
研究助成業績報告集

2019 年度 公募自由課題研究助成
山内進循環器病研究助成

公益財団法人 循環器病研究振興財団

* 目 次 *

No	研 究 課 題	研 究 者	頁
1	洞不全症候群の遺伝学的背景の解明	大野 聖子	1
2	内臓脂肪蓄積が早期心機能障害に与える影響 ；肥満関連心疾患の病態機序解明	中西 弘毅	5

洞不全症候群の遺伝学的背景の解明

—SSS のゲノムワイド関連解析—

国立循環器病研究センター・分子生物学部・部長
大野 聖子

I. 緒言

洞不全症候群 (Sick Sinus Syndrome, SSS) は、加齢や併発する器質的心疾患など、様々な原因によって洞機能が低下し、病的な徐脈を来す不整脈である。白人男性を対象とした米国のコホート研究によると、SSS 発症率は年齢とともに増加し、45 歳以上 55 歳未満では 0.08/1000 人年であるのに対し、65 歳以上 74 歳未満では 1.05/1000 人年に増加し、85 歳以上では 3.82/1000 人年に増加する¹。さらに日本のデータでは年間約 4 万人の新規ペースメーカー植え込み患者のうち、SSS 患者は約 4 割を占めており、頻度の高い不整脈であることがわかる。SSS を原因として心不全や脳卒中の発症することがあり、高齢者の QOL を損ねる要因となる。また心房細動 (Atrial fibrillation, AF) と合併することもあり、脳卒中予防の観点からも、罹患リスクを早期に同定し、予防的介入が必要な疾患である。

AF の遺伝的要因については、すでに多くのゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study GWAS) が実施されており、日本人独自のリスクとなる遺伝子多型 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) が同定されてきている²。ところが SSS については、加齢・線維化など AF と共通のリスク要因や発症基盤を持つにも関わらず、そのゲノム要因はほとんど解明されていない。

これまで SSS については小規模の GWAS がアイスランドで実施されたのみであり³、この研究で得られた SNP は日本人には適応できない。SSS の GWAS 研究がほとんど報告されていない理由として、コントロールとして利用されるコホート症例にも、高齢発症の SSS が含まれている可能性が挙げられる。

さらに治療において、AF に対しては有効な抗不整脈薬や抗凝固剤の開発、アブレーション治療など、脳卒中の予防や心不全発症抑制に効果的な治療方法

が多く開発されてきている。一方、SSS に対する有効な治療薬はなく、高齢者であっても唯一ペースメーカー植込みのみが有効な治療法であり、患者・家族の負担は大きく、医療経済的にも大きな問題となっている。

そこで本研究では、SSS に関する GWAS を実施し、SSS の遺伝的背景を明らかにする。さらに臨床情報を組み合わせた SSS 発症のリスク層別化アルゴリズム構築を目指す。

II. 対象・方法

本研究では、SSS 患者 3000 人とコントロール 3000 人の SNP typing を行い、GWAS を実施する。

対象患者として、次の条件を満たす SSS 患者の登録を行う。

1. SSS と診断されペースメーカーを植込まれた症例
2. SSS によって生じた心拍数 40bpm 未満の症例
3. SSS によって生じた 5 秒以上の洞停止を呈する症例

これらの患者について、生活習慣病 (高血圧・糖尿病・高脂血症) や他の不整脈 (房室ブロックや心房細動など)、虚血性心疾患や心不全の合併について調査するとともに、SSS 発症に影響を及ぼす薬剤の使用を調査する。また心不全評価のため、心エコー所見および BNP (または NT-proBNP) の情報を収集する。

薬剤性 SSS、および甲状腺機能低下症などの代謝性疾患に伴う SSS については、これらの情報を登録の上、本研究の対象者とする。

除外基準として、先天性心疾患など他の心疾患に合併した SSS、および心臓手術後に発症した二次性の SSS 患者を設定した。

対象となる SSS 患者は、国循バイオバンク登録症例と、外部施設からの新規登録患者とする。

国循バイオバンク登録症例については、まずバイ

オバンク登録病名で SSS に該当する症例のリストを入手する。このリスト上の症例について、カルテ情報を確認し、本研究登録基準に合致しているかどうかを確認する。登録基準に合致している場合には、匿名化した上で、解析に必要な臨床情報とゲノム DNA の抽出を受ける。

