

201222014B

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化
治療開発に関する研究

平成 22 年～24 年度総合研究報告書

平成 25 年 3 月

主任研究者 長東 一行

(独立行政法人国立循環器病研究センター)

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化 治療開発に関する研究

平成 22 年～24 年度総合研究報告書

平成 25 年 3 月

主任研究者 長束 一行

(独立行政法人国立循環器病研究センター)

目 次

I. 総合研究報告書	
1. 動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化医療に関する研究	1
研究代表者 長束 一行	国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長
2. 脳卒中病型別による脈波伝搬速度の症例対照研究	13
長束 一行	国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長
土井尻 遼介	国立循環器病研究センター 脳神経内科 医師
小久保 喜弘	国立循環器病研究センター 予防健診部 医長
宮本 恵宏	国立循環器病研究センター 予防健診部 部長
II. 関連資料	17
III. 研究成果英文一覧（平成 22 年、23 年度分）	27
IV. 研究成果英文の刊行物・別刷り（平成 22 年、23 年度分）	31

総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患生活習慣病対策総合研究事業）
総合研究報告書

動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化治療開発に関する研究

研究代表者 長束 一行 国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長

研究要旨：3年間の研究で、多施設共同での後ろ向き研究と前向き研究、疫学調査から細動脈硬化のサロゲートマーカとなる指標の探索を行った。多施設共同研究では単独で細動脈硬化の指標となるものは、内頸動脈の末梢血管抵抗を反映する *pulsatility index* (PI) であることが分かった。しかしオッズレシオが低いため、より感度特異度を上げるためにはIMT、総頸動脈径、内頸動脈PI、PWIを組み合わせた予測モデルを作る必要があると考えられた。また脳血管反応性をみる指標として経頭蓋ドプラ法による息こらえ試験 (*Breath holding index*) が脳出血の予測に使える可能性も示された。疫学調査からは、頸動脈の内中膜厚 (IMT) が虚血性心疾患、虚血性脳卒中の予測因子として、日本人でも有用であることが初めて明らかにされた。さらに総頸動脈径は出血性脳卒中、虚血性脳卒中の予測因子となることを世界で初めて明らかにした。

本研究で探索された細動脈硬化の指標は目新しい物では無いが、これまで全く注目されていない簡便な指標が有用であることを示した点が重要で、今後は細動脈硬化の治療介入により、これらのパラメータがどのように変化してゆくのかを検討してゆく必要がある。

研究分担者

内山 真一郎 東京女子医科大学 神経内科 教授
松本 昌泰 広島大学医歯薬保健学研究院脳神経内科学 教授
藤代 健太郎 東邦大学医学部教育開発室 教授
北川 一夫 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 准教授
小久保 喜弘 国立循環器病研究センター 予防健診部 医長
竹川 英宏 獨協医科大学神経内科 准教授
山村 修 福井大学医学部 地域医療推進講座 講師
多賀谷 昌史 国立病院機構大阪医療センター脳卒中内科 科長

A. 研究目的

脳卒中の基盤となる動脈硬化は、主として粥状硬化と細動脈硬化に大別される。粥状硬

化は画像検査が進歩し、早期から詳細な診断が可能で、治療効果に対するエビデンスも多い。一方、細動脈硬化は、血管径が細いため従来の画像診断技術では評価が困難であり、治療介入の効果に関するエビデンスも乏しい。日本をはじめとするアジア諸国の脳卒中病型は未だに細動脈硬化をもとにしたラクナ梗塞や脳出血が欧米よりも頻度が高いため、細動脈硬化にも注意を払った診断や治療法を確立してゆく必要がある。

本研究の目的は、多角的な動脈硬化の検査指標を組み合わせることで粥状硬化と細動脈硬化を分離して評価可能な指標の組み合わせを見だし、より早期から個々の動脈硬化の特徴に合わせた治療介入が可能となるような *surrogated endpoint* を確立することにある(図1)。

B. 研究方法

1) 多施設後ろ向き研究

2008年6月から2010年5月までに頸動脈エコー検査および頭部MR検査を行った症例を全国8施設で後ろ向きに登録し、その中から脳梗塞(穿通枝梗塞、アテローム血栓性脳梗塞)、脳出血の既往のある患者988例を対象とした。評価項目として性別、年齢、身長、体重、頸動脈エコーのmaxIMT、プラークスコア、総頸動脈径、総頸および内頸動脈血流波形の *pulsatility index*(以下PI)、脈波伝播速度(baPWV)またはCAVIと脳卒中病型との関連について解析した。

(倫理面への配慮)

この研究は、国立循環器病研究センター倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議される。また研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮を行った。

調査は、個人名が特定できない形で集計し、本研究の目的のみに使用する。この調査に参加することによって患者の個人情報外部へ漏れたりプライバシーが侵害されたりすることが無いように留意した。

