

令和元年6月14日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09055

研究課題名(和文) 大腿部CTによる筋肉内異所性脂肪および筋肉量、運動機能と潜在性動脈硬化との関連

研究課題名(英文) Relationship among subclinical atherosclerosis, frailty, intramuscular fat, and cross-sectional muscle area assessed by thigh CT

研究代表者

門脇 紗也佳 (KADOWAKI, SAYAKA)

滋賀医科大学・医学部・客員助教

研究者番号：60510344

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究報告は、動脈硬化性疾患に関する大規模疫学調査の関連課題であり、2期計画であった調査の第1期分の報告である。フレイル(加齢に伴う種々機能低下や生理的予備能力の低下でストレスへの脆弱性が増加した状態)および異所性脂肪が動脈硬化進展と関連することが明らかにされてきた。そこで、フレイルに関する運動機能検査・問診、大腿筋群異所性脂肪の検討のためCT撮影を追加実施した。

当初の予定通り、前半の調査(女性276名(年齢 $75 \pm 6$ 歳))が終了した。フレイル群は4.0%、前フレイル状態は55.5%、筋肉間脂肪は大腿筋組織の内15%であった

研究成果の学術的意義や社会的意義

動脈硬化性疾患(脳卒中・心筋梗塞等)は、喫煙、高血圧、糖尿病等が確立した古典的危険因子で、これらの管理が重要とされる。高齢化が急速に進展する中、既知の危険因子に加え予防可能な新たな危険因子の探索が必要である。そこで、本研究では異所性脂肪とフレイルに注目した。異所性脂肪やフレイルと潜在性動脈硬化の関連を明らかにし、動脈硬化やフレイルの予防の可能性を探索することが本研究の目的である。

2019年度から当初の予定通りに第2期調査が始まっている。調査が完了した段階で、これらの危険因子と潜在性動脈硬化との関連を検討し、具体的に予防可能な危険因子を明らかにすることを目指す。

研究成果の概要(英文)：This is an interim report of the first-term result of a study originally planned as a two-term project. The present study is an ancillary study of a large-scale epidemiological study on subclinical atherosclerosis that aims to elucidate the relationship among subclinical atherosclerosis, inter-muscular ectopic fat, and frailty defined as a clinically recognizable state of increased vulnerability resulting from an aging-associated decline in reserve and function across multiple physiologic systems.

In the interim preliminary analyses, the intermuscular fat accounted for 15% of the thigh muscle tissue, and the frailty and pre-frailty prevalence were 4.0% and 55.5%, respectively, in 276 women ( $75 \pm 6$  years old). Thorough analyses and final report will be made at the end of the second-term.

研究分野：公衆衛生

キーワード：潜在性動脈硬化 異所性脂肪 大腿筋肉面積 フレイル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

動脈硬化性疾患(脳卒中・心筋梗塞など)は、喫煙、高血圧、糖尿病などが危険因子であり、これらの管理が重要とされている。高齢化がますます進展する中、既知の危険因子に加えて、予防可能な新たな危険因子の探索が必要である。そこで、以下の2項目に注目した。

### (1) 異所性脂肪

体内の脂肪には、皮下脂肪と異所性脂肪がある。異所性脂肪とは、肝臓、心臓、筋肉等の臓器に蓄積する脂肪を指す。欧米の大規模疫学調査では、異所性脂肪は糖尿病や、冠動脈疾患と関連することが明らかになりつつある。一方、日本人は皮下脂肪の貯蔵能が低く、異所性脂肪が蓄積しやすいために、欧米とは異なる危険度を有する可能性がある。

異所性脂肪の1つとして筋肉内脂肪・筋肉間脂肪がある。これらは高齢になるほど増加する。また、体内の総脂肪量とは独立してインスリン感受性・心血管病とも関連する。しかしこうした異所性脂肪と潜在性動脈硬化との関連はいまだ明らかでない。

### (2) フレイルと大腿筋面積および動脈硬化

フレイルとは、加齢に伴う種々の機能低下や生理的予備能力の低下からストレスに対する脆弱性が増加している状態のことである。つまり、健康な状態が虚弱化することで高齢者の筋力や活動性が低下している状態を指す。介護の面からは、健康な状態と要介護状態の中間の状態(移行状態)を指し、高齢者の筋力・体重・精神的活力などの低下を包括した概念で定義される。

