

きず、理解を一層困難にしている。しかも、IMHが進展して内膜亀裂をきたすという機序が真実であれば、この時点での偽腔閉塞型大動脈解離との鑑別はもはや不可能である。さらに、世界的に信頼性の高いと考えられているIRAD (The International Registry of Aortic Dissection)の解析においてすら、IMHを単に「偽腔造影が認められない、または内膜フラップのない状態」と単純に定義し、曖昧な判定のまま偽腔閉塞型解離の対側において議論している論文¹⁰⁾もあり、混乱を深めていると思われる。現実には、欧米諸国より報告されるIMHの非手術予後は、在院死亡率がtype Aで50%以上、type Bで20~75%ときわめて高く¹¹⁾¹²⁾、本邦からのtype A 10~30%、type B

3%程度^{13)~15)}に比べ相違は明白で、診断基準の相違がこの結果に表れていると考えるべきであろう。このように、欧米では大動脈解離を安易に判定されたIMHと古典的・偽腔閉塞型解離の2者に分類する傾向が強い。しかし、この広義のIMHには、厳密には偽腔閉塞型であるものや、十分に大きなULPを有するものも含まれている。その場合の予後は、古典的解離—偽腔閉塞型と近似した不良なものであることは容易に推察される。

まとめ：予後を予測し診断方針の材料とするという観点からは、IMHの診断基準は厳格であるべきで、画像診断上は内膜亀裂の有無は判定不能であっても、臨床的には「真腔と偽腔の交通

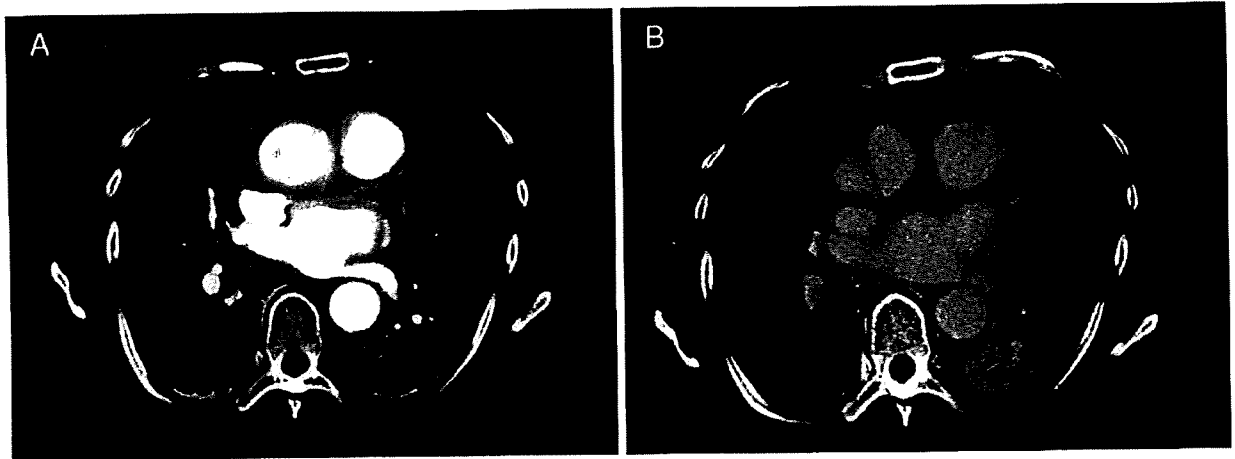


図3 A：発症当日。Type A IMHを呈し、偽腔への造影剤流入はまったく認めない。
B：第15病日。偽腔再開通で内膜亀裂が証明された。

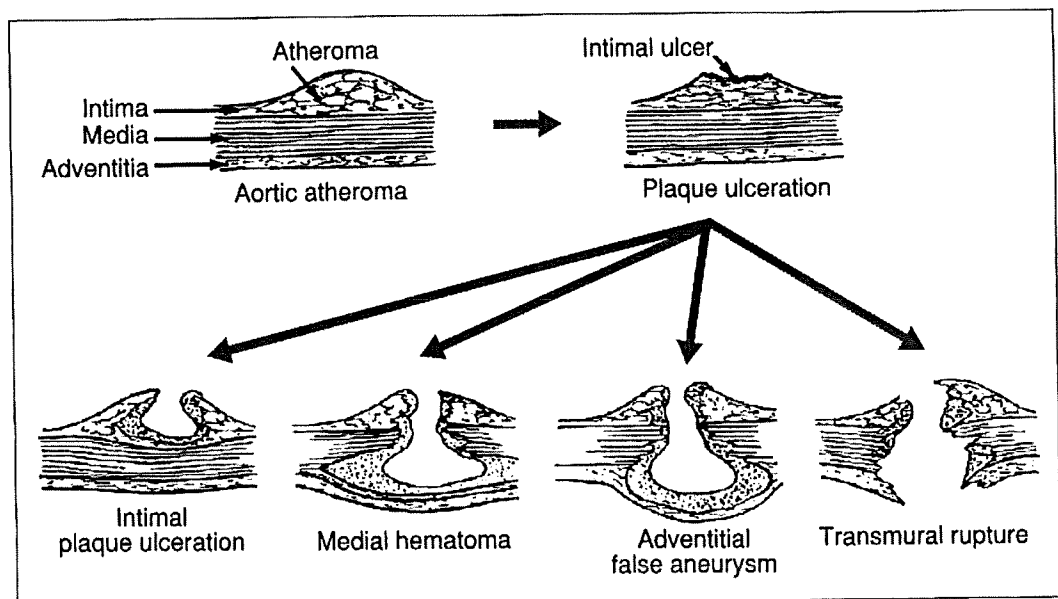


図4 PAUの進展形式(文献¹⁶⁾より改変)

がまったくないことが造影CT遅延相または経食道エコーで確認されたもの」とするのが妥当であると考えられる。この基準であれば、「IMHは一部のA型を除き非手術予後は良好である」ことになる。

PAU (penetrating atherosclerotic ulcer) ; 穿通性粥状硬化潰瘍

PAUの最初の記載はShennanによる (Dissecting aneurysms. Medical Research Council, Special Report Series no. 193, 1934. 現在閲覧不能) とされ、1986年Stansonらによる16例の報告¹⁶⁾により臨床的用語として定着した。Stansonによると、PAUとは「潰瘍形成をきたした動脈硬化病変において、潰瘍の深度が内弾性板を越え中膜に血腫を形成したもの」であり、画像診断上では「血腫の進展度は問わないが、大動脈壁の肥厚 (= 粥腫 + 血腫と考えられる) を伴わないものは除外」される。そして、古典的解離との鑑別点は「PAUの偽腔は大多数において血腫であり、造影される場合でも遠位下行大動脈の潰瘍病変から流入する」ことが、「古典的解離では線状の内弾性板が近位下行大動脈に存在し、開存偽腔へ造影剤が流入する」こととの相違点であると述べられている。つまり、ある程度の血腫進展を伴ったPAUは偽腔閉塞型解離に合併したいわゆるULPに非常



図5 潰瘍病変から嚢状に突出した限局解離

に類似している。ゆえに、Stanson自身もPAUの大動脈造影所見を‘adjacent intramural hematoma’と表現している。一方で、PAUには中膜層に血腫を形成することなく外膜下に仮性瘤を形成し、あるいはそのまま全層を貫通して破裂に至る危険性も指摘されている(図4)¹⁶⁾。自験例で、下行大動脈の潰瘍病変から嚢状に突出した限局解離をきたした症例のCT画像(図5)と、遠位弓部大動脈瘤に対する弓部置換症例で上行大動脈に併発していた初期PAUと考えられる潰瘍病変のCTおよび同一部位の術中写真(図6)を提示する。

すなわち、PAUは進行性の潰瘍性病変であり、大動脈解離の前段階として存在しているとも考

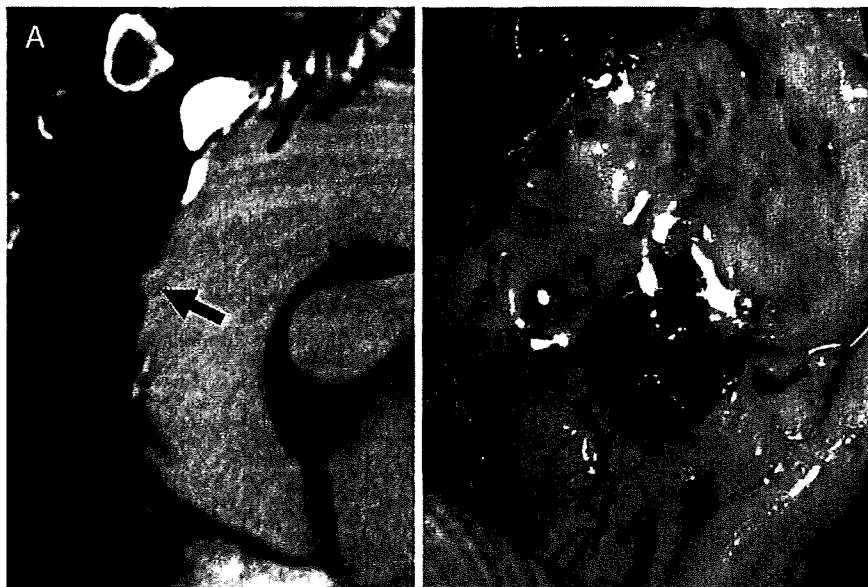


図6 初期PAUと考えられた症例

A: 上行大動脈の潰瘍状突出。B: 同部位の肉眼所見。中膜破壊がみえる。

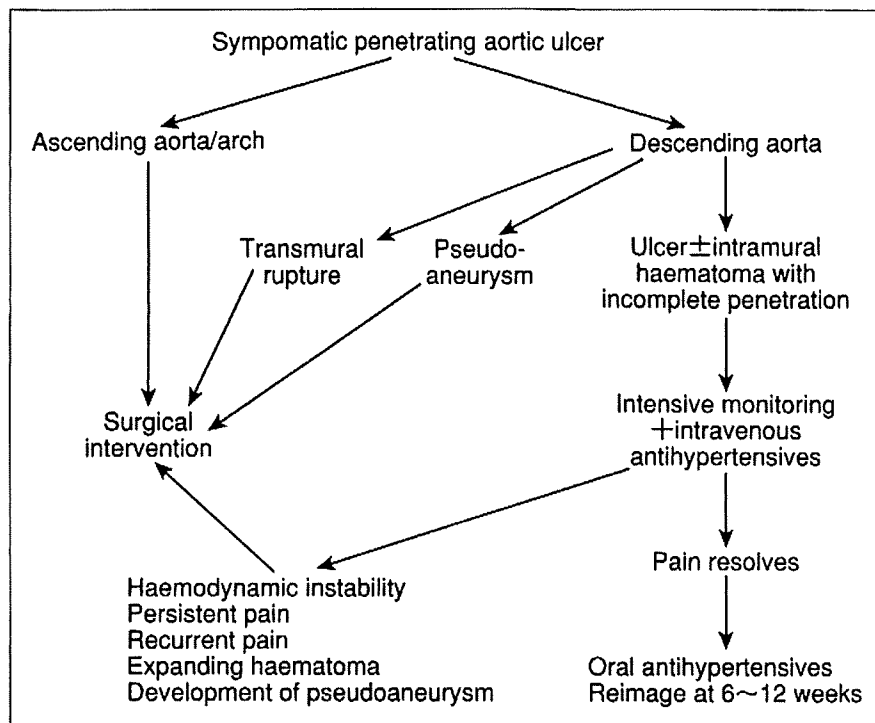


図7 有症状PAUの治療方針(文献²¹⁾より改変)

