

令和元年6月14日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09416

研究課題名(和文)3次元エコー図による右室機能と同期不全評価法の研究

研究課題名(英文)Right ventricular function and dyssynchrony assessment by three-dimensional echocardiography

研究代表者

石津 智子(Tomoko, Ishizu)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：10507859

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：右脚ブロック症例における右室の機械的同期不全、および右室サイズと機能に対する右脚ブロックの影響に関してはほとんど知られていない。我々は心臓MRI画像を用いて精度が検証された新たに開発した三次元心エコー検査によって完全右脚ブロックと右室容積、機能および同期不全のとの関連を調べた。3次元スペckルトラッキング心エコー分析を123人の患者で調査したところ、右脚ブロックが右室流入路自由壁および流出路の収縮遅延を伴い、右室拡大、収縮機能障害、および左心房前負荷の減少と関連していることを明らかにした。これらの結果は、将来的に右脚ブロック型伝導異常を伴う右室を標的とする心臓再同期療法の有用性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全は近年の高齢化に伴い急速に増加しており、我が国の重大な医療問題である。心不全の予後は不良であるが、中でも右室機能の低下が予後不良と関連することが近年明らかとなった。右室機能障害の原因の一つとして、右室の電気的興奮伝播遅延が関与することを本研究では示すことができた。右室電気的興奮伝播遅延への治療的介入が右室機能低下への治療に結びつく可能性があるが、この治療法によって恩恵を受ける患者を診断、評価する方法として、我々が開発した三次元心エコー法の臨床応用が進むことが、患者の予後改善につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：Right ventricular (RV) mechanical dyssynchrony associated with right bundle branch block (RBBB) has not been well characterized, and little is known regarding the effect of RBBB on RV size and function. To elucidate the influence of RBBB on RV size and function, we investigated the association between complete RBBB (CRBBB) and RV volume, function, and dyssynchrony by newly developed three-dimensional echocardiography, which was successfully validated using the cardiac MRI imaging. Among the 123 patients Three-dimensional speckle tracking echocardiographic analysis revealed that CRBBB is accompanied with contraction delay in the RV inlet free wall and outlet, and is associated with RV enlargement, systolic dysfunction, and a decline in left atrial preload. The results may show the possible utility of the resynchronization therapy targeting to the RV with RBBB type conduction abnormality in the future.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心不全 心エコー 右室機能

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

心臓再同期療法は薬物治療抵抗性心不全の非薬物治療であるが、治療有効例を術前に見極め、適切な部位にペーリメーカリードを留置することが重要である。研究代表者が事務局を務めた前向き多施設共同研究である START 研究では、左室の同期不全をきたす左脚ブロック症例では73%に良好な反応が見られるのに対し、右室の同期不全を有する右脚ブロック症例では反応例はわずか33%に留まっていた。一方近年の大規模研究により、右室機能不全が心不全の独立した予後規定因子として注目されるようになった。すなわち現代でも右心機能の低下した心不全は極めて予後不良である。そこで、右室機能不全と同期不全の画像診断に基づき、心臓再同期療法により右心不全へと介入する治療法への応用に着目し研究課題とすることとした。

研究代表者の心機能評価研究の展開について図1に示した。これまで、心エコー図の白黒輝度信号であるスペックルを心周期にわたり追従し心筋変形を定量化するスペックルトラッキング法について基礎動物実験・臨床研究・心不全多施設コホート研究を行ってその病理組織学的背景、病態との関連、予後予測における有用性について追求してきた。これらの研究は当初2次元エコーを用い、左室を対象とした。しかし2次元エコー法による心筋変形解析は、心臓全体が観察断面を通り抜ける動きによる through-plane 現象の影響により不正確となる限界がある。この限界を克服するため、3次元スペックルトラッキングエコー法の開発、動物実験、臨床応用へと研究を展開させてきた。3次元法を動物実験により精度検証を行った研究論文(Seo, Ishizu et al. Circ Cardiovasc Imaging 2009)は2011年 Circulation 紙の Most Read Articles in Imaging として引用され、心臓画像診断学の新手法として注目されている。臨床的には重症心不全の心臓同期不全の評価において、侵襲的心内膜電位3Dマッピング法との対比研究(Seo, Yamasaki et al. Circ J 2013), 左脚ブロック症例の収縮伝播パターン解析研究(Seo, Ishizu et al, J Am Soc Echocardiogr 2015)により、本エコー法が左室同期不全の診断と心臓再同期療法のための患者選択において臨床的に有用な情報を提供することを証明した。さらに研究代表者は右室3次元スペックルトラッキング法でこれまでに次のような研究結果を得た。

