

表 1 海外のスタチンによる大規模臨床試験と脳卒中に対する効果

臨床試験名	SSSS	CARE	LIPID	HPS
症例数	4444	4159	9014	20536
対象選択基準	虚血性心疾患 高コレステロール血症	心筋梗塞	虚血性心疾患 高コレステロール血症	冠動脈疾患, 冠動脈疾患 以外の閉塞性動脈疾患, 糖尿病あるいは高血圧の うち少なくとも1つを有 する
観察期間	5.4年	5年	6.1年	5年
使用したスタチン	Simvastatin	Pravastatin	Pravastatin	Simvastatin
対照薬	placebo	placebo	placebo	placebo
Primary endpoints	全死亡	心臓死または心筋梗塞	心疾患死	全死亡 致死性あるいは非致死性 の血管イベント
脳卒中に対する効果	脳卒中 28% 減少 頸部血管雑音の出現を 48% 減少	脳卒中 32% 減少	脳卒中を 19% 減少 虚血性脳卒中を 23% 減少	脳卒中を 25% 減少 虚血性脳卒中を 30% 減少
発表された論文	<i>Lancet</i> 344: 1383-1389, 1994 <i>Am J Cardiol</i> 81: 333- 335, 1998	<i>Circulation</i> 99: 216- 223, 1999	<i>N Engl J Med</i> 343: 317-326, 2000	<i>Lancet</i> 360: 7-22, 2002
臨床試験名	PROSPER	ASCOT-LLA	MIRACL	SPARCL (進行中)
症例数	5804	10305	3086	4708
対象選択基準	70歳以上の心血管系疾 患既往歴あるいは喫煙・ 高血圧・糖尿病などのハ イリスク患者	高脂血症のない高血圧患 者で他に3つ以上の心血 管リスクファクターを有 する	不安定狭心症または非Q 波心筋梗塞1~3日以内 コレステロール 270 mg/dl 以下	脳卒中または一過性脳虚 血発作の既往 冠動脈疾患の既往なし
観察期間	3.2年	3.3年	16週	約5年
使用したスタチン	Pravastatin	Atorvastatin	Atorvastatin	Atorvastatin
対照薬	placebo	placebo	placebo	placebo
Primary endpoints	以下の組み合わせ 冠動脈疾患による死亡 非致死性心筋梗塞 致死性脳卒中 非致死性脳卒中	非致死性心筋梗塞 致死性の冠動脈疾患	総死亡 非致死性心筋梗塞 狭心症増悪 心停止後蘇生	致死性脳卒中 非致死性脳卒中
脳卒中に対する効果	脳卒中に関しては有意差 なし	脳卒中を 27% 減少	脳卒中を 50% 減少	
発表された論文	<i>Lancet</i> 360: 1623-1630, 2002	<i>Lancet</i> 361: 1149-1158, 2003	<i>Circulation</i> 106: 1690- 1695, 2002	

かったと報告された。また、高コレステロール血症の男性を対象としたKLIS (the Kyushu Lipid Intervention Study) では、従来治療群に比べスタチン群が、冠動脈イベントおよび脳梗塞の両者を合わせた血管性事故の予防に有効であることが示された。さらに、J-LIT (Japan Lipid Intervention Trial) では高コレステロール患者にスタチンを投与したところ、試験期間中の総コレステロール、LDLコレステロールが高い群ほど、ならびにHDLコレステロールが低い群ほど脳血管イベントの相対危険度が高いと報告されている⁷⁾。

以上の結果から、少なくとも虚血性心疾患の既

往を有する、あるいは虚血性心疾患の既往はなくてもそのリスクファクターを有する患者においては、スタチン投与により脳血管障害の発症もある程度予防されることはほぼ確立されたと考えてよいと思われる。またその程度については、Di Mascioらはこれまでの16臨床試験のメタ分析を用いて、スタチンの投与により脳卒中のリスクが23%減少すると報告しており²⁾、1つの目安になる数字と考えられる。

脳血管障害患者を対象とした大規模臨床試験

脳血管障害の再発予防を主な目的としてスタチンの有効性を検証したものは非常に少なく、現在

表 2 わが国のスタチンによる大規模臨床試験と脳卒中に対する効果

臨床試験名	PATE	KLIS	J-LIT	J-STARS (準備中)
症例数	665	5640	52421	
対象選択基準	TC 220~280 mg/dl	TC 220 mg/dl 以上	TC 220 mg 以上	発症1か月以上3年以内の アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞の既往 TCが180以上で240 mg/dl 以下
観察期間	3.9年	5年	6年	5年(予定)
使用したスタチン	Pravastatin	Pravastatin	Simvastatin	Pravastatin
対照薬	なし	従来治療薬	なし	スタチン非投与
Primary endpoints	心血管イベント	冠動脈イベント	冠動脈イベント	脳卒中の再発
脳卒中に対する効果	低用量に比べ常用量で発 生率が少ない (有意差なし)	脳梗塞22%減少 (有意差なし)	TCで260, LDLで180以上, HDLで40 mg/dl未満で脳血管イベントの 相対危険度が高くなる	
発表された論文	<i>J Atheroscler Thromb</i> 8: 33-44, 2001	<i>J Atheroscler Thromb</i> 7: 110-121, 2000		

スタチンの脳卒中に対する2次予防効果を検討する目的でSPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) が進行中である。

J-STARS

現在わが国において、虚血性脳血管障害の既往を有する総コレステロール値が180~240 mg/dlの患者を対象に、スタチンの脳卒中発症予防効果を検討する大規模臨床試験である「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬のHMGCoA阻害剤の予防効果に関する研究 (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke, J-STARS: 主任研究者, 松本昌泰)」が準備中である。また、J-STARSの予備調査として、日本脳卒中協会の脳卒中データバンク部門⁵⁾と協力して虚血性脳卒中患者の追跡調査を行い、高脂血症の既往と心血管イベントの発症との関係などの検討も行われる予定である (J-STARS-L)。試験の概略を表2に示した。

おわりに

以上の結果を海外とわが国に分けて表1および表2にまとめた。今後、SPARCLとJ-STARSにより、「脳血管障害の既往がある場合は脳血管障害予防にスタチンの投与が有効」という新たな

答えがでる可能性があり、成果が期待される。

文 献

- 1) Benfante R, et al: Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. Implications of shared risk. *Stroke* 25: 814-820, 1994
- 2) Di Mascio R, et al: Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 10: 85-92, 2000
- 3) Iso H, et al: Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 320: 904-910, 1989
- 4) Kagan A, et al: Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study. *Stroke* 11: 14-21, 1980
- 5) 小林祥泰, 編: 脳卒中データバンク, 中山書店, 東京, 2003
- 6) 郡山達男, ほか: 高脂血症治療と脳梗塞再発. 現代医療 35(増刊I): 533-540, 2003
- 7) Nakatani N, et al: The relationship between plasma lipid levels and risk of cerebrovascular disease in Japanese hypercholesterolemic patients. The J-LIT study. XIV International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism, New York, 2001
- 8) Tanaka H, et al: Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 13: 62-73, 1982

5 脳卒中

(1) 定義と分類

脳卒中 (stroke) とは「脳梗塞, 脳出血, くも膜下出血を主に意味し, またそれらの総称として用いる」とされている。現在もっともよく用いられている NINDS (national institute of neurological disorders and stroke) が作成した CVD-Ⅲ (cerebrovascular diseases Ⅲ) においては, 経過・病期及び病型から表6-14のごとく分類されている。また, 脳梗塞については, わが国で作成された厚生省分類も依然用いられており, 現場には多少の混乱もみられる。表6-15にNINDS分類とわが国の分類の関係を示した。

表6-14 脳卒中の分類

a. 経過・病期	b. 脳卒中の病型
1) 回復期	1) 脳出血
2) 進行期	2) くも膜下出血
3) 安定期	3) 動静脈奇形よりの頭蓋内出血
	4) 脳梗塞
	a) 発症機序
	(1) 血栓性
	(2) 塞栓性
	(3) 血行力学性
	b) 臨床病型
	(1) アテローム血栓性脳梗塞
	(2) 心原性脳塞栓症
	(3) ラクナ梗塞
	(4) その他
	c) 閉塞血管による症候

表6-15 脳梗塞におけるNINDS分類と従来の病型分類の関係

NINDS分類 (1990年)		わが国の従来の病型分類 (1990年)	
臨床病型	発症機序		
心原性脳塞栓症	塞栓性	心原性脳塞栓症	脳塞栓症
アテローム血栓性脳梗塞	塞栓性	動脈原性脳塞栓症	
	血栓性	皮質枝系脳血栓症	脳血栓症
	血行力学性		
ラクナ梗塞	細小動脈硬化	穿通枝系脳血栓症	
	微小塞栓		
	血行力学性		

(2) 疫学

わが国において脳血管疾患による死亡は1999年の時点で第3位であり、推計総患者数は147万人、死亡数は約14万人で、全死亡数の14.2%を占めている。病型別頻度は、時代とともに変化しているが、現在、脳梗塞が65%、脳出血が25%、くも膜下出血が10%程度となっている。

