

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

水上 平祐

専攻分野：内科学

コース：神経内科

指導教授：長谷川 泰弘

主論文の題目：

Progression of Intracranial Major Artery Stenosis is Associated with Baseline Carotid and Intracranial Atherosclerosis

(頭蓋内主幹動脈狭窄の進行は、初回検査時の頸動脈と頭蓋内動脈動脈硬化の程度に関連する)

共著者：

Heisuke Mizukami, Takahiro Shimizu, Futaba Maki, Makoto Shiraishi, Yasuhiro Hasegawa

緒言

頭蓋内動脈硬化症は、日本を含むアジア系住民の脳梗塞の原因として重要である。しかし、頭蓋内動脈硬化症の増悪進展の機序は頸部頸動脈硬化症と異なる可能性が示唆されており未だ不明な点が多い。本研究の目的は、動脈硬化症の評価に広く利用されている頸動脈超音波検査と頭部磁気共鳴血管撮影 (magnetic resonance angiography, MRA) を同時かつ経時的に評価して、頭蓋内動脈硬化の進行の予測因子を明らかにすることにある。

方法・対象

2005年から2012年に当院で頭部MRA検査、頸動脈超音波検査の両者を同時に行い、2年（±6ヶ月）の間隔で両検査を再検した患者101例（男69例、年齢75.0±10.6歳）を対象とした。なお、経過中に血管内治療を行われた症例、頸動脈が完全閉塞している症例、IMT（intima-media thickness; IMT）の測定が困難な症例は除外した。各MRAの頭蓋内主幹動脈狭窄（Intracranial major artery stenosis; IMAS）の程度を、両側中大脳動脈水平部、脳底動脈の3血管について各々5段階でスコア化し、これらスコアの合計（Global Stenosis Score; GSS）を頭蓋内動脈硬化の指標として、2回目のMRAのGSSが1点以上増加したものをIMAS進行群、それ以外をIMAS非進行群と定義した。頸動脈超音波検査はMRI検査の前後5ヶ月以内に施行し、内中膜複合体厚の最大値（maxIMT）、粥腫の性状、頸動脈狭窄度（Area法）を測定した。血液検査所見、高血圧、脂質異常症、Ⅱ型糖尿病、慢性腎臓病、喫煙歴等の古典的危険因子の有無を調査し、IMAS進行に寄与する因子をロジスティック回帰分析により求めた。2群間の比較には $\chi^2$ テストもしくはフィッシャーの直接確率検定、Student's *t* test もしくはMann-Whitneyテストを用い、 $p < 0.05$ を有意とした。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を受けて行った（承認番号第2438号）。

## 結果

101例中、12例（11.9%）でIMAS進行を認めた。IMAS進行群は非進行群に比し虚血性脳卒中の既往が有意に多かったが（ $p=0.035$ ）、これ以外の背景因子に有意差はなかった。動脈硬化との関連が明らかなHbA1c値、LDL値などの血液検査値には両群に明らかな差は認めなかった。頸動脈超音波所見では、maxIMTや粥腫形状及びこれらの経年的変化とIMAS進行には関連は見られなかったが、70%を超える頸動脈狭窄が存在した症例がIMAS進行群で有意に多かった（ $p=0.021$ ）。IMAS進行群のGSSは2回の検査のいずれにおいても非進行群より有意に高値で

あった ( $p < 0.005$ ,  $p = 0.032$ )。ロジスティック回帰分析では、初回検査時の GSS が 1 以上であることと、70%を超える頸動脈狭窄の存在の 2 因子が、IMAS 進行と有意な関連が見られ ( $p = 0.008$ ,  $p = 0.008$ )、IMAS 進行の調整 OR は、初回検査時に IMAS (GSS  $\geq 1$ ) を認めた場合 18.58 ~ 25.12、頸動脈狭窄 (>70%) が存在していた場合は 10.35 といずれも高い値を示した。

## 考察

IMT の肥厚は、心筋梗塞や脳卒中リスクを高めることが知られているが、本研究では初回検査時の maxIMT および maxIMT の年間増加量のいずれにおいても IMAS 進行と関連が見られなかった。一方、初回検査時の IMAS (GSS  $\geq 1$ ) と頸動脈狭窄 (>70%)、すなわち明らかな動脈狭窄所見の存在が、IMAS 進行と有意に関連した。今回 IMT と IMAS 進行との間に関連が見られなかった理由として、IMT 肥厚が主に動脈硬化プロセスの初期段階を反映していること、頸動脈狭窄は動脈硬化プロセスの終末像を反映していることが挙げられる。一方、初回検査時の IMAS が高度なものほど IMAS の軽快が見られたとする、我々の研究と相反する報告もある。しかし、これらの報告の追跡期間は 7 か月程度と短く、急性期脳梗塞症例を対象としていること、MRA の狭窄度は高度になるほど血流の影響を受けやすいことなどの理由により、IMAS の軽快は動脈硬化の退縮というよりも、急性期に併存した血栓の消失を反映した結果である可能性がある。IMAS の変化を代理マーカーとする臨床試験が今後行われることによって、頭蓋内動脈硬化を退縮させる薬剤の選択が可能になるかもしれない。実際にこれまでいくつかの無作為化試験が行われているが、いずれも古典的動脈硬化リスク因子のみを交絡因子として調整して群間比較が行われており、頸動脈狭窄や初期の IMAS の程度の調整は行われていない。今回の我々の研究から、今後 IMAS の変化を代理マーカーとする場合、初期の IMAS の程度および頸動脈狭窄の調整は必須

と思われる。

#### 結論

IMAS の存在および頸動脈狭窄 (>70%) の存在は、将来の IMAS 進行の予測因子である。