

犬における Two-dimensional speckle-tracking
echocardiography 法による
心筋運動評価の有用性に関する研究

学位論文の内容の要約

鈴木 亮平

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科
(指導教授：小山 秀一)

平成 26 年 3 月

心エコー図検査は今や獣医学領域における心疾患の病態評価には欠かせないツールである。近年新たに登場した **Two-dimensional speckle-tracking echocardiography (2D-STE)** 法は医学および獣医学領域における心筋機能の評価に応用され、様々な有用性が報告されている。この方法では、ストレインやストレインレートおよび **Torsion** のような心筋運動変数を複数方向に分けて評価可能であり、従来の心エコー図検査変数よりも潜在的な心筋機能障害の検出に感度の良い方法と言われている。しかしながら、犬における **2D-STE** 法の検討は数少なく、心拍数 (HR) および年齢といった基本的背景が **2D-STE** 法で評価した心筋運動変数に与える影響は検討されていない。

粘液腫様変性性僧帽弁閉鎖不全症 (MMVD) は犬における心不全の最も一般的な原因である。この病態進行過程において、近年収縮機能不全が背景に隠れ予後に影響する可能性が示されている。しかし、僧帽弁逆流 (MR) による慢性容量負荷の影響や神経体液因子活性化の影響により、その臨床的評価は困難である。**2D-STE** 法は従来の心形態や血行動態を評価する心エコー図法とは異なり、血流を生み出す心筋運動自体を評価することができ、より早期から鋭敏に病態を反映する可能性が期待される。

そこで本研究では、1) 健常犬における HR および年齢の **2D-STE** 法変数への影響を評価し、犬における耐用性を評価した。2) 様々な重症度の臨床例の MMVD 犬において **2D-STE** 法による複数方向の心筋運動変数を解析し、病態評価への有用性を検討した。3) 慢性 MR モデル犬の病態進行に伴うドブタミン負荷試験に対する **2D-STE** 心筋運動変数の反応性を評価し、収縮機能不全の早期検出を試みた。

1. 心拍数の **Two-dimensional speckle-tracking echocardiography** 法による心筋運動変数に対する影響 (第 2 章)

HR は重要な心機能規定因子であり、従来の心エコー図検査の変数に影響を与える因子としても知られている。しかしながら、新しく登場した 2D-STE 法において、犬における HR 変化が 2D-STE 法変数へ与える影響については検討がなされていない。そこで、正常な心機能を持つ麻酔下の犬 13 例に対して、右房ペーシングによるペーシング頻度 120、140、160、180 回/分(bpm)の各々における 2D-STE 法による心筋運動変数を検討し、HR 変化の 2D-STE 法による心筋運動変数に与える影響を評価した。麻酔下の健康ビーグル犬における 120-180bpm の HR 変化に対して、2D-STE 法による複数方向の心筋運動は十分な再現性をもって評価が可能であった。また収縮期および拡張期共に全てのストレインとストレインレートは 120-180bpm の HR 変化において、有意な変化を示さなかった。一方、拡張早期捻れ速度は 180bpm において 120bpm に比べて有意に増加した ($P = 0.003$)。拡張早期捻れ速度の上昇は、HR 増加に伴う拡張性増強を反映している可能性が考えられた。そして、高い HR で増強した収縮期の捻れおよび拡張期のほどけ運動は、短縮した駆出および充満時間に対抗して一回拍出量を維持するのに役立つ可能性が考えられた。

2. 年齢の Two-dimensional speckle-tracking echocardiography 法による心筋運動変数に対する影響 (第 3 章)

従来の心エコー図検査変数において、加齢の影響は主に拡張期変数に影響を与えることが知られている。また健康ヒトにおける 2D-STE 法による心筋運動評価では加齢の影響が報告されている。しかしながら、犬における年齢の 2D-STE 法変数に与える影響については検討がなされていない。そこで、正常な心機能を持つ覚醒下の若齢犬 (年齢 1.1 ± 0.2 歳) 17 例および高齢犬 (年齢 8.9 ± 1.6 歳) 15 例において 2D-STE 法変数の相違を検討し、年