(3) 成因

① くも膜下出血：くも膜下出血の大部分は脳動脈瘤 (図6-17左) 破裂によって起こるが、脳動静脈奇形 (図6-17右) によって起こることもある。脳動脈瘤は、脳底部脳血管、とくに分岐部に発生することが多く、その形から嚢状、紡錘状、解離性動脈瘤に分類される。また、発生原因として先天性、細菌性、動脈硬化性、外傷性といった機序が想定されている。

② 脳出血：脳出血の原因の多くは高血圧性脳出血であり、被殻、視床、小脳、橋といった場所に血腫を生じることが多い。しかし、脳血管奇形、モヤモヤ病、動脈瘤

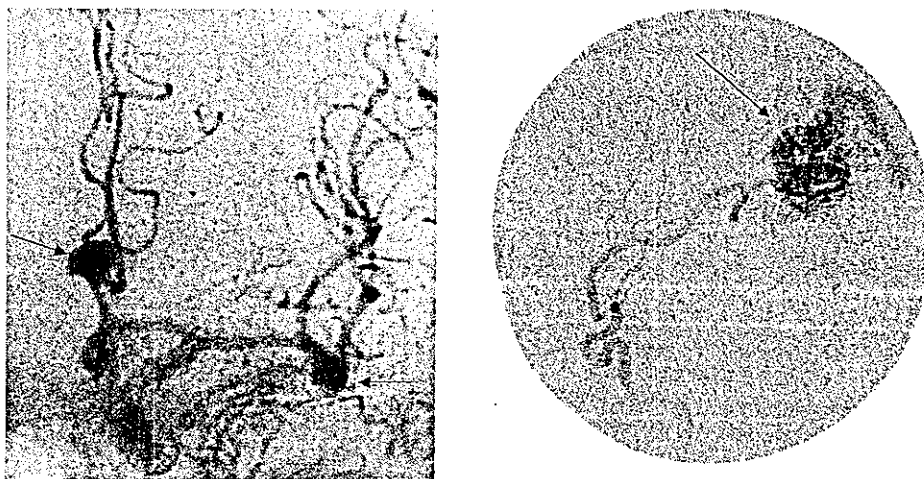


図6-17 脳動脈瘤 (左) 及び脳動静脈奇形 (右) の脳血管撮影像

の破裂、外傷、腫瘍内出血、アミロイドアンギオパチー、海綿状血管種などが原因となることがあり、高血圧の既往がない場合や好発部位以外の出血（とくに皮質下出血）の場合はこれらの疾患を考慮する必要がある。

③ 脳梗塞：前述したCVD-Ⅲによると、脳梗塞はアテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他の4型に分類されている。アテローム血栓性脳梗塞は脳を灌流する頭蓋内・外の主要動脈がアテローム硬化病変により徐々に狭窄し閉塞に至る病態を原因とする脳梗塞である。基礎疾患として高脂血症、糖尿病、高血圧を有することが多い。これ以外に、主幹動脈はすでに高度狭窄あるいは閉塞しているにもかかわらず、側副血行路により血流が保たれているところに、血圧低下等により血流が低下して生じる血行力学性の脳梗塞、あるいは頸動脈、椎骨動脈などの血管壁に形成された血栓が遊離して栓子となり、末梢の動脈を閉塞する塞栓性の機序により生じる脳梗塞もこれに属する。心原性脳塞栓症はその名の通り心腔内に形成された血栓が栓子となり末梢の動脈を閉塞する塞栓性の機序によって生じる。基礎疾患として心房細動、弁膜症、心筋梗塞、心内膜炎、心室瘤などを有することが多い。ラクナ梗塞は病理学的には、高血圧などによる穿通枝（基底核、視床あるいは橋を灌流する通常 $200\mu\text{m}$ 以下の動脈）の脂肪硝子変性や血管壊死などの病変を基盤とした血栓性閉塞により、灌流領域に梗塞が生じ特有の臨床症状を呈したものをいう。しかし、臨床的にはコンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）や磁気共鳴画像（magnetic resonance image：MRI）の画像上 15mm 以下の小梗塞をラクナ梗塞と呼び、塞栓性あるいは血行力学の機序により生じるものも想定されている。

(4) 危険因子

① 高血圧：高血圧は脳梗塞及び脳出血の有意な危険因子であることが疫学的に証明されている。脳梗塞では $140\sim 159/80\sim 89\text{mmHg}$ 、脳出血では $120\sim 139/80\sim 89\text{mmHg}$ のレベルから有意な危険因子となる。

② 糖尿病：糖尿病が脳卒中、とくに脳梗塞の危険因子となることが疫学的に証明されている。わが国における研究では、耐糖能異常における脳梗塞の相対危険度は男性1.60倍、女性2.97倍であると報告されている。また、糖尿病を有するものはそうでないものに比べ3倍脳梗塞を発症しやすいとも報告されている。

③ 高脂血症：高脂血症は冠動脈や頸動脈のアテローム性動脈硬化の進行を促進するが、高脂血症と脳卒中の関係についてはわが国においてはこれまで一定の見解が得られていなかった。しかし、高コレステロール血症の治療薬であるHMG-CoA還元酵素阻害薬を用いた大規模臨床試験により、コレステロールの低下が脳梗塞発症予防にも有効であることが示され、危険因子としての高脂血症の意義が改めて注目されている。

④ 飲 酒：脳出血については飲酒量と直線的に比例して発生率が増加するのに対して、脳梗塞では少量～適量のアルコールは脳梗塞発生を予防する傾向を示し、大量になれば発生率が増加するとの報告が多い。

⑤ 喫 煙：喫煙は脳梗塞、脳出血、くも膜下出血のいずれに対しても危険因子となると考えられている。

⑥ 肥 満：肥満は、高血圧、糖尿病、高脂血症といった生活習慣病と関係が深いため、肥満単独で危険因子となり得るか否かは、未だはっきりはしていないが、肥満は長期的には脳梗塞の危険度を増加させるとの報告がある。

⑦ 不整脈：心房細動と洞機能不全症候群（心臓の“自然の”ペースメーカーである洞房結節の機能不全によって起こる、心拍異常のグループ）が脳梗塞の危険因子として重要であることが知られている。

(5) 症状と診断

① くも膜下出血：突然の激しい頭痛で発症し、悪心や嘔吐を伴ったり、意識障害を伴うことが多い。診断にはCTが有用であるが（図6-18左）、出血量が少ない場合は髄液検査で血性髄液の有無を調べたり、MRI検査を行う必要がある。

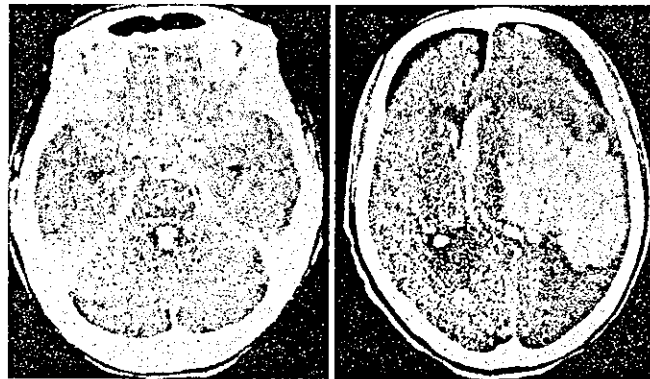


図6-18 くも膜下出血（左）及び脳出血（右）のCT像

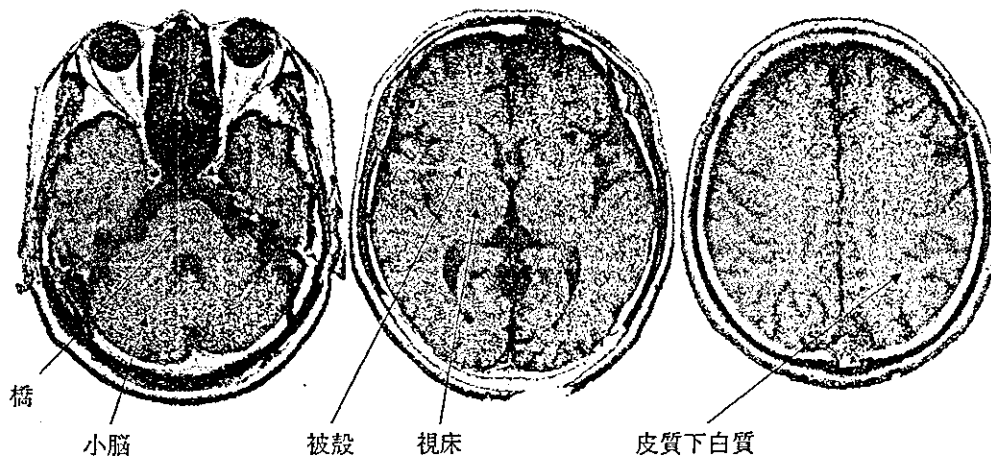


図6-19 脳出血の好発部位

表6-16 脳出血の部位と代表的な症状・徴候

	被殻出血	視床出血	橋出血	小脳出血	皮質下出血
意識障害	大血腫であり	しばしばあり (血腫が小さくても)	大血腫であり		大血腫であり
けいれん					しばしばあり
頭痛				しばしばあり	しばしばあり
麻痺	対側	内包後脚への圧迫で 対側にあり	対側 あるいは四肢		前頭葉の出血であり
眼症状					
瞳孔		時にあり (対光反射減弱, 縮瞳)	両側縮瞳		
共同偏視	病側	時にあり (病側, まれに対側)			前頭葉の出血であり (病側)
眼振				しばしばあり	
Ocular bobbing			しばしばあり		
Skew deviation			時にあり	まれにあり	
その他			内側縦束症候群		
顔面麻痺	対側 (中枢性)		病側 (核性)		
構音障害			しばしばあり	時にあり	
感覚障害		対側	対側あるいは四肢		頭頂葉の出血であり
同名半盲	血腫の後方進展であり				側頭葉, 後頭葉であり
運動失調		失立失歩	時にあり	体幹, 病側の上下肢	
失語 (優位半球)	時にあり	時にあり			前頭葉, 頭頂葉, 側頭葉であり
半側空間無視, 病態失認 (劣位半球)		時にあり			頭頂葉であり

