

表4 重回帰分析(dMax-IMT)

Parameter	Multivariate regression analysis			
	Univariate correlation coefficient	p value	Partial correlation coefficient	p value
Gender (M/F)	0.000	0.996		
Age (yr)	0.032	0.625		
Duration of DM (yr)	0.049	0.594		
BMI (kg/m ²)	0.003	0.848		
HbA _{1c} (%)	0.097	0.188		
T-Chol (mmol/L)	-0.043	0.588		
TG (mmol/L)	-0.037	0.498		
HDL-Chol (mmol/L)	-0.054	0.375		
sBP (mmHg)	0.075	0.358	-0.1290	0.108
dBP (mmHg)	0.011	0.851		
Initial-IMT (mm)	-0.157	0.036	-0.1592	0.035
Glibenclamide	0.089	0.288	0.1330	0.083
Gliclazide	-0.089	0.288		
Metformin	-0.128	0.081	-0.1580	0.041

脂質、血圧のコントロールとは独立して、メトホルミン投与がIMTの進展を抑制することを示した。

近年、食後の血糖や脂質のコントロール状態が動脈硬化の進展に影響するとの報告が相次いでいる。今回は検討していないが、メトホルミン投与群では食後の高血糖や脂質プロファイルの有意な改善があったかもしれない。加えてメトホルミンには、これら古典的危険因子の改善を介さない動脈硬化進展抑制作用があるとの報告がある。例えば、メトホルミンはインスリン抵抗性を改善させるが、インスリン抵抗性そのものが動脈硬化の危険因子であると考えられるので、血糖コントロールや脂質プロファイルの改善を介さずに動脈硬化進展を抑制する可能性はある。またメトホルミンには、動脈硬化促進作用があると考えられるPAI-1 (plasminogen-activator inhibitor type 1)¹¹⁾や methylglyoxal¹²⁾の血中レベルを低下させる作用があるとの報告もある。

今後、メトホルミンのもつ抗動脈硬化作用の機序のさらなる解明が望まれる。また、本研究で得られた結果は、より多数例を対象としたrandomized Case-Control studyなどにより検証する必要があると思われる。



献

1) Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood glucose control with metformin on

complication in overnight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352 : 854-865, 1998

- 2) Kawamori, R., Yamasaki, Y., Matsushima, H. et al. : Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. *Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries*. *Diabetes Care* 15 : 1290-1294, 1992
- 3) O'Leary, D. H., Polak, J. F., Kronmal, R. A. et al. : Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 23 : 1752-1760, 1992
- 4) Bots, M. L., Hoes, A. W., Koudstaal, P. J. et al. : Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. *Circulation* 96 : 1432-1437, 1997
- 5) Yamasaki, Y., Kodama, M., Nishizawa, H. et al. : Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects : predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 23 : 1310-1315, 2000
- 6) Bailey, C. J. and Turner, R. C. : Metformin. *N. Engl. J. Med.* 334 : 574-579, 1996
- 7) Jeppesen, J., Zhou, M. Y., Chen, Y. D. et al. : Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. *Diabetes Care* 17 : 1093-1099, 1994
- 8) DeFronzo, R. A. and Goodman, A. M. : Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 333 : 541-549, 1995
- 9) DeFronzo, R. A., Barzilai, N. and Simonson, D. C. : Mechanism of metformin action in obese and lean non-insulin-dependent diabetic subjects. *J. Clin. Endocri-*

- Diabetes Care 73 : 1294-1301, 1991
- 10) Reaven, G. M., Johnston, P., Hollenbeck, C. B. et al. : Combined metformin-sulfonylurea treatment of patients with noninsulin-dependent diabetes in fair to poor glycemic control. J. Clin. Endocrinol. Metab. 74 : 1020-1026, 1992
- 11) Nagi, D. K. and Yudkin, J. S. : Effects of metformin on insulin resistance, risk factor for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects : a study of two ethnic groups. Diabetes Care 16 : 621-629, 1993
- 12) Beisswenger, P., Howell, S., Touchette, A. et al. : Metformin reduces systemic methylglyoxal levels in NIDDM. Diabetes 46(Suppl. 1) : 74A(abstr), 1997

動脈硬化病変と超音波検査 (IMT)

山崎 義光

Evaluation of carotid artery lesion by echography

Yoshimitsu Yamasaki

Department of Internal Medicine and Therapeutics,
Osaka University Graduate School of Medicine

Abstract

The recent advance of the carotid artery echotomography indicates the intima media thickness (IMT) of the carotid artery as one of surrogate endpoints of atherosclerosis in subjects with multiple risk factors, such as hypertension, hyperlipidemia, and diabetes mellitus. IMT is shown to be increased in subjects with hyperlipidemia, type 1 and 2 diabetes mellitus, and other several diseases. Also, increase in IMT is related with the prevalence of cerebral infarction and coronary artery diseases. The carotid artery plaques including soft or calcified plaques were shown to predict appearance of strokes.

Several drugs, such as anti-diabetogenic drugs (insulin-sensitizer, biguanides, and alfa-glucosidase inhibitor), hypotensive drugs (ACEI, Ca-blocker), and anti-platelet drugs were shown to attenuate the progression of IMT. Recently, we have shown that an anti-platelet drug arrested the progression of IMT and significantly reduced appearance of asymptomatic cerebral infarction in subjects with type 2 diabetes.

These data clearly indicate the usefulness of the carotid artery echography in subjects with atherosclerosis and IMT could evaluate the effects of treatment for atherosclerosis.

Key words: IMT, risk factors, drug, plaque

はじめに

超音波検査は、簡便なかつ低侵襲的検査であり、頻回に測定できる利点を有している。従来侵襲的な血管造影法が頻用されていた、各種動脈硬化性疾患にも超音波診断機器を用いる検査が用いられつつあり、種々の病態の把握、治療効果の判定に必要な検査となりつつある。本稿では、頸動脈超音波検査によりみられる動脈硬

化性病変、ことに頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) やプラーク病変などについて、動脈硬化性疾患との関連性、各種治療の効果について新しい知見を中心として詳述したい。

I. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度測定法

本方法は、超音波的に到達可能な頸動脈の肥厚度を計測する無侵襲なかつ定量的計測法である。頸動脈においては、大動脈に動脈硬化病変

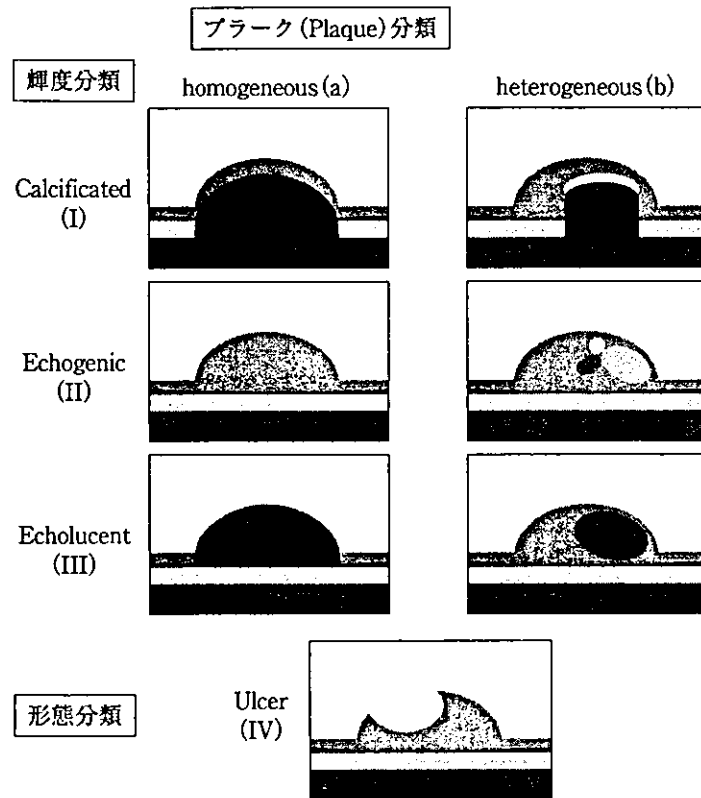


図1 プラーク分類

が出現する時期に一致して出現するといわれている。また、日本人の剖検例の検討で明らかごとく、大動脈では10歳代から早期の動脈硬化病変である脂肪線状などが80%以上の症例にみられる。

超音波断層装置は、7.5 MHz以上の中心周波数のリニア型パルスエコープローブを有するものを使用する。頭蓋外頸動脈は皮下浅層に存在するため、7.5 MHz以上の周波数のものが使用可能で、高解像度(距離分解能 0.1 mm)を得ることができる。

血管壁は、血管内腔側の1層の低エコー輝度部分と、その外の高エコー輝度層の2層構造としてエコー像上解析される。著者らは104例の健常例の観察より、IMTが10歳代より70歳代まで加齢とともにほぼ直線的に増加し、その肥厚度は1.1 mmを超えないことを確認している。健常人のIMTを年齢より次式のごとく求めている。

$$IMT = 0.08 \times \text{Age} + 0.3 \quad (3 < \text{Age} < 80 \text{ yr})^{11}$$

頸動脈動脈硬化の指標として種々の指標が求

められ、いまだ一定の指標が決定されていない。前斜位、側面、後斜位の各縦断像で最大の内膜中膜肥厚度(MaxIMT)を示す部位を中心として中枢側1 cmおよび遠位側1 cmの計3ポイントの平均肥厚度を求める。左右の総頸動脈(common carotid: CC)から頸動脈分岐部、内頸動脈(internal carotid: IC)の3縦断面の皮膚に対する近位壁(near wall)および遠位壁(far wall)の合計12の肥厚度の中、最大値をIMT(AvgIMT)とする。分岐部を基準として15 mmずつ頸動脈を4区画に区分し、各々の部位での1.1 mm以上のプラーク厚の左右頸動脈両方での総和をプラークスコア plaque scoreとする。また、上述の3-4区画の各部位でのプラーク(IMT 1.1 cm以上)の数の総和を plaque number (PN)と呼ぶこともある。収縮期および拡張期の頸動脈の径から頸動脈 stiffness を計測する。

