

脳卒中における細動脈硬化の生理機能的指標の検討

土井尻 遼介¹⁾, 斎藤 こすえ¹⁾, 内山 真一郎²⁾, 北川 一夫³⁾, 竹川 英宏⁵⁾, 田所 靖啓³⁾, 堤 由紀子²⁾, 藤代 健太郎⁴⁾, 松本 昌泰^{6,7)}, 山村 修⁸⁾, 長束 一行¹⁾

¹⁾ 国立循環器病研究センター脳神経内科

²⁾ 東京女子医科大学神経内科

³⁾ 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

⁴⁾ 東邦大学医学部教育開発室

⁵⁾ 獨協医科大学神経内科

⁶⁾ 広島大学大学院脳神経内科学

⁷⁾ 堺市立総合医療センター

⁸⁾ 福井大学医学部付属病院脳神経内科

Physiological parameters of cerebral small-vessel disease

Ryosuke DOIJIRI¹⁾, Kozue SAITO¹⁾, Shinichiro UCHIYAMA²⁾, Kazuo KITAGAWA³⁾, Hidehiro TAKEKAWA⁵⁾, Yasuhiro TADOKORO³⁾, Yukiko TSUTSUMI²⁾, Kentaro FUJISHIRO⁴⁾, Masayasu MATSUMOTO^{6,7)}, Osamu YAMAMURA⁸⁾, Kazuyuki NAGATSUKA¹⁾

¹⁾ Division of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center

²⁾ Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

³⁾ Stroke Division, Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

⁴⁾ Office of Educational Development, Faculty of Medicine Toho University

⁵⁾ Department of Neurology, Dokkyo Medical University

⁶⁾ Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences

⁷⁾ Sakai City Medical Center

⁸⁾ Department of Neurology, Faculty of Medical Science, University of Fukui Hospital

Objective: Lacunar infarction and intracerebral hemorrhage (ICH) have common characteristics of cerebral small-vessel disease (CSVD) although they are classified as different stroke subtypes. Previous studies showed a positive correlation of CSVD with physiological parameters such as pulse wave velocity (PWV) or with radiographical findings such as leukoaraiosis; however, the role of these parameters remains controversial. Therefore, we assessed whether there is a relationship between stroke subtypes and these potential CSVD-related parameters.

Methods: In a multicenter, retrospective study from 8 hospitals, we enrolled 874 patients with a history of cerebral infarction or ICH who underwent both carotid ultrasound and MRI examination between June 2008 and May 2010. We evaluated the values of PWV, ultrasonographic parameters and MRI findings, and compared them between the stroke subtypes.

Results: Of patients, 331 (38%) were classified into the large artery atherosclerosis (LAA) group, 387 (44%) into the small vessel occlusion (SVO) group, and 156 (18%) into the ICH group. Lower max intima media thickness (IMT) and lower plaque score, and higher PWV were shown in SVO and ICH groups than those in LAA groups. Higher pulsatility index (PI) of common carotid artery (CCA) in SVO group, higher PI of ICA and higher prevalence of cerebral micro-bleeds (CMB) in ICH group were also shown than those in LAA group. After adjustment for vascular risk factors, the following parameters in both SVO and ICH groups were significantly different from those in the LAA group: lower max IMT, lower plaque score, higher periventricular hyperintensity (PVH) grade, and higher prevalence of CMB. PIs of CCA and internal carotid artery (ICA) were higher in ICH group than those in LAA group.

Conclusions: The similar trends of some physiological and radiographical parameters were shown in ICH and SVO group compared with LAA group, which reflected the underlying pathophysiology of CSVD.

