

令和元年5月10日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08965

研究課題名(和文) 動脈硬化の早期発見に向けた新たな頸動脈エコー動画解析による動脈硬化度の定量

研究課題名(英文) Quantification of atherosclerosis by movies of carotid arteries for early detection of atherosclerosis

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：現在、患者の血管年齢の推定は心臓足首血管指数(CAVI)を用いて行っている。我々は、血圧変動に伴う頸動脈壁の動きをエコー動画に記録し、その画像解析から血管年齢を推定する新たな方法を開発した。臨床的に動脈硬化のリスクを評価できた患者を対象とし、CAVIと頸動脈エコーのそれぞれから血管年齢を求めた。CAVIと頸動脈エコーからそれぞれ推定した血管年齢の間には弱い相関が認められた。実年齢との差は、CAVIより頸動脈エコーから推定した血管年齢の方が小さかった。一方、動脈硬化高リスク患者に対するそれぞれの検査での正確度に関しては、CAVIより頸動脈エコーの方がやや劣っていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本は超高齢化社会を迎え、世界でも最も長寿な国の1つであるが、日本の健康寿命は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、脳梗塞などの動脈硬化性疾患の発症予防が重要である。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。我々が開発した方法は、CAVIとは異なりエコー動画をを用いて頸動脈壁の硬さから血管年齢を推定する方法である。動画撮像手技による誤差の改善や脳梗塞など心血管疾患発症予測をどの程度正確にできるかが今後の課題である。

研究成果の概要(英文)：We currently estimate vascular age of patients by cardio-ankle vascular index (CAVI). We developed a new method to estimate vascular age from an image analysis by recording the motion of the carotid artery wall accompanying the blood pressure fluctuation on the carotid echo video. We evaluated the vascular age from CAVI and carotid echo video in patients who were able to evaluate the risk of arteriosclerosis clinically. There was a weak correlation between the vascular ages estimated from CAVI and the carotid echo video. The difference with the actual age was smaller in the vascular age estimated from the carotid echo video than from CAVI. On the other hand, the carotid echo video was slightly inferior to CAVI in terms of accuracy in each test for atherosclerotic high-risk patients.

研究分野：総合内科

キーワード：動脈硬化 頸動脈エコー CAVI 動画解析 血管年齢

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である。しかし、2000年にWHOが提唱した健康寿命は、日本では2013年の時点で平均寿命と比較して男性-9.0年、女性-12.4年(厚生労働省)と両者のギャップはまだ大きい。介護を必要としない健康寿命の延長のために、脳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。

現在臨床応用されている動脈硬化の定量的指標として、四肢の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)やプラークの存在がある。CAVIは、あるメタ解析において、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(J Am Coll Cardiol. 2010;55:1318)。一方、ベースラインの頸動脈IMTは、観察研究において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(Circulation. 2007;115:459)が、IMTとリスクの関係は必ずしも直線的ではなかった。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(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問題がある。

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と考えられる動脈の内膜・中膜の指標である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測定する新たな動脈硬化指標(動脈硬化係数:E1)を野方文雄氏と開発した(特許3882084号)。超音波Bモードでの頸動脈長軸での約8秒間(心拍数で10回程度)の動画撮像が必要であるが、同時にIMTの測定も可能である。

2. 研究の目的

本研究では、本法によって得られる動脈硬化係数(E1)をIMTやCAVIと同時測定し、以下の3点を明らかにする。すなわち、小学生から高齢者まで幅広い年齢層を測定することによる正常範囲の設定、既存の動脈硬化測定方法との比較、動脈硬化係数の脳梗塞などの動脈硬化性疾患患者と正常者での比較によって、本法の有用性について検証を行う。

- (1) 動脈硬化係数(E1)の性・年齢別正常範囲の設定
- (2) E1と他の動脈硬化指標(IMTとCAVI)との相関
- (3) E1と関連する生活習慣因子や疾患の解析

