

**原 著**

**脳梗塞各病型における動脈硬化形態  
頸動脈内膜・中膜複合体厚 intima-media thickness  
と脈波伝播速度 pulse wave velocity からの  
定量的解析**

丹羽 潤\* 橋本 祐治\* 原口 浩一\*  
金 相年\*\* 佐藤 正幸\*\* 平方奈津子\*\*  
鈴木 聖子\*\* 中島 滋夫\*\*\*

Morphology of Atherosclerosis in Cerebral Infarction  
- Quantitative Analysis of Carotid Intima-media  
Thickness and Pulse Wave Velocity -

Jun NIWA, Yuji HASHIMOTO, Kohichi HARAGUCHI,  
Sonnen KIN, Masayuki SATOH, Natsuko HIRAKATA,  
Sehko SUZUKI, Shigeo NAKAJIMA

**Key words :** Carotid intima-media thickness  
Pulse wave velocity Cerebral infarction  
Atherosclerosis Quantitative analysis

**はじめに**

脳梗塞の重大な危険因子としては高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 動脈硬化および喫煙などがあげられる。脳梗塞の予防また治療の効果判定のために他の因子と同様に動脈硬化の程度を客観的に捉える必要がある。

近年, 測定機器の進歩により簡便かつ正確で侵襲が少なく, 再現性の高い頸動脈超音波装置による頸動脈内膜・中膜複合体厚 (intima-media thickness: IMT)<sup>1)</sup> の計測と血圧脈波検査装置による上腕 - 足関節間の脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV)<sup>2)</sup> の測定が可能となり, これらは動脈硬化の指標として有用である。

今回, 脳梗塞各病型における IMT と baPWV を測定して, 各病型における動脈硬化形態を定量的に解析したので報告する。

**症例と方法**

対象は市立函館病院 脳外科外来を受診した脳梗塞患者である。脳梗塞は MRI と MRA 所見から米国神経学・脳卒中研究所 (NINDS) 分類に従いアテローム血栓性脳梗塞, 心原性脳塞栓症, ラクナ梗塞に分類した。さらにアテローム血栓性脳梗塞は頸動脈病変 (頸部病変) と脳内主幹動脈病変 (脳内病変) に細分類した。頸動脈 IMT は 2001 年 1 月 1 日から 2002 年 12 月 31 日までの脳梗塞 288 例を対象に計測した。対照群は同時期に施行した脳ドック 182 例である。頸動脈超音波装置は ALOKA 社の Prosound SSD-5500 を使用して, IMT は B モード断層法により総頸動脈分岐部より心臓側の左右計 8 ヶ所で計測し, 最大値と平均値を求めた。一方 baPWV は 2003 年 5 月 1 日から 2003 年 12 月 31 日までの脳梗塞 108 例を対象に測定した。対照群は動脈硬化性疾患の病歴や動脈硬化危険因子がなく正常血圧を呈した約 5700 人の検診患者から得た baPWV 値の性別年代別平均値とした<sup>3)</sup>。装置は日本コーリン株式会社の form®PWV/ABI を使用して, baPWV を計測した。統計解析は解析ソフト SPSS

\*市立函館病院 脳神経外科

\*\*市立函館病院 中央検査部 臨床病理科

\*\*\*中島内科循環器科

v11.0J)を用い、単変量ロジスティック回帰分析と年齢と性別を調整した多変量ロジスティック回帰分析を行い、解析の結果  $p < 0.05$ を有意差ありとした。

**結 果**

1. IMT の定量評価

脳梗塞例288例の内訳はアテローム血栓性脳梗塞160例、心原性脳塞栓症34例、ラクナ梗塞94例である。脳梗塞群の平均年齢は67.9歳であり脳ドック群の59.1歳に比べ高齢であった。また脳梗塞のうち男性の占める割合は67.0%、脳ドックは42.6%であった(表1)。脳梗塞群のIMTの最大値は1.50mmでアテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞は各々1.70mm, 1.43mm, 1.23mmであった。一方脳ドック群は1.04mmであった。脳梗塞群のIMTの平均値は1.01mmであり、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞で各々1.11mm, 0.94mm, 0.88mmであった。脳ドック群は0.79mmであり、脳梗塞のいずれの病型でもIMTは増加していた(表1)。

