

筑波大学

博士（医学）学位論文

スペクトルトラッキング心エコー図法
を用いた糖尿病における
潜在性心筋障害の病態解明

2017

筑波大学

榎本真美

目次

第1章 背景

1-1 糖尿病と心疾患	p1
1-2 糖尿病性心筋症	p2
1-3 スペックルトラッキング法による左室心筋ストレインによる心機能評価	p6
1-4 目的	p9

第2章 2D スペックルトラッキング法による心機能解析

無症候性正常血圧糖尿病患者における心内膜側収縮不全 要約	p10
2-1 序文	p11
2-2 方法	p11
2-3 結果	p15
2-4 考察	p17
2-5 結論	p22

第3章 3D スペックルトラッキング法による心機能解析

糖尿病における潜在性心筋障害における微小血管障害の重要性 要約	p23
3-1 序文	p24

3-2 方法 p25

3-3 結果 p29

3-4 考察 p32

3-5 結論 p37

第4章 総括 p38

図 p39—p46

表 p47—p56

謝辞 p57

引用文献 p58—p72

参考論文 p73

第1章 背景

1-1 糖尿病と心疾患

わが国において心疾患は悪性新生物に次いで死亡原因の第2位である（図1）。心不全はあらゆる心疾患の最終的な臨床像であり、一度心不全が代償不能な状態にまで進行してしまうと、いかなる治療によっても心臓のリモデリングを完全に回復させ、死亡率を改善させることはできない。それゆえ、より早期に心筋障害の存在を検出することは、心不全の治療において非常に重要である。

糖尿病は心不全発症の重要な危険因子の一つである¹⁾。厚生労働省の国民健康・栄養調査結果によれば日本の一般人口で糖尿病が強く疑われるものの割合は2014年度の時点で男性約15.5%、女性約9.8%である（図2）。一方、慢性心不全の増悪により入院加療を要した患者を対象とした我が国の全国規模の観察研究であるJCARE-CARD(Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology)によれば、うっ血性心不全患者における糖尿病有病率は約30%と一般人口よりも高値であり²⁾、この傾向は欧米の報告でも同様である¹⁾。我が国の前向き調査では、岸本らは平均5年間の追跡期間中に2型糖尿病患者の15%が入院を要する心不全を発症し、糖尿病コントロールが不良であるほど発症率が高いことを報告している³⁾。欧米の前向き研究であるFramingham研究においても、糖尿病の合併により、心不全発症のリスクが男性で2倍、女性で6倍にも高まることが報告されている¹⁾。糖尿病の合併はまた、心不全患者の予

後不良の因子でもある⁴⁾。

近年、我が国の糖尿病人口は急激な増加傾向にある。厚生労働省が行っている患者調査によれば 2014 年調査時の我が国の糖尿病患者数は約 320 万人であり、1996 年調査時の約 220 万人の 1.5 倍にも増加している。糖尿病の増加に伴い、心不全症例の増加と予後の悪化も懸念される。すなわち、糖尿病発症予防とともに、糖尿病症例が心不全を発症するメカニズムを明らかにし、心不全発症を予防することが臨床的に極めて重要な課題であると言える。

1-2 糖尿病性心筋症

糖尿病症例では基礎心疾患として虚血性心疾患や高血圧性心疾患を有する割合が高い。このように、糖尿病の多くは動脈硬化進展の結果、虚血性心疾患の発症の後に心不全に至る。一方で、非代償性心不全を呈する糖尿病症例において、高血圧・虚血性心疾患・弁膜症のいずれの合併もない症例があり、糖尿病を主な原因として生じる心筋症である「糖尿病性心筋症」という新しい概念が提唱された。1954 年に Lundbæk は高齢の糖尿病患者に心疾患を認めることを報告し糖尿病によって引き起こされた心筋障害という概念を提唱した⁵⁾。その後 Rubler らは高血圧や冠動脈疾患、弁膜症の合併がないにも関わらず虚血性心不全をきたした糖尿病 4 症例の剖検所見として、心筋間質のびまん性の線維化、心筋細胞の肥大、心筋内動脈壁肥厚、微小血管内腔の狭

窄を報告し、糖尿病による二次性の心筋症として報告している⁶⁾。当初は、糖尿病性心筋症は、拡張型心筋症類似の臨床像である左室拡大を伴った高度左室駆出率低下を示す稀な病態と考えられていたが、近年では糖尿病性心筋症症例の心不全の多くは左室拡大を伴わず、見かけの左室収縮能の良い、いわゆる左室駆出率が保たれた心不全の病型を示すことが明らかとなった⁷⁾。2013年に発表された欧州心臓病協会のガイドラインにおいて糖尿病性心筋症は冠動脈硬化症や高血圧の合併のない左室機能不全として独立した心筋症として定義されるに至っている¹⁾。糖尿病性心筋症の駆出率が低下した心不全と駆出率が保たれた心不全の2つの病型が、全く異なる病態なのか、あるいは駆出率保持から低下へ移行する一つの病態の病期の違いなのかについては、未だ見解の一致を見ていない。しかし、駆出率にかかわらず、心不全は一度代償不全に陥り症状が出現すると治療抵抗性の予後不良な病態である。従って、いかに無症状のうちに早期診断し、予防的な介入により心不全の発症を未然に防ぐことができるかに臨床的な重点が置かれるべきである。通常行われる心エコー検査による心筋症のスクリーニングは主に左室駆出率低下を重視して報告されるため、糖尿病性心筋症のうち左室駆出率低下病型の診断は比較的容易である。一方、左室駆出率保持病型では病変が進行し症状が生じるまで診断が難しい。従って、左室駆出率が低下していない潜在性糖尿病性心筋症の心エコー検査による早期診断法を確立することには意義がある。

糖尿病性心筋症は主に動物実験モデルを用いた研究成果が蓄積され、多数の要因があ

ることが提唱されている。心筋は通常解糖系によりエネルギーを得ているが、心筋虚血に陥ると脂肪酸代謝へと移行する。しかし糖尿病では糖毒性により糖代謝が障害される上に、脂肪毒性による脂肪酸代謝異常が加わり、脂肪心と呼ばれる心筋内に脂肪が沈着した病理像を呈し、機能障害から心筋細胞死に至るとする機序が提唱されている⁷⁾。また、高インスリン血症を伴うインスリン抵抗性が主因なのか、高血糖そのものが主因なのかについても議論のあるところである。また、慢性的な交感神経の亢進は、心負荷増大をきたし不整脈の誘発や直接的な心筋障害をきたして心機能を悪化させるといわれているが⁸⁾、心臓自律神経障害が冠血流予備能の障害と関連しているとの報告もあり、自律神経障害の存在は心不全患者における予後不良の因子とされる⁹⁾。

近年、糖尿病性心筋症のメカニズムとして、微小血管障害、心筋細胞肥大、間質の線維化が重要な因子として注目されている。微小血管障害は、糖尿病コントロールが不良の状態が長く続くと全身の血管に進行性に認められ、冠動脈微小血管障害も例外ではない。心筋細胞の肥大に対して微小血管の反応性の増生が損なわれると、微小血管/心筋細胞の面積比が低下し、相対的な心筋虚血が起こり、間質の線維化によりさらに悪循環に至るという説である⁷⁾。糖尿病性心筋症の病理学的検討においても、心筋細胞の肥大と微小血管面積の相対的な低下は様々な糖尿病性心筋症モデルに共通した所見であるという説もある¹⁰⁾。

さらに糖尿病性網膜症が重症になるにつれ左室心筋重量増加、左房拡大を認め、左室収

縮機能低下を認めたとの報告¹¹⁾や、糖尿病性網膜症の合併により心不全発症率が高まる¹²⁾との報告があり、微小血管障害が糖尿病性心筋症発症の主因である可能性を示唆している。西野らは糖尿病患者において心エコー図法を用いて冠血流予備能が低下していることを明らかにし、臨床例に於いては冠動脈の微小血管障害により生じる心筋障害が心不全を発症する主要な因子となると提唱している¹³⁾。

このように基礎実験を通じ多数の要因が提唱される一方で、臨床例においては、どの要因の重要性が高いのかは未だ明らかではない。臨床例における検討が難しい理由の一つに、心不全を発症した糖尿病性心筋症症例の多くは既に、冠動脈疾患、高血圧などを併存症として有していることがあげられる。このような症例群における検討では心筋障害に影響を及ぼす因子が多岐に渡り、相互に複雑に関連することが予想され、糖尿病性心筋症発症の主要因を分析するには限界がある。そこで、本研究では、冠動脈疾患、高血圧の合併がなく糖尿病のコントロールが極めて悪い症例の中でも、心不全による入院歴がなく、左室駆出率も保たれているという限られた症例群において、早期糖尿病性心筋症の潜在的な心筋障害が既に生じていると仮説を立てた。健常群と比較し、この症例群に新しく開発された鋭敏な心機能定量評価法であるスペックルトラッキング法を応用し、これまでは検出が難しかった早期糖尿病性心筋症の心筋収縮様式の異常を検出し、従来糖尿病性心筋症の心エコー検査所見として指摘されている拡張機能障害や心肥大との関連を明らかにできると考えた。さらに、この早期糖尿病性心筋症のストレイン障

害が、微小血管障害と有意な関連を示すかどうかを検定することにより、動物実験を中心として指摘されている様々な糖尿病性心筋症の病因の中で、微小血管障害が他の因子とは独立して糖尿病性心筋症発症において臨床的重要性が高い要因なのか否かを見極めることができると考えた。

1-3 スペックルトラッキング法による左室心筋ストレインによる心機能評価

ストレインとは物体に力が加わった時に生じるゆがみのことであり、心拍動によって生じる心筋長の変化を心筋ストレインと称する。ドプラ心エコー法の新技术である心筋ストレインエコー法は、心筋の歪みを評価することにより、左室駆出率よりも詳細に心筋障害を検出することが可能である。

1-3-1 2D スペックルトラッキング法

新たに開発されたスペックルトラッキング法は、2DのBモード画像を用いて特定の心筋スペックルを追跡する手法であり、2Dスペックルトラッキング法と呼ばれる。スペックルとは粒状構造のことであり、レーザーのように干渉性のよい光が粗面で散乱反射または透過したときに生ずる明暗の斑点模様のことである。超音波画像では心筋実質内の小さな点状エコーとして認められるが、実際の組織構造とは一致せず、スペックルノイズあるいはスペックルパターンと呼ばれる。このスペックルパターンは心筋局所ごとに特異性があり、心周期を通じて比較的安定しているという特徴を有する。スペック

ルトラッキング法は画像処理におけるパターンマッチングの技術を応用し、前のフレーム画像で微小領域（テンプレート）を設定し、次のフレーム画像で前のフレームで設定した関心領域（ROI:region of interest）の周辺部位との相互相関などを演算し、最も一致したところを探し出し、移動方向と移動距離を求めるものである（図3）。基本的に任意の部位にROIを設けることが可能であり、組織ドプラ法と異なり、対象心筋の移動角度に非依存性であるという利点を有する。

特定領域における拡張末期のスペックル間の距離を L_0 、任意時相 t におけるスペックル間の距離を L_t とするとストレイン = $(L_t - L_0) / L_0 \times 100(\%)$ とあらわされ(図4) ストレインを時間微分することによりストレインレートが求められる。

上述のごとく、スペックルトラッキング法は角度非依存性であり、任意の方向への移動の追跡が可能であるため、心尖部長軸像より長軸方向のストレイン（longitudinal strain）、左室短軸像より中心方向へのストレイン（radial strain）および円周方向へのストレイン（circumferential strain）が求められる。収縮により長軸距離および円周距離は短縮するため longitudinal strain・circumferential strain は負の値をとり、中心方向へは厚みが増すため radial strain は正の値をとる(図5)。

また 2D スペックルトラッキング法においては近年、心筋を内膜層と外膜層に分けてのストレイン解析が可能となり¹⁴⁾、radial strain では内膜側の inner、外膜側の outer、全層の total に分けられる。circumferential および longitudinal strain では内膜上

の inner、外膜上の outer、中層の mid に分けられる (図 6)。

1-3-2 3D スペックルトラッキング法

上述の 2D スペックルトラッキング法は従来の組織ドプラ法と比較し、対象心筋の移動角度に非依存性であり、心筋の層別解析が可能であるという利点を有するが、対象テンプレートが関心断面の外へ移動し追従不能となる **out of plane** 現象¹⁵⁾ が問題とされている。3D スペックルトラッキング法はテンプレートとして立方体画像を使用する (図 7)。この立方体テンプレートが、次の 3 次元画像中のどの部分の 3 次元スペックルパターンと最もマッチするかを 3 次的に解析することが可能であり、心臓の 3 次元的な真の動きをとらえることが可能である^{16,17)}。3D スペックルトラッキング法で得られる指標としては 2D スペックルトラッキング法同様の radial strain、circumferential strain、longitudinal strain のほかに、新しい壁運動評価指標として心内膜面の局所面積変化率 (area change ratio, ACR) がある。ACR はまず基準とする時相で内膜面の局所領域の面積を算出する。次にこの領域が連続する 3 次元画像においてどのように変形したのかを追跡することで算出される。拡張末期における局所領域の面積を A_0 、任意時相における局所領域の面積を A_t とすると $ACR = (A_t - A_0) / A_0 \times 100 (\%)$ とあらわすことができ、通常は負の値をとる (図 8)。