現代、循環器委託研究会議でIMT測定標準化を試みている。すなわち、総頸動脈のfar wallは比較的描出が容易であり、1点のみ測定するときは、総頸動脈far wallの最大肥厚度

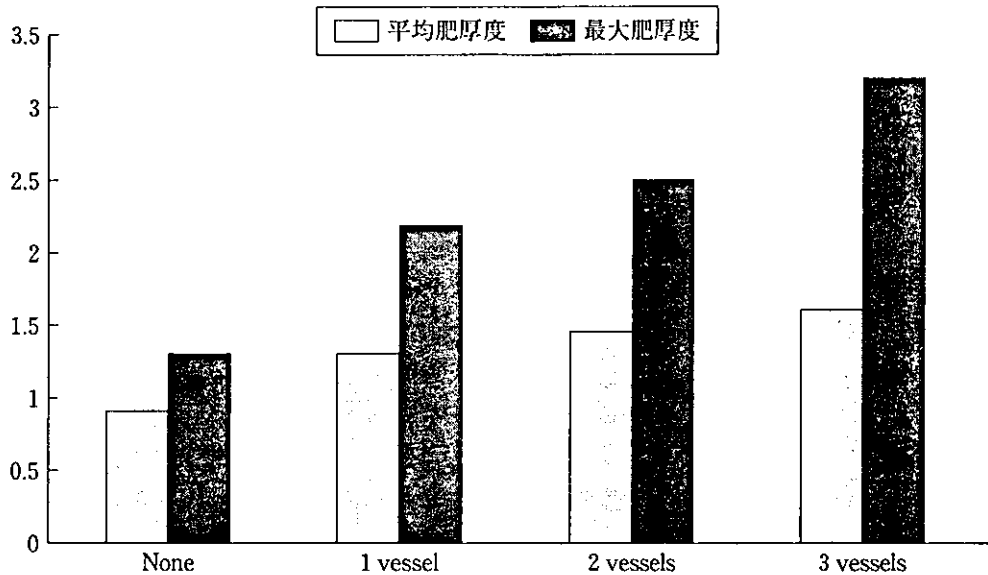


図2 冠動脈病変と頸動脈肥厚度(最大・平均)の相関

を測定する。一般的にプラークなどの病変は、総頸動脈よりも頸動脈分岐部や内頸動脈に認められることが多く、動脈硬化の危険因子が存在する患者では、分岐部-内頸動脈まで、まず短軸像で病変を検索した後に、プラークや高度の肥厚などがみられたら、分岐部、内頸動脈の最大肥厚度を計測し、更なるその病変の組織を以下の分類表により分類することが望ましい。また、日本脳神経超音波学会は、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の計測の指針を報告している(日本脳神経超音波学会 頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会)²⁾。

著者らは測定標準化を目指し高解像度超音波断層装置で得られた静止画像からIMTを計測するソフトウェアを作成、市販している³⁾。また、このソフトウェアを組み込んだ高解像度超音波断層装置を発売している(島津製作所:SDU-2200^{IMT})。測定の手技・計測方法の詳細は、早期動脈硬化研究会のホームページを参照していただきたい(<http://www.imt-ca.com>)。

II. 動脈硬化性疾患とIMT

1. 冠動脈疾患とIMT

病理学的に頸動脈における動脈硬化病変は、最初に動脈硬化病変がみられる大動脈とほぼ同時期に出現するといわれている。動脈硬化病変

が疾患を惹起する冠動脈、脳動脈、大腿動脈などは、頸動脈の動脈硬化病変出現時期に遅れて出現するとされている。

著者らは、2型糖尿病患者で冠動脈硬化性疾患が疑われた患者に冠動脈造影とともにIMTを同時に計測し、冠動脈所見とIMTを対比した。IMTを平均肥厚度ならびにプラークを含んだ最大肥厚度に分けて検討したとき、冠動脈の主要狭窄分枝数と最大肥厚度間に強い相関性を認め、頸動脈のプラーク病変の大きさが冠動脈硬化度に密接に関連することを認めた(図2)。Mitsubishiらは、40人の冠動脈疾患を有する2型糖尿病患者ならびに健常人のIMTを検索し、冠動脈疾患を有する糖尿病患者でIMTが有意に大であり、ことに冠動脈バイパス手術を受けた患者は、受けなかった患者より有意にIMTが大であることを示した⁴⁾。

2. 脳梗塞とIMT

脳梗塞は、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞に大別される。アテローム硬化性脳梗塞ならびにラクナ梗塞は、頸動脈-大脳動脈に潜在する動脈硬化性病変が原因となって発症する可能性が示されている。すなわち、頸動脈のプラーク病変などから剥がれた血栓が大脳動脈やその主要分枝を閉塞させるとアテローム血栓性脳梗塞が、微小血栓が脳穿通枝

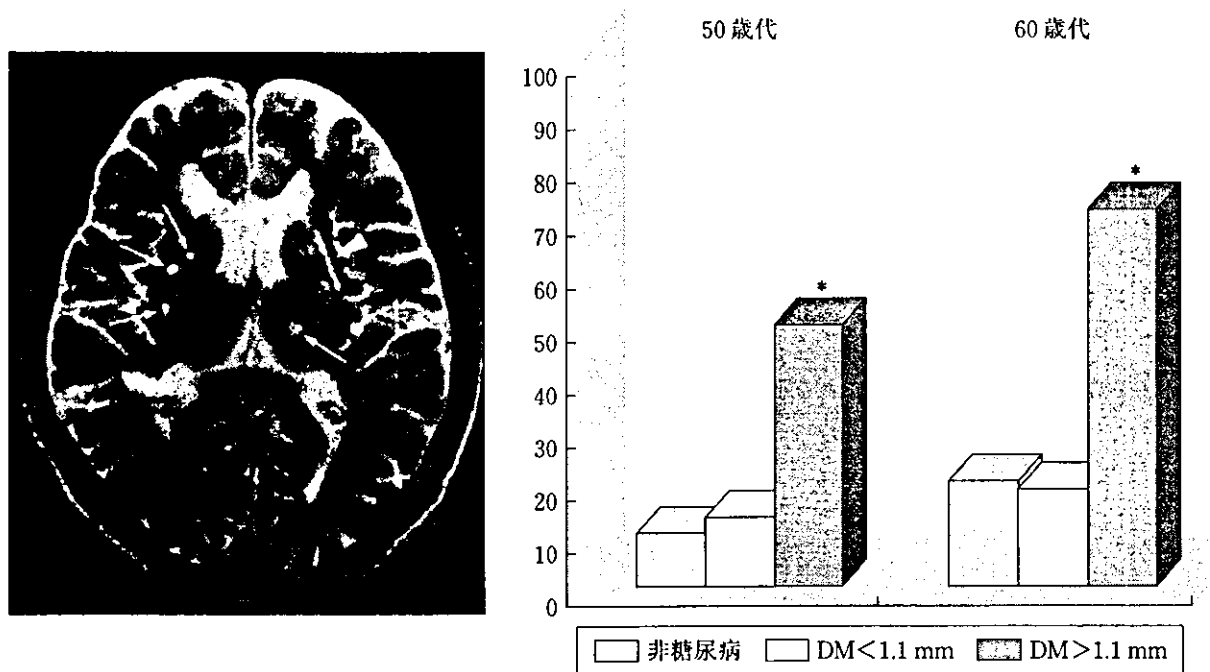


図3 頸動脈肥厚度による無症候性脳梗塞 High Risk 群

動脈を閉塞させるとラクナ梗塞が発症する。したがって、頸動脈病変の指標であるIMTとの関連性が強く示されている。Cupiniらは、脳梗塞のタイプ別とIMTの関連性を検索し、非ラクナ梗塞例の方がラクナ梗塞例に比し有意にIMTが大であることを報告している⁹⁾。

著者らは、50-60歳代の2型糖尿病患者を対象にMRIにより無症候性・有症候性脳梗塞とIMTの関連性を検索した。IMTが1.1mm以上と動脈硬化を頸動脈に認めた糖尿病患者では50歳代で約50%に、60歳代では70%にMRI上脳梗塞を認めた。他方、IMTが1.1mm未満と動脈硬化を頸動脈に認めなかった患者ではMRI上で脳梗塞を認める頻度はほぼ約10%と健常人と同等であり、糖尿病患者においてIMTと脳梗塞との関連性を認めた(図3)。また、2型糖尿病患者においてMRI上の脳梗塞像に及ぼす危険因子を重回帰分析により検索したとき、IMTは収縮期血圧と並んで最も強い危険因子であった⁹⁾。

3. 閉塞性動脈硬化症(ASO)とIMT

下肢末梢動脈の閉塞性動脈硬化症(ASO)は腹部大動脈-大腿動脈に存在する閉塞、狭窄などの動脈硬化病変を基に発症する。池淵らは、

ASOを示した患者のIMTを計測し、ASOの症状を示さなかった2型糖尿病患者と比較し、ASO症例にIMTが有意に大であることを示した⁷⁾。一般的に、ASOとIMTの関連性は、脳梗塞、冠動脈疾患ほど強い相関性は示されていない。この原因として、Kawagishiらが示したごとく、大腿動脈の内膜中膜肥厚度と頸動脈のIMTとの関連性がさほど強くないことが関連しているかもしれない⁸⁾。

