

氏 名 村上 陽子

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士乙第427号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第2項

学 位 授 与 年 月 日 平成29年 3月10日

学 位 論 文 題 目 Renal sinus fat volume on computed tomography in middle-aged patients at risk for cardiovascular disease and its association with coronary artery calcification

(腎洞脂肪と冠動脈石灰化の関連)

審 査 委 員 主査 教授 三浦 克之

副査 教授 後藤 敏

副査 教授 遠山 育夫

## 論文内容要旨

※整理番号	431	(ふりがな) 氏名	村上 陽子
学位論文題目	Renal sinus fat volume on computed tomography in middle-aged patients at risk for cardiovascular disease and its association with coronary artery calcification (腎洞脂肪と冠動脈石灰化の関連)		
【研究の目的】	<p>内臓脂肪が蓄積する腹部肥満が、肥満の指標とされる body mass index (BMI) と関係なく動脈硬化と関係することは知られている。近年、この内臓脂肪においてはその蓄積部位が着目されており、特に異所性脂肪と呼ばれる古典的な脂肪蓄積部位以外の脂肪（心臓、脈管、腎臓など）の有害性に注目が集まっている。異所性脂肪の一つである腎洞脂肪 (renal sinus fat; RSF) とは、腎動脈、リンパ管、尿管を取り囲んでいる腎門部の血管周囲脂肪組織のことである。これまでの研究で腎洞脂肪と高血圧、慢性腎臓病 (CKD) との関連性が報告されているが、動脈硬化との関連や動脈硬化危険因子との関連はまだ不明である。腎洞脂肪と腹部内臓脂肪との関係、相違点についても報告は少ない。新たな指標である、腎洞脂肪体積/内臓脂肪体積比 (RSFV/VATV ratio) や RSFV/BMI ratio は、身長や全脂肪量、肥満度に影響されない限局的な異所性脂肪沈着の指標となりうる可能性がある。</p> <p>今回我々は、腎洞脂肪体積、RSFV/VATV ratio、RSFV/BMI ratio と動脈硬化重症度を表す冠動脈石灰化指数 (CACS) や、古典的動脈硬化危険因子を比較することで、腎洞脂肪と動脈硬化との関連性を明らかにすることを目的とした。</p>		
【方法】	<p>2011年8月から2012年5月の間に心血管疾患の疑い、もしくは経過観察目的で冠動脈 CT を当院にて施行された 712 例のうち、施行日前後 30 日以内に血液検査と胸腹部単純 CT を撮影している 40 歳から 88 歳までの 189 例(平均 66.7 歳、男性 136 例)を対象とした。片腎、水腎症、腎臓に視覚的に左右差のある症例、1ヶ月以上透析をしている症例、大動脈置換術後、大動脈または冠動脈にステント留置症例は除外した。複数回冠動脈 CT 撮影をされている症例は初回のみを対象とした。本研究は当院倫理委員会の承認を得て行った。</p> <p>CT 画像より右腎体積、右腎洞脂肪体積、横隔膜から腸骨隆レベルまでの内臓脂肪体積を半自動計測した。</p> <p>あらかじめ、20 症例を 2 名の放射線科医にて腎洞脂肪体積を計測した結果は <math>r = 0.99</math> (<math>p &lt; 0.001</math>) と良好な再現性を認めた。</p> <p>CACS は Agatston score を用いて、3 枝の合計を計測した。CACS は 10AU 以上を '冠動脈石灰化あり' と定義し、冠動脈石灰化の有無と腎洞脂肪体積、RSFV/VATV ratio、RSF/BMI ratio が従来の動脈硬化の危険因子と独立した関係かを調べるために、ロジスティック回帰分析を行った。動脈硬化重症度との関係をみるため、重回帰分析を用いて、従来の動脈硬化危険因子との関係を調べた。</p> <p>対象症例を 40-69 歳の壮年層と、70-88 歳の高齢層に分け年齢層別解析を行った。</p>		
【結果】	<p>1) 腎洞脂肪体積、RSFV/VATV ratio と動脈硬化危険因子との関係</p> <p>全体では、腎洞脂肪体積は内臓脂肪体積と正の相関を示し (<math>r = 0.589</math>, <math>p &lt; 0.001</math>)、HDL (<math>r = -0.263</math>, <math>p = 0.001</math>) と負の相関を示した。腎洞脂肪体積は上腕一足首間脈波伝播速度 (baPWV)、累積喫煙指数 (一日の喫煙本数×喫煙年数: pack-years) とも弱い相関を示したのに対し、内臓脂肪体積はこれらとの相関関係は認めず、トリグリセライドと弱い正の相関を示した。また、</p>		

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること 2. ※印の欄には記入しないこと。

腎洞脂肪体積は壮年層にて年齢( $r=0.257, p=0.006$ )、高血圧( $r=0.199, p=0.035$ )と弱い相関を示した。最高血圧、最低血圧とはいずれの群でも相関認めなかった。

RSFV/VATV ratio は全体で、年齢( $r=0.372, P<0.001$ )、pack-years( $r=0.179, p=0.025$ )と弱い正の相関を示し、TG( $r=-0.201, p=0.008$ )、LDL コレステロール( $r=-0.22, p=0.008$ )と負の弱い相関を示した。

## 2) 腎洞脂肪体積、RSFV/VATV ratio、RSFV/BMI ratio と冠動脈石灰化の有無との関係

全体での解析では、腎洞脂肪体積、 $\log_{10}$ RSFV/VATV ratio、RSFV/BMI ratio に有意差が認められた。ロジスティック回帰分析では  $\log_{10}$ RSFV/VATV ratio、RSFV/BMI ratio いずれも優位な関係は認められなかった。

