

氏名	杉山 照幸
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第 464 号
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 19 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	日本人における高感度 CRP と心筋梗塞及び脳卒中の発症に関する研究— JMS コホート研究より—
論文審査委員	(委員長) 教授 石川 三 衛 (委員) 教授 山田 俊 幸 教授 高橋 将 文 准教授 金井 信 行 准教授 長坂 昌一郎

論文内容の要旨

1 研究目的

心筋梗塞と脳卒中は、先進国において主要な死因であり、日本人の死因の第 2 位、第 3 位を占める。悪性新生物と並んで、心筋梗塞などの心疾患と脳血管疾患による死亡が死因の大きな部分を占め、およそ 27% を占めている。

本研究では、動脈硬化の進行の指標として炎症反応蛋白である高感度 CRP (hs-CRP) を用いて JMS コホート研究のデータ解析を行った。心筋梗塞と脳卒中のリスク要因に相違があることから、hs-CRP と心筋梗塞との関係を研究 A とし、脳卒中との関係を研究 B として検討した。心筋梗塞と脳卒中はどちらも動脈硬化が影響すると考えられるが、hs-CRP との関係を個別に検討することにより、慢性炎症が両者の発症に寄与するかどうかを考察する。

2 研究方法

JMS コホート研究は 1992 年より開始された日本の 9 県 12 地区における一般住民を対象とした循環器疾患に関する大規模コホート研究である。今回の研究の対象は、このうち hs-CRP を測定した 9 地区で、心筋梗塞および脳卒中の既往のあった 179 人を除いた 6,574 人 (男 2,479 人、女 4,095 人) である。基礎データは 1992 年 4 月から 1995 年 7 月に収集された。研究の対象データとなる採血はこの間に 1 対象あたり原則 1 回行われた。

対象者に対して年 1 回心筋梗塞及び脳卒中の発症に関しての追跡調査を行った。心筋梗塞または脳卒中を発症していれば登録を行った。上記の方法により登録された心筋梗塞と脳卒中の症例に対し、データ収集に関与しない独立した症例検討委員が症例の判定を行った。脳卒中の症例のうち、頭部 CT または MRI のある症例については病型分類を行い、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血に分類した。

統計解析は Cox の比例ハザードモデルを用いて hs-CRP の値による心筋梗塞と脳卒中の発症について年齢調整のみと年齢、喫煙習慣、BMI、糖尿病、高血圧症、高脂血症で調整したハザード比を算出した。粗死亡率は 1,000 人年あたりで算出した。Hs-CRP は 4 分位で検討した。

3 研究成果

平均観察期間（±標準偏差）は男 11.5±2.7 年、女 11.7±2.3 年であった。平均年齢（±標準偏差）は男 54.7±13.2 歳、女 54.9±12.6 歳であった。観察期間中に男 38 人、女 18 人の心筋梗塞の発症を確認した。Hs-CRP の平均値は男 0.95±4.24mg/L、女 0.63±2.97mg/L であり、中央値は男 0.16mg/L、女 0.09mg/L であった。Hs-CRP の分布は男女とも極めて低値に偏っており、0.030mg/L の測定限界値以下が男 546 人（22.0%）、女 1,182 人（28.9%）を占めていた。

研究 A：Hs-CRP を 4 分位にわけ、心筋梗塞発症率を比較した。粗発症率は第 4 分位で高値となっていた。しかし、多因子で補正すると有意な差ではなかった。女性も同様であった。

Hs-CRP の第 4 分位（高値群）とそれ以外（低値群）で比較検討した。男性で hs-CRP の高値群と低値群の 2 群と他の危険因子との関連を検討したところ、高齢 ($P<0.001$)、高血圧症あり ($P<0.001$)、高脂血症あり ($P=0.05$)、糖尿病あり ($P=0.04$)、BMI 高値 ($P<0.001$) で有意に交絡していた。男性では年齢補正ハザード比で 2.04 (1.06~3.93)、多因子補正ハザード比で 2.09 (1.05~4.18) であり男性の hs-CRP 高値群では有意に心筋梗塞発症率が高かった。一方、女性では有意な差は見られなかった。