単変量解析:脳梗塞各病型のIMTの最大値について単変量ロジスティック回帰分析を行った。脳ドック群のオッズ比を1とすると、脳梗塞全体、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症はそれぞれ2.04(95%CI:

1.56 - 2.68,  $p < 0.001$ ), 2.57 (95%CI: 1.70 - 3.89,  $p = 0.005$ ), 1.94 (95% CI: 1.22 - 3.07,  $p = 0.005$ )であり有意差を認めた。一方ラクナ梗塞は1.41(95% CI: 0.97 - 2.05,  $p = 0.97$ )であり有意差は見られなかった(表2)。IMTの平均値は脳梗塞全体は4.65(95%CI: 2.65 - 8.31,  $p < 0.001$ ), アテローム血栓性脳梗塞は4.98(95%CI: 1.93 - 5.12,  $p < 0.001$ )でありいずれも有意に増加していた。一方心原性脳塞栓症は2.27(95%CI: 0.91 - 5.64,  $p = 0.08$ ), ラクナ梗塞は1.69(95% CI: 0.81 - 3.52,  $p = 0.16$ )であり有意差を認めなかった(表2)。

多変量解析:次に年齢と性別を調整して多変量ロジスティック回帰分析を行った。IMTの最大値については脳梗塞全体、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞のオッズ比はそれぞれ2.46 ( $p < 0.001$ ), 3.59 ( $p < 0.001$ ), 1.53 ( $p = 0.17$ ), 1.33 ( $p = 0.27$ )であり、脳梗塞全体とアテローム血栓性脳梗塞に有意差を認めた(表3)。IMTの平均値については脳梗塞全体のオッズ比は4.06 ( $p = 0.003$ ), アテローム血栓性脳梗塞は7.73 ( $p < 0.001$ )といずれも有意に増加していた。しかし心原性脳塞栓症は1.20 ( $p = 0.75$ ), ラクナ梗塞は1.13 ( $p = 0.81$ )といずれも有意差を認めなかった。

**表1 脳梗塞各病型 (IMT 計測症例) の患者背景**

	脳ドック群	脳 梗 塞 群	アテローム 血栓性脳梗塞	頸 部 病 変	脳 内 病 変	心原性脳塞栓症	ラクナ梗塞
症例数	182例	288例	160例	103例	57例	34例	94例
年齢(歳)	59.1±10.3	67.9±7.42	68.7±6.94	69.3±6.90	67.7±6.90	67.1±9.65	66.8±7.15
性別(男%)	46.2	67.0	74.4	78.6	66.7	76.5	51.1
最大値(mm)	1.04±0.48	1.50±0.88	1.70±0.97	1.99±1.16	1.26±0.48	1.43±0.84	1.23±0.67
平均値(mm)	0.79±0.30	1.01±0.38	1.12±0.44	1.23±0.50	0.93±0.27	0.94±0.27	0.88±0.27

**表2 脳梗塞各病型の頸動脈硬化形態 (IMT) 単変量ロジスティック回帰分析**

	脳 梗 塞 群	アテローム 血栓性脳梗塞	頸 部 病 変	脳 内 病 変	心原性脳塞栓症	ラクナ梗塞
	p 値, Exp( ) (95%CI)	p 値, Exp( ) (95%CI)	p 値, Exp( ) (95%CI)	p 値, Exp( ) (95%CI)	p 値, Exp( ) (95%CI)	p 値, Exp( ) (95%CI)
IMT 最大値	<0.001, 2.04 (1.56 - 2.68)	0.005, 2.57 (1.70 - 3.89)	<0.001, 3.27 (2.30 - 4.66)	0.04, 1.59 (1.00 - 2.52)	0.005, 1.94 (1.22 - 3.07)	0.07, 1.41 (0.97 - 2.05)
IMT 平均値	<0.001, 4.65 (2.65 - 8.31)	<0.001, 4.98 (1.93 - 5.12)	<0.001, 11.1 (5.33 - 22.9)	0.04, 2.38 (1.02 - 5.58)	0.08, 2.27 (0.91 - 5.64)	0.16, 1.69 (0.81 - 3.52)

