

Title	Higher Levels of Interleukin-6 are Associated with Lower Echogenicity of Carotid Artery Plaques
Author(s)	山上, 宏
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45278
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	山 上 宏 やま がみ ひろし
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 18447 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	Higher Levels of Interleukin-6 are Associated with Lower Echogenicity of Carotid Artery Plaques (血清インターロイキン 6 濃度と頸動脈プラーク超音波輝度との関係)
論文審査委員	(主査) 教授 堀 正二 (副査) 教授 畑澤 順 教授 吉峰 俊樹

論文内容の要旨

【目的】

頸動脈超音波検査で観察される低輝度プラークは病理学的に脂質や出血、マクロファージを多く含み、また臨床的には脳梗塞発症の独立した危険因子であることが明らかとなっている。これらの知見から、低輝度プラークは不安定で破綻しやすいプラークであると考えられている。

一方、近年動脈硬化の発症・進展に炎症機転が関与していることが解明されつつあり、なかでも血中 C-reactive protein (CRP)、Interleukin-6 (IL-6) 濃度の上昇は心血管疾患発症の独立した危険因子であることが示されている。しかしながら、これらの炎症マーカーが心血管疾患発症に関与するメカニズムについては未だ確立されていない。血中炎症マーカー濃度とプラークの性状との関連を明らかにすることは、炎症機転と心血管疾患発症との関係を解明する上で重要と考えられる。

本研究の目的は、血清高感度 CRP (hs-CRP) および IL-6 濃度と、integrated backscatter 解析 (IBS) を用いて定量的に評価した頸動脈プラーク超音波輝度との関係を明らかにすることである。

【方法】

対象は頸動脈に厚さ 1.3 mm 以上のプラークを有する 246 例 (平均年齢 65.7 歳)。石灰化プラークを有する例、頸動脈閉塞例、頸動脈内膜剥離術施行例、急性炎症疾患・膠原病・悪性腫瘍を有する例、過去 3 ヶ月以内に心血管疾患を発症している例は除外した。

頸動脈超音波検査は中心周波数 7.5 MHz のリニア型プローブを用い B-mode および color flow image で最大プラークを同定し、その厚みをプラーク厚として計測。次に acoustic densitometry を用いて最大プラーク全体 (pl)、血管内腔 (lm)、血管外膜 (ad) の IBS 値を測定し、最大プラークの輝度は計算式 $(pl-lm)/(ad-lm) \times 100$ によって補正した IBS index として定量化した。

超音波検査時に採血し、血清 IL-6 濃度は酵素結合免疫吸着測定法を、hs-CRP 濃度はラテックス比濁法を用いて測定。また、血清総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール値も測定した。高血圧、糖尿病、既往歴、内服

薬については診療録から、喫煙状況はアンケートにより調査した。

【成績】

対象患者の動脈硬化危険因子保有頻度は高血圧 79%、糖尿病 22%、高脂血症 76%、喫煙 23%と高率であったが、血圧、血糖値、血清脂質値は良好にコントロールされていた。また心血管系疾患の既往を 46%に認め、そのうち 32%に脳卒中/一過性脳虚血発作の既往を有していた。プラーク厚の平均値は 2.48 mm であった。頸動脈プラークの超音波輝度 (IBS index) は HDL コレステロール値と正の相関を ($r=0.19$, $P=0.003$)、プラーク厚と負の相関を示し ($r=-0.37$, $P<0.001$)、男性で女性よりも低値であった (46 ± 18 vs 53 ± 15 , $P=0.002$)。IL-6 濃度は IBS index と負の相関を示し ($r=-0.28$, $P<0.001$)、この関係は多変量解析において既知の動脈硬化危険因子、プラーク厚および抗炎症作用を有すると考えられる薬剤 (HMG-CoA 還元酵素阻害薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬、アスピリン) の有無で補正しても有意であった ($\beta=-0.21$, $P=0.003$)。一方、hs-CRP 濃度も IBS index と負の相関を認めたが ($r=-0.14$, $P=0.03$)、多変量解析では有意な関連はみられなかった ($\beta=-0.12$, $P=0.06$)。IL-6 濃度によって対象を 3 分した場合、IBS index は IL-6 高値群 (>2.66 pg/ml) において低値群 (<1.67 pg/ml) および中間値群 ($1.67-2.66$ pg/ml) よりも低値であり (各々 $P<0.05$)、この関係は動脈硬化危険因子、プラーク厚、内服薬の有無および hs-CRP 濃度で補正しても保たれた。

【総括】

血清 IL-6 濃度の上昇は、動脈硬化危険因子やプラークの大きさとは独立して頸動脈プラークの超音波輝度低下と関係した。また高感度 CRP 濃度もプラーク輝度に関係する傾向が認められた。本研究結果より炎症機転が動脈硬化性プラークの脆弱性を介して心血管系疾患発症の危険性を高めることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

頸動脈超音波検査における低輝度プラークは脳梗塞発症の危険因子であり、破綻を生じやすい可能性がある。プラークの超音波輝度を客観的・定量的に評価しうる方法として、integrated backscatter (IBS) 解析は有用であると考えられる。本研究は、血清インターロイキン 6 (IL-6) および高感度 CRP (hsCRP) 濃度と、IBS 解析を用いて評価した頸動脈プラーク超音波輝度との関係を検討することにより、炎症機転とプラークの破綻や脆弱性との関連を非侵襲的に評価することを目的とした。

頸動脈に動脈硬化性プラークを有する 246 例を対象に、最大プラークの厚みをプラーク厚として計測した。次に IBS 解析を用いてプラーク全体 (pl)、血管内腔 (lm)、血管外膜 (ad) の IBS 値を測定し、最大プラークの輝度を IBS index: $(pl-lm)/(ad-lm)\times 100$ として定量化した。全例において血清 IL-6 および hsCRP 濃度を測定し、IBS index とこれらの炎症マーカー濃度および古典的動脈硬化危険因子、内服薬の有無との関係を検討した。

頸動脈プラークの超音波輝度 (IBS index) は、HDL コレステロール値と正の相関を、プラーク厚と負の相関を示し、男性で女性よりも低値であった。血清 IL-6 および hsCRP 濃度は IBS index と負の相関を認めた。多変量解析を用いて動脈硬化危険因子、内服薬の有無、プラークの厚みによって補正しても、IL-6 と IBS index の間には有意な負の相関を認めたことから、血清 IL-6 濃度の上昇は頸動脈プラーク超音波輝度の低下に独立して関係することが示された。

したがって、本論文は、炎症機転と動脈硬化性プラークの脆弱性との関連を非侵襲的に評価しうることを示した点で臨床貢献度が大きく、学位に値すると考える。