

令和元年6月11日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K13036

研究課題名(和文)左室内血流動態からみた新しい心不全評価法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a new heart failure evaluation method using Vector Flow Mapping

研究代表者

増田 佳純 (Masuda, Kasumi)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：20533293

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：従来の心機能評価は心内腔容積の変化率など、心形態からポンプ機能を評価するものであったが、近年開発されたVector Flow Mapping (VFM) を用いると左室内血流を定量的に評価できるため、心形態に依存しない心機能評価が可能である。本研究は、VFMを用いた仮想流入路粒子と駆出粒子の比から算出される新たな指標“ejection rate”が心機能低下前後でどのように変化するか動物実験を用いて検討した。その結果、心不全モデルでは、ejection rateが有意に低下し、左室腔内へ流入した血流のうち大部分が一周期で駆出されず、左室内の血流効率が低下している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人口の高齢化や生活様式の変化に伴い、日本でも虚血性心疾患やそれに伴う心不全が増加している。また高齢者では駆出率の保たれた心不全も増えつつある。VFM指標は従来の形態的指標と異なり心機能を鋭敏に評価でき、心不全発症を早期に診断できる可能性もある。左室腔内の血流を定量的に評価できれば、心不全の病態生理にせまることができるのではないかと期待される。また、今回の研究で用いる心エコー法はMRIなどよりも装置が小型で、非造影下で簡便に施行できるため、臨床上有用であると思われる。

研究成果の概要(英文)：Conventional cardiac assessment has been to evaluate pump function from cardiac morphology, such as the ejection fraction. Since Vector Flow Mapping (VFM) that is recently developed can be used to quantitatively evaluate left ventricular blood flow, cardiac function can be evaluated without depending on cardiac morphology. Pathline Analysis (PA), based on VFM, enables us to trace the virtual blood particles entering to the left ventricular in diastole and being ejected in systole. I calculated the ratio of numbers of entering particles in diastole and ejected particles in systole “ejection rate” before and after cardiac dysfunction using animal experiments. As a result, in the heart failure model, the ejection rate significantly reduced, and most of the blood flow into the left ventricular cavity were not ejected in one cardiac cycle, and the blood flow efficiency in the left ventricle may be decreased.

研究分野：心臓超音波医学

キーワード：超音波 左室内血流 心不全

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人口の高齢化や生活様式の変化に伴い、日本でも虚血性心疾患やそれに伴う心不全が増加している。また、心不全はすべての心疾患の終末的な病態で、その生命予後は極めて悪い。従来の心不全の病態評価は心内腔容積の変化率(駆出率)など、心形態に基づいてポンプ機能が悪化しているかどうかを評価するものであった。しかし疾患初期では駆出率が有意な低下を示さないことが多く、また駆出率が保たれていても心室拡張性の低下により心不全症状が出現する場合もある。これらは現行の心収縮性機能指標の限界を示すものである。

近年、カラードプラ法だけでは評価不可能であった左室内血流の詳細な様相を定量評価するために、Vector Flow Mapping (VFM) が超音波最新技術として開発された。VFM は超音波手法でありながらドプラビーム方向によらずあらゆる方向に流れる左室内血流の定量評価やエネルギー損失などを求めることが可能である。したがって VFM 指標は従来の形態的指標と異なり心機能を鋭敏に評価でき、心不全発症を早期に診断できる可能性があると考えられる。実際、虚血性心筋症や拡張型心筋症などの左室拡大例では収縮期に左室内に駆出を妨げるように渦流が長く残存することが報告されている。こういった渦流がもたらすエネルギー損失や左室のエネルギー効率を定量的に評価できれば、心不全の病態生理にせまることができるのではないかと期待される。

また、拡大し、収縮機能が低下した左室では、左室内での血液のうっ滞が認められる。流入から駆出の軌跡をたどること(流跡線解析)で、心室内のどの部位でどのくらい血流が滞っているかを評価できれば、左室形態にとらわれない新しい機能評価指標になるのではと考えられる。VFM では心エコー画像上に流入路(僧帽弁)流出路(大動脈弁)を設定すると、流入路上に仮想的に生成された粒子がフレーム毎に移動していく軌跡が表示される。粒子を生成した時相によって、流跡線の色を変えて表示できるため、1心拍ごとにどれくらい流入、駆出したかが算出可能である。この推定量から流入路粒子と駆出粒子の比として新しい指標(ejection rate)を計算することが可能であると考えられる。また、僧帽弁から流入した血流の波面の動きも表示できるため、血流の動きを可視化可能である。