**表3 脳梗塞各病型の頸動脈硬化形態 (IMT)**  
年齢・性別調整多変量ロジスティック回帰分析

	脳梗塞群	アテローム血拴性脳梗塞	頸部病変	脳内病変	心原性脳塞栓症	ラクナ梗塞
	p 値, Exp( ) (95%CI)	p 値, Exp( ) (95%CI)	p 値, Exp( ) (95%CI)	p 値, Exp( ) (95%CI)	p 値, Exp( ) (95%CI)	p 値, Exp( ) (95%CI)
IMT 最大値	<0.001, 2.46 (1.52 - 3.97)	<0.001, 3.59 (2.05 - 6.23)	<0.001, 5.36 (2.81 - 10.2)	0.47, 1.27 (0.06 - 2.44)	0.17, 1.53 (0.34 - 2.80)	0.27, 1.33 (0.80 - 2.20)
IMT 平均値	0.003, 4.06 (1.62 - 0.20)	<0.001, 7.73 (2.68 - 22.3)	<0.001, 16.5 (4.77 - 57.0)	0.79, 1.17 (0.39 - 3.46)	0.75, 1.20 (0.40 - 3.66)	0.81, 1.13 (0.42 - 3.02)

アテローム血拴性脳梗塞の頸部病変と脳内病変に細分類して検討すると、単変量解析では頸部病変のIMT 最大値のオッズ比は3.27 (p < 0.001), 平均値は11.1 (p < 0.001)であった。脳内病変についてもIMT 最大値1.59 (p = 0.05), 平均値2.38 (p = 0.04)といずれも有意差を認めた(表2)。一方多変量解析では頸部病変のIMT 最大値は5.36 (p < 0.001), 平均値は16.5 (p < 0.001)であり有意差を認めたが、脳内病変のIMT 最大値は1.27 (p = 0.47), 平均値は1.17 (p = 0.79)といずれも有意差はなかった(表3)。

2. PWV の定量評価

PWV を施行した脳梗塞例は118例である。内訳はアテローム血拴性脳梗塞の頸部病変30例, アテローム血拴性脳梗塞の脳内病変33例, ラクナ梗塞45例である。各群の平均年齢はそれぞれ68.5歳, 67.5歳, 65.8歳であった(表4)。頸部病変, 脳内病変, ラクナ梗塞のbaPWV の平均値は各々1814cm/s, 1682cm/s, 1642cm/sであった(表4)。算出した基準値は各々1464cm/s, 1455cm/s, 1423cm/sであった(表4)。

**表4 脳梗塞各病型( baPWV 計測症例) の患者背景**

	アテローム血拴性 頸部病変	アテローム血拴性 脳内病変	ラクナ梗塞
症例数	30例	33例	45例
年齢(歳)	68.5 ± 7.71	67.5 ± 9.45	65.8 ± 6.64
baPWV(cm/s)	1815 ± 400	1683 ± 203	1642 ± 234
PWV 基準値	1464 ± 116	1455 ± 124	1423 ± 94.5

**表5 脳梗塞各病型の動脈硬化形態 (ba PWV)**  
年齢・性別調整多変量ロジスティック回帰分析

	アテローム血拴性 頸部病変	アテローム血拴性 脳内病変	ラクナ梗塞
	p 値, Exp( ) (95%CI)	p 値, Exp( ) (95%CI)	p 値, Exp( ) (95%CI)
PWV	<0.001, 1.02 (1.01 - 1.02)	<0.001, 1.03 (1.02 - 31.04)	<0.001, 1.02 (1.01 - 1.02)

多変量解析: 次に年齢と性別を調整して多変量ロジスティック回帰分析を行った。頸部病変, 脳内病変, ラクナ梗塞のオッズ比はそれぞれ1.02 (p < 0.001), 1.03 (p < 0.001), 1.02 (p < 0.001)であった(表5)。

**考 察**

1. IMT による動脈硬化形態の定量

頸動脈内膜 - 中膜複合体厚 (intima-media thickness) の変化は、動脈硬化の進行指標として重要である。1960年代に剖検例で検討した International atherosclerosis project は大動脈, 冠動脈, 頸動脈の順で動脈硬化が進展すると報告している。最近, 頸動脈 IMT の増加と冠動脈造影による冠動脈狭窄に有意な関係があること, また IMT は冠動脈同様に全身の動脈硬化を反映する指標であると考えられている<sup>4)</sup>。IMT の計測部位と方法に関しては報告者により様々であるが, 総頸動脈の方が内頸動脈に比べ描出能が優れており, しかも計測が容易であり複数方向から描出すると再現性が高いと言われている。そこで我々は脳梗塞の各病型で総頸動脈分岐部より心臓側の左右計8ヶ所のIMT を計測し, 最大値と平均値を求め, それらを頸動脈硬化の形態とみなした。