えられ、実際にYale大学のデータベースによると大動脈解離症例の7.6%に潰瘍病変が認められていて¹⁷⁾、予想以上の頻度でPAUが解離発症の原因となっていると推測される。古典的解離との予後比較に関しては、急速な拡大傾向を示し破裂に至る危険性が高いとする意見¹⁸⁾が多い一方で、予後は比較的良好で血腫が自然消失する症例もあるとの報告¹⁹⁾²⁰⁾もみられる。これら予後の相違も画像診断の精度と解釈による要素が強く、日本循環器学会ガイドライン⁷⁾でも指摘されているとおり、偽腔閉塞型解離におけるULPをイコールPAUと判定しているかのような論文もあり、診断基準の統一が望まれる。さらに、PAUから発生した解離がセカンドエントリー(次の内膜亀裂)を生じて偽腔閉存型になった場合に、動脈硬化所見の強い古典的大動脈解離といかにして判別するのか、判別する必要があるのか、との疑問もあり、現在未解答である。

現時点での治療方針としては、無症状であれば慢性解離・真性瘤に準じた取り扱い(径で破裂リスクを判定する)でよいと思われるが、有症状例では安定した血行動態下に降圧で症状が消失するものを除き手術適応と考えられている(図7)²¹⁾。つまり、通常偽腔閉塞型急性B型大動

脈解離に比し破裂に至る危険性が高いと判断すべきである。自験例でも下行28mmの正常径でありながら破裂に至ったPAUを経験しており(図8)、解離発症までの潰瘍形成が中膜外弾性板にも到達していたと推測している。なお、PAUは下行大動脈の限局病変であるためTEVAR(thoracic endovascular aneurysm repair;ステントグラフト内挿術)のよい適応となり成績も良好で²²⁾、その低侵襲性から今後はより積極的にインターベンションの対象となっていく可能性が高い。

まとめ：PAUの定義を鑑みれば、診断において高度粥状硬化所見は必須である。しかし、画像診断上高度と判定する基準は主観によるところが大きい。非解離症例の潰瘍病変の経過観察や、手術症例での病理所見との比較検討が、今後の課題である。予後に関しては不明確であるが、少なくとも有症状例では積極的に手術治療を考慮してよいと思われる。

おわりに

これまで述べたように、IMHとPAUの定義は混沌としており、個々の見解の相違は簡単には統一されえないと思われる。混乱の一因には、用語提唱時から現在に至る間に画像診断技術が

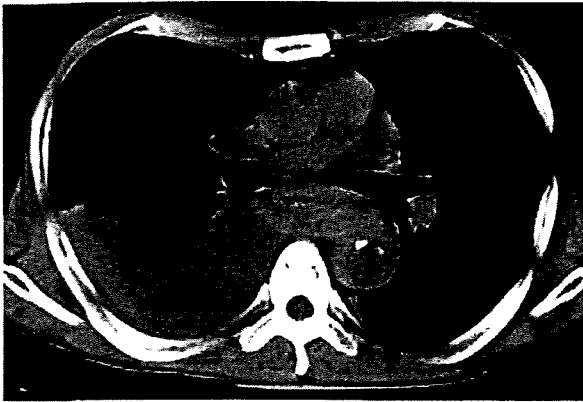


図8 正常径大動脈ながら破裂に至ったPAU
石灰化プラーク間の潰瘍病変から、壁内への血腫進展とともに縦隔～右胸腔への破裂をきたしている。

大きく進歩したことがあげられよう。時間的・空間的分解能に優れたMDCTの普及において本邦は最も進んでおり、撮像技術も高い。今後も精度の高い情報を発信することにより世界をリードして、コンセンサスを作っていかなければならない。それが、これら概念を生み出した本来の目的である「予後を予測し診断方針の材料とする」ことに貢献し、患者利益として社会に還元されることを期待する。

最後に、この非常に難解かつ不確定的な諸用語の関連・相関を、比較的簡略に表現していると見受けられる図(図9)²³⁾を示して、この稿を終える。

謝辞：本稿を執筆するにあたり、この混沌とした用語の解説は浅学菲才の筆者にはいささか荷が重いと躊躇するものがあつた。コンセンサスの得られていない内容を少しでも多くの読者に価値あるものとして受け取っていただくため、本邦でこの分野の造詣が最も深い一人である神戸市立医療センター中央市民病院循環器内科・加地修一郎先生にご校閲をお願いした。依頼をご快諾いただき、ここに深謝の念を述べる。

文 献

- 1) Vilacosta I, Roman JA. Acute aortic syndrome. Heart 2001 ; 85 : 365.
- 2) Macura KJ, Corl FM, Fishman EK, et al. Pathogenesis in acute aortic syndromes : aortic dissection, intramural hematoma, and penetrating atherosclerotic aortic ulcer. AJR Am J Roentgenol 2003 ; 181 :

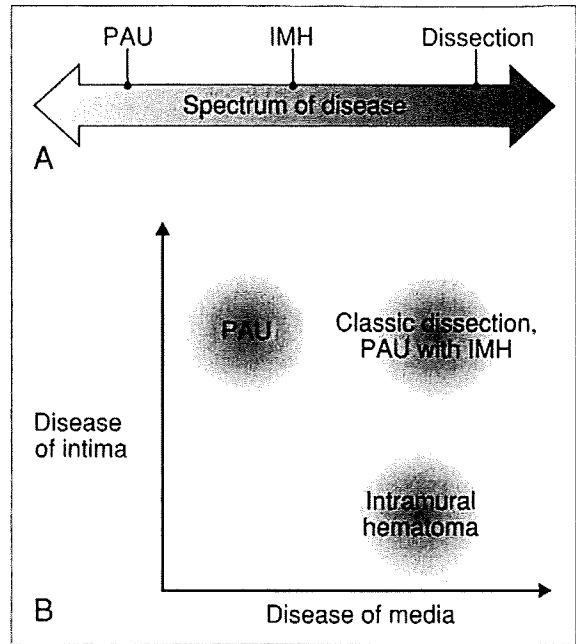


図9 大動脈解離とIMH, PAUとの関係
A：従来考えられてきた直線的概念, B：最近の二次元的相関関係の概念図 (文献²³⁾より改変)

309.

- 3) Ince H, Nienabar CA. Management of acute aortic syndromes. Rev Esp Cardiol 2007 ; 60 : 526.
- 4) Hirst AE Jr, Johns VJ Jr, Kime SW Jr. Dissecting aneurysm of the aorta : a review of 305 cases. Medicine (Baltimore) 1958 ; 37 : 217.
- 5) Slater EE, deSanctis RW. The clinical recognition of dissecting aortic aneurysm. Am J Med 1976 ; 60 : 625.
- 6) deSanctis RW, Doroghazi RM, Austen WG, et al. Aortic dissection. N Engl J Med 1987 ; 317 : 1060.
- 7) 日本循環器学会合同研究班. 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン(2006年改訂版). Circ J 2006 ; 70 Suppl IV : 1569.
- 8) O'garaPT, deSanctis RW. Acute aortic dissection and its variants : toward a common diagnostic and therapeutic approach. Circulation 1995 ; 92 : 1376.
- 9) Nienaber CA, Sievers HH. Intramural hematoma in acute aortic syndrome : more than one variant of dissection? Circulation 2002 ; 106 : 284.
- 10) Evangelista A, Mukherjee D, Metha RH, et al. Acute intramural hematoma of the aorta : a mystery in evolution. Circulation 2005 ; 111 : 1063.
- 11) Vilacosta I, San Roman JA, Ferreiros J, et al. Natu-

- ral history and morphology of aortic intramural hematoma : a novel variant of aortic dissection. *Am Heart J* 1997 ; 134 : 494.
- 12) von Kodolitsch Y, Csoz SK, Koschyk DH, et al. Intramural hematoma of the aorta : predictors of progression to dissection and rupture. *Circulation* 2003 ; 107 : 1158.
 - 13) Kaji S, Nishigami K, Akasaka T, et al. Prediction of progression or regression of type A aortic intramural hematoma by computed tomography. *Circulation* 1999 ; 100 Suppl II : II-281.
 - 14) Shimizu H, Yoshino H, Udagawa H, et al. Prognosis of aortic intramural hemorrhage compared with classic aortic dissection. *Am J Cardiol* 2000 ; 85 : 792.
 - 15) Nishigami K, Tsuchiya T, Shono H, et al. Disappearance of aortic intramural hematoma and its significance to prognosis. *Circulation* 2000 ; 102 Suppl III : III-243.
 - 16) Stanson AW, Kazmier FJ, Hollier LH, et al. Penetrating atherosclerotic ulcers of the thoracic aorta : natural history and clinicopathologic correlations. *Ann Vasc Surg* 1986 ; 1 : 15.
 - 17) Coady MA, Rizzo JA, Elefteriades JA. Pathologic variants of thoracic aortic dissections. Penetrating atherosclerotic ulcers and intramural hematomas. *Cardiol Clin* 1999 ; 17 : 637.
 - 18) Movsowitz HD, Lampert C, Jacobs LE, et al. Penetrating atherosclerotic aortic ulcers. *Am Heart J* 1994 ; 128 : 1210.
 - 19) Hussain S, Glover JL, Bree R, et al. Penetrating atherosclerotic ulcers of the thoracic aorta. *J Vasc Surg* 1989 ; 9 : 710.
 - 20) Absi TS, Sundt TM 3rd, Cammilo C, et al. Penetrating atherosclerotic ulcers of the descending thoracic aorta may be managed expectantly. *Vascular* 2004 ; 12 : 307.
 - 21) Troxler M, Mavor AID, Homer-Vanniasinkam S. Penetrating atherosclerotic ulcer of the aorta. *Br J Surg* 2001 ; 88 : 1169.
 - 22) Gottardi R, Zimpfer D, Funovics M, et al. Mid-term results after stent-graft placement due to penetrating atherosclerotic ulcers of the thoracic aorta. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 ; 33 : 1019.
 - 23) Sundt TM. Intramural hematoma and penetrating atherosclerotic ulcer of the aorta. *Ann Thorac Surg* 2007 ; 83 : S835.

