

氏名	ひがし さら 東 沙羅		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1986 号		
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 16 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	Associations between smoking habits and major adverse cardiovascular events in patients who underwent coronary computed tomography angiography as screening for coronary artery disease (冠動脈疾患に対して冠動脈 CT でスクリーニングを行った患者のタバコ習慣と主要の心血管イベントとの関係について)		
論文審査委員	(主 査) 福岡大学	教授	藤田 昌樹
	(副 査) 福岡大学	教授	鍋島 茂樹
	福岡大学	准教授	根本 隆行

内 容 の 要 旨

【目的】

喫煙は高血圧、脂質異常症、糖尿病および肥満と同様に、冠動脈アテローム硬化性心血管疾患（ASCVD）に関連しており、脳梗塞、冠動脈疾患（CAD）および末梢動脈疾患のようなアテローム性動脈硬化性心血管疾患の発症リスクの増加に関連している。喫煙は、内皮機能障害から急性臨床イベントを引き起こすまで、アテローム性動脈硬化症のすべての段階に影響を与え、後に血栓症を起こす。

喫煙は、急性冠動脈血栓症の主要な危険因子であり、実際に急性血栓症に起因する突然の心臓死の大半は、喫煙者である。

冠動脈コンピューター断層撮影血管造影（CCTA）は、多くの一般病院で利用可能になり、世界中で、特にわが国では潜在的な非侵襲的診断方法として注目されている。CCTAは、臨床的に冠動脈疾患（CAD）が疑われる患者の CAD をスクリーニングするための有用なツールであり、過去 10 年間、多くの研究者が CCTA の予後的価値の調査を行ってきたが、CAD を評価するための CCTA の予後的価値はまだ議論の余地がある。

以前の研究で CCTA を受けた患者で、喫煙者の喫煙期間ではなく、pack-year が冠動脈病変枝数（VD）や Gensini スコアなど観点から CAD の重症度に関連する最も重要な因子である可能性が報告された。しかし、横断的な研究であったため、予後を決定的にできなかった。そこで CAD のスクリーニング時に禁煙期間を含めた喫煙が MACE の重要な

予測因子であることを確認できれば、患者は主要心血管イベント（MACE）の発生予防のために積極的な治療を受けることができると考えた。本研究では、喫煙習慣が、MACE と CAD のスクリーニングとしての CCTA によって評価された冠動脈アテローム性動脈硬化症の進行と関連していると仮定した。

今回、喫煙習慣と CCTA によって評価された CAD の有無またはその重症度と MACE との関連性を調査した。

【対象と方法】

CCTA を受け、臨床的に CAD の疑いがあるか、少なくとも 1 つの動脈硬化危険因子を有する 443 人の患者を登録した。患者を喫煙（過去および現在の喫煙者）および非喫煙グループに分け、喫煙グループの pack-year と禁煙期間も評価した。また CAD の有無またはその重症度と MACE（心血管死、虚血性脳卒中、急性心筋梗塞、冠動脈血行再建）との関連性を評価し、最大 5 年間のフォローアップを行なった。すべての患者において、CCTA では 50%以上の狭窄を有意狭窄と定義し、重症度は、冠動脈病変枝数 (VD) の数と Gensini スコアによって評価し、各病変の冠動脈の石灰化 (CAC) スコアを、Agatston 法で計算した。しかし患者が CCTA によって評価された有意な冠動脈狭窄を有し、CCTA の直後に冠動脈インターベンションを受けた場合、介入は冠動脈血行再建術として MACE に含まれない。

患者背景を年齢、性別、BMI、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、脈拍数 (PR)、内臓脂肪 (VFA) および皮下脂肪 (SFA) の面積、TG、HDL-C、LDL-C、空腹時血糖、HbA1c、推定糸球体濾過率 (eGFR)、尿酸 (UA)、家族歴 (FH) [心筋梗塞、狭心症または突然死]、HTN、DL、DM、慢性腎臓病の既往歴および喫煙歴（過去および現在の喫煙者も含む）、内服薬とし、診療記録から情報入手を行なった。

連続変数は平均±標準偏差として示されている。カテゴリ変数と連続変数は、それぞれカイ二乗分析と t 検定によってグループ間で比較された。Kaplan-Meier 分析（ログランク検定）を適用して、喫煙の有無に応じて喫煙グループと非喫煙グループの MACE の時間依存的な発症を検証した。多変量解析は CAD の有無に関連する独立変数のロジスティック回帰分析により、実行され、 $p < 0.05$ の値は有意とみなした。

【結果】

443 人の患者背景は男性 220 人と女性 223 人であり、平均年齢は 66 ± 11 歳で、BMI は $24.0 \pm 3.6 \text{ kg} / \text{m}^2$ であった。基礎疾患は HTN70%、DM22%および DL65%の割合であった。また禁煙グループと喫煙グループの間で、患者の特性にいくつかの有意差を認め、喫煙グループは、非喫煙グループよりも若く、喫煙グループでは、男性、糖尿病、ビクアナイド系の内服中の割合が、非喫煙グループよりも有意に多い結果となった。

