

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791072

研究課題名(和文) CINCA症候群における動脈硬化の生理学的・生化学的バイオマーカーによる解析

研究課題名(英文) Study of atherosclerosis in CINCA syndrome

研究代表者

山村 健一郎 (Yamamura, Kenichiro)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：30532858

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：CINCA症候群は乳児期早期に発症する重症の自己炎症症候群である。一方、慢性炎症は動脈硬化のリスク因子のひとつとされ、今回CINCA症候群の小児3例(5,7,15歳)における動脈硬化の評価を行った。IMT, stiffness parameter, baPWVは3例中3例で、ABIは2例で異常値であり、動脈硬化の指標は各種炎症パラメータと相関し、年齢の高い症例ほど重症である傾向がみられた。1年後の経時的評価では、動脈硬化の指標に増悪はなかった。CINCA症候群では若年から動脈硬化のリスクが高く、経年的に増悪することが示唆された。抗IL-1療法は、動脈硬化の進展を抑制する可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Chronic inflammation plays a key role in the development of atherosclerosis. Chronic infantile neurologic cutaneous and articular (CINCA) syndrome is a severe autoinflammatory disease which displays signs of inflammation from their early childhood. The objective of this study is to assess the development of atherosclerosis in patients with CINCA syndrome. Intima-media thickness (IMT) of the carotid arteries, stiffness parameter beta, ankle brachial index (ABI) and pressure wave velocity (PWV) were evaluated by ultrasonography in 3 patients with CINCA syndrome (5, 17, 15 years old) and 19 age-matched healthy controls. The levels of Carotid IMT, stiffness parameter beta and PWV in CINCA syndrome patients were significantly higher than those in healthy controls. Patients with CINCA syndrome showed signs of atherosclerosis from their early childhood. The result of this study emphasizes the importance of chronic inflammation in the development of atherosclerosis.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：小児科学

キーワード：CINCA症候群 動脈硬化 慢性炎症

1. 研究開始当初の背景

CINCA 症候群 (chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome, 慢性乳児神経皮膚関節症候群) は、乳児期早期に発症し、関節症、中枢神経病変、皮疹を特徴とする重症の自己炎症症候群である。家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS) や Muckle-Wells 症候群 (MWS) と同じく CIAS1 遺伝子がコードする蛋白 cryopyrin の異常による IL-1 の過剰産生が病態の主因であるが、CINCA/NOMID 症候群はこれら cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) の中でも最重症型とされる。

一方、慢性炎症は動脈硬化のリスク因子のひとつとされ、全身性エリテマトーデスの症例では心筋梗塞のリスクが健常人の 50 倍高く、関節リウマチでも同様にリスクが高いことが知られる。また、家族性地中海熱の症例では、動脈硬化の指標である頸動脈エコーでの内膜中膜複合体 (Intima-Media Thickness, IMT) や、Stiffness parameter が、小児期からすでに異常高値であることが報告されている。

乳児期早期より難治性の慢性炎症がみられる CINCA/NOMID 症候群においても、動脈硬化のリスクがきわめて高い可能性があるが、動脈硬化の有無・程度について検討した報告は過去にない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、CINCA 症候群における動脈硬化の有無とその程度をあきらかにすること、また特異的治療開始後の経時的変化を評価することである。

3. 研究の方法

当施設で管理中の CINCA 症候群 3 例 (症例 1: 5 才男児, 症例 2: 7 才女児, 症例 3: 15 才男児) と、年齢と性別を一致させた健常対照群を対象に、下記の小児でも施行可能な動脈硬化の指標を非侵襲的に評価した。1) 頸動脈 IMT

(intima media thickness, 内膜中膜複合体), 2) stiffness parameter, 3) baPWV (brachial-ankle Pulse Wave Velocity), 4) ABI (Ankle Brachial Index)。また、この 3 症例は IL-1 受容体アンタゴニスト (Anakinra) 治療中の症例であり、1 年後に同様の検査を行い経時的評価を行った。

4. 研究成果

CINCA 症候群 3 例ならびに、健常対照群 19 例の臨床パラメータは下記のとおりであった。

表 1 3 症例の臨床パラメータ

	症例 1	症例 2	症例 3
性別 (男/女)	男	女	男
年齢 (才)	5	7	15
BMI (kg/m ²)	16.0	15.5	16.8
収縮期血圧 (mmHg)	91	96	128
拡張期血圧 (mmHg)	45	50	68
総コレステロール (mg/dl)	123	122	131
中性脂肪 (mg/dl)	61	79	157
空腹時血糖 (mg/dl)	93	85	102
CRP (mg/l)	6.76	7.11	3.4