* * *

大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン (2006年改訂版)

師田哲郎* 高本真一

要旨

改訂版ガイドラインのポイントは大きく三つある。

- ・第一は、従来の大動脈解離に加え新たに真性大動脈瘤に関する記載も含めたことである。CTの普及した高齢社会である本邦においては、今後ますます診断・治療機会の増加する真性瘤のガイドラインも必須と考えた。
- ・第二に、解離の「分類と病態」の項でIMHおよびPAUの定義が曖昧であることを指摘し、国際的なコンセンサスに向け問題提起した。治療方針の決定にも重大な因子となるため、今後もさらなる症例の蓄積と解析、さらには本邦からの国際的な情報発信に期待したい。
- ・第三には、血管内治療(主にステントグラフト治療)の普及を鑑みて、これを独立した項目として取り上げた。低侵襲性ゆえに今後の大動脈疾患治療の主体となってゆくと考えられるステントグラフト治療は、治療の適応さえも変えてゆく可能性を持っている。デバイスの改良は日進月歩であり、遠隔成績も改善されつつある。

はじめに

初版：大動脈解離診療ガイドラインが出版されたのは2000年であった。その後、大動脈疾患領域における診断、治療、基礎研究の進歩は著しく、疾患概念あるいは病態生理の解釈にも変化が生じてきていた。また、本邦はきわめてCT普及率が高く、高齢者人口の増加に伴い診断・治療奨励数も急速に伸びている。日本胸部外科学会調査による2006年の胸部大動脈瘤手術件数は9,000を超え、2000年当時の約6,000から1.5倍増である。この半数超が真性瘤に対するものであり、2006年改訂版¹⁾では腹部大動脈も含め真性瘤を取り上げることとなった。すなわち、改訂版ではあるが真

性瘤に関しては新規ガイドラインである。改訂のポイントは前述のごとく3点に集約される。

真性瘤

瘤の定義としては、「大動脈壁一部の全周、又は局所が拡張した状態。大動脈の直径が正常径の1.5倍(胸部で4.5 cm, 腹部で3 cm)を超えた場合に瘤と称する」であり、診断に関してはフローチャートが示された(図1, 2)。

また、胸部・胸腹部大動脈瘤における治療の適応(マルファン症候群、嚢状瘤を除く)は、表1の推奨度・エビデンスレベルが提示された。

*MOROTA Tetsuro, TAKAMOTO Shinichi 東京大学医学部附属病院心臓外科 [〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1]

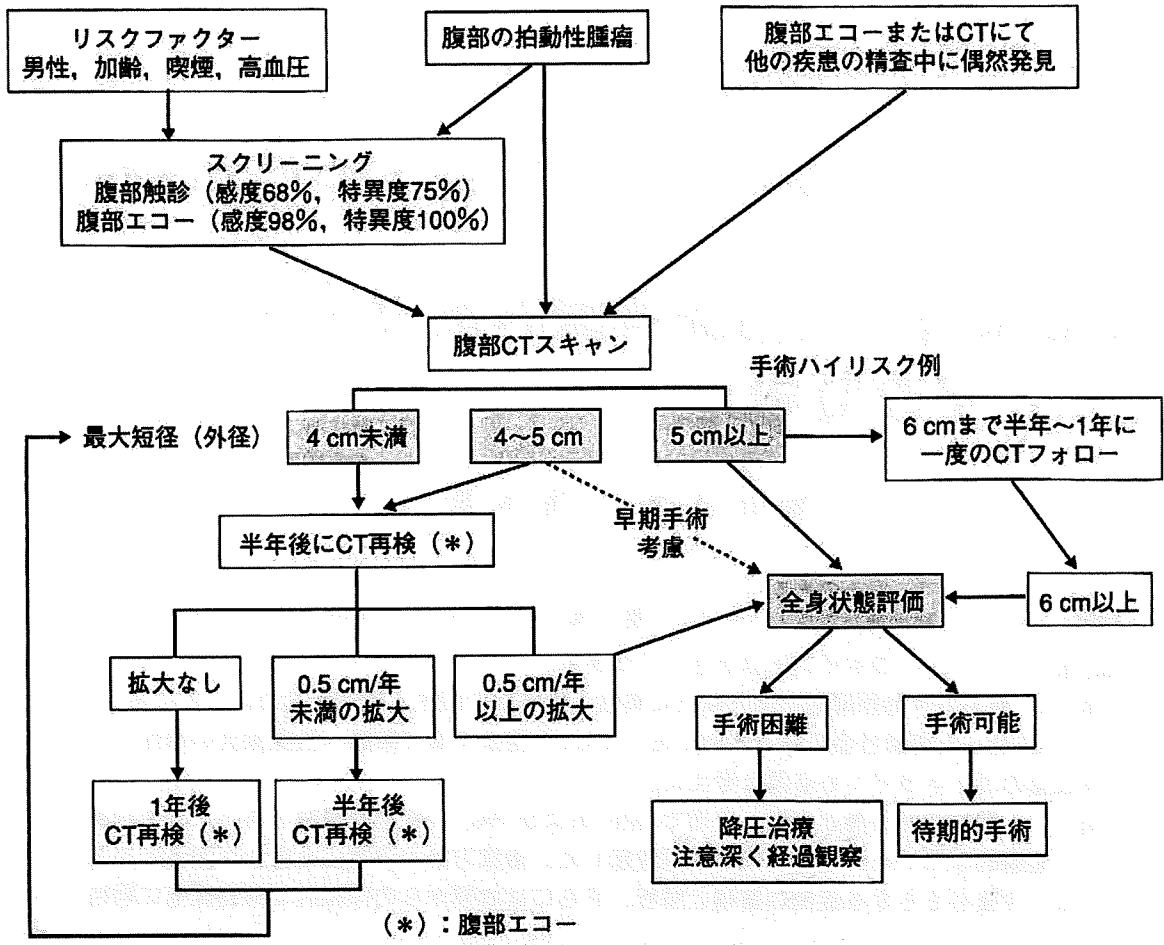


図1 腹部大動脈瘤の診断(慢性期)¹⁾

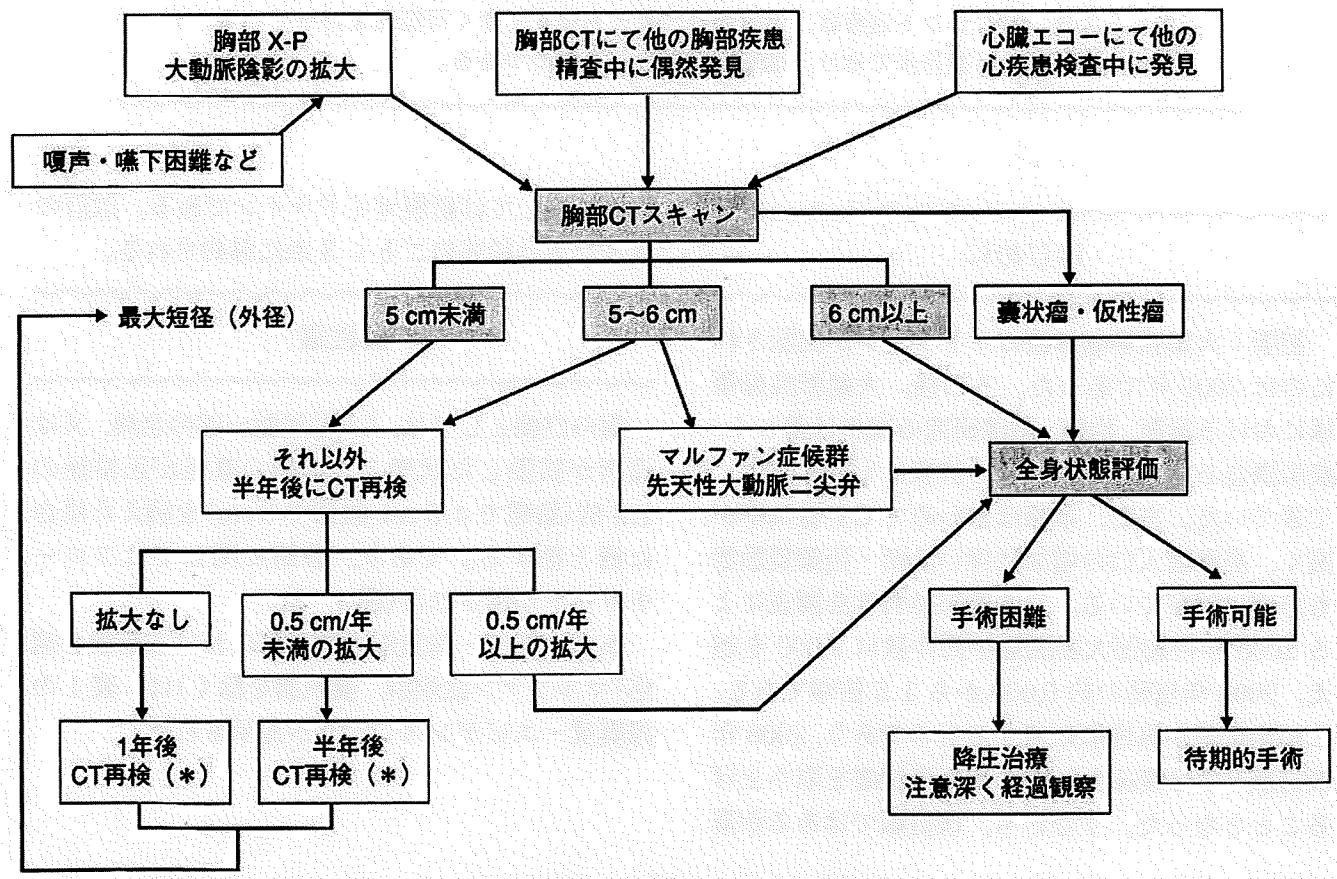


図2 胸部大動脈瘤の診断(慢性期)¹⁾

表1 胸部・胸腹部大動脈瘤における治療の適応 (マルファン症候群, 嚢状瘤を除く)¹⁾

Class I	
1.	最大短径 6 cm 以上に対する外科治療 (Level C)
Class II a	
1.	最大短径 5~6 cm で, 痛みのある胸部・胸腹部大動脈瘤に対する外科治療 (Level C)
2.	最大短径 5 cm 未満(症状なし, 慢性閉塞性肺疾患なし, マルファン症候群を除く)の胸部・胸腹部大動脈瘤に対する内科治療 (Level C)
Class II b	
1.	最大短径 5~6 cm で, 痛みのない胸部・胸腹部大動脈瘤に対する外科治療 (Level C)
2.	最大短径 5 cm 未満で, 痛みのある胸部・胸腹部大動脈瘤に対する外科治療 (Level C)
Class III	
1.	最大短径 5 cm 未満で, 痛みのない胸部・胸腹部大動脈瘤に対する外科治療 (Level C)

IMH (intramural hematoma) と PAU (penetrating atherosclerotic ulcer)

ガイドラインの表現によると, IMH とは「大動脈中膜が血腫により剥離しているが, 内膜亀裂がみられない病態」である。病理学的には, 「内膜亀裂のない大動脈解離」との明確な概念としてとらえることが可能であるが, 臨床的に, 特に画像診断では, 偽腔閉塞型大動脈解離との鑑別は困難である。欧米では IMH の頻度が本邦に比し異常に高く, かつその死亡率も断然高い。これは CT の解像度の相違および遅延相撮影の有無などから生じる, すなわち早期相での「偽腔非造影型」を IMH と診断してしまうためと解釈されるが, 治療方針に大きく関与する事項であるだけに, 今後は診断手段の細部にまで踏み込んだ診断基準が必要と思われる。