2) 多施設前向き研究

前向き研究に登録されたデータベースを集計して、最終解析を行った。全国8施設(国立循環器病研究センター、東京女子医科大学、広島大学、東邦大学、大阪大学、獨協医科大学、福井大学、国立病院機構大阪医療センター)で前向きに登録し、国立循環器病研究センターの中央事務局においてデータベースの結合を行った。最終的に登録された症例数は380例で、その内穿通枝梗塞、ATBI、脳出血と確定診断された327例を対象として解析を行った。脳卒中病型および細動脈硬化を反映する病態と頸動脈エコー、脈波伝播速度との関連について解析した。頸動脈エコーのパラメータとしては、最大内中膜厚(maxIMT)、プラークスコア、総頸動脈および内頸動脈の末梢血管抵抗(*pulsatility index*:PI)、総頸動

脈径について調査し、脈波伝搬速度は baPWV または CAVI のデータを収集した。

(倫理面への配慮)

この研究は、国立循環器病研究センター倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議される。また研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮を行った。

調査は、個人名が特定できない形で集計し、本研究の目的のみに使用する。この調査に参加することによって患者の個人情報外部へ漏れたりプライバシーが侵害されたりすることが無いように留意した。

3) 脳血管反応性

前向き登録症例で経頭蓋ドプラー検査が可能であった症例で、息こらえ方による血管反応性の解析を行った。息こらえテストは経頭蓋ドプラーで連続的に中大脳動脈の血流速度を観察しながら、20秒以上の息こらえをして、CO₂上昇に伴う末梢血管の反応性を計算式より Breathhold Index として算出した (図2)。

4) 都市部一般住民を対象とした動脈硬化の多角的評価による脳卒中予測因子に関する研究

小久保班員がこれまでにしているコホート研究 (吹田研究) で、IMT および総頸動脈管径と循環器疾患のイベント発症との関連について解析を行った。また前向き研究で登録された症例に対して、吹田研究登録例から 1:2 の割合で、性、5歳年齢階級、高血圧の有無によるマッチングで抽出し対照群とした解析も行った。

(倫理面への配慮)

この研究は、国立循環器病研究センター倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議されている。また研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮を行った。

調査は、個人名が特定できない形で集計し、本研究の目的のみに使用する。この調査に参加することによって患者の個人情報外部へ漏れたりプライバシーが侵害されたりすることが無いように留意した。

C. 研究成果

1) 多施設後ろ向き研究

脳卒中病型をアテローム血栓性脳梗塞、穿通枝梗塞、脳出血の3病型に分類して、頸動脈エコーから得られた動脈硬化のパラメータおよび baPWV・CAVI との関連について単変量で検討したのち、関連のありそうなパラメーターについて多変量解析を行った。988例中、穿通枝梗塞は 387例 (39.2%)、アテローム血栓性脳梗塞は 445例 (45%)、脳出血は

156例(15.8%)であった。危険因子の頻度と年齢分布を表1に示す。性別では男性が68%、平均年齢は70才(38-98才)、高血圧は78%、高脂血症は51%、糖尿病は33%に認められた。飲酒、喫煙習慣のないものは半数以上であった。

まず脳卒中病型をアテローム血栓性脳梗塞、穿通枝梗塞、脳出血の3病型に分類して、頸動脈エコーから得られた動脈硬化のパラメータおよびbaPWV・CAVIとの関連について単変量で検討した。その結果、頸動脈エコーの粥状硬化を反映すると考えられているmaxIMTおよびプラークスコアはアテローム血栓性脳梗塞で高値を示したのに対して(図2)、総頸動脈および内頸動脈のPIは脳出血で有意に高値を示した(図3)。総頸動脈径は多変量解析を行うと穿通枝群でATBI群に比し有意に太いという結果であった(図4)。baPWVおよびCAVIは脳卒中の3病型間では有意な差が認められなかったが、異常高値が極端な値を取っていた、収縮期血圧170mmHgと80歳以上の高齢者を除くと、baPWVは脳出血および穿通枝梗塞群でATBI群よりも高値を示した(図5)。しかしCAVIこれらの群を除いても差は見られなかった(図6)。さらにロジスティック解析で年齢、性別、体重で補正しても、maxIMT、プラークスコア、総頸動脈と内頸動脈のPIがそれぞれ単独で病型を区別するために有用なパラメータであることが推測された。

続いて細動脈硬化を反映すると考えられる所見である、MRIでの白質病変、頭蓋内微小出血、アルブミン尿と頸動脈エコーのパラメータとの関連について検討した。その結果、maxIMTやプラークスコアのような粥状硬化を反映するパラメータは、白質病変・微小出血・アルブミン尿とはほとんど関連が認められず、総頸動脈および内頸動脈のPIと有意な関連が認められた(表2)。