Keywords: arteriosclerosis, cerebral small-vessel disease, stroke, parameters, pulsatility index

(Received January 10, 2019; Accepted January 31, 2019)

Reprint request

土井尻 遼介 : 〒 020-0066 岩手県盛岡市上田 1-4-1 岩手県立中央病院神経内科

Ryosuke DOIJIRI: Department of Neurology, Iwate Prefectural Central Hospital, 1-4-1, Ueda, Morioka 020-0066, Japan

E-mail: doijirir@gmail.com, Tel: +81-19-653-1151, Fax: +81-19-653-8919

はじめに

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。粥状硬化の有無、程度については画像検査法の進歩により、早期から詳細な診断が可能であるが、細動脈硬化については、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る。日本をはじめとするアジア諸国の脳卒中病型はラクナ梗塞や脳出血が欧米よりも頻度が高く¹⁾、診断や治療法を確立していく必要がある。病理学的にはラクナ梗塞では特に200 μ m以下の穿通枝動脈でfibrinoid necrosis, lipohyalinosis, 高血圧性脳内出血ではmicroaneurysmと呼ばれる特異的な変性像を呈することが知られており、ラクナ梗塞と脳出血は細動脈に血管病変を生じる点で類似した病態と考えられている²⁾。粥状硬化の生理機能的なパラメータとして、頸動脈内中膜複合体厚(intima-media thickness: IMT)、プラークスコア(plaque score: PS)などの指標が広く知られているが³⁾、細動脈硬化の程度を評価する指標としての報告は少なく、脳卒中病型間での検討は明確になされていない。そこでわれわれは脳卒中病型間で生理機能検査、画像検査を検討し、脳卒中における細動脈硬化と関連する生理学的指標を検討した。

対象・方法

2008年6月から2010年5月まで全国8施設での頸部エコー検査、磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging: MRI)を行った大血管アテローム硬化(large artery atherosclerosis: LAA)、小血管閉塞(small vessel occlusion: SVO)、高血圧性脳内出血(intracerebral hemorrhage: ICH)の既往のある874例(年齢70 \pm 10歳、男性67%)を対象に後ろ向きに検討した。脳梗塞の病型分類はTrial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)分類⁴⁾を使用した。脳卒中危険因子である高血圧、脂質異常症、糖尿病、body mass index、喫煙、飲酒の有無を調査した。生理学的検査としては、頸部エコー検査、血圧脈波検査のデータを解析した。頸部エコー検査は全例仰臥位で施行し、maximum intima-media thickness (max-IMT)は総頸動脈(common carotid artery: CCA)のfar wall側で最大のIMTを計測した。PSは頸動脈を総頸動脈2カ所、分岐部、内頸動脈の4分割にし、その各部位で認められるプラークの最大値を総和したものとした⁵⁾。総頸動脈径は、内中膜と外膜の境界で外膜間距離を総頸動脈分岐部から1cm心臓側で拡張末期に計測した。パルスドプラ法による血流速度の測定では、CCA、内頸動脈(internal carotid artery: ICA)はリニアアレイ探触子(5~11MHz)で行い、CCAは頸動脈洞から約2cm近位部で、

またICAはCCA分岐部から約3cm遠位部で血管屈曲部を避けて測定した。なお、計測は日本脳神経超音波学会のガイドライン⁶⁾に準拠し、サンプルボリュームを血管径の1/2~2/3とした。また、パルスドプラ法によりCCA、ICAのpulsatility index (PI)を算出した。動脈ステイフネス検査は両側の上腕~足首間の脈波伝播速度(brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV)を計測し左右の平均を値とした。max-IMT、PSは左右平均値を、CCA PI、ICA PIは左右でより低値のもので、狭窄存在例では非狭窄側の値を採用した。画像診断の項目としては、頭部MRIのFLAIR画像で白質病変である脳室周囲高信号域(periventricular hyperintensity: PVH)の有無や程度、T2*強調画像(T2* gradient recall echo: GRE)で観察される径10mm以下の円形または楕円形の形態を示す低信号域でとらえられる微小出血(cerebral microbleeds: CMB)の有無で評価した。PVHの有無や程度をFazekas分類⁷⁾で評価し、grade 2以上(中等度以上)の白質病変⁸⁾を認めた場合にPVHありと定義した。統計学的検討はJMP[®] 10 Statistical Software (SAS Institute, Cary, NC)を使用し、*t*検定、 χ^2 検定、ロジスティック回帰分析(変数は、ステップワイズ変数選択法を用いて動脈硬化危険因子から選択した)を行い、 $p < 0.05$ を統計的に有意と判断した。