一方の PAU は「大動脈の粥状硬化病巣が潰瘍化して中膜以下にまで達すること」との原定義を踏襲しつつ, 大動脈解離への進展の可能性に関しては不明と述べられている。また, 偽腔閉塞型解離でみられる ULP (ulcer like projection) との混同も多数認められるとして, 今後の国際的コンセンサス確立に向け問題提起がなされている。

表2 大動脈解離に対するカテーテルインターベンション療法¹⁾

Class I	
1.	カテーテルインターベンション療法後慢性期の経過観察(画像診断を含む) (Level C)
2.	外科手術チームのバックアップ (Level C)
Class II a	
1.	大動脈解離により真腔が圧迫され虚血に陥った分枝血管に対するステント留置 (Level B) *急性期例では発症早期での治療が重要
2.	急性 B 大動脈解離真腔閉鎖例に対する発症早期でのカテーテル的開窓術 (Level B)
3.	外科手術適応を有する Stanford B 型慢性大動脈解離に対するステントグラフトによるエントリー閉鎖 (Level B)
4.	解離に伴う合併症を有する Stanford B 型急性大動脈解離に対するステントグラフトによるエントリー閉鎖 (Level B)
5.	逆行性解離による Stanford A 型急性大動脈解離に対するステントグラフトによるエントリー閉鎖 (Level B)
Class II b	
1.	Stanford B 型慢性大動脈解離の外科治療ハイリスク症例に対するステントグラフトによるエントリー閉鎖 (Level B)
2.	急性大動脈解離真腔狭窄部に対するステント留置 (Level C)
3.	将来の瘤化防止を目的とした Stanford B 型急性大動脈解離に対するステントグラフトによるエントリー閉鎖 (Level C)
Class III	
1.	解剖学的適応条件を満たさない例への使用 (Level B)
2.	分枝血管が明らかに static compression により虚血に陥っている Stanford B 型急性大動脈解離に対するステントグラフトによるエントリー閉鎖 (Level C)
3.	主要分枝が偽腔から灌流されている Stanford B 型慢性大動脈解離に対するステントグラフトによるエントリー閉鎖 (Level C)

*カテーテル的開窓術を同時または先行させて施行する場合は Class II b Level C

*以上はカテーテルインターベンション療法に習熟している施設であることが前提となる。

血管内治療(主にステントグラフト治療)

近年急速に普及しつつあるステントグラフト治療に関しては, 独立した項目として取り上げた。解離に対する適応に関しては, 適応, デバイス

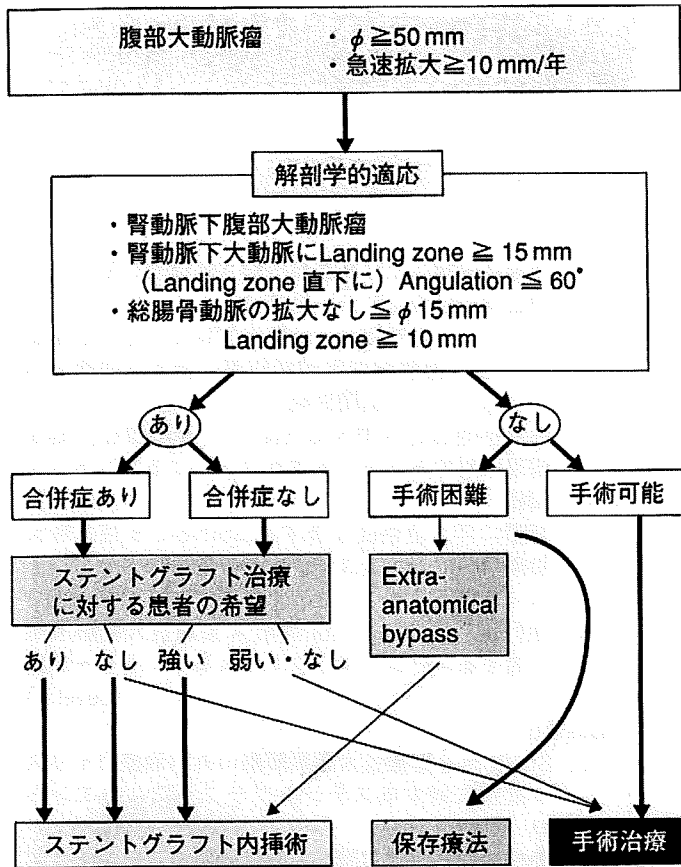


図3 腹部大動脈瘤・ステントグラフト治療に関する decision tree¹⁾

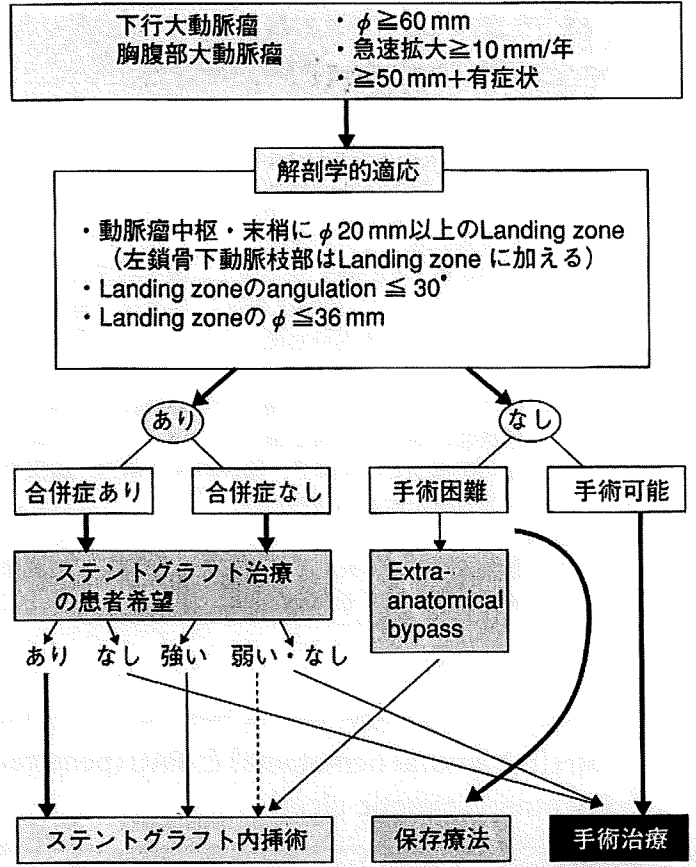


図4 胸部大動脈瘤・ステントグラフト治療に関する decision tree¹⁾

選択、留置手技などへのコンセンサスは得られていないとしつつ、推奨度・エビデンスレベルが提示された(表2)。

真性瘤に関しては、腹部・胸部のおののこに対し decision tree が掲載された(図3, 4)。

おわりに

今回、ガイドライン up to date ということで6年ぶりに改訂された大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドラインの改訂のポイントを述べた。しかし、改訂版が発刊されてからもすでに3年の時間が流れ、筆者の専門とする外科治療領域だけでも多

くの進展をみている²⁾。大動脈疾患は、内科・放射線科分野でも同様に日進月歩の変化があり、診断・治療のスタンダードすら変化しうる分野である。常に update し続けることにより、より良い医療を提供すべく心掛けたい。

文献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2004-2005 年合同研究班：大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン(2006年改訂版). Circ J 70(Suppl IV): 1569-1646, 2006
- 2) 師田哲郎, 高本眞一：大動脈解離の論点：大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン(2006年)を踏まえて. 脈管学 48: 37-42, 2008

感染性心臓・大動脈疾患の治療

5. 人工血管感染に対するホモグラフト置換

東京大学大学院医学系研究科心臓外科

師田 哲郎, 高本 眞一

キーワード 人工血管感染, ホモグラフト (HG), 敗血症, 縦隔炎, 大網被覆

I. 内容要旨

大動脈人工血管感染の発症頻度は必ずしも高くないが、ひとたび罹患するとその多くが致命的あるいは下肢切断など重篤な後遺症を生ずる、深刻な病態である。予防が重要であることは論を待たないが、治療法としてもさまざまな選択肢がある。人工血管感染治療の現況をレビューするとともに、現時点で最も救命率が高いと考えられている“ホモグラフトを用いた *in situ* 再建”の自験結果を報告する。結論としては、早期診断・早期治療および大網被覆の重要性が再認識された。

II. はじめに

感染性大動脈疾患においては、感染組織の切除とともに血行再建が必須となり、非解剖学的経路または解剖学的経路のいずれかを選択することになる。感染巣を回避する方法としての非解剖学的バイパスは、高率に生じるバイパス閉塞や遺残大動脈断端の破裂により、成績は不良である。一方で、解剖学的経路による *in situ* 再建は、特に人工血管感染の場合には通常周囲組織の感染も伴っており、感染巣に新たな人工物を留置するというジレンマを包含した治療となる。このため、従来の人工物に比し抗感染性が高いとされている凍結保存同種組織（ホモグラフト：HG）の使用が推奨される。当施設は組織バンク（東京大学組織バンク：UTTB）を有しているおり、本邦では例外的にHGの随時供給を受けられる恵まれた環境にあり、その使用経験に基づいてHG置換の現況を述べる。

III. 大動脈人工血管感染の現況

大動脈人工血管感染の発症頻度は1~3%とされ^{1)~3)}、その治療成績は極めて不良で、死亡率は25~88%、下肢切断率は5~25%と報告されている¹⁴⁾。原因は大多数が術中の汚染によるもので、ほか腸管からの bacterial translocation や、稀 (0.6~2.3%) には大動脈腸管瘻が原因となる¹⁵⁾。起炎菌としては *Staphylococcus aureus* が概ね半数を占め、*Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp., *Proteus*, *Salmonella*, *Klebsiella pneumonia* などと続く⁶⁾。晩期感染の多くは *S. epidermidis* に因り、スライム状のバイオフィルムを形成して人工血管に固着するとともに、これが貪食や抗菌剤へのバリアとして働く⁷⁾。

治療は1. 感染人工血管の除去 2. 感染・壊死組織の郭清 3. 血行再建 4. 抗菌剤 が基本とされるが、当然のことに予防と早期発見が重要である。血行再建法は、その経路と使用人工血管により様々な方法がある。経路として従来は非解剖学的バイパスが施行されてきたが、断端破綻などによる死亡率がかつては36~79%、最近でも4~23%と高く、またバイパス閉塞や再感染による下肢切断率も5~50%と高率である²⁰⁾。これに対し一期的 *in situ* 再建は死亡率0~22%と優れた成績が報告されている^{9)~11)}が、原則として局所の感染が軽度な症例に用いられていた¹⁰⁾。その後 Rifampicin 浸漬（しんせき）人工血管やHGなど素材の工夫が進み、局所再感染防止による成績向上が期待されている。

IN SITU REPLACEMENT WITH CRYOPRESERVED HOMOGRAFTS FOR INFECTED AORTIC PROSTHESES

Tetsuro Morota and Shinichi Takamoto

Department of Cardiothoracic Surgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

Rifampicin は MRSA をも含めた *Staphylococcus* 属に広い抗菌スペクトラムを示し、コラーゲンやゼラチンと架橋形成する性質を持つ¹²⁾。再感染率は 0.6~22% で良好である一方、非浸漬人工血管との有意差を得るには至らず、ごく軽度な感染であれば浸漬不要との意見もある¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。

