

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390174

研究課題名(和文)心異所性脂肪は日本人の動脈硬化リスクか? : 住民コホート7年間の追跡に基づく検討

研究課題名(英文) Association between pericardial fat volume and subclinical atherosclerosis in Japanese men: a 7-year follow-up study

研究代表者

大久保 孝義 (Ohkubo, Takayoshi)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：60344652

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、我が国で初めて一般住民における心臓周囲脂肪(Pericardial fat)の分布の実態、関連要因および潜在性動脈硬化指標との関連を横断的・縦断的に検討したものである。Pericardial fatはBody Mass Index、腹囲、内臓脂肪面積等の肥満指標および中性脂肪と正に、HDLコレステロール値と負に相関した。またPericardial fatは経年的に増加し、特に心筋梗塞既往者で増加の程度が大であった。喫煙状況はベースラインのPericardial fat値と弱い関連を示すのみであったが、経年増加の程度は喫煙者で大であった。飲酒習慣との関連は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：We investigated the association between pericardial fat volume and metabolic or subclinical atherosclerosis factors in Japanese men in a general population. Pericardial fat volume was significantly associated with barometers of obesity, such as BMI, waist circumference, visceral fat and so on. Pericardial fat volume was significantly associated with triglyceride and inversely associated with HDL. Pericardial fat volume has increased significantly during the follow-up period. The patients with a history of myocardial infarction had higher volume of pericardial fat. Smoking status at baseline was not associated with pericardial fat volume but pericardial fat volume of current smokers were higher than that of no-smokers. Alcohol drinking was not associated with pericardial fat.

研究分野：医学

キーワード：社会医学 循環器・高血圧 疫学 心異所性脂肪 コホート研究

1. 研究開始当初の背景

(1) 腹部内臓以外の器官や部位に蓄積された異所性脂肪の有害性が着目されており、中でも心臓周囲脂肪(Pericardial fat)は直接隣接する冠状動脈に波及し、炎症を惹起し、動脈硬化の進展に關与する可能性が示唆されている。

(2) 近年米国において Pericardial fat の蓄積が心機能や冠動脈石灰化と關連すると報告された。我が国においては小規模の患者対象の横断研究で Pericardial fat に関する報告が認められるが、一般人口集団における報告はなく、また国内において Pericardial fat を縦断的に追跡した結果は報告されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は詳細な潜在性動脈硬化關連指標・危険因子測定を実施している日本人一般住民の前向きコホートに、新たに Pericardial fat 測定を加えることにより、以下を明らかにすることである。

(1) 一般日本人における Pericardial fat 分布の実態解明

(2) Pericardial fat と他の肥満指標(肥満度、体脂肪率、腹囲、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積等)との關連性解明

(3) Pericardial fat、およびその増大の關連要因の解明

検討項目：生活習慣、心理社会的要因、血液生化学検査値(末梢血液中の脂質プロファイルや炎症マーカー、BNP等)等

(4) Pericardial fat と潜在性動脈硬化指標(冠動脈石灰化、頸動脈硬化、脈波伝播速度等)との關連解明

3. 研究の方法

(1) 本研究は 2001 年より滋賀県草津市の地域住民から無作為に抽出された男女約 1300 人(40~79 歳)について、潜在性動脈硬化關連指標を詳細に調査し、同時に詳細な問診・血液検査等を実

施している。加えて 2010 年より上記対象者においては追跡調査が開始されている(追跡調査応答率 80%以上、予定観察期間 7 年間)。

(2) 本研究ではすでに実施されている心臓マルチスライス CT 画像を解析することにより、Pericardial fat の定量的評価、および Pericardial fat の変化について検討した。Pericardial fat 測定は、米国の MESA 研究(米国の multi-ethnic population において実施されている潜在性動脈硬化に関する大規模疫学調査)等における Pericardial fat 測定を統括するなど、Pericardial fat の測定のエキスパートである Harbor UCLA Medical Center の Budoff 教授に委託し、実施する。その結果を上記(1)のデータベースと統合することにより、Pericardial fat と肥満指標、潜在性動脈硬化關連指標との關連を検討した。

4. 研究成果

(1) 米国において男性 731 人の Pericardial fat 計測を実施した。ベースライン調査時の Pericardial fat 値は Total thoracic adipose tissue(TAT) $72.7 \pm 33.9 \text{cm}^3$ 、Epicardial adipose tissue(EAT) $52.6 \pm 22.9 \text{cm}^3$ 、Pericardial adipose tissue(PAT) $20.2 \pm 14.9 \text{cm}^3$ であった。Pericardial fat と關連する因子について検討したところ(表 1)、収縮期血圧(家庭血圧も含む)は有意な正の關連を認め、拡張期血圧(家庭血圧も含む)は TAT、PAT で同様の關連を認めた。TAT、EAT は年齢、脈拍と EAT は脈圧と正の關連関係を有意に認めた。すべての肥満指標において、いずれの Pericardial fat も強い正の關連関係を認め、特に、腹囲、BMI は相関係数が 0.6 以上であった。血清脂質との關連については、中性脂肪(TG)、nonHDL とは正の、HDL とは負の關連を有意に認めた。また血糖値(GLU)、HbA1c、血清クレアチニン

