

Table 4 Clinical characteristics of the patients with recurrent stroke or TIA

	Age/Sex	ASA	Aortic arch lesions	Treatment	INR *	CI/TIA	Topography		m-RS (1st hospitalization → 2nd hospitalization)
DVT (+)									
Case 1	71/F	(+)	(-)	WF	1.56	CI	MCA	cortical/subcortical	1 → 4
Case 2	67/M	(+)	(-)	WF	1.39	CI	MCA-PB	φ 1.5 cm	0 → 1
Case 3	70/M	(-)	(+)	WF	1.67	TIA			3 → 3
DVT (-)									
Case 4	71/M	(-)	(+)	WF	1.96	CI	PCA?	not detected	1 → 1
Case 5	73/M	(-)	(+)	AP		CI	MCA-PB	φ 1.0 cm	1 → 1
Case 6	62/M	(-)	(+)	AP		CI	MCA-PB	φ 1.0 cm	0 → 1

TIA, transient ischemic attack; ASA, atrial septal aneurysm; INR, international normalized ratios; m-RS, modified Rankin scale; DVT, deep vein thrombosis; WF, warfarin; AP, antiplatelet therapy; CI, cerebral infarct; MCA, middle cerebral artery; MCA-PB, perforating branches of middle cerebral artery; PCA, posterior cerebral artery.

* INR values at the time of the recurrent events.

Table 5 Frequency of deep vein thrombosis in stroke patients with patent foramen ovale reported by previous workers

References	Prevalence of DVT	Diagnostic strategies	Day of examinations
Ranoux, et al	3%	Venography/venous Doppler	< 4 weeks
Gautier, et al	13%	Venography	2 days—7 months
Stollberger, et al	57%	Venography	1—90 days
Bogousslavsky, et al	5.5%	Venography/venous Doppler	?
Hashimoto, et al	0%	RIVENOGRAPHY	2—23 days
Lethen, et al	9.5%	Venography	1—15 days

DVT, deep vein thrombosis

た。全例 ASA の合併はなく、大動脈弓粥腫病変(4.6mm~7.1 mm) をみとめた。病巣は、2例が穿通枝小梗塞、1例は病巣不明で、転帰も良好だった。

考 察

本研究では、DVT 検出率は 41% であり、その 92% が下腿、そのうち 71% は末梢の筋肉枝単独に存在した。これまでの報告では、奇異性脳塞栓症における DVT の検出率を 10% 程度とするものが多く、本研究結果の検出率にくらべて低い値を示している (Table 5)^{7)~11)}。これらの報告は、RIVENOGRAPHY、もしくは静脈造影による検討であり、本研究によって多く発見された末梢の筋肉枝などの血栓の描出が困難であったことがその理由と考えられる。Labropoulos らは、臨床的に DVT がうたがわれる症例において、従来の評価法では偽陰性とされるような血栓が、末梢の筋肉枝単独に存在する例が少なくないことを示し、下肢静脈エコーにより筋肉枝まで評価をおこなう重要性を強調している¹²⁾。今回われわれがおこなった下肢静脈エコーは、ベッドサイドで簡便に施行することが可能であり、奇異性脳塞栓症がうたがわれる症例において DVT の評価をおこなうばあいのスクリーニング法として有用と思われた。

本研究では、DVT は高齢者、女性に多くみとめられた。こ

れは従来の報告と一致していた¹³⁾¹⁴⁾。凝固系では、D-dimer は DVT 陽性例で高い傾向にあったが、TAT、AT III では差はみとめられなかった。DVT の有無のスクリーニングとして、D-dimer がもちいられる報告がみられるが、本研究のように筋枝静脈のみに血栓をみとめた 17 例中 14 例では D-dimer が正常であることから、末梢だけに血栓が存在するばあい、DVT の発見には血液凝固検査のみでは不十分であることが示唆された¹⁵⁾。

これまで、奇異性脳塞栓症の二次予防として、抗凝血薬療法、抗血小板療法、外科的治療が報告されている (Table 6)。内科的治療では、DVT を合併するばあいにはワルファリンによる抗凝血薬療法が第一選択とされている。DVT 所見をみとめないばあい、抗凝血薬療法と抗血小板薬のどちらを選択するか、明確な結論はえられていない¹⁶⁾¹⁷⁾。Orgera らによる二次予防に関する meta-analysis では、ワルファリンは抗血小板療法よりすぐれていたとしている¹⁸⁾。Homma らの報告では、ワルファリン群とアスピリン群とで、再発、死亡率に有意差はなかったとしている¹⁹⁾。また、ASA 合併例では再発のリスクが高く、抗凝血薬療法を必要とする報告がみられるが、抗血小板薬と差がなかったとする報告もある¹⁹⁾²⁰⁾。外科的治療について、PFO のカテーテル的閉鎖や外科的閉鎖術が有効であったと報告されているが、十分なランダム化比較試験はおこなわれていない^{21)~27)}。本研究における、DVT 陽性群での再発例

Table 6 Stroke recurrence rates following various preventive therapies in the patients with patent foramen ovale

Preventive therapies	Annual recurrent events rate	References
Medical treatment		
Aspirin or warfarin	0%	Hanna, et al
	1.9%	Bogousslavsky, et al
Aspirin	2.3% (PFO), 15.2% (PFO & ASA)	Mas, et al
Aspirin and warfarin	9.5% (WF), 17.9% (Asp)*	Homma, et al
Surgical treatment		
Percutaneous PFO closure	0%	Bridges, et al
	3.2%	Hung, et al
	3.4%	Windecker, et al
Surgical PFO closure	0%	Devuyst, et al
	7.5%	Dearani, et al
	19.5%	Homma, et al

PFO, patent foramen ovale; ASA, atrial septal aneurysm; WF, warfarin; Asp, aspirin, *Two-year rate

は、ワルファリンを服用していたものの、INRが全例1.7以下であり、ASAを合併したものが多く、再発後の転帰も不良であった。DVT陽性例、とくにASA合併例では、より厳密なワルファリンコントロールの必要性が示唆された。一方、DVT陰性群での再発例では、全例大動脈弓部粥腫病変をみとめ、穿通枝小梗塞または病巣不明であった。この群は、動脈硬化の関与が少なくないことが推測され、DVTの有無により、その後の再発の基礎となる病態がことなる可能性が考えられた。これらのことから、PFOを有する脳塞栓症患者の二次予防を考える際には、積極的にDVTの検索をおこなうことが重要である。DVT陽性例では肺塞栓症予防の観点からもワルファリンが第一選択、DVT陰性例では再発例で動脈硬化の関与が少なくなかったことを考慮に入れ、奇異性脳塞栓症以外の病態の検索を十分におこなうことが大切で、個々のケースで治療方針を決定する必要があると考えられた。

しかし、本研究は、症例数が63例と少なく、治療薬の割付がランダム化されていないため、結果の解釈には注意が必要である。また、DVT検査の多くは脳塞栓症発症早期におこなわれているが、一部に入院後の治療や臥床期間の影響を受けている症例がある可能性は否定できない。また、抗血栓薬の使用に関して、効果的に再発を予防し、出血性合併症のリスクを減少させるには、適切な患者選択基準を確立する必要がある。症例の蓄積が必要であるが、発症早期に下肢静脈エコーによるDVTのスクリーニングを積極的ににおこなうことは、PFOを有する脳塞栓症患者の治療方針決定や予後の推測に有用であるものと思われた。

文 献

- 1) Lechat PH, Mas JL, Lascault G, et al: Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148—1152
- 2) Bevan H, Sharma K, Bradley W: Stroke in young adults. *Stroke* 1990; 21: 382—386
- 3) Biller J, Johnson MR, Adams HP Jr, et al: Further observations on cerebral or retinal ischemia in patients with right-left intracardiac shunts. *Arch Neurol* 1987; 44: 740—743
- 4) Gautier JC, Dürr A, Koussa S, et al: Paradoxical cerebral embolism with a patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1: 193—202
- 5) Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD: Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life; an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17—20
- 6) 神田直昭, 矢坂正弘, 大坪亮一ら: 虚血性脳血管障害における右左シャントおよび心房中隔瘤の意義—コントラスト経食道心エコー図による検討—。 *臨床神経* 1998; 38: 213—218
- 7) Ranoux D, Cohen A, Cabanes L, et al: Patent foramen ovale: Is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke* 1993; 24: 31—34
- 8) Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, et al: Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: The Lausanne study. *Neurology* 1996; 46: 1301—1305
- 9) Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, et al: Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1066—1069
- 10) Stöllerger C, Slany J, Schuster I, et al: The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993; 119: 461—465
- 11) 橋本洋一郎, 木村和美, 寺崎修司ら: 卵円孔開存による奇異性脳塞栓症の検討。 *脳卒中* 1997; 19: 280—286
- 12) Labropoulos N, Webb KM, Kang SS, et al: Patterns and distribution of isolated calf deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1999; 30: 787—793

