

# 動脈硬化度の指標としての高感度 CRP に影響を及ぼす 脳卒中危険因子の検討

今井 邦英・増井 梨佳・清水 剛  
久保田尚子・後藤小夜子・田坂 恵  
ベシアガーデンクリニック

瀬尾 弘志  
ユーアイクリニック

## The Investigation of the Adverse effects to High C - reactive Protein by the Risk Factors to Cerebrovascular Strokes

Kunihide IMAI, Rika MASUI, Takeshi SHIMIZU  
Naoko KUBOTA, Sayoko GOTO and Megu TASAKA

*Pasia Garden Clinic*

Hiroshi SEO

*Yuai Clinic*

### Abstract

**Background:** Cerebrovascular strokes often induce fatal or serious neurological deficits in the patients those suffer from these disorders. To say nothing, it is valuable to investigate not only the organic abnormalities such as the unruptured aneurysm or arteriovenous malformations but also the degree of the arteriosclerosis quantitatively in the brain dock. Therefore, we tried to search for the appropriate quantitative method.

**Purpose:** At this time, we have paid the caution to the high C - reactive protein (hCRP) which is considered to be intensively related to the arteriosclerosis as the method of it. The purpose of our research is to demonstrate the statistical significance between the data of hCRP and those of the items with arteriosclerosis.

**Clinical materials (patients) and methods:** Clinical materials were patients those referred to our institute (Pasia Garden Clinic) to undergo brain dock (The total number is 469). Initially, we tried the statistical significance between the data of hCRP and those of 17 items concerning cerebrovascular strokes (CVS). Then, we tried to obtain the summation of the number of the presented risk factors of the CVS and analyze the statistical significance between the summation

Reprint requests to: Kunihide IMAI  
Pasia Garden Clinic  
1 - 1 Sasaguchi Chuo - ku,  
PLAK 1 - 2F  
Niigata 950 - 0911 Japan

別刷請求先：  
〒950 - 0911 新潟市中央区笹口 1 - 1 プラカ 1 - 2 階  
ベシアガーデンクリニック 今井邦英

of the number and the data of hCRP in each patient similarly with the former other data. We used the Spearman's test as the statistical method. Statistical significance was established as  $p < 0.05$ .

**Results:** Statistical significance was obtained in 8 items (body fat percentage, body mass index, girth of the abdomen, HDL-cholesterol, bilateral pulse velocity, triglyceride, uremic acid). On the other hand, it was not identified in 9 items (the number of CVS risk factors, age, the amounts of having alcohol, the score of A type character, Brinkman Index, fasting blood sugar, hemoglobin-A1c, Total and LDL cholesterol, hemoglobin A1c, Urine pH). Concerning the Odds ratio of the CVS items with the statistical significance was 0.78. The statistical significance between the total summation of CVS and the data of hCRP was not obtained against our expectation.

**Conclusion:** To date, considering the Odds ratio described as above, hCRP is not necessarily almighty as the index to predict the CVS. Hereafter, we would like to increase the number of the clinical materials (patients) and try to demonstrate the significance as the index of CVS using another statistical methods.

**Key words:** arteriosclerosis, cerebrovascular strokes, high C-reactive protein, metabolic syndrome

## はじめに

一般的に脳ドックは、今後、生命、機能予後に重大な影響を及ぼしうる脳動脈瘤、脳動静脈奇形、脳腫瘍などの器質的疾患の有無を検出することを目的としている。ペイシアガーデンクリニック(Pasia Garden Clinic, 以下、当院)の診療の主旨も、この点に関しては、何ら他院と何ら変わる所はない。しかし、当院において特筆すべきは、脳ドックにおいて、画像上のいわば形態学的な観点から器質的病変(脳腫瘍、脳動脈瘤、脳動静脈奇形)の発見、動脈硬化所見(主要血管の屈曲、蛇行、脳実質の萎縮、虚血性変化)の評価に留まらず、高感度C-reactive protein(以下、hCRP)に着目し、採血結果から対象症例の動脈硬化度の検索を行い、日常生活における血管性障害(脳卒中、虚血性心疾患)の各危険因子が、これにどのような影響を及ぼすか、更には今後、その影響がこれら血管性障害の発症に具体的な形で如何なる形で出現しうるかを、統計学的な観点から解析を意図、研究を行っている点である<sup>10)13)</sup>。以下にわれわれの検討の成果と失敗(研究開始前の予測に反した結果)について、文献的考察を加えつつ報告を