フレイルは高齢者の生命予後や機能予後に影響し、介入可能な病態である。世界に類を見ない急速な高齢化を迎えている我が国で、フレイルへの介入が遅れるとそのまま要介護状態に移行することが懸念される。しかし早期にフレイルを発見し予防することができれば、健康な状態に戻ることも可能となり、個人の生活の質の低下が予防され、社会保障負担の軽減も期待できる。そのためには適切な介入を行い、要介護状態をできるだけ短くし、健康寿命を延伸させることが求められている。

要介護要因で最も多いのは脳卒中であるが、年齢別では加齢とともに脳卒中が要因となる割合は減少し、後期高齢者になるとフレイルの占める割合が増加する。フレイルは「身体的」「心理・精神的」「社会的」の3つの要素が相互に関係し合っているが、加齢に伴う筋肉量の低下が基盤にあるとも言われている。高齢者の筋肉量がある一定レベル以上減少すると身体機能が低下し、ADL低下、転倒、入院、死亡などのリスクが高まると言われている。

しかし、定量的な筋肉量とフレイルとの関連は明らかにされていない。

また、フレイルと動脈硬化との関連も注目されているが、十分には明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

申請者グループの疫学調査の状況と本研究との関連

申請者らの研究グループでは、2015年から6年間、第1期(2015年度より前半3年)・第2期(2018年度より後半3年)計画として60~85歳の滋賀県草津市在住の一般地域住民高齢女性800人を対象に、潜在性動脈硬化およびその関連要因に関する疫学調査を行っている(いずれも基盤(A))。この研究では、潜在性動脈硬化の指標としての冠動脈石灰化等が計測され、危険因子の検索のために、血圧・血糖値等の循環器疾患の古典的危険因子に加え、内臓脂肪面積を含む多くの項目が調べられている。

本研究では、この疫学調査の第1期(前半3年)に新たに大腿部CT撮影および運動機能検査を追加した。この疫学研究は現在第2期調査(後半3年)が始まっているが、本課題についても、2019年度より引き続き第2期調査に大腿部CT撮影および運動機能検査を引き続き追加する研究費(基盤(C))の交付が決定している。第1期・第2期調査全体が終了した段階で、最終解析および成果公表を行い、上記の研究目的を達成する予定である。

研究期間全体を通じた研究目的は第2期調査終了後に、滋賀県の地域住民女性(60~85歳)において以下の点を明らかにすることであり、現時点は第1期終了時点の中間評価となる。

- ・異所性脂肪については、大腿の筋肉内脂肪・筋肉間脂肪の分布
- ・大腿の筋肉内脂肪・筋肉間脂肪と潜在性動脈硬化(冠動脈石灰化・大動脈石灰化等)との関連
- ・他の異所性脂肪(内臓脂肪等)と潜在性動脈硬化との関連
- ・BMIや、従来の動脈硬化リスク因子(糖尿病・高血圧・脂質異常症等)も考慮した上での大腿の筋肉内脂肪・筋肉間脂肪面積、内臓脂肪面積と潜在性動脈硬化との関連
- ・フレイルの有病率

・フレイルと大腿の筋肉面積との関連、またこれらと潜在性動脈硬化との関連

### 3. 研究の方法

上記の疫学調査の第1期では、滋賀県草津市の地域住民女性の潜在性動脈硬化およびその関連要因に関する疫学研究が2015-2017年に行われた。本研究でこの疫学研究の調査時に大腿部CT撮影と運動機能検査・問診を追加した。得られたCT画像より右側の大腿中央部の大腿筋群横断面積・筋肉内脂肪・筋肉間脂肪の計測を行い、また、研究参加者のフレイルと、これらと大腿中央部の筋横断面積との関連や、潜在性動脈硬化との関連を調べた。2018年以降さらに3年の調査期間を設け、計800人の女性を対象とした研究データベースを蓄積する。

(調査項目)

疫学調査第1期では、詳細な問診・動脈硬化の評価(胸腹部CT・内頸動脈超音波検査等)および危険因子の調査を行った。本研究では、大腿部CT撮影・運動機能に関する問診と検査とを追加で行った。

(A) 異所性脂肪、大腿筋面積、動脈硬化

得られたCT画像より右大腿中央部の大腿筋群の横断面積・異所性脂肪としての筋肉内脂肪・筋肉間脂肪の計測を行った。

プロトコルを作成し、大腿中央部を正確に同定した。上端を大転子内側縁、下端を膝関節裂隙とし、その中間点を中心に10mmスライスで10cm撮影した。下端から上端のCTベッドの位置を引き算し、2で割り、そのCTベッドの位置を中心に頭側に5cm、尾側に5cm、2cm間隔で大腿を撮影した。得られた5枚のCT画像の内、3枚目を使うことで正確に大腿中央部のCT画像を得た。