2. 研究の目的

心不全モデルにおいて VFM により解析されるエネルギー損失量や、渦流が心不全の重症度に応じてどのように変化するか検討し、左室の形態にとらわれずに心機能を鋭敏に評価しうる VFM 指標を確立すること。

3. 研究の方法

血行動態変化時の渦流指標および ejection rate の解析

人工呼吸器管理下の麻酔開胸犬において、大腿動脈から左室内圧を測定するカテーテルを挿入し、正中切開し開胸した。安静時、低分子デキストランの急速注入による前負荷増大時、大動脈バンディングによる後負荷増大時の心エコー画像を取得した。また、 $\beta 1$ 作動薬であるドブタミンを段階的に投与し、収縮力増大時の画像を取得した。心エコー画像及び VFM 解析は、最新の超音波装置(Prosound F75)と解析ソフトウェア(DAS-RS1)を用いて行った。VFM 解析では、エネルギー損失量、渦流の大きさを算出し、血行動態変化前後でこれらの指標がどのように変化するか検討した。また、血流の流跡線を表示させ、新たに考案した ejection rate を算出し、どの程度血液が効率よく駆出されているか検討した。従来のエコー指標(左室駆出率、1回拍出量、僧帽弁血流速度波形、僧帽弁輪の最大拡張早期運動速度)も合わせて計測し、VFM 指標と比較検討した。

心不全時の流跡線解析を用いた ejection rate の評価

人工呼吸器管理下の麻酔開胸犬を対象として検討を行った。頸動脈よりカテーテルを挿入し、エコーガイド下で左冠動脈起始部からマイクロスフェアを段階的に注入し、重症度の異なる虚血性心不全モデルを作製した。重症度は左室拡張末期圧および駆出率から評価し、『コントロール』、『軽度心不全』、『中等度~高度心不全』の三段階に分類し、各段階においてエコー画像および血行動態を取得した。得られた画像を VFM 解析し、心不全時に ejection rate がどのように変化するか、また血流がどのような軌跡をたどるか(波面表示)評価した。

4. 研究成果

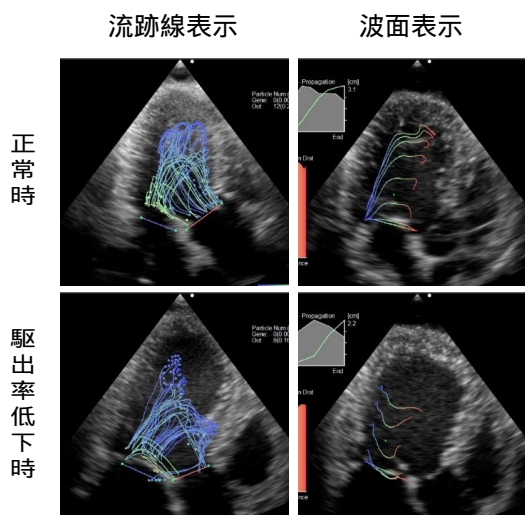
血行動態変化時の渦流指標および ejection rate の解析

前負荷増大時には左室拡大に伴う、渦面積の拡大および ejection rate の低下がみられた。後負荷増大時にはエネルギー損失量の増大および ejection rate の増大がみられた。ドブタミン投与時には、左室流入血流速度の増加に伴い、渦面積の拡大と ejection rate の増大がみられた。以上より、左室の大きさおよび収縮性の変化に伴って ejection rate が変化することが示唆された。

心不全時の流跡線解析を用いた ejection rate の評価

心不全作製後、有意に左室拡張末期圧(EDP)は上昇、左室駆出率(EF)は減少した(EDP; 5 ± 2 vs. 14 ± 5 mmHg, $p < 0.001$, EF; 57 ± 5 vs. $34 \pm 8\%$, $p < 0.001$)。流跡線解析により左室内で血液のうっ滞が認められ(図)、ejection rate は有意に低下した(45 ± 11 vs. 24

