

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月1日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500447

研究課題名（和文） 新しい心臓年齢の提唱と脳心腎連関をふまえた総合的高血圧性臓器障害予防に関する研究

研究課題名（英文） A new index of "cardiac age" derived from echocardiography: A study for brain-cardio-renal connection and organ damages of hypertension.

研究代表者

舩形 尚（MASUGATA HISASHI）

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70263910

研究成果の概要（和文）：

心エコーで計測される左室心筋重量係数による左室肥大、左室流入血流速度波形による左室拡張能はいずれも加齢による変化が存在する。本研究では高血圧、糖尿病などの生活習慣病を持たない健康な高齢者における心形態、心機能の加齢性変化を明らかにするとともに、高血圧や糖尿病などの生活習慣病が、正常な加齢性変化にどのような影響を及ぼすかを明らかにしようとした。健常者でも加齢によって左室求心性リモデリングと左室拡張能障害が進行することが明らかになった。高血圧を伴わない糖尿病では左室肥大はきたさずに、左室拡張障害が出現することが明らかになった。また、加齢により心室中隔ではS状中隔変形をきたすことが知られていることから、このS状中隔変形の程度と中隔基部の壁厚増加から算出する指標を、新しい心臓年齢として提唱し、この心臓年齢指標が動脈硬化や老化と良好な相関を示すことを明らかにした。本研究ではさらに、心エコー検査で汎用される指標ストレインやストレインレートが老化、高血圧や糖尿病などの生活習慣病で障害されることを明らかにし、心臓年齢指標として臨床応用できる可能性を明らかにした。高血圧や糖尿病などの生活習慣病が、この心臓年齢指標に及ぼす影響を曲線グラフ化して、生活習慣病が心臓の加齢速度を速めるという現象を心エコーから明らかにした。さらに、心臓の加齢現象は、心臓以外の高血圧臓器障害である慢性脳虚血性変化や腎機能障害と密接な関係を示すことを明らかにして、脳心腎連関をふまえた高血圧性臓器障害予防のための臨床検査の有用性を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Although pulse wave velocity is the primary indicator of arteriosclerosis and is widely used as an index of vascular age in anti-aging medicine, no index is available to quantify cardiac age. We proposed a "cardiac age" index and sought to clarify its clinical significance. Enrolled in the study were patients with atherosclerosis-related diseases. These patients were divided into normotensive and hypertensive patients. Echocardiography was performed, and brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) was measured using an automatic waveform analyzer. The index of cardiac age was determined as  $1000 \times VS_{ot} / BSA / (VS-AO)$ , where  $VS_{ot}$  (mm) was the ventricular septal thickness at the left ventricular outflow tract,  $BSA$  ( $m^2$ ) was the body surface area, and  $VS-AO$  (degrees) was the angle between the basal ventricular septum and the ascending aorta. The index of cardiac aging correlated significantly with age in both the normotensive and hypertensive patients, and these correlations were closer than those between transmitral E/A (early to atrial velocity) ratio and age in normotensive and hypertensive patients. The slope between age (x axis) and the index of cardiac age (y axis) was greater in hypertensive (1.50) than normotensive (1.32) patients. Stepwise regression analysis showed that age, the presence of hypertension, the left ventricular mass index, the left ventricular end-diastolic dimension, the dimension of left atrium, and the ratio of E to A (E/A) were independently associated with the index of cardiac age. The index was also significantly correlated with baPWV. The proposed index of cardiac age can quantitatively assess cardiac morphological changes due to aging and/or hypertension and may be a useful marker of peripheral arterial stiffening.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 2,200,000 | 660,000   | 2,860,000 |
| 2010年度 | 600,000   | 180,000   | 780,000   |
| 2011年度 | 600,000   | 180,000   | 780,000   |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学、医用システム

キーワード：心臓年齢、高血圧、超音波、心血管危険因子、臓器障害、糖尿病

1. 研究開始当初の背景

近年予防医学としての抗加齢医学の研究が進み、生活の質の改善と健康長寿を達成して介護のいらぬ高齢者を創るための抗加齢医療が推進されている。身体はさまざまな組織、器官、臓器から構成されるが、それらが一様に老化するわけではなく、部位や臓器によって差があるため、抗加齢医療では臓器別に老化指標が設定されている。最も生き生きとした理想的な状態を30歳に置き、老化指標として骨年齢、血管年齢、筋年齢、神経年齢、ホルモン年齢を評価し、最も衰えた部位を最重点対象として治療を行う。ヒトは血管とともに老いると言われることから、特に血管年齢評価の重要性は言うまでもない。血管年齢の指標としては、すでに市販されている簡便な脈波速度計測装置から得られる脈波速度や頸動脈エコーから計測される動脈の内膜中膜複合体厚(IMT)があり、その臨床的有用性はすでに確立されている。これらの血管年齢指標は非侵襲的に繰り返し検査可能である利点からも、動脈硬化性疾患や生活習慣病の診断および治療効果判定指標として抗加齢医療の領域で大いに役立っている。

