

令和 4 年 5 月 6 日現在

機関番号：17601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K15970

研究課題名(和文)心エコーを用いた左心房-左心室カップリングの評価による左心室充満圧の推定

研究課題名(英文) Estimation of left ventricular filling pressure by echocardiographic evaluation of left atrial-left ventricular coupling

研究代表者

大菅 辰幸 (Osuga, Tatsuyuki)

宮崎大学・農学部・助教

研究者番号：70816470

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)：犬の容量過負荷モデルにおいて左心室充満圧の指標である肺動脈楔入圧と心エコーにより推定した左心房-左心室カップリングの間に関連性は認められず、犬において左心房-左心室カップリングを用いて左心室充満圧を推定することは困難であることが示された。

しかしながら、犬の僧帽弁閉鎖不全症の臨床例において、心エコーにより推定した左心房-左心室カップリングは従来最も有用な心エコー予後指標である左心房サイズとは独立した予後因子であることが明らかになり、左心房-左心室カップリングが犬の僧帽弁閉鎖不全症の新たな予後指標となり得ることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

左心室充満圧を非侵襲的に正確に推定することはヒトおよび犬の心不全のより精度の高い治療につながるため「心エコーにより推定した左心房-左心室カップリングが犬における左心室充満圧の推定に有用である」という仮説を立てたが、残念ながら左心房-左心室カップリングは犬における左心室充満圧の推定には利用できないという結論に至った。しかしながら、犬で最も多い心臓病である僧帽弁閉鎖不全症において左心房-左心室カップリングが新たな有用な予後指標となりうることを示せたことは、左心房-左心室カップリングが僧帽弁閉鎖不全症に罹患した犬の予後推定や治療方針決定の精度向上に貢献できる可能性を示している。

研究成果の概要(英文)：In dog model of volume overload, there was no correlation between pulmonary capillary wedge pressure and left atrial-left ventricular coupling estimated by echocardiography. This finding indicates that non-invasive estimation of left ventricular filling pressure on the basis of left atrial-left ventricular coupling estimated by echocardiography is unfeasible.

In clinical cohort study enrolling dogs with mitral regurgitation, left atrial-left ventricular coupling estimated by echocardiography was a prognostic indicator independent of echocardiographic left atrial size, the most useful prognostic indicator in dogs with mitral regurgitation. This finding indicated that left atrial-left ventricular coupling estimated by echocardiography can be a useful prognostic echocardiographic indicator in dogs with mitral regurgitation.

研究分野：臨床獣医学、心臓病学

キーワード：心エコー 左心房 カップリング strain 左心室充満圧

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺水腫を主病態とする左心系のうっ血性心不全は左心室の拡張期圧(左心室充満圧)の上昇により起こる。そのため、左心系のうっ血性心不全の診断・治療は心臓カテーテルにより計測した左心室充満圧に基づいて行うのが理想的である。しかしながら、心臓カテーテルは侵襲的な検査であるため、心臓カテーテルを獣医療においてルーチンな検査として行うのは現実的ではない。獣医療では非侵襲的な検査である心エコーにより左心室充満圧を推定して左心系のうっ血性心不全の診断・治療を行っている。

犬の心臓病においては、心エコーによる左心室充満圧の推定は僧帽弁血流の拡張早期波(E波)速度やE波速度から派生した心エコー指標により行われてきた。しかしながら、犬において最も多い心臓病である僧帽弁閉鎖不全症(MR)ではE波速度や派生心エコー指標による左心室充満圧の推定精度は高いものではなかった。

研究代表者らは、犬のMRにおいて心エコーにより左心室充満圧を推定する方法として左心房機能を反映する新たな心エコー指標である左心房 strain に着目した。左心房 strain は、心臓の動きを自動追跡する新規心エコー技術である Speckle tracking 法を用いることで算出できる、左心房の伸び縮みを反映する心エコー指標である。研究代表者らは犬のMRにおいて左心房機能の低下を反映する左心房 strain の低下が左心系のうっ血性心不全の発生と関連することを過去に示した。しかしながら、左心房 strain が低下していてもうっ血性心不全が発生していない犬のMR臨床例が存在し、左心房 strain による左心室充満圧の推定精度にも限界があるようであった。

研究代表者は、犬のMRにおいて心エコーにより左心室充満圧を推定する新たな方法として心エコーによる左心房-左心室カップリング(left atrial-left ventricular coupling: AVC)の推定に着目した。AVCとは左心房機能と左心房にかかる圧(左心房圧)の釣合いを指す概念であり、ヒトの心臓病においてはAVCの悪化と左心室充満圧の上昇が関連することが分かっている。ヒトにおいては、E波速度あるいは派生心エコー指標と左心房 strain の比を用いてAVCを推定することが近年試みられている。

2. 研究の目的

研究の目的は、犬のMRにおいて心エコーにより推定したAVCが左心室充満圧を正確に推定できることを明らかにすることである。この目的を達成するための具体的な研究目的は、犬のMR臨床例においてE波速度やその派生心エコー指標および左心房 strain よりもAVCの方が左心系のうっ血性心不全の発症と強く関連すること、犬の容量過負荷モデルにおいてE波速度やその派生心エコー指標および左心房 strain よりもAVCの方が左心室充満圧とより強く関連すること、を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 心エコーによるAVCの推定の再現性評価

健康ビーグル犬6頭を用いてAVCの日内・日間再現性を評価した。AVCは、E波速度とE'波速度(僧帽弁輪部移動速度の拡張早期波速度)の比(E/E')と左心房 strain の比をとることにより推定した(この後も同様に推定した)。

