

氏 名	藤 吉 朗
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 4 1 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 3 年 3 月 1 0 日
学 位 論 文 題 目	γ -Glutamyltransferase and mortality risk from heart disease and stroke in Japanese men and women: NIPPON DATA90 (日本人男女における γ -Glutamyltransferase と心疾患・脳卒中死亡リスクとの関連 : NIPPON DATA90)
審 査 委 員	主 査 教 授 野 崎 和 彦 副 査 教 授 三 ッ 浪 健 一 副 査 教 授 岡 村 富 夫

論文内容要旨

※整理番号	646	(ふりがな) 氏 名	ふじよし 藤吉	あきら 朗
学位論文題目	<p>γ-Glutamyltransferase and mortality risk from heart disease and stroke in Japanese men and women: NIPPON DATA90 (日本人男女における γ-Glutamyltransferase と心疾患・脳卒中死亡リスクとの関連: NIPPON DATA90)</p>			
<p>【背景】血清 γ-glutamyltransferase (GGT) が循環器疾患の予測能を独立して有することが知られている。しかしながら、アジア人集団においてこのことを支持するエビデンスは多くない。著者らは以前、特に女性で GGT が全循環器疾患死亡を予測することを報告したが、GGT が脳卒中死亡と心疾患死亡とを同様に予測するか否かについては明らかではない。そこで日本人の代表的抽出集団である NIPPON DATA90 (The National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged) コホート 15 年追跡データを用いて GGT が脳卒中死亡および心疾患死亡を独立して予測するかを男女別に検討した。</p> <p>【方法】 第 4 次循環器疾患基礎調査において日本全国 300 箇所から抽出された成人 (年齢 30-95 歳) のうち、脳卒中や冠動脈疾患既往のない 7488 人 (男性 3089 人、女性 4399 人) を 1990 年から 2005 年まで 15 年間追跡した (NIPPON DATA90)。血清 GGT は 1990 年の調査時に採血され 3-carboxyl-4-nitroanilide substrate 法にて測定した。生死は住民票請求によって追跡し、死因は人口動態統計の原死因を用いた。同統計では死因が ICD (International Classification for Disease) 9 版 (ICD9: 1990 年~1994 年)、および 10 版 (ICD10: 1995 年~) に基づきコード化されている。脳卒中死亡は 430-438 (ICD9), I60-I69 (ICD10)、心疾患死亡は 393-429 (ICD9), I01-I09, I11, I13, I20-I50 (ICD10) を採用した。</p> <p>性別 GGT レベル 25, 50, 75, 90 パーセントイルで男女それぞれを 5 群にわけ、各群のハザード比を Cox の比例ハザードモデルより算出した。多変量調整ハザード比は、年齢、収縮期血圧、body mass index (BMI)、喫煙状況、運動習慣の有無、脂質 (総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪)、糖尿病の有無、飲酒状況、GOT、GPT を調整したものを算出した。</p>				

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】対象者の年齢中央値は女性 51 歳、男性 52 歳、BMI 中央値(kg/m²)は女性 22.5、男性 22.9 であった。現在飲酒者は女性で 7%未満であったのに対し男性では 59%であった。また女性の 92%が非飲酒者であった。追跡期間中に観察された脳卒中および心疾患死亡はそれぞれ 135 (男性 66)人、165 (男性 83)人であった。GGT の 25, 50, 75, 90 パーセンタイル値 (U/L) は女性で 8, 12, 17, 26, 52 であり、男性で 15, 24, 41, 76, 158 であった。

交絡因子を多変量調整したモデルで、最も低い GGT 群を基準とした心疾患死亡のハザード比は女性で 1.61, 2.28, 2.48, 4.59 (トレンド P 値 = 0.001)、男性では 0.90, 0.74, 1.42, 1.56 (トレンド P 値 = 0.250) であった。対応する脳卒中死亡のハザード比は女性で 1.52, 0.95, 1.22, 1.34 (トレンド P 値 = 0.785)、男性では 0.75, 0.91, 1.26, 1.02 (トレンド P 値 = 0.642) であった。非飲酒者のみの解析でも同様の結果であった。

【考察】GGT レベルと心疾患死亡リスクとの関連は女性では直線的な正の関連を示した一方、男性では J 型のパターンが示唆された。また、脳卒中死亡リスクに関しては男女とも明らかな関連を認めなかった。欧米の集団を対象にした先行研究では、GGT が冠動脈疾患および脳卒中ともに独立した正の関連があるとする報告が多い。しかし、これらの研究は GGT に対する飲酒の影響を考慮していないものも多い。今回の研究では飲酒の影響を統計的な調整を行った検討、および非飲酒者のみに限った検討のどちらも行ったが、結果は同様であった。本研究にて脳卒中死亡と GGT との関連が認められなかった理由は明らかでないが、脳卒中が病理学的に不均一な病態を含むこと、脳卒中病型の構成がアジアと欧米で異なっていることなどが、今回脳卒中死亡との関連が認められなかった理由ではないかと考えた。

GGT 上昇が将来の心血管リスクを予測する機序は不明の部分が多い。従来、飲酒、脂肪肝などが GGT 上昇の起因とされてきたが、最近それ以外に動脈の粥状硬化病変や酸化ストレスの存在下で GGT が上昇することが報告されている。

【結論】日本人の代表的抽出集団である本コホートでの検討では、GGT レベル上昇は将来の心疾患死亡を独立して予測し、特に女性でその傾向が明らかであった。しかし脳卒中死亡の予測能は認められなかった。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	646	氏名	藤吉 朗
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと。)</p> <p>本研究は日本人を対象にγグルタミン酸転移酵素 (GGT) が脳卒中・心疾患 (および各サブタイプ) 死亡を独立して予測するかを性別に検討した疫学研究である。</p> <p>全国から抽出された 30-95 歳の成人男女のうち、脳卒中や冠動脈疾患既往のない 7488 人を 1990 年から 15 年間追跡した (NIPPON DATA90)。血清 GGT は 1990 年調査時に採血された。死因は人口動態統計の原死因を用いた。性別 GGT レベルで男女それぞれを 5 群にわけ、比例ハザードモデルからリスクを算出した。調整因子は年齢、収縮期血圧、body mass index、喫煙状況、運動習慣の有無、総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、糖尿病の有無、飲酒状況、GOT、GPT であった。</p> <p>GGT レベルと心疾患死亡リスク、特に冠動脈疾患との関連は女性で正の関連を示した一方、男性では冠動脈疾患のみで正の傾向が示唆された。脳卒中死亡では男女とも明らかな関連を認めなかった。非飲酒者に限った検討でも結果は同様であった。</p> <p>本研究は、日本人の代表的集団の長期追跡データにて GGT との関連を性別、病型別に検討したこと、飲酒の影響を詳細に検討したことに意義がある。欧米と疾病構造の異なる日本人集団において循環器疾患予測因子としての GGT に関する新たな知見を示しており、最終試験にて論文内容に関連した試問を受け医学博士の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 594 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 23 年 1 月 24 日)</p>			