

令和 4 年 4 月 19 日現在

機関番号：32669

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15667

研究課題名（和文）心筋ストレインによる右心機能評価：慢性肺高血圧症モデルを用いた検討

研究課題名（英文）Right heart function assessed by myocardial strain: Study of the chronic pulmonary hypertension model

研究代表者

鈴木 亮平（Suzuki, Ryohei）

日本獣医生命科学大学・獣医学部・助教

研究者番号：80825216

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は犬および人を含めた患者の生命を脅かす可能性がある肺高血圧症という難治性疾患をターゲットにしたものである。またその中で、心筋ストレインという心エコー図検査による非侵襲的な評価方法を確立することを目的にした。研究成果として、モデル動物を用いた詳細な病態評価を行い、肺高血圧症の進行過程や重症度評価に心筋ストレインが有用であることを実証した。また従来の指標に比べて、より有用と思われる新規の心エコー指標を確立し、その成果を公表した。さらに、猫の心疾患においても、肺高血圧症や心筋ストレインと病態悪化との関連性を検証し、重症度評価、心不全発症予測因子として心筋ストレインの有用性を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の主要な成果として、心筋ストレインという非侵襲的な心エコー図検査による指標を用いることで、詳細にかつ鋭敏に、肺高血圧症の病態進行が評価できることを報告した。このことは、難治性かつ生命を脅かす重要な循環器疾患である肺高血圧症の病態において、非侵襲的な心機能評価、治療方針の策定、また将来的には良好な臨床転帰や予後に貢献する可能性がある。また獣医療において、犬と並んで飼育頭数が多く、かつ循環器疾患が多発する猫の心筋症病態においても、心筋ストレインの有用性を複数実証した。

研究成果の概要（英文）：This study targets the intractable disease of pulmonary hypertension, which can be life-threatening for patients, including dogs and humans. In addition, the purpose was to establish a non-invasive evaluation method by echocardiography called myocardial strain. As a research result, detailed pathophysiological evaluation using model animals was performed, and it was demonstrated that myocardial strain is useful for evaluation of the progression process and severity of pulmonary hypertension. We also established a new echocardiographic index that seems to be more useful than the conventional index, and published some academic papers. Furthermore, in the case of heart disease in cats, we examined the relationship between pulmonary hypertension and myocardial strain and worsening of the condition, and reported the usefulness of myocardial strain as a predictor of severity evaluation and the onset of heart failure.

研究分野：臨床獣医学、循環器病学

キーワード：肺高血圧 右心機能 心筋ストレイン 心エコー図検査 心不全 心臓カテーテル イヌ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肺高血圧症は右心機能を損なうことで病態が進行し、犬および人を含めた患者の生命予後を脅かす難治性疾患である。特に獣医学領域では、犬で最も多い心不全の原因である僧帽弁疾患において、多くの症例が肺高血圧症を併発し、病態が複雑化、治療抵抗性や予後悪化に大きく関わる。肺高血圧症により右心機能障害が進行した場合、有効な治療方法は確立されていないため、早期の検出および病態評価が重要である。しかしながら、詳細な病態評価には観血的な血行動態指標が必要であり、それを代用する非観血的な評価方法は未確立である。

心筋ストレインはスペックルトラッキング法という心エコー技術により心筋運動を数値化した新しい心機能指標である。この指標は従来の心機能指標において課題であった角度依存性の制限を克服し、より鋭敏で詳細な心機能評価につながる事が期待されている。申請者は、主に左心機能指標として心筋ストレインについて研究を行い、僧帽弁疾患の犬【Suzuki R, et al. J Vet Cardiol. 2013, J Vet Intern Med. 2013, 2014】や肥大型心筋症の猫【Suzuki R, et al. J Vet Cardiol. 2016, J Feline Med Surg. 2017, 2018, J Vet Intern Med. 2019, BMC Vet Res. 2019】において、従来の指標では評価することのできない潜在的な心機能障害を明らかにしてきた。しかしながら、右心機能指標としての心筋ストレインについて、観血的心機能指標との詳細な比較検討や、肺高血圧症といった右心機能を損なう疾患モデルでの検討は十分ではない。

本研究分野における問題点は、肺高血圧症の病態評価に重要となる詳細な右心機能評価のための臨床的(非観血的)指標が欠如していることである。その課題を克服するため、本研究では観血的心機能指標と心エコー図検査による非観血的な心筋ストレインを比較検討し、肺高血圧症の病態モデルに応用することで、『心筋ストレインによる非観血的な右心機能評価の確立』を探求する。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、心機能評価としてゴールドスタンダードであるカテーテル法による観血的心機能指標と比較することで心筋ストレインの正確性および意義を確立すること、肺高血圧症モデルにおいて心筋ストレインによる評価の有用性を検討することである。