表 2 健常対照群との比較

	CINCA 症候群 (n = 3)	健常対照群 (n=19)	P 値
性別 (男/女)	2 / 1	9 / 10	0.53
年齢 (才)	9.0±5.3	9.3±4.3	0.65
BMI (kg/m ²)	16.1±0.6	17.3±2.9	0.51
収縮期血圧 (mmHg)	105±20	99±8	0.38
拡張期血圧 (mmHg)	54±12	53±4	0.73
総コレステロール (mg/dl)	125±5	159±17	0.0046
中性脂肪 (mg/dl)	99±51	70±28	0.17
空腹時血糖 (mg/dl)	94±3	94±6	0.95
CRP (mg/l)	5.76±2.05	0.08±0.16	<0.0001

両群における動脈硬化の指標は、下記のとおりであった。

表 3 動脈硬化の指標

	CINCA 症候群 (n = 3)	健常 対照群 (n=19)	p 値
IMT(mm)	0.51±0.05	0.44±0.04	0.0021
Stiffness parameter B	6.1±1.7	3.9±1.0	0.018
baPWV (cm/s)	1203±328	855±114	0.0017
ABI	0.99±0.10	1.05±0.10	0.54

IMT, stiffness parameter , baPWV は 3 例中 3 例で ,ABI は 2 例で異常値であり ,IMT, stiffness parameter , ba PWV で健常対照群と有意差がみられた。また、年齢の高い症例ほど重症である傾向がみられた。

1 年後の経時的評価の結果は下記のとおりであり、stiffness parameter は改善がみられ、その他の検査も増悪はみられなかった。

<初回> [症例 1, 2, 3 (小児基準値)]

- 1) IMT: 0.47, 0.50, 0.57 (0.40) mm
- 2) stiffness parameter :
4.83, 5.72, 7.60 (3.5-4.0)
- 3) baPWV:1060, 971, 1576
(919-952) cm/s
- 4) ABI: 1.15, 0.93, 0.95 (1.00 以上)

<1 年後> [症例 1, 2, 3 (小児基準値)]

- 1) IMT: 0.47, 0.51, 0.56 (0.40) mm
- 2) stiffness parameter :
2.43, 3.98, 7.39 (3.5-4.0)
- 3) baPWV: 716, 1139, 1389
(919-952) cm/s
- 4) ABI: 1.11, 0.92, 0.92 (1.00 以上)

CINCA 症候群 3 例における動脈硬化の指標は 5 才というきわめて若年から異常値であり、

しかも年齢の高い症例ほど重症である傾向がみられた。1 年後の経過観察では、全体として少なくとも増悪はみられず、IL-1 受容体アンタゴニスト (Anakinra) の投与により、炎症が比較的良好にコントロールされている結果と考えられた。

本疾患では、乳児期早期からの慢性炎症のため、きわめて若年から動脈硬化を発症するものと考えられ、さらに成人期にはより重度となることが予想される。Anakinra による特異的治療は、動脈硬化の観点からも患児の予後改善に貢献することが期待される。

これまで、本症の予後は不良で、成人に達するまでに 20% の症例が死亡するとされていた。しかしながら、抗 IL-1 療法の導入により、今後予後の大幅な改善が期待され、成人期の動脈硬化を予見する情報はより一層その重要性を増すものと考えられる。

CINCA 症候群では若年から動脈硬化のリスクがきわめて高く、経年的に増悪することが示唆された。抗 IL-1 療法は、動脈硬化の進展を抑制する効果がある可能性が示されたが、まだ経過観察期間が 1 年と短く、今後も経時的評価を継続する必要がある。

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 1 件)

Yamamura K, Takada H, Uike K, Nakashima Y, Hirata Y, Nagata H, Takimoto T, Ishimura M, Morihana E, Ohga S, Hara T, Early progression of atherosclerosis in children with CINCA syndrome. Rheumatology(Oxford) 2014, in Press

[学会発表](計 1 件)

Yamamura K, Uike K, Nakashima Y, Hirata Y, Nagata H, Takimoto T, Ishimura M, Takada H, Ohga S, Hara T, Early progression of atherosclerosis in children with cryopyrin-associated periodic syndrome. 9th Asian Society of Pediatric Research, Kuching, Malaysia 2013.5.9-12

[図書](計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山村 健一郎 (Yamamura Kenichiro)

九州大学病院小児科

研究者番号： 30532858

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし