

7

動脈硬化疾患の進展および発病に関する新指標としての脈波伝播速度の大規模集団追跡調査研究（経年的動脈硬化性血管障害推移指標としての高感度 CRP の有用性の検討）

研究代表者名：山科 章

共同研究者名：富山博史

施設名：東京医科大学内科学第二講座

目的

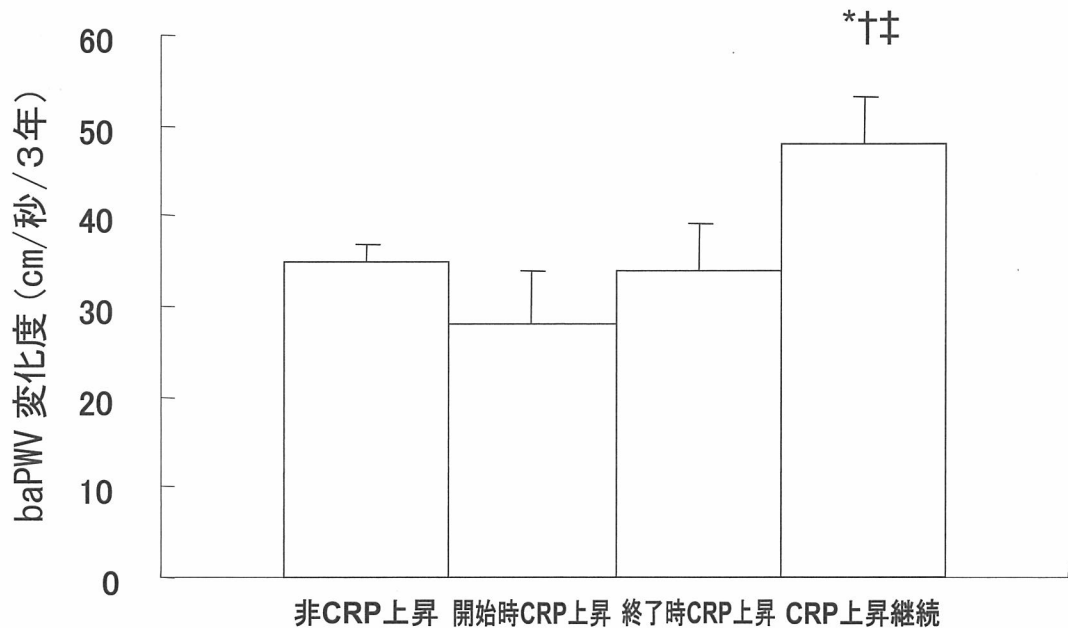
動脈の硬さ亢進（arterial stiffness）は心血管疾患発症の独立した危険因子である。Arterial stiffness は動脈硬化重症度と関連することに加えて、冠血流減少、心後負荷増大、脈動伝播による末梢血管障害、shear stress 障害などを介した直接的動脈硬化進展作用などにより心血管疾患予後増悪因子として作用すると考えられている。動脈壁硬化は動脈中膜の変化が主体であり、動脈内膜を主体とする粥状硬化とは異なった病態である。粥状硬化進展には炎症が重要な役割を果たすが、血管炎症が Arterial stiffness に関与する可能性は断面研究で示唆されているのみである。さらに炎症の程度には変動性が示されており、そうした変動と arterial stiffness 進展との関連は不明である。本研究は炎症と arterial stiffness 進展の関連を明確にするため、炎症指標である高感度 CRP の観察開始時からの継続的上昇と arterial stiffness の指標である PWV 亢進の関連について観察研究を行い検討した。

