

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12853

研究課題名(和文) 3次元心エコーを用いた左室・左房容量比の予後予測能に関する検討

研究課題名(英文) Prognostic value of LV LA volume ratio assessed by 3D echocardiography

研究代表者

竹内 正明 (Takeuchi, Masaaki)

産業医科大学・大学病院・准教授

研究者番号：30236434

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、左室・左房容積比(LV/LA volume ratio:LVLAVR)という新たな心機能指標の正常値を求め、心疾患患者に対するLVLAVRの予後予測能を既存の心機能指標と比較検討することであった。LVLAVRは男女とも加齢とともに進行性に減少し、年齢依存性があった。拡張末期のLVLAVR、拡張末期、収縮末期のLVLAVRの差(DeltaLVLAVR)は有意な予後予測因子であり、両者の中央値を用いて患者を2群に分けると、生存曲線に有意差を認めた。多変量解析ではDeltaLVLAVRは年齢、慢性腎臓病、左室収縮能あるいは拡張能で補正しても有意な予測因子であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

LVLAVRは加齢とともに減少し、潜在性の拡張機能の低下を反映している可能性が示唆された。このことは無症候性的高血圧症例や糖尿病症例でLVLAVRを算出し、より早期の心機能の異常を検出できる可能性があり、社会的意義は大きいと考えられる。またLVLAVR、特に拡張末期のLVLAVR、及び拡張末期、収縮末期のLVLAVRの差(DeltaLVLAVR)は心疾患患者の予後予測に有用であり、既存の心機能指標より優れていた。予後予測の検討には3次元全自動化ソフトウェアを用いており、このことから3次元心エコーデータがあれば誰でも簡単に予後予測が可能であり、この点から学術的有用性は極めて高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aims of this study were to investigate normal values of new indices, left ventricular left atrial volume ratio, LVLAVR assessed by 3DE. Significant age dependency of LVLAVR was observed in both sexes, showing that highest and lowest values were observed in the youngest and oldest decades. We also investigated the prognostic value of LVLAVR. Univariate analysis revealed that LVLAVR parameters were significantly associated with future adverse outcome. Kaplan-Meier survival analysis stratified patients into two groups according to the median value of LVLAVR parameters. In multivariate analysis, delta LVLAVR had significant incremental value over age, CKD, and LVEF or age, CKD, and E/e'. With 3DE datasets and fully automated quantification software, we demonstrated the prognostic value of LVLAVR in a diverse group of patients. Since these results were obtained using a fully automated approach, this method facilitates adoption of these indices in a routine clinical setting.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心臓超音波 三次元 容量比 予後

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心エコー図検査は心疾患患者の管理や予後予測、デバイス移植術の適応決定時に不可欠な検査法であり広く用いられている。心エコー図検査によって得られる心機能指標のなかで、左室駆出率(LVEF)は最も認知された指標であり、心疾患や抗がん化学療法の診断・治療ガイドラインでも汎用されている。しかし、2次元断層心エコーにより得られるLVEFは、その正確性や再現性に問題があるほか、左室の収縮能のみを反映する指標である点に限界があった。一方3次元心エコー図検査は心腔容量の測定に優れた検査法である。私達は左室・左房容積比(LV/LA volume ratio)という新たな心機能指標を提唱した。LV/LA volume ratioは、左室の収縮能のみならず、拡張能特性をも内包した指標であり、既存の心機能指標より病態診断、予後予測に有用である可能性がある。最近3次元心エコー図画像を用い、左室、左房の容積曲線を作成する全自動ソフトウェアが開発された。本ソフトウェアから得られる左室、左房の容量値が心臓MRIなどの基準となる検査法と比較しても、正確であることが証明できれば、全自動解析であること、2次元断層心エコーのように幾何学的仮定を含まないという特性から、より再現性・正確性の高い結果が得られると考えられる。また本ソフトウェアを用いればLV/LA volume ratioを簡単に算出が可能となる。そこで、我々は、LV/LA volume ratioが、新たな心機能の指標として種々の疾患の管理に有用であり、予後予測にも有用であるとの仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、