4. 動脈硬化性疾患の予知因子としてのIMT

O'Learyらは、高齢者(65歳以上, 5,858人)を対象にIMTを計測し、以後6.2年の心血管イベント発生との関連性を検索し、IMTが高いほど心筋梗塞および脳卒中の発症率が高いことを報告した(図4)⁹⁾。同様の報告がChamblessら¹⁰⁾やHodisら¹¹⁾よりなされている。著者らもIMTの進展と冠動脈疾患発症の関連性を3年間追跡し、観察期間のIMT初期値がOddsが4.89と優れた冠動脈疾患発症の予測因子となり得ることを示した(表1)¹²⁾。Handaらは、1つ以上の動脈硬化危険因子を有する214例を平均16カ月観察し、新規の脳梗塞発症の予測因子として、頸動脈の高度な閉塞と潰瘍病変が重要であることを示した¹³⁾。

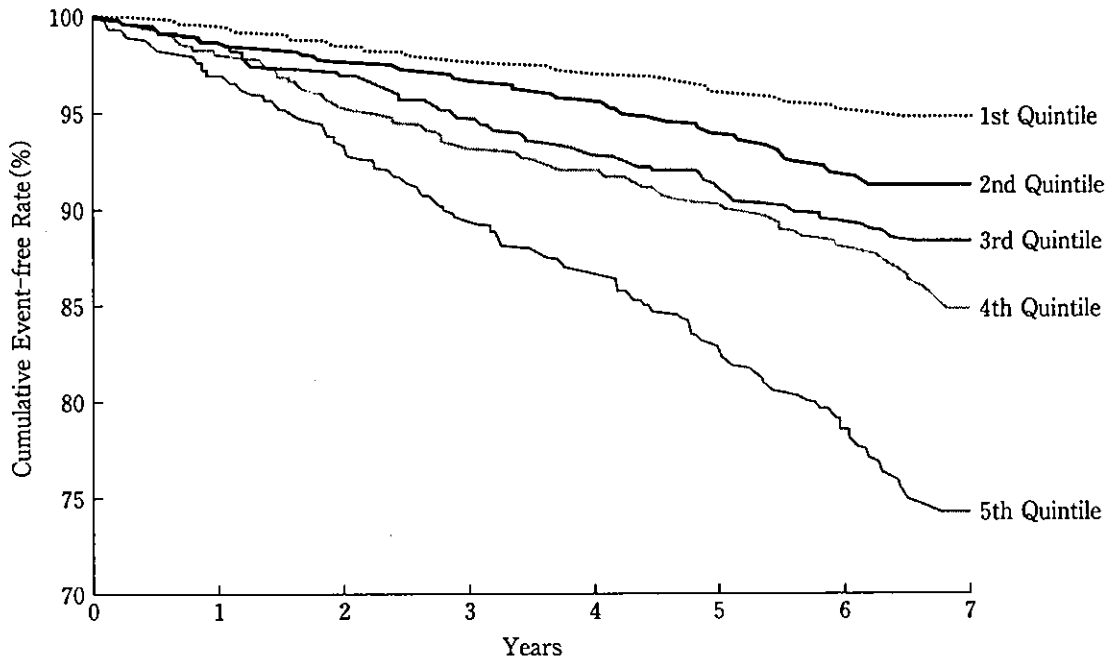


図4 頸動脈肥厚度による高齢者の心血管疾患発生予測

表1 頸動脈肥厚度は2型糖尿病の心イベントを予測する

Risk factors	Odds ratio (95% CI)	
	Unadjusted	Adjusted for Age, Sex, and Other risk factors
Initial IMT	6.05 (2.33-15.7)	4.89 (1.70-14.1)
HDL Chol	0.19 (0.05-0.75)	0.20 (0.05-0.83)

III. 動脈硬化性疾患と頸動脈動脈硬化病変

1. 頸動脈病変と冠動脈疾患との関連性

Salonenらは、家族性高脂血症患者を対象に頸動脈病変のパターン解析を行い、3年間の観察期間中の心血管疾患発症との関連性を検討した(図5)。頸動脈に動脈硬化病変を認めない症例の発症率を1としたとき、単に壁肥厚のみ認めるときはOdds比は2.17、プラークを認めるときは4.16、頸動脈に狭窄を認めるときは6.71と、頸動脈の病変の重症度に従って心血管疾患が発症しやすくなることを認めた¹⁴⁾。また、Polakらは、プラーク病変の性状と脳梗塞発症との関連性を検討し、エコー輝度の低いソフト

プラークや石灰化病変を伴うとき脳梗塞発症率が有意に高くなることを示した¹⁵⁾(図6)。

Katakamiらは、プラーク性状を定量評価し得るIBS(Integrated backscatter)法を用い、IBSが低値を示すプラーク病変を脂質に富むソフトプラークと、IBSが高値を示す線維化が進んだハードプラークに分けた時、IBSが低値を示すプラーク病変を有する症例では、急性冠動脈症候群やアテローム血栓性脳梗塞を発症する率が有意に高いことを明らかにした(図7)¹⁶⁾。

IV. IMTと動脈硬化病変に対する治療効果

高脂血症患者にプラバスタチンを投与した多数の大規模疫学研究で、冠動脈疾患の発症抑制とIMT進展抑制の関連性が検討されている。Regress研究では、冠動脈疾患の再発の抑制とともにIMTの退縮を示したが、冠動脈径の変化とIMTの変化には相関を認めていない¹⁷⁾。他方、PLAC-II研究では、有意なIMTの進展抑制を認めていない¹⁸⁾。他方、冠動脈疾患の既往を有する高血圧患者にアムロジピンを投与し、冠動脈再発率、冠動脈造影、IMTを3年間にわたり検索したPREVENT研究では、IMTの進展抑制とともに、冠動脈の再発抑制を認めたが、冠動

