

令和元年6月12日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09092

研究課題名(和文) 三次元右室分割モデルを用いた三次元的右室部位別心機能評価のための新手法の開発

研究課題名(英文) A study of evaluation of right ventricular regional function using new method

研究代表者

水野 麗子 (Mizuno, Reiko)

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：80398437

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、複雑な三次元的構造を有するために従来から詳細な心機能の評価が困難であった右室に関して、三次元右室分割モデルを用いた従来にはない右室部位別心機能評価法を確立し、この評価法を用いて肺高血圧による右室局所機能への影響を解明することを目的とする。まずは、三次元心エコー図を基に、各時相毎の三次元右室分割モデルを作成し、このモデルを用いた右室部位別心機能評価手法を確立した。次に、この手法を用いて肺高血圧症例の右室局所心機能を部位別に詳細に検討し、肺高血圧症の重症度と右室局所心機能との関連、肺高血圧症の原疾患による右室局所心機能の差異、さらに右室局所心機能と予後との関連について検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、複雑な三次元的構造を有するために従来から詳細な心機能の評価が困難であった右室に関して、従来にはない高精度の右室部位別心機能評価法を確立することを目的とし、さらに、この評価法を用いてこれまで十分に解明されていない肺高血圧による右室局所機能への影響を明らかにすることを目的とする。本研究の最終的な展望は、本研究で確立された右室部位別心機能評価法の臨床現場での実用化を目指しており、種々の原因に起因する肺高血圧症例において右室の詳細な病態把握を通して的確な治療効果判定に加え、治療効果および予後の予測が可能となるよう肺高血圧症の実臨床に貢献したいと考えている。

研究成果の概要(英文)：The right ventricle is multicompartmental in orientation. Therefore, it is difficult to evaluate accurately the right ventricular function, particularly regional function. In this study, we aim at the development of new method for evaluating the right ventricular regional function and the elucidation of that in patients with pulmonary hypertension. In the first stage of this study, we made a three-dimensional right ventricular segmental model using three-dimensional echocardiography, and then developed a new method for evaluating the right ventricular regional function using this model. In the second stage, we evaluated the right ventricular regional function in detail in patients with pulmonary hypertension. Furthermore, we examined the relationship between the severity of pulmonary hypertension and the right ventricular regional function. In addition, we researched the relation of the right ventricular regional function to prognosis in patients with pulmonary hypertension.

研究分野：循環器内科学

キーワード：右室機能 肺高血圧 三次元心エコー 心機能 心不全 予後予測

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心機能評価において、左室機能の病態生理学および臨床的重要性は言うまでもなく、これまでに数多の有用な評価法が考案されている。一方、右室は右房に連なる単なる導管として位置づけられ、右室機能評価の重要性は、特に実臨床の場では軽視されがちであった。また、比較的単純な紡錘状を呈する左室と異なり、右室は複雑な解剖学的形態をとるため、従来より右室機能の詳細な評価は困難とされてきた。近年、心不全や肺高血圧症において右室機能が予後を左右する重要な因子であることが報告され (Javaheri S, et al. J Am Coll Cardiol 2007;49:2028-2034、Grünig E, et al. Circulation 2013;128:2005-15)、右室機能評価の重要性が臨床現場で高まっている。我々は、以前から右室機能に着目し、MRI との対比による経胸壁三次元心エコー図法を用いた右室駆出率測定の妥当性に関する報告 (Fujimoto S, Mizuno R, et al. Int J Card Imaging. 1998;14:385-390) や三尖弁輪の M モード心エコー図による右室拡張能評価の有用性についての報告 (Fujimoto S, Mizuno R, et al. Int J Card Imaging. 1998;14:391-395、Mizuno R, Fujimoto S, et al. Eur Heart J. 1997;18:1995-2001) を行ってきた。現在、臨床現場における右室機能評価には、主として心エコー図法が用いられ、右室面積変化率や三尖弁輪収縮期移動距離をはじめとする右室収縮能指標がいくつか提唱されているが、これらの指標では複雑な三次元的形態をとる右室の機能障害を鋭敏に検出することはできない。また、左室同様、右室においても局所壁運動異常の評価が求められる病態においては、これらの指標の臨床的意義は乏しいと言わざるを得ない。右室局所の心機能評価については、近年、スペックルトラッキングを用いた報告が散見されるが、再現性や評価部位が限定されるなどの方法論上の重大な問題が指摘されている。心臓 MRI や核医学検査を用いた右室局所の心機能評価に関する報告も見られるが、評価する上で方法論上の限界が複数あり、簡便性や費用の面、さらに核医学検査では被曝の点からも臨床現場への広い普及には限界がある。そこで、我々は、簡便、安価で安全性の高い心エコー図を用いた高精度な右室機能評価手法の確立を着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究では、前述の通り複雑な三次元的形態を有するために従来から詳細な心機能の評価が困難であった右室について、以下の2つを研究目的とする。

