

201021018A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病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22年度 総括研究報告書

研究代表者 石井 克尚

平成23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	・・・ 11

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

22年度研究報告書

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
岩倉 克臣	桜橋渡辺病院 心臓・血管センター長
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、および積極的治療介入による心筋虚血改善効果の評価を行う。

1. 2D スペックル・トラッキング(2DST)負荷心エコー法と冠動脈 CT を用い、本邦における糖尿病患者についての心血管合併症の実態調査を行う。
2. 2DST 負荷心エコー法のみで検出できない症例の特徴を明らかにし、安価で被爆の無い非侵襲的スクリーニング法を確立する。
3. 冠動脈狭窄を有する糖尿病患者において血圧、HbA1c、および LDL-C に対する積極的介入による治療効果判定として、心筋虚血改善効果を 2DST 負荷心エコー法で、さらに冠動脈病変改善効果を冠動脈 CT による石灰化スコアで行う。

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 スペックル・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. 糖尿病患者および労作性狭心症状を有する非糖尿病患者において冠動脈リスク（1. 高血圧、2.喫煙、3.高 LDL 血症、4.心血管家族歴）のうち 3 つ以上を有する群を対象とした
2. 心筋虚血診断：2DST 負荷心エコー法
3. 冠動脈狭窄診断：64 列冠動脈 CT あるいは冠動脈造影

（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 22 年 5 月 17 日、関西電力病院において、8 基幹病院のスタッフによるデータミーティングを行った。本研究にたいし、8 基幹病院すべてにおいて各施設の倫理委員会の承認を受けている。現時点において、これら基幹病院において 657 例（男性 459 名、女性 198 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 64.1 ± 12.5 才、糖尿病罹患期間 11.3 ± 8.5 年、また平均 HbA1c = $7.9 \pm 2.3\%$ であった。冠動脈リスクでは高血圧を有する患者 532 例（81%）、喫煙者 231 例（36%）、高脂血症 532 例（81%）、冠動脈の家族歴を有する患者 203 例（42%）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 657 例中 348 例（53%）で冠動脈 CT にて 50% 以上あるいは冠動脈造影上 75% 以上の冠動脈狭窄を有した。このうち 195 例（56%）が無症候性心筋虚血であった。348 例の冠動脈狭窄症例のうち 84 例（24%）は 3 枝病変で 150 例（43%）は 2 枝病変、83 例（24%）が 1 枝病変であった。糖尿病患者における冠動脈石灰化スコアは非糖尿病群に比し有意に高値であり (397 ± 812 vs 141 ± 388 $p < 0.001$)、心筋血流スコアは非糖尿病群に比し有意に低値であった (0.25 ± 0.31 vs 0.36 ± 0.27 $p < 0.001$)。糖尿病患者において冠動脈 CT と 2D スペックル・トラッキング心エコー法を併用した場合の有意狭窄病変を検出する感度、特異度は感度：88%、特異度：85% であった。冠動脈 CT のみで有意狭窄病変を検出する感度、特異度は感度：72%、特異度：71% であった。一方 2D スペックル・トラッキング心エコー法のみで有意狭窄病変を検出する感度、特異度は感度：85%、特異度：80% であった。今回の研究期間中において冠動脈病変を有する糖尿病患者 484 名に対し、積極的な血圧、HbA1c、および LDL-C コントロールを行った。介入結果は本研究の総括において提示する。

1. 糖尿病患者において冠動脈病変は多枝病変が多く約半数が無症候性であった。また risk factor として高血圧の合併が最も多くみられた。
2. 2DST 負荷心エコー法は冠動脈 CT に比べ感度・特異度に優れ、糖尿病患者における冠動脈疾患の早期診断法としてより有益であった。
3. 平成 22 年度はこれまでの症例において冠動脈病変を有する糖尿病患者にたいする治療介入効果の判定を行った。

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

1. 患者背景

	糖尿病患者	非糖尿病患者
n (M/F)	657 (459/198)	265 (183/82)
平均年齢 (才)	64.1 ± 12.5	61.5 ± 9.7
糖尿病罹患歴 (年)	11.3 ± 8.5	
平均HbA1c (%)	7.9 ± 2.3	

目標糖尿病症例数(800名):達成率=**82%**

2. 冠動脈危険因子

n (%)	糖尿病患者	非糖尿病患者	p Value
心血管家族歴	283 (43%)	98 (37%)	< 0.001
高血圧	532 (81%)	140 (53%)	< 0.001
高LDL血症	447 (68%)	130 (49%)	< 0.001
喫煙	231 (36%)	145 (55%)	< 0.001

