

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591044

研究課題名(和文) インスリン抵抗性は冠動脈疾患と弁膜病変合併の促進因子である

研究課題名(英文) Insulin Resistance as Promoters for Developemnts of Aortic Valve Sclerosis and Coronary Artery Disease

研究代表者

山本 秀也 (Hideya, Yamamoto)

広島大学・大学病院・講師

研究者番号：70335678

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：心臓CTを施行した大動脈弁狭窄症患者の長期追跡から大動脈弁石灰化スコア高値は将来の心血管イベントの予測因子であった。エコーによる大動脈弁、上行大動脈、僧帽弁弁輪の石灰化をスコア化し、冠動脈イベント発生率の予測因子であることを明らかにした。インスリン抵抗性が大動脈弁硬化症患者において左室機能障害をきたしていることを心筋組織ドプラを用いて明らかにした。血中のインスリン値と血糖値からHOMA値を求めた。インスリン抵抗性群では左室長軸方向のストレインが低下し心筋収縮障害が進行していることを明らかにし、インスリン抵抗性の改善が将来の心不全予防に重要であることを示唆した。

研究成果の概要(英文)：1. We studied patients with aortic valvular calcification (AVC) assessed by echocardiography had higher rates of induced myocardial ischemia, especially in diabetes mellitus (DM) patients. 2. When AVC scores were measured by cardiac CT, higher AVC score was an independent predictor of cardiac mortality in aortic stenosis (AS) patients. 3. Echocardiographic heart calcification score, the sum of the amounts of AVC, mitral annular, and aortic root calcification, has an independent and incremental prognostic value in a high-risk population. 4. Assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography, insulin resistance is a powerful independent predictor of subclinical left ventricular dysfunction in patients with AVC and thus may be a novel therapeutic target to prevent subsequent heart failure.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、循環器内科学

キーワード：インスリン抵抗性 弁膜石灰化 冠動脈 アディポネクチン

1. 研究開始当初の背景

飽食化や運動不足といったライフスタイルの変化により、インスリン抵抗性や内臓脂肪蓄積により惹起されるメタボリック症候群 (MetS) の増加は大きな社会問題となっている。さらに、高齢化により高血圧、脂質異常症、糖尿病の進行に伴って冠動脈疾患のみならず、脳血管疾患、慢性腎臓病などの全身性疾患をきたすことになる。

大動脈弁石灰化 (AVC) や僧帽弁輪石灰化 (MAC) といった動脈弁石灰化は加齢に伴って増加する。したがって、弁石灰化には全身性動脈硬化を合併し、冠動脈疾患に加え弁膜異常による血流障害、左室肥大、心不全を生じ病態を複雑かつ重症化させることになる。弁石灰化生じる機序として冠動脈疾患同様の危険因子の関与が予想され、米国での疫学研究 (Multi-ethnic Study of Atherosclerosis) では MetS や糖尿病の AVC との関連が報告されている (Circulation 2006;113:2113-2119)。しかし、血中インスリン値やアディポネクチンなどの測定を含め病態の機序解明への検討は十分なされていない。

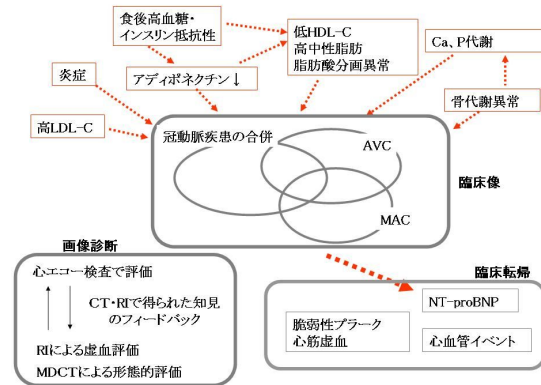
心臓 CT の進歩とプラーク性状評価:

近年急速な進歩を遂げた多列 CT (MDCT) は時間分解能や空間分解能に優れ、とくに冠動脈の非侵襲的な狭窄の判定や壁の性状評価の可能性が期待されている。研究代表者らは CT による **プラーク脆弱性の評価方法の確立** に取り組んできた。血管内超音波法との病変部の比較も含め、**低 CT 値 (38HU) の Lipid-rich plaque、血管壁外方増大、点状石灰化の沈着の3つを脆弱プラークの特徴**として提唱した¹⁹⁾。次いで、急性冠症候群においてこれらの所見を持つプラークが多くみられ、とくに高度の血管壁増大現象 (正常部位の 1.23 倍以上) は責任病変の最も特徴的所見であることから血管壁増大をプラーク脆弱化の最も重要な指標と位置づけた。

