



診断のポイント

血管性痴呆

長 田 乾

はじめに

血管性痴呆はその成因から、アルツハイマー型痴呆の対極に存在する痴呆性疾患として位置付けられ、脳血管障害に起因する痴呆と簡単に定義されていたために、脳卒中の既往があることや画像診断で梗塞巣が検出されるときに安易に血管性痴呆と診断される傾向にあった。最近では、アルツハイマー型痴呆の変性病変が背景に存在する可能性も示され、脳血管障害を有する痴呆症例であっても、安直に血管性痴呆の診断を下すべきではないと考えられるようになった。本稿では、血管性痴呆の診断について概説

する。

血管性痴呆の概念の変遷

1950年代からアルツハイマー型痴呆に代表される変性疾患以外の痴呆疾患として、脳動脈硬化性痴呆という用語が用いられ、脳血管の動脈硬化が進行して低灌流に陥り痴呆を生じると漠然と考えられていた¹⁾。1968年にEisenberg²⁾が、「脳血管の動脈硬化のみでは痴呆は生じず、梗塞巣が蓄積することで痴呆が生じる」と主張して以来、多発性脳梗塞と痴呆の関連に注目が集まり、多発梗塞性痴呆と呼ばれるようになった

た³⁾。しかしながら、多発性脳梗塞が痴呆の原因となり得ることが総論的に受け容れられているものの、いかなる認知障害・行動障害が血管病変により生じるのか、あるいは進行性の経過を辿る背景にアルツハイマー型痴呆の病変が関与している可能性などについては十分には説明されていない。

診断基準

1993年に発表された血管性痴呆の診断基準と分類(ICD-10)⁴⁾では、記憶障害に加えて、失語、失行、失認あるいは実行障害、すなわち痴呆が存在すること、さらに脳血管障害に起因する特徴として症候は不均一(斑状)で、片麻痺、左右非対称な深部腱反射の亢進、病的反射、仮性球麻痺のいずれかを呈し、痴呆症状が脳血管障害と関連することなどが挙げられている。しかしながら、画像診断に関する記載がないことや、痴呆症状が脳梗塞や脳出血といか

性痴呆の確定診断と規定し、アルツハイマー型痴呆などの変性性痴呆が併存するときには「混合型痴呆」と見做している。

現在最も広く使われているNINDS-AIRENの診断基準⁷⁾では、痴呆があり、脳血管障害が臨床像と画像診断から裏付けられ、さらに両者の関連性が証明できるという条件が示され、画像診断に関する事項も盛り込まれている。病早期からの歩行障害、歩行が不安定で頻回の転倒、病早期からの排尿障害、仮性球麻痺、人格障害、意欲低下、抑鬱、情動失禁などは、血管性痴呆に特異的な症候と記載されている。これに対して、早期から記憶・認知障害、失語、失行、失認を呈するがそれに対応する画像所見がないこと、局所神経徴候がないこと、画像診断で脳血管障害がみとめられないことは、「血管性痴呆らしくない症状」に含まれている。この診断基準に従えば、脳卒中発症から3カ月以内に痴呆症状が現れる場合など、痴呆症状と脳血

に関連しているかを証明することが簡単にはできないと批判されている。1994年に発表されたDSM-IV⁵⁾も、類似した項目を列挙しており、片麻痺などの神経脱落症状を有する可能性が高いことは示されているが、画像診断に関する条件がないことや、痴呆症状に関する記載は、アルツハイマー型痴呆とほとんど同じで、血管性痴呆の症候学的特徴が盛り込まれていないなどの問題点がある。

1992年に発表されたカリフォルニア・アルツハイマー病診断治療センター(ADDTCC)の診断基準⁶⁾は、対象を虚血性脳血管障害に絞っており、複数の脳卒中発作が証明できることや、画像診断で小脳以外に少なくとも1個の梗塞巣が検出されることを条件とし、画像診断や病理所見が重視されている。「血管性痴呆らしくない症状」として、緩徐進行性の経過、幻覚や精神症状、てんかん発作などが挙げられている。また、病理学的な裏付けがあるもののみを血管

管障害と関連性が比較的明らかな場合には、診断は難しくはない。NINDS-AIRENの診断基準⁷⁾でも、血管性痴呆の確定診断には神経病理学的な裏付けが必要とされている。さらに、アルツハイマー型痴呆の診断基準を満たし、脳血管障害を有する症例に対しては、混合型痴呆という用語の代わりに、「脳血管障害を有するアルツハイマー型痴呆」と呼ぶことを提唱している。以上4つの診断基準の比較を表①に示す。

アルツハイマー型痴呆との鑑別には、1975年にHachinski⁸⁾らが提唱した虚血スコア⁹⁾が広く用いられている。ここでは、血管性痴呆の要因として、急激な発症、動揺性の経過、脳卒中の既往、局所的神経症状・徴候などが重視され、7点以上では血管性痴呆の可能性が高く、一方4点以下ではアルツハイマー病の可能性が高いとされている(表②)。

①診断基準の比較

	DSM-IV ⁶⁾	ICD-10 ⁷⁾	ADDTC ⁸⁾	NINDS-AIREN ⁹⁾
脳梗塞	+	+	+	+
脳出血	+	+	-	+
症状の段階的な進行	-	-	-	+
斑状の認知機能障害	-	+	-	-
局所的神経症状	+	+	-	+
局所的神経徴候	+	-	-	-
脳卒中の証明	+	+	+	+
脳卒中病変との因果関係	+	+	-	+
脳卒中との時間的関連性	-	-	+	+
画像診断に係わる記載	-	-	+	+
血管性痴呆らしくない症状	-	-	+	+
確定診断のレベル	-	-	+	+

