

博士論文

肥満が心機能に与える影響についての検討

澤田 直子

論文題目

肥満が心機能に与える影響についての検討

所属

東京大学医学部附属病院医学系研究科 医学博士課程 内科学専攻

指導教員

小室一成教授

申請者

澤田直子

要旨

近年、内臓脂肪と心疾患リスクとの関連が報告されている。内臓脂肪から分泌されるアディポネクチンは心保護作用を持ち、内臓脂肪蓄積に伴い産生が減少する生理活性物質である。

研究1では一般集団において内臓脂肪が左室拡張障害にどの程度影響するのか、その機序に低アディポネクチン血症が関連するのかについて検討したところ、内臓脂肪は左室拡張能指標の独立規定因子であったが、アディポネクチンにはその関係は認められなかった。また、研究2では一般集団において内臓脂肪と右室機能の関係を検討したところ、内臓脂肪は潜在的な右室機能低下に関与する可能性が示唆された。内臓脂肪に着目することで心疾患の予防に繋がると考えられる。

序文

左室収縮の保持された心不全は **Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)** と呼ばれ、その主な病態は左室拡張障害であり、そこに潜在性の左室収縮障害が関与して発症すると考えられている。高齢者に多い HFpEF は、高齢者の増加とともに症例数が増加し続けており、いまや心不全患者の約半数にのぼる[1][2]。左室拡張能は、健常者であっても加齢とともに生理的に低下するが[3][4]、糖尿病や高血圧、脂質異常症、肥満の合併により、全身の炎症や血管内皮の機能不全を介して心筋肥大や間質の線維化が誘発され、左室拡張障害が進行すると報告されている[5]。拡張障害の確立した治療法はなく[6]、予防することが重要であり、そのためには病態生理を明らかにする必要がある[7]。

肥満は心不全発症の重要な原因の一つであり[8]、左室拡張障害の独立規定因子として報告されている[7][9]。肥満と左室拡張障害との関連機序に関しては明確になっていないが、内臓脂肪は体格指数である **Body Mass Index (BMI)** と独立して心血管疾患や左室拡張障害と関連したという報告があり[10][11][12]、内臓脂肪の蓄積がその主体である可能性がある。一般集団だけでなく、2型糖尿病患者、腹膜透析患者、心筋梗塞患者において同様の報告がみられる[13][14]。また2型糖尿病患者においては、血糖コントロールよりも過剰な内臓脂肪蓄積の

方が左室拡張能に与える影響が大きいという報告もある[13]。しかしながら、一般集団において内臓脂肪蓄積がほかの年齢や高血圧、体重などの臨床因子と比べてどの程度左室拡張障害に寄与するかという検討はされていない。

さらに、内臓脂肪蓄積と左室拡張障害の機序に関しては不明である。内臓脂肪はトリグリセリドの貯蔵庫であるだけでなく、種々の生理活性物質アディポサイトカインを産生・分泌する役割が重要視されている[15]。欧米と比較し、日本人は肥満の程度は軽いが、肥満手前の時点ですでに高血圧や糖代謝異常、脂質異常症などを来してくることから、内臓脂肪蓄積によるアディポサイトカインの産生・分泌異常の関与が疑われている。その中でアディポネクチンは内臓脂肪の蓄積、脂肪細胞の肥大化に伴いダウンレギュレーションが生じ、唯一産生が減少するホルモンである。心臓に対しては、心肥大抑制、線維化抑制、抗酸化、抗動脈硬化、抗炎症などの心保護的な作用を持つ[16][17]。内臓脂肪蓄積によって血中アディポネクチンは減少するが[18]、アディポネクチンと左室拡張障害についての報告は数が少なく、文献により結果も様々である[19][20][21]。そこで、今回、私は内臓脂肪蓄積が左室拡張障害にどの程度関与するのか、さらにその機序に内臓脂肪蓄積に伴う低アディポネクチン血症が関与するかどうかについて検討した（研究1：内臓脂肪が左室拡張能に与える影響と血清アディポネクチンの関連について）。

また、左室に比べて右室はこれまで注目されることが少なかった臓器であるが、近年右室機能が改めて注目を集めている。左室に比べ右室は形態が複雑かつ低圧環境にあるため、右室機能評価が困難であったが[22]、画像診断学の進歩に伴い研究が進んでおり、心不全、先天性心疾患、肺高血圧などの様々な病態において右室機能が重要な役割を果たすことが報告されている[23][24][25]。最近では、HFpEF においても、右室収縮能が年齢や性別、他の心血管リスクと独立して、死亡率や再入院率に関係しているとの報告がある[26][27][28]。肥満の進行に伴い、右室容積は増加し、右室駆出率は低下することが知られているが[29][30]、内臓脂肪と右室機能との関係は明らかでない。そこで、健常人において、内臓脂肪の増加が右室収縮能低下に関与していると仮説をたて、検討した（研究2：内臓脂肪が右室機能に与える影響についての検討）。

(研究 1 : 内臓脂肪が左室拡張能に与える影響と血清アディポネクチンの関連について)

方法

2016 年 4 月から 2016 年 6 月までに東京大学医学部附属病院検診部を受診した 215 名のうち、弁膜症や虚血性心疾患、不整脈などの既往がある者 (2 名) を除外して、臨床データ、経胸壁心エコーデータを後ろ向きに調査した。経胸壁心エコーにて、左室収縮能が低下している例 (左室駆出率が 50%未満) (0 名) は除外した。その結果、被験者は 213 名となり、臨床データ、経胸壁心エコーデータを比較した。この観察研究は東京大学の施設内倫理委員会によって承認されている (#2650)。

左室拡張能とは、左房から左室への血液流入量を規定している機能である。経胸壁心エコーでは、拡張機能障害のために二次的に生じている左房圧の上昇を検出する間接的評価をおこなっている。パルスドプラ法で得られる左室流入血流速波形、組織ドプラ法で得られる僧帽弁輪部運動速度波形、左房容積係数、三尖弁逆流速度などの複数の指標を組み合わせることで総合的に評価することが、米国心エコー図学会のガイドラインで推奨されている[31]。左室流入血流速波形は、図 1 に示す通り、心尖部四腔断面像で僧帽弁開放時に弁尖付近にサンプルを置

きパルスドプラ法で測定する。この血流速波形には、左房左室圧較差が関与する。僧帽弁に器質的異常を認めず、左房心筋病変を認めない洞調律症例では、急速流入期血流速波形 (E 波) と心房収縮期血流速波形 (A 波) から成る二峰性を示す。図 2 に示すように、この E/A 比は正常、弛緩異常、偽正常化、拘束型パターンの 4 つに分類される[32]。左室拡張能が正常であれば、拡張早期に左室が十分広がるため大部分の血液が左房から左室に流入し、左房内の残存血液量は少ないため心房収縮による流入はわずかであるので、 $E/A \geq 1$ のパターンとなる (正常パターン)。左室拡張障害が進行すると、拡張早期における左房左室圧較差が減少して E 波は減高 (E 波 $<50\text{cm/sec}$) し、左房内の残存血液は左房収縮により左室に駆出されるため、 $E/A < 1$ のパターンとなる (弛緩異常パターン)。さらに左室拡張能が低下すると、左室拡張末期圧の上昇に伴って左房圧が上昇して左房左室圧較差が上昇するため、E 波は増高 (E 波 $>50\text{cm/sec}$) し A 波は減高して、再び $E/A > 1$ のパターンとなる (偽正常化パターン)。左室拡張能がさらに低下して、E 波増高、A 波減高が顕著となり $E/A \geq 2$ を示すようになると、拘束型パターンと呼ばれ、左室拡張末期圧の著明な上昇が示唆される。E/A は年齢に影響を受け、若年健常者では $E/A > 2$ は正常であるが、加齢に伴いほとんどの場合弛緩異常パターンを呈する。偽正常化パターンの場合や弛緩異常パターン ($E/A < 1$) かつ E 波 $>50\text{cm/sec}$ の場合は E/A 単独での判断は困難で、以下に述べる他の指標

の併用が必要となる。僧帽弁輪部運動速度波形は、図 3 に示す通り心尖部四腔断面像で組織ドプラ法により僧帽弁輪拡張早期運動速度 (e') を計測することにより得られる。 e' は前負荷の影響を受けにくいことが知られており [33]、他のドプラ法の指標と比較して循環動態の変化による影響が少なく再現性が高い指標である。E 波を中隔側 e' と側壁側 e' の平均で除して求める E/e' は左室充満圧の推定に有用である。正常パターンと偽正常化パターンはいずれも $E/A > 1$ であるが、偽正常化パターンは e' が減高したままなので、E 波と e' の比である E/e' は大きくなる。左房容積係数は、左室収縮末期の心尖部四腔像と二腔像から area-length 法を用いて計測された左房容積をさらに体表面積で除すことで求められ、慢性的な左室充満圧上昇を反映する指標として有用である。三尖弁逆流速度は、連続波ドプラで求める三尖弁逆流速度は、肺動脈収縮期圧また肺血管疾患がない場合は左房圧の間接的な指標として用いることができる。以上を総合した左室拡張能判定のアルゴリズムを図 4 に示す。

左室駆出率が保持されている場合、 E/e' の平均値（中隔側の e' と側壁側の e' を用いて算出した値の平均値） > 14 、中隔側の $e' < 7 \text{ cm/sec}$ ないし側壁側の $e' < 10 \text{ cm}$ 、三尖弁逆流最大速度 $> 2.8 \text{ m/sec}$ 、左房容積係数 $> 34 \text{ ml/m}^2$ の 4 項目のうち 3 項目以上の異常所見が得られると拡張能障害と結論し、2 項目該当の場合は不確定、1 項目以下の場合は拡張能正常とする。今回の研究においては、 e' が中隔側のみの

測定になっていること、2016年度改訂版の新たなガイドラインから追加された三尖弁逆流速度は測定していなかったことから、左室拡張障害の重症度を決定することが困難であった。そのため、研究1では内臓脂肪が左室拡張障害重症度ではなく、前述の左室拡張能に影響を与えるかについて検討した。経胸壁心エコーの装置は、Toshiba Aplio (Toshiba Medical System Corp, Tochigi, Japan) を用いた。

臨床データは、検査時年齢、身長、体重、腹囲、BMI、血圧、心拍数といった身体所見データ、高血圧症の有無や糖尿病の有無、脂質異常症の有無などの背景データ、hemoglobin A1c (HbA1c)、homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)、low-density lipoprotein cholesterol (LDL-cho)、high-density lipoprotein cholesterol (HDL-cho)、triglyceride(TG)、hemoglobin(Hb)、Creatinine(Cre)、adiponectin といった血液データを検討した。なお、心血管リスクに関しては、過去の文献を参考に[34]、高血圧症の有無は、収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ もしくは拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$ もしくは降圧薬内服中と定義した。糖尿病の有無は、インスリンや経口血糖降下薬を使用中もしくは空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dl}$ と定義した。脂質異常症の有無は、脂質代謝改善薬を内服中もしくは総コレステロール $>240\text{mg/dl}$ と定義した。adiponectin はヒトアディポネクチン ELISA 法により生化学自動分析装置 (Labospect008 Hitachi LABOSPECT 008) を用いて測定した。この測定方法によ

