

## 画像診断

画像を用いて病気を診断する技術は、がん(腫瘍)、脳、心臓など多くの疾患において不可欠の技術となっている。装置としては、超音波診断装置、CT(コンピュータ断層撮影)、MRI(磁気共鳴画像法)、SPECT(単光子放射型断層撮影)、PET(陽電子放射断層撮影)などが代表的である。それぞれが長所と短所を持ち、医療現場では適用疾患、部位などを見きわめて使用されている。近年、SPECT、PETおよびfMRI(機能的MRI)を用いた脳機能の研究が盛んである。特にSPECTやPETから得られる脳血流画像を用いて、脳血流が低下あるいは亢進している部位などを客観的に評価する手法が開発され、各種脳疾患の早期発見が可能となってきた。

従来、これらの画像評価は視覚的評価が主であったが、画像の精度、評価者間・評価者内の再現性など多くの問題があった。これらの問題を解決すべく、1990年以降、SPMs、3D-SSP、eZISなどの統計学的手法を用いたコンピュータ診断法が開発されてきた。以下、これらの統計的画像解析について解説しよう。

●**脳血流の統計的画像解析** 解析を行う際には、年齢層ごとの参照データ(健康成人の画像データ)の集まりを準備する必要がある。また、アナログ情報である画像からデジタル情報である数値データを抽出する過程(解剖学的標準化、関心領域の設定などの処理)が各統計的画像解析手法の特徴を表す核となる部分であるが、いずれの手法も最終的には画像の最小基本単位ごとに以下のZスコアを算出し、その大小により脳血流の低下あるいは亢進を判断する。

$$Z \text{スコア} = \frac{\text{参照データの平均値} - \text{各症例の値}}{\text{参照データの標準偏差}}$$

例えばSPMsでは、実験計画の違いに依存せず、一般線形モデルという統一的な枠組みで、 $t$ 検定、相関係数、分散分析、共分散分析などの比較的単純な統計手法を用いた画像データの解析ツールを提供している。このために仮定される一般線形モデルは、

$$y = X\beta + \epsilon$$

という式で表されることが多い。これは、反応 $y$ (例えば、局所脳血流量)が、説明変数の線形結合と、独立で同一の正規分布に従う誤差 $\epsilon$ との和で表されるモデルである。行列 $X$ は計画行列とよばれ、実験計画に依存して決まり、パラメータ $\beta$ は最小二乗法により推定される。実験計画は、単因子実験と多因子実験に大別され、その因子には分類変数あるいは連続変数が含まれる。

最近では、伝統的/頻度論的な推測の限界を補うために、ベイズ流の推測を取り

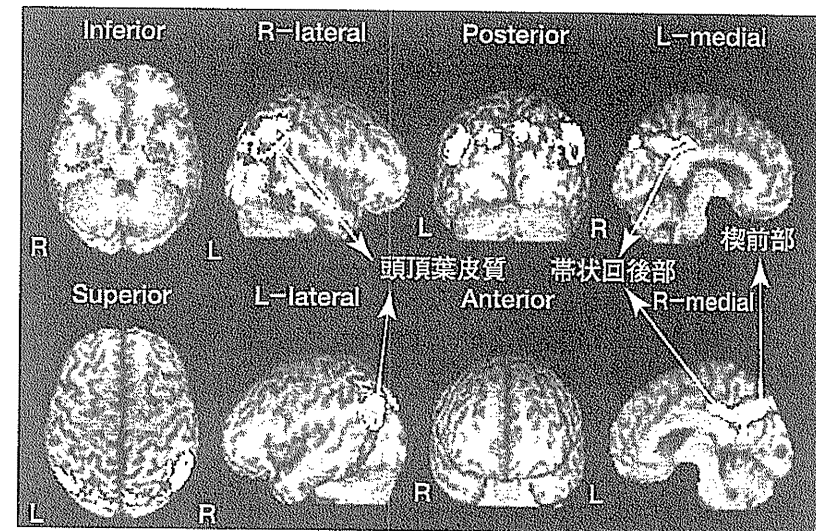


図1 アルツハイマー病の軽度認知障害の時点での脳血流 SPECT<sup>2)</sup>

入れたPPMsが提唱されている。この方法では、脳血流の活性化についての事前分布を必要とするが、活性化がある閾値を超える確率を事後分布により明示的に得ることができ、事後確率に基づく判断が可能となる。また、伝統的/頻度論的な推測における多重性の問題に対処可能であることも、このベイズ流推測法の利点と考えられている。

●**脳機能画像診断によるアルツハイマー病の発症予測** 脳血流SPECT、MRI、PETなどを組み合わせた統計的画像解析を用いて、アルツハイマー病の前駆期とされる軽度認知障害の時期に、80%以上の確率でアルツハイマー病の発症予測を行えることが示されている。そのほかにもさまざまな分野で画像処理に統計学的手法が利用されており、画像の精度が向上するにつれてその有用性は高まると思われる。

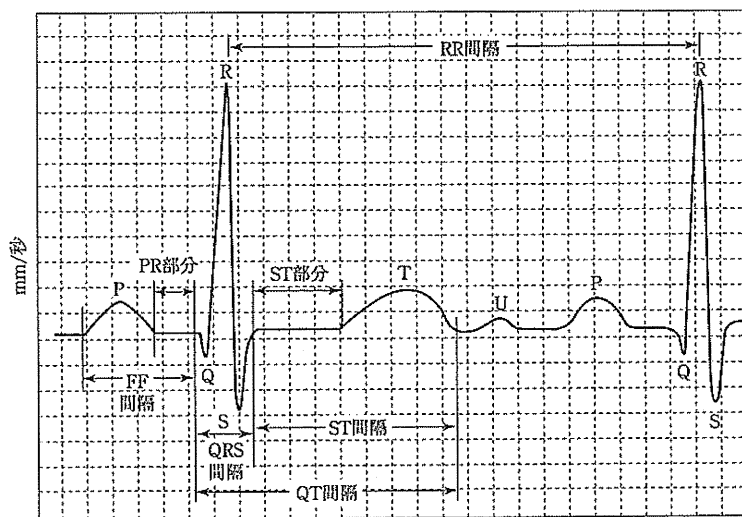
[手良向 聡]

### □参考文献

- [1] 河村誠治, 上野雄文, 2003, 脳核医学およびfMRIにおける統計的画像解析法, 日本放射線技術学会雑誌, 59, 594-603.
- [2] 松田博史, 2007, 認知症の早期発見と画像, 日本老年医学会雑誌, 44, 308-311.
- [3] Friston, K. J., 2009, Modalities, modes, and models in functional neuroimaging, *Science*, 326, 399-403.

## 心電図

心電図 (ECG) とは、心電計によって得られる心臓全体を総合した活動電流の図形記録である。図1のように、心電図の波形図はP波、PR部分、QRS波、ST部分、T波およびU波に分類される。最も大きなR波が心室の収縮を表し、2つの連続するR波の間隔をRR間隔とよぶ。1分(60秒)をRR間隔(秒)で割ったものが心拍数である。Q波の始まりからT波の終わりまでがQT間隔であり、心室の脱分極開始から再分極終了までの時間を表す。QT間隔が長くなると、トルサード・ドゥ・ポワン(TdP)とよばれる重篤な不整脈を引き起こし、突然死などのリスクが高まることが知られている。



mm/mV 1目盛り=0.04秒/0.1mV

図1 心電図波形

[福島雅典監修, 2006, 『メルクマニュアル第18版日本語版』日経BP社, p. 625]

●薬によるQT間隔の延長 QT間隔の延長は先天性あるいは薬物誘発性であることが多い。よって、新薬開発時の臨床試験においてQT延長作用を検討することが求められている。QT延長作用が0.005秒未満であればTdPを引き起こす可能性はほとんどなく、0.02秒を超えるとその可能性が高いといわれている。

●QT間隔の補正方法 QT間隔とRR間隔には正の相関がある。個体によってRR間隔は異なり、個体内でも時点によってRR間隔は異なっているため、QT間隔を評価する際にはRR間隔の影響を取り除く必要がある。その1つの対処法がRR間隔による補正である。RR間隔が1秒、すなわち心拍数が60となるように補正したQT間隔をQTc間隔(補正されたQT間隔)とよぶ。補正方法を補正対象で分類すると、

- ・集団補正法：すべての人に同じ補正式を適用する。
- ・試験別補正法：臨床試験の対象者全体に試験固有の補正式を適用する。
- ・個体別補正法：個体ごとに補正式を推定して適用する。

となる。集団補正法が適用できる本質的な条件は、「個体によらずQTとRRの関係が安定かつ一定」であるが、この条件は厳密には成り立たない可能性が高いことが知られている。また、すべての補正法について、「日、時間によらずQTとRRの関係が安定かつ一定」、および「薬の投与にかかわらずQTとRRの関係が安定かつ一定」という条件が必要である。

QT間隔とRR間隔または心拍数(HR)の関係式で分類すると、

$$QT = \alpha + \beta \times RR \quad (1)$$

$$QT = \alpha + \beta \times HR \quad (2)$$

$$\log(QT) = \alpha + \beta \times \log(RR) \quad (3)$$

となる。集団補正法として最も知られている方法は式(3)の関係式を用いたBazettのQTc間隔： $QT/RR^{1/2}$ である。そのほかにも式(1)を用いた $QT_c = QT - 0.514(1 - RR)$ 、式(2)を用いた $QT_c = QT + 1.87(HR - 60)$ 、式(3)を用いた $QT/RR^{1/3}$ などがある。

●QT延長作用の臨床的評価 薬の投与によってQTc間隔が0.005秒程度延長するかどうか、という規制当局の問いに開発者は答えなければならない。したがって、QT延長作用を評価する臨床試験を計画する際には、QTc間隔の変動要因となる個人特性(年齢、性、電解質異常、併存疾患など)、個人内(日内、日間)の変動、心電図測定の情報性、薬物の血中濃度などについて十分な検討を行い、対象、用量、投与期間、試験デザインを決定することが重要である。また、限られた対象者数で精度の高い臨床試験を行うには、上述の個体別補正法を用いてQTc間隔を求める必要があることが示唆されている。

[手良向聡]

### 参考文献

- [1] 渡橋 靖, 2008, QT延長を評価する試験デザインと統計的評価方法—背景とQT間隔の補正, 計量生物学, 29(Suppl.1), S61-S68.
- [2] 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について, 薬食審査発1023第1号(平成21年10月23日).

