

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K12098

研究課題名(和文)心エコー指標と病理デジタル解析データの対比による右心機能低下の病態解明

研究課題名(英文)Elucidation of the pathophysiology of right ventricular dysfunction by comparison between the echocardiographic parameters and the digital analysis of pathology

研究代表者

大門 雅夫(Daimon, Masao)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80343094

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：拡張型心筋症患者(DCM)を対象に右心機能指標の予後予測能を検討し、デジタル処理した病理学的所見と比較検討した。109例の検討では、1年以内に41例で心イベントを認め、右室ストレインRVSLと面積変化率FACの組み合わせが予後予測に最も有用であった(ハザード比11.3)が、RV-PA coupling指標で補正しても予測能は向上しなかった。109例の中から、心筋生検を行った31例を対象に心筋線維化率を定量化し、心エコー指標と対比した。しかしながら、線維化率はRVLS、FAC、TAPSEなど右心機能指標のいずれとも相関しなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心エコーによる右心機能指標はDCMの予後予測に有用であるが、単一の指標でなくRVSLとFACの組み合わせることで、よりの確な予後予測を行うことが可能となることが明らかとなった。少なくともDCM症例では、RV-PA coupling指標は予後予測能を改善しない。一方で、右心機能指標は、単に心筋線維化だけでなく圧や容量などの血行動態や液性因子など他の因子に影響を受けている可能性がある。今後右心機能改善の治療法を開発する上で、これらの病態を解明する研究の進展が望まれる。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the prognostic values of the right ventricular (RV) function parameters using echocardiography in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and compared them with digitally processed pathological findings. In a study of 109 patients with DCM, cardiac events were observed in 41 cases within one year, and the combination of right ventricular longitudinal strain (RVSL) and fractional area change (FAC) was most useful for predicting the cardiac events (hazard ratio 11.3). However, echocardiographic parameters considering the RV-PA coupling did not improve the prognostic values. In 31 patients who underwent myocardial biopsy, RV myocardial fibrosis was quantified using a digital process and compared with the echocardiographic parameters. However, the RV myocardial fibrosis rate did not correlate with RV systolic parameters such as RVLS, FAC, and TAPSE.

研究分野：心臓病学

キーワード：画像診断 心不全 心エコー

1. 研究開始当初の背景

- (1) 体循環を担う左室に比べ、肺循環を担う右室はこれまで注目を集めることは少なく、右心機能に関する研究は近年まであまり重要視されてこなかった。しかし、近年の研究により、肺高血圧症が改善しても右心機能低下が遷延して予後不良となる群があることが明らかとなり、改めて右心機能が注目されるようになった。さらに、これまで左心不全と考えられていた拡張型心筋症や虚血性心筋症においても右心機能が低下しており、心機能とは独立した予後規定因子であることが明らかになった[1-3]。心エコーは非侵襲的で繰り返し測定可能で、臨床的で最も高頻度に活用される右心機能評価法である。中でも、心エコー2Dスペクトルトラッキング法による右室自由壁 longitudinal strain (RVLS)は、従来の右心機能指標よりも優れた予後予測能を有することが報告され、今後の臨床応用が期待されている。
- (2) しなしながら、研究の進んだ左心機能に比べて、心エコーによる右心機能指標が右心室のどのような病態を表しているかについては、未だ不明な点が多い。そもそも、胎児の心臓発生の段階で、左室と右室は由来領域の異なる心筋で構成される。そして、圧負荷や容量負荷などのストレスに対する応答や、交感神経受容体の発現にも左室と右室では違いが見られることが報告されている。左室と右室では、RAAS 阻害薬や β 遮断薬などの治療薬への反応も異なる可能性も示唆されている。右心機能不全の治療法を開発するためにも、右心機能指標悪化が右室心筋のどのような病理学的変化をもたらすのか明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、非虚血性拡張型心筋症患者を対象に、従来の心エコー右心機能指標に加えて、優れた右室機能評価法である RVLS の計測を行う。さらに、右室生検で得られた右室心筋病理画像をデジタル画像処理することで線維化、心筋の走行異常を定量評価する。そして、さらに臨床像や心イベントを追跡調査することで、これらの結果から研究期間内に以下の項目を明らかにすることを目的とする。

