



Title	Circulating Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Atherosclerotic NIDDM Patients
Author(s)	大月, 道夫
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42824
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	お 大 づき 月 みち 道 お 夫
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 7 4 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 12 年 10 月 13 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Circulating Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Atherosclerotic NIDDM Patients (インスリン非依存型糖尿病患者の動脈硬化診断における血清可溶性 VCAM-1 の有用性)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松 澤 佑 次 (副査) 教 授 網 野 信 行 教 授 荻 原 俊 男

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

動脈硬化の初期病変では、単球由来マクロファージやTリンパ球の血管内皮下への集積がみられるが、その機構として血管内皮細胞表面に発現する種々の接着分子の関与が推定されている。VCAM-1はこれら接着分子のひとつであり、Lysophosphatidylcholine・高コレステロール食・バルーン障害・ずり応力および糖尿病動物などでその発現増加が報告されている。一方ヒト血清中に可溶性 VCAM-1 (sVCAM-1) の存在が明らかにされており、感染症や悪性腫瘍における上昇が報告されている。糖尿病患者においても血清 sVCAM-1 の上昇が報告されているものの、その臨床的意義については不明であった。今回インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者を対象として、血清 sVCAM-1 が動脈硬化の診断の指標となり得る可否かについて解析した。

[方法]

血清 sVCAM-1 値に影響を与えると考えられる感染症・自己免疫疾患・悪性腫瘍・肝機能異常・腎不全を合併していない NIDDM 患者101例を対象とした。血清 sVCAM-1 値は、ELISA 法 (R&D systems) で測定した。早期動脈硬化の診断は、頸動脈 B モード超音波法により行い、平均頸動脈内中膜複合体肥厚度 (mean IMT) が1.1 mm 以上を示す場合またはプラークが存在する場合を早期動脈硬化あり、と定義した。動脈硬化性疾患および早期動脈硬化の有無に関して、血清 sVCAM-1 を含む種々の臨床的指標との関連について解析した。また非糖尿病病患者64例についても同様の解析を行った。

[成績]

明らかな動脈硬化性疾患 (脳梗塞、虚血性心疾患、閉塞性動脈硬化症) を有する NIDDM 患者26例の血清 sVCAM-1 値は $789 \pm 187 \text{ ng/ml}$ であり、これは動脈硬化性疾患を有さない NIDDM 患者75例 ($664 \pm 175 \text{ ng/ml}$) と比較して有意に上昇していた ($P < 0.005$)。動脈硬化性疾患の有無を従属変数とし、血清 sVCAM-1 値を含む種々の臨床的指標 (年齢、喫煙歴、BMI、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、平均血圧、糖尿病罹病期間、糖尿病治療法、HbA1c、血清Cペプチド、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症) を独立変数としてロジスティック回帰分析を施行した。その結果、動脈硬化性疾患の有無に関与する因子は糖尿病性腎症の病期 ($P < 0.001$)、年齢 ($P = 0.0041$)、LDL-コレステロール ($P = 0.041$) であった。血清 sVCAM-1 値は動脈硬化性疾患の有無に関与する独立した因子ではなかった。頸動脈 B モード超音波法により早期動脈硬化ありと診断された NIDDM 患者56例の血清

sVCAM-1 値は 759 ± 201 ng/ml であり、早期動脈硬化を有さない NIDDM 患者45例 (619 ± 130 ng/ml) と比較して有意に上昇していた ($P < 0.0001$)。また mean IMT と血清 sVCAM-1 値 ($r = 0.41$, $P < 0.0001$)、mean IMT と年齢 ($r = 0.40$, $P < 0.0001$) には有意な正の相関を認めた。重回帰分析では、mean IMT に関与する有意な因子は、血清 sVCAM-1 値 ($F = 62.88$, $P = 0.0001$) および年齢 ($F = 9.59$, $P = 0.0026$) であることが判明した。

非糖尿病患者においても同様の検討を行った。その結果、非糖尿病患者では動脈硬化性疾患の有無 (有 671 ± 195 ng/ml vs. 無 646 ± 182 ng/ml $P = 0.64$)、早期動脈硬化の有無 (有 668 ± 191 ng/ml vs. 無 632 ± 177 ng/ml $P = 0.44$) のいずれにおいても血清 sVCAM-1 値は両群間で有意差を認めなかった。また mean IMT と血清 sVCAM-1 値 ($r = 0.14$, $P = 0.28$) には有意な相関を認めなかった。

[総括]

本研究の結果より、NIDDM 患者においては血清 sVCAM-1 値が頸動脈 mean IMT 値に関与する最も有用な因子であることが判明した。このことは血清 sVCAM-1 値が NIDDM 患者における早期動脈硬化診断の血液マーカーとして有用であることを示している。

論文審査の結果の要旨

VCAM-1 は、動脈硬化の初期に発現する接着分子であり単球やリンパ球の内皮への接着に関与する。ヒト血清中には、VCAM-1 の可溶性分画 (sVCAM-1) が存在することが報告されているが、動脈硬化との関係は明らかでない。本研究ではインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者を対象として症候性動脈硬化性疾患、頸動脈 B-モード超音波法によって診断した早期動脈硬化と sVCAM-1 との関係を検討した。症候性動脈硬化性疾患、早期動脈硬化を有する群において血清 sVCAM-1 の上昇を認めた。多変量解析の結果、症候性動脈硬化性疾患の予測に血清 sVCAM-1 は有意な変数とはならなかったが、頸動脈平均 IMT 値の予測には最も有意な独立変数であることを明らかにした。この結果は NIDDM 患者において血清 sVCAM-1 は、早期動脈硬化予測の血中マーカーとなることを示している。現在、動脈硬化診断の有用な血中マーカーは存在しない。したがってこれは临床上重要な知見であり学位に値すると考える。