2) 多施設前向き研究の最終解析

全国8施設で前向きに症例登録を行い、中央事務局においてデータの統合と解析を行った。最終的な解析対症例数は327例で、各病型における背景因子は表3に示すとおりで、脳出血群は年齢が若く、高血圧の有病率が高く、高脂血症および糖尿病の合併率が低かった。穿通枝梗塞群とATIB群を比較すると多変量解析で有意となった項目は、プラークスコア、総頸動脈および内頸動脈のPI値、PVHの有無、微小出血の有無であった(図7)。また脳出血群とATBI群を比較すると、プラークスコア、内頸動脈のPI値、PVHの有無、微小出血で有意差が認められた(図8)。粥状硬化の少ないことが穿通枝梗塞および脳出血の要因であったので、生理機能検査を組み合わせた場合の判別解析をROC曲線を用いて検定した結果、穿通枝梗塞とアテローム血栓性脳梗塞の鑑別にはIMT、総頸動脈内膜間径、PWV、内頸動脈PI値の組み合わせ、脳出血とATBIの鑑別にはIMTと総頸動脈内膜間径の組み合わせが最も感度・特異度を効率よく上げることができることが分かった(表4)。

3) 脳血管反応性

息こらえ法を実施してみると最初は手技的な問題から、腹圧がかかりかえって脳血流

が一過性に低下したことより、腹圧をかけないように指導し、20秒以上息こらえが可能であったデータを用いることにした。その結果、まだデータ数は少ないため統計的解析は困難であるが、脳出血・穿通枝梗塞群でアテローム血栓性脳梗塞群に比較して、血管反応性が低下する傾向が得られた（図9）。

4) 都市部一般住民を対象とした動脈硬化の多角的評価による脳卒中予測因子に関する研究

頸動脈IMTと循環器病発症を解析した結果、全脳卒中、脳梗塞、虚血性心疾患の予測因子として有用であったが、出血性脳卒中の予測因子とはならなかった（表5）。一方、総頸動脈径は虚血性心疾患の予測因子ではなかったが、出血性脳卒中および虚血性脳卒中の予測因子であることが明らかとなった（図10）。

吹田研究登録者からマッチングで抽出した群と、前向き研究登録症例との間で脈波伝搬速度に関して解析を行った結果、ATBI群と穿通枝梗塞群が対照群取りも有意に高値であった。この内容に関しては、分担研究者小久保の報告書に記載した。

D. 考察

1) 多施設前向き研究の最終解析

多施設前向き研究に関しては、目標の400例には達しなかったが、327例とアテローム血栓性脳梗塞と穿通枝梗塞群は100例を越したが、脳出血が62例と目標の1群100例を下まわった。また総頸動脈径に関しては各施設の平均値にばらつきが大きかったため調査したところ、各施設で内膜間径を計測している施設と、外膜間径を計測する施設が混在していることが分かった。これらのデータは再計測し、今後収集するデータを外膜間径及び内膜間径の両者を計測しデータの再回収を行った。

しかし後ろ向きで関連があると推測されたパラメーターは前向きでは差が出ないものが多かった。逆にいうと前向きで差が出たパラメーターはより安定したパラメーターであるとも考えられる。これまで細動脈硬化に関するパラメーターとして、特に生理機能検査では明らかにされていなかったため、今回有意差がでたパラメーターは今後の細動脈硬化の研究に役立つものと考えられる。

3) 都市部一般住民を対象とした動脈硬化の多角的評価による脳卒中予測因子に関する研究

小久保班員は5,000以上のコホート研究で循環器疾患の予測因子として、頸動脈IMTが非常に有用であることを示した。また総頸動脈径が出血性脳卒中および虚血性脳卒中の予測因子であることを明らかにした。頸動脈径が脳卒中だけの予測因子であることは世界で初めての発見であり、今後の他の疫学研究のパラメーターにも加えることが推奨される。

E. 結論

1) 多施設後ろ向きおよび前向き研究の解析から、細動脈硬化の指標として最も安定している指標は内頸動脈の PI であることが分かった。

2) 脳血管反応性はこれまで高価な SPECT などの検査でしか評価してこなかったが、簡便で繰り返し行える経頭蓋ドプラによる息こらえ法が細動脈硬化の指標となる可能性が示された。

3) 吹田市のコホート研究にて、循環器疾患の予測因子として日本人でも頸動脈 IMT が有用であることを示した。また総頸動脈径は出血性脳卒中および虚血性脳卒中の予測因子であることを世界で初めて報告した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

「関連業績一覧」に一括して記載。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 穿通枝梗塞 vs アテローム血栓性脳梗塞 多変量解析 (後ろ向き研究)

