

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 22 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300190

研究課題名(和文)高周波超音波を用いた組織歪み評価に基づく新しい心血管組織硬さ計測法の開発

研究課題名(英文)Assessment of stiffness of cardiovascular tissue using ultrasound

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,700,000円、(間接経費) 3,210,000円

研究成果の概要(和文)：組織の硬さ指標であるYoung率は、組織の歪みと応力から組織の硬さを知ることができる。しかし組織の歪みはストレイン(近接する2点間の心筋運動速度から得られる、局所心筋の“伸び縮み”を数値化した指標)という指標で表われ、主として心血管組織の機能評価に応用されている。本研究では、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。本研究結果により、ストレインは心臓機能評価のみならず、心筋組織の硬さ(組織性状)を評価する指標として応用できることが示された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study was to elucidate the left ventricular (LV) function in patients with hypertension and diabetes mellitus. The population of the study consisted of four groups: control subjects (Control), patients with hypertension alone (HTN), patients with type 2 diabetes alone (DM), and patients with both hypertension and diabetes (HTN+DM) in each of five age strata; the 40s, 50s, 60s, 70s, and 80s. The strain and strain rate decreased with advancing age in healthy control subjects and in all the patient groups. The strain and strain rate in the HTN 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 HTN+DM group showed the lowest values among all four groups in each age stratum. Although HT or DM affects normal age-related changes in LV function, the coexistence of HT and DM has a more harmful effect on the normal age-related changes than HT alone or DM alone.

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：超音波 心血管組織 硬さ 機能

1. 研究開始当初の背景

血管組織は加齢に加え動脈硬化に伴って硬くなるが、心臓壁組織も高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満、メタボリックシンドローム、加齢など動脈硬化の危険因子によって心筋組織の線維化が惹起されて硬くなる。心筋の硬さは、圧-容積および応力-歪み関係から導出される指標に基づき評価される。心臓の壁硬化は、近年注目されている左室収縮能が保持されているものの拡張機能が低下して惹起された心不全、つまり拡張期心不全の原因であるため、心筋の硬さを正確に定量化できれば心不全の診断に有用である。しかし、現在組織の硬さの直裁的評価として実用化されているのは、超音波「エラストグラフィ」が乳腺組織の硬さ評価に供されるのみであり、今のところ超音波探触子を直接圧迫可能な体表から近い組織に限られており、心血管組織には応用されていない。

組織の硬さ指標である Young 率は、Young 率=応力/歪みの関係で表わされるため、組織の歪みと応力から組織の硬さを知ることができる。しかし心臓超音波の領域では、組織の歪みは「ストレイン」(近接する 2 点間の心筋運動速度から得られる、局所心筋の“伸び縮み”を数値化した指標)という指標で表わされ、主として心血管組織の機能評価に応用されている。

2. 研究の目的

本研究では、臨床応用可能な組織の硬さ評価の指標を開発し、高周波超音波方式の導入により精度向上を図り、さらに臨床例での横断的研究、縦断的研究を行い、他の動脈硬化、組織性状診断法との比較から、本研究から得られた新しい心血管組織硬さ計測法の有用性を明らかにする。研究は以下の手順に沿って進める。

(1) 心臓超音波検査の心血管組織壁応力-ストレイン関係曲線を明らかにし、心血管組織の硬さ評価の指標を開発し、新しいイメージング法にて可視化する。臨床例において、心血管内圧と心血管組織局所の心周期に伴う壁厚・容積変化から壁応力を計測し、壁応力-ストレイン関係(曲線)を求める。この関係曲線から心血管組織の歪み評価に基づく心血管組織の硬さを評価しうる指標を導出する。さらに「エラストグラフィ」の手法を導入して組織の硬さ分布を可視化するためのイメージング法を開発する。

(2) 高周波超音波を用いた検査精度の向上の検討を行う。上記の心血管組織壁応力、ストレインはいずれも臨床使用する超音波検査機器から求めるが、精度向上のために高周波超音波方式を導入して計測を行う。S/N 比(信号対雑音比)を大幅に改善した高周波超音波診断方式と現在臨床利用されている 10MHZ を上限とした低周波超音波方式の計測値を比較して、得られた精度向上度を評価する。