(sCre)、尿酸(UA)、炎症マーカー(CRP、fibrinogen)は有意な正の相関を、eGFRは負の相関を認めた。

これらの因子をPericardial fatについて多変量解析で検討したところ、BMI、脈拍、TGが有意な関連因子となった。加えて、EATとTATでは年齢、CRPが、TATとPATではHDLが有意な関連因子であった。BMIを腹囲に変えてもほぼ同様の結果であった。

また高血圧を有する者は有しない者と比較して有意にPericardial fat値が高かった($p = 0.0001$)。虚血性心疾患既往との検討では心筋梗塞既往者ではEAT、TATが有意に高かった($p = 0.0001$)が、狭心症既往者においては差を認めなかった。

心筋梗塞既往者を除いた711人において冠動脈石灰化指数(CAC)との関連を検討したところ、CAC0に比べてCAC100以上の者では有意にPericardial fat値が高かった($p < 0.05$)が、CAC0とCAC0~100の者との間には差を認めなかった。さらに年齢、BMIで調整した共分散分析を行うと、これらの関連は有意でなくなった。

喫煙状況との関連を検討したところ、EATで禁煙者と現在喫煙者の間に有意差を認めた以外は有意差を認めなかった。EATの先の関連も、年齢、BMIで調整した共分散分析では有意でなくなった。アルコールについては飲酒量とPericardial fatに有意な相関はなく、対象者を飲まない、禁酒者、飲酒習慣あり、に分類してもPericardial fatとの関連は認められなかった。

	TAT	EAT	PAT
年齢	0.20**	0.30**	-0.02
収縮期血圧	0.12**	0.11**	0.10*
拡張期血圧	0.11**	0.06	0.16**
脈圧	0.07	0.10**	0.01
脈拍	0.11*	0.12**	0.07
身長	0.01	-0.05	0.10*
体重	0.61**	0.53**	0.58**
BMI	0.68**	0.62**	0.60**
体脂肪率	0.60**	0.55**	0.51**
腹囲	0.73**	0.68**	0.62**
腰囲	0.60**	0.53**	0.55**
内臓脂肪面積	0.70**	0.66**	0.58**
皮下脂肪面積	0.64**	0.61**	0.53**
脈圧	0.07	0.10**	0.01
脈拍	0.11*	0.12**	0.07
家庭血圧(収縮期)	0.16**	0.15**	0.14*
家庭血圧(拡張期)	0.08*	0.03	0.14**
家庭血圧(脈拍)	-0.01	-0.02	0.03
TC	0.04	0.01	0.08*
IgTG	0.26**	0.24**	0.23**
LDL計算値	0.09*	0.07	0.10**
HDL	-0.26**	-0.26**	-0.18**
Non HDL	0.17**	0.14**	0.17*
GLU	0.15*	0.16**	0.09*
HbA1c	0.12**	0.14**	0.06
sCre	0.18**	0.16**	0.15**
eGFR	-0.19**	-0.18**	-0.16**
UA	0.11**	0.07*	0.14**
IgCRP	0.16**	0.17**	0.10*
fibrinogen	0.09*	0.12**	0.02

表1 Pericardial fatと関連する因子

(2)次に、ベースライン調査、フォローアップ調査のいずれも Pericardial fat の計測が可能であった 658 人について縦断的な解析を行った。

平均追跡期間は 4.7 ± 1.2 年、EAT は 51.9 ± 22.9 cm^3 から 56.3 ± 24.6 cm^3 、TAT は 71.9 ± 33.7 cm^3 から 79.7 ± 36.7 cm^3 、PAT は 20.0 ± 14.7 cm^3 から 23.4 ± 16.9 cm^3 へといずれも有意に増加した。

EAT は収縮期血圧と正相関、TAT・PAT は年齢と逆相関、脈拍と正相関を認め、各々、ベースラインの EAT (あるいは TAT、PAT) で調整してもこれらの関係は継続した。PAT はベースラインの PAT で調整したときのみ BMI、腹囲、体脂肪率、内臓脂肪面積といった肥満指標との有意な相関を認めた。

