

脳ドック受診者の脳 MRI データを用いた脳小血管障害の
臨床的意義を探索する縦断的研究

研究計画書

研究代表者

関西医科大学 神経内科学講座
薬師寺祐介

作成年月日：2023年3月14日 （第2.1版）

1. 研究の概要

世界に類を見ない超高齢化社会となった我が国において、要介護の原因疾患の代表である脳卒中や認知症の予防は重大な課題である。本邦には脳ドックという独自の脳健診システムがあるが、これらの疾患の診断に大きく関わる脳 MRI 上の早期変化を見出すことは、個別の予防介入戦略を構築する上で有効な手段である。

微小脳出血 (Cerebral microbleeds:CMBs) は、脳細動脈障害により進展する脳小血管病の代表的なバイオマーカーと認知されてきている¹。これまでの横断的研究において、CMBs は、脳卒中や認知症患者に多く見られることがわかっている^{1,2}。海外の縦断的研究において、CMBs はその後の脳卒中再発や認知症発症に関連するようであるが³⁻⁵、本邦の健常人における CMBs やその付随病変が将来の脳卒中発症や認知症発症に関連するかについての報告は僅かである⁶。

我々は 2006 年より鹿島市の医療機関 (祐愛会 織田病院) の協力のもと、1789 名の脳ドック受診者 (脳卒中・認知症未発症者) を対象として、脳 MRI 研究を行った。同研究では、脳 MRI 上の CMBs と認知機能の関連を中心に計 8 件の横断的な観察研究結果を原著論文として示すことができた⁷⁻¹⁴。元来、脳卒中、虚血性心疾患、認知症発症をアウトカムとした縦断的研究も行う予定であったが、設定していた 5 年間の追跡期間では、解析に十分なアウトカム発生数が得られなかった (特に認知症)。

今回、さらなる追跡期間を延長や追跡手法を追加することで、CMBs 単独や他の脳小血管病画像所見も含めた包括的評価法 (total small vessel disease score¹⁴) が、将来の脳卒中・心血管疾患、認知症発症を予見しうるかを検証可能な縦断的研究を完遂させたい。また近年発達してきた人工知能を用いた MRI 画像病変自動判定システム (MICCS: Medical Imaging Cloud Communication and Knowledge System, AINNAR system: A system of Artificial Intelligence using Neural Network Architecture for Radiology: 詳細は別紙 5 参照) を用いた検討も加えたい。

2. 研究の背景と目的

(1) 背景

脳 MRI で検出される CMBs は、出血病変の検出力に富む MRI 撮像法 (T2*強調画像や SWI) で、10mm 以下の円形低吸収病変と定義され(1)、病理学的には高血圧や脳アミロイド血管症により破綻した細動脈から赤血球が漏出したものと考えられている。MRI 上のラクナ病変、白質病変、血管周囲腔拡大、脳萎縮も CMBs 同様に細動脈障害を反映し、脳卒中や認知症発症に関連すると考えられている。脳卒中や認知症発症の予防医学的な観点から、これらの MRI 病変を一定以上有するものを脳卒中や認知症の前段階を示すものとして「脳小血管病」と呼ぶようにもなっている。我々は、脳ドック患者の横断的研究で、健常人における CMBs, ラクナ病変、白質病変、血管周囲腔拡大、脳萎縮の臨床的意義を示してきた。これらの所見に関する健常者での縦断的研究は少なく、我々の保有するデータを縦断的研究に拡大利用していくことは、脳卒中・認知症予防法構築に有用と思われる。

(2) 目的

今回、我々は既にベースライン時にデータ取得、研究利用の同意を得ている 1789 名に対し、さらなる追跡調査を追加することで以下の仮説を検証する。

- ① 脳小血管病の画像マーカー (CMBs, 大脳白質病変, ラクナ梗塞, 血管周囲腔: いずれもベースラインデータでは既に読影がなされている) は、将来の脳卒中・虚血性心疾患イベント発生の予見因子である。
- ② 脳小血管病の画像マーカーは将来の認知症発症の予見因子である。
- ③ 脳小血管病の画像マーカーの変化 (数や面積の増大) は、脳卒中・虚血性心疾患イベント、認知機能低下に関連する。
- ④ ①-③で得られる画像所見 (ベースラインの数・面積の程度、経時的な数・面積の増大) を変数として組み込むと、脳卒中・心血管疾患、認知症発症の良好予測モデルを開発ができる。

3. 研究の方法・計画

(1) 研究期間

2018 年 3 月 (倫理委委員会承認後) から 2028 年 3 月末日まで行われる予定。
本研究期間設定の根拠・理由を別紙 2 に示す。

(2) 主な研究の場所・研究実施体制

関西医科大学 神経内科学講座：

研究代表者 薬師寺祐介(教授)

研究者協力者 國枝武伸(講師)、中村正孝(講師)、銅山達哉(助教)

技術補助員 島田佳子(実験補助員)

事務 加藤美紀子(医局秘書)

