

200825067A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

糖尿病患者における2Dスペックル・トラッキング運動負荷心エコー法
と冠動脈CTを組み合わせた冠動脈疾患の非侵襲的早期診断法の確立と
実態把握および治療介入効果の多施設共同前向き研究

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 石井 克尚

平成21年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
糖尿病患者における2Dスペックル・トラッキング運動負荷 心エコー法と冠動脈CTを組み合わせた冠動脈疾患の非侵襲的 早期診断法の確立と実態把握および治療介入効果の多施設共 同前向き研究 石井 克尚	・・・ 1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	・・・ 10

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

総括研究報告書

糖尿病患者における 2D スペックル・トラッキング運動負荷心エコー法と冠動脈 CT を組み合わせた冠動脈疾患の非侵襲的早期診断法の確立と実態把握および治療介入効果の多施設共同前向き研究

研究代表者 石井 克尚 関西電力病院 循環器内科部長

研究要旨

糖尿病患者における 2D スペックル・トラッキング運動負荷心エコー法と冠動脈 CT を組み合わせた冠動脈疾患の非侵襲的早期診断法の確立と実態把握および治療介入効果の多施設共同前向き研究 (20231501)

分担研究者

吉川 純一	大阪掖済会病院 病院長
越山 裕行	田附興風会医学研究所北野病院 糖尿病内分泌内科部長
黒瀬 健	関西電力病院 糖尿病栄養内科部長
赤阪 隆史	和歌山県立医科大学医学部 循環器内科教授
伊藤 浩	桜橋渡辺病院 心臓センター長
平野 豊	近畿大学医学部 循環器内科准教授
渡辺 弘之	榊原記念病院 循環器内科部長
大門 雅夫	順天堂大学医学部 循環器内科准教授

A. 研究目的

糖尿病患者の合併症として大血管障害の合併は高率であり、さらに糖代謝異常を合併する冠動脈疾患の特徴として無もしくは軽微症候性心筋虚血の存在がある。本研究では新しい負荷心エコー法と冠動脈 CT を用いた多施設共同試験により、本邦における糖尿病患者についての心血管合併症の早期診断の確立とその実態調査を行う。

1. 糖尿病患者における冠動脈疾患の非侵襲的早期診断
2. 糖尿病期における冠動脈病変の実態調査
3. 3年間の血糖および血圧管理における心筋虚血改善効果の検討

B. 研究方法

本研究では、申請者が新たに開発しすでに実用化し臨床的に評価が定まっている 2D スペクトル・トラッキング法を用いた負荷心エコー法により糖尿病患者の心筋虚血を診断し、冠動脈 CT による冠動脈病変診断とマッチングさせた多施設共同試験により、本邦における糖尿病患者についての心血管合併症の早期診断の確立とその実態調査を行う。多施設には 8 つの基幹病院および大学病院を選別している。

1. 大学病院および基幹病院にて治療を受けている 30 才以上の糖尿病患者を対象とする。
2. 心筋虚血診断：2D スペクトル・トラッキングを用いた運動または薬剤負荷心エコー法を行い、虚血範囲と程度をスコア化する。
3. 冠動脈形態診断：冠動脈 CT を用い 1) 狭窄度、2) 石灰化、3) 不安定プラークの有無についてスコア化する。
4. 以上のデータを糖尿病罹患期間別に分類し解析する。
5. データ解析はコア・ラボを設置して行う。
6. 3年間の血糖および血圧管理後に負荷心エコー法と冠動脈 CT を再検し、心筋虚血の改善度を判定する。

(倫理面への配慮)

- 1) 本研究は各研究施設で倫理委員会の承認を得ている。
- 2) 各施設の倫理委員会で承認の得られた同意文章を患者に渡し、文章による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文章で得る。
- 3) 試験実施に係る生データ類および同意書等を取り扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮し、病院外に提出する症例報告書等では、任意番号等を用い匿名化を図る。試験結果の公表の際は、被験者を特定できる情報を含まないようにし、試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータは使用しない。
- 4) 本研究は GCP を準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言（2000 年改訂）を遵守して行う。

