

令和5年度分担研究成果報告書

1.冠動脈石灰化スコアからみた内臓肥満関連指標のカットオフ値の検討

研究分担者	三浦 克之	滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター教授
研究協力者	門田 文	滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター准教授
研究協力者	Tran Ngoc Hoang Phap	滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター客員助教
研究協力者	川島 恵美	滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター大学院生

研究要旨

滋賀県草津市の一般地域住民を対象とした SESSA (Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis : 滋賀潜在性動脈硬化症疫学研究) を用いて、内臓脂肪面積 (VFA 値) や WC と冠動脈石灰化スコア(CAC スコア)との関連や、CAC スコアからみた内臓肥満関連指標のカットオフ値について検討した。VFA 値および WC は特に高齢者において CAC スコアと正の関連を示した。また CAC 有所見の ROC 分析において、BMI やウエスト身長比 (WHtR) による判別能が優れており、今後の特定保健指導の対象者選定基準にはこれらの体格を考慮した身体計測指標による評価も有用である可能性がある。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームは、肥満に伴う代謝障害である。過去、肥満の評価指標として体格指標である Body Mass Index (BMI)が汎用されてきたが、中等度肥満においては BMI より内臓脂肪過剰がメタボリックシンドロームと関連する事が報告されてきた。よって、内臓脂肪はメタボリックシンドロームそして、その後の心血管疾患合併の重要な指標となるとされた。わが国では平成20年4月より、特定健康診査が開始となり、特定保健指導の基準値としてウエスト周囲径(Waist circumference; WC) 男性 85cm、女性 90cm を介入の基準としてきた。これは、代謝性障害を一つ以上合併する内臓脂肪面積 (Visceral Fat Area; VFA) $\geq 100\text{cm}^2$ に相当する値として採用された。特定健康診査および特定保健指導は心血管疾患発症の軽減を最終目的としている。そのため、VFA 値と心血管疾

患発症もしくは潜在性動脈硬化症についてのエビデンスが必要であるが、十分ではない。よって、今年度の研究目的は、VFA 値や WC と潜在性動脈硬化進展度、特に冠動脈石灰化(CAC: coronary artery calcium)スコアとの関連を明らかにし、CAC スコアからみた内臓肥満関連指標のカットオフ値について検討することとした。

B. 方法

1.対象者

SESSA (Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis : 滋賀潜在性動脈硬化症疫学研究) は、滋賀県草津市の一般地域住民を対象とした前向きコホート研究である。滋賀医科大学の施設審査委員会の承認を受け、すべての参加者より書面によるインフォームド・コンセントを取得した。本分担研究の分析対象者は、SESSA ベースライン調査時 (2006年5月

～2008年3月) 40～79歳の男性 1094人のうち、VFAまたは、皮下脂肪面積 (Subcutaneous Fat Area SFA)の値が欠損している者などを除外した、合計 984人である。

2. 調査項目

身長、体重、ウエスト周囲径 (WC) を測定し、BMI を算出した。ウエスト周囲径は、へその高さで計る腰回りを測定した。血圧は自動血圧計 (BP-8800 ; オムロンヘルスケア株式会社、東京、日本) を用い、5分間の安静後、座位で右腕を連続2回測定した平均値を用いた。自記式質問票を用いて、喫煙習慣、飲酒習慣、身体活動、内服の有無 (高血圧、脂質異常症、糖尿病)、病歴等の情報を得た。過去30日以内の喫煙状況により、過去喫煙者と現在喫煙者は、1日平均喫煙箱数に喫煙年数を乗じて喫煙歴 (パックイヤー) を算出した。アルコール摂取量は1週間の総摂取量 (g/週) を算出した。

空腹時採血を行い、ヘモグロビン A1c は、JDS 値で測定し NGSP 値に換算した。総コレステロールとトリグリセリドは酵素法を用いて測定し、高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロール (HDL-C) は直接法を用いて測定した。トリグリセライドが 400mg/dL 未満者では、Friedewald 式を用いて低比重リポ蛋白 (LDL) コレステロールを算出した。

CAC は、電子線コンピュータ断層撮影法 (EBCT) 、または、16チャンネルのマルチディテクターローコンピュータ断層撮影法 (MDCT) を用いて、大動脈基部から心臓までを 3mm スライスごとに撮影した。CAC スコアは Agatston 法を用いて評価した。VFA と SFA は腰椎 L4-L5 レベルの断層画像で計測した。

3. 分析方法

2群間の平均値の差はスチューデント t 検定で評価し、肥満指標と動脈硬化危険因子、CAC スコアとの相関は、Spearman 相関係数を算出

した。全年齢、年齢層別 (65歳以上、65歳未満) に、VFA と SFA および WC を 8 カテゴリーに分類し、CAC スコア >0、>100 の有所見率を求めた。また、CAC スコア >0、>100 それぞれについて、BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ 、WC $\geq 85\text{cm}$ 、VFA $\geq 100\text{cm}$ 群の多変量調整有所見率比をポワソン回帰にて4つのモデルを作成して算出した (モデル1: 年齢、モデル2: モデル1+喫煙、飲酒習慣、モデル3: モデル2+収縮期血圧、HbA1c、LDL コレステロール、中性脂肪、モデル4: モデル3: +投薬状況 (糖尿病、高血圧、高脂血症))。さらに、各種肥満指標について年齢調整された ROC (受信者動作特性) 曲線と CAC スコア (>0, ≥ 100) の AUC (ROC 曲線下面積)、そして、最適カットオフ値を算出した。すべての統計分析は、Stata バージョン 14.2 (StataCorp、米国テキサス州カレッジステーション) を使用した。統計的有意性は、両側 P 値 <0.05 によって定義した。