心臓 CT による弁石灰化と冠動脈疾患の同時評価: 研究代表者は、米国人冠動脈疾患患者を対象として、CT により冠動脈石灰化スコア、AVC、MAC、胸部大動脈の石灰化の有無と冠動脈造影による閉塞性病変の進展や重症度と関連について明らかにした (Am Heart J 2003;146:153-9.) さらに、日本人の冠動脈疾患あるいはその疑いのある高リスク患者 322 例対象として、時間分解能、空間分解能の進歩した心臓 MDCT 造影検査により冠動脈病変と弁の性状評価を行った。

2. 研究の目的 本研究では、冠動脈疾患と AVC あるいは MAC の発生機序の関連性および相違点の解明にせまる。とくにその機序としてインスリン抵抗性の重要性に注目し、**インスリン抵抗性が冠動脈疾患進展のみならず**

ず AVC、MAC の促進因子であるとの仮説を証明する。 AVC、MAC には冠動脈疾患検出のための指標としての意義を持つのみならず、病態解明さらには適切な予防治療をはかることで、心筋梗塞発症、弁膜症による心不全など心血管系疾患の制圧が期待されるものである。



3. 研究の方法

I. RI-AVC 研究

アデノシン負荷タリウム (TI-201) 心筋シンチグラフィ - (SPECT) を行った患者を対象として、後向き解析結果から、心エコーで検出される大動脈弁石灰化 (AVC) と、一過性心筋虚血の有無との関係について検討を行った。

胸部症状の有無および動脈硬化性危険因子 (高血圧症、脂質異常症、糖尿病、高尿酸血症、慢性腎臓病、喫煙) の有無について問診した。SPECT 検査の 3 カ月以内に施行された冠動脈造影検査の結果から、狭窄率 >50% の閉塞性冠動脈病変の有無について調査した。AVC の存在は、超音波断層法による傍胸骨短軸像、長軸像、および心尖部長軸像を用いて大動脈弁の観察を行い、大動脈弁尖において局所的肥厚及びエコー輝度の上昇を伴った境界明瞭な変化を AVC と定義した。AVC の重症度については病変を伴う弁葉数で層別化した。

SPECT 像の評価については、心臓を 17 領域に分け、それぞれの領域のトレーサー集積の程度を 0~4 点 (4:正常、0:無集積) で点数化、合計し summed stress score (SSS) として評価した。負荷像においてトレーサー集積が低下していた場合 (SSS < 1)、その可逆性を summed difference score (SDS) として心筋虚血の広がり及び重症度を評価した。SDS = 1 or 2 は境界域とし、SDS3 点以上を有意な心筋虚血有り、SDS8 点以上を中等度から重症の心筋虚血有り、と定義した。また、SPECT 検査の 3 カ月以内に冠動脈造影検査が施行された症例では狭窄率 >50% の閉塞性冠動脈病変の有無についても検討した。

II 心臓CTを用いた大動脈弁石灰化と心血管イベント発生 (CT-AVC研究)

虚血性心疾患の精査のため冠動脈CTAを行った合計 943 例を解析対象とした。

心臓超音波検査による大動脈弁、僧帽弁輪、上行大動脈基部の石灰化箇所数を Total Heart score (THS)と定義した。内訳は THC-0; 397, THC-1; 236 例, 2; 224 例, THC-3; 86 例であり平均 2.9 年間の追跡を行った。エンドポイントは心血管病死および心血管イベント (心血管病死, 非致死性心筋梗塞, うっ血性心不全, 脳卒中, 血管外科手術施行)とした。

III 心臓CTによる大動脈弁狭窄症と心血管イベント発生 (CT-AS研究)

心機能の保持された無症候大動脈弁狭窄症 (AS) 患者に心臓CTを施行し冠動脈および大動脈弁, 左心機能評価を行うことのできた 64 例の追跡を行った。対象症例は 64 例であり平均 29 ヶ月追跡を行った。