注：症状，徴候は出血量，血腫の進展部位によってさまざまであり，表には典型的なものを示した。

② 脳出血：出血の生じる部位，出血量により症状はさまざまであるが，突然の頭痛，嘔吐，意識障害に加え，運動麻痺，感覚障害あるいは半盲，失語などの高次脳機能障害を生じることが多い。痙攣で発症することもある。図6-19に脳出血の好発部位，表6-16に部位と代表的な症状・徴候の関係を示した。診断にはCTが有用である(図6-18右)。

③ 脳梗塞：梗塞に陥る部位，体積により症状はさまざまであるが，種々の程度の意識障害，運動麻痺，感覚障害あるいは半盲，失語などの高次脳機能障害を生じることが多い。診断には，急性期はCTでは病変がはっきりしないことも多く，MRIが有

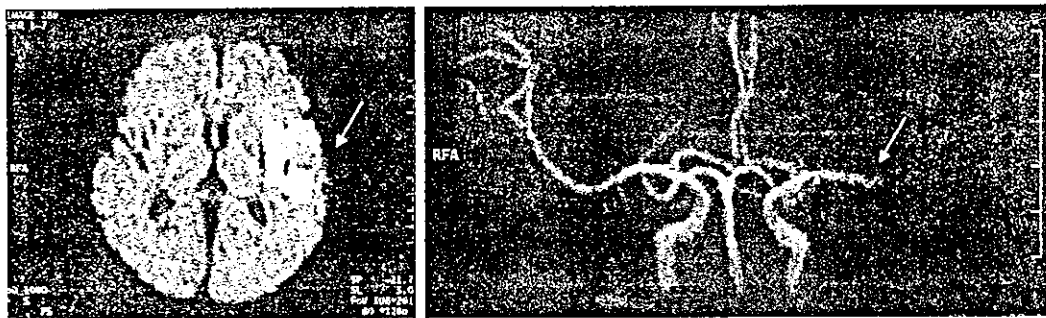


図6-20 脳梗塞のdiffusion MRI (左, 矢印が梗塞像) 及びMRA (右, 矢印が閉塞部位)

用である。とくに、diffusion MRI (図6-20左), magnetic resonance angiography (MRA) (図6-20右) が梗塞巣の早期検出, 閉塞血管の特定に有用である。

(6) 治療

① くも膜下出血：くも膜下出血を生じた原疾患に対する治療が行われる。原因の大部分を占める脳動脈瘤に対しては、再破裂防止のため開頭による動脈瘤頸部のクリッピング術や血管内手術によるコイルを用いた動脈瘤塞栓術が行われる。動脈瘤が適切に処置されれば、再出血の恐れはなくなるが、術後2週間以内に脳血管攣縮による脳梗塞を生じることがあり、これに対する予防と治療が重要となる。原疾患が脳動脈静脈奇形の場合は、部位、大きさなどを考慮し、手術による摘出、血管内手術、ガンマナイフ治療といった治療法が選択される。

② 脳出血：血圧, 呼吸, 頭蓋内圧の管理, 合併症の予防といった治療が基本となるが、意識障害を早期に回復させることや神経症状の悪化を予防する目的で手術による血腫除去が選択されることがある。重症の小脳出血は最もよい適応である。重症の被殻出血, 皮質下出血も適応となることがあるが、視床出血, 脳幹出血は基本的に手術適応がない。急性水頭症が起きた場合は脳室ドレナージを行う。血腫除去には、開頭術, CTを用いた定位的血腫吸引除去術, エコーガイド下による血腫吸引除去術などの方法があり、症例に応じて選択される。

③ 脳梗塞：脳梗塞は脳細胞に酸素とブドウ糖を供給している血管が何らかの機序により閉塞し、脳細胞が壊死することなので、発症から6時間以内といった超急性期であれば、閉塞した血管を再開通させる血栓溶解療法を行えば理想的である。実際、経静脈的あるいは選択的動脈内投与による血栓溶解療法が有効であったとの臨床試験も報告されている。ただし、現実には、血栓溶解療法は出血性梗塞の合併といった危険性を伴うこと、発症6時間以降に病院を受診する患者が少ないこと等の問題点があり、現時点では実施症例は少数に留まっている。大部分の症例では、梗塞巣の拡大防止や再発予防を目的とした抗血小板・抗凝固療法あるいはフリーラジカルスカベンジャーによる脳細胞保護療法, 抗脳浮腫剤の投与, 酸素の投与, 発熱, 血圧(基本的には下げない)のコントロールといった治療が行われている。

(7) 食事療法

脳卒中の安静期, リハビリ訓練中, 再発予防の時期別に食事療法について述べる。

① 安静期：脳卒中患者では、嚥下障害を生じることが多いため、急性期には末梢静脈栄養が行われることが多い。さらに、呼吸器感染症を恐れるあまり、経腸栄養が遅れがちである。しかし、静脈栄養が長期化すると全身の栄養状態が悪化し、感染防御能が低下する恐れがある。したがって、呼吸器感染症に注意を払いつつ経腸栄養を

基本原則とすべきと考えられている。経腸栄養法としては意識障害のある場合、あるいは意識障害がなくても嚥下障害が明らかである場合には、経鼻胃管栄養、経内視鏡的胃ろう造設術 (percutaneous endoscopic gastrostomy : PEG)、経鼻空腸管栄養、間欠的口腔-食道栄養法 (intermittent oro-esophageal catheterization : IOE) などの経管栄養が選択される。また、急性期であっても意識障害がなく嚥下機能にも問題がなければ直ちに経口摂取を開始すべきと考えられる。急性期を過ぎても嚥下障害が持続する場合は、嚥下テストにより評価を行った後、可能であれば経口摂取の訓練を行うのが一般的である。

- (i) 経管栄養：少量で最大の栄養量を確保するため、高たんぱく、高エネルギーがよい。1 mlで1 kcal以上で調整する。その他、粒子を細かくすること、栄養バランスを保つこと、消化管粘膜に対する刺激が少ないことなどが求められる。一般に基礎代謝量以上を投与したいが、逆流による誤嚥の恐れもあるため、少量より開始し、増量していくのが望ましい。
- (ii) 嚥下障害時の経口摂取：脳卒中急性期に誤嚥性肺炎を合併することは時に致命的になりうるので、経口摂取を無理に急ぐべきではない。しかし、嚥下テストにより誤嚥の恐れが低く、経口摂取可能と判断されれば、嚥下の能力にあわせ食物の形態を工夫し、食事を開始する。嚥下障害のあるときは酸味の強いものは避け、消化のよいある程度の硬さを持つ半流動から開始するとよい。また、当初は経口摂取のみで必要な量を摂取することは困難な場合もあり、経管栄養と併用してもよい。経口摂取への移行訓練としては氷片を口内に入れて、咀嚼、嚥下、むせについてチェックするとよい。

② リハビリ訓練中：脳卒中患者では、とくに脳梗塞を中心に早期からリハビリテーションが開始されることが多い。その進行にあわせ、適正な栄養量を提供する必要がある。エネルギーは1500～1600Kcal、たんぱく質は60g、脂質は40g、塩分は8～10g程度を目安に、年齢、体格、合併症の有無を考慮し調整する。

③ 再発予防：前述した危険因子をコントロールすることが再発予防にも非常に重要であるので、食事療法についてもそれに沿う形となる。いずれの生活習慣病に関しても肥満の関与は大きいので、適正な食事、運動が重要であることはいうまでもない。最大のリスクファクターである高血圧の予防のためには、塩分制限 (1日10g以下)、エネルギー制限、糖質、脂質の制限、良質なたんぱく質の摂取、カリウムの摂取等が挙げられる。また、脳卒中予防には、野菜や果物の十分な摂取が推奨されている。ビタミンEや魚等に含まれるエイコサペンタエン酸の摂取も動脈硬化の予防に有効であるとされ、脳卒中再発予防にも有効である可能性がある。

4

大規模臨床試験(J-STARS)の
予備調査への応用

- ▶ J-STARSは、スタチンによる脳卒中再発予防効果を検証する医師主導の臨床試験である。
- ▶ J-STARSの参考とするために、脳卒中データバンクと協同で横断的および縦断的予備調査(J-STARS-CおよびL)が実施されている。
- ▶ 予備調査では、脂質代謝異常を有する非心原性脳梗塞患者の臨床像の一端が明らかになった。

