

NOS2) の発現を介してNOを産生する。最後に、内皮細胞はconstitutiveなカルシウム依存性endothelial NOS (eNOS or NOS3) によってNOを産生する。血管内皮から産生されるNOは血管平滑筋に作用して血管を拡張するだけでなく、白血球の血管への粘着を抑制したり、血小板の凝集を抑制したりすることが知られており、神経保護的といえる。一方、脳実質内アストロサイトや神経から産生されたNOはフリーラジカルを形成し神経毒性に働くが、血管周囲のアストロサイトや血管を支配する神経から産生されたNOは血管拡張性に働き神経保護的となることもある。このように病態、作用部位によりNOの働きは相反することがあり複雑である。

NOは正常での微小循環の維持・調節に重要であるだけでなく、炎症、虚血、動脈硬化など病的状態での微小循環にも深く関与している。そのひとつとして、女性に脳梗塞患者が少ないことなどからestrogenが脳血管に保護的に働くという仮説があり、その機序のひとつとしてestrogenは内皮上のeNOSの発現を増加させる働きがあることが報告されている¹⁴⁾。

6. 脳循環とプロスタグランジン系

強力な血小板凝集惹起作用と脳血管収縮作用を持つTXA₂と血小板安定化作用と血管弛緩作用を有するPGI₂は、相反する作用を持つプロスタグランジンとして脳微小循環での作用がかなり古くから研究されてきた。これらのメディエーターにより脳循環、血栓形成性、血管炎症性が制御されていることが明らかとなっている。最近、プロスタグランジンを生成するcyclooxygenase (COX) のサブタイプの研究が進み、炎症時、脳虚血時のプロスタグランジン産生にはCOX-2の誘導が関与することが知られ、血管拡張、脳浮腫、炎症細胞誘導を引き起こしていることが明らかとなった¹⁵⁾。

7. 血管平滑筋

図1に示したごとく毛細血管には血管平滑筋はない。しかし、これより太い小動脈では基底膜の外側に血管平滑筋が見られ、安静時の血管トーンスの維持、各種メディエーターによる脳の循環調節に関与している。これらのメディエーターは、

血管内皮、血液成分(血球および他臓器よりもたらされる血管作動性物質)、血管周囲神経、アストロサイトなどに由来しており、血管平滑筋のトーンスはこれらメディエーターの複雑なバランスの上にあるといえる。

このうち、血管内皮と血管平滑筋について見てみると、血管内皮からは血管拡張性物質としてNO, PGI₂, endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) が産生される。また、血管収縮物質としてはendothelin, superoxide, angiotensin IIがあげられる。それぞれのメディエーターが平滑筋に作用し、たとえばNOの場合はsoluble guanylate cyclaseに作用してcGMPを上昇させる、またPGI₂の場合はcAMPを上昇させ、平滑筋を弛緩すると考えられている。また、平滑筋のトーンスの調整にカリウムチャンネル特に電位依存性、内向き整流性、Ca依存性のカリウムチャンネルの関与が報告されている。

脳の血管平滑筋の特徴としては、他の臓器に比較して平滑筋および外膜が菲薄である点がある。これは、頭蓋内の動脈圧が他臓器のそれに比べて低いからとされている。

8. 血管外因子

脳の微小循環が他の臓器と際立って異なる点のひとつは、脳循環が血管外からの影響を強く受ける点である。この機序は、脳代謝の亢進に伴って脳血流が増加する現象、いわゆる“脳の血流と代謝のカップリング”に不可欠である。限局したニューロンの活動亢進がどのようにその部位の血流増加に結びつくのかについては古くから研究され、神経性調節と代謝性調節の二つが考えられている。すなわち、ニューロンの活動亢進が何らかの形で血管周囲を取り囲む神経線維に伝えられ血流増加を起こすというのが神経性調節である。一方、活動亢進したニューロンからの代謝産物が血管に到達して血管を拡張するというのが代謝性調節である。

もうひとつの機序として、解剖学的構造としては、ニューロンと血管とを隔てるように血管周囲をアストロサイトが取り囲んでいる。したがって、ニューロンの活動亢進を血流増加という指示として血管系に伝えるのはアストロサイトである可能

性がある。

アストロサイトは最近、血管とニューロンとの物質の単純な移送に関与しているだけでなく、物質の代謝にも関与していることが知られるようになった。たとえば、中枢神経系はエネルギー源としてグルコースのみを消費することが前から知られていたが、ニューロンは少なくとも一部のエネルギーをアストロサイトの解糖系によって代謝された乳酸の形で外から取り込んでいることが、明らかとなった。また、ニューロンから放出されたグルタミン酸はアストロサイトにて取り込まれてグルタミンに変換されて、ニューロンに送り返される。このように、アストロサイトの代謝はニューロンの活動性と密接に関係しており、アストロサイトが微小循環の調整を媒介している可能性は十分考えられ今後検討していく必要がある。

9. 神経性調節

比較的太い脳軟膜動脈をはじめ、脳実質内の小動脈や毛細血管にまで神経線維の走行および神経終末の存在が確認されている。この中には脳血管自動調節能や“脳の血流と代謝のカップリング”を媒介する神経があるとの報告もあるが、病的に確認された血管壁在神経の大部分の生理学的意義は不明と言わざるを得ない。こうした神経は脳実質外から軟膜血管を中心に支配している外来性神経支配 extrinsic innervation と、脳実質内から直接に小動脈から毛細血管を支配する内在性神経支配 intrinsic innervation の二つに分類される。

脳血管収縮神経のうち外来性神経としては、上頸部交感神経節由来の交感神経系が同定されている。血管収縮性の内在性神経としては、青斑核からの noradrenalin 作動性神経と縫線核からの serotonin 作動性神経の一部が直接に小動脈から毛細血管にまで到達している。最近では、グルタミン酸や GABA 作動性の神経支配の報告もあり、GABA-A 受容体が血管拡張性に、GABA-B 受容体が血管収縮性に働いているとされる。このほかに、dopamine 作動性の神経が血管に到達しているという報告もある¹⁹⁾。

一方、脳血管拡張神経のうち外来性神経としては、副交感神経系として翼口蓋神経節、耳神経節を起源とするものと、三叉神経節由来の感覚神経

系とがある。血管拡張性の内在性神経としては Mynert 核由来の中枢性コリン作動神経系があり、acetylcholine あるいは NO を神経伝達物質として一部が脳実質の小血管から毛細血管に到達していることが知られている¹⁷⁾。

