

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500421

研究課題名(和文) 超音波血流ドプラ信号の相互相関解析によるメタボリックシンドロームの心血管機能評価

研究課題名(英文) Assessment of Cardiovascular Function in Metabolic Syndrome using Doppler Ultrasonography

研究代表者

千田 彰一 (SENDA SHOICHI)

香川大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：30145049

研究成果の概要(和文)：超音波血流ドプラ信号解析を用いて、心不全症状のないメタボリックシンドロームの心機能解析を行った。メタボリックシンドロームでは正常対象群と比較して左室収縮能は保持されているが、左室拡張能の低下が認められることが明らかになった。さらに左室拡張能障害は動脈の硬さ指標と相関することが明らかになり、心室-動脈連関が左室拡張能障害に関与することが示唆された。さらに、ドプラ法を用いた解析では心機能指標ストレインは正常群でも加齢とともに低下するが、高血圧単独、糖尿病単独があればさらに低下し、両者が合併すると最も低下度が大であることを明らかにされた。したがって高血圧・糖尿病が合併するメタボリックシンドロームでは左室長軸方向の心機能が最大に低下しているため、拡張障害による心不全を発症しやすいことが示された。

研究成果の概要(英文)：We elucidated the cardiac structure and function of patients with metabolic syndrome by analyzing echocardiographic findings in patients with metabolic syndrome. The relative wall thickness, LV mass index, and LV ejection fraction demonstrated no difference between the two groups. However, the ratio of E to A (E/A) of transmitral flow demonstrated significant difference between the metabolic syndrome and the non-metabolic syndrome groups. Patients with metabolic syndrome demonstrated LV diastolic dysfunction even if they have neither LV hypertrophy nor systolic dysfunction. Moreover, we elucidated the LV function in patients with hypertension (HT) and diabetes (DM) in various age strata. The strain and strain rate assessed by tissue Doppler echocardiography (TDE) in the HT group and DM group showed lower values than those in the healthy control subjects in each age stratum. Furthermore, the strain and strain rate in the HT+DM group showed the lowest values among all four groups in each age stratum. Although HT or DM affected normal age-related changes in LV function, the coexistence of HT and DM had a more harmful effect on the normal age-related changes than HT alone or DM alone.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：超音波医学、循環器、心機能、血管機能

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：メタボリックシンドローム、心機能、血管機能、心血管危険因子、超音波

## 1. 研究開始当初の背景

生命を脅かす心血管病、特に動脈硬化性疾患は日本の死因の30%を占めるに至り、動脈硬化の予防医学は大きな課題となっている。これまで動脈硬化の原因としてコレステロール中心に検討がなされ、コレステロールが動脈硬化を起こすメカニズムはほぼ解明されたが、必ずしもコレステロール低下で十分に動脈硬化が予防できるわけではない。

そこでコレステロール値に関係なく、高血糖、高中性脂肪、低HDLコレステロール、高血圧があるような生活習慣病と呼ばれる病態が1個人に複数集積する病態をメタボリックシンドロームと呼び、動脈硬化のハイリスクとして近年注目されている。メタボリックシンドロームを放置すれば虚血性心疾患や脳卒中などの動脈硬化性疾患を発症しやすいことはすでに多くの報告が示すとおりであり、本疾患の血管病変や心機能異常を早期に発見し、高度な動脈硬化病変への進行を防ぎ、心血管病発症の予防を行うことは、予防医学・医療コストの面から重要である。

さらにメタボリックシンドロームは慢性心不全発症にも関与することが明らかにされているが、メタボリックシンドロームの動脈硬化と心機能異常の自然経過については十分には解明されていない。そこでメタボリックシンドロームでは、非侵襲的かつ再現性が良好な定量的指標で動脈硬化および心機能異常を早期発見し、経過観察を行うことが重要である。