ADDTC および NINDS-AIREN では “probable vascular dementia” の診断基準を記載。(文献11) より引用)

過を辿るのに対して、血管性痴呆では、記憶障害に加えて、失見当識、注意障害、言語障害(失語)、視空間認知障害(失認)、実行障害(失行)などの認知機能の障害を病初期から呈することが鑑別点と考えられている。また、多くの診断基準に盛り込まれているように、脳血管障害の存在を示唆する片麻痺、仮性球麻痺、情動失禁、片側性の深部腱反射亢進などの神経症候を有すると、血管性痴呆を積極的に診断する手掛かりとなる。

血管性痴呆の臨床病型は、画像診断や神経病理学的特徴などから、①皮質性血管性痴呆、②皮質下性血管性痴呆、③ピンスワンガーI型痴呆、④視床性痴呆に分類される⁷⁾。

画像診断

ADDTC⁶⁾とNINDS-AIREN⁷⁾の診断基準では、CTとMRIによる画像診断が診断の条件に含まれている。ADDTCの診断基準

臨床診断

脳卒中を繰り返して痴呆症状が段階的に顕性化した場合などを除いて、血管性痴呆の臨床診断は必ずしも容易ではないが、アルツハイマー型痴呆が記憶障害を主徴として緩徐進行性の経

②Hachinskiの虚血スコア

特徴	点数
急激な発症	2
段階的な進行	1
動揺性の経過	2
夜間の錯乱	1
人格が相対的に保たれる	1
抑鬱	1
身体的な訴え	1
情動失禁	1
高血圧の既往・合併	1
脳卒中の既往	2
粥状動脈硬化の合併の証拠	1
局所的神経症状	2
局所的神経徴候	2

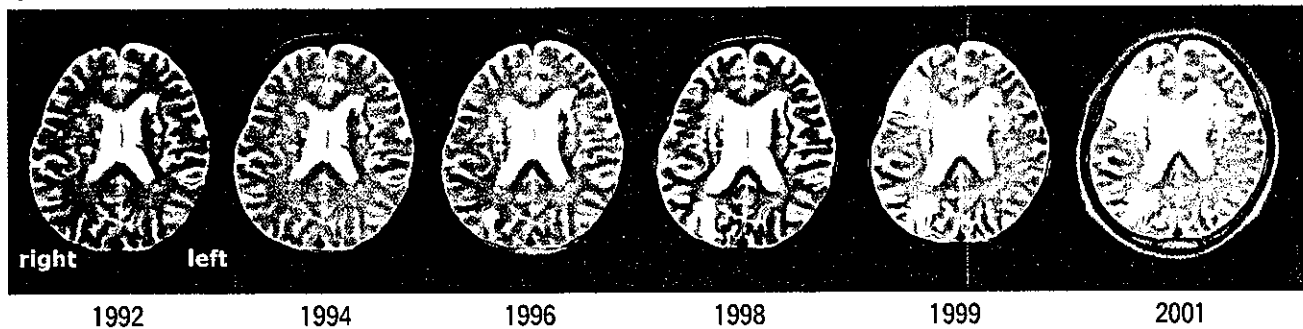
(文献8) より引用)

では、CTあるいはT1強調画像で小脳以外の部位に梗塞巣を認めることという簡単な記載に留まっているが、NINDS-AIRENの診断基準⁷⁾では病巣分布にも言及しており、複数の皮質梗塞(大血管病変、痴呆の発症に重要な意味を持つ領域の単一梗塞(角回、視床、前脳基底部、前大脳動脈領域あるいは後大脳動脈領域)、基底核や深部白質の多発性ラクナ梗塞、側脳質周囲の広範な白質病変などが列挙されている。

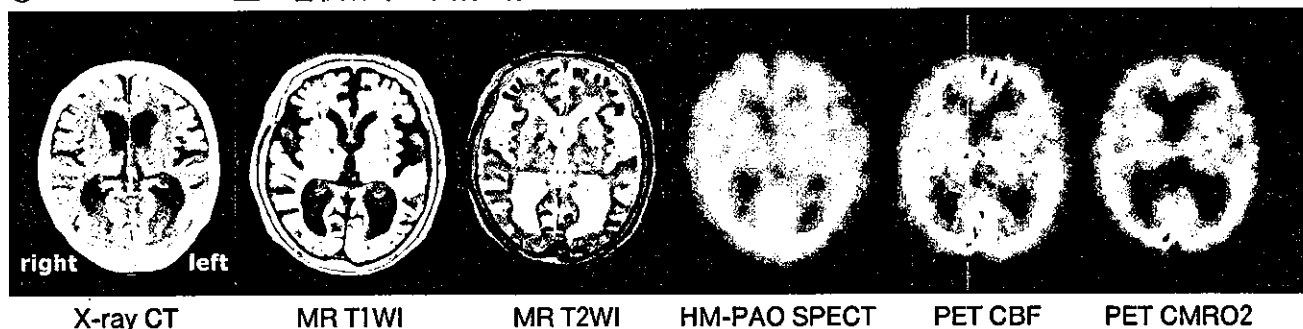
図③に、一過性心房細動を有し、9年の経過で皮質・皮質下梗塞を繰り返して、記憶障害や失見当識に加えて半側空間無視や着衣失行、病態失認など多彩な症候を呈して血管性痴呆へ移行した一過性心房細動を有する60歳代後半男性のMRI所見の経時的変化を示す。