10. 代謝性調節

活動亢進したニューロンからの代謝産物が血管に到達して小血管を拡張するというのが代謝性調節である。K⁺, pH, HCO₃⁻, アデノシン, ADP, ATP, 乳酸, NO, bradykinin, PGI₂ などが代謝性調節の候補である。代謝産物が直接、血管平滑筋を弛緩させる機序のほかに、一度内皮を刺激して血管拡張性物質が産生されるという内皮依存性機序もある。アデノシンについては最近、Gotoh らがラットひげ刺激モデルにおいてカフェインなどをアデノシン受容体阻害薬として用いて、代謝性調節にアデノシンが関与していることを報告した(図4)¹⁹⁾。この報告においても、ひげ刺激時の血流増加を抑制する効果はアデノシンの阻害だけでは完全ではなく、他の因子が同時に関与していることが明らかとなっている。

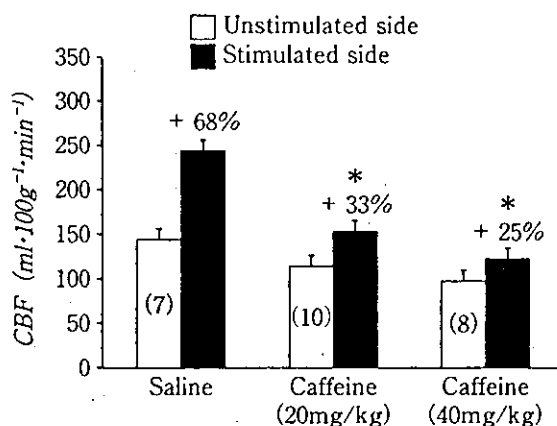


図6 ラットひげ刺激による三叉神経脊髄路核の血流増加は、アデノシン受容体阻害薬であるカフェインを静注することで用量依存性に抑制される。

11. 脳虚血と脳循環

上記で述べたような脳微小循環の構成要素間の調和を保った相互作用は、動脈の血流停止とともに急変する。血管内皮の透過性やエンドサイトー

シスの亢進は脳浮腫をもたらす。基質の変性が出血を伴って生じてくる。脳循環自動調節能は失われる。脳虚血により白血球接着因子の発現が誘導され、ニューロピルや活性化された単球から産生されたサイトカインはさらに接着因子の発現を亢進させる。こうした結果、インテグリンと基質との相互作用が起こり白血球と内皮が粘着する。また、血小板の活性化、フィブリン形成(二次血栓)、白血球粘着の結果“no reflow現象”が起きてくる。虚血により微小血管内皮は腫脹し、星状膠細胞のend-footが急速に腫脹し血管壁から離脱してくる。このように虚血性脳障害において微小循環の障害は重要な病態の一側面となっている。

また、脳梗塞慢性期の微小循環再生・微小血管新生についての研究もすすんでおり、内皮特異的な膜通過型のチロシンキナーゼ Tie 1の関与や¹⁹⁾、vascular endothelial growth factor (VEGF) や integrin $\alpha(v)\beta 3$ の関与が²⁰⁾報告されている。

12. 虚血耐性

一過性の虚血や様々な刺激により、脳はその後の虚血に耐性を示すことが知られている。この現象は最初心臓において報告され(Murryら, 1986)、脳においてはKitagawaらが1990年に砂ネズミ全脳虚血をモデルとして報告している。その機序は多岐にわたって報告があるが、de novoの蛋白合成、N-methyl-D-aspartate受容体の活性化に始まるカスケード、NO合成系、アデノシンA1受容体、 K_{ATP} チャンネルなどの関与が報告されている。p53やJNKといった虚血後の増悪因子を抑制する、Na-K ATPase活性を維持する、細胞膜に存在するcalcium/calmodulin protein kinase II- α を抑制する、興奮性アミノ酸のトランスポーターであるEAAT-1や-2をdownregulateする、などの反応も虚血耐性の機序として重要視されている。これらに加えて、bcl-2, NF- κ B, 様々なサイトカイン, tumor necrosis factor- α , interleukin-1, brain derived neurotrophic factor, hypoxia-inducible factor-1, VEGF, erythropoietinなどの関与も報告されている²¹⁾。

13. おわりに

脳循環は内皮細胞のBBB維持機能をはじめ、

ニューロンの活動に基づいた動的微小循環の調節など、構造的にも機能的にも他臓器の循環とは際立って異なる。それは、脳の機能維持に脳循環が特異で重要な役割を果たしていることを意味する。同時に脳微小循環は虚血や炎症といった病態にも深く関与しており、疾患の把握や治療においてその理解は不可欠なものである。

参考文献

- 1) Brown, M.M., Marshall, J.: Effect of plasma exchange on blood viscosity and cerebral blood flow. *Br Med J* 284: 1733-1736, 1982.
- 2) Tomita, M., Tanahashi, N., Gotoh, F.: Whole-blood red blood cell aggregometer for human and feline blood. *Am J Physiol* 251: H1205-H1210, 1986
- 3) Tanahashi, N., Gotoh, F., Tomita, M., et al.: Enhanced erythrocyte aggregability in occlusive cerebrovascular disease. *Stroke* 20: 1202-1207, 1989
- 4) Itoh, Y., Tomita, M., Tanahashi, N., et al.: Platelet adhesion to aortic endothelial cells in vitro after thrombin treatment: observation with video-enhanced contrast microscopy. *Thromb Res* 91: 15-21, 1998
- 5) Tanahashi, N., Fukuuchi, Y., Tomita, M., et al.: Platelet adhesion to human brain microvascular endothelial cells in vitro. Observation with video-enhanced contrast microscopy. *Neurosci Lett* 274: 199-202, 1999
- 6) Tanahashi, N., Fukuuchi, Y., Tomita, M., et al.: Adhesion of adenosine diphosphate-activated platelets to human brain microvascular endothelial cells under flow in vitro is mediated via GPIIb/IIIa. *Neurosci Lett* 301: 33-36, 2001
- 7) Uhl, E., Pickelmann, S., Baethmann, A., et al.: Influence of platelet-activating factor on cerebral microcirculation in rats: part 1. Systemic application. *Stroke* 30: 873-879, 1999