## 試みたい。

## 対象と方法

当院では2008年4月の開設以来、1236名の受診者に対して、主としてmagnetic resonance imaging(以下、MRI: Toshiba Excelart Vantage F2-Edition 1.5 Tesla)を用い以下に述べるように、形態学的に頭蓋内の器質的疾患および動脈硬化の程度の追及、評価およびこれに対する対策を試みてきた。対策として具体的には、器質的疾患を見出した場合は、高次医療機関への依頼、紹介を行っている。加えて、近年、血清学的に動脈硬化度の指標となりうると考えられるhCRPを実施している<sup>10)11)15)</sup>。(hCRPの実施の有無は、受診者の希望するコースによって別れ、必ずしも全例に施行しているわけではない。詳細は当院ホームページ参照)

対象は、ペイシアガーデンクリニック(以下当院)で2008年4月(開設)から2011年8月までの脳ドックの受診者の内、hCRP施行を受けた症例であり、年齢は34歳から84歳まで(平均53.36±10.43歳)、男性314名、女性135名であり、原則

表 1 Statistical significance between the data of CVS risk factors and those of hCRP  
(Spearman's analysis,  $p < 0.05$ )

BFP	(24.64 ± 9.56 %, $p = 0.03095$ )
BMI	(23.63 ± 8.32, $p = 0.02508$ )
GA	(79.17 ± 9.56cm, $p = 0.003092$ )
HDL - chol	(62.64 ± 17.64mg/dl, $p = 0.03088$ )
PWV (right)	(1456.04 ± 298.34cm/s, $p = 0.009750$ )
PWV (left)	(1467.91 ± 283.84cm/s, $p = 0.01694$ )
TG	(136.64 ± 102.23mg/dl, $p = 0.007553$ )
UA	(6.06 ± 9.06mg/dl, $p = 0.02751$ )

BFP: body fat percentage

BMI: body mass index

CVS: cerebrovascular strokes

GA: girth of the abdomen

HDL - chol: HDL cholesterol

S: seconds

TG: triglyceride

UA: uremic acid

PWV: pulse wave velocity

として、脳卒中の既往のある症例は含まれていない。当院の脳ドックでは、画像 (MRI) 上、脳腫瘍、脳動脈瘤、脳動静脈奇形などの器質的病変の発見を主眼としているが、今回はこれには言及しない。今回著者らが、hCRP に影響する検査項目として取り上げたのは、年齢、喫煙歴 (Brinkman Index 以下, BI)、飲酒量 (アルコールの種類は、すべて日本酒の度数に換算)、東海大式 A 型性格スコア (以下, AS)、腹囲、受診時の収縮期ならびに拡張期血圧、body mass index (以下 BMI)、体脂肪率、左右の脈波 (pulse wave velocity, 以下 PWV)、コレステロール値、総コレステロール (以下, T-chol) low density lipoprotein コレステロール (以下, LDL - chol), high density lipoprotein コレステロール (以下, HDL - chol)、中性脂肪 (以下, TG)、尿酸値 (以下, UA)、空腹時血糖値 (以下, FBS)、ヘモグロビン A1c (以下 HbA1c) 値、尿 pH 値の各目に及んだ。

異常値の基準は、以下に示すように、各学会の定める最新の基準に準拠した<sup>8)</sup>。年齢は、65 歳以上、BI は 1 以上、アルコール摂取量は、度数と量の観点から日本酒換算で 180ml 以上を危険因子として有意とした。高感度 CRP の正常値は、文献に基づき、0.04mg/dl 以下とした<sup>10)</sup>。項目別に、収縮期圧 130mmHg 以上、拡張期圧 80mmHg 以上 (日本高血圧学会、高血圧治療ガイドライン)、T - chol 値 220mg/dl 以上、LDL - chol 140mg/dl 以上、HDL - chol 40mg/dl 以下 (日本動脈硬化学会、2008 年) UA7.0mg/dl 以上<sup>7)</sup>、とした。上述の A 型性格スコアとは、目的達成のための持続的な強い衝動、競争を好み自ら求める傾向、永続的な功名心、時間に対する切迫感を特徴とするが、平たく言えば対象症例のいわゆる「せっかち度」を点数化したものであり、A 型性格の症例はそうでないのんびりした B 型性格に比べ、心筋梗塞など血管性障害を発症する頻度が約 7 倍に達すると

表2 No statistical significance between the data of CVS risk factors and those of hCRP  
(Spearman's analysis,  $p < 0.05$ )

SA	(2.97 ± 1.85, $p = 0.1020$ )
age	(53.36 ± 10.43years, $p = 0.4473$ )
VOL	(144.25 ± 205.55ml, $p = 0.4894$ )
SCA	(44.88 ± 6.99, $p = 0.2177$ )
BI	(215.67 ± 297.01, $p = 0.4878$ )
FBS	(93.52 ± 28.43mg/dl, $p = 0.4429$ )
HbA1c	(5.28 ± 2.14 %, $p = 0.3715$ )
LDL - chol	(117.82 ± 30.50mg/dl, $p = 0.09252$ )
Urine pH	(6.38 ± 0.90, $p = 0.2338$ )
T - chol	(202.52 ± 34.19mg/dl, $p = 0.5436$ )

BI: Brinkman Index

Chol: cholesterol

FBS: fasting blood sugar

HbA1c: hemoglobin - A1c

SA: summation of risk factors SCA: scores of the character of type A

VOL: volume of liquor

いう文献的報告が為されている。規定の判定方式によって、43点以上を同型性格、42点以下を非同型性格とした<sup>9)</sup>。BMIは25以上、体脂肪率は男性20%以上、女性30%以上を有意とした<sup>7)</sup>。脈波の値は加齢に伴い上昇していくため、各対象症例における平均値±1 standard deviation (以下、SD)を正常範囲内とした。

著者らは、これら各項目の異常値(以下、危険因子)を示す症例においては、項目ごとに一律に1点とスコア化しており、その合計点数が高いほど、脳卒中ひいては虚血性心疾患などの血管病発症の可能性が高くなることを予想している。今回、これらの各検査項目の値自体ならびに危険因子合計スコアの値と高感度CRPの値とを、Spearman検定を用いて統計学的な相関の有無の検討を試みた。そして、もし、統計学的な有意差が得られれば、危険因子の数をいわばscoring化し、今後の診療に役立てようと試みた。

いずれの統計学的解析結果も、 $p < 0.05$ を持つ

て有意と認定した。対象となる受診者には個別に面談を行い、個人情報の保護には最大限の注意を払い、個人の特が為されることは決してないことを説明し、研究における対象症例となることを、全例、口頭にて承諾を得た。

## 結 果

統計学的検討の結果では(括弧内:平均値, 標準偏差, 統計学的有意さ), BMI (23.63 ± 8.32,  $p = 0.02508$ ), 体脂肪率 (24.64 ± 9.56 %,  $p = 0.03095$ ), TG (136.64 ± 102.23mg/dl,  $p = 0.007553$ ), HDL - chol (62.64 ± 17.64mg/dl,  $p = 0.03088$ ), UA (6.06 ± 9.06mg/dl,  $p = 0.02751$ ), PWV (右) (1456.04 ± 298.34cm/秒,  $p = 0.009750$ ), PWV (左) (1467.91 ± 283.84cm/秒,  $p = 0.01694$ ), 腹囲 (79.17 ± 9.56cm,  $p = 0.003092$ )の各項目で有意差を認めた(表1)。

一方、危険因子数 (2.97 ± 1.85,  $p = 0.1020$ ), 年

齢 (53.36 ± 10.43 歳,  $p = 0.4473$ ), BI (215.67 ± 297.01,  $p = 0.4878$ ), 飲酒量 (144.25 ± 205.55ml,  $p = 0.4894$ ), 東海大式 A 型性格スコア (44.88 ± 6.99 点,  $p = 0.2177$ ), T- chol (202.52 ± 34.19mg/dl,  $p = 0.5436$ ), LDL- chol (117.82 ± 30.50 mg/dl,  $p = 0.09252$ ), 尿 pH (6.38 ± 0.90,  $p = 0.2338$ ), HbA1c (5.28 ± 2.14 %,  $p = 0.3715$ ) FBS (93.52 ± 28.43mg/dl,  $p = 0.4429$ ) では, 統計学的有意差は得られなかった (表 2). 脳卒中を含む血管性障害の危険因子として我々が選択した計 17 項目の内, 有意差の認められたのは, 8 項目に留まった. オッズ比は, 0.78 であった.

## 考 察

現在, 日本人の死因の三大疾患は, 悪性新生物, 虚血性心疾患および脳血管障害であり, 約半分を前者が占めるといふ. 逆にいえば, 約半分を血管性障害が死因となるわけであり, そのメカニズムである動脈硬化の進行の程度を的確に把握することの有用性は論を待たない. 本稿の趣旨は, まさに高感度 CRP を用いて, それを知ることである<sup>1)2)</sup>.

さらに本稿発刊の主旨は, 中枢神経病変を有する症例に対し, いかに非侵襲的に診断, 治療を行いその生命および機能予後を最大限, 良好な状態に改善させることと考えられる. しかし, 中枢神経は, あらゆる外的な侵襲に対しきわめて脆弱であり, かつ一度破壊された場合, その機能の再生, 回復は甚だ困難であることは周知されている. また, 脳, 脊髄どちらの解剖学的構築も, 欠くことのできない神経学的ならびに内分泌学的な機能を有し, 損傷を受けることによりいずれも何らかの脱落症状を免れることはできない<sup>4)11)</sup>. 一方, 脳が損傷を受けるにあたっては, 中大脳動脈閉塞や被殻, 視床出血などの直接的なものに留まるわけではない<sup>6)</sup>. すなわち, 中大脳動脈灌流流域の穿通枝が, 少しずつ閉塞し, ラクナ梗塞を引き起こすことにより, 瞬時に麻痺や意識障害を来すことがなくても, 緩徐進行性に認知機能が衰え, いわゆる activities of daily livings (ADLs) の低下を招くことも少なくない<sup>5)8)</sup>. 損傷を受けるメカニズ

ムは大きく異なるものの, 前者, 後者いずれもが, 比較的長い期間を経ての動脈硬化に基づくものであることに変わりはない.

あらゆる疾患において, 発症後の治療法の検討に腐心することの重要性は言うまでもないが, こと脳卒中に関して言えば, いかに発症を予防するかに力点を置く方が, はるかに費用対効果が高く重要性が増してくると考えられる. 一方, あらゆる年代, 性別に関わらず, 遺伝的なものも含め多因子的な要因によって引き起こされる脳腫瘍などは異なり, 脳卒中はその危険因子の除去により, かなりの高い割合で予防可能と考えられる<sup>4)7)</sup>. 予てから, 脳卒中, 虚血性心疾患を引き起こす動脈硬化に対し, 高血圧, 喫煙, 動脈硬化, 高脂血症などが危険因子となることは種々の文献によって報告が為されてきた<sup>2)3)12)</sup>.

上述の理由から, 近年, 盛んに脳ドックが行われ, 脳動脈硬化の程度ならびに脳腫瘍のみならず未破裂脳動脈瘤, 脳動静脈奇形をはじめとする器質的病変の発見が試みられている. 脳ドックにおいては, 受診者の脳の状態および動脈硬化度の程度 (具体的には, 脳萎縮, 主要血管の壁不整, 屈曲, 蛇行など) を, 形態学的な観点から評価することの有用性は, 当然のことと言えよう<sup>7)</sup>. しかし, 形態学的観点到留まら定量的な検査データによって把握すべく, われわれは動脈硬化の進行の程度を表す指標として, 高感度 CRP に着目してきた<sup>1)</sup>. 本稿の独創性は, これらの危険因子が高感度 CRP に対しどのような影響を及ぼすかについて統計学的な検討を行った点である. ただ, 高感度 CRP と統計学的相関を有する動脈硬化に影響を与える危険因子の項目数が, 7 項目に留まったことは予想外の結果であった. しかし, 以下に述べる通り, このことによって, 高感度 CRP をもって動脈硬化度の指標たりえないとするには, おおいに躊躇いがある. 本検討における当初の目的は, 対象症例の危険因子 1 個を 1 点としスコア化して, その危険因子の数に従って, 動脈硬化度の程度をスケール化することであった. それには, 各症例の危険因子の数と高感度 CRP の値に統計学的な相関が得られることが前提条件となる. し

かし、結果の項で述べた通り、残念ながら、統計学的相関は得られなかった。しかし、ここで、われわれのスケール化の試み自体が、誤りあるいは見当外れであったとはおおよそ考えていない。すなわち、上述の種々多様な各検査項目において、数値およびその分布、尺度などは様々であり、それが異常値を示すからといって、一律に1点とスコア化することに無理があったと考えられるからである。上記8項目の数値と高感度CRPの値に、有意な統計学的相関が見られたことを鑑みると、やはり、同データは、極めて有用な動脈硬化度の指標であることに変わりはないといえよう。脈波との高度の統計学的相関は、動脈硬化度の指標としての高感度CRPの有用性を強固なものとしている。一点、注意すべきは、高感度CRPとHDLコレステロールの統計学的相関に意義についてであるが、後者はその値が高ければ高いほど、動脈硬化を起しにくいため、有意さが認められるとはいえ、他の検査項目との相違についてさらなる検討が必要であろう<sup>12)14)</sup>。

また、動脈硬化に最も影響を与えうる危険因子(本稿では、BIにより定量化)と高感度CRPとの間に、統計学的相関が認められなかったのは予想していなかったことであるが、これは、BIの定量化の困難さに問題点を見出すことができると考えられる。BIは、あくまで、受診患者の記憶に基づくものであり、数十年にわたる喫煙歴においては、喫煙本数に変動が見られるのは必然的であり、これだけ長期間にわたっては、本数のみならず喫煙期間自体に関する記憶も曖昧なものにならざるを得ない。いきおい、BIの厳密な定量化は甚だしく困難なものとなってくるからである。今回のBIと高感度CRPの統計学的解析の結果には、一定の議論の余地を残すものと考えられる<sup>4)8)</sup>。飲酒量、東海大式A型性格のスコア化との相関に関する解析でも、同様のことがいえる。ただ、総じて、BIの曖昧さを別にしても、著者らが動脈硬化に最も影響を及ぼしうると考えていた喫煙での相関が見られず、肥満に起因するBMI、中性脂肪値、腹囲、体脂肪率で有意な相関が得られたことは興味深い<sup>13)14)</sup>。高血圧症および糖尿病は、本態性ある

いは遺伝的な要因の関与による場合が多く、必ずしも肥満によって引き起こされるとは限らないからだ。

本検討における今後課題の一つに、対象症例数が挙げられる。469例という症例数は、前向き研究において、必ずしも十分とはいえない。これが、当初の予想に反する結果をもたらした可能性もある。しかし、当院開設後わずか三年、高感度CRPならびにこれだけの項目にわたる動脈硬化危険因子の具体的データを有する症例を集めることは決して容易なことではなかった。一方、この症例数において、高感度CRPが7項目にわたる動脈硬化の危険因子と有意な統計学的相関が得られたことは、一定の評価に値すると考えられる。

今後、更に症例数を積み重ね、高感度CRPと動脈硬化危険因子との相関の検証を試みることによって、高感度CRPの値と統計学的な相関を認める項目が増えてくる可能性がある。我々に課された使命は、このことにより高感度CRPの動脈硬化の指標としての有意性を確立してゆくことと考えている。更に、脳ドックにおいて、脳のMRIの画像を担当する臨床医(脳外科医、神経内科医および放射線科医)が、対象症例の動脈硬化の程度(主要血管の狭窄、屈曲、蛇行の程度ならびにperiventricular hyperintensity、以下PVHの面積)を現状のように感覚的に評価するのではなく、定量的に評価しうるコンピューターソフトの開発を試みている<sup>7)</sup>。