2. 脳梗塞各病型と IMT

総頸動脈 IMT は DM に次ぎ心筋梗塞, 脳梗塞を発症させる危険因子のひとつで, 年齢, 性別, 喫煙, 血圧, LDL コレステロールよりも強い相関があると報告されている<sup>5)</sup>。それによると IMT が0.87mm 以下の群では心筋梗塞または脳梗塞の発症率が9.2人/1000人・年であるのに対して1.18mm 以上の群では発症率が36.5人/1000人・年と危険率が約4倍になる。また IMT が0.1mm 増加すると, 心筋梗塞の発症を11%増加させるとの報告もある<sup>4)</sup>。以上の事実より脳梗塞が IMT の増加と有意な関連性があることは明らかである<sup>6)</sup>。Touboul et al は脳梗塞のうちアテローム血拴

性脳梗塞群, 心原性脳塞栓症群, ラクナ梗塞群の各病型はいずれも対照群と比較してIMTが増加していたと報告している<sup>7)</sup>。つまり脳梗塞は病型にかかわらず動脈硬化と関連があるとしている。しかしCupini et al. は非ラクナ梗塞と対照群のIMT平均値には有意差を認めたと, ラクナ梗塞と対照群には有意差がなく, ラクナ梗塞と動脈硬化は直接関係がないと示唆している<sup>8)</sup>。丹羽らも同様にアテローム血栓性脳梗塞ではIMT最大値と平均値は有意に増加していたが, ラクナ梗塞においてIMT値は対照群と有意差はなかったと報告している<sup>9)</sup>。

### 3. IMT 値の評価

今回脳梗塞各病型における動脈硬化形態を定量的に評価し, その結果アテローム血栓性脳梗塞では頸動脈IMTが脳ドック症例に比較して有意に増加していた。一方心原性脳塞栓症とラクナ梗塞はいずれも有意差を認めなかった。以上からアテローム血栓性脳梗塞が動脈硬化と関わりがあることが示唆された。さらにアテローム血栓性脳梗塞を頸部病変と脳血管病変に分けて検討すると頸部病変のみで頸動脈IMTの最大値と平均値が有意に増加していることが明らかにされた。以上の結果より頸部アテローム病変のみが動脈硬化と関係があることが示唆された。一方, アテローム血栓性脳梗塞の脳内病変, 心原性脳塞栓症およびラクナ梗塞は動脈硬化と直接関係がないと考えられた。

### 4. PWV と動脈硬化

前述の頸動脈超音波装置によるIMT測定と同様に, 簡便で再現性が高く動脈硬化を定量的に評価できるもうひとつの手段として脈波伝播速度がある。心臓が拍動して血液を大動脈に拍出する時に心臓からの衝撃が波動として末梢に伝わる。この波動を脈派といい, 脈波が動脈を伝わる速度を脈波伝播速度と呼んでいる。一般に動脈壁を伝播する波動は, その管の弾性率(Young率)が高いほど, 内腔が狭いほど, 壁が厚いほど, また中を満たす液体の密度が低いほど速くなる。従って動脈硬化が進行すると, 動脈の伸展性が失われてPWVが速くなる。このように動脈硬化による壁厚の増加と内腔の狭小化はPWVを速くするが, 病理学的研究からも, 動脈硬化が進展しているほどPWV値が大きいことが実証されているので, PWVは動脈硬化の程度を推定する指標の1つとなる。

### 5. PWV の測定法と基準値

これまでPWVは頸動脈 大腿動脈間の脈波による大動脈PWVを測定したが, 手技が複雑で血圧を同時

に測定できないことなどの理由から現在ではあまり普及していない。baPWVは近年開発された方法で両上腕と両足関節に血圧測定カフを巻き, 四肢血圧測定に引き続いて, 低圧で巻いたカフ内の容積脈波から上腕足関節間のPWVを測定する方法である。その簡便さから急速に普及し, 大動脈PWVとも良好な相関性が得られており, 有用性が期待されている<sup>2)</sup>。臨床応用における重要な要素として, 基準値の設定が上げられる。しかしPWVは年齢・血圧・性別の影響を受けるために普遍的な正常値を設定することは困難である。そのため現時点では健常者のPWV値を年代別・性別に集積し, 基準値とみなす方法がとられている<sup>2,3)</sup>。