また 3D スペックルトラッキング法では一つの 3D 画像よりストレインなどの壁運動

の各指標を一度に算出することが可能である。

1-4 目的

本研究の目的は

- 1) 2次元スペックルトラッキング法を用いて、虚血性心疾患も高血圧もない糖尿病コントロール高度不良症例における左室心筋収縮様式を詳細に評価し、早期糖尿病性心筋症の潜在性心筋収縮動態の異常の特徴を明らかにし、従来糖尿病性心筋症の心エコー検査所見として指摘されている拡張機能障害や心肥大との関連を明らかにすること
- 2) 3次元スペックルトラッキング法を用いて糖尿病患者における潜在性心筋収縮動態の異常が、糖尿病性微小血管障害の程度とどのように関連するか検討し、糖尿病性心筋症における微小血管障害の臨床的重要性を明らかにすることである。

第2章 2D スペックルトラッキング法による心機能解析

無症候性正常血圧糖尿病患者における心内膜側収縮不全

要約

背景 高血圧や虚血性心疾患の合併なしに糖尿病そのものが、心エコー検査において特徴的な心筋形態や機能を示すかどうかについてはいまだ明らかではない。本研究の目的はスペックルトラッキング心エコー図法による左室心筋層別解析を用いて純粋な糖尿病性心筋症における心筋形態や機能を解明することである。

方法と結果 コントロール不良（平均 HbA1c:10%）の2型糖尿病患者 114 人と年齢・性別を合致させた健常者 24 名を対象とした。糖尿病患者 114 人の内訳は高血圧の合併あり 40 人、合併なし 74 人である。冠動脈狭窄や器質的心疾患を有する者は除外した。心筋ストレインはスペックルトラッキング法を用いて算出した。健常者群と正常血圧糖尿病群との間で左室駆出率や、左室心筋重量係数、拡張機能指標、左房容量係数、BNP (brain natriuretic peptide) に有意差は認めなかったが、longitudinal strain および心内膜側の radial strain は正常血圧糖尿病群で有意に低下を認めた。正常血圧糖尿病群における longitudinal strain の低下は BMI (body mass index) ($R=0.49$, $p<0.01$) および血圧 ($R=0.36$, $p<0.01$) と有意な相関を示した。

結論 心肥大や、拡張機能障害、BNP 上昇との関連のない、心内膜側の壁厚増加の低下をともなう長軸方向の収縮能の低下は、糖尿病性心筋症の特徴的な機能異常である。

無症候性の2型糖尿病患者において、このようなストレイン異常に肥満と血圧が重要な役割を果たしていると考えられる。

2-1 序文

高血圧性心疾患や虚血性心疾患とは無関係に、心不全に糖尿病を合併すると、合併症発症率や死亡率が増加する可能性がある^{1, 2)}。一般人口及び心不全患者における糖尿病の有病率は増加している^{3, 4)}。左室駆出率の保持された心不全患者の解析では、2型糖尿病の合併は予後不良の因子であった⁵⁾。糖尿病患者における心不全の進行を防ぐために糖尿病性心筋症のより感度の高い診断方法が重要となる^{2, 6)}。しかしながら、糖尿病患者における心筋障害を検出するための手法は未だ確立されていない²⁾。

スペックルトラッキング心エコー図法は任意の方向への心筋の変形を検出することが可能であり、左室駆出率よりも鋭敏に心筋障害を検出することができる。更に新技術により心筋の機能を層別に解析することが可能となった⁷⁾。この技術により層別の心筋障害を非侵襲的に評価することが可能である。本研究の目的は2D スペックルトラッキングの層別解析技術を用いて、高血圧合併及び非合併の糖尿病患者における心筋収縮様式の異常を検出し、従来糖尿病性心筋症の心エコー検査所見として指摘されている拡張機能障害や心肥大との関連を明らかにすることである。

2-2 方法

対象

対象は入院加療を要したコントロール不良の2型糖尿病患者114人と、年齢・性別を合致させた健常者24名(年齢49±12歳)である。抗GAD抗体(anti glutamic acid decarboxylase antibody)などの膵島関連自己抗体やインスリン分泌能、合併疾患や臨床経過などをもとに1型糖尿病および他の疾患による二次性糖尿病を除外した。糖尿病患者の内訳は、正常血圧群74名(51±15歳)、高血圧合併群40名(54±12歳)である。本研究は筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承諾を得ており(管理番号21-474、22-570)、本研究に際して全対象者に詳細な説明を行い、書面にて同意を得た。降圧剤の投与歴を有するもの、現在降圧剤を投与されているものまたは、座位血圧が140/90mmHgを超えるものを高血圧の合併ありとした。糖尿病性網膜症の評価は改変David分類に基づいて眼科医により行った。

インスリン抵抗性の指標であるHOMA-Rは以下の式を用いて算出した。

$$\text{HOMA-R} = [\text{空腹時インスリン濃度}(\mu\text{U/ml}) \times \text{空腹時血糖}(\text{mg/dl})] / 405$$

心電図検査における異常Q波、ST-T異常、陰性T波や、運動負荷検査陽性、心エコー検査における左室壁運動異常の存在は冠動脈疾患の存在を示唆するとされている⁸⁾。

そのため、頸動脈エコー検査において動脈硬化所見を認める症例や、心電図検査における虚血性変化、運動負荷心電図検査陽性、心エコー検査における左室壁運動異常を認めた症例では冠動脈疾患の除外のために冠動脈CT検査や心筋シンチグラム検査を

行い、冠動脈病変を認めた症例は対象より除外した。明らかな僧帽弁及び大動脈弁疾患を有する症例や不整脈を有する症例、及び左室駆出率 50%未満の症例も対象から除外した。

標準心エコー図検査

心エコー検査は東芝メディカルシステムズ社製の ARTIDA を使用した。体位は左側臥位で施行した。左室径及び左室壁厚は M モード画像で記録した。相対的壁厚および、Devereux の計算式を用いて左室心筋重量、左室心筋重量係数を以下のように算出した⁹⁾。

$$\text{Relative wall thickness} = 2 \times \text{PWT} / \text{LVDD}$$

$$\text{LV mass (g)} = 0.8 \times (1.04 \times (\text{LVDD} + \text{PWTd} + \text{SWTd})^3 - (\text{LVDD})^3) + 0.6$$

$$\text{LV mass index (g/m}^2\text{)} = \text{LV mass} / \text{body surface area}$$

LVDD: 左室拡張期径 PWTd: 拡張末期左室後壁厚 SWTd: 拡張末期左室中隔壁厚

男性で左室心筋重量係数 $>115\text{g/m}^2$ 、女性で左室心筋重量係数 $>95\text{g/m}^2$ の場合を左室肥大ありとした。心尖部左室長軸像でパルスドプラ法により左室流入血流を記録し、拡張早期最大血流速度 (E 波)、心房収縮期最大血流速度 (A 波)、E/A 比、E 波減速時間 (deceleration time)、A 波持続時間 (Ad) を測定した。組織パルスドプラ法で僧帽弁輪の側壁側と中隔側の早期僧帽弁輪移動速度 (E') および心房収縮期僧帽弁輪移動速度 (A') を測定した。心尖部三腔像でカラードプラ法の折り返しレベルを、左室流

入血流速度 E 値の 40～50%に設定して M モードカラー Doppler 像を記録し、折り返しの境界（青と赤の境界）の傾斜を左室流入血流伝播速度として測定した¹⁰⁾。

2D スペックルトラッキング心エコー図

心筋ストレインは患者の臨床情報を知らされていない検者により心内膜側および心外膜側に分けて計測した⁷⁾。Radial strain (RS) および circumferential strain (CS) は左室中部短軸断面で測定した。Radial strain は心内膜層 (inner)、心外膜層 (outer)、および全層 (total) に分けて測定し、circumferential strain は心内膜上 (inner)、心外膜上 (outer)、および中層 (mid) に分けて測定した¹¹⁾。心内膜側の longitudinal strain (LS) は心尖部 4 腔像で測定した。すべての画像を保存し、東芝メディカルシステムズ社製の 2D スペックルトラッキングソフトウェアを用いてオフライン解析を行った。

再現性

無作為に 15 人を抽出し、スペックルトラッキング解析における検者内・検者間誤差を評価した。検者内誤差の測定に際しては 2 週間以上の間隔を開けて同一検者が再解析を行った。検者間誤差の測定に際しては第一検者の解析結果を知らされていない第二検者による解析を行った。再現性は MAPE (Mean Absolute Percentage Error : 平均絶対誤差率、2 測定値間の差の標準偏差/2 測定値間の差の平均値) として算出した。

統計学的分析

数値データは平均±SDで示した。連続変数の2群間の比較検定にはStudent-t検定を用いた。2変数間の相関関係の検定にはPearsonの相関係数を用いた。3群間の比較検定には一元配置分散分析法を用い、2群間に差が認められた場合にはFisherのPost-hoc testを用いてさらに解析を行った。P<0.05の場合統計学的に有意差ありと判断した。統計解析にはDr. SPSS IIソフトウェアを使用した。

2-3 結果

臨床データおよび心エコー指標（表1）（表2）

収縮期・拡張期血圧、BMIは健常者群と正常血圧糖尿病群との間で有意差を認めなかったが、高血圧合併糖尿病群で有意に高値を示した。HDLコレステロール値は正常血圧糖尿病群で高血圧合併糖尿病群に比較し有意に高値を示した。正常血圧糖尿病群の1名と高血圧合併糖尿病群の1名のみがNT-proBNP高値を示した。正常血圧糖尿病群の12名と高血圧合併糖尿病群の13名に糖尿病性網膜症を認めた。

左室拡張期径は健常者群と比較し正常血圧糖尿病群で有意に小さな値を示したが、左室容量や左室壁厚、左室心筋重量、左室駆出率は3群間で有意差を認めなかった。左室肥大は正常血圧糖尿病群の2名（2.7%）と、高血圧合併糖尿病群の3名（7.5%）のみに認めた。E/Aは健常者群および正常血圧糖尿病群に比較し高血圧合併糖尿病群

で有意に低値を示した。E/E' は高血圧合併糖尿病群で健常者群に比較し有意に高値をしめした。健常者群と正常血圧糖尿病群との間で E/A、E/E'、肺静脈血流速波の S/D に有意差は認めなかった。

心筋ストレイン解析

画質不良のため正常血圧糖尿病群の 8 症例 (10%) で LS が、6 症例 (8%) で CS の解析が不能であった。高血圧合併糖尿病群では 4 症例 (10%) で LS が、3 症例 (8%) で CS の解析が不能であった。各ストレイン値間では LS と inner RS の間に有意な相関を認めた ($R=0.24$ 、 $P=0.009$)。ストレイン解析の結果を図 1 に示す。LS および inner RS は健常者群に比較し正常血圧糖尿病群、高血圧合併糖尿病群で有意に低下していた。健常者群における 2SD に相当する LS -11.2% 以上を長軸方向の収縮機能不全ありと定義すると、正常血圧糖尿病群の 15%および高血圧合併糖尿病群の 19%で長軸方向の収縮機能不全が認められた。Outer および total RS、CS 各指標には 3 群間で有意差は認められなかった。

正常血圧糖尿病群において LS は BMI ($R=0.49$ 、 $P<0.01$)、および体重 ($R=0.41$ 、 $P<0.01$)、収縮期血圧 ($R=0.36$ 、 $P<0.01$)、拡張期血圧 ($R=0.28$ 、 $P<0.05$) と相関を認めたが、HbA1c や糖尿病の罹病期間と LS との間には相関は認めなかった

(HbA1c : $R=0.08$ 、 $p=0.52$ 、糖尿病罹病期間 : $R=0.03$ 、 $p=0.85$) (図 2 - 4)。高血

圧合併糖尿病群では網膜症合併群で非合併群に比較し LS の有意な低下を認めた（合併群： $-12.6 \pm 3.1\%$ 、非合併群： $-15.1 \pm 2.8\%$ 、 $p < 0.05$ ）。健常者群では LS を規定する指標はなかった。

再現性

各指標の検者内誤差、検者間誤差はそれぞれ、inner RS で $12.7 \pm 9.7\%$ 、 $13.7 \pm 12.8\%$ 、outer RS で $13.1 \pm 13.2\%$ 、 $16.2 \pm 12.9\%$ 、total RS で $8.9 \pm 9.3\%$ 、 $12.3 \pm 8.6\%$ 、inner CS で $7.0 \pm 6.6\%$ 、 $9.1 \pm 8.9\%$ 、outer CS で $10.7 \pm 12.4\%$ 、 $10.2 \pm 8.2\%$ 、LS で $7.9 \pm 7.9\%$ 、 $7.6 \pm 8.8\%$ であった。

