

氏名(本籍)	みやざき 宮崎 ゆか(茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2970号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	日本人における超音波Bモード法による頸動脈硬化度測定の実現性と、頸動脈硬化の新しい危険因子に関する疫学研究
主査	筑波大学教授 医学博士 山田 信博
副査	筑波大学教授 保健学博士 加納 克己
副査	筑波大学講師 博士(医学) 曾根 博仁
副査	筑波大学講師 医学博士 松村 明

論文の内容の要旨

(目的)

Bモード超音波診断によって測定された内膜・中膜複合体厚(Intima-media thickness,IMT)は、早期動脈硬化の指標として日本でも広く用いられている手法であるが、頸動脈分岐部が欧米人に比べて頸椎一椎体分頭側にある日本人においては、特に頸動脈膨大部から内頸動脈にかけての検索が欧米人に比しより困難であることが予想される。しかし、日本人を対象として頸動脈の部位別に超音波診断の実現性を検討した成績はない。一方動脈硬化は動脈血管内皮細胞の機能障害が動脈硬化進展の引き金であることや、さらには早期から晩期にかけての動脈硬化のすべての段階において、炎症が中心的役割を果たすことが明らかになり、血管内皮細胞機能を示す接着分子などの指標や炎症マーカーと動脈硬化性疾患との関連が、疫学的・臨床医学的に報告されつつある。接着分子の中で、Eセレクトインは血管内皮細胞に特異的であるという特徴を有しているが、早期動脈硬化の指標である頸動脈IMTと可溶性Eセレクトインの関連は、欧米において1つの疫学的研究で報告されているものの、日本での疫学研究の報告はみられない。また、CRPについては、欧米諸国を中心に冠動脈疾患の発症との関連の報告がみられるが、早期動脈硬化の指標である頸動脈硬化との関連を示した研究は、米国と日本において1例ずつの報告があるのみである。以上のような現状を背景に、次に示す目的で本研究が行われた。

1. Bモード超音波診断法によって定量的に評価されたIMT測定の実現性、日本人における再現性の検討。
2. 動脈硬化の新しい指標として、可溶性Eセレクトイン高感度CRPを用いて、頸動脈IMTとの関連を、頸動脈の部位別に検討する。
3. 2. で検討した炎症マーカーを、従来の動脈硬化の危険因子とともに、頸動脈硬化に対する寄与度を頸動脈の部位別に評価する。

(対象と方法)

茨城県K町の地域住民のうち60～74歳の男性551名に対して、米国のCardiovascular Health Studyの方法に準じて頸動脈超音波検査を実施し、採血を行って可溶性Eセレクトインと高感度CRPを測定した。頸動脈硬化度は「総頸動脈体部」と「総頸動脈膨大部および内頸動脈」の2部位に分けて最大IMTを計測したのを用い、可溶性Eセレクトインと高感度CRPとの関連を検討した。対象者のうち、無作為に選んだ40名に対しては、二人の術者が別々に超音波検査を実施しIMT測定法の再現性を検討した。

(結果)

1. 総頸動脈体部が総頸動脈膨大部・内頸動脈に比べてよりよい再現性が得られたが、いずれの部位においても欧米での報告と同等の再現性が得られた。
2. 可溶性Eセレクトインと頸動脈IMTとの関連は、総頸動脈膨大部・内頸動脈でのみ有意な関連が見られ、高感度CRP値と頸動脈IMTとの関連は、総頸動脈体部でのみ有意な関連が見られた。
3. 頸動脈最大IMTと動脈硬化関連因子との関係は、最大血圧値、総コレステロール、HDLコレステロール、高感度CRPは総頸動脈体部の最大IMTとのみ関連を認め、BMIと可溶性Eセレクトインは総頸動脈膨大部と内頸動脈最大IMTとのみ関連を認めた。年齢と糖尿病の有無は頸動脈のいずれの部位の最大IMTとも関連を認めたが、総頸動脈膨大部から内頸動脈とより強い関連が見られた。

(考察)

1. 頸動脈分岐部が欧米人と比べて高位にある日本人においても、高い再現性で頸動脈硬化のBモード超音波診断が可能であると考えられた。
2. 血管内皮細胞に特異的といわれるEセレクトインが、頸動脈の膨大部から内頸動脈のIMT肥厚と関連したことは、一般的に膨大部から内頸動脈のIMTが総頸動脈IMTに比べてより進んでいることと関係していると考えられる。アメリカの中年地域住民を対象としたARIC研究の報告では、Eセレクトインは頸動脈平均IMTの大きい群で有意に上昇していた。また、病理学的研究ではEセレクトインはより進んだ動脈硬化巣により多く発現していることが証明されており、血液中に放出される可溶性Eセレクトインが上昇している場合、初期の動脈硬化のうちでもより進んだ動脈硬化巣が存在している可能性があることを示唆している。一方、高感度CRPでは、総頸動脈IMTの肥厚とのみ関連を示したことは、CRPの動脈硬化の初期段階での関与を示唆するものと考えられた。動脈硬化関連因子が頸動脈の部位別に寄与度が異なる理由は本研究のみでは明らかではないが、動物実験での報告では頸動脈が部位別に動脈硬化関連因子に対する反応性が異なる可能性が示されており、構造上の違いが部位別に動脈硬化関連因子が異なるひとつの原因と考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

頸動脈IMTは、1990年代初めから欧米を中心に全身の動脈硬化の指標として、臨床研究、疫学研究に広く用いられ、動脈硬化危険因子や動脈硬化性疾患の存在とその発症との関連が多く指摘されてきた。しかし日本人の頸動脈の分岐部は欧米人に比べて一椎体高い位置にあるため、Bモード超音波診断法による頸動脈IMT測定が日本人においても再現性のよい方法であるかどうかを評価しておく必要がある。本研究では、その再現性の検討を、60歳から74歳の地域住民を対象とした米国の動脈硬化性疾患についての大規模コホート研究で用いられている方法に準じて行い、総頸動脈体部においても膨大部から内頸動脈においても、米国の方法と同等の再現性が得られることを証明し、さらに部位ごと、近位・遠位壁の別によって再現性に差があっても、一個体内での平均IMTや最大IMTをとることによってさらに再現性は高まることを日本人で証明している点が新しい知見である。次に、炎症マーカーのひとつであり血管内皮細胞の障害を特異的に示す可能性のある可溶性Eセレクトインと、動脈硬化性疾患の発症との関連が欧米で証明されている高感度CRPと、頸動脈最大IMTとの関連を頸動脈の部位別に評価した結果、炎症にかかわっている2つのマーカーは双方とも頸動脈の動脈硬化と関連しており、早期の動脈硬化のマーカーとして有用であることが示唆されたが、可溶性Eセレクトインは総頸動脈膨大部と内頸動脈の動脈硬化とのみ関連し、高感度CRPは総頸動脈体部の動脈硬化とのみ関連していることの説明は、疫学的手法を用いた本研究から導くことは困難であり、今後の基礎医学的研究や前向き研究などによる解明が期待される。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。