C. 研究結果

平成 20 年度において、これら基幹病院において 156 例（男性 110 名、女性 46 名）の糖尿病患者を対象に、罹病年数、HbA1c、合併症の有無を評価し、胸痛、心電図 ST-T 変化、または冠動脈リスクを 3 個以上（糖尿病のほか、高血圧、喫煙、高脂血症、家族歴）を有する患者で本研究を行った。患者の平均年齢は 62.9 ± 1.2 才、糖尿病罹患期間 7.1 ± 0.4 年、また平均 HbA1c = $8.5 \pm 0.1\%$ であった。冠動脈リスクでは高血圧を有する患者 125 例 (80%)、喫煙者 72 例 (46%)、高脂血症 114 例 (73%)、冠動脈の家族歴を有する患者 62 例 (40%) であった。虚血診断は 2D スペックル・トラッキング法を用い、冠動脈狭窄度診断は 64 列冠動脈 CT を用いた。今回の対象患者 156 例中 67 例 (43%) で冠動脈 CT にて 50% 以上の冠動脈狭窄を有した。このうち 48 例 (72%) が無症候性心筋虚血であった。67 例の冠動脈狭窄症例のうち 9 例は 3 枝病変で 22 例は 2 枝病変、36 名に 1 枝病変を認めた。2D スペックル・トラッキング心エコー法をもちいて、冠動脈 CT での 50% 狭窄を検出する感度、特異度は感度：92%、特異度：86% であった。このうち 48 例 (72%) が無症候性心筋虚血であった。2D スペックル・トラッキング心エコー法をもちいて、冠動脈 CT での 50% 狭窄を検出する感度、特異度は感度：92%、特異度：86% であった。非糖尿病群における 2D スペックル・トラッキング負荷心エコー法の虚血診断については Journal of The American College of Cardiology Vol.53 No.8, February 2009:698-705 に論文掲載された

"Exercise-Induced Postischemic Left Ventricular Delayed Relaxation or Diastolic Stunning: Is It a Reliable Marker in Detecting Coronary Artery Disease?" K Ishii et. al.

D. 考察

糖尿病患者の合併症として大血管障害の合併は高率であり、わが国でも大血管障害による死亡率の 50% 超となり予後不良である。本邦では Japan Diabetes Complication Study (JDCS) や久山町研究において、糖尿病患者では虚血性心疾患を合併する頻度が高いことが報告されており、さらに舟形研究から耐糖能障害 (impaired glucose tolerance) も心血管疾患の危険因子であることが報告されている。糖尿病患者における冠動脈病変は重症かつ多枝病変であり、冠動脈形成術や冠動脈バイパス術を施行しても再発するケースが多く、医療経済的にも大きな問題となっている。また糖代謝異常に起因する無症候性心筋虚血の存在からその早期診断は困難である。今回の 2D スペックル・トラッキング負荷心エコー法と冠動脈 CT の組み合わせた検討では、糖尿病患者において高血糖のみでは冠動脈病変の危険因子ではないことが判明し、糖尿病に高血圧、喫煙、高脂血症、家族歴などを合併する群において効率に冠動脈病変を有することが判明した。また 156 症例中、48 例 (72%) が無症候性心筋虚血であり、今回の方法を用い糖尿病に合併する無症候性心筋虚血を効率よく検出することが可能であり、より早期に診断可能であることが示唆された。平成 21 年度においては症例数を増やし、本研究の精度について検討する。さらにすでに登録されている 156 例について、血圧や血糖値などの代謝因子を厳重にコントロールした介入の効果を

再度 2D スペックル・トラッキング法と、冠動冠動脈 CT を用い検討する。平成 21 年度においては症例数を増やし、本研究の精度について検討する。さらにすでに登録されている 156 例について、血圧や血糖値などの代謝因子を厳重にコントロールした介入の効果を再度 2D スペックル・トラッキング法と、冠動冠動脈 CT を用い検討する。さらに非糖尿病群においても同様の検討を行っており、現在 334 例（男性 211 名、女性 123 名）のデータを解析中である。これにより、狭心症患者において糖尿病群と非糖尿病群での診断感度・特異度を検討する予定である。

E. 結論

2D スペックル・トラッキング負荷心エコー法と冠動脈 CT の組み合わせることにより、糖尿病患者における冠動脈疾患の非侵襲的早期診断が可能である。

F. 健康危険情報

特に有害事例は報告されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Exercise-Induced Postischemic Left Ventricular Delayed Relaxation or Diastolic Stunning: Is It a Reliable Marker in Detecting Coronary Artery Disease?

