

犬における右心カテーテル法および
心エコー図法に基づく
右心室の形態および機能に関する研究
(Study on right ventricular morphology and function
evaluated by right heart catheterization and
echocardiography in dogs)

湯地 勇之輔

犬における右心カテーテル法および
心エコー図法に基づく
右心室の形態および機能に関する研究
(Study on right ventricular morphology and function
evaluated by right heart catheterization and
echocardiography in dogs)

湯地 勇之輔

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31年入学

(指導教授：松本 浩毅)

令和4年3月

目次

第1章 序論	1
第2章 健常犬におけるマイクロビーズ塞栓による右心室圧負荷の上昇が 右心室の形態と機能に及ぼす影響の検討	7
2.1 緒言	8
2.2 材料および方法	9
2.3 結果	13
2.4 考察	15
2.5 小括	17
第3章 健常犬における心筋収縮性および容量負荷の変化が右心室の形態と 機能に及ぼす影響の検討ならびに三次元心エコー図法の有用性の 検討	24
3.1 緒言	25
3.2 材料および方法	26
3.3 結果	31
3.4 考察	33
3.5 小括	36
第4章 健常犬における呼吸および心拍数の変化が右心室の形態と機能に 及ぼす影響の検討	48
4.1 緒言	49
4.2 材料および方法	50
4.3 結果	54
4.4 考察	57
4.5 小括	59

第5章 後毛細血管性肺高血圧症罹患犬における心エコー図法による右心室の 形態と機能の評価ならびに右心室サイズ指標により補正した 三尖弁輪収縮期移動距離の有用性の検討	72
5.1 緒言	73
5.2 材料および方法	74
5.3 結果	79
5.4 考察	81
5.5 小括	85
第6章 後毛細血管性肺高血圧症罹患犬における心エコー図法による 推定肺血管抵抗の有用性の検討	100
6.1 緒言	101
6.2 材料および方法	102
6.3 結果	106
6.4 考察	108
6.5 小括	110
第7章 総括	119
謝辞	124
参考文献	125

第 1 章

序論

哺乳動物における右心系の重要性

哺乳類の心臓は2心房2心室で構成され、血液循環を肺循環と体循環に分けることで、動脈血と静脈血を混合することなく効率的に血液を循環させることが可能である。左心系は酸素を多く含む動脈血を全身臓器に循環させる体循環を担い、右心系は全身臓器から還流してきた静脈血を肺に循環させる肺循環を担う[1, 2]。したがって、右心系と左心系は相互に影響を及ぼし合い、循環動態を評価する際は総合的な心形態および機能評価が重要であると考えられている[3, 4]。しかし、医学領域における心不全の原因疾患や犬において発生する心疾患は左心系疾患を主体とすることから[5–10]、数十年前までは医学、獣医学ともに左心系の評価のみがフォーカスされてきた。一方で、右心系の重要性は長年にわたり十分に認識されず、“Forgotten chamber（忘れられた心腔）”と称されるように軽視されてきた。しかし、近年の医学領域の研究において、右心系の形態的および機能的な異常は心不全患者や呼吸器疾患に罹患した患者の重要な予後指標であることが判明し、右心系の重要性が再認識されつつある[2, 11–13]。獣医療領域においても近年、学術的および技術的進歩により犬において重篤な難治性疾患である肺高血圧症（Pulmonary hypertension ; PH）を臨床診断する機会が格段に増え、さらにアメリカ獣医内科学会（ACVIM）によりPHの診断、治療モニタリングに関するコンセンサス・ステートメントが発表されたことで、右心系の評価に関心が高まっている[14]。

肺循環および肺高血圧症（PH）

肺循環は体循環と比較してはるかに低圧であり、血管抵抗が低いことが特徴である（正常な犬における肺動脈圧：収縮期 15～25 mmHg、平均 10～15 mmHg、拡張期 5～10 mmHg）。また、肺血管は体血管よりもコンプライアンスが大きいため、正常な肺血管では右心室心拍出量が上昇したとしても肺動脈圧が過度に上昇することがないように制御可能である。さらに、肺血管は豊富な血管床を有し、肺血管に過剰な負荷が生じた際に予備血管床により肺血管を拡張させることで肺動脈圧の上昇をコントロールしている。医学領域の報告によると、有効肺血管床の2/3程度が障害されて初めて肺動脈圧が上昇すると考えられている[15]。

PHは、肺動脈圧や肺血管抵抗の上昇を特徴とする疾患であり、右心室に圧負

荷を生じさせる。本来、低圧系である右心系は圧負荷の影響を多大に受けるため [2, 16]、代償性に右心室肥大、拡張、機能障害を引き起こし、最終的に失神やうっ血性右心不全（胸水、腹水貯留、全身の浮腫など）などの致死的な臨床徴候を引き起こすリスクがある。さらに、PH に起因する右心室の前方拍出不全は左心系への血液還流量を低下させ、結果的に多臓器不全を引き起こす危険性がある。

PH は肺動脈原発、あるいは様々な疾患に続発して発症することが報告されており [14]、以下の 2 種に大別される：前毛細血管性 PH (Pre-capillary PH)、後毛細血管性 PH (Post-capillary PH) [14]。前者は肺動脈原発性疾患や呼吸器疾患、肺動脈塞栓性疾患などに関連して肺血管抵抗が上昇することに起因する PH であり、後者は左心疾患などに起因して上昇した肺静脈圧の受動的伝播により発症する PH である。さらに、後毛細血管性 PH は肺静脈圧の上昇のみに起因する Isolated post-capillary PH (Ipc-PH；受動性 PH) と、Ipc-PH 病態に加えて肺血管リモデリングに起因する肺血管抵抗の上昇 (Pre-capillary PH 病態) を併発した Combined post- and pre-capillary PH (Cpc-PH；反応性 PH) に細分類される [17–20]。したがって、Cpc-PH の肺動脈圧は Ipc-PH よりもはるかに高くなり、より進行した PH 病態であることが示唆されるため、後毛細血管性 PH では肺血管抵抗の上昇を検出することが重要である。

犬における PH は、左心疾患や呼吸器疾患/低酸素に続発することが最も多い [21–25]。とくに、犬において最も一般的な心疾患である粘液腫様変性性僧帽弁疾患 (MMVD) に罹患した犬では、約 14~65 %が PH を続発したと報告されており、MMVD の病態進行と関連があると考えられている [26–29]。さらに近年、僧帽弁閉鎖不全症や呼吸器疾患に罹患した犬において PH の予後的重要性が報告されたため [14, 25, 26, 30]、PH の診断および早期治療介入の重要性が高まっている。

PH の診断のゴールドスタンダードは、右心カテーテル法による観血的な肺動脈圧測定であり、収縮期肺動脈圧 ≥ 30 mmHg および平均肺動脈圧 ≥ 25 mmHg に基づいて行う [14, 21, 28, 31]。医学領域では、局所麻酔により覚醒下にて右心カテーテル法を容易に実施可能であるが、獣医学領域では右心カテーテル法を実施するには全身麻酔を必要とし、さらに侵襲的な方法であることから、常習的に実施することは臨床的に困難である。そこで、獣医学領域では代替法として、心

エコー図法による非侵襲的な推定圧較差と右心室の形態と機能の評価を用いて PH 診断を行っている。

右心室の形態および機能の評価

右心室は解剖学的に流入部、心尖部、流出部により構成され、健常犬における心筋壁厚は左心室壁の 1/2~1/3 程度と考えられている。また、右心室内面には網状に隆起した筋線維束である肉柱や調節帯などの特徴的な構造が存在する [32]。右心室心筋は 2 層から構成され、心外膜側心筋が右心室壁の 25 % を占め、主に円周方向に心筋線維が走行する。一方、心内膜側心筋は右心室壁の 75 % を占め、長軸方向に心筋線維が走行する [33]。したがって、右心室の心筋機能は、長軸方向の心筋運動が多くを占めている [34, 35]。

心形態評価のゴールドスタンダードは、心臓磁気共鳴映像法 (MRI) である [36–38]。しかし、獣医学領域において心臓 MRI は、右心カテーテル法と同様に、特別な機器を必要とすることや麻酔の必要性などが原因で臨床的に汎用可能なツールではない。そこで現在、代替法として心エコー図法による内腔径や面積などを用いた二次元測定により心形態評価を実施している [39–41]。しかし、ラグビーボール様の形態を有する左心室とは異なり、右心室は流入部、心尖部、流出部から構成される三日月様の形態を呈するため [1]、二次元心エコー図法により容易に容積推定が可能な左心系とは異なり、二次元心エコー図法による右心室形態の正確な評価が困難である。近年、獣医学領域における技術的進歩により、三次元心エコー図法が応用されてきており、複雑な心形態を有する右心室形態の正確な定量化が期待されている [42, 43]。

心機能評価のゴールドスタンダードは、右心カテーテル法である [11, 44, 45]。とくに、コンダクタンスカテーテルを用いて測定する心室圧–容積曲線は心機能と心負荷の関連を最も正確に評価することが可能なモダリティであり、収縮末期エラスタンス (Ees) は負荷非依存性の心筋収縮性を反映し、実効動脈エラスタンス (Ea) は後負荷を反映する [46]。さらに、収縮末期エラスタンス/実効動脈エラスタンス比 (Ees/Ea) は心室収縮性と後負荷のバランスを反映することから、心室–動脈カップリング指標と考えられており、圧負荷の影響を多大に受ける右心系では Ees/Ea 評価の重要性が高いと考えられている [11, 45–47]。現在、獣医学

領域では様々な心エコー指標を簡便かつ非侵襲的な右心室機能評価法として用いており、心疾患に罹患する動物における診断、病態評価、予後評価における有用性が報告されている：三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE）、右心室面積変化率（RV FAC）、パルス組織ドプラ法による三尖弁輪部心筋収縮期運動速度（s'）[23, 30, 39–41, 48–55]。さらに近年、詳細な心筋機能評価を可能とする Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography (2D-STE) 法が右心室心筋にも応用されたことで、右心室機能が詳細に解明されつつある[41, 48, 51, 56–61]。しかし、右心室は全身からの静脈還流量（前負荷）や肺動脈圧（圧負荷）の影響を多大に受けることから、上記指標による右心室機能評価は右心室機能を過大あるいは過小評価する危険性がある[56, 58, 62]。さらに、これまでに獣医学領域において右心室圧-容積曲線を用いて右心室機能の評価した研究はないため、心エコー図法による各種右心室機能指標が負荷非依存性の心筋収縮性や右心室機能と圧負荷のバランス（右心室-肺動脈カップリング）を反映しているかについては未解明である部分が多い。

以上より、現在獣医学領域で用いられている心エコー図法による各種右心室の形態および機能指標の有用性をさらに解明するためには、各種負荷条件の変化が心エコー指標に及ぼす影響を評価し、ゴールドスタンダードと比較することが必須であると考えた。そこで本研究では、犬において右心室圧負荷、呼吸、心拍数、容量負荷などの前負荷を変化させうる因子が右心室の形態および機能に及ぼす影響を観血的指標と心エコー指標を用いて評価し、比較検討することを目的とした。また、上記因子による影響を考慮した新たな心エコー指標の有用性を検討した。

以上の目的を達成するために、本論文では以下の構成で研究を進めた。

第2章

マイクロビーズの末梢肺動脈塞栓により実験的に作製した PH モデル犬の急性期および慢性期における肺動脈圧の上昇と各種心エコー指標の関連を評価した。

第3章

麻酔下健常犬において、収縮力や前負荷の変化が右心室圧-容積曲線および二次元、三次元心エコー図法による各種変数に及ぼす影響を評価した。

第4章

麻酔下健常犬において、呼吸（陽圧換気）や心拍数の変化が右心室圧-容積曲線および二次元心エコー図法による各種変数に及ぼす影響を評価した。

第5章

MMVD に罹患した犬の臨床例において、2D-STE 法を含む心エコー図法により右心室機能を詳細に評価し、また右心室サイズ指標により補正した TAPSE の有用性を評価した。

第6章

MMVD に罹患した犬の臨床例において、心エコー図法により算出した推定肺血管抵抗（PVRecho）の有用性を検討した。

第2章

健常犬におけるマイクロビーズ塞栓による
右心室圧負荷の上昇が右心室の形態と機能に
及ぼす影響の検討

2.1 緒言

肺高血圧症 (PH) は、肺動脈圧 (PAP) や肺血管抵抗の上昇を特徴とする難治性疾患である[14, 21]。第 1 章においても記載したように、PH は肺動脈原発、あるいは左心疾患、呼吸器疾患、低酸素、肺動脈塞栓性疾患、寄生虫疾患などに続発して発症する[14]。近年の研究では、PH は僧帽弁疾患罹患犬や呼吸器疾患罹患犬において重要な予後不良因子であることが報告されている[25, 26]。本来、右心系は左心系と比較して低圧系であり、圧負荷の影響を多大に受ける[2]。医学領域において、PAP の上昇に起因する右心室心拍出量の低下を代償するために、右心室は 2 種の代償機構により適応する：適応リモデリング (adaptive remodeling) および非適応リモデリング (maladaptive remodeling) [11, 45, 63, 64]。前者は、右心室圧負荷に対する右心室心筋の求心性肥大と代償性の収縮機能亢進で定義され、後者は右心室心筋機能障害と代償性の遠心性肥大で定義される。したがって、PH 病態を評価するには、右心室心筋機能と右心室リモデリングの評価が必要不可欠である。

現在、獣医学領域において非侵襲的に右心室機能の評価するために、様々な心エコー指標が用いられている。とくに第 1 章においても記載したように、Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography (2D-STE) 法は、潜在的な右心室機能を非侵襲的に定量可能なツールと考えられている[65–67]。しかし、同一個体において観血的に測定した PAP と各種心エコー指標の関連性を評価した研究は限られている[55, 58]。さらに、臨床的に多く遭遇する PH は慢性経過であり、様々な右心系の代償メカニズムが働いているにもかかわらず、ほぼすべての研究が麻酔下の犬において急性の右心室圧負荷に対する右心室の影響を検討している[55, 58]。

