

# 論文要旨

## Relationship between weather and onset of acute myocardial infarction: Can days of frequent onset be predicted?

【 気象と急性心筋梗塞の発症との関係—多発日は予測可能か?— 】

網屋 俊

【序論および目的】 (適宜、項目をたてて、記載する)

背景：急性心筋梗塞の発症は、冬季に多いことが知られている。しかし、夏季に多いという報告もあり、気象と心筋梗塞の発症との関係はあきらかではない。今回の研究の目的は、気象条件（気温、気圧、湿度）と心筋梗塞の発症との関連を明らかにし、さらに多発日の予測は可能かどうかを検討することである。

【材料および方法】

方法：対象は、2000年10月1日より2004年12月31日までの1553日間、多施設より登録された急性心筋梗塞患者全929例のうち、来院時に発症12時間以上経過している症例、および気象条件が異なる離島発症症例を除外した611例（男性437名、年齢66.0±11.9歳、女性165名、年齢74.9±9.9歳）である。1日3例以上の発症日を多発日(Frequent onset day: F group)、2例以下の発症日を非多発日(Non frequent onset day: N group)と定義し、二群間の比較検討した。心筋梗塞発症日の平均気温、平均気圧、平均湿度、前日との気温、気圧、湿度の較差との関連、および発症日、前日、前々日の最高気温-最低気温の気温差（日内較差）との関係を調べた。

【結 果】

結果：多発日は9日、非多発日は1544日であった。両者を比較すると、発症日の平均気温は、多発日が有意に低かった(13.7℃対18.9℃,  $P=0.04$ )。また、1日の気温差（日内較差）については、発症当日(10.3℃対7.9℃,  $P<0.005$ )、前日(10.7℃対7.9℃,  $P<0.002$ )、前々日(11.3℃対7.9℃,  $P<0.0001$ )のいずれも多発日の方が有意に大きかった。前々日および前日の気温の日内較差がどちらも10.4℃以上をカットオフ値とすると、感度66%、特異度92%( $P<0.0001$ )、9.4℃以上をカットオフ値とすると、感度89%、特異度87%( $P<0.0001$ )で多発日を予測できた。気温の日内較差は有力な多発日の予測因子と考えられた。

【結論及び考察】

結語：急性心筋梗塞の発症と気温の日内較差には関連がある。急性心筋梗塞の多発日の前日、前々日の気温の日内較差は大きいことが確認された。気象データを用いることは、多発日の予測に有用である。

(Journal of Cardiology Vol. 54, No. 2 2009年10月15日掲載)

# 論文審査の要旨

報告番号	医論第 1471 号	氏名	網屋 俊
審査委員	主査	竹内 亨	
	副査	鄭 忠和	亀山 正樹

## Relationship between weather and onset of acute myocardial infarction: Can days of frequent onset be predicted? 気象と急性心筋梗塞の発症との関係—多発日は予測可能か?—

急性心筋梗塞の発症は、一般に冬季に多いことが知られている。しかし、夏季に多いという報告もあり、気象と心筋梗塞の発症との関係は一定の結論には至っていない。そこで学位申請者らは、鹿児島における気象条件（気温、気圧、湿度）と心筋梗塞の発症との関連を明らかにし、さらに多発日の予測は可能かどうかを検討した。対象は、2000年10月1日より2004年12月31日までの1553日間、県内26施設より登録された急性心筋梗塞患者全929例のうち、来院時に発症12時間以上経過している症例、および気象条件が異なる離島発症症例を除外した611例（男性437名、年齢66.0+11.9歳、女性165名、年齢74.9+9.9歳）であった。1日3例以上の発症日を多発日、2例以下の発症日を非多発日と定義し、二群間を比較検討した。その結果、本研究で以下の知見が明らかになった。