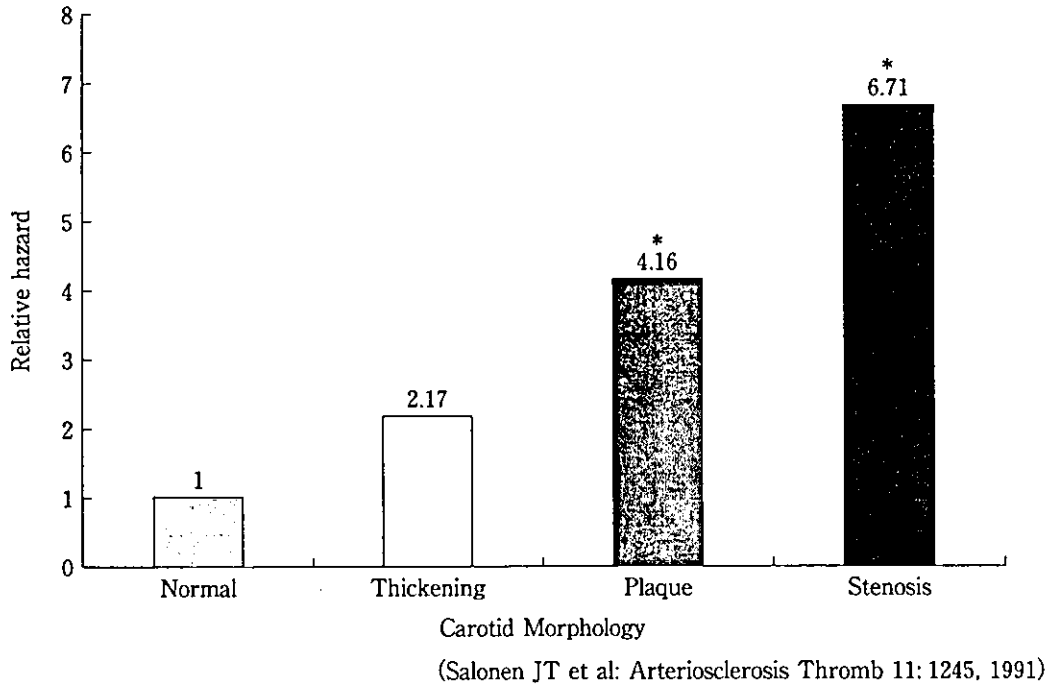


図 5 頸動脈病変と冠動脈疾患の危険率

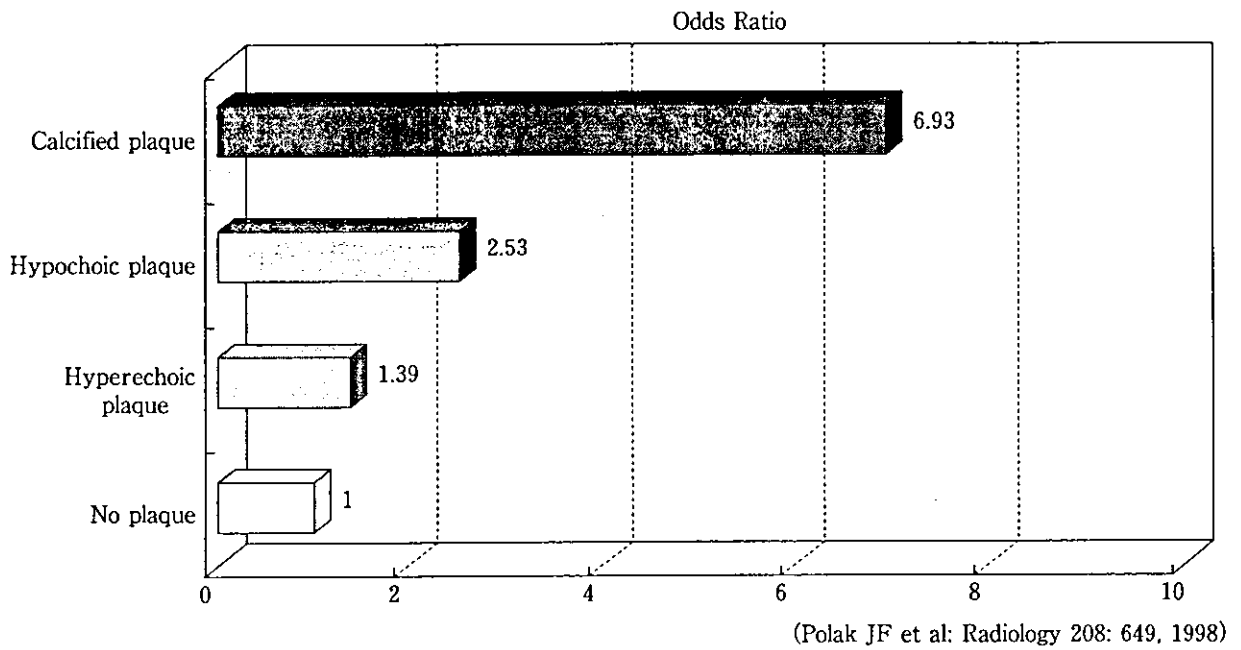


図 6 頸動脈プラークと脳梗塞発症

脈造影による冠動脈狭窄率には改善を認めなかったと報告されている¹⁹⁾。ASAP 研究では、著しい家族性高脂血症患者を対象にアトロバスタチン 80 mg とシンバスタチン 40 mg の総頸動脈-内頸動脈の最大肥厚度に対する効果を検討し

た。両者とも、総頸動脈の MaxIMT では退縮を認めるも、アトロバスタチン投与で内頸動脈の MaxIMT に退縮を報告しており、病変が著しい内頸動脈の壁肥厚にも大量のアトロバスタチン投与が有効であることを示した²⁰⁾ (図 8)。

