

平成21年5月20日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19580375
 研究課題名（和文） スペックルトラッキングイメージングを用いた犬の体格別局所心筋収縮様式の評価
 研究課題名（英文） Comparison of Left Ventricular Contraction Profiles Among Dogs of Different Body Size Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography
 研究代表者
 藤井 洋子（YOKO FUJII）
 麻布大学・獣医学部・准教授
 研究者番号：10318884

研究成果の概要：

本研究の主目的は、犬の体格による左室収縮様式の違いを、スペックルトラッキングイメージングによる2Dストレイン法を用いて評価することである。臨床上健康な正常犬の左室の収縮期の歪み（ストレイン）や回転運動を計測し、体重別（大型犬、中型犬、小型犬）で比較した。結果、大型犬におけるストレインの指標の多くは小型犬およびあるいは中型犬と比較して有意に低下していた一方で、心拍出量は各群間に差は認められなかった。このことから、大型犬のストレイン指標の低値は収縮機能低下と考えるよりは、心臓の大きさ自体が幾何学的に有利であることから短軸方向に収縮する必要がないと考えるべきであることが示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学、臨床獣医学

キーワード：獣医学、内科、循環器・高血圧

1. 研究開始当初の背景

犬における左室収縮機能評価は、原発性心疾患（拡張型心筋症）はもとより、ドキシロピシンなど心筋毒性を有する薬剤の投与時などにモニターすることが推奨されており、その方法論は主に心エコー検査に依存している。左室内径短縮率（FS）は、前負荷および後負荷に影響は受けるものの、獣医臨床で

汎用している収縮機能の簡易的なパラメータのひとつである。犬においてFSは28から40%が正常とされているが、大型犬でやや低い傾向にあり、それが初期の病的な徴候であるのか、正常範囲内であるのか、判断に苦慮することがしばしばある。臨床獣医循環器診療において、体格による収縮様式の差異は経験的に認識されていたものの、それを的確

かつ詳細に分析した研究は現在のところない。

大型犬は小型犬と比較してなぜ FS が低くなる傾向にあるのか、その確固たる理由は解明されていない。FS は、左室短軸断面の内径から算出されるが、大型犬の FS の正常値が低い傾向にあるのは、その左室筋収縮様式が小型犬と大型犬で異なると我々は仮説を立てた。大型犬の収縮様式が、短軸方向の心室収縮に依存するよりもむしろ長軸方向の収縮およびねじれによる拍出に依存していると仮定すると、FS は真の収縮不全を反映しない可能性が高くなる。

現在、心エコー法の進歩には目覚ましいものがあり、従来難しいとされていた局所心筋動態の指標であるストレインおよびストレイン・レート、さらには心筋のねじれを定量化できる Rotation や Torsion は、Speckle tracking imaging という手法を用いて計測可能になっている。本法は、ヒト医学における虚血性心疾患の早期診断において有用であるとされているが、我々はこの技術に注目し、本法を用いて様々な体格の犬の心室収縮様式を詳細に解明することにより、体格による差異を見出せるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

- (1) 左室局所収縮様式が犬の体格により差があるかどうかを明らかにする。
- (2) 体格に影響を受けない左室収縮機能の指標を検討する。
- (3) 鎮静薬が左室収縮機能の各指標に及ぼす影響を明らかにする。

3. 研究の方法

供試犬は身体検査および各種臨床検査(心電図検査、心エコー・スクリーニング検査)で正常と診断されたチワワ 7 頭(小型犬群)、ビーグル 19 頭(中型犬群)、大型犬種 11 頭(大型犬群)を使用した。

心エコー検査には Vivid 7 Dimension (GE 横河メディカル) を用い、記録した心エコー画像(シネループ)をオフラインの解析ソフトウェア (EchoPac PC、Version 6.0.0~6.0.1) に取り込み分析した(図 1)。各計測値は、連続する 3 心拍から測定した値の平均をその項目の値とした。Strain は、右傍胸骨左室短軸像より Radial (放射方向、radial strain [SR])・Circumferential (円周方向、circumferential strain [SC]) の 2 方向の値を算出した。これらの strain は、左室 6 分画(前壁中隔 (Antero-Septal)、前壁 (Anterior)、側壁 (Lateral)、後壁 (Posterior)、下壁 (Inferior)、中隔 (Septal)) ごとに測定し、全分画の平均値として表示した。さらにそれらの strain を微分した Circumferential strain rate (SrC)、Radial strain rate (SrR) を算出した。また、