HG の特長は次項に記す通りである。かつては唯一の大動脈代替素材であったが、退行変性による瘤化の危険性が指摘され、次第に使用頻度は減少していた。この 10 年来、グルタルアルデヒド処理臍帯静脈や凍結乾燥静脈が末梢血管再建素材として見直され、また viable tissue であることが抗感染性を有するとの期待から、感染性大動脈疾患に対して適用されるようになった。手術死亡率は 13~27%、懸念される HG 関連死亡率は 0~4% であるが、HG の拡張や壁在血栓形成など全 HG 関連合併症が 27% に生じたとも報告されている^{14)~17)}。取り扱いに経験の蓄積が必要であるとされ、対象に人工血管感染だけでなく感染性大動脈瘤も多く含まれてはいるが、死亡率として全体で 6% であったのが、ラーニングカーブを経た後では 2.6% まで低下した、との報告もある¹⁸⁾。

IV. 凍結保存大動脈ホモグラフトの特長

HG (現在では allograft と表されることが多い) は心停止ドナーより採取された組織で、凍結保存のプロセスを経ることにより抗原性が極めて少ない代替物である。細胞レベルで生きた状態で長期保存 (理論上は半永久的) が可能であり、かつ急性期拒絶反応はごく軽微であると考えられている。病原体汚染の危険性もスクリーニングと抗菌剤浸漬によりきわめて少ないと考えられる。最もよい適応は感染性疾患であり、心臓血管外科領域では自己組織とのコンプライアンスマッチングも良好であることも一因となり、高い抗感染性を示す。抗感染性の理由としてはほかに、抗菌剤中で保存されていること、また最近では indoleamine 2,3-deoxygenase (IDO) を介した抗菌作用も指摘されている¹⁹⁾。ただし問題点も幾つかあり、上述の如き遠隔期での瘤化、技術的熟練を要すること、そして何より入手の困難さが普及の支障となっている。

V. 当施設における経験²⁰⁾

症例と方法

症例は、1998 年 12 月より 2008 年 8 月までの約 10 年間に東京大学心臓外科で診療した大動脈人工血管感染 16 症例のうち、全身状態不良で耐術不能と判断された 2 例を除く 14 例で、全例が HG を使用した再置換術を受けた。これら 14 症例を、後ろ向きに診療録を元にレビューした。当科での術後縦隔炎・人工血管感染は 1 例のみで、末期肝障害のため非手術となっており、これ以外は全て他院からの紹介であった。

年齢は平均 59 (33~75) 歳、男性 8、女性 6。感染 (=置換) 部位は、基部 (弁付人工血管) 3、上行 4、弓部 4、下行 0、胸腹部 1、腹部 2 であった。早期感染 (術後 1 カ月以内発症) 5 症例の内訳は縦隔炎 4、下行結腸瘻 1、晚期 9 症例の内訳は縦隔炎再燃 4、基部置換後人工弁感染 2、食道瘻 2、十二指腸瘻 1 であった。

なお、同時期に当科で感染性大動脈瘤に対し HG を使用した症例数は大動脈食道瘻 3 を含む 8、感染性大動脈瘤と診断しつつも諸般の事情により HG を使用せずダクロン人工血管を用いた症例は 2 であった。また同時期の感染性大動脈疾患治療目的での他施設への HG シッピング数は 14 であった。

結果

在院死亡は 6 例、43% であった。吻合部破綻 2、敗血症ショック 2、HG 破綻 1、心不全 1 と、5/6 は感染制御不能が原因で、全例とも大網被覆非施行例であった。他症例は全て 6 週間の抗生剤静注治療を経て、明らかな合併症なく生存退院された。胸部大動脈置換症例は、引き続き生涯にわたる経口抗生剤内服を続行中である。中期遠隔期成績としては、1 例が術後 8 カ月で感染再燃により再 HG 置換を受けた後、感染制御不能・吻合部破綻により在院死亡となっている。従来の文献報告より高い死亡率は、胸部大動脈の比率が極めて高いことおよび他院からの反復置換症例 (最高 5 回目手術) が多いことによると思われる。

VI. 考 察

近年では人工血管置換症例数は増加の一途を辿り、それに伴って人工血管感染症例数も増加していると考えられる。また、起炎菌としても感染性大動脈瘤のサルモネラ菌や結核菌と異なり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) や多剤耐性緑膿菌 (MDRP) な

どの比率が飛躍的に増大してきていて、治療を一層困難なものとしている。根治のためには手術方法の工夫のみならず、早期診断や抗菌剤の使用法、栄養管理など集学的治療が不可欠であると考えられる。以下に、当科での大動脈人工血管感染の治療基本方針をまとめた。

* 診断

感染の診断は、人工血管置換術の既往と発熱、採血データでの炎症所見、最近の手術であれば創部の炎症所見などでまず感染疑いを持つことに始まる。疑いがあれば即、診断のための画像診断を施行する。画像診断手段は造影 CT が第一選択で、人工血管周囲の膿瘍形成や炎症・浮腫像から診断は比較的容易である。CT だけでは確証に至らない場合には、MRI や炎症シンチグラフィ (indium-111-labeled WBC scan または gallium-67 scan) も有用である。同時に血液培養、可能であれば CT ガイド下でのドレナージおよび細菌検査検体採取も施行すべきである。

* 初期治療と手術のタイミング

起炎菌の同定とともに、感受性のある抗菌剤を開始する。ブラインドで用いる場合には *Staphylococcus aureus* を念頭に置き、当施設においてはセファメジン+アミカシンを選択している。手術のタイミングとしては可及的速やか、を原則とするが、全身状態不良でかつ抗菌剤の効果が認められる場合には、待期的に手術を行う。臓器不全の進行に対しても別途配慮を要する。人工血管周囲に明らかな膿瘍形成がある場合には、一期的 *in situ* 再建での救命は見込めないので、吻合部リークのない限りまずはドレナージとイルリゲーションで感染巣の沈静化を図るべきである。VAC システム (陰圧吸引ドレナージ) も可能であれば併施する。もう一つ重要なのが栄養管理で、血糖値をコントロールしながら 30~50kcal/kg/day の高カロリーを投与する。

* 手術のポイント

術式は HG を用いた一期的 *in situ* 再建を基本方針としている。可能な限り大網被覆を併施する。弓部~遠位弓部は大網が届きにくい部位であるが、左開胸手術時でも左胃大網動脈有茎大網とすれば十分な長さが採取できることが多い。また皮膚創も感染の危険性が高く、少なくとも3日間はベンローズドレナージを留置している。なお食道瘻に関しては、瘻孔がいくら小さくとも食道切除を行っている。その理由は、食道は元来創傷治癒機転に乏しい臓器であるうえに、下行大動

脈からの食道枝が途絶しているため、一見縫合可能と見えても縫合不全をきたすからである。

* 術後管理のポイント

術後も可能であれば初期には VAC システムを併施し、ドレナージ排液の培養を密に行う。抗菌剤の使用期間は静注6週間の後に、安定した状態であれば経口抗生剤へ切り替える。胸部大動脈および腹部でも汚染人工血管の完全切除不能症例では、生涯継続を原則としている。通常のペニシリン系・セフェム系薬剤は超長期投与のエビデンスに欠けるため、起炎菌が MRSA であれば Linezolid (経口での bioavailability が 100% とされている) を、それ以外では Rifampicin やニューキノロン系あるいは抗真菌剤を用いる。

VII. おわりに

大動脈人工血管感染に対する HG 置換術の現況と成績を述べた。外科医としては術式の改善と工夫に話題が集中しがちであるが、やはり予防と早期診断に努めることが最大限に患者の利益に供することを常に念頭に置くべきと思われる。

なお、「凍結保存同種組織を用いた外科治療」は厚生労働省より 2005 年 12 月に先進医療として承認を受け、翌年 1 月より東京大学医学部附属病院で実施開始となった。ただし現時点では、「臨床使用施設と採取・保存施設の一致」という条項があり、 SHIPPING に際し制約となっているほか、混合診療として患者に約 80 万円の実費負担がかかってしまう。早期に保険収載が望まれる。

最後に、限られた資金と人手で UTTB の維持運営にあたられている本村昇氏と大坪絢子氏をはじめ、UTTBB 関連各位に謝意を表す。

文 献

- 1) Mussa FF, Hedayati N, Zhou W, et al.: Prevention and treatment of aortic graft infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 5: 305-315, 2007.
- 2) Perera GB, Fujitani RM, Kubaska SM: Aortic graft infection: update on management and treatment options. *Vasc Endovasc Surg*, 40: 1-10, 2006.
- 3) Swain TW 3rd, Calligaro KD, Dougherty MD: Management of infected aortic prosthetic grafts. *Vasc Endovasc Surg*, 38: 75-82, 2004.
- 4) Calligaro KD, Veith FJ, Yuan JG, et al.: Intra-abdominal aortic graft infection: complete or partial graft preservation in patients at very high risk. *J Vasc Surg*, 38: 1199-1205, 2003.
- 5) Brown PM Jr, Kim VB, Lalikos JF, et al.: Autologous superficial femoral vein for aortic reconstruction in infected grafts. *Ann Vasc Surg*, 13: 32-36,

- 1999.
- 6) Chambers ST: Diagnosis and management of staphylococcal infections of vascular grafts and stents. *Intern Med J*, 35 (Suppl. 2): S72—S78, 2005.
 - 7) Bandyk DF, Kinney EV, Riefsnyder TI, et al.: Treatment of bacteria-biofilm graft infection by *in situ* replacement in normal and immune-deficient states. *J Vasc Surg*, 18: 398—405, 1993.
 - 8) Seeger JM, Pretus HA, Welborn MB, et al.: Long-term outcome after treatment of aortic graft infection with staged extra-anatomic bypass and aortic graft removal. *J Vasc Surg*, 32: 451—459, discussion 460—461, 2000.
 - 9) Walker WE, Cooley DA, Duncan JM, et al.: The management of aortoduodenal fistula by *in situ* replacement of the infected abdominal aortic graft. *Ann Surg*, 205: 727—732, 1987.
 - 10) Jacobs MJ, Reul GJ, Gregoric I, et al.: *In-situ* replacement and extra-anatomic bypass for the treatment of infected abdominal aortic grafts. *Eur J Vasc Surg*, 5: 83—86, 1991.
 - 11) Speziale F, Rizzo L, Sbarigia E, et al.: Bacterial and clinical criteria relating to the outcome of patients undergoing *in situ* replacement of infected abdominal aortic grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 13: 127—133, 1997.
 - 12) Bandyk DF, Novotney ML, Johnson BL, et al.: Use of rifampicin-soaked gelatin-sealed polyester grafts for *in situ* treatment of primary aortic and vascular prosthetic infections. *J Surg Res*, 95: 44—49, 2001.
 - 13) Young RM, Cherry KJ Jr, Davis PM, et al.: The results of *in situ* prosthetic replacement for infected aortic grafts. *Am J Surg*, 178: 136—140, 1999.
 - 14) Kieffer E, Gomes D, Chiche L, et al.: Allograft replacement for infrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients. *J Vasc Surg*, 39: 1009—1017, 2004.
 - 15) Nevelsteen A, Feryn T, Lacroix H, et al.: Experience with cryopreserved arterial allografts in the treatment of prosthetic graft infection. *Cardiovasc Surg*, 6: 378—383, 1998.
 - 16) Verhelst R, Lacroix V, Vraux H, et al.: Use of cryopreserved arterial homografts for management of infected prosthetic grafts: a multicentric study. *Ann Vasc Surg*, 14: 602—607, 2000.
 - 17) Noel AA, Gloviczki P, Cherry KJ, et al.: Abdominal aortic reconstruction in infected fields: early results of the United States cryopreserved aortic allograft registry. *J Vasc Surg*, 35: 847—852, 2002.
 - 18) Vogt PR, Brunner-LaRocca HP, Lachat M, et al.: Technical details with the use of cryopreserved arterial allografts for aortic infection: influence on early and midterm mortality. *J Vasc Surg*, 35: 80—86, 2002.
 - 19) Saito A, Motomura N, Kakimi K, et al.: Vascular allografts are resistant to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* through indoleamine 2,3-dioxygenase in a murine model. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 136: 159—167, 2008.
 - 20) Morota T, Takamoto S, Kitamura T, et al.: Clinical experience with cryopreserved allografts for aortic infection. *J Jpn Coll Angiol*, 46: 817—822, 2006.

