

氏 名	白石 卓也
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 752 号
学位授与年月日	平成 30 年 6 月 21 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	第Ⅶ因子と心筋梗塞発症に関する前向き研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 大 森 司 (委 員) 教授 中 村 好 一 教授 市 原 佐保子

論文内容の要旨

1 研究目的

第Ⅶ因子(FVII)と心筋梗塞発症の関連性について多くの研究が発表されている。しかし、いまだに FVII は心筋梗塞発症と関連性があるのかははっきりしていない。また、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。

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 FVII と心筋梗塞発症の関連性を検討することを目的とした。

2 研究方法

JMS コホート研究のデータを用いて解析した。1992-1995 年に日本の 12 地域から参加した、男女計 12490 人を対象とした。生活習慣や心血管疾患の危険因子の情報を初回調査時にベースラインとして登録した。フォローアップ期間中の新規心筋梗塞の発症を把握し、FVII 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)の活性化第Ⅶ因子(FVIIa)値と第Ⅶ因子活性(FVII:C)を測定した。心筋梗塞の既往と質問票や健診項目などの不備があった症例を除外し、4142 人(男性 1601 人、女性 2541 人)を調査対象とした。

男女別に FVIIa 値と FVII:C 値を 3 群に分け、心筋梗塞発症との関連性について解析した。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。

3 研究成果

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の間に

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。

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。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。

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。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。

4 考察

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。

FVII 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。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。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、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。しかし、いくつかの研究ではその関連性が示されていない。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について明確な結果を示すことは難しかった。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。FVII 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、FVII は脂肪含有の高い食事や遺伝子の影響をう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。

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。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。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。FVII 低値は、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、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た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が分解されたため、FVIIa と FVII:C は低値となっていたと推測している。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、多くの蛋白質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。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凝固因子を分解する作用をもち、好中球エラスターゼは FVII の活性化を阻害する作用をもつ。また、プラークに発現している組織因子は、FVII 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 FVII は消費されて減少する。FVII 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。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、FVII 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。特に男性では 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。また、男性の心筋梗塞発症のハザード比は、FVIIa 値と FVII:C 値と負の関連があり、女性では FVII:C 値と負の関連性があった。FVII 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 FVII の値の負の関連性について明らかにできると考えられる。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。

5 結論

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。

論文審査の結果の要旨

本研究は自治医大で行われた JMS コホートのデータを利用し、日本人の心筋梗塞発症と血液凝固第 VII 因子活性 (FVII:C)、活性化第 VII 因子 (FVIIa) を比較した研究である。4,142 名を 10.8 年観察し、30 名の心筋梗塞発症を認めた。FVII:C を 3 分位にわけ、解析を行った所、FVII:C の高い群 (T3) で有意に心筋梗塞の発症が少ないことが明らかとなった。

本研究は、アジア人において初めて FVII:C と心筋梗塞との関連を導き出した貴重な研究である。また、過去の欧米での報告と異なり、FVII:C 低値と心筋梗塞との関連を導き出した点も興味深い。考察には、様々な視点から FVII 低値と心筋梗塞発症との関連が述べられており、学位論文として相応しい内容である。このような学術的な側面だけでなく、申請者は、上野村での多忙な診療所勤務の中、自治医科大学研究生として本研究を行い、統計学的手法や論文執筆、投稿の方法を学んだ。ともすると義務年限内は、日々の日常診療をこなすだけで精一杯になりがちであるが、その中で、志を持って学術論文を仕上げたことは、自治医大卒業生の規範となるものである。

審査の結果、以下の点について論文を修正いただいた。

(主論点)

1. 3 分位で解析を行っているが、FVII:C の連続変数で同様の結果がでることを文中に加えていただきたい。

(副論点)

1. FVII:C と FVIIa の測定法について方法に簡単に追加していただきたい。
2. 活性型を活性化、FVIIc を FVII:C に変更していただきたい。
3. Maeda を Maede に修正 (19 ページ)
4. 非正規分布を「分布に歪みがあり正規分布しているとは見なせない」に修正
5. 有意差を認めなかった、を「統計学的には有意でなかった」、に修正
6. 当該文献を N Engl J Med という略に修正

以上について適切な修正が加えられ、本学学位論文としてふさわしい内容と判断した。

試問の結果の要旨

本研究は自治医大で行われた JMS コホートのデータを利用し、日本人の心筋梗塞発症と血液凝固第 VII 因子活性 (FVII:C)、活性化第 VII 因子 (FVIIa) を比較した研究である。4,142 名を 10.8 年観察し、30 名の心筋梗塞発症を認めた。FVII:C を 3 分位にわけ、解析を行った所、FVII:C の

高い群 (T3)で有意に心筋梗塞の発症が少ないことが明らかとなった。審査委員からは、主に以下の内容についての質問があった。

- ・欧米の論文との結果の違い、その解釈について
- ・3分位で解析を行っているが、FVII:Cの連続変数で同様の結果がでるかについて
- ・凝固因子測定法やFVIIaについての理解について
- ・地域差について
- ・脳卒中では同様の傾向が生じるかについて

申請者からは上記について、既報との結果との相違については測定法の違い、その時代背景の食事の違いが考えられること、実際にFVII:Cを連続変数で解析しても同様の結論が得られること、心筋梗塞の地域差は認めないこと、脳卒中では同様の検討が認められないことについて、適切な回答があった。凝固因子測定法やFVIIaの測定法については理解あるが、測定の詳細について、実際に修正論文に加えていただくようにした。

以上より、質問に対して適切な回答ができており、学位に相応しい学力を有していると判断した。