

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500554

研究課題名(和文)新しい心筋ストレイン指標を用いた非侵襲的な左室拡張能評価法の確立

研究課題名(英文) Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function using a Novel myocardial strain imaging index

研究代表者

大門 雅夫 (Daimon, Masao)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80343094

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：心筋ストレインを用いた新たな拡張能指標Global strain imaging diastolic index (SI-DI)の、左室拡張能評価における有用性を確立することを目的とした。高血圧においてGlobal SI-DIが拡張心不全評価に有用であること、長軸方向のL-global SI-DIは、従来の心エコー指標よりも鋭敏に左室充満圧の変化を評価できることを明らかにした。また、同時にSI-DIが狭心症発作による心筋障害を反映し、負荷を用いずに冠動脈狭窄を検出できること、心筋ストレインが心室再同期治療の効果予測に有用であること、心筋ストレインが右心機能評価に有用であることなども報告した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to determine whether global strain imaging diastolic index (SIDi) obtained using 2D speckle tracking imaging (2DSI) could be useful for assessing left ventricular (LV) diastolic function. We found that SIDi showed a stronger correlation with NT-pro BNP levels than conventional diastolic indices in hypertensive patients, and that longitudinal SIDi could predict elevated levels and rapid change of LV filling pressure in the clinical settings. Moreover, we reported that SIDi was useful for detecting coronary artery stenosis without a stress test in patients with normal LV wall motion. 2DSI was also useful for predicting the effect of resynchronizing therapy in congestive heart failure, and for assessing right ventricular (RV) function in rat models with pulmonary hypertension. SIDi derived from 2DSI might be one of promising index for assessing LV and RV function compared with conventional parameters.

研究分野：循環器内科学

キーワード：超音波検査 血行動態 心不全

1. 研究開始当初の背景

(1) 心不全の約 40% は左室収縮能が保たれた拡張不全例で発症し、拡張不全による心不全は今後も高齢化社会に伴い増加すると予想されている。左室拡張能の評価および充満圧の推定は、こうした患者の治療方針決定や予後推定に重要である。しかし、現在臨床で主に使われている僧帽弁輪部の組織ドブラと僧帽弁流入波形の組み合わせは、様々な限界を内包することが知られている。特に非代償期の心不全では、正確性が著しく低下することなどが問題となっており、新たな評価法の開発が望まれている。

(2) 2D スペックルトラッキング (2DST) 法は、心エコー画像上の心筋輝度をパターン認識することで自動追従し、心筋の収縮・拡張を定量的に評価する方法である。Strain imaging diastolic index (SI-DI) は、2DST 法から得られたストレイン曲線において、拡張期ストレイン値の変化を計測して算出する指標で、局所左室心筋の拡張不全を定量的に評価する。我々は、この方法を用いて左室全体の SI-DI から求めた Global SI-DI が左室拡張能指標として応用できるのではないかと仮定した。

2. 研究の目的

(1) カテーテルによる侵襲的圧データと比較し、Global SI-DI と左室拡張能指標や左室充満圧との関係を明確にすることで、Global SI-DI の拡張能指標としての有用性について検討する。

(2) 心疾患患者を対象に Global SI-DI を計測し、その後の心血管イベントと比較することで、予後予測指標としての有用性について検討する。また、今後の長期的な前向き研究の基礎とする。

3. 研究の方法

本研究では、Global strain imaging diastolic index (Global) について、次の 3

つの研究を並行して行う。

(1) 動物実験を行い、圧データの比較から Global SI-DI と左室拡張能との関係を明確にする。

(2) 臨床例でカテーテルデータと比較することにより、Global SI-DI が拡張能指標や左室充満圧を、臨床例で非侵襲的などの程度正確に評価できるか明らかにする。

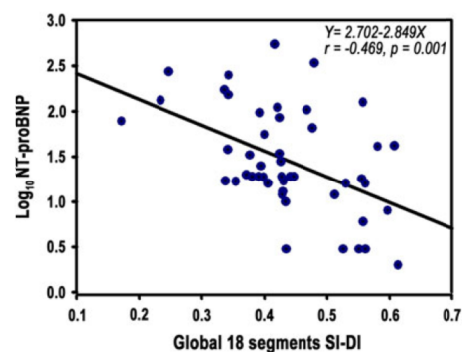
(3) 予後予測指標および治療効果判定指標としての Global SI-DI の有用性について検討する。