- 1) 1553日中、多発日は9日、非多発日は1544日であった。
- 2) 発症日の平均気温は、多発日が有意に低かった（13.7℃対18.9℃、 $P=0.04$ ）。発症日の最低気温は、多発日が有意に低かった（9.1℃対15.3℃、 $P=0.021$ ）。
- 3) 発症日の最高気温、気温や気圧、湿度の発症日と前日、前々日との差、雨量、風速、日照時間は、二群で有意差を認めなかった。
- 4) 気温の日内較差（最高気温—最低気温）は、発症当日（10.3℃対7.9℃、 $P=0.005$ ）、前日（10.7℃対7.9℃、 $P=0.002$ ）、前々日（11.3℃対7.9℃、 $P=0.0001$ ）のいずれも多発日の方が有意に大きかった。
- 5) 前々日および前日の気温の日内較差がどちらも10.4℃以上をカットオフ値とすると、感度66%、特異度92%（ $P<0.0001$ ）、9.4℃以上をカットオフ値とすると、感度89%、特異度87%（ $P<0.0001$ ）で多発日を予測できた。

一般に冬季に急性心筋梗塞の発症が多いのは低気温によるものと考えられている。本研究でも、平均気温や最低気温は多発日が有意に低く、既知の結論と同様であった。その機序は明らかではないが、血圧上昇、血流変化、気道感染などが関与していると推察されている。本研究では、それらよりも気温の日内較差のP値が小さく、より有力な多発日の予測因子になりえることが示された。また、気温の日内較差は、発症日だけでなく、前日、前々日でも有意に大きいため、実際の多発日の予測には使用しやすいと考えられた。その機序は明らかではないが、急激な気温変動が、生体に冠動脈れん縮や凝固亢進などをおこしやすくしていることが考えられる。今後、症例数を増やし、地域を広げるなど、さらなる追求が必要な分野である。

本研究は、急性心筋梗塞の発症と気象との関連を検討し、その結果、心筋梗塞の多発日には、平均気温や最低気温が低いことよりも、気温の日内較差が影響していることを示した。また、気温の日内較差は、急性心筋梗塞の多発日の発症日のみならず、前日、前々日でも大きいことも明らかにした。本研究は、心筋梗塞発症と気象との関連に新しい知見を加えた意義のある研究であり、学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

