

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K01439

研究課題名(和文) 脂肪の超音波検査で生活習慣病の病勢を計る

研究課題名(英文) Evaluation on the degree of lifestyle-related diseases by measuring the adipose tissues on sonography

研究代表者

岸野 智則 (Kishino, Tomonori)

杏林大学・保健学部・教授

研究者番号：20343478

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、超音波検査技術を脂肪組織に適用し、検査結果から生活習慣病の病勢を計る指標を明らかにすることを目的とした。脂肪組織は部位により生活習慣病の病勢との関与の程度が異なる。そのため、腹部の内臓脂肪・皮下脂肪・腹膜脂肪・腎周囲脂肪や心臓周囲の心外膜下脂肪などと、血液検査所見との関係を比較し、超音波で検査すべき最適部位を明らかにすることが必要である。腹部内臓脂肪と、それに次ぎ心外膜下脂肪が、生活習慣病の病勢を最も反映する、超音波で検査すべき脂肪組織であることを明らかにした。更に、生活習慣病に合併する脂肪肝に伴う肝傷害の有無を判別する超音波検査指標が明らかになりつつある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生活習慣病に関連する血液検査値と最も関連する脂肪組織部位が明らかになった。生活習慣病の病勢を知る上で、血液検査だけでなく、超音波検査時にも有用な情報を検査室から提供できることになり、生活習慣病診療に寄与するものと期待する。

研究成果の概要(英文)：Accumulation of adipose tissue progresses to metabolic diseases. Sonography is a convenient modality for measuring the thickness of adipose tissue. The present study aimed to clarify the site of adipose tissue thickness that correlated best with laboratory test values reflecting metabolic abnormalities. Abdominal visceral adipose tissue (VAT), subcutaneous adipose tissue, peritoneal adipose tissue, peri-renal adipose tissue and epicardial adipose tissue (EAT) thicknesses were measured. Correlations were evaluated between laboratory test values and these adipose tissue thicknesses. VAT thickness well correlated with laboratory test abnormalities. Significant correlations were also found between EAT thickness and laboratory test values. Among the adipose tissue thicknesses measured at several sites on sonography, VAT and EAT thicknesses correlated closely with laboratory test values representing metabolic abnormalities.

研究分野：超音波検査

キーワード：脂肪 生活習慣病 超音波

1. 研究開始当初の背景

糖尿病・脂質異常症・高血圧など生活習慣病の患者を対象に、その病態を作り出す脂肪と、合併症の出る肝臓や心臓を超音波診断装置で観察し、生活習慣病や合併症が発症しようとする力、すなわち「病勢」との関連性を見つけることを目指してきた。その結果、腹部の内臓脂肪が厚くなるほど、脂肪組織から出る生理活性物質の一つである脂肪酸が、病勢を強める組成へと変化することを発見し¹、その関連性は男女で異なることも明らかにした²。また、合併症のひとつである脂肪肝は、血液中の n-3 系多価不飽和脂肪酸の割合が少なくなると肝障害を起こすこともわかっている³。更に、心臓周囲の脂肪を超音波で計測し、その厚さに相関し心臓の収縮する力が低下し始めることを明らかにした⁴。また、その関連性は心臓周囲の脂肪の種類により異なることもわかった⁵。

このように脂肪は、生活習慣病とその合併症の病勢と密接に関連する上、超音波で容易に観察できる器官である。そのため、脂肪酸組成をはじめとする血液検査で評価している病勢を、超音波検査で捉えることができれば、肉体的苦痛を患者に強いることなく、病勢を把握し、合併症の現れる危険性を予知することができる。しかし、脂肪の部位により病勢との関与が異なることが明らかになっているので^{2,5}、検査すべき最適な部位を決める必要がある。

