

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07934

研究課題名(和文) 頸動脈エコー動画解析による動脈硬化度の定量 - 生活習慣病・膠原病での検討 -

研究課題名(英文) Quantification of atherosclerosis by carotid ultrasound

研究代表者

森田 浩之 (MORITA, HIROYUKI)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90252147

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：様々な疾患の患者の頸動脈US動画撮影とCAVIの同時測定を行った。頸動脈US動画解析から得られた動脈硬化指数から血管年齢を算出し、CAVIから既存の報告に基づき血管年齢を算出した。患者を動脈硬化のリスク因子から動脈硬化低リスク群と高リスク群)の2群に分け、頸動脈USとCAVIから得られたそれぞれの血管年齢と実年齢との関係を検討した。頸動脈USおよびCAVIの両方において、動脈硬化高リスク群での直線の傾きがいずれも低リスク群と比較して有意に急峻になった。すなわち動脈硬化高リスク群では低リスク群と比較して、頸動脈USとCAVIから得られたそれぞれの血管年齢が実年齢より高くなっていることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化社会において、脳卒中や心筋梗塞など動脈硬化性疾患発症予測は重要な課題である。現在臨床応用されている動脈硬化の定量的指標は頸動脈USによる中膜内膜厚保と四肢血圧同時測定によるCAVIの2つである。今回の研究によって、新たに開発した頸動脈US動画解析による血管年齢は、CAVIによる血管年齢と同様、動脈硬化の進展が予想される患者群で実年齢と比較し血管年齢が高くなっていることを示すことができたことから、頸動脈US動画解析による血管年齢の臨床的有用性が証明できたと考えられる。一方、この2つの方法で得られた血管年齢は個人的に見ると差が大きく、動脈硬化性疾患発症予測にどちらが有用かは今後の課題である。

研究成果の概要(英文)：Simultaneous carotid US video imaging and CAVI measurements were performed on patients with various diseases. Vascular age was calculated from the arterial stiffness index obtained from carotid US video analysis, and vascular age was calculated from CAVI based on existing reports. Patients were divided into two groups (low-risk group and high-risk group) based on risk factors for atherosclerosis, and the relationship between each vascular age obtained from carotid US and CAVI and actual age was examined. For both carotid US and CAVI, the slopes of the lines were significantly steeper in the high-risk group than in the low-risk group. In other words, the carotid US and CAVI results for the high-risk group were significantly steeper than those for the low-risk group, indicating that the respective vascular age obtained from carotid US and CAVI was higher than that of the actual age of the patients.

研究分野：総合内科学

キーワード：頸動脈エコー 動画解析 血管年齢 CAVI

1. 研究開始当初の背景

日本は超高齢化社会を迎え、世界でも最も長寿な国の1つである。しかし、2000年にWHOが提唱した健康寿命は、2016年の時点で平均寿命と比較して男性-8.8年、女性-12.4年(厚生労働省)と両者のギャップは大きく、この差は2000年以降ほとんど短縮していない。介護を必要としない健康寿命の延長のためには、脳梗塞や心筋梗塞などの動脈硬化性疾患の予防が重要である。そのためには、若い年齢層から動脈硬化度を的確に判定し、動脈硬化性疾患の発症を予測できる検査法が重要である。

臨床応用されている動脈硬化の定量的指標として、四肢血圧同時測定による心臓足首血管指数(CAVI)、頸動脈エコー検査による内膜中膜厚(IMT)やプラーク厚がある。メタ解析において、CAVIは心血管疾患発症予測因子としての有用性が示されている(Vlachopoulos C. J Am Coll Cardiol 2010;55:1318)。一方、頸動脈IMTは心血管疾患発症予測因子としての有用性が証明されている(Lorenz MW. Circulation 2007;115:459)が、IMTとリスクの関係は必ずしも一致しなかった。別のメタ解析によると、治療による頸動脈IMTの退縮は心血管イベント抑制とは関連しておらず(Costanzo P. J Am Coll Cardiol 2010;56:2006) IMTを動脈硬化度のサロゲートマーカーとするには疑問がある。

このように、心血管疾患発症予測にはコレステロール沈着の指標であるIMTよりも動脈壁の硬さ(ステフネス)の指標であるCAVIの方が有用であると考えられている。我々は、動脈ステフネスに注目し、頸動脈エコーでの心拍動に伴う動脈壁の動きから動画解析によってその硬さを推定する新たな動脈硬化指標(弾性係数:E1)を開発し、特許を取得した(日本国特許第5187734号、2013年2月1日、血管破裂指標の算出方法、及び生体動脈評価装置(野方文雄、横田康成、河村洋子、森田浩之、宇野嘉弘))

2. 研究の目的

(1) 頸動脈US動画解析によって算出された血管年齢を、CAVIによる血管年齢と比較することによって、臨床的な意義を明らかにする。

(2) 2型糖尿病や高血圧症など種々の疾患において頸動脈US動画解析による血管年齢が、それらがない患者の血管年齢と比較して実年齢より有意に高くなっていることを、CAVIによる血管年齢とともに証明する。