超音波領域ではこれまで動脈硬化評価法として動脈硬化の病変形態的变化は頸動脈エコーで動脈壁肥厚度を内膜中膜複合体の厚さとして計測する方法が動脈硬化指標として確立され、心血管病発症のリスク評価にまで用いられているものの、動脈壁の機能的硬度評価法には確立した指標があるとは言い難い。我々は血管の動脈硬化、特に動脈壁硬度を非侵襲的に評価する方法として超音波血流ドプラ信号の相互相関係数計測に基づく局所脈波速度計測装置を開発し、精度・妥当性を検討し、臨床応用可能であることを示した。超音波ドプラ法を用いて種々の心機能障害程度を有するメタボリックシンドロームにおいても心機能異常を血管機能

異常と同時に検出できることが期待され、本法は心機能変化や薬物治療効果の経過観察に有用と期待される。

## 2. 研究の目的

本研究では主として超音波血流ドプラ信号の相互相関係数計測を用いて(1)メタボリックシンドロームの心機能異常を明らかにすること、(2)メタボリックシンドロームの心機能異常と動脈硬化との関連を明らかにすること、(3)アンジオテンシンII受容体拮抗薬による抗動脈硬化作用および心保護作用を検証し、超音波血流ドプラ信号の相互相関係数計測の臨床応用を確立することを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1)超音波血流ドプラ信号の相互相関係数計測による左室拡張能評価

左室流入血流速度の相互相関係数解析をもとに、臨床例で本法を用いた心機能評価の妥当性と新規性・特長を検討する。陳旧性心筋梗塞、心筋症など明らかな心機能異常を呈するが安定しており、種々の重症度を示す心不全患者を対象として心臓カテーテル検査時に左心および右心系の圧測定から拡張早期左室圧下降の時定数( $\tau$ )、左室収縮能指標Peak dP/dt、肺動脈楔入圧、心拍出量などの心機能指標を計測すると同時に、本法による左室拡張能計測を行い、心臓カテーテル検査による心機能指標との比較を行う。

(2)超音波血流ドプラ信号の相互相関係数計測による心機能評価と動脈硬化評価

臨床例において超音波血流ドプラ信号相互相関係数による左室拡張能指標と頸動脈などの動脈硬化との関連性について調べる。狭心症、心筋梗塞などの動脈硬化性疾患の心機能と動脈硬化の関連性を高血圧、脂質代謝異常、糖尿病、肥満、喫煙、家族歴などの危険因子とともに検討する。すでに心血管事故予測マーカーとして確立された脈波速度(Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity)と比較し、超音波血流ドプラ信号相互相関係数による心機能および動脈硬化評価の有用性を検討する。

(3)メタボリックシンドロームでの心機能評価と動脈硬化評価

①メタボリックシンドローム症例のスクリーニング

身長、体重、腹囲計測の他に採血、血圧測定などを行い、2005年日本内科学会から提示された診断基準に基づきメタボリックシ

ドローーム患者をスクリーニングする。対象患者について年齢、性別、BMI、喫煙、血圧、コレステロール値、中性脂肪などの計測を行う。

#### ②従来の動脈硬化指標と心機能計測

対象症例を安静仰臥位にて本学設置の市販の超音波診断装置を用いて通常の心臓エコー検査を行い、左室、大動脈形態の記録を行う。特に左室肥大、左室拡張能などの心機能指標の計測を重点的に行う。引き続き頸動脈エコー検査を行い、頸動脈のintima-media thickness (IMT)などで動脈硬化の定量評価を行う。同時に、血圧・脈波計測装置(フクダ電子社製)を用いて脈波速度を計測し大動脈硬化度を計測する。

#### 4. 研究成果

超音波血流ドプラ信号解析を用いて、心不全症状のないメタボリックシンドロームの心機能解析を行った。メタボリックシンドロームでは正常対象群と比較して左室収縮能は保持されているが、左室拡張能の低下が認められることが明らかになった。さらに左室拡張能障害は動脈の硬さ指標と相関することが明らかになった。また、大動脈弁輪部速度と大動脈硬度の間には良好な相関( $r=0.802$ ,  $p<0.001$ )が認められ、生活習慣病患者の大動脈弁輪部速度の計測から、動脈硬化度が推定できることが明らかにされた。以上より心室-動脈連関が左室拡張能障害に関与することが示唆された。