2-4 考察

本研究は、冠動脈疾患の合併のない高血圧合併および正常血圧の2型糖尿病患者を対象として心筋の層別ストレイン解析を行ったものである。主な結果は

- (1) 糖尿病単独で心内膜側の壁厚増加不良を伴う左室長軸方向の収縮能低下をきたす
- (2) 正常血圧糖尿病群においては、健常者群と比較して明らかな左室心筋重量の増加や拡張機能低下をきたさない
- (3) 正常血圧糖尿病群で認められる長軸方向の収縮機能の低下は肥満の程度や血圧

と相関していることである。

左室心筋は組織学的に 3 層構造を示す¹²⁾。左室心筋線維は内層で長軸方向に、中層は円周方向に、外層は再び長軸方向に走行している。心内膜側の壁厚増加不良を伴う長軸方向の収縮機能の低下は、心内膜側の心筋障害を示唆すると考えられる。糖尿病性心筋症における LS の低下や CS および RS の低下を伴わない LS の低下についてはすでに報告があり¹³⁻¹⁶⁾、LS の低下の規定因子は糖尿病の存在¹⁵⁾、左室肥大の存在¹⁴⁾、また糖尿病の罹病期間¹⁶⁾であるとされる。しかしこれらの研究においては高血圧患者が厳格には除外されておらず、糖尿病そのものによる心筋への影響については不明瞭であった。対して本研究では高血圧の合併の有無で比較検討し、高血圧の有無にかかわらず同様のストレイン異常を認めるとの結論を得ることができ、さらに層別解析により心内膜側の RS 低下を検出することができた。

本研究において注目すべき点は、健常者群と比較して、左室心筋重量係数や、拡張機能パラメーターに有意差を認めないにも関わらず、正常血圧糖尿病群において、ストレイン値の有意な低下を認めたことである。このことよりストレイン値の異常が、拡張機能障害や心肥大とは異なる糖尿病性心筋障害のマーカーとなる可能性が考えられる。正常血圧の糖尿病患者の拡張機能を評価した Boyer らの報告によれば、75%に拡張機能障害を認めた¹⁷⁾。Boyer らの基準を用いると本研究において健常者群の 71%、正常血圧糖尿病群の 84%、そして高血圧合併糖尿病群の 88%が拡張障害ありと

分類された。しかしながら正常血圧糖尿病群と健常者群との間で心エコーの拡張機能パラメーターに有意な差を認めないことより、拡張機能障害は糖尿病によって引き起こされた無症候性の心筋障害ではなく、正常の加齢現象の一部としてとらえることもできる。

高血圧により心内膜下の心筋障害を引き起こし、LS の異常をきたすことが報告されている¹⁸⁾。水口らは心肥大を伴わない高血圧症例における LS の障害を報告している¹⁹⁾。しかしながら本研究では正常血圧糖尿病群と高血圧合併糖尿病群とでストレインパラメーターに有意差は認められなかった。高血圧の存在がストレイン値に明らかな影響を及ぼさなかった理由として、高血圧合併糖尿病群における高い降圧剤投与率が考えられる。レニン-アンジオテンシン系阻害薬の投与による良好な血圧コントロールによりストレイン値の異常が回避または改善された可能性が考えられる。一方レニン-アンジオテンシン系阻害薬の投与を受けていない正常血圧糖尿病群において、血圧値と LS との間に相関が認められたことから LS の障害における血圧の病態生理学的意義の重要性がうかがえる。このことは糖尿病患者における厳格な血圧コントロールの重要性を裏付けるものでもある。

正常血圧糖尿病群において長軸方向の収縮機能不全と体重および BMI との間に相関が認められた。肥満はインスリン抵抗性の主要なリスクファクターの一つとして知られており、また心不全のリスクファクターでもある。近年、慢性心不全患者において

BMI 高値の患者の方が予後がよいとの報告があり、obesity paradox とされているが²⁰⁾、岸らは地域住民を対象としたコホート研究により肥満に伴う長軸方向の収縮機能の低下を報告している²¹⁾。本研究においても BMI>35kg/m²の2症例は高度の長軸方向の収縮機能低下を示し、BMI<35kg/m²の症例においては、obesity paradox とは異なり BMI 高値であるほど、LS 低値を示した。一方、HbA1c や糖尿病罹病期間と LS との間には同様の関係性は認められなかった。それ故、肥満による無症候性の心筋障害の発症においては、高血糖ではなく高インスリン血症の存在が重要であると考えられる。本研究において、全糖尿病患者を対象にすると、インスリン抵抗性の指標である HOMA-R と LS との間に弱いながらも明らかな相関が認められた (R=0.21, P=0.048)。しかし正常血圧群と高血圧合併群とで分けると、その関係性は認められなくなった。インスリン抵抗性と心筋障害との関連についてはさらなる検討を要する。

心内膜側心筋における収縮機能障害の組織学的な背景について述べることは本研究の域を超えているが、本研究で認められたストレインパターンは虚血性心疾患時に認められるストレインパターンと類似している¹⁰⁾。本研究において高血圧合併糖尿病群では網膜症の存在は左室長軸方向の機能低下の規定因子であった。糖尿病における微小血管障害による冠動脈微小循環の障害が、慢性的な心筋虚血を引き起こし、代償性の血管新生がなされない^{2, 22)}ことで長軸方向の収縮機能が低下する可能性が考えられる。

心エコー検査においてストレイン値の異常や拡張機能障害を認めた症例も含め、多くの糖尿病症例は正常 BNP レベルを示した。肥満およびインスリン抵抗性の存在下では BNP は低値を示すとの報告があり²³⁾、BNP は無症候性の糖尿病性心筋症において、鋭敏なバイオマーカーとはならないと考えられた。

本研究の限界

第一に、本研究は大学病院で入院加療を行った少数の患者を対象とした観察研究である。2型糖尿病症例ではしばしば高血圧症の合併を認めるため、正常血圧を呈する糖尿病症例を対象とするためには詳細な臨床データを有し、かつ多くの患者を有する大学病院規模の施設が必要である。それ故、一般臨床に本研究の結果を用いる場合には対象患者の選出に当たりバイアスが働いている点に注意が必要である。

第二に治療後の長軸方向の収縮機能の変化については検討されていない。糖尿病性心筋症の重症度を反映する心エコー検査の指標として LS が有用であるかどうかを判断するためには、継続的な心エコー検査によるフォローアップが必要と考える。

第三に心内膜側縁描出が不良のために、糖尿病症例の約 10%で LS の解析が不能であった点があげられる。

第四にインスリン抵抗性の指標として HOMA-R を用いたが、HOMA-R はインスリン投与を受けていない症例において空腹時血糖値が 140mg/dl 以下の場合、インスリン

抵抗性との相関が強いとされる。本研究において対象患者は糖尿病コントロールが極めて不良な症例であり、多くが空腹時血糖高値を示した（正常血圧糖尿病群：176±52mg/dl、高血圧合併糖尿病群：160±55 mg/dl）。そのため HOMA-R がインスリン抵抗性を正確には反映していない可能性がある点があげられる。

2-5 結論

正常血圧糖尿病群において、健常者群と比較して左室心筋重量係数や拡張機能パラメーターには有意差を認めないにもかかわらず、長軸方向収縮機能の有意な低下を認めた。肥満や血圧はこのストレイン異常と関連しており、体重や血圧を管理することで心不全の顕在化を抑制できる可能性がある。

第3章 3D スペックルトラッキング法による心機能解析

糖尿病における潜在性心筋障害における微小血管障害の重要性

要約

背景 糖尿病性の微小血管障害が左室機能に対しどのような臨床的な影響を及ぼすかは、いまだ明らかではない。本研究の目的は3D スペックルトラッキング心エコー図法を用いて糖尿病性微小血管合併症と心筋収縮動態との関連を解明することである。

方法 無症候性の2型糖尿病患者77名と年齢を一致させた健常者35名を対象とした。冠動脈疾患合併症例、や左室駆出率<50%未満の症例は除外した。網膜症を有する症例、微量アルブミン尿を認める症例、心電図 R-R 間隔変動係数 (CVRR : Coefficient of Variation of R-R intervals) <3%の症例は糖尿病性微小血管障害の合併ありと定義した。

結果 左室駆出率、左室心筋重量、global radial strain は健常者群と糖尿病群で有意差を認めなかった。一方、global longitudinal strain、global circumferential strain および心内膜側 area change ratio は健常者群と比較し、糖尿病群で有意に低下していた (-12.0±3.0% vs -16.2±1.9%、-27.7±7.1% vs -32.2±5.7%、-37.6±7.6% vs -44.0±6.2%、 $P<0.001$)。糖尿病群において longitudinal strain は CVRR ($R=0.58$ 、 $P<0.001$)、網膜症のステージ、腎症のステージと関連していた。

結論 糖尿病性微小血管障害およびその重症度は、長軸方向の収縮機能低下に特徴づけ

られる無症候性の左室心内膜側機能不全と関連している。

3-1 序文

糖尿病性心筋症は、冠動脈疾患や高血圧と無関連に生じる左室機能不全と定義づけられ¹⁾、心不全の発症とその予後に重要な役割を果たすと考えられている²⁾。糖尿病性心筋症の原因は多岐にわたると考えられているが、微小血管障害がどのような病態生理学的意義を有しているかについてはいまだ明らかではない³⁾。糖尿病性微小血管障害の中でも心臓自律神経障害は予後不良の因子として報告されており^{4) 5) 6)}、症候性の心不全や、慢性腎疾患、心筋梗塞、冬眠心筋、移植心筋⁷⁾など多くの病態において広く認められる。さらに網膜症^{8) 9)}と腎症¹⁰⁾は心不全の発症及び予後に明らかな影響を与える。

2D スペックルトラッキング心エコー図法により拡張機能障害¹¹⁾のみでなく長軸報告の収縮機能低下が糖尿病性の心機能障害の早期に認められ¹²⁾、かつ予後不良¹³⁾を示唆することが明らかにされている。3D スペックルトラッキング心エコー図法は従来の方法よりもより正確で包括的な左室動態が評価可能である¹⁴⁾。2D 心エコー図法と比較して3D 心エコー図法は単断面のみでの観察ではなく、3次元画的画像が取得できるため超音波スペックルが関心断面の外へ移動して追従不能となるいわゆる *out of plane* 現象¹⁵⁾の問題を克服し、真の心筋動態を捉えることができる。本研究の目的は3D スペックルトラッキング心エコー図法を用いて無症候性の糖尿病患者における左室の機能異常を解明

し、糖尿病性微小血管障害が無症候性の左室機能不全におよぼす影響を明らかにすることである。

3-2 方法

対象

糖尿病教育入院を必要とした 77 人の 2 型糖尿病患者を対象とした。抗 GAD 抗体(anti glutamic acid decarboxylase antibody) などの膵島関連自己抗体やインスリン分泌能、合併疾患や臨床経過などをもとに 1 型糖尿病および他の疾患による二次性糖尿病を除外した。冠動脈疾患を有する症例や左室駆出率<50%の症例、洞調律でない症例、明らかな弁膜症を有する症例、画質不良のため解析不能の症例は除外した。頸動脈エコー検査において動脈硬化所見を認める症例や、心電図検査における虚血性変化、運動負荷心電図検査陽性、心エコー検査における左室壁運動異常を認めた症例では冠動脈疾患の除外のために冠動脈 CT 検査、心筋シンチグラム検査を行い、冠動脈病変を認めた症例は除外した。年齢を合致させた 35 人を健常コントロールとした。本研究は筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承諾を得ており（管理番号 21-474、22-570）本研究に際して全対象者に詳細な説明を行い、書面にて同意を得た。

標準心エコー図検査

心エコー検査は東芝メディカルシステムズ社製の Aplio-ARTIDA を使用した。左室径は 2D-M モード画像で記録した。左室心筋重量は area-length 法で左室拡張末期の時相で求めた計測値より算出し、体表面積で補正した。左室容量及び左室駆出率は biplane Simpson 法により心尖部四腔像および二腔像より算出した。僧帽弁弁尖にサンプルボリュームを置き、パルスドプラ法により左室流入血流を記録し、拡張早期最大血流速度 (E 波)、心房収縮期最大血流速度 (A 波)、E/A 比、E 波減速時間 (deceleration time) を測定した。心尖部四腔像で組織ドプラ法を用いて、僧帽弁輪の側壁側と中隔側の早期僧帽弁輪移動速度 (E') を測定した。