る測定精度の検証では、mean±SD 12.67±0.08 g/ml、変動係数 0.63%であった。

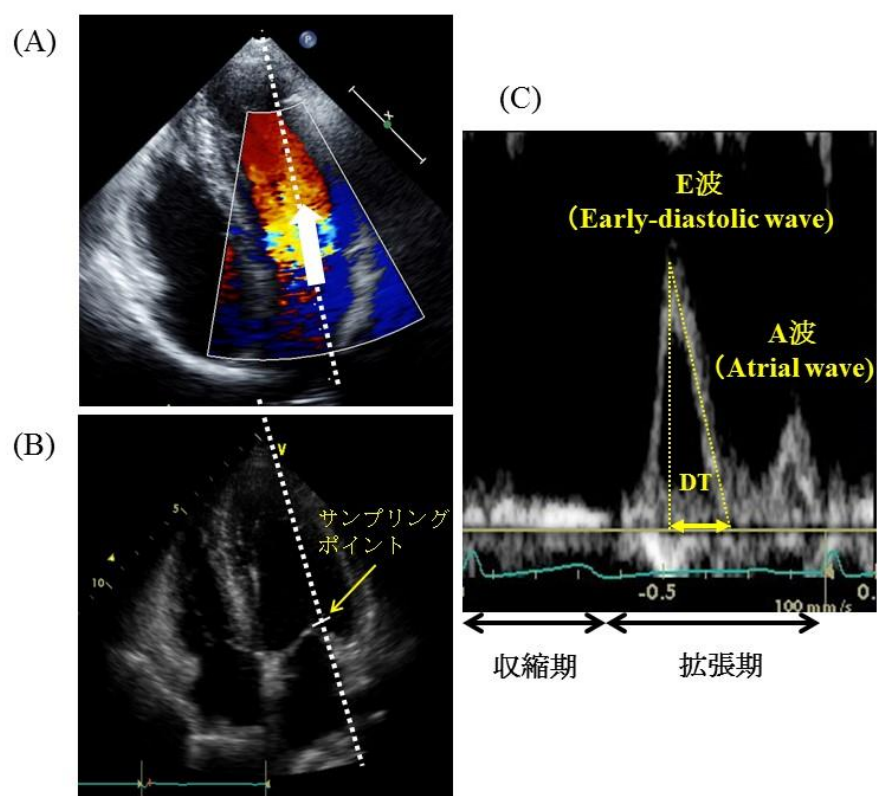
アディポネクチンは血中において高分子多量体、6量体、3量体の3種類の分子種として存在しており、インスリン感受性亢進作用などは主に高分子多量体による作用が大きいとの報告があるが[35]、本研究においては検診での通常測定項目であるアディポネクチン総量のみでの評価となっている。中心性肥満（男性腹囲 ≥ 85 cm、女性腹囲 ≥ 90 cm）と、脂質異常症や高血圧症、糖尿病既往のいずれかを合併している者はメタボリックシンドロームとした[36]。HOMA-IR score は $HOMA-IR = \text{fasting glucose (mg/dl)} \times \text{insulin } (\mu\text{U/ml}) / 405$ を用いて算出した。経胸壁心エコーデータとして、左室拡張末期径、収縮末期径、左室重量係数、左室駆出率などの左室収縮能に関する指標と、E/A、 e' 、 E/e' 、左房容積係数（left atrial volume index : LAVI）などの左室拡張能に関する指標を比較した。

左室重量係数（left ventricular mass index : LVMI）は、左室心筋重量(g)= $0.8 \times \{1.04[(\text{心室中隔壁厚} + \text{左室拡張末期径} + \text{左室後壁厚})^3 - (\text{左室拡張末期径})^3]\} + 0.6$ の Devereux らの式を用いて算出された左室心筋重量を体表面積で補正したものとした[37]。体脂肪量は単純CTの臍部断面において、CT値150 ~ -50 Hounsfield unitsで脂肪抽出をして自動計測を行い、VFA（visceral fat area）を求めた[38]。

2群間の比較は、連続変数についてはt検定、カテゴリカル変数については χ^2 検定で行った。左室拡張能指標と左室拡張能に影響を与えていると考えられる因

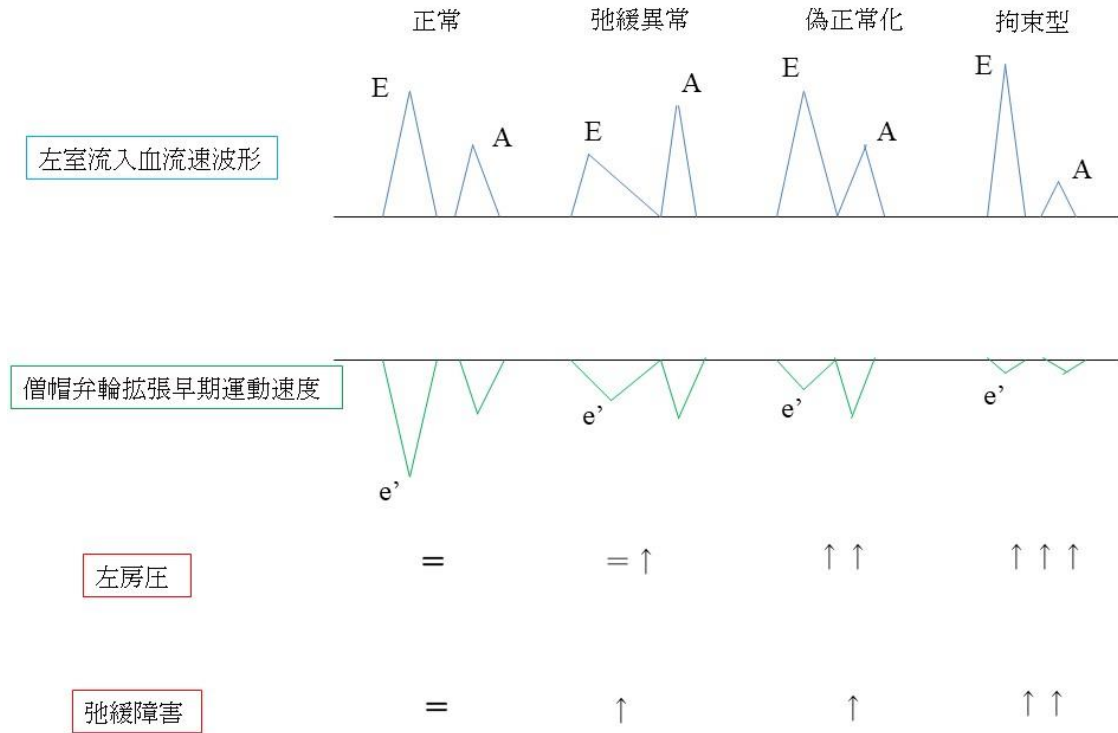
子の関係を Pearson の相関係数の検定で確認した後、左室拡張能指標を規定している因子を評価するために、多重回帰分析を行った。解析はすべて JMP version Pro 14 を使用して行い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

図1 左室流入血流速波形のパターン(E/A)の計測図



- (A) 心尖部四腔断面像でカラードプラをあてると、左房から左室に流入する血液(矢印方向)が観察される。
- (B) 僧帽弁開放時に弁尖付近にサンプルを置きパルスドプラ法で測定する。
- (C) 洞調律症例では、急速流入期血流速波形(E波)と心房収縮期血流速波形(A波)から成る二相波が形成される。DT(Deceleration Time):E波減衰時間

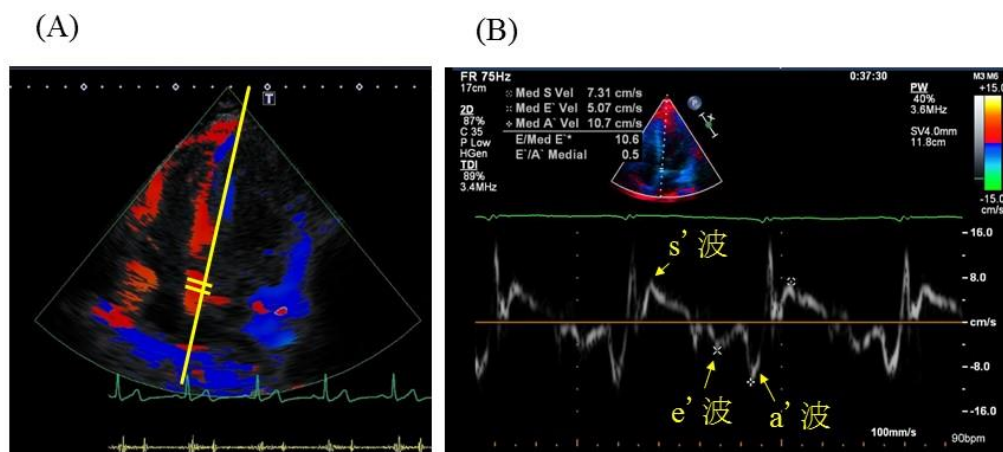
図 2 左室流入血流速度波形のパターンと左房圧、左室弛緩障害の有無の関係



E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度 (cm/sec); A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度 (cm/sec); e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度 (cm/sec)

E/A は左室拡張障害進行に伴い、一度低下した後再び上昇する。e'は左室拡張障害進行に伴い低下する。

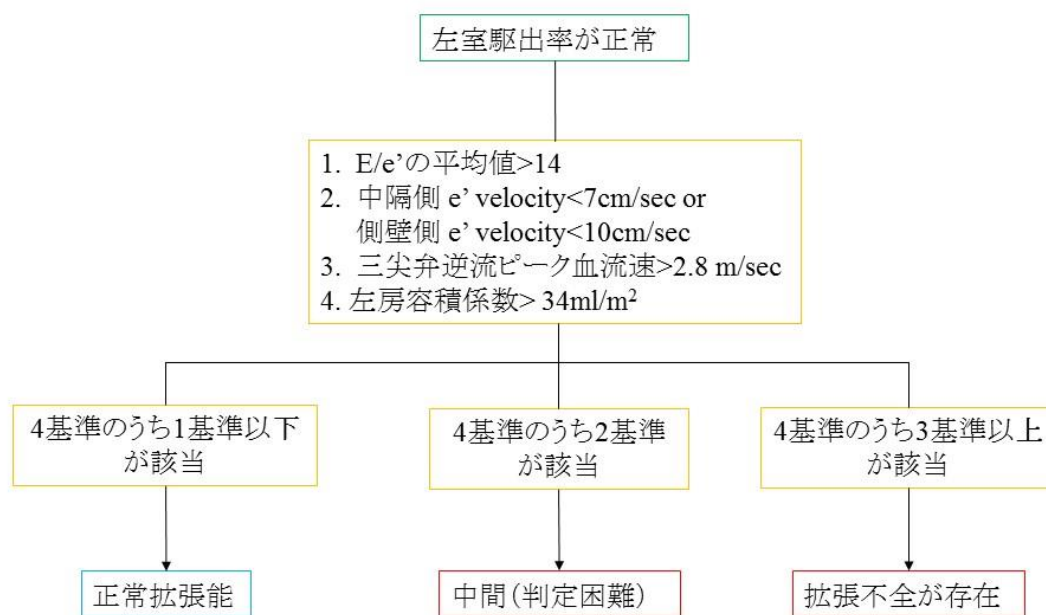
図 3 僧帽弁輪部運動速度波形の計測図



- (A) 心尖部四腔断面像で僧帽弁輪にサンプルを置き組織ドプラ法で測定する。
 (B) 洞調律症例では、収縮期波 (s'波)、拡張早期波 (e'波)、心房収縮期波 (a'波) から構成される。

図 4 米国心エコー図学会による左室拡張能判定 (2016 年度改訂版)

<左室駆出率が正常である患者において、左室拡張不全が存在しているかどうかを判定するためのアルゴリズム>



E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度 (cm/sec) ; A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度 (cm/sec) ; e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度 (cm/sec)

4つの指標(中隔および側壁の e'、E 波高と平均 e'の比である E/e'、三尖弁逆流血流速度、左房容積係数)を用いる。この4つの指標のうち、3つ以上が異常である場合に、拡張不全が存在していると判断できる。半分の指標しか当てはまらない場合は、拡張不全の存在については判定困難である。

結果

今回の被験者 213 名のうち、男性は 153 名（72%）で平均年齢は 56 歳であった。全体の 7%が糖尿病、5%は肥満、25%はメタボリックシンドロームであった。表 1 は臨床データ、背景データ、経胸壁心エコーデータを男女間で 2 群間比較した結果である。連続変数は平均値±標準偏差、カテゴリカル変数はグループ内の割合で示している。臨床データでは、年齢は女性が有意に高く、BMI と腹囲は男性で有意に高かった（年齢； $p=0.004$ 、BMI； $p<0.001$ 、腹囲； $p<0.001$ ）。また、正常値の違いを反映して、HDL コレステロール、アディポネクチンは女性で有意に高く、Hb と Cre は男性で有意に高かった。内臓脂肪面積は女性で有意に高値であった。経胸壁心エコーデータでは、左室重量係数、左室駆出率、E 波、A 波、E/e'で有意差を認めた。