同期性の指標である synchrony time index (各分画の Radial strain の最も早いピークから最も遅いピークまでの時間、STI) も計測した。

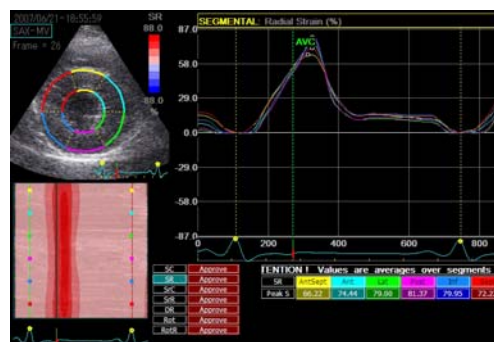


図 1 ビーグルの右側傍胸骨左室短軸像腱索レベルにおける 1 心周期の Radial strain 波形。左上段の短軸像の左室は 6 分割されており、その各分画の Radial strain がグラフに表示されている。

左室収縮期のねじれの最大値 (Torsion [Tor]) は、3 心拍分の平均ストレインのグラフを Excel 上で合成して求めた。また、心尖部レベルにおいて収縮期に Rotation が陽性のピークとなる値 (Peak Systolic Apical Rotation, 以下 A-Rot)、心基底レベルにおいて収縮期に Rotation が陰性のピークとなる値 (Peak Systolic Basal Rotation, 以下 B-Rot) も求めた。さらに Rotation を時間 (sec) で除した twist rate は、収縮機能指標として報告されている心尖部レベルからのみ計測した。以上の各心エコー計測時の RR 間隔も測定した。

さらに従来的心エコー指標である FS、左室駆出率 (EF)、1 回拍出量 (SV)、Stroke Index (SV を体表面積で除したもの [SI])、全電気機械的収縮期時間も計測した。

各測定項目は、小型犬、中型犬および大型犬間で比較した。

鎮静の各指標に与える効果を見る目的で、ブプレノルフィン (0.0075mg/kg, SC) およびアセチルプロマジン (0.01mg/kg, SC) を投与し、鎮静前後における Strain 指標を比較した。また、同一解析者による誤差を検討した。

4. 研究成果

今回実施したオフラインによるストレイン解析は分画数として 666 分画であったが、うち 600 分画で解析が可能であり、適用率は 90% と良好であった。

同一検査者間の測定のばらつきについて評価したところ、ストレイン指標における coefficient of variation は 0-6.3% であり、測定の再現性は良好であると考えられた。

鎮静薬投与前後のストレイン指標を比較したところ、どの指標においても有意な差は

認められなかったことから、本指標における鎮静薬の計測値への影響は無視できるものと考えられた。

大型犬のFSおよびEFは、小型および中型犬と比較して有意に低下していた。これは従来の報告と同様の傾向であった。

RR間隔および全電気機械的収縮期時間は小型・中型犬と比較して有意に増大していた。STIは、中型犬と比較して大型犬で有意に増大していた。

収縮期ストレインの指標の結果は以下のとおりである。すなわち、SC(図2-A)、SrC(図2-B)、SrR(図2-C)、A-Rot(図3-A)、Tor(図3-B)およびtwist rate(図3-C)は、大型犬において中および小型犬と比較して有意に低下していた。その他の指標は、3群間に有意な差は認められなかった。以上の如く、大型犬では小型・中型犬と比較してストレインの指標が低下する傾向が認められた。過去の研究では、犬の体格とストレイン指標の間には相関は認められておらず、本研究とは異なる結論を唱えている。^{1,2}しかし、本研究の研究デザインの方が、体格のストレインへ及ぼす影響を適切に判断できると思われるため、これまでの見解を改めなければならないことが本研究により示唆された。