## 腫瘍マーカー

腫瘍マーカーとは、がんの組織から血液や尿などの中に出てくる物質で、がんの目印(マーカー)になるので、そうよばれている。CEA(がん胎児性抗原)、AFP( $\alpha$  フェトプロテイン)、PSA(前立腺特異抗原)などが代表的であるが、そのほかにも多くの物質が腫瘍マーカーとして知られている。しかし、これらの物質はがんでない正常な組織においてもつくり出されているため、これらの物質を測定しただけで、がんの診断ができるわけではない。また、これらの物質はさまざまな臓器でつくられているため、もしCEAという腫瘍マーカーの数値が高く、がんが疑われたとしても、胃がんなのか、大腸がんなのか、肺がんなのかを正確には診断できない。確定的な診断を行うためには、画像検査などのさらに精密な検査が必要となる。現在、がんのスクリーニング(早期発見)に広範囲に使われている腫瘍マーカーの1つが前立腺がんに対するPSAである。以下、PSAの例を用いて、がんの診断の統計学的評価について解説する。

●腫瘍マーカーによる前立腺がんの診断 あなたが健康診断で血液中のPSA値を測定され、医師から「PSA値が異常ではないので、前立腺がんの可能性はありません」、もしくは「PSA値が異常です。前立腺がんの可能性ががあります」と告げられた場合、その可能性はどの程度であろうか。表1は、腫瘍マーカー(PSA)による診断の確かさを調べるために行われたある研究の結果である。

表1 前立腺がんのスクリーニング検査結果

	前立腺がん(組織学的診断)	
	あり	なし
PSA値異常あり(PSA陽性)	67%(感度)	3%
PSA値異常なし(PSA陰性)	33%	97%(特異度)
計	100%	100%

この研究では、血液中のPSA値が4ng/mLを超えた場合を異常あり(陽性)と判定している。このように「陽性」と「陰性」を分ける境界の値をカットオフ値とよぶ。ここで診断の確かさを表す2つの指標が、感度と特異度である。ここで感度は、

$$\text{感度} = \frac{\text{「PSA陽性」と判定され、前立腺がんであった人の数}}{\text{前立腺がんであった人の総数}}$$

と定義される。この数字から、前立腺がんであった人のうち67%がPSA陽性を示し、残りの33%の人はPSA陰性であったことがわかる。67%という感度はそれほど高くなく、PSA検査だけでは前立腺がんを見逃すことが多いといえる。一方、特異度とは、

$$\text{特異度} = \frac{\text{「PSA陰性」と判定され、前立腺がんではなかった人の数}}{\text{前立腺がんではなかった人の総数}}$$

である。この研究での特異度は97%であり、前立腺がんではなかった人の97%がPSA陰性と判定されていた。残りの3%の人は、前立腺がんではないにもかかわらず、PSA陽性と判定されていた。97%という特異度はかなり高く、PSA検査によって前立腺がんではないことはほぼ確実に判定できる。

定義からわかるように感度と特異度はそれぞれ0~1の値をとり、両方の指標がともに1であれば、完全な診断検査ということになるが、実際には測定誤差などもあり、そのような検査は存在しない。また、感度と特異度は、一方を高くしようとするともう一方が低くなる、トレードオフの関係にある。例えば、PSA検査のカットオフ値を4ng/mLから2ng/mLに下げると、PSA陽性と判定される人数が多くなり、感度は高くなる。しかし、そうすると多くの人を陽性と判定してしまうために特異度は低くなる。したがって、先のような研究から、感度と特異度のバランスを考えてPSA値の4ng/mLというカットオフ値が決定され、その値が広く用いられている。

●腫瘍マーカーの推移による再発の予測 通常、がんの大きさと腫瘍マーカーの値には関連があり、手術でがんを切除されると腫瘍マーカーの値は低くなる。よって手術後、がんが再発していないことを確認するために定期的に腫瘍マーカー検査が行われる。がんのスクリーニングのためだけでなく、進行・再発を予測するという目的にも多くの腫瘍マーカーが利用されている。その際用いられる指標としては、倍加時間(腫瘍マーカーの値が2倍になる時間)が用いられることが多い。

[手良向聡]

### □参考文献

- [1] Kramer, B. S., et al., 1993, Prostate Cancer Screening: What we know and what we need to know, *Annals of Internal Medicine*, 119, 914-923.
- [2] ローレンス, M. ティアニー Jr. ほか編, 『カレント・メディカル診断と治療』(第43版 日本語版), 日経BP社, 1694-1696.

## 5 骨髄由来血管内皮前駆細胞

### ■ はじめに

成体の骨髄に血管内皮前駆細胞 (EPC) が存在し、この細胞群が各種増殖因子・サイトカイン・ホルモン・虚血刺激等により末梢血を介して局所に動員され、血管新生に貢献するというパラダイム (adult vasculogenesis) は、血液・循環器領域の研究者に衝撃を与えた。その後、骨髄由来の EPC が末梢血中に存在し、創傷治癒や腫瘍増殖に関与しているという研究成果が次々と発表された。本項では、血管新生の際の EPC/vasculogenesis の寄与を定量的に評価する目的で、腫瘍非関連の新生血管モデルを用いて解析したわれわれの研究成果を紹介するとともに、EPC と動脈硬化病変の関係についてレビューを行う。

### 1 成体の血管新生における vasculogenesis の寄与

#### 1) Tie2/lacZ/BMT モデルの作出<sup>1,2)</sup> (図 1)

Tie2/lacZ トランスジェニックマウスでは、lacZ 遺伝子の発現が Tie2 遺伝子プロモーターで制御されており、 $\beta$ ガラクトシダーゼの発現は血管内皮細胞系に限定されている。致死線量を照射した野生型マウスに、Tie2/lacZ トランスジェニックマウスの骨髄を移植し<sup>3)</sup>、Tie2/lacZ/BMT マウスが作出された。このマウスでは、 $\beta$ ガラクトシダーゼの発現が骨髄由来の血管内皮細胞系の細胞に限定されているため、このモデルで新生血管を解析すると、 $\beta$ -gal 陰性の血管内皮細胞は angiogenesis による血管であり、 $\beta$ -gal 陽性の血管内皮細胞は骨髄由来 EPC/vasculogenesis による血管ということになる。

#### 2) *in vivo* マトリゲルプラグアッセイを

##### 用いた、vasculogenesis の定量解析<sup>4)</sup> (図 2)

マウス細胞基底膜の可溶性成分からなるマトリゲルにヒト FGF-2 蛋白とヘパリンを混合し、上述の Tie2/lacZ/BMT マウスに皮下注射して、7日後に屠殺し、組織学的に新生血管が解析された。X-gal 染色で組織化学的に vasculogenesis を同定すると、新生血管細胞の  $5.7 \pm 1.2\%$  が骨髄由来 vasculogenesis で、抗  $\beta$ -gal 抗体と DAPI 染色による免疫蛍光法では、新生血管細胞の  $26.5 \pm 0.9\%$  が骨髄由来の血管であった。

#### 3) 角膜マイクロポケットアッセイを用いた

##### vasculogenesis の定量解析<sup>4)</sup> (図 3)

ヒト VEGF 蛋白含有ペレットを、Tie2/lacZ/BMT マウスの角膜 (無血管領域) に留置し、7日後に屠殺して、角膜新生血管が解析された。isolectin B4 と X-gal 染色により、組織化学的に同定された骨髄由来血管内皮細胞は、新生血管細胞の  $5.0 \pm 2.4\%$  であった。一方、抗  $\beta$ -gal 抗体と isolectin B4 で免疫組織化学的に定量した評価法では、骨髄由来血管内皮細胞は  $17.7 \pm 3.6\%$  だった。また、多くの EPC が Ki67 陽性であり、新生血管内で細胞分裂サイクルに入っていることも見出された。

#### 4) 考察

われわれは、確立された血管新生モデルである、*in vivo* マトリゲルプラグアッセイや角膜マイクロポケット法により、成体の新生血管内皮細胞の 5~27% が EPC 由来 vasculogenesis によるものであることを報告した<sup>4)</sup>。免疫法 (抗  $\beta$ -gal 抗体) のほうが組織化学法 (X-gal 染色) よりも高率に vasculo-

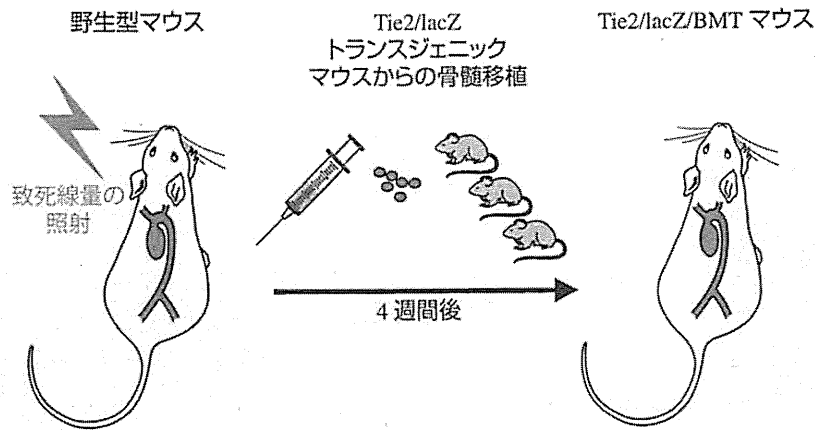


図1 Tie2/lacZ/BMT マウスの作出

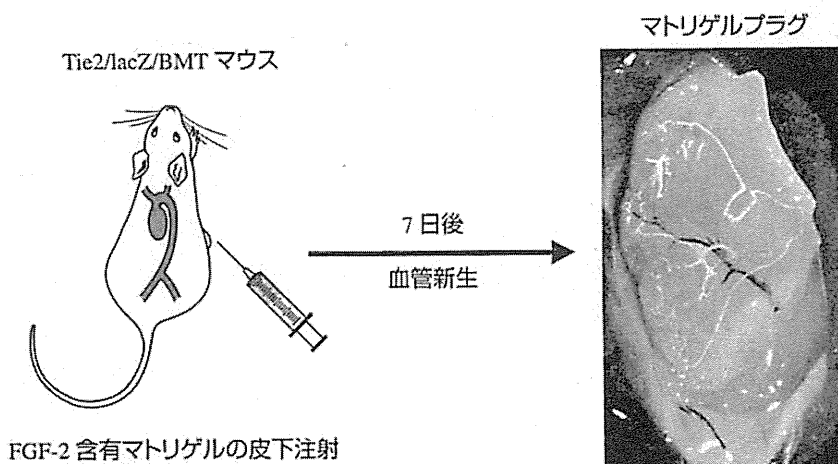


図2 新生血管モデル(1)

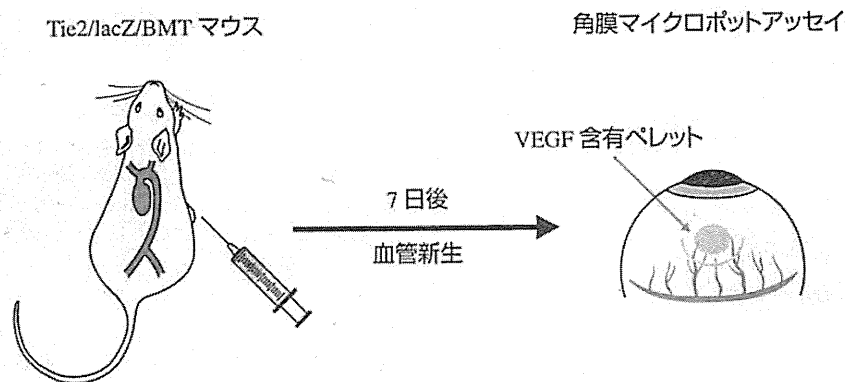


図3 新生血管モデル(2)

genesis を検出したが、この検出力の差については以前 Isner らが報告している<sup>9)</sup>。また、先行研究としてワシントン大学 Bowen-Pope のグループは sponge による肉芽組織モデル(骨髄移植をしているが血管内皮特異的なモデルではない)を用いて

8.3~11.2%の新生血管が骨髄由来であると報告しており<sup>9)</sup>、われわれの研究成果はこの結果とも比較できる。

## 2 EPCと動脈硬化

### 1) 血管新生と動脈硬化<sup>7)</sup>

従来から脈管栄養血管の動脈硬化病変への関与が議論されてきたが、1999年に Folkman らが、アポリポ蛋白 E 欠失 (apoE<sup>-/-</sup>) マウスに angiogenesis 阻害物質を全身投与すると、大動脈粥腫内膜の血管が減少し、粥腫の増大を70~85%抑制できるという研究成果を報告し<sup>8)</sup>、この論議に拍車がかかった。しかし、このデータから血管新生が粥腫の成長に必要なことは推論できても、血管新生の促進が直接動脈硬化病変を増悪させるとは結論できない。