## 試験（学力確認）の結果の要旨

報告番号	医論第 <b>1471</b> 号		氏名	網屋 俊
審査委員	主査	竹内 亨		
	副査	鄭 忠和	亀山 正樹	
<p>主査および副査の3名は、平成22年4月27日、学位申請者 網屋 俊 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 心筋梗塞の多発日と非多発日を分けると、9日対1544日で差が大きい。二群比較ではなく、別な解析を、例えば心筋梗塞症例の全例について、横軸に気温の日内較差、縦軸に患者数をとって相関をみるとどうなるか？</p> <p>(回答) 今回は心筋梗塞の多発日と非多発日に分けて二群比較を行った。全症例でそのような相関をみるという検討は行っていない。</p> <p>質問2) 心筋梗塞の発症に関連する因子として、ストレス、生活リズムなど他のいろいろな因子も考えられる。これらの因子よりも気温の日内較差が重要か？それらの因子と比較して検討したか？</p> <p>(回答) 気温の日内較差と他の因子との比較検討はしていない。しかし、両者は無関係なものではなく、例えば気温の日内較差などの気象因子が、中間因子（日中の活動性、食生活、仕事など）や環境因子（大気汚染、気道感染など）に影響を及ぼし、それが生理学的因子（血圧、糖尿、血栓因子や凝固因子）に影響して心筋梗塞の発症につながる可能性を推測している。</p> <p>質問3) 心筋梗塞の多発日は、気温の日内較差が大きくなる時か、あるいはピークを過ぎて小さくなる時か？</p> <p>(回答) 多発日の前々日、前日、当日の気温の日内較差が大きいことから考えると、先に気温の日内較差が大きくなってから、その後心筋梗塞が多発すると考えている。</p> <p>質問4) 発症12時間以上経過した症例を対象から除外したのはどうしてか？</p> <p>(回答) 発症から長時間経過すると正確な発症時間が得られにくい。すなわち、発症から2、3日経過すると発症時刻があいまいな例が増えていたので、発症時刻を正確にするために対象から除外した。</p> <p>質問5) 私たちの調査では、高齢女性の心筋梗塞患者の予後が不良だったが、発症日と性差の関連はどうか？</p> <p>(回答) 本研究では、性差の検討はしていないが、今後の課題と考える。</p> <p>質問6) 鹿児島県という地域で検討しているが、鹿児島市と条件の違う内陸、たとえば大口などや、母集団をもっと大規模にすると、もっといいデータがでるのではないか？</p> <p>(回答) 厳密には、鹿児島市と気象条件の違う内陸部は分けて検討すべきかもしれない。しかし、今回は患者住所のデータがないため、そのような地域別の検討は行っていない。また、母集団をもっと大きくすれば、より明確なデータが得られると考えられる。</p> <p>質問7) 心筋梗塞の発症一日3例以上を多発日の定義としており、9日の多発日に発症した全患者数は30人で、全体の5%程度であり、全体の患者数からみると少ない。Fig1の分布はポワソン分布か？統計学的に問題はありますか？</p> <p>(回答) ポワソン分布の条件は、1) 事象はいかなる時点でもランダムに発生しうる、2) 与えられた時間区間での事象の発生は、それと重複しない他の区間に対して独立である、3) 微小時間<math>\Delta t</math>における事象の発生確率は<math>\Delta t</math>に比例して小さくなっている、4) 微小時間<math>\Delta t</math>の間に事象が2回以上発生する確率は無視できる、5) 時間<math>t</math>の間に当該事象が発生する平均発生回数<math>\lambda</math>がおおむね5以下である、であり、本研究のFig 1はポワソン分布である可能性があると考えられる。二群比較として、多発日が非多発日に比べ極めて少ないので、パラメトリック法は不適當であると判断し、ノンパラメトリック法であるMann-Whitney's U検定を用いた。ノンパラメトリック法はパラメトリック法より検出率がやや弱いのが欠点であるが、90%程度の検出率である。その解析法により、P値0.0001と十分有意な差を見いだしたので、統計的に大きな問題は無いと考えられる。</p> <p>質問8) いろいろな気象データを解析しているが、例えば多変量解析や多因子解析はしていないか？</p> <p>(回答) 多変量解析により心筋梗塞の多発にかかわる因子として気温の日内較差を抽出できれば、より説得力があるが、今回は二群比較と、ROCカーブしか検討していない。</p> <p>質問9) 心筋梗塞の直接の原因は血栓ができることで、このような血流学的な因子等の生理学的因子と気象因子との関連は検討したか？</p>				

(回答) その点については、本論文中で、気温の日内較差などの気象因子が、冠動脈れん縮や凝固亢進の一因となり、心筋梗塞を起こす可能性を考察している。しかし、気温の日内較差と生理学的現象を直接検討した報告はなく、今後の課題と考える。

質問1 0) Fig2 のROC カーブについて説明してください。カットオフ値 10.4℃はどのように決めたか？

(回答) さまざまなカットオフ値における感度、特異度をプロットしていったものが、ROC カーブです。カーブ下面積 (AUC) が 0.5 だと予測因子としては無効で、1.0 に近いほど有用である。臨床的には 0.8 以上あれば有用であるとされており、発症前々日=Day-2 の AUC0.87 は十分臨床に利用できると考えられる。カットオフ値は、感度、特異度のバランスよく変化する点で決めた。

質問1 1) ROC カーブで前々日の気温の日内較差のカットオフ値 10.4℃とすると、多発日に発症した 30 名の患者を 89% の感度で特定できるという意味か？

(回答) 患者さんではなく、1 日 3 例以上発症する多発日を 89% の感度で特定できるという意味である。

質問1 2) 気象データがもっと細かく入手できれば、たとえば発症時刻が朝 8 時に多ければ、その時の気温やその変化などの気象因子との関連が分かると、もっと面白いのでは？