3D スペックルトラッキング心エコー図

3D 用のマトリックスアレイプローブを用いて心尖部より心電図ガイド下で 3D 画像を記録した。左室全体が含まれるように、6 心拍分の 3 次元画像を統合し 70×70 度の広角ピラミッド 3 次元画像を構築した。画像ボリュームレートは 1 秒あたり約 30 画像に設定した。データは一度保存の後、東芝メディカルシステムズ社製の 3D 専用ソフトを用いオフライン解析を行った。まず四腔像の拡張末期の時相で心内膜面および心外膜面を手動的にトレースした。同様のトレースを二腔像においても行った。これらのトレース終了後、3D 画像上の心筋表面は専用ソフトにより自動的に再構築され、短軸像でのトレース面が示される。多方向の再構築画像において心内膜面および心外膜面

が適正にトレースできているかを目視で確認し、必要に応じて補正した。拡張末期画像のトレース面の調整が完了すると、専用ソフトにより自動的に3次元スペックルトラッキングが処理され左室全体の3次元ストレインが計測された。ストレインは2次元ストレインと同様に以下の式で定義した。

$$\text{Strain} = [L(t) - L(0)] / L(0)$$

L(t) : time t における segment 長 L(0) : 拡張末期における segment 長

3次元左室ストレインは次の4指標として算出した；壁厚増加率ストレインである global radial strain (GRS)、円周方向ストレインである global circumferential strain (GCS)、長軸方向ストレインである global longitudinal strain (GLS)、心内膜面積変化ストレインである area change ratio (ACR) である。GRS は心内膜面および心外膜面のトラッキングに基づいて算出し、GCS と GLS、ACR は心内膜面のトラッキングに基づいて算出した。

3D スペックルトラッキング心エコー図における再現性

無作為に10人を抽出し、スペックルトラッキング解析における検者内・検者間誤差を評価した。検者内誤差の測定に際しては1週間後に同一検者が解析を行った。検者間誤差の測定に際しては第一検者の解析結果を知らされていない第二検者による解析

を行った。再現性は MAPE (Mean Absolute Percentage Error ; 2 測定値間の差の標準偏差/2 測定値間の差の平均値) として算出した。

糖尿病の合併症

心臓の自律神経機能は coefficient of variation of R-R interval: CVRR を用いて評価した。心拍数の変動を解析することで心臓の自律神経機能を鋭敏かつ定量的に、また非侵襲的に評価することが可能である¹⁶⁾。CVRR の測定は従来の方法で行った¹⁷⁾。まず 15 分間安静臥床の後、心電図で 3 分間 R-R 間隔を測定した。RR 間隔の標準偏差を、RR 間隔の平均値で除することで CVRR を算出した。40-50 歳における CVRR の正常値は $3 \pm 1\%$ であることより、本研究では $CVRR < 3\%$ を異常とした。

網膜症の評価は改変 David 分類に基づいて眼科医により行った。単純性網膜症を class A、増殖性網膜症を class B とした。腎症の評価は微量アルブミン尿や蛋白尿の存在および推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rates; eGFR) により行った。

Stage1 : アルブミン尿なし、eGFR は正常あるいは高値

Stage2 : 微量アルブミン尿、eGFR は正常あるいは高値

Stage3 : 持続性蛋白症、eGFR は正常あるいは低下

Stage4 : 持続性蛋白症、eGFR 高度低下

Stage5：透析療法中

微小血管障害を以下のように点数化し、総和を求めた。

CVRR：3分割して高値群は0点、中間群は1点、低値群は2点とした。

網膜症：class Aは1点、class Bは2点とした。

腎症：stage 1は0点、stage 2は1点、stage 2以上は2点とした。

統計学的分析

数値データは平均±SDで示した。カテゴリーの解析には χ^2 検定を用いた。連続変数の2群間の比較検定にはStudent-t検定を用いた。微小血管障害の程度に基づいたグループ間の比較にはANOVA分析を用い、Scheffes testを用いてpost hoc分析を行った。腎症のステージ、網膜症のステージおよび3Dスペックルトラッキングデータ間の関連を評価するためには、交絡変数に関するScheffesの偏相関係数を求めた。 $P<0.05$ の場合統計学的に有意差ありと判断した。統計解析にはDr. SPSS IIソフトウェアを使用した。

3-3 結果

健常者群と糖尿病群との比較において、年齢、性別、Body Mass Index、血圧および心拍数に有意差は認めなかった（表1）。糖尿病群では空腹時血糖高値であり、HbA1cは極めて高値であったが、NT-proBNPや脂質指標は正常範囲であった。糖尿病患者の

うち 35 人 (45%) がインスリン投与を受けていた。

糖尿病性微小血管障害

糖尿病患者群での CVRR は $2.8 \pm 1.2\%$ であった。CVRR < 3% を異常とすると、CVRR 測定が可能であった 68 名中 47 名 (69%) に自律神経障害を認めた。網膜症については網膜症なしが 50 人、class A が 15 人、class B が 12 人であった。腎症については stage 1 が 44 人、stage 2 が 11 人、stage 3 が 9 人であった (表 2)

心エコー指標

健常者群と比較して糖尿病群では E' が有意に低下していた。左室駆出率や、左室径、壁厚や左房の大きさ、左室流入血流指標には有意差は認めなかった (表 3)。

3D スペックルトラッキング心エコー図

検者内誤差および検者間誤差は GRS でそれぞれ 17%、20%、GCS で 9%、14%、GLS で 8%、10%、ACR で 4%、10% であった。10% 以上の誤差は十分な再現性を有しないと判断された。このため、解析者は 1 名で行い、GRS については誤差が多いことを念頭にデータを慎重に解釈することとした。

3D スペックルトラッキングデータを図 1 に示す。GLS、GCS および ACR は健常者

群に比較し糖尿病群で低値を示した。GRS は両群の間に有意差を認めなかった。

表 4 に示すように、BMI, HbA1c はいずれのストレインパラメーターとも相関を認めなかった。GLS は左室心筋重量の増加と相関を認めたが、収縮期および拡張期血圧や、NT-proBNP を含むその他のいかなる検査データとも相関を認めなかった。GRS をのぞき全ての 3D スペックルトラッキングデータは左室駆出率と相関を認めた。

3D スペックルトラッキング指標と微小血管合併症

心臓自律神経障害を認める群 (CVRR<3%) では認めない群 (CVRR \geq 3%) に比較し GLS の有意な低下を認め (CVRR<3% : -10.3 ± 3.0 、CVRR \geq 3% : -14.2 ± 2.2 、 $p<0.01$)、CVRR と GLS との間には有意な相関を認めた ($R=0.58$ 、 $P<0.001$)。また GLS は網膜症のステージ、腎症のステージと有意な相関を示した (図 2)。微小血管障害スコアと GLS との関連では微小血管障害スコア 0 の群に比較し、スコアが 1 より大きい群で GLS が有意に低下していた (図 3)。さらに、微小血管障害スコア 6 の群、すなわち高度の微小血管障害を有する群ではスコア 0 および 1 の群に比較し有意な GLS 低下を認めた。その他の 3D スペックルトラッキング指標である GCS や GRS、ACR と糖尿病合併症との間には有意な相関を認めなかった。

3D スペックルトラッキング指標と高血圧

77 人の糖尿病患者のうち、35 人（45%）が高血圧を認め、残りの 42 人（55%）は正常血圧であった。正常血圧群に比較し高血圧合併群では収縮期血圧は有意に高値を示し、GRS は有意に低値であったが、GCS や GLS は両群の間で有意差を認めなかった。高血圧合併糖尿病群のうち 16 人（46%）はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）の投与を受け、13 人（37%）はカルシウム拮抗薬（CCB）の投与を受けていた。

収縮期血圧は ARB や CCB の投与の有無で有意差を認めなかったが、GRS は ARB 投与を受けている群に比較し、受けていない群で有意に低値を示した。GCS は CCB 投与を受けていない群で受けている群に比較して有意に低値を示した。

3-4 考察

3D スペックルトラッキング心エコー法を用いた本研究により 2 つの結論を得た。第 1 に健常者群と比較して糖尿病群において 3D スペックルトラッキング心エコーでの GLS、GCS、ACR は低下していたが、左室駆出率には有意差を認めなかったことである。第 2 に、GLS が糖尿病性微小血管障害の存在およびその重症度と相関を示したことである。

糖尿病心における長軸方向の収縮能障害

糖尿病患者における LS の低下は、心臓 MRI¹⁸⁾や組織ドプラ法¹⁹⁾、2D スペックル

トラッキング心エコー^{12, 20, 21)}また 3D スペックルトラッキング心エコー²²⁾など多種の検査手法により報告されている。左室の長軸方向の機能不全が、糖尿病性心筋症の早期に生じることは広く認められており、心内膜下の長軸方向に走行する心筋線維層の障害が長軸方向の機能不全の原因と考えられている²³⁾。

糖尿病心における CS、RS および Area change ratio

LS の障害については異論のないところであるが、CS や RS の異常については様々な報告がある。本研究においては GCS の低下は糖尿病群においては年齢と関連していたが、健常者群においては年齢と GCS との間に関連は認められなかった ($P=0.67$)。CS は中層の円周方向に走行する心筋線維の機能に関連しているとされる²⁴⁾。それ故、年齢に関連した円周方向の機能低下は、病変が心内膜側より中層へと及んでいることを示唆している。

RS は糖尿病群と健常者群で有意差を認めなかったが、糖尿病群において RS は血圧や左室心筋重量、 E' と関連していた。これまでの糖尿病患者における RS の障害についての報告^{20, 21)}では、コントロール群に比較して明らかな高血圧や E/E' 高値も同様に認めていた。対して本研究では糖尿病群と健常者群とでは同様の血圧を示し、左室心筋重量や E/E' も同様であった。我々の研究ではこれまでの報告と比較し拡張機能障害が軽度であったが、これまでの報告と我々の研究を合わせて考えると糖尿病心における RS

は高血圧や左室肥大、拡張機能障害を反映していると考えられる。

心臓自律神経障害と心内膜下左室機能障害

心臓自律神経障害は CVRR 値として評価したが、本研究においては GLS と明らかな関連を示した指標の一つであった。これまでに心臓自律神経障害が左室充満に関する異常²⁵⁾や組織ドプラ法で認めた拡張機能障害²⁶⁾、心筋の線維化や冠血流予備能の障害²⁷⁾と関連しているとの報告がある。近年、望月らは左室駆出率の保たれた無症候性の糖尿病患者において、従来の心エコー図指標は類似しているにもかかわらず糖尿病性神経障害を有している群は有していない群に比較して、2D スペックルトラッキング心エコー検査において、LS の著明な低下を認めたと報告している²⁹⁾。本研究の結果は彼らの報告と一致しており、糖尿病性の心臓自律神経障害が長軸方向への収縮能障害と深く関連しているという説を裏付けるものである。心臓の自律神経障害は予後不良の因子であり、心臓自律神経障害における無症候性の心筋障害を早期に非侵襲的に検出することが重要である。長軸方向の機能障害は糖尿病患者の心機能不全に関連した心臓自律神経障害の指標になり得ると考えられる。病理学的な機序についての見解を述べることは本研究の域を超えているが、長軸方向の機能不全を引き起こす心臓自律神経障害の機序は以下のように考えられる (1) CVRR は心臓の副交感神経障害の指標である¹⁶⁾、(2) 副交感神経の障害は相対的に交感神経優位の状態を引き起こす、(3) 交感神経緊張状

態は酸化ストレスを増加させる、(4) 酸化ストレスは組織に炎症を引き起こす、(5) 炎症は血管周囲および間質の心筋の線維化をまねく、(6) 線維化が心内膜側優位に生じると、長軸方向の収縮機能不全を招く²³⁾。

本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。まず心臓自律神経障害の評価は間接的であり、MIBG シンチグラム検査によって評価されたものではない。しかし我々の研究は無症候性の患者を対象としているため、放射線被曝を含む侵襲的な検査をすべての患者に施行することは困難であった。また心臓自律神経機能評価においては、深呼吸や起立、Valsalva 負荷に対する RR 間隔の変動や、立位に伴う血圧の変化などが報告されているが³⁰⁾、本研究においては CVRR を用いて心臓自律神経機能の評価した。

次に糖尿病群において GLS や GCS は有意な低下を示したが、GRS は有意差を示さなかった。もし心筋の容量が心周期を通じて一定であるならば GRS は GLS と GCS で決定される。本研究において GRS について有意差が得られなかったのは 3D エコー検査において心外膜の描出は内膜に比べ不良であり、スペックルの追従が困難なため、トラッキングが適正ではなかった可能性が考えられる。臨床診断に用いられる検査の再現性指標である CV 値は通常 10%以下が許容範囲と考えられるが、GRS の CV は 10%より高値であった。GLS, GCS, ACR はいずれも心内膜スペックルの追従のみで算出でき

るため、この影響を受けず、検査精度が良好であったと考えられる。3D スペックルトラッキング法において RS については誤差が多いことを念頭にデータを慎重な評価が必要と考える。

