

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 循環器疾患・糖尿病生活習慣病対策実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Life-Style related Diseases including Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus
- 研究開発課題名 : (日本語) 頸動脈エコーを活用した糖尿病大血管症ハイリスク群スクリーニングシステムの構築
(英語) Establishment of screening system for identifying high-risk individuals for developing diabetic macroangiopathy using carotid ultrasound
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名 : (日本語) 代謝血管学寄附講座 寄附講座講師 片上直人
(英語) Department of Metabolism and Atherosclerosis, Junior Associate Professor, Naoto Katakami
- 実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 開発課題名 : (日本語) 頸動脈エコーIMT を中核とした脳心血管疾患リスク層別化システムの構築
(英語) Establishment of risk stratification system for cardiovascular disease using carotid IMT
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人大阪大学・医学系研究科代謝血管学寄附講座 寄附講座講師 片上直人
(英語) Department of Metabolism and Atherosclerosis, Junior Associate Professor, Naoto Katakami
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 順天堂大学 内科学・代謝内分泌学・准教授 三田 智也
(英語) Department of Metabolism & Endocrinology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Associate Professor, Tomoya Mita

- 分担研究 (日本語) 頸動脈超音波組織性状診断の脳心血管疾患リスク層別化への応用
開発課題名: (英語) Application of ultrasonic tissue characterization of carotid to the risk stratification of cardiovascular disease
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学・医学系研究科代謝血管学寄附講座 寄附講座講師 片上 直人
所属 役職 氏名: (英語) Department of Metabolism and Atherosclerosis, Junior Associate Professor, Naoto Katakami
- 研究開発分担者 (日本語) 順天堂大学 内科学・代謝内分泌学・准教授 三田 智也
所属 役職 氏名: (英語) Department of Metabolism & Endocrinology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Associate Professor, Tomoya Mita
- 分担研究 (日本語) 頸動脈エコーIMT および超音波組織性状に基づいた脳心血管疾患発症予測モデルの構築
開発課題名: (英語) Establishment of a prediction model for cardiovascular disease using carotid IMT and its ultrasonic tissue characteristics
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人筑波大学 医学医療系 臨床試験・臨床疫学・准教授 五所 正彦
所属 役職 氏名: (英語) Department of Clinical Trial and Clinical Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Associate Professor, Masahiko Goshō

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

三田智也准教授（順天堂大学）、五所正彦准教授（筑波大学）のグループとともに、明らかな脳・心血管疾患(CVD)を認めない糖尿病患者において、頸動脈エコー検査が、CVD 新規発症ハイリスク群をスクリーニングするための有用なツールとなりうることを明らかにした。

従来、頸動脈における動脈硬化性病変は、脳血管障害や冠動脈疾患との関係が深いことがさまざまな研究から明らかにされてきた。一方、頸動脈エコー検査は、頸動脈の壁内、表面、内腔の状態から動脈硬化を非侵襲的に評価できる方法であり、特に、B モード法で測定した頸動脈の intima-media thickness of carotid artery (IMT)は病理学的に評価した実際の内膜中膜複合体の厚さとよく相関し、定量性および再現性に優れた指標であることが知られている。また、最近では、gray-scale median (GSM)を用いた頸動脈壁超音波組織性状の評価が CVD リスク評価の指標になりうるという報告も散見される。このため、頸動脈エコー検査は、CVD ハイリスク群をスクリーニングするための有用なツールとなりうることを期待される。しかし、古典的な危険因子の評価に加えて頸動脈エコー検査を施行することが、CVD ハイリスク群の検出能向上に寄与するか否かについては十分なエビデンスはない。また、同検査を日常診療で効果的に活用するために必要な情報（カットオフ値、検査値の経年変化が治療指標となりうるか、等）は十分に明らかになっておらず、日常診療へ導入する際の障壁になっている。

