

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591085

研究課題名(和文) 拡張期心不全の新たな非侵襲的診断法の開発：カラーMモード法の空間的・時間的分析

研究課題名(英文) Development of a new non-invasive method to diagnose diastolic heart failure: spatial and temporal analysis of color M-mode echocardiography

研究代表者

大原 貴裕 (Ohara, Takahiro)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：70443504

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,400,000円

研究成果の概要(和文)：拡張期には左室が左房から能動的に血液を吸引(suction)する。心不全の病態解明にsuctionの理解は欠かせない。Suctionを直接反映する拡張期心室内圧較差(IVPD)を、カラーMモードドプラ画像を用いて非侵襲的に算出する方法を開発し、運動負荷エコー時に応用した。IVPDは左室拡張期最大ほどけ率、左室収縮期円周方向ストレインと関連した。低左心機能だが正常運動耐用能の一群が存在する。同群では僧帽弁輪速度(e' 、 s')は低下していたが、 E/e' は正常と同様に保たれておりsuctionの保持が示唆された。最大運動時画像の乱れのために運動時IVPDは一定の結果を得られず、今後の開発を要す。

研究成果の概要(英文)：A left ventricle actively sucks blood from the left atrium in diastole. It is essential to analyze left ventricular diastolic suction to understand the pathophysiology of heart failure. We have developed software to calculate intra-ventricular pressure difference (IVPD) non-invasively using color M-mode echocardiography and applied it during exercise echocardiography. IVPD was associated with left ventricular diastolic peak untwisting rate and left ventricular systolic circumferential strain. Some patients have preserved exercise capacity despite impaired left ventricular systolic function. They had lower mitral annular velocities (s' , e'); they had normal E/e' implying preserved suction. We could not reliably calculate IVPD at peak exercise due to artifacts, which was a problem to overcome in the future.

研究分野：循環器内科学

キーワード：拡張能 エコー 運動負荷

1. 研究開始当初の背景

社会が高齢化するに伴い、心不全患者が増加する。中でも収縮能の低下していない拡張期心不全は、高齢者に多いことが知られている。拡張期心不全は、収縮期心不全と予後が変わらないだけでなく、収縮期心不全で有効な薬剤の有効性が証明されていない。拡張期心不全の診断、有効な治療法の開発のためには血行動態の理解が不可欠である。左心室は拡張期に左房圧を上昇させることなしに左房から血液を能動的に吸引する (Suction)。左室拡張能の本体はこの Suction と考えられるが、従前の非侵襲的な拡張能指標は Suction を部分的にしか評価できず、Suction の評価にはこれまで侵襲的検査法に依存してきた。

我々は、カラー M モードドプラ画像を Euler の式にあてはめて解析することにより、拡張期における左室内の圧較差の空間分布、時間変化が求めるプログラムを開発した (引用文献)。

拡張期心不全の最も多い症状は労作時息切れである。拡張期心不全の初期には、安静時には何ら検査異常を認めないが、運動時の症状のみ症状を認めることも知られている。逆に、心機能低下例の中に運動耐容能が正常に保たれている患者も時に経験する。このような、運動時の拡張機能 / 心不全の病態の解明のために我々の新しい拡張機能診断法を応用することを試みた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、これまで解析の困難であった運動時の左室拡張機能を非侵襲的に解析することである。このために、運動負荷試験施行症例を非侵襲的に左室内圧を計測し、従来の心機能指標や運動耐容能との関連付けを目指した。

3. 研究の方法

(1) 運動負荷 (図 1)

臥位エルゴメーターを用いて、図 1 のようなプロトコルで運動負荷を行った。安静時、負荷時のそれぞれでエコー撮像を行った。最大運動負荷量を記録し、年齢、性から予測した正常値と比較した (引用文献)。

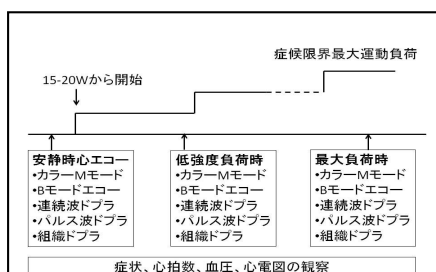


図 1 運動負荷心エコープロトコル。安静時、低強度負荷時、最大運動負荷時に画像を記録。

(2) 心エコー (図 2)