したがって、本研究では、実験的に作製した PH モデル犬の急性期および慢性期における PAP の上昇と各種心エコー指標の関連性を評価することを目的とした。本研究は 2D-STE 指標は圧負荷の変化に伴う右心室機能の変化を詳細に反映し、PAP 上昇の急性期と慢性期では右心室機能に差異が生じると仮説を立てた。

2.2 材料および方法

研究デザイン

本研究は仮設駆動型実験研究であった。本研究の実験手順および動物の管理取り扱いについては、日本獣医生命科学大学動物実験等規程に準拠しており、日本獣医生命科学大学動物実験委員会および動物実験に関わる生命倫理委員会の承認を得た（承認番号：2019S-56）。

供試動物

本研究では、本学獣医内科学研究室にて飼育管理した 7 頭の健常ビーグル犬（体重：9.1±1.5 kg、年齢：1.0±0.2 歳、全て未去勢雄）を用いた。すべての犬は、身体検査、全血球計算、血液化学検査、6 誘導心電図検査、X 線検査、オシロメトリック法による非観血的血圧測定、および超音波検査に基づいて正常と診断した。

研究プロトコル

すべての犬は、ブトルファノール酒石酸塩（0.2 mg/kg、静脈内注射；Meiji Seika Pharma Co. Ltd.、Tokyo、Japan）、ミダゾラム（0.2 mg/kg、静脈内注射；Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd.、Osaka、Japan）、ヘパリンナトリウム（100 IU/kg、静脈内注射；AY Pharmaceuticals Co. Ltd.、Tokyo、Japan）、およびセファゾリンナトリウム水和物（20 mg/kg、静脈内注射；LTL Pharma Co. Ltd.、Tokyo、Japan）を前投薬し、プロポフォール（Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd.、Toyama、Japan）の静脈内注射にて麻酔導入、100 %酸素および 1.5~2.0 %イソフルラン（Mylan Seiyaku Ltd.、Osaka、Japan）の吸入麻酔により維持した。8~12 回/分の手動換気により、呼気終末二酸化炭素濃度を 35~45 mmHg で維持した。犬は左側横臥位にし、右頸部の剃毛、消毒後、ドレーピングを行った。右頸静脈背側領域に約 5 cm のカットダウンを行い、右頸静脈を露出させた。透視ガイド下で、8-Fr 多用途チューブ（Atom Medical Corp.、Tokyo、Japan）を主肺動脈まで挿入し、肺動脈圧波形が問題なく取得できることを確認後、多用途チューブのソケット側を頸部背側の皮膚を通し、皮膚縫合を行った。皮膚縫合後、犬は定法に従い覚醒させた。

PAP は循環機能解析ソフトウェア (SBP2000、Softron、Tokyo、Japan) を用いて測定した。覚醒下の犬を最も安静にできる体位に保定し、観血的 PAP 測定 (収縮期 [sPAP]、平均 [mPAP]、拡張期 [dPAP]) を行った。各測定値は、連続 9 心周期を用いて平均化し、ベースライン値とした。ベースラインにおける PAP 測定後、150~300 μm 径のマイクロビーズ (Sephadex G-25 Coarse; Cytiva、Tokyo、Japan) を主肺動脈に設置した多用途チューブから定期的に注入し、末梢肺動脈を閉塞させた[68, 69]。マイクロビーズ注入から 2 日以上経過しても sPAP が 30、40、50 mmHg を維持したタイムポイントを sPAP30、sPAP40、および sPAP50 とした。さらに、sPAP \geq 50 mmHg を 4 週間以上持続したタイムポイントを維持期とした。各タイムポイントでは、PAP 測定に加えて、オシロメトリック法による非観血的血圧測定および心エコー図法を実施した。犬は必要に応じて、ブトルファノール酒石酸塩 (0.1 mg/kg、静脈内注射; Meiji Seika Pharma Co. Ltd.、Tokyo、Japan)、ミダゾラム (0.1 mg/kg、静脈内注射; Maruishi Pharmaceutical. Co., Ltd.、Osaka、Japan) による鎮静下で各種測定を実施した。

心エコー図法による右心室の形態および機能の評価

心エコー図法は、全てのタイムポイントにおいて観血的 PAP 測定と同日に実施した。二次元およびドプラ心エコー図法は、1 名の検査者により Vivid 7 あるいは Vivid E95 (GE Healthcare、Tokyo、Japan) を用いて行った。II 誘導心電図を同時に取得した。すべてのデータは、右側および左側横臥位に保定した犬から、少なくとも連続 5 心周期分取得した。2 次元およびドプラ法による心エコー図データは 1 名の計測者により、オフラインワークステーション (EchoPAC version 204; GE Healthcare、Tokyo、Japan) を用いて行った。

右心室形態を評価するために、拡張末期および収縮末期における右心室面積 (RVEDA、RVESA)、拡張末期右心室自由壁厚 (RVWTd) を右心系描出に最適化した左側心尖部四腔断面 (RV focus view) を用いて測定した[39–41]。RVEDA および RVESA は、過去に報告された以下の式を用いて体重補正值を算出した[40]。

$$\text{RVEDA index} = \frac{\text{RVEDA (cm}^2\text{)}}{(\text{体重 [kg]})^{0.624}}$$

$$\text{RVESA index} = \frac{\text{RVESA (cm}^2\text{)}}{(\text{体重 [kg]})^{0.628}}$$

RVWTD は拡張末期における右心室自由壁の最大壁厚として B モード法により測定した。さらに、右傍胸骨左室短軸断面肺動脈弁レベルを用いて、肺動脈大動脈径比 (PA/Ao) を測定した[70]。

右心室機能指標として、三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE)、右心室面積変化率 (RV FAC)、パルス組織ドプラ法による三尖弁輪部心筋収縮期運動速度 (RV s')、右心室心筋機能指標 (RV MPI)、右心室一回拍出量 (RV SV)、および右心室心拍出量 (RV CO) を測定した[39–41, 51]。RV SV および RV CO を除くすべての右心室機能指標は、RV focus view を用いて測定した。TAPSE は B モード法を用いて測定した[52, 71, 72]。TAPSE および RV FAC は過去に報告された以下の式を用いて体重により標準化した[41, 72]。

$$\text{TAPSEn} = \frac{\text{TAPSE (mm)}}{(\text{体重 [kg]})^{0.284}}$$

$$\text{RV FACn} = \frac{\text{RV FAC (\%)}}{(\text{体重 [kg]})^{-0.097}}$$

RV MPI は組織ドプラ法による三尖弁輪部自由壁側の心筋運動速度波形を用いて以下の式により算出した。

$$\text{RV MPI} = \frac{(b - a)}{a}$$

この式において、a は三尖弁輪部心筋運動速度波形の収縮期波の持続時間を示し、b は拡張後期波の終末点から次の拡張早期波の開始点までの時間を示す[39]。RV SV は、右傍胸骨左室短軸断面肺動脈弁レベルにてパルス波ドプラ法を用いて測定した肺動脈血流 速度時間積分値に cross sectional area 法によって算出した肺動脈弁口面積を乗ずることで算出した[73]。RV CO は RV SV を測定する際に用いた心周期の R-R 間隔を用いて算出した心拍数を RV SV に乗ずることで取得した。

三尖弁や肺動脈弁逆流を認めた場合、過去の報告を参考にして、その重症度をカラードプラ法および連続波ドプラ法を用いて軽度、中程度、重度に分類した[23, 74]。

Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography 法

すべての 2D-STE 解析は、従来の心エコー測定を行った計測者が実施した。左側心尖部四腔断面のアルゴリズムを用いて、RV focus view における長軸方向の右心室心筋ストレイン (RV-SL) およびストレインレート (RV-SrL) を測定した [71, 75]。2D-STE 法の関心領域は、右心室心内膜を手動トレースすることで設定した。右心室自由壁のみの解析 (3seg) は、三尖弁輪部自由壁側から右心室心尖部までをトレースすることで行い (図 2-1A)、右心室全体の解析 (6seg) は三尖弁輪部自由壁側から右心室心尖部を介して三尖弁輪部中隔側までトレースすることで行った (図 2-1B)。関心領域に心筋全体を含めるため、必要に応じて手動で調整を行った。ソフトウェアにより自動で心筋を追跡できなかった場合は、再度上記の方法を繰り返した。RV-SL はストレイン波形の陰性ピーク値の絶対値とし、RV-SrL はストレインレート波形の収縮期における陰性ピーク値の絶対値とした [71, 76, 77]。

測定者内および測定者間の測定変動

測定者内測定変動は、心エコー測定を行った 1 名の計測者が実施した。すべての犬のベースライン時の右心室形態および機能指標を、7 日以上間隔をあけて 2 度測定することで評価した。測定者間測定変動は、第 2 の計測者が同様の測定変数を同じ心周期を用いて盲目的に測定することで実施した。

統計分析

すべての統計分析は、市販の統計ソフトウェア (EZR version 1.41 ; Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) を用いて行った [78]。すべての連続データは中央値 (四分位範囲) で表示した。

データの正規性は Shapiro-Wilk 検定を用いて評価した。各タイムポイント間の連続変数は反復測定分散分析および Bonferroni 補正 paired *t* 検定 (正規分布データ) あるいは Friedman 検定および Bonferroni 補正 Wilcoxon 符号付順位和検定 (非正規分布データ) を用いて比較した。

測定者内および測定者間の測定変動は以下の式を用いて算出した測定変動 (CV) により評価した。

$$CV (\%) = \frac{\text{標準偏差}}{\text{平均値}} \times 100$$

低い測定変動は、 $CV < 10.0\%$ とした[79]。

すべての統計分析において、 P 値 < 0.05 を統計学的に有意とした。

2.3 結果

PH モデル作製

犬は sPAP30、sPAP40、sPAP50 および維持期に到達するまで、それぞれ 2.2 ± 1.0 、 6.9 ± 3.8 、 14.9 ± 5.7 、 50.9 ± 13.1 週間継続してマイクロビーズ注入を行った。総マイクロビーズ注入量の中央値は 1.24 g/kg (範囲：0.93–1.37) であった。本研究期間中、有意な体重の変化は認められなかった。2頭の犬はすべてのタイムポイントにおける各種検査でブトルファノールおよびミダゾラムによる鎮静を必要とした。いずれの犬も PH を示唆する臨床徴候 (例：失神、呼吸困難、嗜眠、腹水、胸水など) を認めなかった。

血行動態指標

血行動態指標は、すべての犬においてすべてのタイムポイントで取得可能であった。PH モデル犬の血行動態指標の結果を表 2-1 に示す。sPAP の上昇に伴い、mPAP もベースラインと比較して sPAP30、sPAP40、sPAP50、および維持期において有意に上昇した (それぞれ、 $P=0.012$ 、 0.018 、 <0.001 、 0.021)。dPAP はベースラインおよび sPAP30 と比較して sPAP50 および維持期において有意に上昇した (ベースライン： $P=0.003$ [vs sPAP50]、 $P=0.004$ [vs 維持期]；sPAP30： $P=0.013$ [vs sPAP50]、 $P=0.023$ [vs 維持期])。オシロメトリック法による非観血的全身動脈圧と心拍数に有意な変化は認められなかった。

心エコー指標

心エコー指標は、すべての犬においてすべてのタイムポイントで取得可能であった。すべての犬は、ベースライン、sPAP30、および sPAP40 において軽度肺動脈弁逆流を認め、4/7 頭 (57%) の犬における肺動脈弁逆流は sPAP50 および維持期に中程度まで進行した。また、3/7 頭 (43%) の犬は、いずれのタイムポ

イントも軽度三尖弁逆流を認めた。

右心室および肺動脈の形態と機能に関する心エコー指標の結果を表 2-2 に示す。PA/Ao は sPAP50 においてベースラインおよび sPAP40 よりも有意に上昇し（それぞれ、 $P=0.034$ 、 0.038 ）、維持期においてベースライン、sPAP30、sPAP40 よりも有意に上昇した（それぞれ、 $P=0.021$ 、 0.004 、 0.010 ）。RVEDA index および RVESA index は維持期において sPAP30 よりも有意に上昇した（それぞれ、 $P=0.041$ 、 0.048 ）。RVWtd は sPAP50 においてベースラインよりも有意に上昇し（ $P=0.042$ ）、維持期においてベースラインおよび sPAP30 よりも有意に上昇した（それぞれ、 $P=0.002$ 、 0.047 ）。TAPSEn は維持期においてベースラインよりも有意に低下した（ $P=0.008$ ）。RV MPI は維持期においてベースラインよりも有意に上昇した（ $P=0.003$ ）。RV SV は維持期において sPAP30 と比較して有意に上昇した（ $P=0.016$ ）。一方で、RV FACn、RV s'、RV CO は sPAP の上昇に伴う変化を認めなかった。

2D-STE 指標の結果を図 2-2、2-3 に示す。RV-SL_{3seg} および RV-SL_{6seg} は sPAP30 においてベースラインと比較して低下した（それぞれ、 $P=0.047$ 、 0.040 ）。さらに、RV-SL_{3seg} は維持期においてベースライン、sPAP40、および sPAP50 と比較して有意に低値であった（それぞれ、 $P=0.012$ 、 0.010 、 0.011 ）。一方、RV-SL_{6seg} は維持期においてベースラインおよび sPAP40 よりも有意に低値であった（それぞれ、 $P=0.047$ 、 0.044 ）。RV-SrL_{3seg} は維持期において sPAP50 と比較して低下し（ $P=0.028$ ）、RV-SrL_{6seg} は維持期において sPAP40 と比較して低下した（ $P=0.039$ ）。

測定者内および測定者間の測定変動

心エコー変数の測定者内および測定者間の測定変動の結果を表 2-3 に示す。測定者内測定変動に関して、すべての心エコー変数は低い測定変動であった。さらに、RVESA、RV FAC、RV MPI を除くすべての心エコー変数は、低い測定者間測定変動であった。