ドップラ心エコー検査より左室容積、駆出率、大動脈弁弁口面積を計測した。

心臓CTは 64 列検出器型CTを用いて撮影を行った。単純撮影画像より Agatston 冠動脈および大動脈弁石灰化スコア (AVCS) を算出した。ヨード造影検査を行い冠動脈セグメント毎の病変部の狭窄度の評価を行い 50% 以上の狭窄を有する場合有意狭窄とした。また, 左室容積, 大動脈弁口面積 (AVA_{CT}) を計測した。

IV 心筋組織ドブラ-法によるインスリン抵抗性と心筋ストレインの関係

心筋組織ドブラ-法を用いて、インスリン抵抗性が大動脈弁硬化症患者において左室機能障害をきたしているかどうか検討した。対象は大動脈弁硬化 (AVS) を有する正常心機能者とし, 断層心エコー検査における 2D speckle tracking 法を用いて左室長軸方向, 短軸方向の strain, strain rate (/sec)を計測した。

空腹時に血糖および血漿インスリン値より HOMA index を算出し >1.8 をインスリン抵抗者 (IR) と定義した。IR 群 (AVR+IR 28 例), IR なし群 (AVR-IR 29 例), 年齢・性別をマッチさせた正常群の 3 群間での比較検討を行った。

4. 研究成果

I 大動脈弁石灰化と心筋虚血との関係について (RI-AVC 研究)

AVC の存在は、高齢、高血圧、糖尿病、高尿酸血症、慢性腎臓病の存在と関連していた。また、冠動脈造影検査は全体の 31.7% の 212

人が施行されたが、閉塞性冠動脈疾患の存在割合については AVC を持つ患者において有意に高かった (73.4% vs. 57.4%; $p = 0.001$)。年齢、性別、動脈硬化性危険因子で補正して、AVC の存在は心筋虚血の存在 ($SDS \geq 3$) に対する独立した因子であった (オッズ比 [OR] = 1.56; 95%信頼区間 [CI] = 1.10–2.23; $p = 0.013$)。中等度から重症虚血の存在 ($SDS \geq 8$) (OR = 2.16; 95%CI = 1.26 - 3.80; $p = 0.0061$)、閉塞性冠動脈病変に対しても同様の結果であった (OR = 2.25; 95%CI = 1.16 - 4.49; $p = 0.017$)。

無症候患者 311 人での検討においても、AVC は心筋虚血の存在 (OR = 1.98; 95%CI = 1.15 ~ 3.45; $p = 0.014$) 及び中等度 ~ 重症虚血の存在 (OR = 4.31; 95%CI = 1.67 ~ 12.8; $p = 0.0043$) に対して独立した因子であった。

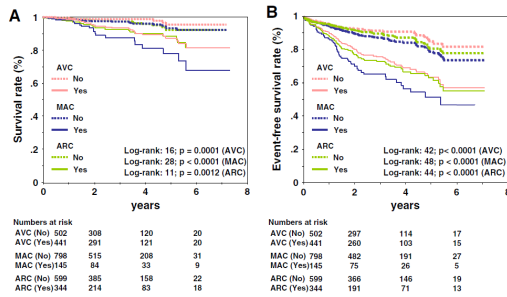
AVC は冠動脈硬化症と関連すると考えられているが、今回の研究から SPECT 上の心筋虚血とも独立した関連性を持つことが明らかとなった。また、AVC の存在は心筋虚血の有無のみならず、一般的に血行再建治療の恩恵が大きいとされる中等度 ~ 重症心筋虚血の存在 ($SDS \geq 8$ 点) とも関連性が認められた。

以上の結果から、AVC は心筋虚血を持つ高リスク患者、とりわけ無症候性心筋虚血の選別に有用な解剖学的指標であり、その有無を SPECT で評価されるべき患者の認識において有用な情報を提供する可能性が示唆された。

II CT-AVC研究

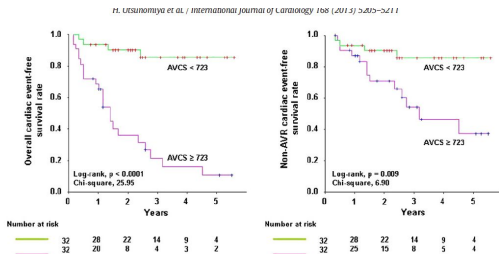
943 例中 43 例に心血管病死亡, 160 例に心血管イベントを認めた。Kaplan - Meier 協苦戦より THC 増加に伴い, 心血管病死亡および心血管イベント発生の増加を認めた。

