

Table 3 Effect of thrombolysis for acute ischemic stroke : Comparison with effect of aspirin

Treatment	Death/dependent*		RRR	ARR	NNT
	Thrombolysis	Control			
I.V. rt-PA					
NINDS	57%	73%	22%	16%	6
ECASS-I	49%	63%	22%	14%	7
ECASS-II	46%	54%	15%	8%	13
Meta-analysis					
0-6 hours	52%	61%	14%	9%	11
0-3 hours	57%	73%	22%	16%	6
3-6 hours	50%	55%	10%	6%	18
I.A. prourokinase					
0-6 hours	60%	75%	58%	15%	7
Aspirin					
0-48 hours	45.8%	47.0%	2.6%	1.2%	83

\*3 months (thrombolysis) and 14-28 days (aspirin) after onset. RRR: Relative risk reduction, ARR: absolute risk reduction, NNT: number needed to treat.

有用であることは、発症3時間以内のNINDS試験においても認められている<sup>44)</sup>。

### 3. 血栓溶解療法のガイドライン

1996年、米国心臓病協会(American Heart Association: AHA)は発症3時間以内の急性期脳梗塞に対するrt-PA経静脈的血栓溶解療法(alteplase 0.9 mg/kgを1時間かけて静脈内投与)に関するガイドラインを発表した<sup>4)</sup>。この治療ガイドラインは、1995年に報告されたNINDS臨床試験<sup>62)</sup>に基づいて作成されている。対象は、脳CTスキャンで脳出血が否定された発症3時間以内の全ての臨床病型の脳梗塞である。さらに、出血傾向・手術歴・高血圧などの厳密な除外基準も設定されている<sup>1, 62)</sup>。また、この治療法は集中治療室を備えた脳卒中専門施設において行われるべき治療法であるとされ、血栓溶解療法を受けた患者はすべて集中治療室に収容して24時間体制で神経症状の変化、出血性合併症の徴候、血圧を含めた厳密な集中管理が必要である。またrt-PA治療後の24時間以内には、あらゆる抗血栓療法が禁止されている。一方、prourokinaseは未だ認可されていないし、prourokinase以外の血栓溶解剤が有用であるかどうか確かめられていないが、米国心臓病協会は局所線溶療法を容認可能な代替治療法だと位置づけていて、実際多くの施設で患者に勧められているようである<sup>22)</sup>。

### IX. わが国の血栓溶解療法の現状

世界中どの国でも局所動脈内血栓溶解療法は認可されていないが、脳梗塞に対しいずれの血栓溶解療法薬も認められていないわが国において、平成14年(2002年)度に「選択的脳血管・塞栓溶解術」、すなわち局所動脈内血栓溶解療法の手技が保険収載された。Urokinaseを含め、いずれの血栓溶解薬も脳塞栓は対象疾患ではなく、しかも動脈内投与の承認は受けていない(発症5日以内の脳血栓症に対するurokinaseの1週間連日投与は血栓溶解療法ではない)。最近の脳梗塞急性期治療の実態調査でも明らかなように、局所線溶療法は、多くの施設で様々な形で既に行われているという現実を追認する形で保険収載されたのかも知れないが、これをもって局所線溶療法が認可されたとするのは早計である。認可された薬剤がないということとは別に、局所線溶療法に関しては質の高いエビデンスは存在せず有用性は未だ確立されていないのである。

現在、日本では発症後6時間以内の例に対するpamiteplase(改変型rt-PA)静脈投与、発症後3時間以内の例に対するalteplase静脈投与の臨床試験が進行中である。前者は血管撮影に基づくプロトコルの二重盲検試験であり、後者は症候とCTに基づくプロトコルのオープン試験である。また、わが国で局所線溶療法の多くは、少数例の経

験に基づいた根拠の希薄な施設独自のプロトコルに拠って実施され、場合によっては、本療法があくまでも実験的治療であるという認識すらなしに、担当医の判断のみに基づいて実施されている可能性すらある。それでは局所線溶療法利益を最大に引き出し、危険性を最小に抑えることはできず、いつまでも治療として確立することもできない。そこで、対象選択や治療手技を標準化して、urokinase局所動脈内血栓溶解療法の臨床試験(MELT-Japan)が、厚生労働省の補助金を得て始まっている<sup>52)</sup>。この試験は従来の内科治療法を対照としたランダム化比較試験である。MELT-Japanでは、局所線溶療法では時間もコストもrt-PA経静脈的血栓溶解療法に比較して余分にかかることから、発症後0～3時間以内の患者においてrt-PA経静脈的血栓溶解療法での絶対有効率が16.0%、NNTが6であるので、少なくともこれを上回るべきとして絶対有効率が20.0%、NNTが5を想定している。これらの臨床試験の迅速な進行とその結果が期待される。

## X. 血栓溶解療法の将来

血栓溶解療法は血栓溶解の速度や程度を高め、早期の再開通を促進する。結論的には、対象の選択が適切で、慎重に行われるのなら、血栓溶解療法は有効である。限定的患者群で特定の方法を用いたときの臨床的効果は明らかであるが、これらを安易に拡大解釈するべきではない。臨床的有用性は安全性と有効性を慎重に検討したうえで論じられなければならないが、診断の確かさ、対象限定の拡大、治療方法の変更、危険因子の統制は全てこの安全性と有効性に影響を及ぼす。ECASS-I<sup>37)</sup>ではプロトコル違反がかなりの数にのぼり、しかも違反例に頭蓋内出血が多かったことが示されている。臨床試験でのプロトコル違反は実地臨床でのこの治療の適応の難しさを示している。すなわち実地臨床で生じ得る治療規定のコンプライアンスの悪さ、あるいは治療規定の理解の困難さを指し示しているに他ならないからである。

Alteplaseの市販後調査では、ほとんど常にプロトコル(ガイドライン)逸脱の頻度が高く、治療成績もNINDS試験ほど良くはないことを報じ

ている<sup>2,7,9,24,35,42,59)</sup>。さらに、ガイドライン逸脱例に死亡率、脳内出血の頻度、頭蓋外出血の頻度が高いことも示され、ガイドライン遵守例だけに限るとNINDS試験の成績に近いことも示されている。このようなことは、臨床試験でみている有効性(理想的条件下での純利益)と臨床現場での実効性(臨床の条件下での純利益)の差が如実に表現されている。臨床現場ではガイドラインの遵守が大事なことが強調されるとともに、治療チームの経験と組織化が重要であることが指摘されている。

さらに、発症早期の患者収容、迅速で的確な診断、適切な患者選択がこの治療の成功の鍵である。米国では実際の臨床現場でrt-PA経静脈的血栓溶解療法を受けた脳梗塞患者は、脳梗塞全体の10%にも満たないと報告されている<sup>9,10,35)</sup>。その理由として、発症から病院到着までにすでに3時間を越えていることが除外理由の多くを占めている。このため、米国を中心として、脳卒中を“ブレイン・アタック(brain attack)”と呼び、救急搬送体制と専門施設の整備、市民啓蒙活動などのキャンペーンが行われている。日本においても発症3時間以内のAHA治療ガイドライン<sup>1)</sup>の選択基準を満たす症例は、急性期脳梗塞の7%と報告されている<sup>67)</sup>。広く臨床適用されるためには現在の脳血管障害に対する救急医療システムも変更されなければならない。経静脈的血栓溶解療法と経動脈的局所血栓溶解療法との組み合わせ<sup>18,41)</sup>、経動脈的血管形成術と血栓溶解療法の組み合わせ<sup>63)</sup>、さらには経静脈的血栓溶解療法と神経細胞保護薬との併用による治療法<sup>23,43)</sup>などが試みられている。特に、神経細胞保護薬との組み合わせは、“タイム・ウインドウ”の拡大の試みとして注目されている。また新しい画像検査、特に拡散強調画像を用いた対象選択基準の見直しも近い将来あると考えられる。

## 文 献

- 1) Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Kwiatkowski T, Lyden PD, Marler JR, Torner J, Feinberg W, Mayberg M, Thies W: Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a sup-