痴呆性疾患では、一般に脳萎縮などの形態的変化が顕性化するよりも早期から、脳血流、脳エネルギー代謝の低下や脳波の徐波化などの機能的な変化がとらえられることが知られており、

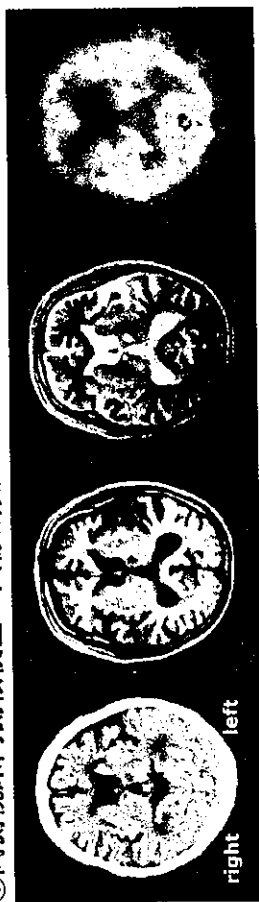
③皮質・皮質下梗塞を繰り返して血管性痴呆に移行した症例の経時的画像 (T2WI) 所見



④ピンスワンガー型血管性痴呆の画像所見



⑤両側視床内側核梗塞の画像所見



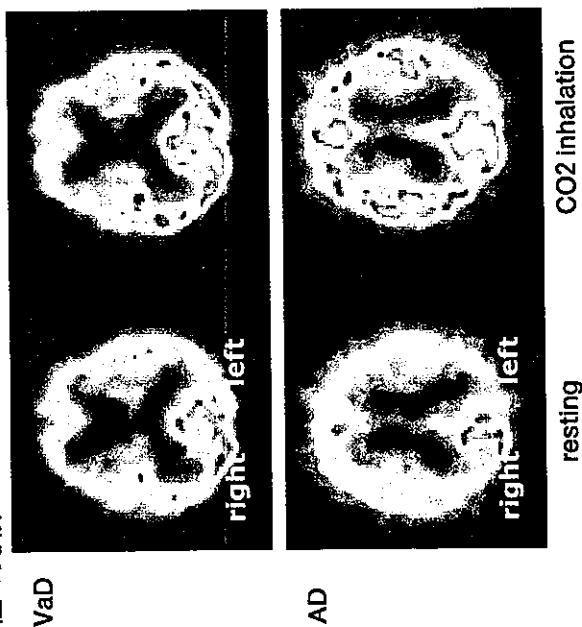
X-ray CT MR T1WI MR T2WI HM-PAO SPECT
 両側視床内側核の梗塞で、過眠傾向や記憶障害をしていた70歳代前半女性の画像所見で、視床のみならず両側前頭葉の低灌流が認められた。SPECTやPETの利用価値が高い。図④に、記憶障害、失見当識、発動性低下、仮性球麻痺、歩行障害などを呈し、ピンスワンガー型の血管性痴呆と診断された70歳代後半女性の画像所見を示す。脳循環代謝量の低下は両側の前頭葉から側頭葉に広がっていた。図⑤は、両側視床内側核の梗塞で、過眠傾向や記憶障害をしていた70歳代前半女性の画像所見で、視床のみならず両側

前頭葉の低灌流が認められた。

血管反応性

脳血流量 (CBF) は、動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂) に比例して変化することが知られて

⑥血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の血管反応性の比較



おり、脳内の小動脈の機能を反映し、脳循環予備能の指標とみなされている。すなわち、脳血管が脳虚血に曝されて最大拡張すると、 PaCO_2 が上昇しても、CBFの増加が得られない状態、すなわち脳循環予備能が疲弊した状態となる。実際には、微量の炭酸ガスを吸入するか、あるいはアセタゾラミドを静注することによって脳組織の炭酸ガスを上昇させて、CBFの変化を観察する。脳虚血が長期にわたり存在する血管性痴呆では血管反応性は低下するが、アルツハイマー型痴呆では血管反応性は低下しないと考えられる⁸⁾⁹⁾。図⑥に血管反応性の比較を示す。血管性痴呆(上段)で、炭酸ガス吸入後に後頭葉と側頭葉の一部で血流は僅かに増加したが、前頭葉では血流増加はほとんど認められなかった。これに対して、アルツハイマー型痴呆(下段)では、炭酸ガス吸入によってびまん性に血流が増加した。

おわりに

血管性痴呆、その概念や診断基準に曖昧な点が含まれているなどの問題点も指摘されており、典型例を除いて臨床診断は必ずしも容易ではない。アルツハイマー型痴呆との関連性・連続性を含めて、臨床像と画像所見との相関などに重点を置いたより実践的な診断基準の登場が待たれている。


(秋田県立脳血管センター 神経内科 部長)