性, 年齢, 糸球体濾過率推定値, 体格指数, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症, 喫煙, 冠動脈疾患の家族歴で補正した多変量解析では, 心血管病イベント発生に対するハザード比 (HR) は THC-1 で 2.21 倍, THC-2 で 2.59 倍であった。受動差動作特性曲線 (ROC) から THC スコアは冠危険因子に対する付加的な診断価値を有した (C-statistics は心血管病死 0.833, 心血管イベント 0.77)。心エコー検査による弁膜石灰化の半定量評価は、将来の冠動脈イベント発生率の予測因子であることを明らかにした。弁膜石灰化と冠動脈疾患との密接な関係を明らかにした。



III CT-AS研究

AS 症例の 29 か月の予後追跡中, 27 例で心イベントを認めた。多変量解析から大動脈弁口面積 (AVA), 冠動脈多枝病変, 大動脈弁石灰化スコアの 3 つの CT 上のパラメータが独立した危険因子であった (HR; 1.19 (/ AVA 0.1cm² 減少), 多枝疾患 2.84, AVCS 100 増加により 1.09/100 増加)。



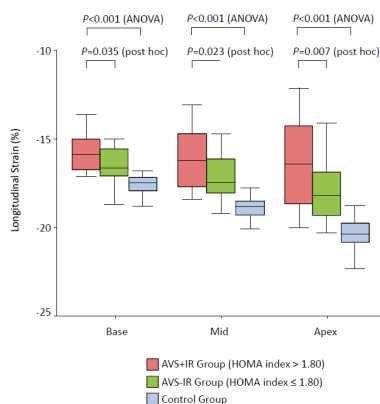
大動脈弁石灰化スコア > 723 以上では死亡率および心血管イベント (死亡、大動脈弁置換術) 高率に発生した。

心臓CTを施行した正常心機能の無症候 AS 患者の長期追跡の結果、大動脈弁石灰化スコア高値は将来の心血管イベントの予測因子であった。

IV 心筋組織ドブラ-法によるインスリン抵抗性と心筋ストレインの関係

AVS+IR 群では AVS-IR 群に比べ有意に AVCS 高値 (94 vs.21), 腹部内臓脂肪面積高値 (113±42cm² vs. 77±38cm²)

インスリン抵抗群 (HOMA 値>1.8) では特に心尖部での左室長軸方向の strain strain rate, 拡張 strain は有意に低下していた。一方, 円周方向の strain に差は認めなかった。



総括: 1) AVC は冠動脈疾患の罹患との関係を認めた。2) 弁石灰化は心血管イベントの発症の予知因子であった。3) インスリン抵抗性を認める大動脈弁硬化症者において左室機能障害が潜行していることが示唆され, インスリン抵抗性改善は将来の心不全予防に重要であることを示唆した。

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 16 件)

1. Kitagawa T, Yamamoto H, Kihara Y. (他 5 名 2 番目) Age- and sex-related differences in coronary plaque high-risk features in patients with acute coronary syndrome assessed by computed tomography angiography. *Int J Cardiol*. 2014 Apr 14. [Epub ahead of print] (査読有). doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.089.
2. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kihara Y. (他 2 名 2 番目) Insulin resistance and subclinical abnormalities of global and regional left ventricular function in patients with aortic valve sclerosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:86. (査読有) doi:10.1186/1475-2840-13-86.
3. Fujimoto S, Kondo T, Yamamoto H, Kihara Y. (他 10 名 3 番目). Development of new risk score for pre-test probability of obstructive coronary artery disease based on coronary CT angiography. *Heart Vessels*. 2014 Apr 27. [Epub ahead of print] (査読有).
4. Kunita E, Yamamoto H, Kihara Y. (他 8 名 2 番目) Prognostic value of coronary artery calcium and epicardial adipose tissue assessed by non-contrast cardiac computed tomography. *Atherosclerosis*. 2014;233: 447-53. (査読有) doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.038.
5. Yamamoto Y, Awai K, Kuribayashi S, Kihara Y; on behalf of the PREDICT Investigators. Rationale and design of the PREDICT (Plaque Registration and Evaluation Detected In Computed Tomography) registry. *J Cardiovasc Comp Tomography* 2014;8:90-6. (査読有) doi: 10.1016/j.jcct.2013.12.004.
6. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kihara Y. (他 6 名 2 番目) Association between heart calcification assessed by echocardiography and future cardiovascular disease mortality and morbidity. *IJC Heart and Vessel*. 2014;2:15-20. (査読有)
7. Hidaka T, Yamamoto H, Kihara Y. (他 13 名 13 番目) Impact of aldosterone-producing adenoma on cardiac structures in echocardiography. *J Echocardiogr*. 2013;11:123-9. (査読有)

8. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kihara Y. (他6名2番目) Incremental prognostic value of cardiac computed tomography angiography in asymptomatic aortic stenosis: significance of aortic valve calcium score. *Int J Cardiol*. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.235.2013;168:5205-11. (査読有)
 9. Urabe Y, Yamamoto H, Kihara Y. (他5名2番目) Association Between Serum Levels of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Coronary Plaque Detected by Coronary Computed Tomography Angiography in Patients Receiving Statin Therapy. *Circ J*. 2013; 77:2578-85. (査読有)
 10. Yamamoto H, Kihara Y. (他9名1番目) Noncalcified atherosclerotic lesions with vulnerable characteristics detected by coronary CT angiography and future coronary events. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2013;7:192-9. (査読有) doi: 10.1016/j.jcct.2013.05.008. Epub 2013 Jun 13.
 11. Yamamoto H, Kitagawa T, Kihara Y. **Editorial**, Dose Napkin-ring sign Suggest Possibility to Identify Rupture-prone Plaque in Coronary Computed Tomography Angiography? *J Cardiol*. 2013;62:328-9. (査読有) doi: 10.1016/j.jjcc.2013.02.020.
 12. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kihara Y. (他5名2番目) Underestimation of aortic valve area in calcified aortic valve disease: effects of left ventricular outflow tract ellipticity. *Int J Cardiol*. 2012;157:347-53. (査読有) doi: 10.1016/j.ijcard.2010.12.071.
 13. Oka T, Yamamoto H, Kihara Y. (他8名2番目) Underestimation of aortic valve area in calcified aortic valve disease: effects of left ventricular outflow tract ellipticity. *Int J Cardiol*. 2012;161:45-9. (査読有) doi: 10.1016/j.ijcard.2011.04.021.
 14. Makita Y, Yamamoto H, Kihara Y. (他8名10番目) Use of preprocedural multidetector computed tomography to decrease atrial fibrillation recurrence following extensive encircling circumferential pulmonary vein isolation. *J Cardiol*. 2012;60:236-41. (査読有) doi: 10.1016/j.jjcc.2012.03.007.
 15. Yamazato R, Yamamoto H, Kihara Y. (他8名2番目) Association between aortic valve calcification and myocardial ischemia, especially in asymptomatic patients. *J Nucl Med*. 2012;53:1216-21. (査読有) doi: 10.2967/jnumed.111.099275
 16. Kunita E, Yamamoto H, Ohashi N, Awai K, Kihara Y. (他3名2番目) Association between plasma high-molecular-weight adiponectin and coronary plaque characteristics assessed by computed tomography angiography in conditions of visceral adipose accumulation. *Circ J*. 2012;76:1687-96. (査読有)
- 〔学会発表〕(計 16 件)
1. Yamamoto H, Kihara Y, 他: Plenary session; Cardiovascular disease in diabetes mellitus: where are we now? Coronary artery calcium score as a predictor of adverse outcomes in patients with diabetes mellitus. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Tokyo, March 21, 2014.
 2. 山本秀也, 木原康樹: ビジュアルワークショップ4「冠動脈CT、MRIのトピック」冠動脈CTによる虚血性心疾患の予後評価—我が国における大規模前向き試験— 熊本 (JALホテル熊本) 2013年9月22日
 3. 山本秀也: 明日へのシンポジウム2 画像診断や生理機能検査を実臨床にどう使うか「冠動脈石灰化スコアと臨床応用:日本人でも予後予測に有用か?」日本動脈硬化学会総会、東京(京王プラザホテル)2013年7月19日
 4. Yamamoto H, Kihara Y, 他 Prognostic Value of Coronary Artery Calcium and Epicardial Adipose Tissue Assessed by Non-contrast Computed Tomography The 8th Scientific Sessions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Montréal, Canada, July 12th 2013.
 5. 山本秀也: シンポジウム「心臓CTガイドラインを考える:皆さんは現場でどうしていますか?」—4. 日本におけるカルシウムスコアリングの活用について— 第6回SCCT研究会東京(品川コンベンションセンター), 2012年9月9日
 6. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kihara Y, 他 Plenary session. Association of Aortic Valve Calcification and Vulnerable Coronary Plaques Assessed by Coronary CT Angiography. 第75回日本循環器学会学術総会, 福岡. 2012年3月16-18日
 7. Urabe Y, Yamamoto H, Kihara Y, 他. Relationship between Eicosapentaenoic Acid/ Arachidonic Acid Ratios and Coronary Plaques as Detected by Computed Tomography Angiography in Patients Receiving Statin Therapy. 第75回日本循環器学会学術総会, 福岡, 2012年3月16-18日.
 8. Kunita K, Yamamoto H, Kihara Y, 他. Impact of Plasma High-Molecular-Weight Adiponectin on Left Ventricular Mass and Concentricity in Men. 第75回日本循環器学会学術総会, 福岡, 2012年3月16-18.
 9. Kunita K, Yamamoto H, Kihara Y, 他. Association of Left Ventricular Mass and Coronary Atherosclerosis in Cardiac Computed Tomography Angiography. 第75回日本循環器学会学術総会, 福岡, 2012年3月16-18日.
 10. 山本秀也. 合同シンポジウム「CTを中心

