

脳梗塞急性期のスタチン投与が末梢血炎症性サイトカイン動態と急性期の進行増悪に与える影響

櫻井 謙三* 伊佐早健司 高石 智 加藤 文太
清水華奈子 下邨 華菜 徳山 承明 長谷川泰弘

要旨：発症 48 時間以内の脳梗塞患者 146 例を対象とした。このうち入院前からスタチンを服用中であったもの、あるいは入院時に脂質異常症をみとめたものに対しては、入院直後よりアトルバスタチン 10mg/日の投与を開始し (Statin 群, 45 例)、これ以外の症例では入院 2 週間はスタチンの投与をおこなわなかった (Non-Statin 群, 101 例)。経時的に Interleukin (IL)-6, IL-10, IL-18, Matrix Metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, および高感度 CRP を測定した。入院時の値を基にした第 3, 第 7, 第 14 病日の IL-6 変化率は、Non-statin 群では各々 145%, 174%, 155% で、Statin 群では 173%, 43%, 40% であり、Statin 群では Non-statin 群に比し第 7, 第 14 病日において有意に低下を示し、かつその交互作用は有意であった (group X time factor, $p=0.047$)。発症 14 日以内に進行増悪を示したものの割合は Non-Statin 群より Statin 群の方が少なかったが有意差はえられなかった (7.9% vs 20.2%, $p=0.118$)。入院後 14 日以内に神経徴候の症候増悪率、退院時転帰には両群間で有意な差はみられなかった。我が国の常用量のアトルバスタチン (10mg/日) の脳梗塞発症 48 時間以内の投与開始は、急性期の血中 IL-6 の値を低下させる。今後急性期の症候増悪や転帰に対する影響を検討する価値があり、IL-6 値はその際検討すべきマーカーの一つとなるものと思われた。

(臨床神経 2011;51:6-13)

Key words : サイトカイン, スタチン, インターロイキン, 脳梗塞

緒 言

強力な脂質低下作用を有する 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬 (以下スタチン) は、脳梗塞をふくむ動脈硬化性疾患の予防や死亡率を有意に低下させることがメタ解析をふくめて証明されている¹⁾²⁾。近年、免疫学的機序や炎症機転が動脈硬化の進展に深くかかわっていることが明らかになり³⁾⁴⁾、抗動脈硬化作用、免疫調整作用、抗炎症作用など多面的効果を有するスタチンの脂質低下作用を超えた脳卒中予防効果が注目されるようになった。脳梗塞患者の 20~40% は、その急性期に臨床症候の増悪進行をきたし⁵⁾、急性期の進行・増悪は、有意な予後悪化因子である⁶⁾⁷⁾。未だにその病態はもちろん治療法も確立されていないが、近年免疫学的機序の関与や炎症性機転との関連が示されつつある^{8)~12)}。一般に脳梗塞患者に対するスタチン投与は、急性期を過ぎて、少なくとも経口摂取が可能となつてから、二次予防を目的に投与が開始される。これはスタチンの脂質低下作用に基づく対応であり、スタチンの持つ多面的効果に注目すれば、より早期、発症直後からの投与が脳梗塞の進展増悪にも好

影響を与える可能性がある。事実、冠動脈疾患による入院 4 日以内にアトルバスタチン 80mg/日を開始した MIRACL 試験では、虚血性心疾患に関連する事象の抑制のみならず、炎症性バイオマーカーの変化とともに脳卒中の発症の著明な低下をみとめている¹³⁾¹⁴⁾。

本研究の目的は、常用量のアトルバスタチンを脳梗塞発症後 48 時間以内に投与開始したとき、脳梗塞急性期のサイトカイン動態に有意な影響を示しうるか否かを明らかにすることにある。

対象および方法

2008 年 4 月以降、発症 48 時間以内に入院した脳梗塞患者のうち、本研究に同意をえられた症例を対象として、入院前よりすでにスタチンを内服していた症例、および入院時採血で T-Chol 221mg/dl 以上かつ LDL コレステロール (LDL-Chol) 141mg/dl 以上の高コレステロール血症例では、入院直後よりアトルバスタチン 10mg の内服または経鼻チューブを介する投与を開始した (Statin 群)。これら以外の症例では、入院 2 週間で降より必要に応じてスタチンの投与を開始した

*Corresponding author: 聖マリアンナ医科大学神経内科 [〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1]
聖マリアンナ医科大学神経内科
(受付日: 2010 年 5 月 11 日)

Table 1 Patient characteristics and drugs used within 14 days after onset.