- 8) Bryan, R.M. Jr., Marrelli, S.P., Steenberg, M.L., et al: Effects of luminal shear stress on cerebral arteries and arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **280**: H2011-22, 2001
- 9) Vogel, J., Sperandio, M., Pries, A.R., et al: Influence of the endothelial glycocalyx on cerebral blood flow in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* **20**: 1571-8, 2000
- 10) Badaut, J., Lasbennes, F., Magistretti, P.J., Regli L.: Aquaporins in brain: Distribution, physiology, and pathophysiology. *J Cereb Blood Flow Metab* **22**: 367-378, 2002
- 11) Zhang, Z.G., Zhang, L., Tsang, W. et al: Correlation of VEGF and angiopoietin expression with disruption of blood-brain barrier and angiogenesis after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* **22**: 379-392, 2002
- 12) Hamann, G.F., Okada, Y., del Zuppo, G.J.: Hemorrhagic transformation and microvascular integrity during focal cerebral ischemia/reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* **16**: 1373-8, 1996
- 13) McNeill, A.M., Kim, N., Duckles, S.P., et al: Chronic estrogen treatment increases levels of endothelial nitric oxide synthase protein in rat cerebral microvessels. *Stroke* **30**: 2186-90, 1999
- 14) Xu, H.L., Galea, E., Santizo, R.A., et al: The key role of caveolin-1 in estrogen-mediated regulation of endothelial nitric oxide synthase function in cerebral arterioles in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* **21**: 907-13, 2001
- 15) Nogawa, S., Zhang, F., Ross, M.E., Iadecola, C.: Cyclo-oxygenase-2 gene expression in neurons contributes to ischemic brain damage. *J Neurosci* **17**: 2746-2755, 1997
- 16) Krimer, L.S., Muly, E.C. 3rd, Williams, G.V., Goldman-Rakic, P.S.: Dopaminergic regulation of cerebral cortical microcirculation. *Nat Neurosci* **1**: 286-9, 1998
- 17) Tong, X.K., Hamel, E.: Basal forebrain nitric oxide synthase (NOS)-containing neurons project to microvessels and NOS neurons in the rat neocortex: cellular basis for cortical blood flow regulation. *Eur J Neurosci* **12**: 2769-80, 2000
- 18) Gotoh, J., Kuang, T.Y., Nakao, Y., et al: Regional differences in mechanisms of cerebral circulatory response to neuronal activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **280**: H821-9, 2000
- 19) Zhang, Z.G., Chopp, M., Lu, D., Wayne, T., et al: Receptor tyrosine kinase tie I mRNA is upregulated on cerebral microvessels after embolic middle cerebral artery occlusion in rat. *Brain Res* **847**: 338-42, 1999
- 20) Abumiya, T., Lucero, J., Heo, J.H., et al: Activated microvessels express vascular endothelial growth factor and integrin alpha(v)beta3 during focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* **19**: 1038-50, 1999
- 21) Bernaudin, M., Nedelec, A., Divoux, D. et al: Normobaric hypoxia induces tolerance to focal permanent cerebral ischemia in association with an increased expression of hypoxia-inducible factor-1 and its target genes, erythropoietin and VEGF, in the adult mouse brain. *J Cereb Blood Flow Metab* **22**: 393-403, 2002



生活習慣病における What's New
—その臨床応用—



高尾 昌樹

7. ホモシステイン, 血管障害, 認知障害

Takao Masaki 高尾 昌樹¹⁾
Tanahashi Norio 棚橋 紀夫^{1), *}

¹⁾慶應義塾大学医学部神経内科 *講師

●●● ●●●ホモシステイン(homocysteine)とは

ホモシステインは必須アミノ酸でかつ、含硫アミノ酸の1つである methionine の代謝過程で生じる¹⁻³⁾。Methionine は S-adenosylmethionine synthase によりメチル基の重要な供与体である S-adenosylmethionine になる。メチル基を供与した後 S-adenosylhomocysteine となり、さらに adenosine が離れ L-homocysteine (ホモシステイン) が生じる。その後ホモシステインには2つの代謝経路が存在する。1つ目は cysteine の合成経路であり、L-homocysteine が cystathionine β -synthase のもと L-Serine と結合して cystathionine が生成され、さらに水解されることで L-cysteine と α -Ketobutyrate が生じる。後者は propionyl-CoA, methylmalonyl-CoA を経てエネルギー代謝として重要なクエン酸回路に入る。2つ目の代謝経路は methionine の再合成経路である。Homocysteine が N^5, N^{10} -Methyltetrahydrofolate と methylcobalamine のもとに methionine synthase によって methionine と tetrahydrofolate が生成される経路と betaine-homocysteine methyl transferase により methionine と dimethylbetaine が合成される経路がある(図1)。

●●● ●●●ホモシステイン尿症とホモシステイン血症を来す病態

遺伝性のホモシステイン尿症はいくつかの生化学的

に異なる疾患から構成されることがわかっている⁴⁾。それぞれの疾患においても、尿中および血中のホモシステインの上昇(ホモシステイン尿症とホモシステイン血症)が特徴である。最もよく知られた表現形は cystathionine が合成される過程で作用する cystathionine β -synthase (CBS) の欠損により、臨床的に知能低下、骨粗鬆症、水晶体脱臼、痙攣に加え動脈血栓症を認めるものである(OMIM236200)。そのほかに N^5, N^{10} -methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) 欠損により発達障害、脳萎縮、行動異常などを来すもの(OMIM236250)や methionine synthase の補酵素として重要なコバラミンの代謝に関連した vitamin B₁₂ の代謝障害(OMIM 277400, 277410)、選択的な vitamin B₁₂ の吸収障害(多くは内因子と vitamin B₁₂ の複合体が小腸で吸収される際に必要な受容体 cubilin の遺伝子変異による)(OMIM261100)、methylcobalamine 欠損症(cbl G タイプ)(OMIM250940)、vitamin B₁₂ 反応性ホモシステイン尿症(cbl E タイプ)(OMIM266270)、transcobalamine II 欠損症(OMIM275350)が知られている⁴⁾。

