

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25850203

研究課題名(和文)心房機能に着目した僧帽弁閉鎖不全症の予後評価法と治療戦略の策定を目指して

研究課題名(英文) Toward the development of prognostic indicator and treatment strategy of mitral regurgitation focusing on atrial function

## 研究代表者

中村 健介 (Nakamura, Kensuke)

北海道大学・獣医学研究科・助教

研究者番号：80625898

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、犬の左心房機能について、1.正常時に有する容量負荷への反応性、2.正常時に有する薬剤への反応性、3.疾患時における変化、について評価した。その結果、左心房は負荷や薬剤の影響によってその機能が通常の倍以上に変化する程の潜在能力を秘めている事が明らかとなった。疾患時にはこの潜在能力を発揮することで初期にはその機能が上昇するものの、より重度になるにつれ徐々に機能は減弱し、一定の限界を超えると死に至ることが明らかとなった。このように、左心房は疾患時にその力を発揮する「最後の砦」とも言える働きを有しているのかもしれない。

研究成果の概要(英文)：In this study, 1) normal reactivity of left atrium to the volume overload, 2) normal reactivity of left atrium to cardiovascular drugs, 3) changes of left atrial function in cardiac disease, were evaluated. The left atrium has the potential capacity to become double reacting to volume overload and drugs. In the earlier course of cardiac disease, the left atrial function increases to adapt the worse condition. However, it decreases gradually with the progression of disease severity, and patients finally die when the worsening of atrial function cross over the certain limit. Left atrium may act as the last defense in animals with cardiac disease.

研究分野：獣医学

キーワード：左心房 心機能 心エコー

## 1. 研究開始当初の背景

心エコー図検査は数ある画像診断検査の中で、心臓の形態や機能を評価する点において最も優れた検査法の1つである。近年では超音波診断装置の技術革新により、新たな心機能評価法が次々と開発され、診断のみならず重症度や予後評価においても有用である事が示されている。その代表として、組織の運動速度を評価する組織ドブラ法や、心筋の歪みを評価するストレーン法などが挙げられるが、これらはいずれも「心室」の機能を評価する事に主眼がおかれており、心房が注目されることはほとんどなかった。

しかしながら近年になりようやく心房機能の重要性が明らかとされつつある。事実、人の拡張型心筋症や肥大型心筋症の診断や予後判定において、あらゆる心エコー図検査指標の中で心房機能指標が最も有用であることが報告されている。

獣医臨床においては、特に犬で最も多い疾患である僧帽弁閉鎖不全症では左心房の拡大が生じる事は古くから知られており、左心房の「大きさ」が重症度や予後と高い関連性を持つことが示されている。しかしながらその一方で、「左心房機能」については獣医学領域においてほとんど研究されていないかった。

## 2. 研究の目的

本研究ではこれまで心疾患研究において日陰の存在であった「心房機能」に着目し、正常な動物における反応性評価、ならびに心疾患時における変化を評価することで、心疾患における心房の果たす役割を解明する事を目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究では左心房機能評価指標として、心エコー図検査による左心房断面積変化率および strain を評価項目とした。いずれの指標も拡張能、受動的収縮、能動的収縮、の3機能を評価することが可能である。

### (1) 左心房機能の前負荷反応性の評価

正常犬に生理食塩水の急速静脈内投与を行い、それに伴う左心房機能指標の変動を評価した。

### (2) 左心房機能の薬剤反応性の評価

強心剤(ドブタミン、ミリルノン)、遮断薬(エスモロール)、血管収縮薬(フェニレフリン)の投与による左心房機能指標の変動を評価した。

### (3) 僧帽弁逆流症例における左心房機能

僧帽弁逆流自然発症犬において左心房機能を計測し、臨床ステージならびに予後との関連を評価した。

## 4. 研究成果

### (1) 左心房機能の前負荷反応性の評価

前負荷の増大に伴い心房は拡大し、それに伴い心房機能指標が増強することが明らかとなった。ただし、心房機能の増大は直線的ではなく、より重度の負荷がかかることでむしろ減弱する傾向にあることも明らかとなった。これは前負荷増大に対する代償反応を表すとともに、より重度の負荷においては代償不全に陥る、といった現象を捉えているものと思われた。

### (2) 左心房機能の薬剤反応性の評価

強心剤の投与により心房は心室と同様に機能が增大することが明らかとなった。一方、逆に心室機能を抑制することが知られる遮断薬の投与によっては心房機能に大きな変動はみられなかった。これは心房と心室の遮断に対する感受性の差異を表している可能性、もしくは抑制された心室機能を補完する何らかの代償機構が働いた可能性のいずれかを示唆しているものと考えられる。