### 2) EPCと血管リモデリング<sup>9)</sup>

ところで、EPCの動脈硬化病変への寄与については、EPCが VEGF 投与血管障害モデルの解析中に発見されたという経緯を踏まえると、たとえば血管内インターベンションに伴う血管内皮障害やリモデリングに EPC が大きな関与をしているであろうことは想像に難くない。ラット<sup>9)</sup>やマウス<sup>10)</sup>の血管障害モデルにスタチンを投与すると、EPC が骨髄から動員されて血管再内皮化が促進され、内膜肥厚/リモデリングを防止したという成績が発表されている。すなわち EPC の新たな側面として、障害された大血管の内膜修復とリモデリング予防という重要な働きが明らかになった。

### 3) EPC 投与と粥腫形成<sup>7)</sup>

EPC 投与が粥腫形成に与える影響について、Duke 大学の Taylor らは、4週齢の若齢 apoE<sup>-/-</sup>マウスの骨髄由来培養細胞を、別の apoE<sup>-/-</sup>マウスに10週間にわたり全身投与を続けると、対照群に比べて粥腫面積が40%減少することを発見した<sup>11)</sup>。興味深いことに6か月齢の壮齢 apoE<sup>-/-</sup>マウスの骨髄由来細胞を投与しても治療効果は得られなかった。彼らは、血管前駆細胞は常に血管障害を修復して血管の若返りに貢献しているが、老化とともに

にこの前駆細胞は減少し、その結果として粥状動脈硬化が進行するのではないかと提唱した。一方、テルアビブ大学の George らは apoE<sup>-/-</sup>マウスの脾臓由来培養細胞を10週齢の apoE<sup>-/-</sup>マウスに2週間おきに3回静注すると、8週後に大動脈洞の粥腫面積が34~54%増加すると報告した<sup>12)</sup>。また、INSERM の Tedgui らは、apoE<sup>-/-</sup>RAG2<sup>-/-</sup>マウスにヒト臍帯血培養 EPC を隔週で4回全身投与しても、粥腫面積は変化しなかったと述べている<sup>13)</sup>。臨床的に EPC を全身投与することは考えがたいし、現状では EPC を特定する単一のマーカーがなく、各研究室で独自の培養プロトコルや表面マーカーの組み合わせにより EPC を定義しているため<sup>14)</sup>、混乱を禁じ得ない。ただし、単核球あるいは十分に選別されていない細胞群を投与すると、動脈硬化病変を含む血管壁の複数の構成成分に分化する可能性は否定できないので、自家細胞移植による臨床試験においても、投与する細胞成分や投与数、投与方法等を十分に検討したうえで、血管と患者の長期予後を慎重に見極める必要がある。

(村山敏典)

### ◎ 文献

- 1) Takahashi T, et al. : Nat Med 5 : 434-438, 1999
- 2) Asahara T, et al. : Circ Res 85 : 221-228, 1999
- 3) Murayama T, et al. : Murine bone marrow transplantation models that enable the study of EPC recruitment. In : Augustin HG (ed), Methods in Endothelial Cell Biology. Springer-Verlag, Berlin, 179-185, 2004
- 4) Murayama T, et al. : Exp Hematol 30 : 967-972, 2002
- 5) Couffinhal T, et al. : Hum Gene Ther 8 : 929-934, 1997
- 6) Crosby JR, et al. : Circ Res 87 : 728-730, 2000
- 7) Murayama T, et al. : Handb Exp Pharm 170 : 777-783, 2005
- 8) Moulton KS, et al. : Circulation 99 : 1726-1732, 1999
- 9) Walter DH, et al. : Circulation 105 : 3017-3024, 2002
- 10) Werner N, et al. : Arterioscler Thromb Vasc Biol 22 : 1567-1572, 2002
- 11) Rauscher FM, et al. : Circulation 108 : 457-463, 2003
- 12) George J, et al. : Arterioscler Thromb Vasc Biol 25 : 2636-2641, 2005
- 13) Zoll J, et al. : Cardiovasc Res 77 : 471-480, 2008
- 14) Murayama T, et al. : Curr Opin Mol Ther 4 : 395-402, 2002

Preventive Cardiovascular Medicine

エビデンスに基づく  
循環器病予防医学

— 慢性心不全を防ぐ予防戦略とは? —

監修

日本心不全学会理事長 / 北里大学教授 和泉 徹

編集

北里大学准教授 東條美奈子

北里大学講師 猪又孝元

南山堂

## 執筆者一覧 (執筆順)

高橋重郷 国立社会保障・人口問題研究所 副所長  
三浦克之 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 教授  
上嶋健治 京都大学大学院医学研究科EBM研究センター 教授  
清原裕 九州大学大学院医学研究科環境医学分野 教授  
増田卓 北里大学医療衛生学部リハビリテーション学科 教授  
渡辺昌文 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教  
藤田英雄 東京大学医学部附属病院循環器内科健康空間情報学 特任准教授  
尾山純一 佐賀大学医学部循環器内科 助教  
野出孝一 佐賀大学医学部循環器内科 教授  
塩井哲雄 京都大学大学院医学研究科・循環器内科学 講師  
新妻晋一郎 京都大学大学院医学研究科・循環器内科学  
乙井一典 神戸労災病院総合内科 副部長  
井上信孝 神戸労災病院循環器内科 部長  
田中君枝 東京大学保健・健康推進本部健康管理室 助教  
佐田政隆 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部循環器内科学 教授  
井上晃男 獨協医科大学心臓・血管内科 教授  
山本一博 鳥取大学医学部病態情報内科 教授  
西谷美帆 順天堂大学医学部附属順天堂医院循環器内科  
代田浩之 順天堂大学医学部附属順天堂医院循環器内科 教授  
庭野慎一 北里大学医学部循環器内科学 診療教授  
勝谷友宏 勝谷医院 院長/大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学 特任准教授  
志熊淳平 東京医科大学内科学第三講座(糖尿病・代謝・内分泌内科) 助教  
小田原雅人 東京医科大学内科学第三講座(糖尿病・代謝・内分泌内科) 主任教授  
倉林正彦 群馬大学大学院医学系研究科臓器病態内科学 教授  
山本幸宏 やまもと内科クリニック 院長  
林哲範 北里大学医学部内分泌代謝内科学 助教  
七里眞義 北里大学医学部内分泌代謝内科学 教授  
出牛三千代 東京医科歯科大学大学院先進倫理医科学分野  
吉田雅幸 東京医科歯科大学大学院先進倫理医科学分野 教授  
東條美奈子 北里大学医療衛生学部リハビリテーション学科理学療法学専攻 准教授  
東條大輝 北里大学医学部循環器内科学 講師  
笠木聡 東京医科大学内科学第一講座(呼吸器内科) 講師

飯田真美 岐阜県総合医療センター内科・循環器内科 内科部長  
小野浩司 岐阜県総合医療センター循環器内科 医長  
谷山佳弘 近畿大学医学部腎臓内科 講師  
佐田誠 国立循環器病研究センター呼吸器・感染症制御部 医長  
南学 京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部 助教  
絹川弘一郎 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師  
原正彦 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学  
坂田泰彦 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 外来医長  
安斉俊久 国立循環器病研究センター心臓血管内科部門 部長  
猪又孝元 北里大学医学部循環器内科学 講師  
井手友美 九州大学病院循環器内科 講師  
庭野裕恵 北里大学医学部循環器内科学 診療講師  
後藤葉一 国立循環器病研究センター(循環器リハビリテーション部・心臓血管内科) 部長  
神谷健太郎 北里大学病院心臓リハビリテーション室  
松永篤彦 北里大学医療衛生学部リハビリテーション学科理学療法学専攻 教授  
宮田昌明 鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学 講師  
鄭忠和 鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学 教授  
樗木晶子 九州大学大学院医学研究科保健学部門 教授  
樗木浩朗 保健医療経営大学 教授  
町田陽二 北里大学医学部循環器内科学 講師  
佐藤敏彦 北里大学医学部附属臨床研究センター 教授  
田城孝雄 順天堂大学スポーツ健康科学部健康学科 教授  
山科章 東京医科大学循環器内科 主任教授  
水嶋春朔 横浜市立大学大学院医学研究科疫学・公衆衛生学部門 教授  
眞茅みゆき 北海道大学大学院医学研究科循環器病態内科学  
青山直善 北里大学医学部循環器内科学 診療准教授  
佐藤幸人 兵庫県立尼崎病院循環器内科 部長



参考文献

- 1) Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, et al. : COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality : Kaiser Permanente Medical Care Program. Chest. 128 : 2068-2075, 2005.
- 2) Le Jemtel TH, Padleletti M, Jelic S : Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 49 : 171-180, 2007.
- 3) Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. : Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann Epidemiol. 16 : 63-70, 2006.
- 4) Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, et al. : A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. Chest. 136 : 376-380, 2009.
- 5) Sin DD, Wu L, Man SF : The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality : a population-based study and a systematic review of the literature. Chest. 127 : 1952-1959, 2005.
- 6) Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, et al. : Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. Am J Respir Crit Care Med. 179 : 35-40, 2009.
- 7) Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. : Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. N Engl J Med. 362 : 217-227, 2010.
- 8) Coulson JM, Rudd JH, Duckers JM, et al. : Excessive aortic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease : an 18F-FDG PET pilot study. J Nucl Med. 51 : 1357-1360, 2010.
- 9) Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. : A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 359 : 1543-1554, 2008.
- 10) Kato M, Komamura K, Kitakaze M : Tiotropium, a novel muscarinic M3 receptor antagonist, improved symptoms of chronic obstructive pulmonary disease complicated by chronic heart failure. Circ J. 70 : 1658-1660, 2006.
- 11) Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease : Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2010. Available at www.goldcopd.com
- 12) Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. : TORCH Investigators. Cardiovascular events in patients with COPD : TORCH study results. Thorax. 65 : 719-725, 2010.
- 13) Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA : Effect of  $\beta$ -blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med. 339 : 489-497, 1998.
- 14) Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE : Cardioselective  $\beta$ -blockers in patients with reactive airway disease : a meta-analysis. Ann Intern Med. 137 : 715-725, 2002.
- 15) Mancini GB, Elminan M, Zhang B, et al. : Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Coll Cardiol. 47 : 2554-2560, 2006.

