

超音波を用いた内臓脂肪面積計測の開発

Measurement of Visceral Fat Area Using by Ultrasonography

窪田 直人¹⁾ Naoto Kubota
小泉 憲裕³⁾ Norihiro Koizumi
門脇 孝¹⁾ Takashi Kadowaki

中川 徹²⁾ Toru Nakagawa
佐久間一郎³⁾ Ichiro Sakuma

¹⁾ 東京大学大学院医学研究科 糖尿病・代謝内科

²⁾ 株式会社日立製作所 日立健康管理センタ

³⁾ 東京大学大学院工学研究科 バイオエンジニアリング専攻

内臓脂肪の蓄積は2型糖尿病をはじめとするさまざまな生活習慣病の基盤病態であることが広く認知されている。内臓脂肪は臍位置でのCT断面像で計測された内臓脂肪面積 (Visceral Fat Area : 以下、VFA) の計測で評価されるが、短期間で繰り返し計測が可能である簡便な測定法が望まれてきた。

そこでわれわれは、超音波診断装置を用いてComputed Tomography(以下、CT)で計測されたVFAと高い相関を持つ推定VFA測定技術の開発を行った。また、健診データからVFAと年齢、BMIの関係について解析を行い、VFA計測の必要性を確認した。

ここでは、超音波を用いたVFA計測の開発背景や計測技術の概要、健診データ解析結果について報告する。

It is known that accumulated visceral fat cause type 2 diabetes, arteriosclerotic disease and adult disease etc. The visceral fat estimate visceral fat area (VFA) measured at position of bellybutton by CT. We wanted the system which is repeatedly measurement in a short intervals and repeatedly.

We developed the VFA measurement using ultrasonography. We do analysis relation VFA and age, BMI using medical checkup data. And we confirmed the need to measure VFA.

This paper reports on the background of this development and technology, and medical checkup data analysis.

Key Words: Visceral Fat Area, Ultrasonography, Type 2 Diabetes, Metabolic Syndrome, Visceral Fat Type Obesity

1. はじめに

文部科学省科学技術振興調整費プロジェクト、先端融合領域イノベーション創出拠点の形成「システム疾患生命科学による先端医療技術開発拠点」(Translational Systems Biology and Medicine Initiative : 以降TSBMI)は、医学系研究科、医学部附属病院、先端科学技術研究センター、工学系研

究科、疾患生命工学センターなど東京大学の複数の研究部門と複数の参画企業が協働して先端医療技術開発研究を行う拠点形成を目的として平成19年7月にスタートした。本拠点では、主にがんや生活習慣病を標的として、選択的で副作用の少ない医薬品、非侵襲的な治療機器の開発を進めている。

これまでに、ゲノム科学とシステム科学の融合によって、特に生活習慣病にかかわる病変細胞特異的なタンパク質標的を系統的に同定することで、肥満、特に内臓脂肪の蓄積と生活習慣病のメカニズムを明らかにしてきた。

平成21年度、内臓脂肪量を簡便に計測することができれば生活習慣病の発症が進展抑制につながるとの観点から、TSBMI内の若手タスクフォースとして医工連携による内臓脂肪測定技術の開発を開始した。平成22年度には、アロカ株式会社(現株式会社日立製作所ヘルスケアビジネスユニット)のTSBMI拠点への参画に伴い、産官学による超音波診断技術を用いた内臓脂肪測定技術の本格的な研究が始まった。

内臓脂肪の蓄積は、皮下脂肪に比べ運動や適切な食事で比較的簡単に低減することが可能である¹⁾。内臓脂肪量を簡便に定量化し、その減量を指導することは、国民の健康維持や医療費の抑制に貢献できると考えられる。TSBMI拠点で行った東京大学と株式会社日立製作所の超音波による内臓脂肪測定技術の開発について紹介する。

内臓脂肪型肥満とメタボリックシンドローム

日本肥満学会では、Body Mass Index(以下、BMI)が25以上を肥満と定義し、肥満の中でも腹腔内大綱、腸間膜周囲等に脂肪が蓄積しているタイプを内臓脂肪型肥満と判定している。脂肪組織は、アディポカインと総称される生理活性物質を生産する内分泌臓器であり、内臓脂肪が蓄積すると、アディポサイトカイン生産異常が惹起され、2型糖尿病や冠動脈疾患、がんをはじめさまざまな生活習慣病の発症につながる¹⁾。

