

表題

第Ⅶ因子と心筋梗塞発症に関する前向き研究

論文の区分 論文博士

著者名 白石 卓也

所属 国立がん研究センター東病院 大腸外科

「2018年2月15日 申請の学位論文」

紹介教員 自治医科大学

地域医療学系 専攻 地域医療学

教授 石川 鎮清

目 次

I	はじめに	2
II	目的	4
III	方法	
	研究デザインおよび対象	5
	ベースラインデータの検討	6
	倫理的配慮	6
	心筋梗塞発症状況の把握	7
	診断基準	7
	統計学的解析	8
IV	結果	
	ベースラインデータ	9
	第 VII 因子と心筋梗塞発症のリスク	14
V	考察	19
VI	おわりに	24
VII	参考文献	25

I はじめに

第 VII 因子は外因系血液凝固経路を始動させることから、その経路の引き金因子という重要な役割を担っている¹。第 VII 因子をはじめとした外因系血液凝固因子の増加は、フィブリノーゲンのフィブリン化を過剰に促進させ、動脈内フィブリン血栓化の危険性を高める。特に第 VII 因子は組織因子と結合後に酵素活性を発現し、次々と外因系血液凝固因子の活性化を増幅させ血栓形成を促進させるため、心筋梗塞発症の原因のひとつであるプラーク破綻時の血栓を形成する一因と考えられている。したがって、第 VII 因子を測定することは心筋梗塞などの冠動脈疾患の発症を予知できる可能性がある²。さらに、第 VII 因子と心筋梗塞発症後の死亡や再梗塞の関連性も報告されている³。近年、直接経口抗凝固薬はワーファリンに比べ副作用が少なく忍容性が高いため、血栓形成傾向にある患者に対して幅広く使われるようになってきている。第 VII 因子などの血液凝固因子活性が亢進し、血栓形成傾向にある患者に直接経口抗凝固薬を使用することにより、心筋梗塞発症後の再梗塞を予防するだけでなく、心筋梗塞発症の危険性を低減できる可能性があると考えられている⁴。

第 VII 因子と心筋梗塞発症の関連性について明らかにするために多くの研究が発表されている。しかし、いまだに統一された見解は示されていない²⁻⁹。第 VII 因子は心筋梗塞発症と本当に関連性があるのかははっきりしていない。過去の研究では、活性化第 VII 因子 (FVIIa) や第 VII 因子活性 (FVII:C) の値は心筋梗塞発症と正の関連性があると報告されている^{2,5,10}。しかし、その関連性についてアジア人を対象とした前向き研究はない。そこで、本研究では FVIIa と FVII:C の値と心筋梗塞発症の関連性について日本人を対象として調査

した。

II 目的

日本人を対象とした大規模コホート前向き研究から、心筋梗塞発症をもたらす危険因子について検討すること、特に第 VII 因子と心筋梗塞発症の関連性を検討することを目的とした。

Ⅲ 方法

研究デザインおよび対象

本研究は、JMS コホート研究のデータを用いて解析することにした。JMS コホート研究は、日本の 12 地域、岩手県岩泉町、千葉県多古町、新潟県大和町、岐阜県久瀬村、岐阜県高鷲村、岐阜県和良村、静岡県佐久間町、兵庫県北淡町、広島県作木村、高知県大川村、福岡県神宮町相島、福岡県赤池町に住む地域住民を対象に行われている健康診査（健診）を利用した長期前向きコホート研究であり、毎年の心血管疾患発症の調査を積み重ねている^{11,12}。JMS コホート研究のデータをもとに、さまざまな研究報告が過去に行われてきた。その具体例として、心筋梗塞と脳卒中の発症頻度を追跡した結果、欧米諸国の多くは脳卒中よりも心筋梗塞の発症が多いが、男女ともに心筋梗塞の発症よりも脳卒中の発症が多いことを明らかにした。男性では約 4 倍、女性では約 7 倍も心筋梗塞よりも脳卒中の発症が多かった。日本において、心筋梗塞に比べ脳卒中発症を予防するためのヘルスケアアプローチがよりいっそう重要であることを明らかとした¹³。

本研究は、1992-1995 年に上記 12 地域から参加した、男女計 12490 人を対象とした。喫煙、飲酒などといった生活習慣や高血圧症、脂質異常症、糖尿病といった心血管疾患の危険因子の詳細な情報を初回調査時にベースラインとして登録した。その後、長期フォローアップ期間中の新規心筋梗塞の発症を正確に把握することにより、前述の危険因子が心筋梗塞に及ぼす影響、特に第 VII 因子と心筋梗塞発症の関連性を検討した。

12490 人のベースライン調査参加者のうち、登録時に 4586 人（男性 1607 人、女性 2779

人)の FVIIa 値と FVII:C 値を測定した。ベースライン時に心筋梗塞の既往のあった 34 人、血液検査を得られなかった 26 人、既往歴や喫煙・飲酒習慣など質問票に記載のなかった 252 人、フォローアップデータのなかった 63 人、健診項目が不完全であった 69 人を除外した。4142 人 (男性 1601 人、女性 2541 人) を本研究の調査対象とした。

ベースラインデータの検討

血圧測定は自動血圧計 BP203RV-II (Nippon Colin, Komaki, Japan) を使い、日本循環器管理研究協議会の方法に準じて行った。参加者は座位で測定前 5 分以上の安静のうえ、右上腕より血圧測定を行った。Body mass index (BMI) は体重 (kg) /身長 (m)² から計算された。血液検査の検体は、検査担当施設で以下の方法で分析した。採血してから血液の凝固が完了する 30 分間、室温 (摂氏 25 度前後) の状態で静かに置いた後、室温で 10 分間、1500 g で遠心し、得られた血清を用いて、総コレステロール値 (Wako, Osaka, Japan)、トリグリセリド値 (Wako, Osaka, Japan) および血糖値 (Kanto Chemistry, Tokyo, Japan) は酵素法で測定され、HDL コレステロール値 (Wako, Osaka, Japan) は沈殿法で測定された。また、血漿を用いて、フィブリノーゲン値と FVII:C 値は一段法による凝固分析で測定され、FVIIa 値は蛍光基質を使用した自動測定法で測定された¹⁴。

内服歴や生活習慣の情報は質問票を用いた。質問票は、健診前に対象者に配布し、あらかじめ対象者自身で記入してもらい、健診当日は記入漏れのチェックをおこなった。高血圧症、脂質異常症、糖尿病は治療の有無で分類した。それに加え、空腹時血糖値 126 mg/dl 以上を

満たすものを糖尿病に含めた。喫煙習慣は、現在喫煙している者、過去に喫煙していた者、今まで喫煙したことのない者に分類した。飲酒習慣も同様に、現在飲酒している者、過去に飲酒していた者、今まで飲酒したことのない者に分類した。

倫理学的配慮

地域住民健診時に参加者からのインフォームドコンセントを取得したうえで、本疫学調査を実施した。倫理的承認については自治医科大学の疫学調査倫理委員会の審査を経て取得した。

心筋梗塞発症状況の把握

心筋梗塞など疾患の発症有無については、毎年の健診再受診者に問診で確認した。健診を受診しなかった対象者は郵便や電話などで発症の有無を確認した。また、参加医療機関の受診者の中から対象者を見いだして、医療機関内で発症をチェックしたり、対象者が受診した近隣医療機関からの通知を確認したり、保健師や地域住民などに確認したりして発症の有無の把握を行った。発症した情報を入手したら、状況を調査し診断基準に当てはめた。また、厚生労働省から許可を得ることにより、保健所で死亡原因と死亡日を調査した。健康診断日から 2002 年終了日までに死亡した参加者全員のエンドポイントを得ることができた。観察期間内に引っ越した参加者は、引っ越すまでの期間をフォローした。

診断基準

心筋梗塞発症の有無について症例を検討するために症例検討委員会を設置した。臨床所見や中央事務局の予備判断、研究に独立した立場の循環器専門医による心筋梗塞の心電図診断をもとに、症例検討委員会が心筋梗塞発症として中央事務局に登録された症例の最終的な診断を行った。心筋梗塞の診断基準は、世界保健機関の心血管疾患の傾向と決定因子のモニタリング調査（World Health Organization Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease; MONICA）の診断基準に準じて行った。

統計学的解析

検査値は、中性脂肪値、血糖値、FVIIa 値および FVII:C 値を除き平均値と標準偏差で示した。中性脂肪値、血糖値、FVIIa 値および FVII:C 値は分布に歪みがあり、正規分布しているとは見なせないため中央値と 4 分位で示し、対数変換後に統計解析した。喫煙習慣および飲酒習慣はカイ二乗検定を用いて比較した。多群間の比較は Kruskal–Wallis 検定を用いて評価した。FVIIa と FVII:C の値と心筋梗塞発症の関連性については、男女別に FVIIa 値と FVII:C 値を 3 群に分けて解析した。FVIIa のカットオフ値は、男性では 2.3 および 3.2、女性では 2.2 および 3.1 とした。FVII:C のカットオフ値は、男性では 101.2 および 117.0、女性では 105.8 および 123.2 とした。心筋梗塞の粗発症率を 1000 人年あたりで計算した。各危険因子のハザード比および 95%信頼区間は Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。ハザード比および 95%信頼区間は、はじめに年齢調整し計算し、つぎに年齢、BMI、収縮

期血圧、HDL コレステロール値、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、喫煙習慣および飲酒習慣で調整し計算した。P 値は 0.05 未満を有意とした。解析ソフトは、SPSS バージョン 22 (SPSS inc., Japan) を用いた。

IV 結果

4142 人の調査対象者のうち、10.8 年（男性 10.7 年、女性 11.0 年）におよぶ平均追跡期間に新規心筋梗塞の発症者数は 30 人（男性 23 人、女性 7 人）であった。平均年齢は、男性で 54.5 ± 13.3 歳、女性で 54.8 ± 12.3 歳であった。

ベースラインデータ

表 1 に FVIIa 値を 3 分位に分けたベースラインデータを示す。また、表 2 に FVII:C 値を 3 分位に分けたベースラインデータを示す。

表 1 活性化第 VII 因子値の 3 分位におけるベースラインデータ

		活性化第 VII 因子 (ng/mL)			
	全体	T1(<2.3)	T2(2.3–3.1)	T3(3.2≤)	P
男性					
対象者数	1601	521	560	520	
年齢, 歳	54.5±13.3	54.6±13.9	54.6±13.3	54.3±12.7	.870 ^a
現喫煙, %	51.1	48.0	50.0	55.4	.047 ^b
現飲酒, %	76.0	71.6	75.7	80.6	.003 ^b
BMI, kg/m ²	22.7±2.9	22.9±2.8	22.6±2.7	22.6±3.1	.349 ^a
収縮期血圧, mmHg	128.4±20.5	126.4±20.1	129.5±21.6	129.2±19.7	.023 ^a
拡張期血圧, mmHg	77.8±12.5	76.6±12.4	78.6±12.8	78.1±12.1	.010 ^a
総コレステロール値, mg/dL	183.5±33.6	179.8±33.1	184.0±33.3	186.7±34.0	.002 ^a
HDL コレステロール値, mg/dL	48.2±13.2	46.1±12.1	47.5±13.1	51.1±13.9	<.001 ^a
トリグリセリド値, mg/dL	97.0 (69.0–144.0)	93.0 (67.0–133.0)	95.0 (69.0–150.0)	104.0 (72.0–149.3)	.008 ^a
血糖値, mg/dL	96.0(88.0–106.0)	96.0 (87.0–106.0)	96.0 (89.0–105.0)	95.0 (88.0–106.0)	.798 ^a
フィブリノーゲン値, mg/dL	242.1±55.2	540.8±54.3	244.4±56.6	241.0±54.4	.565 ^a
活性化第 VII 値, ng/mL	2.6 (2.0–3.4)	1.8 (1.4–2.0)	2.6 (2.5–2.9)	3.9 (3.5–4.7)	
第 VII 因子活性, %	109.9 (97.0–122.1)	101.2 (89.4–113.5)	110.0 (99.2–119.8)	117.3 (104.9–129.7)	<.001 ^a

	全体	活性化第 VII 因子 (ng/mL)			P
		T1(<2.2)	T2(2.2–3.0)	T3(3.1≤)	
女性					
対象者数	2541	828	870	843	
年齢, 歳	54.8±12.3	52.7±12.6	55.6±12.3	56.0±11.9	<.001 ^a
現喫煙, %	6.1	6.2	4.7	7.6	.046 ^b
現飲酒, %	28.7	28.9	27.1	30.0	.412 ^b
BMI, kg/m ²	23.0±3.2	22.6±2.9	23.1±3.3	23.3±3.5	.001 ^a
収縮期血圧, mmHg	126.0±21.8	122.5±21.2	127.1±21.8	128.3±22.1	<.001 ^a
拡張期血圧, mmHg	75.6±12.8	73.8±12.4	76.0±12.7	76.9±13.1	<.001 ^a
総コレステロール値, mg/dL	194.7±34.8	187.2±34.3	195.6±34.5	201.3±34.1	<.001 ^a
HDL コレステロール値, mg/dL	51.7±12.5	50.9±12.0	51.4±12.2	53.0±13.0	.003 ^a
トリグリセリド値, mg/dL	87.0 (65.0–121.0)	80.0 (59.0–111.0)	89.0 (68.0–120.0)	94.0 (67.0–134.0)	<.001 ^a
血糖値, mg/dL	93.0 (87.0–102.0)	92.0 (86.0–99.0)	93.0 (87.0–101.0)	94.0 (88.0–104.0)	<.001 ^a
フィブリノーゲン値, mg/dL	249.8±55.8	242.2±53.3	249.8±55.5	257.1±57.7	<.001 ^a
活性化第 VII 値, ng/mL	2.6 (2.0–3.3)	1.7 (1.4–2.0)	2.6 (2.3–2.8)	3.8 (3.3–4.5)	
第 VII 因子活性, %	114.8 (101.0–127.9)	106.0 (94.2–117.6)	115.3 (102.2–126.2)	124.3 (110.2–138.0)	<.001 ^a

検査値は、中性脂肪値、血糖値、活性化第 VII 因子値および第 VII 因子活性値を除き平均値と標準偏差で示し、そのほかの値は中

央値と 4 分位で示した

^a Kruskal–Wallis 検定、^b カイ二乗検定

表 2 第 VII 因子活性値の 3 分位におけるベースラインデータ

		第 VII 因子活性 (%)			
	全体	T1(<101.2)	T2(101.2–116.9)	T3(117≤)	p
男性					
対象者数	1601	534	535	532	
年齢, 歳	54.5±13.3	54.2±14.5	55.4±13.4	53.9±11.8	.074 ^a
現喫煙, %	51.1	52.6	51.8	48.9	.438 ^b
現飲酒, %	76.0	73.2	76.6	78.0	.170 ^b
BMI, kg/m ²	22.7±2.9	22.4±2.7	22.6±2.9	23.1±3.0	<.001 ^a
収縮期血圧, mmHg	128.4±20.5	127.1±20.6	127.7±21.4	130.4±19.4	.004 ^a
拡張期血圧, mmHg	77.8±12.5	76.3±12.4	77.7±12.7	79.5±12.1	<.001 ^a
総コレステロール値, mg/dL	183.5±33.6	173.2±30.9	184.1±32.2	193.3±34.6	<.001 ^a
HDL コレステロール値, mg/dL	48.2±13.2	47.0±12.8	48.2±13.0	49.4±13.8	.035 ^a
トリグリセリド値, mg/dL	97.0 (69.0–144.0)	83.0 (63.0–118.8)	96.0 (70.0–146.0)	116.0 (79.8–162.0)	<.001 ^a
血糖値, mg/dL	96.0 (88.0–106.0)	95.5 (87.0–107.0)	95.0 (88.0–105.0)	96.0 (89.0–105.0)	.535 ^a
フィブリノーゲン値, mg/dL	242.1±55.2	235.5±51.8	244.4±56.6	242.1±55.2	.002 ^a
活性化第 VII 値, ng/mL	2.6 (2.0–3.4)	2.3 (1.7–2.9)	2.6 (2.1–3.3)	3.1 (2.5–4.0)	<.001 ^a
第 VII 因子活性, %	109.9 (97.0–122.1)	91.2 (84.1–97.0)	109.9 (105.7–113.5)	127.7 (122.1–135.6)	

	全体	第 VII 因子活性 (%)			p
		T1(<105.8)	T2(105.8–123.1)	T3(123.2≤)	
女性					
対象者数	2541	846	845	850	
年齢, 歳	54.8±12.3	51.8±13.3	55.4±12.0	57.2±11.0	<.001 ^a
現喫煙, %	6.1	7.0	5.9	5.5	.440 ^b
現飲酒, %	28.7	31.3	27.5	27.2	.108 ^b
BMI, kg/m ²	23.0±3.2	22.6±3.1	23.0±3.4	23.4±3.2	<.001 ^a
収縮期血圧, mmHg	126.0±21.8	122.3±21.4	125.9±21.5	129.8±22.0	<.001 ^a
拡張期血圧, mmHg	75.6±12.8	73.7±12.7	75.4±13.0	77.7±12.3	<.001 ^a
総コレステロール値, mg/dL	194.7±34.8	183.3±33.3	195.1±33.3	205.7±34.1	<.001 ^a
HDL コレステロール値, mg/dL	51.7±12.5	51.2±11.9	51.8±12.3	52.2±13.1	.389 ^a
トリグリセリド値, mg/dL	87.0 (65.0–121.0)	76.5 (58.0–104.0)	88.0 (66.0–123.0)	100.0 (73.0–136.0)	<.001 ^a
血糖値, mg/dL	93.0 (87.0–102.0)	92.0 (86.0–101.0)	93.0 (87.0–101.0)	94.0 (87.0–102.0)	.065 ^a
フィブリノーゲン値, mg/dL	249.8±55.8	234.3±50.8	250.3±53.3	264.7±58.9	<.001 ^a
活性化第 VII 値, ng/mL	2.6 (2.0–3.3)	2.2 (1.7–2.9)	2.5 (1.9–3.2)	3.1 (2.4–4.0)	<.001 ^a
第 VII 因子活性, %	114.8 (101.0–127.9)	95.6 (88.0–101.0)	114.8 (110.5–118.6)	133.6 (127.7–144.1)	

検査値は、中性脂肪値、血糖値、活性化第 VII 因子値および第 VII 因子活性値を除き平均値と標準偏差で示し、そのほかの値は中央値と 4 分位で示した

^a Kruskal–Wallis 検定、^b カイ二乗検定

FVIIa 値は、男性では現在の喫煙者、現在の飲酒者、総コレステロール値、HDL コレステロール値および FVII:C 値と正の関連性を認め、女性では年齢、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール値、HDL コレステロール値、中性脂肪値、血糖値、フィブリノーゲン値および FVII:C 値と正の関連性を認めた。FVII:C 値は、男性では BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール値、HDL コレステロール値、中性脂肪値および FVIIa 値と正の関連性を認め、女性では年齢、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール値、中性脂肪値、フィブリノーゲン値および FVIIa 値と正の関連性を認めた。

第 VII 因子と心筋梗塞発症のリスク

表 3 に FVIIa 値の心筋梗塞の粗発症率およびハザード比を連続変数と 3 分位で示す。

表 3 活性化第 VII 因子値の 3 分位における心筋梗塞の粗発症率およびハザード比

		活性化第 VII 因子 (ng/mL)		
		T1(<2.3)	T2(2.3–3.1)	T3(3.2≤)
全体				
男性				
発症数	23	9	9	5
粗発症率 ^a	1.34	1.62	1.47	0.91
年齢調節済みハザード比	0.78 (0.52–1.17)	1.00	0.83 (0.32–2.16)	0.65 (0.22–1.94)
多変量ハザード比 ^b	0.72 (0.47–1.10)	1.00	0.67 (0.25–1.78)	0.52 (0.17–1.60)
		活性化第 VII 因子 (ng/mL)		
		T1(<2.2)	T2(2.2–3.1)	T3(3.1≤)
全体				
女性				
発症数	7	4	1	2
粗発症率 ^a	0.25	0.43	0.10	0.22
年齢調節済みハザード比	0.65 (0.28–1.47)	1.00	0.20 (0.02–1.83)	0.45 (0.08–2.44)
多変量ハザード比 ^b	0.60 (0.25–1.42)	1.00	0.18 (0.02–1.60)	0.39 (0.07–2.20)

^a観察期間中 1000 人年あたり

^b年齢、BMI、収縮期血圧、HDL コレステロール値、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、喫煙習慣および飲酒習慣で調整

FVIIa 値を連続変数で解析した男性のハザード比は年齢調整後の解析において 0.78 (95% CI = 0.52–1.17) で、多変量解析において 0.72 (95% CI = 0.47–1.10) であった。FVIIa 値を連続変数で解析した女性のハザード比は年齢調整後の解析において 0.65 (95% CI = 0.28–1.47) で、多変量解析において 0.60 (95% CI = 0.25–1.42) であった。いずれも統計学的には有意ではなかった。

FVIIa 値を 3 分位 (T1–T3) に分けた心筋梗塞の粗発症率は、男性では 1000 人年あたり 1.62、1.47 および 0.91 であり、女性では 1000 人年あたり 0.43、0.10 および 0.22 であった。心筋梗塞発症率の低い群は男性では T3 であり、女性では T2 であった。男女ともに T1 を参照カテゴリーと定義した。

男性のハザード比は年齢調整後の解析において T2 では 0.83 (95% CI = 0.32–2.16)、T3 では 0.65 (95% CI = 0.22–1.94) であり、多変量解析において T2 では 0.67 (95% CI = 0.67–1.78)、T3 では 0.52 (95% CI = 0.17–1.60) であった。この解析では、T1 よりも T2 および T3 のハザード比は低かったが、統計学的には有意ではなかった。

女性のハザード比は年齢調整後の解析において T2 では 0.20 (95% CI = 0.02–1.83)、T3 では 0.45 (95% CI = 0.08–2.44) であり、多変量解析において T2 では 0.18 (95% CI = 0.02–1.60)、T3 では 0.39 (95% CI = 0.07–2.20) であった。この解析では、T1 よりも T2 および T3 のハザード比は低かったが、統計学的には有意ではなかった。

表 4 に FVII:C 値の心筋梗塞の粗発症率およびハザード比を連続変数と 3 分位で示す。

表 4 第 VII 因子活性値の 3 分位における心筋梗塞の粗発症率およびハザード比

		第 VII 因子活性 (%)		
		T1(<101.2)	T2(101.2–116.9)	T3(117≤)
全体				
男性				
発症数	23	14	7	2
粗発症率 ^a	1.34	2.49	1.21	0.35
年齢調節済みハザード比	0.96 (0.94–0.99)	1.00	0.52 (0.21–1.29)	0.18 (0.04–0.80)
多変量ハザード比 ^b	0.96 (0.94–0.98)	1.00	0.54 (0.21–1.36)	0.20 (0.04–0.91)
		第 VII 因子活性 (%)		
		T1(<105.8)	T2(105.8–123.1)	T3(123.2≤)
全体				
女性				
発症数	7	3	2	2
粗発症率 ^a	0.25	0.32	0.21	0.22
年齢調節済みハザード比	0.99 (0.95–1.03)	1.00	0.57 (0.10–3.39)	0.55 (0.09–3.29)
多変量ハザード比 ^b	0.98 (0.95–1.02)	1.00	0.44 (0.07–2.85)	0.35 (0.06–2.22)

^a観察期間中 1000 人年あたり

^b年齢、BMI、収縮期血圧、HDL コレステロール値、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、喫煙習慣および飲酒習慣で調整

FVII:C 値を連続変数で解析した男性のハザード比は年齢調整後の解析において 0.96 (95% CI = 0.94–0.99) で、多変量解析において 0.96 (95% CI = 0.94–0.98) であった。

FVII:C 値を連続変数で解析した女性のハザード比は年齢調整後の解析において 0.99 (95% CI = 0.95–1.03) で、多変量解析において 0.98 (95% CI = 0.95–1.02) であった。男性では統計学的に有意であり、女性は統計学的には有意ではなかった。

FVII:C 値を 3 分位 (T1–T3) に分けた心筋梗塞の粗発症率は、男性では 1000 人年あたり 2.49、1.21 および 0.35 であり、女性では 1000 人年あたり 0.32、0.21 および 0.22 であった。心筋梗塞発症率の低い群は男性では T3 であり、女性では T2 であった。男女ともに T1 を参照カテゴリーと定義した。

男性のハザード比は年齢調整後の解析において T2 では 0.52 (95% CI = 0.21–1.29)、T3 では 0.18 (95% CI = 0.04–0.80) であり、多変量解析において T3 では 0.20 (95% CI = 0.04–0.91) であり T1 と比べ有意に低かった。T2 では 0.54 (95% CI = 0.21–1.36) であったが、統計学的には有意ではなかった。

女性のハザード比は年齢調整後の解析において T2 では 0.57 (95% CI = 0.10–3.39)、T3 では 0.55 (95% CI = 0.09–3.29) であり、多変量解析において T2 では 0.44 (95% CI = 0.07–2.85)、T3 では 0.35 (95% CI = 0.06–2.22) であった。この解析では、T1 よりも T2 および T3 のハザード比は低かったが、統計学的には有意ではなかった。

V 考察

本研究では、JMS コホート研究を用いて日本人の一般集団における FVIIa と FVII:C と心筋梗塞発症の関連性について調査した。男性において FVII:C 低値と心筋梗塞発症の間に有意な関連性を認めた。男女ともに FVIIa 値と FVII:C 値が低いことと心筋梗塞発症の間に有意ではないが関連性を認めた。女性の FVIIa 値を除き、FVIIa と FVII:C の値と心筋梗塞発症は負の関連性があった。