17

がん治療

Key Word

がん, 化学療法, 分子標的薬, 心毒性, 血栓塞栓症

I がん化学療法に伴う心血管合併症

1. がん化学療法の進歩と心血管合併症

現在日本人の死亡原因の第1位を占めるのは「がん(悪性腫瘍)」であり、国民病ともいえるがんの撲滅は、わが国の国民衛生上喫緊の課題である。

一方、化学療法をはじめとした近年のがん治療の進歩はめざましく、著しい生命予後の改善をもたらしている。がん領域における基礎研究の長足の進歩は「分子標的治療」という一大カテゴリーを生み出し、従来化学療法の対象とされなかった再発・進行がんにも一定の効果が証明され、新規抗がん薬(分子標的薬)の開発が世界中で進められている。

がん化学療法と循環器領域とのかかわりに目を転じると、古くからアントラサイクリン系抗がん薬の心毒性が有名であり、これらの使用においては、累積投与量の確認と心機能評価が必須とされている。しかしながら、このような「古典的な」抗がん薬のみならず、最近の分子標的薬には心毒性や心血管系に副作用のあるものが多く認められる<sup>1)</sup>。これら心血管合併症は時として致死的であり、心血管系副作用の発生によって患者の生命予後やQOLの低下をもたらす例を臨床現場では少なからず経験する。

本項では、分子標的薬を含めた抗がん薬の代表的な心血管合併症を概説する(表1, 2)。急性・亜急性の合併症はもちろん、遅発性(晩発性)の心機能障害が起り得ることも重要な留意事項である。

2. 各種抗がん薬による心血管合併症

1) アントラサイクリン系 anthracyclines

抗腫瘍性抗生物質であるアントラサイクリン系抗がん薬は、悪性リンパ腫や急性白血病、肺がん、消化器がん、乳がんなど、幅広い悪性腫瘍に対して適応があり、複数の薬剤との併用で使用されることが多い。殺細胞効果は細胞周期非依存的、濃度依存的であり、核内DNAに直接結合し、DNAポリメラーゼおよびRNAポリメラーゼの阻害、トポイン

表1 殺細胞性抗がん薬による心血管系副作用

薬剤名	作用機序[分類]	主な心血管系副作用
ドキソルビシン(アドリアシン <sup>®</sup> 、ドキソルビシン塩酸塩 <sup>®</sup> 、ドキシル <sup>®</sup> ) ダウノルビシン(ダウノマイシン <sup>®</sup> ) イダルビシン(イダマイシン <sup>®</sup> ) アクリルビシン(アクリルシノン <sup>®</sup> )	トポイソメラーゼII阻害 [アントラサイクリン系抗生物質]	心電図異常、心機能低下、心不全
パクリタキセル(タキソール <sup>®</sup> 、アブラキサ <sup>®</sup> )	微小管阻害 [タキサン]	心機能低下、心不全、徐脈、房室ブロック、心筋虚血
ピンクリスチン(オンコピン <sup>®</sup> ) ピンプラスチン(エクザール <sup>®</sup> ) ピンデシン(フィルデシン <sup>®</sup> ) ビノレルピン(ナベルピン <sup>®</sup> )	微小管阻害 [植物アルカロイド]	心筋虚血
フルオロウラシル 5-FU(5-FU <sup>®</sup> )	[ピリミジン代謝拮抗薬]	心筋虚血(心筋梗塞、狭心症)
シクロホスファミド(エンドキサン <sup>®</sup> )	[アルキル化薬]	急性心膜炎、出血性心筋炎、心不全
シスプラチン(ランダ <sup>®</sup> 、プリプラチン <sup>®</sup> 、アイエーコール <sup>®</sup> )	[白金製剤]	心不全、不整脈
テセロイキン(イムネース <sup>®</sup> )	組換え型インターロイキン-2、T細胞・NK細胞活性化	血圧低下、浮腫、肺水腫
三酸化ヒ素(トリセノックス <sup>®</sup> )	不明(アポトーシス誘導など)	QT延長、房室ブロック

表2 分子標的薬による心血管系副作用

薬剤名	分子標的	主な心血管系副作用
トラスツズマブ(ハーセプチン <sup>®</sup> )	HER2(抗体)	心機能低下、心不全、infusion reaction
セツキシマブ(アービタックス <sup>®</sup> )	EGFR(抗体)	動静脈血栓症、心不全、infusion reaction
リツキシマブ(リツキサ <sup>®</sup> )	CD20(抗体)	infusion reaction
ベシツズマブ(アバスタ <sup>®</sup> )	VEGF-A(抗体)	高血圧、動静脈血栓症、消化管穿孔、出血
スニチニブ(スーテント <sup>®</sup> )	PDGFR, VEGFR(1~3), KIT, FLT3, CSF-1R, RET	高血圧、心機能低下
ソラフェニブ(ネクサバル <sup>®</sup> )	Raf, VEGFR(2/3), PDGFR-β	高血圧
ラパチニブ(タイケルブ <sup>®</sup> )	EGFR, HER2	心機能低下、QT延長
ゲフィチニブ(イレッサ <sup>®</sup> )	EGFR	—
エルロチニブ(タルセバ <sup>®</sup> )	EGFR	—
イマチニブ(グリベック <sup>®</sup> )	BCR/ABL, KIT, PDGFR	心機能低下、心不全
ダサチニブ(スプリセル <sup>®</sup> )	BCR/ABL, KIT, PDGFR	QT延長
ニロチニブ(タシグナ <sup>®</sup> )	BCR/ABL, KIT, PDGFR	QT延長

HER: ヒト上皮増殖因子受容体, EGFR: 上皮増殖因子受容体(=HER1), VEGF: 血管内皮増殖因子, PDGFR: 血小板由来増殖因子受容体, VEGFR: 血管内皮増殖因子受容体, KIT: 幹細胞因子受容体, FLT3: fms様チロシンキナーゼ3, CSF-1R: コロニー刺激因子-1受容体, RET: グリア細胞由来神経栄養因子受容体

メラゼII阻害作用のほか、フリーラジカルを生成しDNAの切断やミトコンドリアの障害をもたらす。

ドキソルビシン doxorubicin(アドリアシン<sup>®</sup>など)による心毒性は古くから知られており、累積投与量550 mg/m<sup>2</sup>で投与中止が推奨されている<sup>2)</sup>。高齢者、女性、高血圧、タキサン taxansやトラスツズマブ trastuzumabなどとの併用、心疾患や縦隔照射の既往のある患者では心筋障害が増強する可能性がある。累積投与量が200 mg/m<sup>2</sup>を超えた頃から、無症候性でも心筋障害(拡張障害)が発生するといわれている。ダウノルビシン daunorubicin(ダウノマイシン<sup>®</sup>)など、ほかのアントラサイクリン系抗がん薬も同様の心毒性を有する。

晩発性の心筋障害は、アントラサイクリン系薬剤投与終了後、数年から数十年後に発生する。発生頻度は18~65%と報告によりさまざまだが<sup>3) 4)</sup>、小児がんや若年期にがん治療を受けた患者のフォローアップが進む中、今後重要な臨床的課題となることが予想される。心機能低下のほか、致死的不整脈や突然死も報告されている。

ドキソルビシンによる心毒性は、心筋内で産生されるフリーラジカルが原因とされ、アメリカでは転移性乳がん患者でドキソルビシンの累積投与量300 mg/m<sup>2</sup>を超える患者に対して、ラジカルスカベンジャーである dexrazoxane の使用が認可されているが、現時点でわが国では未承認である。

ドキソルビシンによる心毒性を軽減するため、エピルビシン epirubicin(ファルモルビシン<sup>®</sup>)が開発され臨床現場で頻用されている。ドキソルビシンを脂質二重膜で封入したりボソーム製剤(ドキシル<sup>®</sup>)も、腫瘍内の滞留時間や濃度を高めて有効性を向上させる一方で、血中の遊離ドキソルビシン濃度を抑え心毒性などの副作用を軽減することを目的として開発され、臨床応用が進んでいる。

2) タキサン taxans

微小管の構成蛋白であるチューブリンの重合を安定化し、不安定な異常微小管束を形成させてがん細胞の分裂を阻害する。パクリタキセル paclitaxel(タキソール<sup>®</sup>、アブラキサ<sup>®</sup>)、ドセタキセル docetaxel(タキソテール<sup>®</sup>)があり、乳がん、非小細胞肺癌、胃がん、卵巣がん、子宮体がんなどに適応がある。パクリタキセルは薬剤溶出性ステントにも使用されている。

パクリタキセルによる洞性徐脈は高頻度(30%)だが、ほとんどが無症候性である。まれに失神を伴う房室ブロックや心筋虚血の報告がある。パクリタキセルは血中の遊離ドキソルビシン濃度を上昇させ、有害な中間代謝物(doxorubicinol)の産生を促進することから、アントラサイクリン系薬剤による心毒性を増強させる可能性がある。

このほか、CYP3A4が代謝に関与するため、スタチン類やカルシウム拮抗薬(ジルチアゼム、ニフェジピン、ベラパミルなど)、アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬との併用時には、代謝が抑制されパクリタキセルの血中濃度が上昇する。ドセタキセルは、パクリタキセルと比較し、過敏反応や心血管合併症の頻度は少ないとされる。

ビンカルカロイド vincristine, vinblastine, vindesine, vinorelbine も微小管に作用す

るが、タキサンと異なりチューブリンに結合して微小管重合を阻害する。投与により心筋虚血が誘導されることがある。

### 3) ピリミジン拮抗薬 fluoropyrimide

フルオロウラシル 5-fluorouracil(5-FU)はプロドラッグであり、ピリミジン代謝経路で同化代謝を受け、DNA合成を阻害し細胞死に至らしめる。結腸・直腸がんや食道がんなどが、5-FUが標準治療に組み入れられた代表的疾患である。

心電図変化を伴う心筋虚血が重篤な心血管系副作用として知られており、狭心症発作や急性心筋梗塞を起こすことがある。海外では、高用量持続点滴によって7.6%の患者に急性冠症候群が発生したとの報告がある<sup>9)</sup>。内皮細胞障害による冠動脈スパズムが発症原因とされている。このほか、急性心不全や不整脈などの副作用も報告されており、心疾患の既往を有する患者については投与に際して注意が必要である。

カペシタピン capecitabine(ゼローグ<sup>®</sup>)は経口使用可能な5-FU誘導体であるが、心血管系副作用は5-FUより少ないとされる。

### 4) シクロホスファミド cyclophosphamide

アルキル化薬に属するシクロホスファミド(エンドキサン<sup>®</sup>)は、悪性リンパ腫や白血病など造血系悪性腫瘍、乳がん、消化器がんなど固形腫瘍、悪性黒色腫などの治療に幅広く適応される。造血幹細胞移植の前処置やステロイド不応性の自己免疫疾患にも使用される。グアニン、アデニン残基をアルキル化しDNA鎖間を架橋することによりDNA複製を阻害し、用量依存的に殺細胞効果をもたらす。

副作用としては出血性膀胱炎が有名であり、心血管系合併症は比較的少ないとされるが、海外ではプリン拮抗薬であるペントスタチンpentostatinとの併用で心毒性による死亡例の報告がある。

### 5) シスプラチン cisplatin

シスプラチン(ランダ<sup>®</sup>、プリプラチン<sup>®</sup>、アイエーコール<sup>®</sup>など)は第一世代の白金製剤で、多種多様な固形がん治療の中心的薬剤として使用される。殺細胞効果は用量依存的で、白金によりDNA鎖内架橋が形成され、そこに核蛋白が結合しアポトーシスが誘導されると考えられているが、詳細は明らかではない。

代表的なシスプラチンの副作用は尿細管障害による不可逆性の腎毒性であり、これを予防するため投与前後に大量の補液を必要とする。したがって、心疾患の既往や高血圧患者などでは心不全の発症に特に注意が必要である。補液や強制利尿による、低カリウム、低マグネシウム血症など電解質異常による心室性不整脈の発生にも留意すべきである。

### 6) トラスツズマブ trastuzumab

HER2/neu/ErbB2は、ヒト上皮増殖因子受容体(EGFR)ファミリーに属する膜貫通型チロシンキナーゼ受容体である。乳がん患者の20~30%にHER2蛋白の過剰発現が認められ、予後不良因子として知られる。トラスツズマブ(ハーセプチン<sup>®</sup>)はHER2に対するヒト化モノクローナル抗体で、HER2陽性乳がんに顕著な効果を発揮する。HER2に対する特異的リガンドは知られていないが、過剰発現するとほかのヒトEGFR受容体(HER1/

EGFR, HER3, HER4)とヘテロダイマーを形成し、細胞増殖シグナルを伝達する。トラスツズマブはこのヘテロダイマー形成と下流シグナルを阻害する。細胞表面へのトラスツズマブの結合による抗体依存性細胞障害反応(ADCC)の誘導も、作用機序として重要であると考えられている。