- plement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* **27**: 1711-1718, 1996
- 2) Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA: Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* **283**: 1145-1150, 2000
  - 3) Alexandrov AV, Masdeu JC, Devous MD Sr, Black SE, Grotta JC: Brain single-photon emission CT with HMPAO and safety of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. Proceedings of the meeting of the SPECT Safe Thrombolysis Study Collaborators and the members of the Brain Imaging Council of the Society of Nuclear Medicine. *Stroke* **28**: 1830-1834, 1997
  - 4) Astrup J, Siesjo BK, Symon L: Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. *Stroke* **12**: 723-725, 1981
  - 5) Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* **355**: 1670-1674, 2000
  - 6) Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schabitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, Hacke W, von Kummer R: Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* **32**: 1330-1335, 2001
  - 7) Bravata DM, Kim N, Concato J, Krumholz HM, Brass LM: Thrombolysis for acute stroke in routine clinical practice. *Arch Intern Med* **162**: 1994-2001, 2002
  - 8) Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilly BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE: Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* **59**: 669-674, 2000
  - 9) Buchan AM, Barber PA, Newcommon N, Karbalai HG, Demchuk AM, Hoyte KM, Klein GM, Feasby TE: Effectiveness of t-PA in acute ischemic stroke: outcome relates to appropriateness. *Neurology* **54**: 679-684, 2000
  - 10) Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, Kasner SE, Morgenstern LB, Bratina PL, Yatsu FM, Grotta JC: Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke* **29**: 18-22, 1998
  - 11) Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, Wojner AW, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC: Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke* **31**: 1812-1816, 2000
  - 12) Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S: Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* **282**: 2019-2026, 1999
  - 13) del Zoppo GJ, Mori E: Hematologic causes of intracerebral hemorrhage and their therapy. *Neurosurg Clin North Am* **3**: 637-658, 1992
  - 14) del Zoppo GJ, Pessin MS, Mori E, Hacke W: Thrombolytic intervention in acute thrombotic and embolic stroke. *Semin Neurol* **11**: 368-384, 1991
  - 15) del Zoppo GJ, Zeumer H, Harker LA: Thrombolytic therapy in stroke: possibilities and hazards. *Stroke* **17**: 595-607, 1986
  - 16) Demchuk AM, Tanne D, Hill MD, Kasner SE, Hanson S, Grond M, Levine SR: Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology* **57**: 474-480, 2001
  - 17) Dippel DW, Du Ry van Beest Holle M, van Kooten F, Koudstaal PJ: The validity and reliability of signs of early infarction on CT in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology* **42**: 629-633, 2000
  - 18) Ernst R, Pancioli A, Tomsick T, Kissela B, Woo D, Kanter D, Jauch E, Carrozzella J, Spilker J, Broderick J: Combined intravenous and intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke* **31**: 2552-2557, 2000
  - 19) Felberg RA, Okon NJ, El-Mitwalli A, Burgin WS, Grotta JC, Alexandrov AV: Early dramatic recovery during intravenous tissue plasminogen activator infusion: clinical pattern and outcome in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* **33**: 1301-1307, 2002
  - 20) Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, Schramm P, Juttler E, Oehler J, Hartmann M, Hahnel S, Knauth M, Hacke W, Sartor K: CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* **33**: 2206-2210, 2002
  - 21) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA* **282**: 2003-2011, 1999
  - 22) Furlan AJ, Abou-Chebi A: The role of recombinant prourokinase (r-pro-UK) and intra-arterial thrombolysis in acute ischaemic stroke: the PROACT trials. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Curr Med Res Opin* **18** (Suppl 2): s44-47, 2002
  - 23) Grotta J: Combination Therapy Stroke Trial: recombinant tissue-type plasminogen activator with/without lumbeluzole. *Cerebrovasc Dis* **12**: 258-263, 2001
  - 24) Grotta JC, Burgin WS, El-Mitwalli A, Long M, Campbell M, Morgenstern LB, Malkoff M, Alexandrov AV: Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy

- for ischemic stroke : Houston experience 1996 to 2000. *Arch Neurol* **58** : 2009-2013, 2001
- 25) Grotta JC, Chiu D, Lu M, Patel S, Levine SR, Tilley BC, Brott TG, Haley EC Jr, Lyden PD, Kothari R, Frankel M, Lewandowski CA, Libman R, Kwiatkowski T, Broderick JP, Marler JR, Corrigan J, Huff S, Mitsias P, Talati S, Tanne D : Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy. *Stroke* **30** : 1528-1533, 1999
  - 26) Hacke W, Bluhmki E, Steiner T, Tatlisumak T, Mahagne MH, Sacchetti ML, Meier D : Dichotomized efficacy end points and global end-point analysis applied to the ECASS intention-to-treat data set : post hoc analysis of ECASS I. *Stroke* **29** : 2073-2075, 1998
  - 27) Hacke W, Brott T, Caplan L, Meier D, Fieschi C, von Kummer R, Donnan G, Heiss WD, Wahlgren NG, Spranger M, Boysen G, Marler JR : Thrombolysis in acute ischemic stroke : controlled trials and clinical experience. *Neurology* **53** (suppl 4) : S3-S14, 1999
  - 28) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, et al : Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke : the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* **274** : 1017-1025, 1995
  - 29) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P : Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* **352** : 1245-1251, 1998
  - 30) Haley EC Jr, Levy DE, Brott TG, Sheppard GL, Wong MC, Kongable GL, Torner JC, Marler JR : Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke* **23** : 641-645, 1992
  - 31) Hankey GJ, Warlow CP : Treatment and secondary prevention of stroke; evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* **354** : 1457-1463, 1999
  - 32) Hill MD, Barber PA, Demchuk AM, Newcommon NJ, Cole-Haskayne A, Ryckborst K, Sopher L, Button A, Hu W, Hudon ME, Morrish W, Frayne R, Sevvick RJ, Buchan AM : Acute intravenous - intra-arterial revascularization therapy for severe ischemic stroke. *Stroke* **33** : 279-282, 2002
  - 33) Kalafut MA, Schriger DL, Saver JL, Starkman S : Detection of early CT signs of > 1/3 middle cerebral artery infarctions : interrater reliability and sensitivity of CT interpretation by physicians involved in acute stroke care. *Stroke* **31** : 1667-1671, 2000
  - 34) Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, Molinari GF, Frederick LS, Roberts HC, Gebel JM, Sila CA, Schulz GA, Roberts RS, Gent M : Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke : the PROACT II trial. *Neurology* **57** : 1603-1610, 2001
  - 35) Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JI, Harper DL, Hinchey JA, Hammel JP, Qu A, Sila CA : Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke : the Cleveland area experience. *JAMA* **283** : 1151-1158, 2000
  - 36) Kidwell CS, Saver JL, Carneado J, Sayre J, Starkman S, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Villablanca JP, Liebeskind DS, Vinuela F : Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke* **33** : 717-724, 2002
  - 37) Kim YH, Park JH, Hong SH, Koh JY : Nonproteolytic neuroprotection by human recombinant tissue plasminogen activator. *Science* **284** : 647-650, 1999
  - 38) Krueger K, Kugel H, Grond M, Thiel A, Maintz D, Lackner K : Late resolution of diffusion-weighted MRI changes in a patient with prolonged reversible ischemic neurological deficit after thrombolytic therapy. *Stroke* **31** : 2715-2718, 2000
  - 39) Larrue V, von Kummer R R, Muller A, Bluhmki E : Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator : a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* **32** : 438-441, 2001
  - 40) Levy DE, Brott TG, Haley EC Jr, Marler JR, Sheppard GL, Barsan W, Broderick JP : Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* **25** : 291-297, 1994
  - 41) Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, Starkman S, Grotta J, Spilker J, Khoury J, Brott T : Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke : Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* **30** : 2598-2605, 1999
  - 42) Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurru C, Biller J : Protocol violations in community-based rTPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* **32** : 12-16, 2001
  - 43) Lyden P, Jacoby M, Schim J, Albers G, Mazzeo P, Ashwood T, Nordlund A, Odergren T : The Clomethiazole Acute Stroke Study in tissue-type plasminogen activator-treated stroke (CLASS-T) : final results. *Neurology* **57** : 1199-1205, 2001
  - 44) Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, Broderick JP, Levine SR, Frankel MP, Horowitz SH, Haley EC Jr, Lewandowski CA, Kwiatkowski TP : Early stroke treatment associated with better outcome : the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* **55** : 1649-55, 2000
  - 45) Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, Romero F, Codina A : Thrombolysis-related hemorrhagic infarction : a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved

- outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke* **33** : 1551-1556, 2002
- 46) Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, Yamadori A : Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke* **19** : 802-812, 1988
  - 47) Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, Kitano K, Tsutsumi A, Yamadori A : Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* **42** : 976-982, 1992
  - 48) Mori E : Intravenous thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. In : Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, del Zoppo GJ (eds) : *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke III*. Springer-Verlag, Tokyo, 1995, pp288-293
  - 49) Mori E : Safety and efficacy of fibrinolytic agents in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* **3** : 264-268, 1993
  - 50) 森 悦朗 : 脳梗塞の血栓溶解療法. 金澤一郎 編 : 最新内科学大系プロGRESSシリーズ, 神経・筋疾患. 中山書店, 東京, 1998, pp158-171
  - 51) Nicole O, Docagne F, Ali C, Margail I, Carmeliet P, MacKenzie ET, Vivien D, Buisson A : The proteolytic activity of tissue-plasminogen activator enhances NMDA receptor-mediated signaling. *Nat Med* **7** : 59-64, 2001
  - 52) 小川 彰(主任研究者) : 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)「超急性期脳梗塞に対する局所線溶解療法の効果に関する臨床研究」. 平成13年度研究報告書, 2002
  - 53) Ogasawara K, Ogawa A, Doi M, Konno H, Suzuki M, Yoshimoto T : Prediction of acute embolic stroke outcome after local intraarterial thrombolysis : value of pretreatment and posttreatment <sup>99m</sup>Tc-ethyl cysteinyl dimer single photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **20** : 1579-1586, 2000
  - 54) Parsons MW, Barber PA, Chalk J, Darby DG, Rose S, Desmond PM, Gerraty RP, Tress BM, Wright PM, Donnan GA, Davis SM : Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol* **51** : 28-37, 2002
  - 55) Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC Jr, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM : Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* **286** : 2830-2838, 2001
  - 56) Ringleb PA, Schellinger PD, Schranz C, Hacke W : Thrombolytic therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke : useful or harmful? *Stroke* **33** : 1437-1441, 2002
  - 57) Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, Chen Y, Linfante I, Schlaug G : Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator : prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke* **33** : 2047-2052, 2002
  - 58) Steiner T, Bluhmki E, Kaste M, Toni D, Trouillas P, von Kummer R, Hacke W : The ECASS 3-hour cohort. Secondary analysis of ECASS data by time stratification. ECASS Study Group. *European Cooperative Acute Stroke Study*. *Cerebrovasc Dis* **8** : 198-203, 1998
  - 59) Tanne D, Bates VE, Verro P, Kasner SE, Binder JR, Patel SC, Mansbach HH, Daley S, Schultz LR, Karanjia PN, Scott P, Dayno JM, Vereczkey-Porter K, Benesch C, Book D, Coplin WM, Dullis D, Levine SR : Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke : a multicenter survey. The t-PA Stroke Survey Group. *Neurology*. **53** : 424-7, 1999
  - 60) Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, Levine SR : Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice : the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* **105** : 1679-1685, 2002
  - 61) The NINDS t-PA Stroke Study Group : Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* **28** : 2109-2118, 1997
  - 62) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **333** : 1581-1587, 1995
  - 63) Ueda T, Sakaki S, Nochide I, Kumon Y, Kohno K, Ohta S : Angioplasty after intra-arterial thrombolysis for acute occlusion of intracranial arteries. *Stroke* **29** : 2568-2574, 1998
  - 64) Wang YF, Tsirka SE, Strickland S, Stieg PE, Soriano SG, Lipton SA : Tissue plasminogen activator (tPA) increases neuronal damage after focal cerebral ischemia in wild-type and tPA-deficient mice. *Nat Med* **4** : 228-231, 1998
  - 65) Wardlaw JM : Overview of Cochrane thrombolysis meta-analysis. *Neurology* **57** (5 Suppl 2) : S69-76, 2001
  - 66) Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H, Japanese Thrombolysis Study Group : Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* **3** : 269-272, 1993
  - 67) Yoneda Y, Mori E, Uehara T, Yamada O, Tabuchi M : Referral and care for acute ischemic stroke in a Japanese tertiary emergency hospital. *Eur J Neurol* **8** : 483-488, 2001
  - 68) Yoneda Y, Tokui K, Hanihara T, Kitagaki H, Tabuchi M, Mori E : Diffusion-weighted magnetic resonance imaging : detection of ischemic injury 39 minutes after onset in a stroke patient. *Ann Neurol* **45** : 794-797, 1999
  - 69) von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* **219** : 95-100, 2001