	Statin Group (n = 45)	Non-Statins Group (n = 101)	p value
Age, years	69.9 ± 12.5	71.5 ± 13.6	0.511
Male, n (%)	28 (62.2)	63 (62.4)	0.986
Co morbidity, n (%)			
Hypertension	37 (82.2)	77 (76.2)	0.413
Dyslipidemia	45 (100)	7 (6.93)	< 0.001
Diabetes mellitus	12 (26.7)	22 (21.8)	0.523
Atrial fibrillation	8 (17.8)	43 (42.6)	0.003
Smoking	18 (40.0)	33 (32.7)	0.394
Coronary heart disease	10 (22.2)	19 (18.8)	0.657
Peripheral arterial disease	1 (2.2)	1 (1.0)	0.523
Stroke subtype, n (%)			
Large artery atherosclerosis	17 (37.8)	22 (21.8)	0.048
Small vessel obstruction	13 (28.9)	21 (20.8)	0.292
Cardioembolism	14 (31.1)	51 (50.5)	0.028
Others	1 (2.2)	7 (6.9)	0.212
NIHSS score at admission	5.0 ± 4.6	7.1 ± 7.4	0.083
Initial MRI Imaging			
Time from onset to imaging (hr)	32.8 ± 17.4	31.5 ± 14.7	0.638
Infarct volume (ml), median (min-max)	1.33 (0.05-351)	2.03 (0.05-118)	0.779*
D-dimer, µg/ml	1.43 ± 1.90	1.87 ± 2.56	0.300
BNP, pg/dl			
Median (min-max)	101.0 (12.3-759.0)	134.3 (12.3-1,438.0)	0.284*
Total Cholesterol, mg/dl	202.4 ± 46.9	181.9 ± 35.0	0.004
Triglyceride, mg/dl	123.5 ± 64.7	93.5 ± 47.6	0.002
LDL-Cholesterol, mg/dl	125.1 ± 40.0	107.7 ± 28.0	0.005
HDL-Cholesterol, mg/dl	49.2 ± 15.0	53.0 ± 14.3	0.168
Blood sugar, mg/dl	138.6 ± 47.2	130.1 ± 45.9	0.314
HbA1c, %	5.69 ± 1.36	5.52 ± 0.87	0.383
Drugs used within 14 days after onset			
alteplase, n (%)	9 (18.0)	12 (11.9)	0.306
edaravone, n (%)	28 (56.0)	56 (55.4)	0.949
argatroban, n (%)	16 (32.0)	15 (14.9)	0.014
heparin, n (%)	20 (40.0)	60 (59.4)	0.025
ozagrel Na, n (%)	2 (4.0)	3 (3.0)	0.739
warfarin, n (%)	19 (38.0)	59 (49.5)	0.182
antiplatelets, n (%) †	35 (70.0)	53 (52.5)	0.040

*: Mann-Whitney U test, †: At least one oral antiplatelet (aspirin, clopidogrel, and cilostazole).
Infarct volume was determined by the initial diffusion MRI image.

(Non-Statins 群). スタチンの早期投与の有無以外の急性期治療に制限は設けなかった. なお, (1) 全身感染症, 悪性腫瘍, 自己免疫疾患, 膠原病に併発した脳梗塞, (2) ステロイドまたは非ステロイド性抗炎症薬投与中の患者, (3) 動脈解離による脳梗塞は除外した.

全例, 入院時に12誘導心電図, 胸部単純X線, 頸動脈超音波検査, 頭部Computed Tomography (CT)を施行し, 末梢静脈血採血において, 総コレステロール (T-Cho), 中性脂肪 (TG)をふくめた一般生化学検査, 血算, 血糖, HbA1c, PT, APTT, fibrinogen, D-dimer, BNPを測定した. また造影剤禁忌がないかぎり, 入院時CT検査に3D-CT angiographyを追加して血管評価をおこなった. 入院24時間以内に1.5テスラMagnetic Resonance Imaging (MRI)装置による拡散強調画像, MR angiographyをふくむMRI画像診断をおこなった. 拡散強調MRI画像の高信号域の面積をコンソール上

で算出し, スライス厚を乗じて梗塞体積を算出した. 脳血管障害のリスク要因として, 高血圧症, 脂質異常症, 糖尿病, 心房細動の有無, 喫煙歴の有無を調査し, 脳梗塞の臨床亜病型は, Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)分類に基づいてLarge artery atherosclerosis (LA), Cardioembolism (CE), Small artery obstruction (SAO), Othersに分類した¹⁵⁾.

これらの症例に対し, 入院時, 第3病日, 第7病日, 第14病日に末梢静脈血を採血し, 3,000回転, 10分の遠心分離後, 血清を-80°Cで凍結保存した後, Interleukin (IL)-6, IL-10, IL-18, Matrix Metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, および高感度CRP (hsCRP)を測定した. IL-6とIL-10の測定は, Human-High-Sensitivity Assay (GE Healthcare UK Ltd., UK), IL-18はHuman IL-18 ELISA Kit (Medical & Biological Laboratories CO. Ltd, Japan), MMP-2はMMP-2測定用キット (第一

Table 2 Correlation coefficients between biomarkers and initial stroke severity.

