

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591028

研究課題名(和文) 動脈硬化性冠動脈疾患における心外膜脂肪の意義に関する研究

研究課題名(英文) the impact of epicardial adipose tissue on the development of atherosclerotic coronary artery disease

研究代表者

二藤部 丈司(nitobe, joji)

山形大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：30400542

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：日本人の虚血性心疾患における内臓脂肪の意義を検討した。特に、冠動脈が直接接している心外膜脂肪に注目し、冠動脈バイパス術を施行した重症冠動脈疾患患者と非冠動脈疾患で開心術を行なった患者を対象にCTによる心外膜脂肪容積を算出した。BMI 25未満の症例では、重症虚血性心疾患群で心外膜脂肪容積が有意に増加し、心嚢液中のアディポネクチン濃度は心外膜脂肪容積と有意な負の相関を示した。非肥満患者群においては心外膜脂肪量の増加が冠動脈病変有病に対する独立した危険因子であった。冠動脈の動脈硬化進展には、心外膜脂肪が関与し、その病態には増大した心外膜脂肪からのアディポネクチン分泌能低下が関与していると思われる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the impact of epicardial adipose tissue(EAT) volume measured by multi-detector CT and adiponectin level in pericardial fluid on the development of CAD in obese and non-obese patients. EAT volume was significantly higher in CAD patients compared to non CAD patients. EAT volume was not significantly different between obese patients with and without CAD. EAT was significantly higher in non-obese patients with CAD compared to those without CAD (35.0 + 18.8 mL vs. 16.9 + 10.5 mL, $p < 0.01$). Adiponectin concentration in pericardial fluid was significantly lower in non-obese patients with CAD compared to those without CAD. Multiple logistic regression analysis showed that increment of EAT volume correlated independently with the progression of CAD in non-obese patients. EAT may be associated with the development of CAD in non-obese patients. The decreased secretion of adiponectin from EAT may contribute to the development of coronary atherosclerosis.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：メタボリック症候群 心外膜脂肪 動脈硬化 マルチスライスCT

1. 研究開始当初の背景

- (1) メタボリック症候群に代表される内臓脂肪蓄積の1つとして、心外膜脂肪蓄積が心血管疾患のリスクであることが疫学研究において多く報告されている。内臓脂肪が種々のアディポカインを分泌し、局所的、全身的に作用して動脈硬化を促進させ、冠動脈疾患のリスクとなることが予測される。しかし、とくにヒトにおける心外膜脂肪がどのように動脈硬化進展に関与しているかを明らかにした研究はない。
- (2) 動脈硬化進展の一つの機序として、心外膜脂肪細胞からのアディポネクチンの分泌不全が考えられるものの、冠動脈外膜周囲におけるアディポネクチンと冠動脈の動脈硬化病変との関係は明らかになっていない。
- (3) 日本人における冠動脈疾患患者の特徴は、欧米で見られるような肥満患者が多くない。欧米人とは異なる患者背景があるため、日本人における内臓脂肪、とくに心外膜脂肪の意義の検討が重要と考える。これまで心外膜脂肪の評価法に定まった手法はないが、近年、マルチスライスCTによって、心外膜脂肪容積を測定することが可能となった。

2. 研究の目的

- (1) Multislice computed tomography (MSCT) から得られた心外膜脂肪容積と、従来の冠危険因子や患者背景との関係を明らかにし、心外膜脂肪容積が動脈硬化性冠動脈病変に関与している因子であるかどうかを検討する。

- (2) 心外膜脂肪組織容積、心嚢液中のアディポカイン濃度、組織におけるアディポネクチン発現量から、外膜脂肪組織の質的および量的な解析をおこなうこと。

3. 研究の方法

- (1) 心臓のMSCTを施行し、以下の評価を行う。

冠動脈狭窄の有無とその程度(50%狭窄以上を有意狭窄とする)、プラークの有無、positive remodeling(PR)の有無を評価する。

心外膜脂肪容積の測定; axial像より心外膜脂肪と心臓を含めた範囲をRegion of interest(ROI)として手動でトレースし、脂肪組織をCT値-50~-250HUの領域で認識して心臓の範囲だけを取り除く。その作業を5mmスライスごとに行い、心臓全体としてそれらを自動的に集積させ、3D構築することで心外膜脂肪容積を算出する。

冠動脈疾患群と非冠動脈疾患群の2群に分けて、上記測定項目に関して、患者背景およびリスクファクター(Body mass index、腹囲、糖尿病、脂質代謝異常症、高血圧、喫煙歴)との関連性を検討する。

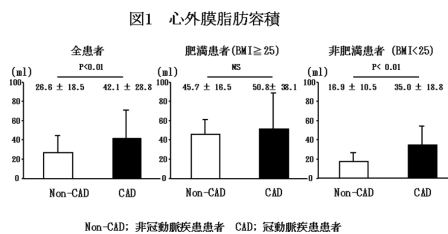
- (2) 開心術の施行された症例(冠動脈バイパス術、弁置換術など)においては、心嚢液、心外膜脂肪組織、皮下脂肪組織を採取・保存し、以下の検討を加える。

心嚢液中のアディポネクチンをELISA法によって測定し、冠動脈疾患群と非冠動脈疾患群の2群における差異と心外膜脂肪容積との相関を観察する。脂肪組織におけるアディポネクチンの蛋白発現を免疫染色法にて評価する。心外膜脂肪組織と皮下脂肪組織における局在や発現量の差異を検討する。

