

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：17601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K18800

研究課題名(和文) 右心機能に心エコーがどこまで迫れるのか? - 肺高血圧症モデルを用いた検討 -

研究課題名(英文) How close can an echocardiogram get to right heart function? -A study using a pulmonary hypertension model

研究代表者

中村 健介 (Nakamura, Kensuke)

宮崎大学・キャリアマネジメント推進機構・准教授

研究者番号：80625898

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：当該研究期間内に、肺高血圧モデル動物を作成し、肺動脈圧と心エコーでの右心機能指標の関連性を評価したところ、いくつかの右心機能指標が肺動脈圧を良好に反映している事が明らかとなった。特に、本研究で着目した新たな指標である右室の収縮の同期性を評価するRV-SDについては最も有用性が高い指標である可能性が示唆された。さらに、肺高血圧症を自然発症した犬においても同様にRV-SDが肺高血圧症の診断に有用な指標である事を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺高血圧症の診断は専門性と侵襲性の高い心臓カテーテル検査によって下されるが、本研究により、心エコー検査による肺高血圧症の診断がより高い精度で実施できる可能性が示された。肺高血圧症は様々な疾患に続発して生じる重大な合併症の一つであるが、その中には高山病や、災害関連疾患でもある肺血栓塞栓症などが含まれ、患者の中には心臓カテーテル検査が到底実施不可能な状況にある方も少なくない。そのような状況でも実施が可能な心エコー検査により本症の診断が可能となることで、正確かつ簡便な診断の基に救命率が向上する事が期待される。

研究成果の概要(英文)：During the period of the study, animal models of pulmonary hypertension were created and the relationship between pulmonary artery pressure (PAP) and echocardiographic right heart function indices was determined. The results showed that some of the right heart function indices reflect well the pulmonary artery pressure. In particular, it was demonstrated that the newly developed index RV-SD, which assesses the synchronization of right ventricular contraction, may be the most useful indicator of PAP. Furthermore, the RV-SD was similarly useful in dogs with naturally occurring pulmonary hypertension.

研究分野：臨床獣医学、循環器病学

キーワード：肺高血圧症 右心機能 心エコー 肺塞栓

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肺高血圧症の診断においては肺動脈圧もしくは右心室圧の測定が鍵を握る。これを直接的に測定するのは心カテーテル検査であり、これが診断のゴールドスタンダードであるが侵襲性が極めて高く、獣医療においては恐らく将来にわたってもスタンダードな検査となる可能性は低いと思われる。一方心エコーはカテーテル検査より精度は劣るものの、その侵襲性の低さから明らかに汎用性が高い。心エコーでは肺動脈の圧を測定する事は出来ないが、肺動脈もしくは三尖弁逆流の速度を測定することで間接的に肺動脈圧を推定することができる。犬においては、ほぼ全ての症例が心エコーにより肺高血圧と診断され、重症度ならびに予後が評価されているのが当時の現状であった。

しかしながら、そこに危うさが存在する。1つめは、不適応症例の存在である。心エコーでは三尖弁逆流が存在しない症例においてはそもそも肺動脈圧を推定することすらできない。2つめは、「圧」が必ずしも重症度を反映しない点である。基本的には圧が高くなるほどに重症、という判断に至るが、より重篤な症例においては右心機能が低下するために圧を上昇させることができなくなり、圧に基づく評価では重症度を過小評価してしまう可能性がある。

ここで鍵を握るのが「右心機能」である。右心室は解剖学的にも機能的にも複雑な構造体であるため、右心機能評価は心エコーにとって長きにわたる課題であったが、近年のテクノロジーの進化により、ようやく解決される可能性が大いに期待されている。特に本研究において注目したのがスペックルトラッキング法である。本法は心周期における心筋の動きを追跡することを可能とする手法であり、心筋運動の本質である「伸び縮み」を直接的に評価する strain imaging が可能である。また、セグメント毎に解析が可能であるため「心室の同期性」といった新しい視点からの評価も可能とする。本来、左心室機能を評価するための手法として開発されたが、今回はこれを右心室に応用することとした。