		Initial volume		Initial NIHSS score	
		correlation*	p value	correlation†	p value
IL-6	at admission	.117	.157	.265	.001
	day-3	.091	.275	.452	.000
	day-7	.298	.000	.411	.000
	day-14	.329	.001	.411	.000
IL-10	at admission	-.086	.338	-.025	.783
	day-3	-.087	.330	.025	.783
	day-7	-.088	.329	.011	.905
	day-14	-.113	.282	-.168	.108
IL-18	at admission	-.025	.780	.094	.289
	day-3	-.028	.751	.131	.140
	day-7	-.024	.785	.174	.050
	day-14	.017	.872	.117	.268
MMP-2	at admission	.130	.141	.108	.222
	day-3	.009	.924	-.100	.260
	day-7	.037	.677	.036	.682
	day-14	-.048	.649	.059	.578
MMP-9	at admission	.187	.034	.188	.033
	day-3	.205	.021	.312	.000
	day-7	.226	.010	.292	.001
	day-14	.314	.002	.242	.021
hsCRP	at admission	.225	.006	.089	.284
	day-3	.170	.049	.445	.000
	day-7	.183	.041	.390	.000
	day-14	.219	.030	.200	.048

*: Pearson's correlation, 2-tailed, †: Spearman's R_s

ファインケミカル), MMP-9はMMP-9 Activity Assay (GE Healthcare Ltd., UK) をもちいて enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法で測定した. hsCRP は, N-Latex CRP II (Siemens Healthcare Diagnostics, Japan) にて測定した. また, 入院時, 第3病日, 第7病日, 第14病日に NIH Stroke Scale (NIHSS) をもちいて神経脱落所見を評価し, 入院後14日以内に入院時 NIHSS スコアから4点以上, および2点以上の増悪をきたした症例の割合を算出した. また退院時の日常生活動作を modified Rankin Scale (mRS) をもちいて評価した. なお, 入院後14日以内の症候増悪, 退院時転帰の比較は, アルテプラゼ静注療法をおこなった症例を除外しておこなった.

統計解析は統計解析ソフト PASW[®] Statistics version 17.0 for Windows (SPSS Inc, 東京) をもちいておこなった. 2群間の平均値の比較には Student's t-test による検定を, 離散変数の比較には χ^2 test を, ノンパラメトリックな変数の比較には Mann-Whitney test をもちいて $P < 0.05$ を有意とした. スタチン投与の有無によるバイオマーカーの値の経時的変化の比較には, 測定値ならびに変化率について General linear models による 2-way repeated measures analysis of variance (ANOVA) をもちい, 非相関の検定に Mauchly sphericity test を, 球面性の仮定を満たさないばあいは Greenhouse-Geisser correction をもちいて検定をおこなった¹⁶⁾. なお変化率は, 入院時の値をもとに各時点の変化を%として表し, 以下

の式により算出した: バイオマーカー変化率 = {(各時点の測定値 - 入院時の値) / 入院時の値} × 100.

本研究は, 聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会(承認番号1314) の承認をえておこなった.

結 果

2008年4月から2009年8月までの間に, 本研究の対象となる急性期脳梗塞患者146例(男性91例, 女性55例, 平均年齢 71.0 ± 13.2 歳) が登録された. Statin 群は45例(男性28例, 女性17例, 平均年齢 69.9 ± 12.5 歳), Non-Statin 群は101例(男性63例, 女性38例, 平均年齢 71.5 ± 13.6 歳) で, Statin 群45例中35例は, 脳梗塞発症以前からスタチンを服用していた症例であった. それ以外の10例は新たにスタチンが開始された症例であり, 全例発症48時間以内にスタチンの投与開始がおこなわれた. スタチンは全例入院当日に開始され, 発症からスタチン投与開始までの時間は, 12時間以内24例(53.3%), 12~24時間10例(22.2%), 24~48時間11例(24.4%) で, 75.5% が発症24時間以内に投与開始された. 脳梗塞の臨床亜病型は, LA 39例, SAO 34例, CE 65例, Others 8例で, 梗塞体積は, 最小0.05ml から最大351ml まで観察された. 各群の患者背景, 2週間以内の治療薬は Table 1 に示す通りであり, 脂質異常症患者の割合, 入院時 T-Cho 値, TG 値, および LDL-Cho 値は Statin 群で有意に高く, Non-Statin

Table 3 Serial measurements of circulating biomarkers.