J-STARSとは^{1,2)}

J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) は、厚生労働科学研究費補助金の効果的医療技術の確立推進臨床研究事業の「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究 (主任研究者: 松本昌泰)」として、平成 14 年度から始まった医師主導の臨床試験である。本試験は、平均的な血清コレステロール値を有する虚血性脳血管障害の既往のある被験者を対象として、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (以下スタチン) による脳卒中の再発防止、痴呆の発症予防、動脈硬化の進展の抑制に対する有効性と安全性を評価することを、主目的としている。試験デザインは PROBE (Prospective, Randomized, Open, Blinded-Endpoint) を採用し、全国 132 の施設で 3,000 例の症例登録を目標としている。試験の概要、進捗状況はホームページで公開されている (<http://plaza.umin.ac.jp/~jstars/index.html>)。

J-STARSの2つの予備調査²⁾

近年行われた多くの大規模臨床試験およびそのメタアナリシスにより、脳卒中の一次予防にスタチンが有用であることはすでに明らかにされている。しかし、二次予防に関する臨床試験を始めるにあたっては、プロトコール作成のために、以下のような疑問に対する知見が得られれば役立つと考えた。

- ① 虚血性脳血管障害の既往のある患者の年齢分布、高血圧あるいは糖尿病の有病率、虚血性心疾患の既往のある割合、臨床病型の内訳はどのようであるか、そしてそれらは高脂血症の有無により異なるのか?
 - ② 虚血性脳血管障害の既往のある患者の、脳卒中を含む心血管イベント発生率は年間どの程度であるか、そしてそれらは高脂血症の有無あるいは程度により異なるのか?
- 高脂血症の有無あるいはその重症度別に、これらを多数例で

検討したデータはほとんどないことから、筆者らは J-STARS の前に予備調査を計画した。迅速に必要なデータを得るため、①に関しては JSSRS group と協議し、脳卒中データバンクにすでに蓄積されたデータの解析を行った (横断的研究, J-STARS-cross-sectional; J-STARS-C)。データの守秘の観点から、解析は JSSRS group のメンバーである筆者により行われた。②に関しては、脳卒中データバンクに登録された虚血性脳血管障害の症例を前向きに追跡することで、データを得ることとした (縦断的研究, J-STARS-longitudinal; J-STARS-L)。脳卒中データバンクの参加施設から協力施設を募り (現在 34 施設)、患者本人 (あるいはその家族) から同意を得たうえで、専用のソフト (Statin Trial System, 図 1) に登録した。ソフトには脳卒中台帳の必須項目のデータを取り込む機能に加え、脂質代謝を中心とした生活習慣病のデータの記入欄、心血管イベント発生の有無の記入欄、頸部血管エコーの結果の記入欄などを設けた。データの提出方法は、脳卒中データバンクと同様の方法を採用し、第 1 回追跡調査では 372 例のデータが集積された。

J-STARS-CおよびJ-STARS-Lから得られたもの

J-STARS-C では、脳卒中データバンクに 2002 年度までに登録された初発の脳梗塞のうち、NINDS 分類でアテローム血栓性脳梗塞あるいはラクナ梗塞と診断され、退院時の ADL が modified Rankin Scale (mRS) で 0~3 であった 1,487 例を解析の対象とした。これらの、高脂血症の有無別の年齢分布、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患の合併率などについて検討した。結果として、高脂血症の割合は加齢とともに低下し (図 2)、高血圧、糖尿病の合併率が高かった。しかし、虚血性心疾患の合併率、アテローム血栓性脳梗塞の占める割合については、高脂血症を伴わない群と差を認めなかった。また、高脂血症を伴う群の 52.7% は、高脂血症に対して加療 (食事、運動療法あるいは薬物療法) が行われていなかった。以上の結果も参考に

図1 J-STARS-Lのために作成された脳卒中台帳と共有可能なソフト

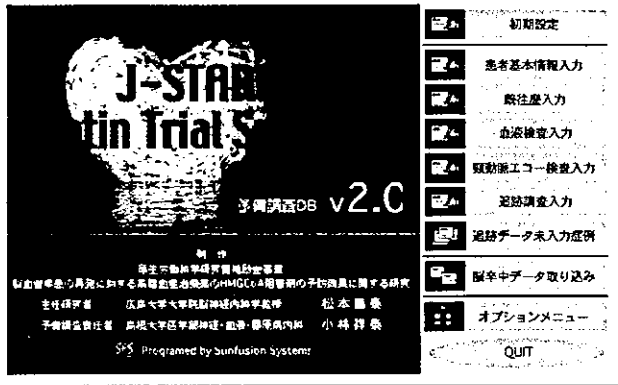
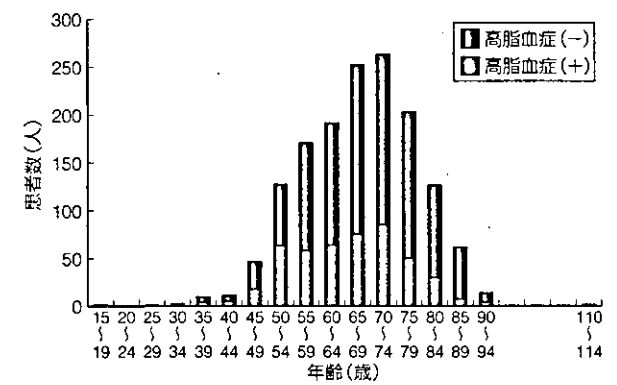


図2 退院時転帰が良好であったアテローム血栓性脳梗塞およびラクナ梗塞の年齢分布 (J-STARS-C)



高脂血症の有病率は有意に加齢とともに減少している。

表1 J-STARSに登録が期待される患者の臨床背景 (J-STARS-C)

年齢 (平均±標準偏差)	64.4 ± 8.9
男性の割合 (%)	61.2
高血圧 (%)	71.6
糖尿病 (%)	44.0
高血圧かつ糖尿病 (%)	32.9
心房細動 (%)	3.3
虚血性心疾患 (%)	10.9
アテローム血栓性脳梗塞 (%)	42.1
毎日飲酒 (%)	33.8
毎日喫煙 (%)	40.0

表2 高脂血症の有無による臨床背景および心血管イベント発症の比較 (J-STARS-L)

	高脂血症なし	高脂血症あり	p値	総コレステロール 180~240 mg/dL
症例数	136	127		130
年齢 (平均±標準偏差)	68.9 ± 9.6	67.4 ± 10.9	N.S.	67.9 ± 10.6
男性の割合 (%)	67.6	62.2	N.S.	62.3
BMI	23.2 ± 3.0	24.3 ± 3.2	0.0062	23.8 ± 3.1
入院時の総コレステロール (mg/dL)	186.6 ± 33.3	226.3 ± 44.0	< 0.0001	208.0 ± 16.5
高血圧 (%)	57.4	75.4	0.0032	69.0
糖尿病 (%)	24.3	36.2	0.048	27.7
虚血性心疾患の既往 (%)	10.3	10.2	N.S.	10.0
アテローム血栓性脳梗塞の割合 (%)	41.2	40.9	N.S.	40.0
全心血管イベントの発症数 (発症率/1年間)	2 (0.015)	11 (0.183)	0.0162	9 (0.116)
脳卒中の再発数 (発症率/1年間)	2 (0.015)	10 (0.093)	0.0284	8 (0.067)

N.S.: 有意差なし。BMI: body mass index.

して、J-STARSでは臨床試験への参加可能年齢を45歳以上80歳以下とし、高血圧、糖尿病の有無で層別して登録割付を行うこととした。45歳以上80歳以下の高脂血症を伴う群の臨床背景を表1に示す。

J-STARS-Lでは、中間追跡調査で集積された症例のうち、心原性脳塞栓を除く263例を検討すると、追跡期間中に発症した全心血管イベントのうち92%が虚血性脳血管障害であった。高脂血症の有無により2群に分類して検討すると、高脂血症ありの群の心血管イベントの発症率が有意に高かった (表

2)。また、脳卒中台帳登録時の総コレステロールがJ-STARSの選択基準である180~240 mg/dLの群の、臨床背景およびイベント発生率を表2にまとめた。

以上の予備調査の結果から、臨床的に高脂血症と診断された虚血性脳血管障害患者は、発症年齢が若く、他の生活習慣病の合併率が高く、その後再び虚血性脳血管障害を発症する危険性が高いことが明らかにされた。J-STARSでこれらの患者にスタチンを投与することが脳卒中再発予防につながるか、非常に興味もたれるところである。

●文献 1) 松本昌泰. 脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬のHMG-CoA阻害剤の予防効果に関する研究. 厚生科学研究費補助金, 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業. 平成14年度総括・分担研究報告書. 2003.
2) 松本昌泰. 脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬のHMG-CoA阻害剤の予防効果に関する研究. 厚生科学研究費補助金, 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業. 平成15年度総括・分担研究報告書. 2004.