また、同様に血管収縮薬により心室機能が減弱する一方、心房機能は上昇することも明らかとなった。これも減弱した心室に対する心房の代償的役割を示唆する結果であると考えられた。

### (3) 僧帽弁逆流症例における左心房機能

僧帽弁逆流症例においては、軽症例では心房機能が増強していることが明らかとなった。これは逆流に伴う前負荷の増大に対する代償反応が働いていることを示し、(1)での結果と一致するものと考えられた。その後、重症度が増すにつれ左心房機能は減弱し、生存期間と有意に関連することが明らかとなった。予後指標としての有用性は従来のゴールドスタンダードであった左心房のサイズよりも高く、左心房機能が臨床的に有用な新たな予後指標となる可能性が示された。

今後は治療選択など臨床決断において果たす役割など、より高い臨床的有用性を有するか否かについて検討してゆく価値がある。

## 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5件)

全て査読有り

Nakamura K, Kawamoto S, Osuga T, Morita T, Sasaki N, Morishita K, Ohta H, Takiguchi M. Left Atrial Strain at Different Stages of Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs. Journal of

veterinary internal medicine. 2017;31:316-325. DOI:10.1111/jvim.14660

Osuga T, Nakamura K, Morita T, Nisa K, Yokoyama N, Sasaki N, Morishita K, Ohta H, Takiguchi M (The first two authors contributed equally to this study). Effects of experimental cardiac volume loading on left atrial phasic function in healthy dogs. American journal of veterinary research. 2016;77:952-960. DOI:10.2460/ajvr.77.9.952

Nakamura K, Morita T, Osuga T, Morishita K, Sasaki N, Ohta H, Takiguchi M. Prognostic Value of Right Ventricular Tei Index in Dogs with Myxomatous Mitral Valvular Heart Disease. Journal of veterinary internal medicine. 2016;30:69-75. DOI:10.1111/jvim.13820

Osuga T, Nakamura K, Morita T, Lim SY, Nisa K, Yokoyama N, Sasaki N, Morishita K, Ohta H, Takiguchi M. Vitamin D Status in Different Stages of Disease Severity in Dogs with Chronic Valvular Heart Disease. Journal of veterinary internal medicine. 2015;29:1518-1523. DOI:10.1111/jvim.13606

Osuga T, Nakamura K, Morita T, Lim SY, Yokoyama N, Morishita K, Ohta H, Takiguchi M (The first two authors contributed equally to this study). Effects of various cardiovascular drugs on indices obtained with two-dimensional speckle tracking echocardiography of the left atrium and time-left atrial area curve analysis in healthy dogs. American journal of veterinary research. 2015;76:702-709. DOI:10.2460/ajvr.76.8.702

〔学会発表〕(計5件)

中村健介、日本小動物獣医学会シンポジウム「超音波定量診断技術の最前線」新しい心エコー図指標を用いた心不全の予後評価、平成 27 年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会、2016 年 2 月 27 日、秋田アトリオン、秋田県、秋田市

中村健介、教育講演「心エコーで予後を評価する-犬の僧帽弁疾患の場合」、第 12 回日本獣医内科学アカデミー学

術大会、2016 年 2 月 20 日、パシフィコ横浜、神奈川県、横浜市

中村健介、ランチョンセミナー「心エコーから考える薬の効き目」、第 103 回日本獣医循環器学会、2015 年 12 月、札幌コンベンションセンター、北海道、札幌市

中村健介、シンポジウム「動物循環器研究の最前線」心エコー図検査による左心房機能解析の妥当性と有用性、第 157 回日本獣医学会学術集会、2014 年 9 月、北海道大学、北海道、札幌市

Nakamura K, Osuga T, Suzuki S, Morishita K, Ohta H, Yamasaki M, Takiguchi M. [Prognostic Value of Left Atrial Function in Dogs With Chronic Mitral Valvular Heart Disease.] 2014 American College of Veterinary Internal Medicine Forum, Nashville, TN, USA, 4<sup>th</sup>-7<sup>th</sup>, June 2014. Research Abstract Program.

〔図書〕(計1件)

中村健介、特集「動物循環器疾患研究の最前線」心エコー図検査による左心房機能解析の妥当性と有用性、獣医畜産新報 1124:175-178, 文永堂出版, 2015 年 3 月

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

中村 健介 (NAKAMURA, Kensuke)  
北海道大学・大学院獣医学研究科・助教  
研究者番号：80625898

### (2)研究協力者

大菅 辰幸 (OSUGA, Tatsuyuki)  
北海道大学・大学院獣医学研究科・博士研究員