



Title	C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of the Rate of Increase in Early Carotid Atherosclerosis
Author(s)	橋本, 弘行
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44473
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	橋 本 弘 行
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 7 3 7 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 14 年 12 月 18 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	C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of the Rate of Increase in Early Carotid Atherosclerosis. (C 反応性蛋白は早期頸動脈硬化進展速度の予測因子である)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 堀 正二 (副査) 教 授 荻原 俊男 教 授 佐古田三郎

論 文 内 容 の 要 旨

「目的」近年、炎症に関連したマーカーの血中濃度と心臓血管疾患臨床イベントあるいは動脈硬化との関連についての報告が相次いでいる。C-reactive protein (CRP) については基礎実験において血管壁へ浸潤した CRP がその後の動脈硬化進展を促進するなどの報告があり、臨床研究では高感度 CRP (hs-CRP) 濃度が将来のイベント発症の強い予測因子であり、その予測値が高コレステロール血症など既知の動脈硬化危険因子とは独立していることが報告されている。しかしながら、hs-CRP 濃度と動脈硬化重症度との関連についてはほとんど報告がなく、横断的検討については我々が調べた限りでは今までに有意な関連を認める報告はない。我々は、hs-CRP 濃度はその測定時の動脈硬化重症度よりもその後の進展速度と関連が強い可能性を考え、全身の動脈硬化の指標として頸動脈硬化に注目し、その早期病変の経年的進展速度と hs-CRP 濃度との関連について検討した。

「方法ならびに成績」1996 年 9 月から 1998 年 3 月の期間に、心臓血管疾患危険因子を管理中の当科外来患者 179 例 (40 歳以上 80 歳未満) に対して、hs-CRP 濃度を測定し頸部超音波検査により頸動脈硬化重症度を評価した。頸動脈硬化重症度は、半田等の報告 (Stroke 1990; 21: 1567-1572) に基づいて内膜中膜複合体 (Intima-media thickness: IMT) 1.1 mm 以上の肥厚をブランクと定義して、1) ブランクの個数 (PN)、2) 両側頸動脈の個々のブランク厚を全て加算して算出した Plaque Score (PS) により評価した。最低 2 年以上の期間をあけて頸動脈硬化重症度の変化を追跡し、PN および PS について経年的頸動脈硬化進展速度: $[\Delta \text{値}/\text{年} = (\text{観察終了時値} - \text{観察開始時値}) / \text{観察年数}]$ を検討した。

登録患者 179 例の背景は、年齢 62.8 ± 8.7 歳、男性 89 例 (50%)、高血圧症例 129 例 (72%)、高コレステロール血症 77 例 (43%)、この中でスタチン系薬剤内服症例 43 例 (24%)、糖尿病症例 25 例 (14%)、喫煙 21 例 (12%)、心血管疾患既往歴を有する症例 51 例 (28%)、観察開始時頸動脈硬化重症度 $PN 1.6 \pm 1.6$ 、 $PS 2.6 \pm 2.7$ 、hs-CRP 濃度 0.15 ± 0.21 mg/dl であった。35 ± 10 ケ月の観察期間に 8 例が心血管疾患イベントを発症した。

観察期間中に心血管疾患イベントを発症した 8 例の hs-CRP 濃度は、中間値 0.32 mg/dl であり、全例が上位 3 分の 1 ($0.12-0.79$ mg/dl) の中に含まれていた。hs-CRP 濃度は、観察開始時 PN ($r=0.217$, $P=0.003$)、PS ($r=0.227$, $P=0.002$) 各々と相関を認めた。しかし、多変量解析を用いて既知の危険因子 (年齢、性別、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙) で補正すると有意な関連を認めなかった。一方、hs-CRP 濃度は $\Delta PN/\text{年}$ ($r=0.223$, $P=0.003$)、 $\Delta PS/\text{年}$ ($r=0.268$, $P<0.001$) とも有意な相関を認め、これらは既知の危険因子および観察開始時頸動脈

硬化重症度で補正しても各々 $\beta = 0.289$ ($P < 0.001$)、 $\beta = 0.296$ ($P < 0.001$) と有意な関連を維持した。

「総括」我々は、高血圧症、高コレステロール血症、糖尿病などの既知の動脈硬化危険因子を管理している患者において頸動脈硬化を指標とした prospective な Hospital-based study を行い、hs-CRP 濃度が測定時頸動脈硬化重症度よりもその後の経年的頸動脈硬化進展速度と強い関連を示し、その関連は既知の動脈硬化危険因子とは独立していることを初めて報告した。これは、観察開始時 hs-CRP 濃度が、その時の頸動脈硬化重症度よりもむしろその後の頸動脈硬化進展の活動性の強さを反映していることを意味する。また、基礎実験において CRP 自体が動脈硬化進展に直接関与することが報告されていることを考え合わせると、既知の動脈硬化危険因子を管理している患者においては、CRP 濃度を低下させる治療が今後の動脈硬化進展抑制のための戦略になる可能性を示唆している。

論文審査の結果の要旨

心血管疾患を予防するために、既知の動脈硬化危険因子の管理が重要であることは当然である。しかし、その管理だけでは心血管疾患の臨床イベント発症を完全には抑制できない。近年、動脈硬化進展の病態において慢性炎症説が重要視されており、種々の炎症に関連したマーカーの中で、高感度で測定した血中 CRP 濃度 (hs-CRP) が将来の心血管疾患のイベント発症を強く予測することが明らかになってきている。in vitro の実験では、CRP が動脈硬化進展に直接関与している可能性も報告されている。このような背景をもとに、学位申請者 (橋本弘行) は、虚血性脳血管障害の原因となり全身の動脈硬化とも相関がある頸動脈硬化において、hs-CRP 濃度が測定時頸動脈硬化重症度よりもその後の経年的頸動脈硬化進展速度と強い関連を示し、その関連は既知の動脈硬化危険因子とは独立していることを明確に示した。これは、観察開始時 hs-CRP 濃度が、その時の頸動脈硬化重症度よりもむしろその後の頸動脈硬化進展の活動性の強さを反映していることを意味している。また、本研究では、既知の動脈硬化危険因子を既に管理している患者を対象としており、このような患者においては hs-CRP 濃度を低下させる治療がさらなる動脈硬化進展抑制のための戦略になる可能性を示唆している。近年、スタチン、アスピリン、一部の抗菌薬により hs-CRP が低下することも報告されており、本研究はこれらの薬物による介入試験を行う根拠となる。本論文は、21 世紀の新たな脳卒中予防戦略、抗動脈硬化治療戦略につながる重要な結果を提示しており、学位の授与に値すると考えられる。