喫煙状況との関連を検討したところ、たばこを吸わない者、禁煙者、現在喫煙者の順に

Pericardial fat は高値を示した。この関連はベースラインの Pericardial fat と年齢で調整した共分散分析においても同様であった。

アルコールについては飲酒量と Pericardial fat の推移に有意な相関はなく、対象者を飲まない、禁酒者、飲酒習慣あり、に分類しても Pericardial fat の推移との関連は認めなかった。

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 4 件)

Maryam Zaid, Akira Fujiyoshi, Katsuyuki Miura, Robert D. Abbott, Tomonori Okamura, Naoyuki Takashima, Sayuki Torii, Yoshino Saito, Takashi Hisamatsu, Naoko Miyagawa, Takayoshi Ohkubo, Aya Kadota, Akira Sekikawa, Hiroshi Maegawa, Yasuyuki Nakamura, Kenichi Mitsunami, Hirotsugu Ueshima, for the SESSA Research group, High-density lipoprotein particle concentration and subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in

Japanese men., *Atherosclerosis*, 239(2), 2015, 444-450.

Takashi Hisamatsu, Akira Fujiyoshi, Katsuyuki Miura, Takayoshi Ohkubo, Aya Kadota, Sayaka Kadowaki, Takashi Kadowaki, Takashi Yamamoto, Naoko Miyagawa, Maryam Zaid, Sayuki Torii, Naoyuki Takashima, Yoshitaka Murakami, Tomonori Okamura, Minoru Horie, Hirotsugu Ueshima, for the SESSA Research Group, Lipoprotein particle profiles compared with standard lipids in association with coronary artery calcification in the general Japanese population., *Atherosclerosis*, 236(2), 2014, 237-243.

Akira Fujiyoshi, Katsuyuki Miura, Takayoshi Ohkubo, Takashi Kadowaki, Sayaka Kadowaki, Maryam Zaid, Takashi Hisamatsu, Akira Sekikawa, Matthew J. Budoff, Kiang Liu, Hirotsugu Ueshima; SESSA Research Group; MESA Research Group., Cross-sectional comparison of coronary artery calcium scores between Caucasian men in the United States and Japanese men in Japan: the multi-ethnic study of atherosclerosis and the Shiga epidemiological study of subclinical atherosclerosis., *Am J Epidemiol*, 180(6), 2014, 590-8, doi:10.1093/aje/kwu169. Epub 2014 Aug 13.

Aya Kadota, Katsuyuki Miura, Tomonori Okamura, Akira Fujiyoshi, Takayoshi Ohkubo, Takashi Kadowaki, Naoyuki Takashima, Takashi Hisamatsu, Yasuyuki Nakamura, Fumiyoshi Kasagi, Hiroshi Maegawa, Aatsunori Kashiwagi, Hirotsugu Ueshima, Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Apparently Healthy Japanese Individuals with an Estimated 10-Year Absolute Risk of CAD Death According to the Japan Atherosclerosis Society(JAS)Guidelines 2012: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA)., *J Atheroscler Thromb*, 20(10), 2013, 755-766, https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/20/10/20_17244/_pdf

[学会発表](計 12 件)

Takashi Hisamatsu, Katsuyuki Miura, Akira Fujiyoshi, Takayoshi Ohkubo, Akihiko Shiino, Kazuhiko Nozaki, Sayuki Torii, Sentaro Suzuki, Kiyoshi Murata, Hirotsugu Ueshima; for the SESSA Research Group,

Association of unrecognized myocardial infarction with silent cerebral lesions in elderly Japanese、第40回日本脳卒中学会総会・STROKE2015、2015年3月26日～29日、リーガロイヤルホテル広島(広島)

Aya Kadota, Katsuyuki Miura, Takayoshi Ohkubo, Takashi Hisamatsu, Akira Fujiyoshi, Naoyuki Takashima, Tomonori Okamura, and Hirotsugu Ueshima; for the SESSA Research Group、The association of brachial-ankle Pulse Wave Velocity and estimated glomerular filtration rate with albuminuria among general Japanese、83rd EAS Congress Glasgow、2015年3月22日～25日、グラスゴー(イギリス)

Akira Fujiyoshi, Katsuyuki Miura, Sayaka Kadowaki, Aya Kadota, Takayoshi Ohkubo, Naoko Miyagawa, Takashi Hisamatsu, Yoshino Saitoh, Sayuki Torii, Itsuko Miyazawa, Kenichi Mitsunami, Hiroshi Maegawa, Kiyoshi Murata, Hirotsugu Ueshima, For the SESSA Research group、Lifetime Cigarette Smoking is Associated with Increased Indices of Abdominal Obesity Independent of Body Mass Index: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA)、AHA EPI/NPAM2014、2014年3月18日～21日、サンフランシスコ(アメリカ)