- 13) 三島好雄：リンパ浮腫，静脈血栓症の実態。厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班 1988 年度研究報告書，1988
- 14) Hirsh J, Hoak J : Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. *Circulation* 1996 ; 93 : 2212—2245
- 15) Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, et al : Simplification of the diagnostic management of suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 907—911
- 16) Nendaz M, Sarasin FP, Bogousslavsky J : How to prevent stroke recurrence in patients with patent foramen ovale : Anticoagulants, antiaggregants, foramen closure, or nothing? *Eur Neurol* 1997 ; 37 : 199—204
- 17) Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ, et al : Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. *Stroke* 1994 ; 25 : 782—786
- 18) Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ : Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale : systematic review and meta-analysis. *South Med J* 2001 ; 94 : 699—703
- 19) Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al : Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. *Circulation* 2002 ; 105 : 2625—2631
- 20) Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al : Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1740—1746
- 21) Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, et al : Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation* 1992 ; 86 : 1902—1908
- 22) Sievert H, Babic UU, Hausdorf G, et al : Transcatheter closure of atrial septal defect and patent foramen ovale with the ASDOS device (a multi-institutional European trial). *Am J Cardiol* 1998 ; 82 : 1405—1413
- 23) Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, et al : Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism : long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* 2000 ; 101 : 893—898
- 24) Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P, et al : Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale ; A prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology* 1996 ; 47 : 1162—1166
- 25) Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, et al : Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke* 1997 ; 28 : 2376—2381
- 26) Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, et al : Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* 1999 ; 100 : II-171—II-175
- 27) Hung J, Landzberg MJ, Jenkins KJ, et al : Closure of patent foramen ovale for paradoxical emboli : intermediate-term risk of recurrent neurological events following transcatheter device placement. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 : 1311—1316

Abstract

**Stroke recurrence in patients with brain embolism and patent foramen ovale
—Association with deep vein thrombosis detected by ultrasonography—**

Keiko Nagano, M.D., Ryoichi Otsubo, M.D., Masahiro Yasaka, M.D., Katsufumi Kajimoto, M.D.,
Hiroshi Oe, M.D., Kazuyuki Nagatsuka, M.D. and Hiroaki Naritomi, M.D.
The Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center

Paradoxical embolism through a patent foramen ovale (PFO) is a recognized cause of stroke, but its prognosis is not well known. The aim of our study is to evaluate differences in risk factors, recurrent stroke subtypes and effects of various preventive therapies between PFO-associated stroke patients with and without deep vein thrombosis (DVT). A total of 63 patients who had an embolic stroke with a PFO within 3 months from stroke onset were enrolled. Venous ultrasonography, which was performed in all the patients, revealed DVT in 26 patients (41%). Venous thrombosis was confined to the isolated calf veins in 24 of 26 cases (92%). For prevention of stroke recurrence, warfarin was administered in 32 patients, antiplatelet therapy was given in 21 patients, and combination of warfarin and antiplatelet therapy was chosen in 10 patients. Three patients with DVT and three other patients without DVT had recurrent ischemic events during a mean follow-up period of 14.6 months. In all the 3 patients without DVT, complicated aortic arch lesions were also observed, and 2 of them had lacunar infarcts. In all the three patients with DVT recurrent embolic stroke or TIA occurred in spite of anticoagulant therapy. Their INR values at the time of recurrence were all below 1.7, and 2 of them were associated with atrial septal aneurysm (ASA). Association with PFO, ASA, and DVT may be a substantial risk factor for recurrent stroke. Higher INR value in anticoagulation may be recommended for such patients to prevent stroke recurrence.

(Clinica Neurol, 44 : 7—13, 2004)

Key words : paradoxical embolism, R-L shunt, patent foramen ovale, venous ultrasonography, deep vein thrombosis

脳出血既往例への
抗血小板薬・ワル
ファリンの適応

Q 脳出血の既往がある患者について、以下の各場合の抗血小板薬、ワルファリンの適応を。

- ①その後、脳梗塞を起こした場合
- ②頸動脈狭窄がみつかった場合
- ③心房細動となった場合

(兵庫県 Y)

A 脳出血の既往を有する患者に抗血栓療法が必要な疾患が見出された時に抗血栓療法を行うべきか否かという問題に、循環器科診療医師はしばしば直面し、判断に苦慮する。抗血栓療法を行えば脳出血の再発を惹起するかもしれない、抗血栓薬を投与しないなら血栓性もしくは塞栓性疾患を発生するかもしれないからである。この問題に解答を与えるランダム化比較試験はこれまで行われていないので、個々の患者ごとに抗血栓療法の危険性と有益性を判断して対応せざるをえないのが現状である。

脳出血の再発率は血腫部位や治療によって影響される。抗血栓薬未投与の場合、脳出血の再発率は深部の脳出血(被殻、視床)で二・一%／年、皮質・皮質下出血で一五%／年と見積もられている。深部の脳出血は高血圧を原因とする場合が多く、降圧療法を行うことで再発率を下げることができ。一方、高齢者の皮質・皮質下出血はアミロイドアンギオパチーに基づくものが多く、現時点ではその再出血のリスクを低減させる有効な治療方法はない。

したがって、深部の脳出血の既往を有する者ならば、十分な降圧療法を行った上で抗血栓薬を投与することも可能と思われるが、皮質・皮質下出血の症例では再出血のリスクが著しく高いことを念頭に治療方針を決定しなければならぬ。「抗血栓薬を投与しない」という治療方針を選択せざるをえない場合も多いということである。

近年、CT*画像で明瞭に認められる微小出血やアポロテインEの遺伝子タイプが皮質・皮質下出血と関連するとの報告が散見されることから、今後はMRIや遺伝子学的なアプローチによって脳出

血のリスクが層別化される可能性がある。

脳出血の発症率は抗凝固療法を行うと約一〇倍、抗血小板薬療法を行うと約二倍上昇すると報告されている。脳出血発症後の血腫増大は通常発症後六時間まで観察されることが多いが、抗血栓療法中では二四時間程度まで継続することがあり、血腫サイズも大きくなりやすい。他に血圧高値、肝疾患の合併、血小板数の低下、高血糖、血漿フィブリノゲン低値、出血性素因、転倒のしやすさなどが脳出血の発症や発症後の血腫増大と深く関連する。

個々の患者でこれら脳出血の部位、脳出血関連因子、および抗血栓療法のリスクを考慮して、再出血のリスクが高くない、もしくはそのリスクをコントロールすることが可能であれば、ケース①②③で抗血栓療法を考慮する。筆者らは高齢の皮質・皮質下出血症例や重症の肝硬変合併例では①②③に対しての積極的な抗血栓療法は差し控えている。

①脳出血後に脳梗塞を
起こした場合
心原性脳塞栓症や静脈洞血栓症

に基づく脳梗塞では低用量のワルファリン療法を考慮する。例えば非弁膜性心房細動ならINR一・六〜二・六、弁膜症であればINR二・〇〜二・五を目標とする。非弁膜性心房細動ではINRが一・六を下回ると効果はない。弁膜症ではINR二・〇を切ることは避けるべきであろう。アテローム血栓性脳梗塞では抗血小板薬として、アスピリン一〇〇mg／日、パナルジン二〇〇mg／日、もしくはシロスタゾール二〇〇mg／日の投与を考慮する。脳出血歴のあるラクナ梗塞では、そのリスクである高血圧や糖尿病の治療を優先させ、抗血小板薬を投与しないことが多い。

②頸動脈狭窄がみつかった
場合

症候性の頸動脈高度狭窄(NAS SCA)計測で七〇%以上)に対しては、頸動脈内膜剝離術を考慮する。頸動脈内膜剝離術の明確な適応がない場合には、高度狭窄病変や潰瘍性プラークが脳梗塞を発生しやすいことを考慮し、抗血小板療法を選択することが多いが、その予防効果を明らかにするためのランダム化比較試験はこれ

まで行われていない。抗血小板薬を投与する場合には、高血圧や動脈硬化のリスク管理を徹底した上で行うべきであろう。

③ 心房細動となった場合

最も頻度の高い非弁膜性心房細動を発症したと考えると、リスクに応じて抗血栓療法を考える。脳梗塞やTIAの既往、高血圧、糖尿病、心不全、虚血性心疾患、七五歳以上の高齢のリスクの一つでも該当すれば、抗凝固療法を考慮する。

脳出血の既往があるので、年齢にかかわらず低用量のワルファリン療法(INR1・六〜二・六)が適切と思われる。リスクを有さない場合は六〇歳以下なら抗血栓薬不要、六〇〜七五歳なら抗血小板薬投与を考慮する。

脳出血の既往を有する患者への抗血栓療法に関するガイドラインは存在しない。個々の患者ごとに対応を考慮し、抗血栓療法を行う場合には、本人と家族への十分な説明と同意に基づいて行うべきである。また、脳出血の最大のリスクである高血圧の管理を徹底して行うべきであることを強調したい。

【文 献】

- 1) Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, et al : Stroke 34 : 1710, 2003.
- 2) Winzen AR, et al : Ann Neurol 16 : 553, 1984.
- 3) Yamaguchi T, Nishimaru K, Minematsu K, et al : 脳神経学 34 : 279, 1994.
- 4) Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, et al : Thromb Haemostas 89 : 278, 2003.
- 5) 宮下史生, 他 : 第45回日本神経学会総会, 2004年5月, 東京.
- 6) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T, et al : Intern Med 40 : 1183, 2001.
- 7) NASCET Collaborators : N Engl J Med 325 : 445, 1991.
- 8) Handa N, Matsumoto M, Maeda H : Stroke 26 : 1781, 1995.