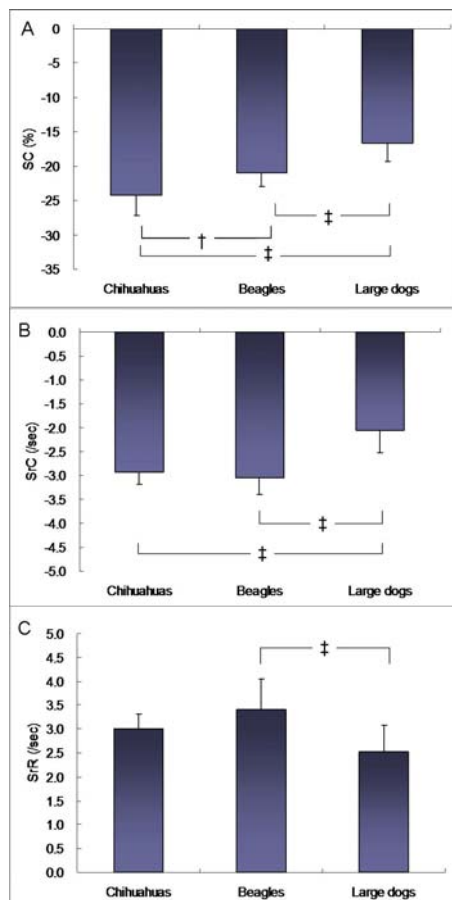


図2 収縮期ストレインおよびストレインレートの群間における比較。

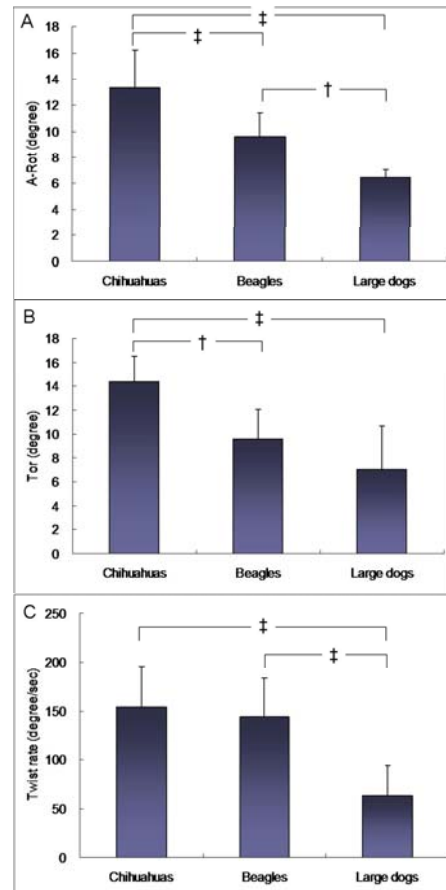


図3 ねじれ運動の各指標の群間における比較。

収縮期指標のうちSRは、3群間で有意な差が認められなかった。このことから、SRは体格によって補正する必要のない収縮機能として有用であると考えられた。

RR間隔とストレインの各指標の関連性を検討したところ、SrC、SrR、A-RotおよびTwist rateはRR間隔と有意な相関が認められた。このことから、大型犬でストレイン指標が低下しているのはRR間隔が増大していることに関連しているとも考えられるが、通常、RR間隔が延長すれば拡張期時間の増大を引き起こすため血液充填が増大し、ストレイン指標はむしろ増大すると思われる。³にもかかわらず、大型犬で低下傾向を示すことから、RR間隔が直接的な原因であるとは考えにくい。各群をRR間隔に差がない個体だけに統一してサブ分析したところ、RR間隔がマッチしているにもかかわらず、あるストレイン指標はやはり同様の傾向を示した。このサブ分析の結果からも、RR間隔のストレイン指標に与える影響は最小限であると考えられた。

