

受賞対象論文

Ichikawa K, Miyoshi T, Osawa K, Miki T, Toda H, Ejiri K, Yoshida M, Nakamura K, Morita H, Ito H: Incremental prognostic value of non-alcoholic fatty liver disease over coronary computed tomography angiography findings in patients with suspected coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol* (2022) 28, 2059-2066.

ハイライト

- ・安定狭心症患者において NAFLD は冠動脈疾患イベントの有意な危険因子である。
- ・冠動脈 CT の際に NAFLD 有無を同時評価することは、ハイリスク患者の同定に有用である。
- ・安定狭心症患者において、NAFLD を有する患者には、積極的予防治療が推奨される。

市川 啓之

Keishi Ichikawa



岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科学

Department of Cardiovascular Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

<プロフィール>

2012年3月 岡山大学医学部医学科卒業
 2012年4月 広島市立広島市民病院 初期研修医
 2014年4月 国立病院機構岩国医療センター 循環器内科
 2017年4月 岡山大学病院 循環器内科 医員
 現在に至る

研究の背景と経緯

急性冠症候群を含む冠動脈疾患イベントは、わが国の主要な死因の一つである。造影冠動脈 CT に関する撮影や解析の技術は、近年急速に進歩し、診断能や予後予測に関する多くのエビデンスが構築された¹⁾。冠動脈 CT は冠動脈有意狭窄だけでなく、非侵襲的にプラーク性状まで評価できることが大きな利点である²⁾。冠動脈 CT で認められる冠動脈有意狭窄や冠動脈ハイリスクプラークといった所見は、将来的な冠動脈疾患イベントの危険因子であると報告されている³⁾。しかしながら、これらの冠動脈 CT 所見の予後予測能は完全ではなく、その予測能のさらなる向上が求められる。冠動脈 CT による冠動脈疾患の予測・予防法が確立されれば、冠動脈疾患ハイリスク患者の同定および最適治療の早期導入が可能となり、冠動脈疾患の予防、患者の健康増進に大きく貢献できる。

過栄養等により、肝臓に脂肪組織が過剰蓄積する病態は非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) と呼ばれ、その患者数は世界的に増加の一途をたどっている⁴⁾。NAFLD は従来の冠

危険因子とは独立して、冠動脈疾患イベントの独立した危険因子となることが明らかとなっている^{5,6)}。そのため、NAFLD の評価は冠動脈疾患ハイリスク患者同定に有用である可能性がある。しかしながら、安定狭心症患者において、NAFLD 有無の評価は通常行われていない。そこで我々は、冠動脈 CT 時に腹部 CT を撮像することで、NAFLD 有無の同時評価を行う撮像プロトコルを開始した。本研究では、CT 撮像時の冠動脈 CT 所見 (冠動脈有意狭窄・冠動脈ハイリスクプラーク) と NAFLD の有無の情報を組み合わせることで、将来の冠動脈疾患イベントの予測能が向上するか、すなわちハイリスク患者の同定が可能かを検討した。

研究成果の内容

2011年から2016年までに、安定狭心症が疑われ岡山大学病院で冠動脈 CT を撮像した1,148例を対象とした。腹部単純 CT にて脂肪肝所見 (肝臓と CT 値の比が1未満) を認め、アルコール多飲歴や薬剤性肝障害、既知の肝疾患がない患者を NAFLD ありと定義した⁷⁾。

また冠動脈 CT 所見として、狭窄率70%以上を冠動脈有意狭窄、ハイリスクプラークは positive remodeling・微小石灰化・低 CT 値プラーク (CT 値 30HU 未満)らのプラーク特徴のうち2つ以上を有するプラークと定義した⁸⁾。対象患者1,148例のうち247例 (22%) が NAFLD を有し、冠動脈 CT で認める冠動脈有意狭窄、冠動脈ハイリスクプラークはそれぞれ231例 (20%)、216例 (19%) に認めた。冠動脈 CT 撮像後、中央値約4年の予後追跡を行い、心臓関連死、急性冠症候群、遠隔期 (CT 撮像後90日以降) 血行再建術と定義する冠動脈疾患イベント発症につき調査した。追跡期間中に冠動脈疾患イベント発症を40例 (NAFLD 患者 23例、非 NAFLD 患者 17例) 認めた。冠動脈疾患イベント発症群では、冠動脈疾患イベント非発症群と比較して、年齢が高く、高血圧・糖尿病といった冠危険因子を有する割合が高く、フラミンガムリスクスコアが高値であった。NAFLD 有病率は冠動脈疾患イベント発症群で有意に高く (58% vs. 20%, $p < 0.001$)、冠動脈 CT 所見 (有意狭窄、ハイリスクプラーク) を有する割合も冠動脈疾患イベント発症群で有意に高かった。COX 回帰分析の結果、NAFLD は冠動脈 CT 所見とフラミンガムリスクスコアで調整後も、冠動脈疾患イベントの有意な危険因子であった (Hazard Ratio 4.01, $p < 0.001$)。全患者を NAFLD 有無と冠動脈 CT 所見有無で患者を4群に分けて解析したところ、NAFLD と冠動脈 CT 所見いずれも有する患者は、他群と比較して高率に冠動脈疾患イベントを発症していた (Log-rank test $p < 0.001$)。さらに、フラミンガムリスクスコアと冠動脈 CT 所見に NAFLD を追加すると予後予測能の改善を認めた (C-statistic 0.74→0.81 $p = 0.026$, global chi-square 29.0→49.5 $p < 0.001$) (図1)。また、NAFLD の有病率が高く、冠動脈疾患ハイリスク集団とされるメタボリックシンドロームや糖尿病患者に限定した解析においても、冠動脈 CT 所見に NAFLD を追加すると予後予測能の改善を認めた。