1) 三次元右室心エコー画像をもとに三次元右室分割モデルを構築し、右室各部位における心機能を三次元的に評価し得る三次元的右室部位別心機能評価法を開発する。

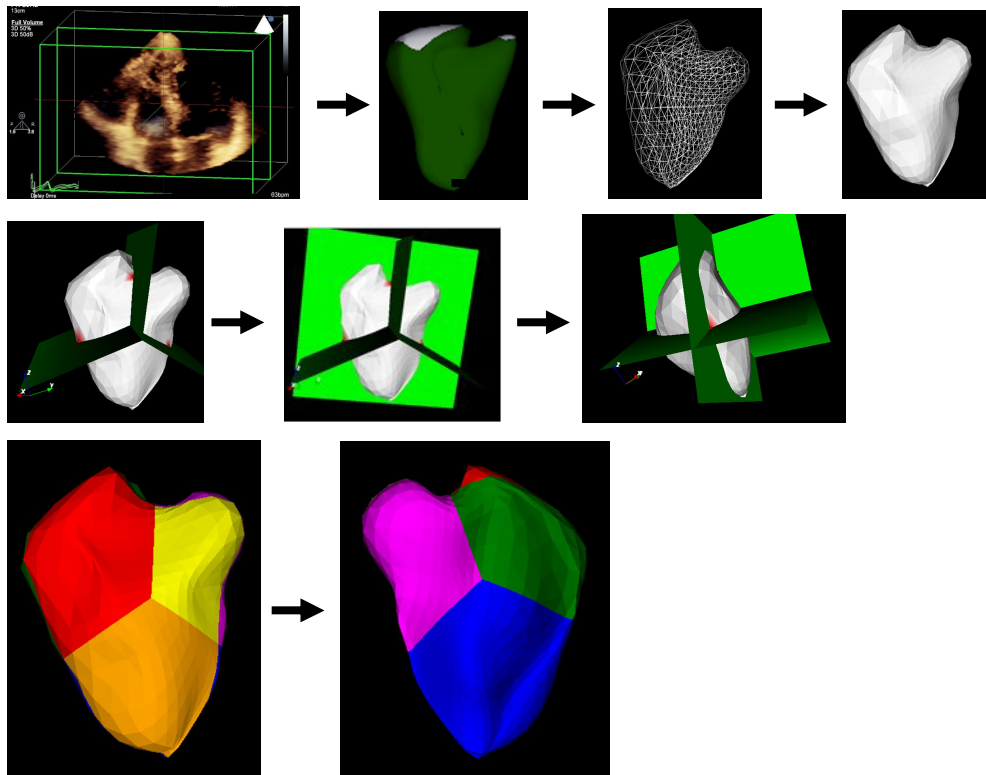
2) さらに、この手法を用いて肺高血圧症における右室機能の詳細を解明するとともに右室局所機能と肺高血圧症重症度との関連、右室局所機能が右室機能全体に与える影響、肺高血圧症の原疾患による差異、および右室局所機能と予後との関連を解明する。

