

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01410

研究課題名(和文) 微細心筋運動解析による「心筋の硬さ」診断システムの開発

研究課題名(英文) Assessment of myocardial stiffness using the analysis of subtle myocardial deformation

研究代表者

浅沼 俊彦 (Asanuma, Toshihiko)

大阪大学・医学系研究科・招へい教授

研究者番号：80379271

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：虚血等による心筋の硬化は心不全の発症リスクに影響するが、局所心筋の硬さを心エコーを用いて評価することは困難であった。われわれは、スペックルトラッキング心エコーを用い、early systolic lengthening (ESL) 及びpost-systolic shortening (PSS) といった微細な心筋運動を解析することで、虚血領域の心筋の硬さの定量評価が可能であるとの仮説を立て、動物実験によりこれを検証した。その結果、これらの微細運動を解析することで、虚血領域の心筋の硬さを推定できる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓の硬さの計測には、侵襲的なカテーテル法を用いた心内圧と容積の同時測定が必要であるが、臨床でこれを評価することは難しい。したがって、非侵襲的診断法の確立は、循環器領域における最重要課題の一つとみなされている。局所組織の硬さを非侵襲的に推定する方法として集束超音波を利用した方法があるが、動的臓器である心臓においては測定が困難であった。われわれが考案した微細心筋運動解析による推定は臨床でも可能であり、その意義は極めて大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：In the ischemic heart disease, the risk of heart failure is affected by myocardial stiffness. However, it has been difficult to estimate regional myocardial stiffness by using conventional echocardiography. We hypothesized that the analysis of subtle myocardial deformation such as early systolic lengthening (ESL) or post-systolic shortening (PSS) by speckle-tracking echocardiography allowed quantitative evaluation of stiffness in the ischemic myocardium. In animal ischemia models, we demonstrated that the analyses of ESL and PSS might be useful to estimate regional myocardial stiffness.

研究分野：超音波医学

キーワード：心不全 心エコー 心筋ストレイン

1. 研究開始当初の背景

心不全患者の予後は不良であり、今後のわが国での老年人口の急増とともに、その患者数は2030年には130万人に達すると推計されていることから、医療経済面においてもその対策が早急に講じられる必要がある。心不全の原因となる基礎心疾患としては、生活習慣の欧米化に伴った虚血性心疾患の増加が重要で、JCARE-CARD研究、CHART-1研究、CHART-2研究といったわが国における大規模臨床研究においても、虚血性心疾患が最も多くを占めている。したがって、虚血性心疾患患者を対象とした心不全発症リスクの層別化が治療戦略には欠かすことができない。

心不全患者の予後は、ポンプ機能を反映する左室の収縮能だけでなく、左室の拡張能が大きく影響している (Redfield MM, et al. JAMA 2003)。左室の拡張は、左室が能動的に拡張する「弛緩」と、左房から左室に血液が流入する際の受動的な拡張である「充満」に分けられるが、後者の拡張は「左室心筋の硬さ」に規定される。障害された心筋領域には線維化が起こるため、同部の心筋は硬くなる。左室の心筋が硬くなれば、血液が充満する際に容易に内圧が上昇するため (左室充満圧の上昇) 平均左房圧が上昇し、肺うっ血を来たしやすくなる。

左室全体の硬さを計測するためには、侵襲的なカテーテル法を用いた左室内圧と容積の同時測定が必要であるが、臨床でこれを評価することは難しい。したがって、「心筋の硬さ」の非侵襲的診断法の確立は、循環器領域における最重要課題の一つとみなされている。心臓超音波検査 (心エコー) は、非侵襲的かつリアルタイムで心筋の動きを評価できることから、本法を用いた「心筋の硬さ」の推定が有望視されている。

近年開発されたスペックルトラッキング心エコーによる心筋ストレイン (歪み) 解析は、左室全領域の心筋の動きを定量的に評価できるだけでなく、視覚では検出することが困難であった微細な心筋運動の同定も容易にした。局所心筋の収縮は当該領域固有の収縮性のみでなく、その周辺領域からの張力の影響を受ける。その結果、虚血時には収縮性が単純に低下するだけでなく、early systolic lengthening (ESL) 及び post-systolic shortening (PSS) という微細な心筋運動が生じる (図1)。