共著者 Katsuhisa Ishii, Mokoto Imai, Tamaki Suyama, Motoyoshi Maenaka, Takahiro Nagai, Masaki Kawanami, Yutaka Seino

発行雑誌名 Journal of The American College of Cardiology

発行年月日 Vol.53 No.8, February 2009:698-705

Editor-in-Chief: Anthony N. DeMaria, MD, MACC

2. Normal Values of Echocardiographic Parameters in Relation to Age in a Healthy Japanese Population -The JAMP Study-

共著者 Masao Daimon, Hiroyuki Watanabe, Yukio Abe, Kumiko Hirata, Takeshi Hozumi, Katsuhisa Ishii, Hiroshi Ito, Katuomi Iwakura, Chisato Izumi, Masunori Matsuzaki, Shinichi Minagoe, Haruhiko Abe, Kazuya Murata, Satoshi Nakatani, Kazuaki Negishi, Ken Yoshida, Kazuaki Tanabe, Kotaro Tokai, Junichi Yoshikawa: for the JAMP Study Investigators

発行雑誌名 Circulation Journal

発行年月日 Vol.72 No.11 November 2008:1859-1866

Editor-in-Chief: Masunori Matsuzaki, MD

3. Detection of Postischemic Regional Left Ventricular Delayed Outward Wall Motion or Diastolic Stunning After Exercise-induced Ischemia in Patients with Stable Effort Angina by Using Color Kinesis

共著者 Katsuhisa Ishii, Kunihiisa Miwa, Takahiro Sakurai, Kazuaki Kataoka, Makoto Imai, Aya Kintaka, Takeshi Aoyama, Masaki Kawanami

発行雑誌名 Journal of the American Society of Echocardiography

発行年月日 Vol.21 No.4, April 2008:309-314

Editor-in-Chief: Alan S. Pearlman, MD

2. 学会発表

国内学会発表

1. 第34回日本超音波医学会北海道地方会(札幌) 2008.2.16

演題: 特別講演—心エコー法を用いた ischemic memory の検出と臨床応用—

演者: 石井克尚

2. 第102回UCG談話回(大阪) 2008.2.23

演題: トレッドミル運動負荷にて収縮運動異常回復後の局所拡張機能障害を 2D Speckle Tracking Imaging で観察しえた一例

演者: 前中基良、石井克尚、永井崇博、奥津弥一郎、西松佳代、巢山 環、今井 真、河南昌樹

3. 第6回「HC」研究会(大阪) 2008.4.16

演題: 心筋虚血メモリーを新しい心エコー法で観察する

演者: 石井克尚

4. 第40回 南星セミナー(鹿児島) 2008.5.8

演題: 冠攣縮性狭心症に対する低温温熱療法の効果

演者: 石井克尚

5. KANSAI EPA クリニカルセミナー(大阪) 2008.5.10

演題: EPA の抗不整脈作用と冠動脈攣縮抑制作用

演者: 石井克尚

6. 第8回冠疾患フォーラム(大阪) 2008.6.25

演題: 心筋虚血メモリーを新しい心エコー法で観察する

演者: 石井克尚

7. 第25回小倉ライブ（インターベンション学会）（小倉）2008.5.30-6.1
演題：さらに進んだ虚血の検出：Ischemic memory, diastolic stunning
演者：石井克尚
8. 心エコーセミナー（神奈川）2008.7.15
演題：心筋虚血メモリーを新しい心エコー法で観察する
演者：石井克尚
9. Echo Kanazawa 2008（金沢）2008.6.28-29
演題：心筋内虚血メモリーを2D speckle tracking imageで観察する
演者：石井克尚
10. 第45回札幌心電図懇話会（札幌）2008.7.18
演題：心筋内虚血メモリーを2D speckle tracking imageで観察する
演者：石井克尚
11. 第56回日本心臓病学会総会（東京）2008.9.8-10
演題：2D ストレインをいかに臨床で用いるか？
演者：石井克尚
12. 第34回コントラスト研究会（東京）2008.8.2
演題：心筋コントラストエコー（MCE）と2D speckle tracking imageを用いた新しい心筋虚血診断
演者：石井克尚
13. Echo Kobe 2008（神戸）2008.7.26-27
演題：Diastolic Stress Test
演者：石井克尚
14. 大阪府医師会超音波判読教室（大阪）2008.8.7
演題：心エコー法を用いた拡張不全の評価法と胸痛診断
演者：石井克尚
15. 大阪アテレック研究会（大阪）2008.10.2
演題：N型カルシウムチャンネル研究の進歩—拡張不全の立場から—