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業

脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の
HMGCoA阻害剤の予防効果に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

3/4

雑誌 (I)

主任研究者 松本昌泰

(広島大学大学院脳神経内科学 教授)

平成17(2005)年4月

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷

雑 誌 (Ⅰ)

Higher Levels of Interleukin-6 Are Associated With Lower Echogenicity of Carotid Artery Plaques

Hiroshi Yamagami, MD; Kazuo Kitagawa, MD, PhD; Yoji Nagai, MD, PhD; Hidetaka Hougaku, MD, PhD; Manabu Sakaguchi, MD; Keisuke Kuwabara, MD, PhD; Kimito Kondo, MD; Tohru Masuyama, MD, PhD; Masayasu Matsumoto, MD, PhD; Masatsugu Hori, MD, PhD

Background and Purpose—Echo-lucent carotid plaques can be fragile and vulnerable to rupture, representing a risk factor for ischemic stroke. Given the studies showing that elevated levels of circulating inflammatory markers are predictive of cardiovascular events, we sought to determine whether higher levels of serum interleukin-6 (IL-6) and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) are associated with lower echogenicity of carotid plaques.

Methods—The study comprised 246 patients who had carotid atherosclerotic plaques as evidenced by ultrasound. Using acoustic densitometry, we quantified the echogenicity of the largest plaque in each patient by integrated backscatter analysis. Serum IL-6 and hsCRP levels were determined in all patients.

Results—Both log-transformed IL-6 and hsCRP concentrations were negatively correlated with carotid plaque echogenicity ($r = -0.28$, $P < 0.001$, and $r = -0.14$, $P < 0.05$, respectively). When traditional atherosclerotic risk factors, plaque thickness, and medication use were controlled for, IL-6 levels were inversely associated with plaque echogenicity ($\beta = -0.21$, $P < 0.01$), whereas such an association was of borderline significance for hsCRP ($\beta = -0.12$, $P = 0.06$).

Conclusions—Higher IL-6 levels, in addition to hsCRP levels, appear to be associated with lower echogenicity of carotid plaques, suggesting a link between inflammation and potential risk of plaques. (*Stroke*. 2004;35:677-681.)

Key Words: atherosclerosis ■ carotid arteries ■ inflammation ■ interleukins ■ ultrasonography

Carotid plaque echogenicity, as assessed by B-mode ultrasound, is associated with its histological content. Particularly, echo-lucent plaques are thought to be lipid rich with increased density of macrophages, often containing a large lipid pool or hemorrhage.¹⁻³ These properties are consistent with the features of rupture-prone plaques, which are commonly characterized by a large necrotic/lipid core with a thin fibrous cap infiltrated by inflammatory cells.⁴ Also, studies have shown that echo-lucent carotid plaques are associated with the risk for ischemic stroke.^{5,6} From these findings, we can assume that echo-lucent carotid plaques are fragile and susceptible to rupture, representing a risk factor for stroke.

From studies to date, inflammatory processes are thought to be involved in the pathogenesis of atherosclerotic plaques and their thrombotic complications.⁷ In particular, elevated levels of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) have been associated with the risk for cardiovascular disease (CVD).⁸⁻¹⁰ Nevertheless, the mechanism that links such inflammatory markers and CVD risk remains to be determined. If higher levels of high-sensitivity CRP (hsCRP) and IL-6 are associated with echo-lucent carotid plaques, they may help us understand the link between inflammation and the risk of atherosclerotic plaques.

Integrated backscatter (IBS) analysis is a quantitative method to evaluate echogenicity of atherosclerotic plaques. This analysis defines acoustic propagation properties through the estimation of native radiofrequency signals from the tissue, allowing objective evaluation of plaque echogenicity.¹¹ Using IBS analysis, we examined the relationships of serum IL-6 and hsCRP levels with carotid plaque echogenicity.

Methods

Subjects

The subjects of this investigation were patients at the Department of Internal Medicine and Therapeutics at Osaka University Hospital who had undergone standard carotid ultrasound examination between October 2000 and September 2002. Because of the high prevalence of CVD and its risk factors, carotid ultrasound examinations were performed to screen for carotid atherosclerosis and stenosis or, in some cases, to assess vertebral artery circulation. Of note, under the current healthcare system in Japan, carotid ultrasound examination can be performed not only for patients with carotid stenosis but also for those with cardiovascular risk factors.

Because we focused on the echogenicity of plaques, the inclusion criterion for this study was the existence of carotid plaques (≥ 1.3 mm in thickness). Patients with smaller plaques were not included because such plaques could not be clearly separated from diffusely thickened intima-media complex. When carotid plaques

Received August 12, 2003; final revision received October 15, 2003; accepted November 19, 2003.

From the Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita (H.Y., K. Kitagawa, Y.N., H.H., K. Kondo, T.M., M.H.); Department of Neurology, Kobe City General Hospital, Kobe (M.S.); Nishizawa Medical Office, Osaka (K. Kuwabara); and Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima (M.M.), Japan.

Correspondence to Hiroshi Yamagami, MD, Department of Internal Medicine and Therapeutics (A8), Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan. E-mail yamagami@medone.med.osaka-u.ac.jp

© 2004 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://www.strokeaha.org>

677

DOI: 10.1161/01.STR.0000116876.96334.82

were identified, the purpose and procedures for IBS analysis and inflammatory marker evaluation were explained to patients. After written informed consent was obtained, patients underwent IBS and blood sample testing.

During the study period, IBS examinations were performed on 332 patients. However, patients with the following criteria were excluded: (1) calcified plaques with acoustic shadow ($n=45$) or occluded carotid artery ($n=8$) because it was technically impossible to determine their echogenicity reliably; (2) carotid endarterectomy ($n=6$); and (3) acute inflammatory diseases ($n=3$), vasculitis/collagen diseases ($n=5$), malignant neoplasm ($n=12$), or recent (< 3 months) CVD events ($n=7$) because levels of inflammatory markers could be modified in such patients.

After exclusion of patients with any of the above criteria, the study sample comprised 246 patients (mean \pm SD age, 65.7 \pm 7.8 years), including 80 patients with a history of stroke/transient ischemic attack (TIA) (25 atherothrombotic infarctions, 26 lacunar infarctions, 5 cardioembolic infarctions, 4 cerebral hemorrhages, 9 other or unclassified strokes, and 11 TIAs based on our criteria¹²). In stroke/TIA patients, the average interval between the events and IBS/blood testing was 60 months. Although the prevalence of atherosclerotic risk factors was relatively high in the study sample, they were generally well controlled by medication (Table 1).

Carotid Ultrasonography

All ultrasound examinations and subsequent analyses were performed with a Phillips SONOS 5500 equipped with a 7.5-MHz linear-array transducer.

Initially, the common and internal carotid arteries were scanned cross-sectionally and longitudinally by B-mode and color Doppler methods, through which the largest plaque was identified for evaluation of plaque echogenicity. Also, plaque thickness was

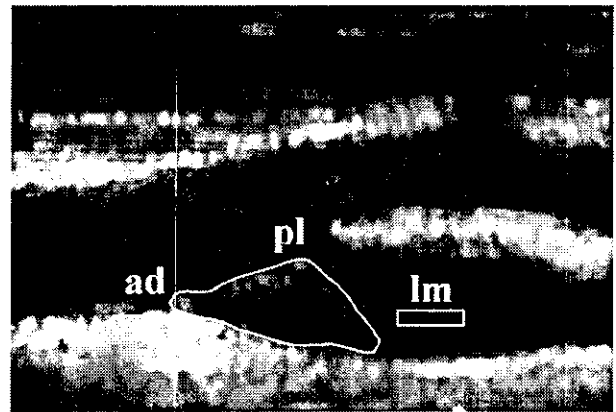


Figure 1. IBS analysis of carotid plaques. Through acoustic densitometry, IBS values are obtained from the plaque (pl), vessel lumen (lm), and adventitia (ad) at same depth, where IBS index is defined as $(pl-lm)/(ad-lm) \times 100$.

measured on the longitudinal B-mode or color Doppler images perpendicular to the vascular wall.

Subsequently, with the use of acoustic densitometry, longitudinal IBS images of the largest plaque were recorded onto optical disks and used for the echogenicity evaluation. The acoustic densitometry system is capable of providing 2-dimensional IBS images in which the gray level is displayed proportionally to the integrated backscattered power. The IBS value is internally calibrated in decibels, having a dynamic range of 0 to 64 dB in the SONOS 5500 system.¹¹ For all patients, IBS images were acquired with the same time gain compensation setting and gain control values. IBS values were obtained from outline of the plaque (pl), vessel lumen (lm), and adventitia (ad) at the same depth of the plaque (Figure 1). Because reproducibility of carotid plaque echogenicity was better when 2 reference structures (vessel lumen and adventitia) were used than when 1 reference was used,¹³ we defined IBS index as $(pl-lm)/(ad-lm) \times 100$. Accordingly, a lower IBS index corresponds to lower echogenicity. In case of echo-lucent plaques, color Doppler images were used to help identify the blood-plaque boundaries.

All examinations were done by 1 sonographer (H.Y.) who was blinded to patients' clinical details. Before this study, we examined the reproducibility of the IBS index for 43 randomly selected plaques without severe calcification; IBS analyses were performed twice by the same examiner (H.Y.) and subsequently by 2 examiners (H.Y.).