とした心臓マルチモダリティイメージング」冠動脈CTによる心イベント予知についてーカルシウムスコア、閉塞性病変、非石灰化プラークの観点からー。第22回日本心血管画像動態学会，名古屋，2012年1月28日

11. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kihara Y, 他. Prognostic Value of MDCT Findings for Predicting Symptomatic Deterioration and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Aortic Stenosis. The 84th Scientific Sessions of the American Heart Association, Nov. 13, 2011, Orlando.
12. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kihara Y, 他. Diffuse Calcium Deposits in Aortic Valve as a Marker of the extent and Vulnerable Characteristics of Coronary Artery Plaque Assessed by 64-Multidetector Computed Tomography. The 84th Scientific Sessions of the American Heart Association, Nov. 13, 2011, Orlando.
13. 山本秀也 . シンポジウム「心臓CTによる冠動脈プラーク診断：心臓病診療における位置づけを巡って」 外来診療における冠動脈プラーク診断ープラーク評価方法と内臓脂肪蓄積症候群への応用ー 第5回SCCT研究会，東京，2011年9月10日.
14. Yamamoto H, 他. Future Coronary Events and Non-calcified Plaque with Vulnerable Characteristics as Detected by Coronary Computed Tomography Angiography. The 6th annual meeting of Society of Cardiovascular Computed Tomography, Denver, July 15th 2011.
15. 宇都宮裕人，山本秀也，木原康樹他 . Calcification on Coronary Artery Atherosclerosis and Ventricular Remodeling in Patients with Preserved LV Ejection Fraction. 日本超音波医学会第84回学術集会，東京，2011年5月27日
16. 宇都宮裕人，山本秀也，木原康樹他 . Subclinical LV Dysfunction in Uncomplicated Patients with Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus. 第22回日本心エコー図学会学術集会，鹿児島，2011年4月21日

〔図書〕(計2件)

1. 山本秀也，木原康樹 Annual Book 「**血管糖尿病 2001**」 I I 検査・診断 2. CT、佐田政隆、下村伊一郎、野出孝一、綿田弘孝 編集フジメディカル出版 p101-6
2. 山本秀也，非石灰化プラークの診断 非石灰化プラーク画像とその臨床的利用の可能性 (コンセンサス 9.1) 粥状硬化病変の評価 (コンセンサス 9.2) 不安定プラーク (コンセンサス

9.3)心 CT 第 11 号心臓 CT の使い方ー現在のコンセンサスー、文光堂 東京 2011 ; p66-73 小室一成、栗林幸夫 編集.

〔産業財産権〕
○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者 山本 秀也 (YAMAMOTO Hideya)
広島大学 病院・講師
研究者番号：70335678

(2)研究分担者 木原 康樹 (KIHARA Yasuki)
広島大学医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号：40214853

(3)連携研究者 なし