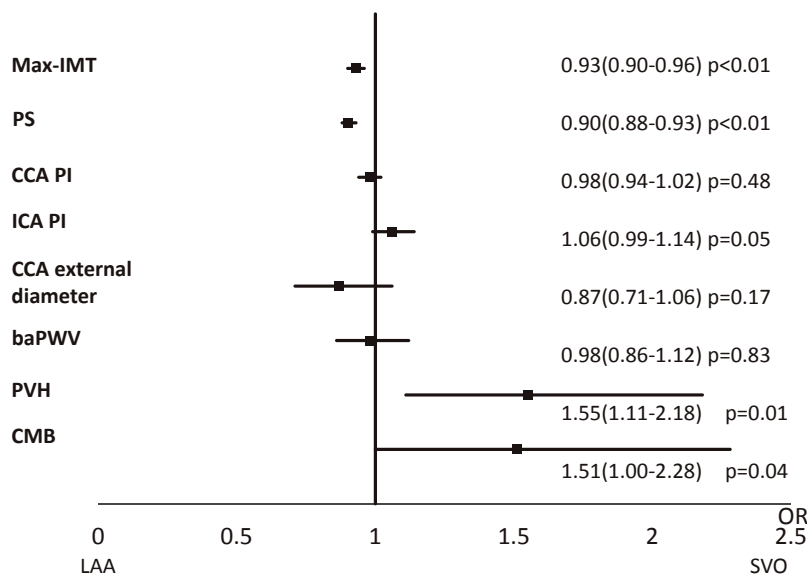
なお本研究は全国8施設の倫理委員会での審査、承認を得て実施した。

結果

病型の内訳はLAAが331例(38%)、SVOが387例(44%)、ICHが156例(18%)であり、各病型ごとの臨床的特徴およびパラメータの計測結果をTable 1にまとめて提示する。LAA群と比較してSVO群とICH両群で年齢、男性比、脂質異常症、糖尿病が有意に低値であり、ICH群では高血圧の割合が有意に高値であった。LAA群ではSVO群、ICH群と比較してmax-IMT、PSが有意に高値でbaPWVは低値であった。ほかにSVO群ではLAA群と比較してCCA PI ($p = 0.03$)が有意に低値であった。ICH群ではLAA群と比較してICA PI ($p = 0.01$)、CMB陽性率($p < 0.01$)が有意に高値であった。多重ロジスティック回帰分析ではLAA群と比較してSVO群ではmax-IMT [odds ratio (OR): 0.93, 95% confidence interval (95% CI): 0.90~0.96, $p < 0.01$]、PS (OR: 0.90, 95% CI: 0.88~0.93, $p < 0.01$)が有意に低く、中等度以上の白質病変 (OR: 1.55, 95% CI: 1.11~2.18, $p = 0.01$)、CMB陽性率 (OR: 1.51, 95% CI: 1.00~2.28, $p = 0.04$)が有意に高値であった。ICA PI値は有意ではなかったものの、高い傾向を認めた (OR: 1.06, 95% CI: 0.99~1.14, $p = 0.05$) (Fig.1)。