3. 研究の方法

- (1) 比較的健康で様々な年齢の男女で頸動脈エコーによってE1を算出した。
- (2) 本研究に書面で同意が得られ、CAVIの計測と左右の頸動脈エコー検査を連続して行った330名の患者のうち、医療面接や血液検査で動脈硬化のリスクを評価できた269名(女性158名、平均 67 ± 11 歳)を対象とし、CAVIと頸動脈エコーのそれぞれから血管年齢を左右別々に求めた。それぞれの検査において実年齢より5歳以上血管年齢が高かった患者を血管年齢進行群、それ以外を正常群とした。一方、動脈硬化リスク因子(喫煙、高血圧症、糖尿病、脂質異常症)のうち3つ以上ある患者、または動脈硬化性疾患の既往のある患者を動脈硬化高リスク群、それ以外を正リスク群とした。2つの方法それぞれでの動脈硬化高リスク群に対する感度、特異度、正確度を求めた。
- (3) 2型糖尿病患者をHbA1cの値で3群に分け、実年齢との差をCAVIおよび頸動脈エコーから推定した血管年齢で検討した。

4. 研究成果

(1) 動脈硬化係数(E1)の性・年齢別正常範囲の設定

比較的健康な男女でのE1と実年齢との関係は図1のように指数関数的であった。男女には明らかな差は認められなかった。

(2) E1と他の動脈硬化指標(IMTとCAVI)との相関

CAVIでは閉塞性動脈硬化症などの11血管、頸動脈エコーでは高安動脈炎などの18血管で血管年齢推定ができなかった。CAVIと頸動脈エコーから推定した血管年齢には $R=0.357$ 、後者と頸動脈内膜中膜厚(IMT)との間にも $R=0.255$ と、い

ずれも弱い相関が認められた。実年齢との相関はCAVIでは $R=0.700$ 、頸動脈エコーでは $R=0.433$ (図2)であった。実年齢との差はCAVIでは -2.0 ± 12.0 歳、頸動脈エコーでは 0.8 ± 12.6 歳($P=0.001$)と頸動脈エコーの方が小さかったが、2群の分散には差が認められなかった。動脈

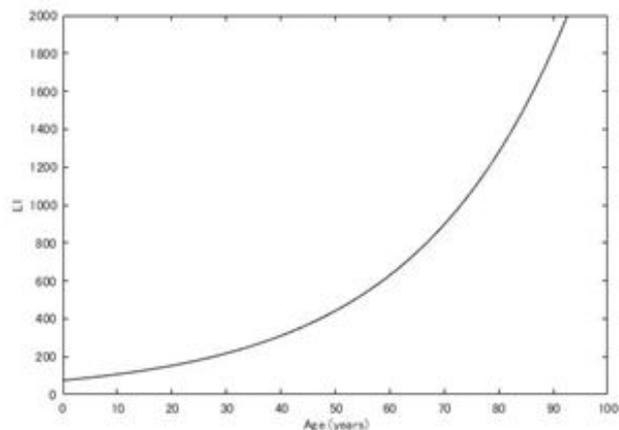


図1 年齢とE1との関係

硬化高リスク群に対する検査の有用性は、CAVI では感度 35%、特異度 85%、正確度 73%、頸動脈エコーでは感度 46%、特異度 61%、正確度 58%であった。

(3) E1 と関連する生活習慣因子や疾患の解析

血糖降下療法中もしくは HbA1c 7% (51 名) 7% > HbA1c 6% (56 名) 6% > HbA1c (150 名) の 3 群に分けた場合の血管年齢の実年齢との差は、それぞれ CAVI では -0.6 ± 12.0 、 -2.8 ± 12.3 、 -1.9 ± 11.6 歳、頸動脈エコーでは -0.1 ± 14.1 、 -1.2 ± 11.8 、 1.7 ± 12.5 歳で、両検査とも明らかな HbA1c との関連は認められなかった。

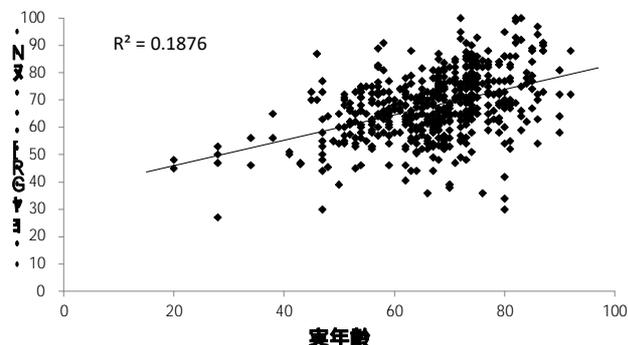


図2 実年齢と頸動脈エコーによる血管年齢との関係

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

Ishizuka T, Asano M, Fujioka K, Mori I, Kajita K, Morita H. Two cases of traumatic isolated ACTH deficiency. *Int J Clin Endocrinol Metab*, 4(1), 004-007. 査読有