パラメータに対して各々に年齢、性別、BMI、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙歴、飲酒で調整

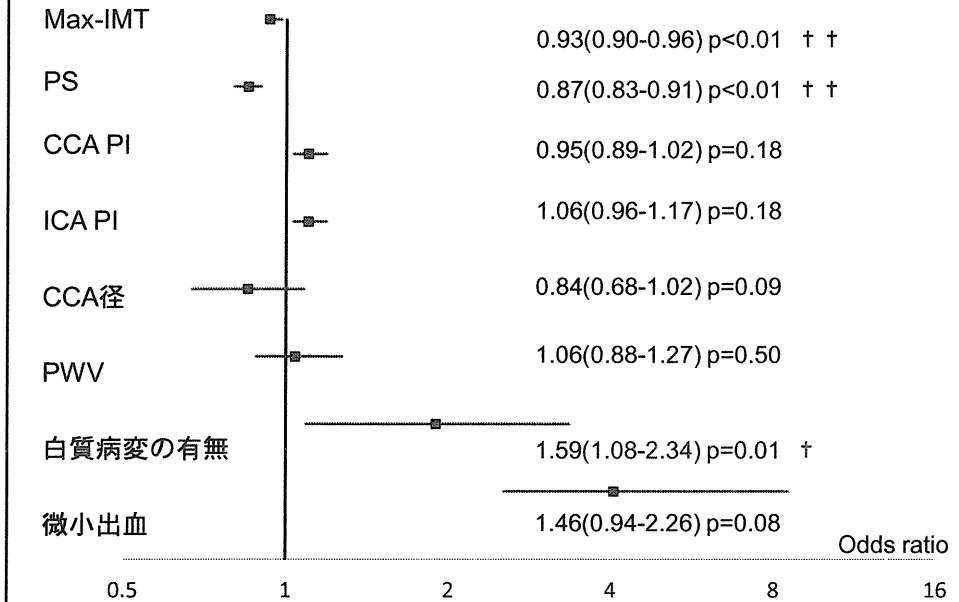


図2 脳出血 vs アテローム血栓性脳梗塞 多変量解析 (後ろ向き研究)

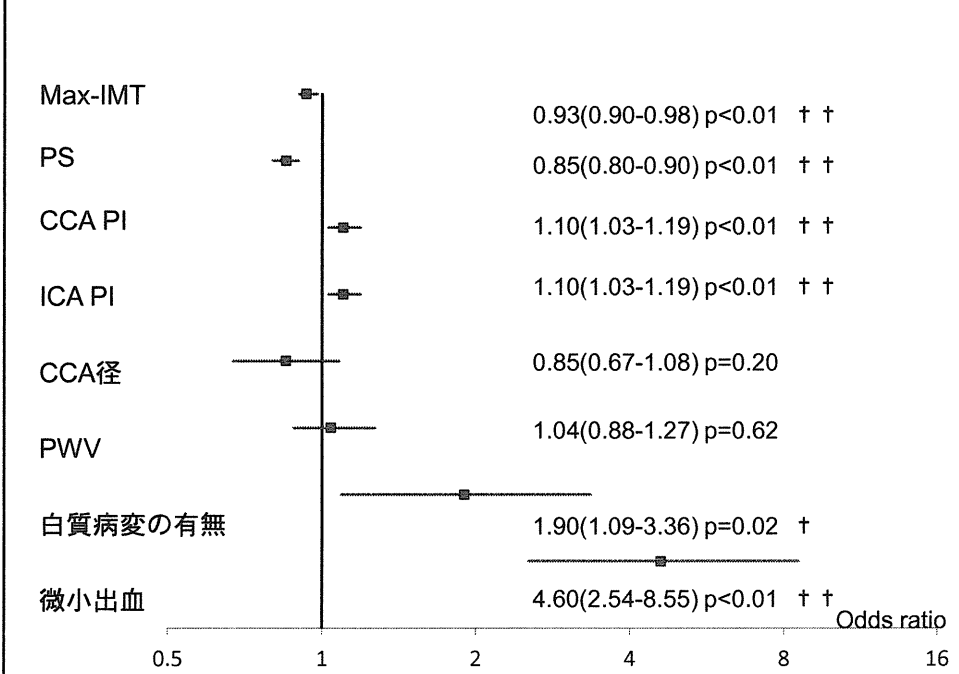


表1 3病型(n=327)の患者背景 (前向き研究)