	Non-Statins Group (n = 101)	Statin Group					
		Total (n = 45)	p value	Pre-treatment (+) (n = 35)	p value	Pre-treatment (-) (n = 10)	p value
IL-6, pg/ml							
At admission	6.899 ± 9.729	4.228 ± 4.875	0.029	3.410 ± 2.287	0.001	7.093 ± 9.203	0.951
Day-3	13.272 ± 29.137	9.175 ± 11.147	0.222	8.114 ± 9.964	0.106	12.887 ± 14.583	0.944
Day-7	9.148 ± 11.980	4.810 ± 5.394	0.003	4.306 ± 4.112	0.001	6.574 ± 8.597	0.402
Day-14	9.025 ± 11.544	4.764 ± 4.501	0.008	4.511 ± 4.888	0.009	5.740 ± 2.540	0.034
IL-10, pg/ml							
At admission	12.012 ± 34.523	7.010 ± 13.195	0.243	5.761 ± 10.793	0.125	10.617 ± 18.873	0.851
Day-3	11.672 ± 28.272	8.238 ± 12.855	0.352	6.890 ± 11.016	0.170	12.133 ± 17.324	0.945
Day-7	11.983 ± 37.192	7.970 ± 13.191	0.375	6.826 ± 11.514	0.233	11.274 ± 17.568	0.921
Day-14	16.781 ± 48.854	9.876 ± 14.045	0.306	7.763 ± 11.987	0.153	15.612 ± 18.393	0.901
IL-18, pg/ml							
At admission	207.71 ± 133.77	231.67 ± 143.47	0.395	237.735 ± 152.236	0.372	214.134 ± 120.777	0.883
Day-3	193.70 ± 147.21	241.82 ± 214.10	0.227	248.802 ± 240.184	0.294	221.635 ± 117.994	0.522
Day-7	204.48 ± 168.88	218.72 ± 146.12	0.640	216.662 ± 154.738	0.765	224.677 ± 125.962	0.666
Day-14	192.96 ± 120.60	229.14 ± 151.05	0.283	224.150 ± 168.572	0.529	242.673 ± 97.573	0.247
MMP2, ng/ml							
At admission	853.76 ± 295.44	831.76 ± 249.43	0.674	846.846 ± 274.464	0.985	788.175 ± 161.654	0.308
Day-3	686.22 ± 182.52	751.35 ± 255.25	0.179	798.870 ± 277.479	0.051	619.332 ± 105.345	0.117
Day-7	771.59 ± 207.83	758.83 ± 260.67	0.796	796.630 ± 282.491	0.548	649.629 ± 146.119	0.042
Day-14	732.57 ± 194.68	790.87 ± 364.08	0.445	865.705 ± 391.763	0.128	587.739 ± 161.209	0.058
MMP9, ng/ml							
At admission	5.193 ± 2.860	4.407 ± 2.529	0.135	4.4314 ± 2.853	0.277	4.336 ± 1.3205	0.125
Day-3	5.355 ± 3.487	5.178 ± 3.104	0.784	5.452 ± 3.347	0.812	4.418 ± 2.291	0.289
Day-7	5.659 ± 3.555	5.233 ± 3.479	0.542	5.318 ± 3.836	0.753	4.9901 ± 2.313	0.449
Day-14	6.389 ± 3.481	6.213 ± 4.080	0.851	6.592 ± 4.608	0.787	5.239 ± 2.216	0.252
hsCRP, mg/dl							
At admission	0.662 ± 1.596	0.263 ± 0.361	0.019	0.247 ± 0.323	0.015	0.326 ± 0.502	0.157
Day-3	1.755 ± 3.167	1.012 ± 1.512	0.069	1.168 ± 1.656	0.265	0.509 ± 0.781	0.004
Day-7	2.415 ± 3.712	1.389 ± 2.130	0.058	1.471 ± 2.332	0.156	1.121 ± 1.396	0.049
Day-14	1.469 ± 3.075	0.759 ± 2.028	0.184	0.832 ± 2.224	0.330	0.424 ± 0.619	0.031

All comparisons were based on independent *t* test vs Non-Statins group, 2-tailed.

群では心房細動が有意に多くみられた。臨床亜病型では、Statin 群に LA が有意に多く、Non-Statins 群に CE が有意に多かった。梗塞体積に有意差はなかった。2 群間の病型分布の差を反映して、発症 2 週間以内に使用された治療薬では、アトルバスタチンと 1 種類以上の経口抗血小板薬の使用が Statin 群に、ヘパリン使用が Non-Statins 群に有意に多かったが、アルテプラザーゼ、エダラボン、オザグレリナトリウム、ワルファリンの使用頻度に差はなかった。

1. 入院時の梗塞体積、入院時 NIHSS スコアとバイオマーカーとの相関

測定した各バイオマーカーの値と初期梗塞体積、ならびに入院時 NIHSS スコアとの相関係数を検討したところ、IL-6、MMP-9、hsCRP は弱いながらも有意に梗塞体積および入院時 NIHSS スコアと相関がみられたが、IL-10、IL-18、MMP-2 には有意な相関はみられなかった (Table 2)。

2. スタチン投与とバイオマーカー値の関係

Non-Statins 群、Statin 群の各バイオマーカーの平均値、標準偏差を Table 3 に示す。発症前からスタチンを内服していた 35 例の IL-6 と hsCRP の入院時血中濃度は、発症前からスタ