心臓MRIを基準とし、本ソフトウェアの至適な設定を決定し、前向きに収集した健常者3次元画像データからLV/LA volume ratioの正常値を求め、後ろ向きに収集した3次元画像データを用いて、心疾患患者に対するLV/LA volume ratioの予後予測能を既存の心機能指標と比較検討することである。具体的には、

過去に当院で心臓MRI検査と3次元心エコー図検査を同日に行った症例を対象とし、心臓MRIのSSFP画像を用いたFeature Tracking(FT)法による左室、左房の容量曲線と、新しい全自動3次元心エコー図画像解析ソフトウェア(以下3次元全自動解析ソフトウェアと略す。)による左室、左房の容量曲線を比較し、その正確性を検討する。健常者の3次元心エコー図画像を用いて、全自動解析で左室、左房の容量曲線を得る。2つの容量曲線を元に、LV/LA volume ratioの年齢別・性別毎の正常値を求める。当院で過去に心臓MRI検査と3次元心エコー図検査を同日に行った症例を対象とし、予後予測に対するLV/LA volume ratioの有用性を、既存の心機能指標と比較検討する。

3. 研究の方法

プロトコル1

平成29年1月～平成30年7月までの間に当院で心臓MRI検査を施行し、同日に心エコー図検査を受けることに同意し、かつ全自動解析に必要な3次元心エコー図画像が記録された患者の画像データ全65例を抽出する。これらの患者の3次元心エコー図画像を左室、左房の容量曲線が得られる3次元全自動解析ソフトウェアで解析し、左室拡張末期容量、左室収縮末期容量、LVEFを得る。また、心臓MRI検査で得られたSSFP画像にディスク加算法あるいはFT法を適応し、同様に左室容量、LVEFを算出する。心臓MRI検査から計測された値を基準とし、3次元全自動解析ソフトウェアによる左室機能解析の正確性を検討する。この際、3次元全自動解析ソフトウェアは心内膜境界値の設定(左室内膜面自動トレース時の内膜検出閾値)によって解析結果が変化するため、心臓MRI検査による結果を基準とし、至適な心内膜境界値も検討する。さらに、FT法と全自動解析ソフトウェアによって得られる左室容量曲線についてもその類似性を検証した。

プロトコル2

平成30年9月から200例を目標として健常者の3次元心エコー図画像を前向きに収集する。3次元全自動解析ソフトウェアを用いて、左室拡張末期容量、左室収縮末期容量、LVEFを算出し、左室、左房の容量曲線も抽出する。各一心拍容量曲線から均等に100打点を抽出し、それぞれの時相におけるLV/LA volume ratioを算出し、LV/LA volume ratioの曲線を描画する。左室収縮末期、左室拡張末期のLV/LA volume ratioの、年齢別・性別の正常値を求めるほか、LV/LA volume ratio curveの加齢による変化も検討した。

プロトコル3

2015年以降に当院で心臓MRI検査を施行し、同日に心エコー図検査を受けることに同意し、かつ全自動解析に必要な3次元心エコー図画像が記録された患者を後ろ向きに抽出する。それらの症例に、3次元全自動解析ソフトウェアを適応し、LV/LA volume ratioを算出する。同時に既存の心機能指標も求める。当院通院中の患者であれば、電子カルテを使用し、当院通院中で無け

れば電話連絡を行い、患者の予後情報も得た上で、それぞれの心機能指標の 全症例、 HFpHF 患者における予後予測能を統計学的に評価し、その有益性を既存の指標と比較検討した。