	Large artery (n=128)	Small vessel (n=137)	ICH (n=62)
年齢(歳)	72.2±8.9	70.6±11.7	66.1±12.7*
性別(男性%)	75	71	67
BMI (kg/m ²)	23.3±3.3	23.5±3.3	23.2±4.8
収縮期血圧(mmHg)	137±19	138±23	141±47
拡張期血圧(mmHg)	80±14	84±14	82±11
降圧薬服用有無(%)	30	39*	30
高血圧(%)	84	82	97*
脂質異常症(%)	68	62	37*
糖尿病(%)	39	27	14*
過剰飲酒(%)	10	7	19
喫煙歴(%)	62	56	46

*p<0.05 vs Large artery

図3 穿通枝梗塞 vs アテローム血栓性脳梗塞 多変量解析 (前向き研究)

以下の各々のパラメーターに対して年齢、性別、収縮期血圧、脂質異常症、糖尿病、BMI、喫煙歴、飲酒で調整した

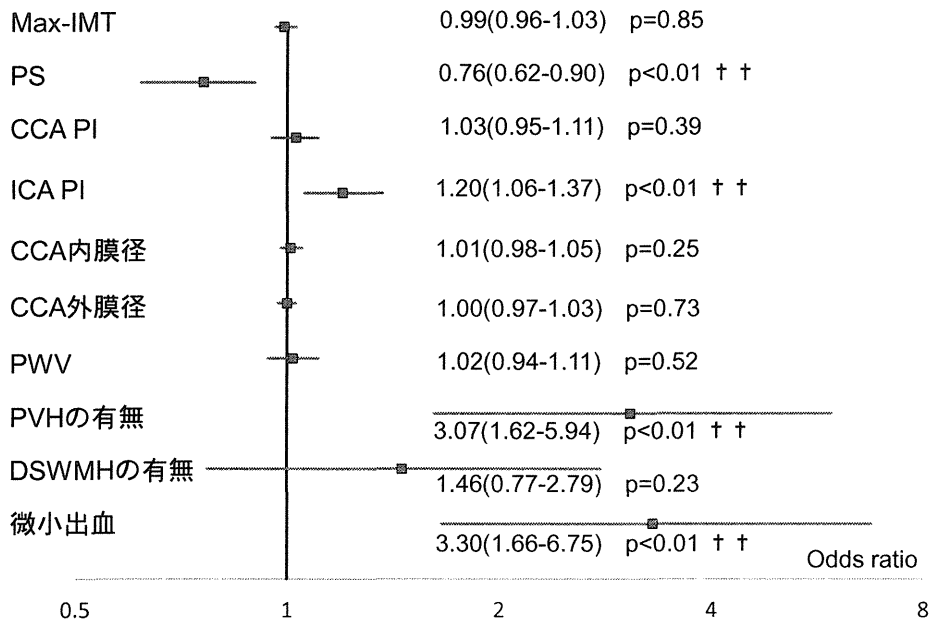


図4 脳出血vsアテローム血栓性脳梗塞 多変量解析 (前向き研究)

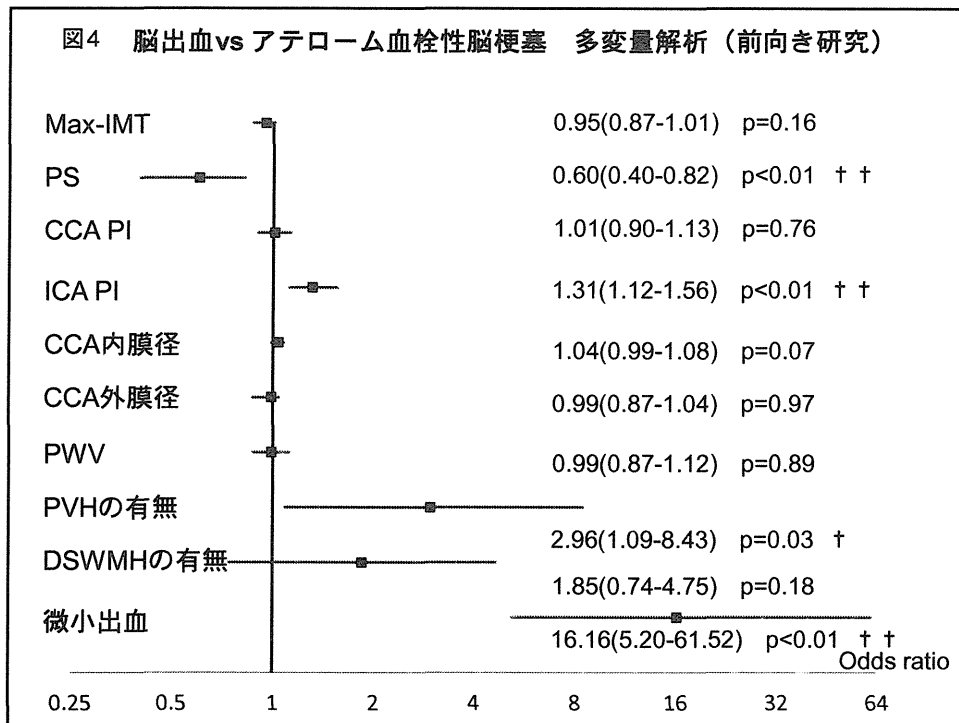


表2 パラメータの組み合わせと病型との関連 (前向き研究)