心毒性はトラスツズマブの代表的な副作用の一つである。HER2陽性乳がんに対するトラスツズマブ単独療法では7%に心不全が報告されているが、その発症率はドキシソルピシンとの併用で27%、パクリタキセルとの併用では13%に上昇する<sup>10)</sup>。詳細なメカニズムは不明であるが、HER2シグナルは胎生期の心形成や、発生後の障害心筋の修復に重要であることが遺伝子改変動物を用いた実験で明らかにされている。アントラサイクリン系薬剤の併用や治療歴のほかに、投与前の左室駆出率 left ventricular ejection fraction(LVEF)低下、心疾患の既往、高齢者、縦隔照射の既往などが、トラスツズマブによる心機能障害発症の危険因子である。生活習慣病や肥満、喫煙も心毒性のリスクを高めるとされる。ただし、トラスツズマブによる心機能低下は大半が可逆性で、トラスツズマブの再投与時に心毒性が再発する頻度も多くないとされる。

### 7) セツキシマブ cetuximab

セツキシマブ(アービタックス<sup>®</sup>)は、ヒトEGFR/HER1に対するヒト・マウスキメラ型モノクローナル抗体であり、進行・再発の結腸・直腸がんに適応がある。高頻度に現れる副作用はご瘡癩発疹であり、このほか初回投与時のアナフィラキシー様反応 infusion reactionも重要である。深部静脈血栓症や肺動脈血栓症、心筋梗塞や心不全の報告がある。

### 8) ラパチニブ lapatinib

ラパチニブ(タイケルブ<sup>®</sup>)は経口投与可能な小分子チロシンキナーゼ阻害薬であり、EGFRとHER2を阻害する。トラスツズマブ耐性のHER2陽性乳がんにも有効である。一部にラパチニブによる心不全発症の報告があり、特にアントラサイクリン系薬剤やトラスツズマブ投与歴を有する患者では注意が必要である。QT延長の報告もある。CYP3A4が代謝に関与するため、グレープフルーツジュース、スタチン類やカルシウム拮抗薬との併用の際は注意を要す。

### 9) ベバシツマブ bevacizumab

腫瘍径が2 mmを超えると腫瘍増殖のために血管新生が必要とされる。がん細胞は血管新生因子を分泌し、腫瘍血管新生の阻害がさまざまながんの縮小に効果的であることから、血管新生因子およびその下流シグナルは有望な分子標的と考えられている。血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor(VEGF)ファミリーは最も重要な血管新生因子であり、VEGFに対する抗体薬、VEGF受容体(VEGFR)に対する小分子チロシンキナーゼ阻害薬の2種類が、血管新生阻害薬として存在する。

ベバシツマブ(アバスタチン<sup>®</sup>)はVEGF-Aに対するヒト化モノクローナル抗体で、進行・再発の結腸・直腸がんや非小細胞肺癌に適応があり、乳がん、腎がんにおいてもその効果が実証されている。

高血圧は、血管新生阻害薬に共通の頻度の高い副作用である。ベバシツマブのわが国の

特定使用成績調査において、発生頻度は12.97%であった。まれではあるが高血圧性脳症や高血圧クリーゼなど重篤なものも認められる。

血栓塞栓症は、ペバシマブに特徴的で重篤な副作用である。心筋梗塞や脳卒中など動脈血栓塞栓症、および深部静脈血栓症、肺動脈血栓症など静脈血栓塞栓症がともに発生し得る。発症頻度は約3.8%とされるが、高齢者(65歳以上)や動脈血栓塞栓症の既往ではそのリスクが上昇することが知られている<sup>7)</sup>。このほか、出血や消化管穿孔、蛋白尿、創傷治癒遅延なども特徴的な副作用として知られている。

#### 10) スニチニブ sunitinib

スニチニブ(スーテント<sup>®</sup>)は、経口の低分子多標的キナーゼ阻害薬 multiple kinase inhibitor(MKI)で、血管新生阻害薬に属する。イマチニブ抵抗性消化管間質性腫瘍(GIST)や、再発・転移の腎がんに適応がある。

高血圧が約半数に生ずる。また、スニチニブ投与患者の28%にLVEFの有意な低下を認めたとの報告がある<sup>8)</sup>。冠動脈疾患の既往、投与前の心機能低下、アントラサイクリン系薬剤の投与歴などが心毒性発生の危険因子とされる。したがって、このような背景を有する患者については、慎重な心機能モニタリングが必要である。

#### 11) ソラフェニブ sorafenib

ソラフェニブ(ネクサバル<sup>®</sup>)は、RafキナーゼのほかVEGF受容体、PDGF platelet-derived growth factor 受容体キナーゼ活性を阻害する血管新生阻害薬(低分子MKI)である。再発・転移の腎がん、進行性肝がんに適応がある。約30%に手足症候群がみられる。高血圧の頻度も高いが、心毒性はスニチニブより低頻度で可逆的とされる。CYP3A4で代謝される。ワルファリン投与に際して出血のリスクを高める可能性がある。

#### 12) イマチニブ imatinib

イマチニブ(グリベック<sup>®</sup>)はBCR/ABL融合蛋白のチロシンキナーゼ・ドメインに結合し、これを阻害する。慢性骨髄性白血病、GISTなどに画期的な有効性を示す。一方で、イマチニブ投与によるうっ血性心不全発症リスクの増加が報告されている。非心原性であるが、イマチニブによる眼瞼周囲や下肢浮腫は特に高齢者で頻度が高い。CYP3A4が代謝に関与するため、薬物相互作用に注意が必要である。CYP2C9に対して阻害作用を有しワルファリン代謝を阻害する可能性があるため、抗凝固療法中の患者ではプロトロンビン時間延長、INR上昇に留意する必要がある。

#### 13) ゲフィチニブ gefitinib

ゲフィチニブ(イレッサ<sup>®</sup>)やエルロチニブ erlotinib(タルセバ<sup>®</sup>)はEGFRチロシンキナーゼを選択的に阻害し、特にEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺がん優れた臨床効果を示す。ともにCYP3A4が代謝に関与するため他剤との薬剤相互作用が問題になるが、心毒性については明らかな報告はない。ワルファリン投与に際してINR上昇に留意する必要がある。

#### 14) リツキシマブ rituximab

リツキシマブ(リツキサン<sup>®</sup>)は、Bリンパ球表面抗原の一つCD20に対するキメラ型モ

ノクローナル抗体である。非ホジキンB細胞リンパ腫に優れた臨床効果を示し、シクロホスファミド/ドキシソルピシン/ビンクリスチン/プレドニゾンにリツキシマブを加えたレジメン(R-CHOP療法)が標準治療として用いられている。代表的な副作用は初回投与時のアナフィラキシー様反応であり、多くは軽度であるが、重症例では血圧低下や血管浮腫、頻脈、気管支けいれんなどを生じ得る。リツキサンとドキシソルピシン併用に関しては、少なくとも急性、亜急性期のアントラサイクリン系薬剤の心毒性を増強したという報告はない。

## II がん治療中に注意すべきそのほかの点

### 1. 血栓塞栓症

ペバシマブなどの副作用のほかに、組織因子の産生・放出などを通じて、がんの存在自体が血栓形成性を高める。実際、消化器系や骨盤内悪性腫瘍に起因する深部静脈血栓症(DVT)は日常診療においてよく経験される。DVTに続発する、肺動脈血栓症や奇異性脳塞栓症(卵円孔開存に伴う)は、患者の生命予後に直結する合併症であり予防が重要である。

全身的な血栓形成性の亢進はしばしば播種性血管内凝固 disseminated intravascular coagulation(DIC)を誘発し、これもがん患者の生命予後を規定する重篤な合併症の一つである。化学療法など治療後に壊死した腫瘍組織が流血中に移行し、これがDIC発症の引き金になることもある。

### 2. 放射線治療

定位放射線照射法などの進歩によって放射線療法後の収縮性心外膜炎の発症頻度は低下しているが、心臓線維化によって晩発性に起こる障害であり、重症の場合は心臓開窓術が必要となる。

縦隔照射後の心筋拡張障害は、放射線による心筋線維化が原因とされ、多くは無症候性であるが、心不全の発症リスクを高め、将来的な心機能低下につながる可能性がある。心毒性を有する抗がん薬を投与中の患者、高齢者、高血圧症患者などでは注意を要する。

## III 心血管合併症の予防と治療

### 1. がん患者の心血管モニタリングとフォローアップ

血液生化学検査では、心筋トロポニンTや脳性ナトリウム利尿ペプチド B-type natriuretic peptide(BNP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)などが、心筋障害の有無および重症度を、経時的にかつ定量的に評価し得ることから有用性が高い。

心エコー検査は簡便で侵襲も少なく、がん治療開始前の心機能評価、ならびに治療開始後のフォローアップにも有効で、必須の検査項目といえる。ドブラ法による拡張能評価は、しばしば無症候性・潜在性の心機能障害の評価に有用である。心機能の指標として左室駆出率や左室内径短縮率 fractional shortening (FS) が多用されるが、非侵襲的でより正確なLVEFの判定には、心プールシンチグラフィや心臓MRIを用いる。

12誘導心電図も基本的な心血管系モニタリング検査である。抗がん薬、特に分子標的薬には再分極過程に影響を与えるものが多く、これによるQT間隔の延長は、torsades de pointsなど致死的な不整脈をしばしば誘発する。ST-T変化、四肢誘導低電位なども、それぞれ心筋虚血や心嚢水貯留の発見に有用である。

下腿浮腫は、しばしば深部静脈血栓症やリンパ管浮腫に起因する。下肢血管(静脈)エコー検査によるこれらの鑑別が重要である。

心筋生検は侵襲が大きく、化学療法による心毒性の診断に際して、現在ではルーチンの検査としては実施されない。

## 2. 心血管合併症の治療と予防

がん化学療法中の心血管合併症に際しては、重篤な副作用であれば化学療法自体の中止または変更が必要となる。化学療法の継続の可否については、それぞれの患者の予後やQOLを考慮し総合的に判断されるべきである。

うっ血性心不全や高血圧など、個々の心血管合併症に対する治療については基本的に一般的な治療法と変わるところはない。すなわち、心不全の急性期には利尿薬やカテコラミン類などが使われる。アントラサイクリン系薬剤などによる心機能低下に対しては、ACE阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)、β遮断薬が用いられ、有効な成績が示されている。海外ではトラスツズマブによる乳がん治療に際して、LVEF<50%に低下した場合にはACE阻害薬投与が推奨されている<sup>9)</sup>。

レニン-アンジオテンシン系の亢進は、分子標的薬など抗がん薬による内皮機能障害と高血圧の発症に重要である。したがって、血管新生阻害薬による血圧上昇に対してACE阻害薬やARBは有効であると考えられる。

血栓塞栓症についてはヘパリン、ワルファリンによる抗凝固療法を導入する。肺動脈塞栓症を伴う、あるいは巨大な静脈血栓を有する症例では、下大静脈フィルターの留置を考慮する。明らかな血栓塞栓症のないがん患者に対して、予防的に抗凝固療法または抗血小板療法を開始すべきか否かについては見解の一致を認めていないが、今後明らかにすべき課題である。

高齢化が進む現在、がんと心血管疾患を同時に有する患者も多い。加えて、がん化学療法に特有の心血管病の存在は、がん診療と循環器診療を、従来のように独立した枠組みで実施することを困難にしている。