外部施設からの新規患者については、患者登録時にゲノム抽出用の採血を行い、QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN) または DNA Isolation Kit for Mammalian Blood (Roche)を用いてゲノム DNA を抽出する。抽出したゲノムについては Qubit Fluorometer を用いて濃度を測定する。

コントロール症例については、徐脈症例を除外するため、心電図記録のあるコホートスタディサンプルを用いる必要がある。そのため、滋賀県の草津市住民を対象とした滋賀医科大学滋賀動脈硬化疫学研究 (SESSA) 及び高島市住民を対象とした高島研究に登録された症例を用いる。これらのコホート研究の臨床情報はデータセットとしてまとめられており、ゲノム DNA も抽出されている。

SNP typing は Illumina 社の Infinium Asian Screening Array-24 v1.0 BeadChip を用いる。この Array は東アジア人に適した SNP maker 66 万個が搭載されている。サンプル調整後、iScan で解析を行い、得られたデータの quality check を行う。得られた SNP typing data について imputation を実施したのちに、GWAS を行う。GWAS の結果、疾患と関連した有意な SNP が同定された場合には、その関連度に応じて SNP の重みづけを行い、weighed genetic risk score (wGRS) を計算し、SSS の層別化リスクアルゴリズムを構築する。

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき計画・立案され、国立循環器病研究センターの倫理委員会にて承認されている (承認番号 M30-095)。共同研究施設においても、各施設の倫理委員会承認を受けている。

なお本研究は日本不整脈心電学会の後援を受け、ホームページで公開するとともに、症例の登録を進めている。

また研究内容については臨床研究実施計画・研究概要公開システム (Japan Registry of Clinical Trials, jRCT) でも公開し (臨床研究実施計画番号 jRCT1050200002)、症例の登録を広く募集している。

III. 結果

SSS 患者登録

本研究の対象となる SSS 患者については、国循バイオバンク登録症例、および全国の不整脈専門医研修施設を中心に新規 SSS 症例の登録を進めた。

国循バイオバンクには 400 症例を超える SSS 患者の登録があり、個々の患者について臨床情報を確認した。その結果、肥大型心筋症などの心筋症、先天性心疾患に伴う SSS が多く、先天性心疾患に対する手術後に発症した SSS も登録されていた。最終的に、186 症例が今回の登録基準を満たしていた。今回対象となった国循バイオバンク症例は、男性 86 名で平均年齢 79.3±8.7 歳だった。

国循以外の施設からの登録については、当初研究協力施設からの登録を中心に考えていたが、登録数が伸び悩んだため、全国の不整脈専門医研修施設、378 施設宛に研究参加および検体登録の依頼文書を郵送した。その結果 98 施設から研究参加の回答を得た。各施設において倫理委員会への申請を行い、承認された施設からの患者登録を進めている。2020 年 4 月 20 日現在、他施設からの登録数は 20 施設からの 167 症例となっている。

コントロール症例解析

コントロールに用いるコホート研究について、まず SESSA に登録されている 1126 症例について、心電図情報の確認を行った。このうち 22 例が心拍数 45 未満であった。また 18 例が 2 度以上の房室ブロック、AF を合併していたため、そのため、これら 40 例をコントロール解析対象から除外した。さらにサンプルの Quality check を行い、942 サンプルについて、今回のコントロール症例とした。

SNP typing

国循バイオバンクの SSS 患者についてはバイオバンクからゲノムの抽出を受けた。他施設からの新規登録 SSS 患者については、ゲノム抽出後、Quality check を実施した。これらの患者サンプルのうち、288 症例について illumina Asian screening array を用いて SNP typing を行った。また Quality check を行った SESSA のコントロール 942 症例についても同じ SNP array を用いて SNP typing を完了した。