内臓脂肪の蓄積は臍位置でのCT断層像におけるVFAで評価され、VFA $\geq 100\text{cm}^2$ の場合を内臓脂肪型肥満という。これにくわえ高血圧、脂質異常、高血糖のいずれか2つが該当するとメタボリックシンドロームと診断される。メタボリックシンドロームは動脈硬化疾患や2型糖尿病、がん、アルツハイマーといったさまざまな生活習慣病の上流に位置するとされている症候群である。

現在、健康診断ではVFA=100 cm^2 に該当するウエスト周囲径として、男性85cm、女性90cmを基準値としたスクリーニング検査が行われている。ウエスト周囲径の計測は簡便でVFAとの相関が比較的高いが、外形の計測であるため、皮下脂肪と内臓脂肪を一体として計測することとなり、内臓脂肪型肥満・皮下脂肪型肥満の区別がつきにくい点が課題である。一方、VFA計測のゴールドスタンダードであるCTは、正確なVFAの計測が可能であるが、被ばくを伴うため継続的な計測においては課題がある。

以上の課題を解決するため、われわれは広く普及している超音波を用いることで、簡便に繰り返し計測可能なVFA計測手法の開発を行ってきた²⁾³⁾。

2. 内臓脂肪推定面積の算出

われわれはCT画像を評価し、超音波で計測可能な2つの距離からVFAの推定を行った。そして、重回帰式を作成することでCT-VFAと推定したVFAが高い相関関係を持つこと

を報告している²⁾。次に、実際に超音波で計測を行い、超音波の距離計測と健康診断で得られる値を用いてCT-VFAと高い相関を持つVFA(以下、US-VFA)を推定できたことについても報告を行った³⁾。本章では、以上の超音波を用いたUS-VFAの推定方法について簡単に説明を行う。

2.1 内臓脂肪測定方法

腹部断面と内臓断面が比較的相似形であることを利用し、VFAを算出する。図1のとおり、体表橢円Sと内臓橢円S'をともに橢円形で近似すると、その中心は腹部大動脈後壁とほぼ一致した。さらに、内臓脂肪が蓄積している部分は、S'の脊髄等の部分を除外した2/3に集中していること、平均腸管面積が10 cm^2 であること⁴⁾を利用してVFAを算出した。

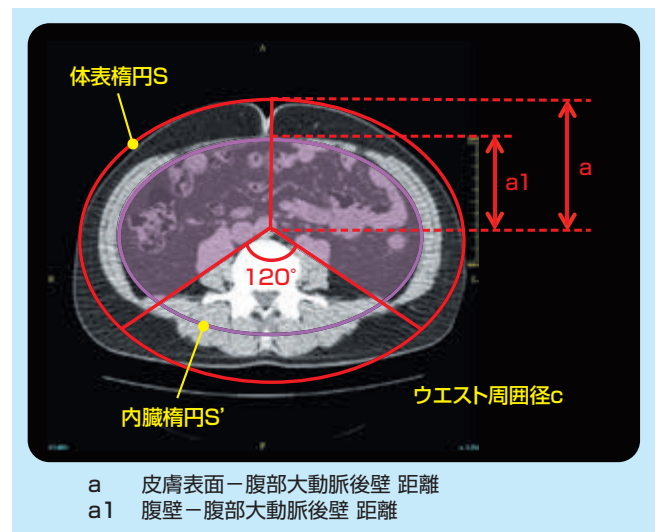


図1：内臓脂肪推定式作成における腹部イメージ図
腹部の形状を橢円と仮定。SとS'を相似とし、a、a1の距離計測とcから内臓脂肪面積を推定する。

Sの面積は以下ようになる。

$$S = \pi a \sqrt{(c^2/\pi^2/2 - a^2)} \dots (1-1)$$

c：ウエスト周囲径、a：皮膚表面-腹部大動脈後壁の距離

VFAはSとS'を相似とし、以下の式で表す。

$$VFA \div (a1/a)^2 \cdot \pi a \sqrt{(c^2/\pi^2/2 - a^2)} \cdot 2/3 - \text{腸管面積 } 10\text{cm}^2 \dots (1-2)$$

a1：短軸半径(腹壁-腹部大動脈後壁間の距離)