3. 冠動脈石灰化・心筋血流スコア

mean ± SD	糖尿病患者 (n = 657)	非糖尿病患者 (n = 265)	p Value
冠動脈石灰化スコア	397 ± 812	141 ± 388	< 0.001
心筋血流スコア (正常値 > 0.72)	0.25 ± 0.31	0.36 ± 0.27	< 0.001

4. 冠動脈病変 (≥75%狭窄)

n (%)	糖尿病患者	非糖尿病患者
1枝病変	83 (24%)	95 (57%)
2枝病変	150 (43%)	47 (28%)
3枝病変	84 (24%)	20 (12%)
左主幹部病変	31 (9%)	5 (3%)
total	348/657 (53%)	167/265 (63%)

無症候性	195/348 (56%)
------	---------------

5. 感度・特異度

	感度/特異度	
	糖尿病患者	非糖尿病患者
2DST負荷心エコー法 +冠動脈CT	88/85	90/85
2DST負荷心エコー法	85/80	88/85
冠動脈CT	72/71	80/82

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。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。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より、糖尿病患者における虚血性心疾患の非侵襲的早期診断法の確立と心血管合併率の実態調査を行う。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。生活習慣や食生活の変化とともに糖尿病の罹患率が急速に増加している現状において、糖尿病の生命予後に大きく関わる冠動脈疾患の早期診断は非常に重要である。しかしながら現在のところ、ガイドラインにそった有効かつ安全な早期診断法は確立されていない。さらに、病期別にみた冠動脈疾患の合併率の状況及びその重症度に関するデータは全く存在しない。国外では、冠動脈疾患の非侵襲的診断法としてその診断精度の高さから負荷心エコー法がルーチンに施行されているが、設備および技術面の差から国内ではほとんど施行されていない。今回、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スペックル・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 による冠動脈病変とマッチングさせ正確な診断を行うことは非常に意義のある試みである。またこの新手法による虚血診断は国外での診断法よりすぐれており、臨床データとして本邦より海外に発信できる貴重なデータである。本法を用いる糖尿病での非侵襲的診断法は多くの患者の早期スクリーニングを可能とすると共に、血糖、代謝性因子および血圧管理の意義を解明することが可能となり、糖尿病患者における虚血性心疾患への内科的な治療介入の新たな指針（ガイドライン）が作成可能となる。本研究によって、糖尿病患者における冠動脈疾患の早期非侵襲的診断法が確立できる。また糖尿病罹患期間における冠動脈病変の特徴が明らかとなり積極的な治療介入が必要な患者群を効率的に選択できる方法が開発される。さらに厳格な血糖、および血圧管理の意義が明らかとなり、インターベンションをはじめ内科的な治療介入の新たな指針（ガイドライン）が作成可能となる。このように冠動脈疾患発症のハイリスク患者の効率的な同定と有効な治療指針に基づいた効率的な管理が可能となる。さらに本研究計画は、糖尿病患者における冠動脈疾患の早期発見と予防的治療（及び早期治療）の導入による医療コスト削減を目指し、医療経済面においても大きく貢献できるものと考えている。

E. 結論

1. 2DST 負荷心エコー法は糖尿病患者における冠動脈疾患の早期診断法として有用であることが判明した。
2. 冠動脈病変を有する糖尿病患者に対する血圧、血糖、および脂質の積極的な治療介入は心筋血流を改善し、冠動脈プラーク安定化に有効である可能性がある（データは本研究の総括に提示）。

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. Abnormal Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in Patients with

Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Clinical Significance of Diastolic Stunning

共著者 Katsuhisa Ishii, Motoyoshi Maenaka, Asuka Yamanaka, Yasunaka Makino, Yutaka Seino, Kenei Shimada, Junichi Yoshikawa

発行雑誌名 Journal of The American College of Cardiology

発行年月日 Vol.54 No.17, October 2009:1589-1597

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

3. Impact of azelnidipine treatment on left ventricular diastolic performance in patients with hypertension and mild diastolic dysfunction: multi-center study with echocardiography

共著者 Katsuhisa Ishii, Hiroshi Ito, Katsuomi Iwakura, Fumiaki Nakamura, Toshihiko Nagano, Shin Takiuchi, for the Clinical impact of Azelnidipine on Left Ventricular diastolic function and Outcomes in patients with hypertension (CALVLOC) trial investigators.

