

氏名	うえだ ようこ 上田 容子		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1719 号		
学位授与の日付	平成 30 年 3 月 15 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Association between the presence or severity of coronary artery disease and pericardial fat, paracardial fat, epicardial fat, visceral fat and subcutaneous fat as assessed by multi-detector row computed tomography （多検出器列 CT にて計測された心臓周囲脂肪、心膜外脂肪、心外膜脂肪、内臓脂肪、皮下脂肪と冠動脈疾患の有無及び重症度との関係性）		
論文審査委員	（主 査） 福岡大学	教授	朔 啓二郎
	（副 査） 福岡大学	教授	田代 忠
	福岡大学	教授	柳瀬 敏彦
	福岡大学	准教授	白井 和之

## 内 容 の 要 旨

### 【目的】

冠動脈疾患危険因子として高血圧、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム等が挙げられる。メタボリックシンドロームの診断基準の一つに内臓脂肪 100cm<sup>2</sup>以上が含まれており、その計測には多検出器列 CT (MDCT) が有用とされている。

近年、非脂肪臓器（肝臓や骨格筋等）に蓄積する異所性脂肪の存在が注目されており、心臓周囲に蓄積したものは心臓周囲脂肪(pericardial fat)と呼ばれている。心臓周囲脂肪は、さらに、心外膜の外側に位置する心膜外脂肪(paracardial fat)と心外膜の内側に位置する心膜内脂肪(epicardial fat)に分けられる。心臓周囲脂肪と冠動脈疾患の有無や重症度との関連性は明確ではなく、内臓脂肪(visceral fat)や皮下脂肪(subcutaneous fat)も含め MDCT を用いてこれらの関連を検討した。

### 【対象と方法】

少なくとも一つ以上の冠動脈危険因子をもち、冠動脈疾患を疑われ当院で MDCT を施行した 300 人を対象とした。208 人は 64 列 MDCT、92 人は 320 列 MDCT を使用した。MDCT で計測された 50%以上の冠動脈狭窄を有意狭窄とし、冠動脈狭窄の重症度の評価として Gensini score が用いられた。心臓周囲脂肪は、肺動脈分岐部から横隔膜の範囲内の脂肪として計測された(window level of -195 to -45)。その後手動で心外膜をトレースし、

心外膜下の脂肪を心膜内脂肪、心外膜の外側に位置する脂肪を心膜外脂肪として分離し計測した。内臓脂肪、皮下脂肪は臍位にてCT スキャンを行い、腹囲と共に計測された。各脂肪は体表面積で補正を行い pericardial fat index、paracardial fat index、epicardial fat index、visceral fat index、subcutaneous fat index とした。冠動脈疾患危険因子として、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール (HDL-C)、LDL コレステロール (LDL-C)、LDL-C/HDL-C、尿酸、空腹時血糖、HbA1c、高感度 CRP、ペントラキシン 3、喫煙歴、家族歴、内服歴が全ての患者で評価された。

### 【結果】

患者背景において、年齢、高血圧、収縮期血圧、糖尿病、空腹時血糖、脂質異常症、中性脂肪、LDL-C/HDL-C、メタボリックシンドローム、高感度 CRP、ペントラキシン-3、pericardial fat、paracardial fat、内臓脂肪面積は、冠動脈狭窄を有する [CAD(+)] 群は有しない [CAD(-)] 群と比較し、有意に高値であった。内服薬に関しては、CAD(+)] 群において ARB/ACE-I、Ca 拮抗薬、スタチン、β 遮断薬、SU 薬、α-GI、DPP-4 阻害薬の内服率が CAD(-)] 群と比較し有意に高値であった。Pericardial fat index、paracardial fat index、visceral fat index は CAD+群で有意に高値であり、病変枝数が増すにつれて pericardial fat index、paracardial fat index、epicardial fat index、visceral fat index は増加傾向にあった。また、Gensini score においても pericardial fat index、paracardial fat index、epicardial fat index、visceral fat index との間に相関性が認められた。Paracardial fat は冠動脈狭窄において最も広い ROC 曲線下面積を示し、冠動脈疾患のカットオフ値は  $54.9\text{cm}^3/\text{cm}^2$  (感度 0.710、特異度 0.522) であった。多変量解析の結果、paracardial fat、年齢、性別、糖尿病が冠動脈疾患 (狭窄) の独立危険因子であった。

### 【結論】

pericardial fat、paracardial fat、epicardial fat、visceral fat、subcutaneous fat の 5 つの異所性脂肪のうち、pericardial fat、paracardial fat、epicardial fat、visceral fat は、冠動脈疾患 (狭窄) の有無及び重症度に関係していた。特に paracardial fat は、年齢、性別、糖尿病と共に冠動脈狭窄の独立した危険因子であった。

これまで epicardial fat が冠動脈疾患の危険因子となる報告は多数あり、その理由として、冠動脈危険因子の一つの visceral fat と発生機序が似ていることや、冠動脈の分枝から血液が供給されているため脂肪組織から分泌される様々なサイトカインが直接冠動脈に働きかけていることなどが考察されている。一方、本研究のように paracardial fat との関連性を示した報告はほとんどない。しかし、5 種類の脂肪部位と冠動脈疾患との関連性を検討した報告は本研究が初めてである。