## Tissue characterization identifies subjects with high risk of cardiovascular diseases

Naoto Katakami<sup>a</sup>, Yoshimitsu Yamasaki<sup>a,\*</sup>, Keisuke Kosugi<sup>b</sup>, Hidehiko Waki<sup>b</sup>,  
Munehide Matsuhisa<sup>a</sup>, Yoshitaka Kajimoto<sup>a</sup>, Tohru Masuyama<sup>a</sup>, Masatsugu Hori<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine,  
Yamadaoka 2-2, Suita City, Osaka 565-0871, Japan

<sup>b</sup> Osaka Police Hospital, Osaka, Japan

Received 21 April 2003; received in revised form 30 July 2003; accepted 31 August 2003

### Abstract

**Objective:** This study was conducted to examine whether tissue characterization of the carotid artery wall by determining integrated backscatter (IBS) can identify subjects with a recent history of acute coronary syndrome (ACS) or atherothrombotic infarction (ATI). **Research design and methods:** The maximum thickness (Max-IMT) and IBS value (corrected-IBS) of the carotid artery intima-media complex were measured ultrasonographically for 132 type 2 diabetic subjects ( $62.9 \pm 8.5$  ( $\pm$ S.D.) years old, 87 men and 45 women) with or without cardiovascular diseases. **Results:** The diabetic patients with recent ACS or ATI had a significantly lower corrected-IBS and higher Max-IMT than those with Max-IMT  $\geq 1.1$  mm but without cardiovascular diseases. The product of Max-IMT and corrected-IBS (IMT-IBS product) of the patients with recent ACS was significantly lower than that of the patients with chronic stable angina. The multiple logistic model showed that only the IMT-IBS product was associated with a recent history of ACS (odds ratio 0.94,  $P < 0.05$ ) and ATI (odds ratio 0.90,  $P < 0.005$ ). **Conclusions:** Diabetic patients who had a recent history of ACS or ATI showed a lower IBS value and higher IMT for their carotid artery. Both the size and tissue characteristics of the carotid plaque may identify subjects with a high risk of cardiovascular disease.

© 2003 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Cardiovascular diseases; Atherosclerosis; Carotid artery; Tissue characterization; Integrated backscatter

### 1. Introduction

Acute coronary syndrome (ACS) and cerebrovascular disease are the major causes of mortality in subjects with type 2 diabetes [1]. The intima-media thickness

(IMT) of the carotid artery measured by echography, as a surrogate of definite atherosclerosis [2], has not been studied well enough to enable prediction of acute onsets of ACS or atherothrombotic brain infarction (ATI).

Recently, disruption of an atherosclerotic plaque has been shown to play a crucial role in the pathogenesis of ACS and ATI [3]. As the disruption is dependent on the content of lipid in the atheroma and the thickness of the fibrous cap [3,4], tissue characteri-

\* Corresponding author. Tel.: +81-6-6879-3633;

fax: +81-6-6879-3639.

E-mail address: [yamasaki@medone.med.osaka-u.ac.jp](mailto:yamasaki@medone.med.osaka-u.ac.jp)  
(Y. Yamasaki).

zation of a plaque may be useful for determining its fragility.

Integrated backscatter (IBS) signal, obtained by ultrasound examination, reflects acoustic characteristics and has been used to differentiate tissue characteristics of arterial plaque [5–8]. Fibrosis and calcification give high values while deposition of lipid gives a low value. However, the predictability of the IBS value for various cardiovascular diseases has not been established. This study was conducted to examine whether ultrasonic tissue characterization of carotid arteries using IBS analysis can provide useful information for identifying subjects with a high risk of ACS or ATI.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Subjects

A total of 132 subjects with type 2 diabetes mellitus ( $62.9 \pm 8.5$  years old, 87 men and 45 women) were selected from outpatients at Osaka Police Hospital. Some of them also had hyperlipidemia (HL,  $n = 75$ ) and/or hypertension (HT,  $n = 48$ ). The definitions of type 2 diabetes mellitus and HT were based on American Diabetes Association and World Health Organization criteria, respectively [9,10]. Hyperlipidemia was considered to be present in patients taking hypolipidemic drugs and/or if the serum cholesterol level was  $>5.69$  mmol/l, if the LDL cholesterol level was  $>3.62$  mmol/l, or if the HDL-cholesterol level was  $<1.03$  mmol/l. One hundred and five subjects had no history of atherosclerotic diseases. The remaining 27 subjects had atherosclerotic diseases; eight with chronic stable angina (CSA), eight with recent (within 3 years) histories of ACS, eight with recent (within 3 years) ATI, and three with recent (within 3 years) lacunar brain infarction (LI). These diagnoses were made by skilled cardiologists and neurosurgeons, according to established guidelines.

The hospital ethics committee approved the study protocol, and informed consent was obtained from each patient.

### 2.2. Acquisition of data

IBS analysis was performed with a software package “Acoustic Densitometry” with the Hewlett-Packard

SONOS 5500. In this system, the return echoes that impinge on the individual elements of the transducer are amplified, mixed to the intermediate frequency signal, and sent to either a standard ultrasound video processing chain for the B-mode image or a special IBS processor. In the IBS image, the gray level is displayed in proportion to the integrated backscattered power, which is calibrated in dB and has a dynamic range of 64 dB. Thus, IBS is calculated as the average power of the ultrasonic backscattered signal from a region of interest (ROI) and represents its tissue structure [6,7].

A series of ultrasonographic scanning of the carotid artery was performed with an electrical linear transducer (midfrequency of 7.5 MHz). The same system controls were used for measurements for all subjects. The detection limit of this system was about 0.1 mm. Initially, the conventional B-mode imaging of the extracranial common carotid artery, the carotid bulb, and the internal carotid artery in the neck was performed bilaterally and the carotid IMT was measured, as reported in previous studies [11]. The site of the greatest IMT including the plaque lesion was sought along the arterial wall and measured for each projection. We defined the greatest value among all projections as Max-IMT.

IBS data of the intima-media complex (IMC) and tunica adventita (TA) were sampled at a location close to where the Max-IMT was measured. We placed the rectangular-shaped ROIs ( $1.0 \text{ mm} \times 0.1 \text{ mm}$ ) in a line from the leading edge of the first echogenic line to the leading edge of the second echogenic line of the thickest site and measured the IBS values of these ROIs. We defined the average of these IBS values as the IM-IBS. Similarly, we measured the IBS value in the TA of the closed location as TA-IBS.

Two observers (K.N. and H.W.) who were unaware of the clinical characteristics of the subjects conducted all scans. The intraobserver and interobserver variabilities of the IBS value ( $\pm$ S.E.) were  $3.2 \pm 0.4$  and  $3.5 \pm 0.4\%$ , respectively.

### 2.3. Assessment of other parameters

The laboratory data and blood pressure measurements for the prior 6 months were collected and averaged. Blood pressure was measured with a mercury sphygmomanometer. Fasting blood was withdrawn

for analyses of serum total cholesterol, serum HDL-cholesterol, serum triglycerides, plasma glucose and HbA1c levels by standard laboratory techniques.

