

令和 6 年 5 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K06422

研究課題名（和文）肺内短絡血管は肺塞栓症の重症化に関与しているか

研究課題名（英文）Investigation of the relationship between intrapulmonary shunt and severity of pulmonary thromboembolism

研究代表者

中村 健介（Nakamura, Kensuke）

北海道大学・獣医学研究院・准教授

研究者番号：80625898

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：当該期間内に肺内短絡血管が確認された肺塞栓症例は認められず、短絡血管の有無と肺塞栓の関連性について検証することはできなかった。しかしその一方で、肺塞栓モデル動物において心臓カテーテル検査と心エコー検査の対比を行うことで、新しい心エコー検査の指標が心臓カテーテル検査に匹敵する程の情報を与えてくれる可能性を示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心エコー検査は心臓カテーテル検査に比較すると圧倒的に簡便で侵襲性が低い検査であるため、本法の普及により、獣医療における肺塞栓の診断精度の向上が期待できるとともに、災害関連疾患の1つでもある人の肺塞栓症患者のスクリーニング検査としての心エコーの精度向上に繋がる可能性が期待できる。

研究成果の概要（英文）：No case of intrapulmonary shunt was identified during the period in question, and it was not possible to verify the association between the presence or absence of short-circuiting vessels and pulmonary emboli. On the other hand, the comparison of echocardiography with cardiac catheterisation in animal models of pulmonary embolisation showed that new echocardiographic indices may provide information comparable to that of cardiac catheterisation.

研究分野：獣医学

キーワード：肺塞栓 心エコー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

急性に発症し致死的な転帰をたどる肺塞栓症は、肺血流の異常に伴う呼吸不全と、肺高血圧に伴う右心不全の両者が同時に発生する重篤な疾患である。古くからエコノミークラス症候群として知られてきたが、近年は人の災害関連死としても注目されており、また獣医療においても本疾患の潜在的な重要性が認知されつつある。それに伴い関連研究も多くなされてきているが、そのほとんどが血栓に注目したものであり、塞栓される側の肺血管や最終的に生死をわける右心に着目した研究は非常に少なかった。本研究により短絡血管の有無が本症の予後を推定できることが判明した場合には、リスク患者を選別し、積極的な予防的な措置を講ずることで本症の発症リスクを軽減させることが期待された。また、本疾患は災害関連疾患でもあるため、簡易迅速診断法が強く求められるが、現状ではCT検査と心臓カテーテル検査がゴールドスタンダードであり、大きな課題であった。

2. 研究の目的

「肺動脈圧の上昇により肺内短絡血管が開通するか否か」さらに「右心不全の発症と短絡血管の存在に関連はあるのか？」を明らかにするとともに、肺塞栓の簡易迅速診断法としての心エコーの有用性を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

肺塞栓モデルを用いた検討

マイクロビーズを頸静脈から投与する事で肺塞栓モデルを作成し、肺内短絡の開通の有無を検証した。同時に心臓カテーテル検査と各種心エコー指標の相関を評価した。

肺高血圧自然発症例を用いた検討

肺塞栓を含む肺高血圧症例において肺内短絡血管の有無を評価するとともに、各種心エコー検査を実施し予後との関連を評価した。

1. 左右心室拡張開始時間差

生理的に、左右心室が拡張を開始するタイミングはほぼ同等であるが、右室の方が若干早く拡張を開始する事が知られている。犬において肺高血圧症をもたらず最も一般的な疾患である僧帽弁疾患の重症度が進行し肺高血圧症に陥る事で、右室収縮時間の延長と、それに続く拡張開始時間の遅延が生じると考え、検討を行った。

2. 右房ストレイン

肺高血圧に伴い右室圧が上昇すると、二次的に右房圧の上昇がもたらされる。慢性的な右房圧の上昇が生じるとサイズの拡大が生じるが、急性の右房圧上昇ではサイズの増大は伴わない事がある。そこで右房心筋壁の収縮性を評価する右房ストレインに着目し、検討を行った。

4. 研究成果

肺塞栓モデルを用いた検討

塞栓モデルにおいてはいずれも肺内短絡は認められなかったが、塞栓誘発直後の甚急性期には肺動脈圧の上昇とともに、多くの右室収縮機能指標の低下が認められたが、わずか2日後には肺動脈圧の上昇は継続しているにもかかわらず、右室収縮機能指標の多くが正常に復しており、心臓の代償能力の高さが示された。その中で、収縮能と拡張能を併せて評価することが可能なTei indexについては2日後でも異常値が継続してみとめられており、肺高血圧症を検出するという点においてはTei indexが有用であることが示された。

また本研究では新たな右心機能指標として心室収縮の「同期性」についても着目した。右心室は比較的複雑な構造を有しながらも各部位が同期性すなわち連動性を持って収縮と拡張を繰り返すことで効率的に血液を駆出している。肺塞栓に伴う肺血管抵抗の増大により、その同期性が失われることが本研究によって明らかとなった。この同期性と心拍出量との間には有意な相関が認められており、心機能の維持においては収縮の強さのみならず、連動性が重要であることが示された。

肺高血圧自然発症例を用いた検討

1. 左右心室拡張開始時間差

肺高血圧症の臨床例においても肺内短絡が認められた症例は確認されなかった。

一方、僧帽弁疾患のステージの増悪とともに、右室と左室の拡張開始時間の差が縮まり、最重症例では左室拡張の方が早くなる逆転現象が半数以上で認められた。また、逆転症例では肺高血圧症の罹患率も高いことが明らかとなった。逆転しているか否かは心エコー図検査中にリアルタイムに肉眼で容易に認識することができるため、この所見に着目することで極めて簡便に肺高血圧症の診断を下す事ができる可能性が示唆された。

2. 右房ストレイン

正常な犬において右房ストレインは再現性が高く、臨床応用可能である事が明らかとなった。一方で心疾患を有していない個体においても年齢と共に低下することが明らかとなった。現在は肺高血圧症例において適用し、臨床的有用性を検討中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Morita Tomoya, Nakamura Kensuke, Osuga Tatsuyuki, Kawamoto Sei, Miki Shingo, Takiguchi Mitsuyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Evaluation of Right Ventricular Function and Dyssynchrony in a Dog Model of Acute Pulmonary Embolism: Diagnostic Utility and Reversibility	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Veterinary Science	6. 最初と最後の頁 861064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fvets.2022.861064	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 Morita T., Nakamura K., Osuga T., Takiguchi M.	4. 巻 39
2. 論文標題 Incremental predictive value of echocardiographic indices of right ventricular function in the assessment of long-term prognosis in dogs with myxomatous mitral valve disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Cardiology	6. 最初と最後の頁 51~62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvc.2021.12.002	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, Takiguchi Mitsuyoshi	4. 巻 82
2. 論文標題 Repeatability, reproducibility, and reference intervals for indices of right atrial longitudinal strain derived from speckle-tracking echocardiography in healthy dogs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Veterinary Research	6. 最初と最後の頁 274~279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2460/ajvr.82.4.274	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 Fujioka T., Nakamura K., Minamoto T., Tsuzuki N., Yamaguchi J., Hidaka Y.	4. 巻 34
2. 論文標題 Ultrasonographic evaluation of the caudal vena cava in dogs with right-sided heart disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Cardiology	6. 最初と最後の頁 80~92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvc.2021.01.005	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------