2.4 考察

本研究では、臨床的に中程度まで PAP を増加させ、顕著な右心リモデリングを有する慢性前毛細血管性 PH モデル犬を作製することができた。また、無麻酔下の犬において観血的 PAP の上昇と心エコー変数の関連を評価することができた。sPAP30～sPAP50 の期間で示される急性期では、2D-STE 法に基づく右心室収縮機能は急性の PAP 上昇により一過性に低下し (sPAP30)、右心室壁の肥厚に伴い改善した。これは右心室心筋の圧負荷に対する適応リモデリングを反映したと考えられた。一方、維持期では RV-SL の低下と右心室拡張を認めた。これは、右心室の心筋機能障害と非適応リモデリングを反映したと考えられた。

本研究において、TAPSEn や RV MPI などの従来の心エコー変数は、維持期において有意な悪化を認めたものの、急性の PAP 上昇に伴う有意な変化を認めなかった。一方で、2D-STE 指標は維持期だけでなく急性期においても顕著な変化を認めた。過去の報告では、従来の右心室機能指標は角度や負荷依存性が高く、測定値の評価には細心の注意が必要であることが報告されている[56, 80, 81]。本研究に供試したモデル犬も、軽度～中程度の肺動脈弁逆流や三尖弁逆流を有しており、これらの容量負荷は従来の右心室機能指標による右心室機能障害の検出を妨げた可能性があると考えられた。それに対して、2D-STE 法は角度依存性がなく、従来の右心室機能指標よりも負荷依存性が低いことが報告されており、潜在的な右心室心筋機能を検出することができると考えられている[65]。さらに、PH が右心室全体に圧負荷を生じさせ、右心室全体のリモデリングを惹起することを考慮すると、局所的な心機能評価になってしまう従来の右心室機能指標よりも、右心室全体の心筋機能を反映する 2D-STE 法はより詳細な右心室機能を検出することに役立つと考えられた。したがって、2D-STE 指標は従来の右心室機能指標では検出できなかった右心室収縮機能の変化を詳細に検出することができたと考えられる。

急性期 (sPAP30～sPAP50) において、RV-SL は sPAP30 で一過性に低下し、その後 sPAP40、sPAP50 において漸増した。sPAP30 では、いずれのモデル犬も右心室面積や RVWtd に基づく右心リモデリングを認めなかった。したがって、sPAP30 における RV-SL は、急性の PAP の上昇による右心室収縮性と右心室圧負荷のアンバランス (すなわち、右心室圧負荷の上昇に起因する右心室-肺動脈

カップリングの破綻 [uncoupling]) を反映したと考えられた。しかし、RV-SL は RVWtd の上昇に伴い徐々に上昇した。これは右心室の適応リモデリングを反映したと考えられる。医学領域において、PH 患者における右心室適応リモデリングは様々なメカニズムで惹起されると考えられている：右心室壁応力の上昇、神経体液性因子の活性亢進、炎症反応、遺伝子発現の変化[2, 39, 82, 83]。本研究では、PAP の上昇に伴い、RVWtd が漸増した。以上より、2D-STE 指標は右心室心筋収縮性の代償反応を鋭敏に反映することが示唆された。

本研究では、sPAP50 と維持期は同程度の sPAP を有していたが(いずれも sPAP が 50 mmHg 程度の中程度の右心室圧負荷)、2D-STE 指標の有意な変化を認めた。本来、慢性的な右心室圧負荷は、右心室心筋壁応力を上昇させ、結果的に右心室心筋を肥大させて収縮力を増大させることで心拍出を維持する[11, 63, 64, 84]。しかし、右心室心筋収縮性も慢性的かつ過度な圧負荷に対しては適応できなくなる可能性がある。本研究結果は、RV-SL は維持期における適応不全を反映する潜在的な右心室心筋収縮性の悪化を反映したと考えられた。さらに、心筋線維化も本研究結果に寄与した可能性がある。医学領域における過去の報告では、PH 患者は右心室心筋線維化を有することが報告されている[85, 86]。さらに、重症心不全患者では、2D-STE 法による RV-SL が右心室心筋の線維化と強い関連があると報告されており、右心室心筋線維化により右心室非適応リモデリングや右心室心筋機能障害が惹起されたと考えられている[87]。本研究では、右心室心筋の組織病理学的評価は実施できていないが、RV-SL の変化は PH の進行に伴う右心室心筋の線維化や適応不全の指標となり得ると考えられた。

急性期における RV-SL は、3seg と 6seg で同様の傾向を示したが、6seg よりも 3seg においてより顕著な変化を呈した。右心室機能を評価する際に心室中隔を含めるべきか否かについては、未だ議論の余地がある[53, 58]。ある研究では、右心室自由壁の RV-SL は心室中隔の RV-SL よりも軽度右心室圧負荷をより鋭敏に反映すると報告されている[58]。本研究結果も、中程度の右心室圧負荷を有する犬において、右心室自由壁の 2D-STE 指標は心室中隔よりも右心室圧負荷の影響を鋭敏に反映することが示唆された。これは、本研究の 2D-STE 法による心筋機能評価では、心室中隔における左右心室の成分を細分化できなかったことに起因すると考えられた。しかし、心室中隔は心室間相互依存により互いの心室

の影響を共有することから[1, 3, 4]、左心疾患に続発する本研究と同程度の中程度の PH 罹患犬では結果が異なる可能性も示唆された。今後、左心疾患に続発する PH 罹患犬において、両心室の詳細な心筋機能評価が期待される。

本研究にはいくつかの制限があげられる。第一に、本研究結果は末梢肺動脈へのマイクロビーズ塞栓により実験的に作製した PH モデル犬から得られたデータであることであり、実際の臨床例では結果が異なる可能性があった。さらに、左心疾患に続発する PH などの異なる PH 病態では、本研究結果とは乖離する可能性がある。今後、自然発生性 PH 罹患犬における観血的 PAP と心エコー指標の関連の評価が期待される。第二に、本研究に供試した 2/7 (29%) は、データ取得のためにブトルファノールおよびミダゾラムによる鎮静処置を行っていた。しかし、過去の報告では、本研究に供試した鎮静薬の心血管系に及ぼす影響は最小限であるとされている[88]。さらに、上記 2 症例はすべてのタイムポイントで同様の鎮静処置を行った。したがって、鎮静処置が本研究結果に及ぼした影響は最小限であったと考えられた。最後に、本研究では 2D-STE 法により右心室心筋ストレインおよびストレインレートとして長軸方向のみを評価した。長軸方向心筋運動に加えて、円周方向心筋運動も右心室収縮機能に関連していた可能性があった。

2.5 小括

本研究において 2D-STE 法による RV-SL や RV-SrL は、従来の右心室機能指標では検出できなかった PH 病態に対する右心室の代償メカニズムを詳細に反映したと考えられた。とくに、RV-SL は sPAP30 においてベースラインよりも有意に低下し、sPAP40 から sPAP50 にかけて sPAP30 と比較して漸増した。これは、急性期における右心室の圧負荷に対する適応リモデリングを反映したと考えられた。さらに、RV-SL は維持期においてベースラインと sPAP50 と比較して有意に低下し、これは慢性的かつ過度な圧負荷に対する右心室の非適応リモデリングを反映したと考えられた。

なお、第 2 章における主な内容は *Frontiers in Veterinary Science* にて公表している[89]。

表 2-1 慢性塞栓性肺高血圧症モデル犬作製過程における血行動態指標の推移

変数	ベースライン	sPAP30	sPAP40	sPAP50	維持期	<i>P</i> *
観血的肺動脈圧						
収縮期 (mmHg)	20.0 (17.3 – 24.6)	33.0 (30.0 – 34.6) ^a	42.3 (40.4 – 47.8) ^{ab}	52.4 (50.7 – 52.9) ^{abc}	51.4 (50.3 – 65.9) ^{abc}	< 0.001
平均 (mmHg)	12.8 (11.0 – 15.0)	16.8 (16.0 – 20.4) ^a	21.7 (18.3 – 23.9) ^{ab}	29.4 (27.9 – 33.7) ^{abc}	30.1 (29.3 – 31.9) ^{abc}	< 0.001
拡張期 (mmHg)	6.4 (5.1 – 9.0)	8.8 (8.3 – 12.6)	11.8 (7.0 – 17.2)	16.1 (15.4 – 18.8) ^{ab}	16.3 (15.2 – 19.4) ^{ab}	0.001
全身動脈圧						
収縮期 (mmHg)	126 (116 – 134)	124 (113 – 137)	132 (116 – 136)	130 (130 – 131)	128 (120 – 142)	0.764
平均 (mmHg)	92 (88 – 97)	91 (78 – 106)	97 (81 – 107)	99 (91 – 102)	93 (82 – 98)	0.837
拡張期 (mmHg)	80 (70 – 82)	75 (65 – 87)	82 (64 – 93)	80 (73 – 88)	69 (60 – 77)	0.644
心拍数 (bpm)	88 (81 – 115)	99 (91 – 120)	102 (82 – 124)	94 (64 – 112)	84 (81 – 100)	0.568

各変数は中央値（四分位範囲）で示す。

* 反復測定分散分析あるいは Friedman 検定の *P* 値。

^a *P* < 0.050 (vs ベースライン)、^b *P* < 0.050 (vs sPAP30)、^c *P* < 0.050 (vs sPAP40)、^d *P* < 0.050 (vs sPAP50)。

表 2-2 慢性塞栓性肺高血圧症モデル犬作製過程における心エコー変数の推移

変数	ベースライン		sPAP30		sPAP40		sPAP50		維持期		<i>P</i> *
PA/Ao	0.80	(0.78 – 0.81)	0.78	(0.76 – 0.81)	0.78	(0.74 – 0.79)	0.92	(0.85 – 0.93) ^{ac}	0.97	(0.96 – 0.99) ^{abc}	< 0.001
RVEDA index (cm ² /kg ^{0.624})	1.43	(1.11 – 1.44)	0.98	(0.91 – 1.17)	1.02	(0.96 – 1.27)	1.08	(0.96 – 1.14)	1.47	(1.28 – 1.63) ^b	0.004
RVESA index (cm ² /kg ^{0.628})	0.77	(0.60 – 0.85)	0.63	(0.55 – 0.72)	0.72	(0.52 – 0.82)	0.65	(0.60 – 0.72)	0.99	(0.88 – 1.10) ^b	0.007
RVWTd (mm)	3.7	(3.4 – 3.8)	4.0	(3.8 – 4.2)	4.4	(3.9 – 4.9)	4.9	(4.5 – 5.0) ^a	5.6	(5.2 – 6.1) ^{ab}	0.047
RV FACn (%/kg ^{-0.097})	53.7	(49.1 – 61.0)	47.9	(46.3 – 50.2)	44.0	(42.7 – 56.6)	47.7	(41.6 – 50.1)	37.1	(36.7 – 40.0)	0.011
TAPSEn (mm/kg ^{0.284})	6.2	(5.9 – 6.6)	5.5	(3.9 – 5.9)	6.2	(6.0 – 6.6)	5.9	(5.3 – 6.4)	4.6	(4.3 – 5.5) ^a	0.003
RV s' (cm/s)	11.0	(10.6 – 12.2)	11.8	(9.8 – 14.0)	13.1	(11.6 – 14.8)	13.4	(11.6 – 14.7)	9.1	(7.6 – 11.0)	0.107
RV MPI	0.41	(0.36 – 0.43)	0.41	(0.39 – 0.56)	0.55	(0.43 – 0.64)	0.55	(0.44 – 0.62)	0.72	(0.68 – 0.76) ^a	0.005
RV SV (mL)	18.5	(16.1 – 19.4)	15.0	(10.9 – 16.6)	15.5	(13.4 – 17.6)	16.9	(15.7 – 21.7)	21.8	(20.8 – 23.4) ^b	< 0.001
RV CO (L/min)	1.5	(1.3 – 2.2)	1.5	(1.4 – 1.6)	1.5	(1.3 – 1.9)	1.5	(1.4 – 1.6)	1.8	(1.7 – 2.1)	0.095

各変数は中央値（四分位範囲）で示す。* 反復測定分散分析あるいは Friedman 検定の *P* 値。

^a *P* < 0.050 (vs ベースライン)、^b *P* < 0.050 (vs sPAP30)、^c *P* < 0.050 (vs sPAP40)、^d *P* < 0.050 (vs sPAP50)。

CO、心拍出量；FAC、面積変化率；MPI、心筋機能指標；PA/Ao、肺動脈大動脈径比；RV、右心室；RVEDA index、体重補正拡張末期右心室面積；RVESA index、体重補正収縮末期右心室面積；RVWTd、拡張末期右心室自由壁厚；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度；SV、一回拍出量；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離。

表 2-3 各種心エコー変数の測定者内および測定者間の測定変動

変数	測定者内測定変動	測定者間測定変動
	CV (%)	CV (%)
PA/Ao	4.2	5.9
RVEDA	4.1	8.6
RVESA	5.8	11.4
RVWTd	3.2	6.5
RV FAC	5.0	8.8
TAPSE	3.1	5.9
RV s'	2.8	2.9
RV MPI	7.8	12.3
RV SV	4.4	8.9
RV-SL _{3seg}	4.4	5.0
RV-SrL _{3seg}	6.1	9.3
RV-SL _{6seg}	5.2	7.2
RV-SrL _{6seg}	5.8	7.6

3seg、右心室自由壁のみの解析；6seg、右心室全体の解析；CV、変動係数；FAC、面積変化率；MPI、心筋機能指標；PA/Ao、肺動脈大動脈径比；RV、右心室；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVESA、収縮末期右心室面積；RV-SL、右心室長軸ストレイン；RV-SrL、右心室長軸ストレインレート；RVWTd、拡張末期右心室自由壁厚；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度；SV、一回拍出量；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離。