発行雑誌名 Hypertension Reserch

発行年月日 Vol.119 No.14 , August 2009: 1-6

Editor-in-Chief: Masatsugu Horiuchi, MD,

2. 学会発表

国内学会発表

1. 第16回心臓リハビリテーション学会（鹿児島）2010.7.17-18

演題：Repeated Thermal Therapy “Waon Therapy” Improves Left Ventricular Post-Ischemic Diastolic Stunning and Chest Pain in Patients With Vasospastic Angina

演者：石井克尚

2. 第19回日本心血管インターベンション治療学会（仙台）2010.8.22-23

演題：心エコーを用いた Ischemic Memory による心筋虚血診断

演者：石井克尚

3. 第58回日本心臓病学会（東京）2010.9.17-19

演題：不安定狭心症の症状消失時における 2DST を用いた局所拡張機能評価の有用性についての検討

演者：有馬秀紀、石井克尚

4. 第83回日本超音波医学会（京都）2010.5.29-31

演題 1 : Ischemic memory による心筋虚血診断

演者 : 石井克尚

演題 2 (教育講演) : Ischemic memory のみかた

演者 : 石井克尚

5. 第 21 回日本心エコー学会 (札幌) 2010.5.13-15

演題 1 : Diastolic stunning をみることの意義

演者 : 石井克尚

演題 2 : Delayed Myocardial Enhancement by Using Echocardiographic Contrast: Effect on 2D Speckle Tracking Imaging

演者 : Katsuhisa Ishii, Atsuko Furukawa, Asuka Yamanaka, Yasunaka Makino, Kazuaki Kataoka, Yutaka Seino, Shouta Fukuda, Junichi Yoshikawa

6. 第 74 回日本循環器病学会 (神戸) 2010.3.5-7

演題 1 : Diastolic Stress Echocardiography: Its Role in the Diagnosis and Evaluation of Coronary Artery Disease

演者 : Katsuhisa Ishii, Motoyoshi Maenaka, Asuka Yamanaka, Yasunaka Makino, Yutaka Seino, Shouta Fukuda, Junichi Yoshikawa

演題 2 : Comparison of Fractional Flow Reserve to Systolic and Diastolic Stress Echocardiography to Detect Reversible Ischemia

演者 : Motoyoshi Maenaka, Tamaki Suyama, Katsuhisa Ishii, Makoto Imai, Masaki Kawanami, Asuka Yamanaka, Yasunaka Makino, Yutaka Seino, Tomoyuki Nakamura

国際学会発表

1. 2010 Annual Convention of Taiwan Society of Ultrasound in Medicine: (Taipei, Taiwan)

演題 : Diagnosis and Application of Post-Ischemic LV Regional Abnormalities by Using 2D Speckle Tracking Echocardiography

演者 : Katsuhisa Ishii, Atsuko Furukawa, Asuka Yamanaka, Yasunaka Makino, Kazuaki Kataoka, Yutaka Seino

2. International Congress of Cardiology (ICC): (Hong Kong) 2010.2.26-28

演題 : Diagnosis and Application of Post-Ischemic LV Regional Abnormalities

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

雑誌執筆掲載

1. 心エコ-知ってるつもり基本と知識 (2011.2.1)

Induced Ischemia (p 74-81)

出版社：メジカルビュー社

著者名：石井克尚

責任編集者：吉川純一、渡辺弘之

2. 新心臓診療プラクティス (2011-3-3)

Diastolic Stunning を臨床に活かす p129-133

出版社：文行動

著者名：石井克尚

責任編集者：吉川純一、笠貫 宏、土師一夫、別府慎太郎、松崎益徳

3. 拡張期学 **Diastology** のすべて (2010.9.7)

左室拡張不全をきたす疾患－冠動脈疾患－ p163-171

出版社：文光堂

著者：石井克尚

責任編集者：大木 崇、竹中 克

4. 呼吸と循環 (2010.8.15 第58巻 第8号)

心筋メモリーと心エコ-図 p821-828

出版社：医学書院

著者名：石井克尚

5. **Heart View** (Vol.14 No.1, 2010)

Diastolic Stunning による虚血性心疾患の診断

出版社：メジカルビュー社

著者名：石井克尚

6. 月刊心エコ- (Vol 11. No.9 2010)

diastolic stunning p904-911

出版社：文光堂

著者：石井克尚

7. 月刊心エコー (Vol 11. No.5 2010)

2D スペックル・トラッキングによる虚血診断の「こつ」

出版社：文光堂

著者：石井克尚