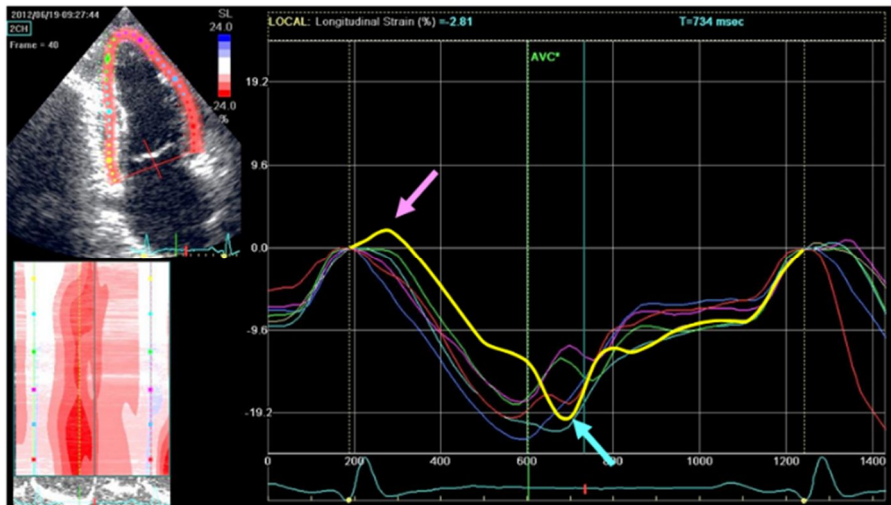


図1 スペックルトラッキング法による心筋ストレイン解析

左室各領域の一心周期の長軸方向ストレイン波形が示されている。非虚血領域では、心筋は収縮期に短縮するためストレイン値は負の値をとり、収縮末期付近 (黄緑縦線) で最小値となり、拡張期に元に戻る。一方、虚血領域 (黄色波形) では、収縮早期に逆に伸展する動き early systolic lengthening (ESL) を示し (赤矢印)、収縮期後に逆に短縮する動き post-systolic shortening (PSS) がみられる (青矢印) (Asanuma T, et al. Heart 2015)。

われわれはこの微細な心筋運動を解析することで、従来法に比べて高精度に心筋虚血を診断できること (Okuda K, et al. J Am Soc Echocardiogr 2006, Masuda K, et al. J Am Coll Cardiol Img 2008) 更に、虚血が消失した後でも、虚血の既往を診断することができる「虚血メモリー評価」が可能であること (Asanuma T, et al. J Am Coll Cardiol Img 2009, Asanuma T, et al. J Am Coll Cardiol Img 2012, Sakurai D, et al. Int J Cardiovasc Img 2014) を報告してきた。

これらの研究を通じて、われわれはこの微細な心筋運動を解析することで、虚血領域の「心筋の硬さ」を推定できるのではないかと仮説を立てた。具体的には、ESLは左室内圧の上昇や周辺部からの張力の結果として生じる受動的な動きであるため、硬い心筋では生じにくくなることが予測される。PSSもリコイル運動として生じるため、同様に硬い心筋では生じにくい可能性がある。スペックルトラッキング法による心筋ストレイン解析は解析領域の制限はないため、左室全領域での評価が可能である。

2. 研究の目的

スペックルトラッキング法を用いて ESL や PSS のような微細心筋運動を解析することで、局所の「心筋の硬さ」の定量評価が可能かを検討し、新しい「心筋の硬さ」診断システム開発のための基盤となる研究を行う。

プロトコル 1 (平成 29 年度): ラット冠動脈閉塞モデルにおいて、冠動脈閉塞 1 日後、14 日後、28 日後の虚血領域の ESL 及び PSS 指標と、心筋組織標本から得られた虚血領域の線維化面積率を計測し、ESL 及び PSS 指標により心筋線維化の推定が可能かを検討する。

プロトコル 2 (平成 30 年度・令和元年度): イヌ冠動脈閉塞モデルにおいて、冠動脈閉塞領域にエタノールを注入することで心筋を硬化させ、ESL 及び PSS 指標と、デジタルフォースメーターから実際の虚血心筋のヤング率を計測し、ESL 及び PSS 指標により「心筋の硬さ」の推定が可能かを検討する。

3. 研究の方法

プロトコル 1: 雄性 SD ラット (24 匹) を用いた。左冠動脈前下行枝を閉塞し、ランダムに (閉塞) 1 日後群、7 日後群、30 日後群の 3 群 (各群 8 匹) に分け、それぞれの期日で心エコーを用いて左室短軸動画像を取得した (GE 社製 Vivid 7 Dimension、送受信周波数 11.5 MHz、フレームレート 235.4 fps)。スペックルトラッキング法により虚血領域の円周方向ストレインを解析し、ESL 及び PSS のストレイン振幅を計測した。群間におけるストレイン振幅の差を補正するために、最大ストレイン振幅等で補正した ESL index 及び PSS index も算出した。また、心筋組織標本 (マッソン・トリクローム染色) からは、虚血領域中心部における任意の 6 か所での線維化面積率を計測しその平均値を求めた。