Table 1 Baseline characteristics

	LAA (n = 331)	SVO (n = 387)	ICH (n = 156)
Age (years old)	71.5 ± 0.6	69.8 ± 0.5 [†]	67.9 ± 0.8 [†]
Male, n (%)	248 (75)	253 (66) [†]	91 (58) [†]
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 0.25	22.9 ± 0.24	22.6 ± 0.35
Hypertension, n (%)	257 (78)	278 (72)	143 (92) [†]
Dyslipidemia, n (%)	205 (62)	187 (48) [†]	49 (31) [†]
Diabetes (%)	130 (39)	116 (30) [†]	33 (21) [†]
Surplus alcohol use (%)	127 (47)	99 (43)	56 (38)
Current smoking (%)	74 (27)	67 (28)	26 (19)
Max-IMT (mm)	2.04 ± 1.03	1.52 ± 0.74 [†]	1.24 ± 0.61 [†]
PS	6.97 ± 6.35	3.92 ± 4.41 [†]	3.23 ± 3.86 [†]
CCA PI	1.59 ± 0.34	1.55 ± 0.38 [†]	1.69 ± 0.48
ICA PI	1.03 ± 0.24	1.05 ± 0.24	1.14 ± 0.35 [†]
CCA external diameter (mm)	7.74 ± 1.16	7.63 ± 1.11	7.53 ± 1.11
baPWV (m/s)	17.3 ± 3.7	19.5 ± 4.1 [†]	20.0 ± 4.7 [†]
PVH ≥ grade 2 (%)	43	50	50
Cerebral microbleeds positive (%)	36	43	69 [†]

**Fig.1** Multivariable adjusted logistic regression LAA vs. SVO

LAA, large artery atherosclerosis; SVO, small vessel occlusion; max-IMT, maximum intima-media thickness; PS, plaque score; CCA PI, common carotid artery pulsatility index; ICA PI, internal carotid artery pulsatility index; CCA external diameter, common carotid artery external diameter; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; PVH, periventricular hyperintensities; CMB, cerebral microbleeds.

また、ICH 群では max-IMT (OR : 0.89, 95% CI : 0.86 ~ 0.92, $p < 0.01$), PS (OR : 0.88, 95% CI : 0.84 ~ 0.93, $p < 0.01$) が有意に低値であり, CCA PI (OR : 1.09, 95% CI : 1.03 ~ 1.16, $p < 0.01$), ICA PI (OR : 1.23, 95% CI : 1.12 ~ 1.35, $p < 0.01$), 中等度以上の白質病変 (OR : 1.90, 95% CI : 1.09 ~ 3.33, $p = 0.02$), CMB 陽性率 (OR : 3.60, 95% CI : 2.20 ~ 5.88, $p < 0.01$) が高値であった (Fig.2).

考察

粥状硬化を基盤として発症する脳卒中の病型は LAA が代表的であり, 頸部エコー検査, 頭頸部 MRA, CT-

angiography (CTA), 脳血管撮影などで血管狭窄を評価でき診断可能な病型である. 頸部エコー検査での粥状硬化の指標として非ラクナ梗塞ではラクナ梗塞よりも mean IMT が高値⁹⁾, アテローム血栓性では PS が高値³⁾ といった報告がある. 一方, 脳の細動脈である穿通枝は直径数十~数百マイクロメートルと血管が細く, 一部の脳血管撮影や高性能の MRA などでは観察可能であるが, 一般的な MRA や CTA などの画像診断では直接評価することは困難である. 穿通枝動脈の病変である細動脈硬化 (arteriolosclerosis) は fibrinoid necrosis, lipohyalinosis, microaneurysm といった病理像を呈し¹⁾, 閉塞すればラクナ梗塞を, 穿破すれば高血圧性脳内出血