さらに推定精度を向上させるため、CT-VFAを目的変数として(1-2)式で算出したVFAと超音波計測値、健康診断で得られる性別、年齢、身長を説明変数とし多変量解析を行い、以下のような重回帰式を導出した。

$$US-VFA = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n \dots (1-3)$$

2.2 臨床評価試験

本機能の臨床的有用性を評価するため、2013年3月から12月に日立健康管理センタでCT内臓脂肪健診を受診した男性104名、女性100名の計204名においてUSによる内臓脂肪面積計測の評価を行った。本試験は、株式会社日立製作所日立健

健康管理センタ、東京大学、株式会社日立製作所の倫理委員会の承認を得て実施した。

超音波検査時に腹部大動脈部分の静止画を1枚撮像し、a、a1の距離計測を行い、健診データから性別、身長、年齢、ウエスト周囲径を得た。(1-3)式よりUS-VFAを算出し、CT-VFAの比較を行った。

結果を図2に示す。CT-VFAとUS-VFAは相関係数 $R=0.85$ ($p<0.001$)と非常に高い相関関係が認められた。また、表1に本計測時のCT-VFAに対するウエスト周囲径とUS-VFAの成績を示す。表1-(a)はウエスト周囲径の結果とCT-VFAの結果を対比したものである。CT-VFA $\geq 100\text{cm}^2$ にも関わらず、ウエスト周囲径 < 基準値と測定されたのは、23.9%であった。一方、表1-(b)で示すとおり本手法で推定した、US-VFAとCT-VFAの結果の対比ではUS-VFA $< 100\text{cm}^2$ と計測されたにも関わらず、CT-VFA $\geq 100\text{cm}^2$ であった症例は6.8%となり、偽陰性率を低下させることができた。

本手法は超音波を用いることで、皮下脂肪と内臓部分を分離することができるため、ウエスト周囲径での評価にくらべ、精度の高い評価が可能と考える。

以上から、超音波を用いてVFAの推定が可能であることが確認できた。

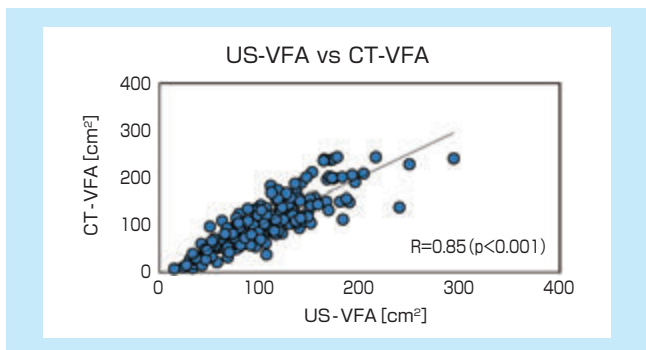


図2：US-VFA vs CT-VFAの結果

USを用いてVFAを推定したところ、CTで計測したVFAと $R=0.85$ と非常に良好な相関が得られた。

表1：CT-VFAとウエスト周囲径、US-VFAの成績比較

(a)ウエスト周囲径とCT-VFAの成績比較

Waist	Waist < 基準値	Waist \geq 基準値
CT-VFA $< 100\text{cm}^2$	46.8%	2.0%
CT-VFA $\geq 100\text{cm}^2$	23.9%	27.3%

(b)US-VFAとCT-VFAの成績比較

US-VFA	US-VFA $< 100\text{cm}^2$	US-VFA $\geq 100\text{cm}^2$
CT-VFA $< 100\text{cm}^2$	40.0%	8.8%
CT-VFA $\geq 100\text{cm}^2$	6.8%	44.4%

ウエスト周囲径では23.9%あった偽陰性率がUS-VFAでは6.8%に減少した。

2.3 a、a1計測のポイント

VFA計測では、超音波画像でのa、a1の距離計測を行う。超音波画像撮像時のポイントについて、詳細を図3に示す。特に腹部大動脈の撮像は、無意識にプローブを押し付けてし

まうことがあるためプローブ押し付け圧には注意が必要であった。また、撮像時にガスなどで腹部大動脈の観察が難しい場合は、プローブでガス部分を移動させて観察しやすい状態で実施した。