1. RVLSを含めた心エコー図右室収縮能指標と定量化された心筋線維化、心筋走行異常との関連を検討し、右心機能低下を来す病理的背景を明らかにする。
2. 薬物治療前後で右室収縮能指標の変化を比較し、右心機能改善例と非改善例の病理学的な違いを明らかにする。
3. 観察期間中に見られた心イベントと定量的な右室病理評価との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 対象

当院を受診した非虚血性の拡張型心筋症（左室駆出率 40%未満）100 例

さらに、カテーテルによる右室生検行った 30 例を対象に病理学的検討を行う

(2) 評価項目

- 1) 心エコー一般計測項目：従来の右心機能指標（TAPSE, 組織ドプラ収縮期波、右室面積

変化率)を含む

2) 2D スペックルトラッキングによる右室自由壁 GLS

心エコーで右室の断層画像を撮像し、これを EchoPac ソフトウェア (GE) で解析を行う。右室自由壁に関心領域を設置し、右室自由壁の長軸方向の心筋収縮運動を RVLS として計測する。



3) デジタル画像解析による病理検体の定量的指標計測 (心筋線維化、走行異常)

本研究では、三谷社製画像処理ソフトウェア WinRoof を新規購入し、解析を行う [4]。このソフトウェアは、病理検体画像をデジタル二値化処理することで線維化や心筋走行異常を自動的に認識して定量評価することができる。具体的には、同じ拡大で撮影したデジタル顕微鏡写真を本ソフトウェアで画像処理し、同じ視野数当たりの計測結果を自動数値化して度数分布およびヒストグラム表示を行う。

4) 年齢、血圧、心拍数、心不全重症度 (NYHA)、血漿 BNP 値などの臨床像

5) 1 年度の心イベント (死亡、心不全入院、心移植、左室補助循環装置 LVAD 装着) の経過観察

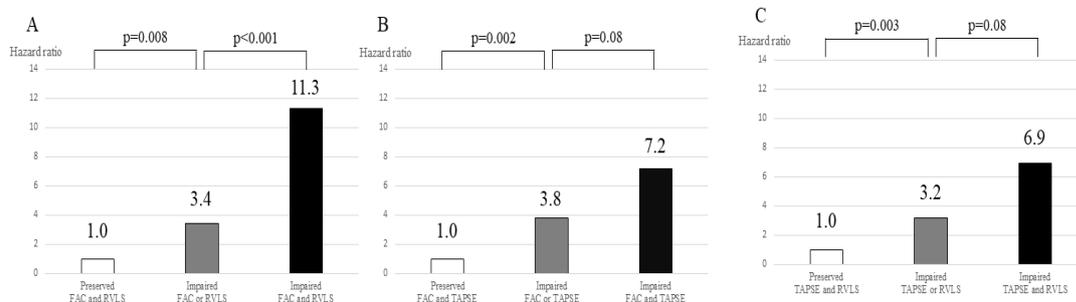
まず右心機能指標と対照群の予後との比較を行う。特に右心機能については、後負荷の影響を考慮した RV-PA coupling 指標 (右心機能を右室圧で補正したもの) の有用性が提唱されており、その妥当性についても検討する。その上で、1) ~ 4) について横断的に検討し、これらの計測値の関連性について検討する。心エコー指標と病理検体指標との間に関連が見られない場合は、評価法の見直しを行うと共に、免疫染色法による評価法の追加も検討する。特に病理学的変化を踏まえた上で心機能指標を評価し、心エコーによる右心機能指標をどのように治療方針決定に活用するか検討する。