研究成果の意義

患者数が世界的に増加の一途をたどっている NAFLD と動脈硬化の関連に早くから着目し、心臓 CT 撮像時に腹部 CT を撮像することで、NAFLD の同時評価を行った独創的な研究である。心臓 CT 時に冠動脈狭窄病変、冠動脈プラーク性状に加えて、

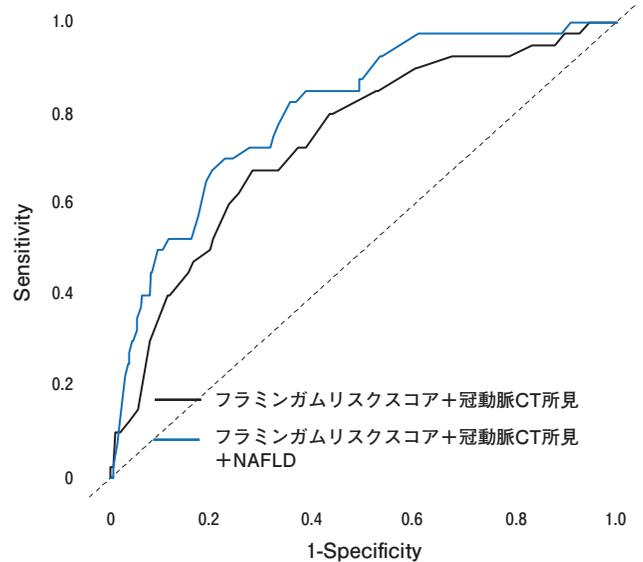


図1 NAFLD 追加による予後予測能の変化

NAFLD 有無まで同時に評価しているのは、世界的にも例をみず独自性が高いといえる。本研究の結果、冠動脈 CT 所見で重要視されてきた所見 (冠動脈狭窄病変、冠動脈ハイリスクプラーク) に、NAFLD の情報を加えることで、冠動脈疾患イベント発症の予測精度が改善することが明らかとなり、日常診療における NAFLD 評価の重要性を提唱した。本論文は、循環器領域だけでなく消化器分野など幅広い分野にインパクトを与え、今後の日常診療、特に予防医学における診療指針を大きく変える重要な知見となった。

今後の展開や展望

本研究では、安定狭心症患者において NAFLD は冠動脈疾患イベントの有意な危険因子であることを証明した。しかし、なぜ NAFLD が冠動脈疾患増加の危険因子になるかについては、十分に解明されていない。メタボリックシンドロームの基盤にある脂肪組織における「慢性炎症」は脂肪組織機能を障害し、遊離脂肪酸やアディポサイトカインを仲介とする臓器間ネットワークを介して、全身臓器に炎症が拡大すると考えられている。この炎症は、動脈硬化における基盤病態としても知られており、炎症は動脈硬化の発症、さらにはプラークの不安定化に深く関与する。近年、冠動脈周囲の炎症を冠動脈 CT により可視化・定量化できる新しい画像バイオマーカーである FAI (perivascular fat attenuation index) が開発された⁹⁾。今後はこの冠

動脈周囲炎症に着目し、冠動脈 CT を活用した NAFLD と冠動脈疾患の分子機構を解明する研究を行っていきたい。NAFLD と冠動脈疾患増加の関係を炎症の側面から証明できれば、NAFLD と冠動脈疾患についての新たな知見が得られる。

文 献

- 1) Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, et al.: Prognostic Value of Noninvasive Cardiovascular Testing in Patients With Stable Chest Pain: Insights From the PROMISE Trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* (2017) 135, 2320-2332.
- 2) Miyoshi T, Osawa K, Ichikawa K, Suruga K, Miki T, et al.: Emerging Role of Coronary Computed Tomography Angiography in Lipid-Lowering Therapy: a Bridge to Image-Guided Personalized Medicine. *Curr Cardiol Rep* (2019) 21, 72.
- 3) Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, et al.: Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* (2015) 66, 337-346.
- 4) Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, et al.: Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* (2018) 69, 896-904.
- 5) Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C: Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* (2016) 65, 589-600.
- 6) Ichikawa K, Miyoshi T, Osawa K, Miki T, Nakamura K, et al.: Prognostic Value of Coronary Computed Tomographic Angiography in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* (2020) 13, 1628-1630.
- 7) Zeb I, Li D, Nasir K, Katz R, Larijani VN, et al.: Computed tomography scans in the evaluation of fatty liver disease in a population based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Acad Radiol* (2012) 19, 811-818.
- 8) Cury RC, Abbara S, Achenbach S, Agatston A, Berman DS, et al.: CAD-RADS(TM) Coronary Artery Disease - Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr* (2016) 10, 269-281.
- 9) Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, Mancio J, Alashi A, et al.: Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet* (2018) 392, 929-939.

2022年4月22日受稿

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7351 FAX：086-235-7353

E-mail：pjvd2l9s@s.okayama-u.ac.jp