TABLE 1. Patient Characteristics

Age, y	65.7 \pm 7.8
Men, %	65
Body mass index, kg/m ²	23.3 \pm 2.5
Hypertension/medical treatment/ACEI or ARB use, %	79/68/30
Systolic blood pressure, mm Hg	136 \pm 16
Diastolic blood pressure, mm Hg	78 \pm 11
Diabetes mellitus/medical treatment, %	22/13
Fasting blood glucose, mmol/L (mg/dL)	5.8 \pm 1.5 (104 \pm 27)
Hyperlipidemia/medical treatment/statin use, %	76/40/33
Total cholesterol, mmol/L (mg/dL)	5.7 \pm 0.8 (211 \pm 31)
Triglycerides, mmol/L (mg/dL)	1.6 \pm 0.8 (138 \pm 72)
HDL cholesterol, mmol/L (mg/dL)	1.5 \pm 0.4 (56 \pm 16)
Smokers, %	23
History of CVD, %	46
Stroke/transient ischemic attack, %	28/4
Ischemic heart disease, %	19
ASO, %	4
Aspirin use, %	23
Inflammatory markers	
hsCRP, mg/dL	0.15 \pm 0.23 (0.07)*
IL-6, pg/mL	2.75 \pm 2.60 (2.07)*
Ultrasound parameters	
IBS index	48 \pm 17
Plaque thickness, mm	2.48 \pm 1.03

ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II type 1 receptor blocker; and ASO, arteriosclerosis obliterans.

*Median.

TABLE 2. Associations of IBS Index With Atherosclerotic Risk Factors and Plaque Thickness

	<i>r</i> or Mean \pm SD	<i>P</i>
Age, y	0.07	0.31
Sex, men/women	46 \pm 18/53 \pm 15	0.002
Body mass index, kg/m ²	-0.05	0.43
Hypertension, Y/N	49 \pm 18/47 \pm 16	0.51
Diabetes mellitus, Y/N	45 \pm 16/49 \pm 18	0.09
Total cholesterol, mg/dL	0.01	0.89
Triglycerides, mg/dL	-0.11	0.08
HDL cholesterol, mg/dL	0.19	0.003
HLP medication, Y/N	50 \pm 18/47 \pm 17	0.22
Smoking, Y/N	48 \pm 18/48 \pm 17	0.96
History of CVD, Y/N	47 \pm 19/49 \pm 16	0.31
Plaque thickness, mm	-0.37	<0.001

HLP indicates hyperlipidemia.

and M.S). Intraobserver and interobserver coefficients of variation for IBS index measurements were 8.9% and 9.2%, respectively.

Measurement of Serum Inflammatory Markers

After IBS examinations, blood was drawn with minimally traumatic venipuncture for measurement of serum inflammatory markers. Then, blood was centrifuged at 3000 rpm at 4°C for 15 minutes, and aliquots were stored at -70°C. Serum IL-6 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (High Sensitivity Quantikine kit, R&D System). The detectable limit for IL-6 was 0.10 pg/mL. Circulating levels of hsCRP were measured by latex turbidimetric immunoassay with a sensitivity of 0.01 mg/dL (Shionogi Biomedical Laboratory Inc).

Evaluation of Atherosclerotic Risk Factors

Supine blood pressure was evaluated before the IBS examination. Levels of fasting blood glucose, serum total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and triglycerides were determined from the blood sample taken for inflammatory marker evaluation. Information on patients' medical histories and medication use was obtained from the clinical records with the IBS data masked. Hypertension was defined by casual blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg or current use of antihypertensive agents. Diabetes mellitus was defined by fasting blood glucose ≥ 7.0 mmol/L or use of glucose-lowering agents. Hyperlipidemia was defined by fasting serum total cholesterol >5.7 mmol/L, triglycerides >1.7 mmol/L, or use of cholesterol-lowering agents. Smoking status was categorically evaluated from self-reports, with a smoker defined as currently smoking ≥ 10 cigarettes per day for >1 year.

Statistical Analyses

All analyses were performed with SPSS 9.0J (SPSS Japan Inc). Because distributions of hsCRP and IL-6 levels appeared to be left skewed, they were normalized by log transformation. Thereafter, relationships between IBS index and continuous variables were examined by Pearson's correlation analysis. For categorical variables, differences in IBS index were examined by unpaired *t* test. Subsequently, multiple linear regression analyses were performed to examine associations between IBS index and inflammatory markers by controlling for traditional atherosclerotic risk factors, plaque thickness, and medication use. Additionally, IBS index was compared across the IL-6 tertiles by the general linear model, followed by Bonferroni's post hoc test. Probability values were 2-tailed, and values of $P < 0.05$ were considered significant.

Results

The associations of IBS index with atherosclerotic risk factors, lipid measures, and plaque thickness are shown in Table 2. As a measure of plaque echogenicity, IBS index was positively correlated with HDL cholesterol and negatively associated with plaque thickness. Also, IBS index was lower in men than in women and had a trend for negative correlation with triglycerides. Additionally, although IBS index was similar by history of CVD, it was lower in patients with than in those without ischemic stroke/TIA (44.9 ± 17.6 versus 49.6 ± 17.0 , $P = 0.046$).

Table 3 shows the associations between IBS index and log-transformed concentration of IL-6 or hsCRP. By univariate analysis, IBS index was found to be negatively correlated with IL-6. When traditional atherosclerotic risk factors and CVD history were controlled for, IBS index remained negatively associated with IL-6. Moreover, the association was only slightly attenuated when plaque thickness and medication use were also controlled for. In addition to IL-6, IBS index had a negative weak association with hsCRP. However,

TABLE 3. Associations of IBS Index With Inflammatory Markers

	IL-6*		hsCRP*	
	<i>r</i> or β	<i>P</i>	<i>r</i> or β	<i>P</i>
Univariate	-0.28	<0.001	-0.14	0.03
Multivariate†	-0.29	<0.001	-0.11	0.09
Multivariate‡	-0.21	0.002	-0.12	0.06
Multivariate§	-0.21	0.003	-0.12	0.06

*hsCRP and IL-6 were analyzed as log-transformed values.

†When controlling for age, sex, body mass index, hypertension, diabetes mellitus, smoking status, history of CVD, total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, and hyperlipidemia medication.

‡When additionally controlling for plaque thickness.

§When additionally controlling for use of statin, aspirin, and angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II type I receptor blockers.

the association was only of borderline significance when traditional atherosclerotic risk factors, as well as plaque thickness and medication use, were controlled for.

Given the association between IBS index and IL-6, the magnitude of the IBS index was compared across the tertiles of IL-6 (Figure 2 and Table 4). IBS index was lower in patients in the highest tertile than in those in the middle or lowest tertile. Moreover, the differences persisted after adjustment for traditional atherosclerotic risk factors, plaque thickness, medication use, and log-transformed hsCRP.

Discussion

In the present study, we have found that elevated serum IL-6 levels are associated with lower echogenicity of carotid plaques as quantified by IBS analysis. Also, plaque echogenicity was lower in patients with higher IL-6 levels than in those with lower levels after adjustment for other putative factors, including hsCRP. To the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate associations between IL-6 levels and echogenicity of carotid plaques.

For evaluation of carotid plaque echogenicity, we have defined the IBS index, which is derived from the IBS value of plaques in reference to vessel lumen and adventitia (Figure 1). Namely, a lower IBS index implies lower echogenicity of plaques. Studies using B-mode methods have shown associations between echo-lucent carotid plaques and lower HDL cholesterol, advanced stenoses, male sex, and increased levels of triglyceride-rich lipoprotein.^{2,14,15} In the present study, lower IBS index was associated with lower HDL cholesterol

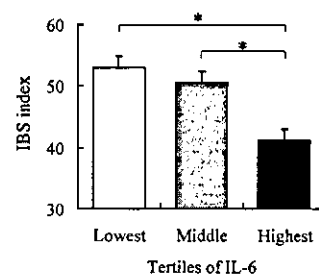


Figure 2. IBS index stratified by IL-6 tertiles. Error bars are SEM. IBS index in highest tertile was lower than that in middle or lowest tertile. * $P < 0.05$.

TABLE 4. IBS Index Stratified by IL-6 Tertiles

	IL-6 Tertile			ANOVA P
	Lowest (<1.67 pg/mL)	Middle (1.67 – 2.66 pg/mL)	Highest (>2.66 pg/mL)	
Observed IBS index	52.9 ± 1.8	50.5 ± 1.8	41.1 ± 1.8 §	<0.001
Adjusted IBS index*	53.5 ± 2.4	51.3 ± 2.2	41.4 ± 2.3 §	<0.001
Adjusted IBS index†	51.9 ± 2.5	50.6 ± 2.3	42.2 ± 2.4 §	<0.001
Adjusted IBS index‡	51.4 ± 2.6	50.4 ± 2.3	42.4 ± 2.4 §	0.002

ANOVA indicates analysis of variance. Values shown are mean \pm SEM.

*IBS index after adjustments for age, sex, body mass index, hypertension, diabetes mellitus, smoking status, history of CVD, total cholesterol, triglycerides, and HDL cholesterol.

†IBS index after additional adjustments for plaque thickness and use of statin, aspirin, and angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II type I receptor blockers.