《連絡先》

〒573-1010 大阪府枚方市新町2丁目5番1号

関西医科大学 神経内科学講座 医局 072-804-2540 薬師寺祐介

佐賀大学医学部内科学講座 脳神経内科

研究協力者 江里口誠(講師)

研究責任者 鈴山耕平(助教)

研究協力者 井手俊宏(助教)

技術補助員 香月美子(リサーチナース)

事務 藤井海葵(医局秘書)

《連絡先》

〒849-8501 佐賀市鍋島5-1-1

佐賀大学医学部内科学講座 脳神経内科学講座 医局
0951-31-6511(代) 鈴山耕平

(3) 研究の対象

我々の先行の脳ドック研究で同意を既に得ている成人1789名(鹿島市祐愛会織田病院で脳ドックを受診したもの：平均59歳、男性45%：最終登録は2011年11月末日)。

(4) 方法

研究デザイン：多施設、前向き、非介入、観察研究

評価項目：既にベースラインデータ（脳MRI, 疫学情報, 生活習慣病, 嗜好歴, 教育歴, 認知機能評価）は既に得ている。

評価項目で追加するのは下記2種のアンケート、及び他機関の協力によるコンピュータによる画像評価結果である。

- 1) 年次アンケート調査(別紙3): 生存の有無、脳卒中イベント（脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳出血、くも膜下出血）の有無、虚血性心疾患イベント（血管内治療もしくは手術を要した狭心症・心筋梗塞）。
- 2) 認知症に関するアンケート調査（別紙4）：ベースライン（脳ドック研究参加時）から10-15年のうち、一回のみ1)の年次アンケートとともに行う。アンケート内容は受診者の家族から得られるもので、26の質問からなるInformant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE)¹⁵を用いて行う。
- 3) コンピューターソフトを用いた画像評価：学外の協力施設に画像データを送ることでコンピューターソフトを用いた病変評価（病変数、体積）を行う。

本研究において現在協力体制が整備されている施設、担当者、解析内容を別紙5に示す。施設やコンピュータ解析内容の追加・変更等があれば、随時各施設の倫理委員会に報告し、審査を受ける。

主要アウトカム：以下を挙げる。

- ・全死亡
- ・脳卒中イベント発症
- ・虚血性心疾患イベント発症
- ・認知症発症

副次アウトカム：以下をあげる。

- ・ 脳出血
- ・ 脳梗塞

- ・ 非動脈瘤性くも膜下出血
- ・ 脳卒中死
- ・ 心血管死

統計解析： 目的とする説明因子（CMBsの有無、分布別、total small vessel scoreの点数、コンピューターで算出した画像所見）により分類したグループ間において、各予後に対して Kaplan-Meier 法で未発症率を比較する。また Cox 回帰分析で各予後に対する各説明因子のハザード比を検定する。この調整因子としては、年齢、性別、高血圧とする。

(5) 副作用、危険性及びその対策

すでに同意を得た登録者に対し、アンケート追加を行う調査であり、患者への身体的介入はないため副作用や危険性はない。

(6) 個人情報保護の対策

アンケートには個人を特定できる情報は含まれない。

(7) 対象及び方法などの将来の変更及び追加の可能性

評価項目の追加、期間等必要があれば変更に関して必要な手続きを行う。

(8) 研究費の出所

研究代表者、各施設の研究責任者、研究分担者の獲得研究費（科研費、研究助成金など）、講座費、委任経理金

4. 本研究等によって生じる可能性がある倫理的問題への配慮と対処

本研究はアンケート調査であるが、参加者個々のデータを扱うので説明と同意を得る必要がある。ベースラインの研究に同意を既に得ているものへの追跡期間延長と変更内容について、参加者へ文書郵送（別紙6）により説明がなされ、同封のアンケート返信がなかった場合をもって研究協力継続へ

の拒否の意思を確認する。アンケート返信にて、4) のアウトカムがあったと返答された場合は、医療機関等への問い合わせに関し改めて文書(別紙7)を郵送し承諾得る。

5. 知的所有権に関する事項

本試験から得られるデータおよび知見等の所有、論文および学会での開示する権利は研究代表施設、協力施設に帰属する。

6. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き

1) 佐賀大学で前向きデータ登録時の手続き

各個人の情報(疫学的情報、健診での問診情報、食生活アンケート、認知機能の情報、脳MRIデータ)の研究利用に関して、各個人から文章によるインフォームド・コンセントが取得された。

2) 佐賀大学からの既存情報の提供に関する手続き

佐賀大学から関西医科大学(本研究協力施設)への研究関連資料、匿名化された電子データと画像情報、および対応表(匿名データを個人情報と連結するもの)の提供に関しては、オプトアウト(提供に関する記録の作成、公開、並びに拒否機会の保障)がなされる。オプトアウトの実際は補遺参考資料の内容を佐賀大学医学部のホームページ上に掲載されることで行われる。