体格にかかわらず、SIは3群間において有意差は認められなかった。ことから、大型犬においてみられるストレイン指標の低下は

収縮機能の低下を示すものではないと考えられた。Denslowら⁴の報告では、種類を超えた大きな体格差のある動物において、心臓にかかる前負荷および後負荷について種間の差はないとされている。本実験では同種の個体を使用しており、同じ犬という種類の中で、体格が大きく異なるからといって前負荷および後負荷が異なるとは考えにくい。そうすると、本実験で認められた「大型犬の収縮指標が低い」という傾向は、負荷の差異に起因するものではないと思われる。当初、本実験の仮説として、大型犬でFSが低い傾向にあるのは、比較的大きな心臓では短軸方向よりも長軸方向あるいはねじれ運動が優位な収縮様式であるためであると仮定した。しかし、本実験成績から、大型犬の回転運動は体格の小さい犬と比較して低下していたことから、この仮説は一部否定された。Popovicら⁵が複数の哺乳類を用いて検討したところ、大きな心臓では短軸方向の収縮運動よりも長軸方向の収縮運動の方が優位であると報告している。本実験では、長軸方向の評価が方法的に困難であったことから、この点については今後の研究が必要である。STIが大型犬で低下していたことは、大型犬のFSの低下の理由の一つとして考えられると思われる。

以上のことから、大型犬の大きな心臓では、自身の酸素要求量を満たすのに十分な心拍出量を得るのに小型犬と同程度の収縮は必要ではないと考えられる。これは幾何学的に大きな心臓の方が相対的に有利であるのではないかと推察された。

本研究にはLimitationがいくつかある。まず、先に述べたごとく、長軸方向のストレーン解析を実施していないことである。これは、特に大型犬では解析するのに十分な質の画像が得られないことから、今回は解析するまでに至らなかった。2つ目として、小型犬、中型犬群は全て同一犬種であることである。したがって、本研究結果は犬のpopulation全体に当てはめて考えることはできないかもしれない。

犬においてもっとも頻発する心疾患として僧帽弁閉鎖不全症(MR)がある。この疾患は老齢の小型犬で頻発することが知られている。本研究では、大型犬よりも小型犬の方が短軸方向により収縮することが明らかとなった。最近のin vitroの研究において、弁尖組織にかかる負荷の差異がある種のグリコサミノグリカンの合成に影響することが報告されている。⁶ 犬のMRの病理所見として粘液腫様変性が明らかになっているが、本研究の結果から、犬の体格による収縮様式の違いが組織の変化を惹起するひとつの要因となりMRを引き起こすのではないかとといった仮説が立てられる。このような斬新な仮説は今まで唱えられたことはない。今後は、こ

の仮説を検証すべく努力したい。

参考文献

- 1, Chetboul V, Serres F, Gouni V, et al. Noninvasive assessment of systolic left ventricular torsion by 2-dimensional speckle tracking imaging in the awake dog: repeatability, reproducibility, and comparison with tissue Doppler imaging variables. *J Vet Intern Med* 2008;22:342-350.
 - 2, Hanekom L, Cho GY, Leano R, et al. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. *Eur Heart J* 2007;28:1765-1772.
 - 3, Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H792-799.
 - 4, Denslow S, Balaji S, Hewett KW. Wall thickness referenced to myocardial volume: a new noninvasive framework for cardiac mechanics. *J Appl Physiol* 1999;87:211-221.
 - 5, Popovic ZB, Sun JP, Yamada H, et al. Differences in left ventricular long-axis function from mice to humans follow allometric scaling to ventricular size. *J Physiol* 2005;568:255-265.
 - 6, Gupta V, Tseng H, Lawrence BD, et al. Effect of cyclic mechanical strain on glycosaminoglycan and proteoglycan synthesis by heart valve cells. *Acta Biomater* 2008.
5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1件)

Takano H, Fujii Y, Ishikawa R, Aoki T, Wakao Y. Comparison of left ventricular contraction profiles among dogs of different body size using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Am J Vet Res*. 査読あり。 In press.

[学会発表] (計 1件)

Fujii Y, Takano H, Aoki T, Wakao Y. Comparison of LV torsion, 2-D strain and strain rate in small, medium and large breed dogs. American college of veterinary

internal medicine annual meeting, 2008 年
6月3日, San Antonio, U.S.A.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤井洋子 (FUJII, YOKO)

麻布大学・獣医学部・准教授

研究者番号：10318884

(2) 研究分担者

若尾義人 (WAKAO, YOSHITO)

麻布大学・獣医学部・教授

研究者番号：20063969

(3) 連携研究者

青木卓磨 (AOKI, TAKUMA)

麻布大学・獣医学部・大学院生