



Title	Relations of Blood Inflammatory Marker Levels With Cerebral Microbleeds
Author(s)	三輪, 佳織
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59036
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

【24】			
氏 名	み	わ	か おり
	三	輪	佳 織
博士の専攻分野の名称	博 士（医学）		
学 位 記 番 号	第	2 4 9 7 0	号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 23 年 11 月 21 日		
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当		
	医学系研究科内科系臨床医学専攻		
学 位 論 文 名	Relations of Blood Inflammatory Marker Levels With Cerebral Microbleeds		
	（血清炎症マーカーと脳微小出血との関連）		
論 文 審 査 委 員	（主査）		
	教 授 望月 秀樹		
	（副査）		
	教 授 吉峰 俊樹 教 授 楽木 宏実		

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

脳微小出血（cerebral microbleeds, CMB）はGradient-recalled echo T2*強調画像でみとめる小円状の低信号領域の画像所見であり、病理所見では過去の小血管の出血を示している。CMBは脳小血管病（small vessel disease, SVD）に含まれ、脳卒中既往歴だけでなく、一般高齢者にも認められるが、その臨床的意義は明らかではない。

一方、高感度CRP（hsCRP）など血清炎症マーカー濃度が冠動脈疾患、脳卒中と関連性を有することは複数の大規模臨床研究やメタ解析で示されている。とくに脳卒中のsubtypeにおいて、アテローム性脳梗塞やsmall vessel diseaseのラクナ梗塞、白質病変と血清炎症マーカー濃度との有意な関連性は多く報告されているが、脳出血との関連性はメタ解析でも認められていない。そして、脳出血のサロゲートマーカーと考えられているCMBとの関連性については未だ検討された報告はない。そこで、本研究ではCMBと血清炎症マーカー濃度の関連と、アミロイドアンジオパチーが病因の皮質-皮質下のCMB（lobar CMB）、高血圧性血管障害が病因の基底核、視床のCMB（deep CMB）と部位別の分類も含めて、明らかにすることを目的とした。

〔 方 法 〕

大阪大学医学部付属病院神経内科脳卒中科の外来受診した患者において、診察上、評価のため、頸動脈超音波法での頸動脈内中膜肥厚（IMT）の測定と頭部MRI検査を施行し、さらに、hsCRP、interleukin(IL)-6, IL-18を含む血液検査の施行を文書による同意が得られた患者のうち、脳卒中、一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴や重度の全身疾患のない神経学的無症候の連続431人（平均年齢69歳、男性52%）を対象とした。MRIのT2*

画像でCMB、T1,T2,FLAIR画像で白質病変（WML）、無症候性ラクナ梗塞（SLI）を各々評価した。WMLはSheltens分類で側脳室周囲高信号（PVH）、深部皮質下高信号（DWMH）について評価した。多変量ロジスティック解析法を用いて、CMBの存在に対し、各血清炎症マーカー濃度（log変換）の危険関与度Odds比を検討した。

〔 成 績 〕

CMBは65人（15%）に認め、deep CMBは35人、lobar CMBは30人であった。CMB（+）群はCMB（-）群（366人）に比し年齢、空腹時血糖値、中性脂肪が高く、eGFRが低く、IMT、hsCRP、IL-6、IL-18が高値で、SLIの有病率、PVH、DWMHの重症度が有意に高かった。年齢、性別、各動脈硬化危険因子、eGFR、IMT、MRI所見で調整してもhsCRP、IL-6、IL-18の各1SDの上昇は、有意にCMBの発現リスクを1.81、1.73、2.41倍高めていた。CMBの部位別の検討ではhsCRP、IL-6、IL-18の各1SDの上昇はdeep CMBに対し、2.21、1.71、2.34倍、lobar CMBに対し、1.52、2.10、2.36倍といずれも同様なCMBの発現リスクを高めていた。

〔 総 括 〕

本研究は、脳卒中既往歴のない対象群のなかで、hsCRP、IL-6、IL-18の血清炎症マーカー高値と脳微小出血（CMB）と独立した関連性が明らかとなり、CMBは脳小血管病（SVD）として、包括的な臨床的意義を示すと示唆される。

論文審査の結果の要旨

脳微小出血（cerebral microbleeds：CMB）はラクナ梗塞や白質病変と同じ脳小血管障害（small vessel disease）であるが、血清炎症マーカー濃度との関連は明らかではない。

本研究は脳梗塞、一過性脳虚血発作の既往のない、動脈硬化危険因子を有する患者を対象に、

血清炎症マーカー（高感度CRP、IL-6、IL-18）とCMBの関連を解剖学的部位も含めて検討した。

年齢、性別、動脈硬化危険因子や他のsmall vessel diseaseから独立して、いずれのCMBの存在は各血清炎症マーカー濃度に独立した危険関与があることが明らかとなった。

よって、CMBは炎症機転の関与が示した本研究が初めてであり、small vessel diseaseの病態の解明や、今後の治療手段の有用性に有益な結果と考えられる。以上より、本研究は学位に値すると考える。