

平成 30 年 6 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01326

研究課題名(和文) Handgrip負荷スペックルトラッキング法を用いた糖尿病性心筋障害の病態解明

研究課題名(英文) Assessment of diabetic cardiomyopathy using handgrip stress speckle tracking echocardiography

研究代表者

川田 貴之 (Kawata, Takayuki)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20532526

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病群と非糖尿病群を対象に、安静時及びHandgrip負荷後で左室長軸方向グローバルストレイン(GLS)を評価した。安静時のGLSは糖尿病群で-19.3、非糖尿病群で-20.9であり、糖尿病群で有意に低値であった。Handgrip負荷後、糖尿病群ではGLSは-19.3から-17.0に低下し、非糖尿病群では-20.9から-19.3に低下した。負荷後、糖尿病群のGLSは有意に非糖尿病群と比して低下し、かつ糖尿病の存在がGLSの低下に影響していることが示された。糖尿病の左室は一過性の後負荷上昇に対しての代償反応が低下していると考えられ、潜在的収縮予備能低下の存在が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Assessment of left ventricular global longitudinal strain (GLS) was performed at baseline and after handgrip stress in patients with and without diabetes mellitus using 2D speckle tracking echocardiography. Baseline GLS was significantly lower in diabetes (-19.3) compared to those without diabetes (-20.9). After handgrip stress, GLS of both groups was significantly decreased (patients with diabetes, -19.3 to -17.0, patients without diabetes, -20.9 to -19.3). Moreover, GLS of diabetes was significantly decreased compared to GLS of nondiabetes after stress, and interaction existed between diabetes and reduction of GLS. These results suggest that latent contractile reserve is reduced in diabetes patients.

研究分野：心エコー図、循環器

キーワード：負荷心エコー ストレイン 糖尿病性心筋障害

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者数は激増しており、それに伴い糖尿病の心合併症も増加の一途をたどっている。疫学研究から糖尿病は心不全発症の単独の危険因子であることが指摘されており、糖尿病自体が心筋の構造変化や心筋障害を引き起こす病態は糖尿病性心筋障害として知られている。これまでの心エコー・ドプラ法での検討では、糖尿病患者は心肥大が多く、左室駆出率 (EF) は保たれていても早期から左室拡張能が障害されており、糖尿病性心筋障害の早期の病態は左室拡張障害であると考えられてきた。近年心エコー・スペクトルトラッキング法 (ST 法) が使用可能となり、心筋ストレイン (心筋の歪み) による鋭敏な心機能評価を可能とした。ST 法は、心エコー画像上の心筋輝度をパターン認識することで自動追従し、心筋の収縮・拡張を定量的に評価する方法である。ST 法により、糖尿病患者は EF が正常でも左室長軸方向ストレインが低下しており、これまで EF では評価できなかった潜在的な収縮障害が認められることが報告されている。

このようにドプラ法や ST 法による鋭敏な拡張、収縮指標が糖尿病患者では低下していることが示されてきたが、その「拡張能の低下、潜在的収縮能の低下」と、心不全の発症とは同義ではないため、どの患者にいつ介入すべきかなど、治療や予後予測に役立てるには不十分である。例えば過去の研究では、左室拡張障害 ( $E/e' > 15$ ) を有する糖尿病患者は、そうでない患者と比較して 1.6 倍心不全の発生リスクが高いことが示されている (From AM et al. J Am Coll Cardiol 2010; 55:300-5)。しかし実際心不全を発症した患者の絶対数は、左室拡張障害を有さない患者群からのほうがむしろ多かった。安静時の検査所見がある程度将来の心不全発症の予測に役立つことが示された一方で、この結果は安静時検査指標の限界を示しているともいえる。

## 2. 研究の目的

これまでの国内外の検討では安静時のみの検査所見による評価が主であった。しかし例えば狭心症の診断に運動負荷心電図を用いるなど、古くから行われているように心疾患の評価には負荷試験が有用である。今回の研究では、安静時検査のみならず、負荷試験前後の ST 法による心機能評価を比較してその予備能を評価すること、すなわち負荷後一過性の収縮能の変化を評価して安静時の値との変化量を見る。これにより安静時検査のみではわからない潜在的な収縮予備能低下を早期に捉え、早期介入または治療の強化を要する患者のリスク層別化につなげられるかを検討する。