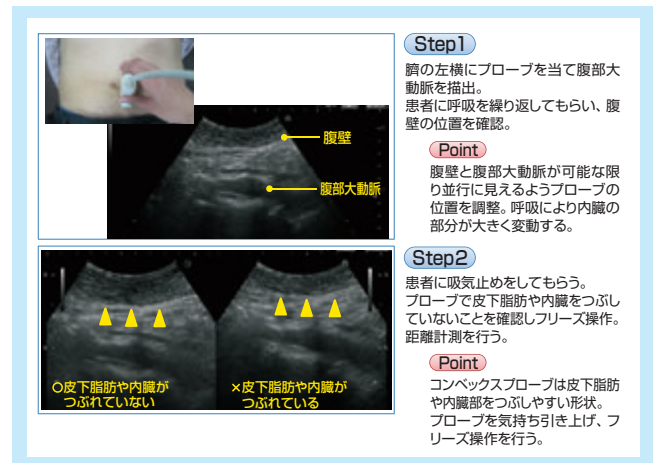


図3：超音波によるa、a1の計測方法

3. 健診データ解析

近年の研究では、BMIが正常範囲で内臓脂肪蓄積が多いと、死亡リスクが高まるという報告もあり⁵⁾体重やBMIにくわえて内臓脂肪の蓄積状況を把握することが重要であるとされている。そこでわれわれは、CT-VFAの健診データを用いて、年齢別、BMI別の内臓脂肪面積の分布の解析を行った。

日立健康管理センタにて2008年4月～2011年3月に腹部CTによる内臓脂肪健診を受診された男性8,898名、女性1,218名計10,116名の身体計測データとCT-VFAを用い解析を行った。なお、本研究は株式会社日立製作所日立健康管理センタ、東京大学で倫理委員会の承認を得ている。

3.1 年齢ごとの内臓脂肪面積分布

高齢になるにつれ、筋肉量の減少により1日のエネルギーの代謝量が減少し、それに伴い、内臓脂肪も蓄積されやすいことも知られている。図4は男性の年代別のVFAについて、VFA 10cm^2 刻みにグループ化し、それぞれのグループの該当人数をグラフで示している。40歳未満ではVFA $50\sim 100\text{cm}^2$

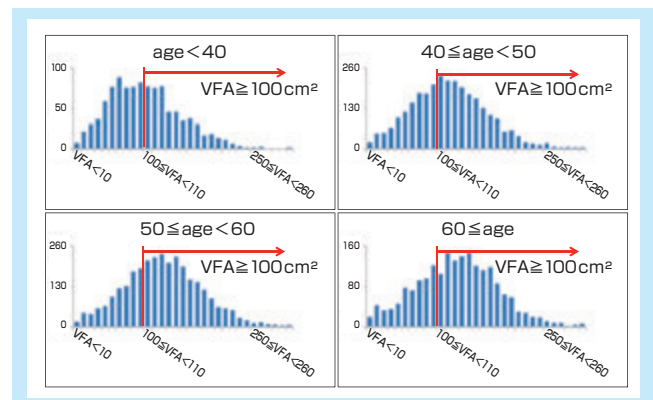


図4：男性の年代別内臓脂肪面積の該当者分布

年代別のVFAに対する人数分布。年齢が上がるとわずかに分布のピークはVFA値が大きい右側へシフトしていく。

に、40～50歳未満ではVFA = 100cm²前後に人数のピークが見られるが、50代以降ではやや120～130cm²付近に人数が集中している。ピークは年齢が高くなるほど右側へシフトする傾向が見られ、加齢とともに内臓脂肪が蓄積されやすいというこれまでの知見と一致した。

3.2 BMIごとのVFA分布とメタボリックシンドロームのリスク解析

BMIは体格を示す指標として広く用いられており、日本肥満学会の肥満症診療ガイドライン2016では、日本人の場合、正常範囲は18.5 ≤ BMI < 25とされている。

図5-(a)に男性における19 ≤ BMI < 21、21 ≤ BMI < 23、23 ≤ BMI < 25に該当する集団のVAFの人数分布を示す。同じBMI群においてもVFAの分散は大きかった。また、BMIでは正常範囲に分類されるにも関わらず、VFA ≥ 100cm²に該当する人数が一定数認められた。21 ≤ BMI < 23では43.7%の人が、23 ≤ BMI < 25では71.6%の人がVFA ≥ 100cm²の内臓脂肪型肥満に該当していた。

図5-(b)には、BMIが同範囲において、VFAを除くメタボリックシンドロームのリスクの該当個数別の保持者の割合を示している。VFAが大きくなればなるほどリスク該当個数が多い保持者の割合が増えた。BMIでは正常であるが、VFA ≥ 100cm²かつリスク保持個数 ≥ 2個 = メタボリックシンドロームに該当する男性が19 ≤ BMI < 21では2.6%、21 ≤ BMI < 23では10.4%、23 ≤ BMI < 25では19.4%存在した。BMIのみならず、VFAも評価することが生活習慣病の予防につながると考えられた。