文献

- 1) Brand, FN., et al. : Relationship of cerebrovascular disease to senile, presenile and cerebral arteriosclerotic dementia. J. Chronic. Dis., 24, 569~583(1971)
- 2) Fisher, CM., : Dementia in cerebrovascular disease. In : Cerebrovascular Diseases. Ed. JF Toole, RG Siekert, JP Whinsant Sixth conference. pp232~236. New York : Grune & Stratton(1968)
- 3) Hachinski, VC., et al. : Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. Lancet, 2(7874) : 207~210(1974)
- 4) World Health Organization : The ICD-10 classification

of mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research, World Health Organization, Geneva(1993)


- 5) American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. DSM-IV. Washington, American Psychiatric Association(1994)
- 6) Chui, HC., et al. : Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. Neurology, 42, 473~480(1992)
- 7) Roman, GC., et al. : Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology, 43, 250~260(1993)
- 8) Hachinski, VC., et al. : Cerebral blood flow in dementia. Arch. Neurol., 32, 632~637(1975)
- 9) Nagata, K, et al. : Can PET data differentiate Alzheimer's disease from vascular dementia? Ann. N Y. Acad. Sci., 903, 252~261(2000)
- 10) Nagata, K, et al. : Vascular and metabolic reserve in Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging., 21, 301~307(2000)
- 11) Erkinjuntti, T., et al. : Diagnostic criteria. In Vascular Cognitive Impairment. Eds T Erkinjuntti and S Gauthier, pp43~57, London, Martin Dunitz(2002)



骨粗鬆症治療用ビタミンK₂剤 (薬価基準収載)
15mg
Glakay<メナテトレンオン製剤>

エーザイ株式会社
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
http://www.eisai.co.jp

● 効能・効果、用法・用量及び禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。



ヒューマノ・ヘルスケア事業

製品に関するお問い合わせ: お客様ホットライン 0120-419-497
9~18時(土、日、祝日 9~17時)

C2002.10

<原 著>

慢性期脳卒中患者における高感度CRP, インターロイキン6の上昇 —スタチン製剤の影響, 病型について—

佐藤 美佳 長田 乾 佐藤 雄一
前田 哲也 中瀬 泰然

要旨:慢性炎症は動脈硬化の主要要因のひとつであり, 高感度C反応性蛋白(HSCRP)は心血管疾患の強力な予知因子で, 冠動脈疾患ではスタチン製剤により改善すると報告されている。我々は, 慢性期脳卒中患者の炎症性マーカー, 脂質代謝を測定し, スタチン製剤の影響, 病型による相違を検討した。

対象:発症より6カ月以上経過した慢性期脳卒中(脳梗塞, 脳出血)群(S)189人, 無症候性脳梗塞群(A)41人と対照群(C)63人を対象とした。心原性脳塞栓症や急性・慢性炎症性疾患は除外した。血清中のHSCRP, インターロイキン6(IL-6), 脂質代謝等を測定し比較検討を行った。

結果:S群, A群をスタチン製剤内服の有無で比較すると, 内服群でIL-6が有意に低値であった。非内服者のみの検討では, S群はC群に比べHSCRP, IL-6, 白血球数が有意に高く, high-density lipoproteinが低値であった。

考察:慢性期脳卒中患者は炎症性マーカーが亢進しており, 冠動脈疾患と同様にスタチン製剤による改善が期待できる。

Key words: chronic stroke patients, high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, statin agents

(脳卒中 26:423—429, 2004)

炎症は, 動脈硬化の発症・進展に重要な役割をもっており¹⁾, 炎症マーカーは, 心血管イベントの予知因子となることが注目されている²⁾³⁾。炎症マーカーのひとつであるインターロイキン6(Interleukin 6:IL-6)は炎症反応を担うサイトカインでマクロファージやT細胞, B細胞で産生され, 肝臓でのC-reactive protein(CRP)産生を誘導する。また, CRPやIL-6の亢進は, 心血管イベントの予測のみならず, 長期的予後やプラークの不安定化の指標として冠動脈疾患や頸動脈狭窄症などで報告されている²⁾⁴⁾⁵⁾。

一方, スタチン製剤には抗炎症作用が備わっていることが知られており, CRPを有意に低下させる。冠動脈疾患による大規模臨床試験では, スタチン製剤によ

る一次予防効果が31~37%^{6)~8)}, 二次予防試験では冠動脈イベント再発が24~34%抑制され, 脳卒中が19~31%減少したと報告している^{9)~12)}。

今回, 我々は慢性期脳卒中患者において, 高感度CRP(high-sensitivity C-reactive protein:HSCRP), IL-6を測定し, 病型やスタチン製剤の内服の有無について検討を行った。

対 象

外来またはフォローアップ検査入院の患者で, 発症より6カ月以上経過した慢性期脳卒中患者(Stroke group:S群)189人(心原性塞栓を除くラクナ梗塞, アテローム硬化性脳梗塞149人, 脳出血40人)と無症候性脳梗塞患者(Asymptomatic infarction:A群)41人を対象とした(Table 1)。S群は二次予防薬として, 抗血小板剤単剤投与が101人, 抗血小板剤2剤併用が

秋田県立脳血管研究センター神経内科
(2004年7月27日受付, 2004年9月2日受理)

Table 1 Profiles of total subjects. We divided into two group with or without statin therapy.

Total subjects: N = 293 (Male: 166, Female: 127, 69.3 ± 9.4 years)	
Without Statin therapy (N = 220)	With Statin therapy (N = 73)
Stroke group (N = 133) Cerebral infarction (N = 107) Cerebral hemorrhage (N = 26)	Stroke group (N = 56) Cerebral infarction (N = 42) Cerebral hemorrhage (N = 14)
Asymptomatic infarction (N = 35)	Asymptomatic infarction (N = 6)
Control group (N = 52)	Control group (N = 11)

Table 2 The effect of statin therapy in stroke group and asymptomatic infarction group.

