

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名 ^{いの}猪 ^き木 ^{けい}敬 ^こ子

学位の種類 博 士 (医学)

学位記番号 医 第 9 4 2 号

学位授与の日付 平 成 19 年 3 月 22 日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文題目 心筋梗塞後患者に対するアスピリンの心血管事故二次予防効果に及ぼす喫煙の影響

論文審査委員 (主 査) 教 授 宮 崎 俊 一

(副主査) 教 授 東 野 英 明

(副主査) 教 授 古 田 格

【目的】

本邦では欧米に比べ喫煙率が高く、心筋梗塞罹後も喫煙を続行する症例が多い。そこで心筋梗塞予防の重要薬剤であるアスピリンが喫煙下でも十分効果を發揮できるか否かを明らかにするために本研究を行った。

【方法】

対象は1996年から2004年迄に近畿大学循環器内科で加療した心筋梗塞2330例、喫煙群1633例、非喫煙群697例(男1828例、女502例)、平均年齢59.4±10.3才であった。これらの症例を平均14.8±16.3か月間観察し、アスピリン服用群と非服用群にわけ心血管事故(心筋梗塞再発、心不全死、突然死、脳梗塞、脳出血)発生率を比較した。

【結果】

心血管事故は喫煙群のアスピリン服用群1252例では26例(2.1%)、非服用群では381例中17例(4.5%)と有意に前者で低値であった(p<0.05, odds比:95%信頼区間, 0.40:0.20~0.79)。一方、非喫煙群ではアスピリン服用群513例中、心血管事故発生例は22例(4.3%)、非服用群184例中9例(4.9%)でこの差は有意ではなかった(odds比:95%信頼区間0.75:0.33~1.68)。喫煙・非喫煙群間の患者背景の差を補正するため、性別、年齢など患者背景87項目についてサブ解析をおこなったが、喫煙群では27項目でアスピリン服用群で心血管事故は有意に低値、56項目で有意ではないが低い傾向にあった。一方、非喫煙群ではアスピリン服用群で心血管事故が有意に低値となった項目はなく、低い傾向にあったものが27項目あるのみであった。Cox回帰分析では喫煙群ではアスピリンが心血管事故を低下させる独立した因子(Hazard比:95%信頼区間、0.43:0.22~0.82)であったが、非喫煙群ではアスピリンは有意な因子とは算定されなかった。(Hazard比:95%信頼区間、0.50:0.16~1.61)。

【考察】

喫煙により血小板凝集能は亢進し、血小板の寿命は短縮して血小板turn overは早まり、フィブリノゲンは上昇し、ヘマトクリットは増大し、血液凝固能は増加する。アスピリンは血小板凝集能を抑えるので、心筋梗塞発生の原因として血小板凝集の占める役割が大きくなり喫煙者でアスピリンの心筋梗塞予防効果が増大するものと考えられる。また、アスピリンは血小板凝集能を抑制するとともに優れた抗炎症作用を有する。心筋梗塞の発生原因として血管の炎症が注目されており、喫煙者でアスピリンの効果が増大する機序として血小板凝集抑制と抗炎症作用、血管内皮機能改善作用のいずれもが効果を發揮し、その結果、喫煙者にアスピリンがより明瞭な心筋梗塞予防効果を生むと考えられる。

【結論】

心筋梗塞後患者に対するアスピリンの心血管事故二次予防効果は、喫煙者においてより顕著であり、喫煙者に対してはアスピリンの積極的投与が勧められる。

本邦では欧米に比べ喫煙率が高く、心筋梗塞罹患後も喫煙を続行する症例が多い。そこで心筋梗塞予防の重要薬剤であるアスピリンが喫煙下でも十分効果を発揮できるか否かを明らかにするために本研究を行った。

【方法】対象は近畿大学循環器内科で診療している心筋梗塞 4713 例であり、この中で調査期間 1996-2004 年の間に喫煙の有無およびアスピリン服用状況が判明した 2330 例を解析対象とした。判明した内訳は喫煙群 1633 例、非喫煙群 697 例(男 1828 例、女 502 例)、平均年齢 59.4±10.3 才であった。これらの症例を平均 14.8±16.3 か月間追跡観察し、アスピリン服用群と非服用群に分けて心血管事故(心筋梗塞再発、心不全死、突然死、脳梗塞、脳出血)発生率を比較した。【結果】心血管事故は喫煙群のアスピリン服用群 1252 例では 26 例(2.1%)、非服用群では 381 例中 17 例(4.5%)と有意に前者で低値であった(p<0.05, odds 比: 95%信頼区間, 0.40: 0.20~0.79)。一方、非喫煙群ではアスピリン服用群 513 例中、心血管事故発生例は 22 例(4.3%)、非服用群 184 例中 9 例(4.9%)でこの差は有意ではなかった(odds 比: 95%信頼区間 0.75 : 0.33~1.68)。喫煙・非喫煙群間の患者背景の差を補正するため、性別、年齢など患者背景 87 項目についてサブ解析をおこなったが、喫煙群においては 27 項目でアスピリン服用群の方が心血管事故発生が有意に低値であった。一方、非喫煙群ではアスピリン服用群で心血管事故が有意に低値となった項目はなく、低い傾向にあったものが 27 項目あるのみであった。Cox 回帰分析では喫煙群ではアスピリンが心血管事故を低下させる独立した因子(Hazard 比: 95%信頼区間、0.43: 0.22~0.82)であったが、非喫煙群ではアスピリンは有意な因子とはならなかった (Hazard 比: 95%信頼区間、0.50 : 0.16~1.61)。