図 5 は内臓脂肪面積と血清アディポネクチンとの線形回帰分析の結果を図示し、Pearson の相関係数の検定結果を示したものである。内臓脂肪の増加に伴い、血清アディポネクチン濃度は有意に低下した（ $r=-0.36$ 、 $p<0.001$ ）。表 2 は、これまでの報告をもとに[5]、左室拡張能に影響を与えていると考えられる因子と左室拡張能指標について Pearson の相関係数の検定結果をみたものである。相関係数の検定では、e'では年齢、BMI、内臓脂肪面積、アディポネクチン、Hb、高血圧

症の有無、糖尿病の有無、脂質異常症の有無が有意な相関を示していた。E/e'では、年齢、性別、BMI、内臓脂肪面積、高血圧症の有無、糖尿病の有無、脂質異常症の有無が有意な相関を示していた。E/A では、年齢、BMI、内臓脂肪面積、高血圧症の有無が有意な相関を示していた。LAVI では、年齢、Hb が有意な相関を示していた。LVMI では、性別、BMI、アディポネクチンが有意な相関を示していた。年齢、BMI、内臓脂肪面積、高血圧症の有無は e'、E/e'、E/A の各指標と強い相関関係が認められた。LAVI は加齢や貧血進行の影響を受けやすく、LVMI は肥満の影響を受けやすいことが認められた。

図 6~8 は内臓脂肪面積と各拡張能指標との線形回帰分析の結果を図示し、Pearson の相関係数の検定結果を示したものである。内臓脂肪蓄積面積と、e'、E/A は逆相関 (e'; $r=-0.39$, $p<0.001$, E/A; $r=-0.38$, $p<0.001$)、E/e'は正相関 ($r=0.29$, $p<0.001$) の関係であった。

多重線形回帰解析のモデルには Pearson の相関係数の検定で $p<0.05$ となった変数を投入して解析を行った。また、腹囲、BMI、内臓脂肪面積は多重共線性を示すため、内臓脂肪面積のみを投入した。表 3 に示す通り、e'では、年齢、内臓脂肪面積、Hb が独立規定因子であった。E/e'では、年齢、性別、内臓脂肪面積が独立規定因子であった。E/A では、年齢、内臓脂肪面積、高血圧症の有無が独立規定因子であった。以上の通り、年齢と内臓脂肪面積は今回測定したすべての拡張

能評価指標において独立規定因子であったが、一方アディポネクチンは e' と弱い相関を認めるのみで ($r=0.14$ 、 $p=0.041$)、アディポネクチンと E/e' 、 E/A は有意な相関関係を認めなかった。図 9 は血清アディポネクチン濃度と各拡張能指標との線形回帰分析の結果を図示し、Pearson の相関係数の検定結果を示したものである。

一般集団において、加齢に加えて内臓脂肪面積は左室拡張能指標の独立規定因子であることが証明された。しかしアディポネクチンにはその関係は認められず、内臓脂肪蓄積に伴う低アディポネクチン血症が拡張能低下の主因であるとは言えない結果となった。

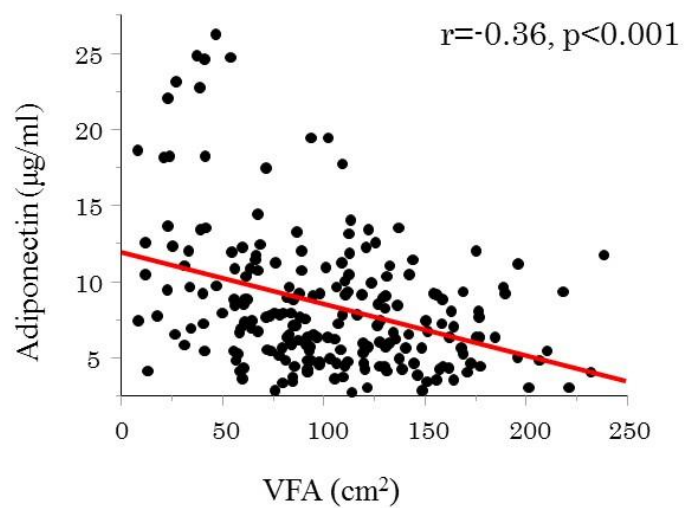
表 1 臨床データ、経胸壁エコーデータの男女間比較

	Total n=213	Men n=153	Women n=60	P value
Age, years	56±10	56±10	59±10	0.0040
Cardiovascular risk factors				
Hypertension, n (%)	42 (20)	31 (20)	11 (18)	0.75
Diabetes mellitus, n (%)	16 (7)	13 (8)	3 (5)	0.38
Dyslipidemia, n (%)	43 (20)	28 (18)	15 (25)	0.27
Obesity, n (%)	11 (5)	9 (6)	2 (3)	0.45
Metabolic syndrome, n (%)	55 (25)	44 (29)	11 (18)	0.12
Systolic blood pressure, mmHg	121±14	122±13	120±16	0.26
Diastolic blood pressure, mmHg	77±9	78±8	76±11	0.11
Heart rate, bpm	63±10	63±9	64±10	0.36
BMI, kg/m ²	24.0±3.4	24.7±3.2	22.2±3.4	<0.001
Waist circumference, cm	86.5±8.9	88.4±8.0	81.8±9.6	<0.001
Analytical data				
Total cholesterol, mg/dl	198±36	193±34	208±38	0.0063
HDL-C, mg/dl	59±17	55±15	68±18	<0.001
LDL-C, mg/dl	121±31	119±30	127±32	0.097
Triglycerides, mg/dl	122±92	132±103	97±50	0.011
Creatinine, mg/dl	0.79±0.17	0.85±0.15	0.64±0.14	<0.001
Hemoglobin, mg/dl	14.1±1.4	14.5±1.2	12.9±1.2	<0.001
Hemoglobin A1c	5.8±0.6	5.8±0.6	5.8±0.6	0.94
HOMA-IR score	1.35±1.73	1.53±1.92	0.89±0.96	0.015
Adiponectin, µg/ml	8.4±4.5	6.9±2.7	12.2±5.8	<0.001
Echocardiography				
LV mass index, g/m ²	67.5±13.9	70.0±13.6	61.2±12.6	<0.001
LA volume index, ml/m ²	27.2±6.9	27.1±6.4	27.5±8.3	0.73
Ejection fraction, %	65±5	64±5	67±4	<0.001
E wave, cm/s	65.1±12.4	62.9±10.5	70.8±15.0	<0.001

A wave, cm/s	56.5±16.2	53.7±15.4	63.4±16.0	<0.001
E/A ratio	1.24±0.38	1.25±0.36	1.20±0.43	0.36
Deceleration time, ms	218±39	217±40	220±39	0.64
e' velocity, cm/s	6.7±1.7	6.7±1.6	6.7±1.9	0.90
E/e' ratio	10.2±2.8	9.9±2.9	11.0±2.7	0.0084
Fat areas determined by CT scan				
Visceral fat area, cm ²	102±49	111±47	80±46	<0.001
Subcutaneous fat area, cm ²	159±62	155±60	167±67	0.20

BMI, body mass index; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; LV, left ventricular; LA, left atrial; CT, computed tomography

図 5 内臓脂肪面積と血清アディポネクチンの線形回帰分析



VFA, visceral fat area

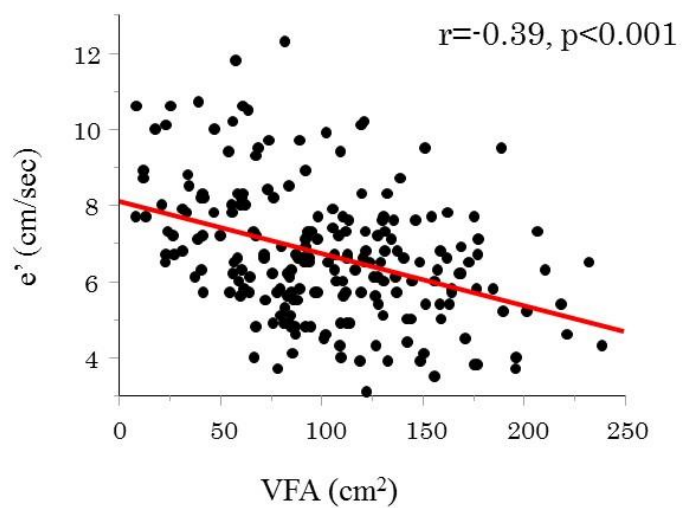
VFA の増加に伴い、adiponectin は有意に減少した。(r=-0.36, p<0.001)

表 2 左室拡張能指標の相関係数

	e'		E/e'		E/A		LA volume index		LV mass index	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Age, year	-0.43	<0.001	0.46	<0.001	-0.42	<0.001	0.18	0.0070	-0.063	0.36
Sex	<0.001	0.90	0.18	0.0084	-0.064	0.35	0.024	0.73	0.28	<0.001
BMI, kg/m ²	-0.31	<0.001	0.28	<0.001	-0.23	<0.001	0.050	0.46	0.20	0.0030
VFA, cm ²	-0.39	<0.001	0.29	<0.001	-0.38	<0.001	-0.027	0.69	0.026	0.70
Adiponectin, μg/ml	0.14	0.041	-0.017	0.80	0.049	0.47	0.062	0.37	-0.17	0.011
Creatinine, mg/dl	-0.13	0.060	-0.025	0.71	-0.029	0.66	-0.071	0.30	0.051	0.46
Hemoglobin, mg/dl	-0.15	0.029	-0.050	0.47	-0.14	0.047	-0.23	<0.001	0.034	0.62
History of HT	-0.27	<0.001	0.27	<0.001	-0.30	<0.001	0.094	0.17	0.092	0.18
History of DM	-0.15	0.026	0.20	0.0027	-0.11	0.094	0.038	0.59	0.045	0.51
History of DL	-0.19	0.0056	0.19	0.0052	-0.091	0.19	0.068	0.32	<0.001	0.99

BMI, body mass index; VFA, visceral fat area; HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; DL, dyslipidemia

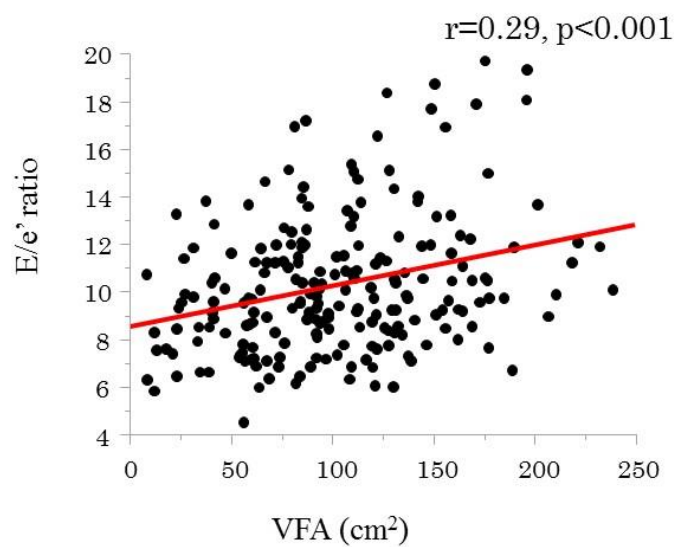
図 6 内臓脂肪面積と e' の線形回帰分析



VFA, visceral fat area; e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度

VFA の増加に伴い、e'は有意に低下した。(r=-0.39, p<0.001)