患者特性としてすべての患者で女性は男性よりも年齢、FH 有病率、CKD 有病率および CCB 内服率、PR、LVEF、SFA および HDL-C が高値であり、DM 有病率および DPP4I

内服率、SBP、DBP、VFA、TG、BS、HbA1c および UA は低値であった。喫煙グループでは、女性は男性と比べて DL、DM 有病率、SU または DPP4I 内服率、SBP、DBP、VFA および HbA1c が低値であり、LVEF は保たれていた。

喫煙グループの男性は、非喫煙グループの男性よりも HTN 有病率と DM 有病率、TG および HbA1c が高値であった。また非喫煙グループでは、女性の方が男性よりも年齢、CKD 有病率、LVEF、SFA、HDL-C が高値であり、DBP、VFA、UA が低値であった。

喫煙グループの CAD 有病率と VD の数、CAC スコア および Gensini スコア は、非喫煙グループよりも有意に高かった。また男性および喫煙グループの MACE 有病率は、女性および非喫煙者よりも有意に高かった。また過去の喫煙者の中で、禁煙期間もしくは pack-year と MACE 発症との間に関連性はなかった。また男性と女性の禁煙期間に差はなく、男性の pack-year は女性よりも多かった。

すべての患者の中で男性と女性および喫煙と非喫煙での MACE の生存曲線を Kaplan-Meier 曲線で示した。非喫煙者と女性は喫煙者と男性よりも MACE の生存率が高く、男女別にみると、女性の非喫煙者が女性の喫煙者よりも MACE の生存率が有意に高く、男性の非喫煙者と喫煙者の間で MACE の生存率に有意差はなかった。

ジスティック回帰分析による独立変数を使用したすべての患者の MACE の予測因子を示した。冠動脈リスク因子（年齢、性別、BMI、喫煙、FH、BMI、HTN、DL、DM、CKD）を選択し、すべての患者に MACE は予測できなかった。また男性と女性の間で MACE の有病率に有意差があったため、性別毎にも分析し、男性における MACE の予測因子はなかったが、女性の MACE の予測因子では喫煙が有用であった

【結論】

本研究では喫煙は女性の MACE に関連していたが、男性の MACE 発症の予測因子ではなかった。

審査の結果の要旨

本論文は、Coronary computed tomography angiography (CCTA) 検査を実施した時の喫煙習慣と予後について検討を行い、報告した。現在、福岡大学病院にて実施中の CCTA レジストリー研究では、これまで様々な冠動脈疾患 (CAD) の危険因子を探索し報告してきた。その中で、喫煙の Pack-year が冠動脈狭窄の重症度に関連することがわかったが、横断的研究であった。そこで、本論文では、前向き研究として、CAD のスクリーニングのために CCTA 検査を実施した時の喫煙習慣が予後 (major adverse cardiovascular events: MACE) と関連しているという仮説を立て、証明したものである。対象者として臨床的に疑いがある

る、または少なくとも1つの動脈硬化リスク因子を有する443名の患者にCCTA検査を施行し、その後、最大5年間のフォローアップを行った。検査項目として病変枝数やGensini score、石灰化スコアで冠動脈疾患の重症度を決定し、また、血中の脂質やHbA1c、空腹時血糖、尿酸、推定糸球体濾過量等の分子バイオマーカーも測定している。結果は、喫煙者の方が冠動脈疾患の有病率が高く、重症度に関しては、喫煙の影響で石灰化が進行しており、病変枝数が増えることがわかった。また、性別では男性が女性よりMACEを発症するケースが多く、喫煙者が非喫煙者よりMACEを発症しやすい結果となった。しかし、MACEを発症した人は禁煙期間が長く、Pack-yearとMACEには関連性がなかった。全患者におけるMACEのカプランマイヤー曲線では、非喫煙者の方がMACEの発症が少ない傾向にあり、また、性別では、女性が男性よりMACEが少ない傾向となった。男性における喫煙群と非喫煙群の間でMACEに差はなかったが、女性では非喫煙者の方がMACEの発症が少ない結果となった。そこで、ロジスティック回帰分析にて、従来の冠動脈リスク因子（年齢、性別、BMI、喫煙、FH、HTN、DL、DM、CKD）を設定し、男女別でMACEの予測因子を分析した。男性では、MACEにおける有意な予測因子はなく、女性のMACEの予測因子として、喫煙が有意な結果となった。したがって、本研究では喫煙は、CADのスクリーニングとしてCCTA検査を受けた女性のMACEの発生と関連していたことがわかった。

以下に本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、主な質疑応答の内容についてそれぞれ、記載する。

