



Title	Relations of Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein and Interleukin-6 Levels With Silent Brain Infarction
Author(s)	星, 拓
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46203">https://hdl.handle.net/11094/46203</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> 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	星 拓
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 20064 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 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	Relations of Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein and Interleukin-6 Levels With Silent Brain Infarction (無症候性脳梗塞と血清高感度 CRP・Interleukin-6 濃度との関連)
論文審査委員	(主査) 教授 堀 正二 (副査) 教授 吉峰 俊樹 教授 武田 雅俊

### 論文内容の要旨

#### 〔 目 的 〕

高齢者において頭部 MRI 上にしばしば認められる無症候性脳梗塞は心血管疾患の危険因子と関連し、将来の脳卒中発症、認知機能低下および高齢者の抑うつ状態などとの関連が明らかとなりつつある。また、動脈硬化の病態に炎症機序の関与が提唱されて以来、各種炎症マーカーと脳卒中を含む動脈硬化性心血管疾患との関連も明らかとなってきた。一方、動脈硬化を基盤に発症する脳梗塞において頸部頸動脈・頭蓋内主幹動脈・脳細小動脈の各（動脈硬化性）血管病変でリスクの違いが以前より報告されてきている。このうち頸部頸動脈に関しては冠動脈を含めた全身の動脈硬化との関連が知られており、一方脳細小動脈に関しては高血圧が最も重要な危険因子として考えられている。

近年全身の動脈硬化性血管病変及び心血管疾患発症に血中炎症マーカーの関連を示す報告がなされているが、脳細小動脈病変が主要な原因である無症候性脳梗塞と炎症機序との関係は現在のところ明らかとなっていない。本研究は、頭部 MRI で認められる脳細小動脈病変と血清炎症マーカー濃度との関連を明らかにすることを目的とした。

#### 〔 方 法 〕

脳卒中 1 次予防目的や頭痛・眩暈等の非特異的症狀にて当科外来を受診した患者のうち頭部 MRI を施行し、同意を得て血清高感度 C-Reactive protein (hsCRP) と血清 Interleukin-6 (IL-6) を測定し、採血時に炎症性疾患罹患を疑わせる hsCRP 濃度  $\geq 1.0$  mg/dL 以上の例及び症候性脳血管障害例を除外した 236 名を登録した、さらに虚血性心疾患、末梢動脈疾患患者や既知の炎症性疾患の既往を有する者を除外した 194 名（平均年齢  $67.3 \pm 7.5$  歳）を対象とした。無症候性脳梗塞の定義は、T2 強調画像で高信号、T1 強調画像で低信号（髄液と同等の信号強度）、FLAIR にて辺縁高信号・内部低信号の大きさ 3 mm 以上の病変とした。また既知の心血管疾患危険因子、一般採血検査、全身の動脈硬化重症度の指標として両側総頸動脈・総頸—内頸動脈分岐部・内頸動脈の near/far wall の計 12 箇所の最大内中膜肥厚度の平均の Mean-max intima-media thickness (mean-mIMT) を測定した。全解析対象患者について無症候性脳梗塞の有無を調べ血清 IL-6、高感度 CRP 濃度との関係を検討した。

#### 〔 成 績 〕

頭部 MRI にて無症候性脳梗塞は 40 名に 72 病変認められ、全て皮質下・基底核部に存在し病変サイズも 15 mm 以

下であった。また無症候性脳梗塞を有する患者全員に頭部 MRA も同時に施行し頭蓋内主幹動脈病変との関連のないことを確認した。無症候性脳梗塞と血清炎症マーカー濃度の関連についての検討では、無症候性脳梗塞を有する患者群で各炎症マーカー濃度とも無症候性脳梗塞を有さない群に比し高値を示した。また無症候性脳梗塞と既知の心血管疾患危険因子との関連では、年齢・高血圧の既往の割合・BMI が無症候性脳梗塞を有する群で高値を示した。さらに、高感度 CRP、IL-6 が 1SD 増加する毎の無症候性脳梗塞を有するオッズ比は、それぞれ 1.85 (95%CI、1.29-2.63)、2.00 (95%CI、1.39-2.88) であり、年齢、性別、既知の心血管疾患の危険因子で補正を行ってもこの有意な関連は保たれていた。

#### [ 総 括 ]

無症候性脳梗塞の有無に血清 IL-6、高感度 CRP 濃度の高値が関連しており、無症候性脳梗塞の主要な要因である脳細小動脈病変の成因に炎症機序が関与することが示唆された。そのため炎症機序の適切な管理が将来のラクナ梗塞や脳血管性痴呆などへの進展を予防できることが期待される。

### 論文審査の結果の要旨

本邦を含めた先進工業国において高齢者の疾患にかかわる医療費の増大が社会的問題となっており、その中で高齢者の社会適応能力を低下させる主たる原因に脳卒中や認知症が知られている。

また近年、頭部 MRI 検査の普及により、明らかな神経症状のない無症候性脳梗塞の診断が可能となり、この病変が将来の脳血管障害発症の高危険群であること、高齢者の認知機能低下と関連することが欧米の大規模臨床試験によって明らかとなってきた。この無症候性脳梗塞は一般的に梗塞巣の径 3 mm 以上の病変と定義されているが症状の発現がみられないという特徴があるため、ラクナ様の小梗塞病変がほとんどを占めることが一般住民を対象とした検討からも報告されている。又その発症機序としては、ほとんどは高血圧に関連する脳の細小動脈病変が想定されている。

一方、動脈硬化の発生・進展における一連の病態は、様々なサイトカインやプロテアーゼなどの関与する炎症反応であることが提唱されて以来、臨床的にも血中の炎症マーカー濃度と脳梗塞を含む心血管疾患の発症との関連をしめす報告が相次いでなされてきており、現在ではこの炎症状態の制御による心血管疾患発症の抑制効果に対し、さまざまな抗炎症作用を有するとされる薬剤による研究が進行し、効果を示した報告がなされている。

虚血性脳血管障害の原因となる血管病変に関しては、頸動脈などのアテローム硬化性病変と炎症機序・炎症マーカー濃度との関連は多く研究され、他の全身の血管と同様に炎症に対する関連が確認されている。しかし無症候性脳梗塞の主要な原因となる脳細小動脈病変と炎症機序の関連は知られていないのが現状である。

本研究では、脳細小動脈病変と炎症機序との関連を調べるため心血管疾患の危険因子を有する患者を対象に頭部 MRI 上の無症候性脳梗塞と炎症マーカー濃度との関連を調べ、炎症マーカー濃度の高値と無症候性脳梗塞の関連を強く示唆する所見が得られた。この無症候性脳梗塞と炎症マーカー濃度の関連を本研究ではじめて示し、脳細小動脈病変に炎症機序が関連している可能性を示した。

この結果より、脳細小動脈病変の発症に対する病態の解明さらに将来、脳梗塞、脳血管性痴呆症の発症する可能性のある高危険群にたいする治療・予防戦略上の重要な示唆を与える可能性があるとして評価でき、学位の授与に値するものと考えられる。