齢の違いが 2D-STE 法による心筋運動変数に与える影響を評価した。覚醒下の健常犬全例において 2D-STE 法による複数方向の心筋運動変数は十分な再現性をもって評価が可能であった。収縮期変数では心尖部回転速度のみが高齢犬において若齢犬に比べて有意に高値であった($P = 0.036$)。拡張期変数では、拡張早期における円周方向ストレインレート、心基部回転速度および捻れ速度が高齢犬において若齢犬と比べて有意に低値であった($P = 0.03$ 、 $P = 0.033$ および $P = 0.015$)。また拡張後期における長軸方向ストレインレートおよび壁厚方向ストレインレートが高齢犬において若齢犬と比べて有意に高値であった($P = 0.002$ および $P = 0.018$)。2D-STE 法で評価した収縮期の心筋運動変数の多くは、若齢犬および高齢犬間で相違が認められなかった。一方、拡張期変数は相違が認められ、加齢に伴う心筋拡張機能の低下を反映している可能性が考えられた。2D-STE 法による拡張機能評価の際には年齢を合わせたコントロール群や年齢毎の参考範囲確立の必要性が示唆された。心臓に対する年齢の影響を検討したエビデンスは年齢に関連した心血管障害の病態を把握するのに重要な役割を果たすと考えられた。

3. 臨床例の僧帽弁閉鎖不全症に罹患した犬における Two-dimensional speckle-tracking echocardiography 法による長軸、短軸円周および壁厚方向心筋運動評価 (第 4 章)

臨床例の MMVD 犬 67 例と健常コントロール群 20 例において 2D-STE 法による長軸、短軸円周および壁厚方向心筋運動による病態評価を試みた。MMVD 犬は International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC)の提唱に従って分類し、回顧的に比較検討を行った。2D-STE 法による長軸、短軸円周および壁厚方向心筋運動は臨床例の犬のほとんどにおいて評価可能であり、臨床的な病態把握に有用であると考えられた。

ISACHC クラス II および III の犬はコントロール群およびクラス I の犬に比べて円周方向ストレインが高値であった ($P = 0.002$ および $P < 0.001$)。さらに ISACHC クラス III の犬は、コントロール群およびクラス I の犬に比べて壁厚方向ストレインが高値であった ($P < 0.001$ および $P = 0.001$)。MMVD の病態進行において、中等度な群では、短軸円周および壁厚方向心筋運動が亢進し、代償的な心筋運動を反映していると考えられた。円周方向心筋運動は ISACHC クラス III の重症例では低下し代償不全となり、MMVD の病態悪化に関連している可能性が考えられた。このように 2D-STE 法では心筋運動方向別の代償関係を把握することが可能であり、MMVD 犬において詳細に心機能を把握することにつながると考えられた。

4. 臨床例の僧帽弁閉鎖不全症に罹患した犬における Two-dimensional speckle-tracking echocardiography 法による捻れ方向心筋運動評価 (第 5 章)

臨床例の MMVD 犬 67 例と健常コントロール群 16 例において 2D-STE 法による捻れ方向心筋運動による病態評価を試みた。MMVD 犬は ISACHC の提唱に従って分類し、回顧的に比較検討を行った。2D-STE 法による捻れ方向心筋運動は、適切に画像取得を行った臨床例の MMVD 犬のほとんどにおいて評価可能であり、臨床的な病態把握に有用であると考えられた。ISACHC クラス II ではクラス I と比べて、収縮期捻れ運動が有意に高値であった ($P < 0.001$)。またクラス III ではクラス II およびコントロール群と比べて、収縮期捻れ運動が有意に低値であった ($P = 0.001$ および $P = 0.003$)。MMVD の病態進行において、中等度な群では捻れ方向心筋運動が増強し、代償的な心筋運動を反映していると考えられた。捻れ方向心筋運動は ISACHC クラス III の重症例ではコントロール群に比べ低下し代償不全

