

氏 名 くらかず まさみつ
倉員 正光

学位の種類 博士（医学）

報告番号 甲第 1606 号

学位授与の日付 平成 28 年 3 月 22 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）

学位論文題目

Rapid Progression of Nulliparous Labor Increases the Risk of Preterm Delivery in a Subsequent Pregnancy
（初産時の急速な分娩進行は、現行妊娠における切迫早産のリスク因子となる）

論文審査委員（主査）	福岡大学	教授	宮本 新吾
（副査）	福岡大学	教授	安元 佐和
	福岡大学	教授	廣瀬 伸一
	福岡大学	講師	城田 京子

内容の要旨

【目的】

喫煙は悪性腫瘍や肺疾患に加え、冠動脈疾患に関しても重要な危険因子である。喫煙と冠動脈疾患の関連性については、多くの報告は存在し、喫煙による冠動脈疾患の発症率や死亡率の上昇などは良く知られている。このような健康被害が明らかになるにつれ、世界中で禁煙推進が励行されるようになり、本邦においても禁煙励行、喫煙スペースの縮小など禁煙推進は進んでいる。我が国の喫煙者は減少傾向にはあるが、諸外国と比較すると喫煙率は未だ高い状況にある。したがって、我が国における喫煙と疾病の関連性についての研究は重要な役割を占めている。

今回、当院で施行した冠動脈 CT 試行患者における冠動脈重症度と喫煙習慣の関連性を調査することとした。冠動脈 CT は低侵襲に冠動脈の評価が可能であり、循環器診療において広く使用されている。しかし、喫煙習慣と冠動脈硬化の関連性について、冠動脈 CT を用いた報告は少ない。本研究は、総喫煙量、喫煙期間、禁煙期間などの詳細な喫煙習慣と冠動脈 CT で評価した冠動脈硬化との関連性を調査しており、非常に重要な研究になると考えた。

【対象と方法】

当院で 2012 年 4 月から 2014 年 6 月の期間において、臨床的に冠動脈疾患の疑いがあるか、または一つ以上の冠動脈危険因子を有する冠動脈 CT を施行した 416 人を対象とした。対象患者の詳細な喫煙習慣を調査し、同集団を喫煙群(禁煙者含む)と非喫煙群に分け、喫煙習慣と冠動脈硬化の程度を評価した。喫煙習慣は、現在の喫煙の有無、総喫煙量(喫煙本数、喫煙期間)、禁煙期間を調査しており、総喫煙量は pack-year(箱数/日×年数)を用いて評価を行っている。冠動脈硬化の評価項目は冠動脈 CT で評価した冠動脈狭窄の有無、病変枝数、Gensini score、石灰化スコアとした。

2012 年 4 月から 2014 年 1 月までの期間に冠動脈 CT 施行した 317 名は、64 列マルチスライス CT で撮影されており、その後の 99 名は 320 列マルチスライス CT で撮影を行った。また冠動脈区域分類はアメリカ心臓協会(AHA)の分類に準じ、有意狭窄は内腔の 50%以上の狭窄と定義している。

【結果】

対象患者を喫煙群 165 人と非喫煙群 251 人に群分けした。喫煙群は非喫煙群と比し、男性の割合と糖尿病罹患率が高かった。また、拡張期血圧、内臓脂肪値、中性脂肪値、血糖値、HbA1c と尿酸値は有意に高く、皮下脂肪値、LDL-C 値と HDL-C 値は有意に低値であった。喫煙群は非喫煙群と比し、冠動脈狭窄の有無、多枝病変の有無、Gensini score や石灰化スコアが有意に高い結果であった。また、喫煙群において、pack-year と Gensini score は正相関があったが、禁煙期間との相関はなかった。さらに pack-year が高ければ病変枝数が多く、特に、多枝病変をより有している結果であった。しかし、本研究では、冠動脈硬化の重症度において禁煙期間との関連性は認めなかった。さらに、禁煙による影響を詳細に調べるため、禁煙群を禁煙期間で群分けし調査したが、冠動脈重症度に関して有意な差は指摘されなかった。また、多変量解析にて多枝病変の有無に対する予測因子の分析を行った。一般的な冠動脈硬化のリスク因子である性別、年齢、BMI、糖尿病、高血圧症と脂質異常症に Pack-year を加え多変量解析を行った。Pack-year のカットオフの値は、ROC 曲線を用いて求めた 26.25 という数値を用いた。全対象者における解析では、性別、年齢、糖尿病、高血圧症や脂質異常症と共に、

Pack-year は多枝病変の独立した予測因子であった。また、喫煙群のみでの解析でも高血圧症、脂質異常症と並んで独立した予測因子であった。

【結論】

病変枝数や Gensini score で評価した冠動脈硬化の重症度に対して、最も重要な因子は禁煙期間ではなく、Pack-year であった。この結果は、Pack-year を増やさない観点から早期の禁煙を行う必要があること、また、喫煙自体を行わないということが重要であることをより強く示すものであった。周知である喫煙による冠動脈の影響を冠動脈 CT で評価を行い、早期からの禁煙の重要性を強く支持する結果が得られた。禁煙をさらに推奨する上で、重要なエビデンスになることが期待される。