第 VII 因子は、心筋梗塞発症の危険因子であるという疫学研究の結果が欧米諸国から報告されている²⁻⁷。Meade らは、40 歳から 64 歳の男性 1511 人を前向きに検討した結果、平均 10.0 年の観察期間において 109 人が心筋梗塞を発症し、心筋梗塞死および観察開始 5 年以内の心筋梗塞発症と FVII:C 値に正の関連性を認め、FVII:C 値は心筋梗塞死および心筋梗塞発症の予知因子であったと報告している²。そのほかの研究でも FVII:C 値は心筋梗塞発症の独立した危険因子であると報告され⁵⁻⁷、FVII:C の値と心筋梗塞の間に正の関連性があることも示されている¹⁵。しかし、いくつかの研究ではその関連性は示されていない^{8,9}。過去の FVII:C の測定方法は、FVIIa を含んだ値が測定されており、FVII:C 値と心筋梗塞発症の関連性について明確な結果を示すことは難しかった¹⁶。FVIIa が測定できるようになり、FVIIa や FVII:C と血栓形成過程の臨床的な関連性を明らかにするため、いままで多くの研究が行われてきた。ある研究では心筋梗塞発症の危険性が高い患者で FVIIa 値と関係せず FVII:C 値が増加していたと報告している¹⁷⁻¹⁹。一方、ほかの研究では対照群と比べ心筋梗塞患者では FVIIa 値が増加していたと報告している^{10,20}。FVII:C は急性心筋梗塞発症後に

減少していたという報告もある²¹。FVIIa と FVII:C の値と心筋梗塞発症の関連性について多くの研究が報告されているが、いまだに統一された見解は示されていない。このような研究間の相違は測定方法や研究デザインの違いにより引き起こされていた可能性がある。第 VII 因子と心筋梗塞発症の関連性についての研究は前向き研究ではなかったり、第 VII 因子は脂肪含有の高い食事や遺伝子の影響を受けたりすることから信頼性の高い調査が行われていない場合がある²²⁻²⁶。

男性では FVII:C 低値と心筋梗塞発症の間に有意な関連性を認めた。また、有意ではなかったが、FVIIa 値と FVII:C 値が低いことと心筋梗塞発症に関連性が認められた。このような結果は、欧米諸国からの前向き研究でも示されている。Cooper らは、50 歳から 61 歳の男性 1153 人を前向きに検討した結果、平均 7.8 年の観察期間において 104 人が冠動脈性心疾患を発症し、発症群では FVIIa 値が有意に低く、FVII:C は有意ではないが低かったと報告している²⁷。そのほかにも、男性において FVIIa 値や FVII:C 値が低いことと心筋梗塞発症の関連性が報告されている^{28,29}。第 VII 因子の値が低いことは心筋梗塞の予知因子であり、心筋梗塞のリスクアセスメントに役立つかもしれない。

女性の FVIIa 値を除き、FVIIa と FVII:C の値と心筋梗塞発症の間に負の関連性を認めた。過去の前向き研究でも FVIIa 値と FVII:C 値が低いことと心筋梗塞発症の関連性は示されているが²²、本研究のような傾向は報告されていなかった。この研究では、炎症性変化によって惹起される蛋白質分解酵素により、心筋梗塞の危険性が高い対象者の凝固因子は分解されたため、FVIIa と FVII:C は低値となっていたと推測している²⁷。心筋梗塞の原因となるア

テローム性動脈硬化病変（プラーク）には、多くの蛋白分解酵素が発現しているが、マトリックスメタプロテイナーゼや好中球エラスターゼはプラークの骨格を形成する細胞外マトリックスを分解しプラークを不安定化させる^{30,31}。プラークが破綻すると組織因子により血小板の活性化や凝固系の賦活化が生じ血管内腔に血栓が形成され、急性心筋梗塞が引き起こされる。マトリックスメタプロテイナーゼなどの蛋白質分解酵素は第 VII 因子などの凝固因子を分解する作用をもち³²⁻³³、好中球エラスターゼは第 VII 因子の活性化を阻害する作用をもつ^{34,35}。また、プラークに発現している組織因子は、第 VII 因子と複合体を形成し外因系血液凝固経路を活性化するため、循環血漿中の第 VII 因子は消費されて減少する²⁸。第 VII 因子と組織因子の複合体は、血管リモデリングの過程においてプラークへの血管新生時に平滑筋細胞の遊走と増殖を引き起こし、さらにプラークの不安定化を促進する^{36,37}。そのため、プラーク破綻を原因とする急性心筋梗塞の危険性が増加するにつれて、第 VII 因子は組織因子と複合体を形成するため、その値は低くなると推測される。したがって、本研究では心筋梗塞発症の危険性が高くなるにつれて、FVIIa 値と FVII:C 値は低くなっていたと考えられる。特に男性において、T1 と比べ T2 から T3 にかけてハザードリスクが徐々に減少する傾向を認めた。男性において心筋梗塞発症のハザード比は、FVIIa 値と FVII:C 値と負の関連性があった。女性において、心筋梗塞発症のハザード比は FVII:C 値と負の関連性があった。いずれも第 VII 因子の値は、心筋梗塞発症と負の関連性があったが、有意ではなかった。しかし、本研究では MONICA の診断基準を用いて確実に心筋梗塞と診断された対象者のみを心筋梗塞の発症者と定義しており、本研究の心筋梗塞発症者数は少なかった。そのため、さ