【考察】これまでの研究では喫煙により血小板凝集能は亢進し、血小板の寿命は短縮して血小板 turn over は早まり、フィブリノゲンは上昇し、ヘマトクリットは増大し、血液凝固能は増加すると報告されている。アスピリンは血小板凝集能を抑えるので、心筋梗塞発生の原因として血小板凝集の占める役割が大きくなり、喫煙者でアスピリンの心筋梗塞予防効果が増大するものと思われた。また、アスピリンは血小板凝集能を抑制するとともに抗炎症作用を有する。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成 18 年 月 日 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌 第 31 巻 第 3 号
	公 表 内 容	平成 18 年 月 日 発行予定
	全 文	

近年、心筋梗塞の発症原因として血管の炎症が注目されており、喫煙者でアスピリンの効果が増大する機序として血小板凝集抑制と抗炎症作用、血管内皮機能改善作用のいずれもが効果を発揮し、その結果喫煙者にアスピリンがより明瞭な心筋梗塞予防効果を生むと考えた。

【結論】心筋梗塞後患者に対するアスピリンの心血管事故二次予防効果は喫煙者においてより顕著であり、喫煙者に対してはアスピリンの積極的投与が勧められる。

発表後の質疑応答は下記の如くであった。

1. アスピリンの抗炎症作用とは何か？

” 答弁”：サリチル酸の抗炎症作用については未だに不明な点もあるが、cyclooxygenase を失活させてトロンボキサン A2 産生を抑制する機序が考えられる。この反応はプロスタグランジン産生を抑制することになり炎症性の反応を減少させることになる。同じ作用はアスピリンの抗血小板作用としても発現する。つまり血小板におけるトロンボキサン産生が阻害され凝集能が低下する。

2. 症例の entry 基準は何？

” 答弁”：本研究は後ろ向き調査研究なのでアスピリン投与の有無は主治医の判断によって行われている。具体的には心筋梗塞患者で喫煙の有無が既に確認されている患者のなかで、アスピリン 50mg または 81mg のみを服用している心筋梗塞患者を登録した。また、禁煙した症例や他の抗血小板薬を服用している症例は検討から除外した。

3. 喫煙の有無だけでなく喫煙量の影響は？

” 答弁”：本研究は後ろ向き研究のためにカルテ記載の有無によって得られるデータに限界がある。残念ながら喫煙本数の記載はほとんど無いので喫煙量による影響は検討出来なかった。

4. 糖尿病や高血圧の診断基準がおかしくはないか？

” 答弁”：本研究は 1980 年代からの登録症例を含んでおり、当時の高血圧診断基準は収縮期圧 150mmHg 以上、拡張期圧 95mmHg 以上であった。また 1985 年の糖尿病診断基準のなかで空腹時血糖は 140mg/dl 以上であった。登録症例の解析に置いて複数のことなる診断基準を使うことはで

きないので、当初の診断基準を継続使用した。

5. 喫煙してから心事故が発生するまでの時間はどの程度か？

” 答弁”：本研究では個々の症例の心事故に関する詳細な検討はしていないので不明である。ただ、これまでの報告では喫煙と心事故の関係において喫煙している最中に急性心筋梗塞が発症するというデータはなく、むしろ喫煙時以外に発症するとされている。タバコに含まれる物質は多種多様であり、喫煙が冠動脈疾患を増加させる機序は明確ではない。

6. 喫煙は血液凝固能を高めるとしているがそれは生体内でも正しいか？

” 答弁”：本研究では凝固能を測定していないので不明であるが、過去の研究では喫煙者に関して凝固能を検討している報告があり、多くは凝固能を高めるとするものが多い。

7. 本研究の症例はなぜ禁煙できない？

” 答弁”：タバコの成分は複雑であるが、結果として addiction があることは良く知られている。何らかの物質が脳内の中枢に作用していると思われるが機序は不明である。ちなみに外来担当医は禁煙指導していると信じている。

本講演は心筋梗塞例の長期予後に関して喫煙症例でアスピリンの予後改善効果が顕著であることを示した研究であり、社会的にも重要な知見と思われる。後ろ向き調査研究ではあるものの 2330 例の心筋梗塞例を対象とした臨床研究は貴重なデータといえる。また発表後の質疑応答においては、総体的に循環器病学および薬理学の一般的知識に基づいた回答をしており演者は本学学位授与にふさわしい学識を備えていると思われた。