今回, 2001年新井らが報告した検診受診者で動脈硬化性疾患の病歴や動脈硬化危険因子がなく正常血圧だった5700人から得たbaPWV値の性別年代別平均値から基準値を算出し対照群として<sup>3)</sup>, 脳梗塞群と比較検討した。

### 6. PWV 値の評価

今回form<sup>®</sup>PWV/ABIを使用して, 脳梗塞各病型における動脈硬化形態を定量的に評価した。その結果アテローム血栓性脳梗塞の頸部病変, 脳内病変およびラクナ梗塞のいずれも対照群と比較してbaPWVが有意に増加していた。これらの結果は先の頸動脈IMTの定量評価とは異なるものであった。これまで脳血管障害におけるPWVの検討はあるが, 脳梗塞の各病型についての報告はなく, 詳細は不明である<sup>10)</sup>。

### 7. 2つの定量的動脈硬化の比較検討

今回2つの手法により脳梗塞各病型における動脈硬化の定量評価を行った。その結果アテローム血栓性脳梗塞の頸部病変ではいずれの手段でも対照群に比較して動脈硬化の程度は有意に増加していた。しかしアテローム血栓症の脳内病変とラクナ梗塞ではbaPWVは対照群と比較して増加していたが, 頸動脈IMTで有意差は見られなかった。両者は動脈硬化との関係が少ないと示唆された。

IMTは血管壁そのものすなわち形態を定量的に評価しているのに対して, baPWVはその原理から血管壁のみならず弾性率, 内腔, 流れる液体の密度など種々の要素が関与しており, 多因子を定量的に評価している。従って両者から得られた数値を単純には比較検討出来ない。またPWVは年齢・性別のみならず血圧にも大きく影響されるので分析の際にこの因子も加味すべきであったかもしれない。

### ま と め

脳梗塞各病型における頸動脈 IMT と baPWV を測定して、各病型における動脈硬化形態を定量的に解析した。アテローム血栓性脳梗塞の頸部病変のみで IMT の最大値と平均値が増加していた。一方アテローム血栓性脳梗塞の頸部病変、脳内病変およびラクナ梗塞いずれもでも baPWV は増加していた。

### 文 献

- 1) 山下晃平, 藤代健太郎, 安部信行: 頸動脈超音波検査による脳動脈硬化評価. 医学検査, 2003; 52: 1133-1139.
- 2) 西沢良記, 山科 章, 庄司哲雄, 他: 動脈硬化診断のための PWV, 西沢良記, 山科 章, 庄司哲雄, 松尾 汎編, PWV による動脈硬化早期診断 - 早期診断への非侵襲的アプローチ -, 協和企画, 東京, 2002, p20-27.
- 3) 新井富夫, 小路 裕, 津田秀一, 他: 簡便な動脈硬化の診断法 - 脈波伝播速度の臨床応用④ - Mebio, 2001; 18: 135-139.
- 4) Salonen JT, Salonen R: Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. Circulation, 1993; 87 (suppl. ): -56- -65.
- 5) O, Leary DH, Polak J, Kronmal RA, et al.: Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. N Engl J Med, 1999; 340: 14-22.
- 6) Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al.: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. Circulation, 1997; 96: 1432-1437.
- 7) Touboul PJ, Elbaz A, Koller C, et al.: Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction. Circulation, 2000; 102: 313-318.
- 8) Cupini LM, Pasqualetti P, Diomedes W, et al.: Carotid artery intima-media thickness and lacunar versus nonlacunar infarcts. Stroke, 2002; 33: 689-694.
- 9) 丹羽 潤, 今泉俊雄, 橋本祐治, 他: 脳梗塞各病型における動脈硬化形態の定量評価と危険因子. 道南医学誌, 2000; 38: 250-253.
- 10) 藤井健太郎: 脳血管障害, 小澤利男, 増田善昭編, 脈波速度. メディカルビュー社, 東京, 2002, p72-76.