肺高血圧症は右室圧負荷を引き起こし、右心機能障害を引き起こす疾患である。現在報告されている肺高血圧症モデルを用いた研究は、急性の肺動脈圧上昇(右室圧負荷)モデルを用いており、右室肥大を起こした“慢性”モデルでは検討されていない。申請者の行った予備的な研究では、急性の右室圧負荷に対して右心機能は減弱するが、右室肥大により代償すると右心機能は改善、さらに慢性的な圧負荷が持続すると、代償不全となり右心機能が減弱した。したがって、肺高血圧症での右心機能指標は、圧負荷上昇に対する右室肥大の代償程度により大きく異なることが予想される。本研究では、慢性的な圧負荷が加わり右室肥大を十分に起こしたモデルを用いることで、より臨床的な病態に近い評価を行う予定である。さらに、肺高血圧症は人医学においても原発性および左心疾患に続発する二次的な病態として多く認められる。本研究のようなモデル動物を用いた基礎的な検討は人医学にも貢献可能な特色ある研究計画であると思われる。

### 3. 研究の方法

本研究では、『右心機能指標としての心筋ストレインの有用性、とくに肺高血圧症での右心機能評価の確立』を探求するために、下記に挙げる2つの課題を解明する。

心筋ストレインは観血的な右心機能指標と相関するか？

慢性肺高血圧症モデルの右心機能変化は心筋ストレインにより検出できるか？

心筋ストレインは観血的な右心機能指標と相関するか？

本研究では、心筋ストレインを右心機能指標として応用するために、心機能評価としてゴールドスタンダードであるカテーテル法による観血的心機能指標との関連性を検討する。具体的には、麻酔下ビーグル犬の右室内に圧容積曲線の記録が可能なコンダクタンスカテーテルを設置し、右室圧および右室容積を連続的に記録する。その後、心筋収縮性を変化させるドブタミンおよびエスモロールの投与、容量負荷を加える乳酸リンゲル液の急速輸液、圧負荷を加えるフェニレフリン投与により圧容積曲線を変化させ、観血的心機能指標を記録すると同時に、心エコー図検査による右室の心筋ストレインを評価する。

観血的心機能指標では、右室の収縮機能を表す最大収縮期圧、最大収縮期圧上昇速度、収縮末期容積、右室の拡張機能を表す拡張末期圧、最大拡張期圧下降速度、圧減速時間、拡張末期容積、さらに右室の全体的な拍出機能を表す一回拍出量、および仕事量を計測する。また心エコー図検査による右室の心筋ストレイン指標では、収縮機能を反映する収縮期全層ストレイン、収縮期内層ストレイン、収縮期外層ストレイン、収縮期ストレインレート、拡張機能を反映する拡張早期ストレインレート、拡張後期ストレインレートの最大値を評価する。さらに上記指標は右室心筋の自由壁のみでの解析、右室自由壁と心室中隔を含めた解析の双方で算出する予定である。得られた観血的心機能指標と心筋ストレインの関連性を検討し、心筋ストレイン指標による右心機能評価としての意義を確立する。