引き続き患者登録を進め、ゲノム DNA 抽出・SNP typing を進めていく。またコントロールについては、高島研究の症例について、ゲノム DNA の Quality

check を行い SNP タイピングを進める。

IV. 考察

ヒトのゲノム解読を目指し、2003年に完了したヒトゲノムプロジェクト⁵、および人種によって異なる遺伝子多型情報を明らかにした HapMap プロジェクト⁶など、ヒトゲノムに関する 21 世紀初頭のビッグプロジェクトの成功により、ヒトの遺伝情報へのアクセスが容易になった。これらのプロジェクトで得られたデータを活用することで、疾患と遺伝的背景との関連が飛躍的に解明できるようになった。

そしてヒトのゲノムが解明されたことで可能になった研究、それが GWAS である、2002年に本研究にも参加している田中らが、心筋梗塞と関連した SNP を同定・報告したのをはじめとして⁷、多くの疾患に関連した SNP が報告されるようになった。現在ではオンラインで様々な GWAS の研究を GWAS catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>) で検索することができる

循環器の不整脈領域では AF に関連した GWAS 研究が多く行われている。本研究の参加者である田中や高橋らが 2017 年に報告した研究²は日本人を対象としており、6 個の新規リスク SNP を含めた 15 個の SNP を同定した。このように AF のリスクとなる遺伝的背景は徐々に解明されつつある。またこれらのリスク SNP を用い、AF の主要な治療法となりつつあるアブレーション治療についても、その治療効果予測が SNP を用いて可能になってきている⁸。一方、SSS については、アイスランドで実施された小規模な GWAS のみ³であり、この研究で得られた SNP は日本人コホートでの報告はなく、日本人 SSS 患者のリスク評価に使用することはできない。

ところが安静時心拍数については複数の GWAS が実施され、心拍数に影響を与える SNP が報告されている⁹⁻¹¹。Eppinga らの報告では、46 個の新規 SNP を含め、64 個の SNP が同定された。さらにこの報告では、同定された個々の SNP が心拍数に与える影響に重みづけを行い、同定された SNP が全死亡に影響を与えることを報告している。

このように安静時心拍数の遺伝的背景は解明されてきており、今回我々が対象とする SSS においても、遺伝的要因が関連していることが推察される。ただ GWAS catalog にも SSS に関連した GWAS は、前述のアイスランドからの研究のみである。その理由

として、対象患者の選定が困難なこと、コントロール症例における SSS 罹患などが考えられる。実際、コントロール症例として使用した SESSA コホートにおいても、徐脈症例が多く含まれていた。本研究ではこれらの問題点を考慮しつつ研究を進めており、実際に GWAS をした段階で有意な SNP が同定されない場合には、追加の症例登録や、コントロール症例の厳密な条件設定などを行う予定である。

V. 結論

SSS の遺伝的背景を解明するため、SSS 患者登録を開始した。また、SSS 患者群および徐脈症例を除外したコントロール症例の選定を行った。これらの患者・コントロール症例について SNP typing を進めている。今後 GWAS を実施することで、SSS の遺伝的背景を解明し、有効な治療法の開発に活用し、SSS が原因となる心不全などの循環器疾患の予防を目指す。

VI. 研究協力者

田中敏博・東京医科歯科大学 統合研究機構 疾患バイオリソースセンター・教授

蒔田直昌・国立循環器病研究センター 研究所・副所長

安部治彦・産業医科大学医学部 不整脈先端治療学・教授

草野研吾・国立循環器病研究センター 不整脈科・部長

三浦克之・滋賀医科大学 社会医学講座公衆衛生学部門・教授

高橋 篤・国立循環器病研究センター 病態ゲノム医学部・部長

VII. 参考文献

- 1) Jensen PN, Gronroos NN, Chen LY et al. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:531-538.
- 2) Low SK, Takahashi A, Ebana Y et al. Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population. *Nat Genet* 2017;49:953-958.
- 3) Holm H, Gudbjartsson DF, Sulem P et al. A rare variant in MYH6 is associated with high risk of sick sinus syndrome. *Nat Genet*