国立循環器病センター
病院脳血管内科医長

矢坂正弘

Associations of soluble intercellular adhesion molecule-1 with carotid atherosclerosis progression

Kimito Kondo^{a,c}, Kazuo Kitagawa^{a,*}, Yoji Nagai^a, Hiroshi Yamagami^a, Hiroyuki Hashimoto^b, Hidetaka Hougaku^a, Masatsugu Hori^a

^a Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine (A8), 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 5650871, Japan

^b Department of Internal Medicine, Osaka National Hospital, Osaka, Japan

^c Department of Cerebrovascular Medicine, Osaka Neurological Institute, Toyonaka, Japan

Received 3 June 2004; received in revised form 10 September 2004; accepted 27 September 2004
Available online 14 November 2004

Abstract

Our previous study demonstrated that plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is a marker of carotid atherosclerosis activity. In this study, we investigated whether plasma levels of soluble cell adhesion molecules have potential value to predict atherosclerosis progression. The study included 192 outpatients 40–82 years of age who were treated for traditional risk factor for cardiovascular disease. Patients underwent repeated ultrasonographic evaluation for 53 ± 11 months. Severity of atherosclerosis was evaluated by the maximal intimal-medial thickness (max-IMT), plaque number (PN) and plaque score (PS, the sum of all plaque thicknesses). Blood samples were collected for measurement of hs-CRP, soluble intercellular adhesion molecule (sICAM-1) and sP-selectin at the time of baseline examination. The development of atherosclerosis was estimated by the formula: $\Delta\text{value}/\text{year} = (\text{last value} - \text{baseline value})/\text{number of follow-up years}$. Multivariate linear regression analysis revealed that sICAM-1 was associated with $\Delta\text{IMT}/\text{year}$ and $\Delta\text{PS}/\text{year}$, which was not the case for sP-selectin. sICAM-1 was closely associated with $\Delta\text{IMT}/\text{year}$ especially in patients with apparent atheromatous plaque. Our results suggested that levels of sICAM-1 might have predictive value of progression of carotid atherosclerosis independently of traditional risk factors and hs-CRP.

© 2004 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Intercellular adhesion molecule-1; C-reactive protein; Carotid atherosclerosis; P-selectin; Doppler ultrasound; Intimal-medial thickness; Plaque score

1. Introduction

Substantial advances in basic science have proven the fundamental role of inflammation and the underlying cellular and molecular mechanisms that contribute to atherogenesis [1]. In particular, the idea that atherosclerosis is a disorder characterized by low-grade vascular inflammation has received considerable attention. As a marker of such inflammation, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) has been a predictor of future cardiovascular events in several cohort studies

[2]. Also, we have shown that the level of hs-CRP is predictive of carotid atherosclerosis progression, supporting the value of hs-CRP measurement in patients with cardiovascular risk factors [3]. Although hs-CRP is believed to be a general marker of inflammation, specific factors can contribute to the development of atherosclerosis. One of such factors is cell adhesion molecules [4]. Indeed, P-selectin is an adhesion receptor that mediates the initial rolling [5], where intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) plays a critical role in the monocyte adherence to endothelial cells [6,7]. In line with such findings, deficiency of P-selectin or ICAM-1 is protective against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [8,9]. Given that serum levels of soluble ICAM-1

* Corresponding author. Tel.: +81 6 6879 3634; fax: +81 6 6878 6574.

E-mail address: kitagawa@medone.med.osaka-u.ac.jp (K. Kitagawa).

(sICAM-1) and soluble P-selectin (sP-selectin) move in parallel with their membrane level, sICAM-1 [10–12], and/or sP-selectin levels [13,14], in addition to hs-CRP levels [15,16], could be predictive of atherosclerotic diseases.

The development of B-mode ultrasound technique allows a noninvasive observation of atherosclerosis in vivo [17,18]. Although there are several cross-sectional studies relating sICAM-1 and sP-selectin levels to carotid atherosclerosis [19–23], longitudinal studies are limited. In the present longitudinal study, we investigated whether measurements of sICAM-1 and sP-selectin have potential value to predict atherosclerosis progression.

2. Methods

2.1. Patients

The subjects for this longitudinal study were enrolled from 216 patients of the Department of Internal Medicine and Therapeutics at Osaka University Hospital who had undergone carotid ultrasound examination between September 1996 and March 1998 because of the presence of risk factors for cardiovascular disease (CVD). The patients gave written informed consent to provide blood samples and undergo follow-up examinations for at least 3 years to evaluate the development of carotid atherosclerosis. The protocols were approved by the Osaka University Review Board. Patients were excluded from the study if they had experienced a clinical CVD event in the previous year or if another disease that could elevate the hs-CRP, sICAM-1 and sP-selectin concentration were present, i.e. malignancy, collagen disease, chronic renal failure, infection or hepatic disease. In the follow-up period, 8 patients suffered a new CVD event, and experienced no follow-up carotid survey. Another 6 patients suffered from malignant diseases, and 10 patients were lost to follow-up. A total of 24 patients experienced no follow-up carotid survey and were removed from the analyses. No patients were receiving antioxidant vitamin supplements, estrogen therapy, or steroid therapy.

2.2. Evaluation of carotid atherosclerosis

To evaluate the progression of carotid atherosclerosis, high-resolution B-mode ultrasonography with the use of 7.5 MHz duplex-type probe (EUB-525; Hitachi, Inc.) was performed repeatedly over a period of at least 3 years. Baseline and follow-up ultrasound images were recorded on Super VHS videotape, and the progression of atherosclerosis was evaluated, with clinical records blinded. We have measured the maximal intima-media thickness (max-IMT), plaque score (PS) and plaque number (PN), as indices of carotid atherosclerosis. All ultrasound images were obtained with the patient in supine position with the neck mildly extended and rotated to the contralateral side, and the measurement of IMT and PS was performed on the frozen frame, perpendicular to

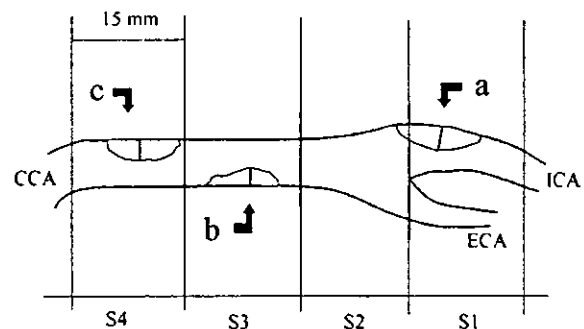


Fig. 1. Diagrams of carotid bifurcation and plaque score measurement obtained from B-mode ultrasonography. Plaque score was calculated by summing all plaque thickness in millimetres in each segment on both sides ($a + b + c +$ contralateral plaques). Carotid artery was divided into four parts of 15 mm in length each from the flow divider (S1 to S4). CCA, common carotid artery; ICA, internal carotid artery; ECA, external carotid artery.

the vascular walls by scanning bilateral common and internal carotid arteries at the time of examination. IMT was measured as the greatest IMT in any parts of the far walls in carotid arteries including atheromatous plaques in both sides, and the unilateral max-IMT value, which was higher than the other side, was defined as max-IMT. PS and PN were calculated in accordance with our previous studies [3,18,21]. Based on our previous study, the upper limit of normal for IMT is 1.0 mm, and the lesions with a focal $IMT \geq 1.1$ mm were defined as atheromatous plaque. PS was calculated by summing all plaque thickness measurements in the both carotid arteries (Fig. 1). The progression of carotid atherosclerosis was estimated by the following formula for each parameter: $\Delta \text{value}/\text{year} = (\text{last value} - \text{baseline value})/\text{number of follow-up years}$. When interobserver reproducibility was assessed for 20 patients, the interrater correlations of max-IMT, PS and PN were 0.90, 0.81 and 1.00, respectively. Early and mild stage of carotid atherosclerosis was defined as $PS < 5$ based on our grading system (moderate: $10 > PS \geq 5$; severe: $PS \geq 10$, respectively).