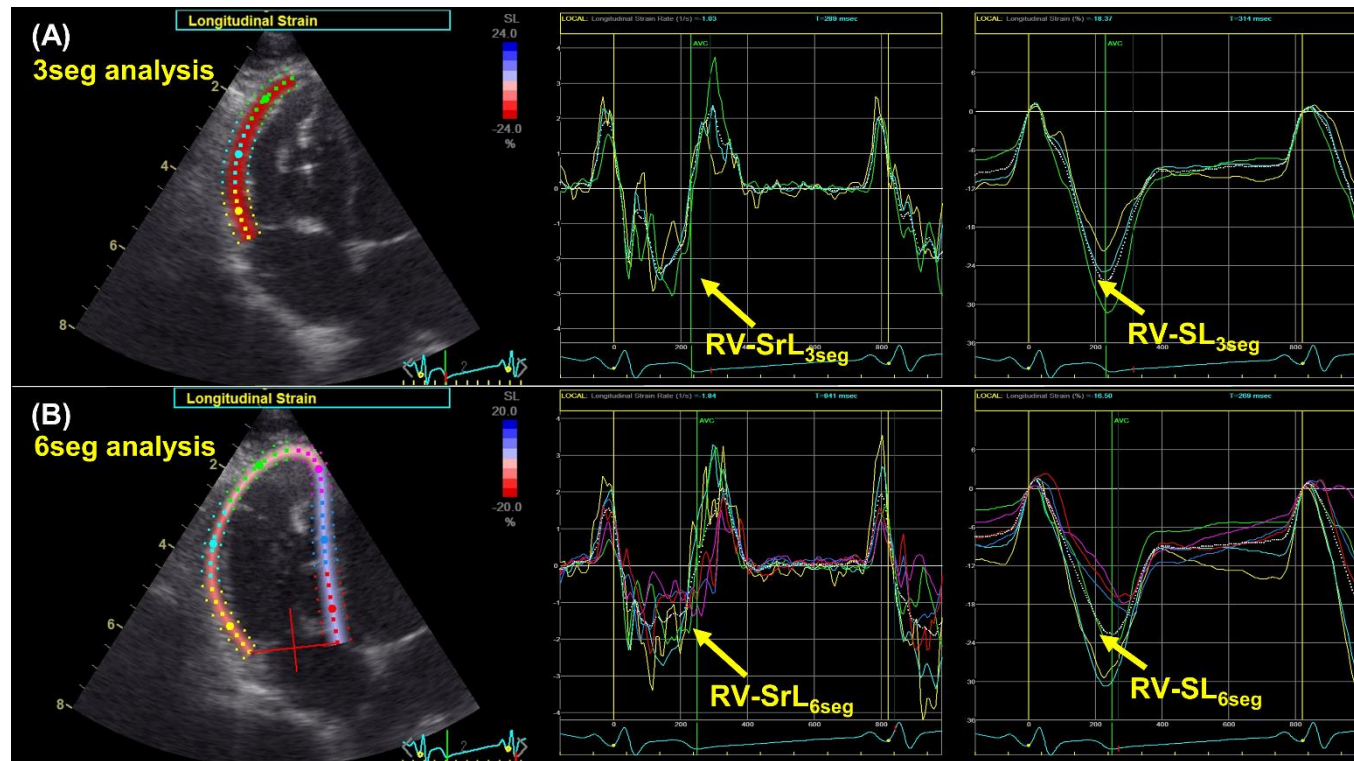


図 2-1 Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography 法による右心室心筋長軸方向のストレイン (RV-SL) およびストレインレート (RV-SrL) の代表例

3seg : 右心室自由壁のみの解析、6seg : 右心室全体の解析。

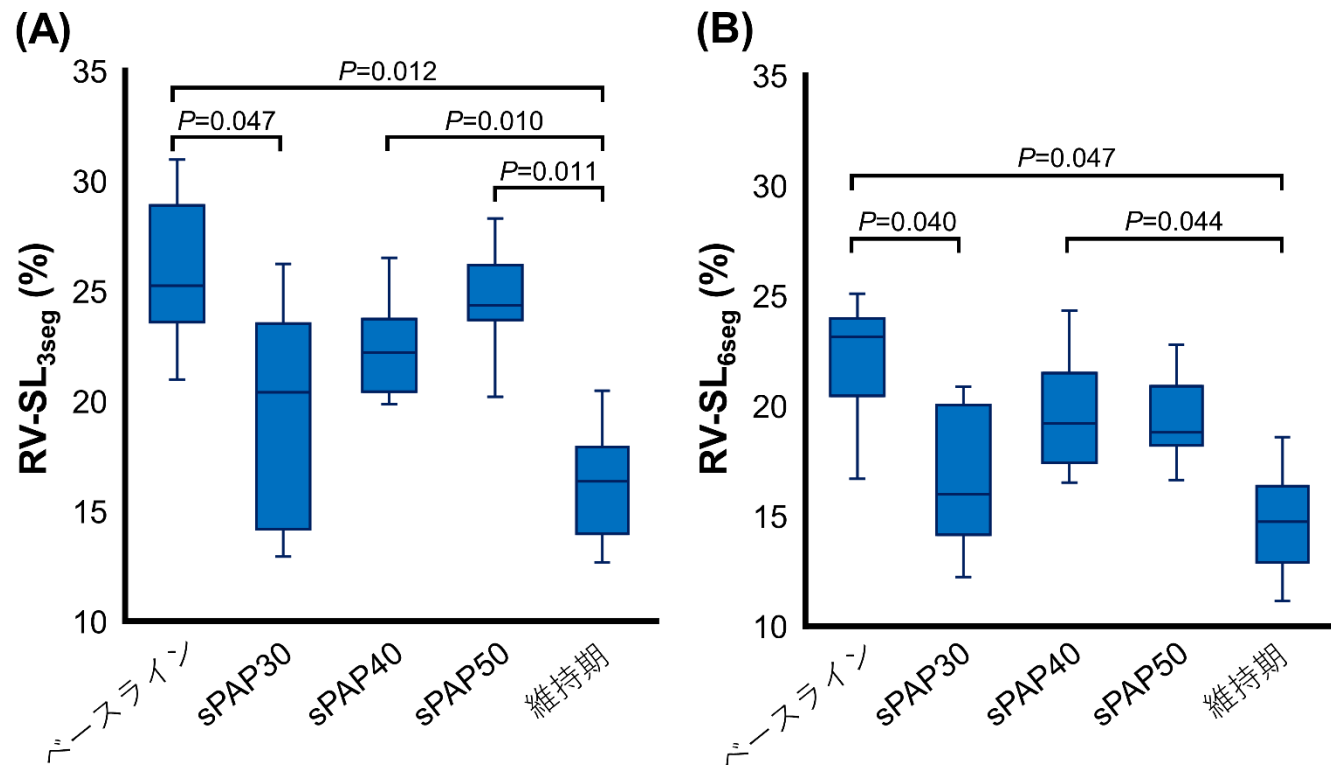


図 2-3 Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography 法による右心室長軸方向心筋ストレイン (RV-SL) の箱ひげ図
 3seg : 右心室自由壁のみの解析、6seg : 右心室全体の解析、sPAP : 収縮期肺動脈圧。

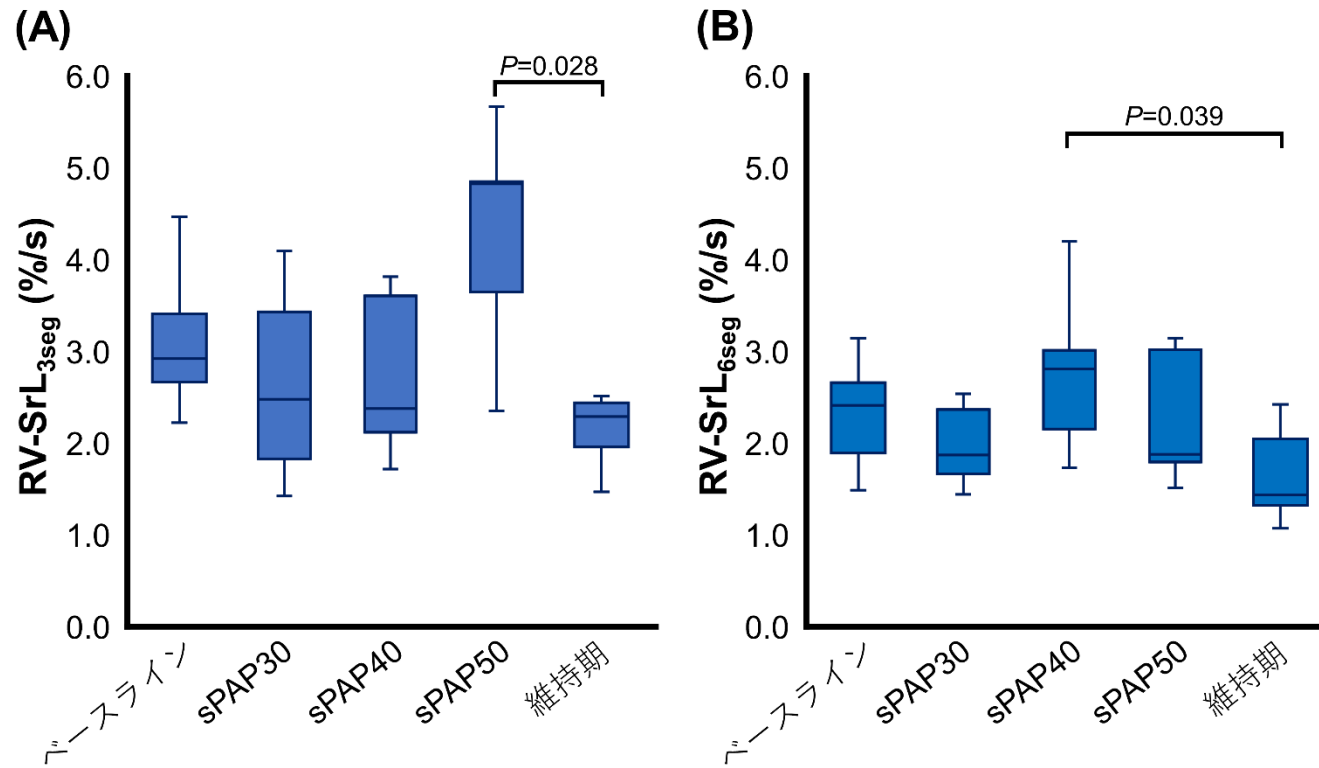


図 2-3 Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography 法による右心室長軸方向心筋ストレインレート (RV-SrL) の箱ひげ図
 3seg : 右心室自由壁のみの解析、6seg : 右心室全体の解析、sPAP : 収縮期肺動脈圧。

第3章

健常犬における心筋収縮性および容量負荷の
変化が右心室の形態と機能に及ぼす影響の検討
ならびに三次元心エコー図法の有用性の検討

3.1 緒言

右心室は、十数年前までは重要性の低い心腔であると考えられてきた。しかし、医学領域だけでなく獣医学領域において、右心系の拡大および機能障害が呼吸循環器疾患に罹患した人および犬における重要な予後指標であると報告されたことから、右心室の形態および機能を評価する重要性が再認識されつつある[2, 11, 25, 30]。右心室の形態および機能の評価におけるゴールドスタンダードは、それぞれ心臓 MRI および右心カテーテル法である[2, 11, 14, 36–38]。とくに、右心カテーテル法により測定可能な右心室圧–容積曲線は負荷非依存性の心筋収縮性や後負荷を評価可能である[11, 90]。しかし、上記方法は麻酔や特別な設備を必要とすること、高額な費用を要することから、一般臨床で汎用することは困難である。現在、その代替法として二次元およびドプラ心エコー図法（2DE）を使用している。しかし、右心室は流入部、心尖部、流出部で構成され、三日月様の複雑な形態を呈していることから、2DE による右心室の形態および機能の総合的な評価が困難である可能性がある[32]。さらに第 1 章で記載したように、右心系は全身からの血液還流を受け取る器官であるため、静脈還流量の影響を多大に受け、その変化が右心室の形態および機能の詳細な評価を困難にすることが懸念される。

近年、Real-time 三次元心エコー図法（3DE）により、非侵襲的に複雑な右心室形態を評価することが期待されている。Real-time 3DE により、右心室容積、駆出率（EF）、一回拍出量（SV）などの右心室の形態および機能に関する指標を測定可能であり、上記変数は医学領域において、心臓 MRI と良好な測定一致性を示すことが報告されている[91–93]。さらに、近年の研究において Real-time 3DE により測定した EF の右心室機能指標としての臨床的有用性が報告されている[93–95]。しかし、我々の知る限り、獣医学領域において Real-time 3DE の有用性を報告した研究はなく、右心室圧–容積曲線と Real-time 3DE を比較した研究も存在しない。

本研究は、麻酔下健常犬において、収縮力や前負荷の変化が 2DE と Real-time 3DE により測定した各種変数に及ぼす影響を評価すること、また 2DE、Real-time 3DE による各種変数と右心室圧–容積曲線による各種変数の関連を評価することであった。我々は、Real-time 3DE は 2DE では検出できない右心室の形態と機

能の変化をより詳細に検出し、右心カテーテル変数と良好な測定一致性を示すと仮説を立てた。

3.2 材料および方法

研究デザイン

本研究は仮設駆動型実験研究であった。本研究の実験手順および動物の管理取り扱いについては、日本獣医生命科学大学動物実験等規程に準拠しており、日本獣医生命科学大学動物実験委員会および動物実験に関わる生命倫理委員会の承認を得た（承認番号：2020S-46）。

供試動物

本研究では、本学獣医内科学研究室にて飼育管理した 10 頭の健常ビーグル犬（体重：9.9±0.6 kg、年齢：1.3±0.2 歳、雄/雌：6/4）を用いた。すべての犬は、身体検査、全血球計算、血液化学検査、6 誘導心電図検査、X 線検査、オシロメトリック法による非観血的血圧測定、および超音波検査に基づいて正常と診断した。