- 2011;43:316-320.
- 4) Lubitz SA, Yin X, Lin HJ et al. Genetic Risk Prediction of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2017;135:1311-1320.
 - 5) Lander ES, Linton LM, Birren B et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
 - 6) A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437:1299-1320.
 - 7) Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A et al. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet* 2002;32:650-654.
 - 8) Shoemaker MB, Bollmann A, Lubitz SA et al. Common genetic variants and response to atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:296-302.
 - 9) den Hoed M, Eijgelsheim M, Esko T et al. Identification of heart rate-associated loci and their effects on cardiac conduction and rhythm disorders. *Nat Genet* 2013;45:621-631.
 - 10) Eijgelsheim M, Newton-Cheh C, Sotoodehnia N et al. Genome-wide association analysis identifies multiple loci related to resting heart rate. *Hum Mol Genet* 2010;19:3885-3894.
 - 11) Eppinga RN, Hagemeijer Y, Burgess S et al. Identification of genomic loci associated with resting heart rate and shared genetic predictors with all-cause mortality. *Nat Genet* 2016;48:1557-1563.

内臓脂肪蓄積が早期心機能障害に与える影響 ； 肥満関連心疾患の病態機序解明

スペックルトラッキング心エコー法による検討

東京大学 循環器内科・助教
中西 弘毅

I. 緒言

肥満や過体重はここ数十年で世界的に急増しており、米国においては人口の 3/4 を占めるまでになっている (1)。肥満や過体重は様々な心血管疾患発症のリスクであるが、その中で特に心不全とは強い関連がある。Body mass index (BMI)は肥満の有無の評価において最も頻用される簡易な指標であるが、体組成を評価する指標としては不十分である。近年、体脂肪分布、特に内臓脂肪蓄積が心不全を含む心血管病の重要なリスク因子であることが報告されてきた (2,3)。

近年の薬剤やデバイス治療の進歩により心不全患者の予後は改善傾向であるものの、依然としてその死亡率は高い (1)。これらのことから心不全発症のハイリスク患者を早期に検出することが重要と考えられる。さらに近年、心不全患者において右室機能が、左室機能と独立して予後と関連することがわかってきた (4,5)。しかし右室は非常に複雑な形態をしており従来の二次元心エコー法では正確に右室機能の評価することは困難であった。スペックルトラッキング心エコー法による長軸ストレインを用いることにより、左室のみならず右室の正確かつ客観的な収縮能の評価が可能となり、早期心室機能障害の検出ができるようになった (6-8)。本研究の目的は、心疾患のない一般成人において腹部脂肪蓄積様式がスペックルトラッキング心エコー法で評価した潜在性左室並びに右室機能に与える影響を検討することである。

II. 対象・方法

【対象】

対象は血液検査、腹部単純 CT 検査、および心エコー検査を含む心血管ドックを受診した 383 例である。このうち冠動脈疾患の既往例(N=8)、心房細動例

(N=4)、左室収縮能低下例(LVEF<50%, N=5)、および画質不良例(N=26)を除外した 340 例(男性 244 例、平均年齢 56 歳)を最終的に登録した。

【リスク因子およびバイオマーカーの評価】
高血圧、脂質異常症、糖尿病の有無を全例で評価した。また BMI は身長と体重から算出した。血液検査は空腹時に施行し、血糖値、総コレステロール値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、CRP 値を測定した。またアディポカインである血中アディポネクチン値も評価を行った。

【腹部 CT 検査】

腹部内臓脂肪および皮下脂肪は腹部単純 CT 検査を用いて評価した。撮像は 128-slice dual-layer CT (IQon Spectral CT, Philips Healthcare, Netherlands)を用い、膈レベルでの内臓脂肪面積 (Visceral fat area; VFA)および皮下脂肪面積 (Subcutaneous fat area; SFA)を計測した。脂肪組織は、従来の研究に基づき CT 値が -190 ~ -30 Hounsfield Units と定義した (9)。

