

主論文の要旨

**Relationship between epicardial adipose tissue volume
and coronary artery spasm**

〔 心臓周囲脂肪と冠攣縮の関連についての検討 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

片岡 崇

【緒言】

心臓周囲脂肪、腹部内臓脂肪の増加は心血管疾患のリスク因子であることが示されている。脂肪組織はサイトカインやケモカインなどのアディポサイトカインを産生し全身に影響を及ぼし血管内皮障害を引き起こすことが知られている。アディポサイトカインは血管内皮機能に障害を与える可能性がある。一方、冠攣縮は血管内皮機能障害や動脈硬化による影響を大きく受ける。アセチルコリン、セロトニン、エルゴノビン、ヒスタミンなどは正常な内皮から一酸化窒素を放出させ血管拡張を誘導する。しかし内皮機能障害が存在すると、これらの物質は冠攣縮を引き起こすことがある。このように様々な脂肪組織が冠攣縮に寄与していると考えられるが、心臓周囲脂肪とその他の脂肪組織との間に冠攣縮への影響においての違いがあるかに関しては未だ明らかにされていない。

【目的】

冠攣縮と、心臓周囲脂肪、腹部脂肪、腹部内臓脂肪との関連に関して検討を行う。

【方法】

2008年2月から2015年7月までの期間に胸痛を主訴に受診され冠動脈CTにて有意狭窄が認められず、心臓カテーテル検査でアセチルコリン負荷試験を実施した症例110症例を対象とした。アセチルコリン負荷試験での結果から冠攣縮陽性群、冠攣縮陰性群に分け、患者背景や検査結果に関して比較検討を行った。

心臓カテーテル検査でのアセチルコリン負荷試験は日本循環器学会のガイドラインの手順に従い施行した。冠攣縮の基準は主要冠動脈の負荷時の90%以上の攣縮、もしくは閉塞を陽性と判定した。心臓周囲脂肪量の測定は胸部CTにて撮影された画像を用いて心基部から心尖部までの心外膜をトレースし脂肪組織と考えられるCT値の部分の体積を測定した。総腹部脂肪、腹部内臓脂肪に関しては体積を測定することが困難であったため面積を測定した。以前の研究結果より臍部分のCT断面の脂肪面積が腹部全体の脂肪体積と相関すると報告されており、本研究においても臍部分のCT断面にて脂肪組織と思われるCT値の面積を測定した。

【結果】

アセチルコリン負荷試験の結果により、77人が冠攣縮陽性群、33人が冠攣縮陰性群に分けられた。ベースラインの特徴としては、冠攣縮陽性群で喫煙率が有意に高かったが、その他年齢、性別、既往歴、血液検査項目などは2群間に有意な差は認められなかった(表1)。CTの測定結果は図1の通りであった。心臓周囲脂肪量に関しては冠攣縮陽性群が冠攣縮陰性群と比較し有意に多い結果であった($108 \pm 38 \text{ mL}$ vs. $87 \pm 34 \text{ mL}$, $p = 0.007$)。一方総腹部脂肪面積、腹部内臓脂肪面積に関しては冠攣縮陽性群、冠攣縮陰性群で有意な差は認められなかった($280 \pm 113 \text{ cm}^2$ vs. $254 \pm 128 \text{ cm}^2$, $p = 0.32$ 、 $112 \pm 54 \text{ cm}^2$ vs. $98 \pm 55 \text{ cm}^2$, $p = 0.27$)。多変量ロジスティック解析では心臓周囲脂肪量

は冠攣縮において有意な予測因子であることが示された、一方総腹部脂肪面積、腹部内臓脂肪面積は有意な関連は認めなかった(表2)。

【考察】

本研究の主な結果は以下の2点である

- ①冠攣縮陽性患者では心臓周囲脂肪量が冠攣縮陰性患者と比較し有意に多かった。一方総腹部脂肪面積や腹部内臓脂肪面積には有意差は認めなかった。
- ②心臓脂肪周囲脂肪量の増加は冠攣縮の有意な予測因子であった。

脂肪組織は脂質の貯蔵庫としての役割だけでなくアディポサイトカインを産生することにより内分泌器官としての役割も担っている。アディポサイトカインの中には抗炎症物質(アディポネクチン、IL-1など)、炎症性物質(レプチン、IL-6、TNF- α 、CRPなど)、血管拡張物質(一酸化窒素、アディポネクチン、アドレノメジュリンなど)、血管収縮物質(アンジオテンシン-2、エンドセリン-1など)が含まれている。脂肪細胞からこれら様々なアディポサイトカインが産生されることにより血管内皮障害が引き起こされる。

心臓周囲脂肪は心臓の周囲を取り巻く局所性の内臓脂肪である。心臓周囲脂肪は皮下脂肪に比べてケモカイン(MCP-1)や複数の炎症性サイトカイン(IL-1 β 、IL-6、IL-6sR、TNF- α)の産生が有意に高値を示すことが報告されている。これまでの研究から心臓周囲脂肪が心血管疾患と関連していることが示されている。また近年、心臓周囲脂肪と冠攣縮の関連に関するいくつかの知見が報告されている。ある研究ではエコーにより心臓前面の脂肪組織の厚みを測定し冠攣縮との関連を示している。また他の研究ではCTにて心臓周囲脂肪を測定し、心臓周囲脂肪量とエルゴノビン負荷時の冠攣縮との関連を示している。心臓周囲脂肪が内臓脂肪と比較し冠攣縮に強く関与している理由として、冠動脈は心臓周囲の脂肪組織に囲まれており浸潤的な影響を受けやすいこと、また脈管栄養血管に隣接していることからその血流を介してアディポサイトカインが冠動脈に影響を与えていることなどが考えられる。本研究では心臓周囲脂肪が腹部内臓脂肪と比較して冠攣縮に関与していることが示され上記の仮定を支持するような結果が得られた。

冠攣縮には年齢、脂質異常症、高血圧、糖尿病、喫煙など多くのリスク因子が存在する。心臓周囲脂肪量はこれらの要因とも関連しているが、今回の研究結果から冠攣縮の独立したリスク因子であると示された。

本研究にはいくつかの限界が存在する。一つ目は単一施設小規模研究であること、二つ目は攣縮の証明がアセチルコリン負荷試験であること、三つめは心臓周囲脂肪に関しては体積で測定しているのに対して総腹部脂肪、腹部内臓脂肪に関しては面積を測定していること、四つ目は攣縮の証明が負荷試験のみであること、五つ目は負荷試験を実施した時に右冠動脈で誘発された際には左冠動脈の攣縮を確認していないことから脂肪組織の偏在と攣縮血管の関連がわかっていないこと、六つ目は血中や局所のアディポサイトカインを測定していないことが挙げられる。

【結論】

本研究から心臓周囲脂肪量は腹部内臓脂肪と比較して冠動脈攣縮に強く関与している可能性が示唆された。