

氏 名 行村 瑠里子

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲博士第 830 号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項

学 位 授 与 年 月 日 平成 3 1 年 3 月 8 日

学 位 論 文 題 目 Reduced Lung Function and Cerebral Small Vessel Disease
in Japanese Men: the Shiga Epidemiological Study of
Subclinical Atherosclerosis (SESSA).

(日本人男性における肺機能低下と潜在性脳血管疾患との関
連：滋賀動脈硬化疫学研究 [SESSA])

審 査 委 員 主査 教授 中川 義久

副査 教授 寺田 智祐

副査 教授 遠山 育夫

論文内容要旨

*整理番号	837	(ふりがな) 氏名	ゆきむら るりこ 行村 瑠里子
学位論文題目	Reduced Lung Function and Cerebral Small Vessel Disease in Japanese Men: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA) (日本人男性における肺機能低下と潜在性脳血管疾患との関連: 滋賀動脈硬化疫学研究[SESSA])		
<p>【目的】</p> <p>潜在性脳血管疾患は高齢者や喫煙者において有病率が高い疾患であり、将来の脳卒中や歩行障害、認知症発症のリスク因子となる。また、肺機能も年齢に伴い徐々に低下する事が知られており、喫煙が肺機能、特に1秒量(FEV₁)低下を促進することが知られている。一方、喫煙歴とは関係なく、肺機能低下と潜在性脳血管疾患が関連するという報告がなされている。しかし、これら先行研究では喫煙量(pack-years)、副流煙の曝露が考慮されておらず、またアジア人での報告はなされていない。</p> <p>本研究では、日本人一般住民を対象として、肺機能低下と頭部MRIを用いた潜在性脳血管疾患(大脳白質病変、ラクナ梗塞)との関連について、喫煙量(pack-years)や副流煙の曝露を調整して横断的に検討することを目的とした。</p> <p>【方法】</p> <p>2014年2月~2015年11月の期間に、滋賀県草津市在住一般男性からランダムに抽出された滋賀動脈硬化疫学研究(SESSA)参加者853名のうち、本研究への参加に同意が得られた549名を対象とした。頭部MRIデータを得られなかった者、問診に基づく明らかな喘息、呼吸器疾患(結核、肺癌、間質性肺炎)、脳卒中の既往歴がある者、長時間作用型β刺激吸入薬の使用者を除く、488名を解析対象とした。</p> <p>自己記入式質問票を用いて既往歴、慢性閉塞性肺疾患(COPD)リスクとなる職業の従事歴、治療歴を確認し、問診による喫煙歴、受動喫煙歴の有無を調査した。自宅血圧計による血圧測定、血清総コレステロール値、空腹時血糖値、HbA1cを測定した。スパイロメーターによる肺機能検査を行い、肺活量(VC)、努力肺活量(FVC)、FEV₁を測定した。潜在性脳血管疾患は、頭部MRI画像を用いて、2名の脳神経外科医および2名の公衆衛生学者により診断された。1) 大脳白質病変(WML)は脳室周囲病変または深部白質病変いずれかに Fazekas 分類で Grade3 の病変を有している場合に病変ありとした。2) 多発性ラクナ梗塞は2病変以上を有する場合に病変ありとした。</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を用いて印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

別紙様式3の2 (課程博士・論文博士共用)

(続紙)

統計解析は、ロジスティック回帰分析を用いて、%1秒量($FEV_1\%$ predicted)1標準偏差(SD)、%努力肺活量($FVC\ \%\text{predicted}$)1SD低下あたりのWMLおよび多発ラクナ梗塞発症に対するオッズ比と95%信頼区間を喫煙歴別に算出した。Model 1ではBMI、運動習慣、飲酒習慣、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、教育歴、職歴を調整変数とし、Model 2ではformer及びcurrent smokerを対象にpack-yearsを、Model 3ではnever smokerを対象に受動喫煙歴を調整変数に加えて解析を行った。

【結果】

全対象者のWML有病率は21.4%、多発性ラクナ梗塞有病率は13.1%であった。喫煙歴別の有病率に差は認めなかった。

潜在性脳血管疾患別の比較においては、疾患あり群は疾患なし群と比較して、高齢で、高血圧や糖尿病の有病率が有意に高く、 $FVC\ \%\text{predicted}$ が低い傾向にあった。閉塞性障害の程度とは有意な関連を認めなかったが、拘束性障害とは関連を認めた。

WMLにおいて、Model 1で全対象者およびnever smoker群において、 $FEV_1\%$ predicted、 $FVC\ \%\text{predicted}$ 1SD低下との関連を認めた。Never smokerはModel 3で受動喫煙歴を調整しても関連は有意な結果を示した。

多発性ラクナ梗塞において、Model 1でnever smoker群において、 $FEV_1\%$ predictedとの関連を認めた。Model 3で受動喫煙歴を調整したところ、 $FEV_1\%$ predicted、 $FVC\ \%\text{predicted}$ にも有意な関連を認めた。

Former smoker群やcurrent smoker群ではいずれも有意な関連を認めなかった。

【考察】

非喫煙者におけるWMLやラクナ梗塞と肺機能低下との関連について、先行研究と同様、日本人一般男性を対象とした本研究結果においても示されたことから、喫煙と関係なく、 FEV_1 低下と潜在性動脈硬化が関連していることが示唆された。一方で、喫煙歴と潜在性脳血管疾患とのinteraction P valueは有意ではなかったにもかかわらず、former smoker群やcurrent smoker群においては有意な関連が認められなかった。要因として、喫煙は FEV_1 低下と動脈硬化の原因となる上皮障害いずれにもリスク因子となることから、肺機能低下と動脈硬化との関連が喫煙者で弱まった可能性が考えられる。また、サンプルサイズが小さいことも影響している可能性がある。

Never smoker群において肺機能低下と動脈硬化との関連を起こすメカニズムは明らかではない。

【結論】

日本人一般男性を対象に、never smokerにおいて、肺機能低下と潜在性脳血管疾患(大脳白質病変、ラクナ梗塞)との関連を認めた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	837	氏名	行村 瑠璃子
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>本論文では、日本人男性における肺機能低下と潜在性脳血管疾患との関連について検討した。2014年2月から2015年11月の期間に、滋賀県草津市在住一般男性からランダムに抽出された滋賀県動脈硬化疫学研究 (SESSA) 参加者 853 名から、同意が得られ、かつ除外基準に適合した 488 名が解析対象である。喫煙歴を含む調査を、質問票を用いて行っている。スパイロメーターによる肺機能検査から、肺活量 (VC)、努力肺活量 (FVC)、FEV₁ を測定した。潜在性脳血管疾患は MRI によって同定された大脳皮質病変・ラクナ梗塞と定義された。喫煙習慣から Never smoker 群、Former smoker 群、Current smoker 群に分類し、肺機能低下と潜在性脳血管疾患との関連について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 日本人一般男性を対象にした調査において、Never smoker 群において、肺機能低下と潜在性脳血管疾患との関連を認めた。2) Former smoker 群や Current smoker 群では、いずれも有意な関連を認めなかった。 <p>本論文は、日本人男性における肺機能低下と潜在性脳血管疾患との関連、特に喫煙習慣による影響を含めて解析し、新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) 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 593 字) (平成 31 年 1 月 28 日)</p>			