

論 文 内 容 要 旨

Effect of plasma fibrinogen, high sensitive C
reactive protein, and cigarette smoking on carotid
atherosclerosis: The Suita Study.

(頸動脈硬化における血漿フィブリノゲン、高感度 C
反応性蛋白質、および喫煙の影響：吹田研究)

Journal of stroke and cerebrovascular diseases, in press.

主指導教員：松本 昌泰教授
(応用生命科学部門 脳神経内科学)

副指導教員：河野 修興教授
(応用生命科学部門 分子内科学)

副指導教員：丸山 博文准教授
(応用生命科学部門 脳神経内科学)

石原 佳代子

(医歯薬学総合研究科創生医科学専攻)

〔論文内容の要旨〕

【背景および目的】

喫煙者では、内皮障害に伴う炎症反応や内因性の線溶系の異常などが誘因となり動脈硬化が生じると考えられている。フィブリノゲンや高感度 CRP のいずれかが動脈硬化と関連するとの報告はあるが、両者を合わせて検討したものは少ない。我々は一般住民においてフィブリノゲン値と高感度 CRP が頸動脈硬化にもたらす影響を喫煙状態別に検討することとした。

【方法】

一般住民健診である吹田研究参加者を対象とし、自己記入型アンケートによる喫煙と飲酒歴の聴取、医師の診察、血圧測定、採血、頸動脈超音波検査を行った。2002 年から 2003 年の間に頸動脈超音波検査を行った 3655 名のうち、冠動脈疾患または脳卒中の既往 (271 名) およびデータ欠損 (125 名) のあった 396 名を除外した。純粋に喫煙の影響を検討するため禁煙者 757 名を除外し、最終的に 2502 名を解析対象とした。

頸動脈超音波検査は Toshiba SSA-250A 7.5MHz リニアプローブにて施行した。総頸動脈、頸動脈分岐部、内頸動脈、外頸動脈を観察した。観察範囲での最大の内膜中膜複合体厚を maximum intima-media thickness (max-IMT、mm) とし、頸動脈分岐起始部から 10 mm 近位の前壁と後壁の平均 IMT を左右で平均した値を mean-IMT (mm) とした。

喫煙の定量評価には、一日の喫煙本数に喫煙年数を乗じた喫煙指数を用いた。対象を喫煙指数により 3 群; 喫煙未経験者 (以下、非喫煙者と表記、喫煙指数 0)、少量から中等量喫煙者 (喫煙指数 男性 1-799、女性 1-399)、大量喫煙者 (喫煙指数 男性 800 以上、女性 400 以上) に分けた。

対象を喫煙者と非喫煙者に分け、さらに、マーカー中央値 (フィブリノゲン 2.99g/L、高感度 CRP 0.51mg/L) で 4 群: フィブリノゲン低値かつ高感度 CRP 低値 (Fib(L)CRP(L))、フィブリノゲン高値かつ高感度 CRP 低値、フィブリノゲン低値かつ高感度 CRP 高値、フィブリノゲン高値かつ高感度 CRP 高値 (Fib(H)CRP(H)) に分けた。

単変量解析では Student's t-test、chi-square test を用いた。

多変量解析は以下の過程で行った。max-IMT および mean-IMT を年齢、収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、body mass index で多変量調整し、Bonferroni 法を用いてマーカー値、性別、喫煙別に比較した。有意差があった場合は、Dunnett 法で Fib(L)CRP(L) 非喫煙群を基準とし男女別に比較した。さらに、有意差があった場合は、喫煙群のなかで Fib(L)CRP(L) を基準として比較した。最後に、有意差があった場合、Fib(H)CRP(H) 喫煙群と Fib(H)CRP(H) 非喫煙群を比較した。IMT は 60 歳、65 歳、70 歳の 3 つの年齢に固定した多変量調

整 IMT を使用した。

喫煙の容量依存性を検討するために、多変量調整 max-IMT と mean-IMT を喫煙指数カテゴリ別に検討した。マーカー別の検討と同様に 60 歳、65 歳、70 歳のそれぞれについて検討した。両側検定 p 値 <0.05 を有意とした。ただし、フィブリノゲン値と高感度 CRP で分割した IMT の検討では Bonferroni 法に基づき p 値 <0.0125 ($0.05/4$) を有意とした。