2.3. Measurement of circulating inflammatory markers

Blood samples were provided at the time of baseline carotid ultrasound examination and collected in tubes containing citric acid and EDTA, and were stored at -80°C after centrifugation. The stored serum samples were assayed for sICAM-1, whereas the stored plasma samples were assayed for hs-CRP and sP-selectin. Commercially available monoclonal antibody-based ELISA kits (R&D Systems, Minneapolis, MN, U.S.A.) were used for the determination of sICAM-1 and sP-selectin levels. Levels of hs-CRP were measured by an automatic immunonephelometer with a sensitivity of 0.02 mg/dl (Behring NA latex CRP; Behring Institute). Measurements were made in pairs of samples from 20 patients about 1 year apart.

2.4. Definition of traditional risk factors for CVD

Hypertension was defined by systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or the current use of antihypertensive medications. Hypercholesterolemia was defined as a total cholesterol concentration ≥ 5.7 mmol/l, or the current use of cholesterol-lowering agents. Diabetes mellitus was defined as a glycosylated hemoglobin A1c concentration $>5.8\%$ or the current use of oral hypoglycemic agents. Cigarette pack-years were asked for each patient, to evaluate the cumulative exposure. Patients were categorized as having CVD if they had a prior history of ischemic heart disease, cerebrovascular disease, aortic aneurysm, or peripheral vascular disease.

2.5. Statistical analysis

All statistical analyses were performed with SPSS/Windows System, version 9.0J (SPSS Japan Inc.). Because distribution of hs-CRP levels was left-skewed, a natural log transformation was performed to achieve normality, which was used for subsequent analyses. In accordance with other studies [3,15,16], hs-CRP concentrations below the detection level were assigned a log-transformed value of -4.605 (hs-CRP value of 0.01 mg/dl). Relationships between inflammatory markers (hs-CRP, sICAM-1, sP-selectin) and carotid parameters (max-IMT, PS, PN) were examined by Pearson correlation analysis. Also, Mann-Whitney *U*-test was used to evaluate the difference between parameters by the presence or absence of traditional risk factors and statin use. Multiple linear regression analyses were used to assess the contributions of inflammatory markers to Δ IMT/year, Δ PS/year or Δ PN/year. Probability values were two-tailed and were considered significant when <0.05 . For ease of interpretation, sICAM-1 concentrations were grouped in tertiles, and the differences in values were examined by one-way ANOVA followed by multiple comparisons test with Bonferroni's correction.

3. Results

Baseline characteristics of the study sample are shown in Table 1. Although prevalence of cardiovascular risk factors was generally high, they were relatively well controlled. The follow-up period was 53 ± 11 months, and 30% of our study patients had a CVD history. Levels of inflammatory markers had no significant difference between patients with and without a CVD history (sICAM-1: 208.4 versus 199.0 ng/ml; sP-selectin: 38.2 versus 38.3 ng/ml; hs-CRP: 0.113 versus 0.136 mg/dl, respectively; P =all n.s.). Among 20 patients who provided paired blood samples, the within-person correlation coefficients for s-ICAM-1, sP-selectin and hs-CRP were 0.858, 0.790 and 0.662, respectively. Baseline IMT and PS were not correlated with any inflammatory markers except that baseline PS was weakly correlated with sICAM-

Table 1
Baseline characteristics

<i>N</i>	192
Age (years)	63.0 \pm 8.6
Men (%)	51
Body mass index	23.3 \pm 2.7
Hypertension/medical treatment (%)	73/62
Systolic/diastolic blood pressure (mmHg)	136 \pm 18/81 \pm 11
Hypercholesterolemia/medical treatment (%)	47/28
Total/HDL cholesterol (mmol/l)	5.37 \pm 0.83/1.43 \pm 0.42
Diabetes mellitus/medical treatment (%)	16/6
Fasting blood glucose (mmol/l)	5.82 \pm 1.52
Hemoglobin A1c (%)	5.3 \pm 0.8
Current smoking (%)	17
Brinkmann index	241.6 \pm 467.3
History of CVD (%)	30
sICAM-1 (ng/ml)	202 \pm 77
sP-selectin (ng/ml)	38 \pm 22
hs-CRP (mg/dl, median)	0.13(0.07)
Max. IMT (mm)	1.74 \pm 0.96
Plaque score (PS)	4.24 \pm 4.86
Plaque number (PN)	2.40 \pm 2.54
Follow-up period (months)	52.7 \pm 11.2

Values are mean \pm S.D. unless otherwise specified.

1 (Table 2). By contrast, both Δ IMT/year and Δ PS/year were significantly associated with sICAM-1 ($r=0.299$ and 0.250 , respectively), which was not the case for sP-selectin (Table 2). hs-CRP level was significantly associated only with Δ PS/year.

To further examine the associations between carotid atherosclerotic activity and serum inflammatory markers, multiple regression analyses were performed (Table 3). When controlling for age, sex, traditional risk factors and hs-CRP, sICAM-1 had significant associations with Δ IMT/year and Δ PS/year. Association of hs-CRP and Δ PS/year remained significant when controlling for age and sex (model 1), but such an association was of borderline significance when controlling for traditional risk factors (model 2). The associations between Δ IMT/year and sICAM-1 remained significant when noncurrent smokers ($n=159$, $\beta=0.271$, $P=0.001$), patients without statin medication ($n=138$, $\beta=0.353$, $P<0.001$) or patients without CVD history ($n=134$, $\beta=0.321$, $P=0.001$) were analyzed separately on the basis of multivariate regression. For ease of interpretation, Δ IMT/year and Δ PS/year are shown in Fig. 2 in relation to sICAM-1 concentration tertiles. Both Δ IMT/year and Δ PS/year values in the highest tertile were significantly higher than values in the lowest tertile.

Because the development of new carotid plaques and progression of atheromatous plaques can show different patterns of associations with sICAM-1 and hs-CRP levels, we subsequently examined the associations in terms of plaque generation and progression. In 131 patients with early carotid atherosclerosis as defined by a PS <5.0 , Δ PN/year was analyzed to assess the development of new carotid plaques. Significant correlation was found between hs-CRP and Δ PN/year on the basis of simple regression, whereas sICAM-1 had no correlation with Δ PN/year (Table 4). On the other

Table 2

Associations of cardiovascular risk factors with baseline IMT, baseline PS, Δ IMT/year and Δ PS/year

	Baseline IMT	Baseline PS	Δ IMT/year	Δ PS/year
sICAM-1	0.088	0.146*	0.299**	0.250**
sP-selectin	0.090	0.140	0.085	0.113
hs-CRP	0.075	0.061	0.101	0.176*
Age	0.246**	0.352**	-0.087	0.055
Men/women	1.92 \pm 1.15/1.57 \pm 0.69*	5.01 \pm 5.39/3.45 \pm 4.12*	0.073 \pm 0.196/0.044 \pm 0.140	0.594 \pm 0.892/0.375 \pm 0.771
Hypertension, yes/no	1.79 \pm 0.90/1.62 \pm 1.12	4.65 \pm 5.11/3.13 \pm 3.93*	0.049 \pm 0.149/0.083 \pm 0.219	0.524 \pm 0.862/0.381 \pm 0.774
Hypercholesterolemia, yes/no	1.83 \pm 1.04/1.67 \pm 0.97	4.41 \pm 4.59/3.89 \pm 4.92	0.047 \pm 0.160/0.065 \pm 0.193	0.510 \pm 0.882/0.413 \pm 0.803
Diabetes mellitus, yes/no	2.03 \pm 0.94/1.69 \pm 1.01	4.41 \pm 4.59/3.89 \pm 4.92	0.078 \pm 0.185/0.053 \pm 0.177	0.510 \pm 0.882/0.413 \pm 0.803
Current smoking, yes/no	2.06 \pm 1.43/1.69 \pm 0.90*	5.80 \pm 6.33/3.83 \pm 4.38*	0.116 \pm 0.237/0.046 \pm 0.164*	0.834 \pm 1.130/0.389 \pm 0.760*
History of CVD, yes/no	1.95 \pm 1.17/1.67 \pm 0.93	4.92 \pm 4.82/3.83 \pm 4.73	0.072 \pm 0.218/0.050 \pm 0.161	0.503 \pm 0.885/0.441 \pm 0.824

Values represent correlation coefficients or mean \pm S.D.* $P < 0.05$.** $P < 0.01$.