#### 2.4. Statistical analysis

Values presented as means  $\pm$  S.D. were compared by one-way analysis of variance. To obtain the odds ratios for specific risk factors for atherosclerotic disease, multiple logistic model analysis was performed. To account for the effects and interactions of different variables on the IMT or IBS value, stepwise multivariate regression analysis was performed. In this analysis, *F*-values for inclusion and exclusion of variables were set at 2.0. These statistical analyses were carried out using the HALBAU statistical package (Gendai Sugakusha, Kyoto, Japan) on a personal computer. The statistical significance was determined as  $P < 0.05$ .

### 3. Results

#### 3.1. Max-IMT

All subjects were divided into two groups, the control group with Max-IMT  $< 1.1$  mm ( $n = 33$ ) and the thickening-positive group with Max-IMT  $\geq 1.1$  mm ( $n = 99$ ). The control group was proven to have no apparent atherosclerotic diseases. The

thickening-positive group includes some subjects with apparent atherosclerotic diseases. The clinical parameters showed no significant differences between the two groups (Table 1).

Max-IMT of subjects with CSA ( $n = 8$ ,  $1.91 \pm 1.19$  mm), ACS ( $n = 8$ ,  $2.50 \pm 1.37$  mm), and ATI ( $n = 8$ ,  $3.32 \pm 1.15$  mm) were significantly higher than that of the control group ( $n = 33$ ,  $0.86 \pm 0.13$  mm). The subjects with ACS and ATI showed significantly higher Max-IMT than subjects with IMT-thickening alone ( $n = 72$ ,  $1.52 \pm 0.58$  mm) (Fig. 1A).

#### 3.2. Analysis of IBS data

In the control group, histological changes in the carotid artery wall were considered to be slight. Thus, the correlation between IM-IBS and TA-IBS was examined for this group, and a strong positive correlation ( $r = 0.873$ ,  $P < 0.0001$ ) was found as shown by Eq. (1):

$$\text{IM-IBS} = 0.816 \times \text{TA-IBS} - 7.36 \quad (1)$$

According to a previous report, the relative IBS values of the adventitia of pathologically different samples were almost the same and atherosclerotic change is considered to occur mainly in the IMC of the carotid artery wall [6]. Thus, the actual measured IM-IBS of the IMC with some pathological change may differ from the presumed-IM-IBS (IM-IBS<sub>p</sub>), which is

Table 1  
Patient characteristics

Parameter	Control ( $n = 33$ ) (mean $\pm$ S.D.)	<i>P</i> -value	IMT $> 1.1$ mm ( $n = 99$ ) (mean $\pm$ S.D.)
Gender (M/F)	21/12	NS	66/33
Age (year)	60.7 $\pm$ 9.2	NS	63.6 $\pm$ 8.3
Duration of DM (year)	10.2 $\pm$ 9.3	NS	12.3 $\pm$ 9.5
BMI (kg/mm <sup>2</sup> )	23.6 $\pm$ 2.6	NS	23.6 $\pm$ 2.6
FPG	8.0 $\pm$ 3.0	NS	8.3 $\pm$ 2.6
HbA1c (%)	7.2 $\pm$ 1.4	NS	7.4 $\pm$ 1.5
T-Chol (mmol/l)	5.46 $\pm$ 0.96	NS	5.28 $\pm$ 0.85
TG (mmol/l)	1.74 $\pm$ 0.98	NS	1.57 $\pm$ 0.97
HDL-Chol (mmol/l)	1.43 $\pm$ 0.33	NS	1.37 $\pm$ 0.36
sBP (mmHg)	132 $\pm$ 15	NS	133 $\pm$ 13
dBp (mmHg)	74 $\pm$ 13	NS	73 $\pm$ 9
Max-IMT (mm)	0.86 $\pm$ 0.13	$< 0.001$	1.79 $\pm$ 0.95

Data were shown as mean  $\pm$  S.D. Abbreviations: NS, no significance; DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; T-Chol, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-Chol, HDL-cholesterol; sBP, systolic blood pressure; dBp, diastolic blood pressure; MaxIMT, maximal intima-media thickness.



calculated from the measured-TA-IBS ( $TA-IBS_m$ ) according to Eq. (1). The corrected-IBS, which is defined as the deviation of measured-IM-IBS ( $IM-IBS_m$ ) from the presumed-IM-IBS ( $IM-IBS_p$ ) was calculated

from Eq. (2), as follows:

$$\text{corrected-IBS} = IM-IBS_m - IM-IBS_p = IM-IBS_m - 0.816 \times TA-IBS_m + 7.36 \quad (2)$$

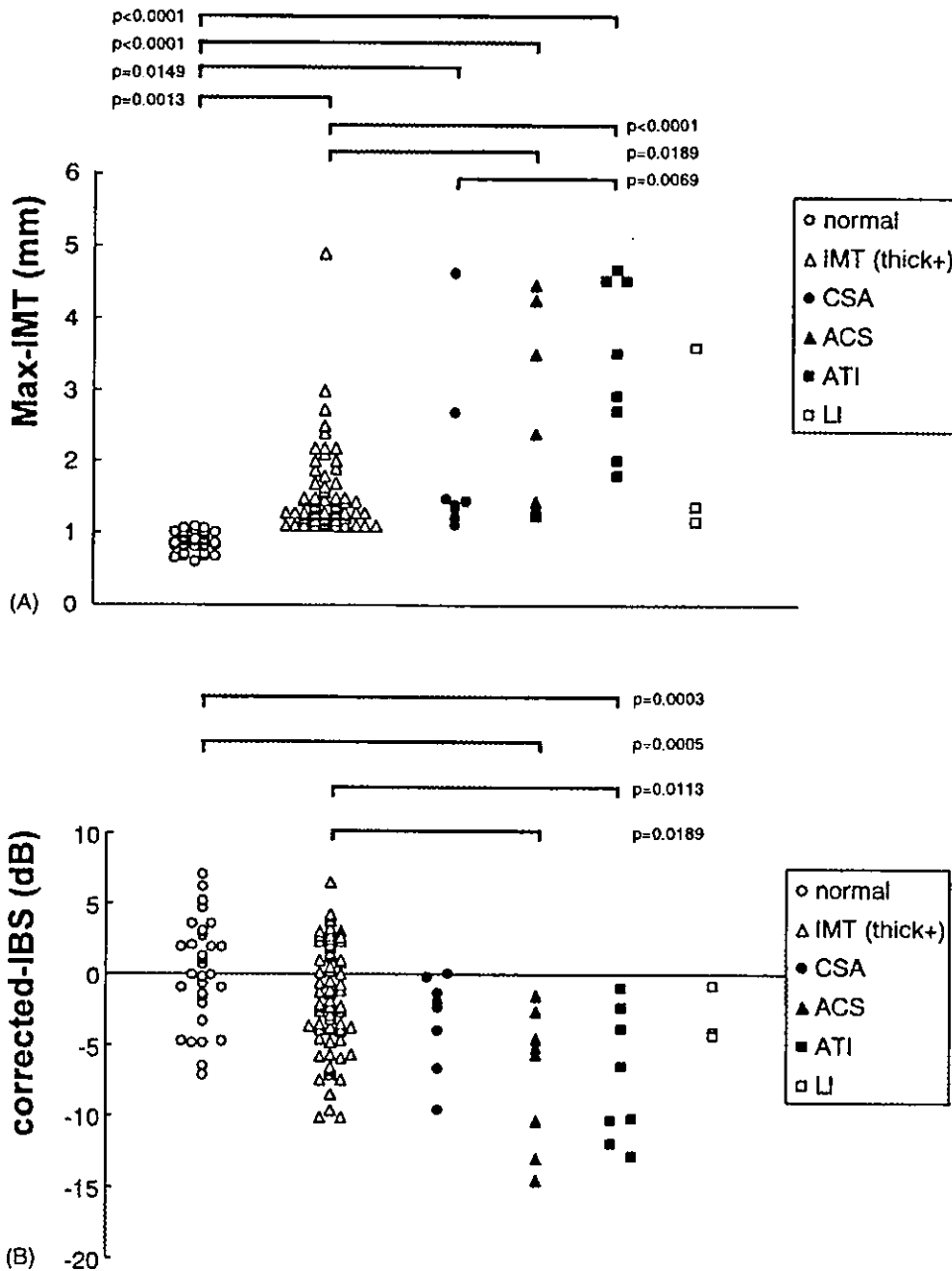


Fig. 1. Max-IMT (A), corrected-IBS (middle, B), and the product of Max-IMT and corrected-IBS (bottom, C) of the carotid–intima–media complex in the control group without apparent atherosclerosis (normal,  $n = 33$ ) and in subjects with carotid intima–media thickening alone (IMT (thick+),  $n = 72$ ), chronic stable angina (CSA,  $n = 8$ ), acute coronary syndrome (ACS,  $n = 8$ ), atherothrombotic brain infarction (ATI,  $n = 8$ ) or lacunar brain infarction (LI,  $n = 3$ ). Values were compared by one-way analysis of variance.