(回答) 発症時刻も重要な問題で一般に朝 6-8 時に多い事が知られている。その原因は交感神経の早朝の活性化や血圧上昇、炎症マーカーである IL-6 は夜間に多く分泌される、プラークの繊維化を抑制する MMP-9、CD40ligand は朝 9 時ごろに分泌が多くなるなど、これらとの関連が十分考えられる。ただ、これらが、気温や気温の日内較差と関連しているかは、報告がないので断言できない。今後の検討課題と考える。

質問1 3) 対象集団は男女でかなり年齢差や人数差があるが、一般的な心筋梗塞の集団として偏りはないか？

(回答) 過去の心筋梗塞の集団も、平均年齢が男性 65 歳、女性 73 歳とおよそ 8 歳の年齢差がある。人数も男性が女性の 2-3 倍が普通なので、特に偏りのある母集団ではない。

質問1 4) 平沢らは、過去の研究で心筋梗塞の発症と気温の日内較差は関連がないとしており、今回の結果と異なっているが、その理由はなぜか。

(回答) 平沢らの研究は、山形、旭川と盆地で季節による気温変動の激しい地域で検討している。関連を認めなかった理由として、非発症日と心筋梗塞 1 例以上の発症日の二群比較しており、私たちのように多発日という設定がないことが考えられる。

質問1 5) 心筋梗塞 1 例発症の日も、気温の日内較差が大きい日はあったのではないかと？前々日の気温の日内較差が大きいから心筋梗塞が発症するという事か？

(回答) 非発症日、1 例、2 例発症日は気温の日内較差は 1℃から 16℃まで幅広く分布している。

大きな気温の日内較差が直接生体に影響を及ぼして冠れん縮や凝固因子を誘発したり、環境因子などに関与して間接的に血圧上昇などを来して心筋梗塞の発症を促していると考えている。おそらくは両方の作用があると推測する。

質問1 6) 気温の日内較差が大きい日と小さい日で発症した人は発症のしかたや病態にどのような違いがあるか？

(回答) 今回は発症日の予測を目的としており、また予後のデータがないので、梗塞巣の大きさや予後の比較はしていない。

質問1 7) 気温の日内較差という一つの指標だけでなく、血圧などほかの指標と組み合わせたり、気温の日内較差を前々日、前日、当日を足して組み合わせると、ROC カーブを描けば、より感度、特異度があがらないか？

(回答) 二群比較ではほかの項目より気温の日内較差の P 値が明らかに小さかったので、ほかの項目と組み合わせた検討はしていない。前々日と前日を 10.4℃以上の日内較差でカットオフしても、前々日単独と比べ大差はない。本論文中には述べていないが、陰性的中率はほぼ 100%と高い数値であった。つまり、気温の日内較差が 9.4 度より小さい日は多発日にはほとんど含まれず、これは価値があると考えられる。しかし、陽性的中率は 2.5-3%と低く、その理由は多発日が 9 日と少ないためと考えられる。

質問1 8) 気温の日内較差が大きい日に、どのように患者さんに心筋梗塞の発症を予防するアプローチをしたらよいか？

(回答) 例えば、すでに狭心症や心筋梗塞の既往がある人には、発作用のニトロ舌下錠の携帯を強く促すなどが考えられる。健康な人にもどのようにアプローチするかは広島のように一般向けに予報を出せれば、それが望ましいと考える。

質問1 9) 広島で行われている心筋梗塞・脳卒中予報は的中しているか？

(回答) 的中しているか否かわからないが県内を気候別に二つの地域に分け、脳卒中を加えたりして、スタート時より進化している。

質問2 0) 予防という観点からみて、自宅にいて気温の日内較差の影響を受けにくくする方法はあるか。例えば自宅にこもるなど。

(回答) 外気温が低く寒い日は厚着をして外出する、家の中で気温の低いトイレや風呂を暖房し気温差を少なくする、などが考えられる。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。