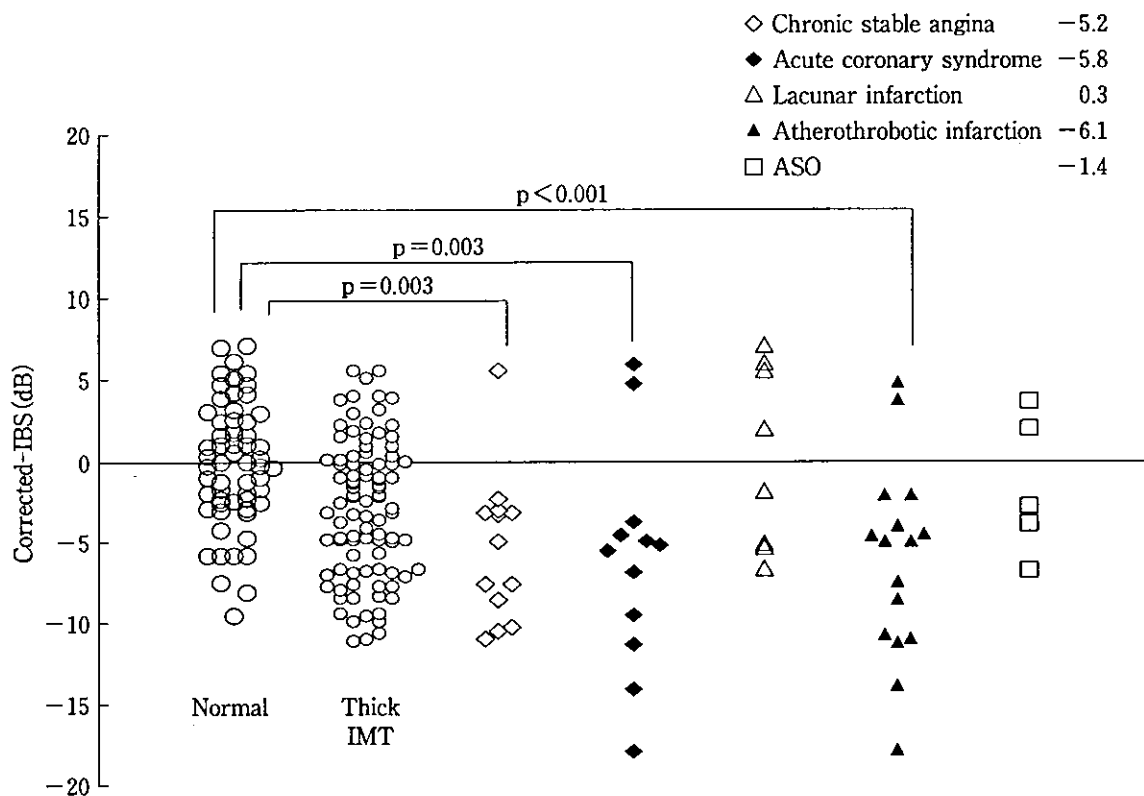


図7 動脈硬化症と補正 IBS 値

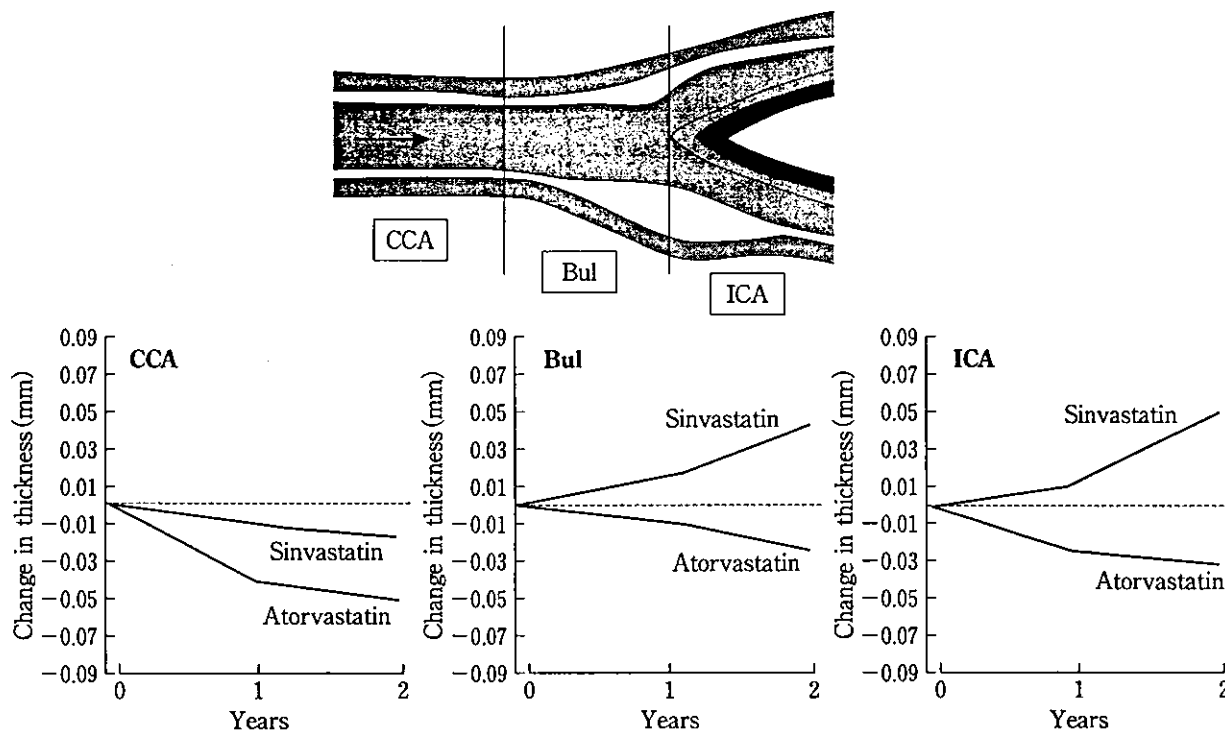


図8 スタチンによる家族性高脂血症の頸動脈肥厚度の改善

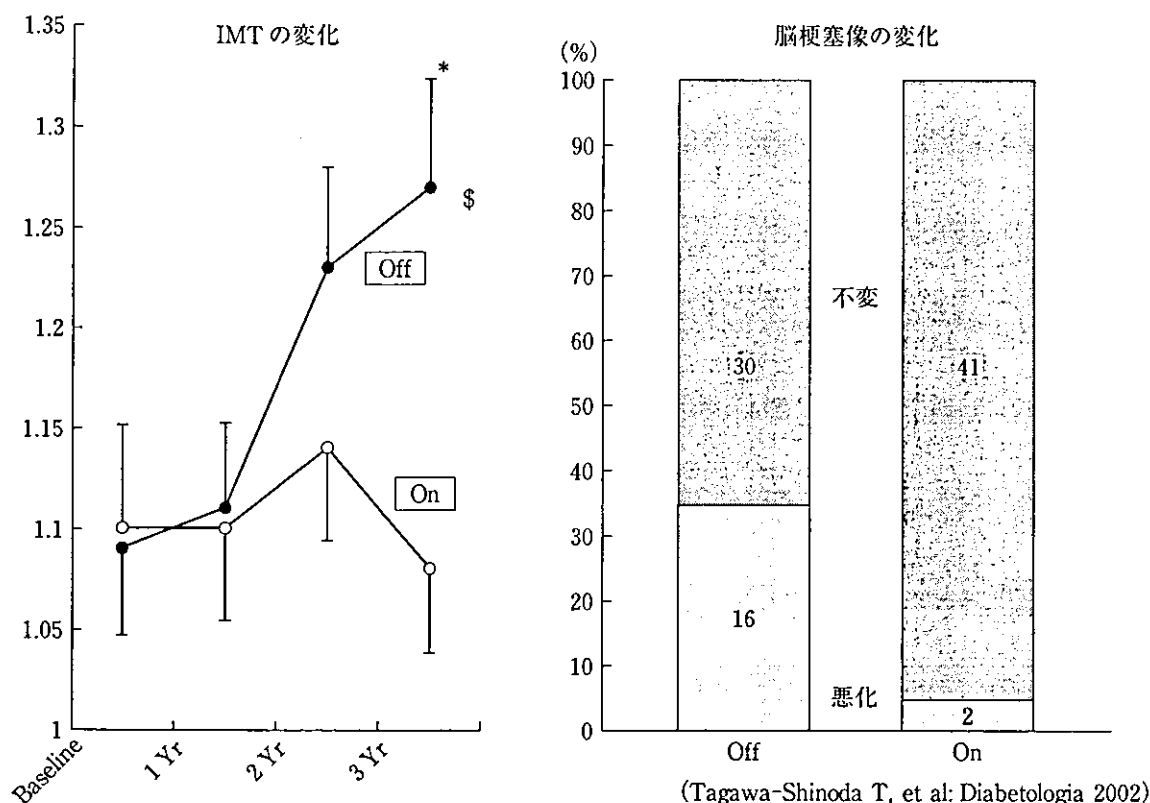


図9 抗血小板薬のIMTと脳梗塞像進展阻止効果

糖尿病患者の冠動脈硬化あるいは脳梗塞の1次予防効果は確立していない。Kodamaらは、2型糖尿病患者を3群に分け、バップアリン少量投与群、チクロピジン投与群、抗血小板剤非投与群に分け、IMTの経年変化を平均3年間経年観察した。その結果、バップアリン、チクロピジン投与群ともIMTの年平均進展率を半減した²¹⁾。また、Shinodaらは、シロスタゾール3年間投与によりIMTの進展を抑制し、かつこの進展抑制と平行し無症候性脳梗塞の発症をほとんど抑えることを報告している⁶⁾(図9)。抗血小板剤の塩酸ザルボグレラートもIMTの進展を有意に抑制し得ることを報告している²²⁾。Co-cozzaらは、TXA2合成酵素阻害作用とTXA2受容体阻害両作用を有するpicotamideの2年間投与が25人の糖尿病患者(66±5歳)の頸動脈のプラーク病変の進展と頸動脈の狭窄化をプラセボ投与群に比し有意に抑制し得たと報告している²³⁾。これらの事実は、抗血小板剤は糖尿病の

頸動脈の肥厚度ならびにプラーク病変に関してその進展を有意に抑制し、動脈硬化性疾患の1次予防法として有効である可能性を明らかにした。

V. 頸動脈動脈硬化病変の課題

以上、早期動脈硬化の定量的指標として頸動脈硬化病変、ことに頸動脈肥厚度(IMT)と動脈硬化性疾患との関連性は明らかとなってきた。しかし、2型糖尿病患者における無症候性・有症候性脳梗塞との密接な関連性以外の急性冠動脈症候群の発症予測性に関しては、いまだ不十分であるといわざるを得ない。現在、頸動脈のプラーク病変の組織学的性状を超音波的に定量評価する試みがなされつつあり、プラークの大きさとその組織性状を同時に解析可能となれば、急性冠動脈症候群やアテローム血栓性脳梗塞発症を予測し得る指標になる。今後の更なる検索が待たれている。

■ 文 献

- 1) Yamasaki Y, et al: Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 43: 634-639, 1994.
- 2) 日本脳神経超音波学会 頸動脈エコー検査ガイドライン委員会: 頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドライン(案). *Neurosonology* 15: 20-33, 2002.
- 3) メディアクロス社 インティマスコープ(<http://www.mediacross.co.jp>)
- 4) Mitsuhashi N, et al: Coronary artery disease and carotid artery intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 25: 1308-1312, 2002.
- 5) Cupini LM, et al: Carotid artery intima-media thickness and lacunar versus nonlacunar infarcts. *Stroke* 33: 689-694, 2002.
- 6) Shinoda-Tagawa T, et al: A phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, prevents the onset of silent brain infarction in Japanese subjects with type II diabetes. *Diabetologia* 45: 188-194, 2002.
- 7) 池淵元祥ほか: NIDDM の大腿および膝窩動脈硬化病変に関する検討—超音波 B モード法による評価—. 糖尿病大血管障害シンポジウム 第六巻 糖尿病大血管障害研究会, p22-p28, 1997.
- 8) Kawagishi T, et al: High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 48: 820-826, 1995.
- 9) O'Leary DH, et al, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 340: 14-22, 1999.
- 10) Chambless LE, et al: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 146: 483-494, 1997.
- 11) Hodis HN, et al: The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 128: 262-269, 1998.
- 12) Yamasaki Y, et al: Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects, Predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 3: 1310-1315, 2000.
- 13) Handa N, et al: Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). *Stroke* 26: 1781-1786, 1995.
- 14) Salonen R, Salonen JT: Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 81: 33-40, 1990.
- 15) Polak JF, et al: Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Cardiovascular Health Study. Radiology* 208: 649-654, 1998.
- 16) Katakami N, et al: Tissue Characterization Identifies Subjects with High Risk of Cardiovascular Diseases. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003. (in press)
- 17) Jukema JW, et al: Effect of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 91: 2528-2540, 1995.
- 18) Crouse JR III, et al: Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 75: 455-459, 1995.
- 19) Pitt B, et al: Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 102: 1503-1510, 2000.
- 20) Smilde TJ, et al: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 357: 577-581, 2001.
- 21) Kodama M, et al: Antiplatelet drugs attenuate progression of carotid intima-media thickness in

- subjects with type 2 diabetes. *Thrombosis Res* 97: 239-245, 2000.
- 22) 山崎義光：糖尿病合併症。循環器領域におけるセロトニン研究の新たな展開(横山光宏監，下川宏明編)，p161-167，メディカルレビュー社，2002.
- 23) Cocozza M, et al: Effects of picotamide, an antithromboxane agent, on carotid atherosclerotic evolution. A two-year, double-blind, placebo-controlled study in diabetic patients. *Stroke* 26: 597-601, 1995.

10. 脳梗塞

B. 急性期の画像診断

f. 超音波(頸部, 経頭蓋ドプラ法)*

● 長束一行**

Key Words : acute cerebral infarction, cervical ultrasonography, transcranial Doppler

波検査の基礎知識とこれらの検査で何がわかるのかについて解説する。

頸部超音波検査

はじめに

非侵襲的でベッドサイドでも簡単に繰り返し検査が可能であることから, 急性期脳梗塞症例の病型, 病態の診断にあたって超音波検査は欠かせない検査となっている。当センターでも脳血管障害の画像診断検査としてはCTにひき続き, ルーチン検査として超音波検査が施行されている。本稿では頸動脈と経頭蓋超音

1. 頸動脈

a. 検査法

プローベは7.5~10MHz程度の高周波のリニアプローベがよく用いられる。超音波診断装置の機能としてはドプラ, カラードプラの機能が必須である。図1に頸動脈の正常像を示す。まずBモードで短軸方向に走査をしてプラークの有無を確認し, カラードプラ像でもう一度走査し

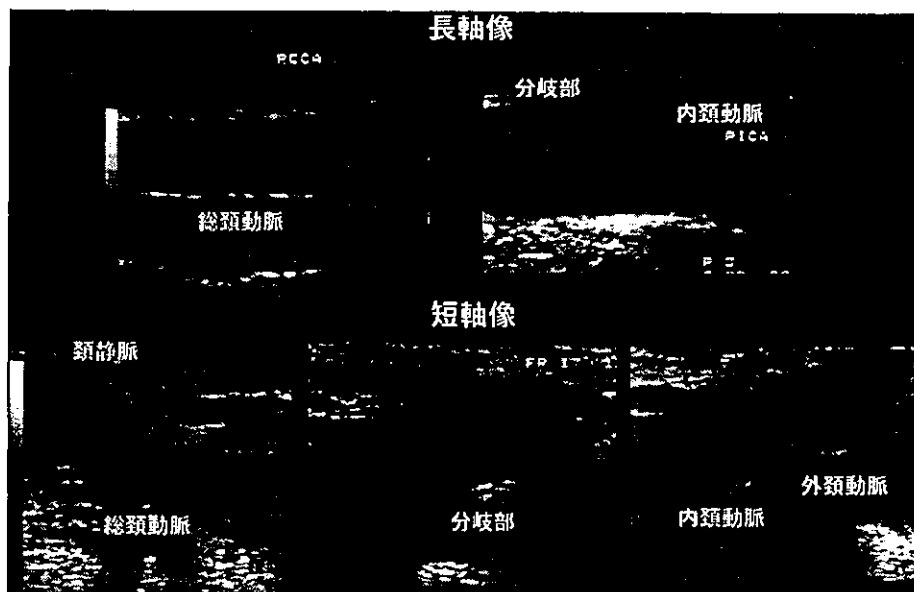


図1 正常の頸動脈像

* Imaging of acute cerebral infarction with ultrasonography.

** Kazuyuki NAGATSUKA, M.D.: 国立循環器病センター内科脳血管部門(☎565-8565 吹田市藤白台5-7-1); Department of Internal Medicine, Cerebrovascular Division, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, JAPAN.