らに対象者数を拡大した研究を行うことにより、心筋梗塞発症と第 VII 因子の値の負の関連性について明らかにできるかもしれない。これにより血液凝固系をターゲットとした新しい側面からの心筋梗塞に対するリスクアセスメントを実施できる可能性がある。

本研究の強みとして、男女を対象に第 VII 因子と心筋梗塞発症の関連性を分析した点が挙げられる。また、年齢、BMI、収縮期血圧、HDL コレステロール値、喫煙習慣、飲酒習慣、高血圧症、脂質異常症および糖尿病といったできる限りの交絡因子を調整し、第 VII 因子と心筋梗塞発症の関連性について分析した。さらに、各地域で得られた血液サンプルはすべて同一の測定方法を用いて単一の施設で分析した。そのため、信頼性の高い血液検査データが得られたと考えられる。

本研究では、いくつかの研究限界が存在する。対象者は健診の参加者を対象としており無作為に選んでいない。このため、本研究のデータをほかの地域にそのまま一般化することはできない可能性がある。また、一時点でのデータ収集が結果に影響を与えた可能性がある。質問票の不備や健診項目の不足から 444 人を研究対象から除外したため、なんらかの選択バイアスが生じている可能性がある。本研究の心筋梗塞発症者数は少なく、その結果をもとに第 VII 因子と心筋梗塞発症の関連性について解析している。特に女性であるが、対象者数を拡大した研究を行えば、有意な結果を得られた可能性がある。最後に、組織因子の値や第 VII 因子の発現に影響するとされる遺伝的多型を調査していない。過去の研究では、組織因子は第 VII 因子と複合体を形成するため第 VII 因子の値に影響を与えていたり⁴、遺伝的多型は第 VII 因子の発現を決めていたりすることから²⁴⁻²⁶、組織因子や遺伝的多型自体に心

筋梗塞発症と関連性がある可能性が報告されている。そのため、これらのデータは本研究の結果を解釈するうえで重要であるが、今回は調査していないためデータの限界であり、さらなる検討はできなかった。

VI おわりに

男性において FVII:C 低値と心筋梗塞発症の間に有意な関連性を認めた。男女ともに FVIIa と FVII:C の値と心筋梗塞発症の間に負の関連性を認めた。血液凝固系をターゲットとした心筋梗塞発症の予防や新しい治療戦略を展開するためにも、今後の研究により動脈硬化の進展と凝固因子の臨床的な関連性について明らかにすることが必要である。

VII 参考文献

1. Nemerson Y. Tissue factor and hemostasis. *Blood*. 71:1–8, 1988
2. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, Haines AP, Stirling Y, Imeson JD, Thompson SG. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. 2: 533–537, 1986
3. Campo G, Valgimigli M, Ferraresi P, Malagutti P, Baroni M, Arcozzi C, Gemmati D, Percoco G, Parrinello G, Ferrari R, Bernardi F. Tissue factor and coagulation factor VII levels during acute myocardial infarction: association with genotype and adverse events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 26: 2800–2806, 2006
4. Campo G, Pavasini R, Pollina A, Tebaldi M, Ferrari R. Coagulation factors and recurrence of ischemic and bleeding adverse events in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Res*. 132: 151–157, 2013
5. Assmann G, Cullen P, Heinrich J, Schulte H. Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of the 8 year follow-up of healthy men in the Münster Heart Study (PROCAM). Prospective Cardiovascular Münster Study. *Isr J Med Sci*. 32: 364–370, 1996
6. Kario K, Matsuo T. Coronary artery disease and factor VII hyperactivity in elderly Japanese. *Am J Cardiol*. 69: 807–809, 1992

7. Suzuki T, Yamauchi K, Matsushita T, Furumichi T, Furui H, Tsuzuki J, Saito H. Elevation of factor VII activity and mass in coronary artery disease of varying severity. *Clin Cardiol.* 14: 731–736, 1991
8. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 96: 1102–1108, 1997
9. Danielsen R, Onundarson PT, Thors H, Vidarsson B, Morrissey JH. Activated and total coagulation factor VII, and fibrinogen in coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J.* 32: 87–95, 1998
10. Philippou H, Adami A, Amersey RA, Stubbs PJ, Lane DA. A novel specific immunoassay for plasma two-chain factor VIIa: investigation of FVIIa levels in normal individuals and in patients with acute coronary syndromes. *Blood.* 89: 767–775, 1997
11. Ishikawa S, Gotoh T, Nago N, Kayaba K; Jichi Medical School (JMS) Cohort Study Group. The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study: design, baseline data and standardized mortality ratios. *J Epidemiol.* 12: 408–417, 2002
12. Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nakamura Y, Kajii E. Metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population: JMS Cohort Study. *Circ J.* 71: 26–31, 2007

13. Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nago N, Nakamura Y, Tsutsumi A, Kajii E. Incidence of total stroke, stroke subtypes, and myocardial infarction in the Japanese population: the JMS Cohort Study. *J Epidemiol.* 18: 144–150, 2008
14. Fluorogenic assay of activated factor VII. Plasma factor VIIa levels in relation to arterial cardiovascular diseases in Japanese. *Arterioscler Thromb.* 14: 265–274, 1994
15. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb.* 14: 54–59, 1994
16. Morrissey JH, Macik BG, Neuenschwander PF, Comp PC. Quantitation of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. *Blood* .81: 734–744, 1993
17. Hoffman CJ, Miller RH, Lawson WE, Hultin MB. Elevation of factor VII activity and mass in young adults at risk of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 14: 941–946, 1989
18. Merlini PA, Ardissino D, Oltrona L, Broccolino M, Coppola R, Mannucci PM. Heightened thrombin formation but normal plasma levels of activated factor VII in patients with acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 15: 1675–1679, 1995

