

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790882

研究課題名(和文) 頸動脈プラーク厚および超音波輝度の経時的変化と脳血管イベントとの関連

研究課題名(英文) Association of carotid atherosclerosis progression and plaque echogenicity with cardiovascular events

研究代表者

岡崎 周平 (Okazaki, Shuhei)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：60623072

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：動脈硬化ハイリスク患者を対象とした前向きコホート研究(OSACA2)の解析により、次のことが明らかとなった。(1)頸動脈内中膜複合体の経時的変化および炎症関連因子の遺伝子多型と脳血管イベント発症の間には明らかな関連を認めなかった。(2)中等度以上(>2.0mm)の頸動脈プラークを有する群において超音波低輝度プラークは心血管病の発症と有意な関連があった。(3)慢性的な血漿インターロイキン-6(IL-6)の上昇は頸動脈内中膜複合体の長期的進展と有意な関連を認めた。IL-6は動脈硬化進行抑制の標的分子となりうる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to explore the relationship between carotid intima-media thickness (IMT) progression, plaque echogenicity of carotid atheroma, inflammatory cytokines, polymorphisms of inflammatory cytokine genes, and future cardiovascular events in patients with vascular risk factors. We also examined the relationship between serum inflammatory cytokines and long-term carotid IMT progression. We could not find a significant association of IMT progression and polymorphisms of inflammatory cytokine genes with future stroke. Echolucent large plaques (>2.0mm) were associated with future cardiovascular events. Chronic elevation of serum IL-6 was associated with the long-term carotid IMT progression. Our results suggest that measurement of echolucency in large carotid plaques may improve the selection of patients at high risk for cardiovascular events; serum IL-6 could be used as a quantitative marker and a potential therapeutic target for accelerated atherosclerosis.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：動脈硬化 超音波 炎症 インターロイキン6 頸動脈内中膜複合体 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

頸動脈エコー検査で測定される頸動脈内中膜複合体(IMT)の肥厚やプラーク超音波輝度は、非侵襲的な動脈硬化の指標および心血管病リスク評価目的で広く用いられてきた。

申請者は、これまで脳卒中既往もしくは動脈硬化危険因子を有し、その管理目的に外来通院中の患者を対象として、定期的に頸動脈超音波検査および脳 MRI 検査、血液試料保存を行い、脳血管イベント、認知機能を追跡調査する前向きコホート研究(Osaka Follow-Up Study for Carotid Atherosclerosis 2: OSACA2 study)を2001年より継続的に行ってきた。これまでに動脈硬化ハイリスク群においても頸動脈 IMT 肥厚は心血管病発症リスクを高めること、高感度 CRP(hsCRP)、インターロイキン-6(IL-6)などの血清炎症関連因子の濃度高値が同様に将来の心血管病発症リスクを高めること、これらの炎症関連因子が頸動脈硬化重症度や頸動脈プラーク超音波輝度、頸動脈プラーク進展とも関連性があることを明らかにしてきた。

これらの結果を受けて、近年では複数の臨床研究で頸動脈 IMT の経時的変化が心・脳血管イベントの代用指標として用いられるようになってきたが、頸動脈 IMT の変化自体が将来の心・脳血管イベント発症と関連しているかについては、実際にはこれまでほとんど検討がされてこなかった。またプラーク超音波輝度の臨床的意義についてもいまだ十分な検討がされていない。加えて、動脈硬化の進展と炎症の関連が注目されているが、炎症関連因子やそれと関連する遺伝子多型が心血管病の発症や頸動脈 IMT の長期的な経時変化にどのような影響を与えているかについても明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では、OSACA2 研究登録患者を対象として下記の課題の解明を目的として調査を行った。

- (1) 頸動脈 IMT 厚の経時的変化と脳血管イベント発症との関連を検討する。
- (2) 頸動脈プラーク超音波輝度と心血管病発症との関連を明らかにする。
- (3) 頸動脈 IMT の長期的変化と経過中の血清炎症関連因子(hsCRP、IL-6)の濃度との関連について、10年間の長期フォロー症例を用いて検討する。
- (4) IL-6 受容体、IL-6 および CRP をコードする遺伝子多型により、心血管病の発症率および頸動脈 IMT の経時的変化が異なるかを検討する。