(3) レニンアンジオテンシン系阻害薬など抗動脈硬化作用や心保護作用を持つ心血管薬の治療効果評価への有用性を明らかにする。高血圧、糖尿病、脂質異常症など心血管病のリスクを持つ患者を対象として、心血管病のリスクのない健常ボランティアとの比較を行い、本研究から得られた新しい心血管組織の硬さ指標の有用性を明らかにする。さらに、レニンアンジオテンシン系薬剤などの投与前後で本指標を計測して、心血管保護効果の判定における有用性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 健常者での検討: 健常者(10 歳代~90 歳代)を対象として、心臓年齢は心臓超音波法による左室肥大、左室拡張能障害を基に作成した指標で形態的・機能的に測定する。腎年齢は超音波法での腎臓サイズ、腎臓容積、腎ドプラ法での腎内血管抵抗(Resistive Index)計測による腎内血管抵抗で評価し、総合的に評価する。脳年齢は頸動脈エコーでの intima-media thickness (IMT)、頸動脈プラークスコアを計測して評価する。さらに脳臓器障害については脳 MRI を用いて大脳白質病変、脳萎縮、無症候性脳梗塞を加味し総合的に評価する。骨年齢は超音波骨密度測定装置(A-1000 InSight、GE ヘルスクエア社製)を用いて計測する。肺年齢は日本呼吸器学会が提唱する方法を用いて呼吸機能検査結果から計測する。上記の心臓、腎臓、脳、骨、筋、肺の 6 臓器の年齢標準曲線と自動照合して多臓器包括的老化指標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。各臓器年齢推定指標を計測するだけで、直ちに多臓器包括的老化指標が画面表示されるシステムを開発する。

(2) 動脈硬化度、バイオマーカーとの関係
①動脈の硬さとの関係

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動脈の硬さ指標(CAVI: Cardio-Ankle Vascular Index)を計測し動脈硬化度を計測する。またコーリン社製血圧脈波計測装置を用いて、脈波速度(baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity)、中心動脈圧や augmentation index (AI)も計測する。以上の動脈硬化の指標と多臓器包括的老化指標、臓器障害との関連性について検討する。

②動脈硬化のバイオマーカーとの関係

血液サンプルからアディポネクチン、高感度 CRP、BNP、NT-ProBNP さらに尿中アルブミンの測定を行い、動脈硬化と多臓器包括的老化指標、臓器障害との関係を明らかにする。

③酸化ストレス度との比較

動脈硬化性臓器障害の原因となる酸化ストレス度(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。酸化ストレスマーカーとしては

尿中 8-OHdG も測定し、多臓器包括的老化指標、臓器障害との関係を検討する。

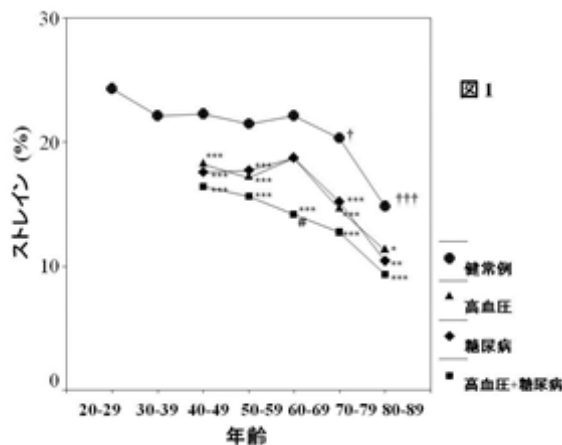
(3) 生活習慣病患者での検討

高血圧、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドロームなどの生活習慣病患者(10歳代~90歳代)を対象として、動脈の硬さと心臓壁の硬さの関係を検討し、心血管危険因子が動脈-心臓連関のバランスに及ぼす影響について検討する。

4. 研究成果

「ストレイン」は健常者においても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)。

また、心臓超音波検査によって心機能評価を行った高血圧、糖尿病、脂質異常症などの動脈硬化関連疾患を有する患者 45 例(年齢 65±15 歳)を対象とした。左室短軸方向の心

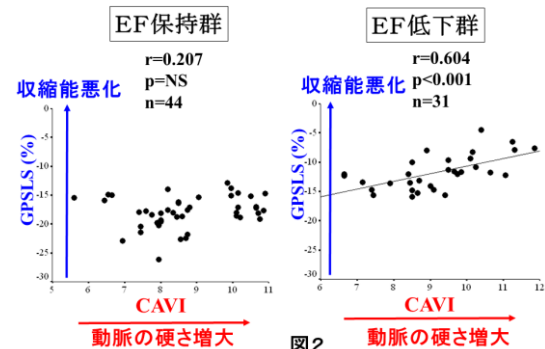


機能は M モード法で得られた左室駆出率(left ventricular ejection fraction: LVEF)を用いて評価し、LVEF≥40%の左室駆出率の保たれた症例を対象とした。心尖アプローチから得られる左室 3 断面において各々、2D スペックルトラッキングの手法で得られる左室長軸方向のストレイン値を AFI を用いて算出した。さらに左室 3 断面の計測値の平均値を求め左室全体の長軸方向ストレイン(global peak systolic longitudinal strain: GPSLS)と定義した。左室長軸方向の心機能指標 GPSLS と短軸方向の心機能指標 LVEF について、CAVI との相関を検討した。