審査の結果の要旨

本論文は、現在の冠動脈疾患の評価に冠動脈 CT が重要な役割を担っていること、冠動脈疾患と喫煙習慣の関連において冠動脈 CT による評価が十分になされていないことに注目し、禁煙期間を含めた詳細な喫煙習慣と冠動脈硬化重症度の関連を、冠動脈 CT を用いて研究している。喫煙群は非喫煙群と比し、冠動脈狭窄(%)、多枝病変(%)、Gensini score や石灰化スコアが有意に高値を示した。また、一般的な冠動脈硬化のリスク因子である性別、年齢、BMI、糖尿病、高血圧症と脂質異常症に pack-year を加え多変量解析を行い、pack-year は多枝病変の独立した関連因子であることが示された。しかし、冠動脈硬化重症度に禁煙期間の関連は指摘されなかった。冠動脈 CT で評価可能な冠動脈硬化重症度において禁煙による恩恵はなかったと報告した。

1. 斬新さ

喫煙による冠動脈への影響は既知の事実であり、禁煙で冠動脈疾患による死亡率低下や急性冠症候群発症が減少することは多く報告されている。しかし、喫煙習慣と冠動脈硬化度を冠動脈 CT で評価した研究は少なく、その中でも禁煙と冠動脈硬化の関連に関する検討はない。本研究は禁煙期間と冠動脈硬化度の関連にも言及し、禁煙期間と冠動脈硬化重症度に関連がなかったことを示した点に斬新さがある。

2. 重要性

喫煙は様々な疾病との関連性が報告され、世界中で禁煙推進の動きをみせている。本邦においても受動喫煙防止条例、喫煙スペースの縮小など対策は進んでいる。日本の喫煙者人口は減少傾向にあるが、諸外国と比較すると、男性の喫煙率は今なお高い状況にある。

禁煙により急性冠症候群の発症リスク、冠動脈疾患による死亡率を低下させることも報告されるようになり、循環器領域において禁煙は治療介入の重要な選択肢となっている。本研究は病変枝数や Gensini score で評価した冠動脈硬化の重症度において、最も重要な因子は禁煙期間ではなく、pack-year であった。従来、禁煙による冠動脈疾患に対する恩恵は明らかにされているが、本研究で検討した冠動脈重症度に関して禁煙の効果はなかった。この結果は、pack-year を増やさない観点から早期の禁煙を行う必要があること、また、喫煙自体を行わないということが重要であることをより強く示すものであった。

3. 研究方法の正確性

本研究で行った冠動脈 CT による冠動脈評価方法は世界的に標準化されたものであり、評価項目についても標準的なもので十分な正確性がある。統計は、一般的に認められた分析・解析法を用いた。研究方法、デザインは、福岡大学病院臨床研究審査委員会 (#09-10-02) で承認された。また、本論文はすでに **Heart and Vessels** に、すでに掲載されている。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果は、正確かつ詳細に表現されている。結果に基づいた考察については、過去の論文を十分検討し、喫煙習慣と冠動脈重症度の関係を明確に示している。

5. 主な質疑応答

Q1: 対象患者は胸痛が必須項目であるか？

A1: 胸痛は必須項目ではない。対象患者は、胸部症状や心電図異常、または、冠危険因子を有する患者を対象としており、外来で冠動脈疾患を疑った患者であることが追加された。

Q2: 狭心症の診断が既についている人も含まれているか？

A2: 狭心症の確定診断がついている人は含まれていない。

Q3: 禁煙期間と Gensini score の検討について。今回喫煙者(現喫煙者、過去喫煙者含む)での検討で相関はない結果であるが、禁煙期間が 0 の対象者(現喫煙者)を除外しての検討はどうか？

A3: 今回の禁煙期間と Gensini score の検討では、現在喫煙者を禁煙期間 0 として検討行い、相関は認めなかった。現在喫煙者を除いた過去喫煙者のみで追加解析行ったが、同様に禁煙期間と Gensini score の相関はなかった($r=0.070$, $p=0.464$)。

Q4: 喫煙男性のみでの検討を行うと、どのような結果になるか？

A4: 男性のみでの検討で、喫煙群と非喫煙群では冠動脈疾患の有無については有意に喫煙群が多かった($P=0.040$)。しかし、病変枝数、Gensini score や石灰化スコアについての有意差はなかった。

Q5: BMI と冠動脈疾患の関連はあるのか？

A5: 肥満は冠動脈疾患のリスクファクターであることはすでに報告されている。

Q6: 今回の登録群に BMI>30 はどれくらいいたのか？

A6: 23 名(5.5%)であった。なお肥満の定義とされている BMI \geq 25 は 134 名(32.2%)であった。

Q7: 今回の研究は横断研究であり、限界もあるかと思うが？

A7: 長期的に対象患者を追跡することで、喫煙習慣と冠動脈硬化の関連についての臨床における

問題点の関連を検討していく必要があると考える。

その他の質問に関しても申請者は適切に答えた。また、今後の検討に関してのアドバイスがあった。本研究の **study limitation** として、プラークの質の検討を行っていないこと、受動喫煙の検討がなされていないこと、また、横断研究であることなどが挙げられた。

今後、対象患者数を追加し、さらに、長期的な追跡が必要である。本論文は、今後の循環器診療や禁煙推進において、発展性と有益性があり、学位に値すると評価された。