

平成 21 年 6 月 12 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19700426
 研究課題名(和文) 心エコーによる心筋虚血履歴イメージング：拡張能障害と虚血関連蛋白の局在性検出

研究課題名(英文) Cardiac ischemic memory detected by echocardiography

研究代表者 林田 晃寛(HAYASHIDA AKIHIRO)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：90435032

研究成果の概要：本研究では、心エコー図の speckle tracking 法を用いて、動物実験で短時間強度虚血誘導後の虚血解除下で心筋壁運動の特異的変化所見を定量評価することを目的とした。成犬を用いて左冠動脈を一時的に閉塞（開胸下、およびカテーテルによるバルーン拡張）し、閉塞前後で心エコー図を記録し、speckle tracking 法を用いて壁運動ストレイン、ストレインレート、移動距離を解析した。収縮期ストレインは虚血領域において低下し、虚血による壁運動低下と一致する所見が得られた。拡張期ストレインやストレインレートは検査値のバラツキが多く、一定の傾向を認めなかったものの、移動距離、すなわち収縮後心筋短縮は一定の傾向で認められ、虚血後の memory を反映すると考えられた。この研究結果によって、臨床面では胸痛を訴える患者において虚血性心疾患群とそうでない群とを鑑別する方法になり得ると考えられる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,500,000	0	1,500,000
2008 年度	1,800,000	540,000	1,340,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	540,000	3,840,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：speckle tracking, ischemic memory

1. 研究開始当初の背景

虚血性心疾患の臨床診断においては、患者に心筋虚血発作が起こったか否かの判断が困難なケースに遭遇する事が少なからずある。例えば、患者の臨床症状・経過から心筋虚血発作の可能性が非常に高いケースにおいて、診断的心臓カテーテル検査を施行した際、心筋虚血に関連する冠動脈有意狭窄や心

筋壁運動異常が全く検出されない場合がある。たとえ追加的な検査（冠動脈攣縮誘発試験や冠血管内エコー、あるいは心筋シンチなど）を行っても虚血発作を疑う客観的検査結果が得られない場合がある。それでも心筋虚血発作が真実であるならば、再発のリスクが高く、生命の危険性を過小評価する可能性があるため、冠動脈疾患の予防薬投与や再発予

防のための患者管理レベルをどのレベルまで嚴重にする必要があるかなど、判断に難渋している現状がある。このため昨今「心筋虚血が起こっていた」ことの履歴 (ischemic memory) を明らかにする事が重要視され、その検出法が研究されてきた (Carroll JD et al: *Circulation* 72:119,1985)。心筋虚血の履歴 “ischemic memory” の臨床研究には心臓核医学検査や左室造影検査がある。例えば、交感神経機能イメージング (123-IMIBG) (Tamaki N et al: *Ann Nucl Med*.11(2):55,1997) や心筋脂肪酸代謝イメージング (99mTc-BMIPP) (Dilsizian, V et al: *Circulation* 112:2169-2174,2005) が虚血履歴のある局所で異常集積低下を示すこと、加わった虚血が一過性でも極めて高度であれば左心室造影上の壁運動異常を検出すること (Kaufmann BA et al: *Int J Cardiol*. 112(2):223,2006)、冠血管ドプラーワイヤー血流計測 (Fearon WF et al: *Circulation*. 109(19):2269, 2004) や冠血管圧ワイヤー (Aude YW et al: *Curr Opin Cardiol* 18(5):394-9,2003) で得られる血管予備能の低下が虚血刺激による末梢の微小循環塞栓を検出するなど、多くの研究が行われてきた。しかしこのような検査による放射線被曝や大量の造影剤使用・動脈穿刺などの侵襲的な処置・患者負担を可及的軽減した “ischemic memory” の検出法、とくに患者負担のない心エコー図法を用いた新しい方法論が望まれていた。

2. 研究の目的

石井ら (Ishii, K et al: *Am J Cardiol* 91:1366-1369,2003) によれば、一過性虚血にともなう拡張機能障害は、収縮機能障害よりも早い時期から生じ、さらに収縮機能障害の改善よりも遅い時期まで遷延することが知られている。すなわち「一過性心筋虚血による一過性の拡張機能低下：通称 “diastolic stunning” は心筋虚血の履歴として鋭敏なパラメータである」ことが最近注目を浴びている。そこで本申請研究者 (林田晃寛) は心筋拡張機能障害をパラメータにした ischemic memory の新規評価法を確立することを目的として本研究を立案した。