3. 研究の方法

(1) 動脈硬化が実年齢より高くなっていると考えられている2型糖尿病、高血圧症、脂質異常症、喫煙者、関節リウマチおよび膠原病について、どの程度頸動脈年齢が実年齢より進行しているかを、健常者との比較で確認する。

(2) 頸動脈US動画撮影とCAVIの同時測定を様々な疾患の患者で行い、血管年齢を頸動脈US動画撮影とCAVIそれぞれから算出する。

(3) 測定した患者を動脈硬化高リスク群と低リスク群の2群に分け、頸動脈US動画撮影に夜血管年齢とCAVIによる血管年齢それぞれと実年齢との関係を比較検討する。

4. 研究成果

700例以上の様々な疾患の患者の頸動脈US動画撮影とCAVIの同時測定を行った。頸動脈エコー動画解析から得られた動脈硬化指数E1から血管年齢を算出し、同時にCAVIから既存の報告に基づき血管年齢を算出した。すべての患者を動脈硬化のリスク因子(喫煙、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病、肥満)のうち、3つ未満の患者群(動脈硬化低リスク群)と3つ以上ある患者もしくは心血管疾患の既往がある患者群(動脈硬化高リスク群)の2群に分けて、頸動脈エコーで得られた血管年齢とCAVIから得られた血管年齢と実年齢との関係を検討した。この際、動脈硬化低リスク群での実年齢(X軸)と血管年齢(Y軸)との関係が原点を通る直線になるように、頸動脈USおよびCAVIから得られた血管年齢の補正をそれぞれ行った。すると、頸動脈エコーおよびCAVIの両方において、動脈硬化高リスク群での直線の傾きがいずれも動脈硬化低リスク群と比較して有意に急峻になった(頸動脈US: 低リスク群 $y=0.966x+3.07$, $R^2=0.249$ 、高リスク群 $y=1.30x-12.8$, $R^2=0.406$ 、図1; CAVI: 低リスク群 $y=0.999x+0.399$, $R^2=0.394$ 、高リスク群 $y=1.30x-12.7$, $R^2=0.106$ 、図2)。すなわち動脈硬化高リスク群では低リスク群と比較して、頸動脈USとCAVIから得られたそれぞれの血管年齢が実年齢より高くなっていることが判明した。これらのことから、頸動脈エコーから得られた血管年齢はCAVIから得られた血管年齢とほぼ同等の有用性があると考えられた。同時に、これまで用いてきた頸動脈エコーからの血管年齢とCAVIからの血管年齢の算出式を修正する必要があることが判明した。一方、頸動脈エコーとCAVIから算出された血管年齢には、多くの患者においてかなり解離があり、それぞれの方法での臨床的な意義の解明も今後の課題である。また、頸動脈US、CAVIとも血管年齢と実年齢とが大きく開いてしまう症例もあり、その原因の究明や測定法の改良も課題である。

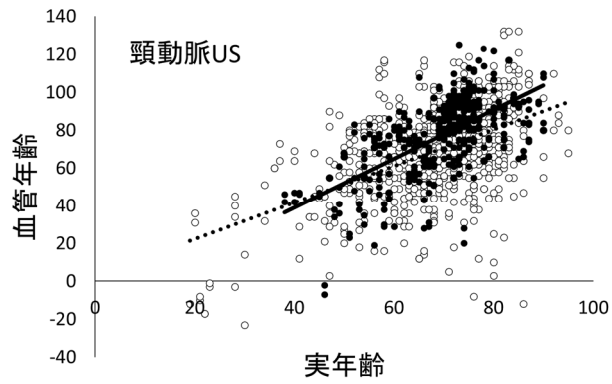


図1 頸動脈 US 動画解析による血管年齢と実年齢との関係 (と実線：動脈硬化高リスク群、○と点線：動脈硬化低リスク群)

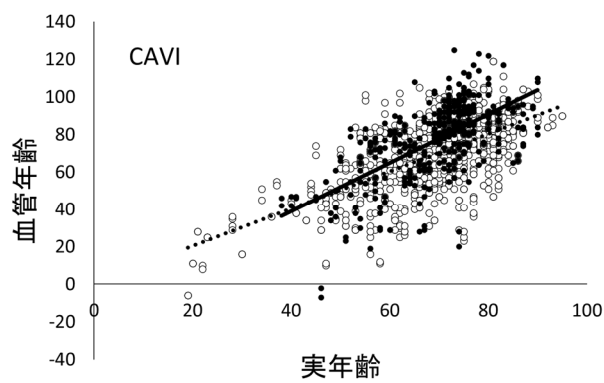


図2 CAVI による血管年齢と実年齢との関係 (と実線：動脈硬化高リスク群、○と点線：動脈硬化低リスク群)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ishizuka T, Fujioka K, Mori I, Takeda T, Fuwa M, Ikeda T, Taguchi K, Morita H, Nakabayashi K, Niizeki H	4. 巻 5
2. 論文標題 Primary hypertrophic osteoarthropathy with severe arthralgia identified by gene mutation of SLC02A1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol Case Rep	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/24725625.2020.1861744	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 -