遺伝性疾患以外でも、血漿ホモシステインの濃度に影響を与える様々な要因が知られている(表1)⁵⁾。高ホモシステイン血症と血管障害との直接的関連は明らかではないものの、加齢や悪性貧血といった状態でもホモシステイン血症が認められる。高頻度に血管障害が認められるとされている甲状腺機能低下症でも高ホモシステイン血症がみられる。一方、乳癌・卵巣癌・膵臓癌・急性リンパ性白血病などでも高ホモシステイン血症が認められ、その原因として腫瘍細胞がホモシ

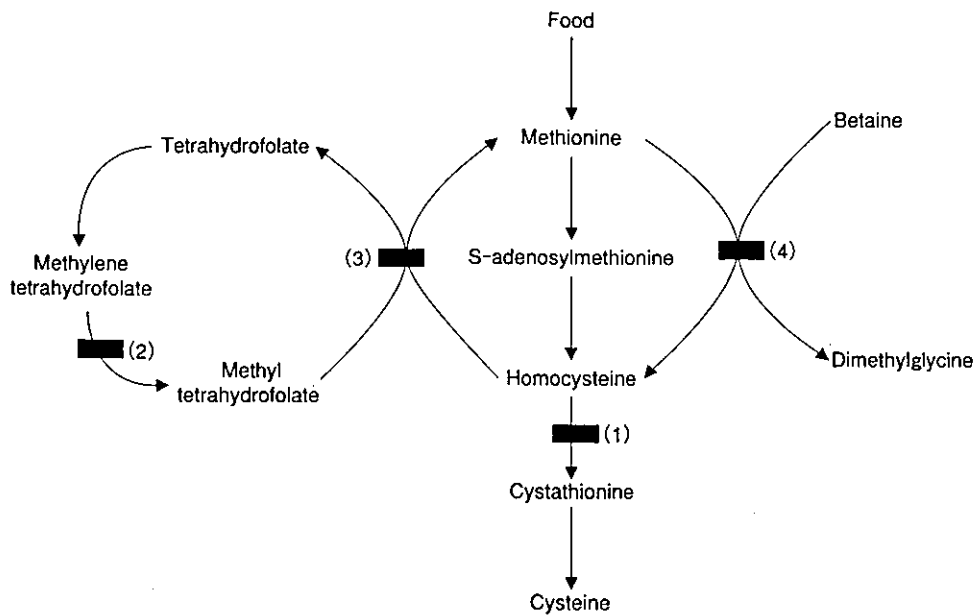


図1 ホモシステインに関連したアミノ酸代謝とその酵素

(1)から(4)はホモシステイン代謝に関する重要な反応部位。(1) cystathionine β -synthase, (2) N^5, N^{10} -methylenetetrahydrofolate reductase, (3) methionine synthaseと methylcobalamine, したがって vitamin B₁₂代謝異常はこの段階の反応に影響を与える, (4) betaine-homocysteine methyl transferase.

(文献1, 2より改変引用)

表1 高ホモシステイン血症を来す病態

<p>1. 遺伝性疾患</p> <p>I. cystathionine β-synthase欠損</p> <p>II. N^5, N^{10}-methylenetetrahydrofolate reductase 欠損</p> <p>III. Methionine synthaseの補酵素として重要なコバラミンの代謝に関連した vitamin B₁₂の代謝障害(cbl C, cbl D タイプ)</p> <p>IV. 選択的 vitamin B₁₂の吸収障害</p> <p>V. Methylcobalamin欠損症(cbl G タイプ)</p> <p>VI. Vitamin B₁₂反応性ホモシステイン尿症(cbl E タイプ)</p> <p>VII. Transcobalamin II欠損症</p> <p>2. その他</p> <p>I. 加齢, 悪性貧血.</p> <p>II. 甲状腺機能低下症, 腎不全.</p> <p>III. 悪性疾患(乳がん, 卵巣がん, 膵臓がん, 急性リンパ性白血病), 薬物, 毒物(メトトレキセート, フェニトイン, テオフィリン, 喫煙).</p>
--

ステインの代謝を障害するためと考えられている⁶⁾. 一方, 薬剤などもホモシステイン代謝に影響を与える. 例えばメトトレキセートは葉酸を枯渇させることで⁵⁾, フェニトインも葉酸代謝に影響を与えることで⁵⁾, テオフィリンはピリドキサルリン酸の合成阻害を介することでホモシステイン血症を生じる. また, 喫煙もピリドキサルリン酸の合成阻害により高ホモシステ

イン血症を生じる^{3,7,8)}.

●●●● ●ホモシステイン血症の意義 ●

一般にホモシステイン尿症では, 血漿中のホモシステイン濃度も増加する. また, 高ホモシステイン血症の場合は血漿中の総ホモシステイン濃度の増加(遊離

型・蛋白結合型両者を含む)を意味する。一方、ホモシステイン尿症を伴わない高ホモシステイン血症を葉酸やvitamin B₁₂代謝に關与する酵素のheterozygous欠損やhomozygous欠損にも認めることがある。先に述べたように、ホモシステインの血漿中の濃度変化は遺伝性疾患以外にも認められる。血漿中の正常ホモシステイン濃度は5~15 μmol/Lとされている^{9,10}。一方、高ホモシステイン血症は空腹時において軽度上昇15~30 μmol/L, 中等度上昇30~100 μmol/L, 高度上昇100 μmol/L以上と分類されている¹¹。

ホモシステインは動脈硬化や動静脈血栓の形成に關与することはよく知られている。高ホモシステイン血症が動脈硬化を生ずる詳細な病態生理は未だ明らかにされていないものの、いくつかの仮説が提唱されている。特に、ホモシステインがホモシチンに酸化される際に生じる活性酸素種が血管内皮障害^{12,13}, 血管平滑筋増殖^{14,15}, 脂質過酸化¹⁶, LDL酸化¹⁷などにより動静脈血栓形成が生じるという説が有力視されている。