C. 研究結果

1. 研究対象者特性

研究対象者特性を Table 1 に示す。全体の平均 (標準偏差) 年齢は 63.6 (9.9) 歳であった。肥満指標の平均 (標準偏差) は、ウエスト周囲径 85.2 (8.0)cm、VFA 117.0 (53.2) cm^2 SFA 121(53.1) cm^2 であった。65歳未満は、65歳以上より BMI が高値であったが、WC や VFA、SFA に統計的に有意な差は認めなかった。

65歳未満は総コレステロール、中性脂肪、拡張期血圧が高く、アルコール摂取量が多かった。収縮期血圧および HbA1c は、65歳以上が高かった。平均 CAC スコアは 65歳以上が高く、CAC >0, CAC >100, CAC >400 の割合も高かった。

2. 肥満指標の分布

VFA と SFA は正規分布し、本研究の対象者は VFA $\geq 100\text{cm}^2$ 、SFA $\geq 100\text{cm}^2$ が多い集団で

あった (Figure1)。Figure 2 に 4 つの肥満指標の散布図を示す。WC、BM、VFA、SFA は互いに相関する集団であることを確認した

(Figure 2)。

3. 肥満指標と動脈硬化危険因子、CAC スコアとの関係

VFA、SFA、BMI、WC と動脈硬化危険因子、CAC スコアとの相関性の結果を Table 2 に示す。いずれの肥満指標もメタボリックシンドロームの代謝障害因子である血圧、脂質代謝、糖代謝の項目と正の相関を認めた。パッキイヤー、飲酒量は肥満指標と統計的に明らか相関関係を認めなかった。

CAC スコアは、SFA 以外の肥満指標と弱い相関を認めた。CAC スコアと VFA、SFA との散布図を作成し、VFA 100 cm²、WC 85 cmの基準値と CAC スコアの分布を確認したが、基準値を境に CAC スコア高値が増加する傾向はなかった (Figure 3)。

4. 肥満指標と CAC>0, CAC>100 有所見率

VFA および SFA は 25cm²刻み、WC は 5cm 刻みの 8 群に分類し、各群の CAC>0, CAC>100 有所見率を、全年齢、また、年齢層別化して算出した (Figure 4-6)。結果、VFA 100-125cm² 群の有所見率は CAC>0 55.7%, CAC>100 17.3% で、65 歳以上では VFA 値が高い群ほど有所見率は高い傾向が伺われたが、65 歳未満では明らかな傾向を認めなかった。SFA についても同様の結果であった。WC 85-90cm 群の有所見率は CAC>0 61.5%, CAC>100 20.9% で、WC 値が高い群ほど CAC>0 有所見率は高い傾向を認めた。

5. CAC スコアに対する内臓肥満関連指標の多変量調整有所見率比

CAC>0 の場合は、BMI \geq 25、WC \geq 85cm の指標において全てのモデルで統計的に有意なリスク上昇を認めた。一方で VFA \geq 100 cm² では統計的な優位性を認めなかった。CAC>100 の場

合は、BMI \geq 25 のみで統計的に有意なリスク上昇を認めたが、WC \geq 85cm、

VFA \geq 100 cm² では認めなかった。(Table3)

6. CAC スコアに対する内臓肥満関連指標の ROC 曲線と AUC

CAC>0 の場合、身体計測指標 (BMI、WC、WHR (waist-hip ratio、ウエストヒップ比)、WHtR (Waist-height ratio、ウエスト身長比)) に関しては AUC は 0.6 台となるも、CT を利用した指標 (VFA、SFA、VFA/SFA、VFA/(VFA+SFA)) に関しては 0.5 台であった (Table4)。CAC>100 の場合、いずれの指標も AUC は 0.5 台となり、CAC>0 と同様に身体計測指標の方が CT を利用した指標より大きくなった。ROC 曲線の結果では BMI、WHtR、WC の順に良い精度であった。また BMI23.2-24.4、WC84.7-88.1、VFA111.4-126.8 がカットオフ値としては望ましいと考えられた。

D. 考察

本研究において、65 歳以上男性では、VFA 値が高い群ほど CAC 有所見率が高い傾向を示したことから、65 歳以上に対しては VFA 値により将来の心血管病のハイリスク者である潜在性動脈硬化症を伴う集団の検出が可能であると考える。一方で、65 歳未満については、明らかな傾向を認めなかった。これは高齢者に比較して、また、欧米等に比較して冠動脈石灰化の進行が緩やかであるため、傾向性を検出できなかった可能性が高い。一方、WC は、65 歳以上、65 歳未満のいずれの年齢層でも WC が高い群ほど CAC 有所見率が高い傾向を示した。VFA および SFA いずれも CAC スコアと正の関連を示しており、WC は、同部位の VFA と SFA の両者を反映した指標であるため、このような結果が得られたと考える。