演者：石井克尚

16. Diastolic Dysfunction Academy (大阪) 2008.10.23

演題：バルサルタンが有効であった高血圧性心不全の一例

演者：石井克尚

17. 淀川キリスト教病院心エコーセミナー (大阪) 2008.10.17

演題：2D speckle tracking image を用いた最新の心エコー診断

演者：石井克尚

18. 大阪市立大学心エコーセミナー (大阪) 2008.11.4

演題：2D speckle tracking 心エコー法を用いた拡張機能評価法と胸痛診断

演者：石井克尚

19. 第7回エコーライブ大阪 (神戸) 2008.4.12-13

演題：1) 心エコー法による拡張機能評価、2) 運動負荷心エコーと虚血メモリーイメージ、3) ストレイン・イメージングによる ischemic memory の検出

演者：石井克尚

20. 第19回日本心エコー図学会 (神戸) 2008.4.10-12

演題：2D speckle tracking image を用いた心筋虚血診断

演者：石井克尚

21. 第72回日本循環器学会総会 (博多) 2008.3.28-30

演題：プレナリー・シンポジウム「心エコー・ドブラ法の最前線」—Diagnosis of Coronary Artery Disease by Detection of Postischemic Left Ventricular Diastolic Dyssynchrony after Treadmill Exercise Using 2D Speckle Tracking

演者：石井克尚

演題：Japan-Korea Cardiovascular Conference—Diagnosis of Unstable Angina by Detection of Postischemic Left Ventricular Diastolic Dyssynchrony Using Strain Image Derived From 2D Speckle Tracking

演者：石井克尚

22. 第81回日本超音波医学会 (神戸) 2008.5.23-25

演題：シンポジウム「心機能評価の新しい展開」：2D speckle tracking image を用いた心

筋虚血診断

演者：石井克尚

23. 第8回日本心血管カテーテル治療学会 (JACCT) (京都) 2008.11.23-25

演題：Coronary Fractional Flow Reserve Less Than 0.83 is Useful Predictor of Myocardial Ischemia Compared With Postischemic Diastolic Dysfunction After Treadmill Exercise Stress Test

演者：前中基良、石井克尚、巢山 環、今井 真、河南昌樹

24. 第73回日本循環器学会総会 (大阪) 2009.3.20-22

演題：シンポジウム「心エコー診断の最前線」-Prolonged Postischemic Regional Left Ventricular Delayed Relaxation or Diastolic Stunning in Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Angioplasty

演者：石井克尚

国際学会発表

1. 57th Annual Scientific Sessions of American College of Cardiology (ACC): (Chicago 米国) 2008.3.29-4.1

演題: Noninvasive Diagnosis of Acute Coronary Syndrome Among Patients with Chest Pain by Echocardiographic Detection of Postischemic Regional Left Ventricular Diastolic Dyssynchrony Using Strain Image Derived From 2D Speckle Tracking

演者: Katsuhisa Ishii, Takahiro Nagai, Takahiro Sakurai, Mokoto Imai, Tamaki Suyama, Masaki Kawanami

2. 第16回国際ドブラ会議 (ICDS): (神戸) 2008.4.11-12

演題: Detection of postischemic myocardial memory by using strain image derived from novel 2D speckle tracking technology

演者: Katsuhisa Ishii

2008年4月 国際心エコー・ドブラー学会 Jamil Tajik 賞受賞

3. 2008 Annual Scientific Sessions of American Society of Echocardiography (ASE): (Toronto, CA) 2008.6.7-11

演題: Detection of Postischemic Regional Left Ventricular Diastolic Dyssynchrony after Exercise-Induced Ischemia in Patients with Stable Effort Angina by Using Strain Image Derived From 2D Speckle Tracking

演者: Katsuhisa Ishii, Takahiro Nagai, Mokoto Imai, Tamaki Suyama, Masaki

Kawanami

演題 : iWORK: Diastolic Stress Test- Joint Session with Japanese Society of Echocardiography- Wall Motion (Eyeball and Quantitative)

演者 : Katsuhisa Ishii

演題 : iCLIPS: Contrast Echocardiography- Joint Session with Japanese Society of Echocardiography- Diastolic Stress for Ischemia?