方法および結果

都内職域集団にて3年間隔にて上腕一足首間脈波速度(baPWV)および高感度 CRP 測定が可能であった日本人中年男性 2181 例を対象とした。3年の経過観察にて baPWV は 1256 ± 182 から 1291 ± 205 cm/sec へ有意に増加したが、高感度 CRP は有意な変化を認めなかった。多変量解析にて、観察開始時と3年後の高感度 CRP の和が3年間における baPWV 増加量と有意な相関を示した ($\beta = 0.11$, $p < 0.01$)。高感度 CRP 上位4分位 (0.9 mg/L 以上) を CRP 上昇と定義し、症例を非 CRP 上昇群 (経過観察中 CRP 上昇を認めない)、観察開始時上昇群 (観察開始時のみ CRP 上昇)、観察終了時上昇群 (観察終了時のみ CRP 上昇) および CRP 継続的上昇群 (開始時・終了時とも CRP 上昇) の4群に分類して検討した。CRP 継続的上昇群では、baPWV の3年間における増加量が他の3群と比較して、年齢、血圧変化による補正後も有意に高値であった (図)。

考案

粥状動脈硬化進展には炎症が主要な役割を果たし、CRP はその炎症活動を一部反映する指標と考えられている。頸動脈超音波所見は粥状動脈硬化重症度の指標であり、追跡研究にて CRP 上昇が頸動脈硬化進展の予測指標となることが示されている。一方、我々の研究も含め CRP やその他の炎症指標と arterial stiffness との関連はこれまで断面研究にて示されているのみであった (文献 1、2)。今回の研究では CRP 上昇は arterial stiffness 進展の予測指標であり、さらに、CRP 上昇の継続が arterial stiffness 進展により密接に



* = $p < 0.05$ vs. 非CRP上昇
 † = $p < 0.05$ vs. 開始時CRP上昇
 ‡ = $p < 0.05$ vs. 終了時CRP上昇

図

関連することが示された。また、arterial stiffness 亢進自体も酸化ストレス亢進や動脈内膜障害を介して炎症活動を亢進させることから、arterial stiffness 亢進に伴って炎症が亢進する可能性もある。仮に、arterial stiffness 亢進が炎症活性化に作用するのであれば、arterial stiffness 亢進に伴い炎症活性も上昇すると考えられる。今回の観察研究では baPWV は有意に亢進したが、CRP の有意な上昇は認めなかった。

すなわち、これら一連の結果は炎症が動脈の硬さ亢進において成因の一つとして関連することを示唆した初めての観察研究である。さらに、この動脈の硬さの亢進は観察開始時の CRP 上昇よりも継続的 CRP 上昇が PWV 亢進進展により密接に関連することが示された。ゆえに今回の観察研究は炎症が動脈の硬さ進展に少なくとも一部関与し、継続的な炎症活動の評価が重要であることを示唆する結果である。

参考文献

- 1) Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, Motobe K, Shiina K, Gulnisa Z, Yamamoto Y, Yamashina A. Elevated C-reactive protein augments increased arterial stiffness in subjects with the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2005 ; 45 : 997-1003.
- 2) Tomiyama H, Arai T, Yamashina A et. al. The relationship between high-sensitive C-reactive protein and pulse wave velocity in healthy Japanese men. *Atherosclerosis*. 2004 Jun ; 174 (2) : 373-7.

当職域集団は年間 3000 人の対象で、通常の血液生化学検査に加え上腕一足首間脈波速度および高感度 CRP の測定を実施している。職員の転勤や退職が比較的多く、追跡率が高くなく、本社社員に限定すれば

6年間で75%の追跡率しかない。また、当コホートの平均年齢は42歳と若いため、心血管疾患発症率は著しく低く、ハードイベントをエンドポイントとした研究は困難である。しかしながら、高血圧発症、メタボリック症候群発症、腎機能障害進展など代用指標をアウトカムとする追跡研究には適しており、これまでも心拍数上昇はメタボリック症候群発症予測に有用であること (Hypertens Res. 2007, May ; 30 (5) : 417-26.)、上腕―足首間脈波速高値は高血圧進展の予測指標であることを報告してきた。(J Hypertens. 2007 Jan ; 25 (1) : 87-93)。