

氏名	ひらの ゆうか 平野 優果		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1930 号		
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 17 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 Major Adverse Cardiovascular Events and the Ratio of Subcutaneous Fat Area to Visceral Fat Area in Patients Who Have Undergone Multidetector Row Computed Tomography (冠動脈 CT 検査を施行した患者における主要心血管イベントと皮下脂肪面積と内臓脂肪面積の比率との関連性)		
論文審査委員	(主 査) 福岡大学	教授	小林 邦久
	(副 査) 福岡大学	教授	松永 彰
	福岡大学	准教授	吉村 力

## 内 容 の 要 旨

### 【目的】

近年、ライフスタイルや食生活の変化により、先進国と発展途上国でともに肥満の有病率が上昇している。肥満は、長寿の低下、脳卒中、血栓症、および冠動脈疾患（CAD）の発症と強く関連しており、2型糖尿病（DM）、高血圧症（HTN）、心血管疾患の重要な危険因子でもある。肥満は、ボディマス指数（BMI）によって定義されているが、BMI は筋肉量や水分状態など体脂肪以外のパラメーターの影響を受ける。腹囲（AC）で評価された腹部肥満は、心血管イベントの予測因子であることが示唆されている。日本では、肥満は BMI 25kg/m<sup>2</sup>以上とされている。メタボリックシンドローム（MetS）は、男性で AC 85cm 以上、女性で AC 90cm 以上、または内臓脂肪面積（VFA）100cm<sup>2</sup>以上とされており、HTN は、収縮期血圧（SBP）130mmHg 以上/拡張期血圧（DBP）85mmHg 以上、または降圧薬使用、脂質異常症（DL）は、中性脂肪（TG）150mg/dL 以上、HDL-C 40 mg/dL 未満、または高血糖は、空腹時血糖値 110mg/dL 以上または血糖降下薬の使用、のうち 2 つ以上を有するものとされている。脂肪細胞は、間葉系幹細胞から前脂肪細胞に分化すると考えられており、成熟脂肪細胞は過剰エネルギーを TG として蓄えることができる。脂肪細胞は、サイズ、脂肪組織は色で分類され、位置により内臓脂肪（VF）、皮下脂肪（SF）に分類される。多くの研究は、VF が MetS や CAD のリスクになることを示している。過剰エネルギーは TG に変換され、まず SF に蓄えられるが、蓄積可能な SF の量は

個々に決まっており、その量を超えると蓄積場所が VF に変わると考えられている。SF と VF を測定はマルチスライス断層撮影 (MDCT) で行われる。MDCT では、冠動脈狭窄、石灰化、プラークの非侵襲的評価が可能である。BMI、AC、皮下脂肪面積 (SFA)、内臓脂肪面積 (VFA)、SFA / VFA、および SFA + VFA は、すべて肥満のマーカーとなるが、どのマーカーが心血管イベントと最も密接に関連しているかは不明である。したがって、主要心血管イベント (MACE) の存在と、BMI、AC、SFA、VFA、SFA / VFA、SFA + VFA との関連を調査した。