これに対して心臓は全身の臓器に血液を送るポンプとしての重要な役割を担うにもかかわらず、確立した心臓年齢指標はない現状である。心臓左室拡張能は加齢とともに低下することが心臓超音波法の研究により明らかにされているが、年齢に応じた明確な左室拡張機能の正常値は未だ明らかにされていない。また、心臓超音波検査では心室中隔のS状変形や左室肥大などの心形態の加齢性変化も知られているが、加齢に伴う変化度については明らかにされていない。また近年、左室収縮能は保たれているが拡張能が障

害される拡張障害性心不全が高齢者に多いことが注目されている。さらに高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病は動脈硬化を促進し、加齢を加速することは勿論のこと、左室拡張障害をも直接的に惹起することが報告されている。このような視点から、古くから臨床応用されている心臓超音波検査から心形態や心機能に基づく心臓年齢指標を導出し、他の臓器・器官との年齢指標との関係を研究することは抗加齢医学の重要な課題と思われる。また一方、近年高血圧治療においては脳心連関、心腎連関のエビデンスやメカニズムが確立されつつあり、高血圧臓器障害予防の面からも脳心腎連関をふまえた検査法や治療法の考案の重要性が強調されていることから心臓年齢の必要性は明らかである。

2. 研究の目的

本研究では1) 超音波診断法を用いて得られる心臓形態および心機能の指標から心臓年齢を導出する方法を開発すること、2) 心臓年齢と血管年齢などの老化の指標、血管内皮機能など動脈硬化指標、脳血管障害や腎機能障害などの高血圧臓器障害との関係を明らかにすること、3) 高血圧臓器障害の臓器別進行程度の差異の検討、4) 薬物療法、食事療法や運動療法が心臓年齢指標、高血圧臓器障害改善に及ぼす影響について検討することを目的とする。特に初年度においては超音波診断法から得られる心機能指標から心臓年齢を算出する予測式と正常年齢変化曲線を作成し、加齢・動脈硬化指標や高血圧臓器障害との関係を明らかにし、次年度以降には食事療法や運動療法が心臓年齢指標を改善するか否かを検討し臨床的有用性を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### 1. 心臓年齢計測装置の開発

(1) 10歳—100歳の健常者の心臓超音波検査から大動脈、左室形態の記録を行う。心臓年齢の指標としては簡便に短時間で計測可能であることを条件にするため、左室肥大の指標（左室心筋重量）、S状中隔変形度、左室流入血流速度波形（拡張早期流入血流速度：E、心房収縮期血流速度：A、これらの比：E/A）などの通常的心臓超音波検査で計測する項目を重点的に行う。さらに心室中隔などに関心領域を設定して超音波の反射信号から integrated backscatter (IB 値) 値を求める。これらの計測値は加齢に伴って変化するため、これらの計測データを健常人 10歳—100歳までの各年齢においてそれぞれ 100人以上として全体で 10000 例のデータを集積し、健常人の加齢性変化を明らかにする。さらに、健常人のデータの平均値、平均値±1SD、平均値±2SD を算出し、心臓年齢標準曲線を導出し、臨床応用に最適な心臓年齢推定指標を決定する。

(2) 上記の心臓年齢標準曲線と自動照合して心臓年齢を算出するソフトウェアを作成し、市販の超音波診断装置に組み入れる。超音波診断装置は本学に設置している HITACHI-EUB7500 を用いる。超音波診断装置の静止画面上で心臓年齢推定指標を計測するだけで、直ちに心臓相当年齢が画面表示されるシステムを開発する。

#### 2. 生活習慣病患者での心臓年齢計測

高血圧、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドロームの患者 10000 例を対象として、上記の心臓年齢評価指標を計測し、健常者の心臓年齢標準曲線との自動照合を行い、心臓年齢評価を行う。各心血管病リスクファクターと心臓年齢の関係を検討することにより、心臓年齢に大きく関与する因子を明らかにする。また、リスクファクターの重複が心臓年齢に及ぼす影響を検討し、心臓年齢による加齢度評価がメタボリックシンドロームの病態を実症例で反映されるかどうかを検討する。