チンを服用していなかったもの 111 例 (Non-Statins 群 101 例と Statin 群中の発症前非服用者 10 例) にくらべて有意に低かったが (各々 $p=0.00$, $p=0.015$)、これら以外のバイオマーカーの入院時の値に有意差はみられなかった。

IL-6 値は Non-Statins 群、Statin 群ともに、第 3 病日に有意に上昇し (各々 $p=0.015$, $p=0.003$, repeated measure ANOVA)、その後低下する経過を示した。Statin 群と Non-Statins 群との単変量群間検定では、入院時、第 7、第 14 病日で Statin 群の IL-6 が有意に低値を示した (Table 3)。この関係はスタチン既服用者においても同様であったが、スタチン新規服用者では第 14 病日においてのみ有意差がみられた。スタチン新規服用者の第 7 病日、第 14 病日の MMP-2 値は Non-Statins 群より低く第 7 病日では有意に低値を示した。Statin 群の hsCRP は Non-Statins 群に比べて入院時の値が有意に低く、第 3、第 7 病日でも低い傾向を示したが有意ではなかった。スタチン既服用者でも同様の結果であったが、スタチン新規服用者では第 3、第 7、第 14 病日の値が Non-Statins 群に比し有意に低かった。

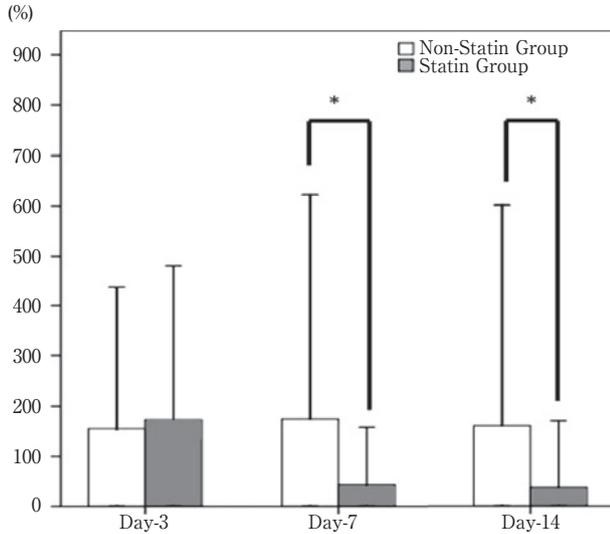


Fig. 1 Modification of the plasma level of IL-6.

The percent changes of IL-6 at Day-3, Day-7, and Day-14 comparing to the baseline IL-6 value. Univariate analysis demonstrated significant reduction of circulating IL-6 in Statin group at Day-7 and Day-14 comparing to Non-statin group ($p < 0.001$, Student t test). When the data from two groups were compared, 2-way repeated-measures ANOVA showed a significant interaction between group X time factor ($p = 0.047$). Values are mean \pm SD. Open bar: Non-statin group, shaded bar: Statin group.

3. スタチンの早期投与が発症後のバイオマーカーの濃度に与える影響

スタチン早期投与の有無と発症2週間以内のバイオマーカーの変動との交互作用 (group X time factor) を 2-way repeated measures ANOVA により検討したところ、いずれのバイオマーカーにおいても有意な交互作用はみられなかった。しかし入院時の値を基にした第3, 第7, 第14病日のIL-6変化率は、Non-statin 群では各々 145%, 174%, 155% で、Statin 群では 173%, 43%, 40% であり、Statin 群では Non-statin 群に比し第7, 第14病日において有意に低下を示し (いずれも $p < 0.001$, Student t test), かつ有意な交互作用 (group X time factor) が確認された (Fig. 1, Greenhouse-Geiser のイプシロン値 0.977, $F [1.955, 273.091.5] = 3.115$, $p = 0.047$, 2-way repeated measures ANOVA)。同様の検討を pretreatment (-) と pretreatment (+) の各々に分けておこなうと、pretreatment (-) 群では有意差はえられなかったが、pretreatment (+) 群のみについても有意な交互作用が確認された (Greenhouse-Geiser のイプシロン値 0.974, $F [1.942, 311.752.7] = 3.248$, $p = 0.042$, 2-way repeated measures ANOVA)。

4. スタチン以外の急性期治療薬が発症後のバイオマーカーの濃度に与える影響

アルテプラゼ静注療法を施行した19例について、アルテプラゼ静注療法非施行例127例と比較したが、アルテプ

ラーゼ静注療法が血中バイオマーカー濃度、変化率に影響を与える結果はえられなかった。同様にエダラボンを投与した80例をエダラボン非投与66例と比較したところ、同様に血中バイオマーカー値に対する明らかな効果はみられなかった。

