

主論文の要旨

**Epicardial fat volume correlates with severity of
coronary artery disease in nonobese patients**

〔非肥満患者における心臓周囲脂肪量と冠動脈疾患の重症度との関連〕

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)

岡田 耕治

緒言

心臓周囲脂肪は胸部内臓脂肪の一つであり、炎症性サイトカインを分泌し、局所的に冠動脈硬化を促進させ、冠動脈疾患の進展に重要な役割を果たしている。肥満患者における冠動脈疾患との関連は、腹部内臓脂肪と心臓周囲脂肪の双方から影響を受けている可能性があるため、心臓周囲脂肪と冠動脈疾患との真の関連は不明である。

本研究では、64 列 MDCT を用いて非肥満患者における心臓周囲脂肪量と冠動脈プラークの形態や冠動脈疾患の重症度との関連性を検討した。

対象及び方法

2007 年 4 月から 2009 年 9 月まで、冠動脈疾患が疑われた患者連続 264 名に MDCT が施行された。非肥満患者は日本肥満学会の基準に従って BMI25 未満と定義され、86 名の患者が BMI25 以上のため除外された。30 名の患者が心臓手術や冠動脈ステント留置術の既往があるため除外された。7 名の患者が冠動脈石灰化スコア 600 以上で、冠動脈内腔の正確な評価ができないため除外された。最終的に 140 名の非肥満患者（平均年齢 66 歳、男性 88 名）が本研究に登録された。

心臓周囲脂肪量および内臓脂肪面積の測定

心臓周囲脂肪量は心臓の表面と心外膜の層の間の脂肪組織の総量として定義した。3mm 間隔の CT 短軸像で心基部から心尖部まで心外膜の境界をトレースし、心臓周囲脂肪量はそれぞれの脂肪面積の合計として計算した (Fig. 1)。内臓脂肪面積は臍部レベルの短軸像で、腹腔をトレースすることで計算した。全脂肪面積は臍部レベルで体表面をトレースすることで計算した。

結果

平均 BMI は $21.7 \pm 2.3 \text{ kg/m}^2$ 、平均心臓周囲脂肪量は $93.0 \pm 35.6 \text{ ml}$ であった。平均内臓脂肪面積と全脂肪面積はそれぞれ 121.4 ± 82.3 、 $260.3 \pm 121.2 \text{ cm}^2$ であった。平均冠動脈石灰化スコアは 196.1 ± 418.2 であった (Table 1)。

心臓周囲脂肪量及び内臓脂肪面積と冠動脈疾患との関連性

冠動脈プラークのない患者 (n=50)、非閉塞性プラークのある患者 (n=22)、1 枝に閉塞性プラークのある患者 (n=34)、多枝に閉塞性プラークのある患者 (n=34) の心臓周囲脂肪量はそれぞれ 85.0 ± 4.2 、 91.0 ± 8.8 、 94.8 ± 6.8 、 $105.7 \pm 7.3 \text{ ml}$ であった。心臓周囲脂肪量の増加は冠動脈疾患の重症度と相関していた (Fig. 2a)。閉塞性プラークのない患者 (n=72)、1

枝に閉塞性プラークのある患者(n=34)、2枝に閉塞性プラークのある患者(n=17)、3枝に閉塞性プラークのある患者(n=17)の心臓周囲脂肪量はそれぞれ 86.5 ± 3.9 、 94.8 ± 6.8 、 91.7 ± 9.2 、 121.0 ± 10.3 ml であった。閉塞性プラークのある枝の数は心臓周囲脂肪量に比例して増加した(Fig. 2b)。プラークのない患者(n=50)、石灰化プラークのある患者(n=38)、非石灰化プラークのある患者(n=19)、混合性プラークのある患者(n=33)の心臓周囲脂肪量はそれぞれ 85.0 ± 4.2 、 87.6 ± 5.9 、 110.4 ± 8.6 、 102.3 ± 7.1 ml であった。非石灰化プラークあるいは混合性プラークのある患者は、プラークのない患者や石灰化プラークのある患者よりも心臓周囲脂肪量は増加していた(Fig. 2c)。心臓周囲脂肪量と冠動脈石灰化スコアに相関は無かった。閉塞性冠動脈プラークに関連した心臓周囲脂肪量のカットオフ値は 85.8 ml であった(感度 63.8%、特異度 51.4%、AUC:0.576)。