壮年層では腎洞脂肪体積、 $\log_{10}$ RSFV/VATV ratio、RSFV/BMI ratio、いずれも有意差認められ、ロジスティック回帰分析では年齢、性別、高血圧、糖尿病、pack-years、BMI、腎体積と独立して  $\log_{10}$ RSFV/VATV ratio は冠動脈の石灰化と優位な関係が認められた(OR 15.9, 95% CI 1.15–218.8,  $p=0.038$ )。RSFV/BMI ratio には優位な関係は認められなかった。

高齢層ではいずれのパラメーターとも有意差は認められなかった。

## 3) RSFV/VATV ratio、RSFV/BMI ratio と CACS 重症度との関係

RSFV/VATV ratio と CACS は全体( $r=0.228, p=0.002$ )、壮年層( $r=0.418, p<0.001$ )にて正の相関が認められ、高齢層では相関認められなかった。重回帰分析では、全体では独立した相関は認められず、壮年層において、年齢、性別、高血圧、糖尿病、pack-years、BMI、腎体積と独立して、RSFV/VATV ratio は CACS と関係が認められた( $\beta 141287.5; 95\% \text{ CI } 32581.7 - 249993.4, p=0.01$ )。

RSFV/BMI ratio はいずれの群でも相関は認められなかった。

### 【考察】

今回の研究では、RSFV/VATV ratio は冠動脈の石灰化の有無、CACS 重症度いずれとも相関関係が認められ、壮年層においては動脈硬化の古典的危険因子や BMI と独立した関係が認められた。

これまでの腎洞脂肪の報告は、健常人においての高血圧との関連についてであり、我々の研究でも壮年層にて高血圧の有無と関連があったが、最高血圧、最低血圧の値との関連はなかった。腎洞脂肪体積は内臓脂肪体積と相関があり、HDL コレステロールと負の相関を示すなど内臓脂肪との類似点がある。一方内臓脂肪にはみられない潜在性動脈硬化指標である baPWV や動脈硬化危険因子である pack-years などと相関関係が今回認められた。これは腎洞脂肪の動脈硬化との関連を新たに示す結果となった。体格や肥満度などの影響を排除した新しい指標として今回 RSFV/VATV ratio と RSFV/BMI ratio について検討した結果、RSFV/VATV ratio が、血管周囲脂肪として動脈硬化との関連を示す指標となり得ることが示された。腎洞脂肪は内臓脂肪としての性質と腎門部の血管周囲脂肪組織としての性質を兼ね備えた脂肪であり、内臓脂肪体積で割ることで、より、血管周囲脂肪組織としての性質が明瞭になったものと考えられる。

これまでの腎洞脂肪解析は腎門部の一断面での解析が大半であるが腎洞脂肪は非常に小さな脂肪組織であり、面積では誤差が生じやすい。我々は腎洞全体の体積を用いて解析を行った。今回半自動計測で行っており、1症例にかかる時間は10分以下と簡便である。内臓脂肪体積も上腹部全体の内臓脂肪を計測しており、こちらも3分程度で計測可能である。造影剤を用いず、心電図同期など特殊な撮影方法は必要なく、腎洞脂肪は従来のコンベンショナルな CT 撮影で得られる画像より計測する。よって、今後の研究対象での計測だけでなく、過去の膨大な CT データを用いて経年変化を追跡するなど、幅広い研究に活用できる可能性がある。

【結論】心血管ハイリスク群において、新たな指標である RSFV/VATV ratio は冠動脈の石灰化の有無、冠動脈石灰化重症度いずれとも関連性が認められ、壮年層においては動脈硬化の古典的危険因子や BMI と独立した関係が認められた。RSFV/VATV ratio は壮年層では冠動脈疾患の予後予測因子となりうると考える。計測が簡便であり、今後幅広い研究に活用できる可能性がある。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	4 3 1	氏 名	村上 陽子
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>本論文では、腎洞脂肪体積と冠動脈石灰化との関連を明らかにすることを目的に、2011年8月から2012年5月の間に心血管疾患の疑いもしくは経過観察目的で冠動脈CTを施行した連続症例のうち胸腹部単純CTが施行されている189症例を対象に研究を実施した。単純CTにて腎洞脂肪体積、内臓脂肪体積、冠動脈石灰化(CAC)指数を計測して、統計解析を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 冠動脈石灰化出現の有無による比較では腎洞脂肪体積、腎洞脂肪体積/内臓脂肪体積比(R/V ratio)に有意差が認められたが、内臓脂肪体積、BMIについては有意差が認められなかった。特に壮年群で関連が認められた。</li> <li>2) 壮年群では多変量解析でもR/V ratioはCACの出現、CAC量共に関連が認められた。</li> <li>3) 壮年群において高血圧の有無、最高血圧と腎洞脂肪との相関が認められた。</li> <li>4) 腎洞脂肪はHDLコレステロールやBMIとの相関があり、内臓脂肪体積とも相関があった。</li> </ol> <p>本論文は、動脈硬化危険因子としての腎洞脂肪に注目し、壮年層において腎洞脂肪体積/内臓脂肪体積比が冠動脈石灰化と関連するという新たな知見を報告したものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;"> <p>(総字数 554 字)</p> <p>(平成 29 年 1月 23 日)</p> </div>			