

第 8 号様式

論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	石原 佳代子
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目			
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)			
論文審査担当者			
主 査 教 授 田中 純子 印			
審査委員 教 授 吉栖 正生			
審査委員 教 授 木原 康樹			
〔論文審査の要旨〕			
<p>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。本研究では、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を目的とした。</p> <p>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例(271 名) およびデータ欠損例(125 名) を除外し、また、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</p>			

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。

統計解析は以下の過程で行った。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 により多変量調整した max-IMT および mean-IMT を、性別、喫煙別に Bonferroni 法を用いてフィブリノゲンと CRP 値分類 4 群別に比較した。4 群間に有意差が認められた場合は、男女別に Fib(L)CRP(L)・非喫煙群を基準として、Dunnett 法により調整 max-IMT および mean-IMT を比較した。一方、Fib(H)CRP(H)・喫煙群と Fib(H)CRP(H)・非喫煙群を比較した。なお、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。

結果は以下のようにまとめられる。2502 名（男性 805 名、年齢中央値 64 歳、喫煙者 566 名）を解析した。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)・非喫煙者よりも調整 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 ($p < 0.0125$)。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。

以上の結果から、本論文は日本の都市部一般住民において、フィブリノゲン、高感度 CRP および喫煙が頸動脈硬化と関連することを示した。フィブリノゲンや高感度 CRP が頸動脈硬化の評価や治療方針に影響を与えるものと考えられ高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

第 9 号様式

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	石原 佳代子
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Effect of plasma fibrinogen, high sensitive C reactive protein, and cigarette smoking on carotid atherosclerosis: The Suita Study.</p> <p>(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)</p>			
<p>最終試験担当者</p> <p>主 査 教 授 田中 純子 印</p> <p>審査委員 教 授 吉栖 正生</p> <p>審査委員 教 授 木原 康樹</p>			
<p>〔最終試験の結果の要旨〕</p> <p style="text-align: center;">判 定 合 格</p> <p>上記 3 名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成 2 7 年 8 月 6 日の第 6 0 回広島大学研究科発表会（医学）及び平成 2 7 年 8 月 5 日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 集団のリクルートバイアスと交絡の調整方法 2 フィブリノゲンが上昇する機序および低下療法 3 マーカーへの遺伝子多型の関与 4 フィブリノゲンおよび CRP を評価する意義 5 腎機能との関連 6 研究結果の疾病予防への貢献、応用 <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			