Table 3

Associations of Δ IMT/year and Δ PS/year with inflammatory markers and cardiovascular risk factors

	Simple regression		Model 1		Model 2		Model 3	
	<i>r</i>	<i>P</i>	β	<i>P</i>	β	<i>P</i>	β	<i>P</i>
Δ IMT/year								
sICAM-1	0.299	<0.001	0.301	<0.001	0.273	<0.001	0.265	0.001
hs-CRP	0.101	0.161	0.095	0.197	0.085	0.247	0.041	0.570
Δ PS/year								
sICAM-1	0.250	<0.001	0.230	0.002	0.198	0.010	0.178	0.022
hs-CRP	0.176	0.015	0.154	0.035	0.139	0.056	0.110	0.133

Model 1, age and sex are additionally controlled for; model 2, traditional cardiovascular risk factors are additionally controlled for; model 3, sICAM-1 and hs-CRP are additionally controlled for.

hand, Δ IMT/year was analyzed to assess the plaque progression in 105 patients with apparent atheromatous plaque as defined by a max-IMT ≥ 1.5 . sICAM-1 had a significant correlation with Δ IMT/year both in simple regression ($r = 0.379$, $P < 0.001$) and multivariate regression ($\beta = 0.355$, $P < 0.001$), whereas its correlation with hs-CRP was not significant (Table 4).

4. Discussion

In the present study, we have demonstrated that sICAM-1 level is associated with the progression of carotid atherosclerosis as assessed by Δ IMT/year and Δ PS/year, whereas such association was not found for sP-selectin. Although both sICAM-1 and sP-selectin have been suggested to be a

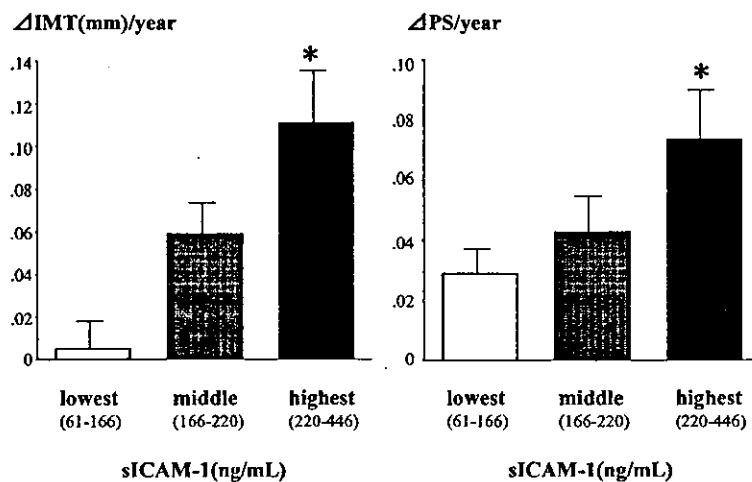


Fig. 2. Annual increase rate of carotid atherosclerosis according to tertiles of sICAM-1 levels. Bars represent means, and error bars represent S.E.M. Δ IMT/year and Δ PS/year in the highest tertile of sICAM-1 level were significantly higher than those in the lowest tertile ($P < 0.05$).

Table 4

Associations between sICAM-1/hs-CRP Concentration and parameters associated with carotid atherosclerosis

	Simple regression		Multivariate regression	
	<i>r</i>	<i>P</i>	β	<i>P</i>
Δ PN/year per subgroup early carotid atherosclerosis (PS < 5), <i>n</i> = 131				
sICAM-1	0.107	0.222	0.010	0.911
hs-CRP	0.180	0.039	0.145	0.099
Δ IMT/year per subgroup apparent atheromatous plaque (IMT \geq 1.5), <i>n</i> = 105				
sICAM-1	0.379	<0.001	0.355	<0.001
hs-CRP	0.159	0.105	0.180	0.085

Age, sex and traditional cardiovascular risk factors are controlled for multivariate regression model.

predictive marker for future cardiovascular events [10–14], it remains unclear whether the level of sICAM-1 or sP-selectin directly reflects the cell surface level of these molecules as a parameter of endothelial activation. In fact, little information is available regarding what regulates the production and catabolism of such molecules in vivo. However, increased endothelial ICAM-1 expression is reported in symptomatic carotid occlusion patients [24]. Also, we have suggested that the levels of sICAM-1 increased over time in parallel with the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice, supporting the potential utility of sICAM-1 as an indicator of atherosclerosis progression [9]. Even when sICAM-1 level was not necessarily associated with endothelial ICAM-1 expression in patients who underwent carotid endarterectomy [25], endothelial ICAM-1 is shed into the plasma by proteolytic cleavage, making it likely that sICAM-1 levels reflect its membrane levels. Taken together, the association between sICAM-1 and Δ IMT/year or Δ PS/year as found in this study could be interpreted as an epiphenomenon occurring on the activated wall cell surface. By contrast, sP-selectin is derived from both platelet and endothelial cells. Because recent basic and clinical studies have shown the crucial role of platelet P-selectin, not sP-selectin, in atherosclerotic lesion development [26], the association of platelet P-selectin level with atherosclerosis progression needs to be clarified in future.

In the present study, we have demonstrated that sICAM-1 was associated with carotid atherosclerotic activity independently of traditional risk factors and hs-CRP. Although both sICAM-1 and hs-CRP correlated with atherosclerosis progression, their contribution may differ in the stages of atherosclerosis. As shown in our previous study [3], hs-CRP was associated with appearance of new carotid plaque in patients with early carotid atherosclerosis. However, it was not the case with sICAM-1 level. In contrast, sICAM-1 level correlated with progression of apparent atheromatous plaque, which was not the case with hs-CRP. Although hs-CRP is a useful marker for CVD events [2], it remains to be determined whether hs-CRP is the most reliable marker for low-grade inflammation involved in atherogenesis. Our results suggest each marker may have a respective significance and combined measurements of hs-CRP and sICAM-1 may have a potential utility to evaluate the activity of atherosclerosis progression. Among several cell adhesion molecules, we measured only

sICAM-1 and sP-selectin, but other cell adhesion molecules such as vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 and E-selectin can also serve as markers for atherosclerosis. However, their implication for atherosclerosis and CVD events is controversial [10,20,27,28]. Also, factors that may influence the level of sICAM-1 may need to be considered when we interpret the association between sICAM-1 level and the progression of carotid atherosclerosis. For example, smoking can increase the level of sICAM-1 [29]. Additionally, medication usage could influence the level of sICAM-1. For instance, it has been demonstrated that statin therapy reduces the level of hs-CRP in a lipid-independent manner [30]. In the present study, the associations between sICAM-1 level and Δ IMT/year remained significant when subgroup analyses were performed for nonsmokers or for patients without statin usage, supporting the putative role of cell adhesion molecules in the evolution of atherosclerosis.

In conclusion, we have shown the association between sICAM-1 levels and the progression of carotid atherosclerosis independently of traditional risk factors and hs-CRP. Measurement of sICAM-1 may be of aid when predicting carotid atherosclerotic activity particularly in patients with apparent atheromatous plaque.