5. 転帰との関連

急性期の症候や転帰に大きな影響を与えると思われるアルテプラゼ静注療法を受けた19例を除外して、急性期の増悪進行の有無、退院時転帰を比較した。その結果、入院14日以内にNIHSSスコアが4点以上増悪した症例の割合は両群ともに5.3%と変わらなかった。2点以上増悪した症例に限ると Non-statin 群 20.2% に対し Statin 群は 7.9% と低値を示したが、その差は有意ではなかった (Table 4)。また退院時 mRS は Non-Statin 群の 2.02 ± 1.68 に対し、Statin 群は 1.65 ± 1.46 で有意差はみられなかった ($p = 0.296$, Mann-Whitney の U test)。

考 察

ラット脳虚血モデルでは、虚血後数時間以内に hsCRP や IL-6, Tumor Necrosis Factor (TNF)- α などのサイトカインが上昇し¹⁰⁾、これらの変化は脳虚血後損傷の進展に関連しているとされているが、ヒトの脳虚血急性期における炎症性サイトカインの変動については、十分知られていない。本研究では IL-6, MMP-9, hsCRP は弱いながらも有意に梗塞体積および入院時 NIHSS スコアと相関を示し、これらのバイオマーカーが脳梗塞の初期重症度に応じて早期から上昇する acute phase reactant としての意義が大きいことが裏付けられた。IL-6 は第3病日を中心に、hsCRP は第7病日をピークとする単峰性の経過を、MMP-9 は入院から第14病日までゆっくりと上昇する経過を示した。Beamer らは脳梗塞発症 4 ± 2 日で、IL-6 が有意に上昇したと報告しており¹⁷⁾、われわれの結果と一致した。

非 Q 波心筋梗塞または不安定狭心症を対象に、入院4日以内の早期スタチン投与の効果を検討した MIRACL 試験¹³⁾では、入院時の血中バイオマーカーと脳卒中発症との関係が検討されており、スタチンの早期投与がおこなわれなかった偽薬群では入院時の血中 hsCRP, serum amyloid A, IL-6 が高いほど脳梗塞のハザード比が高かった¹⁴⁾。一方、入院4日以内にアトルバスタチン 80mg/日の投与が開始された実薬群では、偽薬群にみられたハザード比の増加はみとめず、しかも偽薬群にくらべて致死のおよび非致死脳卒中の相対リスクは 50% 低下した¹³⁾。MIRACL 試験では、スタチンの早期投与が血中バイオマーカーを投与後どの程度低下させ、その結果と転帰がどのように関連していたかは不明であるが、脳梗塞患者への発症早期からのスタチン投与は検討に値すべき課題と思われる。われわれが渉猟しえたかぎり、脳梗塞急性期におけるスタチンの早期投与の効果を検討した無作為化試験は、脳梗塞発症 3~12 時間でシンバスタチンを投与したパイロット研究があるのみである¹⁸⁾。組み込み症例はわずか 60 例である

Table 4 Neurological deterioration episode during 14 days after admission.

total	Deterioration (NIHSS score ≥ 4)			Deterioration (NIHSS score ≥ 2)		
	(-)	(+)	p value*	(-)	(+)	p value*
Non-Statin Group, n (%)	82 (92.1)	7 (5.3)	0.723	71 (79.8)	18 (20.2)	0.118
Statin Group, n (%)	36 (94.7)	2 (5.3)		35 (92.1)	3 (7.9)	

Sixteen patients underwent intravenous thrombolysis were excluded from analysis. *: Fisher's exact test

が1, 3, 5, 7, 90日目にIL-6, IL-10, hsCRPなどをふくむ12種類のバイオマーカーが測定されたが、シンバスタチン投与はこれらのバイオマーカーに影響を与えなかった。ただしシンバスタチン投与群では3日目までに有意な症状の改善を呈し、更に規模の大きな無作為化試験が可能であるとしている。

本研究では、発症前からスタチンを服用していた脳梗塞患者のIL-6とhsCRPの入院時血中濃度は有意に低く、スタチンの慢性服用がこれらのバイオマーカーの慢性的な低下をもたらしていた可能性と、脳梗塞発症後の上昇をおさえた可能性のいずれか、あるいは両方の機序が考えられる。アトルバスタチン80mg/日の慢性投与が脳卒中再発防止効果を有することはSPARCL試験¹⁹⁾で明らかにされており、LDL高値をとまわらない(LDL<130mg/dl)hsCRP高値(hsCRP \geq 2.0mg/L)の健常人に対するロスバスタチン20mg/日の投与が、有意な脳血管障害発症抑制効果を有することもJUPITER試験で証明されている²⁰⁾。更にアトルバスタチン80mg/日の脳卒中再発予防効果を検証したSPARCL試験の中で、実薬群としてスタチン服用中に試験中に脳卒中を発症した症例と偽薬群で脳卒中を発症した症例とを比較すると、スタチン服用中に脳卒中を発症した症例の転帰が有意に良好であったとの報告があり²¹⁾、スタチンの慢性的投与は脳卒中発症予防効果を有するのみならず、発症後の脳梗塞進展防止にも有効である可能性が示唆されている。

