

第 8 号様式

論 文 審 査 の 要 旨

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |         |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------|------|
| 博士の専攻分野の名称                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 博 士 （ 医 学 ）       | 氏名      | 對馬 浩 |
| 学位授与の要件                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 学位規則第 4 条第①・2 項該当 |         |      |
| 論 文 題 目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |         |      |
| Association of epicardial and abdominal visceral adipose tissue with coronary atherosclerosis in patients with a coronary artery calcium score of zero.<br>(心外膜脂肪・腹部内臓脂肪蓄積が冠動脈粥状硬化に及ぼす影響<br>ー冠動脈石灰化スコア 0 症例での検討ー)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   |         |      |
| 論文審査担当者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |         |      |
| 主 査                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 教 授               | 河 野 修 興 | 印    |
| 審査委員                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 教 授               | 田 妻 進   |      |
| 審査委員                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 教 授               | 東 幸 仁   |      |
| 〔論文審査の要旨〕                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |         |      |
| <p>メタボリック症候群に伴う心血管合併症の増加が社会問題となっている。メタボリック症候群の源流には、腹部内臓脂肪蓄積によるアディポサイトカインの放出による代謝異常があるとされてきた。近年、心臓周囲脂肪組織の蓄積と冠動脈粥状硬化巣（プラーク）の進展との関係が注目されている。心外膜脂肪は腹部内臓脂肪と同一の発生学的起源を持ち、冠動脈血管壁は心臓周囲に蓄積した脂肪組織から放出される炎症性サイトカインによる直接的な作用を受けることが推測される。一方、冠動脈硬化を反映するとされる冠動脈石灰化沈着は単純 CT 画像により検出可能なため、石灰化量を定量化した冠動脈石灰化スコア（CACS）を測定し、冠動脈疾患のリスク層別化に利用することが提唱されている。石灰化沈着を認めない CACS 0 の患者では、冠動脈疾患の有病率は極めて低く、また、将来の冠動脈イベント発生率も低いことが知られている。しかし、CACS 0 であっても、すでに非石灰化プラーク（NCP）が形成されている可能性があり、閉塞性冠動脈疾患を完全に否定することはできない。本論文は、冠動脈疾患リスクの低いとされる CACS 0 患者における心外膜脂肪・腹部内臓脂肪蓄積の分布と、冠動脈 CT 血管造影で検出される NCP との関連を検討した研究である。</p> |                   |         |      |

対象は2008年1月～2013年4月の間にCTを用いて冠動脈を評価した患者のうち、CACS 0であった連続352症例（男性：199例，女性：153例，年齢：61±11歳）である。なお，冠動脈疾患の既往を有する症例や画質の低下を認めた症例は除外した。

CACSは心電図同期法により撮像した単純CT画像より測定した。心外膜脂肪量は，腹部内臓脂肪面積測定に一般的に用いられるコンピューターソフトウェア（Virtual place）を用いて，左冠動脈起始部1cm上方から心尖部レベルまで1cm間隔の単純CT画像により，各々の心外膜腔の脂肪面積を測定した。脂肪組織はCT値が-250～-30Hounsfield unitと定義し，各面積の総和から心外膜脂肪量を求めた。

冠動脈CT血管造影により冠動脈各セグメントのNCPの有無について評価し，NCP+群（102例）とNCP-群（150例）の二群で比較検討を行った。患者背景では，男性（72% vs. 51%， $p<0.001$ ），メタボリック症候群（42% vs. 27%， $p=0.006$ ）の頻度はNCP-群に比しNCP+群で有意に高かった。また，年齢（63±10歳 vs. 59±11歳， $p=0.01$ ），低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）値（126±28 mg/dl vs. 115±32 mg/dl， $p<0.001$ ），C反応性蛋白（CRP）値（1.0±0.15 mg/L vs. 0.8±1.2 mg/L， $p=0.001$ ），心外膜脂肪量（114±48 ml vs. 88±54 ml， $p<0.001$ ），腹部内臓脂肪面積（132±39 cm<sup>2</sup> vs. 117±49 cm<sup>2</sup>， $p<0.001$ ）は有意に高値であった。一方，冠動脈疾患発症危険予測度（フラミンガム・リスクスコア：FRS）の低リスク群（51% vs. 75%， $p<0.001$ ）の頻度はNCP+群で有意に低かった。

次に，対象を腹部内臓脂肪面積（VAT）の中央値（男性：102 cm<sup>2</sup>，女性：69 cm<sup>2</sup>）および，心外膜脂肪量（EAT）の中央値（男性：119 ml，女性：114 ml）により4群に分けNCPの有無を比較した。VAT低値/EAT低値群（14%），VAT低値/EAT高値群（37%），VAT高値/EAT低値群（35%），VAT高値/EAT高値群（38%）とVAT低値/EAT低値群と比較して他の群でNCPを高率に認めた（ $p<0.001$ ）。

年齢，性別，FRS カテゴリー，LDL-C 値，高比重リポ蛋白コレステロール値，CRP 値で調節した多変量解析では，VAT低値/EAT低値群に対するオッズ比は，VAT低値/EAT高値群；3.02（ $p=0.008$ ），VAT高値/EAT低値群；2.80（ $p=0.01$ ），VAT高値/EAT高値群；2.68（ $p=0.004$ ）であった。

以上の結果から，本論文はCACS 0患者において，心外膜脂肪蓄積は腹部内臓脂肪面積低値群においても冠動脈硬化進展に寄与していることが示唆された。また，腹部内臓脂肪面積に加えて心外膜脂肪量の評価を行うことは，CACS 0患者における冠動脈疾患のリスク層別化を行い，冠動脈硬化進展抑制のための治療介入を行ううえで有用性が期待されるものであり，その臨床的意義は大きい。よって審査委員会委員全員は，本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。