通常行われる左室内腔計測に加え、左室拡張機能評価のために、僧帽弁流入血流指標 (E 波, A 波, E 波減衰時間)、僧帽弁輪移動速度 (e', a', s') の計測を行った。右心機能評価として、三尖弁輪移動距離を計測した。また、2D スペックルトラッキング法を用いて、組織ドプラ指標 (図 2A: global longitudinal strain, global longitudinal strain rate, strain rate during isovolumic relaxation, early diastolic strain rate)、左室ねじれ運動の指標 (図 2B: peak twisting rate, peak untwisting rate) を計測した。

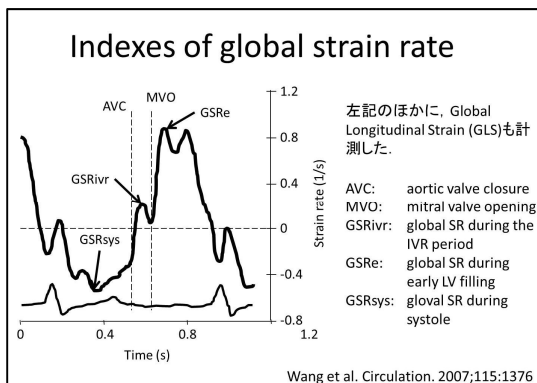


図 2A ストレイン指標

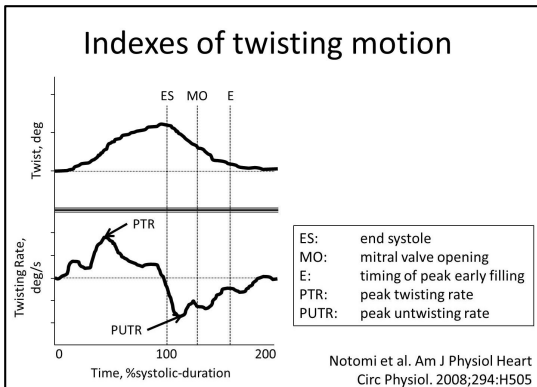


図 2B 左室ねじれ運動の指標

(3) IVPD の計測 (図 3)

カーソルを僧帽弁流入血流に水平になるように合わせて、通常の方法でカラー M モード画像を撮像した。カラー M モード画像上の各点は血流速度を持ち、縦軸に位置が、横軸に時間変化が連続的に表示される。空間的、時間的に隣り合う各点の速度を比較することにより、その点における血流速度の時間微分、空間微分が得られる。これを図 3 の Euler の式にあてはめることにより、拡張期における左室内の圧較差の空間分布、時間変化が求められる。撮影した画像を、開発したプログラムを用いて解析し、左房から左室心尖部にかけての心室内圧較差の時間変化曲線を算出した (引用文献)。このうち、拡張早期に生じた最大陰圧を最大心室内圧較差 (IVPD) として Suction の指標とした。またこのうち

の完成による成分 (inertial IVPD)、対流による成分 (convective IVPD) に分けて算出した。さらに、左房圧に影響を受ける「左房から左室中部にかけての圧較差」と、左室 Suction をよりよく反映すると考えられる「左室中部から心尖部にかけての圧較差」を算出した (主な発表論文等 雑誌論文)。