●●● ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿

血漿中のホモシステイン濃度の増加は冠動脈疾患、脳血管障害、無症候性脳梗塞、末梢動脈疾患、深部静脈血栓症の独立した危険因子とされている^{18,19}。最近、N⁵, N¹⁰-methylenetetrahydrofolate reductase遺伝子変異を決定するために行われた72の既報告(遺伝子研究群)と、20の前向き研究(前向き群)を解析したメタアナリシスが発表された²⁰。この研究では虚血性心疾患、深部静脈血栓症、脳血管障害の3疾患で、5 μmol/Lの血中ホモシステイン上昇に伴うそれぞれの疾患のオッズ比が検討された。虚血性心疾患では遺伝子研究群1.42(95% CI 1.11~1.84), 前向き群1.32(95% CI 1.19~1.45), 深部静脈血栓症では遺伝子研究群1.60(95% CI 1.15~2.22) (前向き群はなし), 脳血管障害で遺伝子研究群1.65(95% CI 0.66~4.13), 前向き群1.59(95% CI 1.29~1.96)との結果が得られている。すなわち、両者の群は対照を共有していないこと、目的が異なる研究であることにもかかわらず似た結果が得られたこと、また95%信頼区間を考慮すれば虚血性心疾患で特に強い関連が示唆される。さらに、この研究では現在の血中ホモシステイン濃度レベルから3 μmol/Lの減少を達成することにより、疾患発症の危険率を虚血性心疾患で16%(11~20%), 深部静脈血栓症では25%(8~38%), 脳血管障害では24%(15~33%)とそ

れぞれ減少させ得ると結論している。

●●● ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿

ホモシステインと血管障害に關する検討は極めて多数なされているが、認知機能との関連をみた報告は必ずしも多いものではない。SeshadriらはFramingham studyから非痴呆症例1,092例を平均8年間の経過観察期間で血中ホモシステイン濃度と痴呆発症に關して検討した²¹。それによれば、血中ホモシステイン濃度の高値は独立し、かつ強力なアルツハイマー病を含む痴呆の危険因子であり、血中ホモシステイン濃度14 μmol/L以上ではアルツハイマー病の頻度は約2倍になると報告されている²¹。

明らかに痴呆を認めない症例における認知機能の検査と血中ホモシステイン濃度を検討した報告では、血中ホモシステイン濃度の増加と記憶障害、空間認知障害などとの関与が指摘されている²²⁻²⁴。また、血中ホモシステイン濃度の増加とMMSEにおける語想起、見当識、構成スコアの低下との関連も指摘されている²⁵。2型糖尿病患者においてもMMSEを用いた認知機能の低下と血中ホモシステイン濃度の増加との関連が指摘されている。この検討ではリポプロテイン、血糖、ビタミン濃度と認知機能の関連はなかったとされている²⁶。British African-Caribbeanに限った検討でも、血中ホモシステイン濃度の増加と認知機能障害の関連が報告されているが、以前の教育歴が少なからず影響することが同時に指摘されている²⁷。

これらの報告がMMSEなど簡易的痴呆検査スケールを使用して行われた検討であることを受けて、詳細な神経心理学的検査と血中ホモシステイン濃度の関連がRotterdam Scan Studyから報告された。この中では1,077例(平均72.2歳)の症例に対して、精神運動速度、記憶機能、包括的認知能力が検討された²⁸。さらに、脳の形態学的異常との関連も検討するため、脳梗塞、白質病変、脳萎縮が同時に評価された。その結果、血中ホモシステイン濃度の増加は上記の神経心理学的検査のスコアを下げることが明らかにされた。さらにこの報告では、血中ホモシステイン濃度を5つの階層に分けて検討しているが、特に血中濃度が14 μmol/L以上の症例で、上記のスコアが急激に低下していた。すなわち、認知機能に影響を与える血中ホモシステイン濃度には、明らかな閾値ともいえるものが存在する可能性がある。また、高ホモシステイン血症と認知機能

障害との関連は、脳梗塞、白質病変、脳萎縮の存在とは独立していたとされている。しかしながら、同じ Rotterdam Scan Studyにおいて、血中ホモシステイン濃度の増加と無症候性脳梗塞や白質病変との強い関連が(オッズ比1.35, 95%CI 1.16~1.58)指摘され、さらにこれは心血管疾患と独立した因子であるとされていることから、今後さらに症例を限定し、かつ交絡因子などの詳細な検討を含む前向き研究が必要と考えられる¹⁹⁾。また、同時に存在するビタミンや葉酸が低値の状態などあわせて考慮していかねばならない。

④④④ ④ホモシステインと遺伝子多型

現在までに多数の検討があるが、特に N^5, N^{10} -methylene-tetrahydrofolate reductaseのC677T変異がアテローム血栓性脳梗塞の危険因子として注目されてきた。最近Kellyらによりメタアナリシスの結果が報告された。それによれば、ホモシステイン濃度は虚血性脳血管障害群で血管障害を有さない群より高いものの、C677T変異と虚血性脳血管障害との関連は明らかではなかった²⁹⁾。したがって、遺伝子多型が血管障害に直接関与するのかどうかは今後明らかにされていかなければならない問題である。

一方、遺伝性のホモシステイン尿症では精神発達障害が認められることから、遺伝性でない高ホモシステイン血症においても、これら責任遺伝子と認知機能との関連が検討されている。Barbouxらはよく認められる遺伝子多型である N^5, N^{10} -methylene-tetrahydrofolate reductaseのC677TとA1298C, methionine synthase A2756G, cystathionine β -synthase Ins + 68の頻度を高知能指数群と正常の知能指数群で比較した。その結果、cystathionine β -synthase Ins + 68だけが高知能指数群で有意に低頻度であり、その他の遺伝子多型との関連は認められなかったという興味深い結果が得られた。今後、遺伝子的側面も含めて検討されていく必要がある。

④④④ ④高ホモシステイン血症の治療

高ホモシステイン血症の確立した治療法が存在するわけではないが、疾患によっては葉酸やvitamin B₁₂投与により、臨床症状の進行を抑制あるいは改善できるものがあると推察される。実際、 N^5, N^{10} -methylene-tetrahydrofolate reductase欠損症においてvitamin B₁₂,

methionine, betaineの補充療法が、ある患者において尿中ホモシステインの排泄量を減少させ、臨床症候を改善する場合があると記載されている¹⁾。また、コバラミンの代謝異常では水溶性コバラミンの補充療法が血液学および神経学的症状の改善につながり、早期治療が長期予後を改善する可能性が指摘されている¹⁾。

また、末梢性血管障害を合併した高ホモシステイン血症患者と、合併しない患者で3カ月間の葉酸投与による影響を検討したところ、両群ともに血中ホモシステイン濃度の低下を認め、さらに血中フィブリノーゲン低下、プラスミノーゲン、抗トロンピン増加を認め、血栓形成抑制に働くことが報告された³⁰⁾。また、朝食のシリアルに葉酸を濃度別に混入し検討したところ、葉酸量依存性に血中ホモシステイン濃度を減少させた。特に499 μ gramと665 μ gramの葉酸を混入した群ではそれぞれ11.0% ($p < 0.001$)と14.0% ($p = 0.001$)の血漿ホモシステイン濃度の低下を認めた³¹⁾。