‡IBS index after additional adjustments for log-transformed hs-CRP.

§ $P < 0.05$ vs lowest tertile; || $P < 0.05$ vs middle tertile.

and greater plaque thickness (Table 2). Also, the IBS index was lower in men and had a trend toward negative correlation with triglycerides. Thus, carotid plaque echogenicity as assessed by IBS analysis appears to have associations with atherosclerotic risk factors and plaque size similar to those found by B-mode methods. Particularly, IBS index was lower in patients with than in those without ischemic stroke/TIA, which is consistent with the risk of echo-lucent plaques for ischemic cerebrovascular diseases.⁵

In addition to commonly known atherosclerotic risk factors, circulating inflammatory markers such as hsCRP and IL-6 represent novel predictors of CVD.^{8,9} In the present study, IBS index was negatively associated with IL-6, and the association remained significant when traditional atherosclerotic risk factors, plaque thickness, and medication use were controlled for (Table 3). These findings suggest an association between lower echogenicity of carotid plaques and enhanced levels of inflammation. In contrast, despite a negative weak association between IBS index and hsCRP, the association was only of borderline significance when other factors were controlled for. This finding is not surprising because circulating levels of IL-6 and hsCRP do not always move in parallel. Additionally, the finding is slightly different from that of Gronholdt et al,¹⁶ who reported the lack of association between hsCRP and carotid plaque echogenicity as assessed by B-mode method. We are unaware of other studies linking hsCRP and plaque echogenicity; further studies are required to disclose their linkages.

To further demonstrate the associations between carotid plaque echogenicity and IL-6, IBS index was compared across the tertiles of IL-6 levels. IBS index was found to be lower in patients belonging to the highest tertile than in those belonging to the middle or lowest tertile (Figure 2 and Table 4). Moreover, the differences persisted after adjustment for traditional atherosclerotic risk factors, plaque thickness, medication use, and hsCRP. On the basis of these results, IL-6 appears to have an association with plaque echogenicity that is independent of hsCRP.

Rus et al¹⁷ have shown 200-fold-higher levels of IL-6 in atherosclerotic arterial walls than in blood. Also, increased expression of IL-6 was found in atherosclerotic plaques, predominantly colocalized with macrophages.¹⁸ Thus, in-

creased IL-6 production from inflammatory cells in plaques could contribute to higher IL-6 as found in this study. However, whether it is derived from carotid echo-lucent plaques or from diffuse systemic atherosclerosis cannot be determined by the data presented. Additionally, IL-6 could facilitate the formation of unstable plaques through the stimulation of mononuclear cells,¹⁹ proinflammatory cytokines,²⁰ and matrix metalloproteinases.^{21,22} Thus, the link between higher IL-6 and lower IBS index may offer a clue to the understanding of the risk of atherosclerotic plaques.

This study has some limitations. First, because this study is cross-sectionally designed, we cannot determine the causal relationships between higher IL-6 levels and lower plaque echogenicity. Second, patient selection bias can exist because we excluded a relatively large portion of the original patients (86 of 332), predominantly because of the technological limitations of ultrasound. Third, although associations between IBS index and inflammatory markers were virtually unmodified by medication use (Table 3 and 4), IL-6 and hsCRP levels have been shown to be modified by statins, aspirin, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin II type I receptor blockade.^{23–26} Future studies are needed to examine the effect of such medications on carotid plaque echogenicity. Larger prospective studies, probably using other methods combined with ultrasound, are necessary to establish the associations between IL-6, hsCRP, and carotid plaque echogenicity.

In conclusion, we have demonstrated an association between higher IL-6 levels and lower echogenicity of carotid plaques. The finding can broaden our understanding of the link between inflammation and the risk of atherosclerotic plaques.

Acknowledgments

The present study was supported in part by the Smoking Research Foundation of Japan. We appreciate R. Morimoto, S. Imoto, and A. Kanzawa for their secretarial assistance.

References

- Hatsukami TS, Thackray BD, Primozich JF, Ferguson MS, Burns DH, Beach KW, Detmer PR, Alpers C, Gordon D, Strandness DE, Jr. Echolucent regions in carotid plaque: preliminary analysis comparing

- three-dimensional histologic reconstructions to sonographic findings. *Ultrasound Med Biol.* 1994;20:743-749.
2. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, Wilhjelm JE, Sillesen H. Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation.* 1998; 97:34-40.
 3. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Bentzon J, Wiebe BM, Zhou J, Falk E, Sillesen H. Macrophages are associated with lipid-rich carotid artery plaques, echolucency on B-mode imaging, and elevated plasma lipid levels. *J Vasc Surg.* 2002;35:137-145.
 4. Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The symptomatic carotid plaque. *Stroke.* 2000;31:774-781.
 5. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromsø study. *Circulation.* 2001;103:2171-2175.
 6. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation.* 2001;104:68-73.
 7. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135-1143.
 8. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836-843.
 9. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101:1767-1772.
 10. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr, Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.* 1999;106:506-512.
 11. Takiuchi S, Rakugi H, Honda K, Masuyama T, Hirata N, Ito H, Sugimoto K, Yanagitani Y, Moriguchi K, Okamura A, et al. Quantitative ultrasonic tissue characterization can identify high-risk atherosclerotic alteration in human carotid arteries. *Circulation.* 2000;102:766-770.
 12. Nagai Y, Kitagawa K, Sakaguchi M, Shimizu Y, Hashimoto H, Yamagami H, Narita M, Ohtsuki T, Hori M, Matsumoto M. Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes. *Stroke.* 2001;32: 1780-1785.
 13. Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaidis AN, Dhanjil S, Pare GJ, Stevens JM. Reproducibility of computer-quantified carotid plaque echogenicity: can we overcome the subjectivity? *Stroke.* 2000;31:2189-2196.
 14. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with echolucent carotid artery plaques: the Tromsø study. *Stroke.* 2001;32:1960-1965.
 15. Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Age and sex differences in the distribution and ultrasound morphology of carotid atherosclerosis: The Tromsø study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:3007-3013.
 16. Gronholdt ML, Sillesen H, Wiebe BM, Laursen H, Nordestgaard BG. Increased acute phase reactants are associated with levels of lipoproteins and increased carotid plaque volume. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001; 21:227-234.
 17. Rus HG, Vlaicu R, Niculescu F. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. *Atherosclerosis.* 1996;127:263-271.
 18. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, Nussberger J, Harringer W, Drexler H. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation.* 2000;101:1372-1378.
 19. Biswas P, Delfanti F, Bernasconi S, Mengozzi M, Cota M, Polentarutti N, Mantovani A, Lazzarin A, Sozzani S, Poli G. Interleukin-6 induces monocyte chemotactic protein-1 in peripheral blood mononuclear cells and in the U937 cell line. *Blood.* 1998;91:258-265.
 20. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J.* 2000;21:1574-1583.
 21. Kossakowska AE, Edwards DR, Prusinkiewicz C, Zhang MC, Guo D, Urbanski SJ, Grogan T, Marquez LA, Janowska-Wieczorek A. Interleukin-6 regulation of matrix metalloproteinase (MMP-2 and MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) expression in malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Blood.* 1999;94:2080-2089.
 22. Zhu Y, Hojo Y, Ikeda U, Takahashi M, Shimada K. Interaction between monocytes and vascular smooth muscle cells enhances matrix metalloproteinase-1 production. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;36: 152-161.
 23. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation.* 1999;100:793-798.
 24. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA.* 2001;286:64-70.
 25. Rezaie-Majd A, Maca T, Bucek RA, Valent P, Muller MR, Husslein P, Khashanipour A, Minar E, Baghestanian M. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1194-1199.
 26. Lauten WB, Khan QA, Rajagopalan S, Lerakis S, Rahman ST, Parthasarathy S, Khan BV. Usefulness of quinapril and irbesartan to improve the anti-inflammatory response of atorvastatin and aspirin in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2003;91:1116-1119.

Frequency of Asymptomatic Microbleeds on T2*-Weighted MR Images of Patients with Recurrent Stroke: Association with Combination of Stroke Subtypes and Leukoaraiosis

Hiromitsu Naka, Eiichi Nomura, Shinichi Wakabayashi, Hiroshi Kajikawa, Tatsuo Kohriyama, Yasuyo Mimori, Shigenobu Nakamura, and Masayasu Matsumoto

BACKGROUND AND PURPOSE: Asymptomatic microbleeds shown by T2*-weighted MR imaging are associated with small-artery diseases, especially with intracerebral hemorrhage. Few studies have focused on the prevalence of microbleeds in patients with recurrent stroke. We investigated frequency of microbleeds in patients with recurrent stroke and association of presence of microbleeds with a combination of stroke subtypes and severity of leukoaraiosis.

METHODS: The study population consisted of 102 patients with primary stroke and 54 patients with recurrent stroke. Microbleeds were counted and classified by using T2*-weighted MR imaging with a 1.0-T system.