演者 : Katsuhisa Ishii

4. Echo Seoul and Cardiac Imaging 2008: (Seoul Korea) 2008.9.19-21

演題 : Detection of Postischemic Diastolic Stunning by Using Strain Image Derived From Novel 2D Speckle Tracking Technology

演者 : Katsuhisa Ishii

5. Echo China and Cardiac Imaging 2009: (Beijing) 2009.2.28

演題 : Detection of Postischemic Diastolic Stunning by Novel 2D Speckle Tracking Image

演者 : Katsuhisa Ishii

6. 58th Annual Scientific Sessions of American College of Cardiology (ACC): (Orlando 米国) 2009.3.28-30

演題 : Coronary Fractional Flow Reserve less than 0.83 is Useful Predictor of Myocardial Ischemia Compared with Postischemic Diastolic Dysfunction after Treadmill Exercise Stress test

演者 : Motoyoshi Maenaka, Tamaki Suyama, Makoto Imai, Masaki Kawanami, Yasunaka Makino, Katsuhisa Ishii

論文

1. Exercise-Induced Postischemic Left Ventricular Delayed Relaxation or Diastolic Stunning: Is It a Reliable Marker in Detecting Coronary Artery Disease?

共著者 Katsuhisa Ishii, Mokoto Imai, Tamaki Suyama, Motoyoshi Maenaka, Takahiro Nagai, Masaki Kawanami, Yutaka Seino

発行雑誌名 Journal of The American College of Cardiology

発行年月日 Vol.53 No.8, February 2009:698-705

Editor-in-Chief: Anthony N. DeMaria, MD, MACC

2. Normal Values of Echocardiographic Parameters in Relation to Age in a Healthy Japanese Population –The JAMP Study–

共著者 Masao Daimon, Hiroyuki Watanabe, Yukio Abe, Kumiko Hirata, Takeshi Hozumi, Katsuhisa Ishii, Hiroshi Ito, Katuomi Iwakura, Chisato Izumi, Masunori Matsuzaki, Shinichi Minagoe, Haruhiko Abe, Kazuya Murata, Satoshi Nakatani, Kazuaki Negishi, Ken Yoshida, Kazuaki Tanabe, Kotaro Tokai, Junichi Yoshikawa: for the JAMP Study Investigators

発行雑誌名 Circulation Journal

発行年月日 Vol.72 No.11 November 2008:1859-1866

Editor-in-Chief: Masunori Matsuzaki, MD

3. Detection of Postischemic Regional Left Ventricular Delayed Outward Wall Motion or Diastolic Stunning After Exercise-induced Ischemia in Patients with Stable Effort Angina by Using Color Kinesis

共著者 Katsuhisa Ishii, Kunihisa Miwa, Takahiro Sakurai, Kazuaki Kataoka, Makoto Imai, Aya Kintaka, Takeshi Aoyama, Masaki Kawanami

発行雑誌名 Journal of the American Society of Echocardiography

発行年月日 Vol.21 No.4, April 2008:309-314

Editor-in-Chief: Alan S. Pearlman, MD

雑誌執筆掲載

1. 臨床心エコー図学 (第3版)

- 1) 負荷心エコー図における新手法 (ストレイン・ストレインレート)、2) 新しい組織イメージング法をどう活かすか (2D ストレイン法)、3) 胸痛患者の診断のながれ、
4) risk stratification、5) 心筋 viability の診断

著者 石井克尚

発行社: 文光堂

発行年月日 2008年3月23日 pp175-181, 487-490, 491-494, 495-497

編集者名: 吉川純一

2. 不安定狭心症をどう診断する

著者 石井克尚

発行雑誌: 文光堂「月刊心エコー」

発行年月日 2008年4月号 pp296-302

編集者名: 吉川純一、別府慎太郎、鄭 忠和、松崎益徳

3. 心エコーの最新動向ー心筋内虚血メモリーを 2D speckle tracking image で観察する

著者 石井克尚

発行雑誌: INNERVISION

発行年月日 2008年5月号 pp2-5

編集者名: 東芝メディカル

4. 新・心臓病診療プラクティス 12

心筋虚血を診断するー心エコー法で拡張能から迫るー

著者 石井克尚

発行社: 文光堂

発行年月日 2006年9月号 pp195-199

編集者名: 吉川純一、松崎益徳、笠貫 宏

5. 2D speckle tracking image を用いた心筋虚血診断

著者 石井克尚、干場裕子

発行雑誌 MEDICAL TECHNOLOGY

発行年月日 2008, Vol.36 No.12 pp1203-1204

編集者名: 医歯薬出版

6. 糖尿病性血管病変検査の選択と手順

著者 石井克尚

発行雑誌 Diabetes Frontier (メディカルレビュー社)

発行年月日 2009, Vol.20 No.1 pp11-16

編集者名：春日雅人、清野 裕