

氏名(本籍) 伊藤 陽子 (愛知県)  
 学位の種類 博士(医学)  
 学位授与番号 甲第 589 号  
 学位授与日付 平成 16 年 7 月 21 日  
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
 学位論文題目 Different Effects of Pravastatin and Cerivastatin on the Media of the Carotid Arteries as Assessed by Integrated Backscatter Ultrasound  
 審査委員 (主査) 教授 藤原 久義  
 (副査) 教授 小澤 修 教授 竹村 博文

### 論文内容の要旨

高脂血症治療薬であり、冠動脈疾患にも有効であるスタチンには、様々な種類が存在する。しかし、それらの動脈壁中膜に対する効果は、明らかにされていない。本研究の目的は、脂溶性で、平滑筋増殖抑制作用の強いセリバスタチンと、親水性で、平滑筋増殖抑制作用の弱いプラバスタチンの、動脈壁中膜に対する効果を、Integrated Backscatter (超音波IB)を用いて比較する事である。

#### 対象と方法

総コレステロール値220mg/dl以上の高脂血症患者計36人を、2種のスタチン投与群(セリバスタチン0.3mg/日:13例及びプラバスタチン20mg/日:12例)と、食餌療法のみでスタチンを投与しないダイエット群(11例)に無作為に分け、それぞれその前後6ヶ月で、両側総頸動脈後壁の中膜、計72部位のIB値を測定した。IB値は、血管壁のIB値から血管内腔のIB値を差し引いて補正した。同時に、内膜中膜複合体厚(IMT)、動脈の硬さの指標であるstiffness  $\beta$ を通常のエコーで測定した。血液生化学検査として、血清総コレステロール値、HDLコレステロール、LDLコレステロール、RLPコレステロール、CRP値を、各群で治療前後に測定した。また、IB値と年齢の相関を調べるために、動脈硬化危険因子を持たない健康者34人について、同様にIB値を測定した。

#### 結果

スタチン投与群では、血清脂質値は速やかに改善したが、ダイエット群(D群)では変化を認めなかった。総コレステロール値はプラバスタチン投与群(P群)では20.2%低下(257 $\pm$ 37から205 $\pm$ 36mg/dl)、セリバスタチン投与群(C群)では19.9%低下した(251 $\pm$ 32から201 $\pm$ 27mg/dl)。LDLコレステロールは、P群で27.0%低下(148 $\pm$ 22から108 $\pm$ 14mg/dl)、C群で30.8%低下した(150 $\pm$ 20から103 $\pm$ 25mg/dl)。HDLコレステロールはP群で5.5%上昇(54 $\pm$ 14から57 $\pm$ 15mg/dl)、C群では12.9%上昇した(54 $\pm$ 14から61 $\pm$ 14mg/dl)。CRP値はP群で43.3%(0.30 $\pm$ 0.35から0.17 $\pm$ 0.15mg/dl)、C群で28.0%(0.25 $\pm$ 0.13から0.18 $\pm$ 0.20mg/dl)と両群とも有意に低下したが、D群では変化を認めなかった。

エコーによる解析では、通常のエコー法で、IMTは各群とも有意な変化は認めなかった。しかし、IB値はP群では低下しなかったのに対し(12.8 $\pm$ 3.5から12.7 $\pm$ 2.7dB)、C群では有意に低下した(12.1 $\pm$ 2.9から10.0 $\pm$ 2.7dB)。D群ではIB値に変化は認めなかった(12.4 $\pm$ 3.6から12.9 $\pm$ 3.6dB)。stiffness  $\beta$ もまた、P群及びD群では低下しなかったのに対し(それぞれ8.3 $\pm$ 3.1から7.6 $\pm$ 2.5、9.8 $\pm$ 6.3から10.5 $\pm$ 7.4)、C群では有意に低下した(10.0 $\pm$ 4.6から7.9 $\pm$ 3.2)。

健康者ではIB値は年齢( $r=0.70$ )及びstiffness  $\beta$ ( $r=0.67$ )と相関を認めた。そしてstiffness  $\beta$ と年齢はまた相関していた( $r=0.80$ )。

## 考 察

動脈硬化を非侵襲的に評価する方法の発展は、臨床的に重要である。これまでにIMTやstiffness  $\beta$ を用いて動脈硬化を評価する報告は多くみられるが、IBエコーを用いた報告は少ない。また、動脈硬化の危険因子である高脂血症治療薬、スタチンの動脈に及ぼす影響を評価することは重要である。我々は、ヒトの頸動脈、大腿動脈において、通常のエコーでは不可能である動脈壁の組織性状診断が、IBエコーで可能であることを報告した(Kawasaki M et al. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:486-492)。本研究で、我々は、IBエコーが頸動脈中膜の硬化を評価するのに有用であるかどうか、スタチンが頸動脈の硬化を改善するかどうかを調べた。

本研究では、健常者において、IB値およびstiffness  $\beta$ はそれぞれ年齢と相関しており、IB値とstiffness  $\beta$ もまた相関を認めた。それらのことから、頸動脈中膜のIB値は、加齢に伴う頸動脈の硬化を反映すると考えられた。セリバスタチン投与群では、投与6ヶ月後にIB値およびstiffness  $\beta$ は有意に低下し、頸動脈中膜の硬化を改善したと考えることが出来た。また、2種のスタチンで結果に相違が出た。これは、セリバスタチンは脂溶性でプラバスタチンは水溶性という違いのためと考えられ、水溶性スタチンは肝細胞以外の細胞膜を通過する事が出来ず、血管壁の細胞に作用しなかったと思われる。

## 結 語

頸動脈中膜のIB値は、加齢に伴う頸動脈の硬化を反映する。セリバスタチンは頸動脈のIB値およびstiffness  $\beta$ を低下させた。すなわちセリバスタチンは動脈壁の硬化を抑制する。

## 論文審査の結果の要旨

申請者 伊藤陽子は、頸動脈中膜のIB値が頸動脈の硬化を反映すること、及び、スタチンが動脈硬化を改善させる事を明らかにした。非侵襲的に動脈硬化を評価することは臨床的に重要であり、本研究は動脈硬化の診断治療の進歩に少なからず寄与するものと思われる。

---

### [主論文公表誌]

Different Effects of Pravastatin and Cerivastatin on the Media of the Carotid Arteries as Assessed by Integrated Backscatter Ultrasound

Circulation Journal 68, 784-790 (2004).