今後、血漿ホモシステイン濃度の減少を葉酸投与などにより達成することが、果たして血栓性の血管障害の予防、発症率の低下につながるのか、また何らかの形で認知機能に影響を与え痴呆を抑制し得るのかを慎重に検討していかねばならない。

④④④ ④文 献

- 1) Longo, N. : Inherited disorders of amino acid metabolism and storage : Harrison's Principles of Internal Medicine. (Braunwald, E., Fauci, A., S., Kasper, D. et al. eds.), pp. 2301-2309, McGraw-Hill, New York, 2001
- 2) Champe, P. C. and Harvey, R. A. : Lippincott's Illustrated Reviews Biochemistry, 2nd edn., Lippincott-Raven, 1994.
- 3) Welch, G. N. and Loscalzo, J. : Homocysteine and atherothrombosis. N. Engl. J. Med. 338 : 1042-1050, 1998
- 4) Homocysteinemia : Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=603174>.
- 5) McCully, K. S. : Homocysteine and vascular disease. Nat. Med. 2 : 386-389, 1996
- 6) Mayer, E. L., Jacobsen, D. W. and Robinson, K. : Homocysteine and coronary atherosclerosis. J. Am. Coll. Cardiol. 27 : 517-527, 1996
- 7) Ubbink, J. B., Delport, R. and Vermaak, W. J. : Plasma homocysteine concentrations in a population with a low coronary heart disease prevalence. J. Nutr. 126 : 1254S-1257S, 1996
- 8) Nygaard, O., Vollset, S. E., Refsum, H. et al. : Total

- plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 274 : 1526-1533, 1995
- 9) Jacobsen, D. W., Gatautis, V. J., Green, R. et al. : Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma : sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects. *Clin. Chem.* 40 : 873-881, 1994
 - 10) Ueland, P. M., Refsum, H., Stabler, S. P. et al. : Total homocysteine in plasma or serum : methods and clinical applications. *Clin. Chem.* 39 : 1764-1779, 1993
 - 11) Kang, S. S., Wong, P. W. and Malinow, M. R. : Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu. Rev. Nutr.* 12 : 279-298, 1992
 - 12) Harker, L. A., Slichter, S. J., Scott, C. R. et al. : Homocysteinemia. Vascular injury and arterial thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 291 : 537-543, 1974
 - 13) Harker, L. A., Ross, R., Slichter, S. J. et al. : Homocysteine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J. Clin. Invest.* 58 : 731-741, 1976
 - 14) Tsai, J. C., Perrella, M. A., Yoshizumi, M. et al. : Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine : a link to atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 : 6369-6373, 1994
 - 15) Tsai, J. C., Wang, H., Perrella, M. A. et al. : Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.* 97 : 146-153, 1996
 - 16) Heinecke, J. W., Kawamura, M., Suzuki, L. et al. : Oxidation of low density lipoprotein by thiols : superoxide-dependent and -independent mechanisms. *J. Lipid Res.* 34 : 2051-2061, 1993
 - 17) Heinecke, J. W., Rosen, H., Suzuki, L. A. et al. : The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 262 : 10098-10103, 1987
 - 18) Kalmijn, S., Launer, L. J., Lindemans, J. et al. : Total homocysteine and cognitive decline in a community-based sample of elderly subjects : the Rotterdam Study. *Am. J. Epidemiol.* 150 : 283-289, 1999
 - 19) Vermeer, S. E., van Dijk, E. J., Koudstaal, P. J. et al. : Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions : The Rotterdam Scan Study. *Ann. Neurol.* 51 : 285-289, 2002
 - 20) Wald, D. S., Law, M. and Morris, J. K. : Homocysteine and cardiovascular disease : evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 325 : 1202, 2002
 - 21) Seshadri, S., Beiser, A., Selhub, J. et al. : Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 346 : 476-483, 2002
 - 22) Morris, M. S., Jacques, P. F., Rosenberg, I. H. et al. : Hyperhomocysteinemia associated with poor recall in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Clin. Nutr.* 73 : 927-933, 2001
 - 23) Riggs, K. M., Spiro, A., 3rd, Tucker, K. et al. : Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 63 : 306-314, 1996
 - 24) Budge, M., Johnston, C., Hogervorst, E. et al. : Plasma total homocysteine and cognitive performance in a volunteer elderly population. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 903 : 407-410, 2000
 - 25) McCaddon, A., Hudson, P., Davies, G. et al. : Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 12 : 309-313, 2001
 - 26) de Luis, D. A., Fernandez, N., Arranz, M. et al. : Total homocysteine and cognitive deterioration in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 55 : 185-190, 2002
 - 27) Stewart, R., Asonganyi, B. and Sherwood, R. : Plasma homocysteine and cognitive impairment in an older British African-Caribbean population. *J. Am. Geriatr. Soc.* 50 : 1227-1232, 2002
 - 28) Prins, N. D., Den Heijer, T., Hofman, A. et al. : Homocysteine and cognitive function in the elderly : the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 59 : 1375-1380, 2002
 - 29) Kelly, P. J., Rosand, J., Kistler, J. P. et al. : Homocysteine, MTHFR 677C→T polymorphism, and risk of ischemic stroke : results of a meta-analysis. *Neurology* 59 : 529-536, 2002
 - 30) Mayer, O., Filipovsky, J., Hromadka, M. et al. : Treatment of hyperhomocysteinemia with folic acid : effects on homocysteine levels, coagulation status, and oxidative stress markers. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 39 : 851-857, 2002
 - 31) Malinow, M. R., Duell, P. B., Hess, D. L. et al. : Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 338 : 1009-1015, 1998

*Vascular Disorders and Cognitive Dysfunction Associated
with Homocysteinemia*

Masaki Takao and Norio Tanahashi*

*Department of Neurology, School of Medicine Keio University

Homocysteine is the sulfur containing amino acid that is formed from the methionine. Hyperhomocysteinemia is characterized by the elevation of the plasma homocysteine level more than 15 $\mu\text{mol/L}$. Recent several studies indicated that the oxidative metabolism of homocysteine to homocysteine might cause damage to the vascular endothelial cells and proliferation of the vascular smooth muscle cells. In addition to the several genetic diseases, hyperhomocysteinemia is seen in several conditions such as smoking, pernicious anemia, renal failure, hypothyroidism, carcinoma as well as using phenytoin, theophylline and methotrexate. Epidemiological analyses revealed that hyperhomocysteinemia may be associated with coronary artery disease, cerebrovascular disease, deep vein thrombosis as well as cognitive dysfunction. In some instances, the vitamin supplementation decreases or normalizes the plasma homocysteine concentration. Further prospective and well-designed studies may warrant the treatment of hyperhomocysteinemia seen in the several conditions.