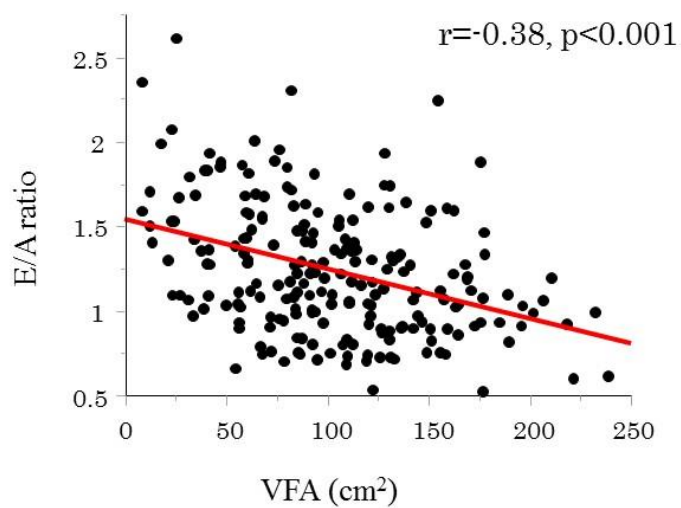
図 7 内臓脂肪面積と E/e' の線形回帰分析



VFA, visceral fat area; E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度; e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度

VFA の増加に伴い、E/e'は有意に上昇した。(r=0.29, p<0.001)

図 8 内臓脂肪面積と E/A の線形回帰分析



VFA, visceral fat area; E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度; A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度

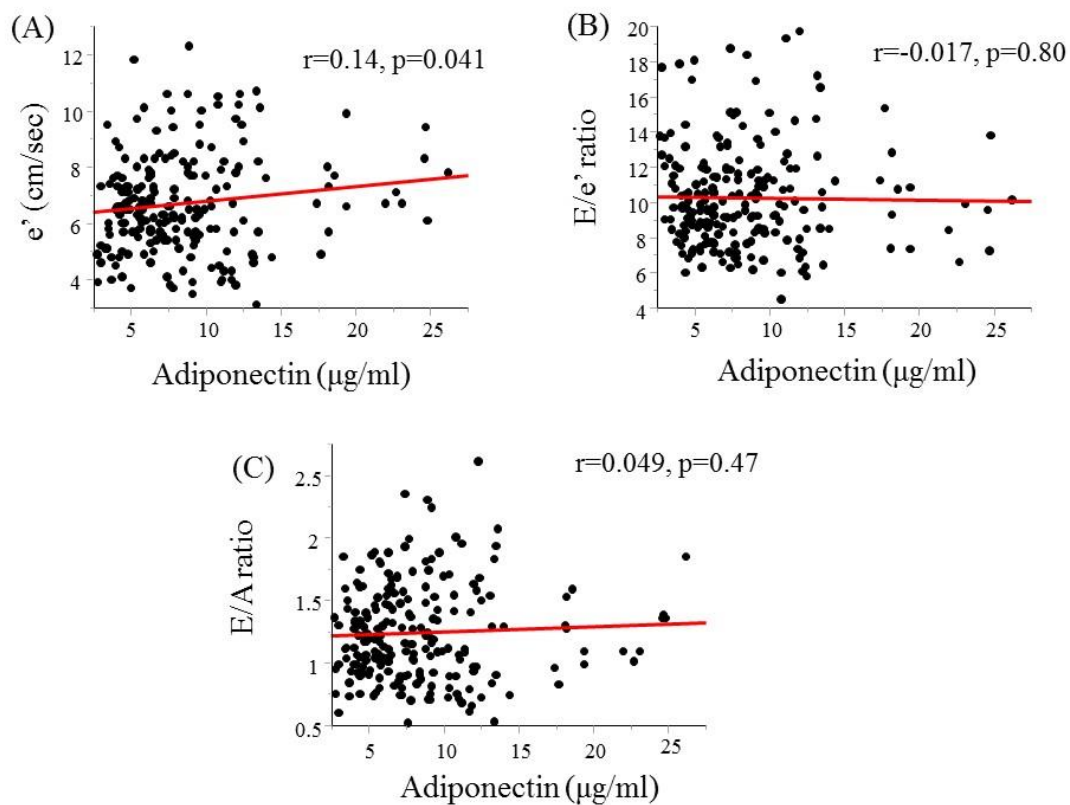
VFA の増加に伴い、E/A は有意に低下した。(r=-0.38, p<0.001)

表 3 左室拡張能指標の多重回帰分析

	e'		E/e'		E/A	
	β	P	β	P	β	P
Age, year	-0.44	<0.001	0.33	<0.001	-0.40	<0.001
Sex			0.19	0.0022		
VFA, cm ²	-0.19	0.0064	0.25	<0.001	-0.21	0.0021
Adiponectin, μg/ml	0.24	0.081				
Hemoglobin, mg/dl	-0.17	0.014			-0.17	0.010
History of HT	-0.097	0.13	0.12	0.067	-0.15	0.012
History of DM	-0.020	0.74	0.10	0.097		
History of DL	-0.0080	0.90	<0.001	0.99		

VFA, visceral fat area; HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; DL, dyslipidemia

図9 血清アディポネクチンと各拡張能指標との線形回帰分析



e' , 僧帽弁輪拡張早期運動速度; E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度; A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度

adiponectin は e' と弱い相関 ($r=0.14, p=0.041$) を認めるのみで(A)、adiponectin と E/e' 、 E/A は有意な相関関係を認めなかった(B)(C)。

(研究 2 : 内臓脂肪が右室機能に与える影響についての検討)

方法

2018 年 6 月から 2018 年 8 月までに東京大学医学部附属病院検診部を受診した健常者 112 名を対象とした。研究 1 と同様に、弁膜症や虚血性心疾患、不整脈などの既往がある者 (0 名) を除外して、臨床データ、経胸壁心エコーデータを後ろ向きに調査した。経胸壁心エコーにて、左室収縮能が低下している例 (左室駆出率が 50%未満) (0 名)、右室が描出不良の例 (10 名) は除外した。その結果、被験者は 102 名となり、臨床データ、経胸壁心エコーデータを比較した。この観察研究は東京大学の施設内倫理委員会によって承認されている (#1494)。

右室収縮能評価方法のゴールドスタンダードは、心臓 MRI 検査の三次元構築画像から求められる右室駆出率である[39]。一方で、非侵襲的で迅速かつ簡単に繰り返し施行できる経胸壁心エコーでの右室評価方法も、米国心エコー図学会のガイドラインで提唱され臨床上普及してきている[40]。図 10 で示すように、パルスドプラ法で三尖弁輪の収縮期移動距離を計測して求める TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion)、心尖部四腔像にて右室フォーカス像を描出し右室拡張末期面積と収縮末期面積を計測して面積変化率を求める RVFAC (right ventricular fractional area change)、組織ドプラを用いて三尖弁輪部収縮期最大運動

速度を測定する三尖弁収縮期弁輪部移動距離速度 (RV-s') などが従来指標である。近年、スペックルトラッキング法という新たな評価法が注目されており [41][42]、左室評価に加えて右室評価にも応用されている (RVLS : right ventricular longitudinal strain)。これは、Bモードエコー画像上の小斑点 (speckle) を追跡することで、局所心筋自体の伸び縮みを評価することができ、先述した RVFAC や TAPSE とは異なり、超音波ビームの入射角や周囲臓器の動きの影響を受けにくい評価方法である。実際の計測方法を図 11 に示す。健常者において長軸方向のストレインは負の値をとり、その絶対値が大きいほど良好な収縮を示す。右室は複雑な形態であるものの、収縮に最も寄与しているのが自由壁であり、右室心内膜面の輪状筋よりも深部の縦走筋の成分が多いことから、右室自由壁のストレイン解析により右室収縮能を評価する妥当性が示されている。近年の研究では、右室機能評価のエコー指標として、RVFAC や TAPSE と比較して RVLS が心臓 MRI の指標と最も相関が強く、有用なパラメーターであるとの報告が相次いでいる [43][44]。RVLS は、心不全患者や虚血性心疾患患者において予後予測因子としても有用とされている [45][46][47]。

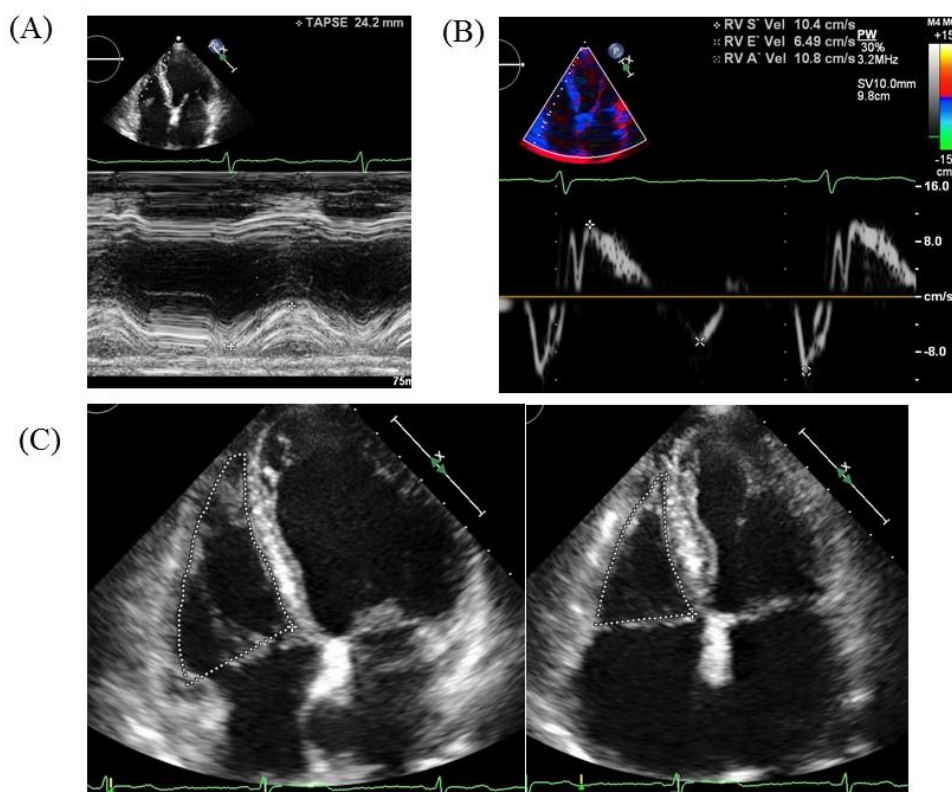
臨床データは、検査時年齢、身長、体重、腹囲、BMI、血圧、心拍数といった身体所見データ、高血圧症の有無や糖尿病の有無、脂質異常症の有無などの背景データ、空腹時血糖、hemoglobin A1c (HbA1c)、low-density lipoprotein cholesterol

(LDL-cho)、 high-density lipoprotein cholesterol (HDL-cho)、 triglyceride(TG)、 hemoglobin(Hb)、 Creatinine(Cre)、 Uric acid(UA)、 adiponectin といった血液データを比較した。経胸壁心エコーデータとして、左室拡張末期径、収縮末期径、左室重量係数、左室駆出率などの左室収縮能に関する指標と、右室拡張末期面積、右室収縮末期面積、右室面積変化率 (RVFAC)、三尖弁輪部収縮期移動距離 (TAPSE)、三尖弁収縮期弁輪部移動速度 (RV-s') を計測した。経胸壁心エコーの装置は、Toshiba Aplio (Toshiba Medical System Corp, Tochigi, Japan) を用いた。また専用解析ソフトウェア (Tom Tec 2D strain analysis echo (version 1.4)) を用いて右室自由壁ストレイン (RVLS) を計測した。右室面積変化率は{(右室拡張末期面積-右室収縮末期面積)÷右室拡張末期面積}×100 (%)で求めた。体脂肪量は単純 CT の臍部断面において、CT 値 150 ~-50 Hounsfield units で脂肪抽出をして自動計測を行い、VFA (visceral fat area) を求めた。2 群間の比較は、連続変数については t 検定、カテゴリカル変数については χ^2 検定で行った。連続変数は平均値±標準偏差で示し、カテゴリカル変数についてはグループ内の割合で示した。内臓脂肪が右室機能に与える影響については、まず右室機能指標との関係を Pearson の相関係数の検定で確認した。

その後、右室機能指標を規定している因子を評価するために、多重回帰分析を行った。解析はすべて JMP version Pro 14 を使用して行い、 $p<0.05$ を統計学的に有