### 2. 研究の目的

本研究では、strain を含む心エコーによる肺高血圧症診断法の開発を最終目標とし、  
肺動脈圧を最も反映するエコー指標は何か？  
臨床例においてもそれが当てはまるか？  
を明らかとすることを目的として研究を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1) 実験動物での検討

##### A. 再現性評価

正常犬6頭に対して心エコー検査を行い、各右心機能指標の再現性を評価した。

##### B. 肺動脈圧と右心機能指標の関連性の検討

肺動脈収縮薬 U46619 を用いて薬剤誘発性肺高血圧症モデル犬を作成し、心エコー検査と心臓カテーテル検査を行い、肺動脈圧と右心機能指標の関連性を評価した。

##### C. 前負荷が右心機能指標に与える影響の検討

前負荷の影響を受けない心エコー指標を探索することを目的として、正常犬7頭に対して乳酸リンゲル液の急速静脈内投与 (150 ml/kg/hr) を行い容量過負荷モデルを作成し、心エコー図検査の右心機能指標と、心臓カテーテル検査で得られる心機能指標の経時的変化を評価し、心エコーでの右心機能指標と、心臓カテーテル検査で得られる右室の前負荷指標である右室拡張末期圧の関連を評価した。

#### (2) 臨床例での検討

##### A. 参考基準値の設定

本学附属動物病院に来院した症例犬のうち、麻酔前検査として心エコー図検査を実施した犬117頭を用いて、右心機能指標の参考基準値を設定した。

##### B. 前毛細血管性肺高血圧の犬における検討

前毛細血管性肺高血圧症と診断した犬において右心機能指標を評価し、肺高血圧症の診断法としての精度評価、ならびに推定収縮期肺動脈圧との間での相関分析を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 実験動物での検討

##### A. 再現性評価

各右心機能指標の変動係数、ICC を算出したところ、本研究の主なターゲットである右室 strain を含む主要な右室機能指標は犬においても良好な再現性を有する指標であることが明

らかとなった。

#### B. 肺動脈圧と右心機能指標の関連性の検討

従来の右室収縮能指標 (Tei-index, RV-FAC, TAPSE など) に加えて新たな収縮能指標である右室 strain、ならびに同期性の指標である RV-SD が肺動脈圧を推定する指標として有用であることが示された。

#### C. 前負荷が心機能指標に与える影響の検討

前負荷の指標である右室拡張末期圧 RVEDP は輸液開始 15 分に顕著に増加した後は 30 分でほぼプラトーに達し、90 分まで大きな変動は認められなかった。一方、心エコーによる右室機能指標は strain も含めてほぼ全てが輸液開始から 15 分で速やかに上昇した。一方で、右室の同期性の指標である RV-SD はほぼ変動が認められず、輸液開始前から開始後 90 分間の全てにおいてほぼ安定した値を示した。RVEDP と各指標の相関を評価したところ、多くの指標がとの相関が認められる中、RV-SD は相関が認められなかった ( $p = 0.85$ )

### (2) 臨床例での検討

#### A. 参考基準値の設定

右心機能指標の参考基準値の設定を行うことが出来たことに加えて、当初は体格による差異が少ないと思われていた strain や RV-SD も含めて、多くの指標が体重と相関を示すことが明らかとなった。