【二次元心エコー図検査】

二次元経胸壁心エコー図検査は、Toshiba Aplio を用い、計測はアメリカ心エコー図学会(ASE)のガイドラインに基づいて行った (10)。左室心筋重量は Devereux の式から算出した (11)。左房容積は、心尖部四腔像および二腔像からシンプソン法で算出した (10)。左室心筋重量および左房容積は体表面積で補正して、それぞれ左室心筋重量係数、左房容積係数とした。

左室拡張能も同様に ASE のガイドラインに基づいて評価を行った (12)。左室流入血流速度波形から拡張早期波;E 波および心房収縮波;A 波を測定した。組織ドプラ法を用いて中隔ならびに側壁の拡張期僧帽弁輪速度を計測し、その平均値を e' とした。E 波と e' と比を算出した (E/ e' ratio)。

右室の形態および機能は、心尖部四腔像を用いて評価を行った。右室拡張末期面積および収縮末期面積を測定し、そこから右室面積変化率(RV fractional area change; RVFAC)を算出した。また、収縮期三尖弁輪移動距離(tricuspid annular plane systolic excursion ; TAPSE)も計測した。

【スペックルトラッキング心エコー】

スペックルトラッキング解析は、Tomtec 社の 2D Cardiac Performance Analyses で行った。セミオートで全心周期において心内膜を検出し、不正確なトラッキングがあれば手で修正を行った。左室長軸ストレイン(left ventricular global longitudinal strain; LVGLS)は心尖部四腔像、二腔像、および長軸像から計測を行い平均値を採用した (7)。右室ストレインは心尖部四腔像から得られる右室自由壁のストレイン値(RVLS)を評価した (8)。

【統計解析】

従属変数を LVGLS および RVLS として、単変量および多変量線形回帰分析を下記の 4 つのモデルを使用して評価した。多変量解析に投入した因子は下記のとおりである。

Model 1 ; 年齢・性別

Model 2 ; 年齢、性別、収縮期血圧、高血圧治療薬、糖尿病、脂質異常症、喫煙

Model 3 ; Model 2 および左室心筋重量係数、E/e'ratio

Model 4 ; Model 3 および CRP、アディポネクチン
RVLS に関しては、Model 5 として LVGLS でさらに補正した。

III. 結果

平均年齢は 56 歳、男性が 244 例(72%)、平均 VFA および SFA は 126cm² と 151cm² であった(表 1)。表 2 にエコー指標の結果を示す。平均の LVGLS は -19.1%、RVLS は -25.0% であった。

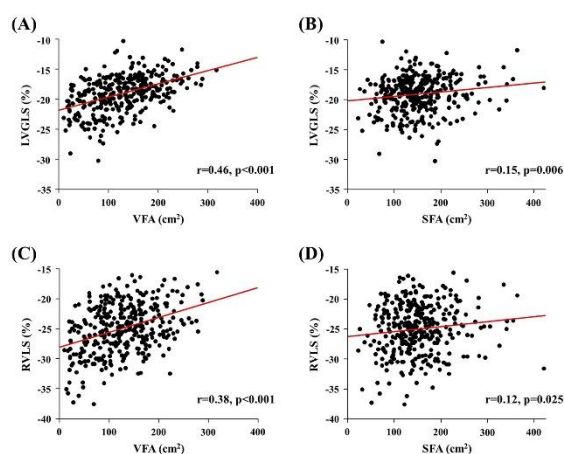
表 1 症例背景

Age, years	56±9
Male gender, n (%)	244 (71.8)
Hypertension, n (%)	92 (27.1)
Diabetes, n (%)	27 (7.9)
Hypercholesterolemia, n (%)	119 (35.0)
Smoking status	
Never, n (%)	133 (39.1)
Past, n (%)	125 (36.8)

Current, n (%)	82 (24.1)
Body mass index, kg/m ²	23.5±3.1
Systolic blood pressure, mmHg	118.9±15.3
Diastolic blood pressure, mmHg	76.3±10.3
Antihypertensive medication, n (%)	61 (17.9)
Visceral fat area, cm ²	126±63
Subcutaneous fat area, cm ²	151±60
Laboratory examination	
Total cholesterol, mg/dl	205±35
LDL-cholesterol, mg/dl	122±32
HDL-cholesterol, mg/dl	65±17
Glucose, mg/dl	95±12
C-reactive protein, mg/dl	0.04 [0.02-0.08]
Adiponectin, µg/ml	7.6 [5.7-11.2]