Hs-CRP 以外の要因と比較するため、男性で BMI が 25 以上の群と 25 未満の群とを分けて検討したが、どちらも hs-CRP と心筋梗塞の間に有意な関係は見られなかった。男性で HDL コレステロールが 40mg/dL 以上の群と 40mg/dL 未満の群とを分けて hs-CRP と心筋梗塞との関係を検討したが、どちらも有意な関係は認めなかった。さらに、男性で LDL コレステロールが 120mg/dL 以上の群では、年齢、高血圧症、糖尿病、BMI、喫煙状況の多因子で補正しても有意な差があった。一方、LDL コレステロール 120mg/mL 未満の群では差がなかった。

研究 B：Hs-CRP を 4 分位にわけ、脳卒中発症率を比較した。粗発症率は hs-CRP が高値になるに従い脳卒中発症率も上昇傾向であったが、多因子で補正すると差は見られなかった。女性の脳卒中の発症率に傾向は見られなかった。

心筋梗塞の発症と同様に、hs-CRP 高値群と低値群で比較検討したが男女ともに差は認められなかった。また、脳卒中のうち脳梗塞のみで同様の解析を行ったが有意な差はみられなかった。

4 考察

研究 A：高感度 CRP が高値であれば心臓疾患が増加するという研究は数多くなされている。西欧諸国では hs-CRP は 1mg/L と 3mg/L で分けて低リスク群、中等度リスク群、高リスク群としている。これは成人集団を 3 分位にしたときのおおよそのカットオフ値である。一方、日本人では欧米人よりも hs-CRP の値が低い。本研究の対象で男性の高値群の 1 分位のみが低値群と有意な差でありそのカットオフ値は 0.359mg/L であった。LDL 高値のもののみを抽出しても有意差があることから、LDL コレステロール高値であることは hs-CRP 高値と相乗的に心筋梗塞のリスクを高める可能性がある。本研究では HDL コレステロール低値群や BMI 高値の肥満群では有意な差はなかったが、hs-CRP と他の危険因子や測定値を組み合わせることにより心筋梗塞発症のリスク予測に利用可能になる。

研究 B：日本人を対象とした研究では、男性では hs-CRP 高値で脳梗塞の発症が有意に増加

するが女性では有意な差はないとの報告や、中年の脳梗塞の発症について hs-CRP 高値群でリスクが高い傾向が認められたものの有意な差ではなかったとの報告がある。欧米での研究でも hs-CRP と脳卒中の発症では有意な差がないという報告がある。本研究では脳卒中で発症率を検討したために、動脈硬化が関与しない多くの疾患が含まれており有意差が出なかった可能性がある。

CRP の高感度測定が可能になったため、慢性炎症の際の微量の上昇をとらえられるようになった。CRP は慢性的な炎症の持続により上昇し、その値は数年の間隔を置いて測定しても相関があることが報告されている。Hs-CRP の分布が日本が他の諸国より低い原因は明らかではないが、肥満度や衛生環境などの外因に加えてそれだけでは説明できない祖先や人種といった内因の影響であると考え。Hs-CRP を低下させる薬物としてはスタチン系薬剤、インスリン抵抗性を改善するビグアナイド系薬剤やピオグリタゾンがある。

本研究では、男性において hs-CRP と心筋梗塞の発症に関連があり、4 分位におけるカットオフ値が 0.359mg/L と欧米に比べて低値であることから、一般住民を対象に hs-CRP を測定して心血管疾患の発症を予測することは困難と考えられた。一方、欧米でのカットオフ値は 1mg/L、3mg/L であり、本研究では欧米に比べて低値であった。また、本研究の対象では hs-CRP が 3mg/L 以上の者は男女ともに 5%前後と少数であった。このため、欧米でのカットオフ値を適応して検討することは困難と考えられた。

脳卒中に対しては、今回の検討では関連性を認めなかった。欧米に比べて、日本人では心筋梗塞の発症率が低く脳卒中の発症率が高いことを考えると、CRP は心筋梗塞の発症には関連があるものの脳卒中の発症には関連していないと考える。

