

機関番号：14401
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20500418
 研究課題名（和文）胸痛消失後の心筋虚血診断：組織トラッキングによる高感度超音波診断システムの開発
 研究課題名（英文）Assessment of Myocardial Ischemic Memory Using Speckle Tracking Echocardiography
 研究代表者
 浅沼 俊彦（ASANUMA TOSHIHIKO）
 大阪大学・大学院医学系研究科・特任研究員
 研究者番号：80379271

研究成果の概要（和文）：胸痛消失後の心筋虚血の診断（「虚血の既往」の診断）はしばしば困難であり、非侵襲的かつ簡便な心エコー法でこれが可能になれば、臨床で有用と考えられる。われわれは、動物実験により、最新技術である組織トラッキング法を用いて、これが可能か検討した。その結果、微細な心筋の異常運動（駆出後収縮）は、虚血改善後にも持続することが明らかになり、心エコー法による「虚血の既往」診断が可能と考えられた。

研究成果の概要（英文）：Myocardial ischemic memory imaging, involving the visualization of abnormalities provoked by ischemia and sustained even after restoration of perfusion, is desirable because identification of myocardial ischemia in patients with a history of chest pain is still challenging. Post-systolic index (PSI) offers a sensitive marker of myocardial ischemia, but whether this abnormal thickening remains after relief from brief ischemia is unclear. From animal experiments, we found that PSI remained even after recovery from ischemia. Our results suggest that assessment of PSI is valuable for detecting myocardial ischemic memory.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：診断システム, 超音波, 心筋虚血

1. 研究開始当初の背景

虚血性心疾患（心筋梗塞および狭心症）は、癌や脳血管疾患とともに日本人の死因の中でも極めて大きな位置を占め、患者数も増加している。胸痛発作を主訴とする虚血性心疾患はそれ故に早期の正確な診断が要求されるが、来院時には既に胸痛は消失していることも多く、この状態で心電図検査を施行して

も心筋虚血の既往を診断することは困難である。運動や薬物による負荷試験は有用だが、心筋梗塞を誘発することもあり、不安定な胸痛発作では禁忌である。

Multi-detector CT (MDCT) の進歩は非侵襲的な冠動脈病変の評価を可能にした。MDCTによる冠動脈病変のスクリーニングは現在広く使用されているが、これは冠動脈の形態診断であり、狭窄の有無がわかってもその狭

窄が心筋虚血を引き起こすかどうかは必ずしもわからない。

心臓超音波検査（心エコー法）は心筋の動きをリアルタイムに観察することが可能で、どの領域の心筋が虚血に陥っているかを簡便に評価できる。しかし、比較的長時間の虚血でなければ虚血改善後に壁運動異常は速やかに回復するため、心電図と同じように運動や薬物による負荷試験を併用しなければ虚血診断は困難であると考えられてきた。

近年、短時間の虚血発作でも心筋内の代謝異常は比較的長時間持続することが明らかになった。したがって、一見壁運動が正常に見えても、従来法では観察できない異常が、短時間の虚血発作後に持続している可能性がある。これを検出することで、「虚血の既往」の診断が心エコー法で可能になれば、臨床で有用と考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、最新技術である組織トラッキング心エコー法による定量的な壁運動解析から、胸痛消失後の心筋虚血診断の可能性およびこのための最適な指標を評価し、「虚血の既往」診断システム確立のための基礎データを収集することである。

3. 研究の方法

(1) 冠動脈完全閉塞—再灌流モデルを用いて、再灌流後に「虚血の既往」を診断できるか、検討した。

人工呼吸器管理下の麻酔開胸犬において、動脈圧測定用のカテーテルを挿入後、左肋間から開胸し、冠動脈前下行枝に閉塞器と超音波血流プローブを装着した。冠動脈完全閉塞（5分間）後、再灌流し、その前後で左室短軸の超音波画像を経時的に取得した。虚血領域と非虚血領域の一心周期の心筋ストレインを定量的に評価した。収縮期最大ストレイン、および従来法では評価が困難であった駆出後収縮の指標である post-systolic index (PSI) を検討した。虚血・非虚血領域はリアルタイム心筋コントラストエコー法を用いて評価した。

(2) 冠動脈狭窄モデルを用いて、薬物により虚血を誘発した後に、「虚血の既往」を診断できるか、検討した。

人工呼吸器管理下の麻酔開胸犬において、冠動脈左回旋枝に閉塞器と超音波血流プローブを装着した。左回旋枝の血流が安静時から変化しない範囲で冠予備能が低下する狭窄を作製し、ドブタミン負荷による心筋虚血を生じさせた。その前後で左室短軸の超音波画像を経時的に取得し、(1)と同様の検討を

行った。

(3) 冠動脈完全閉塞—再灌流モデルを用いて、(1)で評価されなかった局所壁運動指標も解析し、得られた指標の中で、どの指標が最も「虚血の既往」診断に有効か検討した。

