

## 論文内容の要旨

Association of epicardial adipose tissue with serum level of cystatin C in the subjects with type 2 diabetes

(2 型糖尿病における心臓周囲脂肪組織と血中シスタチン C の関係)

(村井智美, 武部典子, 長澤幹, 外館祐介, 中川理友紀, 中野理恵子, 半谷真理, 長谷川豊, 高橋義彦, 吉岡邦浩, 石垣泰)

(PLOS ONE 平成 29 年 9 月)

### I. 研究目的

心臓周囲脂肪組織 (EAT) の蓄積は, 内臓脂肪面積 (VFA), 肥満度, 高血圧, 糖尿病の有無と独立した冠動脈硬化危険因子である. 冠動脈硬化を惹起する機序として, 冠動脈周囲の慢性炎症との関連などが示唆されているが不明な点も多く, 糖尿病患者を対象とした詳細な検討は少ない. その中で, EAT の蓄積と血清シスタチン C (Cys-C) の高値はいずれも心血管疾患のリスクと考えられている. また, Cys-C は単なる eGFR の指標ではなく, システインプロテアーゼに対する阻害作用を有する炎症関連因子として動脈硬化の形成に関わっている. さらに, Cys-C は脂肪組織からの分泌が高いことも報告されている. 以上より, 本研究の目的は, EAT との Cys-C が 2 型糖尿病の病態に及ぼす影響を明らかにすることである.

### II. 研究対象ならび方法

2014 年~2016 年の 2 年間に岩手医科大学附属病院糖尿病代謝内科を受診した 2 型糖尿病 208 名 (男性 125 人, 女性 83 人, 年齢  $58 \pm 14$  歳) を対象に, マルチデクター CT の画像をもとに冠動脈起始部から 6cm の範囲で 20 スライス (3mm 間隔) の EAT 面積を計測し合計した体積を半定量した. 推算糸球体濾過量 (eGFR) 45ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満のもの, 心血管疾患既往のあるものを除外し, EAT と患者背景, 糖代謝や動脈硬化に関連する因子や糖尿病合併症との関連を後ろ向きに検討した. 関連因子として, 年齢, 性別, 高血圧の有無, BMI, VFA, 血清 Cys-C, 血清レプチン, 血清 C-peptide, 血清アディポネクチン, eGFR<sub>cys</sub>, eGFR<sub>cre</sub>, HOMA-IR, HOMA- $\beta$ , 肝脾 CT 値比, 冠動脈石灰化指数 (CACs), 脈波伝播速度 (PWV), 頸動脈内中膜肥厚 (IMT) との関係を検討した. 相関係数は Spearman の順位相関係数を計算し, 2 群間の平均値の差の検定は Mann-Whitney の U 検定を用いた. 多変量解析には一般化線形モデルを用い, 強制投入法によって有意な変数からなる最終モデルを得た. 解析には SPSS version 15.0 を用い, 統計学的に  $p < 0.05$  を有意とみなした. なお本研究は, 岩手医科大学医学部の倫理委員会の承認の元に行った (H27-30).

### III. 研究結果

EAT は女性，高血圧のある群で有意に高値で，年齢，BMI，VFA，レプチン，シスタチン C (Cys-C)，HOMA-IR，HOMA- $\beta$ ，血清 C-peptide と正の相関を，アディポネクチン，肝脾 CT 値比，eGFR<sub>cys</sub>，eGFR<sub>cre</sub> と負の相関を認めた．しかし，CACs や IMT などの動脈硬化の指標とは有意な関連が認められなかった．

EAT を目的変数とする多変量解析では性別，アディポネクチン，肝脾 CT 値比，HOMA-IR で補正しても Cys-C ( $\beta = 0.175$ ,  $p = 0.012$ )，レプチン ( $\beta = 0.536$ ,  $p < 0.001$ )，年齢 ( $\beta = 0.269$ ,  $p < 0.001$ ) が有意な説明変数であった．同検定で Cys-C と eGFR<sub>cre</sub> を組み替えたところ，eGFR<sub>cre</sub> は有意な説明変数とならなかった．

Cys-C は，年齢，糖尿病罹病期間，VFA，EAT，IMT，PWV，CACs などの動脈硬化指標と正の相関を示した．Cys-C を目的変数にした多変量解析では，高血圧，IMT，CACs で補正しても，性別 ( $\beta = -0.182$ ,  $p = 0.004$ )，年齢 ( $\beta = 0.280$ ,  $p = 0.004$ )，EAT ( $\beta = 0.294$ ,  $p < 0.001$ )，高血圧 ( $\beta = 0.244$ ,  $p < 0.001$ ) が有意な説明変数であった．

### IV. 結 語

2 型糖尿病において EAT の蓄積と Cys-C の上昇が相加相乗的に心血管リスクを増大する可能性があると考えられた．

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 諏訪部 章 (臨床検査医学講座)  
副査 教授 森野 禎浩 (内科学講座：循環器内科分野)  
副査 特任准教授 田中 良一 (放射線医学講座)

2 型糖尿病患者における冠動脈疾患の発生は患者の予後に大きく関与する。心臓周囲脂肪組織 (EAT) は冠動脈周囲の慢性炎症を惹起すると考えられているがその作用は不明な点も多く、糖尿病患者を対象とした詳細な検討は少ない。本研究論文は、2 型糖尿病患者 208 例の EAT と糖代謝に関連する因子や糖尿病合併症との関連を検討したものである。その結果、EAT とシステイン C (Cys-C) の有意な正の相関が明らかになった。EAT の蓄積と高 Cys-C 血症はいずれも冠動脈疾患のリスクと考えられており、本研究では複数の因子で補正した後も、腎機能と独立して EAT と血清 Cys-C の間に強い相関を認めた。Cys-C は単なる腎機能の指標ではなく、システインプロテアーゼに対する阻害作用を有する炎症関連因子として動脈硬化の形成に関わっている。また Cys-C は脂肪組織からの分泌が高いことも報告されている。以上から、2 型糖尿病において EAT の蓄積と Cys-C の上昇が相加相乗的に心血管リスクを増大する可能性があり、これらは早期の冠動脈疾患のマーカーとなる可能性が示唆され、有益な知見を得ることができた。学位に値する論文である。

### 試験・試問の結果の要旨

2 型糖尿病患者と冠動脈疾患の関係、心臓周囲脂肪組織 (EAT) の放射線医学的計測法、糖代謝に関連する因子や糖尿病合併症との関連、多変量解析を用いた統計学的手法などについて試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。また、作成された学位論文において、剽窃・盗作などの研究不正がないことを確認した。

### 参考論文

- 1) 2 型糖尿病患者における血流依存性血管拡張反応と高レプチン血症の関連 (中川 理友紀, 他 9 名と共著)  
岩手医誌 68 巻, 4 号 (2016)
- 2) Involvement of oxidative stress in atherosclerosis development in subjects with sarcopenic obesity (サルコペニア肥満患者におけるアテローム性動脈硬化と酸化ストレスの関係) (中野 理恵子, 他 10 名と共著)  
Obesity Science & Practice DOI:10.1002/osp4.97 (2017)