慢性肺高血圧症モデルの右心機能変化は心筋ストレインにより検出できるか？

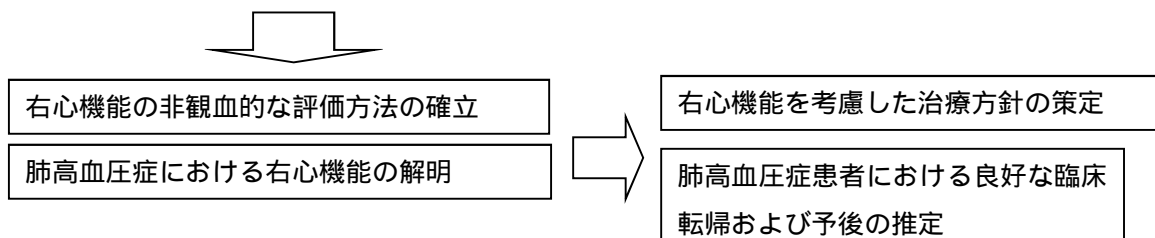
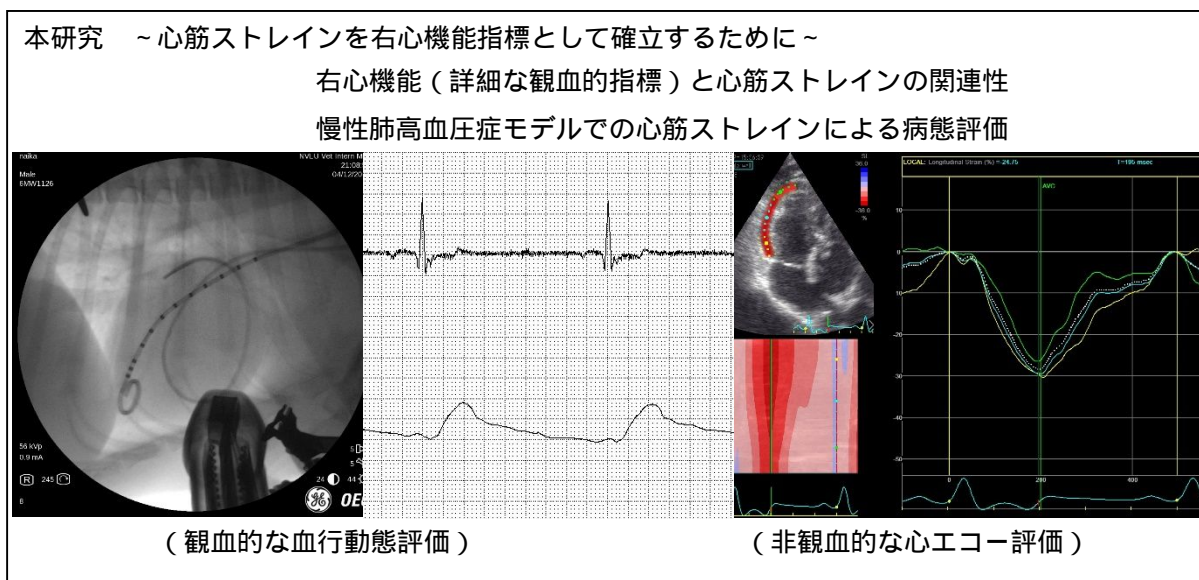
肺高血圧症のモデル犬を作製し、その慢性的な進行過程における心筋ストレインによる右心機能評価の有用性について検討する。具体的には、ビーグル犬の頸静脈より肺動脈内にカテーテルを留置し、そのカテーテルよりマイクロビーズ（直径 100-300 μm）を段階的に投与、肺動脈圧の上昇を引き起こさせる。6 か月程度マイクロビーズを投与すると、ビーズを投与しなくても収縮期肺動脈圧が 50 mmHg 以上となるため、その状態からさらに 1 か月以上維持し、有意な右室肥大を呈する慢性肺高血圧症モデルを作製する。段階的に圧負荷が加わる過程において、観血的右心機能指標と心筋ストレインの相関性を検討し、肺高血圧症の病態進行過程において心筋ストレインにより右心機能低下が早期検出できるか、従来との右心機能指標と比べて正確性や再現性はどうかを検討する。

さらに慢性圧負荷に対する代償である右室肥大により右心機能指標は変化することが予想される。この右室肥大を加味した右心機能変化を検出できるか検討するため、本研究では右室肥大を呈する前後の心筋ストレインを比較する。心筋ストレインは 2 点が離れたり近づいたりするゆがみの心筋運動であり、心肥大の影響を受けにくいと考えられる。

最後に、作製したモデル犬は病理検査に供する。右心室心筋において心筋細胞肥大、間質線維化、肺動脈のビーズ閉塞部および非閉塞部において、血管内膜や中膜の肥厚、線維化などの病理学的指標と心筋ストレイン指標の相関性を検証する。

以上の研究によって、心筋ストレインの右心機能との関連性が明らかとなり、非観血的な右心機能指標として心筋ストレインの意義が確立する。また、右心機能を損なう肺高血圧症、とくに獣医学および人医学領域で遭遇する病態に近い“慢性”肺高血圧症モデルでの有用性が確立されれば、臨床現場において心筋ストレイン指標による非観血的な右心機能評価、右心機能を考慮した治療方針の策定、良好な臨床転帰や予後が実現できる可能性がある。

### 本研究の構想とその後の展望



### 4. 研究成果

本研究の病態モデル作製過程においては、心機能指標のゴールドスタンダードである心臓カテーテル指標と本研究で確立する心筋ストレイン指標の関係性を解明した。とくに、心筋ストレイン指標は、カテーテル法で得た詳細な心機能評価指標との相関性が高く、非侵襲的な評価方法として十分な感度であった。さらに、慢性肺高血圧症の病態悪化に伴う心機能の低下を鋭敏に、かつ詳細に検出することが可能であった。これらの成果は海外および国内における学会発表し、国際的学術誌で論文として公表した。