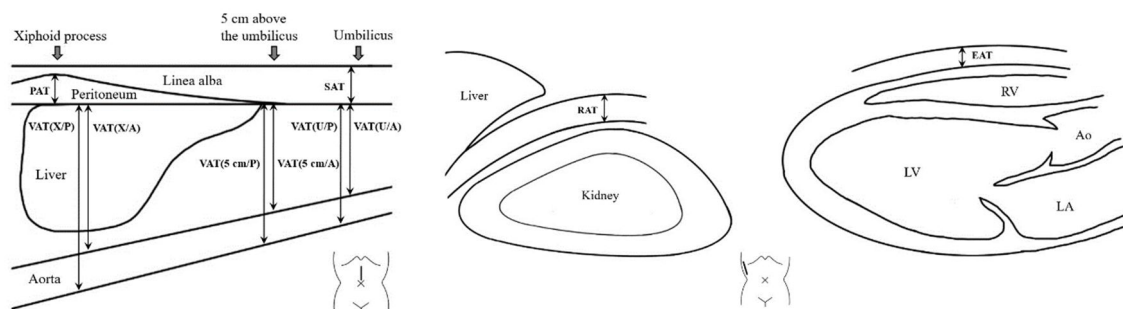
2. 研究の目的

腹部の内臓脂肪・皮下脂肪・腎周囲脂肪などや、心臓周囲の心外膜下脂肪・心膜外脂肪について、血液検査所見との相関性を比較することで、生活習慣病の病勢を把握する上で最適な超音波検査部位を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 基本データ取得： a. 対象 糖尿病・脂質異常症・高血圧など、生活習慣病で通院中の成人。 b. 問診 既往歴、喫煙歴、飲酒歴、運動量、食生活、常用薬について聴取した。 c. 理学所見 身長・体重・BMI・血圧・ウエスト(W)、ヒップ(H)の計測とW/H比を算出した。

(2) 超音波検査： 超音波診断装置を用いて、Bモード画像で脂肪厚を計測する。腹部の脂肪組織は、内臓脂肪(VAT)・皮下脂肪(SAT)・腹膜脂肪(PAT)・腎周囲脂肪(RAT)について、心臓周囲の脂肪組織は心外膜下脂肪(EAT)を計測した。VATについては剣状突起下(X)、臍より5cm上方(5cm)、臍(U)の高さで大動脈前壁(A)までと後壁(P)までの距離を計測し、各々VAT(X/A)、VAT(X/P)、VAT(5cm/A)、VAT(5cm/P)、VAT(U/A)、VAT(U/P)とした。



(3) 血液検体分析： 生活習慣病に関連する血液生化学検査値のほか(TG, HDL, LDL, PL, FBS, HbA1c, IRI, HOMA-IR, UA, Cr, GT, AST, ALT, 高感度CRP, Fe, フェリチン, など) 各種の生理活性物質を測定した。

(4) 相関性の検討： (2)と(3)の関係より、生活習慣病の病勢を最も反映する脂肪組織の部位を明らかにした。

4. 研究成果

対象者の(1)事本データと(3)血液検査所見をTable 1に示す。BMIは22.4 [IQR: 20.8-24.0] kg/m²であり、(2),(4) BMIはEAT以外の各種脂肪厚とよく相関した。VATはTG, HDL, FG, HbA1c, HOMA-IRの血液異常所見と相関した。特に、VAT(5 cm/A)はTG (r = 0.567, p = 0.003), FG (r = 0.449, p = 0.0060), HbA1c (r = 0.479, p = 0.0031), HOMA-IR (r = 0.444, p = 0.0076)との相関が強く、HDL (r = -0.613, p = 0.001)とは負の相関を示した。VAT(U/A)もまた、TG (r = 0.643, p < 0.0001), HbA1c (r = 0.493, p = 0.0023), HOMA-IR (r = 0.473, p = 0.0042)と相関し、HDL (r = -0.664, p < 0.0001)とは負の相関を示した。VAT(5 cm/A), VAT(U/A), PAT, RAT, EATは全てTGと、PATはLDLと相関し、VAT(5 cm/A), VAT(U/A), SATはHbA1c, HOMA-IRと相関した。上記のように、各種脂肪厚はBMIとの相関性があることから、BMI

