

氏 名 小藤（鳥居） さゆ希
学位の種類 博士（医学）
学位記番号 博士 甲第734号
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日 平成27年 9月 9日

学位論文題目 Association between Pulse Wave Velocity and Coronary Artery Calcification in Japanese men: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA).

（日本人一般男性集団における脈波伝播速度と冠動脈石灰化との関連：滋賀潜在性動脈硬化疫学研究（SESSA））

審査委員 主査 教授 遠山 育夫
副査 教授 杉原 洋行
副査 教授 西村 正樹

論文内容要旨

※整理番号	742	(ふりがな) 名	鳥居 きゆ希
学位論文題目	Association between Pulse Wave Velocity and Coronary Artery Calcification in Japanese men: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA) (日本人一般男性集団における脈波伝播速度と冠動脈石灰化との関連: 滋賀潜在性動脈硬化疫学研究 (SESSA))		
【背景・目的】	<p>循環器疾患 (以下 CVD とする) は主要な死因の一つであり、人口の急速な高齢化に伴い CVD 罹患および発症はますます増加していくものと予想される。CVD の予防に大きな関心が集まる中、より効果的な戦略として CVD 発症に先立って生じる CVD の前臨床期である潜在性動脈硬化に焦点を置くようになってきている。CT で測定される冠動脈石灰化 (以下 CAC とする) は、冠動脈粥状硬化の有用な潜在性指標であり、潜在性動脈硬化部位の形態学的変化を表す。一方、脈波伝播速度 (以下 PWV とする) は動脈の硬さ (ステイフネス) の信頼できる指標であり、頸動脈-大腿動脈脈波伝播速度 (以下 cfPWV とする) が中心動脈(大動脈)の硬さを表すのに対して、上腕-足首脈波伝播速度 (以下 baPWV とする) は、中心動脈および末梢動脈の硬さを表す。baPWV は低侵襲かつ測定が簡便であるため主にアジア諸国で広く普及している。cfPWV も baPWV も、CVD 発症の強い予測因子になることが示されてきている。しかしながら、一般集団における baPWV 測定と CAC を含む潜在性動脈硬化の関連についての報告は少ない。</p> <p>そこで我々は、滋賀潜在性動脈硬化疫学研究(SESSA)のデータを用いて、日本人男性一般集団における断面調査の成績から baPWV と CAC との関連を検討し、さらに CAC の同定に最適な baPWV のカットオフ値についても検討した。</p>		
【方法】	<p>2006 年から 2008 年にかけて滋賀潜在性動脈硬化疫学研究(SESSA)に参加した、滋賀県草津市住民から無作為抽出した 40~79 歳男性のうち、心血管病の既往やデータ欠損のない 986 名を解析対象とした。baPWV を四分位で分け (<1378、1378-1563、1564-1849、>1849cm/秒)、CAC との関連を検討した。Agatston Ca スコア≥ 10 を CAC 陽性と定義した。年齢、BMI、脈拍数および心血管病危険因子 (収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、HbA1c、飲酒、喫煙、運動の有無、降圧薬、脂質異常症薬、糖尿病薬使用の有無) そして CT 種別を調整した多重ロジスティック回帰分析を行った。さらに ROC 解析を行い、左上隅からの距離 “$(1 - \text{感度})^2 + (1 - \text{特異度})^2$” および Youden index “感度 + 特異度 - 1” を用いて、CAC の同定に最適な baPWV のカットオフ値を検討した。</p>		

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】

CAC 陽性率は、baPWV 最低群で 20.7%、第二分位群で 41.3%、第三分位群で 55.9%、第四分位群で 66.7%と、baPWV の上昇とともに有意に増加した (P for trend<0.001)。多重ロジスティック回帰分析による各因子の調整後にも、baPWV の増加とともに CAC 陽性リスクのオッズ比は、baPWV 最低群を比較レベルとして、第二分位群で 1.47、第三分位群で 1.95、第四分位群で 2.20 と有意に上昇した (P for trend=0.042)。

ROC 解析において、ROC 曲線下面積(AUC: area under the curve)は 0.696 であった。また、左上隅からの距離が最小かつ Youden index が最大となるような baPWV のカットオフ値はともに 1612cm/秒であり、そのときの感度は 0.61、特異度は 0.70 であった。

【考察】

本研究では、日本人一般男性集団において、循環器疾患の古典的危険因子を含む因子にて調整後も baPWV と CAC との有意な関連性があることを示した。我々の知る限り、本研究は日本人男性の一般集団において baPWV と CAC の関連を示した最大の研究かつ baPWV と CAC 間の ROC 解析を行った初めての研究である。

PWV と CAC の関連は、欧米やアジアの患者集団で多く報告されている。オランダのロッテルダム研究や米国のフラミンガム研究では一般集団における cfPWV と CAC の有意な関連を示した。また最近では、韓国の健診集団などにおいて baPWV と CAC との有意な関連が報告された。本研究でも、これらの研究と同様 baPWV と CAC との明らかな関連性を示した。

本研究の限界は、横断研究であること、男性のみを対象としていること、CAC と冠動脈疾患の関連に関するエビデンスは主に欧米人から得られており日本人におけるエビデンスが少ないことなどが挙げられる。しかし、この限界はまた我々の強みにもなる。日本人男性のみを対象にしているので、多民族を対象とした研究よりも、heterogeneity は小さい。また、サンプルサイズが比較的大きいので広い年齢層において関連性を評価することができた。

【結論】

日本人男性の一般集団サンプルにおいて、baPWV 高値で表される動脈の硬さは他の危険因子と独立して CAC 陽性と密接に関連していた。今回の結果は、baPWV が、潜在性動脈硬化を有し、臨床的な心血管病発症・死亡のリスクが上昇している者を同定しうることを示唆している。baPWV 測定は動脈の硬さを測る簡便で低侵襲な方法であるが、CVD リスク評価において補助的に使用できるかについては、さらなる研究が必要である。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	742	氏名	小藤 (鳥居) さゆ希
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと。)</p> <p>循環器疾患の予防には、潜在性動脈硬化を発見し早期介入することが重要で、そのためには潜在性動脈硬化の低侵襲性評価法の確立が必要である。潜在性動脈硬化の一つの評価法として、CT で測定される冠動脈石灰化 (以下 CAC) が冠動脈粥状硬化の指標として用いられているが、我が国を含む東南アジアではより簡便な上腕-足首脈波伝搬速度 (以下 baPWV) が普及している。baPWV は、中心動脈および末梢動脈硬化の指標とされているが、baPWV と CAC の関連についてはよくわかっていない。そこで本研究では、日本人男性一般集団における断面調査の成績から baPWV と CAC の関連について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <p>1) 日本人男性一般集団において、CAC 陽性率は、baPWV 最低群で 20.7%、第二分位群で 41.3%、第三分位群で 55.9%、第四分位群で 66.7%と、baPWV の上昇とともに有意に増加した。</p> <p>2) ROC 曲線から、CAC の同定に最適な baPWV のカットオフ値は、1612.25 cm/s であり、このカットオフ値を用いた場合の感度は 0.613、特異度は 0.701 であった。</p> <p>本論文は、日本人男性一般集団における baPWV と CAC の関連について新しい知見を与えたものであり、最終試験と論文に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 578 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 27 年 8 月 31 日)</p>			