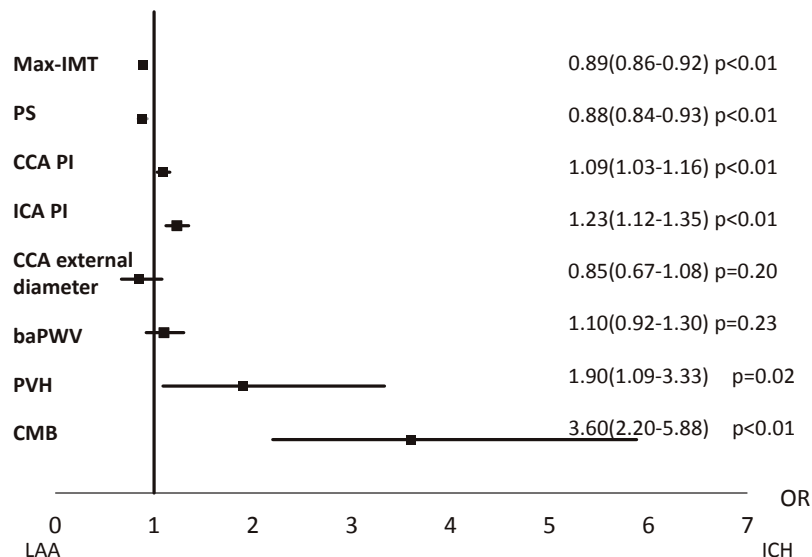


Fig.2 Multivariable adjusted logistic regression LAA vs. ICH

LAA, large artery atherosclerosis; ICH, intracerebral hemorrhage; max-IMT, maximum intima-media thickness; PS, plaque score; CCA PI, common carotid artery pulsatility index; ICA PI, internal carotid artery pulsatility index; CCA external diameter, common carotid artery external diameter; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; PVH, periventricular hyperintensity; CMB, cerebral microbleeds.

をきたすといわれ¹⁰⁾、この2つの病型には共通の病態が考えられている。

細動脈硬化を反映するとされ直接脳血流を評価する生理的パラメータとして、経頭蓋超音波ドプラ法 (transcranial Doppler ultrasonography: TCD) で計測した中大脳動脈 (middle cerebral artery: MCA) のPI値を検討した報告がある。TCDで計測したMCAのPIはlipohyalinosisやmicroatherosclerosisによる細動脈の狭小化に伴う血管抵抗の上昇を反映しているといわれており^{11,12)}、MCA PIと細動脈疾患との間には正の相関が認められている^{11,13)}。また、中等度以上の白質病変や多発性ラクナ梗塞例ではMCA PIが上昇したという報告⁸⁾もある。TCDは頭蓋内血管を直接評価できる一方、日本人の側頭骨ウィンドウは約50~70%程度にしか得られない^{14,15)}。特に高齢者では検査が困難なこともあり、われわれは日常診療で行われる頻度が高い頸部エコー検査で計測可能なCCA PI、ICA PIやbaPWVなどが簡便な指標になりうるのではないかと考え、これらのパラメータを病型別に比較検討した。また、過去に頸部エコー検査でラクナ梗塞は非ラクナ梗塞よりもIMTが低値であり⁹⁾、PSも低値³⁾であると報告されている。本研究でも多変量解析にてSVO群とICH群でLAA群よりmax-IMT、PSが低値であり、さらにICA PIが高値 (SVO群: $p = 0.05$, ICH群: $p < 0.01$) であり、末梢血管抵抗が高いと考えられた。SVO群とICH群はこれらのパラメータに同じ傾向を認め、両者が細動脈を基礎とした類似の疾患であるとの考え方で矛盾しない結果であった。今回はTCDでのPI値を計測しておらず直接の関連について断定はできないが、ICA PIは頭蓋内に流入

する血流を反映しており、やはり細動脈の狭小化に伴う血管抵抗の上昇を反映しているものと推測された。

baPWVは大血管のスティフネスを評価するものではあるが、硬化した動脈は脈波の伝播が速くなり、収縮期に遠位の臓器に脈波が瞬時に到達して、最終的に脳の細動脈に障害が生じるといわれ¹⁶⁾、白質病変例¹⁷⁾、微小出血例¹⁸⁾、ラクナ梗塞例¹⁹⁾ではbaPWVが上昇していたという報告がある。われわれの今回の検討では、単変量解析ではSVO、ICH両群でLAAよりも高値であったが、動脈硬化危険因子で調整した多変量解析では脳卒中の病型間で有意差がみられなくなった。その理由として、baPWVは動脈硬化危険因子の合併例が非合併例よりも高値であり¹⁷⁾、高血圧に起因する動脈硬化進展は器質的にも動脈の硬さを亢進させることから¹⁸⁾、baPWVは高血圧などの動脈硬化危険因子に影響され、各病型が独立した危険因子にはならなかったことが考えられた。