1. 著者名 Taguchi K, Kajita K, Kitada Y, Fuwa M, Asano M, Ikeda T, Kajita T, Ishizuka T, Kojima I, Morita H.	4. 巻 245
2. 論文標題 Role of small proliferative adipocytes: possible beige cell progenitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Endocrinol	6. 最初と最後の頁 65-78
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1530/JOE-19-0503	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda T, Asano M, Kitada Y, Taguchi K, Hayashi Y, Kajita K, Morita H	4. 巻 59
2. 論文標題 Relapsing Polychondritis with a Cobble-stone Appearance of the Tracheal Mucosa, Preceded by Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 1093-1097
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.4095-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Taguchi K, Kajita K, Kitada Y, Fuwa M, Asano M, Ikeda T, Kajita T, Ishizuka T, Kojima I, Morita H.	4. 巻 245
2. 論文標題 Role of Small Proliferative Adipocytes: Possible Beige Cell Progenitors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 65-78
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1530/JOE-19-0503	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda T, Asano M, Kitada Y, Taguchi K, Hayashi Y, Kajita K, Morita H.	4. 巻 59
2. 論文標題 Relapsing Polychondritis With a Cobble-stone Appearance of the Tracheal Mucosa, Preceded by Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 1093-1097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4095-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naito T, Tanei M, Ikeda N, Ishii T, Suzuki T, Morita H, Yamasaki S, Tamura J, Akazawa K, Yamamoto K, Otani H, Suzuki S, Kikuchi M, Ono S, Kobayashi H, Akita H, Tazuma S, Hayashi J.	4. 巻 9
2. 論文標題 Key Diagnostic Characteristics of Fever of Unknown Origin in Japanese Patients: A Prospective Multicentre Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open.	6. 最初と最後の頁 e032059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2019-032059.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nogata F, Yokota Y, Kawamura Y, Morita H, Uno Y, Mouri T, Walsh WR, Kawamura T, Hotta N, Kagechika K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Biomedical considerations in the unruptured cerebral aneurysm study (UCAS Japan): rupture risk and true stress of wall.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Biosci Med	6. 最初と最後の頁 172-189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/jbm.2021.910015 174	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawase M, Nakane K, Namiki S, Takeuchi Y, Ueda S, Kawase K, Nakai C, Takeuchi S, Kato D, Takai M, Iinuma K, Fuwa M, Saigo C, Miyazaki T, Morita H, Koie T.	4. 巻 2021
2. 論文標題 A case of localized prostate cancer associated with polymyalgia rheumatica marked symptomatic improvement after Robot-associated radical prostatectomy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Rep Urol	6. 最初と最後の頁 8026883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/8026883	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fuwa M, Tateyama S, Kato A, Asano M, Taguchi K, Mori I, Ikeda T, Kanayama T, Shizui N, Morita H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Neurosarcoidosis pathologically diagnosed via biopsy of a normal-sized inguinal lymph node with fluorodeoxyglucose accumulation on positron emission tomography/computed tomography in a patient with a history of brain Ewing's sarcoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol Case Rep	6. 最初と最後の頁 120-123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mrcr/rxab019.	査読の有無 無
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5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Fuwa M, Kajita K, Taguchi K, Ikeda T, Ishizuka T, Morita H
2. 発表標題 RE1-silencing transcription factor (REST) regulates mitochondrial activity in white adipocytes
3. 学会等名 American Diabetes Association 80th Scientific Sessions, Web (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kawashima M, Kitada Y, Kajita K, Mori I, Ishizuka T, Murakami D, Okada H, Morita H.
2. 発表標題 Development and validation of a clinical predictive score for insulin requirement during glucocorticoid treatment.
3. 学会等名 American Diabetes Association 79th Scientific Sessions, San Francisco, CA. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fuwa M, Kajita K, Taguchi K, Kitada Y, Ikeda T, Ishizuka T, Morita H.
2. 発表標題 The role of Re1-Silencing transcription factor (REST) in adipocytes.
3. 学会等名 American Diabetes Association 79th Scientific Sessions, San Francisco, CA (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田浩之、池田貴英、北田善彦、田口皓一郎、浅野元尋、梶田和男、横田康成。
2. 発表標題 頸動脈エコーによる新たな血管年齢推定法の信頼性の検討。
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会、仙台国際センター、仙台
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田浩之、池田貴英、北田善彦、田口皓一郎、浅野元尋、梶田和男、横田康成。
2. 発表標題 頸動脈エコー動画解析による血管年齢推定法の妥当性の検討。
3. 学会等名 第18回日本病院総合診療医学会学術総会、沖縄、沖縄科学技術大学院大学
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0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	横田 康成 (Yokota Yasunari) (00262957)	岐阜大学・工学部・教授 (13701)	
研究分担者	池田 貴英 (Ikeda Takahide) (30444326)	岐阜大学・大学院医学系研究科・助教 (13701)	
研究分担者	田口 皓一郎 (Taguchi Koichiro) (80610401)	岐阜大学・医学部附属病院・助教 (13701)	

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
---------	---------