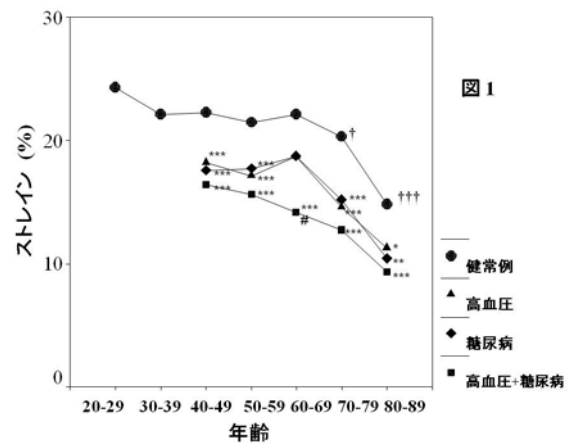
さらに、ドプラ法を用いた解析では心機能指標ストレインは正常群でも加齢とともに低下するが、高血圧単独、糖尿病単独があればさらに低下し、両者が合併すると最も低下度が大であることを明らかにされた。したがって高血圧・糖尿病が合併するメタボリックシンドロームでは左室長軸方向の心機能が最大に低下しているため、拡張障害による心不全を発症しやすいことが示された。

「ストレイン」は加齢とともに低下するが、高血圧単独、糖尿病単独でもさらに低下し、両者が合併すると最も低下度が大であることを明らかにした(図1)。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 18 件)

1. Masugata H, Senda S, Inukai M, Goda F, et al. Visit-to-visit variability in blood pressure over a 1-year period is a marker of left ventricular diastolic dysfunction in treated hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2011. Epub ahead of print. 査読有
2. Masugata H, Senda S, Inukai M, Goda F, et al. Association between Echocardiographic Parameters and



- Brain Natriuretic Peptide Levels in Treated Hypertensive Patients. *Clin Exp Hypertens.* 33(3):187-191, 2011. 査読有
3. Masugata H, Senda S, Inukai M, Himoto T, Goda F, et al. Aortic Root Dilation is a Marker of Subclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Cardiovascular Risk Factors. *J Int Med Res.* 39(1):71-77, 2011. 査読有
  4. Masugata H, Senda S, Inukai M, Himoto T, Goda F, et al. Differences between Hypertensive and Atherosclerotic Lesions in Retinal Arteries Assessed by Scheie's Classification in Hypertensive Patients following Stroke. *Clin Exp Hypertens.* 32(6):335-340, 2010. 査読有
  5. Masugata H, Senda S, Inukai M, Himoto T, Goda F, et al. Age-related Decrease in Inferior Vena Cava Diameter Measured with Echocardiography. *Tohoku J Exp Med.* 222(2):141-147, 2010. 査読有
  6. Masugata H, Senda S, Inukai M, Himoto T, Goda F, et al. Cardio-ankle vascular index for evaluating immunosuppressive therapy in a patient with aortitis syndrome. *Tohoku J Exp Med.* 222(1):77-81, 2010. 査読有
  7. Masugata H, Senda S, Goda F, et al. Aortic annular velocity assessed by tissue Doppler echocardiography as a potential parameter of arterial stiffness. *Tohoku J Exp Med.* 221(2):169-174 2010. 査読有
  8. Masugata H, Senda S, Goda F, et al. Echocardiographic assessment of the cardio-renal connection: is left ventricular hypertrophy or diastolic function more closely correlated with estimated glomerular filtration rate