References

- [1] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.
- [2] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice. *Circulation* 2003;107:499–511.
- [3] Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001;104:63–7.
- [4] Frenette PS, Wagner DD. Molecular medicine: adhesion molecules. *N Engl J Med* 1996;334:1526–9.
- [5] Frenette PS, Joltinson RC, Hynes RO, Wagner DD. Platelets roll on stimulated endothelium in vivo: an interaction mediated by endothelial P-selectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7450–4.
- [6] Cybulsky MI, Gimbrone Jr MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991;251:788–91.
- [7] Adams DH, Shaw S. Leucocyte–endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* 1994;343:831–6.
- [8] Collins RG, Velji R, Guevara NV, Chan L, Beaudet AL. P-selectin or intercellular adhesion molecule-1 (ICAM)-1 deficiency substantially

- protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Exp Med* 2000;191:189–94.
- [9] Kitagawa K, Matsumoto M, Sasaki T, et al. Involvement of ICAM-1 in the progression of atherosclerosis in APOE-knock out mice. *Atherosclerosis* 2002;160:305–10.
- [10] Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96:4219–25.
- [11] Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88–92.
- [12] Malik I, Danesh J, Whincup P, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:971–6.
- [13] Barbaux SC, Blankenberg S, Rupprecht HJ, et al. Association between P-selectin gene polymorphisms and soluble P-selectin levels and their relation to coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1668–73.
- [14] Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001;103:491–5.
- [15] 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;342:836–43.
- [16] Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Augsburg Cohort study. *Circulation* 1999;99:237–42.
- [17] Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399–406.
- [18] Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990;21:1567–72.
- [19] Rohde LE, Lee RT, Rivero J, et al. Circulating cell adhesion molecules are correlated with ultrasound-based assessment of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1765–70.
- [20] van der Meer IM, de Maat MP, Bots ML, et al. Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicators of severity of atherosclerosis: the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:838–42.
- [21] Hashimoto H, Kitagawa K, Kuwabara K, et al. Circulating adhesion molecules are correlated with ultrasonic assessment of carotid plaques. *Clin Sci* 2003;104:521–7.
- [22] Bongard V, Elias A, Bal dit Sollier C, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 is associated with carotid and femoral atherosclerosis but not with intima-media thickness in a population-based sample. *Atherosclerosis* 2002;164:297–304.
- [23] Hulthe J, Wikstrand J, Mattsson-Hulten L, Fagerberg B. Circulating ICAM-1 (intercellular cell-adhesion molecule 1) is associated with early stages of atherosclerosis development and with inflammatory cytokines in healthy 58-year-old men: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Clin Sci* 2002;103:123–9.
- [24] DeGraba TJ, Siren AL, Penix L, et al. Increased endothelial expression of intercellular adhesion molecule-1 in symptomatic versus asymptomatic human carotid atherosclerotic plaque. *Stroke* 1998;29:1405–10.
- [25] Nuotio K, Lindsberg PJ, Carpen O, et al. Adhesion molecule expression in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2003;60:1890–9.
- [26] Koyama H, Maeno T, Fukumoto S, et al. Platelet P-selectin expression is associated with atherosclerotic wall thickness in carotid artery in humans. *Circulation* 2003;108:524–9.
- [27] Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:1336–42.
- [28] Peter K, Nawroth P, Conradt C, et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:505–12.
- [29] Scott DA, Stapleton JA, Wilson RF, et al. Dramatic decline in circulating intercellular adhesion molecule-1 concentration on quitting tobacco smoking. *Blood Cells Mol Dis* 2000;26:255–8.
- [30] 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.

POS1E.05

Clinical characteristics of first-ever atherothrombotic infarction or lacunar infarction with hyperlipidaemia (J-STARS-C)-analysis from stroke data bank in Japan

*Eiichi Nomura*¹, *Kohriyama Tatsu*²,
*Matsumoto Masayasu*², *Kobayashi Shotai*³,
JSSRS Group

¹Hiroshima University Hospital, ²Hiroshima University, ³Shimane University

Background and purpose: A clinical trial named Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) is now on going to investigate the efficacy of preventive statin treatment against recurrent stroke. To be eligible for J-STARS, patients must have past history of ischaemic stroke except cardioembolic one, and be clinically diagnosed with hyperlipidaemia. To reveal the clinical characteristics of patients who are eligible for J-STARS, we investigated the characteristics of first-ever atherothrombotic infarction (ATI) or lacunar infarction (LI) with hyperlipidaemia.

Methods: Between 1999 and 2002, 7149 patients with acute ischaemic stroke were enrolled in a stroke data bank developed by the Japan Standard Stroke Registry Study Group. We extracted 1487 patients with first-ever ATI or LI with hyperlipidaemia and good functional outcome at discharge in the J-STARS-Cross-sectional (J-STARS-C) study.

Results: Patients with hyperlipidaemia had significantly lower average age and higher frequency of hypertension and diabetes mellitus (DM) in comparison to those without hyperlipidaemia. The ratio of ATI to LI and frequency of prior ischaemic heart disease (IHD) did not differ between the two groups. Of patients who are supposed to be eligible for J-STARS with average age of 64.4 years, 61% were male, and 42% were ATI. The frequencies of hypertension, DM, and IHD were 72%, 44%, and 11%, respectively.

Conclusions: Patients of first-ever ATI or LI with hyperlipidaemia had younger onset and higher frequency of other life-style related diseases (probably including many patients with metabolic syndromes) compared with those without hyperlipidaemia, whereas frequency of IHD was not different between the two groups.

新たな展開をみせる薬物療法

虚血性脳血管障害の急性期治療

野村 栄一 (広島大学大学院救急医学)

はじめに

EBMの重要性が強調される昨今、世界ではAmerican Heart AssociationやRoyal College of Physicians等が中心となり、エビデンスに基づいた脳卒中の治療ガイドラインがそれぞれ作成されてきた。わが国でも数年前から複数の脳卒中に関連した学会(日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本リハビリテーション医学会)が共同してガイドラインの作成に着手し、2003年にその内容が公開された。本稿ではこのガイドラインの内容を中心に虚血性脳血管障害の急性期治療の現状について紹介する。そこで、脳卒中ガイドラインにおいて使用されているevidence levelに関する分類を[表1]に、recommendation grade(推奨グレード)に関する分類を[表2]に示す。

超急性期の治療

脳梗塞の治療としては、発症から極めて短時間のうちに閉塞した血管を再開通させる血栓溶解療法を行うことができれば理想的である。実際に発症から3時間以内の超急性期にt-PAの静脈内投与を行うことの有効性が証明され(1b;表1に示した脳卒中ガイドライン委員会によるevidence level、以下同様)、米国を中心にいくつかの国で使用が認可されている。また、発症から6時間以内の中大脳動脈閉塞に対するプロウロキナーゼの経動脈的投与による選択的局所血栓溶解療法の有効性も報告されている(1b-III)。ガイドラインではt-PAの静脈内投与はグレードA(表2に示した脳卒中ガイドライン委員会による推奨グレード、以下同様)、経動脈的選択的局所血栓溶解療法はグレードBの推奨となっているが、現時点ではどちらの治療法もわが国において保険適応はなく、現在臨床試験が実施中である。

急性期の治療

現時点においてわが国では血栓溶解療法には保険適応がないこと、発症6時間以降に来院する症例も少なくはない

め、わが国の脳梗塞患者の大部分には脳保護薬あるいは抗血小板・抗凝固薬の投与を中心とした治療が行われている。

脳保護療法

脳保護薬では、フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンが、わが国で行われた臨床試験においてその有効性が確認され(1b)、臨床病型を問わず広く用いられている(推奨グレードB)。ただし、エダラボンは抗血小板・凝固作用を有さず、単独での使用は脳梗塞発症後の急性期における再発、症状進行を抑制できない可能性があるため、抗血小板・抗凝固薬が併用されることも多い。エダラボンの単独療法は血腫を伴うような出血性脳梗塞を生じる可能性がある重症の心原性脳梗塞に対して用いられていることが多い。

一方、アルゴトロパンの併用はアテローム血栓性梗塞に、オザグレルとの併用はラクナ梗塞に対して行われることが多い。ただし、エダラボンの脳梗塞における有効性が確認された国内第III相試験で対象となった症例のうち、重症の心原性脳梗塞の割合は低く、併用療法についての検討も行われていないため、今後は、これらの有効性の検証を進めていく必要があると考える。また、血栓溶解療法との併用も理論的には有効な手段である

るので血栓溶解療法の保険適応が得られた後、早急に有効性の検証を進める必要がある。

抗血小板療法

抗血小板薬では、臨床病型を問わず脳梗塞の発症から48時間以内のアスピリン投与の有効性が証明され(1a)、その使用が強く推奨されている(推奨グレードA)。ただし、転帰改善効果に対するnumber needed to treatは30であり、その効果は必ずしも十分とはいえない。また、わが国においては発症5日以内の脳血栓症に対するオザグレルナトリウムの点滴静注の有効性が確認されており(1b)、ラクナ梗塞を中心に広く用いられている(推奨グレードB)。血小板がその病態に強く関与するアテローム血栓性梗塞に対してはさらに強力な抗血小板療法が有効である可能性があるが、最近、血小板のGP1Ib/IIIa拮抗薬のabciximabの虚血性脳血管障害に対する有効性が発表され注目されている。

抗凝固療法

抗凝固薬では、抗トロンピン薬であるアルゴトロパンの点滴静注が、発症48時間以内の病変最大径が1.5cmを越すような脳梗塞(心原性脳梗塞を除く)に対して有効であることが確認されており(1b)、アテローム血栓性脳梗塞を中心に使用されている(推奨グレードB)。急性期からの未分画ヘパリンの使用は、脳梗塞の再発は有意に減少するが、出血性合併症がその有効性を相殺してしまうとして、現時点ではその使用は積極的には推奨されていない(推奨グレードC1)。低分子ヘパリンやヘパリノイドについてもヘパリノイドがアテローム血栓性脳梗塞で有効であるとの報告がみられるものの(1b)やはり積極的な使用は推奨されていない(推奨グレードC1)。しかし、現実にはヘパリンは心原性脳梗塞や進行性の脳梗塞を中心に広く用いられている。ヘパリンは出血性脳梗塞のリスクが低い症例を選択して使用できれば有効である可能性が高いので、入院時に重症度(Japan Stroke ScaleやNIH Stroke Scale