4. 研究成果

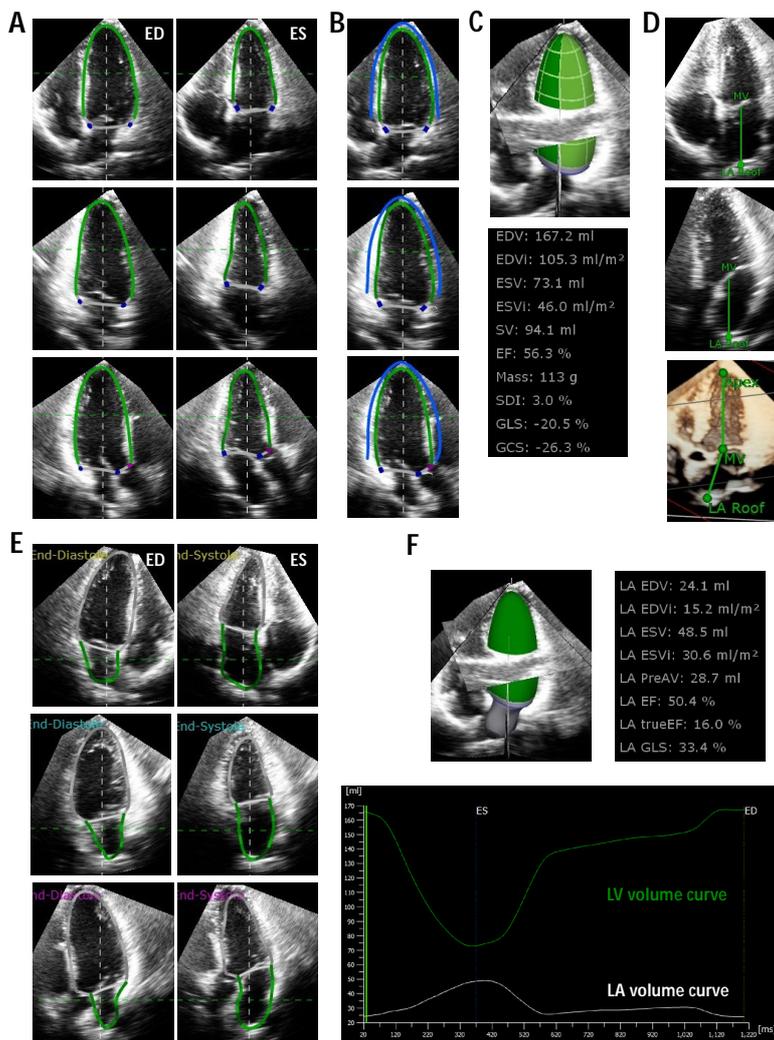
プロトコル 1

3次元全自動解析ソフトウェアによる左室拡張末期容量、左室収縮末期容量、LVEF は、心臓 MRI 検査を用いた FT 法による値と極めて良く相関し(それぞれ $r=0.94, 0.94, 0.87$)、至適な左室内膜面自動トレース時の内膜検出閾値は 90 であることが明らかとなった。この結果をもとに論文を作成し、PLoS ONE に受理された

プロトコル 2

その後健常者の 3次元心エコー図画像を前向きに収集したが、半年かけても症例数が 50 程度と健常症例 3次元心エコーデータ数がなかなか増えず、このままでは正常値を決定するだけで過度の時間がかかることが予想されたため、ある特定の超音波機器で収集したデータのみが解析できる 3次元全自動解析ソフトウェアを用いた解析は諦め、過去の 3次元心エコーデータを全て用いることができ、かつ全自動ではないものの、左室、左房容量を半自動的に測定することが可能なソフトウェア(4D LV analysis 3 (LA), TomTec Imaging Systems)を用いて、過去に収集した健常者の 3次元心エコー図画像 313 例をもとに個々の症例で左室、左房容量曲線を作成し(図 1) LV/LA volume ratio の曲線を描画した(図 2)。このデータをもとに、左室収縮末期、左室拡張末期の LV/LA volume ratio の、年齢別・性別の正常値を求めたところ、正常値は性差によって異なり、男性の左室拡張末期、左室収縮末期の LV/LA volume ratio はそれぞれ $5.74 \pm 1.54, 1.37 \pm 0.35$ であったのに対し、女性の左室拡張末期、左室収縮末期の LV/LA volume ratio はそれぞれ $5.20 \pm 1.47, 1.13 \pm 0.29$ と男性の方が有意に値が大きかった。また LV/LA volume ratio curve は男女とも加齢とともに進行性に減少し、年齢依存性があることが証明できた。また左室拡張末期 LV/LA volume ratio は、左房機能と左室心筋重量が主に関与しているのに対し、左室収縮末期 LV/LA volume ratio は、左室収縮能と左室心筋重量が主に関与していることを解明し、論文化し、Physiological Reports に受理された。