単変量解析では、CAVI は LVEF とは有意な相関を示さなかったが($r=-0.076$, $p=NS$)、年齢($r=0.439$, $p=0.003$)および GPSLS($r=0.334$, $p=0.025$)と有意な相関を認めた。多変量解析では CAVI の独立規定因子として年齢($\beta=0.559$, $p<0.001$)と GPSLS($\beta=0.273$, $p=0.039$)が選ばれた。CAVI により評価される動脈の硬さは左室短軸方向の心機能よりも左室長軸方向の心機能と相関することが示された。CAVI は左室駆出率が保たれた患者において潜在的な左室長軸方向の心機能低下を評価するのに有用である。CAVI と左室長

軸方向ストレインとの相関は、心室-動脈連関の一面を示す所見と思われた。さらに降圧剤内服中の高血圧患者において、EF 低下例では EF 保持群に比較して、動脈の硬さと左室長軸方向の収縮機能の間に良好な相関が認められ、動脈が硬いものでは心機能低下も大きいと考えられた(図2)。高血圧患者において、EF 低下例では、左室長軸方向の心機能低下と動脈の硬さ亢進を伴っている可能性があるため、動脈の硬さに対する治療が、心不全発症予防の面から重要と思われた。

左室長軸方向の収縮能(GPSLS)とCAVIの関係



これらの研究成果を基に、実地臨床例で心血管組織壁応力を同時計測し、心血管組織壁応力とストレインの関係曲線を解析することによって心血管組織の硬さ評価に有用と考えられた。

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 14 件)

1. Masugata H, Senda S, Inukai M, Himoto T, Goda F, et al. Analysis of association between brain natriuretic peptide levels and blood pressure variability. *Exp Ther Med.* (査読有): 2014;8(1):21-24.
2. Masugata H, Senda S, Inukai M, Himoto T, Goda F, et al. Association between left ventricular hypertrophy and changes in arterial stiffness during hypertensive treatment. *Clin Exp Hypertens.* (査読有)2014;36(4):258-262.
3. Masugata H, Senda S, Inukai M, Himoto T, Goda F, et al. Clinical significance of differences between home and clinic systolic blood pressure readings in patients with hypertension. *J Int Med Res* (査読有): 2013; 41(4):1272-1280.
4. Masugata H, Senda S, Inukai M, 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.

5. 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 19(8):747-755.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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) 2011;33(3): 187-191.
 13. 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.
 14. 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.
- [学会発表] (計 6 件)
1. 舩形 尚, 他, Association between Left Ventricular Hypertrophy and Changes in Arterial Stiffness during Hypertensive Treatment. 第 78 回日本循環器学会学術集会, 2014 年 3 月 21 日, 東京.
 2. 舩形 尚, 他, Association between BNP Levels and Visit-to-Visit Variability in Blood Pressure during a One-year Period in Treated Hypertensive Patients. 第 78 回日本循環器学会学術集会, 2014 年 3 月 22 日, 東京.
 3. 舩形 尚, 他, High-sensitivity C-reactive Protein as a Marker of Subclinical of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Cardiovascular Risk Factors. 第 78 回日本循環器学会学術集会, 2014 年 3 月 22 日, 東京.
 4. 舩形 尚, 他, Relationship between Oxidative Stress and the Left Ventricular Diastolic Function in Hypertensive Patients without Overt Heart Disease. 第 77 回日本循環器学会学術集会, 2013 年 3 月 15 日, 横浜市.
 5. 舩形 尚, 他, Left Atrial Size and Pressure rather than Left Ventricular Hypertrophy are Useful for Predicting Elevated BNP Level in Treated Hypertension. 第 77 回日本循環器学会学術集会, 2013 年 3 月 15 日, 横浜市.
 6. 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.
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
舩形 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

樋本 尚志 (HIMOTO Takashi)
香川大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：20325343

犬飼 道雄 (INUKAI Michio)
香川大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：60572667

(3)連携研究者

椎名 毅 (SHIINA Tsuyoshi)
京都大学・医学系研究科・教授
研究者番号：40192603