本申請研究者が所属する研究機関 (川崎医科大学循環器内科) では、新規のティッシュトラッキング法を用いた心筋壁運動の定量的評価法を独自開発している (Sukmawan ら、*J Echocardiology* 3:27, 2005)。これは非侵襲的な心エコー図法を用いて患者の心筋壁運動異常を自動的定量的に計測できる新しい方法であり、心エコー術者の肉眼的・主観的な観察では判断に難渋する微量な壁運動低下を、任意設定した心筋壁分画ごとのストレイン計測によって解析する。さらに昨年

度、もともとの心エコー白黒画像にオーバーレイするカラーマッピング方式の開発・導入によって、患者さんにも壁運動異常が分かり易く提示できるカラー表示システムを開発した (Sukmawan R ら；2006年日本心臓病学会・鹿児島)。循環器診断をサポートする新しい心エコー図診断法である。このティッシュトラッキング法は、これまで主に収縮能異常の検出を行ってきたが、拡張能をどこまで定量的評価できるかはまだ検討できていない。そこで本装置を用いて、心筋虚血誘導による “diastolic stunning” をどこまで鋭敏・定量的に評価できるか、本研究で明らかにすることとした。

3. 研究の方法

心エコー図ティッシュトラッキング法を用いて、川崎医科大学医用実験センターにて動物実験を行い、心筋虚血誘導下の一過性心筋拡張機能障害 (diastolic stunning) の検出・定量的評価を二次元、ならびに三次元エコーによって行った。

実験1 (開胸下における虚血モデル)

ケタミン (200mg/kg 静注) 鎮静後に吸入麻酔下 (セボフルレン) で呼吸器管理を施行。静脈ラインを確保し、心電図モニターを行った成犬の開胸手術を行った。心臓を露出して冠動脈 (左前下行枝) を絹糸で結紮し心筋虚血の誘導を行った。30秒の虚血時間後に、同一断面 (左室短軸乳頭筋レベル) において心エコー装置 (日立 EUB8500) を用いて二次元断層動画として記録を行った。この際、心臓とプローブの間はスペーサを用い、speckle tracking を行うに耐える撮像を行った。時相解析が重要であるため、フレームレートは100Hzを超えるように設定した。Tracking データと心エコー断面動画は同時記録しコンピュータに保存し、off-line によって speckle tracking による二次元ストレイン解析を行った。

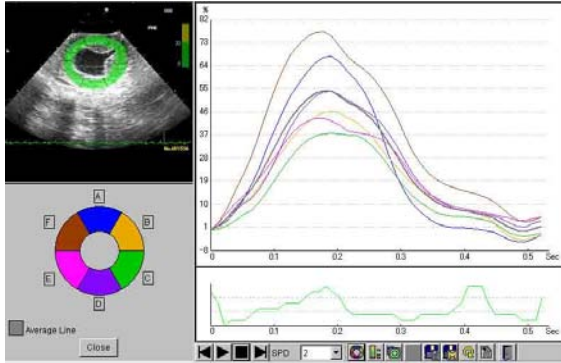
実験2 (非開胸下における虚血モデル)

ケタミン (200mg/kg 静注) 鎮静後に吸入麻酔下 (セボフルレン) で呼吸器管理を施行。静脈ラインを確保し、心電図モニターを行った後、右大腿動脈よりシースを挿入した。透視下に、ガイディングカテーテルを左冠動脈に選択し造影を行った。狭窄の無いことを確認した後、冠動脈形成術用バルーンカテーテルによって、左前下行枝を30秒間完全閉塞させ、その後、閉塞解除した。心室頻拍などの不整脈が頻発する際は、無効として、再度実験を行った。心エコーの撮像は心尖部より行った。心エコー装置はTOSHIBAのARTIDAを使用し、三次元心エコー図の解析を行った。