4. 研究成果

(1) 非虚血性の拡張型心筋症の予後と右心機能について

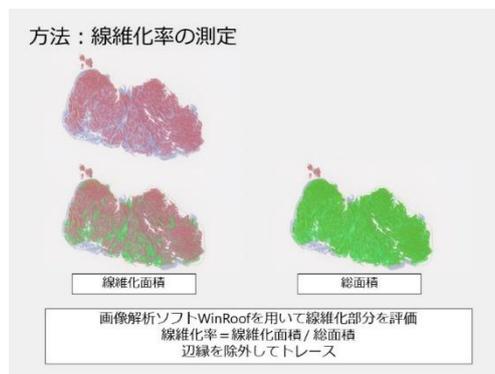
当院にて心エコー検査と心筋生検を行った非虚血性拡張型心筋症 (左室駆出率 40%未満) 109 例の登録を行った。心イベントを死亡あるいは LVAD 植込みと定義して予後を見たところ、41 例で 1 年以内に心イベントを認めた。右心機能指標は左心機能とは独立した予後規定因子であったが、右室面積変化率 FAC と右室長軸ストレイン RVLS を組み合わせると最も良い予後予測指標となり、両者が異常を示した場合の心イベントハザード比は 11.3 であった (下図)。また、この

予後予測能は RV-PA coupling 指標 (右心機能/PASP) を用いても向上しなかった。本研究より、右心機能指標は単一指標よりも FAC と RVLS を組み合わせることで、予後予測能が有意に向上することが示された。この結果については現在英文誌に投稿し、revise 中となっている [5]。

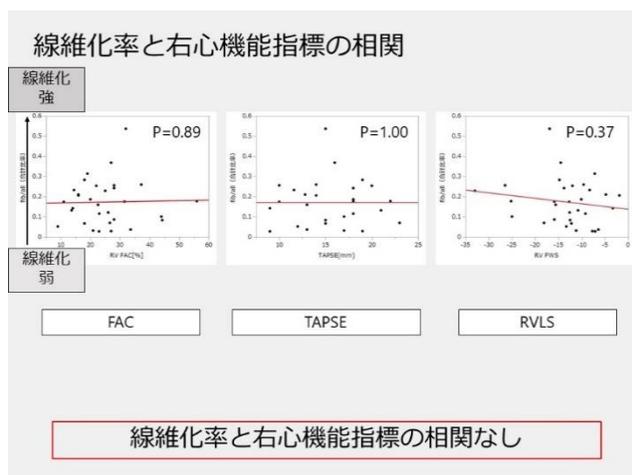


(2) 右室心筋の線維化と心エコー右心機能指標の関係について

(1) の右心機能を検討した 109 例の中から右室生検を施行した 33 例を抽出し、さらに生検検体の画像解析が困難であった 2 例を除いた 31 例を最終的な解析対象とした。検体は全て右室側中隔から採取した検体であり、Azan 染色を行った病理標本を用いて解析をした。右図のように病理画像を WinRoof で 2 色化処理し、緑色で表された線維化部分面積を総面積で除することで線維化率を算出した。また、それぞれの症例で 2~5 の検体があったため、線維化率は生検検体の平均値として求めた。



心エコー右心機能指標である FAC, TAPSE, RVLS との相関を検討したが、右図のようにいずれも右室中隔の線維化率とは有意な相関を示さなかった。続いて、これらの右心機能指標を推定右室圧で除すことで RV-PC coupling を考慮した右心機能との相関も見たが、これらも右室中隔線維化率とは有意な相関を示さなかった。



今回、このように右室中隔線維化と右心機能指標に相関が見られなかった理由がいくつか考

えられる。まず、右心機能指標そのものが、心筋線維化だけでなく、圧や容量などの血行動態や液性因子に影響を受けている可能性である。また、心筋生検時に右室自由壁穿孔リスクを考慮して中隔側の検体を採取しているが、右室収縮能は中隔側より右室自由壁の収縮に依存している