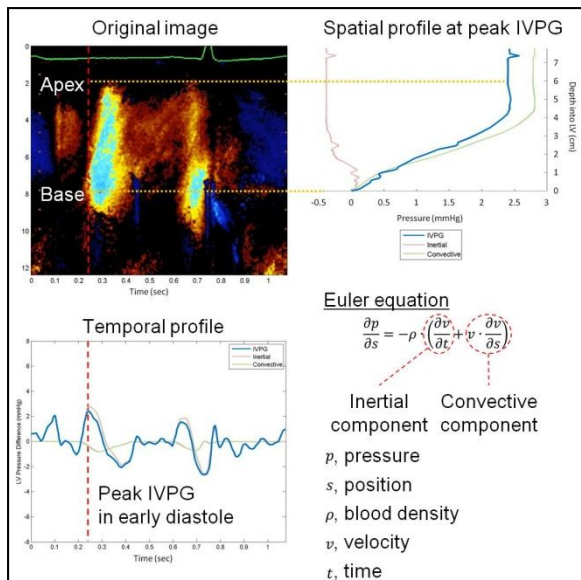


図3 左室内圧較差の算出。カラー-Mモード画像(左上)から左室内圧較差の時間分布(左下)、空間分布(右上)が計算される。

4. 研究成果

(1) IVPD とその他の指標との関連の探索

IVPD と従来の拡張機能検査、ならびに 2D スペックルトラッキング法を用いた、組織ドブラ指標 (global longitudinal strain, global longitudinal strain rate, strain rate during isovolumic relaxation, early diastolic strain rate) 左室ねじれ運動の指標 (peak twisting rate, peak untwisting rate) を完全に計測しえた 15 例についてその関連を比較検討した。

IVPD は peak untwisting rate (最大ほどけ率) と正の相関を認めしたが、左室駆出率や twisting rate、他の組織ドブラ指標とは相関しなかった (図 4A)。この結果は左室の

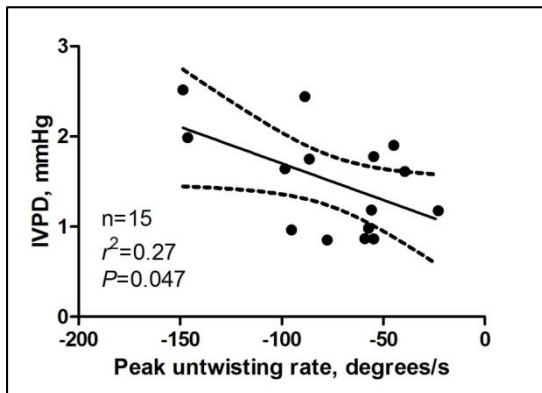


図 4A 最大ほどけ率と IVPD の関係

Untwisting が運動左室 Suction の形成に重要な役割を果たしていることを示唆し、有意義な結果と考えられた。

また「左室中部から心尖部にかけての圧較差」は、円周方向ストレインと相関することが分かった (図 4B)。このことは収縮能が左室 Suction にも影響を及ぼしていることを示唆している。

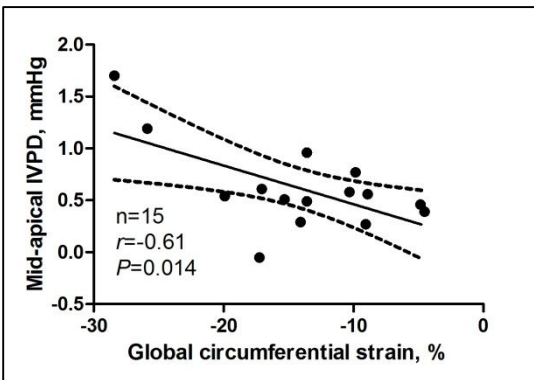


図 4B 収縮期円周方向ストレインと IVPD

以上の結果は、左室 Suction のメカニズムを理解する上で重要な結果と考えられ、このような結果が非侵襲的に得られたことは有意義であると考えられた。

(2) 運動耐容能の保たれた低心機能例の特徴

心機能低下例の中には、運動耐容能が通常以上に保たれている例が存在する。左室駆出率が 35%以下と低下し、年齢、性から求めた正常の運動耐容能以上の運動耐容能をもつ 16 例を、同様に左室駆出率が低下した 49 名の患者、並びに、正常心機能 - 正常運動耐容能の 45 例と比較した。左心機能低下 - 正常運動耐容能例は、左心機能低下 - 運動耐容能低下例と同様に s' 、 e' が低下していた (図 5A, B)。

しかし、左心機能低下 - 正常運動耐容能例は、左心機能低下 - 運動耐容能低下例に比して E/e' が低く保たれており、その程度は正

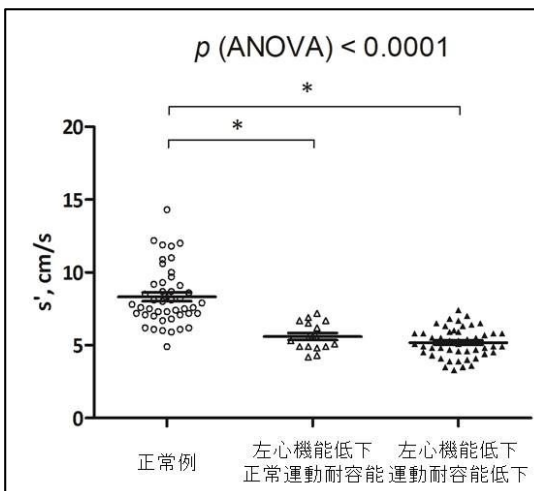


図 5A 各群における s'