4. 研究成果

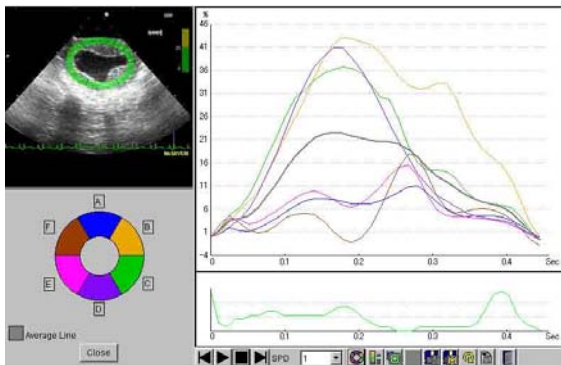
実験 1

(図 1) 冠動脈結紮前の左室短軸ストレイン分布



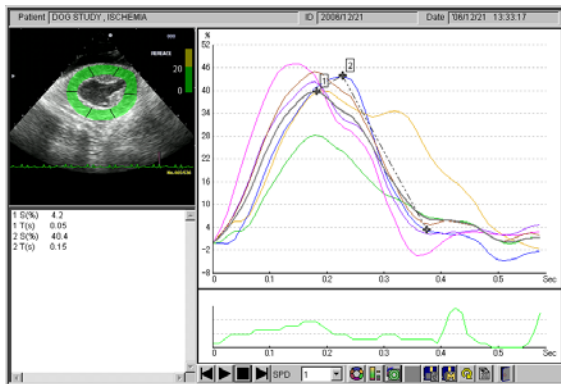
図のように、正常での左室ストレインは時相や大きさは同じであり、speckle pattern を認識し左室の動きに追従していることが分かる。

(図 2) 左前下行枝を 30 秒間結紮した時の、左室短軸ストレイン分布



左前下行枝領域（この図では青、茶、ピンク）のストレイン分布が低下していることが分かる。この結果は、肉眼的に確認できる壁運動低下と一致した所見である。

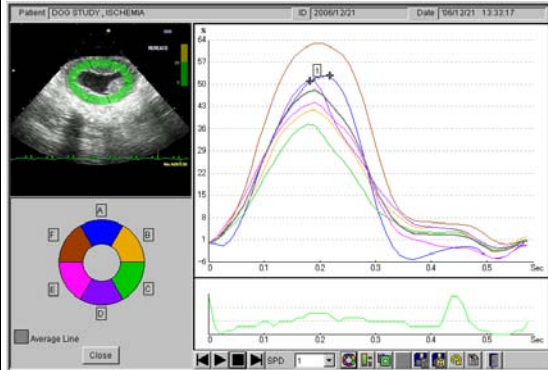
(図 3) 冠動脈結紮解除後 90 秒後の左室短軸ストレイン分布



左前下行枝領域のストレイン分布はほぼ改善している。しかし、青の領域のストレイン時相は遅れており、これは収縮後短縮 (post systolic shortening:PSS) という現象をあら

わしていると考えられた。

(図 4) 冠動脈結紮解除後 150 秒後の左室短軸ストレイン分布

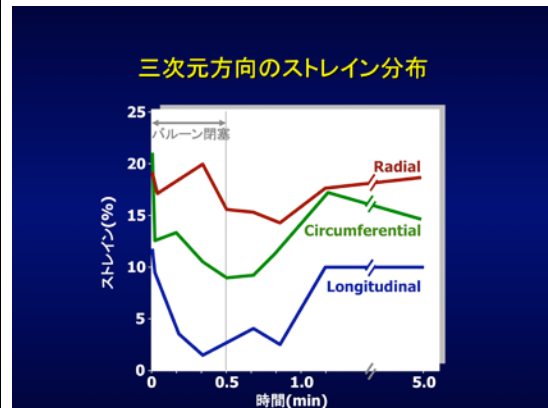


青の領域の時相の遅れも、ほぼ正常化している。

このように虚血による PSS を認めたが、拡張能の悪化という観点からは虚血の履歴を確認することが出来なかった。これは、虚血時間が 30 秒と短かったことが考えられるが、30 秒以上の虚血では、心室性不整脈のため正常の拍動たり得ず、30 秒以上の虚血モデルを作成出来なかった。また、二次元での解析では三次元的な心臓の動きをすべて把握することが出来ないことも限界と考えられた。そのため、三次元エコーを用いた実験 2 を行った。