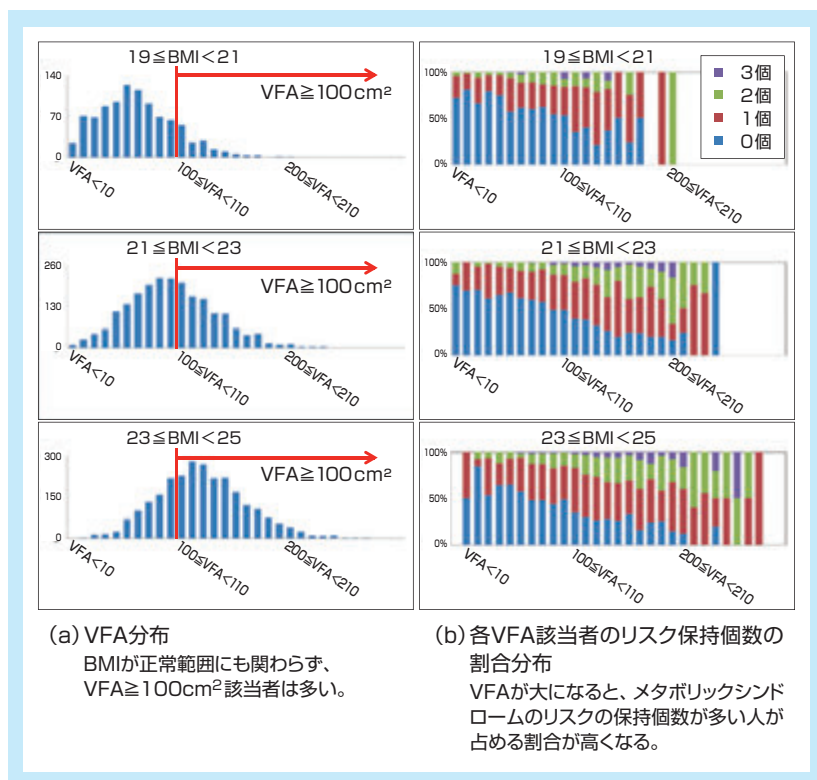


図5：BMI正常範囲におけるVFAの分布(男性)

4. まとめ

超音波を用いてCT-VFAと高い相関を示すVFA推定法の開発を行った。本手法では腹部エコー時に1枚静止画撮像を追加することで、VFAを推定し、ウエスト周囲径の計測では見逃されていた内臓脂肪型肥満を拾い上げることができた。

また、健診データ解析の結果から、VFAは、加齢に伴い内臓脂肪が蓄積しやすくなることが確認できた。さらに、BMIごとの解析では、BMIが正常範囲内であってもVFA ≥ 100cm²の症例が多く確認された。

以上から超音波を使った簡便で安全なVFA計測は生活習慣病の予防につながると考えられた。

5. 謝辞

本研究におけるVFA計測の検討・評価は、株式会社日立製作所ヘルスケアビジネスユニットの藤原洋子氏、射谷和徳氏の協力を得て行われた。また、東京大学の三竹毅先生、光石衛先生、湯橋一仁先生、月原弘之先生、王君臣先生、自治医科大学の浅野岳晴先生のご協力をいただき、文部科学省科学技術振興調整費「システム疾患生命科学による先端医療技術開発拠点(TSBMI)」の支援を受け行われた。

また、臨床データ取得については日立健康管理センタ放射線技術科 大木洋美先生、篠原通浩先生にご協力をいただいた。この場を借りて感謝する。

参考文献

- 1) 日本肥満学会：肥満症診療ガイドライン2016, 9-12: 肥満学会ライフサイエンス出版株式会社, 2016.
- 2) 藤原洋子, ほか：超音波を用いた内臓脂肪面積測定の見直し. 日超医, 第88回学術集会抄録集.
- 3) 藤原洋子, ほか：超音波を用いた内臓脂肪面積測定の見直し. 日超医, 第89回学術集会抄録集.
- 4) 中村 正, ほか：VI. 体脂肪分布測定法 X線CT法. 日本臨床, 53巻, 1995年特別号.
- 5) Jacobs EJ, et al. : Waist circumference and All- Cause Mortality in as Large US Cohort. : Arch Intern Med, August 9/23, 2010.