3. 研究の方法

(1) 頸動脈 IMT 厚の経時的変化と脳血管イベント発症との関連
動脈硬化ハイリスク患者の前向きコホート研究(OSACA2)の登録患者のうち、2001年1

月から2002年12月までに頸動脈エコー検査を行い、2003年1月から2005年12月までにフォローの頸動脈エコー検査を行った患者290例を対象とし、頸動脈 IMT の経時的変化(Δ IMT/年)と2011年6月30日までに発症した新規脳血管イベント発症との関連について検討した。頸動脈 IMT の測定は mean-max IMT 法を用い、脳血管イベント(脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血)の発症をエンドポイントとした。

(2) 頸動脈プラーク輝度と心血管病発症との関連

OSACA2 登録患者のうち2001年から2006年に頸動脈プラーク超音波輝度を測定した596名を対象とし、超音波プラーク輝度と心血管病新規発症との関連を検討した。超音波プラーク輝度は IBS index 法を用いて定量的評価を行い、冠動脈疾患、脳卒中、および入院を要する末梢動脈疾患の発症をエンドポイントとした。

(3) 長期フォロー症例における頸動脈 IMT 進展と炎症関連因子の関連

2001年から2003年の間に OSACA2 研究に登録された患者513名のうち、長期超音波追跡研究に同意し2011年まで追跡調査が可能であった210名を対象とした。対象患者は定期的な通院加療のもとで厳格な危険因子管理を行い、IMT 厚、hsCRP、IL-6 を登録時および3年毎に測定した。頸動脈 IMT 進展度(Δ IMT/年)と経過中の血清 hsCRP 値および血清 IL-6 値との関連を調査した。

(4) 炎症関連因子の遺伝子多型と心血管病発症の関連

OSACA2 登録患者のうち遺伝子検査の同意が得られた964例について、IL-6 受容体 rs8192284 遺伝子多型(A>C)、IL-6 rs2097677 遺伝子多型(G>A)および CRP rs3093059 遺伝子多型(T>C)と心血管病発症および頸動脈 IMT の経時的変化との関連について調査を行った。SNP 解析については東洋紡バイオロジックスに委託した。

なお本研究は大阪大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得ており、すべての患者から書面による同意を取得している。

4. 研究成果

(1) 頸動脈 IMT 厚の経時的変化と脳血管イベント発症との関連

初回 IMT 厚と脳血管イベント発症との間には有意な関連が認められたが(IMT 低値に対する IMT 高値の相対危険度 2.40、95%信頼区間(CI)1.09-5.27)、IMT の経時的変化(Δ IMT)と脳血管イベント発症との間には有意な関連は認められなかった(Δ IMT/yr 低値に対する Δ IMT/yr 高値の相対危険度: 1.31、

95%CI 0.65-2.68; 図 1)。従来の報告通り IMT の単回測定は脳血管障害と強い相関を認めたものの、IMT の経時的変化は脳血管イベントの予測因子として有用ではない可能性が示された。本研究課題については、研究代表者(岡崎)を含む国際多施設共同研究 (PROG-IMT 研究および USE-IMT 研究) によるメタ解析が行われており、PROG-IMT 研究においても IMT の進展と脳血管イベントとの関連は認められなかった。また USE-IMT 研究では、従来の危険因子に加えて IMT を測定することにより心・脳血管病発症の予測能が向上するかを検討したが、IMT 測定による予測能の向上はごくわずかであることが示された。

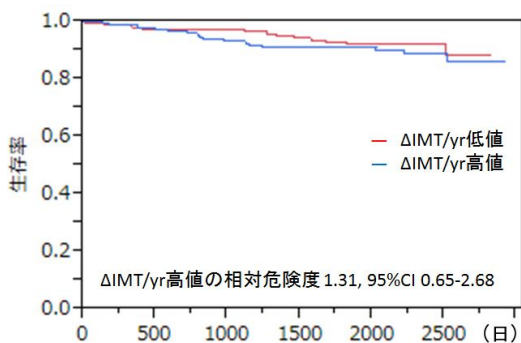


図 1

(2) 頸動脈プラーク輝度と心血管病発症との関連

対象患者 596 名中、121 名で新規心血管病の発症を認めた。低エコー輝度プラークを有する群では高エコー輝度プラークを有する群と比較して、危険因子で調整した心血管病の発症率は 1.45 倍(95%信頼区間 0.99-2.13, $p=0.058$)と高い傾向にあった(図 2-A)。

