

氏名	松永真章
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1187号
学位授与の日付	平成31年3月10日
学位論文題名	Similarities and differences between coronary heart disease and stroke in the associations with cardiovascular risk factors: The Japan Collaborative Cohort Study 「冠動脈疾患及び脳卒中における各リスク因子との関連性の類似点と相違点：The JACC Study」 Atherosclerosis 261:124-130,2017
指導教授	八谷 寛
論文審査委員	主査 教授 橋本 修二 副査 教授 武藤 多津郎 教授 尾崎 行男

## 論文内容の要旨

### 【緒言】

冠動脈疾患(CHD)と脳卒中は高血圧、喫煙、糖尿病といった共通のリスク因子を持つが、それらのリスク因子の中にはCHDと脳卒中で、関連の大きさや方向性に違いのあるものがある。

### 【目的】

日本の45地域の住民を対象としたコホート研究であるJACC Studyにおいて、CHDと脳卒中で各リスク因子との関連性が異なるかを調べた。

### 【方法】

1988-90年のベースライン時に40-79歳であったJACC Study対象者110,585人(男性 46,395人、女性 64,190人)から、がん・CHD・脳卒中の既往のある5,675人(男性 2,488人、女性 3,187人)を除いた104,910人(男性 43,907人、女性 61,003人)を、CHD及び脳卒中死亡について2009年まで追跡した。リスク因子としては喫煙(非喫煙、禁煙、喫煙)、アルコール摂取量(非飲酒、エタノール < 23.0g/日、23.0-45.9g/日、 $\geq$  46.0g/日)、Body mass index(< 18.5、18.5-20.9、21.0-22.9、23.0-24.9、25.0-27.4、 $\geq$ 27.5kg/m<sup>2</sup>)、高血圧の既往(通院歴の自己申告の有無)、糖尿病の既往(通院歴の自己申告の有無)を検討に用いた。また調整変数には、地域、年齢、教育年数に加え女性では閉経ならびに女性ホルモン療法の有無を用いた。Cox比例ハザードモデルで各リスク因子とCHD死亡及び脳卒中死亡に対するハザード比を求め、得られたハザード比がCHDと脳卒中で異なるかを検定した。また、CHD死亡および脳卒中死亡に対する各リスク因子の人口寄与危険割合(PAF)を求めた。欠損値は多重代入法(擬似完全データセット数 20)により補完した。

### 【結果】

19.1年(中央値)の追跡期間中、1,554人がCHDにより死亡し、3,163人が脳卒中により死亡した。高血圧とCHD死亡、高血圧と脳卒中死亡との関連性の大きさと方向性は類似していた(男性 多変量調整ハザード比 CHD: 1.63 vs. 脳卒中: 1.73、女性 1.70 vs. 1.66)。一方、喫煙とCHD、脳卒中の関連(男性 多変量調整ハザード比 CHD: 1.95 vs. 脳卒中: 1.23、女性 2.45 vs. 1.35)、ならびに糖尿病とCHD、脳卒中との関連(男性 多変量調整ハザード比 CHD: 1.49 vs. 脳卒中: 1.09、女性 2.08 vs. 1.39)は異なっていた。また、脳卒中死亡においてPAFが最大となったリスク因子は男女ともに高血圧(男性 15.8%、女性 17.2%)であったが、CHD死亡については、男性で喫煙(28.6%)、女性で高血圧(18.6%)であった。

### 【考察】

男女とも高血圧はCHD、脳卒中と強い関連性を有し、かつ高血圧によるPAFは脳卒中では男女とも、CHDでは女性で最も大きかった。この結果は、高血圧への介入が日本人の心血管死予防の最優先事項であることを示している。喫煙は脳卒中と比し、CHDにより強く関連した。また、男性のCHD死亡のPAFは喫煙によるものが最大であり、禁煙はCHD予防の重要なターゲットであると考えられた。なお本研究では発症ではなく、死亡をエンドポイントとしており、観察結果を発症予防にそのまま必ずしも適用できない点は限界である。また多重代入法の適用にあたっては、missing at randomを仮定している。その成立について議論のある変数もあり得るが、欠損値のないデータでの解析も行って、結果の信頼性を確認している。

### 【結論】

CHDと脳卒中の間で関連の強さ、PAFが同等であったリスク因子は高血圧のみであった。喫煙、糖尿病は、脳卒中よりCHDとより強く関連し、PAFも大きかった。これらの結果はCHD及び脳卒中予防に関する公衆衛生学的対策の立案に有用と考えられる。

## 論文審査結果の要旨

冠動脈疾患(CHD)と脳卒中のリスク因子については、多くの研究で検討されているが、その差異の正確かつ詳細な評価は十分に行われていない。本研究では高血圧、糖尿病、肥満度、喫煙、飲酒等の主要な因子について、CHDと脳卒中に対する関連の強さと大きさの比較を目的としている。長期追跡を伴う大規模コホート研究のJACC Studyデータに対して、欠損値に伴う偏りへの標準的対処法の多重代入法を用いた上で、比例ハザードモデルを適用して、各因子の多変量調整ハザード比と人口寄与危険割合を推定している。この2つの指標はそれぞれ関連の強さと大きさを表すものである。このような研究方法によって、本研究からは精度が高く、かつ、偏りが小さい結果を得ることが期待される。実際の結果としては、高血圧がCHDと脳卒中に対して同程度の有意な関連の強さと大きさを示し、一方、喫煙と糖尿病は脳卒中よりもCHDに対する関連が有意により強く、より大きいことが得られている。エンドポイントが罹患でなく死亡であること、曝露の測定が1時点であることなどの課題があるものの、CHDと脳卒中の予防対策に係わる有用な知見を示した研究といえる。なお、本研究はAtherosclerosisの2017年第261巻124-130頁に掲載されている。

以上より、本研究は学位授与に十分値するものと評価された。