意とした。

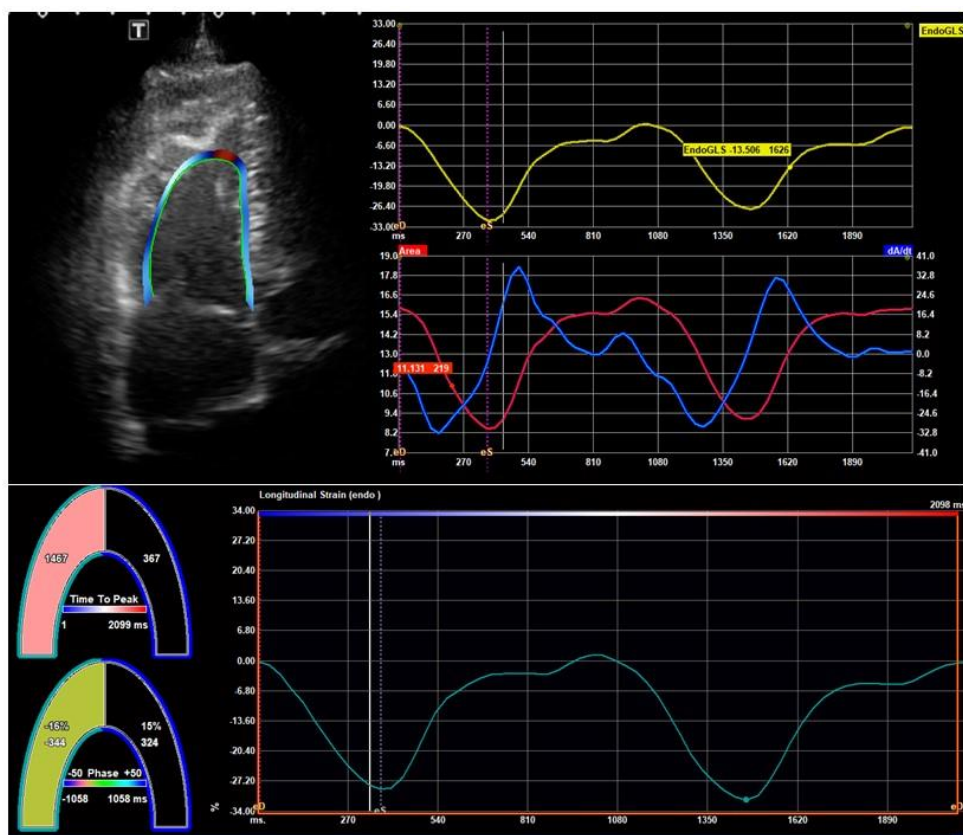
図 10 経胸壁心エコーにおける右室機能評価指標



- (A) 三尖弁輪部収縮期移動距離 (TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion)
 心尖四腔像において右室自由壁側の三尖弁輪部に M モードのカーソルを置き、長軸方向の弁輪部収縮期移動距離を計測したものである。TAPSE は計測が簡便であり検者間誤差も少なく再現性に優れているが、角度依存性や容量依存性に注意する必要がある。
- (B) 組織ドプラを用いた三尖弁収縮期弁輪部移動速度 (RV-s')
 心尖四腔像にて組織ドプラを用いて三尖弁輪収縮期最大運動速度を得ることができる。組織ドプラによる計測のため角度依存性があることに注意が必要である。
- (C) 右室面積変化率 (RVFAC: right ventricular fractional area change)
 心尖四腔像にて右室フォーカス像で右室が最大になる断面を描出し、右室拡張末期面積および収縮末期面積を計測、以下の計算式で求める。

$$\{(\text{右室拡張末期面積} - \text{右室収縮末期面積}) / \text{右室拡張末期面積}\} \times 100 (\%)$$
 右室フォーカス像を適切に描出できない場合、誤差が大きくなる。

図 11 RVLS の計測図



専用解析ソフト（Tom Tec 2D strain analysis echo (version 1.4)）を用いて、上段左図のような心尖四腔像の右室フォーカス画像を用いて、右室内膜面をプロットする。すると上段右図のような容量曲線を描くことが出来、下図のようなストレイン値が自動計測される。心室中隔は左室収縮の影響を受けるため、右室自由壁のみで解析することが一般的である。

結果

表 4 に臨床データおよび経胸壁心エコーデータを示す。今回の被験者 102 名のうち、男性は 70 名 (69%) で平均年齢は 56 歳であった。表 5 は右室機能指標と右室機能に影響を与えていると考えられる因子についての Pearson の相関係数の検定結果である。相関係数の検定では、RVLS は、年齢、BMI、内臓脂肪面積、糖尿病の有無、が有意な相関を示していた。TAPSE では、内臓脂肪面積、アディポネクチンが有意な相関を示していた。RVFAC では、性別、内臓脂肪面積が有意な相関を示した。RV-s'では、内臓脂肪面積、糖尿病の有無が有意な相関を示した。図 12~15 は内臓脂肪面積と各右室機能指標との線形回帰分析の結果を図示し、Pearson の相関係数の検定結果を示したものである。内臓脂肪蓄積面積と、RVLS は正相関 ($r=0.36$, $p<0.001$) し、TAPSE、RVFAC、RV-s'は逆相関 (TAPSE ; $r=-0.24$, $p=0.015$ 、RVFAC ; $r=-0.19$, $p=0.050$ 、RV-s' ; $r=-0.22$, $p=0.024$) の関係であった。多重線形回帰解析のモデルには Pearson の相関係数の検定で $p<0.05$ となった変数を投入して解析を行った。また、腹囲、BMI、内臓脂肪面積は多重共線性を示すため、内臓脂肪面積のみを投入した。

表 6 に示す通り、最も右室機能を鋭敏に反映するとされている RVLS では、内臓脂肪面積、糖尿病の有無が独立規定因子であった。高血圧、糖尿病、脂質異

常症等の心血管リスクとは独立して、内臓脂肪は右室機能に影響を与えていることが示された。アディポネクチンは TAPSE のみと弱い相関を示し、右室機能に直接影響しているとは言い難い結果であった。図 16 は、BMI が同一で内臓脂肪面積の異なる 2 例の RVLS を示したものである。内臓脂肪面積が多いほど、RVLS の絶対値は低値となっている、つまり右室収縮が低下していることがわかる。また、右室機能指標は右室サイズによる影響を受けやすいと報告されているが[40]、今回の集団では図 17 に示すように、右室拡張末期面積と各右室機能指標に相関関係は認めなかった。右室サイズが正常な健常人を対象にしているためと考えられる。

表 4 臨床データ、経胸壁エコーデータ

	Total (n=102)
Age, years	56±9
Male sex, n (%)	70 (69)
Cardiovascular risk factors	
Hypertension, n (%)	30 (29)
Diabetes mellitus, n (%)	8 (8)
Dyslipidemia, n (%)	38 (37)
Systolic blood pressure, mmHg	119±14
Diastolic blood pressure, mmHg	76±10
Heart rate, bpm	61±7
BMI, kg/m ²	23.6±3.1
Waist circumference, cm	86±9
Analytical data	
Total cholesterol, mg/dl	204±35
HDL-C, mg/dl	65±17
LDL-C, mg/dl	120±32
Triglycerides, mg/dl	113±84
Creatinine, mg/dl	0.79±0.16
Uric acid, mg/ml	6.0±1.4
Hemoglobin, mg/dl	14.1±1.3
Glucose, mg/dl	95±13
Hemoglobin A1c	5.7±0.5
Adiponectin, µg/ml	9.0±5.3
Echocardiography	
LV mass index, g/m ²	65±15
Ejection fraction, %	65±4
TAPSE, mm	24±4
RVEDA, mm ²	16±4
RVESA, mm ²	10±3
RVFAC, %	40±5
RV-s' velocity, mm/sec	11.6±1.8
RVLS, %	-24.8±-3.6
Fat areas determined by CT scan	

Visceral fat area, cm ²	127±62
Subcutaneous fat area, cm ²	156±62

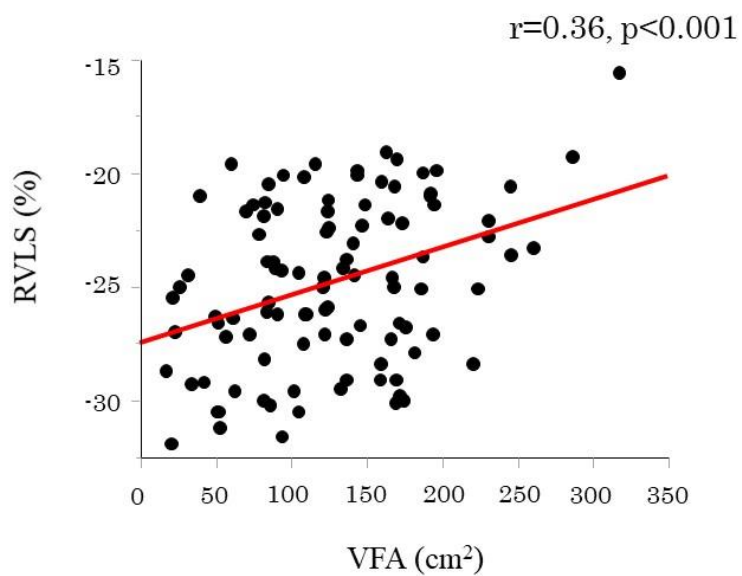
BMI, body mass index; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; LV, left ventricular; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; RVEDA, right ventricular diastolic area; RVESA, right ventricular systolic area; RVFAC, right ventricular fractional area change; RV-s' 三尖弁收縮期弁輪部移動距離速度; RVLS, right ventricular longitudinal strain; CT, computed tomography

表 5 右室機能指標の相関係数

	RVLS		TAPSE		RVFAC		RV-s'	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Age, year	0.28	0.0044	-0.11	0.26	-0.011	0.96	-0.18	0.065
Sex	0.18	0.069	0.10	0.31	0.27	0.0055	0.042	0.68
BMI, kg/m ²	0.24	0.017	-0.043	0.67	-0.18	0.070	-0.035	0.73
VFA, cm ²	0.36	<0.001	-0.24	0.015	-0.19	0.050	-0.22	0.024
Adiponectin, µg/ml	-0.17	0.092	0.37	<0.001	0.081	0.42	0.16	0.11
History of HT	0.030	0.76	-0.18	0.072	-0.099	0.32	-0.25	0.011
History of DM	0.35	<0.001	-0.024	0.81	-0.19	0.061	-0.19	0.050
History of DL	0.045	0.65	-0.11	0.29	-0.016	0.87	-0.11	0.27
LVMI, g/m ²	0.12	0.23	-0.082	0.41	0.022	0.83	-0.071	0.48
EF, %	-0.16	0.12	0.15	0.13	-0.17	0.092	0.10	0.30

BMI, body mass index; VFA, visceral fat area; HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; DL, dyslipidemia; LVMI, left ventricular mass index; EF, ejection fraction; RVLS, right ventricular longitudinal strain; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; RVFAC, right ventricular fractional area change; RV-s' 三尖弁収縮期弁輪部移動距離速度

図 12 内臓脂肪面積と RVLS の線形回帰分析

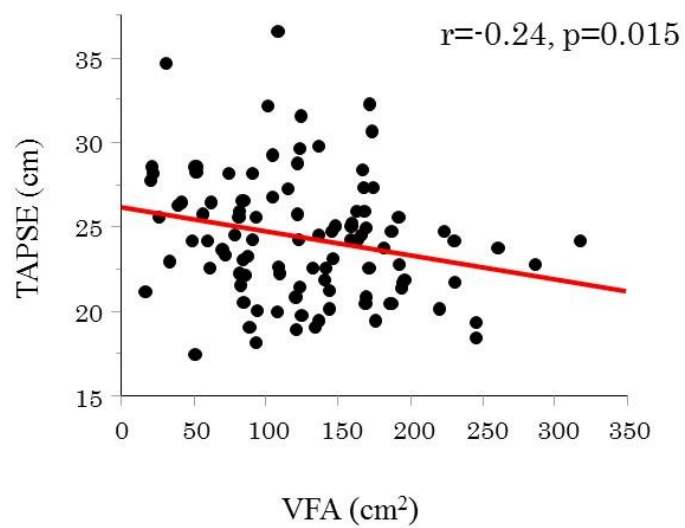


VFA, visceral fat area; RVLS, right ventricular longitudinal strain

VFA の増加に伴い、RVLS は有意に上昇した。(r=0.36, p<0.001)