最大プラーク厚によって層別解析を行った結果、最大プラーク厚が 2.1mm 以上でかつ低エコー輝度プラークを有する群では、心血管病の発症率が 1.72 倍(95%信頼区間 1.06-2.85, $p=0.03$; 図 2-C)と有意に高かったが、最大プラーク厚 2.0mm 以下の群ではプラーク輝度による心血管病発症率の差は認めなかった($p=0.95$; 図 2-B)。本研究から、中等度以上の頸動脈プラークを有する患者についてプラーク超音波輝度を測定することで高リスク患者の選別が可能になる可能性が示された。

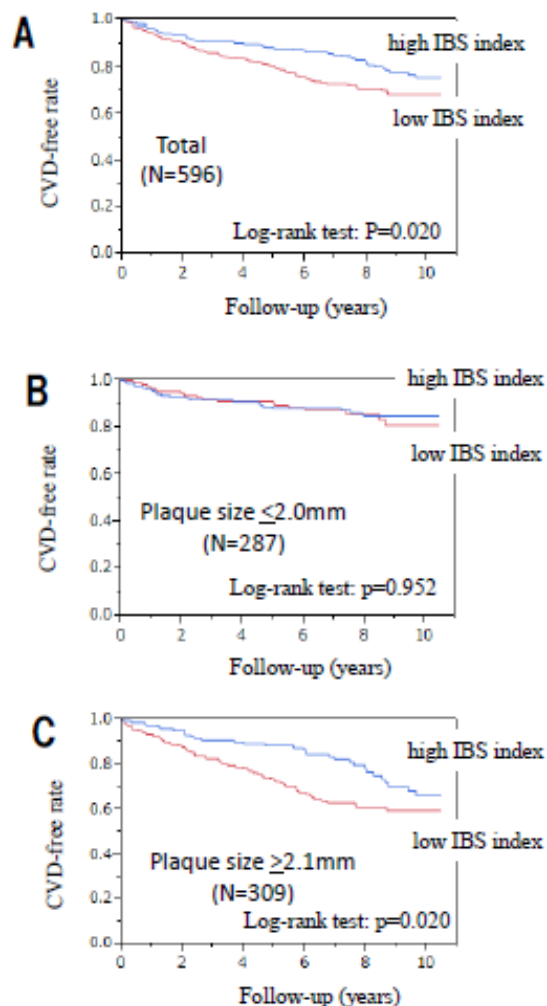


図 2

(3) 長期フォロー症例における頸動脈 IMT 進展と炎症関連因子の関連

平均追跡期間は 9.0 ± 1.0 年で、頸動脈 IMT 厚は経過中に直線的な増加を認めた (0.031 ± 0.026 mm/year; 図 3)。登録時 IMT 厚は登録時 hsCRP 値($r=0.21$, $p=0.002$)および IL-6 値($r=0.25$, $p < 0.001$)と有意な相関があった。 Δ IMT/y は、経過中の平均 hsCRP 値($r=0.22$, $p=0.001$; 図 4)および平均 IL-6 値($r=0.27$, $p < 0.0001$; 図 5)と有意な関連を認めたが、年齢、性別、既知の危険因子および登録時 IMT で補正すると、経過中平均 IL-6 値のみが Δ IMT/y と有意な相関を認めた (standardized $\beta=0.17$, $p=0.02$)。多変量解析モデルにおいて、男性、登録時 IMT および経過中平均 IL-6 値が独立した動脈硬化進展の予測因子であった。

慢性的な血清 IL-6 の上昇はハイリスク患者における長期的な動脈硬化進展と密接に関連している。血清 IL-6 値は動脈硬化進展の予測因子として有用であり、動脈硬化治療のターゲットとして期待できることが明らかとなった。