図 1



左心室容積と左心房容積の測定方法。

(A) 拡張末期 (ED) と収縮末期 (ES) における心尖 4 腔像(上段) 2 腔像(中段) 長軸像(下段)の断面で左心室内膜境界をトレースする(緑の線)。

(B) 左室心筋重量の計測: 青色の線は左室心外膜を表し、左室心筋重量は(左室心外膜内体積-左室心内膜内体積)×1.05 として算出した。

(C) 左室形態・機能評価の結果。

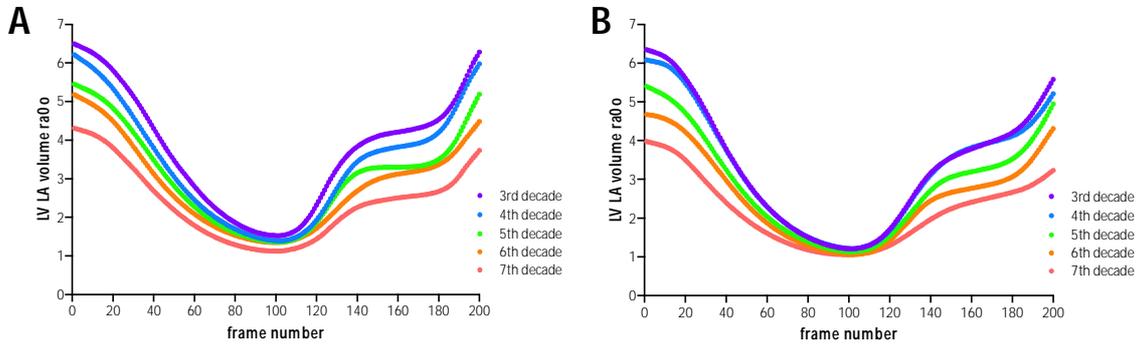
(D) 左心房内膜トレースの開始: 心尖 4 腔像と長軸像で僧帽弁と左房天井の中心を決定する。左室長軸線と左房長軸線は平行ではなく、角度がついていることに留意する。