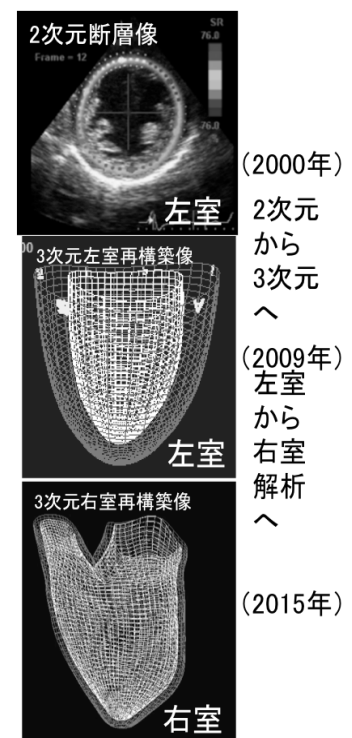
1. 左室用3次元スペックルトラッキングエコー法を右室へ応用し、健常例では右室収縮は心尖部、流入路、流出路の順に収縮が伝播することを示した。すなわち、右室は左室とは異なり、健常例でも心尖部から流出路へと伝播する蠕動運動を示すことが確認された。

2. 右室専用の3次元スペックルトラッキング解析システムを東芝メディカルシステムズと共同研究開発し、本システムを動物実験モデルに超音波クリスタルを用いたソノマイクロメトリー法を用いて精度検証を行った。

2. 研究の目的

本研究は研究代表者が開発中の3次元心エコー画像解析法を用いて、これまで2次元の評価が

図1. 申請者の心エコースペックルトラッキング法を用いた心評価研究の展開



難しかった右室機能不全に着目し、その病因的意義について明らかにすることである。

本研究は心エコー法スペックルトラッキング法を2次元から3次元へ、左室から右室解析へと展開させて来た申請者の研究の流れの一翼を担うものあり、申請者は本研究を遂行可能な研究基盤を有している。

3. 研究の方法

- 1) 右室専用システムを後天性・先天性心疾患成人症例を対象に磁気共鳴画像法をゴールドスタンダードとした右室容積、右室駆出率の精度を行う
- 2) 後天性・先天性心疾患成人症例を対象に心電図の右室伝導障害である右脚ブロックの右室サイズ、機能、機械的収縮の同期性の評価を行い、右脚ブロックの病因的意義を調査する。

4. 研究成果

1) 75人の患者（70%）が適切な三次元心エコー法スペックルトラッキング法が可能であった。図1に示すように、右室計測結果において、三次元心エコー法と心磁気共鳴画像法は密接に関連していた（右室拡張末期容積、 $R^2 = 0.84$; 収縮末期容積、 $R^2 = 0.83$; 駆出率 $R^2 = 0.70$ 全て $P < 0.001$ ）三次元心エコー法の右室駆出率および拡張末期容積は心磁気共鳴画像法より、わずかにしかし有意に小さかった（平均差は、右室駆出率 $\pm 2\%$ 、拡張末期容積 ± 10 mL）。