て高度狭窄や閉塞の有無をみる。ひき続いて長軸方向の画像で内中膜複合体の厚みを測定し、ドプラ法を用いて総頸動脈、内頸動脈の血流速度を測定する。頸動脈の描出は容易であるが、初心者は内頸動脈と外頸動脈の鑑別が困難なことがある。基本的に内頸動脈は頸部の外側に向かって分岐し、外頸動脈より径が太く、分枝を出さない。さらにドプラ法で血流波形をみると、内頸動脈の血流波形は拡張期血流速度が相対的に速い。これらの点で鑑別は容易にできる。

b. 異常所見

1) 狭窄性病変

一般的には1.1mm異常の隆起性病変をプラークと呼んでいる。急性期脳梗塞で問題になるのは、塞栓源となるプラークや灌流圧を低下させるような狭窄性病変があるかどうかである。塞栓源となりやすい条件としては、高度狭窄、潰瘍、低輝度プラークがあげられる。

高度狭窄ではシェアストレスが大きくなり、血小板血栓ができやすく、閉塞に近いような狭窄ではフィブリン血栓も生じうる。狭窄率の測定には、長軸での計測と短軸断面での計測法がある。長軸での計測はNASCET法¹⁾が有名で、手術適応を決めるにも有用であるが、カラードプラ法で計測すると、特に狭窄部でカラードプラ像が血管外にはみ出るためunder estimateしやすい。短軸断面で計測する場合には、面積で計算された数値は直径で計測した数値より大きくなるので明記しておく必要がある。また、石灰化が強いと血管内の情報が得られないため、Bモードやカラードプラで狭窄率を計測できない。このような問題点を解決する方法として、血流速度で狭窄率を推定する方法がある。もっとも簡便なのは狭窄直後の最高血流速度で評価する方法で、いろいろな報告があるが、当センターでは200cm/sec以上であればNASCET法で70%以上の狭窄が存在すると判定している²⁾。この他にも総頸動脈の収縮期血流速度と最高血流速度の比を用いる方法もあり、その比が4以上であればNASCETで70%以上の狭窄性病変が存在していると³⁾。血圧、血管径や年齢により血流速度は影響を受けるので、こちらの方が理屈にあっているのが救急時に

はとりあえず最高血流速度で評価されることが多い。また、総頸動脈の拡張末期血流速度の低下は遠位部の高度狭窄や閉塞性病変の存在を示唆する。当センターでは拡張末期血流速度の比が1.4を越えると異常としている⁴⁾。内頸動脈閉塞では閉塞部の輝度が低いことが多く、Bモードのみでは見逃すこともあるので注意が必要である。心原性脳塞栓症などのように再開通が生じる可能性がある場合には、拡張期血流速度を経時的に計測することで再開通の時期を知ることでもできる。内頸動脈の血流速度は血管径が一定になる遠位部で計測すれば臨床的な意義があるが、分岐直後でしか計測できないような症例では左右差に意義はあまりないことも多い。

内頸動脈遠位部に狭窄がある場合や内頸動脈が深い場所にある場合には、高周波数のプローブのみでは狭窄性病変を見逃すおそれがある。内頸動脈が十分にみえにくい時は、3.5MHz程度のセクタプローブやミニコンベックスプローブを用いカラードプラで内頸動脈を描出すると、かなり遠位部まで描出することができる⁵⁾。また、Yasakaら⁶⁾が考案した経口腔頸動脈超音波検査では、経直腸プローブを用い口腔内から内頸動脈遠位部を描出することが可能である。

潰瘍が存在すると潰瘍面内に血栓が付着しやすく、プラーク内の粥種が流出することも考えられる。Handaら⁷⁾はOsaka studyにおいて潰瘍性病変のある症例が脳梗塞を生じやすいことを証明している。潰瘍の診断基準は明確なものがないが、超音波診断機器の性能が向上したため注意してみれば見逃すことは少ない。

プラークの性状については、輝度からecholucent, echogenic, calcificatedに分けられ、echolucentは粥種や血腫、echogenicはfibrosis, calcificatedは石灰化病変を反映している。プラークの性状と予後との関連については、echolucentの方が予後が悪いというものが多^{8)~10)}、石灰化病変の方が悪いという報告も一つ出ている¹¹⁾。現在、プラークの組織性状診断が可能な検査はこの超音波検査のみとっていい状態であり、今後は頸動脈病変は狭窄率のみならず組織性状も加味した評価をもとに治療戦略を考えていく必要がある。ただし、プラークの性状診断は検者が定性

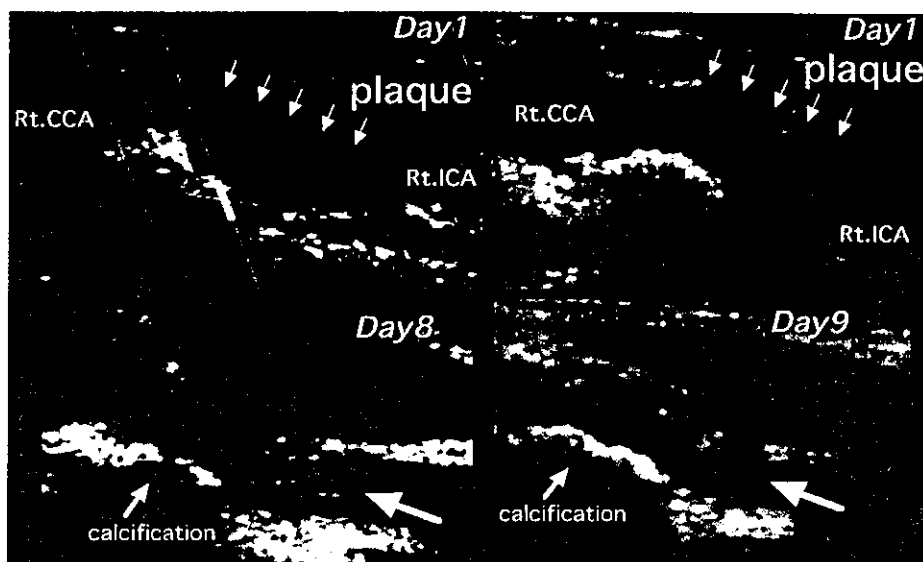


図2 急性期に形態が変化したプラーク

的に評価しているが、診断装置により同じプラークでもかなり見え方に差があり、検者による差も大きいため、将来的には輝度を定量評価してゆく必要がある。

急性期のプラークは短期間で劇的な変化を生じることもある。図2は左上肢の単麻痺で入院してきた症例の右頸動脈のエコー像であるが、6カ月前の検査時にはなかった大きなecholucent plaqueが右内頸動脈に認められ、1週間後に輝度がechogenicになり、一部可動性の部分も認められるようになった。さらにこの可動性のある部分は翌日消え去ったが、幸い新たな脳梗塞は生じなかった。このプラークはプラーク内出血により生じたものと考えられるが、急性期の大きなプラークは注意深く経過を追う必要がある。

この他に急性期の心原性脳塞栓症で内頸動脈閉塞が生じた場合には、oscillating thrombusと呼ばれる¹²⁾、まだ柔らかい血栓が拍動に同期して動く様子が観察されることもある。このようなプラークも経時的にみていると徐々に輝度が上昇し、動きがなくなる。

2) 有意狭窄以外の動脈硬化所見

頸動脈は全身の動脈硬化を反映すると考えられており、有意狭窄に至らないまでも動脈硬化所見が存在すれば、脳梗塞も動脈硬化により生じた可能性が示唆される。頸動脈の動脈硬化を評価するパラメーターとしては、内中膜複合体の厚さであるintima-media thickness (IMT) (図3)

とプラークの高さの総和であるplaque score¹³⁾がよく用いられている。われわれの検討では、plaque score, IMTともにアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓の順に低くなり、心原性脳塞栓症の値はコントロール群と差がなかった。

2. 椎骨動脈

a. 検査法

椎骨動脈も超音波検査で検出することが可能で、総頸動脈を長軸方向に描出して、少し外側に平行移動させると椎体の横突起の間にみえる(図4)。2本血管が見えることがあるが、浅い方は静脈である。ドプラ法で血流速度を計測し、同時に血管径を測定する。

b. 異常所見

椎骨動脈は比較的深いところにあり、狭窄の好発部位は起始部と脳底動脈への合流部であるのでBモードで狭窄が見つかることはほとんどなく、得られる情報は血管径のみである。したがって、ドプラ法で血流速度を計測することにより、狭窄の存在を推測する。拡張末期血流速度の低下は、頸動脈と同様遠位部の狭窄や閉塞を示唆し、拡張末期血流速度が0となる場合には後下小脳動脈(PICA)が分岐する以前の閉塞、10cm/sec以下で0でない場合はPICA後の閉塞や狭窄を疑っている。ただし、椎骨動脈は先天的なanomalyが多いため、血管径の細い椎骨動脈のPICA後閉塞は必ずしも病的ではないと考えてい

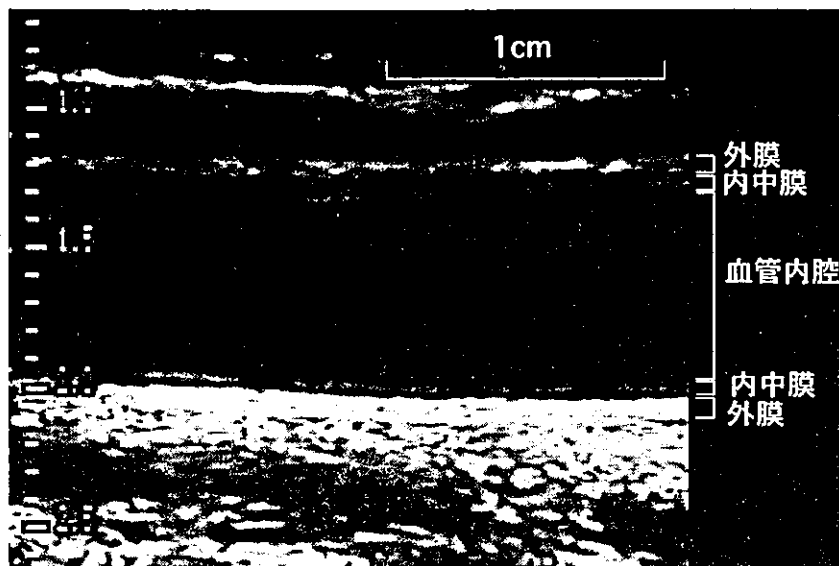


図3 Intima-media thickness (IMT)

