

平成 21 年 4 月 27 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19500420

研究課題名（和文） 超音波法を用いた新しい拡張機能評価法の確立

研究課題名（英文） new method to evaluate diastolic function using echocardiography

研究代表者

坂田 泰史 (SAKATA YASUSHI)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：00397671

研究成果の概要：

我々は、diastolic color kinesis index (CK-DI：拡張早期 30%時間以内に拡張した面積を全拡張期時間で変化した面積で除した値)を用いた、拡張機能評価の確立を試みた。動物実験では、CK-DI法は左室拡張能の薬物療法による改善を感知した。また、心筋梗塞患者を用いた臨床研究では、従来評価し得なかった正常と思われる非梗塞部位の拡張機能の症例における違いを感知した。以上より、CK-DI法は、病態解明、診断法として新しい情報を臨床現場に提供する方法であることがわかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：超音波、心不全、拡張機能

1. 研究開始当初の背景

心臓超音波検査は心形態の診断、心機能検査、血行動態の測定など、循環器内科学において不可欠な検査となっている。心機能検査においては、Mモード、断層法を用いた左室内径短縮率、左室駆出率、平均左室円周収縮速度などの左室収縮機能評価法は、予後を反映していることが既に明らかであり、日常的に汎用されているが、左室拡張機能評価法は、収縮機能評価法に比しその重要性が軽視されてきた。しかし、拡張機能の臨床的意義は

近年急速に明らかになってきた。疫学調査の結果から、心不全症例の約40%では左室駆出率が保持されており、このような症例における心不全発症は左室拡張機能障害の関与が大きいと考えられる。この病態は「拡張期心不全(diastolic heart failure)」と呼ばれ、特に高齢者、糖尿病・高血圧症例に多い。左室収縮機能障害による心不全(収縮不全)とは診断法、治療法も異なり、予後もよくないにもかかわらず、収縮不全における左室駆出率のような簡便な非侵襲的拡張機能評価法

が確立されていないため、「心不全」と認識されず放置されている患者も少なくない。心臓超音波法による拡張機能評価法は、現在、血流ドブラ法を利用する、安静時左室流入血流速波形、急性前負荷軽減試験による左室流入血流速波形の変化、肺静脈血流速波形、組織ドブラ法を用いて記録する僧帽弁弁輪部運動があるが、1)必ずしも一方向性でなく、「偽正常化」をきたす指標が存在すること。それに伴い指標の組み合わせが必要となること、2)そのため、基本的に波形のパターン認識となり、感覚的に理解しにくいこと、3)機器の性能が向上した現在でもとりにくいドブラ信号があること、などより、必ずしも普及しているとはいえない。よって、単独(またはそれに近い形)で用いられ、感覚的に理解しやすい左室拡張機能評価法の確立は急務である。

2. 研究の目的

本研究は、上記の必要性を踏まえて、虚血発作後の局所左室壁拡張機能障害を検出するために開発された diastolic color kinesis index (CK-DI) を用いた、拡張機能障害・拡張期心不全症例の早期検出、治療効果判定法の確立を試みるものである。

3. 研究の方法

Diastolic Color Kinesis(CK)法は Acoustic Quantification(AQ)法の原理を応用し収縮末期から拡張末期に至る心内膜の移動距離を心電図同期によりカラー表示するものである。AQ 法によりトレースされた左室心筋内膜運動を、オフラインで既に開発されている ICK ソフトに取り込むと、自動的に米国心エコー学会の 6 分割表示がなされ各領域の拡張パターンが棒グラフで表示される。続いて心臓局所が拡張期早期 30%時間以内に膨らんだ面積を、全拡張期時間で変化した面積の%表示(CK-DI)し、局所拡張障害(拡張遅延)を客観的に定量可能である。