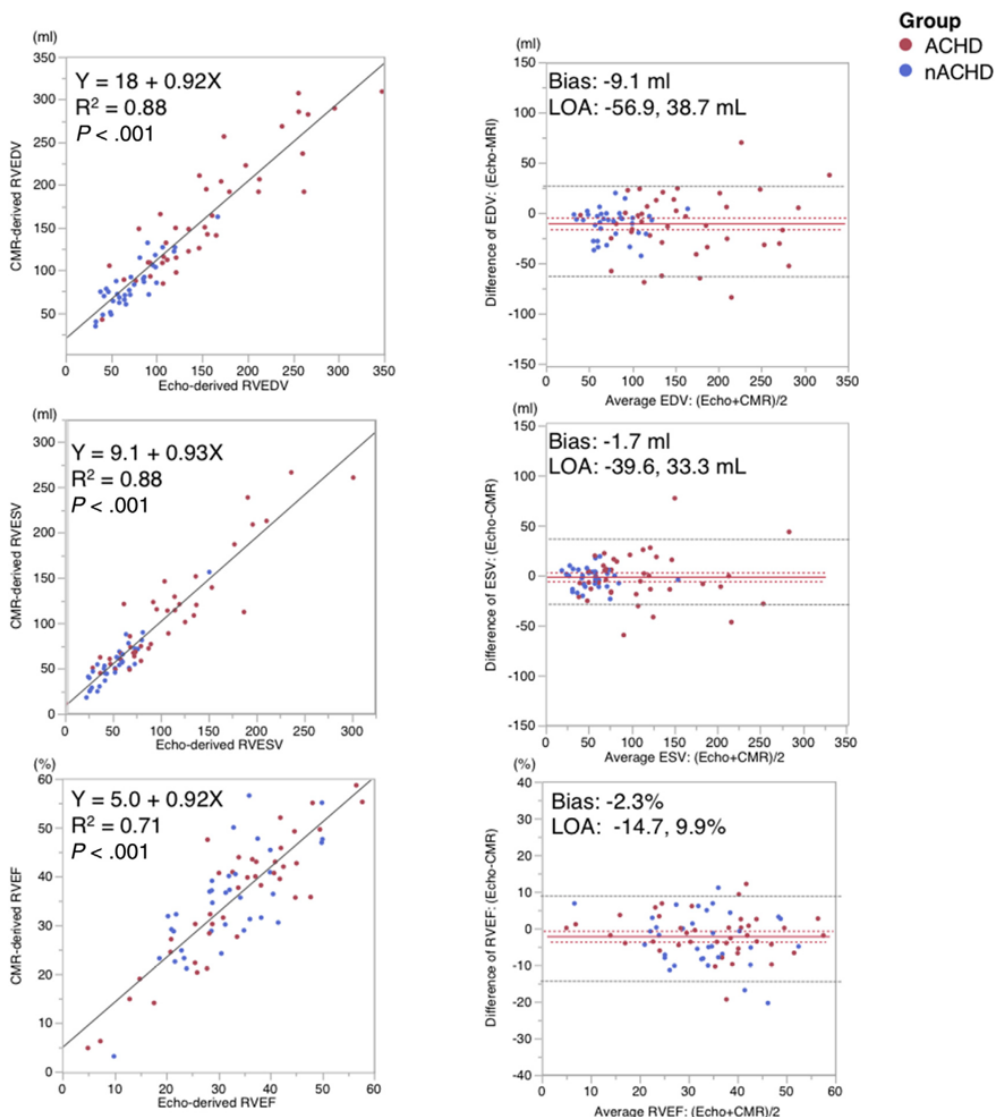


図1. 右室容積と駆出率の3Dエコー法と心臓MRI法と関連

右室機能に対する従来の心エコー計測値（三尖弁輪状面収縮期移動距離、面積変化、三尖弁輪収縮期移動速度、右室自由壁二次元縦方向ひずみ）の中では、面積変化のみが右室駆出率と有意に関連していた（ $r=0.34$, $p=0.003$ ）。局所のストレインの中では、右室流入路面積ひずみ（ $r=0.56$, $P<0.001$ ）および流出路の円周方向ひずみ（ $r=0.42$, $p<0.001$ ）が心磁気共鳴画像法由来の右室駆出率に関連する独立因子であった。

結論：三次元心エコーによって計測された右室容積および駆出率は、心磁気共鳴画像法測定値と良い相関を示した。また、右室の局所の収縮期の歪みは不均一であり、局所により全体的な右室機能に異なる影響を及ぼすことが明らかとなった。具体的には、入口面積歪みおよび流出円周方向歪みが右室駆出率に関連する重要な要因であった。

2) 3次元スペクトルトラッキング心エコー分析を123人の患者で調査したところ、右脚ブロックが右室流入路自由壁および流出路の収縮遅延を伴い（図2）、右室拡大、収縮機能障害、および左心房前負荷の減少と関連している（表1）ことを明らかにした。