人工呼吸器管理下の麻酔開胸犬において、冠動脈左回旋枝に閉塞器と超音波血流プローブを装着した。冠動脈完全閉塞（2分間）後、再灌流し、その前後で左室短軸の超音波画像を経時的に取得し、虚血領域と非虚血領域の局所心筋運動指標を評価した。指標は、収縮期最大ストレイン、収縮末期ストレイン、収縮期最大ストレインレート、拡張早期ストレインレート、心房収縮期ストレインレート、および PSI が解析された。

4. 研究成果

(1) 左前下行枝閉塞前においては、虚血領域、非虚血領域ともに各指標に変化はなかったが、虚血時においては、収縮期最大ストレインは有意に低下し、駆出後収縮の出現により PSI は有意に高値を示した。再灌流後、収縮期最大ストレインは速やかに回復したが、PSI の高値は再灌流後 30 分以上持続した。

(2) ドブタミン負荷による虚血時には、収縮期最大ストレインの虚血領域と非虚血領域の比は、ほとんど変化がなく、虚血改善後に速やかに回復した。一方、PSI の虚血領域と非虚血領域の比は有意に高値を示し、これは再灌流後約 20 分間持続した。

(3) 虚血領域の収縮期最大ストレイン、収縮末期ストレイン、収縮期最大ストレインレート、拡張早期ストレインレートは虚血時に低下したが、再灌流後、速やかに回復した。心房収縮期ストレインレートは虚血時、再灌流時ともに変化しなかった。一方、PSI は虚血時に有意に高値を示し、これは再灌流後も 20 分間持続した。

組織トラッキング心エコー法による定量的な壁運動解析から、胸痛消失後の心筋虚血診断は可能であると考えられた。また、このための指標として、駆出後収縮の指標である PSI が最も有効であることが示唆された。

このような結果はこれまでに国内外で報告されておらず、今後の「虚血の既往」診断システムの確立する上で、重要な基礎データとなると思われる。

「虚血の既往」診断に駆出後収縮がなぜ有効なのかは、詳細が不明な点も多く、今後も検討が必要である。

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 8 件)

- ① 浅沼俊彦, 増田佳純, 中谷 敏. スペックルトラッキング法の臨床応用 虚血診断における PSS 評価の有用性. (特集 スペックルトラッキング心エコーのてほどき) 心エコー 2011;12:22-30 査読無
- ② Asanuma T, Masuda K, Beppu S, Nakatani S. After-the-fact recognition of myocardial ischemic insult: significance of post-systolic thickening evaluated by speckle tracking echocardiography. J Echocardiogr 2010;8:140-1 査読有
- ③ Asanuma T, Mabuchi R, Masuda K, Ueda-Ishibashi H, Nakatani S. Ultrasound inflammation imaging in rats with myocardial ischemia-reperfusion: evaluation by non-specific targeted contrast microbubbles. J Echocardiogr 2010;8:101-5 査読有
- ④ 浅沼俊彦, 中谷 敏. 虚血評価に PSS が注目されるわけ. (特集 心室壁運動異常をどこまで見るか) 心エコー 2010;11:912-23 査読無
- ⑤ 浅沼俊彦, 中谷 敏. 心筋層内の微細な動きの差異による心筋虚血の評価. (HEART's Selection 心エコー図による心筋虚血の診断) 心臓 2010;42:606-11 査読無
- ⑥ Asanuma T, Uranishi A, Masuda K, Ishikura F, Beppu S, Nakatani S. Assessment of myocardial ischemic memory using persistence of post-systolic thickening after recovery from ischemia. J Am Coll Cardiol Img 2009;2:1253-61 査読有
- ⑦ 浅沼俊彦, 中谷 敏. 負荷心エコーによる心筋虚血時の心内膜, 心外膜の微細な壁運動解析. (特集 負荷心エコー法を極める) 心エコー 2009;10:1144-51 査読無
- ⑧ 浅沼俊彦. 組織速度に基づく評価 ストレイン・ストレインレート・VVI. (特集 拡張能ってなに?) 心エコー. 2008;9:430-8 査読無

[学会発表] (計 17 件)

- ① 櫻井大輔, 浅沼俊彦, 日置彩那, 岩崎真梨子, 増田佳純, 中谷 敏. 短時間虚血再灌流後の post-systolic shortening による虚血メモリーの評価: スペックルトラッキング法を用いた心筋層別解析. 第 22