また、BMI \geq 25、WC \geq 85cm は冠動脈石灰化との関連を認めたが、VFA \geq 100cm² との関連

は認めなかった。AUCの結果では、CTで評価した腹部脂肪面積指標より身体計測指標の方がCACを検出する傾向にあった。よってこれらの結果を踏まえると、現在の特定保健指導の介入基準にWCを用いているが、BMI、ウエスト身長比等の体格の大きさを考慮した身体計測指標による評価も有用ではないかと考えられた。

今後の検討では、CAC以外にも脈波伝搬速度や頸動脈の動脈硬化所見等、他の潜在性動脈硬化指標を用いた検討等も必要であろう。

E. 結論

日本人の一般男性集団において、内臓脂肪面積（VFA値）およびウエスト周囲径（WC）は特に高齢者において冠動脈石灰化（CAC）スコアと正の関連を示した。しかし、CAC有所見のROC分析において、BMIやウエスト身長比（WHtR）による判別能が優れており、今後の特定保健指導の対象者選定基準にはこれらの体格を考慮した身体計測指標による評価も有用である可能性がある。

Table 1. 対象者特性（男性参加者 984 名）

	Total	Age<65	Age≥65	p-value
Age, years	63.6 (9.9)	55.9 (7.2)	71.7 (4.3)	<0.001*
BMI, kg/m ²	23.5 (3.0)	23.8 (3.0)	23.2 (2.9)	0.002*
Waist circumference, cm	85.2 (8.0)	85.6 (7.8)	84.9 (8.2)	0.174
Visceral Fat Area, cm ²	117.0 (53.2)	118.1 (53.2)	115.9 (53.2)	0.498
Subcutaneous Fat Area, cm ²	121.1 (53.1)	123.3 (53.6)	118.8 (52.6)	0.176
Total cholesterol, mg/dL	208.8 (33.4)	211.6 (33.9)	205.9 (32.6)	0.006*
Triglyceride, mg/dL	126.7 (80.5)	136.4 (94.5)	116.5 (61.1)	<0.001*
HDL cholesterol, mg/dL	58.8 (16.9)	59.1 (17.0)	58.4 (16.8)	0.476
Systolic blood pressure, mmHg	136.4 (19.0)	132.6 (18.3)	140.3 (18.9)	<0.001*
Diastolic blood pressure, mmHg	79.8 (10.9)	80.8 (11.3)	78.8 (10.4)	<0.01*
Fasting plasma glucose, mg/dL	102.5 (21.1)	101.4 (20.8)	103.5 (21.4)	0.114
HbA1c (NGSP), %	6.0 (0.8)	5.9 (0.7)	6.1 (0.9)	<0.001*
Smoking, pack/year	27.9 (24.9)	27.01 (24.2)	28.9 (25.6)	0.231
Ethanol, g/day	30.7 (27.8)	34.4 (31.5)	26.4 (22.0)	<0.001*
CAC score	74.9 (151.6)	46.5 (125.1)	106.1 (170.9)	<0.001*
CAC score (median)	5.1	1.0	26.9	<0.001*
CAC score (%)				
=0	37.3	48.0	25.5	<0.001*
>0-100	42.3	40.3	44.5	
>100-400	14.8	8.0	22.3	
>400	5.6	3.7	7.67	

(*) significant difference with p-value <0.05

Data was shown as mean (SD) or %.

Table 2. 肥満指標（内臓脂肪面積(VFA)、皮下脂肪面積(SFA)、BMI、ウエスト周囲径(WC)）と動脈硬化危険因子および CAC スコアの相関係数

	VFA	SFA	BMI	WC
Age	0.022	-0.062	-0.091*	-0.016
Smoking (Pack-year)	0.049	-0.032	-0.011	0.051
Ethanol consumption (g/day)	0.073	-0.068	-0.027	0.015
Systolic blood pressure, mmHg	0.181*	0.094	0.160*	0.160*
Diastolic blood pressure, mmHg	0.195*	0.158*	0.217*	0.200*
Total cholesterol, mg/dL	0.088*	0.098*	0.109*	0.061
HDL cholesterol, mg/dL	-0.389*	-0.368*	-0.414*	-0.413*
Fasting plasma glucose, mg/dL	0.239*	0.164*	0.193*	0.181*
HbA1c (NGSP), %	0.247*	0.191*	0.213*	0.214*
Triglyceride, mg/dL	0.390*	0.336*	0.354*	0.352*
CAC score	0.112*	0.047	0.142*	0.169*