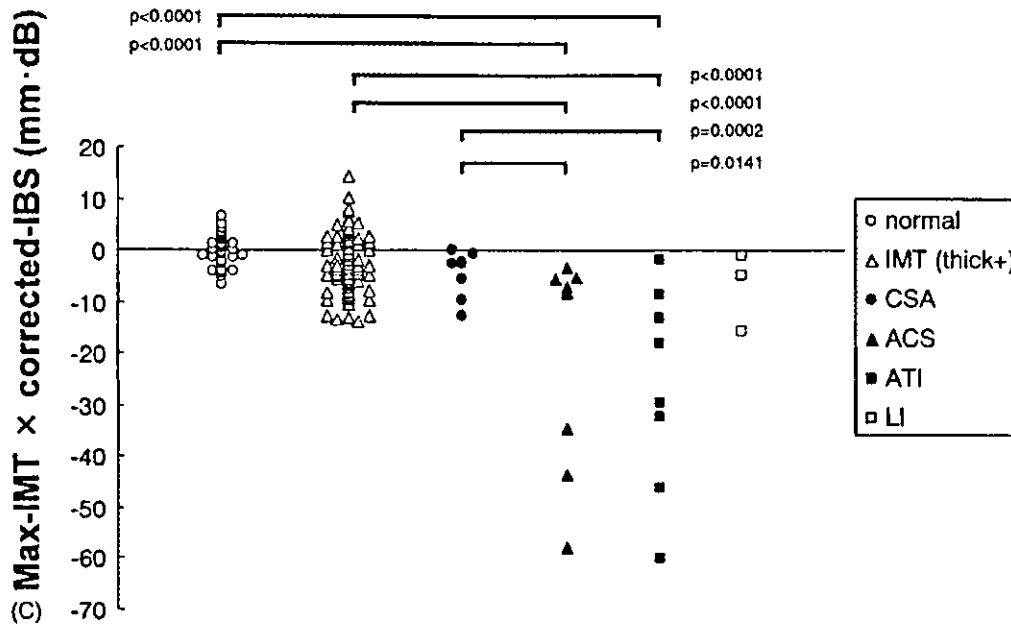


Fig. 1. (Continued).

In this way, the corrected-IBS would be a parameter that reflects the structural alteration in the IMC. The corrected-IBS in subjects with ACS ( $-7.2 \pm 4.8$  dB) and ATI ( $-7.4 \pm 4.5$  dB) were significantly ( $P = 0.0005$ ,  $P = 0.0003$ , respectively) lower than that of the control group ( $0.0 \pm 3.5$  dB). Moreover, they were significantly lower than that of the IMT-thickening alone subjects ( $-1.9 \pm 3.8$  dB). However, the corrected-IBS of the subjects with CSA ( $-3.3 \pm 3.3$  dB) and LI ( $-3.2 \pm 1.9$  dB) showed comparable values with that of IMT-thickening alone subjects (Fig. 1B).

The product of Max-IMT and corrected-IBS (IMT-IBS product) are shown in Fig. 1C. The IMT-IBS product in subjects with ACS and ATI were significantly lower than in the control group and the IMT-thickening alone group. Moreover, the IMT-IBS product of subjects with ACS was significantly lower than that of subjects with CSA. Also, the IMT-IBS product of subjects with ATI was lower but not significantly ( $P = 0.053$ ) than that of subjects with LI. Half of the subjects with ACS or ATI had an IMT-IBS product of less than  $-30.6$  mm dB (mean  $-2$ S.D. for IMT-thickening group). The remaining subjects including eight with CSA and three with

LI had IMT-IBS products greater than  $-30.6$  mm dB (Fig. 1C).

### 3.3. Multivariate regression analysis

A multiple logistic model analysis was performed to show that Max-IMT was the only factor associated with ATI and that age was the only factor associated with CSA. With regard to ACS and LI, none of the factors were associated with the increased risk of the diseases. Interestingly, Max-IMT and corrected-IBS independently were associated with a recent history of events related to plaque rupture (subjects with either ACS or ATI) (Table 2). Multiple logistic model analysis showed that the IMT-IBS product was the only significant risk factor for ACS and ATI but not for CSA and LI (Table 3).

### 3.4. Correlation between acoustic parameters and possible coronary risk factors

The results of multivariate regression analysis were shown in Table 4. Stepwise multivariate analysis demonstrated that the independent risk factors for increase of Max-IMT were the male sex and age. Serum

Table 2  
Logistic regression analysis for cardiovascular risk factors associated with atherosclerotic diseases

Parameter	ACS		CSA		ATI		LI		ACS or ATI	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Max-IMT (mm)	1.461	0.663–3.222	0.833	0.327–2.122	3.384†	1.523–7.518	1.810	0.487–6.722	3.696†	1.772–7.710
Corrected-IBS (dB)	0.810	0.642–1.022	0.920	0.719–1.176	0.844	0.685–1.040	1.069	0.750–1.523	0.739*	0.585–0.933
Age (year)	0.993	0.870–1.134	1.168*	1.016–1.343	1.050	0.914–1.207	1.000	0.836–1.198	1.023	0.919–1.139
Gender (male)	2.970	0.264–33.48	0.197	0.021–1.832	2.616	0.195–35.11	0.673	0.038–11.92	4.998	0.496–50.33
sBP (mmHg)	1.002	0.928–1.125	0.936	0.844–1.038	1.031	0.928–1.146	1.060	0.911–1.233	1.054	0.967–1.149
dBp (mmHg)	0.922	0.800–1.063	0.900	0.768–1.055	1.034	0.908–1.176	1.002	0.858–1.170	0.969	0.872–1.078
HbA1c (%)	1.121	0.632–1.989	0.852	0.402–1.804	0.775	0.260–2.307	0.726	0.218–2.416	0.970	0.545–1.727
Total cholesterol (mmol/l)	1.075	0.283–4.084	0.597	0.159–2.236	0.755	0.132–4.320	2.799	0.447–17.53	0.936	0.280–3.135
HDL-cholesterol (mmol/l)	0.086	0.002–4.636	0.678	0.023–19.66	0.192	0.002–23.32	0.002	0.000–4.061	0.077	0.002–2.737
Triglyceride (mmol/l)	0.913	0.309–2.699	2.072	0.482–8.916	0.862	0.262–2.831	0.606	0.118–3.111	0.890	0.318–2.493
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.043	0.636–1.712	0.852	0.570–1.274	0.995	0.583–1.698	1.044	0.574–1.899	1.082	0.710–1.648

Logistic regression analysis was done on 132 subjects with type 2 diabetes mellitus. Gender: men = 1, women = 0. Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; CSA, chronic stable angina; ATI, atherothrombotic brain infarction; LI, lacunar brain infarction; BMI, body mass index; OR, odds ratio; CI, confidential interval; sBP, systolic blood pressure; dBp, diastolic blood pressure.

\*  $P < 0.05$ .

†  $P < 0.005$ .

Table 3  
Logistic regression analysis for cardiovascular risk factors associated with atherosclerotic diseases

Parameter	ACS		CSA		ATI		LI		ACS or ATI	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Max-IMT (mm) × corrected-IBS (dB)	0.937*	0.891–0.986	1.020	0.918–1.133	0.903†	0.848–0.960	0.995	0.904–1.096	0.808†	0.708–0.922
Age (years)	1.012	0.888–1.152	1.161	1.021–1.321	1.063	0.940–1.203	1.009	0.848–1.200	1.054	0.948–1.172
Gender (male)	2.932	0.268–32.03	0.191	0.020–1.826	3.066	0.255–36.88	0.728	0.044–12.16	6.542	0.589–72.64
sBP (mmHg)	1.022	0.933–1.120	0.948	0.857–1.048	0.992	0.899–1.095	1.047	0.908–1.207	1.039	0.951–1.135
dBp (mmHg)	0.918	0.793–1.062	0.911	0.791–1.049	1.039	0.921–1.174	1.004	0.859–1.173	0.976	0.882–1.081
HbA1c (%)	1.085	0.622–1.890	0.796	0.384–1.648	0.700	0.274–1.789	0.740	0.246–2.229	0.942	0.537–1.652
Total cholesterol (mmol/l)	0.964	0.262–3.537	0.586	0.160–2.148	0.861	0.203–3.656	2.913	0.495–17.16	0.992	0.318–3.091
HDL-cholesterol (mmol/l)	0.088	0.002–4.777	0.429	0.014–12.86	0.333	0.007–15.89	0.003	0.000–3.867	0.131	0.005–3.532
Triglyceride (mmol/l)	0.971	0.321–2.940	2.243	0.577–8.723	0.825	0.251–2.708	0.675	0.135–3.369	0.795	0.256–2.473
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.077	0.679–1.708	0.861	0.580–1.278	0.942	0.848–0.960	0.991	0.564–1.742	1.017	0.697–1.483

Logistic regression analysis was done on 132 subjects with type 2 diabetes mellitus. Gender: men = 1, women = 0. Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; CSA, chronic stable angina; ATI, atherothrombotic brain infarction; LI, lacunar brain infarction; BMI, body mass index; OR, odds ratio; CI, confidential interval; sBP, systolic blood pressure; dBp, diastolic blood pressure.

\*  $P < 0.05$ .

†  $P < 0.005$ .

Table 4  
Multivariate regression analysis of change in Max-IMT, corrected-IBS, and IMT-IBS product

Parameter	Max-IMT			Corrected-IBS			IMT-IBS product		
	Multivariate regression analysis			Multivariate regression analysis			Multivariate regression analysis		
	Univariate correlation coefficient	Partial correlation coefficient	P-value	Univariate correlation coefficient	Partial correlation coefficient	P-value	Univariate correlation coefficient	Partial correlation coefficient	P-value
Gender	0.139	0.1605	0.067	-0.034			-0.089		
Age (years)	0.117	0.1421	0.105	-0.059			-0.029		
Duration	0.086			0.086			0.015		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.044			-0.072			-0.030		
HbA1c (%)	-0.053			0.073			0.052		
T-Chol (mmol/l)	-0.002			0.105			0.022		
HDL-C (mmol/l)	-0.121			0.271	0.2142	0.014	0.243	0.1707	0.050
TG (mmol/l)	0.100			-0.262	-0.2138	0.015	-0.283	-0.2253	0.010
sBP (mmHg)	-0.092			-0.024			-0.005		
dBp (mmHg)	-0.114			0.084			0.102		

Data from multivariate analysis evaluating the association between the Max-IMT and various clinical parameters. Stepwise multivariate regression analysis was performed. Gender: men = 1, women = 0. Abbreviations: T-cho, total-cholesterol; HDL-C, HDL-cholesterol; TG, triglycerides; sBP, systolic blood pressure; dBp, diastolic blood pressure; BMI, body mass index.