	With Statin N = 62	Without Statin N = 168	p
Age (years)	68.1 ± 7.9	69.1 ± 9.3	NS
Male/Female	33/29	111/57	NS
Hypertension	80.6%	68.5%	NS
Diabetes	38.7%	31.0%	NS
HSCRP (ng/ml)	997.1 ± 156.5	1247.2 ± 124.0	NS
IL-6 (pg/ml)	1.45 ± 0.11	1.96 ± 0.10	0.002
Fibrinogen (mg/dL)	328.6 ± 8.15	326.9 ± 6.04	NS
WBC (/μL)	5882.3 ± 170.3	5898.2 ± 121.6	NS
TC (mg/dL)	195.9 ± 4.40	200.1 ± 2.53	NS
LDL (mg/dL)	115.8 ± 3.89	127.4 ± 2.26	0.008
HDL (mg/dL)	65.0 ± 2.36	58.0 ± 1.32	0.003
TG (mg/dL)	135.7 ± 8.76	124.2 ± 7.19	0.04

All data was expressed mean ± SD. We analyzed by using Mann-Whitney U analysis. HSCRP: high-sensitivity C-reactive protein IL-6: interleukin-6 WBC: white blood cell TC: total cholesterol LDL: low-density lipoprotein HDL: high-density lipoprotein TG: triglyceride

24人, 3剤併用が2人, ワーファリン内服が11人, ワーファリンと抗血小板剤1剤の2剤併用は8人, ワーファリンと抗血小板剤2剤の3剤併用が1人, 抗血小板療法, 抗凝固療法を行っていない者が42人であった。A群では, 抗血小板剤単剤投与が20人, 2剤が1人, 非投薬が20人であった。スタチン製剤内服者は, S群が56人, A群が6人(アトルバスタチン: 34, プラバスタチン: 22, シンバスタチン: 4, フルバスタチン: 2)であった。対照群(Control group: C群)は, S群, A群と性別, 年齢をあわせてためまい, 頭痛などの63人で, スタチン製剤内服者は11人であった(プラバ

スタチン: 4, フルバスタチン: 3, シンバスタチン: 2, アトルバスタチン: 2)。全測定者は293人(男性166人, 女性127人)で平均年齢は69.3歳, S群の発症から測定までの平均期間は約3.3年であった。

問診, 診察, 心電図や一般採血・採尿検査などで, 脳卒中の急性期ではないことや肺炎や膀胱炎などの急性炎症性疾患, 慢性関節リウマチなどの慢性炎症性疾患がないことを確認した。全症例のうち262症例(89.4%)においては同時期に1.5-Tesla Magnetic Resonance Imaging (Shimazu, General Electric社製 T2強調画像: repetition time [TR] 4300; echo time [TE]

Table 3 Characteristics of subjects without statin agent.

	Stroke (S) N = 133	Asymptomatic (A) N = 35	Controls (C) N = 52	P
Age (years)	68.2 ± 9.6	72.2 ± 7.6	69.9 ± 9.5	N.S
Body mass index	23.9 ± 4.0	23.6 ± 4.2	23.2 ± 3.3	N.S
Male/Female	94/39	17/18	20/32	N.S
Smoking (/day)	2.6 ± 7.1	3.3 ± 6.9	1.8 ± 6.2	N.S
Hypertension	70.1%	61.8%	46.2%	
Diabetes	33.1%	23.5%	15.4%	

We expressed mean values ± SD. We analyzed by using Bonferroni/Dunn.

Table 4 The differences of marker between stroke, asymptomatic infarction and controls.

	Stroke (S) N = 133	Asymptomatic (A) N = 35	Controls (C) N = 52	P
HSCRP (ng/ml)	1361.4 ± 150.4	888.3 ± 144.6	391.1 ± 51.2	♣ < .0001
IL-6 (pg/ml)	1.93 ± 0.11	2.14 ± 0.24	1.30 ± 0.10	♣ = .001 ◆ = .001
Fibrinogen (mg/dL)	323.6 ± 6.6	337.9 ± 14.5	303.6 ± 7.8	N.S
WBC (/μL)	5967.7 ± 142.5	5648.6 ± 206.9	5050.0 ± 201.5	♣ = .0003
TC (mg/dL)	200.3 ± 2.7	199.0 ± 39.2	202.8 ± 5.1	N.S
LDL (mg/dL)	129.1 ± 2.5	120.5 ± 5.5	122.3 ± 4.4	N.S
HDL (mg/dL)	56.8 ± 1.4	62.7 ± 2.9	71.5 ± 3.7	♣ < .0001
TG (mg/dL)	127.8 ± 8.7	107.8 ± 9.5	98.7 ± 6.7	N.S

♣ is significant differences between stroke group and controls. ◆ is significant differences between asymptomatic infarction and controls. All data were expressed as mean ± SE. We analyzed by using Bonferroni/Dunn methods. HSCRP : high-sensitivity C-reactive protein IL-6 : interleukin-6 WBC : white blood cell TC : total cholesterol LDL : low-density lipoprotein HDL : high-density lipoprotein TG : triglyceride

93 ms, flip angle 90° ; slice thickness 5 mm ; gap width 1mm) を施行し, 新鮮な脳卒中がないことを確認した. すでに降圧剤を内服している症例と2回の血圧測定で140/90mmHg以上を高血圧の合併と診断した. 糖尿病はすでに血糖降下剤を内服している症例, 空腹時血糖が126mg/dL以上やHbA1cが6.5%以上の症例を糖尿病ありと診断した. また体重, 身長より body mass index (BI) を計算した.