3. 研究の方法

まずは、健常者を対象に右室の三次元心エコー画像を収集する。得られた心エコー画像から各時相毎の三次元位置データを X、Y、Z 座標軸上の座標データとして抽出し、このデータをもとに三次元右室モデルを構築する。このモデルを右室分割ポイントに沿って3分割し、右室3分割モデルを作成した後にそれぞれの部位を心室中隔側と自由壁側に2分割し、最終的に三次元右室6分割モデルを作成する。このモデルを用いて右室各部位の心機能を計測し、各部位の正常値を設定する。次に、肺高血圧症例を対象に、健常者と同様の手順で三次元右室6分割モデルを作成し、肺高血圧症例における右室各部位の心機能の評価するとともに右室局所機能と肺高血圧症重症度との関連についても検討する。また、右室局所機能が右室機能全体に与える影響および肺高血圧症の原疾患による差異についても検討する。さらに、右室局所機能と予後との関連についても検討する。

4. 研究成果

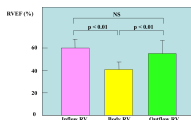
(1) 三次元右室6分割モデルの作成
作成過程を以下に図示する。



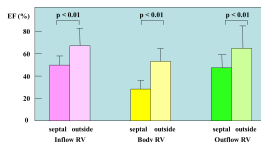
三次元右室6分割モデルでは、個々の分画を個別に認識しやすくするため、各分画毎に色分けし、視認性の高い分割モデルを最終的に完成させた。また、各分画に以下の通り名称をつけた。赤：inflow-septal、黄：outflow-septal、橙：body-septal、紫：inflow-outside、緑：outflow-outside、青：body-outside。

(2) 健常例での検討

3分割モデルでの右室各部位の駆出率は、inflowとoutflowは、いずれもbodyに比して有意に高値であった。Inflowの駆出率は、outflowより高値の傾向にあったが、両者に有意な差異は認められなかった(下図)。

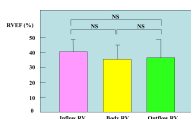


6分割モデルでは、右室各部位の駆出率は、inflow、outflow、およびbodyのいずれの部位においてもseptalに比してoutsideで有意に大であった。また、septalおよびoutsideともにinflowとoutflowは、いずれもbodyに比して有意に高値であり、inflowとoutflowの比較では、outflowに比してinflowで高値の傾向にあったが、両者に有意な差異はなかった(下図)。

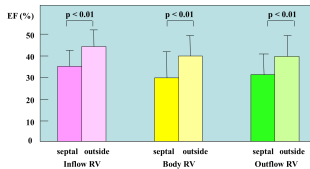


(3) 肺高血圧症例での検討

肺高血圧症群(平均収縮期肺動脈圧 67 ± 20 mmHg)では、3分割モデルでの右室各部位の駆出率は、outflowとbodyに比してinflowで高値の傾向がみられたが、三者間に有意な差異はなく、いずれ部位においても健常群に比して有意に低値であった(下図)。



6分割モデルでは、右室各部位の駆出率は、inflow、outflow、およびbodyのいずれの部位においてもseptalに比してoutsideで有意に大であった。また、septalおよびoutsideのいずれにおいてもoutflowとbodyに比してinflowで高値の傾向がみられたが、各部位間に有意な差異は認められなかった。また、全ての部位において肺高血圧症群では、健常群に比して有意に低値であった(下図)。