研究プロトコル

すべての犬は、ブトルファノール酒石酸塩（0.2 mg/kg、静脈内注射；Meiji Seika Pharma Co. Ltd.、Tokyo、Japan）、ミダゾラム（0.2 mg/kg、静脈内注射；Maruishi Pharmaceutical. Co., Ltd.、Osaka、Japan）、およびセファゾリンナトリウム水和物（20 mg/kg、静脈内注射；LTL Pharma Co. Ltd.、Tokyo、Japan）を前投薬し、プロポフォール（Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd.、Toyama、Japan）の静脈内注射にて麻酔導入、100%酸素および 1.3%イソフルラン（Mylan Seiyaku Ltd.、Osaka、Japan）の吸入麻酔により維持した。10 回/分の頻度による従圧式強制呼吸管理により、呼気終末二酸化炭素濃度を 35~45 mmHg、経皮的酸素飽和度を 98~100%で維持した。心拍数およびオシロメトリック法による非観血的全身血圧も同時にモニタリングした。本研究中は、乳酸リンゲル液を 3.0 mL/kg/hour の速度で持続点滴した。

すべての犬を仰臥位に保定し、左右頸静脈周囲の剃毛、消毒後、ドレーピング

を行った。その後、左右頸静脈周囲皮下にリドカイン (Nagase Medicals Co., Ltd., Hyogo, Japan) による局所麻酔を行い、セルジンガー法を用いて左右頸静脈に 6-Fr シースイントロデューサー (Terumo Corporation, Tokyo, Japan) を設置した。シースイントロデューサー設置後、犬を左側横臥位にし、4-Fr 圧-容積曲線測定用カテーテル (Taisho Biomed Instruments Co., Ltd., Osaka, Japan) および 5-Fr サーマダイリレーションカテーテル (Edwards Lifesciences Corporation, Tokyo, Japan) を挿入し、透視ガイド下でそれぞれ右心室および主肺動脈に設置した。圧-容積曲線測定用カテーテルは右心室圧-容積曲線を良好に取得できるように適宜調節した。

10 分間の麻酔安定化期間後、ベースラインデータとして圧-容積曲線測定 (Σ5 DF Plus ; Taisho Biomed Instruments Co., Ltd., Osaka, Japan) 、熱希釈法による心拍出量測定 (LabChart Pro ; ADInstruments, Aichi, Japan) 、および心エコー図法 (Vivid E95 Ultra Edition ; GE Healthcare, Tokyo, Japan) を行った。右心室収縮性を増加させるために、犬はドブタミン (5 および 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) の持続点滴をそれぞれ 10 分間行い、各用量でベースライン時と同様の検査を行った。上記 2 用量のドブタミン持続点滴はウォッシュアウト期間を設けずに連続して実施した。

10 分間のウォッシュアウト期間後、再度ベースライン測定を行った。急速容量負荷を目的に、乳酸リンゲル液を 150 mL/kg/hour の速度で 30 分間持続点滴を行い、15 分および 30 分経過時にベースライン時と同様の測定を行った。その後、持続点滴を終了し、フロセミド (4.0 mg/kg ; Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd., Toyama, Japan) を静脈内投与した。フロセミド投与 15 分および 30 分経過時にベースライン時と同様の測定を行った。

上記研究プロトコル終了後、パラレルコンダクタンス補正用データを取得するために、1.0 mL の高張食塩水を頸静脈に設置したシースイントロデューサーから緩徐に静脈内投与した。

すべての実験プロトコル終了後、カテーテルおよびシースイントロデューサーを除去し、圧迫止血を行った。圧迫止血後、犬は定法に従い覚醒させた。また、セファレキシン (20 mg/kg、1 日 2 回、経口投与 ; VMDP Co. Ltd., Tokyo, Japan) の投与を 3 日間継続した。

血行動態評価

右心室心拍出量は、5.0 mL の冷却生理食塩水をサーモダイリュージョンカテーテルのプロキシマルポートから急速注入することで熱希釈法により測定した (LabChart Pro ; ADInstruments、Aichi、Japan)。II 誘導心電図を同時に取得し、右心室心拍出量を熱希釈法実施時の R-R 間隔から取得した平均心拍数で除すことで一回拍出量 (RV SV) を算出した。右心室圧-容積曲線を補正するため、パラレルコンダクタンス補正用データに加えて、3 回の心拍出量測定から算出した RV SV の平均値を用いた。

右心室圧-容積曲線の解析は、1 名の計測者により市販のソフトウェア (Σ5 DF Plus ; Taisho Biomed Instruments Co., Ltd.、Osaka、Japan) を用いて行った。各タイムポイントにおいて、右心室圧-容積曲線および心内心電図を 30 秒間保存した。さらに、右心室圧-容積曲線は、パラレルコンダクタンスおよび熱希釈法による RV SV を用いて補正した。

すべての血行動態指標は呼気終末時における連続 5 心周期の圧-容積曲線から測定した：拡張末期および収縮末期右心室圧 (それぞれ、RVEDP_{cath} および RVESP_{cath})、拡張末期および収縮末期右心室容積 (それぞれ、RVEDV_{cath} および RVESV_{cath})、駆出率 (EF_{cath})、一回拍出量 (SV_{cath})。さらに、single-beat 法を用いて収縮末期エラストランス (Ees)、実効動脈エラストランス (Ea)、および Ees/Ea を算出した (図 3-1) [96, 97]。

二次元およびドプラ心エコー図法

2DE および測定は 1 名の検査者により Vivid E95 (GE Healthcare、Tokyo、Japan) を用いて行った。II 誘導心電図を同時に取得した。データは、オフラインワークステーション (EchoPAC version 204 ; GE Healthcare、Tokyo、Japan) を用いて解析を行い、呼気終末における連続 3 心周期の洞調律から取得した。

右心室形態指標として、拡張末期および収縮末期における右心室面積 (それぞれ、RVEDA および RVESA)、拡張末期右心室内腔径 (RVIDd) を測定した [71, 98]。RVIDd は右心室中部において三尖弁輪に平行な最大径として測定した。さらに、右心室機能指標として、三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE)、右心室面積変化率 (RV FAC)、パルス組織ドプラ法による三尖弁輪部心筋収縮期運動速度

(RV s') を測定した[39-41, 71, 98]。上記心エコー指標は、右心系描出に最適化した左側心尖部四腔断面 (RV focus view) を用いて計測した[39-41, 71, 98]。TAPSE は B モード法を用いて測定した[71, 72]。RV s' はパルス組織ドプラ法を用いて、三尖弁輪部自由壁側心筋運動速度波形を用いて測定した[41]。

本研究では、Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography (2D-STE) 法も実施した。右心室の形態および機能に関する心エコー指標を取得した RV focus view を用いて、右心室長軸方向ストレインおよびストレインレート (それぞれ、RV-SL および RV-SrL) を取得した。RV-SL および RV-SrL は右心室自由壁のみの解析 (3seg) と右心室全体の解析 (6seg) に分けて取得した。2D-STE 法の測定手順に関しては、第 2 章および我々が以前に報告した方法に従って実施した [71, 77, 89, 97-101]。RV-SL はストレイン波形の陰性ピーク値の絶対値とし、RV-SrL はストレインレート波形の収縮期における陰性ピーク値の絶対値とした[71, 76, 77]。

Real-time 三次元心エコー図法

Real-time 3DE は、心エコー装置に付属した市販の右心室定量化アプリケーションソフトウェア (4D Auto RVQ ; GE Healthcare, Tokyo, Japan) を用いて行った。データは、RV focus view を用いて 4 心拍のマルチビート法により取得した。自動で表示された右心室長軸および短軸断面において、6 点のランドマーク (三尖弁輪部の自由壁側および中隔側、右心室心尖、右心室の頭側端および尾側端、および右心室自由壁) を手動で設置した (図 3-2)。次いで、右心室心内膜境界が自動的にトレースされ、心内膜境界を正確にトレースするために手動で適宜調整した。本研究では、拡張末期および収縮末期右心室容積 (それぞれ、 $RVEDV_{3D}$ および $RVESV_{3D}$)、駆出率 (EF_{3D})、および一回拍出量 (SV_{3D}) を測定した。さらに、過去の報告を参考にして、 $SV_{3D}/RVESV_{3D}$ を算出した。上記変数はマルチビート法を用いて取得しているため、単一測定値を 4 心周期の平均値とみなし、統計分析に用いた。

測定者内および測定者間の測定変動

Real-time 3DE 変数は測定者内および測定者間の測定変動を評価した。測定者内測定変動は、心エコー測定を行った 1 名の計測者が実施した。すべての犬のベースライン時の Real-time 3DE 変数を、7 日以上間隔をあけて 2 度測定することで評価した。測定者間測定変動は、第 2 の計測者が同様の測定変数を同じ心周期を用いて盲目的に測定することで実施した。

統計分析

すべての統計分析は、市販の統計ソフトウェア (EZR version 1.41 ; Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) を用いて行った[78]。すべての連続データは平均値±標準偏差で表示した。

すべての変数において、Shapiro-Wilk 検定を用いて正規性の評価を行った。(1) ベースライン、ドブタミン 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、(2) ベースライン、乳酸リンゲル急速投与 15 分後、30 分後、フロセミド投与後 15 分後、30 分後における各種変数の比較を反復測定分散分析および Bonferroni 補正 paired t 検定 (正規分布データ) あるいは Friedman 検定および Bonferroni 補正 Wilcoxon 符号付順位和検定 (非正規分布データ) を用いて行った。

右心室圧-容積曲線および Real-time 3DE から得られた右心室容積、EF、および SV の測定一致性を評価するために、Spearman の順位相関係数の算出および Bland-Altman 分析を実施した[102]。さらに、Pearson の相関係数あるいは Spearman の順位相関係数を用いて、右心室圧-容積曲線から得られた右心室容積と 2DE によって得られた右心室形態指標 (右心室面積および RVIDd) の相関関係も評価した。

右心室圧-容積曲線によって算出した Ees および Ees/Ea と各種心エコー指標の関連を評価するために、線形回帰分析及び重回帰分析を行った。交絡因子の調整後、線形回帰分析において $P < 0.20$ であった変数を重回帰分析に組み入れた。

測定変動を評価するために級内相関係数 (ICC) も算出した。低い測定変動は、 $\text{CV} < 10.0\%$ および $\text{ICC} > 0.7$ とした[79]。

すべての統計分析において、 $P < 0.050$ を統計学的に有意とした。

3.3 結果

本研究中を通して、すべての犬は良好に麻酔コントロールできており、呼気終末二酸化炭素濃度は 35~45 mmHg、経皮的酸素飽和度は 98~100 %、平均血圧 > 60 mmHg で維持できた。しかし、1 頭の犬はドブタミンの持続点滴時に心室期外収縮の頻発を認めたため、ドブタミン投与を中止し、麻酔安定化後に乳酸リンゲル液の急速静脈内投与以降の実験プロトコルを継続した。2DE のフレームレートは 131±4 フレーム/秒、Real-time 3DE のボリュームレートは 32±3 フレーム/秒であった。

ドブタミン持続点滴

ベースラインおよび 5、10 µg/kg/min のドブタミン持続点滴時の右心カテーテル法、Real-time 3DE、および 2DE によって得られた各種変数の結果を表 3-1 に示す。拡張末期右心室圧、Ees、Ea、および心拍数は用量依存性に上昇した（すべて $P < 0.001$ ）。また、右心カテーテル検査および Real-time 3DE で得られた EF および SV は 5 µg/kg/min のドブタミンにより有意に上昇し（それぞれ、 $P = 0.005$ 、 0.027 ）、EF は 10 µg/kg/min のドブタミンにおいても有意に上昇した（ $P = 0.025$ ）。右心カテーテル検査および Real-time 3DE によって得られた右心室容積は用量依存性に減少した（すべて $P < 0.001$ ）。 $SV_{3D}/RVESV_{3D}$ はドブタミン持続点滴により有意に上昇した（すべて $P < 0.001$ ）。RVESA は 5、10 µg/kg/min のドブタミン持続点滴により有意に低下した（それぞれ、 $P = 0.004$ 、 < 0.001 ）。さらに、TAPSE、RV FAC、RV s'、RV-SL_{3seg}、RV-SL_{6seg}、RV-SrL_{3seg}、および RV-SL_{6seg} は用量依存性に上昇した（すべて $P < 0.001$ ）。RVEDA および RVIDd はドブタミン持続点滴に伴う有意な変化を認めなかった（それぞれ、 $P = 0.763$ 、 0.732 ）。

容量負荷の変化

ベースラインおよび急性容量負荷の変化時における右心カテーテル法、Real-time 3DE、および 2DE によって得られた各種変数の結果を表 3-2 に示す。拡張末期および収縮末期右心室圧、右心カテーテル検査および Real-time 3DE によって得られた RVEDV、および心拍数は急性容量負荷に伴い有意に上昇し、フロセミド投与により有意に低下した。また、フロセミド投与 15 分後における Ees お

よび Ees/Ea はベースラインと比較して有意に上昇した（それぞれ、 $P = 0.027$ 、 0.014 ）。RVESV、EF、SV、Ea、および $SV_{3D}/RVESV_{3D}$ は RVEDV と同様の傾向を示したが、有意な変化を認めなかった。2DE による RVEDA、RVESA、および RVIDd も右心カテテル指標や Real-time 3DE 指標と同様の傾向を認めたが、顕著な変化を認めなかった（それぞれ、 $P = 0.080$ 、 0.482 、 0.351 ）。右心室機能指標に関して、TAPSE、RV s'、RV-SL_{3seg}、RV-SL_{6seg}、RV-SrL_{3seg}、および RV-SL_{6seg} は急性容量負荷により有意に上昇し、フロセミド投与により有意に低下した（TAPSE、RV s'、RV-SL_{6seg} : $P < 0.001$ 、RV-SL_{3seg} : $P = 0.002$ 、RV-SrL_{3seg} : $P = 0.004$ 、RV-SrL_{6seg} : $P = 0.008$ ）。一方、RV FAC は容量負荷の変化に伴う有意な変化を認めなかった（ $P = 0.105$ ）。