また心筋ストレインによる右心機能評価について、我々のデータベースにおける過去の心不全症例で回顧的な検討を行い、その成果を国際的学術誌に論文として公表した。

また心筋ストレイン指標結果の一部を応用したところ、より有用性が期待される新規の右心

機能指標候補が確立されたため、その成果を学会発表し、国際的学術誌にて公表した。

さらに本研究では犬の肺高血圧症をターゲットに病態解析を行ったが、猫の心疾患症例でも肺高血圧症病態が近年報告され注目されている。そこで、猫の心筋症および肺高血圧症病態における、心筋ストレイン指標の知見を集積し、学会発表および論文発表を行った。とくに心筋ストレイン指標で評価した右心機能は、猫の心筋症病態において病態の層別化、重症度評価、心不全発症予測因子として臨床的に有用であった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yuchi Yunosuke, Suzuki Ryohei, Kanno Haruka, Teshima Takahiro, Matsumoto Hirotaka, Koyama Hidekazu	4. 巻 8
2. 論文標題 Right Ventricular Myocardial Adaptation Assessed by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Canine Models of Chronic Pulmonary Hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Veterinary Science	6. 最初と最後の頁 2021.727155
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fvets.2021.727155	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 Yuchi Yunosuke, Suzuki Ryohei, Teshima Takahiro, Matsumoto Hirotaka, Koyama Hidekazu	4. 巻 82
2. 論文標題 Investigation of the influence of manual ventilation-controlled respiration on right ventricular pressure-volume loops and echocardiographic variables in healthy anesthetized dogs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Veterinary Research	6. 最初と最後の頁 865 ~ 871
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2460/ajvr.82.11.865	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 YUCHI Yunosuke, SUZUKI Ryohei, TESHIMA Takahiro, MATSUMOTO Hirotaka, KOYAMA Hidekazu	4. 巻 83
2. 論文標題 Right ventricular systolic and diastolic function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 1918 ~ 1927
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1292/jvms.21-0195	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 Suzuki Ryohei, Yuchi Yunosuke, Kanno Haruka, Saito Takahiro, Teshima Takahiro, Matsumoto Hirotaka, Koyama Hidekazu	4. 巻 8
2. 論文標題 Pulmonary Vascular Resistance Estimated by Echocardiography in Dogs With Myxomatous Mitral Valve Disease and Pulmonary Hypertension Probability	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Veterinary Science	6. 最初と最後の頁 2021.771726
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fvets.2021.771726	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 Suzuki Ryohei, Yuchi Yunosuke, Kanno Haruka, Teshima Takahiro, Matsumoto Hiroataka, Koyama Hidekazu	4. 巻 11
2. 論文標題 Left and Right Myocardial Functionality Assessed by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Cats with Restrictive Cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Animals	6. 最初と最後の頁 1578 ~ 1578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ani11061578	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 Saito Takahiro, Suzuki Ryohei, Yuchi Yunosuke, Teshima Takahiro, Matsumoto Hiroataka, Koyama Hidekazu	4. 巻 17
2. 論文標題 Early detection of myocardial dysfunction in a cat that gradually progressed to endomyocardial form of restrictive cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Veterinary Research	6. 最初と最後の頁 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12917-021-02987-7	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 Suzuki Ryohei, Saito Takahiro, Yuchi Yunosuke, Kanno Haruka, Teshima Takahiro, Matsumoto Hiroataka, Koyama Hidekazu	4. 巻 8
2. 論文標題 Detection of Congestive Heart Failure and Myocardial Dysfunction in Cats With Cardiomyopathy by Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Veterinary Science	6. 最初と最後の頁 2021.771244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fvets.2021.771244	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 Yunosuke Yuchi, Ryohei Suzuki, Takahiro Teshima, Hiroataka Matsumoto, Hidekazu Koyama	4. 巻 35
