

氏名(本籍)	いし づ とも こ 石 津 智 子 (茨 城 県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 甲 第 3452 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	頸動脈超音波診断法を用いた動脈硬化非侵襲的評価に関する研究

主 査	筑波大学教授	医学博士	磯 博 康
副 査	筑波大学教授	医学博士	関 澤 清 久
副 査	筑波大学教授	医学博士	山 田 信 博
副 査	筑波大学講師	医学博士	堀 米 仁 志

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

粥状動脈硬化症は小児期より既に始まり、生活習慣の影響を受け加齢に伴い進行する。本症は虚血性心疾患、脳血管障害などの基盤となるため、超高齢化社会を迎えつつあるわが国において極めて重要な疾病であり、非侵襲的画像診断法の精度の向上が求められている。さらに、欧米とは疾病構造の異なるわが国において IMT と心血管系イベント発症率との関連は明らかでない。また、小児期からの粥状動脈硬化予防を考慮する際に、評価の基準となるべき健常小児における IMT の加齢性変化についての検討が十分でない。これらを踏まえ、本論文では以下の 3 点を目的とし研究を行なった。

- 1) 粥状硬化の進行と共に血管壁の不整性が増加することから、新たな指標として IMT 不整を定量的に評価し、既存の指標と比較して冠動脈疾患の有無とより強く関連するかを検討する。
- 2) 健常小児における IMT の加齢変化を明らかにする。
- 3) 頸動脈超音波分類の、本邦の冠動脈疾患高リスク群における心血管系イベント予測因子としての意義を明らかにする。

(対象と方法)

- 1) 冠動脈疾患群 (49 例)、対照群 (41 例) において独自開発したソフトを用いて総頸動脈、頸動脈球部、内頸動脈の IMT をトレース計測することで、最大 IMT、平均 IMT に加え IMT 不整の指標として二乗平均根 (RMS) 粗さを算出し、冠動脈疾患の有無との関連について検討した。
- 2) 健常小児 60 例 (5 ~ 14 歳) の総頸動脈平均 IMT、RMS 粗さ、壁応力、循環血液量を計測し加齢の影響について検討を行った。
- 3) 1992 ~ 1993 年に冠動脈造影検査と頸動脈超音波検査が行われた 94 例を対象とし、総頸動脈から内頸動脈の最大 IMT が 1mm 未満の症例を Grade 0、最大 IMT が 1mm 以上かつ 2mm 未満を Grade 1、最大 IMT が 2mm 以上かつ狭窄率 50% 未満を Grade 2、狭窄率 50% 以上を Grade 3 に分類し、1999 年 10 月までの心筋梗塞、冠動脈血行再建術、脳血管障害の発症を調査した。

(結果)

- 1) 主要動脈硬化危険因子で補正したロジスティック回帰モデルにおいて、RMS粗さは冠動脈疾患の有意な規定因子であり ($p = 0.003$)、最大IMT、平均IMTを独立変数としたモデルよりも赤池情報量基準が小であることからIMTの不整性は最大IMT、平均IMTと比較して冠動脈疾患との関連がより強いことが示された (それぞれ 107.6, 111.8, 109.0)。また、平均IMT中央値により、平均IMT高値群と低値群に層別化したところ、平均IMT低値群においてRMS粗さと冠動脈疾患との間に有意な相関が認められた ($p = 0.030$)。
- 2) 総頸動脈平均IMTと年齢との間に有意な正の相関が認められ ($IMT (mm) = 8.9 \times 10^{-3} \times Age (years) + 0.35$, $r = 0.39$, $p = 0.002$)、小児期においても加齢によりIMTが増加することが示された。また、RMS粗さ、拡張期血圧、壁応力は年齢との間には関連を認められず、平均IMTと循環血液量との間に有意な正の相関を認められた。
- 3) 中央値 6.8 年、591 人・年の観察期間中に心筋梗塞 4 例、血行再建術 12 例、脳血管障害 3 例の計 19 イベントを確認した。主要動脈硬化危険因子で補正した比例ハザード回帰分析の結果、Grade 2 (ハザード比 = 3.9, $p = 0.031$) と Grade 3 (ハザード比 = 5.6, $p = 0.023$) は Grade 0 に比してイベント発症率が有意に大であった。

(考察)

- 1) 最大IMTは不連続な多発性粥状硬化病変と限局性早期病変とで、その最大値が同じならその差を検出することができない。また、平均IMTは粥状硬化早期病変と粥状動脈硬化との関連が不明な瀰性壁肥厚とで同等になり得る。一方、IMTの不整は複雑病変に至る動脈硬化の重症化とともに増大するため、血管壁の性状を正確に反映し、従来の指標より冠動脈疾患との関連が強いと推察された。平均IMTが低値の場合にRMS粗さと冠動脈疾患の有無との関連が有意に認められたことは、平均IMTは低値であっても壁の不整の強い例では冠動脈疾患を有する可能性があることを示唆すると考えられた。
- 2) 本研究で示された健常小児における平均IMTと年齢との回帰直線の傾きは従来報告されている健常成人のIMT増加率と一致していた。しかし、小児期においては、成人期と異なり平均IMTと循環血液量とは正の相関が認められ、壁応力は年齢に伴い変化がなかった。このことから小児期のIMTの加齢に伴う増大の主たる機序として、成長に伴う循環血液量の増大に対し壁応力を一定に保つ生理的な適応が考えられた。
- 3) Grade 2以上の頸動脈粥腫を有する症例では心血管系イベントの発症が有意に多かった。

(結論)

- 1) IMT不整は、主要動脈硬化危険因子とは独立して冠動脈疾患の有無と相関し、最大IMT、平均IMTよりも冠動脈疾患との相関が強かった。
- 2) 総頸動脈IMTは、5から14歳の健常小児において年齢とともに増加し、循環血液量の増大と関連が認められた。
- 3) 冠動脈疾患高リスク群に属する日本人症例において、頸動脈の2mm以上の粥腫は主要動脈硬化危険因子とは独立した有意な心血管系イベント予測因子であった。

以上より、頸動脈超音波法は、あらゆる年齢層を対象として実用可能な非侵襲的検査法であり、本法を用いて内膜中膜厚の不整の定量化指標、平均値、最大値、および径狭窄率の測定が行えた。

さらに、これらを粥状動脈硬化の管理の際に追加して用いることにより、従来からの主要危険因子のみを用いた場合に比べ、粥状動脈硬化性疾患のリスク層別化の精度が向上すると考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は頸動脈超音波診断法による動脈硬化非侵襲的評価を冠動脈疾患患者・対照群，小児，並びに成人を対象として幅広く適用し，成人において頸動脈の内膜・中膜厚（IMT）の動脈硬化指標としての有用性を確認するとともに，IMTの不整という新しい指標の意義に関して検討を加えた。中でもIMTが比較的小さい群においてもIMTの不整が冠動脈疾患と有意に関連することを認めたことは本研究の独創的な点として高く評価される。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。