方 法

肘静脈より採血し, 3000g 15分遠心をかけ, 血清を分離した. -70°Cで保存し, HSCRP (μg/ml, Latex nephelometry, Dade Behring Marburg GmbH, Germany), IL-6 (pg/ml, Chemiluminescent enzyme immunoassay, Fujirebio Co), フィリノーゲン (thrombin-time titration method, Roche Diagnostics) を測定し

た. 白血球数は Beckman Counter Hmx (Miami, USA) で計測した. 脂質プロファイルとして, 総コレステロール (TC), 中性脂肪 (TG), Low-density lipoprotein (LDL), High-density lipoprotein (HDL) は Kyowa Medex Co の試薬を用いて測定した.

統計解析

全ての解析は Statview ver 5.0 を用い, 2群間の検討はノンパラメトリックの Mann-Whitney 分析を, 3群間の検討には Bonferroni/Dunn にて行った. 合併症については χ^2 検定で行った.

結 果

S群とA群をあわせた230症例をスタチン製剤内服の有無で検討を行った (Table 2). スタチン製剤内服群が62症例で, 非内服が168症例であった. 年齢, 性

Table 5 The differences of inflammatory markers and lipid profiles in stroke patients without statin agent.

	Lacunar infarction N = 74	Atherothrombotic infarction N = 33	Cerebral hemor- rhage N = 26	P
Age	67.8 ± 1.2	69.3 ± 1.6	67.9 ± 1.7	N.S
Body mass index	24.1 ± 0.5	24.4 ± 0.5	23.0 ± 0.6	N.S
Hypertension	74.3%	57.6%	77.0%	
Diabetes	32.4%	40.6%	28.0%	
HSCRP (ng/ml)	1360.3 ± 184.2	1635.3 ± 384.0	1016.7 ± 284.7	N.S
IL-6 (pg/ml)	1.84 ± 0.11	2.22 ± 0.31	1.82 ± 0.22	N.S
Fibrinogen (mg/dL)	318.1 ± 7.0	327.9 ± 15.8	333.9 ± 18.7	N.S
WBC (/μL)	6116.2 ± 208.9	5975.8 ± 228.6	5534.6 ± 301.9	N.S
TC (mg/dL)	199.7 ± 3.8	205.0 ± 5.6	196.4 ± 4.4	N.S
LDL (mg/dL)	128.7 ± 3.4	137.8 ± 4.9	119.2 ± 4.4	◆ < 0.01
HDL (mg/dL)	56.3 ± 1.8	52.3 ± 2.4	64.2 ± 4.3	◆ < 0.01
TG (mg/dL)	139.4 ± 14.4	125.8 ± 10.5	97.0 ± 7.5	N.S

◆ is significant differences between atherothrombotic infarction between cerebral hemorrhage. All data were expressed as mean ± SE. Significant differences between stroke group and controls We analyzed by using Bonferroni/Dunn methods. HSCRP: high-sensitivity C-reactive protein IL-6: interleukin-6 WBC: white blood cell TC: total cholesterol LDL: low-density lipoprotein HDL: high-density lipoprotein TG: triglyceride

別は2群間で差は認められず、高血圧の合併は80.6%と68.5%、糖尿病は38.7%と31%で有意差はなかった。血清HSCRPはスタチン製剤非内服群の平均が1247.2ng/mlと内服群の平均997.1ng/mlに比べ高値だったが、統計学的に有意差は認められなかった。IL-6はスタチン製剤非内服群で1.96pg/mlと内服群1.45pg/mlに比べ有意に高値であった。フィブリノーゲン、白血球数は2群間で差を認めなかった。

上記のようにスタチン製剤の内服がHSCRP, IL-6に影響すると考えられたため、スタチン製剤非内服のS群とA群168症例とスタチン製剤非内服のC群52症例で病型による相違を検討した(Table 3, 4)。S群, A群, C群の高血圧の合併は70.1%, 61.8%, 46.2%、糖尿病の合併はそれぞれ33.1%, 23.5%, 15.4%であった。年齢, BI, 喫煙は各群で有意差を認めなかった。S群のHSCRP, 白血球数は平均1361.4ng/ml, 5967.7/μLと3群で最も高く、S群とC群の間で有意差を認めた。HDLはS群で56.8mg/Dlと有意に低値であった。

IL-6はA群で2.14pg/ml, S群で1.93pg/mlとC群の1.30pg/mlと比べ高値で、S群とC群の間、A群とC群の間で有意差を認めた。HSCRPは、S群で1361.4ng/ml, C群で391.1ng/mlとS群が有意に高値であった。

スタチン製剤非内服のS群内の検討では、ラクナ梗

塞, アテローム硬化性梗塞, 脳出血の3群間で、HSCRP, IL-6は有意差を認めなかった(Table 5)。アテローム硬化性脳梗塞群は、脳出血群と比較し有意にLDLが高値で、HDLが低下していた。