(2) 心エコーにより推定したAVCの基準範囲の設定

附属動物病院において心エコーを行ったものの心臓に異常が認められなかった犬において心エコーによりAVCの推定を行い、AVCの基準範囲を設定した。

(3) 犬のMR臨床例を用いた検討

附属動物病院に来院した犬のMR臨床例に対して心エコーを行い、E波速度やその派生心エコー指標、左心房 strain を含む種々の心エコー指標の計測とAVCの推定を行った。左心系のうっ血性心不全(肺水腫)の発症の有無と各種心エコー指標の関連性を調べた。また、生存調査を実施できた臨床例において生存期間と各種心エコー指標の関連性を調べた。

(4) 犬の容量過負荷モデルを用いた検討

全身麻酔下の6頭の健康ビーグル犬に対して過剰量の膠質液の定速持続投与(ヒドロキシエチルデンプン70000 100 mL/kg/hr)を行い、Swan-Ganzカテーテルにより左心室充満圧の指標である肺動脈楔入圧をモニタリングした。ベースライン時と肺動脈楔入圧が上昇した時点(10-15、15-20、20-25、25-30 mmHg)にE波速度やその派生心エコー指標、左心房 strain を含む種々の心エコー指標の計測とAVCの推定を行った。肺動脈楔入圧とAVCの相関関係を調べた。

4. 研究成果

(1) 心エコーによる AVC の推定の再現性評価

AVC の日内・日間変動係数を算出したところ、それぞれ 11%、8%であり AVC の日内・日間再現性は臨床応用に適した良好なものであった。

(2) 心エコーにより推定した AVC の基準範囲の設定

46 頭の犬を用いて AVC の基準範囲を設定した。

(3) 犬の MR 臨床例を用いた検討

79 頭の MR 犬 (62 頭が肺水腫未発症、17 頭が肺水腫発症) を研究に組み入れた。肺水腫未発症の MR 犬と比較して肺水腫発症の MR 犬においては AVC が高値であり、肺水腫発症の MR 犬においては AVC が悪化していることが示唆された。加えて、ROC 解析を行った結果、肺水腫未発症の MR 犬と肺水腫発症の MR 犬を鑑別する精度は各種心エコー指標の中で AVC が最も優れていた。

また、組み入れた 79 頭の中で 72 頭の MR 犬において生存調査が可能であった。AVC が正常 (基準範囲内) であった MR 犬と比較して、AVC が悪化した (基準範囲を上回っている) MR 犬においては生存期間が短かった。また、多変量 Cox 比例ハザード解析を行ったところ、各種の心エコー指標の中で左心房サイズと AVC が独立した予後因子であった。

以上の結果から、犬の MR 臨床例においては病態の進行に伴い AVC が悪化すること、AVC が犬の MR の新たな心エコー予後指標となりうる可能性が示された。

(4) 犬の容量過負荷モデルを用いた検討

AVC はベースライン時と比較して肺動脈楔入圧が上昇した時点では変化が認められなかった。また、肺動脈楔入圧と AVC の間には相関関係が認められなかった。この結果から、犬においては心エコーにより推定した AVC から左心室充満圧を推定するのは困難である可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Osuga Tatsuyuki, Morita Tomoya, Sasaki Noboru, Morishita Keitaro, Ohta Hiroshi, Takiguchi Mitsuyoshi	4. 巻 35
2. 論文標題 Echocardiographic estimation of left ventricular arterial coupling in dogs with myxomatous mitral valve disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 78～87
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jvim.16028	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 Osuga Tatsuyuki, Morita Tomoya, Sasaki Noboru, Morishita Keitaro, Ohta Hiroshi, Takiguchi Mitsuyoshi	4. 巻 35
2. 論文標題 Prognostic value of left ventricular-arterial coupling estimated using echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2607～2615
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jvim.16290	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5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 黒田 杏子, 大菅 辰幸, 笹岡 一慶, 森下 啓太郎, 佐々木 東, 大田 寛, 滝口 満喜
2. 発表標題 犬の僧帽弁疾患における2D Speckle Tracking心エコー図法を用いた左心房stiffnessの推定
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Osuga Tatsuyuki, Morita Tomoya, Sasaki Noboru, Morishita Keitaro, Ohta Hiroshi, Takiguchi Mitsuyoshi
2. 発表標題 Echocardiographic estimation of left ventricular-arterial coupling in canine myxomatous mitral valve disease
3. 学会等名 2019 American College of Veterinary Internal Medicine Forum（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Osuga Tatsuyuki, Morita Tomoya, Sasaki Noboru, Morishita Keitaro, Ohta Hiroshi, Takiguchi Mitsuyoshi
2. 発表標題 Prognostic value of left ventricular-arterial coupling estimated using echocardiography in canine myxomatous mitral valve disease
3. 学会等名 2021 American College of Veterinary Internal Medicine Forum (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大菅辰幸, 黒田杏子, 森田智也, 中村健介, 佐々木東, 滝口満喜
2. 発表標題 犬の僧帽弁疾患における2D Speckle Tracking心エコー図法により 推定した左心房 stiffnessと予後の関係
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Osuga Tatsuyuki, Kyoko Kuroda, Tomoya Morita, Kensuke Nakamura, Noboru Sasaki, Mitsuyoshi Takiguchi
2. 発表標題 Prognostic value of left atrial stiffness estimated using echocardiography in canine myxomatous mitral valve disease
3. 学会等名 2022 American College of Veterinary Internal Medicine Forum (国際学会)
4. 発表年 2022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
---------	---------