内臓脂肪面積と冠動脈疾患の重症度、閉塞性プラークのある枝の数、プラーク形態との間に関連は無かった(Fig. 3a, Fig. 3b, Fig. 3c)。

心臓周囲脂肪量及び内臓脂肪面積と生化学、炎症性バイオマーカーとの関連性

アディポネクチンは心臓周囲脂肪量と負の相関は無かったが(P=0.12)、内臓脂肪面積と負の相関があった($r=0.38$, P=0.0001) (Fig. 4a)。高感度 CRP は心臓周囲脂肪量($r=0.24$, P=0.04)と内臓脂肪面積($r=0.23$, P=0.02)の両方と相関があった(Fig. 4b)。IL-6 は心臓周囲脂肪量($r=0.24$, P=0.03)と内臓脂肪面積($r=0.47$, P=0.04)の両方と相関を認めた(Fig. 4c)。HDL-C は心臓周囲脂肪量と相関を認めたが ($r=0.26$, P=0.01)、LDL-C、TG、TC、HbA1c は相関を認めなかった。

考察

本研究で、非肥満患者における心臓周囲脂肪量と冠動脈疾患の重症度やプラークの形態との関連性を明らかにした。心臓周囲脂肪量は腹部内臓脂肪のない患者においても冠動脈疾患の進展に重大な役割を果たしていることを示している。

MDCT での冠動脈プラークの形態と冠動脈疾患

脂質の豊富なプラークは急性冠症候群に重要な役割を果たすため、非石灰化プラークのある患者では適切な管理が重要である。本研究では、非石灰化プラークのある患者では心臓周囲脂肪量は大きかったが、内臓脂肪面積に差は無かったことから、心臓周囲脂肪量の大きい患者では、冠危険因子は厳格に管理されるべきである。

バイオマーカーと心臓周囲脂肪量

心臓周囲脂肪量と HDL-C 低値、IL-6 高値、高感度 CRP との間に相関を認めた。しかし、アディポネクチンは心臓周囲脂肪量と有意な関連性は無かった。アディポネクチンは肥満

患者でより減少している。アディポネクチンが心臓周囲脂肪量と関連しないかは不明であるが、本研究が非肥満患者のみ登録されたことによるのかもしれない。

臨床的意義

複数の冠危険因子をもち、非造影 CT で心臓周囲脂肪量が大きく（恐らく 85.8ml 以上）、冠動脈石灰化スコアの高い非肥満患者では、造影 MDCT による冠動脈評価が推奨されるかもしれない。造影 MDCT の結果、低吸収値のプラークあるいはまだらな石灰化プラークを認めたならば、冠動脈硬化が著明でなくても、冠危険因子は厳格に管理されなければならない。

限界

冠動脈石灰化スコア高値は冠動脈イベントに対する予測因子であり、冠動脈石灰化スコアと心臓周囲脂肪量には相関がある。しかし本研究では、冠動脈プラークの形態の正確な評価に焦点を当てているので、評価できない高度な石灰化のある患者は除外した。従って、本研究の除外基準が心臓周囲脂肪量と冠動脈石灰化スコアに関連がないという結果に影響を与えたかもしれない。

結論

心臓周囲脂肪量の増加は冠動脈疾患の重症度だけでなく非石灰化と混合性プラークと関連があった。本研究の結果から、非肥満患者が非造影 CT で心臓周囲脂肪量の増加を認めたならば、造影 MDCT が推奨される。もし低吸収値のプラークあるいはまだらな石灰化プラークを認めたならば、冠危険因子は厳格に介入されるべきである。