今回発症48時間以内の入院時点の値を基準としたIL-6の変化率では、有意なgroup X time factorの交互作用がみとめられ、我が国の常用量のアトルバスタチン(10mg/日)の発症48時間以内の投与開始は、その後2週間までの観察で血中IL-6の値を低下させることが示された。測定実数値で有意差が示されなかったのは、対象患者の梗塞病型、脂質異常症の有無など、背景因子に差があったこと、IL-6値は初期梗塞体積に影響を受け、対象患者のばらつきから、真の差を検出する統計学的検出力の不足があった可能性は否定できず、本研究の結果をもってアトルバスタチン常用量の投与がIL-6実数値を低下させないとの結論は控えねばならない。

今回の研究では、スタチンの早期投与による脳梗塞急性期の進行増悪阻止、ひいては退院時転帰の改善という効果は確認できなかった。しかし、有意差はなかったものの急性期の進行増悪(NIHSSスコア ≥ 2)をみとめた症例の割合は、Non-Statin群よりStatin群が12.3%低かったことは今後の臨床評価を考える上での資料となる。仮にこの差を目標にランダム化比較試験をおこなうばあいの必要症例数は、 α 値0.05、両側検定で90%のpowerをえるという設定でも、各群180例

でよい計算となる。一般にNIHSSの有意な変化は、そのtest-retest variabilityから4点以上をとるものが多い²²⁾。しかし、臨床的に進行増悪を評価するにはかなり荒い評価としかかなりえず、臨床的に意義のある増悪進行をとらえがたい可能性もある。進行性脳卒中の確立された定義や評価方法はないが、European Progressing Stroke Study (EPSS)では、進行性脳卒中の評価にScandinavian Stroke Scale (SSS)をもちいており、発症72時間以内にSSSの意識水準、上肢、下肢、眼症状のいずれかの2点以上の増悪あるいは言語の3点以上の増悪をearly deterioration episodeとして定義している²³⁾。Grayらの換算式によれば、SSSの3点の増加はNIHSSでは1.83ポイント増に相当する²⁴⁾。臨床的にはNIHSS2点の増加でも緊急対応をおこなう状況と思われるので、今回の研究ではNIHSSスコア4点とEPSSの定義に準拠して2点での比較も試みた。これらの結果は、進行性脳卒中の治療を標的とした臨床研究のデザインの上から参考となるものである。脳梗塞再発、発症予防の効果を証明したSPARCL試験やMIRACL試験では、アトルバスタチン80mg/日という高用量で試験がおこなわれて脳卒中発症防止効果が確認されている。今回我が国の常用量である10mg/日の早期投与によって、有意ではないものの退院時のmRSについてもStatin群の転帰が良い傾向がみられたことも意義が大きいと思われる。今後我が国でも、スタチンをLDL低下薬としてではなく、その抗炎症効果などのpleiotropic effectを介する脳梗塞の転帰改善、進行増悪防止を図るため、高用量での効果の有無を検討する必要がある。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に無作為化試験ではないため背景因子が2群間でことなり、とくにStatin群にはラクナ梗塞が、Non-Statin群には心原性脳塞栓症が比較的多く、入院時NIHSSスコアもNon-Statin群で不良の傾向($p=0.083$)となったため、真のスタチンの効果が反映され難かった可能性がある。第二に現在エビデンスレベルは高くはないものの、スタチン服用中の脳梗塞患者でスタチンを中断すると、死亡や自立度を悪化させるとの報告があり^{25)~27)}、臨床試験としてスタチン服用中の患者をNon-statin群に組み入れることは倫理的におこなうべきでないとの判断から、われわれはスタチン既服用患者に全例早期スタチン投与をおこなうStatin群とした。このためStatin群の78%(45例中35例)が、脳梗塞発症以前から何らかのスタチンを服用していた症例への継続投与であり、スタチンの新規服用効果が十分反映されていない可能性があることである。第三に、各血中バイオマーカーがいかなる組織に由来し急性期の値の変化が何を

反映しているかが明確ではないことであり、今後動物実験モデルをもちいた検討も必要である。しかし進行性脳卒中の動物実験モデルが存在しないことから、ヒトを対象とした観察研究、比較試験も同様に必要である。

今回の研究から急性期脳梗塞に対する48時間以内の常用量スタチン（アトルバスタチン10mg/日）の投与開始は、血中IL-6値の動態に影響を与えることが明らかとなった。今後、脳梗塞急性期の増悪進行や転帰と、スタチン開始時期、開始用量の検討が必要と思われる。

本研究は文部科学省・学術振興会科学研究費補助金平成21年度基盤研究(c)「脳梗塞の進行増悪における炎症性バイオマーカーの変化とスタチンの効果に関する研究」(21590778)の補助によりおこなわれた。