HDL-cholesterol was positively ( $r = 0.21$ ,  $P = 0.0078$ ) but serum TG was inversely ( $r = -0.21$ ,  $P = 0.0016$ ) related to the corrected-IBS. Stepwise multivariate analysis demonstrated that the independent risk factors for decrease of corrected-IBS were low HDL-cholesterol ( $F = 6.15$ ,  $P = 0.014$ ) and high TG ( $F = 6.13$ ,  $P = 0.015$ ). Similarly, HDL-cholesterol was positively ( $r = 0.17$ ,  $P = 0.0184$ ) but TG was inversely ( $r = -0.23$ ,  $P = 0.0007$ ) related to the IMT-IBS product. Stepwise multivariate regression analysis demonstrated that the independent risk factors for decrease of the IMT-IBS product were high TG ( $F = 6.90$ ,  $P = 0.010$ ) and low HDL-cholesterol ( $F = 3.87$ ,  $P = 0.050$ ).

#### 4. Discussion

Previous studies have established the carotid arterial wall thickness, IMT, as a surrogate of definite atherosclerosis in subjects with and without diabetes [2]. The present study showed that Max-IMT was significantly higher in diabetic subjects with atherosclerotic diseases such as ACS and ATI. The subjects with CSA or LI also had a Max-IMT comparable with those with ACS or ATI. However, logistic regression analysis did not show Max-IMT to be independent risk factor for atherosclerotic diseases except ATI.

IBS analysis is one of the clinically useful methods for evaluating the tissue structure of human arterial plaque. Some previous studies have indicated that a low calibrated-IBS value corresponds to lipid-rich plaque or intraplaque hemorrhage [5–8]. In this study, we obtained a corrected-IBS, which reflects the degree of structural alteration from normal sites. The corrected-IBS was significantly low in subjects with a recent history of ACS and ATI. The subjects with CSA or LI had a corrected-IBS comparable with the subjects with IMT-thickening alone. However, multiple logistic model analysis did not show any association of the corrected-IBS with any atherosclerotic diseases. These findings show that the corrected-IBS alone as well as Max-IMT alone is not enough to distinguish subjects with ACS or ATI from the others.

Thus, we further evaluated the possibility of the product of Max-IMT and corrected-IBS (IMT-IBS product) as an index of unstable plaque because this product may reflect both the size and quality of a

plaque. The IMT-IBS product was lower in subjects with ACS and ATI than in subjects with CSA or LI. Additionally, multiple logistic model analysis showed significant association of the IMT-IBS product with a recent history of ACS or ATI. These results were compatible with a working hypothesis that assessment of the size and tissue characteristics of carotid plaque may be useful for screening groups with a high risk of an acute coronary or cerebrovascular event since disruption of an atherosclerotic plaque may be a trigger of acute onset of cardiovascular events [3,4]. The subjects with LI had an IMT-IBS product comparable with subjects with IMT-thickening alone. The number of the subjects with LI may confirm this observation.

Stepwise multivariate regression analysis indicated that both low serum HDL-cholesterol and high serum TG could independently account for not only a low corrected-IBS value but also a low IMT-IBS product. A possible explanation of this result is that a low corrected-IBS value may reflect the lipid accumulation in the arterial wall accelerated by low serum HDL-cholesterol and/or high serum TG level. This hypothesis is consistent with previous reports of: (1) a low serum HDL-cholesterol and high TG being risk factors for CHD [12], (2) a low IBS value being related to lipid accumulation in the arterial wall [5–8], and (3) this lipid accumulation in the arterial wall possibly being related to the acute onset of cardiovascular disease [3,4].

On the other hand, half of the subjects with ACS or ATI showed an IMT-IBS product comparable to subjects with IMT-thickening but without events. There are three possible explanations: (1) in these subjects, the plaque lesion may exist in the coronary or major cerebral artery but not in the carotid artery, (2) some kinds of plaques with high corrected-IBS such as calcified plaques might also lead to ACS or ATI, and (3) instead of plaques, another mechanism(s) may play a significant role in causing ACS or ATI. Further study is needed to examine these possibilities.

In conclusion, these findings suggest that the product of Max-IMT and corrected IBS representing the size and tissue characteristics of a plaque offers a useful index for identifying a considerable portion of subjects with a high risk of acute onset of coronary and cerebrovascular diseases. However, the predictability of this parameter should be verified with a larger scale prospective study.

## References

- [1] W.B. Kannel, D.L. McGee, Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study, *JAMA* 241 (1979) 2035–2038.
- [2] D.H. O'Leary, J.F. Polak, R.A. Kronmal, et al., Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study, *Stroke* 23 (1992) 1752–1760.
- [3] V. Fuster, L. Badimon, J.J. Badimon, J.H. Chesebro, The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes, *N. Engl. J. Med.* 326 (1992) 242–250.
- [4] R.T. Lee, A.J. Grodzinsky, E.H. Frank, R.D. Kamm, F.J. Schoen, Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques, *Circulation* 83 (1991) 1764–1770.
- [5] M.P. Urbani, E. Picano, G. Parenti, et al., In vivo radiofrequency-based ultrasonic tissue characterization of the atherosclerotic plaque, *Stroke* 24 (1993) 1507–1512.
- [6] S. Takiuchi, H. Rakugi, K. Honda, et al., Quantitative ultrasonic tissue characterization can identify high-risk atherosclerotic alteration in human carotid arteries, *Circulation* 102 (2000) 766–770.
- [7] M. Kawasaki, H. Takatsu, T. Noda, et al., Noninvasive quantitative tissue characterization and two-dimensional color-coded map of human atherosclerotic lesions using ultrasound integrated backscatter: comparison between histology and integrated backscatter images, *J. Am. Coll. Cardiol.* 38 (2001) 486–492.
- [8] H. Waki, K. Fujimoto, H. Mori, et al., In vivo ultrasonic tissue characterization of carotid plaques: Correlation of the integrated backscatter with atherosclerotic component (Abstract), *J. Ultrasound Med.* 19 (Suppl) (2000) S125.
- [9] Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* 20 (1997) 1183–1197.
- [10] 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension, Guidelines Subcommittee, *J. Hypertens.* 17 (1999) 151–183.
- [11] Y. Yamasaki, R. Kawamori, H. Matsushima, et al., Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging, *Diabetes* 43 (1994) 634–639.
- [12] V. Manninen, M.O. Elo, M.H. Frick, et al., Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study, *JAMA* 260 (1988) 641–651.

## 頸動脈肥厚度とリスク

山崎義光

大阪大学大学院病態情報内科学

## ◆はじめに

本稿では頸動脈肥厚度とリスクファクターについて述べる。頸動脈肥厚度の測定とその意義についてそのリスクファクターである食後高血糖，食後高脂血症，酸化ストレス，炎症反応，そして血管内皮障害の発症メカニズムについて述べる。また，血管内皮障害(インスリン抵抗性)を通じて動脈硬化が発症するまでの機序と，そうしたリスクファクターを軽減させる試みが実際の動脈硬化の進展抑制にどの程度寄与するかについても考察したい。

## ◆頸動脈肥厚度

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (intima media thickness: IMT) のすぐれている点は，①病理所見とよく一致する，②特殊な計器を必要としない，③非侵襲的かつ定量的，④測定範囲が広い，⑤再現性がよい，⑥動脈硬化疾患とよく相関すること，があげられる。また，IMTが動脈硬化の指標として有用なのは，死亡率との関係を示す予測式としてすぐれているためである。80歳代の高齢者のIMTを測定し，7年間の遠隔成績を検索した米国の報告<sup>1)</sup>では，IMTを5段階に分け，頸動脈肥厚度が進展している群と肥厚があまりみられない群を比較したところ，頸動脈肥厚度が進展している群では7年間で死亡率が約5倍高くなるという結果であった。

また，われわれも日本人の糖尿病患者およそ300人で3年間のIMTを計測し，それらの患者で心イベントがどの程度起こるかについて調査した。その結果，IMTが0.3mm程度増えると，心イベントがおおよそ5倍増加し

表 1. 頸動脈肥厚度は2型糖尿病の心イベントを予測

リスク ファクター	オッズ比 (95% CI)	
	補正なし	年齢, 性, その他のリスク ファクターで補正
初期IMT値	6.03 (2.33-15.7)	4.59 (1.70-14.1)
	0.19 (0.05-0.75)	0.20 (0.05-0.83)

(Yamasaki Y *et al.*, 2000<sup>2)</sup>より引用)