RESULTS: Patients with recurrent stroke showed a significantly higher prevalence of microbleeds (68.5%) than did patients with primary stroke (28.4%) ($P < .0001$). Among patients with recurrent stroke, the highest frequency of microbleeds occurred in those with intracerebral hemorrhage alone (92.3%), with the next highest frequency occurring in those with a combination of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke (76.5%) and then those with ischemic stroke alone (50.0%) ($P < .05$). Leukoaraiosis was more severe in patients with recurrent stroke than in patients with primary stroke, and correlations between grade of microbleeds and severity of leukoaraiosis were found in patients with primary stroke ($r = 0.367$, $P < .001$) and in patients with recurrent stroke ($r = 0.553$, $P < .0001$). Logistic regression analysis identified recurrent stroke (odds ratio, 4.487; 95% confidence interval, 1.989–10.120) and leukoaraiosis (odds ratio, 5.079; 95% confidence interval, 2.125–12.143) as being significantly and independently associated with microbleeds.

CONCLUSION: Asymptomatic microbleeds are observed to occur frequently in patients with recurrent stroke, either hemorrhagic or ischemic stroke, and are closely associated with the severity of leukoaraiosis.

Gradient-echo T2*-weighted MR imaging is extremely sensitive for detecting silent microbleeds, which are shown as signal intensity loss, representing hemosiderin deposit (1, 2). Recent studies using T2*-weighted MR imaging have shown a high frequency of microbleeds in patients with severe leukoaraiosis,

lacunar infarction, and cerebral hemorrhage, indicating that an association exists between microbleeds and small-artery disease (3–10).

Recurrent stroke potentially affects the prognosis and physical and psychological disability of the patient, and it is extremely important not only to prevent recurrence of stroke by antiplatelet or anticoagulation therapy or by control of risk factors but also to assess which patients are prone to recurrence by using neuroradiologic tools. Previous stroke trials have revealed considerable recurrence of stroke despite treatment with antiplatelet or anticoagulation therapy for the prevention of recurrence (11–16), but characteristic neuroradiologic findings of patients who are prone to recurrent stroke have not been elucidated. T2*-weighted MR imaging is expected to have the potential to identify those patients who are prone to

Received June 23, 2003; accepted after revision October 14.

From the Departments of Neurology (H.N., E.N., S.N.) and Neurosurgery (S.W., H.K.), Suisaikai Kajikawa Hospital, and the Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics (T.K., Y.M., M.M.), Division of Integrated Medical Science, Programs for Biomedical Research, Hiroshima University, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima, Japan.

Address reprint requests to Hiromitsu Naka, MD, Department of Neurology, Suisaikai Kajikawa Hospital, 8-20 Showamachi, Naka-ku, Hiroshima 730-0046, Japan.

© American Society of Neuroradiology

recurrence. However, few studies have focused on the prevalence of microbleeds in patients with recurrent stroke. Recognition of microangiopathy that causes a patient to be prone to bleeding is extremely important, and T2*-weighted MR imaging could be useful if the presence of microbleeds on T2*-weighted MR images enables prediction of the recurrence of specific stroke subtypes. Therefore, the aim of the present study was to evaluate frequency of microbleeds in patients with recurrent stroke and association between presence of microbleeds with combination of stroke subtypes and findings on conventional MR images and MR angiograms.

Methods

We prospectively evaluated inpatient and outpatient subjects with acute primary or recurrent stroke who underwent MR imaging studies at our hospital from September 2002 to March 2003. Histories of neurologic episodes were carefully obtained from the patients and/or their families. Diagnosis of acute stroke was made on the basis of neurologic signs and symptoms and on the basis of results of neuroradiologic examinations. Stroke was classified into ischemic stroke and intracerebral hemorrhage, and ischemic stroke was further classified according to the criteria of the National Institute of Neurologic Disorders and Stroke as atherothrombotic infarction, cardioembolic infarction, and lacunar infarction (17). Cases of undetermined classification were excluded from this study. Acute ischemic stroke was confirmed based on diffusion-weighted images and apparent diffusion coefficient maps, and intracerebral hemorrhage was diagnosed on the basis of CT findings. Cases in which hematoma was not caused by spontaneous intracerebral hemorrhage (eg, caused by vascular malformation, trauma, cavernous hemangioma, or brain tumor) were excluded from this study. The requirement for diagnosis of previous stroke was symptomatic episodes that had been diagnosed as stroke and had been treated; cases with lesions suggestive of stroke on MR images alone without neurologic symptoms were not diagnosed as recurrent stroke. In patients who had suffered recurrent stroke, the subtype of the previous stroke and whether they had undergone antiplatelet or anticoagulation therapy after the previous ischemic stroke were evaluated. Subsequent worsening of the same neurologic dysfunction after continuous disturbance of focal neurologic function after the acute stroke was not recognized as recurrent stroke.

All patients in the study were examined with the use of a 1.0-T clinical MR imaging unit (Siemens, Magnetom Harmony), and the whole brain was imaged with a section thickness of 5 mm and intersection gap of 1.5 mm. The imaging protocol consisted of axial view T2-weighted spin-echo sequences (4500/112 [TR/TE]; field of view, 201 × 230; matrix, 225 × 512), axial view T2*-weighted gradient-echo sequences (800/26; flip angle, 20 degrees; field of view, 230 × 230; matrix, 192 × 256), diffusion-weighted imaging with single shot echo-planar spin-echo sequences (5300/135; field of view, 196 × 261; matrix, 80 × 128; b values, 0 and 1000 mm²/s), and intracranial MR angiography (3D time-of-flight sequence; 39/10; field of view, 150 × 200; matrix, 192 × 512). Patients were excluded if their MR images could not be evaluated because of artifacts.

Microbleeds were defined as homogeneous, round hypointense lesions on T2*-weighted MR images, excluding lesions in the globus pallidum and in the subarachnoid space, which are likely to represent calcification and adjacent pial blood vessels, respectively. Intracerebral lesions with a hemorrhagic component were also excluded. Microbleeds were classified as absent (grade 0), mild (grade 1; total number of microbleeds, one to two), moderate (grade 2; total number of microbleeds, three to 10), and severe (grade 3; total number of microbleeds, >10)

TABLE 1: Background of the patients

	Primary Stroke	Recurrent Stroke	P
Patients, n (M/F)	102 (57/45)	54 (38/16)	.0777
Age, yr (SD)	69.0 (12.7)	68.6 (11.4)	.8377
Hypertension, n (%)	65 (63.7)	38 (70.4)	.4045
Atrial fibrillation, n (%)	14 (13.7)	5 (9.3)	.4171
Diabetes mellitus, n (%)	23 (22.5)	9 (16.7)	.3867
Hyperlipidemia, n (%)	20 (19.6)	10 (18.5)	.8695
Intracranial large-artery disease, n (%)	38 (37.3)	16 (29.6)	.3409
Leukoaraiosis, grade (SD)	1.04 (0.91)	1.74 (0.99)	<.0001

Note.—M indicates male; F, female.

according to the grading scale presented by Lee et al (18). MR angiography was used to examine intracranial large arteries, including the intracranial internal carotid, anterior cerebral, middle cerebral, posterior cerebral, basilar, and intracranial vertebral arteries, for the presence of intracranial large-artery diseases, defined as >50% luminal narrowing. Arterial occlusion suspected to be due to embolism by thrombus in patients with cardioembolic infarction was not considered to be large-artery disease. Leukoaraiosis shown by T2-weighted imaging was graded by using the scoring system presented by Fazekas et al (19): grade 0, absent; grade 1, punctate; grade 2, early confluent; and grade 3, confluent. MR images were independently evaluated by two of the authors (H.N., E.N.) without knowledge of the patients' clinical profiles; the number of microbleeds and the grading scores of intracranial large-artery diseases and leukoaraiosis were determined by consensus.

Values were expressed as means ±SD. For the cases of primary and recurrent stroke, the χ^2 test for independence was used for comparison of sex ratio, hypertension, atrial fibrillation, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and intracranial large-artery diseases. Student's *t* test was used for comparison of age, and Mann-Whitney's *U* test was used for comparison of grade of leukoaraiosis and microbleeds. Prevalences of microbleeds or intracranial large-artery diseases among the groups were compared by conducting the χ^2 test for independence. Prevalences of hypertension and lacunar infarction among the patients with intracranial large-artery diseases with and those without microbleeds were also compared by conducting the χ^2 test for independence. Comparisons of grades of microbleeds in three or four groups were performed by the Kruskal-Wallis rank test with post hoc comparisons (Scheffé). Correlation between degrees of microbleeds and leukoaraiosis was examined by using the Spearman rank correlation test. Logistic regression analysis was used to assess the relationships of microbleeds with the following variables: age, sex, hypertension, atrial fibrillation, diabetes mellitus, hyperlipidemia, intracranial large-artery diseases, leukoaraiosis, and primary or recurrent stroke.

Results

The study population consisted of 156 Japanese patients with acute stroke, including 102 (57 men and 45 women; age, 69.0 ± 12.7 years) with primary stroke and 54 (38 men and 16 women; 68.6 ± 11.4 years) with recurrent stroke. Patient data are summarized in Table 1. No statistical differences were observed in age, sex ratio, or prevalences of hypertension, atrial fibrillation, diabetes mellitus, hyperlipidemia, or intracranial large-artery diseases between the primary and recurrent stroke groups. However, the grade of leukoaraiosis was higher in the recurrent stroke group than in the primary stroke group ($P < .0001$).