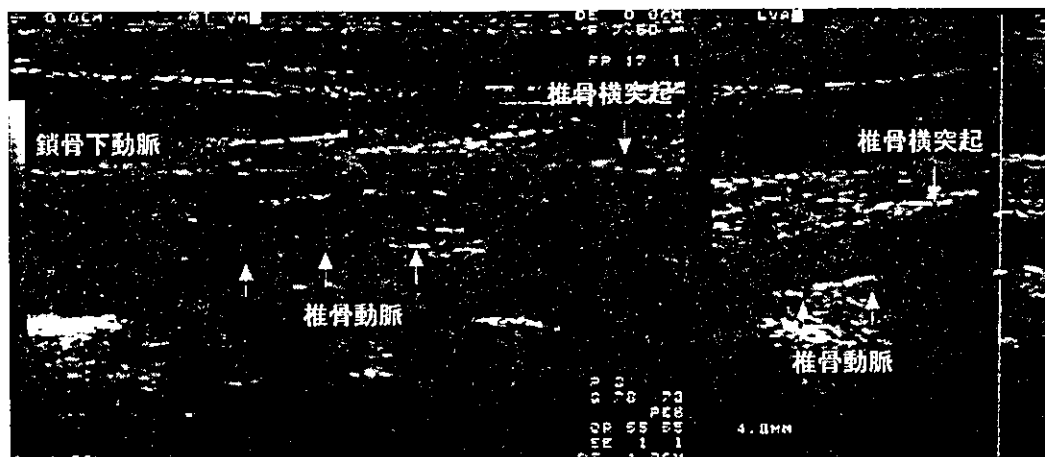


図4 正常の椎骨動脈像

る。両側の椎骨動脈の拡張末期血流速度が10cm/sec以下になると脳底動脈の高度狭窄や閉塞を疑うが、false positiveも多い。高齢者では末梢血管抵抗の上昇から全体的に拡張末期血流速度が低下している症例が多いからである。このような場合、末梢血管抵抗の指標であるpulsatile index (PI) [(収縮血流速度-拡張期血流速度)/平均血流速度]が参考になる。通常椎骨動脈のPI値は総頸動脈と内頸動脈のPI値の間にあることが多いので、総頸動脈のPIより椎骨動脈のPIが両側とも高い場合異常と判断している¹³⁾。

椎骨動脈起始部の狭窄性病変の診断には少し熟練を要するが、椎骨動脈の起始部までカラードプラを用いてできるだけ追跡し、血流速度が急激に上昇すれば狭窄性病変の存在が疑われる。また、さらに高度の狭窄性病変が存在すれば血

流波形の収縮期の立ち上がりが鈍くなる。

経頭蓋超音波検査

1. 経頭蓋ドプラ(transcranial Doppler : TCD)

a. 検査法

TCDは2 MHz程度の低周波の超音波を用い、ドプラ法で頭蓋内の主要血管の血流速度を測定する方法である。頭蓋内へのアプローチの仕方として、側頭部、大後頭孔、眼窩からと3通りのルートがある(眼窩からのアプローチは水晶体に超音波が悪影響を与える可能性があるため、超音波の出力を落とし時間も極力短くする必要がある)(図5)。側頭部については、頬骨弓上縁で耳介の少し前方にプローブをほぼ垂直にあて、前方に向かって走査してゆく。サンプリングポイントの深さは最初50~60mmに設定しておく。

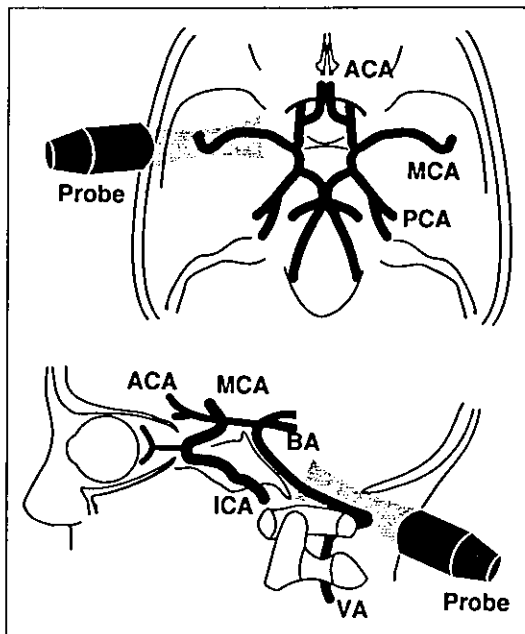


図5 TCDのアプローチ法

プローベに向かう血流信号が捉えられたらサンプリングポイントを浅くしてゆき、40mm以下でも血流波形が捉えられれば間違いなく中大脳動脈である。サンプリングポイントを逆に深くし、プローベから遠ざかる血流が得られれば前大脳動脈で、少し後方に向けてプローベから遠ざかる血流波形が得られれば後大脳動脈である。大後頭孔からアプローチは、後頭部後頭結節の下中央または少し左右にずらした位置から上下方にプローベを向ける。サンプリングポイントが70mmぐらいまでは椎骨動脈で、サンプリングポイントを深くしてゆき脳底動脈に入ると少し血流波形が変化する。

b. TCDの臨床応用

TCDはドプラ法の機能しかないので血管の同定には少し熟練を要するが、プローベが小さくヘッドバンドで固定できるために長時間のモニタリングに向いている。CO₂負荷や過呼吸により血管反応性をみたり¹⁴⁾、体位変換による脳血流自動調節能の評価¹⁵⁾、くも膜下出血後の血管攣縮の早期発見¹⁶⁾などに用いられてきたが、最近、流血中の微小塞栓が検出可能であることがわかり注目を集めている。微小塞栓は短い高輝度信号として捉えられ、high intensity transient signal (HITS) または micro-embolic signal (MES) と呼ばれている(図6)。当センターで頸動脈に狭窄性病

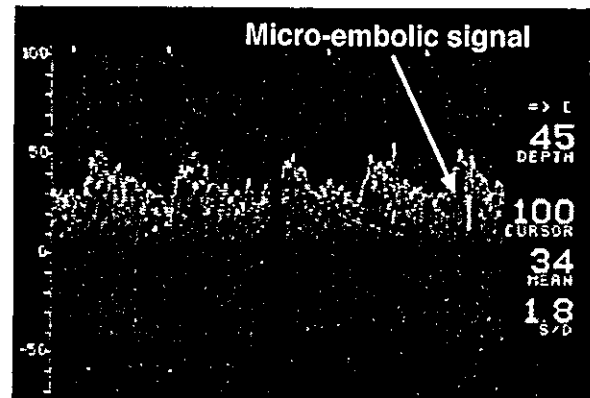


図6 TCDで検出された微小塞栓信号

変を有する例でMESの検出頻度をみてみたところ、症候性の頸動脈狭窄病変を有する例、抗血小板剤の投与を受けていない例で頻度が高かった。また、抗血小板剤の投与によりMESは減少するため、抗血小板剤の効果判定にも有用と考えている。急性期にMESの検出された症例での治療とMESの経時的変化を図に示すが、治療の効果が明瞭に把握できる(図7)。

また、血栓溶解剤を使用時に超音波を照射すると再開通率や再開通までの時間が短縮されるという報告¹⁷⁾があるが、診断用のTCDでもこのような効果が認められたという報告¹⁸⁾がある。再開通の経過も確認できるため興味深い報告で、本邦では治療専用の装置も試作されつつある。

TCDの最大の欠点は、日本人では側頭部の骨が比較的厚く、血流信号が検出できない症例が多いことである¹⁹⁾。血流信号が検出可能であるかどうかは、後述の経頭蓋カラーフローイメージで簡単にわかるので、まずこの検査を先に行うべきである。

2. 経頭蓋カラーフローイメージ(transcranial color flow image : TCCFI)

a. 検査法

2 MHz程度のセクタプローベを用い、TCDと同じ経路からアプローチする。側頭部からBモードでみると、通常中脳、脳室、対側の頭蓋などの構造がみえるが、まったくみえない場合は側頭部の骨が厚く側頭部からはアプローチできない症例である。中脳を指標にカラードプラ像にすると、中大脳動脈、後大脳動脈、前大脳動脈が描出できる(図8)。