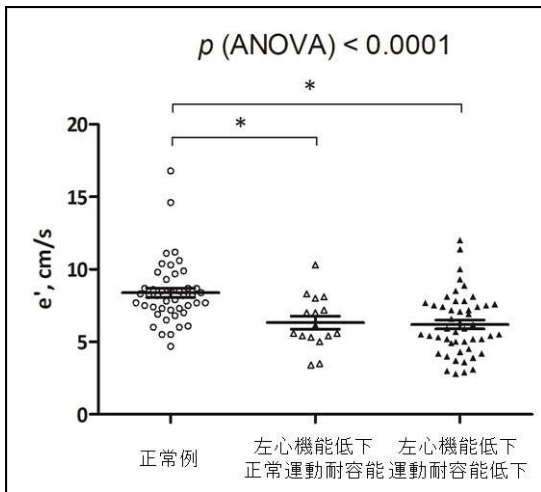


図 5B 各群における e'

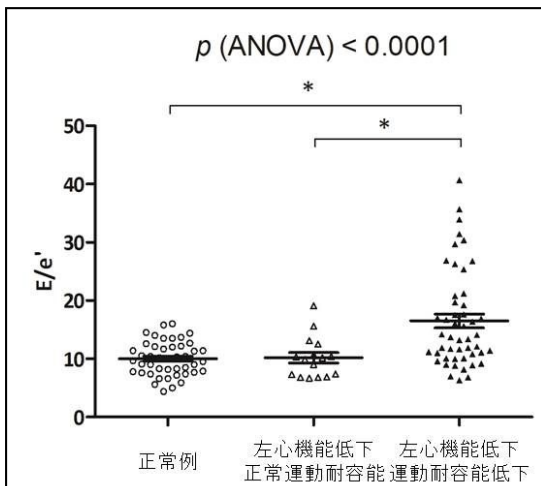


図 5C 各群における E/e'

常例と同程度であった(図 5C)。また、運動耐容能の程度は E/e' の値と反比例していた(図 5D)。

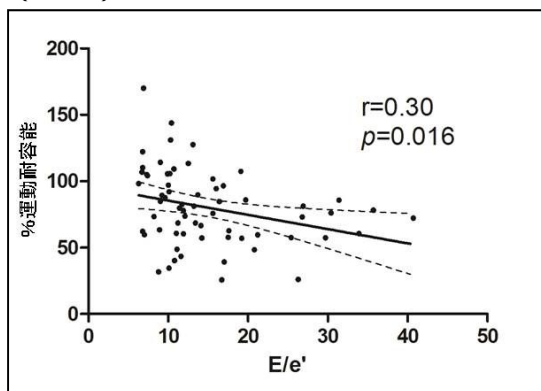


図 2 E/e' と運動耐容能との関係

一般に e' は左室弛緩能を表すとされているが、左室 Suction は弛緩能に加え、左室収縮能、収縮時エネルギーの蓄積と拡張期の放出、左室形態などの総合的な結果として生み出されると考えられる。 E/e' は Suction をより反映しているためにこのような結果になったと考えられた。

運動耐容能の保たれた低心機能例は、一般に予後の悪い低心機能例の中においても予後が良いと考えられる。今回の結果は、このような病態に拡張能が強く関与していることを示唆しており、臨床的な意義も高いと考えられる。以上の結果を雑誌に投稿し、採択が決定している(主な発表論文等 雑誌論文)。

(3) 運動時の Suction の解析

IVPD を解析する必要があると考えられる。運動時には画質が低下するために IVPD の計測は再現性が悪くなった。このため、運動負荷時の IVPD の解析は今回の研究期間内では未だ途上である。今回得られた結果を踏まえ、プログラムを改良し、解析を継続する予定である。

< 引用文献 >

Stewart KC, Kumar R, Charonko JJ, Ohara T, Vlachos PP, Little WC. Evaluation of LV diastolic function from color M-mode echocardiography. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4:37-46.