右大腿のCT画像を用い、大腿筋群の横断面積・筋肉内脂肪・筋肉間脂肪の計測を行った。大腿筋群の面積は大腿筋膜に囲まれた領域でCT値が0~100 Hounsfield units (HU)の面積とした。筋肉内脂肪の指標はその筋面積のCT値平均を用いた。すなわち、CT値が0に近いほど脂肪が多く、100に近いほど脂肪の少ない筋と解釈した。筋肉間脂肪は大腿筋膜に囲まれた領域でCT値が-190~-30HUの領域とした。計測には医用画像解析ソフトウェア sliceOmatic(Tomovision カナダ社)を用いた。

動脈硬化については、疫学調査第1期でCT画像撮影・冠動脈石灰化と大動脈石灰化の計測がされているので、そのデータを潜在性動脈硬化の指標として用いた。

冠動脈石灰化は、大動脈根部より心尖部までを3mm厚で撮影された連続単純CT画像を用い、Agatston 石灰化測定法により、右冠動脈、左冠動脈前下行枝、左冠動脈回旋枝それぞれの石灰化を計測し、その合計をAgatston Score を用いて測定された。

大動脈石灰化は、大動脈弓部より腹部大動脈分岐部までを7mm厚で撮影された連続単純CTを用い、Agatston 石灰化測定法により、大動脈の根部から腹部大動脈分岐部までの石灰化をAgatston Score を用いて測定された。

(B)フレイル

研究参加者のフレイルを下記の運動機能検査と問診結果より求めた。

運動機能検査

握力・歩行テスト(5m と 10m、それぞれ通常歩行と最大歩行)・片脚立位保持最大時間・Functional reach test (FRT; 動的バランス能力の評価)・Timed up and go test (TUG: 歩行能力や動的バランス、敏捷性等の評価)等のテストを実施した。

フレイルに関する問診で得られた結果と合わせ、以下の5つの評価基準のうち、3つ以上に該当するものをフレイル、1つまたは2つに該当するものをプレフレイル、いずれにも該当しないものを健常または頑健(ロバスト)として、フレイルの有病率を算出した。

1) (意図せぬ)体重減少:「この1年間で意図しない2kg(キロ)以上の体重減少がありましたか?」に「はい」と回答した場合

2) 倦怠感:「(ここ1週間)何をしても面倒だ。」に「週に3-4日」あるいは「週に5日以上」と回答した場合

3) 活動量:「余暇にはどの程度身体活動をしますか。」に「少しまたは全くしない」と回答した場合、または「最近3ヶ月以上にわたって定期的に運動を行っていますか?ただし、定期的とは、週1日以上かつ1週間の合計が1時間以上のものとします。」に「特におこなっていない」

と回答した場合

4) 握力:(利き手における測定)18kg 未満の場合

5) 快適歩行速度:(測定区間の前後に3mの助走路を設け、測定区間10mの時間を計測)1.0 m/秒未満の場合

上記(A)・(B)の解析には統計ソフト SPSS25 を用いた。

#### 4. 研究成果

研究参加者276名(年齢 $75 \pm 6$ 歳)の中間解析を行った。

そのうち右大腿中央部のCT画像が解析可能であった261名で、大腿筋群の横断面積は平均 $76.9 \pm 15.6 \text{ cm}^2$ 、筋肉内脂肪と関連する筋の平均CT値は $38 \pm 4$  Hounsfield units (HU)で、筋肉間脂肪は $14.0 \pm 5.9 \text{ cm}^2$ で、これは大腿の皮下脂肪・骨を除いた組織の内15%を占めていた。潜在性動脈硬化の指標としての冠動脈石灰化・大動脈石灰化はAgatston Scoreの計測が可能であった266名でそれぞれ247.7、3815.3であった。