RVLS は通常負の値をとるので、絶対値が小さくなっているということは右室機能低下を示している。

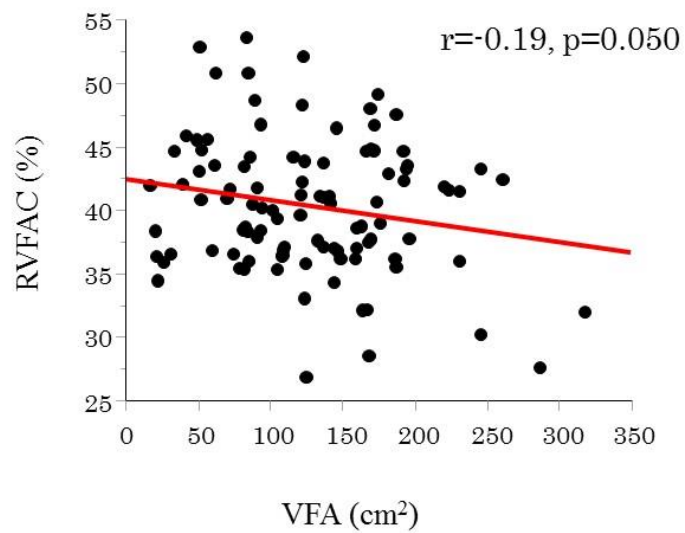
図 13 内臓脂肪面積と TAPSE の線形回帰分析



VFA, visceral fat area; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

VFA の増加に伴い、TAPSE は有意に低下した。(r=-0.24, p=0.015)

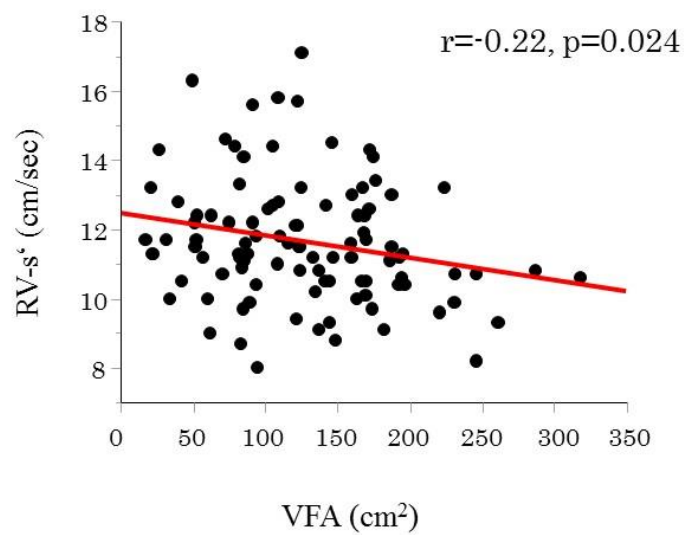
図 14 内臓脂肪面積と RVFAC の線形回帰分析



VFA, visceral fat area; RVFAC, right ventricular fractional area change

VFA の増加に伴い、RVFAC は有意に低下した。(r=-0.19, p=0.050)

図 15 内臓脂肪面積と RV-s' の線形回帰分析



VFA, visceral fat area; RV-s', 三尖弁収縮期弁輪部移動距離速度

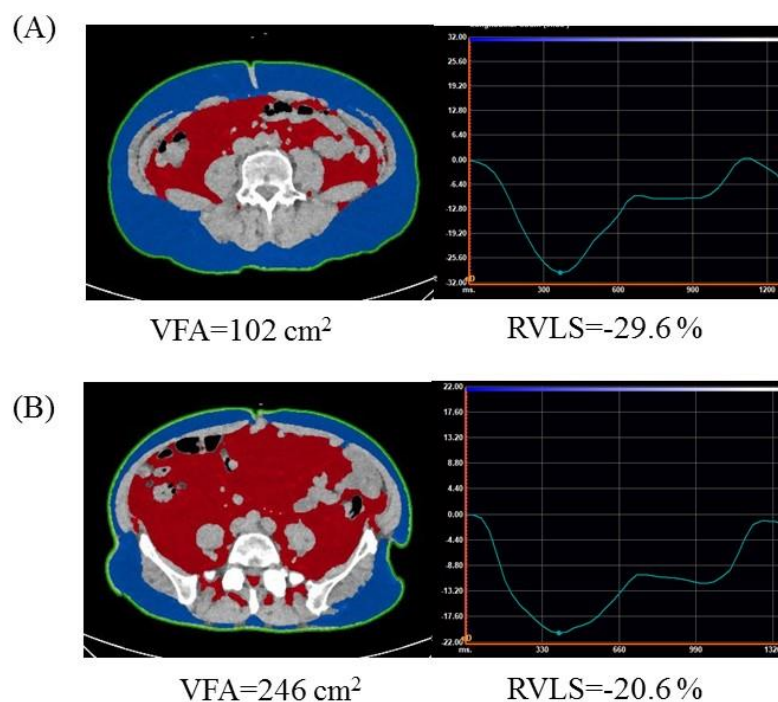
VFA の増加に伴い、RV-s'は有意に低下した。(r=-0.22, p=0.024)

表 6 右室機能指標の多重回帰分析

	RVLS		TAPSE		RVFAC		RV-s'	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Age, year	0.069	0.45						
Sex					-0.25	0.047		
VFA, cm ²	0.27	0.0062	-0.070	0.52	-0.040	0.74	-0.11	0.31
Adiponectin, $\mu\text{g/ml}$			0.33	0.0029				
History of HT							-0.17	0.12
History of DM	0.25	0.011					-0.11	0.30

VFA, visceral fat area; HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; DL, dyslipidemia; RVLS, right ventricular longitudinal strain; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; RVFAC, right ventricular fractional area change; RV-s' 三尖弁収縮期弁輪部移動距離速度

図 16 BMI が等しい患者における RVLS と内臓脂肪面積の比較



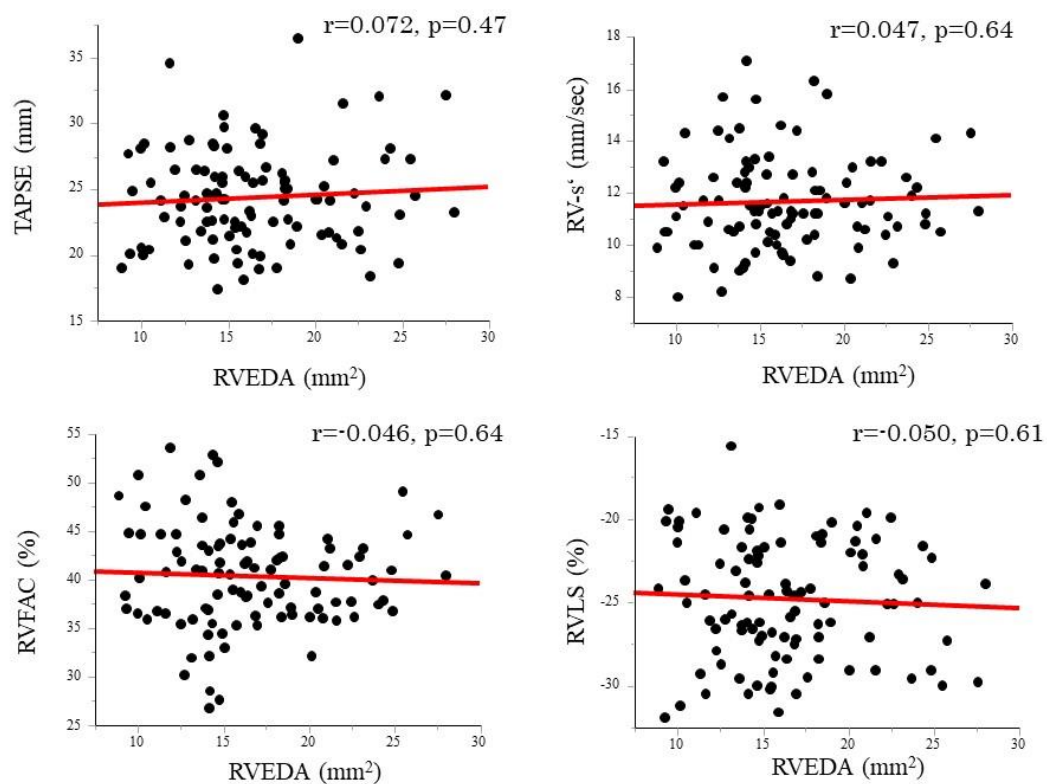
BMI, body mass index; VFA, visceral fat area; RVLS, right ventricular longitudinal strain
赤, 内臓脂肪; 青, 皮下脂肪

(A) BMI=23.5 kg/m², VFA=102 cm², RVLS=-29.6 %

(B) BMI=23.5 kg/m², VFA=246 cm², RVLS=-20.6 %

同じ BMI の患者であるが、内臓脂肪過多の方が RVLS の絶対値が小さく、右室機能が低下している。

図 17 右室拡張末期面積と右室機能指標との関連



いずれの右室収縮指標も、右室拡張末期面積とは有意な相関関係を認めなかった。

考察

HFpEF と肥満

左室収縮が低下した心不全は、交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が賦活化されることにより心筋のリモデリングが進行すると考えられるため、これらの阻害薬が薬物治療の柱となるが[1]、HFpEF においてはそれらの有効性が明らかではなく、死亡率や罹患率を低下させる治療で確立されたものはない[6]。そのため、早い段階で拡張障害の進行を予防することが重要である。HFpEF の臨床像として、高齢女性に多く、肥満や貧血、高血圧の合併が多いことが知られている[48]。このうち肥満は様々な疾病の発症促進因子であるが、肥満の程度よりも脂肪の局在の方が重要であることがかつてより知られている[49]。内臓脂肪は皮下脂肪と比べ脂肪細胞の機能が多彩であり、内臓脂肪型肥満を認める場合は「肥満症」と区別し積極的に減量すべきとされている[50]。研究1の結果では、これまでの先行研究で示されてきた加齢や生活習慣病などの心血管リスクと同様に内臓脂肪蓄積は拡張能低下と関連しており、さらに健康人において内臓脂肪蓄積は年齢と並ぶ重要な左室拡張能指標の独立規定因子であることが示された。

アディポサイトカインと心血管疾患

肥満の進行に伴い、マクロファージなどの炎症細胞が脂肪細胞に集積して慢性炎症が惹起されるが、その機序として内臓脂肪蓄積に伴い脂肪細胞数が増殖・肥大化し、各種アディポサイトカインの産生・分泌に異常をきたすことが関与している可能性が高い[51]。インスリン感受性を改善し、血圧を下げ血管内皮機能を修復させるアディポネクチンは、脂肪細胞の肥大化によって分泌が低下し、耐糖能異常や血圧上昇、動脈硬化などを誘発する[17]。低アディポネクチン血症群で心血管イベントが多いことが報告されている[52]。またアディポネクチン欠損マウスでは腎臓の組織学的変化、アルブミン尿が見られ、アディポネクチン投与によってこれらの改善が認められたという報告もある[53]。しかしながら研究1では、低アディポネクチン血症と左室拡張能の関連は認めなかった。内臓脂肪はアディポネクチンのみならず、他のアディポサイトカインも分泌しており、それらとのバランスや相互作用も寄与している可能性がある。なかでも摂食・耐糖能異常を調節するレプチンは肥満の進行に伴い分泌が増加し、近年の研究ではアルドステロン分泌の調節因子として間接的に心血管機能障害を促進するとの報告もある[54]。レプチンとアディポネクチン、左室拡張能の関連を調べた報告によると、高レプチン血症が左室拡張能低下と有意に相関関係を認めた[21]。今回の研究ではレプチンの測定はしておらず、次なる検討課題である。また、内臓脂