考 察

今回、我々の検討では、1)慢性期脳卒中患者のスタチン製剤内服群では非内服群に比べ、有意にIL-6が低下していた 2)スタチン製剤非内服者の検討では、脳卒中患者が対照群と比べ、有意にHSCRP, IL-6, 白血球数が高値で、HDLが低値 という結果であった。

以前は、日本では脳卒中中の危険因子として高脂血症の関与は、高血圧に比べ少ないものと認識されていた。しかし、日本人を対象とした最近の報告ではHDLの低値が、脳卒中全体や虚血性脳血管障害のリスクを増加¹³⁾させており、今回のS群, 特にアテローム硬化性脳梗塞のHDL低下は、この報告と矛盾しない結果であった。

近年、動脈硬化の進展・不安定化機序として、炎症の関与が注目されている。動脈硬化の発症には、単球がまず接着し、血管内皮細胞と反応しながら、血管内膜に遊走し、そこでM-CSF-C-fmsの働きによってマクロファージに分化する。マクロファージは、さらに酸化LDLを取込み、泡沫細胞になり、その集簇が脂肪線条(fatty streak)となる。Tリンパ球も集簇し、炎症

性サイトカインによる炎症反応が粥状動脈硬化の発症、進展にかかわる¹⁾。一方血管内皮機能が低下し、NO産生低下と接着因子の亢進が生じる。マクロファージは平滑筋遊走増殖因子を放出し、その結果貪食機能をもった変形平滑筋細胞もLDLの沈着部位に集まり貪食を開始する。単球の接着、侵入、マクロファージ化、泡沫化が繰り返し行われ、粥腫を覆う線維性皮膜を溶かすマトリクスメタロプロテアーゼを放出し、菲薄化すれば粥腫は破れやすくなる。また、内皮細胞の障害により血小板は凝集しやすくなっており、粥腫が破裂すれば、すぐ血栓が形成される。

これらの炎症の活動性の指標が、CRPやサイトカインであり、CRPは冠動脈疾患の予測因子として従来の脂質マーカーより強く相関するとRidkerら^{14)~16)}は、報告している。より重症な冠動脈所見を呈する患者ではCRPが有意に高く、将来血行再建術が必要になる可能性が高い。不安定狭心症や心筋梗塞など、冠動脈疾患の急性期・慢性期では、炎症マーカーが亢進し、重症度、転帰、予後と関連があった²³⁾。炎症マーカーの亢進は、動脈壁での急性の炎症反応の結果を反映するのみではなく、CRPを介したLDLの取込みがマクロファージの泡沫化に関与するという報告¹⁷⁾や、CRPそのものが動脈硬化の進展、不安定化を担っているという報告もある¹⁸⁾。

冠動脈疾患以外では、健康男性を対象とした研究で、CRPの上昇は、虚血性脳血管障害の相対リスクが約2倍になると示された¹⁹⁾。頸動脈領域では、HSCRP濃度が内頸動脈の動脈硬化の活動性の指標⁵⁾となり、頸部エコー上の低輝度プラークは、HSCRP、IL-6と関連することが報告され²⁰⁾、炎症マーカーの亢進が頸動脈プラークの活動性や不安定化を示すと考えられる。他、脳卒中発症の危険因子である、メタボリックシンドローム(高脂血症、インスリン抵抗性、高血圧、肥満)でもCRPやIL-6が上昇することが報告されている²¹⁾²²⁾。

脳卒中患者においても炎症マーカーと短期予後や重症度との関連が報告されている。脳卒中発症72時間以内のCRP高値例では、重症度、死亡率、長期的予後の悪化がみられた²³⁾。脳卒中発症より12~24時間のCRP上昇は、転帰の悪化の予知因子であり²⁴⁾、さらにCRP上昇は脳卒中再発のリスクが高いことが示された²⁵⁾。Beamerらはischemic stroke後4±2日の測定でIL-6が有意に上昇していたと報告している⁴⁾。今回、我々の検討は、発症より6カ月以上経過した慢性

期を対象とした。測定時の無症候性脳卒中中の再発(急性期)を完全に否定することはできないが、症例の約9割は同時に1.5 TeslaのMRI T₂強調画像を施行し新鮮な脳卒中がないことを確認しているため、脳卒中慢性期の結果と判断し検討を行った。

対照群は炎症マーカーを亢進させる可能性が高い糖尿病、高血圧を合併していた。それにも拘わらず対照群よりHSCRP、IL-6が統計学的に有意に高値であったことは、脳卒中群の基礎病態として、より強い慢性的炎症を反映していると考えられた。今後、炎症マーカーの経時的変化を追うことで、動脈硬化の活動性を捉え、慢性期の脳卒中再発のリスクを予知できるかもしれない。

スタチン製剤における脳卒中発症抑制効果は、スタチンが有する動脈硬化の進展抑制、神経細胞保護、抗炎症作用、内皮機能の改善、血小板凝集抑制作用、抗酸化作用など多面的な作用(pleiotropic effect)に基づくと考えられる。スタチンを対照とした大規模臨床試験の報告では、偽薬を用いた対照群と比較して、スタチン投与中の脳卒中発症に対する相対リスクの一次予防低下率は、15~20%で、統計学的に有意であった^{6)~12)}。冠動脈疾患による大規模臨床試験では、スタチン製剤による一次予防効果が31~37%⁶⁾⁷⁾、二次予防試験では冠動脈イベント再発が24~34%抑制され、脳卒中が19~31%減少した。スタチンは高齢者や女性、糖尿病、高血圧、喫煙者などのハイリスク患者において、死亡リスクを低下させ、脳卒中を含めた血管系イベントの発症を抑制する¹²⁾。これら大規模試験は冠動脈疾患や高脂血症、糖尿病を対象疾患としており、脳卒中発症率は報告されているが、脳卒中患者を対象としたスタチン効果は、大規模臨床試験レベルでは、いまだ報告されていない。日本で行われたプラバスタチンの大規模臨床試験でも脳梗塞の初発抑制効果が報告されているが、対象症例が心筋梗塞、脳梗塞の既往のない高脂血症患者であった²⁶⁾。