19. Moor E, Silveira A, van't Hooft F, Suontaka AM, Eriksson P, Blombäck M, Hamsten A. Coagulation factor VII mass and activity in young men with myocardial infarction at a young age. Role of plasma lipoproteins and factor VII genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 15: 655–664, 1995
20. Kario K, Miyata T, Sakata T, Matsuo T, Kato H. Fluorogenic assay of activated factor VII. Plasma factor VIIa levels in relation to arterial cardiovascular diseases in Japanese. *Arterioscler Thromb.* 14: 265–274, 1994
21. Ferraresi P, Campo G, Marchetti G, Pinotti M, Valgimigli M, Gemmati D, Ferrari R, Bernardi F. Temporal and genotype-driven variation of factor VII levels in patients with acute myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 15: 119–122, 2009
22. Miller GJ, Cruickshank JK, Ellis LJ, Thompson RL, Wilkes HC, Stirling Y, Mitropoulos KA, Allison JV, Fox TE, Walker AO. Fat consumption and factor VII coagulant activity in middle-aged men. An association between a dietary and thrombogenic coronary risk factor. *Atherosclerosis.* 78: 19–24, 1989
23. Miller GJ, Martin JC, Mitropoulos KA, Reeves BE, Thompson RL, Meade TW, Cooper JA, Cruickshank JK. Plasma factor VII is activated by postprandial triglyceridaemia, irrespective of dietary fat composition. *Atherosclerosis.* 86: 163–171, 1991

24. Mariani G, Bernardi F, Bertina R, Vicente VV, Prydz H, Samama M, Sandset PM, Di Nucci GD, Testa MG, Bendz B, Chiarotti F, Ciarla MV, Strom R. Serum phospholipids are the main environmental determinants of activated factor VII in the most common FVII genotype. *Haematologica*. 84: 620–626, 1999
25. Girelli D, Russo C, Ferraresi P, Olivieri O, Pinotti M, Friso S, Manzato F, Mazzucco A, Bernardi F, Corrocher R. Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 343: 774–780, 2000
26. Iacoviello L, Di Castelnuovo A, De Knijff P, D'Orazio A, Amore C, Arboretti R, Kluft C, Benedetta Donati M. Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 338: 79–85, 1998
27. Cooper JA, Miller GJ, Bauer KA, Morrissey JH, Meade TW, Howarth DJ, Barzegar S, Mitchell JP, Rosenberg RD. Comparison of novel hemostatic factors and conventional risk factors for prediction of coronary heart disease. *Circulation*. 102: 2816–2822, 2000
28. Miller GJ, Ireland HA, Cooper JA, Bauer KA, Morrissey JH, Humphries SE, Esnouf MP. Relationship between markers of activated coagulation, their correlation with inflammation, and association with coronary heart disease (NPHSII). *J Thromb Haemost*. 6: 259–267, 2008

29. Cortellaro M, Boschetti C, Cofrancesco E, Zanussi C, Catalano M, de Gaetano G, Gabrielli L, Lombardi B, Specchia G, Tavazzi L, Tremoli E, Volpe AD, Oolli E, the PLAT Study Group. The PLAT Study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients. Principal results. PLAT Study Group. Progetto Lombardo Atero-Trombosi (PLAT) Study Group. *Arterioscler Thromb.* 12: 1063–1070, 1992
30. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res.* 77: 863–868, 1995
31. Smedly LA, Tonnesen MG, Sandhaus RA, Haslett C, Guthrie LA, Johnston RB Jr, Henson PM, Worthen GS. Neutrophil-mediated injury to endothelial cells. Enhancement by endotoxin and essential role of neutrophil elastase. *J Clin Invest.* 77: 1233–1243, 1986
32. Gillis S, Furie BC, Furie B. Interactions of neutrophils and coagulation proteins. *Semin Hematol.* 34: 336–342, 1997
33. Samis JA, Kam E, Nesheim ME, Giles AR. Neutrophil elastase cleavage of human factor IX generates an activated factor IX-like product devoid of coagulant function. *Blood.* 92: 1287–1296, 1998

34. Anderssen T, Halvorsen H, Bajaj SP, Osterud B. Human leukocyte elastase and cathepsin G inactivate factor VII by limited proteolysis. *Thromb Haemost.* 70: 414–417, 1993
35. Allen DH, Tracy PB. Human coagulation factor V is activated to the functional cofactor by elastase and cathepsin G expressed at the monocyte surface. *J Biol Chem.* 270: 1408–1415, 1995
36. Cirillo P, Cali G, Golino P, Calabrò P, Forte L, De Rosa S, Pacileo M, Ragni M, Scopacasa F, Nitsch L, Chiariello M. Tissue factor binding of activated factor VII triggers smooth muscle cell proliferation via extracellular signal-regulated kinase activation. *Circulation.* 109: 2911–2916, 2004
37. Rao VM, Pendurthi U. Tissue factor-factor VIIa signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 25: 47–56, 2005