(*) p-value <0.05

Figure 1. 内臓脂肪面積（VFA）および皮下脂肪面積（SFA）のヒストグラム

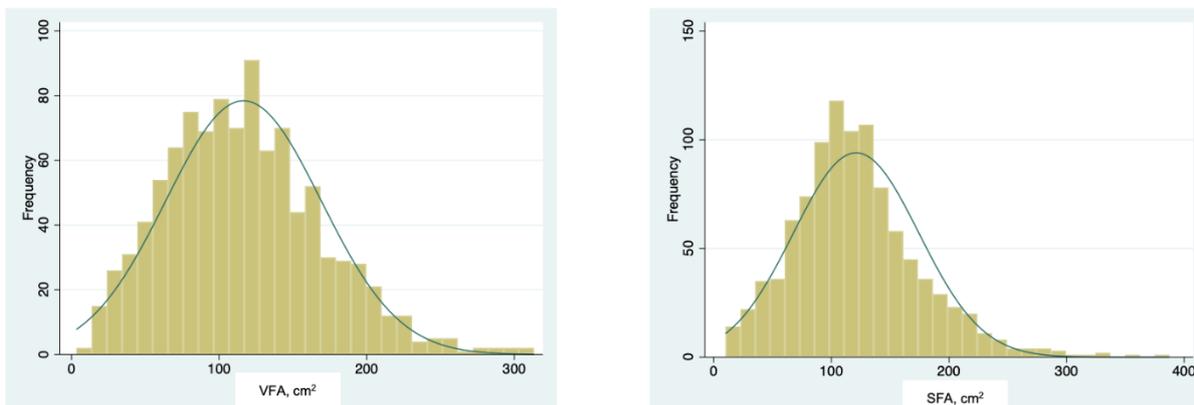


Figure 2. 肥満指標（ウエスト周囲径(WC)、肥満度（BMI）、内臓脂肪面積（VFA）、皮下脂肪面積（SFA））の散布図