7. 研究対象者に生じる負担並びに予側されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

予想される利益

本研究では既存情報を用いて新たな知見を探索する研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

予想される危険と不利益

既存情報を用いる研究であり、本研究に参加することによる負担並びにリスクはない。

8. 個人情報等の取扱い

対象者から同意のもと得られた情報は、本研究の基幹施設（佐賀大学医学部）において、研究対象者とは無関係の番号（研究対象者識別コード）を付して匿名化されている。研究協力施設である関西医科大学へ提供される匿名化された電子データと画像情報、および対応表（匿名データを個人情報と連結するもの）のうち、研究実施においては特定の個人を直ちに判別できる情報（氏名、住所、診療録番号等）は利用しない。また、その管理においては研究対象者識別コードを使用して行う等、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。匿名データを個人情報と連結する対応表（研究対象者識別コードリスト）、研究責任者が厳重に保管するよう監督する。また、研究責任者等が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の情報を使用しない。

9. 情報等の保管及び廃棄の方法

佐賀大学から関西医科大学に送られた研究関連資料、匿名化された電子データと画像情報、および対応表（匿名データを個人情報と連結するもの）は、セキュリティーで保護されたUSB等の記録媒体もしくはクラウドシステム（DropBoxなど）で提供される。これらの提供された情報は「関西医科大学研究活動における不正行為防止規程 第3条第3項」に則り、当該研究の終了について報告された日から10年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から10年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、本学研究責任者の薬師寺祐介の管理下で神経内科学講座の研究室に施錠可能なキャビネット内で保管する。

尚、佐賀大学から関西医科大学に送られた研究関連資料、匿名化された電子データと画像情報は、本学から第三者機関に譲渡されることはない。

10. 研究機関の長への報告内容及び方法

以下の場合に文書にて研究機関の長に報告する。

- 1) 研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合であって研究の継続に影響を与えられらるるものを得た場合

- 2) 研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合
- 3) 研究を終了（中止）した場合
- 4) 研究の進捗状況（年に1回）
- 5) 情報等の保管に関する状況

11. 研究結果の公表

研究者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。また、公表に際し研究対象者の個人情報等を第三者へ漏洩しないものとする。

12. 研究により得られた結果（偶発的所見を含む）等の取扱い

研究対象者の健康等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合、下記の事項を考慮して説明方針を決定する。

- 1) 当該結果等が研究対象者の健康状態等を評価するための情報として、その精度や確実性が十分であるか
- 2) 当該結果等が研究対象者の健康等にとって重要な事実であるか
- 3) 当該結果等の説明が研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼす可能性があるか

13. 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、下記相談窓口にて対応する。

研究責任者 関西医科大学 神経内科学講座 薬師寺祐介
〒573-1010 大阪府枚方市新町2丁目5番1号
神経内科学講座 医局 072-804-2540

14. 参考文献

1. Yakushiji Y. Cerebral microbleeds: detection, associations, and clinical implications. *Front Neurol Neurosci* 2016;37:78-92.
2. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and

- reporting. *Brain* 2007;130:1988-2003.
3. Akoudad S, Portegies ML, Koudstaal PJ, et al. Cerebral Microbleeds Are Associated With an Increased Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2015;132:509-516.
 4. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. *JAMA neurology* 2016;73:934-943.
 5. Charidimou A, Shams S, Romero JR, et al. Clinical significance of cerebral microbleeds on MRI: A comprehensive meta-analysis of risk of intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, mortality, and dementia in cohort studies (v1). *Int J Stroke* 2018;1747493017751931.
 6. Bokura H, Saika R, Yamaguchi T, et al. Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals. *Stroke* 2011;42:1867-1871.
 7. Yakushiji Y, Nishiyama M, Yakushiji S, et al. Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke* 2008;39:3323-3328.
 8. Yakushiji Y, Nanri Y, Hirotsu T, et al. Marked cerebral atrophy is correlated with kidney dysfunction in nondisabled adults. *Hypertens Res* 2010;33:1232-1237.
 9. Yakushiji Y, Noguchi T, Hara M, et al. Distributional impact of brain microbleeds on global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke* 2012;43:1800-1805.
 10. Hara M, Yakushiji Y, Nannri H, et al. Joint effect of hypertension and lifestyle-related risk factors on the risk of brain microbleeds in healthy individuals. *Hypertens Res* 2013;36:789-794.
 11. Yakushiji Y, Charidimou A, Hara M, et al. Topography and associations of perivascular spaces in healthy adults: The Kashima Scan Study. *Neurology* 2014;83:2116-2123.
 12. Yakushiji Y, Horikawa E, Eriguchi M, et al. Norms of the Mini-Mental state Examination for Japanese subjects that underwent comprehensive brain examinations: the Kashima Scan Study. *Intern Med* 2014;53:2447-2453.
 13. Yakushiji Y, Noguchi T, Charidimou A, et al. Basal ganglia cerebral microbleeds and global cognitive function: the Kashima Scan Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*

2015;24:431-439.

14. Yakushiji Y, Charidimou A, Noguchi T, et al. Total Small Vessel Disease Score in Neurologically Healthy Japanese Adults in the Kashima Scan Study. *Intern Med* 2018;57:189-196.
15. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med* 1989;19:1015-1022.