(E) 拡張末期と収縮末期における心尖 4 腔像(上段) 2 腔像(中段) 長軸像(下段)の断面で左房心内膜境界の決定。

(F) 左房形態・機能評価の結果。1 心周期を通じた左室と左房の容積曲線も示す(左室: 緑、左房: 白)。

図 2

20 歳代から 60 歳代ま

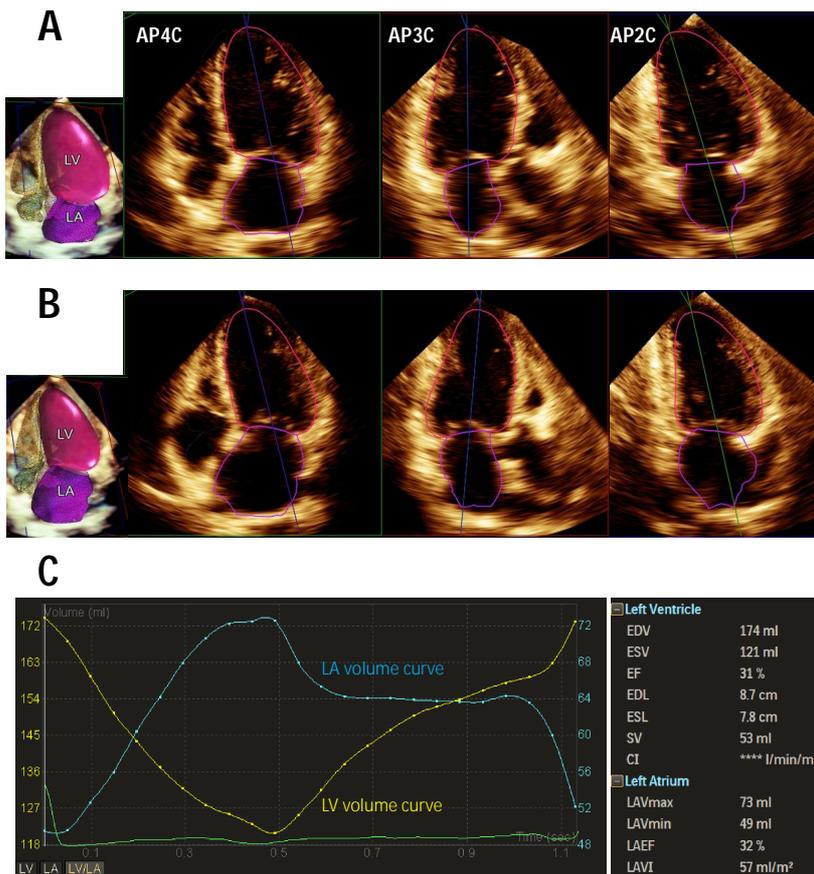


で、10歳刻みで群別した左室左房容量比曲線。Aは男性、Bは女性の曲線である。

プロトコール3

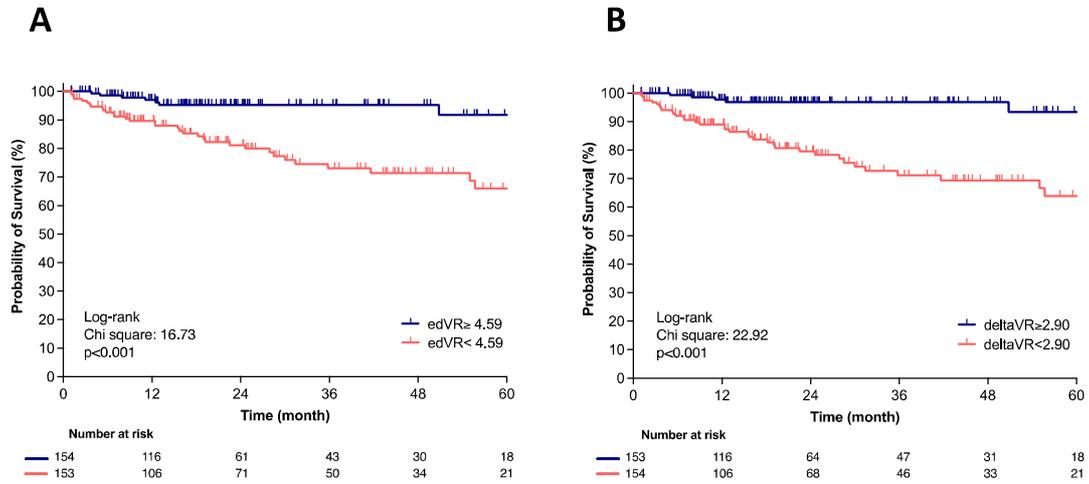
これらの結果をもとにLV/LA volume ratioの予後予測能を後ろ向きに検討した。対象は臨床的にCMR検査が依頼された患者で、CMR検査の前に、3次元心エコー図画像を収集することに同意した408例である。このうち3次元全自動解析ソフトウェアが使用できない超音波装置で画像が記録された50例、心室性期外収縮が多発し評価が不可能と考えられた2例、追跡期間が1ヶ月未満の25例、計66症例は対象から除外し、最終的に342例を研究対象とした。解析は当初の目的通り、3次元心エコー図画像に3次元全自動解析ソフトウェアを適応し(図3)得られた拡張末期左室容量、収縮末期左室容量、左室駆出率(LVEF)、拡張末期左房容量、収縮末期左房容量、左房駆出率(LAEF)の測定結果を用いて、拡張末期LV/LA volume ratio(LVLAVRed)、収縮末期LV/LA volume ratio(LVLAVRes)、両者の差(Delta LVLAVR)を各患者で計算した。全自動ソフトの有用性を検証するために全症例において計測結果には全く修正を加えなかった。結果:342例中、25例は著しい画質不良のため3次元心エコー図画像は収集されず、また他の10例は全自動解析が不良であり、feasibilityは90%であった。中央値21ヶ月のフォローアップ中43例で心血管イベントが発生した(心臓死:13例、心室頻拍等の重症不整脈:3例、心不全による入院:27例)。単変量Cox比例ハザード解析ではLVLAVRed、Delta LVLAVRは有意な予後予測因子であり、両者の中央値を用いて患者を2群に分けると、生存曲線に有意差を認めた(図4)。多変量解析ではDelta LVLAVRは年齢、慢性腎臓病、左室収縮能あるいは拡張能で補正しても有意な予後予測因子であった。以上の結果をまとめ、論文を作成し、Journal of Cardiologyに受理された。