ため、これらに相関が見られなかった可能性がある。さらに、心筋生検では心筋の部分的な線維化を表しており、右室全体の線維化率を反映していない可能性がある。これらの限界を克服するためには、心移植症例で摘出された心筋あるいは剖検例などを用いて、右室全体の心筋線維化を評価する必要があると考えられた。以上のような本研究の限界はあるが、右心機能は心筋線維化以外にも大きく影響を受けている可能性があり、これらの解明が今後の右心不全治療開発において重要と考えられた。

(3) 心アミロイドーシスの検討

本研究から着想を経て、心アミロイドーシス症例におけるアミロイド沈着率と左室機能の関連についても検討した。トランスサイレチン型心アミロイドーシスでは、心エコー2D スペックルトラッキング法を用いた検討で、左室基部側の心筋収縮低下が著明であり、心尖部では比較的収縮が保たれた apical sparing pattern が特徴的とされている。しかし、その機序は解明されていない。我々は、トランスサイレチン型心アミロイドーシスの剖検例において、心基部、中部、心尖部の3断面でアミロイド沈着率を比較した。アミロイドーシス沈着部分を2色化処理して定量すると、下図のように心基部において最もアミロイドーシスの沈着率が高く、これは2D strainによる apical sparing pattern と一致した。この症例については、英文論文として報告を行った[6]。この例が示すように、病理画像のデジタル処理を応用することで、様々な局所心機能低下の病態解明につながる可能性が示唆された。

<引用文献>

1. Dang NC, et al. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;24:1-6
2. Larose E, et al. Right ventricular dysfunction assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts poor prognosis late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007 ;49:855-62
3. Kawata T, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular function in routine practice: Which parameters are useful to predict one-year outcome in advanced heart failure patients with dilated cardiomyopathy? *J Cardiol* 2017; 70: 316-322.
4. Kato TS, et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation* 2004; 110:3808-14.
5. Ishiwata J, et al. Combined evaluation of right ventricular function using echocardiography in HFrEF secondary to nonischemic dilated cardiomyopathy, in revision.
6. Sawada N, et al. An autopsy case of cardiac amyloidosis with heterogeneous deposition of amyloid protein: A possible mechanism for relative apical sparing of longitudinal strain. *CASE* 2020; 4:54-56.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6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 3件）