たとえば、心血管疾患の既往を有する患者には、より高頻度に抗がん薬による心血管系

副作用が発生する。またがんによる易血栓形成性は、肺動脈塞栓症など重篤な血栓塞栓症のリスクを高め、患者の生命予後に直結する問題である。特筆すべき点は、がん治療後の晩発性の心血管イベント発生である。アメリカでのコホート研究によれば、小児期にがん治療を受け治癒した患者の成人期の心不全発症率は、同胞対照の約15倍、冠動脈疾患は約10倍、脳卒中も約9倍に上るとい<sup>10)</sup>。まさに、がん(がん治療)の既往が、脳心血管病の重大な危険因子となることが示唆されており、がんが治癒した後も長期的なフォローアップが必要である。

化学療法に代表される、がん治療による心血管合併症の予防には、腫瘍専門医と循環器専門医の長期にわたる密接な連携が不可欠であり、わが国においても、がん診療に関して循環器専門医を組み入れた横断的な取り組みを整備していく必要がある。さまざまな新規分子標的薬の開発や臨床応用が進む中、がん化学療法に伴う心血管合併症は今後さらに増加することが予想される。循環器専門医が、がん治療歴を有する、あるいはがん治療中の患者を診療する機会はますます増加していくであろう。

(南 学)

## 参考文献

- 1) Minami M, Matsumoto S, Horiechi H : Cardiovascular side-effects of modern cancer therapy. *Circ J*. 74 : 1779-1786, 2010.
- 2) Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. : Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 91 : 710-717, 1979.
- 3) Lipshultz SE, Colan, S.D, Gelber R.D, et al. : Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*. 324 : 808-815, 1991.
- 4) Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, et al. : Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*. 266 : 1672-1677, 1991.
- 5) de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, et al. : Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil : a prospective clinical study. *J Clin Oncol*. 10 : 1795-1801, 1992.
- 6) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. : Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 344 : 783-792, 2001.
- 7) Vaklavas C, Lenihan D, Kurzrock R, et al. : Anti-vascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity : what are the important clinical markers to target? *Oncologist*. 15 : 130-141, 2010.
- 8) Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. : Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 370 : 2011-2019, 2007.
- 9) Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, et al. : Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer : updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer*. 100 : 684-692, 2009.
- 10) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. : Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 355 : 1572-1582, 2006.

## Original Article

## Risk Stratification Based on Metabolic Syndrome as well as Non-Metabolic Risk Factors in the Assessment of Carotid Atherosclerosis

Hiroyuki Noda<sup>1</sup>, Hiroyasu Iso<sup>1</sup>, Shizuya Yamashita<sup>2</sup>, Hikaru Ueno<sup>3</sup>, Masayuki Yokode<sup>4</sup>, Nobuhiro Yamada<sup>5</sup>, and Yasuyoshi Ouchi<sup>6</sup> for Defining Vascular Disease (DVD) Research Group

<sup>1</sup>Public Health, Department of Social and Environmental Medicine, Osaka University, Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University, Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

<sup>3</sup>Department of Biochemistry and Molecular Pathophysiology, University of Occupational and Environmental Health, Japan, School of Medicine, Fukuoka, Japan

<sup>4</sup>Department of Clinical Innovative Medicine, Translational Research Center, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

<sup>6</sup>Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

**Aim:** We aimed to develop a new approach to risk stratification using metabolic syndrome as well as traditional non-metabolic risk factors, and to examine its validity in carotid atherosclerosis.

**Methods:** A total of 1,189 men and women aged 21-93 years old were stratified according to the absence or presence of metabolic syndrome defined by Japanese criteria, non-metabolic risk factors, and a past history of coronary heart disease. The risk stratification was as follows: (S-1) persons without a past history, non-metabolic risk factors and metabolic syndrome, (S-2a) those with metabolic syndrome only, (S-2b) those with non-metabolic risk factors only, (S-3) those with non-metabolic risk factors and metabolic syndrome but no past history, and (S-4) those with a past history. Carotid atherosclerosis was defined as maximum intima-media thickness  $\geq 1.1$  mm of the far wall of the common carotid artery.

**Results:** Compared with individuals without these three risk components (S-1), the odds ratio was 7.2 (2.8-18.6) for a past history (S-4), 4.3 (1.7-10.9) for non-metabolic risk factors plus metabolic syndrome but no past history (S-3), 2.6 (1.1-6.4) for non-metabolic risk factors only (S-2b) and 0.5 (0.0-5.7) for metabolic syndrome only (S-2a). Net reclassification improvement from metabolic syndrome only (presence versus absence) to our risk stratification ( $\geq S-3$  versus  $< S-3$ ) was 16.4% ( $p < 0.0001$ ), suggesting that our risk stratification improved the classification of atherosclerosis in comparison to metabolic syndrome only.

**Conclusion:** Risk stratification based on traditional non-metabolic risk factors plus metabolic syndrome rather than metabolic syndrome only appears to be more useful for the clinical assessment of atherosclerosis, and probably in the prevention and control of atherosclerotic disease.

*J Atheroscler Thromb, 2011; 18:504-512.*

**Key words;** Metabolic syndrome, Risk factor, Carotid atherosclerosis, Risk stratification

### Introduction

Metabolic syndrome, which has become a major

Address for correspondence: Hiroyasu Iso, Public Health, Department of Social and Environmental Medicine, Osaka University, Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871 Japan

E-mail: iso@pbhel.med.osaka-u.ac.jp

Received: October 7, 2010

Accepted for publication: January 7, 2011

worldwide disease management target<sup>1-8)</sup>, is a constellation of cardiovascular risk factors associated with an increased risk of cardiovascular disease<sup>9-15)</sup>, and the Japanese government started a nationwide screening and intervention strategy for metabolic syndrome since April 2008<sup>16)</sup>. However, recent epidemiological studies have shown that the emphasis on metabolic syndrome may dismiss some high-risk individuals, especially in the non-obese population<sup>14, 15, 17)</sup>. Therefore, we need further classification of the population

with and without metabolic syndrome to reduce misclassified high-risk patients in general clinical practice.

The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Final Report<sup>3)</sup> concludes that individuals with a past history of cardiovascular disease have a substantially higher risk of coronary heart disease than those without, and that current smoking, older age, and a family history of cardiovascular disease are independent risk factors for coronary heart disease. Because these risk factors are easy to identify in general clinical practice, reclassification using this information as well as metabolic syndrome may be more useful for the clinical assessment of atherosclerosis.

For identification in clinical practice of groups at high risk of atherosclerotic disease, we attempted to develop a new method of risk stratification based on the combination of metabolic syndrome and traditional non-metabolic risk factors. We also examined the validity of this new stratification method in terms of intima-media thickness (IMT) of carotid arteries.

## Materials and Methods

### Study Population

We, the Defining Vascular Disease (DVD) group, conducted a cross-sectional study of 41 collaborating clinical centers in 2004. Healthy individuals and patients with cardiovascular disease, who had clinical records of risk factors and a history of cardiovascular disease, were recruited as study subjects from the institutes. They consisted of 3,415 individuals (2,034 men and 1,381 women) aged 16 to 97 years. We recruited the participants at health check-ups and from clinical outpatients at each clinical institute. The average number of participants was 88 with 631 maximum, and the percentage of individuals with a past history of coronary heart disease was 0% to 17% among the 41 institutes. Informed consent was obtained to conduct an epidemiological study based on guidelines of the Council for International Organizations of Medical Science<sup>18)</sup>. The study protocol was approved by each institute's human ethics review committee.

We excluded 1,422 individuals who did not undergo carotid ultrasound examination and 804 without data of a past and/or family history and/or waist circumference. We did not exclude patients with familial hypercholesterolemia, because we did not collect that information; however, none of the subjects had serum total cholesterol levels  $\geq 500$  mg/dL. Therefore, 1,189 individuals (581 men and 608 women),

21 to 93 years old, from 18 clinical centers were enrolled in this study.

### Cardiovascular Risk Factors

The cardiovascular risk factor data included age, height and weight, waist, circumference systolic and diastolic blood pressure, serum total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides and glucose at fasting, hs-CRP, use of medication for hypertension, hyperlipidemia and diabetes mellitus, smoking status (never smoker, ex-smoker, and current smoker), alcohol intake category (never drinker, ex-drinker, and current drinker), past history of coronary heart disease, past history of other vascular diseases (transient ischemic attack, stroke, arteriosclerosis thrombangiitis obliterans, and/or aortic aneurysm), and a family history of coronary heart disease. We calculated body mass index (BMI) as weight (kg) divided by the square of height in meters ( $m^2$ ), LDL-cholesterol with the Friedewald formula<sup>19)</sup> as  $LDL\text{-cholesterol (mg/dL)} = \text{total cholesterol (mg/dL)} - \text{HDL-cholesterol (mg/dL)} - 0.2 * \text{triglycerides (mg/dL)}$ , and the LDL/HDL ratio as  $LDL\text{-cholesterol (mg/dL)} / \text{HDL-cholesterol (mg/dL)}$ . Only two individuals had severely high levels of triglycerides ( $\geq 800$  mg/dL), and we treated them as missing LDL-cholesterol, because the estimated LDL-cholesterol may have been biased.

### Identification of Carotid Atherosclerosis

Carotid arteries were evaluated with high-resolution B-mode ultrasonography. We adopted the same ultrasonography protocol used in one of the largest population-based studies of carotid atherosclerosis conducted among elderly Americans, i.e., the Cardiovascular Health Study<sup>20)</sup>. The imaging protocol involved obtaining a single longitudinal lateral view of the distal 10 mm of the right and left common carotid arteries (CCAs). To quantify the degree of thickening of the carotid artery walls, we assessed the maximum IMT of CCA, which was defined as the thickest section of either the far right or left wall of the CCA. Carotid atherosclerosis was measured at each clinical center. The carotid atherosclerosis measurement was not standardized, but we assumed that the maximum IMT of CCA is frequently measured in clinical practice and may be reliable. Carotid atherosclerosis was defined as maximum IMT of CCA  $\geq 1.1$  mm.

### Risk Stratification Algorithm

For risk stratification, we used the presence or absence of 1) a past history of coronary heart disease, 2) non-metabolic risk factors and 3) metabolic syndrome, data which are easily obtained in medical prac-

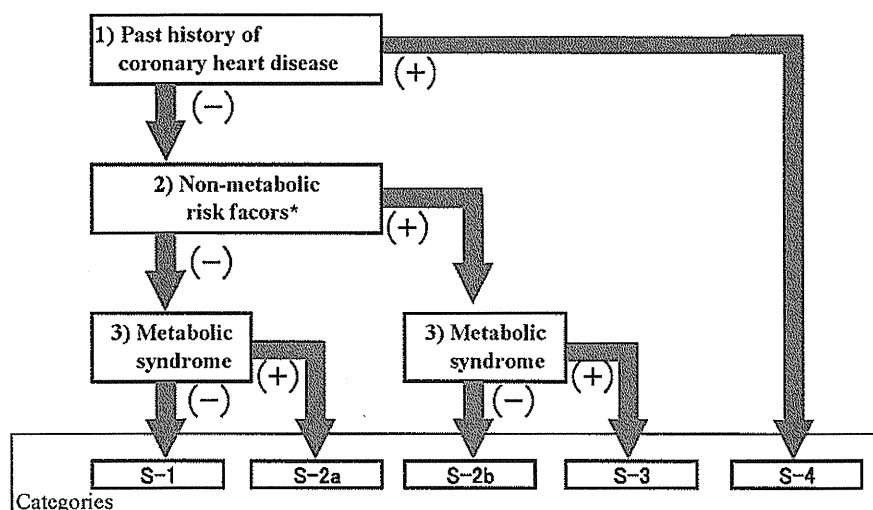


Fig. 1. Algorithm of risk stratification according to a past history of coronary heart disease, non-metabolic risk factors, and metabolic syndrome.

\*Non-metabolic risk factors include older age, current smoking, family history of coronary heart disease, and a past history of other vascular diseases.

tice.