IN SITU REPLACEMENT WITH CRYOPRESERVED HOMOGRAFTS FOR INFECTED AORTIC PROSTHESES

Tetsuro Morota and Shinichi Takamoto

Department of Cardiothoracic Surgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

Although the incidence is rare, aortic prosthetic graft infection represents one of the most serious and challenging complications for cardiovascular surgeons. The basic strategy in the management of aortic graft infection consists of excision of the infected graft, debridement, reconstruction of the distal blood supply, and prolonged antibiotic therapy. As the most reliable procedure, *in situ* replacement with cryopreserved allografts has been used in our institution since 1998. The overall in-hospital mortality was 43%, higher than in other reports, because of a higher rate of thoracic cases and longer history before surgical intervention in previous reports. All but one survivor have been free from recurrent infection. *In situ* replacement with a cryopreserved allograft appears to be the best method, although an allograft is not an omnipotent material in patients with abscess formation. Preoperative drainage and irrigation, and allograft replacement with concomitant use of the omentum, would improve the outcome in the future.

Original Article

Impact of Changes in Waist Circumference and BMI over One-Year Period on Serum Lipid Data in Japanese Individuals

Nobukazu Ishizaka¹, Yuko Ishizaka², Ei-Ichi Toda², Kazuhiko Koike³, Ryoza Nagai¹, and Minoru Yamakado²

¹Department of Cardiovascular Medicine, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

²Center for Multiphasic Health Testing and Services, Mitsui Memorial Hospital, Tokyo, Japan

³Department of Gastroenterology, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

Aim: Loss or gain in obesity indexes, such as body mass index (BMI) and waist circumference (WC), may affect serum lipid parameters. We therefore analyzed the impact of changes in WC and BMI over a one-year period on serum levels of LDL cholesterol (LDL-C), HDL cholesterol (HDL-C), and triglycerides (TG).

Methods: We analyzed the data of 3,111 individuals who were not on lipid-lowering medication and who underwent general health screening two years running.

Results: The correlation between percent changes of WC (%dWC) and BMI (%dBMI) were both statistically significantly correlated with percent changes in LDL-C (%dLDL), HDL-C (%dHDL), and TG (%dTG) except that between %dWC and %dHDL in women. In multiple regression analysis, %dBMI, but not %dWC, was found to be an independent predictor of %dLDL, %dHDL, and %dTG. When %dBMI was excluded from the variables, %dWC was identified as an independent factor predicting %dLDL and %dTG; however, in individuals with %dBMI of ≥ 0 , %dWC was not found to be a predictor of percent changes in any lipid parameters tested in this model.

Conclusion: Percent changes in BMI were found to be an independent predictor of adverse changes in lipid parameters in both genders. Although percent changes in WC (%dWC) also tended to confer adverse changes in lipid parameters, this relationship did not remain statistically significant after controlling for %dBMI. It is suggested that changes in obesity parameters are an important goal to avoid adverse lipid changes, although there might be some gender differences.

J Atheroscler Thromb, 2009; 16:764-771.

Key words; Waist circumference, Body mass index, LDL-C, Health screening

Introduction

It is well known that obesity parameters, such as body weight, body mass index (BMI), and waist circumference (WC), may be related with values of serum lipid parameters, including low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), and triglycerides (TG) as well as other

established cardiovascular risk factors^{1, 2}. Although there are in general substantial correlations among various obesity parameters, some parameters may provide better prediction of insulin resistance than others^{3, 4}. On the other hand, fewer studies have analyzed the effect of changes in obesity parameters on changes in these lipid parameters in the general population⁵. To this end, the aim of the current study was to investigate the relationship between changes in obesity parameters over a one-year period and changes in lipid parameters over the same period in Japanese individuals.

Address for correspondence: Nobukazu Ishizaka, Department of Cardiovascular Medicine, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Hongo 7-3-1 Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

E-mail: nobuishizka-uky@umin.ac.jp

Received: April 11, 2009

Accepted for publication: May 12, 2009

Table 1a. Baseline Characteristics at the First Visit According to %dWC

Variables	%dWC quartiles				<i>p</i> for trend
	First (range: -21.2--3.4)	Second (range: -3.4--0.1)	Third (range: 0.0-3.2)	Fourth (range: 3.2-33.3)	
Women					
n	324	193	216	407	
Age, years	52.2±10.2	51.4±10.2	51.4±9.8	50.4±9.3	0.110
Height, cm	156±5	159±6	157±6	158±6	0.021
Weight, kg	51.3±7.5	53.2±8.6	53.7±8.5	52.2±6.9	0.002
WC, cm	78.9±8.5	77.9±9.4	76.8±8.5	73.5±7.9	<0.001
BMI, kg/m ²	21.0±2.9	21.6±3.3	21.7±3.2	21.0±2.7	0.003
Systolic blood pressure, mmHg	117±18	120±20	117±17	116±19	0.242
Diastolic blood pressure, mmHg	73±10	74±12	73±11	72±12	0.225
Pulse rate, bpm	64±8	64±8	64±9	63±9	0.614
LDL-cholesterol, mg/dL	129±32	130±33	129±33	123±32	0.036
HDL-cholesterol, mg/dL	70±14	68±15	68±14	69±15	0.582
triglyceride (interquartile range), mg/dL	75 (55.5-98.5)	75 (55-108)	77 (54-103)	69 (54-90)	0.040
Uric acid, mg/dL	4.6±1.0	4.5±1.0	4.6±0.9	4.4±0.9	0.156
Fasting glucose, mg/dL	89±15	92±18	92±22	90±17	0.188
Haemoglobin A1C, %	5.1±0.5	5.2±0.5	5.2±0.8	5.1±0.6	0.602
Anti-hypertensive medication, n (%)	17 (5.3)	11 (5.7)	6 (2.8)	14 (3.4)	0.306
Anti-diabetic medication, n (%)	1 (0.3)	0	1 (0.5)	4 (1.0)	0.400
Blood urea nitrogen, mg/dL	13.3±3.7	13.5±3.4	13.3±3.1	13.4±3.2	0.928
Serum creatinine, mg/dL	0.66±0.48	0.63±0.09	0.62±0.09	0.63±0.09	0.368
Current smoker, n (%)	35 (10.8)	14 (7.3)	11 (5.1)	44 (10.8)	0.056
Men					
n	453	571	574	373	
Age, years	54.3±10.2	53.2±10.0	53.5±10.5	51.8±10.1	0.008
Height, cm	170±6	169±6	169±6	169±5	0.919
Weight, kg	68.7±10.0	68.3±9.2	68.2±9.1	67.4±8.8	0.246
WC, cm	88.0±7.8	86.7±7.1	85.3±7.2	82.9±7.5	<0.001
BMI, kg/m ²	23.8±3.0	23.8±2.7	23.8±2.8	23.5±2.8	0.278
Systolic blood pressure, mmHg	129±20	128±20	126±18	122±16	<0.001
Diastolic blood pressure, mmHg	82±12	81±12	80±11	78±10	<0.001
Pulse rate, bpm	64±10	63±9	63±9	62±10	0.185
LDL-cholesterol, mg/dL	131±30	130±30	130±30	127±30	0.291
HDL-cholesterol, mg/dL	57±14	55±14	55±13	57±13	0.280
triglyceride (interquartile range), mg/dL	109 (76-154)	109 (79-157)	110 (77-160)	98 (73-143)	0.287
Uric acid, mg/dL	6.1±1.3	6.1±1.2	6.1±1.2	6.1±1.2	0.628
Fasting glucose, mg/dL	102±24	99±20	98±18	99±24	0.013
Haemoglobin A1C, %	5.5±0.8	5.4±0.8	5.3±0.7	5.4±0.9	0.022
Anti-hypertensive medication, n (%)	51 (11.3)	70 (12.6)	74 (12.9)	39 (10.5)	0.676
Anti-diabetic medication, n (%)	17 (3.8)	10 (1.8)	15 (2.6)	15 (4.0)	0.128
Blood urea nitrogen, mg/dL	14.7±4.2	14.6±3.5	14.3±3.2	14.3±3.0	0.144
Serum creatinine, mg/dL	0.87±0.52	0.85±0.13	0.86±0.13	0.84±0.11	0.429
Current smoker, n (%)	140 (30.9)	193 (33.8)	172 (30.0)	127 (34.0)	0.407

Methods

Study Population

The study was approved by the Ethics Commit-

tee of Mitsui Memorial Hospital. Between October 2005 and October 2006, 11,558 individuals underwent general health screening at our institute. Of these, 3,312 individuals (1,203 women, 2,109 men)