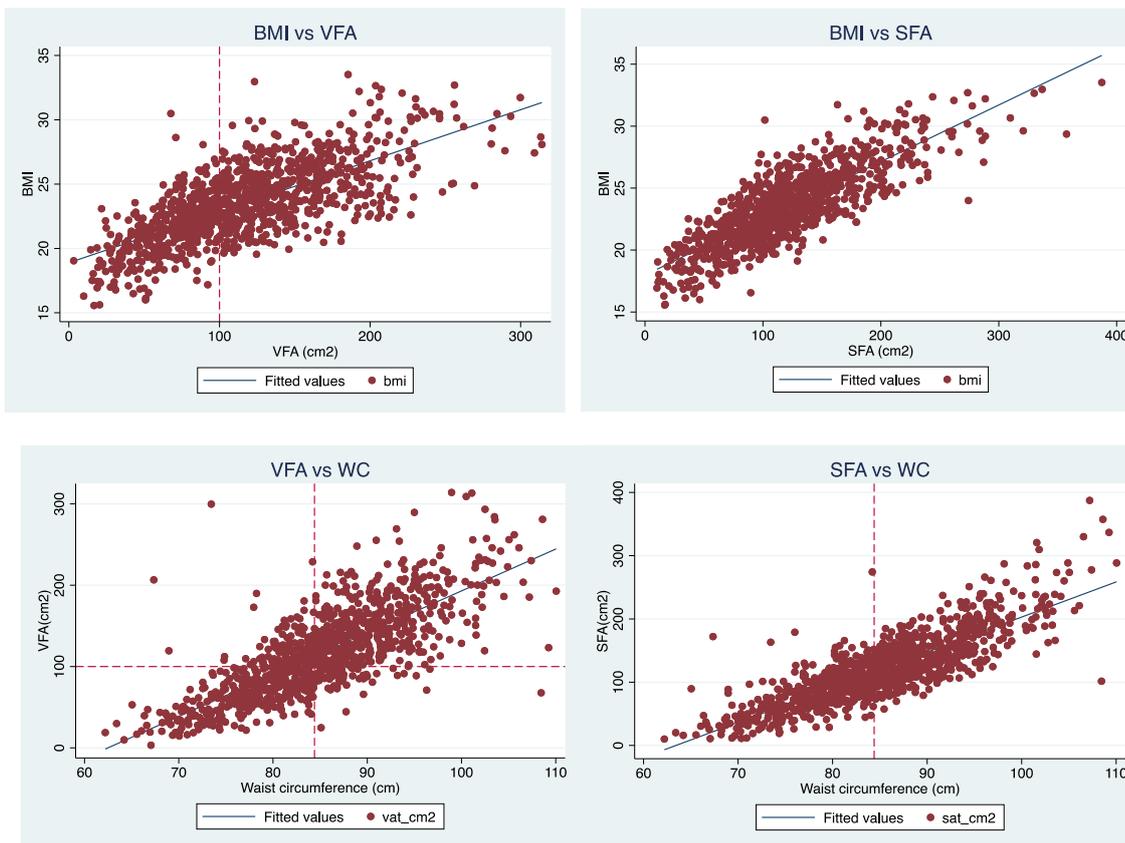


Figure 3. 内臓脂肪面積 (VFA) およびウエスト周囲径(WC)と CAC スコアの散布図

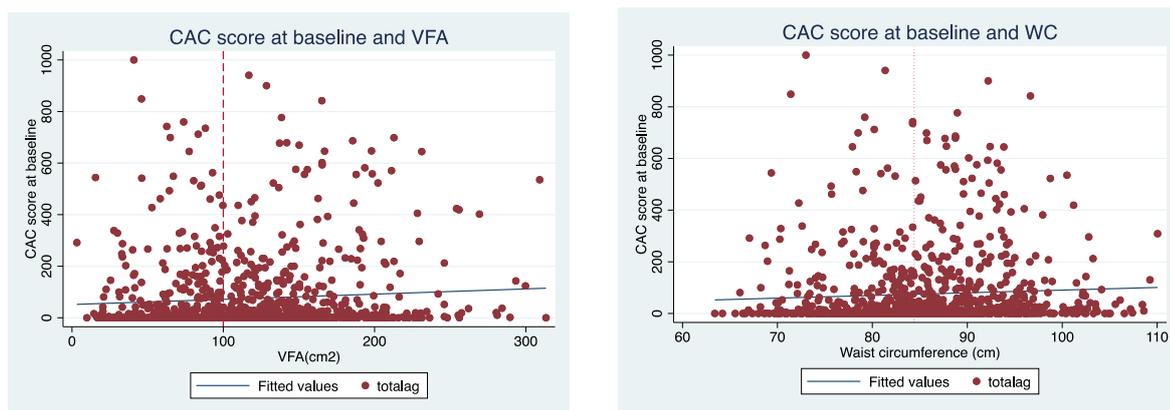
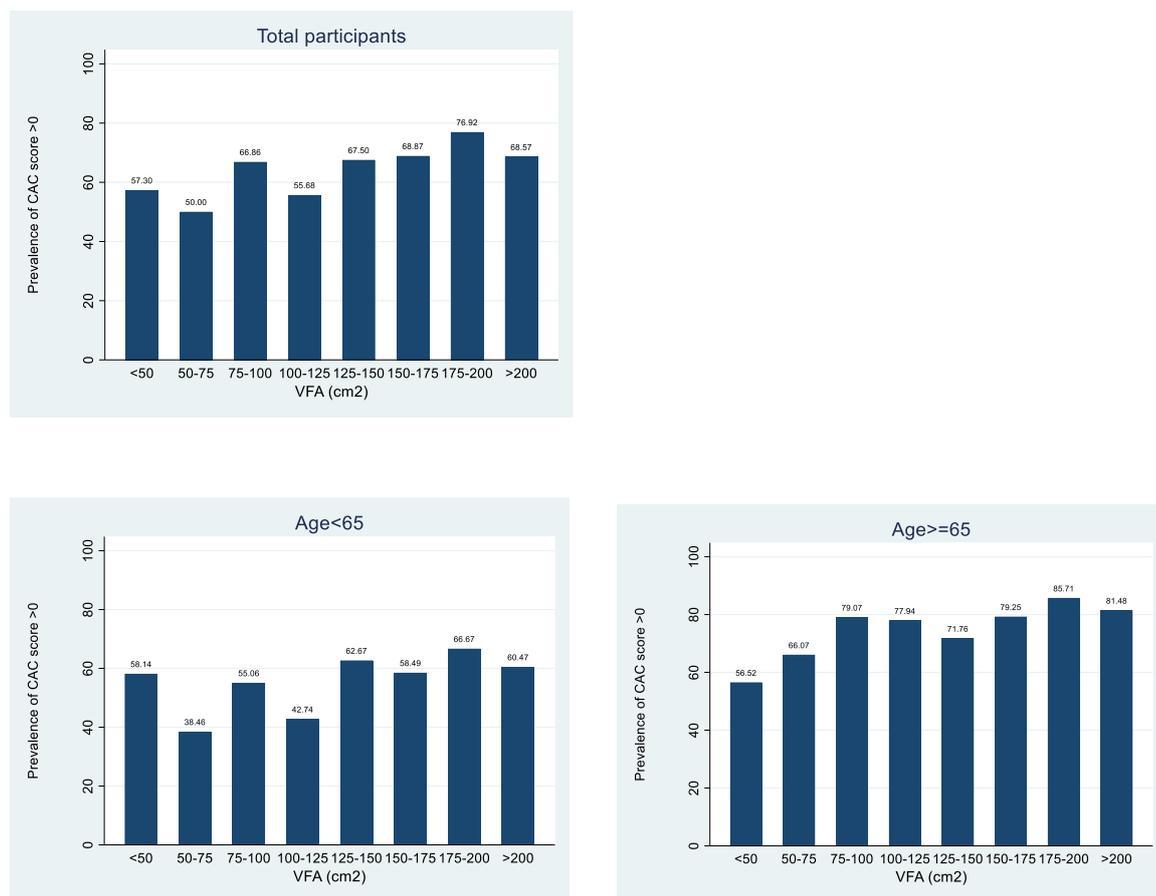


