

(申請者氏名) 安永 智彦

論文内容の要旨

主 論 文

【題 名】

Plasma pentraxin 3 is a more potent predictor of endothelial dysfunction than high-sensitive C-reactive protein.

血漿ペントラキシン3は高感度CRPよりも血管内皮機能障害の有力な予測因子である。

【著者名】

安永智彦 池田聡司 古賀聖士 中田智夫 吉田健夫 升田喜士
河野 茂 前村浩二

【掲載雑誌名】

International Heart Journal 2014; Vol.55, No.2
(International Heart Journal 刊行会の掲載承諾書を提出)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：河野茂教授)

※主任指導教員が不在の場合は、教室主任代理を記入すること。

【緒 言】

血管内皮機能障害は動脈硬化における初期変化であり、冠動脈疾患の独立した予測因子と考えられている。また、血管内皮機能障害には局所の炎症反応が関与しており、炎症の進行により動脈硬化性粥腫が形成される。本研究では、血管内皮機能を計測する血流依存性血管拡張反応(Flow mediated dilation, FMD)と、ペントラキシンファミリーに属する炎症反応物質であるペントラキシン3(Pentraxin3, PTX3)、および高感度C反応性蛋白(high-sensitive C-reactive protein, hsCRP)の関連について検討した。

【対象と方法】

2008年12月から2010年4月に長崎大学病院循環器内科に入院した症例のうち、冠動脈疾患を有する36例について検討を行った。冠動脈疾患とは、①冠動脈にAmerican Heart Association(AHA)分類で75%以上の狭窄を1病変以上有する、②経皮的冠動脈インターベンション(PCI)または冠動脈バイパス術(CABG)の既往がある、③急性冠症候群(ACS)の既往がある症例とした。除外基準は、①新規発症のACS症例、②NYHAⅢ以上の心不全、③Stage5以上の慢性腎臓病、④頸動脈疾患(既往を含む)を有する、⑤大血管疾患(大動脈解離など)や末梢血管疾患、および⑥悪性疾患や全身炎症疾患(膠原病や活動性感染症)とした。

FMD と、PTX3、hsCRP、血糖脂質マーカー、腎機能を含めた血液学的評価項目について、6～8 か月の間隔をあけて 2 回の評価を行った。FMD の測定は午前 7 時～8 時に行い、検査前 12 時間の絶食、カフェインとサプリメントの摂取禁止、禁煙、血管作動性薬剤の中止、および起床から検査終了までの間の運動を禁止した。FMD 測定では、前腕を駆血する前の上腕動脈径の測定を行った後、収縮血圧+50mmHg 以上の圧で駆血を 5 分間行った。駆血解除後の上腕動脈の最大拡張径を測定し、安静時血管径からの拡張率を計測した。血液学的評価項目は当院における通常の計測方法を用いた。

【結 果】

1 回目の評価項目における多変量解析では、PTX3 および hsCRP はいずれも FMD と良好な負の相関を示した。また、内服薬ではカルシウム拮抗薬と HMGcoA 還元酵素阻害薬(スタチン)が有意な FMD の規定因子であった。1 回目と 2 回目の間の評価項目の変化率の検討では、PTX3 の変化率および hsCRP の変化率はいずれも FMD の変化率と負の相関を示したが、PTX3 においてより強い相関が得られた。FMD 値が低下した群では、hsCRP 値より PTX3 値において上昇した症例が多く、FMD 値が上昇した群では PTX3 値が上昇した症例はほとんど認められなかった。

【考 察】

PTX3 や hsCRP が血管内皮機能障害を予測し得る可能性についてはこれまでも報告されているが、どちらが血管内皮機能をより鋭敏に反映するかについては検討されていない。本研究では、安定冠動脈疾患において PTX3 と hsCRP はいずれも血管内皮機能を規定因子となり、各項目の変化率では hsCRP に比較して、PTX3 がより鋭敏に血管内皮機能を反映すると考えられた。また、FMD の測定結果で血管内皮機能が悪化したと判断された群では、PTX3 値は悪化していた症例がほとんどであったのに対し、hsCRP 値では悪化した症例より改善した症例が多く見られた。この理由として、PTX3 は hsCRP と同じペントラキシンファミリーに属する急性炎症性蛋白であり、類似構造も有するがいくつかの構造学的小および機能的な相違が存在し、以下の点が挙げられる。

- ① CRP が肝臓で産生され全身の炎症を反映するのに対し、PTX3 は血管内細胞などの局所で産生されることがわかっており、局所の炎症を反映すること、
- ② 酸化 LDL の構成要素であり、種々の炎症物質を誘導することで動脈硬化の進行に寄与していると考えられているリソホスファチジン酸により血管内皮の PTX3 発現が誘導されること、
- ③ 血管内皮機能障害がおこると血管内皮前駆細胞が誘導されるが、末梢動脈疾患などではこの現象に PTX3 が関与していること

などである。PTX3 が hsCRP に比較し局所の炎症部位である血管内皮の機能障害をより鋭敏に反映しているためと考えられた。これらの結果は、これまで報告されている糖尿病や慢性腎臓病など動脈硬化初期における結果と相違せず、冠動脈疾患という進行した動脈硬化においても PTX3 は血管内皮機能の指標となる可能性が示された。更に、PTX3 は冠動脈疾患において hsCRP に比べ血管内皮機能のより有力な予測因子であることが示唆された。