となり、MMVD の病態悪化に関連している可能性が考えられた。心筋線維方向の収縮運動でありより鋭敏な変化を反映していると考えられる捻れ運動が低値を示したことは、MMVD の病態進行における心筋収縮機能不全を裏打ちする結果であった可能性が考えられた。

5. 慢性僧帽弁逆流モデル犬における Two-dimensional speckle-tracking echocardiography 法で評価したドブタミン負荷試験による収縮機能不全の検出 (第 6 章)

第 4 章および第 5 章の検討から、MMVD 犬の病態における潜在的な心筋収縮機能障害が示唆された。ヒト医学においてこのような潜在的障害の検出にドブタミン負荷試験が有用とされている。また 2D-STE 法を用いることで負荷試験における心筋運動を定量化することができる。そこで、MR の病態における収縮機能不全をより特徴づけ、観血的な心機能評価方法との比較検討を行うため、外科的に作製した慢性 MR モデル犬 5 例において、作製前、モデル作製後 3 か月および 6 ヶ月に 2D-STE 法で評価したドブタミン負荷試験を行い、病態進行に伴う収縮機能不全の検出を試みた。観血的な最大左室圧増加率(dp/dt)は 6 ヶ月において pre に比べて有意に減少した($P = 0.022$)。ドブタミン負荷に対する収縮期心尖部回転運動 ($P = 0.005$ and $P = 0.006$)、収縮期心尖部回転速度($P = 0.002$ and $P = 0.044$)、収縮期捻れ運動 ($P < 0.001$ and $P = 0.003$)、および収縮期捻れ速度 ($P = 0.006$ and $P = 0.021$)の反応性は 3 ヶ月および 6 ヶ月において pre に比べて有意に低下していた。心基部回転運動および回転速度に対する反応性は有意に変化しなかった。心基部回転運動($r = -0.41$, $P = 0.009$)、心基部回転速度($r = -0.667$, $P < 0.001$)、心尖部回転運動($r = 0.399$, $P = 0.009$)、心尖部回転速度 ($r = 0.66$, $P < 0.001$)、捻れ運動 ($r = 0.644$, $P < 0.001$)、および捻れ速度 ($r = 0.696$, $P < 0.001$)は

観血的 dp/dt と有意に相関した。2D-STE 法で評価した心筋捻れ運動は、MR の病態が進行するにつれて、ドブタミン負荷試験に対する反応性が低下した。これら反応性の低下は潜在的な収縮機能不全を反映している可能性が考えられた。したがって、臨床的に収縮機能評価が困難とされている慢性容量負荷状態の MMVD 犬においてもこのような方法は有用となり得る可能性が示唆された。

以上のように本論文では、2D-STE 法変数に影響を与えうる基本的背景として HR および年齢を検討し、それらの影響を考え症例等に応用していく必要性を示した。このような基礎的検討は今後 2D-STE 法の参考範囲を確立する際に重要となると考えられた。また臨床例の健常犬および MMVD 犬において、2D-STE 法が臨床的に十分に応用可能であることを示し、今後症例を蓄積することで更なる有用性を確立できる可能性を示した。とくに 2D-STE 法では心筋運動方向別の代償関係を把握することが可能であり、MMVD 犬において詳細に心機能を把握することにつながると考えられた。さらに 2D-STE 法という心筋運動定量評価の有用性を活かしドブタミン負荷試験を行い、収縮機能評価が困難とされていた容量過負荷状態における MR モデル犬の収縮機能不全を検出できた。このような潜在的な収縮機能不全は臨床例の MMVD 犬においても想定され、代償不全や予後の悪化に寄与している可能性があり、更なる検討が望まれる。