回帰分析

Ees および Ees/Ea と各種心エコー指標の関連性を評価する単変量線形回帰分析の結果を表 3-3 に示す。RVEDV_{3D}、RVESV_{3D}、SV_{3D}、RVESA、RVIDd、およびすべての 2DE による右心室機能指標は Ees と有意な関連を認めた。交絡因子の調整後、SV_{3D}、RVESA、RV FAC、RV s'、および RV-SrL_{6seg} を重回帰分析に組み入れ、RV s' および RV-SrL_{6seg} が有意であった（調整済み $R^2 = 0.66$ 、 $P < 0.001$ ）。

$$Ees = 0.07 \times (RV\ s' \text{ [cm/s]}) + 0.56 \times (RV-SrL_{6seg} \text{ [%/s]})$$

Ees/Ea に関して、いずれの右心形態指標も有意な関連を認めなかったが、EF_{3D}、SV_{3D}、 $SV_{3D}/RVESV_{3D}$ 、RV FAC、RV s'、RV-SL、および RV-SrL_{6seg} は Ees/Ea と有意な関連を認めた。交絡因子の調整後、EF_{3D}、 $SV_{3D}/RVESV_{3D}$ 、RV s'、および RV-SL_{3seg} を重回帰分析に組み入れ、 $SV_{3D}/RVESV_{3D}$ 、RV s'、および RV-SL_{3seg} が有意であった（調整済み $R^2 = 0.34$ 、 $P < 0.001$ ）。

$$Ees/Ea = 0.30 \times (SV_{3D}/RVESV_{3D}) + 0.03 \times (RV\ s' \text{ [cm/s]}) \\ + 0.14 \times (RV-SL_{3seg} \text{ [%]})$$

右心カテテル指標および Real-time 3DE 指標の測定一致性

RVEDV、RVESV、EF、および SV の散布図および Bland-Altman プロットの結果を図 3-3、3-4 に示す。RVEDV および RVESV は良好な測定一致性を示した（RVEDV : 図 3-3A および 3-4A ; RVESV : 図 3-3B および 3-4B）。しかし、こ

これらの指標はわずかではあるが、固定誤差を認め、**Real-time 3DE** 指標が過小評価する傾向を認めた (RVEDV : 固定誤差 [95 %信頼区間] = 1.02 [0.72–1.32]、 $P < 0.001$; RVESA : 固定誤差 [95 %信頼区間] = 0.72 [0.28–1.12]、 $P < 0.001$)。一方、EF および SV は良好な測定一致性を認め、有意な固定誤差を認めなかった (EF : $P = 0.268$; SV : $P = 0.140$) (EF : 図 3-3C および 3-4C ; SV : 図 3-3D および 3-4D)。いずれの変数も比例誤差を認めた (RVEDV、RVESV、EF : $P < 0.001$; SV : $P = 0.014$)。

RVEDA および RVIDd は RVEDV_{cath} と有意な相関関係を認めたが、これらの相関関係は RVEDV_{3D} と比較すると弱い相関であった (RVEDA : $r = 0.48$ 、 $P < 0.001$; RVIDd : $r = 0.37$ 、 $P < 0.001$)。さらに、RVESA も RVESV_{cath} と中程度の相関関係を認めたが ($r = 0.62$ 、 $P < 0.001$)、RVESV_{3D} と比較すると弱い相関関係であった。

測定者内および測定者間の測定変動

Real-time 3DE 指標における測定者内および測定者間の測定変動の結果を表 3-4 に示す。本研究において、RVEDV_{3D}、RVESV_{3D}、EF_{3D}、SV_{3D}、および SV_{3D}/RVESV_{3D} は CV < 10.0 % および ICC > 0.7 に基づく低い測定者内および測定者間の測定変動を示した[79]。

3.4 考察

本研究は、犬において右心室収縮性や容量負荷を変化させることで、**Real-time 3DE** の右心室の形態および機能の指標としての有用性を評価した最初の研究である。本研究では、2DE によって得られた右心室面積はドブタミン持続点滴や急性容量負荷の変化に伴う顕著な変化を認めなかったが、**Real-time 3DE** は右心カテーテル法による右心室容積をより正確かつ再現性高く測定可能であった。これらの結果は、**Real-time 3DE** は右心室容積の変化をより鋭敏に検出できることを示唆している。さらに、EF_{3D}、SV_{3D}、および SV_{3D}/RVESV_{3D} は右心室圧-容積曲線による Ees/Ea と有意な関連を認めた。したがって、**Real-time 3DE** は右心室-肺動脈カップリング (すなわち、右心室収縮性と右心室後負荷のバランス) を反映する新たな指標となり得ると考えられた。

本研究において、 $RVEDV_{3D}$ および $RVESV_{3D}$ は熱希釈法による SV とパラレルコンダクタンスにより補正した右心室圧-容積曲線から得られた右心室容積と強い測定一致性を認め、急性容量負荷に伴い有意に上昇し、フロセミド投与により有意に低下した。さらに、右心室収縮性を上昇させるドブタミンの持続点滴により、 $RVESV$ だけでなく $RVEDV$ も有意に低下した。これは恐らく、心拍数の上昇に伴う不完全弛緩および静脈還流量の低下に起因したと考えられた。過去の報告では、Real-time 3DE による右心室容積は右心形態評価のゴールドスタンダードである心臓 MRI と良好な測定一致性を示したと報告されている[92, 103, 104]。本研究結果も、Real-time 3DE は簡便かつ非侵襲的に右心室形態の変化を検出可能なツールとなり得ると考えられた。

2DE による右心室面積や $RVIDd$ も右心カテーテル法による右心室容積と同様の傾向を認めたが、2DE による右心室形態指標は急性容量負荷に伴うわずかな変化のみを呈した。本研究結果を誘起した主な要因として、常に同じ心エコー断面を描出することの難しさが挙げられる。過去の研究では、わずかなプローブの回転が 2DE による右心室内腔計測に誤差を生じさせる可能性を報告している[105]。さらに、本研究において右心形態および機能評価に用いた RV focus view は右心室流入部領域のみを評価可能であることから、2DE によって右心形態の変化をより詳細に検出するには、右心室のその他の領域を評価可能な追加の描出断面を必要とすることが示唆された。以上より、2DE による右心室面積や $RVIDd$ は右心室容積の顕著な変化は検出することはできるが、Real-time 3DE の方が右心室形態評価により適していることが示唆された。

本研究における Bland-Altman 分析において、大部分のベースライン時の Real-time 3DE データは 95 % の誤差の許容範囲内にあった。しかし、ドブタミン持続点滴や急性容量負荷は数回の測定で結果の乖離を生じさせた。これは、恐らく心拍数の上昇に起因したと考えられた。本研究において、ボリュームレートは可能な範囲で上昇させたが、過度な心拍数の上昇により右心室容積の最大および最小ピークを検出できなかった可能性が考えられた。したがって、心拍数の上昇が予想される心不全患者や頻脈性不整脈などにおいて、Real-time 3DE による右心形態および機能の評価する際は注意するべきであると考えられた。また、本研究ではマルチビート法による単回測定を統計分析に使用したことも、本研究結果

に影響を及ぼした可能性があり、複数回の測定により測定誤差を低減できた可能性があった。さらに、右心室心内膜境界を追跡することの難しさも本研究結果に影響を及ぼした可能性があった。過去の研究では、右心室内の肉柱や調節帯により右心室心内膜境界を追跡することが難しくなることがあると報告されている[1, 39, 106]。Real-time 3DE は 2DE による複数断面から構築するため、右心室心内膜境界の明瞭度の低下が Real-time 3DE による右心室容積測定に誤差を生じさせた可能性があった。本研究では、Real-time 3DE による右心室容積はともに右心カテテル法と非常に良好な測定一致性を示したが、RVEDV_{3D}と比較すると RVESV_{3D}は低い測定一致性であった。したがって、本研究結果は、とくに右心室内腔が狭小化し、肉柱構造が明瞭化する収縮期において、右心室心内膜の追跡が難しくなる可能性があることを示唆した。

本研究は、Real-time 3DE による右心室機能指標を、心機能評価のゴールドスタンダードである右心室圧-容積曲線と比較した最初の研究である[14, 31]。本来、右心室は低圧系であり負荷の影響を多大に受けることから、右心室機能は負荷条件を考慮して評価することが重要である[16]。Real-time 3DE による右心室機能指標は、負荷依存性の高い右心室容積を用いて算出するため、Real-time 3DE によって得られた機能指標は負荷条件を考慮した機能指標であると考えられる。本研究結果からも、EF_{3D}、SV_{3D}、および SV_{3D}/RVESV_{3D}は、右心室収縮性と負荷条件を反映した右心室パフォーマンス指標としての有用性があると考えられた。本研究における回帰分析では、EF_{3D}、SV_{3D}、および SV_{3D}/RVESV_{3D}は右心室-肺動脈カップリング指標である Ees/Ea と有意な関連を認めた[11, 45, 90]。過去の医学領域の報告では、様々な心血管疾患患者において右心室-肺動脈カップリングは重要な予後指標であると考えられている[107, 108]。とくに、右心室-肺動脈カップリングと心臓 MRI により算出した SV/RVESV の密接な関連を報告した研究もあることから[44, 109]、Real-time 3DE を用いて算出した SV_{3D}/RVESV_{3D}も Ees/Ea に基づく右心室-肺動脈カップリングを反映する指標となり得ることが示唆された。

一方、負荷非依存的な右心室収縮性の指標である Ees はドブタミン持続点滴やフロセミド投与 15 分後に有意に上昇した。これは、Frank-Starling の法則や Force-frequency relation (Bowditch effect) 右心室収縮性の上昇を反映したと考え

られた[46, 110]。本研究において、Real-time 3DE 指標は Ees との関連が低い、あるいは認められなかったが、2D-STE 法による RV-SL や RV-SrL は Ees と最も強い関連を認めた。とくに、重回帰分析では、RV-SrL_{6seg} が Ees と関連のある有意な独立予測因子であった。負荷条件を考慮した Real-time 3DE 指標とは対照的に、2D-STE 法は負荷依存性が低く、心臓移動や牽引、角度の影響を受けないと考えられており、詳細な心筋機能を検出することが可能である[65]。とくに、ストレーンレートは心拍数の影響を受けることなく心筋機能を評価可能であると報告されている[111–113]。したがって、本研究結果は潜在的な右心室心筋収縮性を検出するには 2D-STE 法による RV-SrL が最も適していることを示唆した。

本研究にはいくつかの制限が存在した。第一に、本来、右心室形態評価におけるゴールドスタンダードは心臓 MRI であるが[36–38]、本研究は右心室の形態および機能のゴールドスタンダードとして右心室圧–容積曲線を用いた。熱希釈法による SV とパラレルコンダクタンスにより容積補正を行ったが、心臓 MRI と多少の誤差を有していた可能性は否定できなかった。第二に、本研究は健常ビーグル犬を用いて行った。右心室の形態的および機能的異常を有する症例では、Real-time 3DE による正確な右心室評価を困難にする可能性が考えられた。第三に、本研究は右心室容積由来の指標のみを評価した。Three-dimensional speckle tracking echocardiography 法などのその他の測定技術が右心室機能評価により適していた可能性も考えられた[114]。最後に、本研究では事前に必要サンプルサイズの評価を行わなかったため、サンプルサイズが小さかったことで統計学的検出力が低下した可能性が考えられた。

3.5 小括

本研究において、Real-time 3DE による右心室容積、EF、SV は右心室収縮性や容量負荷の変化に伴う右心室圧–容積曲線の変化を良好に検出することができた。また、EF_{3D}、SV_{3D}、および SV_{3D}/RVESV_{3D} は、右心室圧–容積曲線による Ees/Ea と有意な関連を認めた。上記結果は、Real-time 3DE が右心室形態評価や右心室–肺動脈カップリングの推定に有用であることを示唆した。しかし、Ees との関連は 2D-STE 法による RV-SL や RV-SrL で有意に認められたことから、潜在的な右心室収縮性を評価するには、Real-time 3DE 指標よりも 2D-STE 法の方が有

用であると考えられた。今後、Real-time 3DE の診断的有用性を検証するために、右心室の形態的および機能的な異常を有する症例を用いた検討が期待される。

なお、第 3 章における主な内容は *Journal of Clinical Medicine* にて公表している[115]。

表 3-1 麻酔下健常犬 10 頭におけるドブタミン負荷時の右心カテーテル、Real-time 三次元心エコー、二次元心エコー変数の推移

変数	ベースライン	5 µg/kg/min	10 µg/kg/min
RVEDP (mmHg)	3.7 ± 2.3	5.0 ± 1.9	4.1 ± 2.7
RVESP (mmHg)	12.6 ± 4.2	19.7 ± 3.5 ^a	23.9 ± 5.5 ^{a,b}
RVEDV _{cath} (mL)	20.3 ± 2.3	17.9 ± 3.0 ^a	16.0 ± 3.4 ^{a,b}
RVESV _{cath} (mL)	10.1 ± 3.1	6.9 ± 1.7 ^a	6.8 ± 2.5 ^a
EF _{cath} (%)	41.4 ± 14.3	61.6 ± 13.9 ^a	57.6 ± 20.4 ^a
SV _{cath} (mL)	8.5 ± 2.9	11.0 ± 3.4 ^a	9.2 ± 3.6
Ees (mmHg/mL)	1.7 ± 0.2	2.6 ± 0.6 ^a	4.1 ± 1.2 ^{a,b}
Ea (mmHg/mL)	1.6 ± 0.4	2.0 ± 0.7	3.3 ± 1.9 ^{a,b}
Ees/Ea	1.2 ± 0.2	1.4 ± 0.3	1.4 ± 0.4
RVEDV _{3D} (mL)	19.7 ± 1.9	17.5 ± 2.5 ^a	16.0 ± 2.6 ^{a,b}
RVESV _{3D} (mL)	10.4 ± 1.3	7.1 ± 1.5 ^a	6.9 ± 1.6 ^{a,b}
EF _{3D} (%)	46.1 ± 7.0	58.5 ± 9.4 ^a	57.7 ± 11.2 ^a
SV _{3D} (mL)	9.2 ± 1.5	10.3 ± 2.7 ^a	9.2 ± 2.8
SV _{3D} /RVESV _{3D}	0.9 ± 0.2	1.5 ± 0.6 ^a	1.5 ± 0.6 ^a
心拍数 (bpm)	72.3 ± 16.7	66.7 ± 11.5	83.3 ± 13.6 ^b
RVEDA (cm ²)	4.6 ± 0.6	4.6 ± 0.6	4.7 ± 0.9
RVESA (cm ²)	2.6 ± 0.5	2.0 ± 0.3 ^a	1.9 ± 0.4 ^a
RVIDd (mm)	15.2 ± 1.4	15.5 ± 1.4	15.4 ± 1.4
TAPSE (mm)	7.7 ± 1.4	11.6 ± 1.6 ^a	12.9 ± 1.6 ^{a,b}
RV FAC (%)	43.6 ± 3.7	55.7 ± 5.1 ^a	60.1 ± 2.9 ^{a,b}
RV s' (cm/s)	7.3 ± 1.6	13.0 ± 2.3 ^a	16.3 ± 3.2 ^{a,b}
RV-SL _{3seg} (%)	20.1 ± 1.7	27.9 ± 2.8 ^a	32.9 ± 3.1 ^{a,b}
RV-SrL _{3seg} (%/s)	1.6 ± 0.2	3.5 ± 0.6 ^a	4.6 ± 1.0 ^{a,b}
RV-SL _{6seg} (%)	17.2 ± 1.6	24.3 ± 2.0 ^a	27.4 ± 2.2 ^{a,b}
RV-SrL _{6seg} (%/s)	1.4 ± 0.2	3.1 ± 0.6 ^a	3.7 ± 0.3 ^{a,b}