#### 3. 他の加齢指標との比較

##### (1) 血管年齢との比較

上記健常人 10000 例、生活習慣病患者 10000 例に対して、頸動脈エコー検査を併せて行い、頸動脈の intima-media thickness (IMT)、頸動脈プラークスコアなど動脈硬化の定量評価を行う。さらに動脈硬度の指標として、stiffness parameter  $\beta$ 、augmentation index (AI)、arterial compliance (AC)、局所脈波速度(PWV)を超音波診断装置で計測する。同時に、血圧・脈波計測装置(フクダ電子社製)を用いて上腕一足首間の脈波速度を計測し

動脈硬化度を計測する。以上の血管年齢の指標を心臓年齢と比較して、心血管系の老化における心臓と血管の関連性について検討する。

##### (2) 筋年齢との比較

高齢者では筋肉量が著減していくため、四肢骨格筋の減少と心臓筋肉量とは平行して減少することが予想される。また、下肢骨格筋の減少は末梢循環障害を惹起し、心機能にも悪影響を及ぼすことが考えられたため心臓年齢との相互関係を検討することは加齢による心不全の病態解明に重要である。

四肢筋肉量測定には体組成計 Physion XP<sup>®</sup> を用いて行い、同時に体脂肪率、基礎代謝量計測も行う。これらの指標と心臓年齢との関係を検討する。

##### (3) 酸化ストレスマーカーとの比較

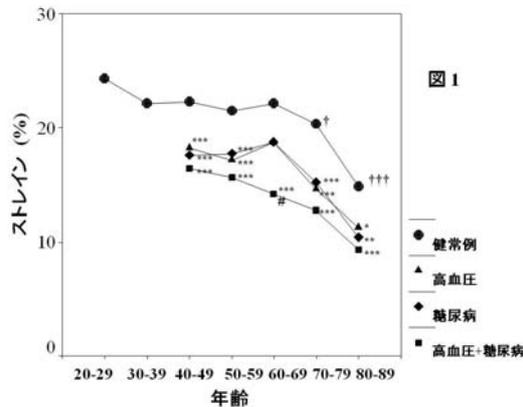
老化促進因子と心臓年齢との関係を明らかにするため、健常者と生活習慣病患者において採血を行い、酸化ストレス度(活性酸素・フリーラジカルによる酸化的傷害)と抗酸化力(活性酸素・フリーラジカル消去能)を活性酸素・フリーラジカル自動分析装置(ウイスマー研究所製)を用いて計測する。得られた結果と心臓年齢指標との関係を検討する。同時に血液サンプルからアディポネクチン、高感度 CRP の測定も行い、動脈硬化と心臓年齢の関係を明らかにする。

### 4. 研究成果

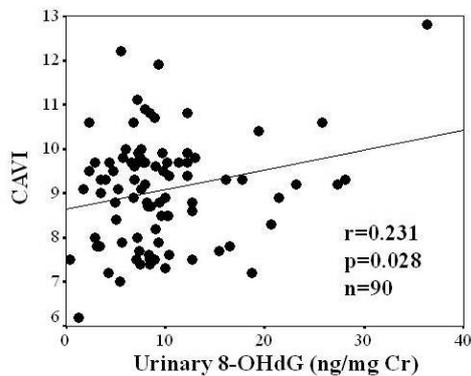
加齢による S 状中隔変形と心室中隔基部肥厚を定量評価することにより新しい心臓年齢指標を簡便に計測する方法を提唱した。心エコー傍胸骨左室長軸断面図拡張末期像において左室流出路の心室中隔基部壁厚(VSot (mm))、大動脈起始部と心室中隔のなす角度(VS-A0)を計測し、心臓年齢指標=VSot/[体表面積×(VS-A0)/100]として算出した。左室流入血流速度波形から E/A を計測した。脈波速度は VaSera 1000 を用いて上腕一足首間の脈波速度を計測した。心臓年齢指標は実年齢と良好な相関を示し( $r=0.62$ ,  $p<0.001$ )、脈波速度と実年齢の相関( $r=0.63$ ,  $p<0.001$ )と同程度であり、E/A と実年齢の相関( $r=-0.56$ ,  $p<0.001$ )よりも良好であった。心臓年齢指標は脈波速度と良好な正相関( $r=0.56$ ,  $p<0.001$ )を示した。心臓年齢指標は高血圧群( $8.7\pm 3.4$ )で正常血圧群( $6.8\pm 2.6$ )に比較して有意に高値であったが( $p<0.001$ )、実年齢は両群間に有意差は認めなかった。我々が提唱する心臓年齢指標は心臓の加齢性変化を定量評価でき、かつ末梢動脈硬化進展度も反映し、その異常値出現には高血圧の関与が示唆された。本指標は誰でも簡単に既存の装置で計測できるため心血管疾患のリスクマーカーとなる可能性が明らかにされた。