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>

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 ± 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

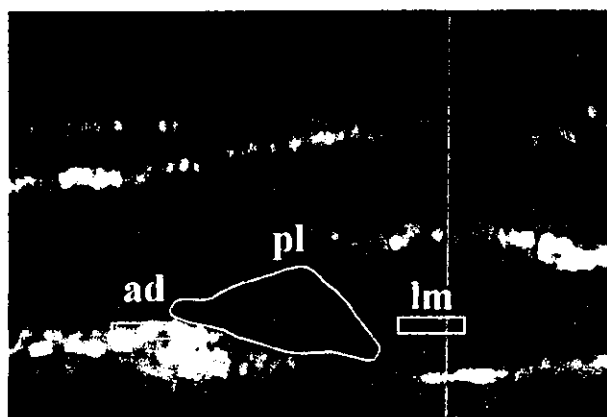


Figure 1. IBS analysis of carotid plaques. Through acoustic densitometry, IBS values are obtained from the plaque (pl), vessel lumen (lm), and adventitia (ad) at same depth, where IBS index is defined as $(pl-lm)/(ad-lm) \times 100$.

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

	r or Mean \pm SD	P
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

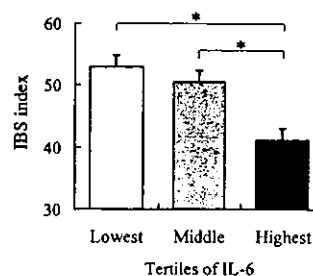


Figure 2. IBS index stratified by IL-6 tertiles. Error bars are SEM. IBS index in highest tertile was lower than that in middle or lowest tertile. * $P < 0.05$.

TABLE 4. IBS Index Stratified by IL-6 Tertiles

	IL-6 Tertile			ANOVA <i>P</i>
	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±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, Primoziach 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, Kashanipour 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.

高脂血症治療による脳血管障害の予防

野村 栄一* 郡山 達男** 松本 昌泰**
のむら えいいち ことりやま たつお まつもと まさやす

- 高コレステロール血症は虚血性脳血管障害の危険因子と考えられる。
- 虚血性心疾患を有する場合はスタチンの投与が脳血管障害予防にも有効である。
- スタチンの投与により脳血管障害のリスクは23%減少する。
- スタチンによる脳血管障害の二次予防効果の検討をおもな目的とした大規模臨床試験 SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) が欧米において進行中である。
- わが国においても、スタチンによる脳血管障害の二次予防効果の検討をおもな目的とした大規模臨床試験 J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) が準備中である。

Key Words 高脂血症, 脳血管障害, スタチン, 大規模臨床試験, J-STARS

はじめに

高脂血症が脳血管障害の危険因子であるか否かについては、最近まで一定の見解が得られていなかった。これはおもにこれまでの疫学調査が、脳血管障害の臨床病型を考慮せず行われたことに起因している可能性がある¹⁾。特に脳出血については、むしろ低コレステロール血症が発症の危険因子となると考えられており²⁻⁴⁾、出血性と虚血性脳血管障害は分けて考える必要がある。実際、虚血性脳血管障害に関しては総コレステロール値の上昇により、発症増加⁵⁾、死亡の増加⁶⁾がみられることが報告されている。したがって、虚血性脳血管障害については、総コレステロールの上昇は危険因子と考えてよいと思われる。さらに、最近のおもに冠動脈疾患患者に対して行われたいくつかの大規模臨床試験の結果から、高脂血症治療薬のスタチンの投与により脳卒中の発症が減少することが示され注目されている。本稿では、これらの大規模臨床試験の知見について脳血管障害の予防というテーマに絞って概説するとともに、日本で実施が予定されている、スタチンによる脳卒中予防の有効性の検証を行う大規模臨床試験についても紹介する。

□ 虚血性心疾患あるいはそのハイリスク

患者を対象とした大規模臨床試験
 スタチンによる脳卒中予防の有効性については、

4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)^{6,7)}、CARE (Cholesterol and Recurrent Events)⁸⁾、LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease)⁹⁾といった大規模臨床試験により、虚血性心疾患を有する患者においては有意に脳卒中の発症が減少することが明らかにされている。また、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つを有する患者を対象に行われたHPS (Heart Protection Study)において、スタチン投与により虚血性脳卒中の発症が有意に減少することが示された¹⁰⁾。さらに、高血圧とそれ以外に3つ以上の心血管リスクファクター(55歳以上、喫煙者、糖尿病、脳卒中の既往など)を有する血中総コレステロールが250 mg/dl以下の患者を対象としたASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm)ではスタチン投与により脳卒中が27%減少することが示された¹¹⁾。また、不安定狭心症あるいは非Q波心筋梗塞発症から3日以内にスタチンを投与したMIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) studyでは16週以内の脳卒中発症を50%減少させると報告された¹²⁾。このようなスタチンの脳血管障害の発症予防に対する有用性が示される一方、高齢の心血管系疾患の既往を有するか、喫

* 翠濤会梶川病院 脳神経内科 <E-mail: nomura@mwc.biglobe.ne.jp> ** 広島大学大学院 病態探究医科学 脳神経内科

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	4S	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
臨床試験名	PROSPER	ASCOT-LIPID	MIRACL	SEARCL (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	

(篠原幸人：医学のあゆみ 204：424-428, 2003¹⁹⁾を改変引用)

煙・高血圧・糖尿病などのハイリスク患者を対象とした PROSPER (Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease) では、脳卒中の発症はスタチン投与群とプラセボ群で有意差を認めなかった¹³⁾。これについては、約3年間という観察期間が脳卒中に対する効果をみるには短いという可能性などが指摘されている。