プロトコル 2: 麻酔開胸犬 (22 頭) を用いた。左冠動脈前下行枝を 5 分間閉塞後、虚血領域に生理食塩水 (7 頭)、60%エタノール (7 頭)、100%エタノール (8 頭) を注入することで硬さの異なる虚血心筋を作製し、心エコーを用いて左室短軸動画像を取得した (GE 社製 Vivid E9、送受信周波数 2.4/5.7 MHz、フレームレート 109.3 fps)。スペックルトラッキング法により虚血領域の円周方向ストレインを解析し、ESL 及び PSS のストレイン振幅を計測した。また、デジタルフォースメーターを用いて、ヤング率により実際の虚血心筋の硬さを計測した。

4. 研究成果

プロトコル 1: 1 日後群または 7 日後群と比べて、30 日後群の虚血領域の ESL 及び PSS のストレイン振幅は有意に低下していた (ESL 振幅: 1 日後群 $2.8 \pm 1.1\%$, 7 日後群 $3.5 \pm 2.1\%$, 30 日後群 $0.8 \pm 0.7\%$, PSS 振幅: 1 日後群 $3.3 \pm 1.2\%$, 7 日後群 $4.4 \pm 1.9\%$, 30 日後群 $1.1 \pm 1.3\%$)。ESL index 及び PSS index と線維化面積率には有意な負の相関が認められた (ESL index: $r = -0.76$, PSS index: $r = -0.59$)。

プロトコル 2: 心エコー画像取得時の左室収縮期圧は、3 群間において有意な差が認められなかった。虚血領域の ESL と PSS のストレイン振幅は、生理食塩水群では著明であったが、60%エタノール群ではその振幅は低下し、100%エタノール群ではさらに減弱した。ESL 及び PSS のストレイン振幅と虚血心筋のヤング率には有意な負の相関が認められた (ESL 振幅: $r = -0.63$, PSS 振幅: $r = -0.66$)。

虚血領域でみられる ESL 及び PSS は、主に、周辺の非虚血領域からの張力に依存した受動的な動きである。したがって、われわれは硬い心筋ではその振幅は減弱するとの仮説を立てたが、本研究の結果はこの仮説を裏付けるものであった。このような微細心筋運動を評価することで、虚血領域の「心筋の硬さ」を推定できる可能性があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kozuma A, Asanuma T, Masuda K, Adachi H, Minami S, Nakatani S	4. 巻 32
2. 論文標題 Assessment of myocardial ischemic memory using three-dimensional speckle-tracking echocardiography: a novel integrated analysis of early systolic lengthening and postsystolic shortening	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Am Soc Echocardiogr	6. 最初と最後の頁 1477-1486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jecho.2019.06.013	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 Adachi H, Asanuma T, Masuda K, Nakatani S	4. 巻 -
2. 論文標題 Deterioration of longitudinal, circumferential, and radial myocardial strains during acute coronary flow reduction: which direction of strain should be analyzed for early detection?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Cardiovasc Imaging	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10554-020-01888-4	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Masuda K, Asanuma T, Kozuma A, Minami S, Takeda S, Nakayama T, Nakatani S
2. 発表標題 Noninvasive assessment of ischemic myocardial stiffness using subtle myocardial deformation derived from speckle tracking echocardiography
3. 学会等名 Echo Asia 2018, Jeju, Korea (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田佳純、浅沼俊彦、足立 瞳、小妻 愛、南 星奈、竹田瀬里奈、中山智仁、中谷 敏
2. 発表標題 虚血心筋における心筋スティッフネスの評価：スペックルトラッキング法を用いた検討
3. 学会等名 日本超音波医学会第91回学術集会，神戸
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kozuma A, Asanuma T, Masuda K, Minami S, Takeda S, Nakayama T, Nakatani S
2. 発表標題 Assessment of spatial extent of myocardial ischemic memory using three-dimensional speckle tracking echocardiography
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2018, Chicago, illinois, USA
4. 発表年 2018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
研究分担者	増田 佳純 (Masuda Kasumi) (20533293)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	中谷 敏 (Nakatani Satoshi) (80393221)	大阪大学・医学系研究科・教授 (14401)	