- in patients with cardiovascular risk factors? Clin Exp Hypertens. 32(2): 113-120, 2010. 査読有
9. Masugata H, Senda S, Inukai M, Himoto T, Goda F, et al. Elevated brachial-ankle pulse wave velocity is associated with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients after stroke. Tohoku J Exp Med. 220(3):177-182, 2010. 査読有
  10. Kimura T, Senda S, Masugata H, Goda F, et al. Seasonal Blood Pressure Variation and Its Relationship to Environmental Temperature in Healthy Elderly Japanese Studied by Home Measurements. Clin Exp Hypertens. 32(1):8-12, 2010. 査読有
  11. Masugata H, Senda S. Clinical significance of central blood pressure measurement in antihypertensive treatment. Expert Rev Cardiovasc Ther. 8(6):763-765, 2010. 査読有
  12. Masugata H, Senda S, Inukai M, Goda F, et al. Comparison of central blood pressure and cardio-ankle vascular index for association with cardiac function in treated hypertensive patients. Hypertens Res. 32(12): 1136-1142, 2009. 査読有
  13. Masugata H, Senda S, Goda F, et al. Influences of Hypertension and Diabetes on Normal Age-related Changes in Left Ventricular Function as Assessed by Tissue Doppler Echocardiography. Clin Exp Hypertens. 31(5): 400-414, 2009. 査読有
  14. Masugata H, Senda S, Goda F, et al. Independent determinants of the Tei index in hypertensive patients with preserved left ventricular systolic function. Int Heart J. 50(3): 331-340, 2009. 査読有
  15. Masugata H, Senda S, Inukai M, Himoto T, Goda F, et al. Detection of increased arterial stiffness in a patient with early stage of large vessel vasculitis by measuring cardio-ankle vascular index. Tohoku J Exp Med. 219(2):101-105, 2009. 査読有
  16. Masugata H, Senda S, Inukai M, Himoto T, Goda F, et al. Early detection of hypertension in a patient treated with sunitinib by measuring cardio-ankle vascular index. Tohoku J Exp Med. 218(2):115-119, 2009. 査読有
  17. Masugata H, Senda S, Goda F, et al. Decline of plasma brain natriuretic

- peptide during enzyme replacement therapy in a female patient with heterozygous Fabry's disease. Tohoku J Exp Med. 217(3):169-174, 2009. 査読有
18. Masugata H, Senda S, Goda F, et al. Tissue Doppler echocardiography for predicting arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index. Tohoku J Exp Med. 217(2): 139-146, 2009. 査読有

[学会発表] (計 10 件)

1. 舛形尚、千田彰一他. 大動脈弁輪部速度計測の提唱: 僧帽弁輪部速度との比較および大動脈硬度との関係. 第 58 回日本心臓病学会学術集会 2010 年 9 月 17-19 日、東京
2. Masugata H., Senda S., et al. Influences of Hypertension and Diabetes on Normal Age-related Changes in Left Ventricular Function as Assessed by Tissue Doppler Echocardiography. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会 2010 年 3 月 5-7 日、京都市
3. Masugata H., Senda S., et al. Clinical Significance of Tei Index for Predicting an Increased Risk of Cardiovascular Events in Patients with Lifestyle - Related Disease. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会 2010 年 3 月 5-7 日、京都市
4. Masugata H., Senda S., et al. One-year Alterations of the Tei Index during Antihypertensive Treatment in Elderly Hypertensive Patients: An Observational Study. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会 2010 年 3 月 5-7 日、京都市

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

千田 彰一 (SENDA SHOICHI)  
香川大学・医学部附属病院・教授  
研究者番号: 30145049

### (2) 研究分担者

舛形 尚 (MASUGATA HISASHI)  
香川大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 70263910

合田 文則 (GODA FUMINORI)  
香川大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号: 90294769

### (3) 研究協力者

山上 あゆむ (YAMAGAMI AYUMU)  
公立福生病院・内科・医師  
研究者番号: 30403786  
(H20: 研究分担者)