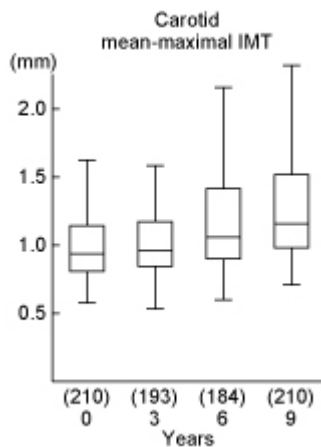


図 3

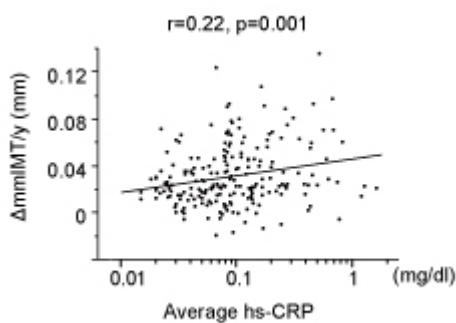


図 4

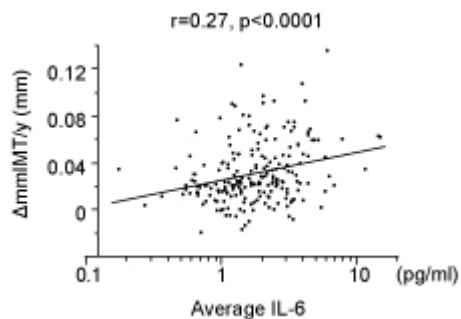


図 5

(4) 炎症関連因子の遺伝子多型と心血管病発症の関連

IL-6 受容体 rs8192284 遺伝子多型(A>C) (AA 34%, AC 50%, CC 16%)の C アレルを有する群では、血清 IL-6 濃度の増加及び血清 CRP 濃度の低下を認めたが、IL-6 rs2097677 遺伝子多型(G>A) (GG 66%, AG 31%, AA 4%)による IL-6 および CRP 濃度の有意な差は認められなかった。心血管イベントとの関連においては、これらの遺伝子多型の間で心血管病の発症率に明らかな差は認められなかった。炎症関連因子の遺伝子多型と心血管病・動脈硬化の進行との関連については今後さらなる検討を要する。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, Furukado S, Sakaguchi M, Mochizuki H, Kitagawa K.

Association between interleukin-6 levels and first-ever cerebrovascular events in patients with vascular risk factors.

Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. (査読有), 33, 2013, 400-405

10.1161/ATVBAHA.112.300350

Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Okazaki S (23 番目/36 名), et al.

Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a metaanalysis.

JAMA, (査読有), 308, 2012, 796-803

10.1001/jama.2012.9630

[学会発表](計 5 件)

岡崎周平

インターロイキン 6 が動脈硬化進展に与える長期的影響について:OSACA2 長期追跡症例における検討

第 33 回日本脳神経超音波学会総会, 2014 年 6 月 14 日, 盛岡市 (岩手県)

田所靖啓, 坂口学, 岡崎周平, 他

頸動脈プラーク超音波輝度と将来の心脳血管病発症の関連

第 39 回日本脳卒中学会総会, 2014 年 3 月 14 日, 大阪市

Shuhei Okazaki

Plasma Interleukin-6 Predicts the Progression of Carotid Intima-Media Thickness in High-Risk Patients Under Intensive Medical Therapy: 10-year Follow-up Study.

International Stroke Conference 2013, 2013 年 2 月 6 日 ~ 8 日, Honolulu, Hawaii, USA.

Shuhei Okazaki

Cardiovascular risk management and progression of carotid intima-media thickness in high-risk patients: 10-year follow-up study.

Asia Pacific Stroke Conference 2012, 2012 年 9 月 10 日 ~ 12 日, 東京都

岡崎周平

動脈硬化ハイリスク患者における危険因子の管理状況と頸動脈内中膜複合体厚進展の関連について:10 年間長期フォローに

よる検討
第 31 回日本脳神経超音波学会総会, 2012
年 6 月 29 日 ~ 30 日, さいたま市

〔その他〕
ホームページ等

PROG-IMT Project

<http://www.prog-imt.org/>

USE-IMT Study

<http://portal.juliuscentrum.nl/research/en-US/cohortsandprojects/cohortsandprojects/useimt.aspx>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

岡崎 周平 (OKAZAKI, Shuhei)

大阪大学医学部附属病院・医員

研究者番号：60623072