の影響を排除して再検討した結果 (Table 2) VAT(5 cm/A)はTG ($r = 0.503$, $p = 0.0063$), FG ($r = 0.495$, $p = 0.0074$), HbA1c ($r = 0.495$, $p = 0.0075$) と相関し、VAT(U/A) はTG ($r = 0.593$, $p = 0.0009$), HbA1c ($r = 0.490$, $p = 0.0081$)と相関し、HDL ($r = -0.521$, $p = 0.0045$)とは負の相関を示した。EAT もまた、BMI の影響を除いた後もTG ($r = 0.542$, $p = 0.0029$)と有意な相関を示した。

超音波検査で観察した、腹部の VAT・SAT・RAT や心臓周囲の EAT などについて、血液検査所見との相関性を比較したことで、生活習慣病の病勢を把握する上で最適な超音波検査部位を明らかにすることができた。BMI の影響を除いても、VAT と EAT は生活習慣病関連の血液検査所見異常とよく相関することから、超音波検査における VAT や EAT の計測が、生活習慣病の病勢を把握する最適な部位であることが示唆された⁶。

Table 1

Anthropometric data and laboratory test results from subjects

	Units		Median	IQR
Age	years		71	62-78
Anthropometric data				
BMI	kg/cm ²		22.4	20.8-24.0
W	cm		80	75-85
H	cm		93	89-99
W/H ratio			0.85	0.82-0.88
Laboratory tests				
		Reference range		
TG	mg/dL	60-130	206	195-231
HDL	mg/dL	36-70	68	55-83
LDL	mg/dL	-140	115	99-130
FG	mg/dL	60-110	97	91-104
HbA1c	%	4.3-5.8	5.6	5.2-5.7
HOMA-IR		-1.60	0.99	0.63-1.66
UA	mg/dL	2.0-6.0	5.0	4.5-5.6
ALT	IU/L	3-30	15	14-21

ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; H, hip circumference; HbA1c, hemoglobin A1c; FG, fasting glucose; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; IQR, interquartile range; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; UA, uric acid; W, waist circumference.

Table 2

Correlations between adipose tissue thickness measured at each site and laboratory test values, after adjusting for the influence of BMI

	VAT(5 cm/A)		VAT(U/A)		SAT		PAT		RAT		EAT	
	Correlation coefficient	P-value	Correlation coefficient	P-value	Correlation coefficient	P-value	Correlation coefficient	P-value	Correlation coefficient	P-value	Correlation coefficient	P-value
TG	0.503	0.0063*	0.593	0.0009*	0.155	0.4312	0.316	0.1015	0.442	0.0187	0.542	0.0029*
HDL	-0.421	0.0258	-0.521	0.0045*	-0.099	0.6151	-0.278	0.1513	-0.169	0.3908	-0.418	0.0268
LDL	0.080	0.6866	0.017	0.9333	0.031	0.8750	0.322	0.0946	0.192	0.3289	0.230	0.2395
FG	0.495	0.0074*	0.425	0.0240	0.303	0.1176	0.038	0.8475	-0.059	0.7660	0.143	0.4685
HbA1c	0.495	0.0075*	0.490	0.0081*	0.484	0.0091	0.382	0.0446	0.120	0.5436	0.123	0.5325
HOMA-IR	0.450	0.0162	0.477	0.0103	0.421	0.0258	0.254	0.1920	0.256	0.1892	0.197	0.3143
UA	0.271	0.1624	0.139	0.4815	0.220	0.2614	0.425	0.0244	0.432	0.0218	0.277	0.1543
ALT	0.173	0.3796	0.239	0.2215	0.232	0.2356	0.182	0.3550	0.184	0.3484	0.138	0.4836

ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; EAT, epicardial adipose tissue; FG, fasting glucose; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; PAT, peritoneal adipose tissue; RAT, peri-renal adipose tissue; SAT, subcutaneous adipose tissue; TG, triglycerides; UA, uric acid; VAT(5 cm/A), visceral adipose tissue 5 cm above the umbilicus from the internal abdominal wall to the anterior surface of the aorta; VAT(U/A), visceral adipose tissue at the umbilicus from the internal abdominal wall to the anterior surface of the aorta.