The definition by the Japanese Committee to Evaluate Diagnostic Standards for Metabolic Syndrome<sup>6,7</sup> was used for the diagnosis of metabolic syndrome. This definition is based on abdominal obesity (waist  $\geq 85$  cm for men and  $\geq 90$  cm for women) plus two or more components of metabolic risk factors, namely, 1) high blood pressure:  $\geq 130/85$  mmHg; 2) high glucose: fasting glucose  $\geq 6.1$  mmol/L (110 mg/dL); 3) dyslipidemia: HDL cholesterol  $< 1.03$  mmol/L (40 mg/dL) and/or triglycerides  $\geq 1.69$  mmol/L (150 mg/dL).

We stratified the participants into five categories (S-1, S-2a, S-2b, S-3, and S-4) based on the absence or presence of 1) a past history of coronary heart disease, 2) non-metabolic risk factors, and 3) metabolic syndrome (Fig. 1). Non-metabolic risk factors were: 2-1) older age:  $\geq 45$  years for men and  $\geq 55$  years for women, 2-2) current smoker, 2-3) family history of coronary heart disease, and 2-4) past history of other vascular diseases (transitory ischemic attack, stroke, arteriosclerosis obliterans, and/or aortic aneurysm). Although LDL-cholesterol levels or novel risk factors such as hs-CRP were not used for our risk stratification, they were used as adjustment variables.

#### Statistical Analysis

Student's *t* test and the chi square test were used to compare the characteristics of subjects with and without carotid atherosclerosis. A logistic regression

model including the random effect of clinical-center levels was used to calculate crude and multivariable odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) for carotid atherosclerosis according to risk stratification. Tertiles of hs-CRP and the LDL/HDL ratio were used for multivariable adjustment as potential confounding factors, because the distribution of hs-CRP and the LDL/HDL ratio were skewed.

To assess the improvement of misclassification using our risk stratification, we calculated net reclassification improvement<sup>21</sup>, which focuses on reclassification tables constructed separately for participants with and without incidences and quantifies the correct movement in categories.

All statistical tests were two-sided and  $p < 0.05$  was regarded as significant. SAS, version 9.13 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) was used for all statistical analyses.

## Results

### Risk Factors between Subjects with and without Carotid Atherosclerosis

Compared with subjects without carotid atherosclerosis, those with carotid atherosclerosis were older, more likely to smoke, to use medication for hypertension and hyperlipidemia, and to have a past history of coronary heart disease and other vascular diseases, and were less likely to drink (Table 1). They also had higher mean values of weight, body mass index, waist



**Table 1.** Characteristics of cardiovascular risk factors stratified by the absence and presence of carotid atherosclerosis

Mean $\pm$ SD/Percentage	Total			Men			Women		
	Carotid atherosclerosis			Carotid atherosclerosis			Carotid atherosclerosis		
	(-)	(+)	<i>p</i> -value	(-)	(+)	<i>p</i> -value	(-)	(+)	<i>p</i> -value
	( <i>n</i> =784)	( <i>n</i> =405)		( <i>n</i> =353)	( <i>n</i> =228)		( <i>n</i> =431)	( <i>n</i> =177)	
Men, %	45.0	56.3	0.0002						
Age, year	59.1 $\pm$ 11.0	66.3 $\pm$ 9.9	<0.0001	57.8 $\pm$ 11.7	64.9 $\pm$ 10.3	<0.0001	60.3 $\pm$ 10.3	68.0 $\pm$ 9.2	<0.0001
Current smoker, %	35.7	47.7	<0.0001	65.4	73.7	0.04	11.4	14.1	0.34
Current drinker, %	45.0	29.7	<0.0001	63.7	43.2	<0.0001	30.1	12.3	<0.0001
Past history of coronary heart disease, %	7.9	32.1	<0.0001	10.5	38.2	<0.0001	5.8	24.3	<0.0001
Past history of other vascular disease, %	4.5	9.1	0.002	4.5	9.6	0.02	4.4	8.5	0.05
Family history of coronary heart disease, %	15.7	18.5	0.22	13.0	20.2	0.03	17.9	16.4	0.72
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.3 $\pm$ 3.6	24.1 $\pm$ 3.8	0.0007	24.0 $\pm$ 3.3	24.4 $\pm$ 3.4	0.24	22.8 $\pm$ 3.8	23.8 $\pm$ 4.2	0.004
Waist, cm	83.1 $\pm$ 10.0	85.4 $\pm$ 9.7	0.0001	85.7 $\pm$ 8.5	86.5 $\pm$ 8.6	0.24	80.9 $\pm$ 10.6	83.9 $\pm$ 10.7	0.002
Systolic blood pressure, mmHg	126.6 $\pm$ 18.0	135.9 $\pm$ 19.0	<0.0001	127.4 $\pm$ 16.7	135.4 $\pm$ 18.1	<0.0001	125.9 $\pm$ 19.1	136.4 $\pm$ 20.1	<0.0001
Diastolic blood pressure, mmHg	73.0 $\pm$ 10.4	74.5 $\pm$ 11.4	0.02	74.6 $\pm$ 10.4	76.1 $\pm$ 11.1	0.09	71.6 $\pm$ 10.3	72.4 $\pm$ 11.4	0.39
Fasting blood glucose, mg/dL	103.7 $\pm$ 23.1	114.3 $\pm$ 35.6	<0.0001*	107.7 $\pm$ 25.7	114.6 $\pm$ 34.1	<0.0001*	100.4 $\pm$ 20.2	114.0 $\pm$ 37.6	0.01*
Total cholesterol, mg/dL	212 $\pm$ 37	209 $\pm$ 42	0.37	204 $\pm$ 36	203 $\pm$ 41	0.72	218 $\pm$ 37	218 $\pm$ 43	0.98
LDL-cholesterol, mg/dL	130 $\pm$ 33	132 $\pm$ 39	0.26	125 $\pm$ 31	128 $\pm$ 36	0.30	134 $\pm$ 34	138 $\pm$ 41	0.21
HDL-cholesterol, mg/dL	59 $\pm$ 16	52 $\pm$ 15	<0.0001	53 $\pm$ 15	48 $\pm$ 14	<0.0001	64 $\pm$ 16	57 $\pm$ 14	<0.0001
LDL/HDL ratio	2.35 $\pm$ 0.89	2.70 $\pm$ 0.98	<0.0001	2.50 $\pm$ 0.91	2.84 $\pm$ 1.04	<0.0001	2.23 $\pm$ 0.86	2.53 $\pm$ 0.86	0.0001
Triglycerides, mg/dL	118 $\pm$ 86	125 $\pm$ 65	0.002*	137 $\pm$ 105	135 $\pm$ 69	0.01*	103 $\pm$ 61	112 $\pm$ 57	0.30*
Hs-CRP, mg/L	1.1 $\pm$ 2.1	1.2 $\pm$ 2.1	0.23*	1.2 $\pm$ 2.3	1.4 $\pm$ 2.4	0.45*	1.0 $\pm$ 2.0	1.0 $\pm$ 1.7	0.21*
Medication use for hypertension, %	67.9	85.4	<0.0001	69.5	87.5	0.001	66.4	82.7	0.01
Medication use for diabetes, %	68.6	78.9	0.07	61.4	76.2	0.05	79.2	82.4	0.81
Medication use for hyperlipidemia, %	40.6	57.6	<0.0001	34.1	54.3	0.001	45.0	61.2	0.01
Metabolic syndrome and its components									
Metabolic syndrome, %	26.1	48.6	<0.0001	35.7	55.7	<0.0001	18.3	39.5	<0.0001
Abdominal obesity, %	36.6	47.4	0.0004	55.0	59.6	0.30	21.6	31.6	0.01
High blood pressure, %	53.8	77.0	<0.0001	56.4	76.8	<0.0001	51.7	77.4	<0.0001
High glucose, %	26.8	48.4	<0.0001	34.6	50.0	0.0003	20.4	46.3	<0.0001
Dyslipidemia, %	51.0	72.3	<0.0001	51.8	71.9	<0.0001	50.3	72.9	<0.0001

\*: Student's *t*-test using log-transformed values because of skewed distributions.

circumference, systolic and diastolic blood pressure, fasting blood glucose, LDL/HDL ratio, and triglycerides, and lower mean values of HDL-cholesterol, and to have metabolic syndrome. These results did not change substantially after stratification for men and women; therefore, further analyses were conducted for men and women combined, adjusted for sex.

#### Odds Ratios of carotid Atherosclerosis According to Risk Factors

A significantly higher prevalence of carotid atherosclerosis was observed in association with each of the components except current smoking, a past history of other vascular diseases and a family history of coronary heart disease (Table 2). The multivariable

odds ratios (95% confidence intervals) for carotid atherosclerosis were 2.5 (1.6-3.9;  $p=0.0004$ ) for the presence versus absence of a past history, 3.8 (1.7-8.8;  $p=0.003$ ) for the presence versus absence of non-metabolic risk factors, and 1.4 (1.0-2.0;  $p=0.04$ ) for the presence versus absence of metabolic syndrome. These results were similar for men and women (not shown in the table). Among the components of metabolic syndrome, high blood pressure and then high glucose were strongly associated with the prevalence of carotid atherosclerosis.

#### Risk Stratification Algorithm and Odds Ratio of Carotid Atherosclerosis

After risk stratification (Table 3 and Fig. 2), we

**Table 2.** Crude and multivariable odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95%CI) of carotid atherosclerosis according to cardiovascular risk factors for men and women combined

	No. at risk	No. of cases	Crude OR (95%CI)	Multivariable* OR (95%CI)
Past history of coronary heart disease	192	130	3.0 (2.0-4.5)	2.5 (1.6-3.9)
Non-metabolic risk factors	1,096	396	4.1 (1.8-9.3)	3.8 (1.7-8.8)
Older age	1,015	384	3.9 (2.2-6.7)	3.8 (2.2-6.8)
Current smoking	473	193	1.5 (1.1-2.0)	1.3 (0.9-1.9)
Family history of coronary heart disease	198	75	1.0 (0.7-1.5)	1.0 (0.7-1.5)
Past history of other vascular diseases	72	37	1.5 (0.8-2.7)	1.4 (0.8-2.6)
Metabolic syndrome	324	148	1.7 (1.3-2.4)	1.4 (1.0-2.0)
Abdominal obesity	479	192	1.6 (1.2-2.2)	1.4 (1.0-1.9)
High blood pressure	734	312	2.4 (1.7-3.3)	2.2 (1.6-3.1)
High glucose	406	196	2.1 (1.5-3.0)	1.9 (1.4-2.7)
Dyslipidemia	693	293	1.7 (1.3-2.4)	1.4 (1.0-2.0)

\*: Adjusted for sex, drinking status, hs-CRP (tertile), and LDL/HDL ratio (tertile).

observed the higher prevalence of carotid atherosclerosis in high-risk categories (S-2b, S-3, and S-4), compared with the reference category (S-1). Adjustment for potential confounding factors, i.e., sex, drinking status, hs-CRP, and the LDL/HDL ratio, did not result in a substantial change in these associations. The multivariable odds ratios (95%CI) for the study population compared to subjects without a past history, non-metabolic risk factors and metabolic syndrome (S-1) were 7.2 (2.8-18.6) for subjects with a past history (S-4), 4.3 (1.7-10.9) for those with non-metabolic risk factors and metabolic syndrome but no past history (S-3), 2.6 (1.1-6.4) for those with non-metabolic risk factors but no metabolic syndrome and no past history (S-2b), and 0.5 (0.0-5.7) for those with metabolic syndrome but no other two risk components (S-2a). Net reclassification improvement from metabolic syndrome only (presence versus absence) to our risk stratification ( $\geq$ S-3 versus  $<$ S-3) was 16.4% ( $p < 0.0001$ ), suggesting that our risk stratification improved the classification of atherosclerosis in comparison to metabolic syndrome only.