まず、すでに報告しているダール食塩感受性ラットによる高血圧性拡張不全モデルに投薬を行い、CK-DI によりその変化を捉えられるかを検討した。

また、臨床での CK-DI の意義について、心筋梗塞症例非梗塞部位での拡張機能を CK-DI にて評価し、局所拡張機能評価の有用性を検討した。

4. 研究成果

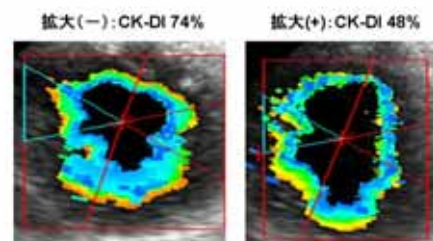
(1) CK-DI による高血圧性拡張不全モデルにおける投薬効果判定

高血圧性拡張不全モデルである、6 週齢よ

り 8%食塩で飼育したダール食塩感受性ラット 23 匹を対象とし、血圧を低下させない量のアンジオテンシン 受容体遮断薬 (ARB; telmisartan 0.1mg/kg)の投与群 (ARB(+), n=9)、非投与群 14 匹 (ARB(-), n=14)に分け 15 週齢で血圧測定、心エコー、心カテテル検査を施行した。高食塩を与えないラットをコントロールとした(N, n=7)。ARB(+)と ARB(-)の間には収縮期血圧に有意差を認めなかった。ARB(-)では左室弛緩時定数 (Tau) は延長していたが、ARB (+)では延長が抑制されていた(N 18±4 msec, ARB(-) 25±5 msec, ARB(+) 21±3 msec)。CK-DI は ARB(-)では Tau の延長に伴い低値を示したが、ARB(+)ではその低下が有意に抑制されており(N 54±9 %, ARB(-) 29±7 %, ARB(+) 36±7 %)、左室弛緩の改善を反映していた。E/A や DT は ARB(+)と ARB(-)の間に差は認めなかった。なお、本研究においても、Tau と CK-DI には有意な相関(R=-0.47, p<0.05)を認めた。以上より、CK-DI は左室流入血流速波形に比し、より鋭敏に薬物療法による拡張機能変化を反映し、非侵襲的左室拡張機能評価法として有用と考えられた。

(2) CK-DI の臨床的有用性:心筋梗塞非梗塞部位での検討

前壁中隔心筋梗塞の既往があり、亜急性期(心筋梗塞発症後 30 日)および慢性期(心筋梗塞発症後 1520±197 日)に経胸壁心エコー検査を施行し、さらに慢性期にカラーカインセス法の評価が十分に可能であった 25 例の連続症例を対象とした。なお、対象症例には右冠動脈、左回旋枝に有意狭窄がなく、慢性期に残存する虚血所見を認めないことを確認している。リモデリングの有無については、亜急性期と慢性期の左室拡張末期径の変化が 6.5%以上増大している症例をリモデリングありと定義し、リモデリングを認める群 (R(+)群, n=7)とリモデリングを認めない群 (R(-)群, n=18)の 2 群に分けた。非梗塞部位(下壁および後壁)の拡張機能の評価に



は、カラーカインセス法を用い、拡張早期 30%の心内膜変化量を拡張期全体の心内膜変化量で除した値 CK-DI を算出した。R(+)群と R(-)群との間に急性期に peak creatinine

kinase を用いて評価した梗塞サイズ、亜急性期の左室拡張末期径に有意差を認めなかった。また、両群間に男女比、年齢、simposn法を用いて算出した左室駆出率、非梗塞部位の拡張末期の壁厚、収縮能に差を認めなかった。しかしながら、局所拡張機能指標として用いた CK-DI は R(-)群に比し R(+)群は有意に低値であった。

	R(+)群	R(-)群	p 値
症例数	7	18	
Peak creatine kinase(U/l)	3656±810	3204±377	n.s.
亜急性期左室拡張末期径 (mm)	53.4±2.1	54.5±1.4	n.s.
慢性期左室拡張末期径 (mm)	58.6±2.3	54.9±1.4	p<0.05
慢性期左室拡張末期後壁厚 (mm)	7.4±0.4	7.8±0.3	n.s.
慢性期左室駆出率 (%)	45±3	43±4	n.s.
CK-DI (%)	54±5	64±2	p<0.05