### 【対象と方法】

臨床的に CAD が疑われるか、もしくは、少なくとも 1 つ以上の冠危険因子 (HTN、DL、DM および喫煙歴) を有する 529 人の被験者を対象とした。すべての被験者が 2012 年 4 月から 2017 年 6 月の間に MDCT を受けた。クレアチン 2.0mg / dL 以上や造影剤アレルギーの患者は除外された。冠動脈の 15 のセグメントを評価し、50%以上の狭小化を有意狭窄とした。CAD の重症度は Gensini スコアで評価した。AC、SFA、VFA は MDCT や Ziostation ワークステーションを使用し、臍のレベルでの CT 断面より測定した。MACE は最大 5 年間の追跡期間で分析し、臨床経過情報は医療記録と電話問診より得られた。MACE は、心血管死、急性心筋梗塞 (MI)、冠動脈再血行再建術、および虚血性脳卒中とした。MI の診断は、虚血性心電図変化と心原性酵素上昇の両方を示すものとした。50%以上の有意狭窄を有する病変があり、狭心症状や標的血管での心筋虚血の存在がある場合、血行再建術が行われた。心血管死は追跡期間中に確認された。BMI、また、SBP、DBP、血清総コレステロール (TC)、TG、HDL-C、LDL-C、LDL-C/HDL-C、non HDL-C、尿酸 (UA)、空腹時血糖値、HbA1c、喫煙状況 (現在の喫煙者と非喫煙者)、家族歴 (MI、コレステロール値、または突然死) などの因子や、患者の投薬状況を評価した。BMI は体重を身長<sup>2</sup>で割ったものとして計算した。現在 SBP / DBP が 140 / 90mmHg 以上の患者や降圧療法を受けている患者は、HTN ありとした。LDL-C 140mg / dL 以上、TG 150mg / dL 以上、HDL-C 40mg / dL 未満の患者や脂質低下療法を受けている患者は、DL ありとした。DM は、米国糖尿病学会の基準に基づき、または血糖降下療法を行われている患者とした。高尿酸血症は、UA 7.0mg / dL 以上または尿酸降下療法を受けている患者とした。カテゴリ変数と連続変数は、それぞれカイ 2 乗分析と t 検定を使用してグループ間で比較した。多変量ロジスティック回帰分析を使用して、MACE の有無に関連する独立変数を特定した。ROC 曲線分析を使用して、BMI、AC、SFA、VFA、SFA / VFA、SFA + VFA のカットオフレベルを決定し、可能な限り高い感度と特異性レベルで MACE の有無を区別した。P < 0.05 を有意とした。

### 【結果】

529 人の患者 (男性 268 人 : 51%、女性 261 人 : 49%) の平均年齢は 66 ± 11 歳で、全体における HTN、DM、DL の頻度は、それぞれ 69%、23%、62%であった。MACE 群と非 MACE 群とで患者の特徴に有意差があり、男性、喫煙者、CAD を有する割合は MACE 群で有

意に高値であった。また、冠動脈病変枝数、カルシウムスコア、Gensini スコアは、MACE 群で有意に高値であった。患者の 40%がアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) /アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) を、39%がカルシウム拮抗薬を、36%がスタチンを使用していた。ACEI/ARB とスルホニル尿素 (SU) 薬の使用は、MACE 群で有意に高値であった。SFA および SFA / VFA は、MACE 群で有意に低値であった。ロジスティック回帰分析で MACE の独立した寄与因子を評価し、従来の冠危険因子 (年齢、性別、家族歴、喫煙、HTN、DM、DL)、ACEI / ARB、SU、BMI、AC、SFA、VFA、SFA / VFA、SFA + VFA を変数とした。BMI ( $p = 0.042$ )、AC ( $p = 0.042$ )、SFA ( $p = 0.025$ )、SFA / VFA ( $p = 0.008$ ) は、MACE の独立した寄与因子であった。また、MetS の構成因子数 (VFA100c  $\text{m}^2$ 以上、空腹時血糖値  $110\text{mg/dL}$  以上、BP  $135/85\text{mmHg}$  以上、TG  $150\text{mg/dL}$  以上、HDL-C  $40\text{mg/dL}$  未満) で 5 つに分類すると、因子が増えるにつれ SFA / VFA は減少した。BMI、AC、VFA、SFA、SFA / VFA、SFA + VFA のどのマーカーが MACE の存在に最も密接に関連しているかの評価では、SFA / VFA は ROC 曲線において最も広い曲線下面積 (AUC) を示し、MACE の存在に感度と特異性の高い SFA / VFA のカットオフ値は 1.45 であった。SFA/VFA は BMI、AC、VFA、SFA、SFA + VFA よりも有用なマーカーである可能性が示唆された。

#### 【結論】

SFA / VFA は、MACE の有用な予測マーカーである可能性が示唆された。

### 審査の結果の要旨

本論文では、臨床的に冠動脈疾患の疑いがある、または動脈硬化の危険因子を少なくとも 1 つ以上を有しており、2012 年 4 月から 2017 年 6 月に MDCT (multidetector row CT) を施行された 529 名の患者を登録した。同時に臍レベルでの腹部 CT を撮像し、横断面における腹囲 (AC)、皮下脂肪面積 (SFA)、内臓脂肪面積 (VFA) を測定した。MDCT を施行した患者における主要心血管イベント (MACE) の存在と、BMI、AC、SFA、VFA、SFA/VFA や SFA+VFA の各種肥満のマーカーとの関連性を解析した。結果は、男性、喫煙、冠動脈疾患の有病率、病変枝数 (VD)、石灰化スコア (CAC)、Gensini スコアは、非 MACE 群に比し MACE 群で有意に高値であった。また、ACEI/ARB と SU 薬は、MACE 群で有意に多く使用されていた。肥満に関わるマーカーと MACE の有無との評価では、SFA および SFA/VFA は非 MACE 群に比し MACE 群で有意に低値であった。また、メタボリックシンドロームの因子の数が増加するほど、SFA/VFA は減少していた。BMI、AC、SFA と SFA/VFA は、MACE の存在に対する独立した寄与因子であった。ROC 曲線では、SFA/VFA が最も高い曲線下面積を示し、カッ