Figure 4. 内臓脂肪面積 (VFA) と CAC スコア (>0, >100) 有所見率

a) VFA と CAC スコア >0 有所見率



b) VFA と CAC スコア >100 有所見率

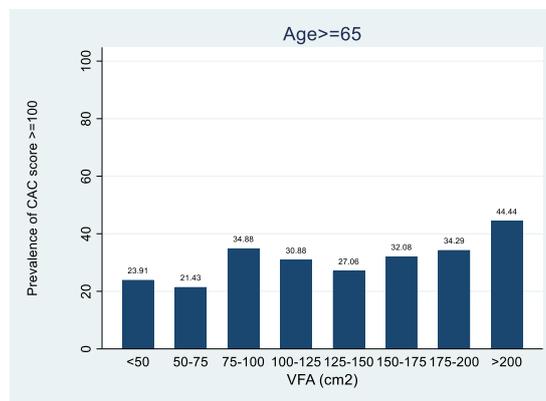
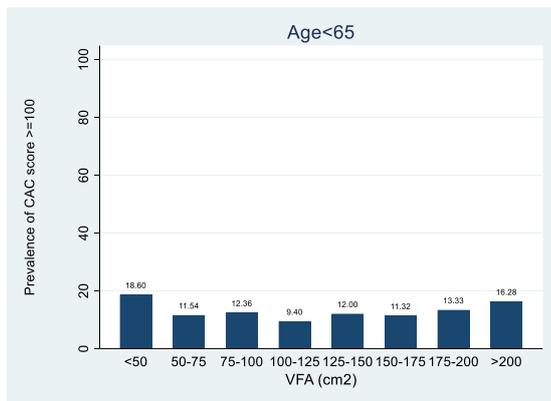
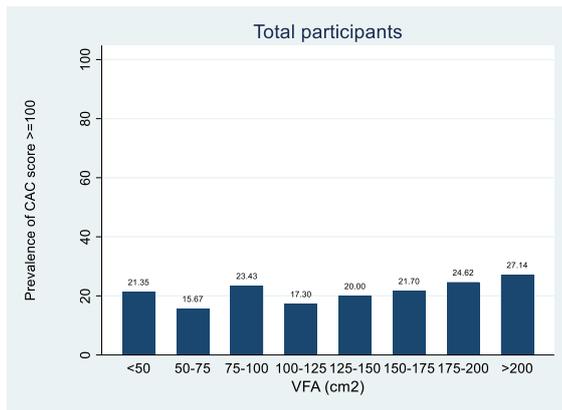
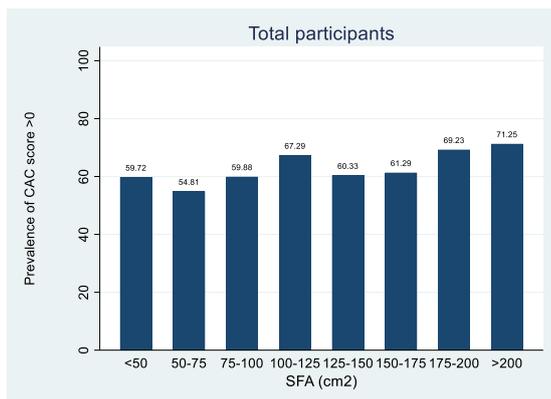
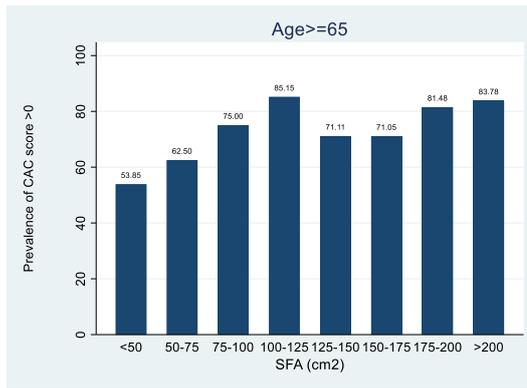
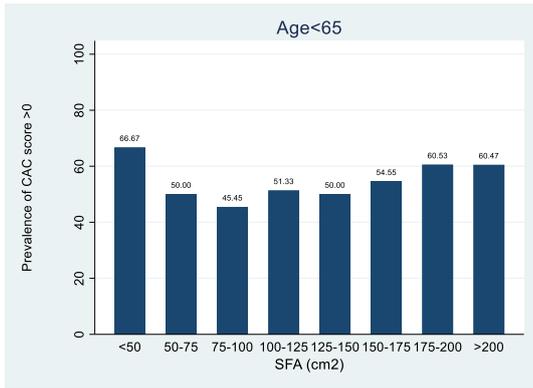