Shvartz E, Reibold RC. Aerobic fitness norms for males and females aged 6 to 75 years: a review. Aviat Space Environ Med. 1990;61:3-11.

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 5 件)

Ohara T, Iwano H, Thohan V, Kitzman D, Upadhy B, Pu M, Little WC. Role of diastolic Function in preserved exercise capacity in patients with reduced ejection fraction. J Am Soc Echocardiogr. 2015 (in press) (査読有)

Okamatsu H, Ohara T, Kanzaki H, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano K, Kamakura S, Shimizu W, Satomi K. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circ J. 2015;79:419-424. (査読有)

③大原貴裕. 【心不全診療のための心エコー Update2014】 E/e' での左室充満圧推定 信頼して良いとき、いけないとき. 心エコー 2014; 15:22-9. (査読無)

Ohara T, Niebel CL, Stewart KC, Charonko JJ, Pu M, Vlachos PP, Little WC. Loss of Adrenergic Augmentation of Diastolic Intra-LV Pressure Difference in Patients With Diastolic Dysfunction Evaluation by Color M-Mode Echocardiography. JACC: Cardiovascular Imaging. 2012;5:861-870. (査読有)

Ohara T, Ohte N, Little WC. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: diagnosis and management. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27:281-7 (査読無)

〔学会発表〕(計 12 件)

大原貴裕. 左室の拡張能評価は E/A、E/e'、肺静脈の S/D、各指標の数値が重要? パターンが大事? それ以外の? 第 88 回日本超音波医学会, 2015 年 5 月 23 日, 東京

大原貴裕. HFrEF にかかわる臨床研究. 第 14 回日本抗加齢医学会総会, 2014 年 6 月, 大阪

③大原貴裕. 急性心不全に対する治療法選択の為に心臓血管エコー. 第 25 回日本心エコー図学会学術集会, 2014 年 4 月, 金沢

Ohara T. Left Ventricular Systolic Circumferential Deformation is Associated with Left Ventricular Diastolic Apical Suction. 第 17 回日本心不全学会学術集会, 2013 年 11 月 28 日, さいたま

大原貴裕. 左室拡張期 untwisting は左室拡張早期心尖部 suction を規定する. 第 61 回日本心臓病学会学術集会, 2013 年 9 月, 神戸

Ohara T. Left Ventricular Untwisting Motion Augments Left Ventricular Diastolic Suction. *American Society of Echocardiography, 24th Scientific Sessions*, June 2013, Minneapolis

大原貴裕. 左室拡張期 Untwisting は左室拡張早期 Suction を規定する. 第 24 回日本心エコー図学会, 2013 年 4 月, 東京

Ohara T. Diastolic Function Determines the Prognosis of Myocardial Infarction. 第 16 回日本心不全学会, 2012 年 12 月, 仙台

大原貴裕. 拡張期心不全の病態解明と治療法をめざして - ウェイクフォレスト大学に留学して - 第 33 回日本臨床薬理学会 2012 年 12 月, 那覇

Ohara T. Diastolic Function Determines the Prognosis of Myocardial Infarction. *American Heart Association, Scientific Sessions*, November 2012, Los Angeles

大原貴裕. カラー M モード法の空間的・時間的分析: 拡張障害例では拡張早期左室 Suction の交感神経刺激に対する反応性が低下している. 第 60 回心臓病学会, 2012 年 9 月, 金沢

Ohara T. Diastolic Dysfunction Manifests as Loss of Adrenergic Augmentation of Apical Suction. 第 76 回日本循環器学会学術集会, 2012 年 3 月, 福岡

〔図書〕(計 1 件)

Takanashi K and Ohara T. Nova Science Publisher. *Advances in Hemodynamic Research* (2015), Chapter 7: VENTRICULAR SUCKING FORCES AND DIASTOLIC FUNCTION.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大原 貴裕 (OHARA, Takahiro)
国立循環器病研究センター病院・心臓血管内科・医師
研究者番号: 70443504

(2) 研究分担者

安田 聡 (YASUDA, Satoshi)
国立循環器病研究センター病院・心臓血管内科・部門長
研究者番号: 00431578

(3) 連携研究者

安斉 俊久 (ANZAI, Toshihisa)
国立循環器病研究センター病院・心臓血管内科・部長
研究者番号: 60232089