以上より、前壁中隔心筋梗塞の既往がありリモデリングを認める症例では、非梗塞部位に壁肥厚や収縮機能の低下、虚血を認めなくても、左室拡張能の障害を認めた。この結果は、非梗塞領域の拡張機能障害がリモデリング症例における予後悪化に關与している可能性を示す。このように、今まではわからなかった病態が、CK-DI による局所確徴機能評価により、明らかになると考えられた。

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)

Nishio M, Sakata Y, Mano T, Ohtani T, Takeda Y, Miwa T, Hori M, Masuyama T, Kondo T, Yamamoto K. Beneficial effects of bisoprolol on the survival of hypertensive diastolic heart failure model rats. Eur J Heart Fail. 2008 May;446-53 査読有

Nishio M, Sakata Y, Mano T, Ohtani T, Takeda Y, Hori M, Yamamoto K. Difference of Clinical Characteristics between Hypertensive Patients with and without Diastolic Heart Failure: Role of Diastolic Dysfunction and Renal Insufficiency Hypertens Res, 2008; 31:1865-72 査読有

Takeda Y, Sakata Y, Mano T, Nishio M, Ohtani T, Hori M, Masuyama T, Yamamoto K. Noninvasive Assessment of Diastolic Function in Subjects with Preserved Ejection Fraction: Usefulness of Color Kinetic Imaging. J Card Fail, 2008; 7: 569-76 査読有

Ohtani T, Ohta M, Yamamoto K, Mano T, Sakata Y, Nishio M, Takeda Y, Yoshida J, Miwa T, Okamoto M, Masuyama T, Nonaka Y, Hori M. Elevated Cardiac Tissue Level of Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor in Diastolic Heart Failure: Beneficial Effects of Mineralocorticoid Receptor Blocker. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007, 292: R946-956 査読有

Nishio M, Sakata Y, Mano T, Yoshida J, Ohtani T, Takeda Y, Miwa T, Masuyama T, Yamamoto K, Hori M. Therapeutic effects of angiotensin II type 1 receptor blocker at an advanced stage of hypertensive diastolic heart failure. J Hypertens. 2007;25 :455-61 査読有

[学会発表](計 6 件)

竹田泰治、坂田泰史他、心筋梗塞後リモデリング症例の非梗塞部位の拡張機能、第 56 回日本心臓病学会、H20 年 9 月 8 日、東京都千代田区

坂田泰史他、心不全における心エコーの役割 - 新しい拡張機能評価法の確立 - , 第 81 回日本超音波医学会、H20 年 5 月 24 日、兵庫県神戸市

竹田泰治、坂田泰史他 Diastolic function is impaired at the noninfarcted region in patients with LV remodeling after myocardial infarction. 第 72 回日本循環器学会、H20 年 3 月 28 日、福岡県福岡市

竹田泰治、坂田泰史他 拡張不全に対する薬物治療効果判定における拡張期 Color Kinesis の有用性、第 55 回日本心臓病学会総会・学術集会、平成 19 年 9 月 11 日、千葉県浦安市

竹田泰治、坂田泰史他、Color Kinesis による拡張動態評価、第 80 回日本超音波医学会総会・学術集会、平成 19 年 5 月 18 日、鹿児島県鹿児島市

竹田泰治、坂田泰史他、Color Kinesis による拡張動態評価、第 18 回日本心エコー学会学術集会、平成 19 年 4 月 14 日、長野県軽井沢市

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

坂田 泰史 (SAKATA YASUSHI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：00397671

(2)研究分担者

山本 一博 (YAMAMOTO KAZUHIRO)
大阪大学・臨床医工学融合研究教育センター
・特任教授(常勤)
研究者番号：90303966

真野 敏昭 (MANO TOSHIAKI)
大阪大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：90379165

(3)連携研究者

なし