(4) 肺高血圧重症度と右室局所機能との関連

次に、肺高血圧症群を心エコー図から推定された平均収縮期肺動脈圧により軽症群 (< 50 mmHg)、中等症群 (50 - 69 mmHg)、および重症群 (≥ 70 mmHg) の3群に分けて行った検討結果を示す。軽症群では、3分割モデルでの右室各部位の駆出率は、inflow > outflow > bodyの順であり、各部位間に有意な差異が認められた。また、いずれの部位においても健常群に比して有意に低値であった。6分割モデルでは、右室局所駆出率は、inflow、outflow、およびbodyのいずれの部位においてもseptalに比してoutsideで有意に大であった。また、septalおよびoutsideのいずれにおいてもinflow > outflow > bodyの順であり、各部位間に有意な差異が認められた。また、body-septalを除く全ての部位において、健常群に比して有意に低値であったが、body-septalにおいては健常群と有意な差異は認められなかった。中等症群では、3分割モデルでの右室各部位の駆出率は、軽症群と同様にinflow > outflow > bodyの順であり、各部位間に有意な差異が認められた。また、いずれの部位においても健常群、軽症群に比して有意に低値であった。6分割モデルでは、右室各部位の駆出率は、inflow、outflow、およびbodyのいずれの部位においてもseptalに比してoutsideで有意に大であった。また、septalおよびoutsideのいずれにおいてもinflow > outflow > bodyの順であり、各部位間に有意な差異が認められた。また、全ての部位において、健常群、軽症群に比して有意に低値であったが、body-septalの有意差は軽微であった。重症群では、3分割モデルでの右室各部位の駆出率は、bodyおよびoutflowに比してinflowで高値の傾向がみられたが、各部位間に有意な差異は認められなかった。また、いずれの部位においても健常群、軽症群、および中等症群に比して有意に低値であった。6分割モデルでは、右室各部位の駆出率は、inflow、outflow、およびbodyのいずれの部位においてもseptalに比してoutsideで有意に大であった。また、septalおよびoutsideのいずれにおいてもbodyおよびoutflowに比してinflowで高値の傾向がみられたが、各部位間に有意な差異は認められなかった。また、全ての部位において、健常群、軽症群、および中等症群に比して有意に低値であった。

(5) 右室局所機能が右室機能全体に与える影響

健常群では、3分割モデルおよび6分割モデルでの右室各部位の駆出率は、いずれも右室全体の駆出率と有意な相関を示し、inflowおよびoutflowの相関関係はbodyに比してより密接であった。また、inflowとoutflowでは、相関性に有意な差異は認められず、septalとoutsideにおいても有意な相関性の差異は認められなかった。一方、肺高血圧症群では、3分割モデルでの右室各部位の駆出率と右室全体の駆出率は、inflowとoutflowでは有意な相関を示したが、bodyでは有意な相関は認められなかった。また、outflowに比してinflowの相関関係がより密接であった。6分割モデルでの右室各部位の駆出率と右室全体の駆出率は、septalおよびoutsideのいずれにおいてもinflowとoutflowでは有意な相関が示されたが、bodyでは有意な相関は認められなかった。また、outflowに比してinflowの相関関係がより密接であり、inflow-outsideの相関関係が最も密接であった。

(6) 肺高血圧症の原疾患による右室局所機能の差異

肺高血圧症の原疾患により特発性肺動脈性高血圧症、慢性肺血栓塞栓症、慢性閉塞性肺疾患、混合性結合組織病、および左心不全(虚血性心疾患と拡張型心筋症)の各疾患別に分けて行った検討では、3分割モデルでの右室各部位の駆出率は、いずれの部位においても各疾患間に有意な差異は認められなかった。一方、6分割モデルでの右室各部位の駆出率は、左心不全症例では他の疾患に比してseptalのいずれの部位においても軽微ではあるが有意に高値を示し、outsideのいずれの部位においても軽微ではあるが有意に低値を示した。なお、左心不全以外の各疾患間に有意な差異は認められなかった。

(7) 肺高血圧症における右室局所機能と予後との関連

右心不全悪化に関する予後との検討では、観察期間中の死亡例はなかったため、右心不全悪化による入院の有無および入院期間を予後指標とした。3分割モデルでは、inflowおよびoutflowの駆出率が入院および入院期間の両者ともに関連し、inflowがより密接に関連した。Bodyの駆出率と予後指標とは有意な関連性は認められなかった。一方、6分割モデルでは、septalおよ

びoutsideのいずれにおいてもinflowとoutflowの駆出率が入院および入院期間の両者に関連し、inflow-outsideの関連が最も密接であった。Bodyの駆出率は、septalおよびoutsideのいずれにおいても予後指標と有意な関連性は認められなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4件)

(1) 藤本眞一、水野麗子. 複雑な「心エコー」、読むべきポイントは? 総合診療、査読無、Vol. 29、2019、pp. 295-296.