実験 2

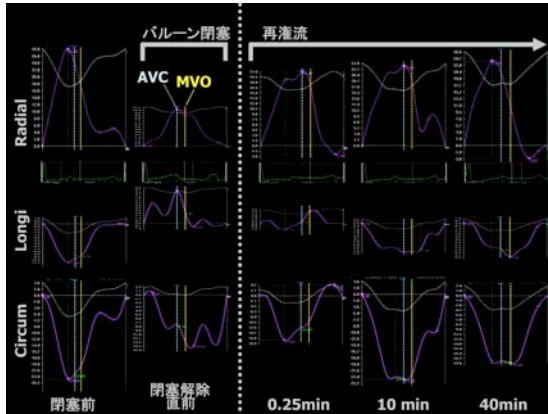
(図 5) 三次元方向のストレイン分布



ストレインの大きさのみをしてみると、三次元のどの方向でも、バルーン閉塞時にはストレイン値が低下し、解除後 90 秒には前値に戻っている。これは、二次元エコーの結果とほぼ同様であった。

(図 6) 三次元ストレインの時相を加えた解析結果のまとめ (AVC:aortic valva closure, MVO:mitral valve opening)

バルーン閉塞時には三次元の各領域のストレイン分布が一様に低下している。それは、



10 分後には値としては正常化しているが、radial 方向での時相の回復が最も遅れた。また、Circum 方向の拡張スピード低下（傾きが緩やかになる）が観察され、拡張能低下に関与していることが示唆された。このように、三次元エコーによって、空間での左室動態に違いがあることが認められた。

今後の展望

“ischemic memory” の検出は臨床診断の場において重要である。通常、虚血性心疾患の非侵襲的診断は、虚血がおこっているその時でないとなし難いことが多い。虚血発作実際おこっているならば、再発を予防し、生命予後を改善するための患者管理（内服薬の内容や量の調整・通院間隔の嚴重性）を決定する必要がある。現在まで、“ischemic memory” の検出のためのいくつかの方法論が保険適応臨床検査として実用化され、ある程度診断能力が確認されてきた。例えば、心臓核医学検査や心臓カテーテル法などである。しかしこれらは被爆や侵襲性、さらには医療費高コストという面で問題がある。その点、心エコー図法は非侵襲的でベットサイドにて行うことができ、コストも低いなどの点で有用な方法といえる。本法のように、一過性の心筋壁運動拡張機能低下（diastolic stunning）を鋭敏に検出し、定量評価を可能になれば、今までは気のせいとして取り扱われていた胸痛や胸部違和感を呈する患者の一部において、心筋虚血発作が発生していたことが明らかとなり、虚血性心疾患の早期診断が可能となることが期待される。

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 3 件）

- 1) 林田晃寛、吉田清. 【虚血性心疾患診療の新時代】心臓超音波.” 総合臨床 57(2): 274-279, 2008, 査読なし
- 2) 林田晃寛、吉田清. 診断と治療 最近の

進歩 弁膜症 虚血性僧帽弁閉鎖不全症に対する治療戦略. Annual Review循環器 2008, 258-266, 2008, 査読なし

- 3) 林田晃寛、吉田清. “【心機能評価の最近の進歩】心機能評価 心エコー図検査を用いた心機能評価.” Clinical Engineering 18(9): 967-972, 2007, 査読なし

〔学会発表〕（計 1 件）

- 1) 尾長谷 喜久子, Dynamic change in 3-Dimensional Strain During Acute Ischemia by Newly-Developed 3-Dimensional Myocardial Tracking System, 第 20 回日本心エコー図学会学術集会、2009 年 4 月 23 日、高松市

〔その他〕

ホームページ:

<http://www.kawasaki-m.ac.jp/cardiology/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林田 晃寛 (HAYASHIDA AKIHIRO)
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号：90435032

(2) 研究協力者

吉田 清 (YOSHIDA KIYOSHI)
川崎医科大学・医学部・教授
研究者番号：60322583

種本 和雄 (TANEMOTO KAZUO)
川崎医科大学・医学部・教授
研究者番号：90330547