これらの研究を通して検証し、Global SI-DI の拡張能指標としての有用性を確立することを目的とする。

4. 研究成果

本研究は、結果として臨床例における侵襲的指標との比較検討を主に行った。動物実験については、ラットにおける右心機能評価などを行ったが、圧データとの比較については十分行うことが出来ず、今後の検討課題となった。

(1) 収縮が保たれた心不全において、血中 BNP は拡張能を反映することが知られている。我々は、収縮能が正常な高血圧患者において Global SI-DI が血中 BNP 相関し、拡張心不全重症度評価に有用であることを報告した (J Echocardiogr 2012)。



また、実際に臨床例でカテーテルの左室拡張末期圧と Global SI-DI が相関することを米国心臓病学会で発表し、Hot topic セッションに選ばれた。

(2) 我々は冠動脈疾患患者 126 例の心臓カテーテル検査の際に、同時に心エコー検査を行い、心エコー計測値とカテーテル指標との直接比較を行った。心筋ストレインには、longitudinal, circumferential, radial の 3 方向があるが、この中で特に心筋長軸方向の L-global SI-DI は、従来の心エコー指標よりも左室充満圧を評価できることを明らかにした (Figure 1)。また、L-global SI-DI のカットオフ値 0.50 を用いると、心不全指標である左室充満圧 >15mmHg 以上の推定の最も良好な感度特異度を示した。(Figure 2) (Circ J 2014; 78: 419-427)

Figure 1. Linear Regression between L and T-Global SIDI, E/e', E/L-Global SIDI and Pre-A pressure

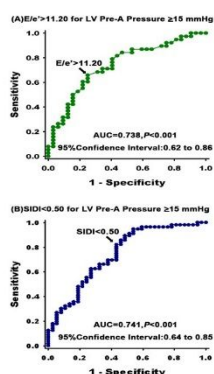
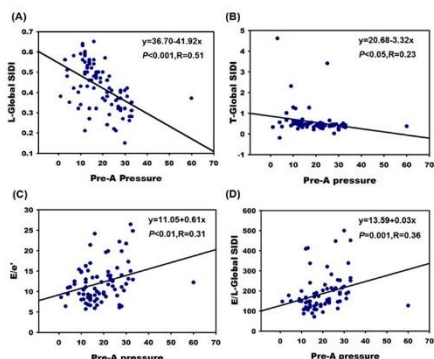


Figure 2. Receiver Operating Characteristic Curves to Predict LV Pre-A \geq 15 mmHg

さらに、カテーテル中に硝酸剤の静脈内投与を行って左室充満圧を低下させたときの心エコー指標の変化を見た。これまでの心エコー指標 E/e' や E/A, Dct などと比べ、SI-DI は左室充満圧の急激な変化を鋭敏に反映した (Figure 3)。

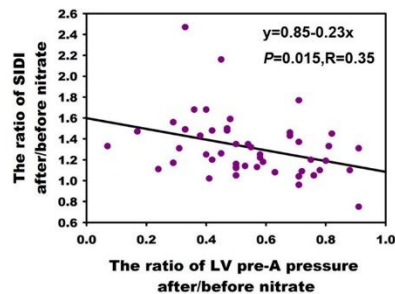
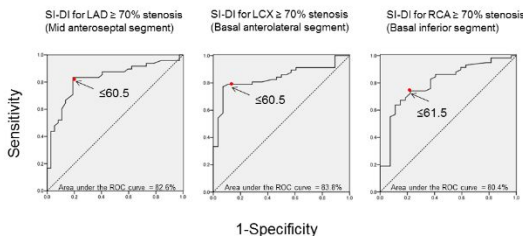
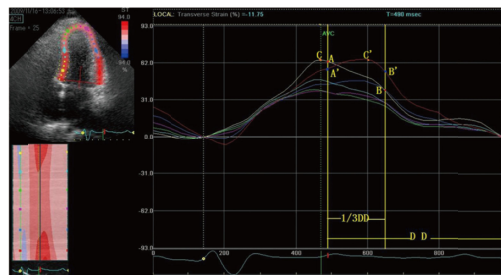


Figure 3. Regression between L-Global SIDI after/before Nitrate and Pre-A Pressure after/before Nitrate

このことから、長軸方向のGlobal L-SIDIは、急性心不全の重症度および病態評価に、従来の心エコー指標よりも鋭敏で高感度な指標として有用である可能性が示された。