トオフ値は 1.45 であった。以上より、SFA/VFA は、MACE を予測する因子として、BMI、AC、SFA、VFA、SFA+VFA よりも有用なマーカーである可能性が示唆された。これまでに、肥満マーカーとして BMI、AC、VFA と心血管イベントとの関連性を示した報告は多数あるが、本研究のように SFA の影響について検討し、どの肥満マーカーが MACE と最も関連しているかを解析した研究は初めてである。今後は、対象者数を増やし、フォローアップ期間中の体重や脂肪面積の変化を考慮した大規模な前向き研究が期待される。

#### 1. 斬新さ

動脈硬化のリスク因子として喫煙、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、肥満やメタボリックシンドロームなどが挙げられる。また、肥満マーカーとして BMI、AC、VFA と心血管イベントとの関連性を示した報告は散見される。しかし、SFA の影響について検討し、かつ MACE とこれらのどの肥満マーカーとが最も密接に関連しているのかを解析した研究はない。本研究は、冠動脈疾患のスクリーニングとして施行された MDCT と同時に臍レベルでの腹部断면을撮像し、BMI、AC、SFA、VFA、SFA/VFA や SFA+VFA と MACE の存在との関連性について検討した点に斬新さがある。

#### 2. 重要性

動脈硬化のリスク因子として喫煙、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、肥満、メタボリックシンドロームなどが挙げられる。また、肥満マーカーとして BMI、AC、VFA と心血管イベントとの関連性を示した報告は散見される。本研究では、肥満マーカーとして BMI、AC、SFA、VFA、SFA/VFA、SFA+VFA と、MACE の存在との関連性を検討し、SFA/VFA が MACE を予測する因子として、他の肥満マーカーよりも有用である可能性が示唆された。この結果は、冠動脈疾患のスクリーニングとして MDCT と同時に臍レベルでの腹部断면을撮像することで、非侵襲的に将来の MACE 発症を予測できる可能性を秘めている。

#### 3. 研究方法の正確性

申請者らは MDCT を用いた多数の研究をこれまでに論文にて報告してきた。本研究は、福岡大学病院で MDCT を施行した患者を対象としている。血管病変の様々な測定方法は、確立された手法で実施され、十分な正確性がある。統計は、SAS ver. 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) および Excel 2016 (SSRI, Tokyo, Japan) を用いて実施されている。研究方法とデザインは、福岡大学病院臨床研究審査委員会で承認され [(09-10-02)]、UMIN にも登録されている。なお本論文はすでに Circulation Reports 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は、脂肪や

心血管イベントに関連した論文を引用し、本研究の対象患者における BMI、AC、SFA、VFA と MACE との関連性についての検討およびその評価方法も明記している。

## 5. 主な質疑応答

Q1：Table 1 の年齢が一致しているのは、取り出したデータではないのか。

A1：抽出したデータではありません。

Q2：糖尿病は  $P=0.061$  であり、有意ではないのではないか。

A2：プレゼンテーションとスライドの間違いでした。患者背景として、糖尿病の有病率では MACE 群と非 MACE 群との間に有意差はみられませんでした。

Q3：本論文作成において、申請者はどのような点に関わったか。

A3：対象患者への問診、研究参加への同意取得、採血、データ収集、解析、MDCT の画像処理 (Volume Rendering 画像、Cross Sectional 画像、Multiplanar reconstruction 画像の作成)、冠動脈狭窄度・重症度の評価、AC、SFA、VFA の測定、データの検討、考察などを行いました。

Q4：Exercise も重要な因子と思われるが、今回それについては検討したのか。

A4：対象患者について、Exercise に関する情報収集を行っておらず、今回検討できておりません。Exercise の関与も考慮した研究は、今後の研究の課題とさせていただきます。

