

Title	Associations of soluble intercellular adhesion molecule-1 with carotid atherosclerosis progression
Author(s)	金藤, 公人
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46217">https://hdl.handle.net/11094/46217</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。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	金 藤 公 人
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 19693 号
学位授与年月日	平成 17 年 4 月 28 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	Associations of soluble intercellular adhesion molecule-1 with carotid atherosclerosis progression (可溶性 ICAM-1 濃度と頸動脈硬化進展との関係)
論文審査委員	(主査) 教授 堀 正二  (副査) 教授 吉峰 俊樹 教授 畑澤 順

#### 論 文 内 容 の 要 旨

##### [目的]

動脈硬化の発症、進展に炎症機転が関与していることは周知の事実であり、特に血液中の高感度 CRP が、心血管疾患発症の独立した危険因子であることは多くの報告がある。以前に我々も、高感度 CRP が動脈硬化の進展を予測する因子であることを示した。

CRP が全般的な炎症マーカーであるのに対して、局所炎症反応を誘導する分子シグナルとして機能する細胞接着因子は、血管内皮において微小循環障害や組織障害、血栓形成等に関連していることが基礎実験において示されている。しかしながら臨床的に細胞接着因子を含む炎症マーカーが、どの程度心血管疾患発症と関係し、どのようなタイプの動脈硬化進展と関連があるのかは、未だ確立されていない。

本研究の目的は、高感度 CRP (hs-CRP) に加え可溶性 intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)、可溶性 P-selectin (sP-selectin) 濃度を測定し、頸動脈超音波検査で得られた動脈硬化進展の程度とこれら炎症マーカー濃度との関連を明らかにする事である。

##### [方法]

対象は 192 例の心血管系危険因子を有する外来患者 (平均年齢 63 歳) で、過去 1 年以内の心血管疾患発症例や炎症マーカーを上昇させる可能性のある悪性腫瘍、感染症、膠原病などの例は除外した。調査開始時に頸動脈超音波検査を施行するとともに、炎症マーカー濃度 (hs-CRP、sICAM-1、sP-selectin) を測定した。

最低 3 年間以上の間隔 (平均 53 ケ月) をおいて施行されたフォローアップ頸動脈超音波検査では、開始時と同様にプラークの厚み (1.1 mm 以上) の両側の総和である plaque score (PS)、プラークの個数の合計 plaque number (PN)、最も厚いプラークまたは内中膜厚 (IMT) の厚みである max-IMT を計測し、それら計測値の開始時との差をその間の経過年数で除することで得られる  $\Delta PS/year$ 、 $\Delta PN/year$ 、 $\Delta IMT/year$  を動脈硬化進展の指標として用いた。一般血液検査結果や診療録、内服薬、問診より、既知の動脈硬化危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、及び心血管疾患の既往を評価した。

##### [成績]

対象患者の動脈硬化危険因子頻度は高血圧 73%、高脂血症 47%、糖尿病 16%、喫煙 17%、心血管疾患の既往 30%と比較的高率であったが、疾患のコントロールは概ね良好であった。開始時 PS が sICAM-1 と弱い相関がみられる以外、開始時の PS、max-IMT は各炎症マーカーと有意な関連はなかった。一方、 $\Delta$ PS/year、 $\Delta$ IMT/year は両者共に sICAM-1 と相関 ( $r=0.299, 0.250$ ) を示したが、sP-selectin はいずれとも関連しなかった。hs-CRP は  $\Delta$ PS/year とのみ有意に相関した。既知の危険因子と hs-CRP と sICAM-1 のうち他方のマーカーを含めて多変量解析を用いて補正すると、sICAM-1 は  $\Delta$ PS/year、 $\Delta$ IMT/year と有意な関連が保たれた ( $\beta=0.178, P=0.022/\beta=0.265, P=0.001$ ) のに対して、hs-CRP と  $\Delta$ PS/year の関連は、危険因子で補正を行うと有意性が減弱した。

また、 $\Delta$ IMT/year と sICAM-1 の関連は非喫煙者 (N=159)、スタチン製剤非内服者 (N=138)、心血管疾患歴を有さない例 (N=134) のいずれのサブ解析においても有意性が保たれていた。また、sICAM-1 濃度によって 3 分した場合、sICAM-1 低値群に比し sICAM-1 高値群では、 $\Delta$ PS/year、 $\Delta$ IMT/year の両者とも、有意に高い値を示した。

また、PS<5 の早期動脈硬化例 (N=131) に限れば、 $\Delta$ PN/year は hs-CRP と正の相関が認められたのに対し、sICAM-1 では有意な関連は認めなかった。一方、max-IMT 1.5 mm 以上の明らかなアテローム性プラークを有する例 (N=105) では、 $\Delta$ IMT/year は sICAM-1 と有意な関連 ( $\beta=0.355, P<0.001$ ) がみられたのに対し、hs-CRP とは関連がみられなかった。これらの事実は早期頸動脈硬化例において新たなプラークの出現 ( $\Delta$ PN/year) が hs-CRP とより強く関連するのに対し、個々のプラークの増大 ( $\Delta$ IMT/year) は sICAM-1 との関連の方が強い可能性を示唆していた。

#### [総括]

sICAM-1 濃度は、既知の動脈硬化危険因子や hs-CRP とは独立して頸動脈硬化進展を予測する因子であると共に、個々のアテロームプラークの増大への強い関連性が示された。

### 論文審査の結果の要旨

動脈硬化の炎症機転に着目し、細胞間接着因子を含む炎症マーカー濃度と頸動脈超音波検査で定量的に評価された動脈硬化進展の程度との関連を前向きに長期間にわたって検討している。

高感度 CRP が心血管疾患発症の危険因子であることは知られているが、可溶性細胞間接着因子 (sICAM-1) が他の動脈硬化危険因子や CRP とも独立して頸動脈硬化の進展を予測する因子であることを示している。また詳細なサブ解析により、sICAM-1 が CRP とは異なり、個々のアテロームプラークの増大に強い関連性を有する事を示唆しており興味深い。

動脈硬化の進展、ひいては心血管疾患の発症を予防する上で炎症機転を制御する事は有効な手段と考えられている。そのような動脈硬化疾患に対する抗炎症療法を考慮する際に有用なのが CRP をはじめとした炎症マーカーである。本研究は、CRP に加え sICAM-1 濃度を測定する事の意義を臨床的に明らかにしたといえる。

よって学位に値すると考える。