図3



全自動左室定量化ソフトウェアを用いた3次元心エコーデータセットによる左室左房容積比の計算。(A、B)3次元心エコー図フルボリュームデータセットから抽出した左室拡張末期および収縮末期の2次元心尖4腔(AP4C)、長軸(AP3C)、2腔像(AP2C)。赤と紫の線はそれぞれ、全自動で検出された左室と左房の心内膜境界を示す。(C)左室と左房の心内膜境界を三次元スペククルトラッキング法により、1心周期を通じて追尾した後、左室と左房の容積曲線が得られる(左室:黄色、左房:水色)。容量曲線から、左室、左房の形態・機能評価結果が表示される。

図4



拡張末期左室左房容積比（edVR）の中央値（A）と、拡張末期左室左房容積比と収縮末期左室左房容積比の差（deltaVR）の中央値（B）で患者を2群に層別し、無事故生存率曲線を描画した。

本来であれば HFpEF 症例に限ってサブ解析をする予定であったが、対象患者が少なく、イベント発生も 10 例以下であったため、今回の解析からは除外した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Chien-Chia Wu Victor, Kitano Tetuji, Nabeshima Yosuke, Otani Kyoko, Chu Pao-Hsien, Takeuchi Masaaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Optimal threshold of three-dimensional echocardiographic fully automated software for quantification of left ventricular volumes and ejection fraction: Comparison with cardiac magnetic resonance disk-area summation method and feature tracking method	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0211154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0211154	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 該当する
1. 著者名 Takeuchi Masaaki, Kitano Tetsuji, Nabeshima Yosuke, Otsuji Yutaka, Otani Kyoko	4. 巻 7
2. 論文標題 Left ventricular and left atrial volume ratio assessed by three-dimensional echocardiography: Novel indices for evaluating age-related change in left heart chamber size.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e14300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.14300	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 該当する
1. 著者名 Takeuchi Masaaki, Nabeshima Yosuke, Kitano Tetsuji, Negishi Kazuaki	4. 巻 78
2. 論文標題 Prognostic value of the left ventricular - left atrial volume ratio assessed using three-dimensional echocardiography with fully automated analytical software	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 406 ~ 412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.05.004	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 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Takeuchi Masaaki, Nabeshima Yosuke, Kitano Tetsuji, Otani Kyoko
2. 発表標題 Age and gender dependency of left ventricular and left atrial volume ratio assessed by three-dimensional echocardiography.
3. 学会等名 EuroEcho Imaging (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi Masaaki
2. 発表標題 3D strain
3. 学会等名 EuroEcho Imaging (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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