肪と左室拡張能低下の関係において、アペリンが関与している可能性も考えられる。アペリンはアディポサイトカインの一種であり、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に作用することで心血管系の調節因子としての働きが報告されている[55]。アペリン欠損マウスでは著明な左室肥大や心機能低下をきたし、アペリンの補充によりそれらが改善するという動物実験や[56]、臨床研究においても心不全患者で血中アペリン濃度が低下しているという報告がある[57][58]。さらに、肥満患者では非肥満群に比べて血中アペリン濃度が高いという報告があり、BMIが高い方が予後良好という「obesity paradox」の機序に関連している可能性がある[59]。高血圧や左室肥大により左室拡張障害は進行する。今後は左室拡張能とアペリンの関係に着目した臨床研究についても、検討すべきかもしれない。

スペックルトラッキング法による心機能評価

近年心エコーの分野においてはスペックルトラッキング法によるストレイン計測が新たな評価法として注目を集めている。ストレインとは、心筋の初期長に対する伸縮を評価したもので、収縮期最大ストレインは LVEF よりも鋭敏に左室収縮能低下を反映することが報告されている[60]。左室心筋は内斜走筋、輪状筋、外斜走筋の三層構造から成り三次元的な収縮をするため、立体的な左室全体

の長軸方向の収縮をみる LVGLS (left ventricular global longitudinal strain) は従来の EF よりも鋭敏な左室収縮能指標であり[61]、心不全や心アミロイドーシスなど様々な疾患で有用な予後規定因子であることが示されている[62] [63]。また、左室収縮の保持された HFpEF においても長軸方向の左室収縮が低下するため LVGLS は低下し[64]、さらに LVGLS は HFpEF の強力な予後規定因子であることが報告されている[65]。メタボリックシンドローム群では LVGLS が低下することが報告されているが[66]、内臓脂肪量との関連は深く検討されていないため、検討すべき課題である。

心室間相互作用

左室は高圧系ポンプであり、後負荷が上昇した場合に収縮力を上げて駆出を維持することができる。一方で右室は低圧系ポンプであるため後負荷の上昇に対して弱く、駆出が著しく低下する[22]。右室不全により右室が拡大すると、心嚢という限られた空間の中で右室が心室中隔を圧排し、左室拡張末期容積の低下や左室心拍出量の低下を引き起こす[67]。つまり右室と左室は異なる特性をもちながら相互の機能に密接に関わりあっており、これを心室間相互作用と呼ぶ。本研究では、心疾患のない健常人を対象としており、左室や右室のサイズが拡大している症例はいないためこの作用の影響は少ないと考えられる。

右室機能の重要性

近年 MRI や心エコーなどの画像進歩技術の向上により右室機能が正確に評価できるようになり普及してきたことで、右室機能低下が主体となる肺高血圧症や先天性心疾患のみならず[24][25]、従来左室機能が重要と考えられていた虚血性心疾患[47]の予後予測にも右室機能が有用であること、また心不全においては左室収縮能と独立して右室収縮能の低下が重要な予後規定因子であることが示されている[68]。最近では、左室収縮能の保たれた HFpEF においても右室収縮能が年齢や性別、他の心血管リスクと独立して、死亡率や再入院率と関連したとの報告があり[26][27][28]、右室機能評価が重要視されている。研究2では、健常人においても内臓脂肪蓄積が右室機能低下と関連するのかを検討したところ、内臓脂肪の蓄積に伴い右室機能指標はいずれも低下し、さらに BMI や高血圧、糖尿病、脂質異常症等の心血管リスクとは独立して、内臓脂肪は右室機能に影響を与えていることが示された。アディポネクチンは右室機能指標と有意な相関関係は認めなかった。今回の結果より、内臓脂肪蓄積の影響はこれまで報告されていた左室だけでなく、右室にも影響を及ぼす可能性が示唆された。

脂肪測定方法に関して

本研究では心疾患のない健常人において、内臓脂肪蓄積が左室拡張能、右室機能のいずれとも相関があることが示された。本研究では内臓脂肪の基本的な評価法である腹部 CT での膈レベルの面積を計測したが、CT 検査に伴う放射線被曝の正当性という観点から内臓脂肪の CT 計測の適応は限定的である。近年、心臓周囲に位置する心臓周囲脂肪のなかでも特に心外膜脂肪の過剰蓄積は、直接冠動脈や心筋に炎症性物質を生じ、心筋梗塞や心房細動などの心疾患に影響を与えていると指摘されている[69]。心臓周囲脂肪の測定のゴールドスタンダードは心電図同期の心臓 CT であるが、近年心エコーでの前室間溝で収縮期に測定した心臓周囲脂肪厚が、CT で計測した心臓周囲脂肪容積を反映するとの報告がある[70]。非侵襲的で簡便なエコー検査で代用できることで、予防医学の観点からの有用性が期待される。ただし、心臓周囲脂肪の沈着する位置は個人差が大きく一様でないため定量的な測定法は今後の検討課題である。

研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に研究 1、2 とも平均年齢が 56 歳とやや若く女性の比率が少ない集団での検討であり、必ずしも一般集団を反映できていない可能性がある。第二に、単一施設の研究であり、心エコー測定において施設固有のバイアスを除外することはできない。第三に、サンプルサイズが小

さい。第四に、横断研究であることから、内臓脂肪蓄積と左室拡張能、右室機能の関連は証明されたものの、その因果関係は不明である。第五に、アディポサイトカインのなかでアディポネクチンのみの測定になっており、他のアディポサイトカインに関して検討できていない。第六に、心エコーでの左室拡張能指標として側壁側 e'、三尖弁逆流血流速度を東京大学医学部附属病院検診部では測定していないため、左室拡張能のグレード分類は判定不能であり、単純に左室拡張能指標についての検討とした。第七に、心エコー施行時の体位は全例左側臥位のみであるため、体位による血圧変動、内臓脂肪の移動や物理的な圧排、それに伴う左室拡張能や右室機能の変化に関しては検討できていない。第八に、右室機能評価のゴールドスタンダードである心臓 MRI は施行していないため、経胸壁心エコーでの代替指標を用いた。

今後の展望

本研究において、内臓脂肪蓄積と左室拡張能低下、右室機能低下の関連が示唆された。肥満に起因する健康障害数は内臓脂肪の減少に伴い減少し、増加につれて増加することが報告されている[71]。今後、内臓脂肪量の経時的な変化と左室拡張能、右室機能指標の関係を前向きに追跡することで、心疾患の予防や新たな治療法発見につながる可能性がある。

結論

肥満が心機能に与える影響について2つの疫学研究を行った。

研究1では、健常人を対象に、内臓脂肪が左室拡張能に与える影響と血清アディポネクチンの関連について検討した。内臓脂肪は左室拡張能指標の独立規定因子であったが、アディポネクチンにその関係は認めず、内臓脂肪蓄積に伴う低アディポネクチン血症が拡張能低下の主因であるとは言えない結果となった。

研究2では、健常人を対象に、内臓脂肪が右室機能に与える影響についての検討を行った。内臓脂肪は従来の心血管リスクと独立して、右室機能に影響を与えていることが示された。アディポネクチンは右室機能と明らかな相関は認めなかった。これより、内臓脂肪に着目することで左室拡張能や右室機能に対して新たなアプローチができ、将来的な心不全の予防や治療につながる可能性があると考えられる。

謝辞

本研究の遂行にあたり、多岐にわたりご指導頂きました、検査部講師 大門雅夫先生、循環器内科学教授 小室一成先生をはじめとする、東京大学大学院医学系研究科循環器内科学および関係の先生方に心より感謝申し上げます。

引用文献

- [1] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 62(16):e147–e239 (2013).
- [2] Shah SJ, Gheorghiade M. Heart failure with preserved ejection fraction: treat now by treating comorbidities. *Journal of the American Medical Association*. 300(4):431-433 (2008).
- [3] Daimon M, Watanabe H, Abe Y, Hirata K, Hozumi T, Ishii K, Ito H, Iwakura K, Izumi C, Matsuzaki M, Minagoe S, Abe H, Murata K, Nakatani S, Negishi K, Yoshida K, Tanabe K, Tanaka N, Tokai K, Yoshikawa J, JAMP Study Investigators. Normal values of echocardiographic parameters in relation to age in a healthy Japanese population: the JAMP study. *Circulation Journal*. 72(11):1859–1866 (2008).
- [4] Daimon M, Watanabe H, Abe Y, Hirata K, Hozumi T, Ishii K, Ito H, Iwakura K, Izumi C, Matsuzaki M, Minagoe S, Abe H, Murata K, Nakatani S, Negishi K, Yoshida

K, Tanabe K, Tanaka N, Tokai K, Yoshikawa J, Japanese Normal Values for Echocardiographic Measurements Project (JAMP) Study Investigators. Gender differences in age-related changes in left and right ventricular geometries and functions. Echocardiography of a healthy subject group. *Circulation Journal*. 75(12):2840–2846 (2011).

[5] Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 62(4):263–271 (2013).

[6] Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*. 355(3):251–259 (2006).

[7] Lee SL, Daimon M, Di Tullio MR, Homma S, Nakao T, Kawata T, Kimura K, Shinozaki T, Hirokawa M, Kato TS, Mizuno Y, Watanabe M, Yatomi Y, Yamazaki T, Komuro I. Relationship of Left Ventricular Diastolic Function to Obesity and Overweight in a Japanese Population With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation Journal*. 80(9):1951–1956 (2016).

[8] Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson OW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB,

Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 347(5):305–13 (2002).

[9] Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 57(12):1368–1374 (2011).

[10] Influence of epicardial and visceral fat on left ventricular diastolic and systolic functions in patients after myocardial infarction. Fontes-Carvalho R, Fontes-Oliveira M, Sampaio F, Mancio J, Bettencourt N, Teixeira M, Rocha Goncalves F, Gama V, Leite-Moreira A. *American Journal of Cardiology*. 114(11):1663-1669 (2014).

[11] Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, O'Donnell CJ, Fox CS, Hoffmann U. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *European Heart Journal*. 30(7) 850-856 (2009).

[12] Park J, Kim NH, Kim SH, Kim JS, Kim YH, Lim HE, Kim EJ, Na JO, Cho GY, Baik I, Kim DM, Choi DS, Lee SK, Shin C. Visceral adiposity and skeletal muscle mass are independently and synergistically associated with left ventricular structure and function: The Korean Genome and Epidemiology Study. *International Journal of Cardiology*.

176(3):951–955 (2014).

[13] Ichikawa R, Daimon M, Miyazaki T, Kawata T, Miyazaki S, Maruyama M, Chiang SJ, Suzuki H, Ito C, Sato F, Watada H, Daida H. Influencing factors on cardiac structure and function beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 12:38 (2013).

[14] Wu CK, Lee JK, Wu YF, Tsai CT, Chiang FT, Hwang JJ, Lin JL, Hung KY, Huang JW, Lin JW. Left ventricular diastolic dysfunction in peritoneal dialysis: a forgotten risk factor. *Medicine (Baltimore)*. 94(20):e819 (2015).

[15] Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Hovav P, Larson MG, Keaney JF Jr, Meigs JB, Lipinska I, Kathiresan S, Murabito JM, O'Donnell CJ, Benjamin EJ, Fox CS. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 116(11):1234–1241 (2007).

[16] Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Cardioprotection by adiponectin. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 16(5):141–146 (2006).

[17] Francisco C, Neves JS, Falcão-Pires I, Leite-Moreira A. Can Adiponectin Help us to Target Diastolic Dysfunction? *Cardiovascular. Drugs and Therapy*. 30(6):635-644 (2016).

[18] Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M,

Matsuzawa Y, Funahashi T. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circulation Journal*. 68(11):975–981 (2004).

[19] Unno K, Shibata R, Izawa H, Hirashiki A, Murase Y, Yamada T, Kobayashi M, Noda A, Nagata K, Ouchi N, Murohara T. Adiponectin acts as a positive indicator of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 96(5):357–361 (2010).

[20] Negi SI, Jeong EM, Shukrullah I, Raicu M, Dudley Jr SC. Association of low plasma adiponectin with early diastolic dysfunction. *Congestive Heart Failure*. 18(4):187–191 (2012).