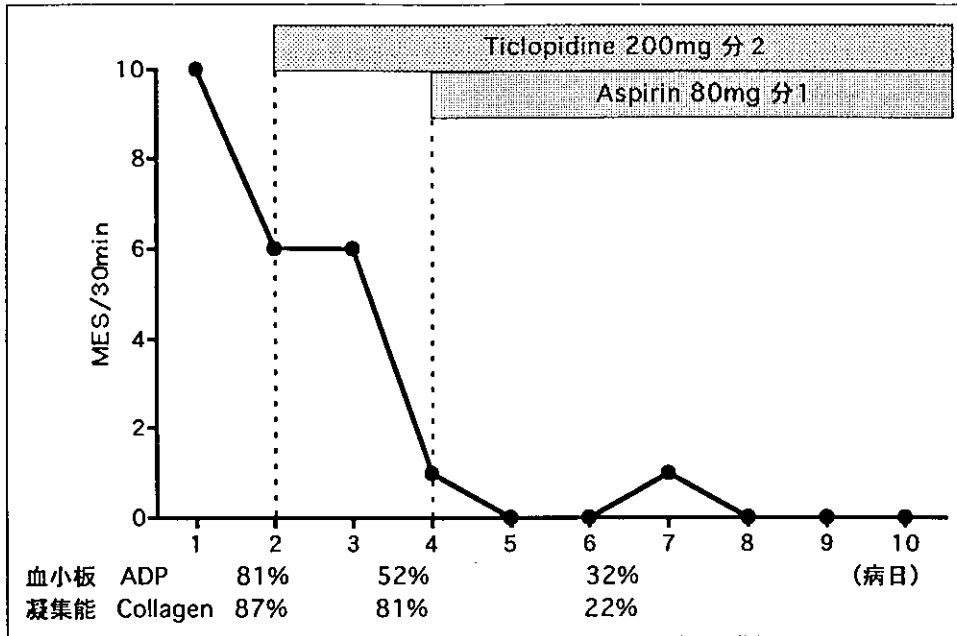


図7 急性期脳梗塞患者の治療とMESの経時的変化

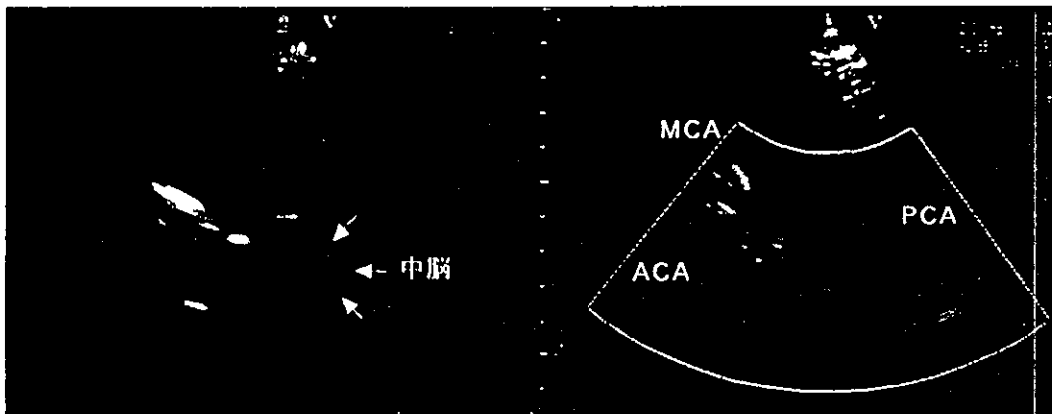


図8 側頭部からみた経頭蓋超音波画像(左: Bモード, 右: カラー Dopplerモード)

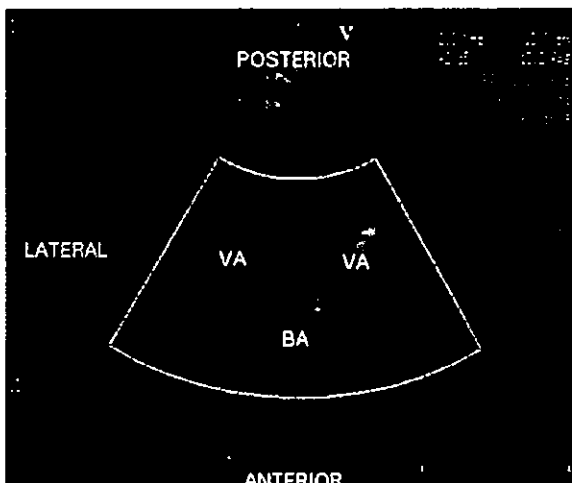


図9 後頭部からみた経頭蓋超音波画像

大後頭孔を通して頭蓋内をみると、Bモードで大後頭孔がみえ、カラーフローイメージでは椎骨動脈と脳底動脈が逆Y字型に描出される(図9)。

側頭部から頭蓋内血管の検出率はTCDと変わらないが、超音波造影剤を用いると検出率を上げることができる。ただし、超音波造影剤を用いるとドプラ法による血流速度はover estimateされるので注意を要する。

b. 臨床応用

TCDでは角度補正ができないため正確な血流速度が計測できなかったが、TCCFIでは角度補正が可能で、中大脳動脈や後大脳動脈の狭窄や閉塞が高精度で診断可能となった。中大脳動脈

では180cm/sec以上²⁰⁾、後大脳動脈では200cm/sec以上²¹⁾の血流速度の上昇がみられると、50%以上の狭窄が存在するとされている。閉塞血管の診断にも有用である。健側の血管が描出され、患側が描出されない場合は閉塞が強く疑われ、再開通の診断も可能である。

最近、超音波造影剤を用いて、超音波で脳血流を評価する試みもなされている。これはharmonic imagingという手法を用いて脳組織を描出しながら超音波造影剤を静注すると、組織が造影剤で輝度が上がることを利用して、輝度の上昇カーブから血流量を推測する方法である。まだpreliminaryな段階であり、評価できる領域も限られているが、将来ベットサイドで簡便に脳血流の評価が行えるようになるかもしれない²²⁾。

おわりに

脳梗塞急性期の超音波診断ということで頸部および経頭蓋ドプラ法について述べたが、脳梗塞の超音波検査として、特に塞栓源の検索には経食道心エコーの意義は大きい。大動脈原性や卵円孔開存による奇異性脳塞栓症などの診断に欠かすことができない。さらに当センターでは最近、奇異性脳塞栓症の疑いのある症例には下肢静脈エコーを全例に施行しており、下腿のヒラメ筋静脈に高頻度に深部静脈血栓がみつかることがわかってきた。このように超音波による画像診断の領域はさらに増え、治療分野への応用も近々実用化されるものと期待されている。

文 献

- 1) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators : Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N. Engl. J. Med.*, 325 : 445-453, 1991.
- 2) Koga, M., Kimura, K., Minematsu, K., et al.: Diagnosis of internal carotid artery stenosis greater than 70% with power Doppler duplex sonography. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 22 : 413-417, 2001.
- 3) Moneta, G.L., Edwards, J.M., Chitwood, R.W., et al.: Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 99% internal carotid artery stenosis with duplex scanning. *J. Vasc. Surg.*, 17 : 152-157, 1993.
- 4) Kimura, K., Yonemura, K., Terasaki, T., et al.: Duplex carotid sonography in distinguishing acute unilateral atherothrombotic from cardioembolic carotid artery occlusion. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 18 : 1447-1452, 1997.
- 5) Todo, K., Watanabe, M., Fukunaga, R., et al.: Imaging of distal carotid artery by ultrasonography with a 3.5-MHz convex probe. *Stroke* (in press)
- 6) Yasaka, M., Kimura, K., Otsubo, R., et al.: Transoral carotid ultrasonography. *Stroke*, 29 : 1383-1388, 1998.
- 7) Handa, N., Matsumoto, M., Maeda, H., et al.: Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka follow-up study for ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis. *Stroke*, 26 : 1781-1786, 1995.
- 8) Mathiesen, E.B.: Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis. The Tromso study. *Circulation*, 103 : 2171-2175, 2001.
- 9) Sabetai, M.M.: Hemispheric symptoms and carotid plaque echomorphology. *J. Vasc. Surg.*, 31 : 39-49, 2000.
- 10) Tegos, T.J.: Significance of sonographic tissue and surface characteristics of carotid plaques. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 22 : 1605-1612, 2001.
- 11) Hunt, K.J.: Acoustic shadowing on B-mode ultrasound of the carotid artery predicts ischemic stroke. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke*, 32 : 1120-1126, 2001.
- 12) Kimura, K., Yasaka, M. & Minematsu K.: Oscillating thromboemboli within the extracranial internal carotid artery demonstrated by ultrasonography in patients with acute cardioembolic stroke. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 24 : 1121-1124, 1998.
- 13) Nagatsuka, K., Kondo, K., Yamagami, H., et al.: Diagnosis of severe basilar artery lesion by duplex ultrasonography. (Abstr.) *Cerebrovasc. Dis.*, 9 [Suppl. 2] : 29, 1999.
- 14) Ringelstein, E.B., Sievers, C., Ecker, S., et al.: Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral

- vasomotor response in normal individuals and patients with intracranial carotid artery occlusions. *Stroke*, 19 : 963-969, 1988.
- 15) Briebach, T., Laubenberger, J. & Fischer, PA.: Transcranial Doppler sonographic studies of cerebral autoregulation in Shy-Drager syndrome. *J. Neurol.*, 236 : 349-350, 1989.
- 16) Seiler, R.W., Grolimund, P., Aaslid, R., et al.: Cerebral vasospasm evaluated by transcranial Doppler ultrasound correlated with clinical grade and CT-visualized subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.*, 64 : 564-600, 1986.
- 17) Akiyama, M., Ishibashi, T., Yamada, T., et al.: Low-frequency ultrasound penetrates the cranium and enhances thrombolysis in vitro. *Neurosurgery*, 43 : 828-832, 1998.
- 18) Alexandrov, A.V., Demchuk, A.M., Felberg, R.A., et al.: High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke*, 31 : 610-614, 2000.
- 19) Itoh, T., Matsumoto, M., Handa, N., et al.: Rate of successful recording of blood flow signals in the middle cerebral artery using transcranial Doppler sonography. *Stroke*, 24 : 1192-1195, 1993.
- 20) Kimura, K., Yasaka, M., Wada, K., et al.: Diagnosis of middle cerebral artery stenosis by transcranial color-coded real-time sonography. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 19 : 1893-1896, 1998.
- 21) Kimura, K., Minematsu, K., Yasaka, M., et al.: Evaluation of posterior cerebral artery flow velocity by transcranial color-coded real-time sonography. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 26 : 195-199, 2000.
- 22) Wiesmann, M. & Seidel, G.: Ultrasound perfusion imaging of the human brain. *Stroke*, 31 : 2421-2425, 2000.

* * *