(2) Mizuno R, Fujimoto S, Saito Y, Yamazaki M. Clinical importance of detecting exaggerated blood pressure response to exercise on antihypertensive therapy. Heart. 査読有、Vol. 102、2016、pp.849-54. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308805.

(3) Mizuno R, Yamagami ST, Higashi T, Nakada Y, Takeda Y, Okayama S, Fujimoto S, Saito Y. Major non-cardiac surgery is a risk factor for rapid hemodynamic progression of non-rheumatic aortic stenosis. Circ J. 査読有、Vol 79、2015、pp. 867-72、DOI: 10.1253/circj.CJ-14-1111.

(4) 水野麗子、大倉宏之、大動脈弁狭窄症の重症度評価、心エコー、査読無、Vol. 16、2015、pp. 1196-1202

〔学会発表〕(計 29件)

(1) 水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、山崎正晴、Detection of heterogeneous impairment of right ventricular regional function using new 3-dimensional segmental model in patients with severe pulmonary hypertension、第83回日本循環器学会学術集会、2019年

(2) 水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、山崎正晴、Exercise-induced pulmonary hypertension as a predictor of heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive patients: long-term prospective study、第83回日本循環器学会学術集会、2019年

(3) 水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、山崎正晴、Detection of heterogeneous impairment of right ventricular regional function using a new 3-dimensional segmental model in patients with pulmonary hypertension、第82回日本循環器学会学術集会、2018年

(4) 水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、山崎正晴、Exercise-induced pulmonary hypertension as a predictor of heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy、第82回日本循環器学会学術集会、2018年

(5) 岡村昭彦、大倉宏之、中田康紀、石原里美、野木真紀、坂上亜津佐、岡山悟志、川上利香、水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、僧帽弁石灰化による冠動脈内石灰化結節の予測: 透析における検討、日本心エコー図学会第29回学術集会、2018年

(6) 野木真紀、大倉宏之、中田康紀、岡山悟志、川田啓之、川上利香、水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、重症度評価に難渋した僧帽弁輪石灰化による非リウマチ性僧帽弁狭窄症の一例、日本心エコー図学会第29回学術集会、2018年

(7) 石原里美、大倉宏之、中田康紀、岡山悟志、川上利香、水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、心エコー図による心アミロイドーシスの診断: 心筋シンチグラフィ・心筋生検との比較、日本心エコー図学会第29回学術集会、2018年

(8) 中田康紀、大倉宏之、石原里美、岡山悟志、川上利香、水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、僧帽弁輪石灰化に伴う僧帽弁膜症の頻度と特徴、日本心エコー図学会第29回学術集会、2018年

(9) 大倉宏之、中田康紀、野木真紀、石原里美、岡山悟志、水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、超高齢者の僧帽弁輪石灰化: その頻度と弁膜症との関連、日本超音波医学会第91回学術集会、2018年

(10) 豊川望、大倉宏之、野木真紀、中田康紀、水野麗子、岡山悟志、川田啓之、川上利香、斎藤能彦、心エコー図により巨大左房内血栓の縮小・消失を観察した非弁膜症性心房細動の一例、日本超音波医学会第91回学術集会、2018年

(11) 水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、山崎正晴、Heterogeneous impairment of right ventricular regional function in patients with pulmonary hypertension: a study of a new 3-dimensional segmental model、第81回日本循環器学会学術集会、2017年

(12) 水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、山崎正晴、Exercise-induced pulmonary hypertension as a predictor of heart failure with preserved ejection fraction in asymptomatic hypertensive patients: long-term prospective study、第81回日本循環器学会学術集会、2017年

(13) 武田侑子、水野麗子、清水裕美子、米田さおり、畑野真以子、森嶋良一、吉田秀子、山崎正晴、大倉宏之、藤本眞一、斎藤能彦、非細菌性血栓性心内膜炎(NBTE)による多発性脳梗塞