Q5：SFA/VFA ではなく VFA/SFA が主流と思われるが、それを使用しなかったのはなぜか。

A5：VFA/SFA について検討した文献は散見されましたが、SFA の影響に着目した検討はなく、今回は、SFA/VFA の観点から評価を行いました。

Q6：Figure 2 で縦軸を SFA とした解析はないのか。

A6：Figure 2 で縦軸を SFA とした解析は、今回は行っておりません。

Q7：異所性脂肪について述べられており、pericardium をトレースしたとあるが、そのデータはどうだったのか。

A7：異所性脂肪の一つとして心臓周囲脂肪の測定を行いました。他の論文で結果発表をしており、今回の論文には記載しておりません。

Q8：MACE 群で SU 薬の使用が多い理由は何か。Table 3 で有意差がないのはなぜか。

A8：MACE 群と非 MACE 群の糖尿病有病率に有意差は認めておりませんが、MACE 群では、

SU薬の使用が多くなっており、より重症度の高い糖尿病患者が含まれている可能性が考えられる。ロジスティック回帰分析では、他の因子とともに解析すると、独立した予測因子とはなっていませんでした。

Q9：VFAが大きくSFAが小さいのには性別や喫煙の影響も考えられ、それらで補正するとどうなのか。

A9：本研究のMACE群の数(n)が少なく、性別として男女に分けての解析と検討は実施していません。また、喫煙率はMACE群で有意に多いが、閉塞性換気障害の有無や肺野の気腫性変化の評価などCOPDのデータ収集は行っておらず、検討できておりません。

Q10：Figure 2でメタボリックシンドロームの構成因子数が多いとMACEへの影響も大きいのか。

A10：メタボリックシンドロームの構成因子の数とMACEの有無とでは、有意差はみられませんでした。

Q11：Table 1にBMIとACについての記載がないが、それについてはどうか。

A11：BMIとACを含めた肥満マーカーについては、Figure 1に棒グラフでお示ししています。

Q12：FU-CCTA Registryへの登録の条件についてと、年齢制限について。

A12：FU-CCTA Registryへの登録の条件としては、臨床的に冠動脈疾患の疑いがある、または動脈硬化の危険因子を少なくとも1つ以上を有しており、MDCTを行う患者です。年齢は20歳以上としています。

Q13：飲酒の影響は考慮しているか。

A13：研究へ参加する患者への問診で、飲酒については聴取しておらず、それに関するデータはありません。

Q14：脂肪の分布について、COPDの影響は考慮しているか。

A14：喫煙歴以外に、閉塞性換気障害の有無や肺野の気腫性変化の評価、データ収集は今回行っておりません。しかしCOPDは脂肪の分布への影響も大きいと考えられ、今後COPDの評価を行った研究も課題とさせていただきます。

Q15：MACEの基準はどのようなものか。心不全入院は含まれているか。

A15：MACEは、心血管死、急性心筋梗塞、冠動脈再血行再建術、虚血性脳卒中としています。心不全入院の有無についての評価は行っておりません。

Q16 : Figure 2 に “p for trend” とあるが、論文には記載がない。トレンド検定は行ったのか。

A16 : Figure 2 の作成は、論文に記載できておりませんでした。トレンド検定を行いました。

Q17 : Figure 1 や ROC 曲線を見ると、やはり内臓脂肪蓄積が多い症例が対象となっていたのではないかと。SFA の重要性を強調したかったと思われるが、VFA に引きずられた結果なのではないか。

A17 : FU-CCTA Registry への登録の条件としては、臨床的に冠動脈疾患の疑いがある、または動脈硬化の危険因子を少なくとも 1 つ以上を有しており、MDCT を行う患者であるため、VFA が大きい症例が対象となることが多いかと思えます。しかし、今回の研究では VFA では有意差は認めず、SFA と SFA/VFA で有意差を認め、さらに、ROC 曲線では SFA/VFA で最も広い曲線下面積を示したことより、SFA/VFA が MACE の予測に対する最も有用なマーカーである可能性が示されたと考えています。

本論文は、冠動脈 CT 検査を施行した患者における、主要心血管イベントと、皮下脂肪面積と内臓脂肪面積の比率との関連性について検討した研究であり、学位論文に値し、学位申請者についても学位授与に値すると評価された。