また、フレイルの評価が可能であった274名の解析において、体重減少・倦怠感・活動量・握力・通常歩行速度の5つの評価基準のうち、3つ以上に該当するものをフレイル、1つまたは2つに該当するものをプレフレイル、いずれにも該当しないものを健常または頑健(ロバスト)と分類した。結果はそれぞれ、フレイルは11名(4.0%)、プレフレイルは151名(55.1%)、健常または頑健(ロバスト)は112名(40.9%)であった。表1(次項)に頑健群、プレフレイル群、フレイル群別の従来の動脈硬化リスク因子と大腿筋群の横断面積、筋肉内脂肪、筋肉間脂肪等を示す。頑健群に比べ、フレイル群であるほど有意に高齢であり、冠動脈・大動脈の石灰化があり(すなわち潜在性動脈硬化が進んでいて)、LDLコレステロール値が低かった。また、大腿に関しては、フレイル群であるほどその筋面積は有意に小さく、筋CT値は有意に低下した(すなわち脂肪がちの筋肉であった)。フレイル群であるほど筋肉間脂肪面積は大きかったが、有意ではなかった。

本研究は2018年度より新たな研究費(基盤(A))の交付を受けて、第2期調査が始まっているが、本課題についても、今後、2019年度より新たな研究費(基盤(C))の交付が決定しており、引き続き調査・解析を行う。全体の調査が終了した段階で、最終解析および成果公表を行う予定である。

表 1

	頑健群 n=112 (40.9%)	プレフレイル群 n=151(55.1%)	フレイル群 n=11(4.0%)	p値*
年齢(歳)	74.6 ± 5.8	75.5 ± 6.3	82.0 ± 4.6	<0.01
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.7 ± 2.4	22.7 ± 3.2	22.9 ± 3.2	n.s.
収縮期血圧(mmHg)	133.5 ± 17.1	133.9 ± 18.4	126.5 ± 41.5	n.s.
拡張期血圧(mmHg)	73.9 ± 10.5	73.4 ± 10.1	69.4 ± 12.5	n.s.
HDL(mg/dl)	74.2 ± 21.8	71.9 ± 18.7	68.7 ± 12.7	n.s.
LDL(mg/dl)	131.0 ± 32.3	124.5 ± 29.5	101.4 ± 29.7	<0.01
HbA1c(%)	5.8 ± 0.6	5.8 ± 0.6	5.9 ± 0.5	n.s.
中性脂肪(mg/dl)	99.8 ± 49.5	92.8 ± 40.8	92.6 ± 36.3	n.s.
冠動脈石灰化(Agatston スコア)	259 ± 675	172 ± 480	1208 ± 1223	<0.01
大動脈石灰化(Agatston スコア)	2938 ± 4290	3809 ± 5636	10370 ± 8308	<0.01
右大腿皮下脂肪面積	56.0 ± 20.2	55.3 ± 20.0	50.5 ± 24.8	n.s.
右大腿筋肉間脂肪面積	13.2 ± 4.6	14.3 ± 6.6	15.2 ± 6.6	n.s.
右大腿筋肉面積	81.7 ± 11.2	75.8 ± 12.5	68.2 ± 10.8	0.03
右大腿皮下脂肪CT値	-117.8 ± 5.3	-117.9 ± 4.9	-49.6 ± 7.4	n.s.
右大腿筋肉間脂肪CT値	-49.6 ± 7.4	-48.0 ± 21.5	-44.9 ± 7.3	n.s.
右大腿筋肉CT値	38.5 ± 3.5	37.7 ± 3.4	34.4 ± 4.6	<0.01

平均 ± 標準偏差. \*年齢による調整なし.

BMI = body mass index; SBP = systolic blood pressure 収縮期血圧; DBP = diastolic blood pressure 拡張期血圧; HbA1c = glycosylated hemoglobin ヘモグロビンA1c; HDL = high-density lipoproteins; LDL = low-density lipoproteins; n.s. = not significant

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：三浦 克之  
ローマ字氏名：KATSUYUKI MIURA  
所属研究機関名：滋賀医科大学  
部局名：医学部  
職名：教授  
研究者番号：90257452

### (2)研究分担者

研究分担者氏名：藤吉 朗  
ローマ字氏名：AKIRA FUJIYOSHI  
所属研究機関名：滋賀医科大学  
部局名：医学部  
職名：客員教授  
研究者番号：10567077

### (3)研究協力者

研究協力者氏名：東 宏一郎  
ローマ字氏名：KOICHIRO AZUMA

### (4)研究協力者氏名：上島 弘嗣

ローマ字氏名：HIROTSUGU UESHIMA

### (5)研究協力者氏名：久松 隆史

ローマ字氏名：TAKASHI HISAMATSU

### (6)研究協力者氏名：鳥居 さゆ希

ローマ字氏名：SAYUKI TORII

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。