を発症した2例、日本心エコー図学会第28回学術集会、2017年

(14) 武田侑子、水野麗子、清水裕美子、清水博美、米田さおり、森嶋良一、吉田秀子、中田康紀、大倉宏之、藤本眞一、斎藤能彦、鼻腔癌による転移性心臓腫瘍の一例、日本超音波医学会第44回関西地方会、2017年

(15) 清水博美、水野麗子、清水裕美子、武田侑子、米田さおり、森嶋良一、吉田秀子、中田康紀、大倉宏之、藤本眞一、斎藤能彦、心筋梗塞発症後に長期経過を経て発症した心嚢内血種の一例、日本超音波医学会第44回関西地方会、2017年

(16) 野木真紀、大倉宏之、中田康紀、尾上健児、岡山悟志、川田啓之、川上利香、水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、僧帽弁と弁下組織の線維化により僧帽弁逆流が進行した熱帯性心内膜線維症の一例、日本心エコー図学会第28回学術集会、2017年

(17) 中田康紀、大倉宏之、板野明子、石原里美、岡山悟志、水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、フレカイニド中毒による心室頻拍の経過中にたこつば心筋症と多発性脳梗塞を発症した1例、日本超音波医学会第44回関西地方会、2017年

(18) 水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、山崎正晴、Evaluation of right ventricular regional function in patients with pulmonary hypertension: new method using three-dimensional reconstructive segmental model、第80回日本循環器学会学術集会、2016年

(19) 水野麗子、藤本眞一、大倉宏之、斎藤能彦、山崎正晴、肺動脈本幹閉塞を来した肺動脈血管肉腫の1例、日本超音波医学会第89回学術集会、2016年

(20) 水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、山崎正晴、Anthracycline による心毒性の早期検出に関する検討、第56回日臨技近畿支部医学検査学会、2016年

(21) 水野麗子、大倉宏之、奥裕美子、武田侑子、米田さおり、吉田秀子、山崎正晴、藤本眞一、斎藤能彦、肺動脈本幹閉塞を来した肺動脈血管肉腫の1例、日本心エコー図学会第27回学術集会、2016年

(22) 野木真紀、岡山悟志、中田康紀、中川仁、水野麗子、大倉宏之、藤本眞一、斎藤能彦、右室を圧排した縦隔原発の悪性リンパ腫の1例、日本超音波医学会第43回関西地方会、2016年

(23) 中田康紀、岡山悟志、野木真紀、金岡幸嗣朗、水野麗子、川上利香、大倉宏之、藤本眞一、斎藤能彦、IgG4 関連収縮性心膜炎の治療効果判定に心臓超音波検査が有用であった1例、日本超音波医学会第43回関西地方会、2016年

(24) 水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、山崎正晴、Exaggerated blood pressure response to exercise as negative predictor of antihypertensive treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients、第79回日本循環器学会学術集会、2015年

(25) 水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、山崎正晴、Major noncardiac surgery is a risk factor for rapid hemodynamic progression of non-rheumatic aortic stenosis、第79回日本循環器学会学術集会、2015年

(26) 水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、山崎正晴、Evaluation of differential right ventricular regional function in patients with pulmonary hypertension: new method using three-dimensional reconstructive segmental model、第79回日本循環器学会学術集会、2015年

(27) 水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、山崎正晴、非心臓大手術が非リウマチ性大動脈弁狭窄症に与える影響についての検討、第11回日本病院総合診療医学会、2015年

(28) 水野麗子、藤本眞一、山崎正晴、大動脈弁狭窄症の進展に関する検討、第58回日本臨床検査医学会近畿支部総会、2015年

(29) 竹田征治、岡山悟志、中田康紀、水野麗子、藤本眞一、斎藤能彦、先天性アンチトロンピンIII欠損症に左室内巨大血栓を伴った症例、日本心エコー図学会第26回学術集会、2015年

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：藤本眞一

ローマ字氏名：Fujimoto Shinichi

所属研究機関名：奈良県立医科大学

部局名：教育開発センター

職名：教授

研究者番号(8桁)：70209097

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。