各変数は平均±標準偏差で示す。

^a $P < 0.050$ (vs ベースライン)、^b $P < 0.050$ (vs ドブタミン 5 µg/kg/min)

3D、三次元心エコー図法；3seg、右心室自由壁のみの解析；6seg、右心室全体の解析；cath、右心カテーテル法；Ea、実効動脈エラスタンス；Ees、収縮末期エラスタンス；EF、駆出率；FAC、面積変化率；RV、右心室；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVEDP、拡張末期右心室圧；RVEDV、拡張末期右心室容積；RVESA、収縮末期右心室面積；RVESP、収縮末期右心室圧；RVESV、収縮末期右心室容積；RVIDd、拡張末期右心室内腔径；RV-SL、右心室長軸ストレイン；RV-SrL、右心室長軸ストレインレート；RVWTd、拡張末期右心室自由壁厚；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度；SV、一回拍出量；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離。

表 3-2 麻酔下健常犬 10 頭における急性容量負荷時の右心カテーテル、Real-time 三次元心エコー、二次元心エコー変数の推移

変数	ベースライン	急性容量過負荷		フロセミド	
		15 min	30 min	15 min	30 min
RVEDP (mmHg)	15.2 ± 2.1	18.6 ± 2.6 ^a	19.8 ± 3.3 ^a	15.6 ± 1.4 ^{b,c}	13.9 ± 2.1 ^{b,c}
RVESP (mmHg)	3.7 ± 1.1	10.8 ± 1.9 ^a	10.0 ± 3.6 ^a	5.7 ± 1.6 ^{a,b,c}	3.3 ± 2.0 ^{b,c,d}
RVEDV _{cath} (mL)	19.7 ± 2.5	25.4 ± 3.6 ^a	27.0 ± 3.3 ^a	23.4 ± 2.7 ^{a,c}	20.4 ± 2.9 ^{b,c,d}
RVESV _{cath} (mL)	10.2 ± 2.6	13.2 ± 2.5	15.0 ± 3.0	12.8 ± 2.1	10.8 ± 2.8
EF _{cath} (%)	45.4 ± 12.4	47.7 ± 7.8	44.6 ± 11.7	44.4 ± 8.4	44.6 ± 13.5
SV _{cath} (mL)	9.6 ± 2.0	12.2 ± 2.9	12.0 ± 3.4	10.7 ± 1.7	9.7 ± 2.3
Ees (mmHg/mL)	1.6 ± 0.2	1.8 ± 0.3	1.9 ± 0.4	2.0 ± 0.5 ^a	1.7 ± 0.4
Ea (mmHg/mL)	1.8 ± 0.5	1.5 ± 0.3	1.7 ± 0.7	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.6
Ees/Ea	1.0 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.2 ^a	1.2 ± 0.5
RVEDV _{3D} (mL)	18.9 ± 2.0	23.5 ± 3.3 ^a	25.5 ± 2.7 ^a	21.8 ± 2.6 ^{a,c}	19.6 ± 2.7 ^{b,c,d}
RVESV _{3D} (mL)	10.0 ± 1.3	11.9 ± 2.8	13.1 ± 2.5	11.5 ± 2.1	10.2 ± 2.3 ^c
EF _{3D} (%)	46.3 ± 6.6	49.6 ± 8.5	48.2 ± 8.3	47.5 ± 5.0	46.8 ± 9.4
SV _{3D} (mL)	8.9 ± 1.9	11.6 ± 2.2	12.5 ± 2.4	10.3 ± 1.2	9.4 ± 2.1
SV _{3D} /RVESV _{3D}	0.8 ± 0.3	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.4
心拍数 (bpm)	79.3 ± 8.1	96.0 ± 15.7	125.9 ± 29.2 ^a	110.5 ± 32.5 ^a	93.7 ± 21.4

RVEDA (cm ²)	4.7 ± 0.5	5.1 ± 0.5	5.1 ± 0.7 ^a	5.0 ± 0.4	4.7 ± 0.5
RVESA (cm ²)	2.7 ± 0.4	2.9 ± 0.5	2.9 ± 0.4	2.7 ± 0.2	2.8 ± 0.3
RVIDd (mm)	15.6 ± 1.1	16.2 ± 1.0	16.5 ± 1.3	16.2 ± 1.3	15.6 ± 0.9
TAPSE (mm)	8.3 ± 0.9	11.7 ± 1.4 ^a	12.8 ± 1.4 ^a	10.7 ± 1.1 ^{a,c}	9.3 ± 1.6 ^{b,c,d}
RV FAC (%)	43.3 ± 4.1	42.8 ± 5.7	43.6 ± 4.8	46.1 ± 3.5	41.2 ± 3.8
RV s' (cm/s)	7.7 ± 1.4	9.7 ± 1.2 ^a	10.5 ± 1.2 ^a	10.0 ± 1.5 ^a	9.0 ± 1.7
RV-SL _{3seg} (%)	21.4 ± 2.5	24.6 ± 1.8	26.4 ± 2.7 ^a	24.2 ± 3.2	22.2 ± 3.1 ^c
RV-SrL _{3seg} (%/s)	17.3 ± 2.1	20.5 ± 1.4 ^a	21.7 ± 1.7 ^a	19.7 ± 2.3 ^a	17.7 ± 2.4 ^{b,c,d}
RV-SL _{6seg} (%)	1.9 ± 0.4	1.9 ± 0.3	2.4 ± 0.5 ^b	2.2 ± 0.7	1.8 ± 0.4 ^c
RV-SrL _{6seg} (%/s)	1.5 ± 0.3	1.6 ± 0.2	1.9 ± 0.4 ^a	1.8 ± 0.6	1.5 ± 0.3 ^c

各変数は平均±標準偏差で示す。^a $P < 0.050$ (vs ベースライン)、^b $P < 0.050$ (vs 急性容量過負荷 15 分後)、^c $P < 0.050$ (vs 急性容量過負荷 30 分後)、^d $P < 0.050$ (vs フロセミド投与 15 分後)。

3D、三次元心エコー図法；3seg、右心室自由壁のみの解析；6seg、右心室全体の解析；cath、右心カテーテル法；Ea、実効動脈エラスタンス；Ees、収縮末期エラスタンス；EF、駆出率；FAC、面積変化率；RV、右心室；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVEDP、拡張末期右心室圧；RVEDV、拡張末期右心室容積；RVESA、収縮末期右心室面積；RVESP、収縮末期右心室圧；RVESV、収縮末期右心室容積；RVIDd、拡張末期右心室内腔径；RV-SL、右心室長軸ストレイン；RV-SrL、右心室長軸ストレインレート；RVWtd、拡張末期右心室自由壁厚；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度；SV、一回拍出量；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離。

表 3-3 収縮末期エラスタンス (Ees) および収縮末期エラスタンス/実効動脈エラスタンス比 (Ees/Ea) と各種心エコー変数の関連性を評価した線形回帰分析

変数	Ees		Ees/Ea	
	回帰係数	<i>P</i>	回帰係数	<i>P</i>
	(95 %信頼区間)		(95 %信頼区間)	
RVEDV _{3D} (mL)	-0.10 (-0.15, -0.06)	< 0.001	0.02 (0.00, 0.04)	0.079
RVESV _{3D} (mL)	-0.11 (-0.17, -0.04)	0.002	-0.01 (-0.04, 0.01)	0.360
EF _{3D} (%)	0.01 (-0.02, 0.03)	0.641	0.01 (0.01, 0.02)	< 0.001
SV _{3D} (mL)	-0.10 (-0.18, -0.02)	0.011	0.06 (0.04, 0.09)	< 0.001
SV _{3D} /RVESV _{3D}	0.20 (-0.24, 0.65)	0.371	0.33 (0.18, 0.48)	< 0.001
RVEDA (cm ²)	-0.19 (-0.51, 0.13)	0.246	0.07 (-0.05, 0.20)	0.219
RVESA (cm ²)	-0.93 (-1.27, -0.59)	< 0.001	-0.09 (-0.24, 0.06)	0.239
RVIDd (mm)	-0.17 (-0.32, -0.01)	0.033	0.02 (-0.04, 0.08)	0.416
TAPSE (mm)	0.17 (0.09, 0.25)	< 0.001	0.03 (-0.01, 0.06)	0.111
RV FAC (%)	0.08 (0.06, 0.10)	< 0.001	0.01 (0.00, 0.02)	0.006
RV s' (cm/s)	0.19 (0.15, 0.24)	< 0.001	0.04 (0.02, 0.06)	0.001
RV-SL _{3seg} (%)	0.13 (0.09, 0.16)	< 0.001	0.02 (0.00, 0.03)	0.038
RV-SrL _{3seg} (%/s)	0.16 (0.12, 0.20)	< 0.001	0.02 (0.00, 0.04)	0.041
RV-SL _{6seg} (%)	0.61 (0.49, 0.74)	< 0.001	0.06 (-0.01, 0.13)	0.099
RV-SrL _{6seg} (%/s)	0.81 (0.67, 0.96)	< 0.001	0.09 (0.01, 0.18)	0.031

3D、三次元心エコー図法；3seg、右心室自由壁のみの解析；6seg、右心室全体の解析；cath、右心カテーテル法；EF、駆出率；FAC、面積変化率；RV、右心室；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVEDP、拡張末期右心室圧；RVEDV、拡張末期右心室容積；RVESA、収縮末期右心室面積；RVESP、収縮末期右心室圧；RVESV、収縮末期右心室容積；RVIDd、拡張末期右心室内腔径；RV-SL、右心室長軸ストレイン；RV-SrL、右心室長軸ストレインレート；RVWtd、拡張末期右心室自由壁厚；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度；SV、一回拍出量；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離。

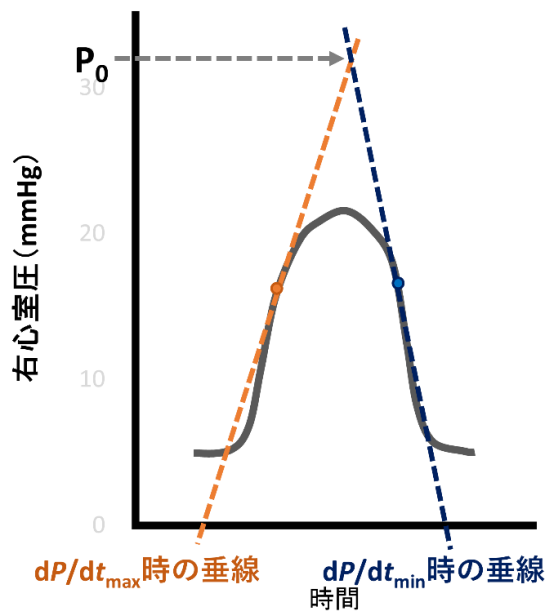
表 3-4 Real-time 三次元心エコー変数の測定者内および測定者間の測定変動

変数	測定者内測定変動		測定者間測定変動	
	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC
RVEDV _{3D} (mL)	4.2	0.93 *	8.1	0.89 *
RVESV _{3D} (mL)	3.9	0.96 *	6.9	0.90 *
EF _{3D} (%)	5.2	0.89 *	3.7	0.92 *
SV _{3D} (mL)	8.1	0.90 *	9.9	0.81 *
SV _{3D} /RVESV _{3D}	9.6	0.82 *	6.6	0.90 *

* $P < 0.050$ 。

3D、三次元心エコー図法；CV、変動係数；EF、駆出率；ICC、級内相関係数；RVEDV、拡張末期右心室容積；RVESV、収縮末期右心室容積；SV、一回拍出量。

右心室圧波形



右心室圧-容積曲線

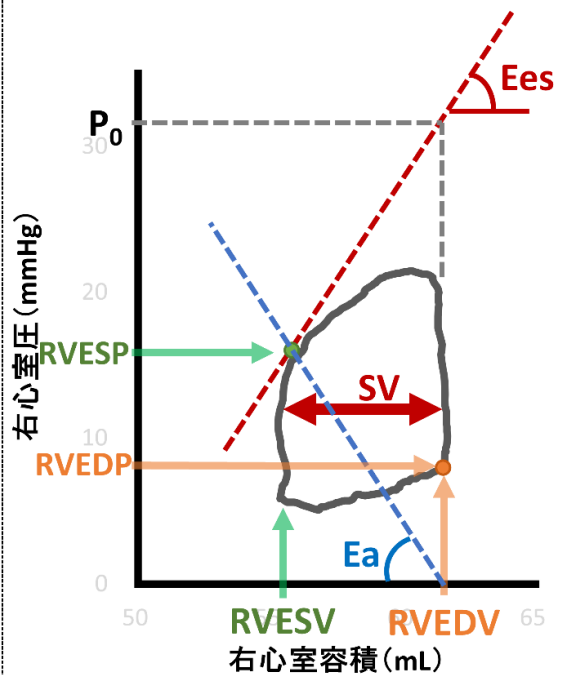


図 3-1 右心室圧-容積曲線による血行動態指標の測定方法

Ea : 実効動脈エラスタンス、Ees : 収縮末期エラスタンス、 dP/dt_{max} : 最大圧上昇率、 dP/dt_{min} : 最大圧下降率、RVEDP : 拡張末期右心室圧、RVEDV : 拡張末期右心室容積、RVESP : 収縮末期右心室圧、RVESV 収縮末期右心室容積。