今回の我々の検討は後ろ向き研究であり、同一個体に対するスタチン製剤内服の影響を炎症性マーカーの変動でみたものではない。しかし、脳卒中慢性期のスタチン製剤内服群で非内服群よりも炎症マーカーが低値だったことは、冠動脈疾患などの報告と同様、脳卒中慢性期でもスタチン製剤による炎症マーカーの改善、脳卒中発症抑制効果が期待でき、今後の研究結果が待ち望まれる。

この研究の一部は厚生労働省研究班(15公-1 循環器疾

患における抗血栓療法の問題点と対策》にて行った。

文 献

- 1) Ross R : Atherosclerosis—An inflammatory disease. *N Engl J Med* 340 : 115—126, 1999
- 2) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al : The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 331 : 417—424, 1994
- 3) Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al : Predictive value of C-reactive protein and Troponin T in patients with unstable angina : a comparative analysis. *J Am Coll Cardiol* 35 : 1535—1542, 2000
- 4) Beamer NB, Coull BM, Clark WM, et al : Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol* 37 : 800—804, 1995
- 5) Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al : C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 104 : 63—67, 2001
- 6) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al : Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333 : 1301—1307, 1995
- 7) Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al : Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 279 : 1615—1622, 1998
- 8) Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al : Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin. The cholesterol and recurrent events (CARE) study. *Circulation* 99 : 216—223, 1999
- 9) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group : Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344 : 1383—1389, 1994
- 10) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al : The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335 : 1001—1009, 1996
- 11) The long-term intervention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) study group : Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339 : 1349—1357, 1998
- 12) Heart protection study collaborative group : MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360 : 7—22, 2002
- 13) Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, et al : High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women. The Oyabe study. *Stroke* 34 : 863—868, 2003
- 14) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al : Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 98 : 839—844, 1998
- 15) Ridker PM : High-sensitivity C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 103 : 1813—1818, 2001
- 16) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al : C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342 : 836—843, 2000
- 17) Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J : C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages. Implications for atherosclerosis. *Circulation* 103 : 1194—1197, 2001
- 18) Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH : Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 102 : 2165—2168, 2000
- 19) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al : Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336 : 973—979, 1997
- 20) Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, et al : Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke* 35 : 677—681, 2004
- 21) Fröhlich M, Imhof A, Berg G, et al : Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome : a population-based study. *Diabetes Care* 23 : 1835—1839, 2000
- 22) Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, et al : Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease : is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 148 : 209—214, 2000
- 23) Muir KW, Weir CJ, Alwan W, et al : C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 30 : 981—985, 1999
- 24) Winbeck K, Poppert H, Etgen T, et al : Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke* 33 : 2459—2464, 2002
- 25) Di Napoli M, Papa F, Bocola V : C-reactive protein

in ischemic stroke. An independent prognostic factor. *Stroke* 32 : 917—924, 2001

- 26) The Kyusyu Lipid Intervention Study Group : Pravastatin use and risk of coronary events and

cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia : The Kyusyu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* 7 : 110—121, 2000

Abstract

Elevated high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in chronic stroke patients —Effects of statin agents and subtype of stroke—

Mika Sato, M.D., Ken Nagata, M.D., Yuichi Satoh, M.D.,

Tetsuya Maeda, M.D. and Taizen Nakase, M.D.

Department of Neurology, Research Institute for Brain and Blood Vessels, AKITA

Background and purpose : Chronic inflammation plays a major role in atherosclerosis, and high-sensitivity C-reactive protein (HSCRP) is a strong predictor of cardiovascular disease. It is well known that statin therapy can improve inflammatory markers in coronary heart disease. We examined the inflammatory markers and lipid profiles in stroke patients and estimated the stroke subtypes and effects of statin therapy. **Methods :** The subjects comprised 189 chronic stroke (cerebral infarction and intracerebral hemorrhage ; S group) patients after more than 6 months from onset, 41 asymptomatic infarction patients (A group) and 61 controls (C group). Cardioembolic infarction and acute/chronic inflammatory diseases were excluded. We measured and evaluated the plasma levels of HSCRP, interleukin-6 (IL-6), white blood cells (WBC), fibrinogen and lipid profiles. **Results :** The mean concentration of IL-6 was significantly lower in the patients receiving statin agents than in those without. Analysis of the subjects not receiving statin agents revealed that HSCRP, IL-6 and WBC were significantly higher, while high-density lipoprotein was significantly lower in the S group as compared to the controls. **Conclusions :** Inflammatory markers tend to be higher in chronic stroke patients than in controls, and statin agents can improve the plasma level of IL-6. Treatment of inflammation due to cardiovascular disease clearly represents a new target in preventing stroke.

(*Jpn J Stroke* 26 : 423—429, 2004)