

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 10 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790771

研究課題名(和文) 心臓CTを用いた、急性冠症候群の責任、非責任冠動脈および心嚢脂肪評価

研究課題名(英文) Assessment of pericardial fat using cardiac computed tomography in patients with acute coronary syndromes

研究代表者

小西 正紹 (Konishi, Masaaki)

横浜市立大学・大学病院・助教

研究者番号：60530152

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：症例登録の困難から、対象疾患を急性心不全まで広げて解析した結果、下記のような知見を得、Simultaneous Fat and Bone Assessment in Heart Failure Patients Using Non-contrast-enhanced Computed Tomographyという演題で学会発表した。すなわち、心嚢周囲脂肪体積が心房細動、高血圧、高齢などの心不全のパラメータと相関すること、また同時に計測した胸椎のCT値が年齢と逆相関を示すことを明らかにし、上記結果と合わせて加齢が心不全患者の脂肪、骨代謝に関与する重要な要素であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Because of the difficulty in enrollment, we also included acute heart failure patients. Pericardial fat volume was significantly higher in older than younger patients, in those with atrial fibrillation and hypertension than those without atrial fibrillation or hypertension. Higher age was independently associated with bone CT density in thoracic vertebra. Pericardial fat may reflect the comorbidity of heart failure such as atrial fibrillation, hypertension, and higher age. Aging may be a key component between fat and bone metabolism in heart failure patients.

研究分野：循環器内科

科研費の分科・細目：循環器内科

キーワード：心嚢周囲脂肪 心不全 骨代謝

1. 研究開始当初の背景

急性冠症候群は、冠動脈プラークが慢性炎症、血栓傾向を背景に不安定化しびらん、プラーク破綻を契機に発症する。このため、適切な冠血行再建やスタチン、抗血小板薬などの内服薬によるリスク因子コントロールを行っていても、心血管イベント再発のハイリスク群と考えられている。現在、急性冠症候群既往患者には、安定狭心症よりもより厳格な脂質管理、血圧管理や抗血小板薬の使用がイベント再発予防に結びつくというエビデンスが蓄積されつつあるが、いまだ二次予防は十分でない。

肥満および腹部内臓脂肪は血栓傾向、炎症反応と関係しており、冠動脈疾患のリスク因子である (*Circulation* 2007; 116: 2933-43)。脂肪組織は異所性脂肪 *Ectopic Fat* として膵臓、肝臓などの臓器に沈着し各臓器の機能低下を来す (*J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56)。心嚢周囲脂肪は心臓における異所性脂肪であり、近年冠動脈石灰化や冠動脈狭窄との関連が報告されている (*Circulation* 2008; 117: 605-13)。我々は心臓 CT を用いて心嚢周囲脂肪量と冠動脈プラークを測定し、その両者の有意な、腹囲とは独立した相関関係を明らかにした (*Atherosclerosis* 2009; 209: 573-578 : 図)。しかし心嚢周囲脂肪の炎症を臨床的に評価した検討や、心嚢周囲脂肪と冠動脈硬化の因果関係にまで言及した報告はまだない。

また無症状の段階から非侵襲的に冠動脈プラークを検出する方法は心臓 CT 以外ほとんどなく、それも近年 CT 機器の多列化により可能となった (*J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 147-54)。このため多数例の報告はまだ少なく、2008 年によく造影心臓 CT で検出されたプラークとイベント発症リスクとの関係が示された (*J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1335-43)。従来から行われてきた石灰化スコアはプラーク評価の手法である (*N Engl J Med* 2008; 358: 1336-45) が、石灰化プラークは冠動脈プラークの一部にすぎない。我々は造影心臓 CT により非石灰化プラークを検出および定量化する方法を確立し、3 本すべての冠動脈の計測から算出された総冠動脈プラーク体積がメタボリックシンドロームの有無と関係することを報告した (*J Atheroscler Thromb.* In press)。総冠動脈プラーク体積は心血管イベントリスクを評価する指標として期待できる。

破綻しやすい不安定プラークは脂質成分に富み薄い被膜に覆われたプラークと言われているが、発症前に評価するのは困難である。プラークの性質を非侵襲的に評価できるのも、心臓 CT がほぼ唯一といってよいデバイスでありプラークの不安定性を評価できれば、患者のリスク層別化に役立つ

がその評価の方法も十分に確立されていない。

このように心臓 CT は冠動脈硬化の進展、心血管イベント発症に關与する心嚢周囲脂肪や冠動脈に關する評価を非侵襲的に行える数少ないデバイスの一つであるが実際の報告は未だに少ない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心臓 CT を用いた急性冠症候群の責任・非責任冠動脈および心嚢周囲脂肪の評価がイベント再発の予測因子となるか、心嚢周囲脂肪、冠動脈プラークの減少や安定化を標的とした運動・薬剤介入がイベント減少に貢献するかを検討することである。