Figure 5. 皮下脂肪面積（SFA）と CAC スコア (>0, >100) 有所見率

a) SFA と CAC スコア >0 有所見率





b) SFA と CAC スコア >100 有所見率

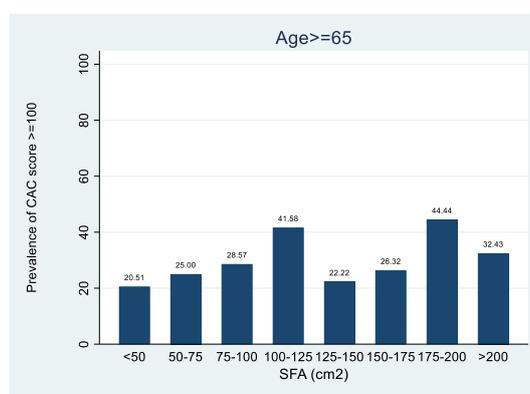
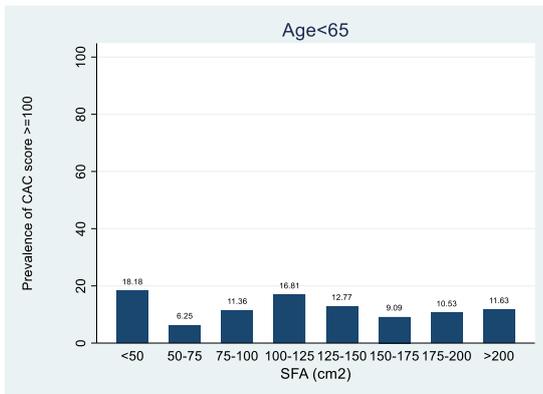
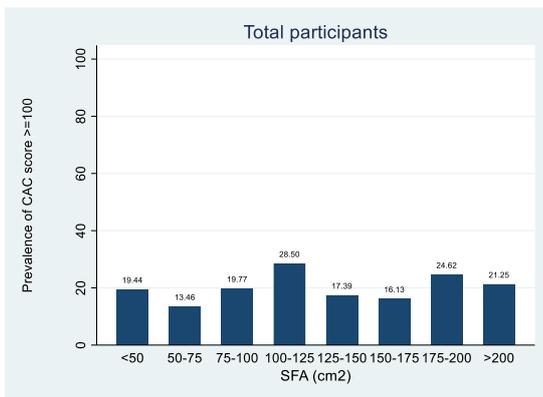
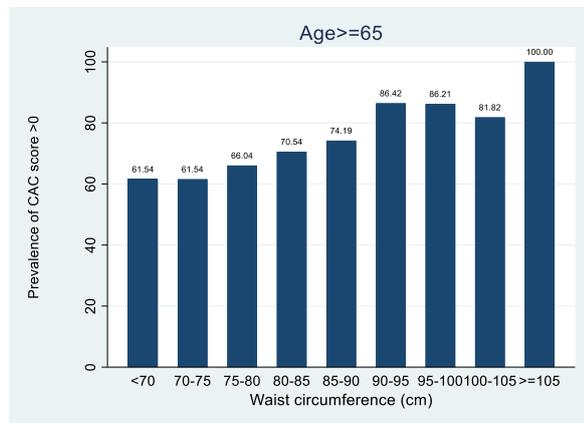
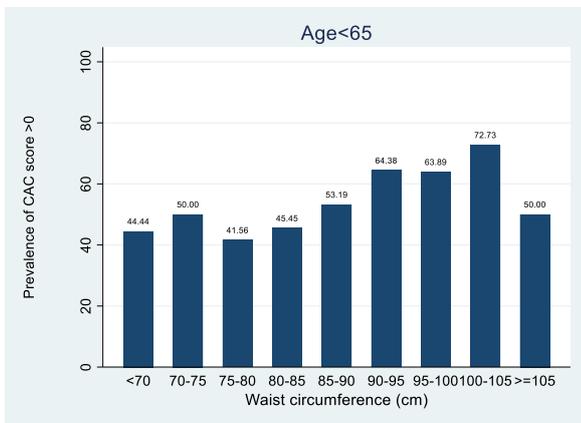
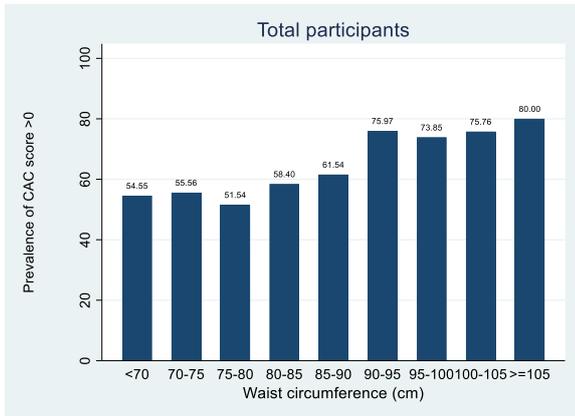
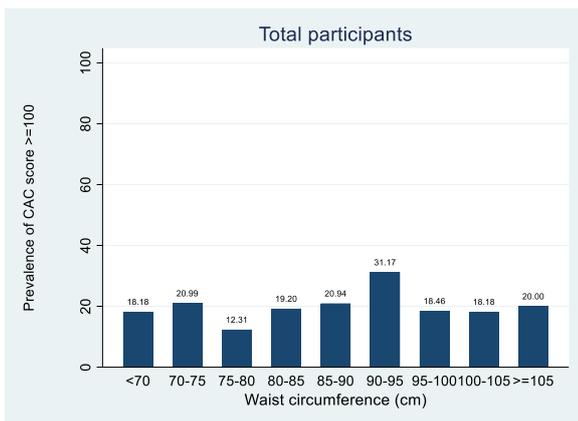


Figure 6. ウエスト周囲径（WC）と CAC スコア (>0, >100) 有所見率

a) WC と CAC スコア >0 有所見率



b) WC と CAC スコア >100 有所見率



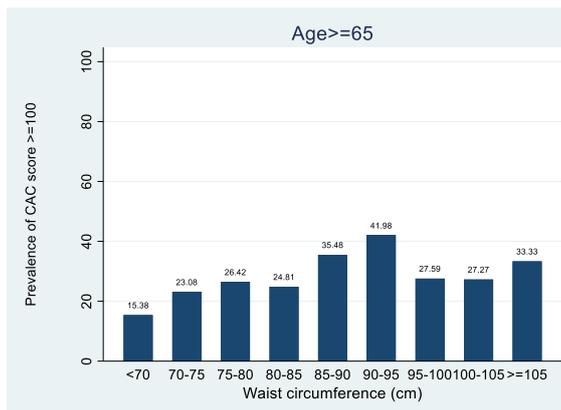
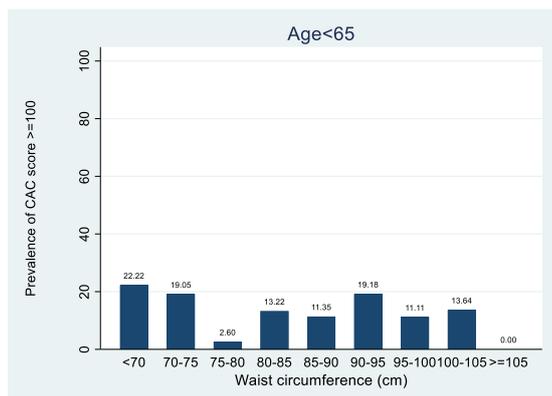