The odds ratios of potential confounding factors was 1.2 (0.8-1.6) for sex (men versus women), 0.8 (0.6-1.1) for drinking status (current versus never drinkers), 1.2 (0.8-1.6) for hs-CRP (the highest versus lowest categories), and 1.9 (1.3-2.8) for LDL/HDL ratio (the highest versus lowest categories).

When subjects in S-1 were further divided into those without any metabolic risk factors (S-1a) and those with metabolic risk factors (S-1b), there was only one case of carotid atherosclerosis in S-1a and seven in S-1b (not shown in Table). The respective multivariable odds ratio of carotid atherosclerosis with

reference to S-1a was 2.8 (0.3-30.3) for S-1b, 1.1 (0.1-25.6) for S-2a, 5.8 (0.7-51.6) for S-2b, 9.5 (1.1-85.8) for S-3, and 15.9 (1.7-146.5) for S-4.

#### Odds Ratio According to Risk Factors Stratified by Abdominal Obesity

Of 996 subjects with metabolic risk factors, 552 (55%) had no abdominal obesity but had a similarly high prevalence of a past history for coronary heart disease (17.9% versus 19.1%) and of non-metabolic risk factors (93.1% versus 96.6%), as did those with abdominal obesity (not shown in Table). As shown in Table 4, we observed a higher prevalence of carotid atherosclerosis in subjects with the higher number of metabolic risk factors, irrespective of abdominal obesity. Subjects with abdominal obesity but no other metabolic risk factors had higher age- and sex-adjusted triglyceride levels (67.1 mg/dL versus 89.6 mg/dL;  $p = 0.001$ ) and lower HDL-cholesterol levels (64.8 mg/dL versus 57.7 mg/dL;  $p = 0.009$ ) than those without abdominal obesity or other metabolic risk factors (not shown in Table). There were no differences in the mean blood pressure, glucose and LDL-cholesterol levels between them. The excess prevalence of carotid atherosclerosis was similarly observed for subjects with each metabolic risk factor, i.e. high blood pressure, high glucose and dyslipidemia, irrespective of abdominal obesity (Table 4).

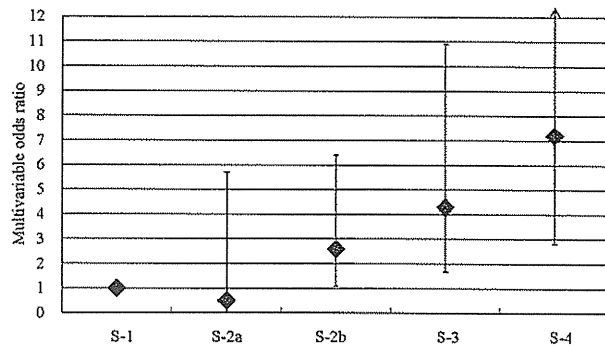
#### Discussion

In this large cross-sectional study of Japanese men and women, we developed a new risk stratification for prevention and control of atherosclerotic dis-

**Table 3.** Crude and multivariable odds ratio (95% confidence interval) for subjects with  $\geq 1.1$  mm of IMT(intima-media thickness)-Cmax-far wall according to risk stratification using a past history of coronary heart disease, non-metabolic risk factors and metabolic syndrome for men and women combined.

Past history of coronary heart disease	Absence						Presence											
Non-metabolic risk factors	Absence			1			2			3-4								
Metabolic syndrome	Absence		Presence		Absence		Presence		Absence/Presence									
Names of categories	S-1		S-2a		S-2b		S-3		S-4									
No. at risk	82		10		374		244		43		113		110		21		192	
No. of cases	8		1		84		71		11		42		45		13		130	
Crude OR (95%CI)	1.0		0.8 (0.1-8.7)		2.7 (1.1-6.7)		3.4 (1.4-8.4)		2.7 (0.9-8.6)		4.7 (1.8-12.5)		6.0 (2.3-15.6)		12.1 (3.2-45.3)		9.1 (3.5-23.8)	
Crude OR (95%CI)	1.0		0.8 (0.1-8.5)		[----- 3.0 (1.2-7.1) -----]		[-----] [----- 5.8 (2.3-14.4) -----]		[-----] [-----] [-----] [-----] [-----] [-----]		[-----] [-----] [-----] [-----] [-----] [-----]		[-----] [-----] [-----] [-----] [-----] [-----]		[-----] [-----] [-----] [-----] [-----] [-----]			
Multivariable OR (95%CI)*	1.0		0.6 (0.1-6.6)		2.6 (1.1-6.5)		3.1 (1.2-8.0)		2.5 (0.8-8.2)		4.0 (1.5-11.2)		4.9 (1.8-13.4)		10.0 (2.6-38.7)		7.9 (3.0-21.1)	
Multivariable OR (95%CI)*	1.0		0.5 (0.0-5.7)		[----- 2.6 (1.1-6.4) -----]		[-----] [-----] [-----] [-----] [-----] [-----]		[-----] [-----] [-----] [-----] [-----] [-----]		[-----] [-----] [-----] [-----] [-----] [-----]		[-----] [-----] [-----] [-----] [-----] [-----]		[-----] [-----] [-----] [-----] [-----] [-----]			

\*: Adjusted for sex, drinking status, hs-CRP (tertile), and LDL/HDL ratio (tertile).



**Fig. 2.** Multivariable odds ratio (95% confidence interval) for subjects with  $\geq 1.1$  mm IMT (intima-media thickness) according to risk stratification using a past history of coronary heart disease, non-metabolic risk factors and metabolic syndrome.

ease based on non-metabolic risk factors (past history of coronary heart disease, older age, current smoker, family history of coronary heart disease, past history of other vascular diseases) and metabolic syndrome, which we can easily obtain in general clinical practice. We also examined the validity of this risk stratification in relation to intima-media thickness (IMT) of common carotid arteries as an indicator of carotid atherosclerosis. Our risk stratification may improve the detection of carotid atherosclerosis, compared with that using metabolic syndrome alone, since the net reclassification improvement from metabolic syndrome only to our risk stratification was large (16.4%,  $p < 0.0001$ ).

The advantage of our risk stratification is its ease

of application because we used general information from medical interviews and metabolic risk factors. Previous frames for risk stratifications required the measurement of serum total cholesterol<sup>22, 23)</sup>, creatinine, aspartate transaminase, alanine transaminase and urinary protein<sup>22)</sup>, total cholesterol<sup>23)</sup> and LDL-cholesterol<sup>24)</sup>, but some risk factors (e.g. total cholesterol) and creatinine are no longer measured in the Japanese nationwide screening and intervention program for metabolic syndrome<sup>16)</sup>.

Subjects with both non-metabolic risk factors plus metabolic syndrome (S-3) had a 4.3 times higher risk of atherosclerotic disease than the reference group (S-1), while the risk for subjects with non-metabolic risk factors only (S-2b) was still 2.6 times higher. This result suggests the importance of non-metabolic risk factors in the risk stratification of high-risk individuals, as described in a previous study<sup>24)</sup>.

On the other hand, the presence of metabolic syndrome was associated with a higher risk of atherosclerotic disease among subjects with non-metabolic risk factors. Subjects with non-metabolic risk factors plus metabolic syndrome (S-3) had a 1.7 higher prevalence of carotid atherosclerosis than those with non-metabolic risk factors only (S-2b); therefore, our results suggest the importance of both metabolic syndrome and non-metabolic risk factors for the detection of atherosclerotic disease.

It also should be mentioned that subjects without metabolic syndrome included high-risk individuals, such as those with high blood pressure, high glucose, or dyslipidemia but not abdominal obesity, when we used the Japanese criteria for metabolic syndrome

**Table 4.** Multivariable odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95%CI) of carotid atherosclerosis according to metabolic risk factors stratified by abdominal obesity for men and women combined

Abdominal obesity	[----- Absence -----]			[----- Presence -----]		
	0	1	2-3	0	1	2-3
Number of metabolic risk factors						
No. at risk	158	239	313	35	120	324
No. of cases	8	56	149	7	37	148
Multivariable OR (95%CI) *	1.0	4.3 (1.8-10.3)	8.5 (3.7-20.0)	3.9 (1.1-13.3)	5.9 (2.3-14.7)	8.0 (3.4-18.6)
High blood pressure	(-)	(+)		(-)	(+)	
No. at risk	332	378		123	356	
No. of cases with carotid atherosclerosis	61	152		32	160	
Multivariable OR (95%CI) *	1.0	2.3 (1.5-3.5)		1.3 (0.7-2.3)	2.5 (1.7-3.9)	
High glucose	(-)	(+)		(-)	(+)	
No. at risk	516	194		267	212	
No. of cases	108	105		101	91	
Multivariable OR (95%CI) *	1.0	3.3 (2.0-5.2)		2.0 (1.3-3.0)	2.2 (1.4-3.5)	
Dyslipidemia	(-)	(+)		(-)	(+)	
No. at risk	339	371		157	322	
No. of cases	67	146		45	147	
Multivariable OR (95%CI) *	1.0	1.6 (1.1-2.5)		1.7 (1.0-2.8)	2.0 (1.3-3.2)	

\*: Adjusted for sex, drinking status, hs-CRP (tertile), and LDL/HDL ratio (tertile).

where abdominal obesity as an essential component. In fact, 55% of subjects with metabolic risk factors had no abdominal obesity but had a similar high prevalence of a past history of coronary heart disease and non-metabolic risk factors, as did those with abdominal obesity. Subjects with and without abdominal obesity also had a similar high prevalence of carotid atherosclerosis. Our finding correlates with the results from recent cohort studies that non-overweight individuals with metabolic risk factors had a similar excess risk of cardiovascular disease to overweight individuals with metabolic risk factors<sup>14, 15, 17</sup>.

There are a few limitations to our study. First, the epidemiological data were obtained from a cross-sectional study. A causal inference could thus not be assessed. However, evidence from previous cohort studies and clinical trials supports the causality of metabolic syndrome and non-metabolic risk factors in the development of atherosclerosis. Second, our study participants were recruited from medical centers, which may have caused a selection bias. In fact, the prevalence of metabolic syndrome (28.1% for men and 25.7% for women) was higher than in the national survey (23.0% for men and 8.9% for women), especially for women<sup>25</sup>. Risk prediction in our study may thus have been underestimated. Third, carotid athero-

sclerosis was measured at each clinical center, and was not centralized; however, previous studies showed that the assessment of maximum IMT of CCA  $\geq 1.1$  mm had high reliability and was of use for the prediction of coronary heart disease events<sup>20, 26, 27</sup>. Fourth, we did not measure some potential cardiovascular risk factors (e.g. socioeconomic status and psychosocial factors), which may have led to residual confounding. Fifth, in our primary analysis, we did not divide S-1 into those without any metabolic risk factors (S-1a) and those with metabolic risk factors (S-1b) due to the relatively small sample size of cases in S-1; however, as discussed above, subjects with high blood pressure, high glucose or dyslipidemia, but not abdominal obesity were also likely to be at high risk. Thus, we need to pay attention to these patients in the prevention and control of atherosclerotic disease. Finally, we recruited participants with a wide range of health status (i.e. health check-ups and clinical outpatients), and excluded 2,226 subjects from our analyses due to missing data. These selections may have led to potential bias; therefore, further studies are necessary to confirm the generalizability of our risk stratification.

In summary, the study presented here provides epidemiological evidence that risk stratification based on metabolic syndrome as well as non-metabolic risk