等で評価)や画像診断(Diffusion MRI, Perfusion MRI等で評価)を組み合わせて出血性脳梗塞のリスクを評価し、リスクの少ない症例を選んで使用するという工夫が必要になってくると思われる。また、前述のエダラボンとヘパリンの併用、アルゴトロパンの心原性脳梗塞に対する有効性、あるいはトロンボモジュリン製剤など新しい抗凝固薬の有効性等についても今後検討していく必要がある。

その他の治療

脳浮腫管理ではグリセロールの静脈内投与は脳浮腫を改善し、さらに脳血流量の増加、脳代謝の改善効果もあり大梗塞での救命に有効であることが証明され(1a-1b)、その使用が推奨されている(推奨グレードB)。一方、マンニトールの効果は科学的根拠に乏しく推奨グレードはC1となっている。開頭による外減圧療法については70歳未満で、保存的治療を施行しても進行性の意識障害を有し、CT所見で明らか脳幹部への圧迫所見を認める症例では、発症24時間以内の硬膜形成を伴う外減圧術の有効性が証明され(IIa, III)、グレードBで推奨されている。それ以外の減圧開頭術、脳室ドレーナージの推奨レベルはグレードC1となっている。その他、デキストラン、アルブミンによる血液希釈療法、高圧酸素療法は推奨グレードC1となっている。低体温療法、平温療法、急性期の緊急頸動脈内剥離術(CEA)、経皮的血管形成術(PTA)、ステント留置術もいずれも推奨グレードC1となっており、今後のエビデンスの集積が待たれる。

まとめ

以上、ガイドラインの内容を中心に虚血性脳血管障害の急性期治療について紹介した。今後、新たな治療薬の開発はもちろんのこと、臨床病型別の治療ガイドラインの整備、各種薬剤の併用療法の有効性の検証等が行われることが望まれる。

参考文献

篠原幸人ら編:脳卒中ガイドライン2003.

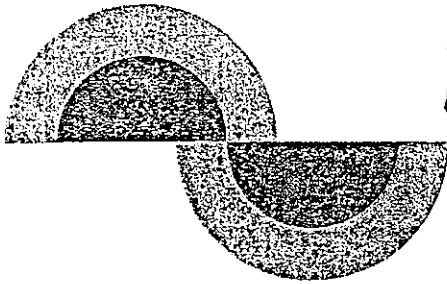
表1 脳卒中のevidence levelに関する分類

Table with 2 columns: Evidence Level (Ia, Ib, IIa, IIb, III, IV) and Content (RCT, RCT, etc.).

表2 脳卒中のrecommendation gradeに関する分類

Table with 2 columns: Recommendation Grade (A, B, C1, C2, D) and Content (Strongly recommended, etc.).

Acinon advertisement featuring a photograph of people and detailed text about the product's benefits and usage.



脳梗塞 これからの治療

NOMURA Eiichi
野村 栄一*



はじめに

脳梗塞の急性期治療は、最近急速に進歩している。従来からの抗血栓療法以外に、血栓溶解療法、脳保護薬の有効性が証明され、さらに新しい機序の治療薬の開発が進んでいる。本稿ではまず、脳梗塞の臨床分類について解説し、その後最近発表された脳卒中ガイドライン2004に基づいて脳梗塞の急性期治療の現状を概説し、最後に期待されるこれからの治療について紹介する。



脳梗塞の臨床病型分類

脳梗塞の急性期の治療は、発症からの時間、重症度そして臨床病型によって異なってくる。現在もっともよく用いられている病型分類はNINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) が作成したCVD-III (Cerebrovascular Diseases III) 分類であり、脳梗塞をアテローム血栓性梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他の4つの臨床病型に分類している¹⁾。アテローム血栓性梗塞は脳を灌流する頭蓋内・外の主要動脈がアテローム硬化病変により徐々に狭窄し閉塞に至ることを原因とする脳梗塞である。基礎疾患として高脂血症、糖尿病、高血圧を有することが多い。心原性脳塞栓症はその名の通り心腔内に形成された血栓が栓子となり末梢の動脈を閉塞する塞栓性の機序によって生じる。基礎疾患として心房細動、弁膜症、心筋梗塞等を有することが多い。ラクナ梗塞は病理学的には、高血圧などによる穿通枝の脂肪硝子変性や血管壊死などの病変を基盤とした血栓性閉塞

Key words 脳梗塞/脳卒中データバンク/脳卒中治療ガイドライン/抗血栓療法/脳保護療法

*広島大学病院救急部助手

により、灌流領域に梗塞が生じラクナ症候群と呼ばれる特有の臨床症状を呈したものをいう。



脳梗塞治療のガイドラインと現状

1. 脳卒中データバンク²⁾

我が国には脳卒中医療の実態を全国レベルでリアルタイムに把握できるシステムがなかったため、島根大学の小林祥泰が主任研究者となり「脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究」が厚生科学研究費補助金により1999年に開始された。2002年からは日本脳卒中協会の脳卒中データバンク部門として全国の脳卒中の急性期の症例を数多く扱う80以上の病院が参加して登録を行っている。

2. 脳卒中治療ガイドライン³⁾

EBMの重要性が強調される昨今、我が国でも数年前から複数の脳卒中に関連した学会が協同してガイドラインの作成に着手し、2004年にその内容が公開された。以下、このガイドラインの内容を中心に、脳卒中データバンクの解析結果、あるいは最近公開された臨床試験の結果を織り交ぜながら、脳梗塞の急性期治療の現状について紹介する。そこで、脳卒中治療ガイドラインにおいて使用されているevidence levelに関する分類を表1に、recommendation grade (推奨グレード)に関する分類を表2に示す。

表1 脳卒中のevidence levelに関する分類

エビデンスのレベル	内容
Ia	RCTのメタアナリシス (RCTの結果がほぼ一致)
Ib	RCT
IIa	良くデザインされた比較研究 (非ランダム化)
IIb	良くデザインされた準実験的研究
III	良くデザインされた非実験的記述研究 (比較・相関・症例研究)
IV	専門家の報告・意見・経験

表2 脳卒中中のrecommendation gradeに関する分類

推奨グレード	内容
A	行うよう強く勧められる (少なくとも1つのレベルIの結果)
B	行うよう勧められる (少なくとも1つのレベルIIの結果)
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
C2	科学的根拠がないので、勧められない
D	行わないよう勧められる

3. 超急性期の抗血栓療法

脳梗塞の治療としては、発症からきわめて短時間のうちに閉塞した血管を再開通させる血栓溶解療法を行うことができれば理想的である。実際に発症から3時間以内の超急性期にrt-PAの静脈内投与を行うことの有効性が証明され (Ib; 表1に示した脳卒中ガイドライン委員会によるevidence level, 以下同様), 米国を中心にいくつかの国で使用が認可されている。また、発症から6時間以内の中大脳動脈閉塞に対するプロウロキナーゼの経動脈的な投与による選択的局所血栓溶解療法の有効性も報告されている (Ib-III)。ガイドラインではt-PAの静脈内投与はグレードA (表2に示した脳卒中ガイドライン委員会による推奨グレード, 以下同様), 経動脈的な選択的局所血栓溶解療法はグレードBの推奨となっている。現時点ではどちらの治療法も我が国において保険適応はないが、rt-PAの静注に関しては、実薬のみのオープン試験が行われ、最近その結果が報告された。それによると3ヶ月後のmodified Rankin scaleが0-1の群の割合は36.9%, 症候性の頭蓋内出血は5.8%で米国のNINDS試験と大差ない結果であった⁴⁾。一方、脳卒中データバンクに登録された発症3時間以内に入院し、血栓溶解療法以外の通常治療を受けた312例の3ヶ月後の予後を調査した研究⁵⁾では、modified Rankin scaleが0-1の群は21%であり、オープン試験でのrt-PA使用群に比べかなり低かった。今後、できるだけ臨床背景を一致させた群で比較検討が行われる予定である。