【結果】

2502 名（男性 805 名、年齢中央値 64 歳、喫煙者 566 名）を解析した。男女ともに、喫煙者は非喫煙者と比較し若年で飲酒歴が多く、収縮期および拡張期血圧、HDL コレステロールが低値であった。男性の喫煙者は非喫煙者と比べフィブリノゲン値と高感度 CRP が高く、body mass index は低かった。女性では非喫煙者の方が喫煙者よりも mean-IMT が厚くプラークを有する割合が高かった。

年齢を 65 歳に固定した調整 max-IMT および mean-IMT は、男女ともまた喫煙群、非喫煙群ともにフィブリノゲン高値かつ高感度 CRP 高値 (Fib(H)CRP(H)) で最も厚く、続いてフィブリノゲン高値かつ高感度 CRP 低値 (Fib(H)CRP(L)) またはフィブリノゲン低値かつ高感度 CRP 高値 (Fib(L)CRP(H)) > フィブリノゲン低値かつ高感度 CRP 低値 (Fib(L)CRP(L)) の順であった。また、男女とも、Fib(H)CRP(H) 喫煙者は、Fib(L)CRP(L) 非喫煙者、Fib(L)CRP(L) 喫煙者、Fib(H)CRP(H) 非喫煙者よりも max-IMT および mean-IMT が肥厚していた ($p < 0.0125$)。また、Fib(L)CRP(L) 喫煙者は Fib(L)CRP(L) 非喫煙者よりも調整 max-IMT および mean-IMT が肥厚していた ($p < 0.0125$ 、図)。男性では喫煙量の増加と調整 max-IMT および mean-IMT の肥厚が関連した ($p < 0.01$)。女性では大量喫煙者は非喫煙者よりも IMT が肥厚していたが、少量から中等量喫煙者では明らかでなかった。以上の結果は 60 歳および 70 歳の検討においても 65 歳と同様の結果であった。

【考察】

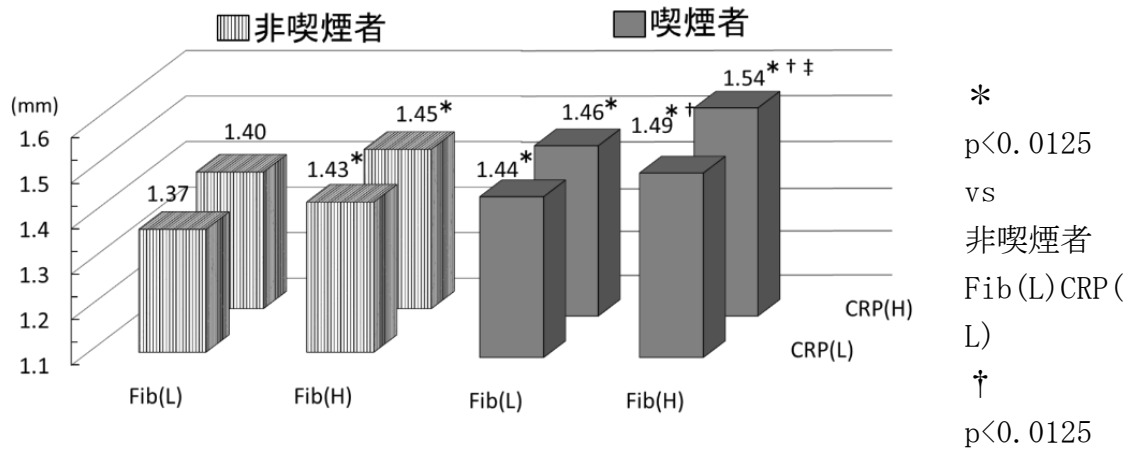
心血管疾患のない一般住民において、性別や喫煙の有無にかかわらず、フィブリノゲンと高感度 CRP の組み合わせは多変量調整した max-IMT および mean-IMT と関連していた。そして、男性では喫煙と IMT の間に容量依存性が認められた。異なる年齢でも結果が同様であったため、われわれの結果には頑強性があると言える。

本研究では喫煙量や飲酒量は自己申告であり正確性が確かめてられていない。また、横断研究である本研究では長期的な影響は明らかにすることはできず、今後の研究が必要である。女性でサンプルサイズが少ない群があり評価が不十分である可能性がある。

本研究により、フィブリノゲンと高感度 CRP を組み合わせることで無症候性

の頸動脈硬化を評価することができる可能性があること、男性では喫煙が IMT に関連していることが示された。

図 65 歳男性における多変量調整 max-IMT



vs

喫煙者 Fib(L) CRP(L)

‡ p<0.0125 vs

非喫煙者 Fib(H) CRP(H)