

心臓非同期が犬の心機能に与える影響に関する研究
(The Effects of Cardiac Dyssynchrony in Dogs)

学位論文の内容の要約

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科

獣医学専攻博士課程平成 24 年入学

望月 庸平

(指導教授：小山 秀一)

医学において、数多くの大規模臨床試験の結果から、QRS 持続時間の延長は心不全患者の予後悪化と関連していることが報告されている。これは心室における心筋の電氣的活性の同期性が損なわれること（電氣的非同期）によって非協調的で非効率的な収縮が生じ、心拍出量の減少が引き起こされるためと考えられている。この説は局所心筋の電氣的興奮遅延を是正する心臓再同期療法が心機能の劇的な改善を生じることからも支持されている。しかし、QRS 持続時間により心臓再同期療法の適応を決定すると 40-50%程度に心機能の改善が認められないことが報告され、電氣的な非同期ではなく実際の心筋運動の非同期（機械的非同期）の重要性が説かれるようになった。機械的非同期の検出には、心エコー検査、心臓 CT 検査、心臓 MRI 検査など様々な手法が検討されている。

獣医学においても、拡張型心筋症の予後に QRS 持続時間が関連すること、左脚ブロックを呈した犬で左室収縮能の低下を生じていることが報告されており、ヒトと類似した刺激伝導系を有するイヌにおいては、ヒトと類似した病態が存在している可能性が考えられる。しかし、イヌにおける心臓非同期が心機能にどのような影響を生じるか、もしくはその病態にどのような要素が関与するかについては十分に検討されていない。安静時心拍数がヒトよりも高いイヌにおける機械的非同期の検出に関しては、時間分解能に優れ、非侵襲的検査である心エコー検査が有用であると考えられるが、イヌに対する心エコーを用いた非同期指標の検討は十分に行われていない。

そこで、本研究では、1) 健常ビーグルに対しヒトで報告されている非同期指標の計測を行い、その適用の可否を検討した。2) 左脚ブロックモデル犬を陽性コントロールとして、心エコー検査指標による非同期の検出力を検討した。3) ビーグルで作製した左脚ブロックモデル犬を、負荷をかけない **Non-exercise group** と運動負荷をかけた **Exercise group** とに分け、各群における心機能および非同期指標の経時的变化を評価した。4) ビーグルよりも大型の雑種犬を用いて左脚ブロックモデルを作製し、心機能および非同期指標の経時的变化を評価した。

なお、本研究の一部は内閣府の最先端研究開発支援プロジェクトの中で国立大学法人東京大学久田俊明特任教授がサブテームリーダーの「ヒト心臓シミュレータによる最適医療開発」の研究開発の一部として行われたものである。

1. 正常ビーグルにおける非同期指標の検討（第2章）

心臓における刺激伝導に要する時間は伝導速度と伝導距離により規定される。伝導距離は心臓サイズに比例して長くなると考えられるため、犬のように成体の心臓サイズが品種により大きく異なる動物では犬種ごとの非同期指標の参考範囲を設定することが好ましいと考えられる。現在、非同期指標に関しては複数の犬種を用いて得られた参考範囲が報告されているのみである。そこで、健常ビーグル 53 例に対して、Mモード法や二次元スペックルトラッキングエコー（2D-STE）法を用いた各種非同期指標を計測し、その実現性、再現性、および参考範囲を求めた。Mモード法を用いた心室中隔と左室後壁の最大内方変位点間の時間差である SPWMD は再現性が高く、過去の報告よりも参考範囲は狭く、非同期の簡易的な指標となり得ると考えられた。2D-STE 法を用いた非同期指標では、壁厚方向ストレインから得られたピーク到達時間の最大差（MaxD-TpSR）と標準偏差（6SD-TpSR）および収縮期におけるフレーム間のストレイン値の変化が左室全体の変化と逆方向を示すセグメントの割合（DysSR）は、ヒトで報告されている基準値と類似した値を示しており、犬における非同期の検出に有用である可能性が示唆された。

2. 左脚ブロックモデル犬に対する M モード法および二次元スペックルトラッキングエコー法による非同期性評価（第3章）

犬を対象動物として非同期指標を検討した報告はいくつかあるが、非同期を呈している犬を対象とした研究は、非同期モデル犬で壁厚方向および円周方向ストレインのピーク到達時間の標準偏差を検討した報告のみである。さらに、複数の指標を比較検

討した報告はない。そこで、健常ビーグル 10 頭からカテーテルアブレーションにより左脚ブロック (LBBB) モデル犬を作製し、作製後に計測した非同期指標を陽性コントロールとして ROC 解析を行い、前章で挙げた指標に、M モードによる心室中隔と左室後壁の第一内方変位点間の時間差である first SPWMD を加えた指標の非同期検出力を評価した。各指標の至適 cut-off 値とその際における感度・特異度は SPWMD 42.7 ms (感度 1.000、特異度 0.400)、first SPWMD 143.3 ms (感度 1.000、特異度 1.000)、DysSR 7.32 % (感度 1.000、特異度 0.900)、MaxD-TpSR 13.5 ms (感度 0.900、特異度 0.600)、6SD-TpSR 4.21 ms (感度 1.000、特異度 0.500) であった。以上より、SPWMD は単独では非同期検出には利用困難であり、first SPWMD や壁厚方向ストレインから得られた非同期指標は、LBBB による非同期の検出に有用であると考えられた。