4. 急性期から亜急性期にかけての抗血栓療法

〈アスピリン〉

現在、血栓溶解療法以外の脳梗塞の治療として世界で最も広く行われているのは抗血小板薬のアスピリンの投与である。我が国の脳卒中治療ガイドラインでも「アスピリン160-300mg/日の経口投与は、発症早期 (48時間以内) の脳梗塞患者の治療法として推奨される (グレードA)」となっており、血栓溶解療法の適応がない場合の治療として最初に考慮すべきであると思われる。

これらのガイドラインの勧告レベルを決定するためのエビデンスとなった大規模studyのなかで、International Stroke Trial (IST)⁶⁾とChinese

Acute Stroke Trial (CAST)⁷⁾は登録された症例も多く特に重要性が高い。この2つの大規模studyを併せて解析した検討⁸⁾では、治療期間中の虚血性脳卒中の再発、新たな脳卒中の発症率または死亡はアスピリン投与により有意に抑制されることが示されている。ガイドラインでは、脳梗塞の急性期には速やかにアスピリンを投与することが強く勧告されているが、脳梗塞のすべての臨床病型にアスピリンが効果を発揮するかどうかは十分に検証されていない。アテローム血栓性梗塞については血小板がその病態に重要な役割を果たしていることとされ⁹⁾、抗血小板薬のアスピリンは理論的にも非常に有効であると考えられる。一方、心原性脳塞栓症は急性期には血小板の活性化もみられるものの、凝固系の亢進が主体であり⁹⁾、抗血小板薬のみで急性期の病態進展あるいは特に再発の抑制効果が十分であるか疑問が残る。実際、前述のISTとCASTを併せた解析では心房細動合併例では、アスピリンとプラセボ群に有意差がみられていない⁸⁾。ラクナ梗塞は血液中の血小板の活性化や凝固系の亢進状態はみられないことが多いとされるが⁹⁾、比較的太い穿通枝にmicroatheromaを生じることによるもの、穿通枝を分枝する中大脳動脈、脳底動脈といった主幹動脈にアテローム硬化性病変が形成され、穿通枝の入り口を狭窄あるいは閉塞することにより生じるもの、心臓あるいは頸動脈や大動脈弓からの微小血栓により生じるものといった機序により小梗塞が生じ、ラクナ症候群を呈する場合は抗血小板薬が有効である可能性がある。

〈オザグレナトリウム〉

我が国では、アスピリン以外の抗血小板薬として、トロンボキサン (TX)₂阻害薬のオザグレナトリウムが脳血栓急性期 (発症から5日以内に投与開始) に広く用いられており、ガイドラインではグレードBでその使用が推奨されている。特にラクナ梗塞に有効性が高いとされており、現時点ではラクナ梗塞に対しては第一選択としてよいと思われる。

〈アルガトロバン〉

アルガトロバンは選択的な抗トロンピン薬であり、抗凝固薬に属するが、我が国において発症48時間以内の脳血栓症に対する有効性が確認され、特にアテローム血栓性梗塞を中心に用いられている。ガイドラインではグレードBで心原性脳塞栓を除く直径1.5cm以上の脳梗塞にその使用が推奨されている。ただし、アルガトロバンは投与開始3日目に保険適応上は用量を減らす必要があることと、主に用いられているアテローム血栓性梗塞は前述のごとく、血小板の活性化が重要な役割を果たしているた

め、抗血小板薬の併用が早期から必要なケースもあると思われる。

〈ヘパリン〉

抗凝固薬のヘパリンは、進行性脳卒中や心原性脳塞栓症を中心に世界中で広く用いられてきたが、現在まで脳梗塞の治療薬としての有効性に関し確固たるエビデンスは得られていない。したがって我が国のガイドラインでも、脳梗塞の急性期にヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイドを使用することは、考慮してもよいが十分な科学的根拠はないとしてグレードC1の推奨にとどまっている。

ヘパリンについて、推奨の根拠となった大規模studyは前述のISTであり⁹⁾、このstudyはアスピリンとともに未分画ヘパリンの有効性も検証するデザインとなっていた。このstudyではヘパリンの投与（5000あるいは12500単位を皮下注）は発症14日以内の脳梗塞の再発を有意に減少させるものの、出血性脳血管障害の発症が有意に増加し、結果としてヘパリンの効果が相殺されるとの結果が示された。したがって、ヘパリンによる抗凝固療法については、脳梗塞全体に対し画一的に用いることは慎むべきであり、心原性脳塞栓症、主要血管の狭窄を有する進行性脳卒中などにターゲットを絞って有効性を検討していく必要があると思われる。

5. ラジカルスカベンジャーによる脳保護療法

脳保護薬ではフリーラジカルスカベンジャーであるエグラボンが我が国で行われた臨床試験においてその有効性が確認され（Ib）、発症後24時間以内の脳梗塞に対して臨床病型を問わず広く用いられている（推奨グレードB）。ただし、エグラボンは抗血小板・凝固作用を有さず、単独での使用は脳梗塞急性期における再発を抑制できない可能性があるため、抗血小板・凝固薬が併用されることも多い。脳卒中データバンクの登録症例では、エグラボンの単独療法は心原性脳塞栓症（エグラボン単独療法の66.7%）に対して用いられていることが多い。しかし、エグラボンの国内第III相試験で対象となった症例のうち、心原性脳塞栓症の割合は低く、併用療法についての検討も行われていないため、今後は、これらの有効性の検証を進めていく必要があると考える。また、血栓溶解療法との併用も理論的には有効な手段であり、脳卒中データバンクにそのような症例が登録されつつあるが、これについても早急に有効性の検証を進める必要がある。

これからの治療

1. 新しい抗血小板療法

現在、アスピリンやオザグレルよりもさらに強力な抗血小板薬である血小板の糖蛋白であるGP IIb/IIIa 受容体の拮抗薬（abciximab）の臨床試験が進行中である。第II相臨床試験では発症24時間以内の急性期虚血性脳血管障害の患者に投与され、プラセボに比べ有意に3ヶ月後の転帰が良好な割合が高かった¹⁰⁾。GP IIb/IIIa 受容体はとくに高ずり応力下では血中の von Willebrand (vW) 因子と結合することにより血小板凝集を引き起こすが、この現象は生体内の病的血栓形成に極めて大きな役割を果たしている。GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬の投与によりvW因子を介する血小板凝集が強力に阻害され、主要血管の狭窄を有するようなアテローム血栓性梗塞の病態進展の抑制効果やペナンプラ領域の微小循環の改善効果が期待される。

2. 蛋白リン酸化酵素阻害薬

現在はいくも膜下出血後の脳血管攣縮の治療として臨床で用いられているファスジルの急性期脳梗塞に対する治療効果を検討する臨床試験が行われ、その結果が発表された。それによると、ファスジル投与群はプラセボに比し運動麻痺およびADLを有意に改善した¹¹⁾。ファスジルは、ミオシン軽鎖リン酸化酵素、Cキナーゼ、Rhoキナーゼ等の蛋白リン酸化酵素を阻害することにより脳血管の平滑筋の収縮を阻害し、局所脳血流を改善すると考えられている。それ以外にも血液粘度改善、好中球遊走阻害作用、好中球による活性酸素産生抑制作用があるとき、これらも脳梗塞に対して治療効果を発揮していると考えられる。



脳梗塞の急性期治療の現状およびこれから期待される治療について概説した。これ以外にも脳低温療法をはじめ多くの有効性が期待される治療法があり、今後の展開が期待される。

文 献

- 1) Committee Established by the Director of the NINDS: Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21: 637-676, 1990.
- 2) 小林祥泰編: 脳卒中データバンク。中山書店, 2003.
- 3) 篠原幸人, 吉本高志ほか: 脳卒中治療ガイドライン2004。協和企画, 2004.
- 4) 峰松一夫, 山口武典ほか: 発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するGMK-527（アルテプラゼ）静注療法臨床試験の結果。脳卒中26: 139, 2004（抄録）。
- 5) 小林祥泰, 橋本洋一郎ほか: 超急性期入院脳梗塞の通常治療による3ヶ月予後。脳卒中26: 228,

- 2004 (抄録)。
- 6) International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 349: 1569-1581, 1997.
 - 7) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 349: 1641-1649, 1997.
 - 8) Chen ZM, Sandercock P, et al.: Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. Stroke 31: 1240-1249, 2000.
 - 9) Uchiyama S, Yamazaki M, et al.: Alterations of platelet, coagulation, and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke. Semin Throm Hemostas, 23: 535-541, 1997.
 - 10) The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators: Abciximab in acute ischemic stroke. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. Stroke 31:601-609, 2000.
 - 11) 渋谷正人, 佐藤真一: 急性期脳梗塞に対する蛋白リン酸化酵素阻害薬: 塩酸フェスシル (エリル) の効果。脳卒中26: 140, 2004 (抄録)。