Table 1b. Baseline Characteristics at the First Visit According to %dBMI

Variables	%dBMI quartiles				<i>p</i> for trend
	First (range: -21.8--1.8)	Second (range: -1.8--0.2)	Third (range: -0.2-1.4)	Fourth (range: 1.4-15.6)	
Women					
n	267	263	290	320	
Age, years	51.9±10.1	52.7±9.9	51.2±9.2	49.6±9.9	0.001
Height, cm	156±5	156±6	158±6	158±6	0.005
Weight, kg	53.0±7.7	52.7±8.1	51.9±7.4	52.2±7.7	0.290
WC, cm	77.1±8.6	77.1±9.1	75.6±9.0	75.9±8.2	0.076
BMI, kg/m ²	21.6±3.0	21.5±3.1	20.8±2.8	21.1±3.0	0.002
Systolic blood pressure, mmHg	120±20	118±18	116±18	116±18	0.054
Diastolic blood pressure, mmHg	75±12	74±11	73±11	72±11	0.041
Pulse rate, bpm	64±9	64±8	63±9	64±9	0.171
LDL-cholesterol, mg/dL	132±37	132±30	125±29	121±31	<0.001
HDL-cholesterol, mg/dL	68±14	69±15	70±15	69±14	0.293
triglyceride (interquartile range), mg/dL	78 (58-104)	75 (56-105)	72 (53-100)	67 (51.5-91)	<0.001
Uric acid, mg/dL	4.5±1.0	4.5±0.9	4.6±0.9	4.5±1.0	0.470
Fasting glucose, mg/dL	90±17	93±27	89±13	89±12	0.038
Haemoglobin A1C, %	5.1±0.5	5.2±0.8	5.2±0.5	5.1±0.5	0.012
Anti-hypertensive medication, n (%)	11 (4.1)	13 (4.9)	12 (4.1)	12 (3.8)	0.913
Anti-diabetic medication, n (%)	0	3 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.7)	0.315
Blood urea nitrogen, mg/dL	13.5±3.0	13.3±3.3	13.7±3.9	13.1±3.1	0.181
Serum creatinine, mg/dL	0.62±0.09	0.62±0.10	0.68±0.51	0.62±0.09	0.022
Current smoker, n (%)	19 (7.1)	22 (8.4)	23 (7.9)	40 (12.5)	0.095
Men					
n	510	515	488	458	
Age, years	54.0±10.2	54.5±10.0	53.4±10.2	51.1±10.3	<0.001
Height, cm	169±6	169±6	170±6	170±6	0.190
Weight, kg	68.7±9.7	67.5±9.0	68.8±9.5	67.7±8.8	0.050
WC, cm	87.0±7.6	85.5±7.3	86.4±7.7	84.9±7.5	0.002
BMI, kg/m ²	23.9±2.8	23.6±2.9	23.9±2.8	23.5±2.7	0.020
Systolic blood pressure, mmHg	128±19	126±19	127±18	124±18	0.004
Diastolic blood pressure, mmHg	81±12	80±12	81±11	79±11	0.010
Pulse rate, bpm	63±9	63±9	64±9	62±9	0.231
LDL-cholesterol, mg/dL	132±31	130±29	129±29	127±31	0.026
HDL-cholesterol, mg/dL	55±13	56±14	56±13	56±14	0.774
triglyceride (interquartile range), mg/dL	111 (79-158)	107 (75-158)	110 (76-153)	102 (75-148)	0.253
Uric acid, mg/dL	6.2±1.3	6.0±1.2	6.0±1.1	6.1±1.2	0.312
Fasting glucose, mg/dL	100±21	101±23	99±18	98±23	0.088
Haemoglobin A1C, %	5.5±0.8	5.4±0.8	5.3±0.7	5.4±0.8	0.049
Anti-hypertensive medication, n (%)	67 (13.1)	70 (13.6)	42 (8.6)	55 (12.0)	0.065
Anti-diabetic medication, n (%)	16 (3.1)	14 (2.7)	11 (2.3)	16 (3.5)	0.692
Blood urea nitrogen, mg/dL	14.6±4.1	14.5±3.2	14.2±3.2	14.5±3.4	0.307
Serum creatinine, mg/dL	0.88±0.50	0.86±0.13	0.84±0.12	0.85±0.13	0.245
Current smoker, n (%)	162 (31.8)	163 (31.7)	151 (30.9)	156 (34.1)	0.758

underwent general health screening during this period (first visit) and again the following year (second visit). Among these 3,312 individuals, 3,111 (1,140 women, 1,971 men) who reported not taking anti-hyperlipid-

emic drugs at both visits were enrolled in the present study. The mean±standard deviation (SD) of the interval between the two visits of the individuals enrolled was 355±52 days. The percent difference in

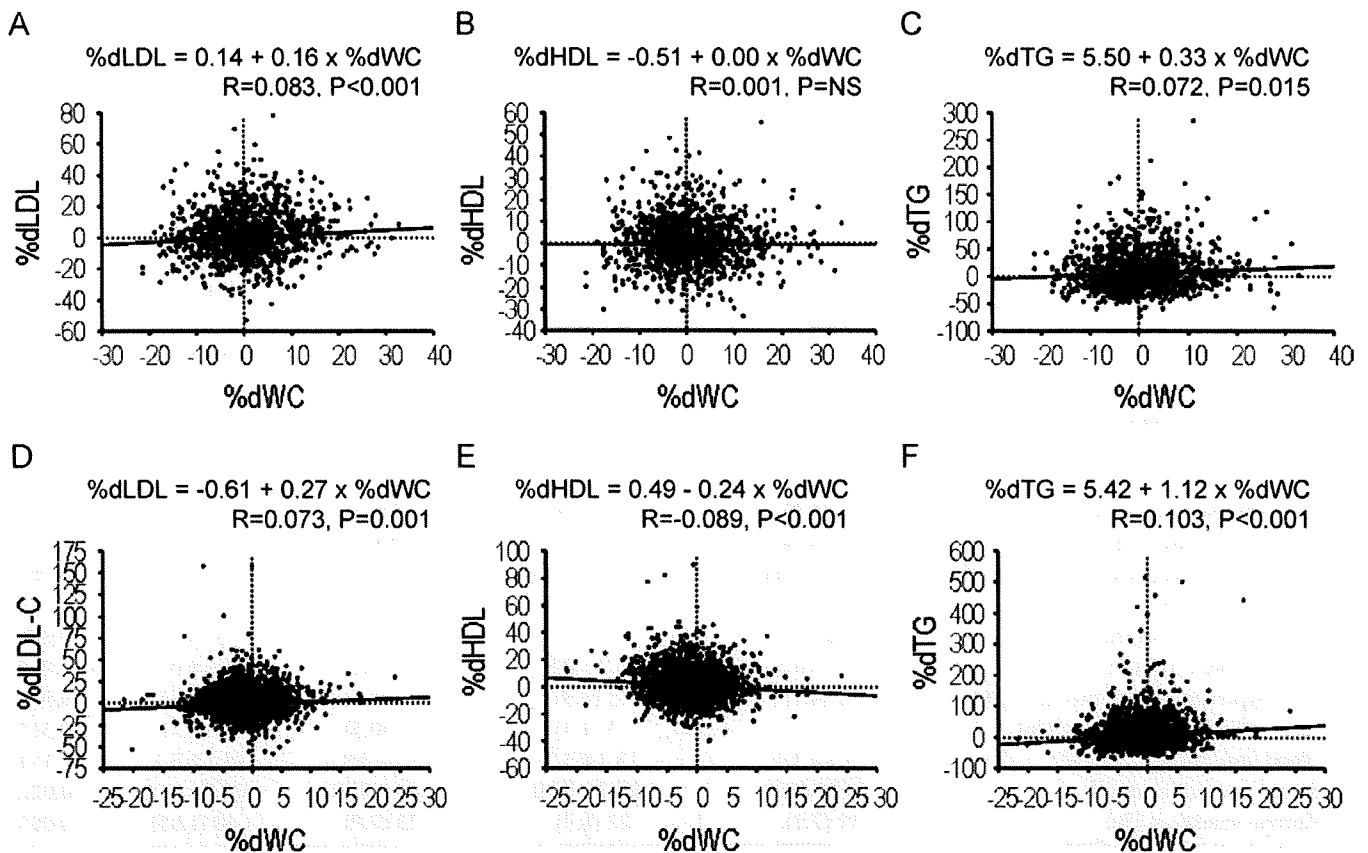


Fig. 1. Linear correlation between %dWC and %dLDL (A), %dHDL (B), and %dTG (C) in women and that between %dWC and %dLDL (D), %dHDL (E), and %dTG (F) in men.

the value of WC, BMI, serum levels of LDL-C, HDL-C, and TG between first and second visits was designated as %dWC, %dBMI, %dLDL, %dHDL, and %dTG respectively. All subjects were seen after an overnight fast. Height and weight were determined, and BMI was expressed as weight (in kilograms) divided by the square of the height (in meters). Waist circumference was measured at the umbilical level to the nearest 1 cm by trained physicians and technicians with the subject standing⁶.

Laboratory Analysis

Blood samples were taken from the subjects after an overnight fast. Serum levels of TC, HDL-C, and TG were determined enzymatically. Serum uric acid was measured by the uricase-peroxidase method and hemoglobin A1C was determined using the latex agglutination immunoassay. Blood pressure was measured after about 10 min of rest using an automated sphygmomanometer.

Statistical Analysis

Data are expressed as the mean \pm SD unless otherwise stated. Analyses of variance with trend analysis, linear regression analysis and stepwise multiple regression analysis were conducted as appropriate to assess the statistical significance of differences between groups using computer software, StatView ver. 5.0 (SAS Institute, NC) and Dr. SPSS II (SPSS Inc., Chicago, IL). A value of $p < 0.05$ was taken to be significant.

Results

Baseline Characteristics

The mean \pm SD age of the individuals enrolled was 51.3 ± 9.8 years in women and 53.3 ± 10.2 years in men at the first visit. The sex-nonspecific ranges (min/max) was $-21.2/-3.4$, $-3.4/-0.1$, $0.0/3.2$, and $3.2/33.3$ for each %dWC quartile, and $-21.8/-1.8$, $-1.8/-0.2$, $-0.2/1.4$, and $1.4/15.6$ for each %dBMI quartile. Baseline characteristics of the subjects according to %dWC quartile and %dBMI quartile are described in **Table 1a, 1b**. There was no statistically