その他の限界としては 2D スペックルトラッキング法と 3D スペックルトラッキング法との比較が十分になされていない点である。

しかし 3D スペックルトラッキング法で糖尿病性神経障害と長軸方向の収縮機能不全との間に直線的な相関が認められたことは 2D スペックルトラッキング法での結果と矛盾しない。これらの事実は糖尿病患者における無症候性の収縮機能の評価に当たり、2D または 3D スペックルトラッキング法で求めた LS が同様に有用であることを示している。

最後に、本研究は横断研究であり、患者の追跡データを得ることができていない。将来的には 3D スペックルトラッキング法を用いて心臓自律神経障害を評価する前向き研究が望まれる。そして GLS が糖尿病合併心不全患者の予後や死亡率に関連しているのか否かを明らかにする必要がある。さらに将来的には前向き研究により、糖尿病に対する薬物療法の効果判定が 3D スペックルトラッキング法による GLS により臨床的に可能かどうかを明らかにすることが重要な課題である。

臨床的意義

糖尿病患者において心不全は主要な死亡原因の一つである²⁾。加えて糖尿病は特に左

室駆出率の保持された心不全の主要な危険因子である。一度心不全が代償不能な状態にまで進行してしまうと、いかなる治療によっても心臓のリモデリングを完全に回復させたり、死亡率を改善させたりすることはできない。それゆえ、より早期に心筋障害の危険性を有する患者を検出することは、心不全の進行を防ぐために重要である。本研究の結果、微小血管障害は無症候性の左室心内膜側障害を示唆する重要な所見であり、微小血管障害を蓄積し GLS の低下した患者は、より効果的な治療と病勢の進行に対する注意深い観察が必要である。

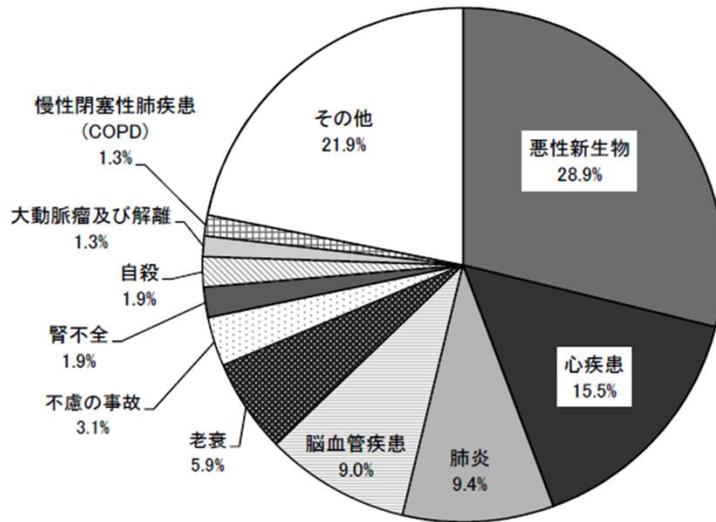
3-5 結論

虚血性心疾患の合併のない、無症候性のコントロール不良の 2 型糖尿病患者において、3D スペックルトラッキング法で認められた長軸方向の収縮機能不全は、糖尿病性の微小血管合併症と関連していた。

第4章 総括

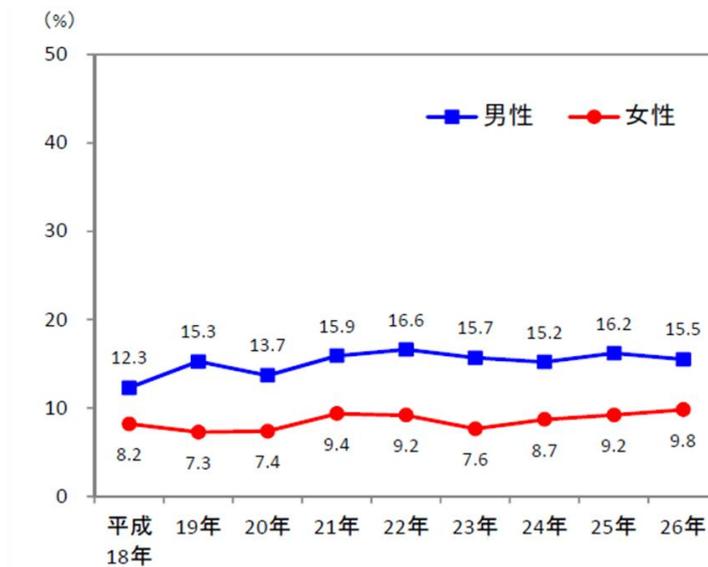
糖尿病性心筋症は従来、左室心筋肥大と拡張機能障害を主体とされていたが、高血圧も虚血性心疾患も合併しない糖尿病症例における2Dスペックルトラッキング法による本研究の解析により、正常血圧糖尿病群において、健常者群と比較して左室心筋重量係数や拡張機能パラメーターには有意差を認めないにもかかわらず、長軸方向収縮機能の有意な低下を認めることが明らかとなった。また長軸方向の収縮機能低下が肥満、正常域内の収縮期血圧および微小血管障害と関連していることが明らかとなった。

臨床例における糖尿病性心筋症発症の主要な病態生理は未だ明らかにはされていないが、本研究の結果は微小血管障害、心臓自律神経障害が潜在性左室収縮障害発症の重要な因子であるという説を裏付けるものである。糖尿病患者において、高血圧の合併がなくとも肥満や自律神経障害の存在を認めた場合、すでに心筋障害が存在している可能性があり、より注意深い経過観察が必要と考えられる。



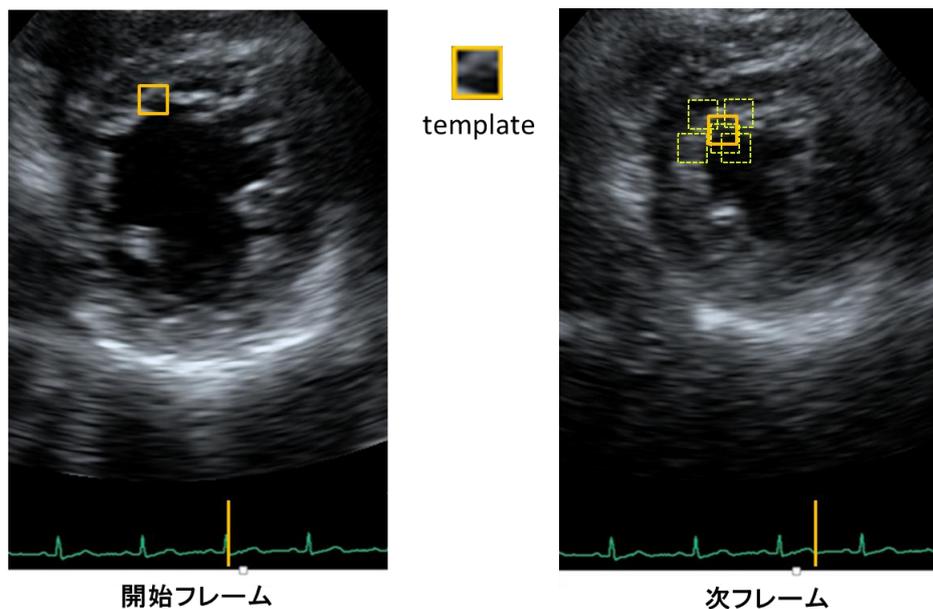
第1章 図1. 主な死因別死亡数の割合(平成26年)

厚生労働省 平成26年「人口動態統計月報年計(概数)の概況」より



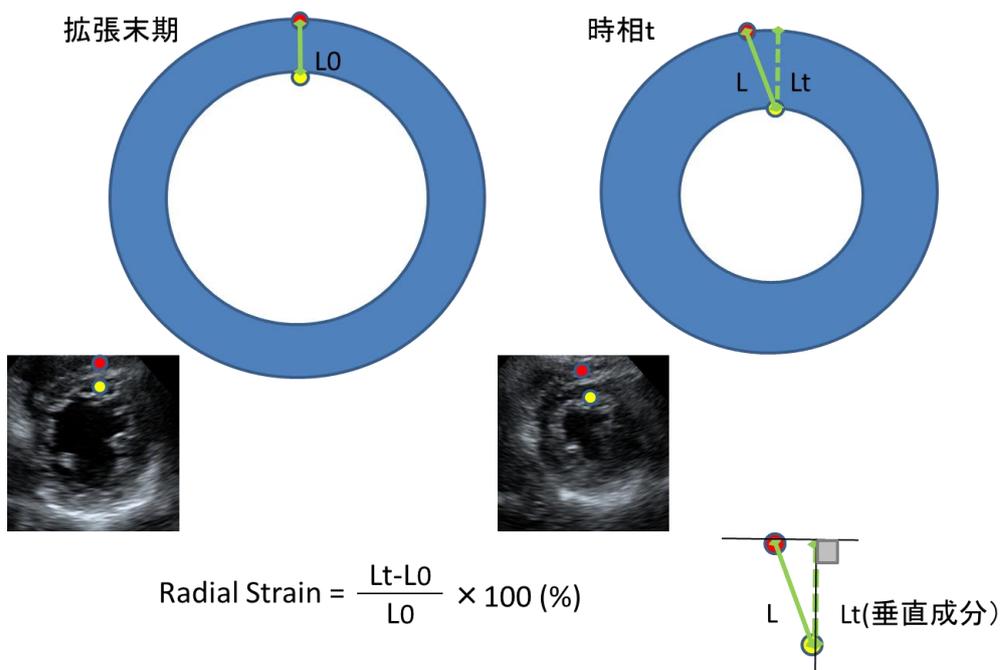
第1章 図2. 「糖尿病が強く疑われるもの」の割合の年次推移(20歳以上)
(平成18~26年)

厚生労働省 平成26年「国民健康・栄養調査結果の概要」より



第1章 図3. スペックルトラッキング法におけるパターンマッチング

前のフレーム画像で微小領域(テンプレート)を設定し、次のフレーム画像で前のフレームで設定したROIの周辺部位との相互相関などを演算し、最も一致したところを探し出し、移動方向と移動距離を求める



第1章 図4. スペックルトラッキング法におけるストレインの算出 (radial strain)

Radial strain

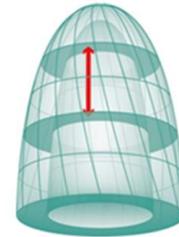
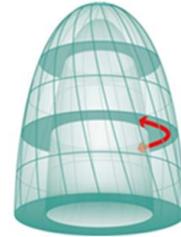
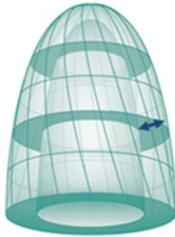
Circumferential strain