## 審査の結果の要旨

本研究は、冠動脈疾患(CAD)を疑われ当院にてMDCTを施行された300人を対象とし、それぞれ心臓周囲脂肪体積、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積の計測を行い、冠動脈CTで評価されたCADとの関連性、心臓周囲脂肪と内臓脂肪、皮下脂肪との関連性、CADの予測因子に関する検討を行った。結果、pericardial fat、paracardial fat、内臓脂肪はCADとの関連性が見られ、特にparacardial fat、内臓脂肪は冠動脈の病変枝数と関連性が認められた。また、paracardial fatは、多変量解析にて性別、年齢、糖尿病と並んで独立した予測因子であった。これまでepicardial fatとCADとの関連性を示した報告は多数あるが、paracardial fatとの関連性を示した報告は少ない。しかし、本研究のように5種の脂肪組織間で冠動脈狭窄との関連性を検討した研究は初めてであり、その中でparacardial fatとの強い関連性が示された。今後は、解析ソフトウェアの開発や心臓周囲脂肪体積の変化などを標的とした前向き研究が期待される。

### 1. 斬新さ

これまでepicardial fatとCADの関連性を示した報告はあるが、paracardial fatに関して詳細に検討された研究は少ない。過去の心臓周囲脂肪体積に関する研究においても、冠動脈狭窄度や病変枝数に関して詳細な検討はされておらず、本研究は、5種の脂肪組織間でCADとの関連性の検討を行った点に斬新さがある。

### 2. 重要性

近年、内臓脂肪蓄積が病態の主座であるメタボリックシンドロームは、動脈硬化疾患危険因子として確立されつつあるが、今回検討を行った心臓周囲脂肪を含む異所性脂肪も動脈硬化危険因子の一つとして重要視されつつある。また、冠動脈評価法の一つとして冠動脈CTも広く普及してきており、冠動脈の評価に加えて心臓周囲脂肪を測定することで、CADリスク評価がさらに詳細に検討できる。この結果は、CADの診断、スクリーニングにおいて重要な指標になりうるものであり、重要なポイントである。

### 3. 研究方法の正確性

福岡大学病院での冠動脈CTを施行した患者を対象とした本研究において、血管病変の様々な測定方法は、確率された手法で実施され、十分な正確性がある。統計は、SASを用い検討した。研究方法、デザインは、福岡大学病院臨床研究審査委員会で承認されている[(11-06 (09-089)) ]。また、本論文はすでに国際誌International Heart Journalに掲載されている。

#### 4. 表現の明確さ

目的、方法、結果は、正確かつ詳細に表現している。結果に基づいた考察については、過去の論文を十分検討し、本研究の対象患者における、心臓周囲脂肪、内臓脂肪、皮下脂肪と冠動脈狭窄との関連性についての検討し、その評価方法も明記している。

#### 5. 主な質疑応答

Q1: 冠動脈 CT で石灰化により評価困難であった症例は CAD 群に含まれているのか。

A1: 高度石灰化症例は、狭窄度の評価が困難であるが、有意狭窄がなければ CAD(-)群とした。高度石灰化病変の評価が困難であることは、冠動脈 CT における冠動脈評価法の限界点であり本研究の limitation とも言える。

Q2: 内臓脂肪と皮下脂肪の組織学的違いはあるのか。

A2: 両者の違いとして、内臓脂肪は内臓葉由来、皮下脂肪は間葉系由来といった発生学的違いや、内臓脂肪は皮下脂肪と比較し食事・運動療法で減少しやすい性質があること、内臓脂肪はその蓄積により門脈血を介して遊離脂肪酸の肝臓への流入が起こり、肝細胞での中性脂肪の合成が促進されることなどが挙げられる。脂肪細胞等、組織学的な検討は今回行っていない。

Q3: paracardial fat と epicardial fat の違いはあるのか。

A3: 組織学的な違いはこれまで報告がなく不明であるが、発生学的違いとして epicardial fat は内臓脂肪と同様に内臓葉由来、paracardial fat は間葉系由来であり、この関係性は内臓脂肪、皮下脂肪と類似している。開胸術時に両組織を採取し、組織学的な違いや炎症性サイトカインの有無などに関して検討が行うことができれば、さらに両者の機能的詳細が明らかになる可能性があり、今後の課題と考えられる。

Q4: 心臓周囲脂肪の測定に用いた window level に学問的根拠はあるのか。

A4: これまで心臓周囲脂肪を MDCT で計測した論文を基にしているが、多くの論文が、window level -195~-45 を採用していたことから本研究でも同様に行った。

Q5: 大規模な前向き研究が必要とあるが、具体的にどのような研究内容となるのか。

A5: 大規模研究に関しては、現在進行形で本研究の実施数は増えており、その他冠動脈 CT を導入している他施設共同で行うことが望ましい。また、スタチンなど内服薬導入や、食事・運動療法を行った後の心臓周囲脂肪、内臓脂肪の評価を行い再検討できれば、前向き研究とも言える。異所性脂肪の減量方法は基本的には内臓脂肪と同様に食事・運動療法が考えられるが、そういった治療法により計測値の改善が期待できると考え前向き試験の必要性を感じた。

Q6: Paracardial fat と冠動脈石灰化の関連について。

A6: 唯一、閉経後の女性において paracardial fat と冠動脈石灰化との関連性を示した報告があるが、女性ホルモンの低下が影響していると考察されているが明確な機序は不明であり、今後更なる検討が必要である。

その他の質問に関しても申請者は適切に答えた。本論文は、当院で冠動脈 CT を施行された CAD が疑われる患者において、心臓周囲脂肪(pericardial fat、paracardial fat、epicardial fat)、内臓脂肪、皮下脂肪の 5 種の脂肪組織間で冠動脈狭窄との関連性の検討を行い、paracardial fat が冠動脈狭窄の診断及び重症度評価において最も有用であることを初めて報告した論文で、学位論文に値すると評価された。