<https://www.peertechz.com/articles/IJCEM-4-130.php>

Kawashima M, Taguchi K, Kitada Y, Yamauchi M, Ikeda T, Kajita K, Murakami D, Okada H, Uno Y, Mori I, Ishizuka T, Morita H. Development and validation of a scoring system for prediction of insulin requirement for optimal control of blood glucose during glucocorticoid treatments. *Diabetes Res Clin Pract*, 140, 72-80, 2018. 査読有

doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.043.

Kawashima M, Usui T, Okada H, Mori I, Yamauchi M, Ikeda T, Kajita K, Kito Y, Miyazaki T, Fujioka K, Ishizuka T, Morita H. TAFRO syndrome: 2 cases and review of the literature. *Mod Rheumatol*, 27(6), 1093-1097, 2017. 査読有

doi: 10.3109/14397595.2015.1059982.

Asano K, Wu Z, Scrinontong P, Ikeda T, Nagano I, Morita H, Maekawa Y. Nonencapsulated *Trichinella pseudospiralis* impairs follicular helper T cell differentiation with subclass-selective decreases in antibody responses. *Infect Immun* 84(12), 3550-3556, 2016. 査読有

<https://iaj.asm.org/content/84/12/3550.long>

Kitada Y, Kajita K, Taguchi K, Mori I, Yamauchi M, Ikeda T, Kawashima M, Asano M, Kajita T, Ishizuka T, Banno Y, Kojima I, Chun J, Kamata S, Ishii I, Morita H. Blockade of sphingosine 1-phosphate receptor 2 signaling attenuates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and systemic glucose intolerance in mice. *Endocrinology*, 157(5), 1839-1851, 2016. 査読有

doi: 10.1210/en.2015-1768.

〔学会発表〕(計3件)

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. 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、2019.5.23-25、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.

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. 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、2019.2.15-16、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.

森田浩之、池田貴英、山内雅裕、北田善彦、田口皓一郎、谷本真由実、浅野元尋、梶田和男、横田康成. 第115回日本内科学会総会・講演会、京都、京都市勧業館、2018.4.13、頸動脈エコー動画をを用いた新たな血管年齢推定法の妥当性の検討.

〔図書〕(計2件)

森田浩之 他、ステロイド糖尿病、南江堂、糖尿病最新の治療 2019-2021 (門脇孝、荒木栄一、綿田裕孝編集) 2019、337.

森田浩之 他、胃抑制性ポリペプチド (GIP) 他、メジカルビュー、ホルモンのしくみ - 疾患別ケアのポイント - (赤水尚史編集) 2017、178.

〔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：
国内外の別：

取得状況（計 1 件）

名称：生体動脈評価方法、及び生体動脈評価装置
発明者：野方 文雄，横田 康成，河村 洋子，森田 浩之，宇野 嘉弘。
権利者：野方 文雄，横田 康成，河村 洋子，森田 浩之，宇野 嘉弘。
種類：公開特許公報(A)
番号：特開 2009-172236(P2009-172236A)
取得年：2009 年
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等
<https://www1.gifu-u.ac.jp/~gemed/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：横田 康成
ローマ字氏名：(YOKOTA, yasunari)
所属研究機関名：岐阜大学
部局名：工学部
職名：教授
研究者番号（8 桁）：00262957

研究分担者氏名：梶田 和男
ローマ字氏名：(KAJITA, kazuo)
所属研究機関名：岐阜大学
部局名：医学系研究科
職名：准教授
研究者番号（8 桁）：70402154

研究分担者氏名：池田 貴英
ローマ字氏名：(IKEDA, takahide)
所属研究機関名：岐阜大学
部局名：医学系研究科
職名：助教
研究者番号（8 桁）：30444326

研究分担者氏名：山内 雅裕
ローマ字氏名：(YAMAUCHI, masahiro)
所属研究機関名：岐阜大学
部局名：医学部附属病院
職名：医員
研究者番号（8 桁）：00550162

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。