Figure 1A-B に腹部脂肪と LVGLS の関係を示す。VFA/SFA とともに LVGLS と有意な相関を示したが、VFA は SFA と比較してより強い相関を示した ($r=0.46$, $p<0.001$)。多変量解析の結果 VFA は、LVGLS の独立した規定因子であった(standardized β 0.13, $p=0.031$)。一方で、SFA は LVGLS と独立した関係は認めなかった。

Figure 1



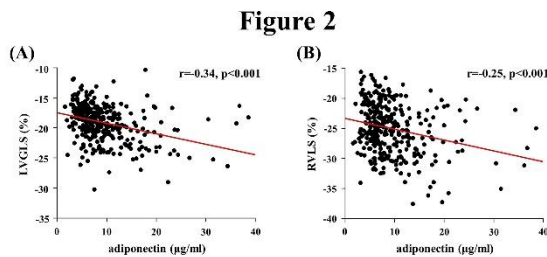
(Figure 1) 腹部脂肪と心室ストレインの相関

同様に VFA/SFA とともに RVLS と相関したが (Figure 1C-D)、VFA のほうがより強い相関であった ($r=0.38$, $p<0.001$)。多変量解析の結果、VFA は RVLS の独立した規定因子であり、この関係は LVGLS で補正しても変わらなかった(standardized β 0.26, $p<0.001$)

表2 エコー指標

Two-dimensional echocardiography	
LV end-diastolic diameter, mm	45±4
LV end-systolic diameter, mm	29±3
LV ejection fraction, %	62±5
LV mass index, g/m ²	64±15
LA volume index, ml/m ²	23±6
E wave, cm/sec	65±13
A wave, cm/sec	57±15
E/A ratio	1.21±0.38
e', cm/sec	8.1±1.9
E/e' ratio	8.3±1.8
RV end-diastolic area, cm ²	16.5±3.8
RV end-systolic area, cm ²	9.7±2.5
RVFAC, %	41.3±5.7
TAPSE, mm	24.0±3.2
Speckle-tracking echocardiography	
LVGLS, %	-19.1±3.0
RVLS, %	-25.0±4.1

血中アディポネクチン値は LVGLS、RVLS とともに負の相関を示した($r=-0.34$, $r=-0.25$, both $p<0.001$; Figure 2)が、多変量解析の結果、LVGLS、RVLS の独立した規定因子ではなかった(standardized β -0.05 , $p=0.396$ for LVGLS; standardized β -0.06 , $p=0.319$ for RVLS)。



(Figure 2) アディポネクチンと心室ストレインの相関

IV. 考察

今回の検討で我々は内臓脂肪の蓄積が従来の心血管リスク因子やバイオマーカーと独立して潜在的な左室および右室機能低下と関連していることを初めて明らかにした。また内臓脂肪蓄積と右室機能低下の関連は左室形態や機能と独立した関係であった。さらに、アディポネクチンと LVGLS/RVLS は相関を認めたが、多変量解析の結果アディポネクチンは

ストレイン指標の独立した規定因子ではなかった。

肥満は公衆衛生的に極めて重要な問題であり、様々な心血管イベントの発症を増加させるがその中でも心不全は特に重要である (2,3)。一度心不全を発症するとその予後は悪く、また医療費も膨大であるため早期に心不全ハイリスク患者を検出することが重要である。スペックルトラッキング心エコー法は従来の二次元心エコー図検査では検出できない早期の心機能障害を客観的かつ定量的に評価することができる (6-8)。我々はこの方法で評価した左室機能の指標である LVGLS の低下が内臓脂肪蓄積と強く関連していることを明らかにした。この結果はこれまで内臓脂肪蓄積が左室肥大や拡張不全と関連していることを示した従来の研究に合致するものであった。