SVO vs LAA(n=265)

パラメータ(検査施行率%)	Cut off (該当項目数)	感度(%)	特異度(%)	AUC
IMT+PWV (41.7%)	2	61	58	0.60
IMT+CCA内膜径 (92.8%)	2	35	82	0.57
IMT+CCA内膜径+PWV (55.0%)	3	45	88	0.67
IMT+CCA内膜径+PWV+ICA PI (43.7%)	3	66	70	0.71

ICH vs LAA(n=190)

パラメータ(検査施行率%)	Cut off (該当項目数)	感度(%)	特異度(%)	AUC
IMT+PWV (52.1%)	2	37	72	0.55
IMT+CCA内膜径 (90.5%)	2	64	69	0.67
IMT+CCA内膜径+PWV (58.9%)	2	79	39	0.62
IMT+CCA内膜径+PWV+ICA PI (51.0%)	2	83	37	0.65

CCA外膜間径に関しては傾向がみられず

図5

BHI (Breath holding index)

P=0.02 †

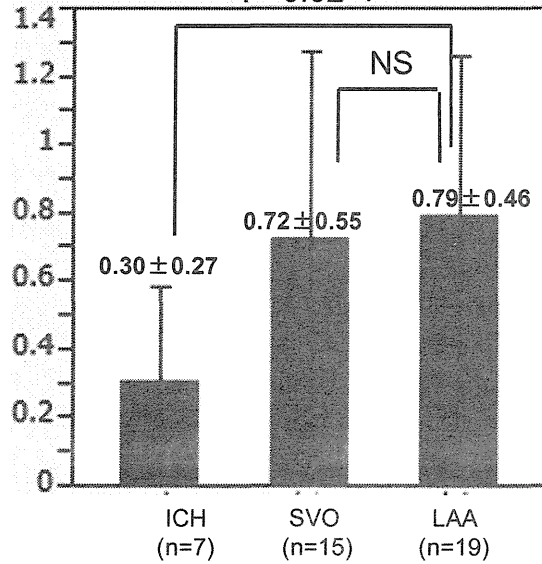


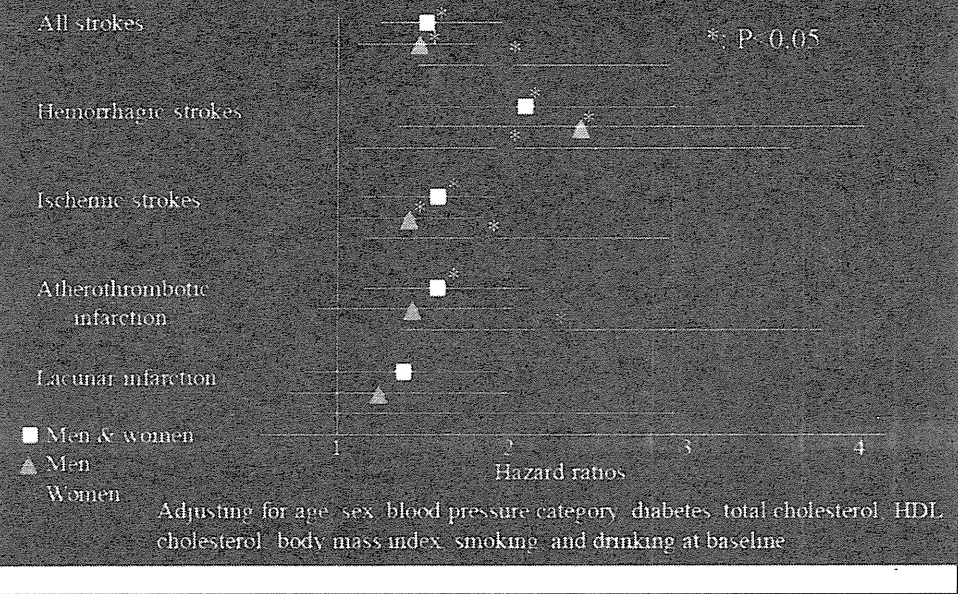
表3 最大IMTカテゴリー別による脳卒中病型別、虚血性心疾患発症の多変量調整ハザード比