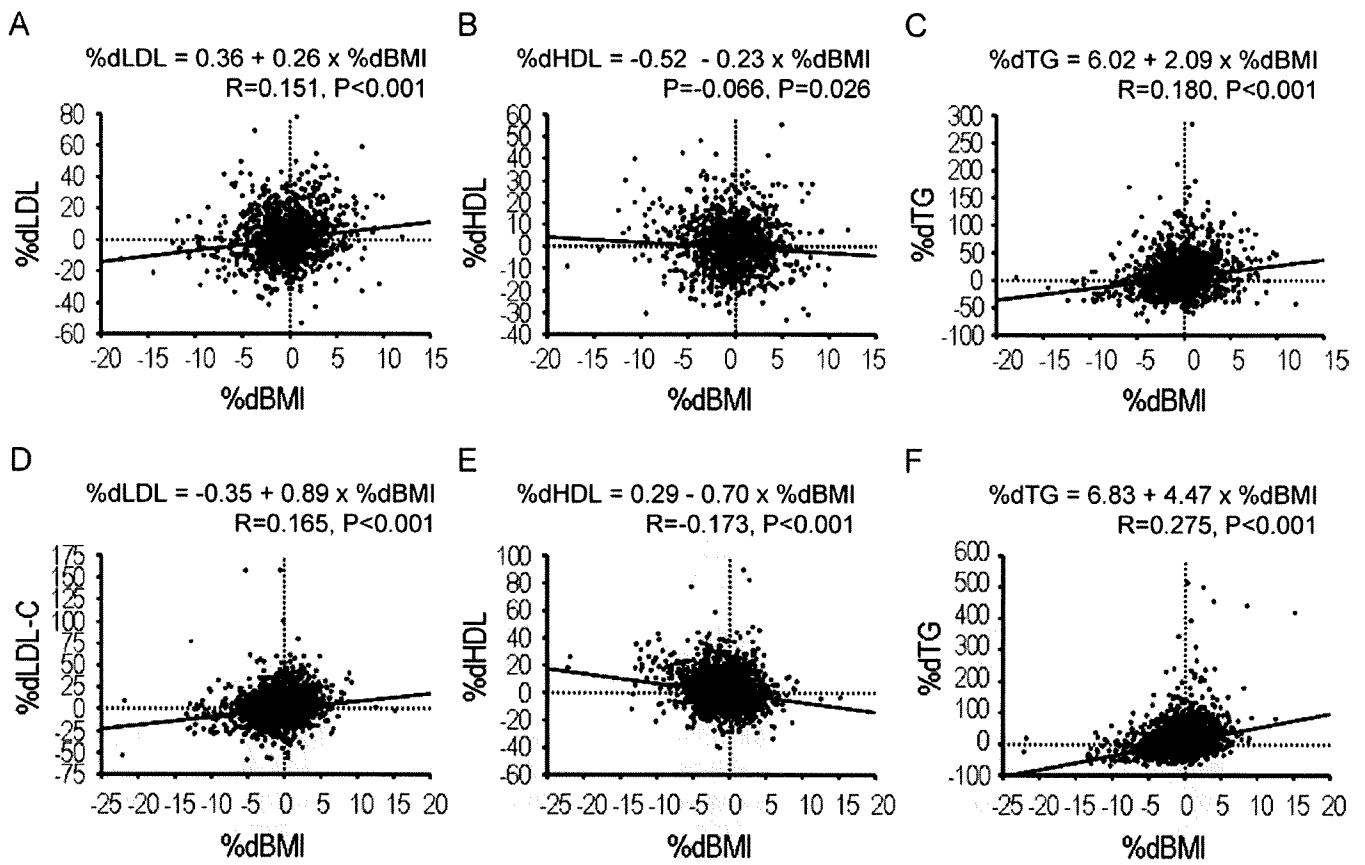


Fig. 2. Linear correlation between %dBMI and %dLDL (A), %dHDL (B), and %dTG (C) in women and that between %dBMI and %dLDL (D), %dHDL (E), and %dTG (F) in men.

significant trend in the rate of anti-hypertensive and anti-diabetic medications across four %dWC or %dBMI quartiles.

Association between Percent Changes in Obesity Parameters and Percent Changes in Lipid Parameters

Scatter plots of %dWC and percent changes in lipid parameters (Fig. 1) and %dBMI and percent changes in lipid parameters (Fig. 2) are shown. Except between %dWC and %dHDL in women, the correlation was found to be statistically significant between percent changes in obesity parameters and percent changes in lipid parameters; however, the coefficients of correlation were relatively small.

Table 2 describes the percent changes in lipid parameters by %dWC and %dBMI quartiles. In women, %dTG increased with increasing %dWC and with %dBMI. In men, %dLDL and %dTG increased and %dHDL decreased with increasing %dWC (Table 2a) and with %dBMI (Table 2b). Kappa coefficient between %dWC quartiles and %dBMI quartiles were found to be slight (women,

0.079, $p < 0.001$; men, 0.171, $p < 0.001$).

Stepwise Multiple Regression Analysis

The correlation coefficient between %dWC and %dBMI was 0.24 in women and 0.47 in men. The regression equation in each gender is as follows: %dBMI = $-0.181 + 0.096 \times \%d\text{WC}$ (women), %dBMI = $-0.287 + 0.319 \times \%d\text{WC}$ (men). We put both %dBMI and %dWC together with age into the statistical model of stepwise multiple regression analysis (Table 3, model 1) and it was found that %dBMI, but not %dWC, significantly predicts percent changes in all lipid parameters tested. When %dBMI was excluded from the independent variables, %dWC was identified as an independent factor predicting percent changes in lipid parameters, except for %dHDL in women (Table 3, model 2). In women or men with %dBMI of ≥ 0 (580 women, 890 men), %dWC was not found to be a predictor of percent changes in any lipid parameters tested (data not shown).

Table 2a. Percent changes in lipid parameters according to %dWC quartiles

Variables	%dWC quartiles				<i>p</i> for trend
	First (range: -21.2--3.4)	Second (range: -3.4--0.1)	Third (range: 0.0-3.2)	Fourth (range: 3.2-33.3)	
Women					
%dLDL	-1.24 ± 14.32	0.44 ± 14.68	0.39 ± 15.80	1.43 ± 15.31	0.127
%dHDL	-0.41 ± 10.97	-0.35 ± 11.93	-0.53 ± 11.02	-0.64 ± 10.90	0.989
%dTG	2.92 ± 35.05	1.49 ± 33.53	9.02 ± 40.49	8.60 ± 37.33	0.034
Men					
%dLDL	-0.26 ± 17.05	-0.36 ± 15.56	-0.31 ± 17.25	0.38 ± 14.93	0.040
%dHDL	2.15 ± 13.23	0.36 ± 11.83	0.08 ± 12.17	-0.21 ± 11.35	0.016
%dTG	-1.25 ± 39.56	5.17 ± 47.12	6.67 ± 53.51	9.66 ± 53.00	0.009

Table 2b. Percent changes in lipid parameters according to %dBMI quartiles

Variables	%dBMI quartiles				<i>p</i> for trend
	First (range: -21.8--1.8)	Second (range: -1.8--0.2)	Third (range: -0.2-1.4)	Fourth (range: 1.4-15.6)	
Women					
%dLDL	-1.48 ± 16.44	-1.26 ± 12.79	-0.06 ± 14.24	3.42 ± 15.81	<0.001
%dHDL	0.78 ± 12.40	-1.38 ± 10.75	-0.62 ± 9.46	-0.76 ± 11.59	0.147
%dTG	-2.31 ± 33.46	3.58 ± 33.84	6.59 ± 41.32	13.90 ± 35.91	<0.001
Men					
%dLDL	-4.34 ± 16.61	-0.96 ± 15.58	0.01 ± 15.69	2.80 ± 16.68	<0.001
%dHDL	2.94 ± 13.12	0.75 ± 11.37	-0.40 ± 10.50	-1.18 ± 13.29	<0.001
%dTG	-10.21 ± 33.76	1.90 ± 40.05	7.07 ± 48.69	23.13 ± 63.63	<0.001

Discussion

In the current study, both %dWC and %dBMI were positively associated with %dLDL and %dTG in both genders. In addition, %dWC and %dBMI were inversely associated with %dHDL in men, but not in women; however, the association between percent changes in these obesity parameters and percent changes in lipid parameters, when present, was weak. Similar results were obtained when either %dWC or %dBMI was used as a potent predictor of percent changes in lipid data; however the correlation between %dWC and %dBMI was found to be relatively weak, especially in women; the correlation coefficient was 0.47 in men and 0.24 in women. Stepwise multiple regression analysis showed that %dBMI, but not %dWC, was identified as an independent factor predicting % changes in lipid data tested. Notably, even when %dBMI was excluded from the variables, %dWC was not identified as a predictor of %dHDL in women.

Several previous studies showed an association between changes in obesity indexes and lipid parameter changes. For example, in a community-based sample of 3,325 young adults, a 10-year weight gain tended to confer adverse changes in levels of LDL-C, HDL-C, and TG⁷. Bonithon-Kopp *et al.* reported that changes in BMI and the waist to hip ratio (WHR) were positively associated with changes in TG⁸. Williams *et al.* reported that changes in BMI as well as WC had a greater probability of inducing hypercholesterolemia during 7 years of follow-up⁹. In middle-aged subjects free from known cardiovascular diseases and diabetes¹⁰, a gain or loss of WC over 9 years significantly affected serum lipid data and the incidence of metabolic syndrome¹¹.

On the other hand, only a few studies have investigated whether WC change was associated with changes in lipid parameters independent of BMI. Wing *et al.* analyzed whether changes in WHR led to improvements in serum lipid concentrations independent of weight change in subjects with no history of

Table 3. Stepwise multiple regression analysis between percent changes in lipid parameters and age, %dWC, and %dBMI

	Women				Men					
	β	95%CI		Standardized β	<i>p</i> value	β	95%CI		Standardized β	<i>p</i> value
Model 1										
Dependent variable, %dLDL										
%dBMI	0.72	0.44	0.99	0.15	<0.001	0.86	0.62	1.10	0.16	<0.001
age						-0.08	-0.15	-0.01	-0.05	0.019
Dependent variable, %dHDL										
%dBMI	-0.23	-0.43	-0.03	-0.07	0.026	-0.70	-0.88	-0.53	-0.17	<0.001
Dependent variable, %dTG										
%dBMI	2.08	1.42	2.75	0.18	<0.001	4.47	3.78	5.16	0.28	<0.001
Model 2										
Dependent variable, %dLDL										
%dWC	0.16	0.05	0.26	0.08	0.005	0.25	0.09	0.41	0.07	0.002
age						-0.11	-0.18	-0.04	-0.07	0.003
Dependent variable, %dHDL										
%dWC						-0.24	-0.36	-0.12	-0.09	<0.001
Dependent variable, %dTG										
%dWC	0.33	0.06	0.60	0.07	0.015	1.12	0.64	1.60	0.10	<0.001

Model 1. Independent variables include age, %dWC, and %dBMI. For model 2, independent variables included age and %dWC. Standardized β values are the estimates resulting from analysis performed on standardized variables.

heart disease or hypertension¹²). They found that changes in WHR were associated with changes in total cholesterol and triglycerides in men; however, statistical significance was lost after controlling for changes in BMI. On the other hand, after controlling for changes in WHR, changes in BMI remained to be associated with changes in total cholesterol and triglycerides in both genders. Of note, even before controlling for changes in BMI, WC change was not found to be associated with either total cholesterol or triglycerides in women. Wing *et al.* concluded that changes in WHR may not be independently related to changes in cardiovascular risk factors. Pascale *et al.* showed that in subjects participating in a year-long weight loss program, weight loss, but not reductions in WHR, was significantly related with improvements in fasting glucose, fasting insulin, and HbA1c, although the magnitude of WHR reduction was strongly related to the amount of weight lost especially in men¹³).

Similar to Wing *et al.*'s study, the current study indicated certain gender differences in the association between WC change and lipid parameter change, especially in the model not controlled for BMI. As HDL-C and TG are closely related to insulin sensitivity, and thus visceral fat mass, the closer relationship of %dBMI than %dWC with %dHDL and %dTG was rather unexpected. It is possible that WC mea-

surements may be less reliable than weight and height measurements, which reduced the predictive power of %dWC for lipid changes. The correlation between %dWC and %dBMI was relatively weak, especially in women. This finding may indicate that a loss (gain) of BMI did not necessarily result in a loss (gain) in WC over a one-year period, and that men appear to lose (or gain) weight in their abdominal area more readily than women, which was consistent with previous observations^{8, 12}). The finding that %dWC did not predict lipid changes independently of %dBMI may suggest that changes in BMI might be a more reliable goal to avoid adverse lipid changes than changes in WC.

It has recently been demonstrated that measuring both general and abdominal adiposity provides a better assessment of the risk of death¹⁴); therefore, we cannot lessen the importance of reducing WC and thus control visceral adiposity; in this sense, whether percent changes in abdominal fat demonstrated by computed tomography will have a greater impact on serum lipid data than %dWC should be examined in future studies¹⁵).

The current study has several potential limitations. First, individuals who, for unknown reasons, did not visit our institute in the second year were not enrolled in the current study, which may cause some bias. Second, we do not have sufficient information