Radial Strain

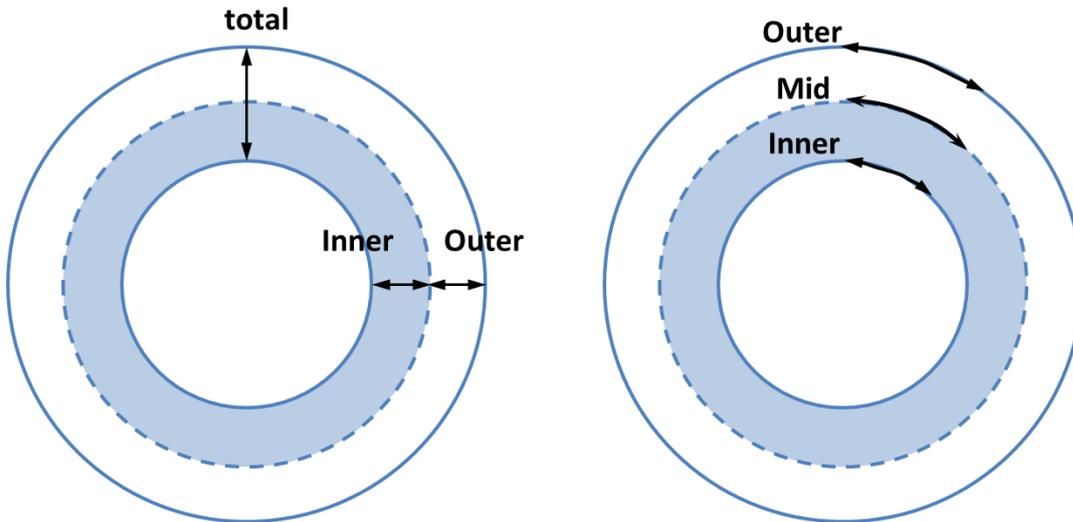
Circumferential Strain

Longitudinal Strain

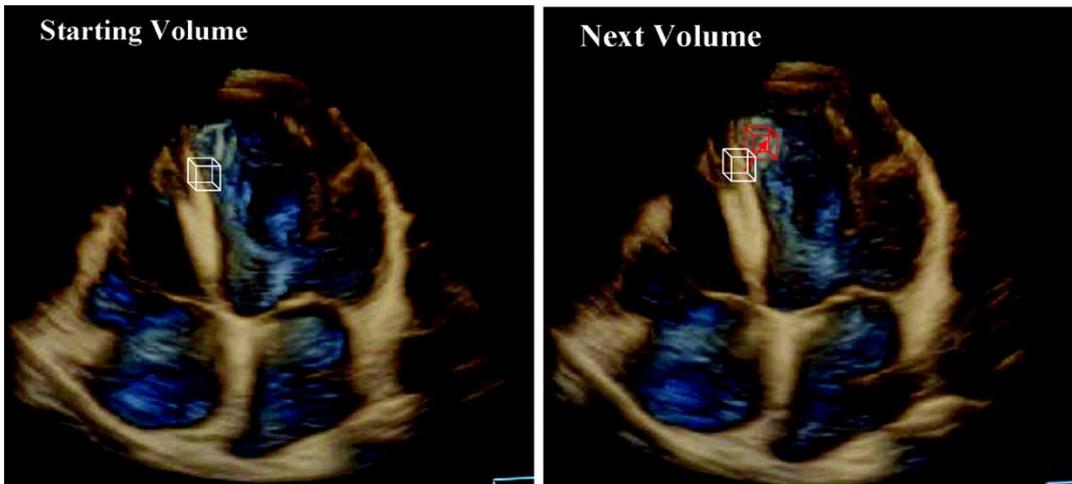


第1章 図5. スペクトララッキングの実際

下図 Takahiro Shirota 「3D ECHOCARDIOGRAPHY」CRC Press p222

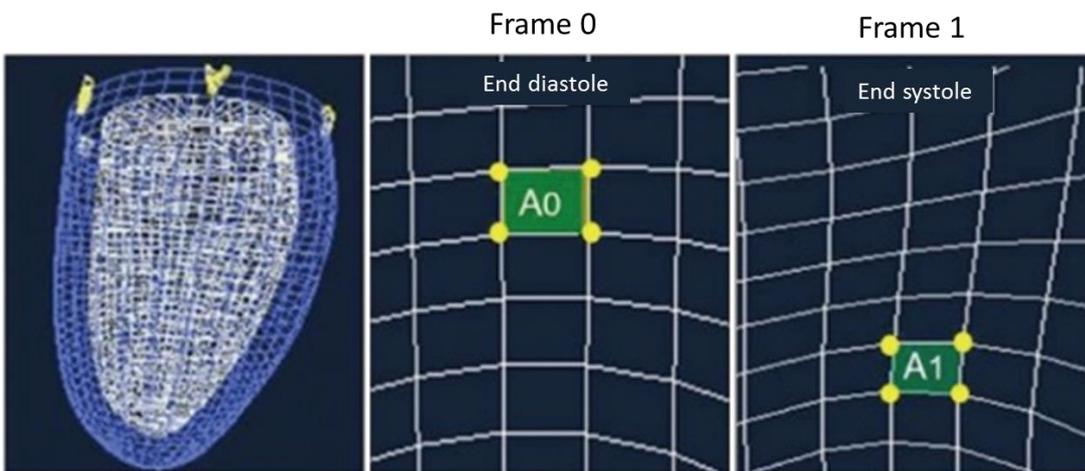


第1章 図6. Transmural Tracking



第1章 図7. 3Dスペックルトラッキング法におけるパターンマッチング

Seo Y ,Ishizu T Circ Cardiovasc Imaging. 2009;2:451-459.

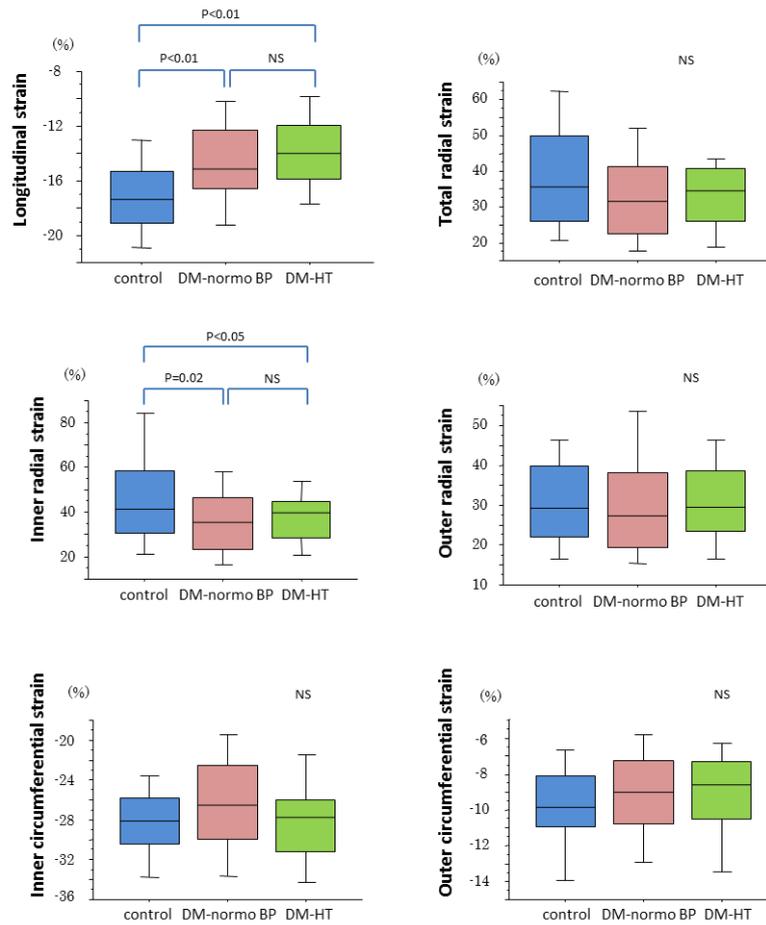


$$\text{Area change rate} = \frac{A1-A0}{A0} \times 100(\%)$$

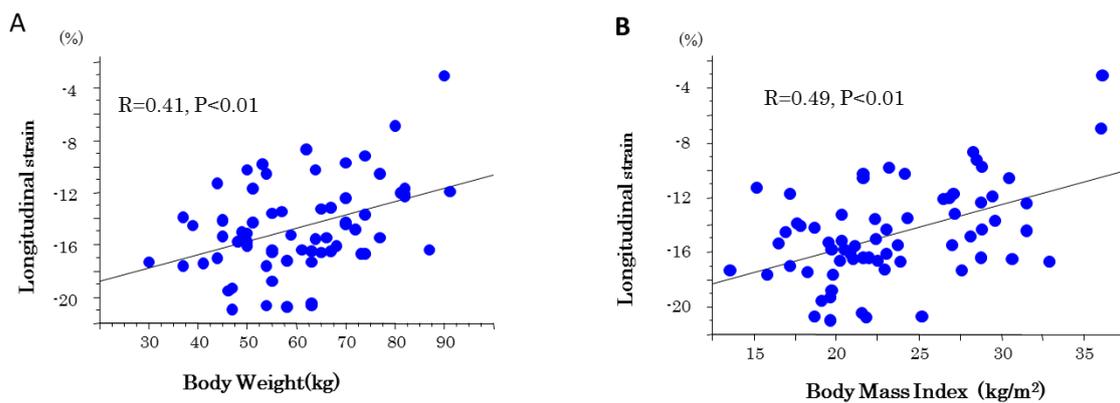
図7 Area Tracking (03表)

第1章 図8. 面積変化率 Area change ratio (area strain)

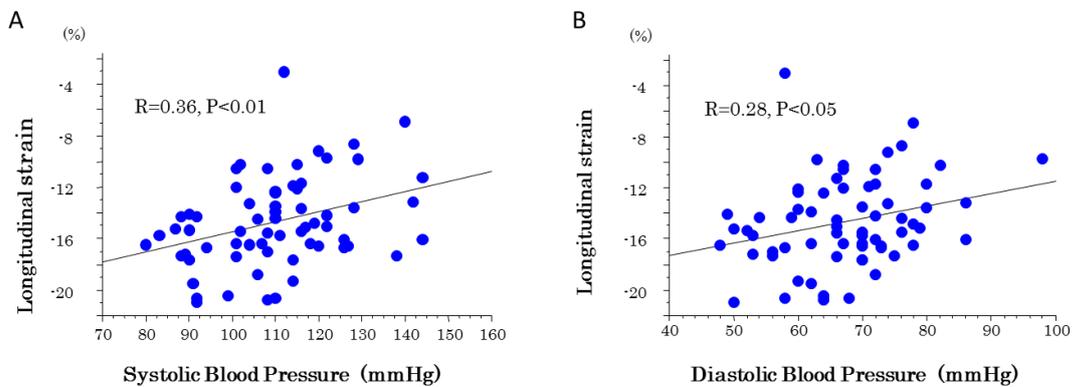
Seo Y ,Ishizu T J Cardiovasc Ultrasound. 2014 Jun;22(2):49-57.



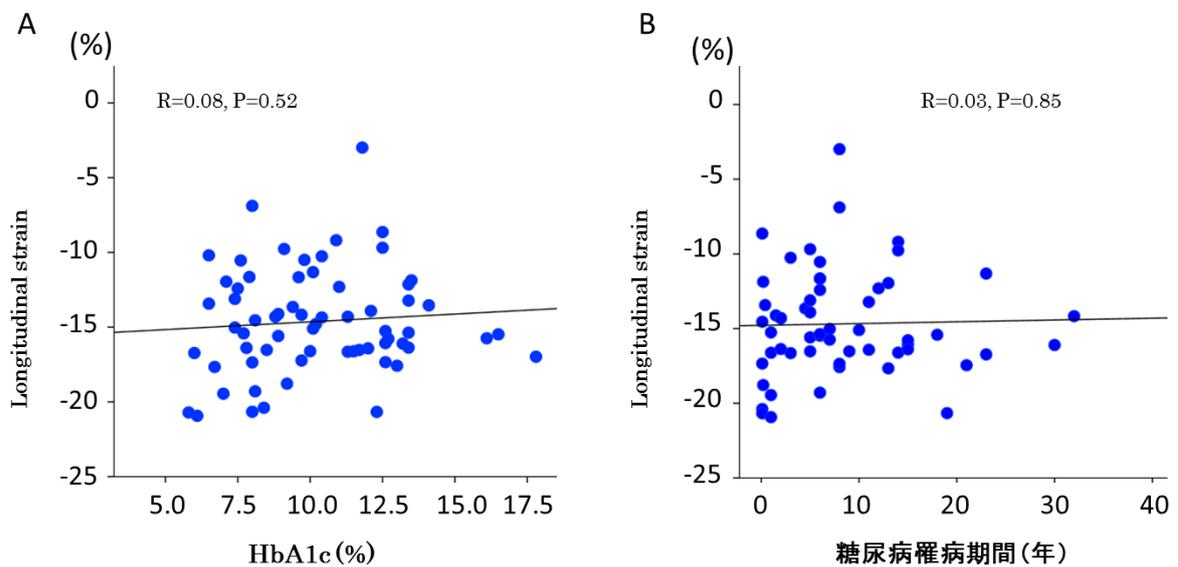
第2章 図1. 健常者群(control)、正常血圧糖尿病群(DM-normo BP)、高血圧合併糖尿病群(DM-HT)における心筋ストレイン