[21] Fontes-Carvalho R, Pimenta J, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A. Association between plasma leptin and adiponectin levels and diastolic function in the general population. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 19(10):1283-1291 (2015).

[22] Voelkel, NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, Dupuis J, Long CS, Rubin LJ, Smart FW, Suzuki YJ, Gladwin M, Denholm EM, Gail DB; National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. Right ventricular fuction and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 114(17):1883-1891 (2006).

- [23] Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, Iskandrian AE, Bittner V, Perry GJ, White M, Aban IB, Mujib M, Dell'Italia LJ, Ahmed A. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation*.121(2):252-258.(2010)
- [24] Therrien J, Provost Y, Merchant N, Williams W, Colman J, Webb G. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *American Journal of Cardiology*. 95(6):779-782 (2005).
- [25] van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, Boonstra A, Marques KM, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 58(24):2511-2519 (2011).
- [26] Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Lam CS, Geelhoed B, Willems TP, van Melle JP. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 18(12):1472-1487 (2016).
- [27] Guazzi M, Dixon D, Labaate V, Beussink-Nelson L, Bandera F, Cuttica MJ, Shah SJ. RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging*. 10(10):1211-1221 (2017).

- [28] Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, Roger VL, Redfield MM. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation*. 130(25):2310-2320 (2014).
- [29] Chahal H, McClelland RL, Tandri H, Jain A, Turkbey EB, Hundley WG, Barr RG, Kizer J, Lima JAC, Bluemke DA, Kawut SM. Obesity and right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle Study. *Chest*. 141(2):388-395 (2012).
- [30] Rider OJ, Petersen SE, Francis JM, Ali MK, Hudsmith LE, Robinson MR, Clarke K, Neubauer S. Ventricular hypertrophy and cavity dilatation in relation to body mass index in woman with uncomplicated obesity. *Heart*. 97(3):203-208 (2011).
- [31] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 29(4):277-314 (2016).
- [32] Yamada H, Klein AL. Diastology 2010:clinical approach to diastolic heart failure. *Journal of Echocardiography*. 8(3):65-79 (2010).
- [33] Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue

imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *Journal of the American College of Cardiology*. 30(6):1527-1533 (1997).

[34] Daniel A. Morris, Maximilian Krisper, Satoshi Nakatani, Clemens Kohncke, Yutaka Otsuji, Evgeny Belyavskiy, Aravind K. Radha Krishnan, Martin Kropf, Engin Osmanoglou, Leif-Hendrik Boldt, Florian Blaschke, Frank Edelmann, Wilhelm Haverkamp, Carsten Tschope, Elisabeth Pieske-Kraigher, Burkert Pieske, Masaaki Takeuchi. Normal range and usefulness of right ventricular systolic strain to detect subtle right ventricular systolic abnormalities in patients with heart failure: a multicenter study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 18:212-223 (2017).

[35] Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, Wagner JA, Wu M, Knopps A, Xiang AH, Utzschneider KM, Kahn SE, Olefsky JM, Buchanan TA, Scherer PE. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *Journal of Biochemical*. 279(13):12152-12162 (2004).

[36] Japanese Committee for Diagnostic Criteria for Metabolic Syndrome. Committee on Evaluation of Diagnostic Standards for Metabolic Syndrome: Definition and the diagnostic standards for metabolic syndrome. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 94(4):794–

809 (2005)

[37] Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *American Journal of Cardiology*. 57(6):450–458 (1986).

[38] Kobayashi J, Tadokoro N, Watanabe M, Shinomiya M. A novel method of measuring intra-abdominal fat volume using helical computed tomography. *International journal of obesity and related metabolic disorders*. 26(3):398–402 (2002).

[39] Tandri H, Daya SK, Nasir K, Bomma C, Lima JA, Calkins H, Bluemke DA. Normal reference values for the adult right ventricle by magnetic resonance imaging. *American Journal of Cardiology*. 98(12):1660-1664 (2006).

[40] Lang RM, adano LP, Mor-Avi V, Afilano J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography Am Soc Echocardiography*. 28(1):1-39 (2015).

[41] Nahum J, Bensaïd A, Dussault C, Macron L, Clemence D, Bouhemad B, Monin JL,

Rande JL, Gueret P, Lim P. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 3(3):249-256 (2010).

[42] Maruo T, Seo Y, Yamada S, Arita T, Ishizu T, Shiga T, Dohi K, Toide H, Furugen A, Inoue K, Daimon M, Kawai H, Tsuruta H, Nishigami K, Yuda S, Ozawa T, Izumi C, Fumikura Y, Wada Y, Doi M, Okada M, Takenaka K, Aonuma K. The Speckle Tracking Imaging for the Assessment of Cardiac Resynchronization Therapy (START) study. *Circulation Journal*. 79(3):613-622 (2015).

[43] Lu KJ, Chen JX, Profitis K, Kearney LG, DeSilva D, Smith G, Ord M, Harberts S, Calafiore P, Jones E, Srivastava PM. Right ventricular global longitudinal strain is an independent predictor of right ventricular function: a multimodality study of cardiac magnetic resonance imaging, real time three-dimensional echocardiography and speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 32(6):966-974 (2015).

[44] Focardi M, Cameli M, Carbone SF, Massoni A, De Vito R, Lisi M, Mondillo S. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 1(16):47-52 (2015).

[45] Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, Hu B, Kusunose K, Troughton RW, Tang WH,

Klein AL. Right ventricular global longitudinal strain provides prognostic value incremental to left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 27(7):726-732 (2014).

[46] Barakat AF, Sperry BW, Starling RC, Mentias A, Popovic ZB, Griffin BP, Desai MY. Prognostic Utility of Right Ventricular Free Wall Strain in Low Risk Patients After Orthotopic Heart Transplantation. *American Journal of Cardiology*. 119(11):1890-1896 (2017).

[47] Park SJ, Park JH, Lee HS, Kim MS, Park YK, Park Y, Kim YJ, Lee JH, Choi SW, Jeong JO, Kwon IS, Seong IW. Impaired RV global longitudinal strains is associated with poor long-term clinical outcomes in patients with acute inferior STEMI. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging*. 8(2):161-169 (2015).

[48] Nanayakkara S, Kaye DM Management of heart failure with preserved ejection fraction: a review. *Clinical Therapeutics*. 37(10):2186-2198 (2015).

[49] Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*. 36(1): 54-59 (1987).

[50] Takahashi H, Mori M. Characteristics and significance of criteria for obesity disease in Japan 2011. *Nihon Rinsho*. 71(2):257-261 (2013).

[51] Shimabukuro M. Cardiac adiposity and global cardiometabolic risk: new concept and clinical implication. *Circulation Journal*. 73(1):27-34 (2009).

[52] Chen CY, Asakura M, Asanuma H, Hasegawa T, Tanaka J, Toh N, Min KD, Kanzaki H, Takahama H, Amaki M, Itoh Y, Ichien G, Okumoto Y, Funahashi T, Kim J, Kitakaze M. Plasma adiponectin levels predict cardiovascular events in the observational Arita Cohort Study in Japan: the importance of the plasma adiponectin levels. *Hypertension Research*. 35(8):843-848 (2012).

[53] Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, Usui HK, Zhu Y, Dunn SR, Ouedraogo R, Hough K, McCue P, Chan L, Falkner B, Goldstein BJ. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 118 (5):1645-1656 (2008).

[54] Huby AC, Antonova G, Groenendyk J, Gomez-Sanchez CE, Bollag WB, Filosa JA, Belin de Chantemele EJ. Adipocyte-Derived Hormone Leptin Is a Direct Regulator of Aldosterone Secretion, Which Promotes Endothelial Dysfunction and Cardiac Fibrosis. *Circulation*. 132(22):2134-2145 (2015).

[55] Dalzell JR, Rocchiccioli JP, Weir RA, Jackson CE, Padmanabhan N, Gardner RS, Petrie MC, McMurray JJ. The emerging potential of the apelin-APJ system in heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 21(6):489-498 (2015).

[56] Kuba K, Zhang L, Imai Y, Arab S, Chen M, Maekawa Y, Leschnik M, Leibbrandt A, Markovic M, Schwaighofer J, Beetz N, Musialek R, Neely GG, Komnenovic V, Kolm U, Metzler B, Ricci R, Hara H, Meixner A, Nghiem M, Chen X, Dawood F, Wong KM, Sarao R, Cukerman E, Kimura A, Hein L, Thalhammer J, Liu PP, Penninger JM. Impaired heart contractility in Apelin gene-deficient mice associated with aging and pressure overload. *Circulation Research*. 101(4):e32-42 (2007).

[57] Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, Ashley EA, McDonagh TA. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Fail*. 8(4):355-360 (2006).

[58] Wang W, McKinnie SM, Patel VB, Haddad G, Wang Z, Zhabyeyev P, Das SK, Basu R, McLean B, Kandam V, Penninger JM, Kassiri Z, Vederas JC, Murray AG, Oudit GY. Loss of Apelin exacerbates myocardial infarction adverse remodeling and ischemia-reperfusion injury: therapeutic potential of synthetic Apelin analogues. *Journal of the American Heart Association*. 2(4):e000249 (2013).

[59] Boal F, Roumegoux J, Alfarano C, Timotin A, Calise D, Anesia R, Drougard A, Knauf C, Lagente C, Roncalli J, Desmoulin F, Tronchere H, Valet P, Parini A, Kunduzova O. Apelin regulates FoxO3 translocation to mediate cardioprotective response to myocardial injury and obesity. *Scientific Reports*. 5:16104 (2015).

[60] Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *European Heart Journal*. 37(15):1196-1207 (2016).

[61] Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global-2D dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 54(7): 618-624 (2009).

[62] Nahum J, Bensaïd A, Dussault C, Macron L, Clemence D, Bouhemad B, Monin JL, Rande JL, Gueret P, Lim P. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 3(3):249-256 (2010).

[63] Pagourelias ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, Kuznetsova T, Voigt JU. Echo parameters for differential diagnosis in cardiac amyloidosis: A head-to-head comparison of deformation and nondeformation parameters. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 10(3):e005588 (2017).

[64] Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, Zile MR, Voors AA, Lefkowitz MP, Packer M, McMurray JJ, Solomon SD, PARAMOUNT Investigators. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 63(5): 447-456 (2014).

[65] Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with

preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circulation*. 132(5): 402-414 (2015).

[66] Wang YC, Liang CS, Gopal DM, Ayalon N, Donohue C, Santhanakrishnan R, Sandhu H, Perez AJ, Downing J, Gokce N, Colucci WS, Ho JE. Preclinical systolic and diastolic dysfunction in metabolically healthy and unhealthy obese individuals. *Circulation Heart Failure*. 8(5): 897-904 (2015).

[67] Schwarz K, Singh S, Dawson D, Frenneaux MP. Right ventricular function in left ventricular disease: pathophysiology and implications. *Heart Lung Circulation*. 22(7):507-511(2013).

[68] Park JH, Park JJ, Park JB, Cho GY. Prognostic value of biventricular strain in risk stratifying in patients with acute heart failure. *Journal of the American heart association*. 7(19):e009331 (2018).

[69] Ueda Y, Shiga Y, Idemoto Y, Tashiro K, Motozato K, Koyoshi R, Kuwano T, Fujimi K, Ogawa M, Saku K, Miura SI. Association between the presence or severity of coronary artery disease and pericardial fat, paracardial fat, epicardial fat, visceral fat, and subcutaneous fat as assessed by multi-detector row computed tomography. *International heart journal*. 59(4):695-704 (2018).

[70] Hirata Y, Yamada H, Kusunose K, Iwase T, Nishio S, Hayashi S, Bando M, Amano

R, Yamaguchi K, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M. Clinical utility of measuring epicardial adipose tissue thickness with echocardiography using a high-frequency liner probe in patients with coronary artery disease. *Journal of American Society of Echocardiology*. 28 (10):1240-1246 (2015).

[71] Okauchi Y, Nishizawa H, Funahashi T, Ogawa T, Noguchi M, Ryo M, Kihara S, Iwahashi H, Yamagata K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. *Diabetes Care*. 30(9): 2392-2394 (2007).