本研究では高血圧症、高脂血症、糖尿病の有病者で hs-CRP 高値との関連が有意であった。BMI が 25 以上の高値群のみで検討しても、高血圧症と高脂血症の有病者で hs-CRP が高い傾向にあり、hs-CRP は生活習慣病との関連が強い。Hs-CRP 単独では動脈硬化性疾患の発症予測マーカーとはなり難いが、生活習慣病患者における心筋梗塞の発症予測のマーカーとなることが期待される。

5 結論

本研究では JMS コホート研究における hs-CRP と心筋梗塞及び脳卒中の発症について検討した。心筋梗塞については男性で hs-CRP との有意差が認められた。そのカットオフ値は欧米に比べて低いものであった。脳卒中については、日本人では男女を問わず hs-CRP との関連がないという報告が多く、本研究でも同様であった。

論文審査の結果の要旨

動脈硬化性疾患である心血管障害には慢性炎症が関与することが示されている。高感度 CRP が心筋梗塞や脳卒中リスクの予測因子となることが数多く報告されている。本研究では、JMS コホート研究で集積した一般住民を対象に、高感度 CRP と心筋梗塞、脳卒中との関係を検討した。対象は JMS コホート研究に参加した一般住民 6574 人（男性 2479 人、女性 4095 人）で初回の検診時採血、高感度 CRP を測定した。その後年 1 回心筋梗塞、脳卒中の発症について

追跡調査を行った。観察期間は男性平均 11.5 年、女性 11.7 年で、高感度 CPR 値で 4 分位に分けると、男性では第 4 分位で心筋梗塞発症率が高い傾向を示したが、年齢、高血圧、高脂血症、糖尿病、BMI、喫煙で多因子補正を行うと差違をみとめなかった。一方、女性ではこの関係は 4 群間に差をみとめなかった。さらに、CRP と LDL の 2 因子の組合せで検討すると、男性では CRP の第 4 分位、LDL120mg/dℓ以上で、年齢、高血圧、糖尿病、BMI、及び喫煙で補正しても心筋梗塞発症率が有意に高いことが示された。また脳卒中に関しては、男性では CRP の増加にともなって脳卒中発症率は増加傾向にあったが、統計的には、男女とも 4 分位間で有意の差違はみられなかった。本研究は JMS コホート研究から心筋梗塞や脳卒中発症に対する高感度 CRP による予測を検討したものであるが、男性のみ心筋梗塞で CRP と他因子の組合せによりその関連性を示唆したものの、他の大部分の解析において Negative な成績であった。JMS コホート研究は地域一般住民の検診受診者を対象としていることが結果に影響した可能性もある。対象者はより健康に関心の高い住民であり、糖尿病、高血圧、高脂血症などの疾患をもつ人が少ない。

本研究では、高感度 CRP と心筋梗塞、脳卒中の発症を検討したが、十分な有意の成績を得るまでには至らなかった。しかし、JMS コホート研究を基盤に 6574 人を対象とした研究は貴重であり、その意義は十分に確認された。したがって、本学位論文は、学位審査委員全員で厳正に審査したが、その内容は本学大学院の学位に相当するものと、5 人の審査員から判断された。

最終試験の結果の要旨

申請者は、JMS コホート研究の一般住民対象者を用いて受診時採血、高感度 CRP を測定した。その後 11 年の経過における心筋梗塞、脳卒中の発症における高感度 CRP の予測因子としての検討を提示した。研究内容は、従来成績を追試するものであるが、十分な有意の成績に至らなかった点が問題視された。しかし、研究成績の統計的解析はしっかりと行われており、研究への努力はうかがわれた。質疑応答は、自身の研究内容の把握に不十分な点もみられたが、おおむね応答ができており、関連分野の知識も認められた。審査員から多くの改善点を指摘されたが、最終的に適切な改稿が行われた結果、本申請者は本学大学院の学位授与のレベルに達しているものと最終的には結論された。