回日本心エコー図学会学術集会. 2011 年 4 月 21 日 鹿児島

- ② 浅沼俊彦. 虚血を見逃さないための壁運動評価法. 第 47 回兵庫県心エコー図カンファレンス. 2011 年 4 月 9 日 神戸
- ③ 浅沼俊彦. ストレイン心エコー法: その基礎知識と臨床応用. 第 2 回北大阪心臓イメージングサークル. 2010 年 11 月 19 日 高槻
- ④ Asanuma T, Fukuta Y, Masuda K, Hioki A, Iwasaki M, Nakatani S. Bimodal negative dP/dt during acute ischemia is caused by transient regional premature relaxation and ventricular dyssynchrony: assessment by speckle tracking echocardiography. Scientific Sessions 2010 of the American Heart Association, November 16, 2010 Chicago, USA
- ⑤ 浅沼俊彦. 虚血カスケードにおける収縮・拡張能評価の意義. Echo Heart Izumo 2010. 2010 年 10 月 23 日 出雲
- ⑥ 日置彩那, 浅沼俊彦, 岩崎真梨子, 増田佳純, 中谷 敏. スペックルトラッキング法を用いた心筋虚血メモリーの評価. 日本超音波医学会第 37 回関西地方学術集会. 2010 年 10 月 23 日 神戸
- ⑦ 浅沼俊彦, 福田友美, 増田佳純, 日置彩那, 岩崎真梨子, 中谷 敏. スペックルトラッキング心エコー法による心筋虚血メモリーの評価: どの指標が有用か? 第 8 回先進心血管エコー研究会. 2010 年 9 月 4 日 大阪
- ⑧ 浅沼俊彦. シンポジウム 5 心筋ストレイン・ストレインレートイメージングの現状と将来. 虚血の診断に有用な指標は何か? 日本超音波医学会第 83 回学術集会. 2010 年 5 月 29 日 京都
- ⑨ 日置彩那, 浅沼俊彦, 岩崎真梨子, 増田佳純, 中谷 敏. 2D スペックルトラッキングを用いた虚血メモリーイメージングの検討. 日本超音波医学会第 83 回学術集会. 2010 年 5 月 29 日 京都
- ⑩ 浅沼俊彦. Post-systolic shortening について: 新しい心機能指標. Echo Heart Izumo 2009. 2009 年 10 月 24 日 出雲
- ⑪ 福田友美, 浅沼俊彦, 岩崎真梨子, 増田佳純, 中谷 敏. 急性心筋虚血における -dP/dt 波形の変化と局所壁運動異常との関連. 第 57 回日本心臓病学会学術集会. 2009 年 9 月 18 日 札幌
- ⑫ Asanuma T, Uranishi A, Masuda K, Ishikura F, Beppu S, Nakatani S. Persistency of postsystolic thickening after brief myocardial ischemia. 36th International Congress of Physiological Sciences. July 30, 2009 Kyoto
- ⑬ 浅沼俊彦. Post-systolic shortening (PSS).

パネルディスカッション 11 新しい心機能指標の可能性を探る. 日本超音波医学会第 82 回学術集会. 2009 年 5 月 24 日 東京

- ⑭ 浅沼俊彦. post systolic shortening を知り尽くす. 第 10 回大阪組織ドプラ・ストレイン研究会. 2008 年 12 月 27 日 豊中
- ⑮ 浅沼俊彦. ストレイン・ストレインレート・VVI について教えてください. Echo Heart Izumo 2008. 2008 年 10 月 18 日 出雲
- ⑯ 浅沼俊彦. ビギナーのためのストレインエコー入門. 第 9 回大阪組織ドプラ・ストレイン研究会. 2008 年 7 月 19 日 豊中
- ⑰ Asanuma T. Myocardial mechanics: velocity (iWork computer session supported by educational grant from Siemens Medical Solutions; joint session with the Japanese Society of Echocardiography). 19th Annual Scientific Sessions of the American Society of Echocardiography, June 9, 2008 Toronto, Canada

〔図書〕 (計 2 件)

- ① 浅沼俊彦, 中谷 敏. Strain の 5W1H. 心エコー図 知ってるつもりの基礎と知識. メジカルビュー社 (監修: 吉川純一. 編集: 渡辺弘之). 2011:251-6
- ② 浅沼俊彦, 中谷 敏. 画像診断: 超音波. 臨床医工学・情報学スキルアップシリーズ 1 臨床医工学・情報学スキルアップ講座. 大阪大学出版会 (編集: 春名正光, 八木哲也, 田中正夫, 明石 満. 監修: 倉智嘉久). 2010:6-20

6. 研究組織

(1)研究代表者

浅沼 俊彦 (ASANUMA TOSHIHIKO)
大阪大学・大学院医学系研究科・特任研究員
研究者番号: 80379271

(2)研究分担者

石蔵 文信 (ISHIKURA FUMINOBU)
大阪大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 50303970
中谷 敏 (NAKATANI SATOSHI)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 80393221

(3)研究協力者

増田 佳純 (MASUDA KASUMI)
大阪大学・大学院医学系研究科・特別研究員
(PD)