	最大 IMT, mm				0.1 mm当り
	<1.00	≥1.00 and <1.25	≥1.25 and <1.70	≥1.70	
全脳卒中					
発症数	18	33	43	91	
多変量調整ハザード比	1	1.4 (0.8-2.6)	1.1 (0.6-2.1)	1.9 (1.1-3.4)	1.3 (1.1-1.6)
脳梗塞					
発症数	10	17	32	65	
多変量調整ハザード比	1	1.0 (0.4-2.3)	1.2 (0.6-2.6)	1.8 (0.9-3.7)	1.4 (1.1-1.7)
出血性脳卒中					
発症数	6	13	11	19	
多変量調整ハザード比	1	2.7 (1.0-7.6)	1.4 (0.5-4.1)	2.8 (1.0-8.2)	1.0 (0.6-1.6)
虚血性心疾患					
発症数	10	7	28	80	
多変量調整ハザード比	1	0.5 (0.2-1.4)	1.1 (0.5-2.3)	2.3 (1.1-4.7)	1.5 (1.3-1.8)

多変量調整: (性)年齢, body mass index, 血圧カテゴリー (至適, 正常, 正常高値, 高血圧), 糖尿病, 総コレステロール, HDLコレステロール, 喫煙, 飲酒

Figure 6

The Multivariable-adjusted Hazard Ratios for Stroke Subtypes in 1-mm Increments of the CCA-int Diameter



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化治療開発に関する研究

脳卒中病型別による脈波伝搬速度の症例対照研究

長束 一行	国立循環器病研究センター	脳神経内科	部長
土井尻 遼介	国立循環器病研究センター	脳神経内科	専門修練医
小久保 喜弘	国立循環器病研究センター	予防健診部	医長
宮本 恵宏	国立循環器病研究センター	予防健診部	部長

研究要旨

脳卒中病型別に、脈波伝播速度を多施設で調査・集計し、各病型との関連性について解析し、細動脈硬化を特異的に評価可能な指標を探索することを目的とする。症例群と対照群は1：2の割合で、性、5歳年齢階級、高血圧の有無別によるマッチングを行った（年齢：40～84歳）。症例群は国立循環器病研究センターを初め8つの病院の脳卒中患者を対象とした（n=322名）。一方、対照群は吹田研究に参加している地域住民のうち脳卒中または一過性脳虚血発作の既往歴を有するものを除外した（n=644名）。脈波伝搬速度は対照群を基準にするとアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞で有意に高値であったが、脳出血は統計的に有意ではなかった。また、脳卒中の病型別の間には統計的に有意ではなかった。

A. 研究目的

脳卒中の基盤となる動脈硬化は、主として粥状硬化と細動脈硬化に大別される。粥状硬化は画像検査が進歩し、早期から詳細な診断が可能で、治療効果に対するエビデンスも多い。一方、細動脈硬化は、血管径が細いため従来の画像診断技術では評価が困難であり、治療介入の効果に関するエビデンスも乏しい。日本をはじめとするアジア諸国の脳卒中病型は未だに細動脈硬化をもとにしたラクナ梗塞や脳出血が欧米よりも頻度が高いため、細動脈硬化にも注意を払った診断や治療法を確立してゆく必要がある。

本研究は、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、脳出血症例を対象に、脈波伝播速度多施設で調査・集計し、各病型との関連性について解析し、細動脈硬化を特異的に評価可能な指標を探索することを目的とする。

B. 研究方法

1) 対象

症例は、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、脳出血、無症候性脳梗塞、無症候性脳出血、無症候性脳血管狭窄症のある患者（急性期・慢性期を問わない）

で、2011年2月から2012年12月までに当研究の説明を行い同意の得られた症例を対象とした。実施する医療機関は、大阪医療センター、大阪大学附属病院、国立循環器病研究センター、東京女子医科大学附属病院、東邦大学附属病院、獨協医科大学附属病院、広島大学附属病院、福井大学附属病院である。

対照は、国立循環器病研究センター予防健診部で実施している、吹田研究対象者を用いた。対象者は平成元年に吹田市民から性年齢層べきに無作為抽出された方で、当センターで健診を受けられた方が2年に一度健診を受けている。

2) 方法

症例群の診療録より、観察項目として年齢、性別、身長、体重、現病歴（高血圧、脂質異常症、糖尿病）、血液検査、生活歴（喫煙歴、飲酒歴）、内服薬、脳卒中病型分類、頭部MRI、頭部MRA所見についてデータ収集した。脳卒中の病型は、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、脳出血の3群に分類した。

対照群のデータとして、身長、体重、現病歴（高血圧、脂質異常症、糖尿病）、既往歴（脳卒中、一過性脳虚血発作）、生活歴（喫煙歴、飲酒歴）、内服薬を用いた。既往歴で脳卒中または一過性脳虚血性発作が見られた対象者は削除した。