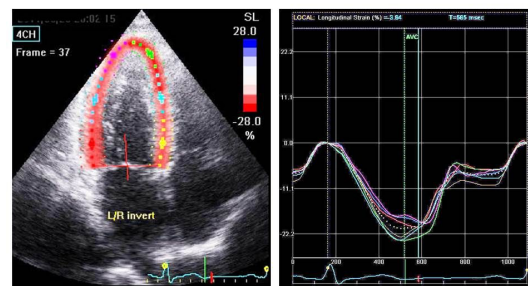
## 3. 研究の方法

### [1]非糖尿病患者と糖尿病患者との比較

糖尿病自体が心機能に及ぼす影響を把握するため、糖尿病患者のみならず非糖尿病患者の解析を行う。対象は、安静時の心エコー検査で左室壁運動異常がなく、左室肥大及び有意な弁膜症を認めない心疾患の既往のない症例で実施した。

#### 1. ルーチン心エコー検査。

2. ST 法は、現在までに標準的に行われている手法を踏襲する。すなわち、心尖部 2 腔像、3 腔像、4 腔像を描出し、それぞれの断面を 6 分割し、各分画ごとの長軸 (longitudinal) 方向のストレインを計測する (下図)。合計 18 分画の平均を GLS (global longitudinal



心尖部四腔像での左心室のトラッキング画像 (左) と、その長軸方向ストレインカーブ (右)

strain) とする。

3. 安静時検査後、handgrip 負荷を行う。事前に最大握力を測定しておく。利き腕で握力計を握り、最大握力の 30% で 3 分間維持する。その後、安静時同様の心エコー画像の収集を速やかに行い、オフラインで解析する。「負荷後のエコー指標と負荷前のエコー指標との差」を予備能の指標とする。差が大きい場合予備能が少ないと判断する。この予備能を、糖尿病群、非糖尿病群で比較するとともに、糖尿病群の中でも予備能に違いがあるかを評価する。

### [2]心不全発症に關与する因子の前向き検討

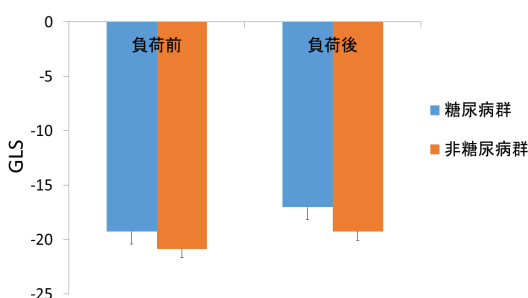
検討 [1] で対象とした心疾患の既往のない糖尿病患者の心不全発症を前向きに観察し、実際にどの心エコー指標が糖尿病患者の心不全を予測しうるのかを検証する。特に GLS、予備能指標が予測因子となりうるかを確認する。

## 4. 研究成果

### [1]非糖尿病患者と糖尿病患者との比較

安静時の心エコー検査で左室壁運動異常がなく、左室肥大及び有意な弁膜症を認めない心疾患の既往の無い糖尿病群、非糖尿病群において、handgrip 負荷前後の左室 GLS の変

化を検討した。安静時の GLS は糖尿病群で -19.3、非糖尿病群で -20.9 であり、過去の報告どおり糖尿病群で有意な低下を認めた。一方 EF は糖尿病群で 65.1%、非糖尿病群で 65.8%と、両群に差は認められなかった。Handgrip 負荷は最大握力の 30%の握力で 3 分間とし、全例で実施可能であり有害事象は見られなかった。Handgrip 負荷後、糖尿病群では GLS は -19.3 から -17.0 に低下し、非糖尿病群では -20.9 から -19.3 に低下した。これを分散分析（反復測定）で検定すると、両群とも handgrip 負荷後に安静時と比較して有意に GLS 値は低下しており、かつ handgrip 負荷後の GLS 値は、糖尿病群では非糖尿病群と比較して有意に小さい結果であった（下図）。糖尿病の有無によって、handgrip 負荷



後の GLS の低下の度合いが異なるか（交互作用）を検定したところ、 $p=0.026$  と有意であり、handgrip 負荷による GLS の低下は糖尿病の存在により影響を受ける（糖尿病があることにより GLS は低下する）ことが示された。一方の EF は、糖尿病群では 65.1%から 64%に、非糖尿病群では 65.8%から 64.4%に変化した。各群内では低下傾向であったが（ $p=0.07$ ）、交互作用は有意ではなく、糖尿病の有無で EF の変化の違いは認めなかった。今回の検討で糖尿病群では非糖尿病群より handgrip 負荷による GLS の低下が顕著であることが確認できた。この結果から、糖尿病の左室は handgrip による一過性の後負荷上昇に対しての代償反応が非糖尿病群と比較して低下していることが示唆された。

負荷前後の GLS の変化量（予備能）と臨床指標、特に年齢、空腹時血糖値、糖化ヘモグロビン値との関連につき相関係数を用いて検討したが、GLS の変化量は臨床指標との相関を認めなかった。少なくとも現在用いられている血糖コントロール指標と GLS の変化量には関連がないものと思われた。