第2章 図2. 正常血圧糖尿病群におけるLongitudinal strainと体重(A)、BMI(B)との関連

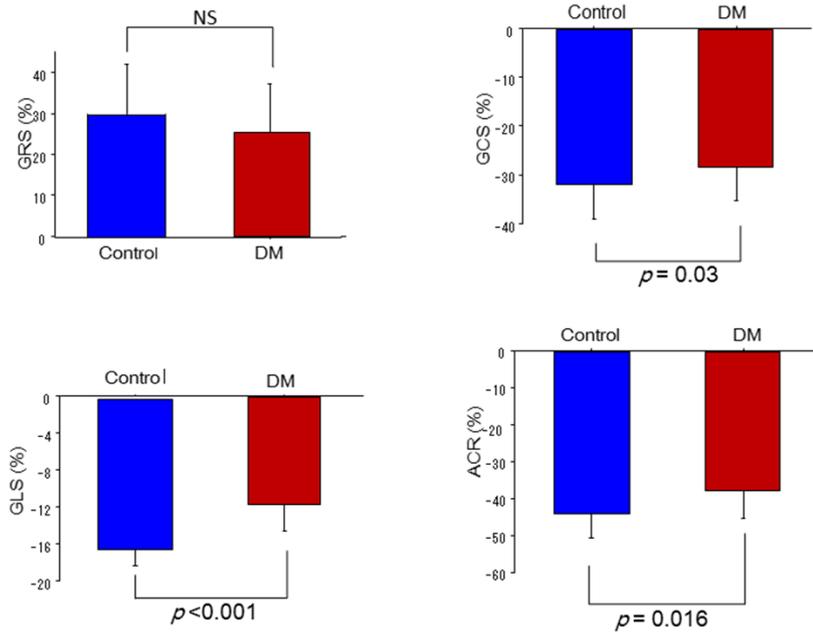


第2章 図3. 正常血圧糖尿病群におけるLongitudinal strainと収縮期血圧(A)、BMI拡張期血圧(B)との関連



第2章 図4. 正常血圧糖尿病群におけるLongitudinal strainとHbA1c(A)、糖尿病罹病期間(B)との関連

第2章 図1~3 : Mami E. Circ J. 2015;79(8):1749-1755 より引用



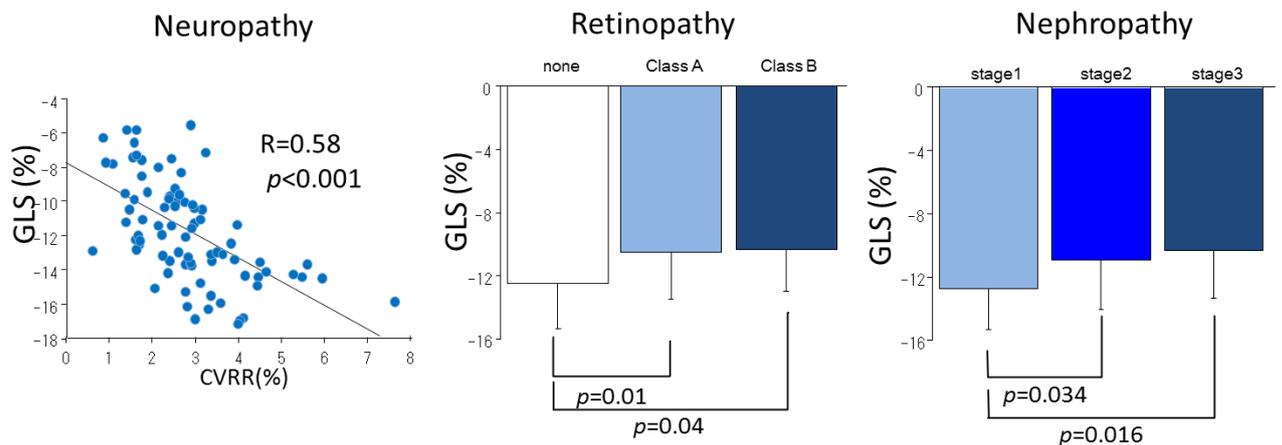
第3章 図1. 糖尿病群および健常者群における3Dスペクトルトラッキング

左上) global radial strain

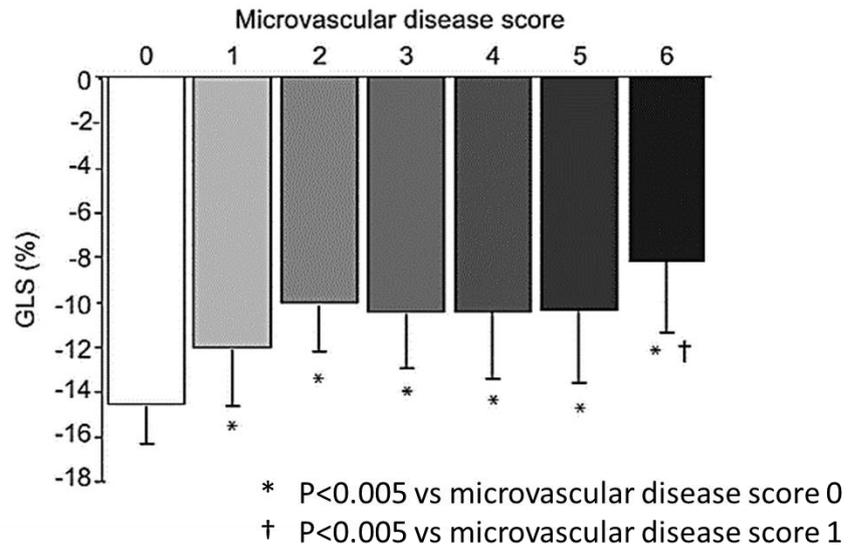
右上) global circumferential strain

左下) global longitudinal strain

右下) area change ratio



第3章 図2. 糖尿病群におけるglobal longitudinal strainと糖尿病性微小血管障害との関連



第3章 図3. global longitudinal strainと糖尿病性微小血管障害との関連

第3章 図1~3 : Mami E. J Cardiol. 2016;68(4):282-287 より引用

第 2 章 Table 1. Comparison of Clinical Characteristics

	Control (n=24)	DM-normo-BP (n=74)	DM-HT (n=40)
Age (years)	49±12	51±15	54±12
Sex (male/female)	16/8	32/42	19/21
DM duration (years)		7.7±7.5	10.0±7.0
DM microangiopathy			
Nephropathy stage I / II / III / IV (n)		60/10/4/0	23/7/7/1†
Retinopathy, n (%)		12(23)	13(32)
Body mass index (kg/m ²)	23.1±2.9	23.8±5.2	26.9±5.4*†
Systolic BP (mm Hg)	113±15	112±16	133±16*†
Diastolic BP (mm Hg)	65±13	68±10	77±10*†
Heart rate (beats/minute)	65±11	68±12	70±9
Total cholesterol (mg/dl)		197±39	193±41
Triglycerides (mg/dl)		134±73	154±59
HDL cholesterol (mg/dl)		52±15†	43±10
LDL cholesterol (mg/dl)		118±34	118±36
CRP (mg/dl)		0.27±0.46	0.27±0.36
NT-pro BNP (pg/ml)		37.6±46.6	61.9±123.4
Hemoglobin A1c (%)		10.3±2.6	9.7±1.8
Fasting Blood Glucose (mg/dl)		176±52	160±55
Fasting Insulin (μU/ml)		5.0±4.6	6.4±4.6
HOMA-R		2.0±4.6	2.3±1.6
Diabetic therapy			

Insulin	41(55)	8(20)
Oral hypoglycemic agents	23(31)	29(73)
Insulin+oral hypoglycemic agents	6(8)	2(5)
No therapeutic agent(diet therapy only)	4(5)	1(3)
Antihypertensive medication		
Ca antagonist		15(38)
ACEI		2(5)
ARB		21(53)
Diuretics		2(5)
β -blocker		0 (0)

*P <0.05 vs. Control group; †P <0.05 vs. DM-normo-BP group.

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker;

BMI, body mass index; BP, blood pressure; CRP, C-reactive protein; DM, diabetes

mellitus; HDL, high-density lipoprotein; HOMR-R, Homeostatic Model Assesment of

Insulin Resistance; HT, hypertension; LDL, low-density lipoprotein; NT-proBNP, N-

terminal pro-B-type natriuretic peptide.

第 2 章 Table 2. Comparison of Echocardiographic Parameters

	Control (n=24)	DM-normo-BP (n=74)	DM-HT (n=40)
LV diastolic dimension (mm)	48 ± 5	45 ± 5*	47 ± 4
LV systolic dimension (mm)	30 ± 4	28 ± 4	28 ± 4
LV end-diastolic volume (ml)	107 ±24	95 ±25	102 ±21
LV end-systolic volume (ml)	37 ±14	31 ±12	31 ±10
LV ejection fraction (%)	67 ± 7	67 ± 6	69 ± 7
LV septal wall thickness (mm)	8.2 ±1.0	8.0 ± 1.5	8.6 ± 1.6
LV posterior wall thickness (mm)	8.1 ± 1.1	8.2 ± 1.3	8.6 ± 1.3
LV mass index (g/m ²)	77.6±12.1	71.6±18.1	75.7±22.4
Relative wall thickness	0.34±0.06	0.37±0.08	0.37±0.09
LAVI (ml/m ²)	25.5±5.7	25.1±7.8	23.9±6.7
Mitral flow and mitral annulus tissue velocity			
E (cm/s)	74±19	72±20	68±15
A (cm/s)	65±20	67±19	79±15*†
E/A	1.2±0.4	1.2±0.5	0.9±0.3*†
Deceleration time (ms)	196±41	196±54	215±59
A duration (ms)	126±15	135±19	136±23
Lateral E' (cm/s)	13.0±2.4	11.6±4.1	9.6±2.8*†
Medial E' (cm/s)	10.4±2.1	8.8±3.0*	7.5±1.8*†
E/E'	6.4±1.6	7.5±2.6	8.2±1.6*
Pulmonary Venous flow			
S (cm/s)	55.9±22.2	55.2±11.7	54.1±11.8
D (cm/s)	42.1±16.3	41.7±13.6	37.1±8.6

S/D	1.3±0.4	1.5±0.6	1.5±0.4
Atrial reversal velocity (cm/s)	39.5±10.7	30.4±10.6	31.9±16.7
PVA duration (ms)	118±33	113±21	116±17
Propagation velocity (cm/s)	41.0±12.2	41.9±11.7	44.3±12.9

*P <0.05 vs. Control group; †P <0.05 vs. DM-normo-BP group.

A, peak late diastolic velocity; D, peak diastolic velocity; E, peak early diastolic velocity; E', peak early diastolic mitral annular velocity; LAVI, left atrial volume index; LV, left ventricular; S, peak systolic velocity;

第2章 表 1,2 : Mami E. Circ J. 2015;79(8):1749-1755 より引用

第 3 章 Table 1. Baseline Patient Characteristics and Diabetes Treatments

	Healthy controls (n=35)	DM (n=77)	<i>p</i> value
Age (years)	52±16	56±15	0.70
Sex (men/women)	18/17	53/24	0.07
Body mass index	22.1±2.2	23.2±3.5	0.13
Systolic blood pressure (mmHg)	122.9±17.2	119.8±21.4	0.55
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.2±13.4	70.3±13.6	0.39
Heart rate (beats/min)	65.5±12.7	66.1±11.9	0.88
Hypertension coexisting, n (%)		35 (45)	
Laboratory tests			
Hemoglobin A1c (%)		10.6±2.5	
Fasting blood glucose (mg/dl)		162±49	
Fasting serum Insulin (µg/dl)		6.7±6.4	
Triglyceride (mg/dl)		146±64	
HDL cholesterol (mg/dl)		44±13	
LDL cholesterol (mg/dl)		119±36	
NT-proBNP (pg/mL)		55±73	

Microvascular complications

Neuropathy complication, n,	47
Retinopathy complication, n,	27
Nephropathy complication, n,	20

DM medication

Insulin, n	35
Oral drug, n	33
Insulin + oral drug, n	6
Diet treatment, n	3

NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; DM = diabetic mellitus; HDL

HDL=high-density lipoprotein; LDL=low-density lipoprotein.

第 3 章 Table 2. Parameters Related to Complications of Diabetes

	DM (n=77)
CVRR (%)	2.78±1.24
Class of retinopathy (no/A/B)	50/15/12
Class of nephropathy (1/2/3)	44/11/9

CVRR = coefficient of variation of R-R intervals.

DM= diabetes mellitus.

第 3 章 Table 3. Echocardiographic Variables

Variable	Control (n=35)	DM (n=77)	p value
LV ejection fraction (%)	68.9±5.6	66.3±7.7	0.82
LV end-diastolic dimension (mm)	46.7±4.2	45.9±5.2	0.41
LV end-systolic dimension (mm)	27.4±3.4	29.0±4.7	0.11
Septal wall thickness (mm)	8.2±1.1	8.7±1.8	0.22
LV posterior wall thickness (mm)	8.5±1.04	8.7±1.3	0.38
LV mass index (g/m ²)	90.5±17.4	90.1±29.2	0.94
LAVI (ml/m ²)	26.2±9.2	26.2±8.7	0.98
E'(cm/s)	13.0±2.4	9.7±3.2	0.004
Mitral E/A	1.3±0.5	1.1±0.5	0.11
DcT (ms)	203.5±44.7	228±63.8	0.07
E/E'	6.7±1.5	8.2±3.0	0.06

DcT = deceleration time of E-wave; DM = diabetic mellitus; E' = early diastolic mitral annular velocity; LAVI = left atrial volume index; LV = left ventricular.

第 3 章 Table 4.

Correlates of 3D-STE Parameters and Background Characteristics

and Standard Echo Parameters

Variable	GLS		GCS		GRS		ACR	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Age		0.81	-0.26	0.02		0.11		0.09
BMI		0.95		0.59		0.70		0.53
SBP		0.65		0.48	-0.35	0.003		0.31
DBP		0.12		0.06	-0.27	0.022		0.06
HbA1c		0.30		0.24		0.95		0.30
DM duration		0.89		0.14		0.45		0.24
LVEF	-0.24	0.04	-0.30	0.01		0.12	0.33	0.005
LV mass	0.23	0.04		0.43	-0.27	0.027		0.31
LAVI		0.87		0.30		0.32		0.31
E/A		0.08		0.26		0.19		0.63
E'		0.05		0.49	0.27	0.021		0.84

ACR = area change ratio; BMI = body mass index; DBP = diastolic blood pressure;
DM = diabetes mellitus; GCS = global circumferential strain; GLS = global
longitudinal strain; GRS = global radial strain; LAVI = left atrial volume index; LV
= left ventricular; LVEF = LV ejection fraction; SBP = systolic blood pressure; STE =
speckle tracking echocardiography.