Bonferroni correction was used for multiple comparisons. *Values of $p < 0.0083$ ($= 0.05/6$) were deemed statistically significant.

<引用文献>

1. Kishino T, Mori H, et al. Visceral fat thickness in overweight men correlates with alterations in serum fatty acid composition. Clin Chim Acta 398 : 57-62 (2008)
2. Kishino T, Matsushima S, Mori H, et al. Subcutaneous rather than visceral adipose tissue thickness of the abdomen correlates with alterations in serum fatty acid profile in Japanese women. Clin Chim Acta 412 : 1893-1894 (2011)
3. Kishino T, Matsushima S, Mori H, et al. Low levels of serum n-3 polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver patients with liver injury. Clin Chem Lab Med 49 : 159-162 (2011)
4. Watanabe K, Kishino T, Mori H, Matsushima S, et al. Relationship between epicardial

adipose tissue thickness and early impairment of left ventricular systolic function in patients with preserved ejection fraction. *Heart Vessels* 31 : 1010-1015 (2016)

5. Fujino A, Kishino T, Matsushima S, Yotuskura M, et al. Relationship between pericardial adipose tissue thickness and early impairment of left ventricular function, both evaluated on echocardiography. *臨床病理* 64 : 1134-1138 (2016)

6. Urata T, Kishino T, Watanabe K, Shibasaki S, Yotsukura M, Mori H, Kawamura N, Tanaka T, Osaka M, Matsushima S, Yamasaki S, Ohtsuka K, Ohnishi H, Watanabe T. Sonographically measured adipose tissue thickness correlates with laboratory test abnormalities reflecting metabolic state in elderly women. *Metab Syndr Relat Disord* 20 : 148-155 (2022)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Urata T, Kishino T, Watanabe K, Shibasaki S, Yotsukura M, Mori H, Kawamura N, Tanaka T, Osaka M, Matsushima S, Yamasaki S, Ohtsuka K, Ohnishi H, Watanabe T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Sonographically measured adipose tissue thickness correlates with laboratory test abnormalities reflecting metabolic state in elderly women.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metab Syndr Relat Disord	6. 最初と最後の頁 148-155
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/met.2021.0082	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計41件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 川村直弘, 清水孝夫, 關 里和, 小樽二世, 松本茂藤子, 西川かおり, 三好 潤, 岸野智則, 久松理一, 森 秀明
2. 発表標題 Fibro ScanとAplio i800によるNASH鑑別を視野に入れた脂肪性肝疾患の評価.
3. 学会等名 日本超音波医学会第93 回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川村直弘, 石本麻衣, 關 里和, 小樽二世, 松本茂藤子, 佐藤悦久, 西川かおり, 岸野智則, 久松理一, 森 秀明.
2. 発表標題 Shear Wave ElastographyとFibro Scanによる肝線維化ならびに脂肪化の評価.
3. 学会等名 JSUM 2019 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川村直弘, 關 里和, 小樽二世, 松本茂登子, 西川かおり, 久松理一, 森 秀明, 岸野智則, 黒岩紀子
2. 発表標題 SWE を用いた粘性, 減衰の測定による肝線維化, 炎症, および脂肪化の評価
3. 学会等名 日本超音波医学会第91回学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森 秀明 (Mori Hideaki) (10239618)	杏林大学・医学部・特任教授 (32610)	
研究分担者	四倉 正之 (Yotsukura Masayuki) (10240368)	杏林大学・保健学部・教授 (32610)	
研究分担者	川村 直弘 (Kawamura Naohiro) (10406986)	杏林大学・医学部・講師 (32610)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------