糖尿病群内において、handgrip 後の GLS の低下が大きい例と小さい例を比較して、臨床背景に違いがあるかを検討した。GLS 変化量を中央値で二群に分け、GLS 変化量の大きい群と小さい群とで臨床指標の比較検討を行った。年齢、空腹時血糖、糖化ヘモグロビン値は両群で差を認めず、これら指標は負荷後の GLS の変化とは関連していないようであった。

## [2]心不全発症に關与する因子の前向き検討

[1]で検討した糖尿病例の心血管イベントを前向きに追跡したが、追跡期間が最大 1.5 年間であり、心血管イベントは現在まで認められていないため、現時点での解析はできない。引き続き前向きに追跡し、イベント発生が見られれば解析を行う。

## 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 7 件)

1. Takayuki Kawata, Masao Daimon, Sakiko Miyazaki, Ryoko Ichikawa, Masaki Maruyama, Shuo-Ju Chiang, Chiharu Ito, Fumihiko Sato, Hirotaka Watada, Hiroyuki Daida. Coronary microvascular function is independently associated with left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14, 98.doi: 10.1186/s12933-015-0263-7
2. Takayuki Kawata, Masao Daimon, Seitetsu L. Lee, Koichi Kimura, Naoko Sawada, Shuo-Ju Chiang, Keitaro Mahara, Takeshi Okubo, Tomoko Nakao, Megumi Hirokawa, Boqing Xu, Tomoko S. Kato, Masafumi Watanabe, Yutaka Yatomi, Issei Komuro. Reconsideration of Inferior Vena Cava Parameters for Estimating Right Atrial Pressure in an East Asian Population: A Comparative Simultaneous Ultrasound-Catheterization Study. *Circ J* 2017; 81, 346-52.doi: 10.1253/circj.CJ-16-0916
3. Takayuki Kawata, Masao Daimon, Koichi Kimura, Tomoko Nakao, Seitetsu L. Lee, Megumi Hirokawa, Tomoko S. Kato, Masafumi Watanabe, Yutaka Yatomi, Issei Komuro. Echocardiographic assessment of right ventricular function in routine practice: Which parameters are useful to predict one-year outcome in advanced heart failure patients with dilated cardiomyopathy? *J Cardiol* 2017; 70, 316-22.doi: 10.1016/j.jjcc.2017.02.007
4. Boqing Xu, Takayuki Kawata, Masao Daimon, Koichi Kimura, Tomoko Nakao, Seitetz C. Lee, Megumi Hirokawa, Aya Yoshinaga, Masafumi Watanabe, Yutaka Yatomi, Issei Komuro. Prognostic value of a simple echocardiographic

parameter, the right ventricular systolic to diastolic duration ratio, in advanced heart failure patients with non-ischemic dilated Cardiomyopathy. Int Heart J 2018, 印刷中

5. 川田 貴之 臨床雑誌 内科 心臓弁膜症 初期診断、治療、管理のすべて 右心系の弁膜症：三尖弁閉鎖不全を中心に 2015年9月号 特集、421-425
6. 川田 貴之 心エコー 手術室を出てからも勝負は続く 術後エコーのポイント 特集 外科治療における心エコーの役割 2015年9月号 938-944
7. 川田 貴之 心エコー 症例問題 難治性心不全を呈した若年男性 2017年1月号、111-113

〔学会発表〕(計 4 件)

1. ESC Heart Failure 2016, 5/21-24, Florence, Italy  
Takayuki Kawata, Masao Daimon, Koichi Kimura, Tomoko Nakao, Megumi Hirokawa, Masafumi Watanabe, Yutaka Yatomi, Issei Komuro. Tissue Doppler derived right ventricular isovolumic contraction velocity predicts prognosis in advanced heart failure patients with dilated cardiomyopathy.
2. Euroecho-Imaging 2017, 12/6-9, Lisbon, Portugal  
Takayuki Kawata, Masao Daimon, Koichi Kimura, Tomoko Nakao, Naoko Sawada, Seitetsu L. Lee, Megumi Hirokawa, Masafumi Watanabe, Yutaka Yatomi, Issei Komuro. Influencing Factors on Inferior Vena Cava Diameter and its Respiratory Variation Measured with Ultrasound in Cardiac Disease Patients.
3. 川田 貴之 症例検討 第26回日本心エコー学会学術集会(2016年3月26日-28日、大阪)
4. 川田 貴之、大門 雅夫、木村 公一、中尾 倫子、宇野 漢成 右房圧の推定をどうするか 日本超音波医学会第90回学術集会(2017年5月26日-28日、宇都宮)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 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 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

川田 貴之 (KAWATA, Takayuki)  
東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20532526

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：

(4) 研究協力者

( )