さらに、生活習慣病が動脈硬化、心機能低

下に及ぼす影響を明らかにし、「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)。



酸化ストレス指標の尿中 8-OHdG については生活習慣病患者を対象に検討を行った結果、下図のように動脈硬化の指標 CAVI との有意な相関が得られた。CAVI は糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満の各因子との関連が明らかにされているため、超音波による脳心腎臓器障害と酸化ストレス指標の尿中 8-OHdG との関連性も示唆された。



##### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

1. Masugata H, Senda S, Okada H, Himoto T, Goda F, et al. Association between Urinary 8-Hydroxydeoxyguanosine, an Indicator of Oxidative Stress, and the Cardio-Ankle Vascular Index in Hypertensive Patients. J Atheroscler Thromb. (査読有) 2012 Apr 28. [Epub ahead of print]

2. Masugata H, Senda S, Okada H, Himoto T, Goda F, et al. Association between Arterial Stiffness and Pulmonary Function in Hypertensive Patients. Hypertens Res (査読有) 2012 ;35(4):388-392.
3. Masugata H, Senda S, Okada H, Himoto T, Goda F, et al. Association between Cardiac Function and Pulmonary Function in Hypertensive Patients. J Int Med Res (査読有): 2012; 40(1):105-114.
4. Masugata H, Senda S, Himoto T, Okada H, Goda F, et al. Association of Cardio-Ankle Vascular Index with Brain Natriuretic Peptide Levels in Hypertension. J Atheroscler Thromb (査読有): 2012;19(3):255-262.
5. Masugata H, Senda S, et al. Reduced Bone Mineral Density in Hypertensive Patients is Associated with Left Ventricular Diastolic Dysfunction, not Left Ventricular Hypertrophy. Clin Exp Hypertens (査読有): 2012;34(3):176-81.
6. Masugata H, Senda S, Himoto T, Okada H, Goda F, et al. Correlation of Arterial Stiffness to Left Ventricular Function in Patients with Reduced Ejection Fraction. Tohoku J Exp Med (査読有) 225(3):141-147, 2011.
7. Masugata H, Senda S, 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 (査読有) 34(7): 846-850, 2011.
8. Hosomi N, Masugata H, et al. Therapeutic effects of postischemic treatment with hypotensive doses of an angiotensin II receptor blocker on transient focal cerebral

- ischemia. J Hypertens (査読有) 29(11): 2210-2219, 2011.
9. Masugata H, Senda S, et al. Seasonal variation in estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine levels in hypertensive patients. Tohoku J Exp Med (査読有) 224(2):137-142, 2011.
  10. Masugata H, Senda S, et al. Association between echocardiographic parameters and brain natriuretic peptide levels in treated hypertensive patients. Clin Exp Hypertens (査読有) 33(3): 187-191, 2011.
  11. Masugata H, Senda S, et al. Association between bone mineral density and arterial stiffness in hypertensive patients. Tohoku J Exp Med (査読有) 223(2):85-90, 2011.
  12. Masugata H, Senda S, et al. Differences in left ventricular diastolic dysfunction between eccentric and concentric left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with preserved systolic function. J Int Med Res (査読有) 39(3): 772-779, 2011.
  13. Masugata H, Senda S, et al. Aortic root dilatation as a marker of subclinical left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular risk factors. J Int Med Res (査読有) 39(1): 64-70, 2011.
  14. Masugata H, Senda S, et al. Differences between hypertensive and atherosclerotic lesions in retinal arteries assessed by Scheie's classification in hypertensive patients following stroke. Clin Exp Hypertens (査読有) 32(6): 335-340, 2010.
  15. Masugata H, Senda S, Goda F, et al. Age-related Decrease in Inferior Vena Cava Diameter Measured with Echocardiography. Tohoku J Exp Med (査読有) 222(2):141-147, 2010.
  16. Masugata H, Senda S, Goda F, et al. Cardio-ankle vascular index for evaluating immunosuppressive therapy in a patient with aortitis syndrome. Tohoku J Exp Med (査読有) 222(1):77-81, 2010.
  17. 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 (査読有) 221(2):169-174 2010.
  18. 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 (査読有) 32(2):113-120, 2010.
- [学会発表] (計 2 件)
1. 舩形 尚, 他、Correlation of Arterial Stiffness to Cardiac Function in Patients with Preserved and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. 第 76 回日本循環器学会学術集会, 2012 年 3 月 16 日, 福岡市.
  2. 舩形 尚, 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よの関係. 第 58 回日本心臓病学会学術集会, 2010 年 9 月 17 日, 東京.
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
舩形 尚 (MASUGATA HISASHI)  
香川大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 70263910
  - (2) 研究分担者  
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
  
  - 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