Table3. CAC スコアに対する内臓肥満関連指標の多変量調整有所見率比(IRR)

① CAC>0

	IRR (95% CI)		
	VAT>=100	WC>=85	BMI>=25
モデル 1	1.11 (1.01-1.22)*	1.25 (1.14-1.38)*	1.37 (1.26-1.49)*
モデル 2	1.12 (1.01-1.26)*	1.27 (1.14-1.42)*	1.43 (1.29-1.58)*
モデル 3	1.02 (0.90-1.14)	1.15 (1.03-1.29)*	1.32 (1.19-1.47)*
モデル 4	0.99 (0.88-1.11)	1.13 (1.01-1.26)*	1.29 (1.16-1.44)*

② CAC>=100

	IRR (95% CI)		
	VAT>=100	WC>=85	BMI>=25
モデル 1	1.03 (0.80-1.31)	1.36 (1.07-1.73)*	1.40 (1.10-1.77)*
モデル 2	0.96 (0.72-1.27)	1.32 (0.99-1.75)	1.53 (1.16-2.01)*
モデル 3	0.92 (0.69-1.23)	1.27(0.94-1.71)	1.48 (1.11-1.97)*
モデル 4	0.85 (0.63-1.14)	1.19 (0.84-1.69)	1.39 (1.05-1.85)*

*p <0.05

モデル 1：年齢、モデル 2：モデル 1+喫煙、飲酒習慣、モデル 3：モデル 2+収縮期血圧、HbA1c、LDL コレステロール、中性脂肪、モデル 4：モデル 3：+投薬状況（糖尿病、高血圧、高脂血症）

Table4. CAC スコアに対する内臓肥満関連指標の年齢調整曲線下面積(AUC)

① CAC>0

内臓肥満関連指標	AUC	95%CI
BMI	0.635	0.597-0.673
Waist circumference	0.632	0.593-0.671
WHR (waist-hip ratio)	0.619	0.579-0.660
WHtR (Waist-height ratio)	0.636	0.597-0.676
VFA	0.591	0.549-0.633
SFA	0.581	0.537-0.626
VFA/SFA	0.528	0.481-0.574
VFA/(VFA+SFA)	0.532	0.487-0.576

② CAC \geq 100

内臓肥満関連指標	AUC	95%CI
BMI	0.556	0.508-0.603
Waist circumference	0.584	0.536-0.631
WHR (waist-hip ratio)	0.584	0.536-0.631
WHtR (Waist-height ratio)	0.576	0.528-0.624
VFA	0.543	0.496-0.592
SFA	0.536	0.489-0.584
VFA/SFA	0.510	0.460-0.559
VFA/(VFA+SFA)	0.512	0.463-0.561

Figure7. 内臓肥満関連指と CAC >0 予測に関する ROC 曲線

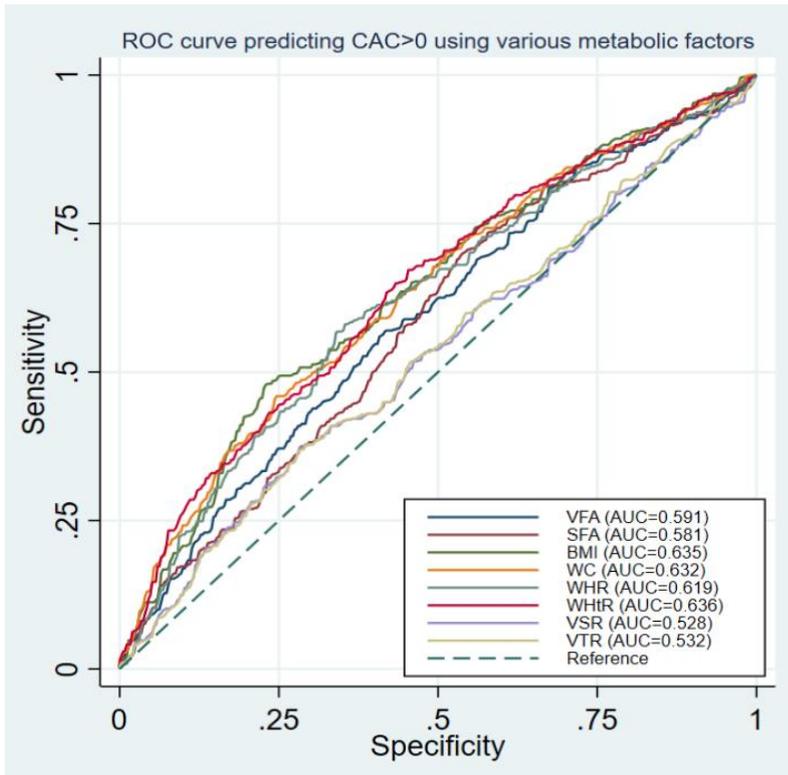


Figure8. VFA、BMI、WC と CAC >0 予測に関する ROC 曲線

