

氏 名 樋上 雄一

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲第773号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第1項

学 位 授 与 年 月 日 平成29年 3月10日

学 位 論 文 題 目 Increased Epicardial Adipose Tissue Is Associated with  
the Airway Dominant Phenotype of Chronic Obstructive  
Pulmonary Disease

(心臓周囲脂肪の増加は慢性閉塞性肺疾患の気道病変優位型  
フェノタイプと関連する)

審 査 委 員 主査 教授 漆谷 真

副査 教授 松浦 博

副査 教授 三浦 克之

## 論 文 内 容 要 旨

※整理番号	781	(ふりがな) 氏 名	ひがみ ゆういち 樋上 雄一
学位論文題目	Increased Epicardial Adipose Tissue Is Associated with the Airway Dominant Phenotype of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (心臓周囲脂肪の増加は慢性閉塞性肺疾患の気道病変優位型フェノタイプと関連する)		
<p>【背景・目的】心血管疾患は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における主要な死因の一つであり、将来的な心血管疾患リスクの高い COPD 患者を同定することが重要である。心臓周囲脂肪は心血管疾患の発症を予測する非侵襲的な指標であり、その心臓周囲脂肪量が COPD 患者で増加することが報告されている。しかしながら、どのような COPD のフェノタイプが心臓周囲脂肪増加と関連しているかは明らかではない。我々は胸部 CT により評価した末梢気道病変と気腫性病変が COPD の病態生理学的側面と関連していることを過去に報告している。そこで今回の研究の目的は、COPD 患者において定量的 CT 解析に基づいた CT フェノタイプと心臓周囲脂肪量との関連性を検討することである。</p> <p>【方法】2011 年 5 月から 2014 年 5 月までに滋賀医科大学附属病院の呼吸器内科外来を受診しインフォームドコンセントを得られた 180 名の患者が研究に登録された。登録基準は 40 歳以上で 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する患者で、気管支喘息・気管支拡張症・間質性肺疾患・心不全・肺癌・肺手術後などの定量的 CT 解析に影響を与えうる患者は除外された。除外基準に従い、180 名の登録者のうち最終的な解析対象者は 131 名であった。COPD の診断は日本のガイドラインに則り、スパイロメトリーにて気管支拡張剤吸入後の 1 秒率が 70%未満であることとした。胸部 CT データを用いて、気腫性病変、末梢気道病変および心臓周囲脂肪を評価した。定量的 CT 解析による気腫性病変および末梢気道病変の指標としてそれぞれ LAV%、<math>\sqrt{Aaw}</math> at Pi10 を計測した。さらに心臓周囲脂肪の指標として左冠動脈主幹部レベルでの心臓周囲脂肪面積を計測した。さらに心臓周囲脂肪以外の体組成としての皮下脂肪面積、心血管疾患リスクとしての冠動脈石灰化スコアの計測を行った。本研究で得られた結果の妥当性を評価するため、225 名のベトナム人 COPD 患者にも同様の解析を実施した。今回の研究プロトコールは滋賀医科大学倫理委員会の承認を受けた。</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を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】最終解析対象者 131 名のうち、non-COPD 群が 26 名、COPD 群が 105 名であった。心臓周囲脂肪面積は COPD 群において non-COPD 群より有意に高値を示し既報と矛盾しない結果であった。一方で皮下脂肪面積および冠動脈石灰化スコアは 2 群間で有意差を認めなかった。COPD 患者において単変量解析では心臓周囲脂肪面積は年齢、BMI、対標準 1 秒量、1 秒率、高血圧症の併存、心血管疾患の併存、スタチン使用、LAV%および $\sqrt{Aaw}$  at Pi10 と有意な相関を示した。多変量解析では BMI、心血管疾患の併存、 $\sqrt{Aaw}$  at Pi10 が独立して心臓周囲脂肪面積と相関することが示された。さらに COPD 群を LAV%および $\sqrt{Aaw}$  at Pi10 の指標を用いて normal by CT (NCT) 群、airway dominant (AD) 群、emphysema dominant (ED) 群、mixed (Mixed) 群の 4 群のフェノタイプに分類した。心臓周囲脂肪面積は NCT 群および ED 群と比較して AD 群および Mixed 群で有意に高値を示した。AD 群と Mixed 群の間では有意差はなかったが、AD 群でより高い傾向を示した。これらの結果はベトナム人 COPD 患者でも同様であった。

【考察】今回の研究では、胸部 CT を使用して心臓周囲脂肪と皮下脂肪を別々に評価し、COPD フェノタイプとこれらの関連性について調査した。心臓周囲脂肪の蓄積は COPD 患者において気道壁厚と有意に相関することが確認された。これまで胸部 CT を使用して COPD フェノタイプと心臓周囲脂肪の間の相関を明らかにした報告はみられない。心臓周囲脂肪は動脈硬化や心血管疾患の発症において重要な役割を果たすことが報告されている。心臓周囲脂肪と皮下脂肪は BMI と相関するが、気道壁厚との相関を示したのは心臓周囲脂肪のみであった。このことは内臓脂肪である心臓周囲脂肪が気道リモデリングとの間に共通の病態生理学的なメカニズムを有する可能性があることを示唆する。そのメカニズムについては不明であるが内臓脂肪の蓄積は慢性的な全身炎症が関与しているとされており、その慢性炎症が心臓周囲脂肪蓄積と気道リモデリングの関連に寄与している可能性がある。今回の研究では炎症性マーカーについての検討は行われておらず、今後の検討課題である。冠動脈石灰化スコアは COPD 患者の気道壁厚と相関を認めず、心臓周囲脂肪とは異なる機序により心血管疾患の増加と関連している可能性がある。今回の研究では独立した異なる集団としてベトナム人 COPD 患者にも解析を実施し、同様の結果を確認することができた。このことは日本人 COPD 患者に限らず、別の人種にもこの結果が適用できることを示唆する。

【結論】心臓周囲脂肪面積は気道壁厚と有意な相関を認めた。心臓周囲脂肪は心血管疾患リスクの独立した予測因子であり、これらの結果は気道病変優位型の COPD と心血管疾患の間の関係性を示唆するものである。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	781	氏 名	樋上 雄一
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>慢性閉塞性肺疾患（COPD）においては心血管障害が死亡リスクの一つであり、その発症を予測する指標が求められる。本研究では心臓周囲脂肪（EAT）に着目し、131 名の COPD かつ喫煙患者の EAT 蓄積を CT による脂肪面積の測定により定量化し、COPD のフェノタイプや臨床指標との関連について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <p>1） EAT の蓄積増加は COPD 患者において気道壁厚や 1 秒率、BMI と有意な関連を認めた。</p> <p>2） EAT の蓄積は COPD の normal CT 群、airway dominant（AD）群、emphysema dominant（ED）群、mixed 群の 4 フェノタイプにおいて、AD 群と Mixed 群で高値を示し、有意な関連を示した。</p> <p>3） COPD 患者において <math>\sqrt{A_{aw} \times P_{i10}}</math> が EAT 面積を予測する独立した因子であった。</p> <p>4） これらの所見は日本人とベトナム人で同様の結果を示した。</p> <p>本論文は COPD のフェノタイプ、特に気道病変優位型と心臓周囲脂肪蓄積の関連について新たな知見を与えたものであり、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> <p style="text-align: right;">（総字数 423 字）</p> <p style="text-align: right;">（平成 29 年 1 月 31 日）</p>			