±10%, p<0.001)。Ejection rate は EDP、左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、EF と有意な相関関係を示した。心不全モデルでは、左室腔内へ流入した血流のうち大部分が一周期で駆出されず、左室内の血流効率が低下している可能性が示唆された。



図：駆出率低下前後の流跡線解析結果
 正常時には僧帽弁から流入した血流が大動脈弁より駆出する軌跡が描出された。一方で、駆出率中等度低下時には先行心拍の血流が駆出せず、新たな血流が心尖部まで到達しなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Masuda K, Asanuma T, Sakurai D, Nakatani S. Afterload Augmentation Can Reveal Concealed Myocardial Ischemic Memory. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:1727-1729. 査読有.

〔学会発表〕(計 7 件)

Minami S, Masuda K, Stugaard M, Kozuma A, Takeda S, Nakayama T, Asanuma T, Nakatani S. Intraventricular Flow Dynamics in Acute Heart Failure Studied by Vector Flow Mapping. American Heart Association Scientific Session 2018, Chicago, USA, 10 November, 2018.

増田佳純、南 星奈、Marie Stugaard、浅沼俊彦、中谷 敏. 循環器領域 渦流イメージング. 日本超音波医学会第 45 回関西地方会学術集会 神戸、2018 年 10 月 20 日(シンポジウム).

Minami S, Masuda K, Stugaard M, Kamimukai S, Adachi H, Kozuma A, Sakakibara Y, Asanuma T, Nakatani S. Noninvasive Assessment of Intraventricular Pressure Difference in Left Ventricular Dyssynchrony Using Vector Flow Mapping. American Heart Association Scientific Session 2017, Anaheim, USA, 13 November, 2017.

Masuda K, Asanuma T, Adachi H, Kozuma A, Minami S, Nakatani S. Noninvasive Assessment of Myocardial Stiffness in the Ischemic Segment Using Subtle Myocardial Deformation Derived From Speckle Tracking Echocardiography. American Heart Association Scientific Session 2017, Anaheim, USA, 12 November, 2017.

増田佳純、南 星奈、Marie Stugaard、浅沼俊彦、中谷 敏. 渦流イメージング. 日本超音波医学会第 44 回関西地方会学術集会 大阪、2017 年 9 月 23 日(シンポジウム).

Stugaard M, Kamimukai T, Masuda K, Asanuma T, Nakatani S. Characterization of relative pressure profiles in the inflow tract of the normal and ischemic left ventricle. A study by new ultrasonic relative pressure imaging. ESC Congress 2017, Barcelona, Spain, August 28, 2017.

南 星奈、増田佳純、Stugaard Marie、上向井敏希、足立 瞳、榊原佑紀、小妻 愛、浅沼俊彦、中谷 敏. 左室の非同期運動時における左室内圧較差の非侵襲的定量評価: Vector Flow Mapping を用いた検討. 第 28 回日本心エコー図学会学術集会 名古屋、2017 年 4 月 22 日.

〔図書〕(計 2 件)

増田佳純. 心疾患モデルの作製と超音波イメージングを利用した病態評価 教育講座 放射線技術学を用いた先端生命科学研究 日本放射線技術学会雑誌 2018;74:200-207.

増田佳純、中谷 敏. US のストラテジー&アウトカム イントロダクション: 心臓超音波検査の最新動向と今後の展望 月間インナービジョン 2017 年 5 月号 83-84.

6. 研究組織

(1)研究代表者

研究代表者氏名：増田 佳純

ローマ字氏名：(Masuda Kasumi)

部局名：大阪大学大学院 医学系研究科

職名：助教

研究者番号(8桁)：20533293

(2)研究協力者

研究協力者氏名：中谷 敏

ローマ字氏名：(Nakatani Satoshi)

部局名：大阪大学 医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：80393221

研究協力者氏名：浅沼 俊彦

ローマ字氏名：(Asanuma Toshihiko)

部局名：大阪大学 医学系研究科

職名：招聘教授

研究者番号(8桁)：80379271

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。