## 謝 辞

本稿を完成するにあたり、平素、診療、研究の指導を賜る新潟大学脳研究所脳神経外科藤井幸彦教授、反町隆俊準教授ならびに医局、関連病院の諸先生方に深甚の謝意を表します。

また、事務的な作業を担当してくださった当院の古屋幸江、阿部麻美の両氏に謝意を表します。

## 文 献

- 1) 安 隆則：高感度CRPと新しい炎症マーカー。疫学研究での「追加による予測改善なし(N

- Engl J Med (2006)」をどう考えるか. 臨床薬理 40: 17 - 18, 2009.
- 2) Daniel T, Odile W, Tata NR, Kristina S, Joachim T and Hans JF: No reduction of atherosclerosis in C-reactive protein (CRP)-deficient Mice. J Biol Chem. February 25: 6272 - 6279, 2011.
  - 3) Sun H, Koike T, Ichikawa T, Hatakeyama K, Shiomi M, Zhang B, Kitajima S, Morimoto M, Watanabe T, Asada Y, Chen YE and Fan J: C-reactive protein in atherosclerotic lesions. Its origin and pathophysiological significance. Am J Pathol 167: 1139 - 1148, 2005.
  - 4) Imai K: Radiographical investigations of organic lesions of the hypothalamus in patients suffering from neurogenic pulmonary edema due to serious intracranial diseases: relationship between radiographical findings and outcome of patients suffering from neurogenic pulmonary edema. 脳神経外科 31: 757 - 765, 2003.
  - 5) Imai K, Yamaguchi K, Watanabe M, Kainuma E, Saitoh S, Tanaka M, Morita M, Sunayama T, Nomura M, Kozakai T, Wada S, Ueki K and Kimura R: Crucial role of thalami and Basal gangli in emotional memory and cognition: associated with the recognition of Niigata Ken Chuetsu Earthquake 2004. Psychogeriatrics, 7, 58 - 63, 2007.
  - 6) 今井邦英：昭和 40 年代の群馬県利根郡における脳卒中事情. 脳神経外科速報 20: 968 - 969, 2010.
  - 7) 今井邦英, 入澤憲二, 増田吉造, 瀬尾弘志：メタボリック症候群 (MetS) の指標としての BMI (body mass index) の有用性の検討：性差による影響も含めて. 日本医事新報 4496: 59 - 63, 2010.
  - 8) 今井邦英, 森田昌宏, 田中政春, 田中 弘, 田中晋, 砂山 徹, 石丸 (和泉) 美和子, 関野 敏：高度認知症症例における日常動作障害の検討. 老年精神医学雑誌 22: 71 - 76, 2011.
  - 9) 前田 總：A 型傾向判別表, 心身医学 25: 297, 1985.
  - 10) 宮本恵宏：循環器疾患の炎症マーカー (高感度 CRP とアディポネクチン) 生物試料分析 32: 121 - 126, 2009.
  - 11) 小野美由紀, 堀田多恵子, 松本茂樹, 岡田英孝, 栢森裕三, 康 東天：POCT 機器 Banalyst を用いた高感度 CRP 測定試薬の性能評価 ライトエッジ 33: 28 - 30, 2010.
  - 12) Richard K: Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary cardiovascular disease - a prospective. Drug Des Devel Ther 4: 383 - 413, 2010.
  - 13) Sanjay KS, Madathilparambil VS, Deborash CP, Jonathan PM, Antonio ER and Alok A: C-reactive protein-bound enzymatically modified low-density lipoprotein does not transform macrophages into foam cells. J Immunol 15: 4316 - 4322, 2008.
  - 14) Sridevi D, Uma S and Ishwarlal J: The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. Clin Chem 55: 229 - 238, 2009.
  - 15) 高橋伯夫：高感度 CRP (high sensitive C-reactive protein: hs-RP). Thrombosis and circulation 21: 451 - 544, 2004.
- Analysis of the adverse effects to the high C-reactive protein as the index of arteriosclerosis by the risk factors of the cerebrovascular strokes.

(平成 24 年 2 月 21 日受付)