#### B. 前毛細血管性肺高血圧の犬における右室機能の評価

肺高血圧症群には先天性心疾患 (4 頭)、肺疾患 (10 頭)、肺血栓塞栓症 (2 頭)、フィラリア症 (1 頭)、原因不明 (4 頭) が含まれており、これらと正常な 54 頭を比較したところ、strain を含めた右室機能指標の低下と、右室同期障害 (RV-SD の上昇) が生じていることが明らかとなった。右心機能指標のうち推定収縮期肺動脈圧との間で最も高い相関を有していたのは RV-SD であった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 MORITA Tomoya, NAKAMURA Kensuke, OSUGA Tatsuyuki, KOBAYASHI Atsushi, ICHII Osamu, YABUKI Akira, TAKIGUCHI Mitsuyoshi	4. 巻 80
2. 論文標題 Pulmonary hypertension due to unclassified interstitial lung disease in a Pembroke Welsh corgi	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 939 ~ 944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.17-0716	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Morita T., Nakamura K., Osuga T., Morishita K., Sasaki N., Ohta H., Takiguchi M.	4. 巻 23
2. 論文標題 Right ventricular function and dyssynchrony measured by echocardiography in dogs with precapillary pulmonary hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Cardiology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvc.2018.12.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Morita Tomoya, Nakamura Kensuke, Osuga Tatsuyuki, Yokoyama Nozomu, Morishita Keitaro, Sasaki Noboru, Ohta Hiroshi, Takiguchi Mitsuyoshi	4. 巻 80
2. 論文標題 Effect of acute volume overload on echocardiographic indices of right ventricular function and dyssynchrony assessed by use of speckle tracking echocardiography in healthy dogs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Veterinary Research	6. 最初と最後の頁 51 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2460/ajvr.80.1.51	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Morita Tomoya, Nakamura Kensuke, Osuga Tatsuyuki, Yokoyama Nozomu, Morishita Keitaro, Sasaki Noboru, Ohta Hiroshi, Takiguchi Mitsuyoshi	4. 巻 34
2. 論文標題 Changes in right ventricular function assessed by echocardiography in dog models of mild RV pressure overload	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Echocardiography	6. 最初と最後の頁 1040 ~ 1049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/echo.13560	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morita T., Nakamura K., Osuga T., Yokoyama N., Khoirun N., Morishita K., Sasaki N., Ohta H., Takiguchi M.	4. 巻 19
2. 論文標題 The repeatability and characteristics of right ventricular longitudinal strain imaging by speckle-tracking echocardiography in healthy dogs	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Cardiology	6. 最初と最後の頁 351 ~ 362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvc.2017.05.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 中村健介, 森田智也, 大菅辰幸, 滝口満喜
2. 発表標題 圧負荷および容量負荷が右室strainに与える影響に関する実験的検討
3. 学会等名 日本心エコー図学会第28回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村健介, 森田智也, 大菅辰幸, 滝口満喜
2. 発表標題 急性肺動脈塞栓モデル犬における肺通過時間の検討
3. 学会等名 第2回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村健介
2. 発表標題 獣医師の立場からみる動物の肺高血圧症：動物モデルから自然発症例まで
3. 学会等名 第2回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森田智也, 中村健介, 大菅辰幸, 森下啓太郎, 佐々木東, 大田寛, 滝口満喜
2. 発表標題 慢性肺動脈塞栓性肺高血圧症モデル犬を用いたピモベンダンの作用に関する検討
3. 学会等名 第160回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森田智也, 中村健介, 大菅辰幸, 森下啓太郎, 佐々木東, 大田寛, 滝口満喜
2. 発表標題 慢性僧帽弁疾患犬において右室strainによる右室機能指標は優れた予後指標となり得るか
3. 学会等名 第14回日本獣医内科学アカデミー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Morita T, Nakamura K, Osuga T, Morishita K, Sasaki N, Ohta H, Takiguchi M.
2. 発表標題 Right ventricular dysfunction and dyssynchrony assessed by echocardiography in dogs with pre-capillary pulmonary hypertension.
3. 学会等名 2017 ACVIM Forum (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森田智也, 中村健介, 他
2. 発表標題 間質性肺疾患による重度肺高血圧症を呈したウェルシュ・コーギーの2例
3. 学会等名 第104回日本獣医循環器学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中村健介
2. 発表標題 肺高血圧モデル犬を用いた右室dyssynchronyの成因に関する検討
3. 学会等名 第115回日本循環器学会北海道地方会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 森田智也、中村健介、他
2. 発表標題 Post-capillary肺高血圧症ではPre-capillary肺高血圧症ほど右室機能指標は減弱しない
3. 学会等名 第105回日本獣医循環器学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中村健介
2. 発表標題 呼吸器疾患に関連した肺高血圧の治療
3. 学会等名 第105回日本獣医循環器学会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中村健介
2. 発表標題 右心機能評価による心不全の新しい予後評価：右心を通してその先を見る
3. 学会等名 第13回日本獣医内科学アカデミー（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----