1. 著者名 Sawada Naoko, Daimon Masao, Abe Hiroyuki, Ushiku Tetsuo, Kato Tomoko S., Morita Hiroyuki, Komuro Issei	4. 巻 4
2. 論文標題 An Autopsy Case of Cardiac Amyloidosis with Heterogeneous Deposition of Amyloid Protein: A Possible Mechanism for Relative Apical Sparing of Longitudinal Strain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CASE	6. 最初と最後の頁 54 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.case.2019.09.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kiryama Hiroyuki, Daimon Masao, Nakanishi Koki, Kaneko Hidehiro, Nakao Tomoko, Morimoto-Ichikawa Ryoko, Miyazaki Sakiko, Morita Hiroyuki, Daida Hiroyuki, Komuro Issei	4. 巻 84
2. 論文標題 Comparison Between Healthcare-Associated and Community-Acquired Infective Endocarditis at Tertiary Care Hospitals in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 670 ~ 676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0887	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sawada Naoko, Daimon Masao, Kawata Takayuki, Nakao Tomoko, Kimura Koichi, Nakanishi Koki, Kurano Makoto, Hirokawa Megumi, Xu Boqing, Yamanaka Yuko, Kato Tomoko S., Watanabe Masafumi, Yatomi Yutaka, Komuro Issei	4. 巻 9
2. 論文標題 The Significance of the Effect of Visceral Adiposity on Left Ventricular Diastolic Function in the General Population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4435 ~ 4435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37137-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 大門雅夫	4. 巻 36
2. 論文標題 心エコーで心不全を診る - 左室拡張能と右心機能の評価 -	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Practice	6. 最初と最後の頁 899 ~ 903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Nakanishi Koki, Daimon Masao, Yoshida Yuriko, Ishiwata Jumpei, Sawada Naoko, Hirokawa Megumi, Kaneko Hidehiro, Nakao Tomoko, Mizuno Yoshiko, Morita Hiroyuki, Di Tullio Marco R., Homma Shunichi, Komuro Issei	4. 巻 144
2. 論文標題 Relation of Body Mass Index to Adverse Right Ventricular Mechanics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 137 ~ 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2020.12.069	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 Sawada Naoko, Nakanishi Koki, Daimon Masao, Yoshida Yuriko, Ishiwata Jumpei, Hirokawa Megumi, Nakao Tomoko, Morita Hiroyuki, Di Tullio Marco R, Homma Shunichi, Komuro Issei	4. 巻 27
2. 論文標題 Influence of visceral adiposity accumulation on adverse left and right ventricular mechanics in the community	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Preventive Cardiology	6. 最初と最後の頁 2006 ~ 2015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2047487319891286	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8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 澤田直子, 大門雅夫, 中尾倫子, 廣川愛美, 加藤倫子, 阿部浩幸, 宇野漢成, 竹中 克, 矢富 裕, 小室一成
2. 発表標題 左室長軸ストレイン所見と病理組織像の比較検討を行った心アミロイドーシスの一部検例
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 大門雅夫, 宇野漢成, 中尾倫子, 澤田直子, 廣川愛美
2. 発表標題 心ファブリー病における画像診断の現在
3. 学会等名 日本超音波医学会第31回関東甲信越地方会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 大門雅夫、中尾倫子、鈴木博英、井上翔太、矢富裕
2. 発表標題 左室サイズ心エコー指標を体表面積で補正するのは妥当か？
3. 学会等名 第66回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Yoshida Y, Nakanichi K, Daimon M, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, Kaneko H, Nakao T, Mizuno Y, Morita H, Di Tullio M, Homma S, Komuro
2. 発表標題 Alteration of Cardiac Performance and Serum B-type Natriuretic Peptide Level in Healthy Aging; Speckle-tracking Echocardiographic Study
3. 学会等名 American Heart Association Scientific sessions 2019
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Yoshida Y, Nakanichi K, Daimon M, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, Kaneko H, Nakao T, Mizuno Y, Morita H, Di Tullio M, Homma S, Komuro I
2. 発表標題 Serum Uric Acid Level and Subclinical Left Ventricular Dysfunction: A Community-based Cohort Study
3. 学会等名 American Heart Association Scientific sessions 2019
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Masao Daimon
2. 発表標題 How can We Characterize Pathophysiology of Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction?
3. 学会等名 日本循環器病学会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoko Sawada, Koki Nakanishi, Masao Daimon, Tomoko Nakao, Yuriko Yoshida, Jumpei Ishiwata, Megumi Hirokawa, Hiroyuki Morita, Yutaka Yatomi, Issei Komuro
2. 発表標題 Visceral fat accumulation is independently associated with right ventricular dysfunction in general population
3. 学会等名 日本循環器病学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jumpei Ishiwata, Masao Daimon, Koki Nakanishi, Tadafumi Sugimoto, Takayuki Kawata, Tomoko Nakao, Megumi Hirokawa, Naoko Sawada, Yuriko Yoshida, Eisuke Amiya, Masaru Hatano, Hiroyuki Morita, Issei Komuro
2. 発表標題 Prognostic value of the combined evaluation of right ventricular function by conventional and 2D speckle-tracking echocardiography in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy
3. 学会等名 日本循環器病学会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学医学部附属病院循環器内科心エコーグループホームページ https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/clinical/echocardiography https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/clinical/echocardiography</p>

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
研究分担者	中尾 倫子 (Nakao Tomoko) (30597216)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------