3. 左脚ブロックモデル犬における心機能と非同期性の経時的変化と運動負荷がそれらに与える影響 (第 4 章)

非同期モデル犬の心機能変化に関して、モデル作製後から左室駆出率が低下するという報告がある一方、モデル作製後も左室駆出率は低下しないという報告があり、犬においては非同期が心機能に及ぼす影響に関して一定の見解が得られていない。さらに右室の高頻度ペーシングが左室機能の低下を引き起こすことから、非同期に一定の負荷が加わることで心機能低下を生じると考えられる。そこで、12 頭のビーグル (体重 10.4 ± 1.0 kg) から前章と同様に LBBB モデルを作製し、安静状態を保った Non-exercise group ($n = 6$) と、作製後 2 週間目からトレッドミルによる運動負荷 (13 km/hr、15 分間、1 日 1 回) を加えた Exercise group ($n = 6$) に無作為に分け、モデル作製前 (Pre)、運動負荷開始後 2 週間 (Ex2weeks)、および運動負荷開始後 6 週間目 (Ex6weeks) に心エコー検査指標および非同期指標の計測を行い、群間および群内比較を行った。Non-exercise group では左室駆出率に有意な変化は認められなかったが、Exercise group では左室駆出率が経時的に減少し、Pre と比較して Ex2weeks および

Ex6weeks で有意な低下を示した。また、機械的非同期の指標として計測した DysSR は両群とも経時的に増加し、Non-exercise group では Pre と比較して Ex2weeks と Ex6weeks で、Ex2weeks と比較して Ex6weeks で有意な増加を示し、Exercise group では Pre と比較して Ex2weeks と Ex6weeks で有意な増加を示した。first SPWMD は Non-exercise group および Exercise group の双方で Pre と比較して Ex2weeks および Ex6weeks で有意な増加を示した。このことから、LBBB による非同期は 8 週間の観察期間において、左室駆出率に対し単独で有意な変化を生じないが、運動負荷が加わることで左室駆出率の有意な低下を生じることが示された。これまでの報告と異なり Non-exercise group で有意な変化を生じなかった原因として供試した犬の体格が関与している可能性が考えられた。また、心エコーによる非同期指標は負荷の有無に関わらず経時的に悪化していくことが示され、非同期が非同期を悪化させるという説を支持するものと考えられた。

4. 左脚ブロックによる心機能障害に体格が与える影響 (第 5 章)

第 4 章の結果から、非同期による心機能低下には罹患動物の体格、すなわち心臓のサイズが関与している可能性が考えられた。そこで、ビーグルよりも大型の雑種犬 6 頭 (体重 21.5 ± 3.4 kg) を用いて LBBB モデル犬を作製し、Non-exercise group ($n = 3$) と Exercise group ($n = 3$) に分類し、前章と同様にモデル作製前 (Pre)、運動負荷開始後 2 週間 (Ex 2 weeks)、および運動負荷開始後 6 週間目 (Ex 6 weeks) に心エコー検査指標および非同期指標の計測を行い、群間および群内比較を行った。第 4 章で示した結果と異なり、Non-exercise group および Exercise group の両群において左室駆出率が経時的に減少する傾向が認められ、Non-exercise group において Pre と比較して Ex6weeks で有意な低下を示した。機械的非同期の指標として計測した DysSR は増加する傾向を示し、Exercise group において、Pre と比較して Ex2weeks と Ex6weeks で有意な増加を示した。first SPWMD は Non-exercise group および Exercise group の双方で

Pre と比較して Ex2weeks および Ex6weeks で有意な増加を示した。このことから、大型犬種において LBBB による非同期は、負荷の有無に関わらず独立して心機能低下を生じることが示され、非同期による心機能障害に体格が影響することが示された。また、exercise group で LVEF の低下が増強されることはなかったが、非同期性の悪化がより早期に生じる傾向が認められた。大型犬ではビーグルよりも非同期が重度であり、そのために運動負荷の影響を強く受けたものと考えられた。

以上のように、本研究ではヒトで報告されている M モード法および 2D-STE 法を用いた非同期指標の、犬に対する適応の是非およびその非同期の検出力を評価した。さらに、LBBB モデル犬の心機能および非同期指標がモデル作製後からどのように変化するか、およびその変化に影響する要因として運動と体格を取り上げて検討を行った。

その結果、M モード法による first SPWMD および壁厚方向ストレインに基づいた非同期指標、その中でも特に DysSR が再現性、検出力とも優れており、犬の非同期検出に有用であると考えられた。

小型から中型犬では LBBB による心臓非同期単独で心機能の有意な低下を生じず、大型犬では心臓非同期単独で左室収縮能の低下を生じることが示唆された。このことから、臨床獣医師は非同期を疑う犬の診療にあたる際に、犬の体格を含めて非同期の評価を行う必要があると考えられた。また、非同期を呈する中型犬においても、運動負荷が加わることで心機能低下を生じる可能性、非同期が増悪される可能性があり、運動制限が必要となる可能性が示唆された。

犬において LBBB を含む心室内伝導障害の罹患率は比較的低いですが、徐脈性不整脈に対する心臓ペースング療法が多く報告されており、この場合は LBBB と類似の刺激伝導様式を取ると考えられる。したがって、ペースメーカー治療を受けた犬においては心臓の非同期評価も重要となる。今後、このような症例を含む、臨床症例を対象としたさらなる検討が望まれる。