図2 QRSパターンと局所収縮ピーク時間

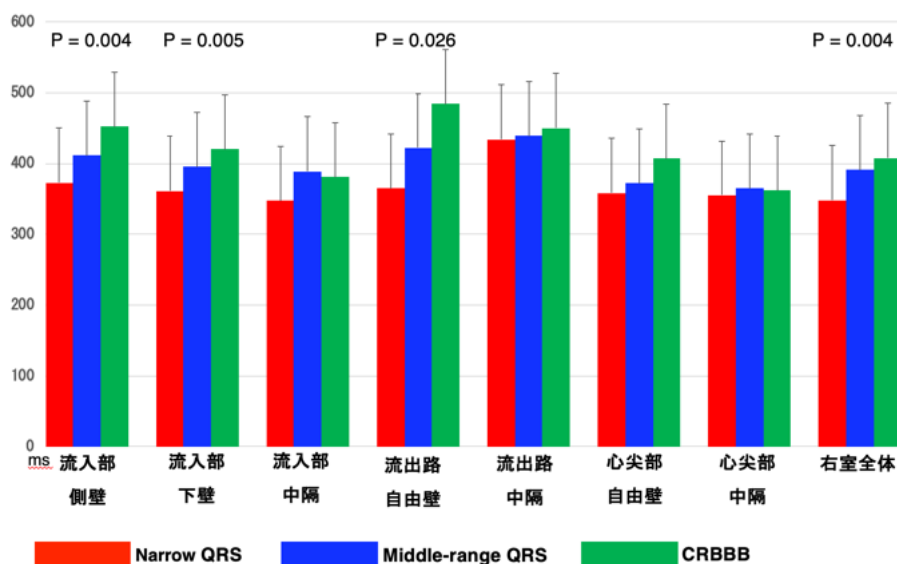


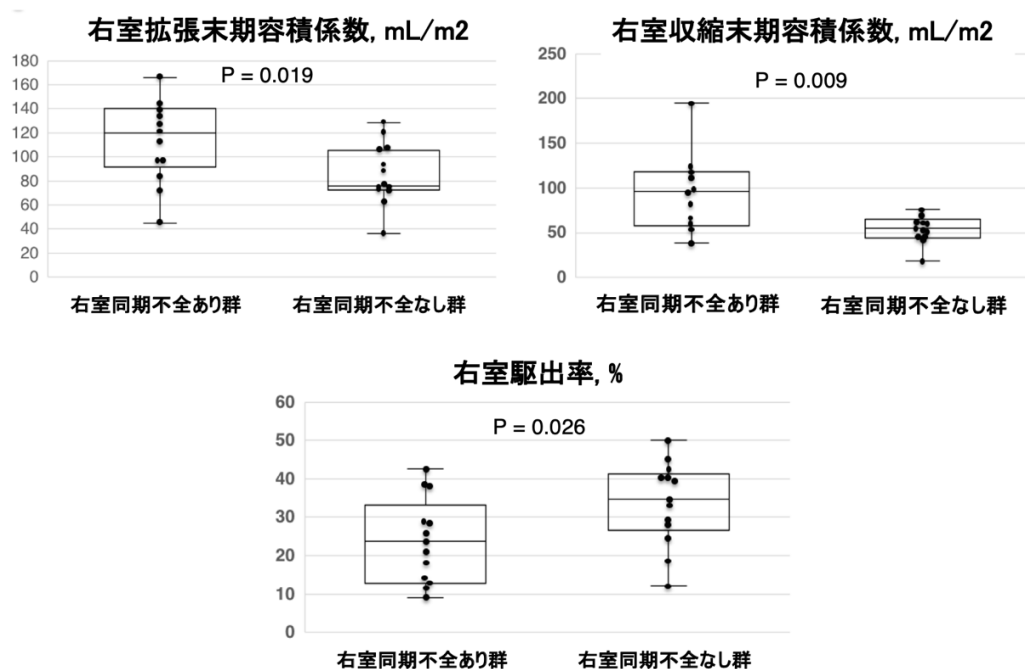
表1 QRSパターンと右心系エコー指標

	Narrow QRS n = 29	Middle-range QRS n = 48	CRBBB n = 26	P value ANOVA
右房圧, mmHg	4.9±3.5	4.8±3.9	5.1±3.9	0.945
三尖弁逆流圧較差, mmHg	44±23	36±28	47±34	0.292
三尖弁輪収縮期移動距離, mm	16.6±4.6	19.3±5.7	14.9±4.2 †	0.003
右室面積変化率, %	42±10	44±14	32±13 *†	0.003
右室拡張末期容積, mL/m ²	69±32	76±36	103±40 *†	0.002
右室収縮末期容積, mL/m ²	70±41	80±42	118±62 *†	<0.001
右室駆出率, %	36±10	33±9	29±12 *	0.049

P value < 0.05 vs narrow-QRS; † P value < 0.05 vs middle-range QRS.

また、図3に示すように、心電図で右脚ブロックを呈する症例を機械的同期不全の有無で2群に分けると、機械的同期不全がある群で右室容積や駆出率が障害されていた。

図3 CRBBB患者におけるサブ解析



これらの結果は、将来的に右脚ブロック型伝導異常を伴う右室を標的とする心臓再同期療法の有用性を示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 1 件)

Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, Tanaka YO, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, et al. Global and Regional Right Ventricular Function Assessed by Novel Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2017;30:1203-13. doi:

10.1016/j.echo.2017.08.007 (査読あり)

〔学会発表〕 (計 2 件)

Nakazawa N, Ishizu T, Seo Y, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, et al. The Effect of Right Bundle Branch Block on Ventricular Interaction in Pulmonary Hypertension. The 82th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2018/03/26, Osaka

Nakazawa N, Ishizu T, Seo Y, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, et al. The Significance of Right Bundle Branch Block in Right Ventricular Size and Function Assessed by Three-Dimensional Echocardiography The 82th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2018/03/26, Osaka

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：瀬尾 由広

ローマ字氏名：(SEO, yoshihiro)

所属研究機関名：筑波大学

部局名：医学医療系

職名：准教授

研究者番号（8 桁）：40375499

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：山本 昌良

ローマ字氏名：(YAMAMOTO, masayoshi)

研究協力者氏名：町野 智子

ローマ字氏名：(MACHINO-OHTSUKA, tomoko)

※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。