一方、症例群と対照群のすべての対象者に対して、上腕-足関節間の脈波伝播速度 (form ABI/PWV, OMRON Healthcare Co, Ltd) を実施した。Ankle-brachial index が0.9未満の場合には、その側の脈波伝播速度の値を用いなかった。脈波伝播速度は2回計測して2回目を解析に用いた。

3) 統計方法

症例群と対照群は1：2の割合で、性、5歳年齢階級、高血圧の有無によるマッチングを行った（年齢：40～84歳）。脳卒中病型を評価項目として、細動脈硬化の指標（脈波伝播速度）で区別可能かについて、多変量調整併分散分析を用いた。多変量調整には、性、年齢、body mass index、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙、飲酒を用いた。対照群を基準に、有意確率0.05未満を統計的に有意と定義した。

（倫理面への配慮）

この研究は、国立循環器病研究センター倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について審議を受けた。また研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮を行う。

C. 研究結果

本研究で、症例が 322 名、対照が 644 名であった。症例群を病型別に分類すると、アテローム血栓性脳梗塞が 126 名、ラクナ梗塞が 136 名、脳出血が 60 名であった。表 1 は症例対照研究対象者の対象者背景を示したものである。平均年齢は対照群が 70 歳、アテローム血栓性脳梗塞が 72 歳、ラクナ梗塞が 70 歳、脳出血が 67 歳であった。高血圧は、脳出血が高く、脂質異常症はアテローム血栓性脳梗塞で高く、脳出血で低い傾向にあった。喫煙率は脳卒中病型の中でアテローム血栓性脳梗塞出高い傾向がみられた。

表 1. 症例対照研究対象者背景

	対照群	症例群	アテローム 血栓性脳梗塞	ラクナ梗塞	脳出血
対象者数, n	644	322	126	136	60
年齢, 歳	70±10	70±10	72±9	70±10	67±12
性(男性), %	72	72	75	71	70
Body mass index, kg/m ²	23.3±3.1	23.5±3.7	23.3±3.3	23.6±3.5	23.6±5.1
現病歴					
高血圧, %	84	84	83	80	98
脂質異常症, %	40	55	62	57	37
糖尿病, %	14	29	36	28	18
喫煙率, %	18	51	59	49	40
飲酒率, %	55	47	52	41	52

性、5 歳階級幅年齢、高血圧による症例：対照 = 1 : 2 マッチング
値は平均±標準偏差または%

表 2. 脳卒中病型別による多変量調整脈波伝搬速度：症例対照研究

	対照群	症例群	アテローム 血栓性脳梗塞	ラクナ梗塞	脳出血
脈波伝搬速度, m/s	18.3±0.2	19.7±0.3 †	19.6±0.4 †	20.1±0.5 †	19.2±0.6

値は多変量調整平均値±標準誤差

多変量調整：性、年齢、body mass index、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙、飲酒

† : P<0.05 (対照群と比較して)

表 2 は、脳卒中病型別に脈波伝搬速度の多変量調整平均値と標準偏差を示した。対照群の脈波伝搬速度はおよそ 18m/秒であるのに対して、症例群はおよそ 20m/秒であった。病型別に見るとアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞が対照群と比して統計的に有意に高い値であったが、脳出血は有意ではなかった。また、脳卒中病型別の間に脈波伝搬速度の値に統計的に有意な差は見られなかった。

D. 考察

心臓が拍動して血液を大動脈に拍出するときに心臓からの衝撃波として末梢に伝わる波動を脈波と呼び、この波動はその管弾性率が高いほど、また管径が小さいほど速くなる。このことから、動脈硬化による壁厚の増大と血管内腔の狭小化は脈波伝搬速度を速くするため、脈波伝搬速度は動脈硬化の程度を推定する指標の一つとなる。しかし、脈波伝搬速度は年齢と血圧の影響を強く受けるので、カットオフ値を設けることが難しい。健診や人間ドックを対象とする一般人を対象に行う検査には、年齢と性別に基準曲線を描いて検査結果がその基準線のどの位置に存在するのかわかるので、動脈硬化の程度を推定している。

今回の研究結果から、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞において脈波伝搬速度が対照群と比べて有意に高値であった。このことから、脈波伝搬速度高値はアテローム血栓性脳梗塞およびラクナ梗塞の危険因子であることがわかった。しかし、そのカットオフ値については、動脈壁の弾性、内腔径の程度、血液の粘性、血圧、年齢などさまざまな要因が関与するため、更に症例を集めてより詳細に検討する必要があること、さらに追跡研究デザインで検討する必要がある。

E. 結論

アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞は、対照群と比して脈波伝搬速度が統計的に有意に高い値であったが、脳出血は有意ではなかった。また、脳卒中病型別間に脈波伝搬速度の値に統計的に有意な差は見られなかった。

關連資料