藤吉朗, 三浦克之, 門脇紗也佳, 門田文, 大久保孝義, 宮川尚子, 久松隆史, 齋藤祥乃, 鳥居さゆ希, 宮澤伊都子, 三ッ浪健一, 前川聡, 村田喜代史, 上島弘嗣, for SESSA Research Group、地域住民男性における生涯喫煙量と内臓脂肪との関連: SESSA 研究、第34回日本肥満学会、2013年10月11日・12日、東京国際フォーラム(有楽町)

Takashi Hisamatsu, Katsuyuki Miura, Takayoshi Ohkubo, Akira Fujiyoshi, Aya Kadota, Sayaka Kadowaki, Takashi Yamamoto, Naoko Miyagawa, Maryam Zaid, Naoyuki Takashima, Tomonori Okamura, Minoru Horie, Hirotsugu Ueshima, For the SESSA Research Group、Lipoprotein Particle Profiles by Nuclear Magnetic Resonance, Standard Lipids and Coronary Artery Calcification in a Japanese General Population: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA)、第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2013年7月18日・19日、京王プラザホテル(新宿)
宮澤伊都子, 大久保孝義, 三浦克之, 藤吉朗, 門脇紗也佳, 宮川尚子, 高嶋直敬, 齋藤祥乃, 鳥居さゆ希, 久松隆史, 門田文,

前川聡, 上島弘嗣, for the SESSA Research Group、日本人男性における心臓周囲脂肪と肥満指標との関連: 滋賀潜在性動脈硬化研究(SESSA)、第49回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会、2013年6月14日・15日、金沢市文化ホール(金沢)
Sayuki Torii, Takayoshi Ohkubo, Akira Fujiyoshi, Aya Kadota, Naoyuki Takashima, Sayaka Kadowaki, Takashi Hisamatsu, Yoshino Saitoh, Naoko Miyagawa, Maryam Zaid, Yoshitaka Murakami, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima, Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA) Research Group.、Association between Pulse Wave Velocity and Coronary Artery Calcification in a general Japanese male population: SESSA、81st EAS Congress、2013年6月2日～5日、リヨン(フランス)
Akira Fujiyoshi, Katsuyuki Miura, Takayoshi Ohkubo, et al、Cross-Sectional Comparison of Coronary Artery Calcium Prevalence between Japan and the US: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA)、AHA Epidemiology and Prevention/Nutrition, Physical Activity and Metabolism、2013年3月19日、ニューオーリンズ(アメリカ)
Aya Kadota, et al、The relationship of serum marine-derived n-3 fatty acids and carotid intima-media thickness among general Japanese men: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA)、AHA Epidemiology and Prevention/Nutrition, Physical Activity and Metabolism、2013年3月19日、ニューオーリンズ(アメリカ)
Akira Fujiyoshi, Katsuyuki Miura, Takayoshi Ohkubo、Non-HDL Cholesterol is Strongly Associated with Coronary Artery Calcification in a General Japanese Population: SESSA、第77回日本循環器学会学術集会、2013年3月15日、パシフィコ横浜(横浜)

鳥居さゆ希, 大久保孝義, 藤吉朗, 門田文, 高嶋直敬, 門脇紗也佳, 久松隆史, 齋藤祥乃, 宮川尚子, 村上義孝, 三浦克之, 上島弘嗣, SESSA 研究グループ、一般男性集団における脈波伝播速度と冠動脈石灰化との関連、第35回日本高血圧学会総会、2012年9月21日、ウェスティンナゴヤキャッスル(名古屋)

Aya Kadota, Katsuyuki Miura, Tomonori Okamura, Akira Fujiyoshi, Takayoshi

Ohkubo, Takashi Kadowaki, Naoyuki Takashima, Takashi Hisamatsu, Yasuyuki Nakamura, Fumiyoshi Kasagi, Hiroshi Maegawa, Aatsunori Kashiwagi, Hirotsugu Ueshima, SESSA Research Group; NIPPON DATA80/90 Research Group., Coronary calcification and estimated 10 year-absolute risk for CHD death using the NIPPON DATA80 Risk Assessment Chart: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis、第44回日本動脈硬化学会、2012年7月19日、ヒルトン福岡シーホーク(福岡)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大久保 孝義 (Ohkubo Takayoshi)
帝京大学・医学部・教授
研究者番号：60344652

(2) 研究分担者

藤吉 朗 (Fujiyoshi Akira)
滋賀医科大学・医学部・准教授
研究者番号：10567077
門田 文 (Kadota Aya)
滋賀医科大学・アジア疫学研究センター
・特任准教授
研究者番号：60546068
上島 弘嗣 (Ueshima Hirotsugu)
滋賀医科大学・アジア疫学研究センター
・特任教授
研究者番号：70144483
三浦 克之 (Miura Katsuyuki)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号：90257452