文 献

- 1) Amareco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-463.
- 2) Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:26-29.
- 3) Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006;6:508-519.
- 4) Jonasson L, Holm J, Skalli O, et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986;6:131-138.
- 5) Serena J, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M. Deterioration in acute ischemic stroke as the target for neuroprotection. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:80-88.
- 6) Birschel P, Ellul J, Barer D. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:242-252.
- 7) Barber M, Stott DJ, Langhorne P. An internationally agreed definition of progressing stroke. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:255-256.
- 8) Castellanos M, Castillo J, García MM, et al. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target. *Stroke* 2002;33:982-987.
- 9) Vila N, Castillo J, Dávalos A, et al. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:671-675.
- 10) Offner H, Subramanian S, Parker SM, et al. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:654-665.
- 11) 加藤文太, 高石 智, 山田浩史ら. 発症24時間以内の血清 Matrix Metalloproteinase-2 および-9 値と脳梗塞臨床亜病型との関連. 聖マリアンナ医科大学雑誌 2008;36:387-394.
- 12) 高石 智, 加藤文太, 山田浩史ら. 進行性脳梗塞における炎症性サイトカインおよび臨床諸因子の関与. 聖マリアンナ医科大学雑誌 2008;36:283-292.
- 13) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;285:1711-1718.
- 14) Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Inflammation, statin therapy, and risk of stroke after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:142-147.
- 15) Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST. *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke* 1993;24:35-41.
- 16) Greenhouse SW, Geisser S. On methods in the analysis of profile data. *Psychometrika* 1959;24:95-112.
- 17) Beamer NB, Coull BM, Clark WM, et al. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol* 1995;37:800-805.
- 18) Montaner J, Chacon P, Krupinski J, et al. Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial. *Eur J Neurol* 2008;15:82-90.
- 19) Amareco P, Bogusslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
- 20) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
- 21) Goldstein LB, Amareco P, Zivin J, et al. Statin treatment and stroke outcome in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2009;40:3526-3531.
- 22) Leigh R, Zaidat OO, Suri MF, et al. Predictors of hyperacute clinical worsening in ischemic stroke patients receiving thrombolytic therapy. *Stroke* 2004;35:1903-1907.
- 23) Birschel P, Ellul J, Barer D. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:242-252.
- 24) Gray LJ, Ali M, Lyden PD, et al. Interconversion of the National Institutes of Health Stroke Scale and Scandinavian Stroke Scale in acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18:466-468.
- 25) Endres M. Statins and stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:1093-1110.
- 26) Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled random-

ized study. *Neurology* 2007;69:904-910.
27) Colivicchi F, Bassi A, Santini M, et al. Discontinuation of

statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2652-2657.

Abstract

Effects of early statin treatment on inflammatory biomarkers and clinical deterioration in patients with acute ischemic stroke

Kenzo Sakurai, M.D., Kenji Isahaya, M.D., Satoshi Takaishi, M.D., Ph.D.,
Bunta Kato, M.D., Ph.D., Kanako Shimizu, M.D., Kana Shimomura, M.D.,
Yoshiaki Tokuyama, M.D. and Yasuhiro Hasegawa, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine

We prospectively studied the effects of early statin treatment on stroke-induced changes in the levels of inflammatory biomarkers. Patients admitted within 48 hours after the onset of ischemic stroke were enrolled. They were divided into 2 groups according to their lipid profiles and history of statin treatment. In patients who had received statin treatment prior to admission and those who had abnormal lipid profiles on admission, daily treatment with 10 mg atorvastatin was initiated within 48 hours after the onset of stroke (Statin group; n = 45). In patients who had normal lipid profiles on admission, statin was not administered for at least 2 weeks after admission (Non-Statin group; n = 101). The serum concentrations of interleukin (IL)-6, IL-10, IL-18, matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and high sensitive C-reactive protein were measured on days 1, 3, 7, and 14. In percentage changes in serially measured circulating IL-6 levels, a significant interaction between group and repeated measures (group X time factor) was demonstrated ($p = 0.047$). Frequency of neurological deterioration episodes (NIHSS score ≥ 2) during 14 days after admission was lower in the Statin group than in the Non-Statin group, however the difference did not reach statistically significant level (7.9% vs 20.2%, $p = 0.118$). The initiation of usual dose of atorvastatin early after the onset of ischemic stroke significantly decreased the elevation of IL-6 and may protect against the early neurological deterioration. Circulating levels of IL-6 may be one of the candidates for monitoring the acute effects of statin. Further studies wherein IL-6 levels are monitored in larger samples would be feasible for investigating the effect of early treatment with usual dose of atorvastatin on the functional outcome.

(*Clin Neurol* 2011;51:6-13)

Key words: cytokine, statin, interleukin, ischemic stroke