(3) 我々は、SI-DIが狭心症発作により生じる拡張障害を非発作時にも検出可能ではないかと仮定した。外来で胸痛発作を訴え、安静時に左室収縮異常を認めない185例を対象に、心エコーによる各領域のSIDIと冠動脈造影の結果とを比較した。冠動脈狭窄を有する左室分画ではSIDIは低地を示し、負荷を用いないで冠動脈狭窄を診断できる可能性を示した (Int Heart J 2013; 54; 266-272)。



左前下行枝、左回旋枝、右冠動脈それぞれの感度・特異度は、83.3および81.1%、80.9お

よび90.3%、74.および 77.8%であり、これまで報告されている運動負荷心電図よりも高感度であった。負荷検査は通常、心事故のリスクを伴うが、本法を用いれば負荷を行わずに安全に冠動脈狭窄を診断できる可能性が示された。

(4) 多施設共同研究において、心室再同期治療をうけた180名の慢性心不全患者の6ヶ月後の心機能と心筋ストレインの解析結果を比較した。180名のうち106名に6ヶ月後の心機能改善が認められ、円周方向のストレイン値がその効果予測に有用であった (Circ J 2015; 79(3):613-22)。

(5) 心筋ストレインを右心機能にも応用し、ラットという小動物の実験モデルにおいても、肺高血圧に伴う右心機能評価に有用であることを報告した (Int Heart J, in press)。

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 11件)

Chiang SJ, Daimon M, et al. A novel global strain diastolic index correlates with plasma NT-proBNP levels in asymptomatic hypertensive patients with preserved left ventricular ejection fraction. J Echocardiogr 2012; 10 (2): p56-64. 査読有り DOI: 10.1007/s12574-012-0122-4

Ichikawa R, Daimon M, Kawata T, et al. Influencing factors on cardiac structure and function beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol 2013 ;12(1):p38. 査読あり DOI: 10.1186/1475-2840-12-38.

Yang B, Daimon M, Kawata T, et al. Prediction of Coronary Artery Stenosis at Rest in Patients with Normal Left Ventricular Wall Motion: Segmental Analyses Using Strain Imaging Diastolic

Index. Int Heart J 2013; 54 (5); p266-272.

査読有り DOI:

<http://doi.org/10.1536/ihj.43.266>

Kawata T, Daimon M, et al. Prognostic value of coronary flow reserve assessed by transthoracic Doppler echocardiography on long-term outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes without overt coronary artery disease. Cardiovasc Diabetol 2013; 12(1): p121. 査読有り DOI: 10.1186/1475-2840-12-121.

Chiang SJ, Daimon M, Kawata T, Miyazaki S, Hirose K, Ichikawa R, Miyauchi K, Yeh MH, Chang NC, Daida H. Assessment of Elevated Levels and Rapid Changes of Left Ventricular Filling Pressure Using a Novel Global Strain Imaging Diastolic Index. Circ J 2014; 78(2): p419-27. 査読有り DOI: <http://doi.org/10.1253/circj.CJ-13-0513>

Lee S, Daimon M, Kawata T, et al. Estimation of Right Atrial Pressure by Inferior Vena Cava Ultrasound in an Asian Population. Circ J, 2014 ;78(4):p962-6. 査読有り DOI:

<http://doi.org/10.1253/circj.CJ-13-1234>

Maruyama M, Daimon M, Kawata T, et al. Early Hemodynamic Performance of the Trifecta Bioprosthetic Valve in Patients with Aortic Valve Disease: An Initial Single-center Experience in Japan. Circ J. 2014; 78 (6): p1372-8. 査読有り <http://doi.org/10.1253/circj.cj-13-1463>.

Sasaki S, Daimon M, Kawata T, et al. Factors Responsible for Elevated Plasma B-type Natriuretic Peptide Levels in Severe Aortic Stenosis: Comparison between Elderly and Younger Patients. J Cardiol 2014; 64(6): p476-81. 査読有り doi: 10.1016/j.jjcc.2014.03.005.

Chiang SJ, Daimon M, et al. Association between Mitral valve Prolapse and Open-Angle Glaucoma. Heart 2015; 101(8): p609-15. 査読有り doi:

10.1136/heartjnl-2014-306198

Kimura K, Daimon M, Kawata T, et al. Evaluation of Right Ventricle by Speckle Tracking and Conventional Echocardiography in Rats with Right Ventricular Heart Failure. Int Heart J 2015; 56(3): p349-53. 査読有り doi: 10.1536/ihj.14-367.