3. 研究の方法

急性冠症候群を発症して当センターに入院し研究に同意を得られた患者に対し、心臓 CT を施行する。心臓 CT は通常の冠動脈 CT と同様に、まず非造影スキャンで石灰化スコアを算出し、次いで造影剤を用いて撮影する。画像の再構築は原則としてワークステーションのコンピュータが自動で行うが、プラークの有無、有意狭窄の有無などの判断のための画像は放射線技師が作成する。プラーク体積、CT 値の計測、心嚢周囲脂肪の体積、CT 値の計測はバイアスを避けるため臨床条件を伏せた状況で放射線技師が行う。心嚢周囲脂肪の計測は、比較的大規模な検討で用いられた基準である -195 ~ -45 Hounsfield Unit の領域 (*Circulation* 2008; 117: 605-13) を脂肪として認識し、そのうち心嚢の内側を計測者が目視でトリミングし、算出する。心嚢脂肪の CT 値については、ランダムに複数個所の CT 値を測定し、もっとも低い値を心嚢周囲脂肪 CT 値として記録する。冠動脈プラーク体積は、非石灰化プラークに関しては、患者ごとにプラークと認識される領域の CT 値を予め設定し、その領域の CT 値を取る体積を 3 冠動脈周辺で加算して求める方法を独自に開発した (*J Atheroscler Thromb.* in press)。石灰化プラークは、石灰化スコアを我々独自の方法で石灰化プラーク体積に換算する。プラークの不安定性評価のためプラークの非石灰化部分の CT 値を過去の報告に従い測定する (*J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 49-57)。

患者の血液データ、血圧、体重、腹囲データ、心エコーや血管内皮機能、心臓 MRI などのデータ、さらには心臓カテーテル検査で得られた冠動脈造影や心内圧、冠動脈内圧を全て含んだ総合的なデータベースを構築し、心臓 CT のデータから解析される心嚢周囲脂肪の量や CT 値、冠動脈プラーク量や CT 値、血管リモデリング、石灰化

スコアなどのパラメータに上記各種パラメータがどのように関連するかを横断的に、詳細に検討する。下記1)2)3)のような未解明の病態も対象とする。

1)末梢血中のアディポネクチン、IL-6、TNF、FFAを測定し、その値の心臓周囲脂肪量、CT値との関係を明らかにする。

2)冠動脈硬化の一表現形である拡張障害、心不全について心エコーや心臓MRIの計測値と心臓周囲脂肪、冠動脈プラークがどう関係するかを検討する。

3)近年血糖値のみならず心血管への作用が報告されているGLP-1値や、その分解酵素DPP4の阻害薬が心臓周囲脂肪や冠動脈プラークに及ぼす影響を検討する。

データをえた患者についてはその予後を追跡し、イベント発症と心臓CTデータおよび臨床的背景(抗糖尿病薬、脂質異常改善薬などの内服薬、運動、食事療法の到達度などを含む)との関連性を統計学的に解析し因果関係を明らかにするための観察研究を行う。多変量解析を行い、心臓周囲脂肪が、特に腹囲とは独立して、患者にどのような影響を与えているのかを解明する。観察研究結果からCTデータの改善、予後の改善をもたらすと考えられる薬剤や運動・食事療法を用いた介入研究を行う。予後の追跡については、当院および患者のかかりつけ医に対してカルテの参照や、電話連絡で行う。

4. 研究成果

症例登録の困難から、対象疾患を急性心不全まで広げて解析した。その結果、下記のような知見を得、Simultaneous Fat and Bone Assessment in Heart Failure Patients Using Non-contrast-enhanced Computed Tomographyという演題で日本循環器学会で発表した。すなわち、心臓CTで計測した心臓周囲脂肪体積が心房細動、高血圧、高齢などの心不全のパラメータと独立して相関することを明らかにし、これは心臓周囲脂肪のこのような病態への関与を示唆するデータであると考えられた。また心臓CTで同時に計測した胸椎のCT値が年齢とのみ独立した逆相関を示すことを明らかにし、これは上記結果と合わせて加齢が心不全患者の脂肪、骨代謝に関与する重要な要素であることを示唆するデータであると考えられた。さらに、患者からの血液検体で各種炎症マーカー、石灰化関連マーカーを測定することができたので、病態との関与を考察に加えた論文を執筆中である。この研究の次のステップは、心臓CTで計測した心臓周囲脂肪体積や骨のCT値が疾患の予後予測、治療効果判定に有用かどうかを明らかにすることである。心不全患者の予後は依然悪く、ここ数年も有効な治療法が明らかになっていない。急性冠症

候群患者においても、本研究の対象患者のように心不全を合併するような重症例では、心臓CTで心臓周囲脂肪や骨の評価を行うことが新たな治療法開発の手掛かりとなる可能性が示唆されたといえる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

Konishi M, Matsuzawa Y, Akiyama E, Suzuki H, Iwahashi N, Tsukahara K, Tahara Y, Hibi K, Kosuge M, Ebina T, Umemura S, Kimura K Simultaneous Fat and Bone Assessment in Heart Failure Patients Using Non-contrast-enhanced Computed Tomography
第78回日本循環器学会学術集会 一般演題

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ycu-cardiac.jp/1ntop.htm>

6. 研究組織

(1)研究代表者

小西正紹 (横浜市立大学附属市民総合医療センター 心臓血管センター 助教)

研究者番号：60530152

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：