また、細動脈硬化を反映する画像所見としてPVH、CMBがある。PVHは慢性虚血性変化を反映し²⁰⁾、脳の髄質動脈の硬化性変化が基盤と考えられている。CMBは高血圧による細動脈硬化やフィブリノイド壊死により小血管が障害を受け、無症候性に微小出血をきたしたものであり、CMBの出現頻度はラクナ梗塞、脳出血で多いと報告されている²¹⁾。本検討でもSVO、ICHともにPVHの割合が多く、微小出血の陽性率が高かったことから、これらの画像所見もやはり細動脈硬化を反映する指標になりうると思われた。

結論

頸部エコー検査でのmax-IMT、PS高値は粥状硬化を

示唆し、細動脈硬化を基盤とする病態である SVO, ICH では両者に共通した生理的指標の変化を示す。これらのことから、生理機能的指標として頸部エコー検査での ICA PI 値、脳 MRI での PVH, CMB が細動脈硬化の有用な指標となりうる可能性が示唆された。

謝辞

本研究は、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」（主任研究者：長東一行）の援助によってなされた。また、本研究にご協力いただいた大阪医療センター多賀谷昌史先生にお礼申し上げます。

本論文の要旨は、第 30 回日本脳神経超音波学会総会（2011 年 7 月、長崎）において発表した。

利益相反：すべての著者に、本論文に関して開示すべき利益相反状態はない。

●文献

- 1) Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1969; 12: 1-15.
- 2) Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, et al.: Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* 2002; 33: 1536-1540.
- 3) Nagai Y, Kitagawa K, Sakaguchi M, et al.: Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes. *Stroke* 2001; 32: 1780-1785.
- 4) Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al.: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
- 5) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al.: Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990; 21: 1567-1572.
- 6) 頸部血管超音波検査ガイドライン. *Neurosonology* 2006; 19: 49-69.
- 7) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al.: MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 351-356.
- 8) Kim DH, Choi JH, Moon JS, et al.: Association between the severity of cerebral small vessel disease, pulsatility of cerebral arteries, and brachial ankle pulse wave velocity in patients with lacunar infarction. *Eur Neurol* 2010; 64: 247-252.
- 9) Cupini LM, Pasqualetti P, Diomedei M, et al.: Carotid artery intima-media thickness and lacunar versus nonlacunar infarcts. *Stroke* 2002; 33: 689-694.
- 10) Greenberg SM. Small vessels, big problems. *N Engl J Med* 2006; 354: 1451-1453.
- 11) Kidwell CS, el-Saden S, Livshits Z, et al.: Transcranial Doppler pulsatility indices as a measure of diffuse small-vessel disease. *J Neuroimaging* 2001; 11: 229-235.
- 12) Chamorro A, Pujol J, Saiz A, et al.: Periventricular white matter lucencies in patients with lacunar stroke. A marker of too high or too low blood pressure? *Arch Neurol* 1997; 54: 1284-1288.
- 13) Lee KY, Sohn YH, Baik JS, et al.: Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. *Stroke* 2000; 31: 1111-1115.
- 14) Yagita Y, Etani H, Handa N, et al.: Effect of transcranial Doppler intensity on successful recording in Japanese patients. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22: 701-705.
- 15) 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* 1993; 24: 1192-1195.
- 16) Izzo JL Jr: Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 341-352.
- 17) Lehmann ED, Hopkins KD, Rawesh A, et al.: Relation between number of cardiovascular risk factors/events and noninvasive Doppler ultrasound assessments of aortic compliance. *Hypertension* 1998; 32: 565-569.
- 18) Stewart AD, Jiang B, Millasseau SC, et al.: Acute reduction of blood pressure by nitroglycerin does not normalize large artery stiffness in essential hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 404-410.
- 19) Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, et al.: Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients. *Hypertension* 2008; 52: 1120-1126.
- 20) Jones DK, Lythgoe D, Horsfield MA, et al.: Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI. *Stroke* 1999; 30: 393-397.
- 21) 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.