た<sup>2)</sup>。また，IMTとHDL-コレステロール値を測定すれば，2型糖尿病患者の心イベントを高確率で予測することが可能だと考えられる(表1)。

われわれは50～60歳代の糖尿病患者において無症候性脳梗塞がどの程度みられるかについて，IMT 1.1mm未満を“早期動脈硬化なし”，IMT 1.1mm以上を“早期動脈硬化あり”として検討した。その結果，50歳代で早期動脈硬化を有する群では2人に1人が何らかの脳梗塞度を示したが，早期動脈硬化がなければ非糖尿病の健常者とほぼ同等の無症候性脳梗塞の頻度であり，あまり動脈硬化を示さないと考えられる。60歳代も同様で，早期動脈硬化を有する群では60%以上の割合で脳梗塞が認められ，早期動脈硬化がなければ健常人と同等の脳梗塞度を認めるにすぎなかった。以上のことから，頸動脈肥厚度は心血管疾患による死亡率と大きな関連をもち，心筋梗塞や脳梗塞の予後予測因子になりうると考えられる。

そこで，われわれは頸動脈肥厚度の進展を抑制することができれば，脳血管障害や心筋梗塞の抑制につながるのではないかという予測のもとに，抗血小板薬シロスタゾールを3年間投与して頸動脈肥厚度の進展率と脳梗塞度の変化について検討した。その結果，非投与時には有意に頸動脈肥厚度の進展が起こったが，シロスタゾール



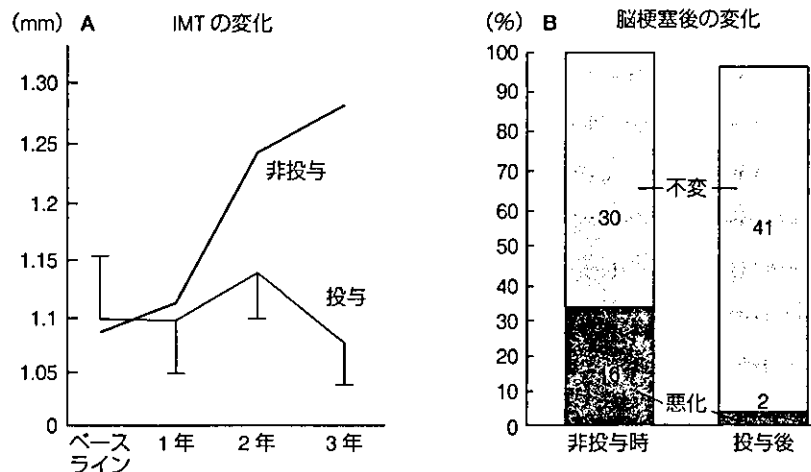


図 1. 抗血小板薬シロスタゾール投与による IMT の変化(A)と脳梗塞後進展阻止効果(B) (Shinoda-Tagawa T *et al.*, 2002<sup>3)</sup>より引用)

投与によって進展をほぼ抑制することができた。また、無症候性脳梗塞は非投与時、約 30~40%の患者において何らかの脳梗塞像の悪化や発症を認めたが、シロスタゾール投与によって頸動脈肥厚度の進展がみられず、投与群では、無症候性脳梗塞の発症や増悪をほとんど認めなかった(図 1)<sup>3)</sup>。このことから、頸動脈肥厚度と無症候性脳梗塞の悪化度は非常によく相関していることが明らかになった。

さらに、われわれは糖尿病患者において頸動脈肥厚度がどの程度進展しているかについて検討した。非糖尿病の健常人において、頸動脈肥厚度は加齢とともに増加する傾向を示し、1型糖尿病患者では罹病期間、とくに年齢に比例して増加が認められた。2型糖尿病患者では年齢に比例するものの、ばらつきが多く、高齢者と健常人とではほぼ同程度、若年・中年で非常に進展している例がみられた<sup>4)</sup>。

### ◆ リスクファクターとしての食後高血糖、酸化ストレス、炎症反応

以上の検討結果をふまえて、頸動脈肥厚度に及ぼすリスクファクターの寄与率をみたところ、1型糖尿病患者においては加齢と糖尿病罹病期間によって、そのリスクである頸動脈肥厚度の進展を説明しうることが示された。2型糖尿病患者においては加齢、糖尿病罹病期間、高脂血症、高血圧、喫煙などを勘案しても、リスクファクターとして認められるのは 35%にとどまり、残り

の 65%は何らかの未知の危険因子ではないかと考えられる<sup>5)</sup>。現在、未知の危険因子として食後高血糖、酸化ストレス、炎症反応が注目されており、以下にわれわれの成績を含めて述べる。

境界型糖尿病(以下、境界型)とは、空腹時血糖は正常であるが糖負荷後あるいは食後に著明な高血糖を呈す状態をさす。健常人、境界型、2型糖尿病の IMT をそれぞれ各年代別に計測したところ、境界型でも頸動脈肥厚度は有意に進展しており、30 歳代以上では糖尿病とほぼ同程度の頸動脈肥厚度、すなわち早期動脈硬化が認められた<sup>6)</sup>。また、境界型や糖尿病患者においては食後高脂血症、とくに高トリグリセリド血症が高頻度に見られるという報告もある。Teno ら<sup>7)</sup>は、食後高脂血症が動脈硬化にどの程度影響を及ぼすかについて、境界型ではまず食後高脂血症があらわれ、悪化に伴い空腹時にも高脂血症がみられるようになるが、糖尿病患者で食後高脂血症が認められる症例においてはすでに頸動脈肥厚度が有意に進展していることを報告している。このことから、糖尿病患者あるいは境界型では、食後高血糖や食後高脂血症の双方が関与して動脈硬化を引き起こしているものと示唆される(図 2)。

Kawano ら<sup>8)</sup>は、健常人、境界型、2型糖尿病において糖負荷試験(OGTT)をおこない、血中の脂質酸化がどのように進展するかについて検討した。その結果、健常人でも食後高血糖の上昇に伴い軽度の食後脂質酸化を引き起こすが、その程度は境界型や 2型糖尿病になるに従い

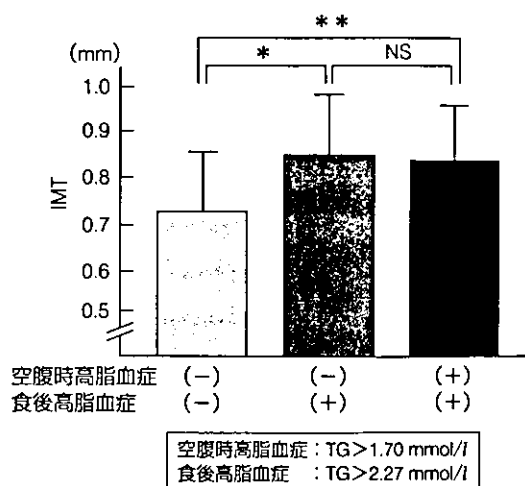


図 2. 空腹時・食後高脂血症と頸動脈肥厚度  
 \* p < 0.05, \*\* p < 0.01  
 (Teno S et al, 2000<sup>9)</sup>より引用)

悪化することを報告している。また、同症例において、食後酸化ストレスが血管内皮障害を引き起こしていることも報告している。

耐糖能異常 (impaired glucose tolerance : IGT) と炎症反応について調べた欧米のデータによると、フィブリノーゲンは糖尿病で有意に高くなるが、CRP (C-reactive protein) や白血球量は IGT の状態から有意に高くなり、糖尿病ではさらに増加している。すなわち、境界型すでに動脈硬化の原因と考えられている炎症反応が有意に亢進しているものと考えられる。

このように、食後高血糖、酸化ストレス、炎症反応は相互に関係して血管内皮障害あるいはインスリン抵抗性を引き起こすものと思われる。その証左として、境界型のなかでも軽症の空腹時高血糖を示す軽症高血糖症例 (impaired fasting glucose : IFG) で、健康人とくらべ拡張能障害が多く認められることも報告されている<sup>9)</sup>。

### ◆酸化ストレスが血管内皮障害を引き起こすメカニズム

われわれは酸化ストレスが血管内皮障害あるいはインスリン抵抗性、さらには動脈硬化を引き起こすメカニズムについて遺伝子多型の面から検討をおこなった。酸化ストレスを引き起こす遺伝子として血管平滑筋細胞膜上の ROS 系, NADPH オキシダーゼ系が知られている。こ

れらは血管膜上に存在し、酸素を取り込みラジカルを放出する系である。一方, p 22 phox 遺伝子多型はラジカルを産生しにくく、酸化ストレスを抑制する性質がある。そこで血管内皮障害 (インスリン抵抗性) の患者でみると、この p 22 phox 遺伝子 242 T 多型を有する群では正常人にくらべ血中インスリン濃度を示す IRI (immunoreactive insulin) 値, HOMA-R 値がともに有意に低値であった<sup>9)</sup>。

酸化ストレスは血管内皮から産生される NO を介してそれらの作用を低下させることにより、血管内皮障害を惹起するが、われわれ<sup>10)</sup>は NO の産生を低下させる別の遺伝子多型である eNOS 遺伝子多型とインスリン抵抗性との関係について検討した。図 3 に示すように、eNOS-786 TC-CC 多型は eNOS 活性の低下を促し、健康人における IRI 値, HOMA-R 値を高めることから、このような eNOS 活性の低下を招く遺伝子多型によって、血管内皮障害あるいはインスリン抵抗性が引き起こされているのではないかと示唆される。