本研究では、糖尿病患者を経時的に追跡した 5 つの臨床研究から統合データベースを作成し、3263 例を対象に、総頸動脈 IMT の平均値; CCA-mean-IMT、最大値; CCA-max-IMT、頸動脈全体の IMT の最大値; Max-IMT、総頸動脈 GSM の平均値; Mean-GSM、プラーク病変の GSM 値; Plaque-GSM の各指標と観察期間中における CVD 発症との関連を統計学的に評価した。

多変量 Cox 回帰分析の結果、9 項目の古典的危険因子（性別、年齢、喫煙の有無、高血圧の有無、脂質異常症の有無、肥満の有無、HbA1c、糖尿病罹病期間、血清 Cr 値）で調整しても、CCA-mean-IMT (0.1mm 増加あたりのハザード比 HR 1.07, [95%CI: 1.04-1.10], $p < 0.001$)、CCA-max-IMT (同 HR 1.05, [95%CI: 1.03-1.07], $p < 0.001$)、Max-IMT (同 HR 1.07, [95%CI: 1.04-1.09], $p < 0.001$)、Plaque-GSM (10U 増加あたりの HR 0.75 [95%CI: 0.62-0.91], $p = 0.003$)、低 GSM Plaque の存在(HR 2.83, [95%CI: 1.57-5.12], $p < 0.001$)は CVD の独立した予後因子であった。同様に、既存の心血管疾患リスクスコアである Framingham Risk Score (FRS)で調整しても、CCA-mean-IMT (HR 1.07, [95%CI: 1.05-1.10], $p < 0.001$)、CCA-max-IMT (HR 1.05, [95% CI: 1.03-1.08], $p < 0.001$)、Max-IMT (HR 1.07, [95%CI: 1.04-1.09], $p < 0.001$)、Plaque-GSM (HR 0.71, [95%CI: 0.59-0.86], $p < 0.001$)、低 GSM Plaque の存在(HR 3.23, [95%CI: 1.86-5.62], $p < 0.001$)は CVD の独立した予後因子であった。

Time-dependent ROC 曲線を用いて評価した結果、上記の 9 項目の古典的危険因子に CCA-mean-IMT や CCA-max-IMT を付加することで CVD 発症予測能は有意に向上し(それぞれ ΔC 統計量 0.014, [95%CI: 0.004-0.028], $p = 0.003$, ΔC 統計量 0.009, [95%CI: 0.000-0.025], $p = 0.042$)、本集団における至適カットオフ値はそれぞれ 1.20mm, 1.34mm と推定された。

また、観察期間中における CCA-mean-IMT 進展度 (0.1mm/year 増加あたりの HR 2.49, [95%CI: 1.74-3.57], $p < 0.001$)、Max-IMT 進展度 (0.1mm/year 増加あたりの HR 1.51, [95%CI: 1.07-2.14], $p = 0.020$)、Mean-GSM 増加量 (10U/year 増加あたりの HR 0.25, [95%CI: 0.08-0.76], $p = 0.014$)は、それぞれのベースライン値で調整しても、CVD の独立した予後因子であった。

以上の結果から、CVD の既往がない糖尿病患者において、頸動脈 IMT ならびに GSM の評価は CVD ハイリスク群の検出能向上に寄与すると思料する。

英文

Many studies have revealed close associations between carotid atherosclerosis and CVD. In particular, carotid intima-media thickness (IMT) is a useful marker of the progression of atherosclerosis throughout the body, and has been shown to be a predictor of CVD. Recently, ultrasonic tissue characterization of carotid plaque using the gray-scale median (GSM) is also expected to be an index for CVD. However, it remains unclear whether carotid ultrasonography can add prognostic information beyond conventional cardiovascular risk markers in patients with asymptomatic type 2 diabetes.

This study employed a combined analysis of data obtained in the five longitudinal studies including a total of 3263 diabetic patients without CVD at baseline and followed up for the occurrence of CVD as outcome measures. The associations between measures of carotid ultrasonography and the first occurrence of CVD (488 cases), which were defined as cardiovascular death, coronary artery diseases, stroke, or PAD, were analyzed.