第3章 表1～4 : Mami E. J Cardiol. 2016;68(4):282-287 より引用、一部改変

謝辞

本研究に携わる機会を与えてくださった、筑波大学医学医療系循環器内科 青沼和隆教授に厚く御礼を申し上げます。

また本研究の進行と論文作成に当たり細やかなご指導を頂きました筑波大学医学医療系循環器内科 瀬尾由広准教授、石津智子講師に深く感謝いたします。

また本研究の実施にあたりまして多大なご協力を頂きました筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科 島野仁教授、および内分泌代謝・糖尿病内科診療グループの皆様に深く感謝いたします。

第 1 章 引用文献

- 1) Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;**34**:3035-87
- 2) Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, Yokota T, Goto D, Yokoshiki H, Kato N, Takeshita A, Tsutsui H; JCARE-CARD Investigators. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J*. 2009;**73**:1893-1900.
- 3) Kishimoto I, Makino H, Ohata Y, et al. Hemoglobin A1c predicts heart failure hospitalization independent of baseline cardiac function or B-type natriuretic peptide level. *Diab Res Clin Pract*. 2014;**104**:257-265.
- 4) Cubbon, RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G, Gale CP, Batin PD, Ajjan R, Kearney L, Wheatcroft SB, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney

- MT. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10:330-336.
- 5) Lundbaek K. Diabetic angiopathy. A specific vascular disease. *Lancet.* 1954;263:377-379.
- 6) Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J cardiol.* 1972; 30:595-602
- 7) Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015;36:1718-1727
- 8) 松崎益徳ほか：循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009年度合同研究班報告）：慢性心不全治療ガイドライン（2010年改訂版）
- 9) Hage FG, Iskandrian AE. Cardiac autonomic denervation in diabetes mellitus. *Circulation Cardiovasc Imaging.* 2011;4:79-81.
- 10) Bando YK, Murohara T. Diabetes-related heart failure. *Circ J.* 2014;78:576-583.
- 11) Aguilar D, Hallman DM, Piller LB, Klein BEK, Klein R, Devereux RB, et al.

Adverse association between diabetic retinopathy and cardiac structure and function. *Am Heart J.* 2009;**157**:563-568.

12) Cheung N, Wang JJ, Rogers SL, Brancati F, Klein R, Sharrett AR, Wong TY; ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study Investigators. Diabetic retinopathy and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;**51**(16):1573-1578

13) Nishino M, Hoshida S, Egami Y, *et al* Coronary flow reserve by contrast enhanced transesophageal coronary sinus Doppler measurements can evaluate diabetic microvascular dysfunction. *Circ J.* 2006;**70**:1415-1420

14) Ishizu T, Seo Y, Enomoto Y, Sugimori H, Yamamoto M, Machino T, *et al.* Experimental validation of left ventricular transmural strain gradient with echocardiographic two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2010;**11**:377-385

15) Saito K, Okura H, Watanabe N, Hayashida A, Obase K, Imai K, Maehama T, Kawamoto T, Neishi Y, Yoshida K. Comprehensive evaluation of left ventricular strain using speckle tracking echocardiography in normal adults: comparison of three-dimensional and two-dimensional approaches. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;**22**:1025-1030.

16) Seo Y, Ishizu T, Enomoto Y, Sugimori H, Yamamoto M, Machino T, Kawamura

R, Aonuma K. Validation of 3-dimensional speckle tracking imaging to quantify regional myocardial deformation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;**2**:451-459

17) Seo Y, Ishizu T, Atsumi A, Kawamura R, Aonuma K. Three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Circ J*. 2014;**78**:1290-1301.

第2章 引用文献

- 1) Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1974;**34**: 29-34.
- 2) Bando YK, Murohara T. Diabetes-related heart failure. *Circ J.* 2014;**78**: 576-583.
- 3) Authors/Task Force Members, Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;**34**:3035-3087.
- 4) Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan—first report from the CHART-2 study. *Circ J.* 2011;**75**:823-833.
- 5) Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.*

2010;**105**:373-377.

- 6) Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*.

2007;**115**: 3213-3223.

- 7) Ishizu T, Seo Y, Enomoto Y, Sugimori H, Yamamoto M, Machino T, et al.

Experimental validation of left ventricular transmural strain gradient with echocardiographic two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur J*

Echocardiogr. 2010;**11**:377-385.

- 8) Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Ishizu T, Kodama S, Heianza Y, et al.

Comparison of the Framingham risk score, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risk Engine, Japanese Atherosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine (JALS-ECC) and maximum carotid intima-media thickness for predicting coronary artery stenosis in patients with asymptomatic type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2014; **21**:799-815.

- 9) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA,

et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the

European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;**18**:1440-1463.

- 10) Seo Y, Ishimitsu T, Ishizu T, Obara K, Moriyama N, Kawano S, et al.
Assessment of propagation velocity by contrast echocardiography for
standardization of color Doppler propagation velocity measurements. *J Am
Soc Echocardiogr.* 2004;**17**:1266-1274.
- 11) Ishizu T, Seo Y, Baba M, Machino T, Higuchi H, Shiotsuka J, et al. Impaired
subendocardial wall thickening and post-systolic shortening are signs of
critical myocardial ischemia in patients with flow-limiting coronary stenosis.
Circ J. 2011; **75**:1934-1941.
- 12) Streeter DD Jr, Spotnitz HM, Patel DP, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Fiber
orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res.*
1969; **24**:339-347.
- 13) Ernande L, Rietzschel ER, Bergerot C, De Buyzere ML, Schnell F, Groisne L,
et al. Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type
2 diabetes mellitus: a speckle-tracking imaging study. *J Am Soc Echocardiogr.*
2010;**23**:1266-1272.
- 14) Ma H, Xie M, Wang J, Lu Q, Wang X, Lu X, et al. Ultrasound speckle tracking
imaging contributes to early diagnosis of impaired left ventricular systolic

function in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci.* 2008;**28**:719-723.

15) Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2009;**104**:1398-1401.

16) Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Lang RM, Otsuji Y. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr.* 2009;**10**:926-932.

17) Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2004;**93**:870-875.

18) Ishizu T, Seo Y, Kameda Y, Kawamura R, Kimura T, Shimojo N, et al. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease. *Hypertension.* 2014;**63**:500-506.

19) Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. Concentric left ventricular hypertrophy brings deterioration of systolic longitudinal,

- circumferential, and radial myocardial deformation in hypertensive patients with preserved left ventricular pump function. *J Cardiol*, 2010;**55**:23-33.
- 20) Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997;**349**:1050-1053.
- 21) Kishi S, Armstrong AC, Gidding SS, Colangelo LA, Venkatesh BA, Jacobs DR Jr, et al. Association of obesity in early adulthood and middle age with incipient left ventricular dysfunction and structural remodeling: The CARDIA study (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). *JACC Heart Fail*. 2014;**2**: 500-508.
- 22) Shigeta T, Aoyama M, Bando YK, Monji A, Mitsui T, Takatsu M, et al. Dipeptidyl peptidase-4 modulates left ventricular dysfunction in chronic heart failure via angiogenesis-dependent and –independent actions. *Circulation*. 2012;**126**:1838-1851.
- 23) Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals. *Circulation*. 2007;**115**:1345-1353.

第3章 引用文献

- 1) Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007;115:3213–3223.
- 2) Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G, Gale CP, Batin PD, Ajjan R, Kearney L, Wheatcroft SB, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10:330–336.
- 3) Bando YK., Murohara T. Diabetes-related heart failure. *Circ J*. 2014;78:576–583.
- 4) Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Doring A, Meisinger C. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care*. 2008;31:556–561.
- 5) Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

- (ACCORD) Trial. *Diabetes Care*. 2010;**33**:1578–1584.
- 6) Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;**115**:387–397.
- 7) Ji SY, Travin MI. Radionuclide imaging of cardiac autonomic innervation. *J Nucl Cardiol*. 2010;**17**:655–666.
- 8) Wong TY, Rosamond W, Chang PP, Couper DJ, Sharrett AR, Hubbard LD, Folsom AR, Klein R. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005;**293**:63–69.
- 9) Cheung N, Wang JJ, Rogers SL, Brancati F, Klein R, Sharrett AR, Wong TY, ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study Investigators. Diabetic retinopathy and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;**51**:1573–1578.
- 10) Gilbert RE, Connelly K, Kelly DJ, Pollock CA, Krum H. Heart failure and nephropathy: catastrophic and interrelated complications of diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;**1**:193–208.
- 11) Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, Romijn JA, de Roos A, Lamb HJ. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2008;**52**: 1793–1799.

- 12) Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, Nucifora G, Smit JW, Diamant M, Romijn JA, de Roos A, Leung DY, Lamb HJ, Bax JJ. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2009;**104**:1398–1401.
- 13) Holland DJ, Marwick TH, Haluska BA, Leano R, Hordern MD, Hare JL, Fang ZY, Prins JB, Stanton T. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart.* 2015;**101**:1061–1066.
- 14) Seo Y, Ishizu T, Enomoto Y, Sugimori H, Yamamoto M, Machino T, Kawamura R, Aonuma K. Validation of 3-dimensional speckle tracking imaging to quantify regional myocardial deformation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;**2**:451–459.
- 15) Saito K, Okura H, Watanabe N, Hayashida A, Obase K, Imai K, Maehama T, Kawamoto T, Neishi Y, Yoshida K. Comprehensive evaluation of left ventricular strain using speckle tracking echocardiography in normal adults: comparison of three-dimensional and two-dimensional approaches. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;**22**:1025–1030.
- 16) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat

cardiovascular control. *Science*. 1981;**213**:220–222.

- 17) Nakano S, Kitazawa M, Ito T, Hatakeyama H, Nishizawa M, Nakagawa A, Kigoshi T, Uchida K. Insulin resistant state in type 2 diabetes is related to advanced autonomic neuropathy. *Clin Exp Hypertens*. 2003;**25**:155–167.
- 18) Ernande L, Thibault H, Bergerot C, Moulin P, Wen H, Derumeaux G, Croisille P. Systolic myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: identification at MR imaging with cine displacement encoding with stimulated echoes. *Radiology*. 2012;**265**:402–409.
- 19) Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick T.H. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;**41**:611–617.
- 20) Ernande L, Rietzschel ER, Bergerot C, De Buyzere ML, Schnell F, Groisne L, Ovize M, Croisille P, Moulin P, Gillebert TC, Derumeaux G. Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a speckle-tracking imaging study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;**23**:1266–1272.
- 21) Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Lang RM, Otsuji Y. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-

dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr.* 2009;**10**:926–932.

22) Zhang X, Wei X, Liang Y, Liu M, Li C, Tang H. Differential changes of left ventricular myocardial deformation in diabetic patients with controlled and uncontrolled blood glucose: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography-based study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;**26**:499–506.

23) Ishizu T, Seo Y, Kameda Y, Kawamura R, Kimura T, Shimojo N, Xu D, Murakoshi N, Aonuma, K. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease. *Hypertension.* 2014;**63**:500–506.

24) Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho GY, Marwick TH. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol.* 2006;**48**:2026–2033.

25) Poirier P, Bogaty P, Philippon F, Garneau C, Fortin C, Dumesnil JG. Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes. *Metabolism.* 2003;**52**:1056–1061.

- 26) Sacre JW, Franjic B, Jellis CL, Jenkins C, Coombes JS, Marwick TH. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;**3**:1207–1215.
- 27) Hage FG, Iskandrian AE. Cardiac autonomic denervation in diabetes mellitus. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;**4**:79–81.
- 28) Flotats A, Carrio I. Is cardiac autonomic neuropathy the basis of nonischemic diabetic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;**3**:1216–1218.
- 29) Mochizuki Y, Tanaka H, Matsumoto K, Sano H, Toki H, Shimoura H, Ooka J, Sawa T, Motoji Y, Ryo K, Hirota Y, Ogawa W, Hirata K. Association of peripheral nerve conduction in diabetic neuropathy with subclinical left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;**14**:47.
- 30) Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;**33**:2285–2293.

第1章 参考論文

Subendocardial Systolic Dysfunction in Asymptomatic Normotensive Diabetic Patients.

Mami Enomoto, Tomoko Ishizu , Yoshihiro Seo , Masayoshi Yamamoto , Hiroaki Suzuki , Hitoshi Shimano , Yasushi Kawakami , Kazutaka Aonuma . *Circ J.* 79(8):1749-1755,2015

第2章 参考論文

Myocardial dysfunction identified by three-dimensional speckle tracking echocardiography in type 2 diabetes patients relates to complications of microangiopathy.

Mami Enomoto , Tomoko Ishizu , Yoshihiro Seo , Yuri Kameda , Hiroaki Suzuki , Hitoshi Shimano , Yasushi Kawakami , Kazutaka Aonuma . *J Cardiol.* 68(4):282-287,2016