1. 斬新さ

これまでのCCTAレジストリー研究より報告してきたCADの危険因子の中で、Pack-yearは、冠動脈狭窄の重症度に関連することがわかっていたが、その研究は横断的であり、予後調査を実施していなかった。そこで、CADのCCTA検査によるスクリーニング時に禁煙期間を含めた喫煙がMACEの重要な予測因子であることを確認できれば、どのような患者がMACEの発生予防のために積極的な治療を受けるべきかを決定することができると考え、喫煙習慣がMACEと関連しているという仮説を立て、それを証明した点に斬新さがある。

2. 重要性

動脈硬化の危険因子として脂質異常症、糖尿病、高血圧、喫煙、肥満、メタボリックシンドロームなどが挙げられ、それらにより動脈硬化が進行し、血管イベントを発症すると言われている。本研究では、喫煙がCADのスクリーニングとしてCCTA検査を受けた女性のMACEの発生と関連していたことが示唆され、今後、心血管イベントを予防する上で重要な結果となっている。

3. 研究方法の正確性

測定方法や統計解析は、確立された方法が用いられており十分な正確性がある。本研究のプロトコールは福岡大学病院臨床研究審査委員会（#09-10-02）で承認されている。

Heart and vessels にも受理・掲載された論文であり、研究方法は評価されている。

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、過去の論文を十分に検討し、本研究の対象者の女性の喫煙は、MACE 発症の予測因子となったことについて検討し、CCTA の臨床における CAD の早期発見・治療の有用性を示している。

5. 主な質疑応答

以上の研究内容の説明に対して、審査員により、研究方法、結果の解釈、臨床的な意義に関する質疑が行われた。下記のような多数の質問があり、活発な討議が行われた。

Q1：今回の研究のデザインは、MACE を発症していない人たちが対象になっているのか。

A1：今回は、臨床的に CAD の疑いがある、または少なくとも 1 つの動脈硬化リスク因子を持っている方を対象とし、研究を行っており、MACE を発症していない人たちが対象になっている。

Q2：対象を選ぶ際、CCTA を行った人のどのくらいの割合の人にこの研究に参加してもらったのか。5 年間でプロトコールに参加した人だけで行ったのか。また、何人研究から除外した人数などの程度であったのか。

A2：5 年間でプロトコールに参加した人だけで行った。本研究では、腎機能障害がある方、造影剤アレルギーがある方は CCTA が施行できていない。また、CCTA の検査が当院では 1 日 3 件であり、その中で本研究に同意していただけない方はいるが、不同意の人数は把握していない。

Q3：今回の研究の結論の CCTA 検査を用いて冠動脈疾患のリスク因子を解析しているが、冠動脈造影検査で同様の研究が行われていたことがあったのか。

A3：研究前に過去の研究で検索した中で、観血的な冠動脈造影検査は CAD の単なるスクリーニングとしては使用しないため、同じような主旨の研究はなかった。

Q4：どうして冠動脈造影検査で冠動脈 CT 検査のリスク因子に関わる研究が行われていないのか。

A4：喫煙は CAD のリスク因子であることは既知である。観血的な冠動脈造影検査と CCTA 検査の対象者は明らかに異なっており、その意味でそういった研究は実施されていないということである。

Q5：喫煙と MACE との関連性についての研究は多くあると思うが、今回の研究で男性の喫煙グループ、非喫煙グループで MACE 発症に差がなかったことについてどう考えているか。

A5:本研究では論文に記載しているが、男性が女性より喫煙率が多く、様々な内服をしており、現段階では原因がはっきりしていない。また、今回の結果と同様に女性の喫煙者と MACE との関連性を報告している論文、また、男性の喫煙者と MACE との関連性を報告している論文の両者があり、今後の研究課題の 1 つになると考える。

Q6:本研究では過去の喫煙者も喫煙グループにしているが、過去の喫煙者を非喫煙グループに入れたとするとどういふ結果になりますか。

A6:非喫煙グループでの MACE の発症がさらに少なくなると思われる。

Q7:男性と女性の N 数がほぼ同じであるが、選択したのか。

A7:選択はしていない。CCTA の検査は 40～80 歳代の方に施行することが多いが、若年になると通院を中断したり、高齢だと認知機能の問題もあり、60 歳前後の方に同意していただけるケースが多くなった結果と考える。

Q8:現在、クリニックで外来診察をすることが多いと思うが、今回の研究を踏まえて、今後、研究を続けるのであれば、どのような研究をして臨床に生かしていこうと思うか。

A8:現場では農業を行う等 ADL が良い高齢者が多いが、生活習慣病も多く、また、喫煙者も多い。実際のところ、食事指導もうまく行かないことも多いので 1 日のスケジュール表などを作成して、どのような特性の方が CAD を発症しやすいかを研究していけば、今後の臨床につながると考える。

発表者はいずれの質問において的確に応答した。

以上、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確性および質疑応答の結果を踏まえ、本論文は CCTA 検査で診断された CAD 患者の喫煙と MACE との関連性について報告した研究であり、今後の CCTA 検査について新たな見地を与えるものであり、博士学位論文に値し、学位申請者についても学位授与に値すると評価された。