一方で、近年心不全患者における右室機能評価の重要性が多く報告されており、右室機能低下例では右室機能維持例と比較して予後が悪い (4,5)。しかしこれまで肥満と右室機能の検討はほとんど行われていない。Tadic らは 127 例の高血圧患者を対象にした検討で、BMI と RVLS が相関することを示している (13)。今回我々は 300 例を超える心血管疾患のない一般成人において、内臓脂肪の蓄積と潜在的な右室機能低下の関連を初めて証明した。

内臓脂肪の蓄積と潜在的な心室機能障害のメカニズムは明らかではないが、いくつかの可能性が考えられる。まず 1 つ目は内臓脂肪蓄積が慢性炎症を惹起し、これが心室機能低下を惹起する可能性である (14)。2 つ目は内臓脂肪蓄積に伴うインスリン抵抗性やレニンアンジオテンシン系の亢進が心室機能に影響を及ぼす可能性がある (15)。3 つ目に内臓脂肪蓄積例では、睡眠時無呼吸などの睡眠障害を合併することが多く、これが心室機能に悪影響を及ぼす可能性である (16)。最後に、内臓脂肪蓄積は冠微小循環を障害することが報告されており (17)、冠微小循環障害は心室機能を低下することが知られている。

今回の研究にはいくつかの Limitation が考えられる。まず第一に横断研究であり心不全の発症をみていないこと、第二に肥満例では体液量の増加がしばしばみられるが、これを評価していないこと、最後に今回アディポカインの評価としてアディポネクチン以外のレプチンやレジスチンなどを評価していないことがあげられる。

V. 結論

今回我々は心疾患のない一般成人において、内臓脂肪の蓄積が潜在性心室機能障害に関連していることを初めて明らかにした。この関係は従来の心血管リスク因子やバイオマーカーと独立したものであった。得られた結果は、肥満に伴う心不全発症には内臓脂肪が中心的な役割を果たす可能性を示唆するものであるとともに、内臓脂肪の評価が心不全発症ハイリスク群の検出に有用である可能性を示すものと考えられる。今後内臓脂肪への治療介入が、心室機能の改善、ひいては心不全発症につながるのかを検討する必要があると考えられる。

VI. 研究協力者

小室一成・東京大学循環器内科・教授
Shunichi Homma・コロンビア大学内科・教授
Marco R Di Tullio・コロンビア大学内科・教授
森田啓行・東京大学循環器内科・講師
大門雅夫・東京大学循環器内科/検査部・講師
中尾倫子・東京大学循環器内科/検査部・助教
澤田直子・東京大学循環器内科・特任臨床医
吉田由理子・東京大学循環器内科・大学院生

VII. 参考文献

- 1) Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67-e492.
- 2) Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-313.
- 3) Lavie CJ, McAuley PA, Church TS et al. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1345-1354.
- 4) Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2014;35:3452-3462.
- 5) Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation* 2014;130:2310-2320.
- 6) Marwick TH, Leano RL, Brown J et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:80-84.
- 7) Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:183-193.
- 8) Badano LP, Koliaas TJ, Muraru D et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:591-600.
- 9) Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M et al. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology* 1999;211:283-286.
- 10) Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.
- 11) Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618.
- 12) Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the

- American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
- 13) Tadic M, Cuspidi C, Vukomanovic V et al. The Association between Obesity, Blood Pressure Variability, and Right Ventricular Function and Mechanics in Hypertensive Patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:802-811.
 - 14) Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116:1234-1241.
 - 15) Shah RV, Abbasi SA, Heydari B et al. Insulin resistance, subclinical left ventricular remodeling, and the obesity paradox: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1698-1706.
 - 16) Buonauro A, Galderisi M, Santoro C et al. Obstructive sleep apnoea and right ventricular function: A combined assessment by speckle tracking and three-dimensional echocardiography. *Int J Cardiol* 2017;243:544-549.
 - 17) Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A et al. Relationships Between Periventricular Epicardial Adipose Tissue Accumulation, Coronary Microcirculation, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Can J Cardiol* 2017;33:1489-1497.