アディポネクチン抗体で染色した標本を用いて、脂肪組織面積を image J softwareにて算出する。

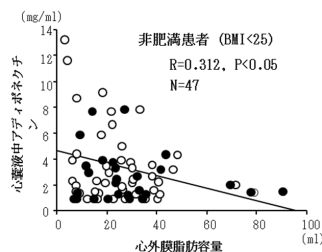
4. 研究成果

(1) 心外膜脂肪容積は非虚血性心疾患群に比し、重症虚血性心疾患群において、有意に増加していた(42.1 ± 28.8ml v.s. 26.6 ± 18.5ml, p<0.01)。さらに、BMI 25で肥満患者群と非肥満患者群に分けて同様の検討をおこなうと、肥満患者においては、心外膜脂肪容積に差はなかったが、BMI 25未満の非肥満症例においては、重症虚血性心疾患群で有意に心外膜脂肪容積が増加していた(図1)よって、冠動脈の動脈硬化進展には、心外膜脂肪が関与している可能性があり、その変化は非肥満患者において観察された。



(2) 心嚢液中のアディポネクチン濃度は、心外膜容積と有意な負の相関がみられた(R=-0.312, p<0.05)(図2)。動脈硬化性冠動脈病変が進行している状況においては、増大した心外膜脂肪からはアディポネクチン分泌能が低下していることを示している。

図2 心外膜脂肪容積と心嚢液アディポネクチン濃度



(3) 非肥満患者群においては、多変量解析にて、心外膜脂肪量の増加が冠動脈病変有病に対する独立した危険因

子であった(図3)。非肥満患者における動脈硬化性冠動脈病変について、心外膜脂肪容積を評価することの重要性を示唆する結果である。

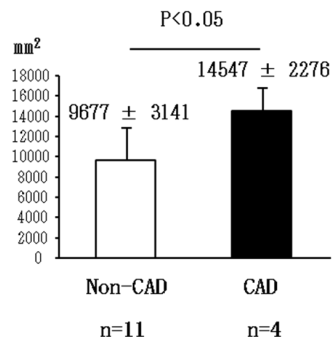
図3 冠動脈疾患に対するロジスティック解析

	Univariate			Multivariate #		
	OR	95%CI	P Value	OR	95%CI	P Value
全患者						
EAT(per 1SD ml)	2.13	1.28-3.63	0.0039	1.52	0.78-2.87	0.0093
肥満患者						
EAT(per 1SD ml)	1.58	0.73-3.32	0.2427	1.45	0.61-3.41	0.3989
非肥満患者						
EAT(per 1SD ml)	7.02	2.46-20.44	0.0003	6.56	1.43-30.39	0.0047

(4) 急性冠症候群(35例)と非冠動脈疾患群(45例)において同様に検討したところ、急性冠症候群において有意に心外膜脂肪容積が増加し、それは、肥満患者群において差は認めず、非肥満患者群にて有意な差を示した(38.4 ± 18.0ml v.s. 15.3 ± 9.6ml, p<0.01)。安定型狭心症のみならず、不安定狭心症~急性冠症候群の病態においても、増加した心外膜脂肪容積が観察された。

(5) 脂肪組織をアディポネクチンで免疫染色を行ったところ、重症冠動脈疾患群で、心外膜脂肪細胞の面積は拡大し(図4)かつ、アディポネクチン発現が低下していた。一方、皮下脂肪組織に2群間の差は認められなかった。動脈硬化性冠動脈病変の病態には、増大した心外膜脂肪の機能不全によってアディポネクチン分泌能低下が一つの機序として示唆される。

図4 心外膜脂肪細胞平均面積



(6) 心臓 CT を行った別の症例(254 症例)において、プラークも PR も認めない群、プラークは認めるが、PR を認めない群、プラークも PR も認める群として、それぞれ心外膜脂肪容積が $36.5 \pm 25.4\text{ml}$ 、 $41.3 \pm 24.5\text{ml}$ 、 $65.6 \pm 31.0\text{ml}$ ($P < 0.05$) と有意な差を認めた。また remodeling index 値と心外膜容積には、有意な正の相関を認めた ($R = 0.31, p < 0.01$)。単なる狭窄という変化だけでなく、プラークの存在や positive remodeling という冠動脈における動脈硬化性変化の存在は、心外膜脂肪容積増大と関連していた。

(7) MSCT にてプラークを認めた症例 (34 例) において、PR の有無と血中脂質との関連について検討した結果、PR の認めた症例では、血中 LDL-C、non-HDL-C、LDL-C/HDL-C がいずれも有意な高値を示した。

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 1 件)

Iwayama T, Nitobe J, Watanabe T,
Ishino M, Tamura H, Nishiyama S,
Takahashi H, Arimoto T, Shishido T,
Miyashita T, Miyamoto T, Toyama S,
Sadahiro M, Kubota I.
The Role of Epicardial Adipose Tissue

in Coronary Artery Disease in
Non-obese Patients.

Journal of Cardiology 63

(2014),344-349, 査読有

6. 研究組織

(1) 研究代表者

二藤部 丈司 (NITOBE Joji)

山形大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：30400542