大門雅夫。循環機能検査の新展開。日本内科学会雑誌 2013 ; 102 : p3160 - 3166. 査読無し <http://doi.org/10.2169/naika.102.3160>

[学会発表](計 13件)

American Heart Association Scientific sessions 2012, (U.S.A, November 3-7, 2012)

Daimon M, Kawata T, et al. Determinant Factors of Elevated Plasma B-type Natriuretic Peptide Level in Severe Aortic Stenosis

Chiang SJ, Daimon M, Kawata T, et al. Novel Global Strain Imaging Diastolic Index for the Estimation of Left Ventricular Filling Pressure.

Chiang SJ, Daimon M, Kawata T, et al. Assessment of Rapid Change of Left Ventricular Filling Pressure Using a Novel Global Strain Imaging Diastolic Index.

第77回日本循環器病学会学術集会、横浜、2013年3月15日-17日

Ichikawa R, Daimon M, Kawata T, et al. Influencing Factor on Cardiac Structure and Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in a Japanese population
Miyazaki S, Daimon M, et al. Prediction of

Left Atrial Thrombus and Spontaneous Echo Contrast Using CHADS2 Score in Patients with Atrial Fibrillation and under Appropriate Anticoagulation Therapy

European Society of Cardiology Congress 2013 (Holland, August 31-September4, 2013)

Kimura K, Daimon M, et al. Treatments with angiotensin converting enzyme inhibitors and beta blockers for preventing cardiac dysfunction in patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy

American Heart Association Scientific sessions 2013, (U.S.A, November 16-20, 2013)

LeeS, Daimon M, Kawata T, et al. A Diagnostic Algorithm to Exclude Elevated Right Atrial Pressure Using Echocardiographic Measurements of Inferior Vena Cava

第78回日本循環器病学会学術集会、東京、2014年3月21日-23日

Lee SL, Daimon M, Kawata T, et al. Estimation of Right Atrial Pressure by Inferior Vena Cava Ultrasound in an Asian Population.

Nakao T, Daimon M, Kawata K, et al. Impact of Lifestyle on Left Ventricular Structure and Function in Healthy Subjects.
Kimura K, Daimon M, Nakao T, Kawata T, et al. Prognostic Impact of Left Ventricular Noncompaction in patients with Dystrophinopathy: A Multicenter Prospective Cohort Study.

American Society of Echocardiography 25th Annual Scientific Sessions, (U.S.A. June 20-24, 2014)

Kawata T, Daimon M, et al. Coronary

microvascular function independently associates with left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes mellitus.

European Society of Cardiology Congress 2013 (Spain, August 31-September 4, 2013)

Oe H, Fukuda S, Watanabe H, Iwakura K, Daimon M, et al. Multi-center investigations for prevalence of abdominal aortic aneurysm in elderly Japanese patients with hypertension using pocket-sized echocardiography - AAA Japan Study -

American College of Cardiology 64th Annual Scientific Session, (U.S.A. March 14-16, 2015)

Kawata T, Daimon M, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular function in a routine practice: Which parameters are useful to predict one-year outcome in advanced heart failure patients with dilated cardiomyopathy?

〔図書〕(計 3 件)

大門雅夫。収縮能が保たれた心不全 HFpEF。特集心不全のすべて。診断と治療 2015; vol. 103 suppl: 47-53、診断と治療社、東京

大門雅夫編集。特集「右心機能の重要性を考える」 Heart View 2015; 19(3) 、メジカルビュー社、東京

中尾倫子、大門雅夫。心不全診療のための心エコー図検査：拡張能をいかにとらえるか。診断と治療 2015; Vol. 103 suppl: p77-83. 診断と治療社、東京。

〔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：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

東京大学医学部附属病院検査部ホームページ
<http://lab-ky.umin.jp/achievements/2015.html>

東京大学医学部附属病院循環器内科ホームページ
<http://plaza.umin.ac.jp/~utok-card/clinical/echocardiography>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大門 雅夫 (DAIMON, Masao)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：80343094

(2) 研究分担者

川田 貴之 (KAWATA, Takayuki)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：20532526

(3) 連携研究者

()

研究者番号：