2. 論文標題 Utility of tricuspid annular plane systolic excursion normalized by right ventricular size indices in dogs with postcapillary pulmonary hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of veterinary internal medicine	6. 最初と最後の頁 107-119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jvim.15984.	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 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Ryohei Suzuki, Yunosuke Yuchi, Haruka Kanno, Takahiro Teshima, Hirotaka Matsumoto, Hidekazu Koyama
2. 発表標題 Myocardial function assessed by two dimensional speckle tracking echocardiography in cats with cardiomyopathy and congestive heart failure
3. 学会等名 ACVIM Forum 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yunosuke Yuchi, Ryohei Suzuki, Takahiro Teshima, Hirotaka Matsumoto, Hidekazu Koyama
2. 発表標題 Influence of heart rate on right ventricular function in healthy dogs
3. 学会等名 ACVIM Forum 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 亮平, 湯地 勇之輔, 菅野 はるか, 斎藤 堯大, 手嶋 隆洋, 松本 浩毅, 小山 秀一
2. 発表標題 心筋症に罹患した猫におけるうっ血性心不全の有無と心筋運動指標を含む心エコー図検査指標の関係性
3. 学会等名 第114回日本獣医循環器学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 湯地 勇之輔, 鈴木 亮平, 手嶋 隆洋, 松本 浩毅, 小山 秀一
2. 発表標題 心拍数の変化が健常犬の右心機能に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 第114回日本獣医循環器学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 湯地 勇之輔, 鈴木 亮平, 齊藤 堯大, 手嶋 隆洋, 松本 浩毅, 小山 秀一
2. 発表標題 Real-time 3D心エコー法による右室形態および機能評価の有用性
3. 学会等名 第115回日本獣医循環器学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 湯地 勇之輔, 鈴木 亮平, 齊藤 堯大, 手嶋 隆洋, 松本 浩毅, 小山 秀一
2. 発表標題 呼吸器疾患に続発した肺高血圧症罹患犬における心機能解析
3. 学会等名 第18回日本獣医内科学アカデミー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 湯地 勇之輔, 鈴木 亮平, 齊藤 堯大, 手嶋 隆洋, 松本 浩毅, 小山 秀一
2. 発表標題 後毛細血管性肺高血圧症罹患犬における高用量ベラプロストナトリウムの臨床的有用性の検討
3. 学会等名 第18回日本獣医内科学アカデミー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahiro Saito, Ryohei Suzuki, Yunosuke Yuchi, Takahiro Teshima, Hirotaka Matsumoto, Hidekazu Koyama
2. 発表標題 Phlebotomy and hydroxycarbamide administration for polycythemia caused by Eisenmenger's syndrome in a dog
3. 学会等名 The 8th AiSVIM meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 Yunosuke Yuchi, Ryohei Suzuki, Takahiro Saito, Takahiro Teshima, Hirotaka Matsumoto, Hidekazu Koyama
2. 発表標題 Prognostic utility of pulmonary vascular resistance estimated by echocardiography in dogs with post-capillary pulmonary hypertension
3. 学会等名 The 8th AiSVIM meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryohei Suzuki, Yunosuke Yuchi, Takahiro Teshima, Hirotaka Matsumoto, Hidekazu Koyama
2. 発表標題 Left and Right Myocardial Function in Dogs with Pulmonary Hypertension Secondary to Mitral Valve Disease
3. 学会等名 The American College of Veterinary Internal Medicine Forum On Demand (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryohei Suzuki, Yunosuke Yuchi, Haruka Kanno, Takahiro Teshima, Hirotaka Matsumoto, Hidekazu Koyama
2. 発表標題 Layer specific Myocardial Function Assessed by Two dimensional Speckle tracking Echocardiography in Cats with Restrictive Cardiomyopathy
3. 学会等名 The American College of Veterinary Internal Medicine Forum On Demand (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yunosuke Yuchi, Ryohei Suzuki, Takahiro Teshima, Hirotaka Matsumoto, Hidekazu Koyama
2. 発表標題 Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion Normalized by Right Ventricular Size in Dogs with Pulmonary Hypertension
3. 学会等名 The American College of Veterinary Internal Medicine Forum On Demand (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菅野 はるか, 鈴木 亮平, 湯地 勇之輔, 手嶋 隆洋, 松本 浩毅, 小山 秀一
2. 発表標題 拘束型心筋症罹患猫におけるスペックルトラッキング法による 層別および多方向の心筋機能評価
3. 学会等名 日本臨床獣医学フォーラム 第22回年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 湯地 勇之輔, 鈴木 亮平, 手嶋 隆洋, 松本 浩毅, 小山 秀一
2. 発表標題 慢性肺高血圧症モデル犬に対するベラプロストナトリウムの薬用量の検討
3. 学会等名 第17回日本獣医内科学アカデミー 学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 湯地 勇之輔, 鈴木 亮平, 手嶋 隆洋, 松本 浩毅, 小山 秀一
2. 発表標題 呼吸に伴う静脈還流量の変化が健常犬の右心機能に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 第17回日本獣医内科学アカデミー 学術大会
4. 発表年 2021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
---------	---------