CCA-mean-IMT (hazard ratio, HR 1.07 for every 0.1-mm increment, [95%CI: 1.04-1.10], $p < 0.001$), CCA-max-IMT (HR 1.05 for every 0.1-mm increment [95%CI: 1.03-1.07], $p < 0.001$), Max-IMT (HR 1.07 for every 0.1-mm increment [95%CI: 1.04-1.09], $p < 0.001$), plaque-GSM (HR 0.75 for every 10 U increment [95%CI: 0.62-0.91], $p = 0.003$), and the presence of low-GSM (≤ 35) echolucent plaque (HR 2.83, [95%CI: 1.57-5.12], $p < 0.001$) were prognostic factors for CVD even after the adjustment for 9 classical risk factors (gender, age, smoking, hypertension, dyslipidemia, obesity, HbA1c, duration of diabetes mellitus, and serum Cr level).

The time-dependent ROC analysis indicated that the use of CCA-mean-IMT or CCA-max-IMT in addition to the 9 classic risk factors improved the prediction of the occurrence of CVD events significantly (delta C-statistic 0.014 [95% CI: 0.004-0.028], $p = 0.003$ for CCA-mean-IMT, and delta C-statistic 0.009 [95% CI: 0.000-0.025], $p = 0.042$ for CCA-max-IMT). Similarly, the C-statistics tended to increase when Max-IMT is added to the classic risk factors, but the change was not statistically significant (delta C-statistic 0.071 [95%CI: -0.010 to 0.137], $p = 0.105$). Adding CCA-max-IMT, Max-IMT, or the presence or absence of low-GSM plaque to the Framingham Risk Score significantly improved the prediction of CVD (delta C-statistics 0.015, [95%CI: 0.002 - 0.034], $p = 0.010$, delta C-statistics 0.105, [95%CI: 0.034 - 0.199], $p < 0.001$, and delta C-statistics 0.070, [95%CI: 0.008 - 0.157], $p = 0.018$, respectively).

The increment of CCA-mean-IMT (HR 2.49 for every 0.1-mm/year increment, [95%CI: 1.74-3.57], $p < 0.001$), increment of Max-IMT (HR 1.51 for every 0.1-mm/year increment, [95%CI: 1.07-2.14], $p = 0.020$), and increment of Mean-GSM (HR 0.25 for every 10 U/year increment, [95%CI: 0.08-0.76], $p = 0.014$) were prognostic factors for CVD even after adjusting for the baseline value of the respective measure.

In conclusion, CCA-mean-IMT, CCA-max-IMT, Max-IMT, Plaque-GSM, and the presence of

low GSM plaque were independent risk factors for the occurrence of CVD. The use of IMT-related measures in addition to conventional cardiovascular risk factors or existing cardiovascular risk scores based on them significantly improved stratification of patients by cardiovascular risk. The increment of CCA-mean-IMT and change in Mean-GSM were independent predictors for CVD. Changes over time in IMT and GSM may be used as therapeutic outcome measures.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
 1. 動脈硬化性疾患の発症・進展阻止を目指した糖尿病診療, 口頭, 片上直人, 大宮市, 第 26 回 臨床内分泌代謝 Update, 2016/11/18, 国内.
 2. 頸動脈エコーで"診る" ～動脈硬化性疾患の発症・進展阻止を目指した糖尿病治療戦略～, 口頭, 片上直人, 金沢市, 第 81 回 日本循環器学会学術集会, 2017/3/17, 国内.
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
 1. 糖尿病患者において頸動脈エコー検査は脳心血管疾患ハイリスク群の抽出に有用である, 片上直人, 東京都, 2016 年度 AMED 4 事業合同成果報告会, 2017/2/24, 国内.
- (4) 特許出願
(該当なし)