一方わが国においては、60歳以上の高コレステロール血症の患者を対象とした PATE (The Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly) でスタチンの低用量群にくらべ高用量群

で脳血管疾患の発症が有意ではないがやや少なかったと報告された¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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

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: total cholesterol)	TC 220~280 mg/dl	TC 220 mg/dl 以上	TC 220 mg 以上	発症1ヵ月以上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あるいはatorvastatin
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 mg/dl 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	

ントの相対危険度が高いと報告されている¹⁶⁾。

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行い、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¹⁷⁾、一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

前述のHPSにおいて、冠動脈疾患がない脳卒中の既往を有する患者においてスタチンは心血管イベントの発症を抑制すると報告されている。しかし、脳血管障害の発症予防をおも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い。現在スタチンの脳卒中にたいする二次予防効果を検討する目的でSPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) 研究が進行中である。

□ J-STARS (Japan Statin

Treatment Against Recurrent Stroke)

以上のように、高脂血症治療による脳血管障害

予防というテーマに対しては、現時点では、「虚血性心疾患(あるいはそのリスクファクター)を有する場合はスタチンの投与が脳血管障害予防にも有効」と答えるのが限界であろう。しかし現在、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HMG-CoA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、脳卒中データバンク¹⁸⁾と協力して虚血性脳卒中の追跡調査を行い、脂質代謝と急性期の予後あるいはその後の再発との関係の検討も行われる予定である。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) 郡山達男, 三森康世, 松本昌泰: 高脂血症治療と脳梗塞再発. 現代医療 35(増刊 I): 533-540, 2003
- 2) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, 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
- 3) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, et al: Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. Stroke 13: 62-73, 1982
- 4) Kagan A, Popper JS, Rhoads GG: Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study. Stroke 11: 14-21, 1980
- 5) Benfante R, Yano K, Hwang LJ, 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
- 6) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 344: 1383-1389, 1994
- 7) Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, et al: Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). Am J Cardiol 81: 333-335, 1998
- 8) Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al: Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The CARE Investigators. Circulation 99: 216-223, 1999
- 9) White HD, Simes RJ, Anderson NE, et al: Pravastatin therapy and the risk of stroke. N Engl J Med 343: 317-326, 2000
- 10) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 360: 7-22, 2002
- 11) Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 361: 1149-1158, 2003
- 12) Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al: Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. Circulation 106: 1690-1695, 2002
- 13) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. Lancet 360: 1623-1630, 2002
- 14) Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, et al: A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: The pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). J Atheroscler Thromb 8: 33-44, 2001
- 15) The Kyushu Lipid Intervention Study Group. Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study. J Atheroscler Thromb 7: 110-121, 2000
- 16) Nakatani N, Kita T, Mabishi H: 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, USA, 2001
- 17) Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G: Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. Cerebrovasc Dis 10: 85-92, 2000
- 18) 小林祥泰編, 脳卒中データバンク, 中山書店, 東京, 2003
- 19) 篠原幸人: スタチンによる脳卒中予防のエビデンス. 医学のあゆみ 204: 424-428, 2003

左心室内血栓による心原性脳塞栓症の 1 例

野村栄一 仲 博満 加世田ゆみ子 梶川 博
西谷美智恵 松岡直輝 郡山達男 松本昌泰

今回われわれは、左心室内血栓による心原性脳塞栓症を発症した心筋梗塞の既往のある 43 歳男性に、超急性期からエダラボンとアスピリンの投与を行い、著効を示した症例を経験した。発症 5 時間 30 分後の MRA では左中大脳動脈は閉塞しており、それ以降に閉塞血管が再開通したと考えられたが、幸い症候性の出血性脳梗塞はみられず、後遺症なく退院した。心原性脳塞栓症に対する急性期治療について若干の文献的考察を加え報告する。

はじめに

脳梗塞の急性期の治療については、従来から行われてきた抗血小板・凝固療法に加えて、脳保護薬のエダラボンが使用可能となり広く用いられつつある。エダラボンは単独でもその有効性が立証されているものの、抗血小板・凝固作用を有さないため、入院後短期間に生じる再発を抑制できるか否かは明らかではない。また、従来からの理論的には抗血小板・凝固療法との併用は有力な治療法であるが、その功罪の検証も十分とはいえない。今回われわれは、左心室内血栓による心原性脳塞栓症に、超急性期からエダラボンとアスピリンの投与を行い、著効を示した症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：43 歳，男性。

主 訴：右半身の脱力，呂律困難。

現病歴：2003 年 3 月 5 日の午前 6 時に突然右半身の脱力と呂律困難が出現し，ただちに救急車により当院へ搬送された。

既往歴：40 歳時に心筋梗塞。

入院時理学的所見：意識レベルは Japan Coma

Scale で 1，軽度の構音障害と徒手筋力テストで 4/5 程度の右不全片麻痺を認めた。失書，失算，左右失認，手指失認があり，いわゆるゲルストマン症候群を呈していたが，その他の理解，表出の能力は，「書字命令に従う」，「語の列挙」，「仮名の理解」に中等度の障害があり，字性錯語を認めるものの，比較的軽度であった。Japan Stroke Scale は 10.79，NIH Stroke Scale は 6 であった。

頭部 CT（発症 1 時間 20 分後）：明らかな異常所見なし。

頭部 MRI（1 回目，発症 2 時間後）：MRA で左の中大脳動脈水平部が閉塞し（図 1，左），perfusion 画像では中大脳動脈の支配領域で広範囲に灌流時間が遅延していた（図 2，左）。diffusion 画像では尾状核や島，大脳皮質および白質の一部が高信号を呈していた（図 2，中）。FLAIR 画像では閉塞血管は高信号に描出されていたが（図 2，右，拡大図の矢印），脳実質には明らかな異常所見を認めなかった（図 2，右）。

頭部 MRI（2 回目，発症 5 時間 30 分後）：MRA 上，再開通は認められていない（図 1，右）。

心電図：V1 で Qs パターンを示していた。

血液・生化学的検査：特記すべき異常所見なし。

入院後経過：血栓溶解療法は家族と話し合いのう

Eiichi Nomura, Hiromitsu Naka, Yumiko Kaseda : 翠清会梶川病院脳神経内科, Hiroshi Kajikawa : 同病院脳神経外科, Michie Nishitani, Naoki Matsuoka, Tatsuo Kohriyama, Masayasu Matsumoto : 広島大学大学院脳神経内科学