食後高血糖・高脂血症が酸化ストレスを引き起こすことはすでに述べたが、最近、OGTT と脂質負荷試験、その両者をあわせた場合に血中の酸化ストレスがどのように作用するのか、また血管内皮障害がどのように引き起こされるかについて報告されている<sup>11)</sup>。とくに OGTT と OGTT+脂質負荷時に血中の酸化ストレスのマーカーであるニトロチロシンが高値を示すという結果が出ている。また、OGTT+脂質負荷の場合には血管内皮障害が著明にあらわれてくることから、高血糖に高脂血症が合併した状態においては、酸化ストレスの亢進が起こるとともに血管内皮障害をきたし、頸動脈肥厚度の進展や動脈硬化を発症しやすくなると考えられる。

### ◆動脈硬化への進展抑制の試み

われわれは若年の 1 型糖尿病患者と健康若年者において、血中 high-sensitivity CRP 値と頸動脈平均肥厚度および最大肥厚度について調査をおこなった。その結果、1 型糖尿病と健康人において最大肥厚度と high-sensitivity CRP 値とのあいだに強い相関がみられ、また、頸動脈平均肥厚度においても 1 型糖尿病ではよく相関して

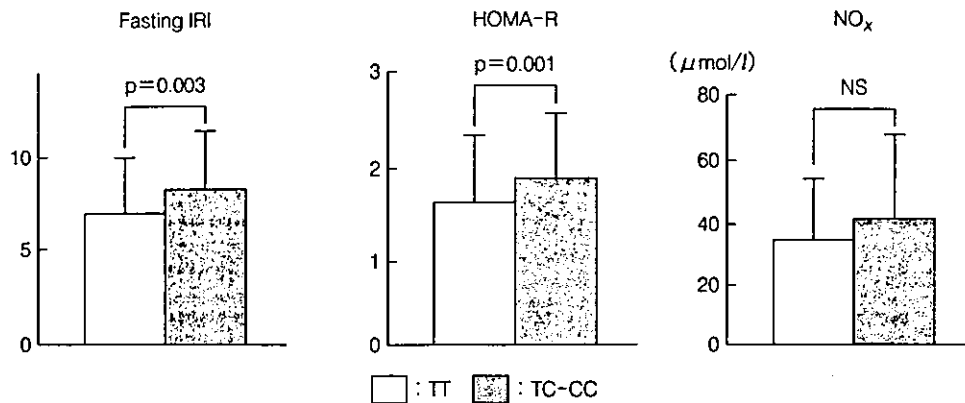


図 3. eNOS 遺伝子多型とインスリン抵抗性：非糖尿病患者 (Ohtoshi K *et al*, 2002<sup>10)</sup>より引用)

いた<sup>12)</sup>。これを重回帰分析した結果、若年糖尿病患者の頸動脈肥厚度を決定する第一の要因は high-sensitivity CRP、すなわち炎症反応であった。したがって、食後高血糖や炎症反応を抑制することができれば、血管内皮障害が改善され、動脈硬化の退縮が期待できるのではないかと考えられる。高脂血症治療薬スタチン製剤は炎症反応や血管内皮障害を改善し、動脈硬化の退縮効果をもたらすことが知られているが、われわれは3年間にわたり  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬 ( $\alpha$ GI) を投与し、2型糖尿病における頸動脈肥厚度の進展に及ぼす影響を観察した。その結果、 $\alpha$ GI は頸動脈肥厚度の進展を有意に抑制し、かつ動脈硬化の退縮をきたすほどの非常に強力な効果を示した。このように、食後高血糖の是正が酸化ストレスを軽減し血管内皮障害を改善し、動脈硬化の進展抑制に寄与していることが示唆された。また、 $\alpha$ GI 投与によって境界型における心筋梗塞を90%減少させたことを示した STOP-NIDDM の成績もあり、現在、食後高血糖は動脈硬化の危険因子として注目を浴びている。

### ◆ おわりに

動脈硬化や頸動脈肥厚度のリスクファクターとしての食後高血糖、酸化ストレス、炎症反応はクローズド・ト

ライアングルを形成し、それが血管内皮障害あるいはインスリン抵抗性を引き起こしていると考えられる。実際に、血管内皮障害は耐糖能異常、糖尿病、高血圧、高脂血症などの生活習慣病に広く潜在する病因であり、また、それが動脈硬化を引き起こしている可能性も示唆される。そして、血管内皮障害あるいはインスリン抵抗性が関係するという視点から考えると、スタチン製剤などは血管内皮障害を軽減し、動脈硬化の進展を抑制し、かつ糖尿病の発症を抑制していることがわかりやすくなる。

### 文献

- 1) O' Leary DH *et al* : *N Engl J Med* 340 : 14, 1999
- 2) Yamasaki Y *et al* : *Diabetes Care* 23 : 1310, 2000
- 3) Shinoda-Tagawa T *et al* : *Diabetologia* 45 : 188, 2002
- 4) Yamasaki Y *et al* : *Diabetes* 43 : 634, 1994
- 5) Yamasaki Y *et al* : *Diabetologia* 38 : 585, 1995
- 6) Teno S *et al* : *Diabetes Care* 23 : 1401, 2000
- 7) Kawano H *et al* : *JACC* 34 : 146, 1999
- 8) Vehkavaara S *et al* : *Diabetes Care* 22 : 2055, 1999
- 9) Hayashi-Okano R *et al* : *Diabetes Care* 26 : 458, 2003
- 10) Ohtoshi K *et al* : *Diabetologia* 45 : 1594, 2002
- 11) Ceriello A *et al* : *Circulation* 106 : 1211, 2002
- 12) Hayashi-Okano R *et al* : *Diabetes Care* 25 : 1432, 2002



# 早期動脈硬化非侵襲的計測法としての 頸動脈肥厚度測定法

大阪大学大学院 医学系研究科 病態情報内科学 助教授 山崎義光

## I はじめに

IMT (頸動脈内中膜複合体肥厚度) は、非侵襲的定量評価可能な早期動脈硬化病変の指標として、その有用性が確定しつつある。ことに、高頻度に動脈硬化病変が潜在する2型糖尿病や高脂血症患者の大血管合併症に有効な診断法とされている。本稿ではIMTの進展に関与する危険因子、動脈硬化性疾患との関連性、各種治療の効果について新しい知見を中心として詳述したい。

## II 測定法

本方法は、超音波的に到達可能な頸動脈の肥厚度を計測する無侵襲的かつ定量的計測法である。頸動脈においては、大動脈に動脈硬化病変が出現する時期に一致して出現するといわれている。また、日本人の剖検例の検討で明らかな如く、大動脈では10歳代から早期の動脈硬化病変である脂肪線状などが80%以上の症例にみられる。

超音波断層装置は、7.5MHz以上の中心周波数のリニア型パルスエコープローブを有するものを使用する。頭蓋外頸動脈は皮下浅層に存在するため、7.5MHz

以上の周波数のものが使用可能で、高解像度(距離分解能0.1mm)を得ることができる。

血管壁は、血管内腔側の1層の低エコー輝度部分と、その外の高エコー輝度層の2層構造としてエコー像上解析される。著者らは104例の健常例の観察より、IMTが10歳代より70歳代まで加齢とともにほぼ直線的に増加し、その肥厚度は1.1mmを越えないことを確認している。健常人のIMTを年齢より次式の如く求めている。(図1)

$$IMT = 0.08 \times Age + 0.3 \quad (3 < Age < 80yr)^{1)}$$

頸動脈動脈硬化の指標として種々の指標が求められ未だ一定の指標が決定されていない。前斜位、側面、後斜位の各縦断像で最大の内膜中膜肥厚度(MaxIMT)を示す部位を中心として中枢側1cmおよび遠位側1cmの計3ポイントの平均肥厚度を求める。左右の総頸動脈(common carotid artery: CCA)から頸動脈分岐部、内頸動脈(internal carotid artery: ICA)の3縦断面の皮膚に対する近位壁(near wall)および遠位壁(far wall)の合計12の肥厚度の中、最大値をIMT(AvgIMT)とする。分岐部を基準として15mmずつ頸動脈を4区画に区分し、各々の部位で

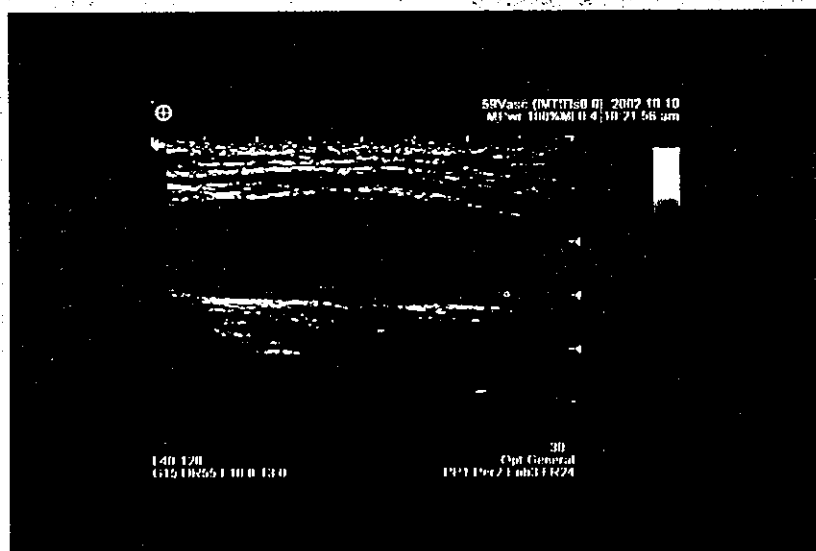


図1. 糖尿病患者の頸動脈壁肥厚  
(壁肥厚ならびにソフトブランクを認める)。