Single-beat 法による Ees の算出は、右心室圧波形の dP/dt_{max} 、 dP/dt_{min} 時における垂線の交点の圧 (P_0) を算出し、右心室圧-容積曲線において、点 (RVEDV, P_0) と点 (RVESV, RVESP) を通過する直線の傾きとした。

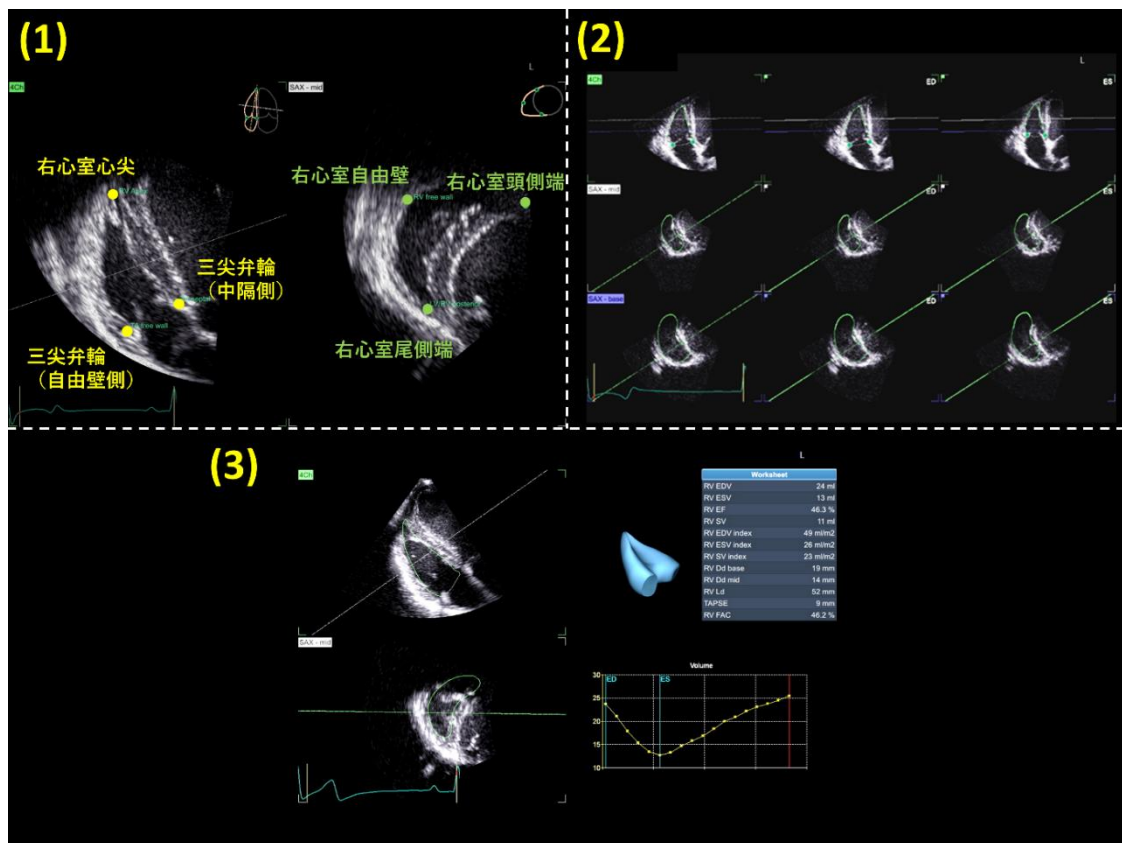


図 3-2 右心室の形態および機能に関する Real-time 三次元心エコー指標の測定手順

ソフトウェア上で自動表示された右心室長軸および短軸断面において、6 点のランドマーク（三尖弁輪自由壁側および中隔側、右心室心尖、右心室頭側端および尾側端、および右心室自由壁）を手動で設置した (1)。次いで、右心室心内膜境界が自動的にトレースされ、心内膜境界を正確にトレースするために手動で適宜調整した (2)。心内膜境界の調整後、ソフトウェア上で右心室形態を構築し、右心室容積のピーク値を自動計測した (3)。

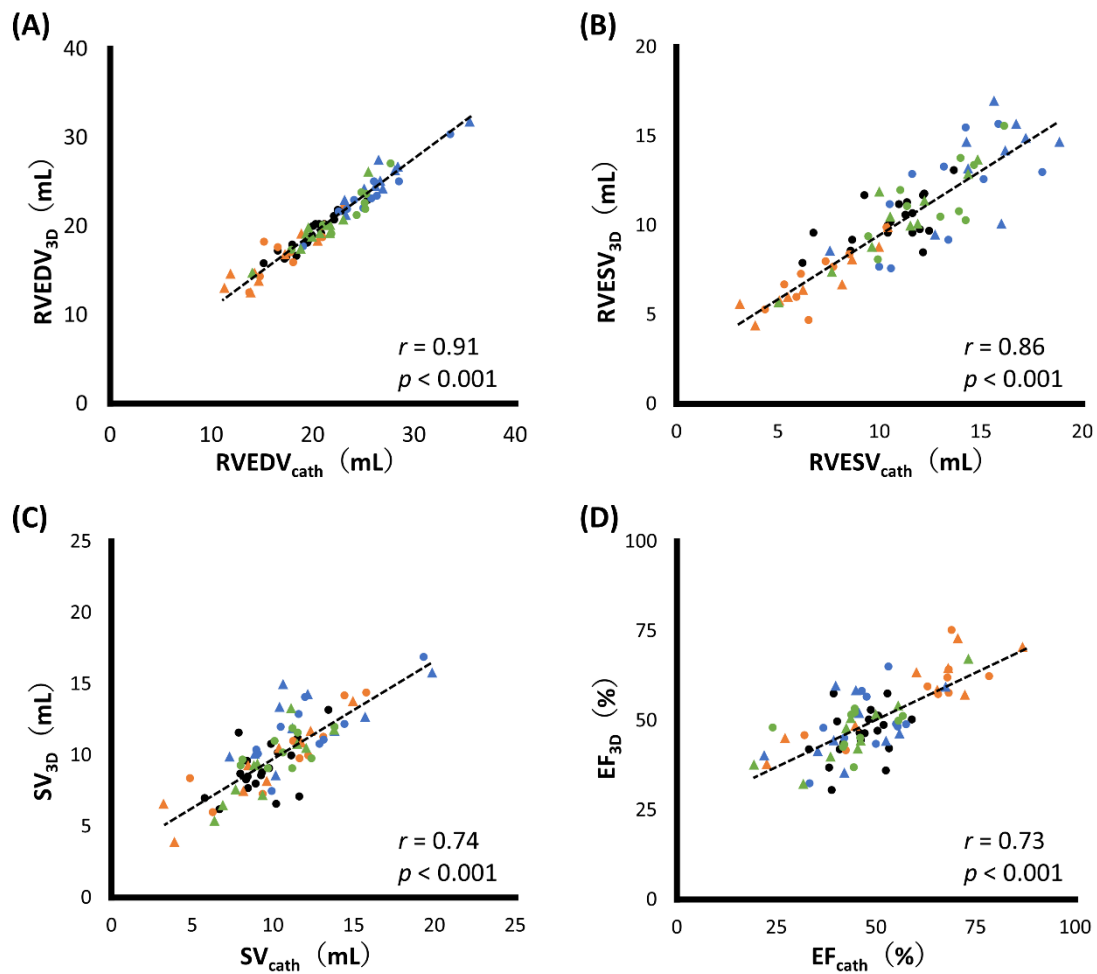


図 3-3 右心室圧-容積曲線および Real-time 三次元心エコー図法による (A) 拡張末期右心室容積 (RVEDV)、(B) 収縮末期右心室容積 (RVESV)、(C) 一回拍出量 (SV)、(D) 駆出率 (EF) の散布図

黒色の丸は各ベースライン値を示す。オレンジ色の丸および三角形はそれぞれ、ドブタミン 5、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の測定値を示す。青色の丸および三角形はそれぞれ、乳酸リンゲル液の急速投与開始 15、30 分後の測定値を示す。緑色の丸および三角形はそれぞれ、フロセミド投与 15、30 分後の測定値を示す。

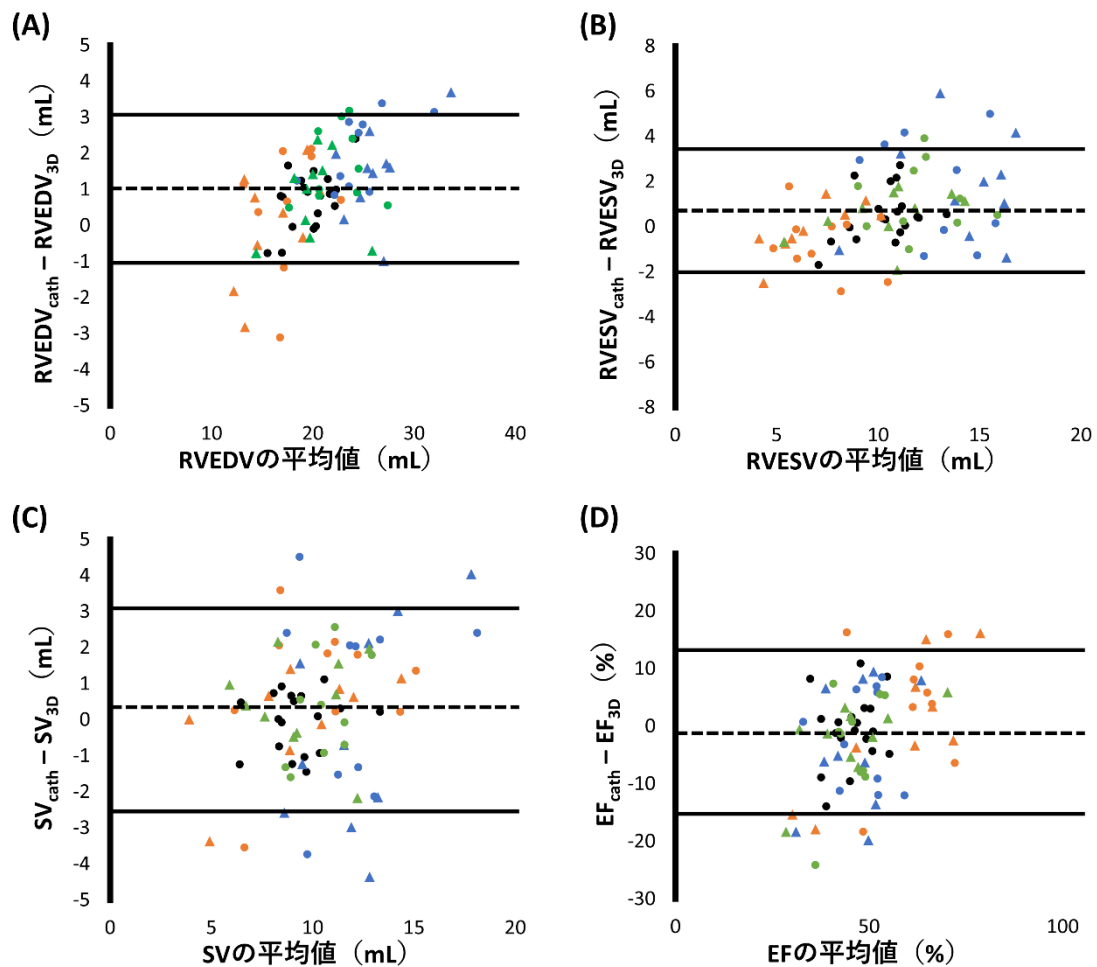


図 3-4 右心室圧-容積曲線および Real-time 三次元心エコー図法による (A) 拡張末期右心室容積 (RVEDV)、(B) 収縮末期右心室容積 (RVESV)、(C) 一回拍出量 (SV)、(D) 駆出率 (EF) の Bland-Altman plot

黒色の丸は各ベースライン値を示す。オレンジ色の丸および三角形はそれぞれ、ドブタミン 5、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の測定値を示す。青色の丸および三角形はそれぞれ、乳酸リンゲル液の急速投与開始 15、30 分後の測定値を示す。緑色の丸および三角形はそれぞれ、フロセミド投与 15、30 分後の測定値を示す。

第4章

健常犬における呼吸および心拍数の変化が
右心室の形態と機能に及ぼす影響の検討

4.1 緒言

右心室の形態的および機能的な異常は心血管系疾患だけでなく、呼吸器疾患や内分泌疾患、寄生虫疾患、腫瘍性疾患などによっても引き起こされる可能性がある[14]。近年の研究により、犬において最も一般的な心疾患である粘液腫様変性性僧帽弁疾患や呼吸器疾患に罹患した犬において、右心室に圧負荷を生じさせる肺高血圧症は予後不良因子であると報告された[25, 26]。さらに、右心室の機能障害や右心系の拡張は肺高血圧症罹患犬において予後不良と関連していることが報告されたことで[30]、右心室の形態と機能の評価の重要性が再認識されている。右心カテーテル法は右心室機能評価のゴールドスタンダードであり、右心室圧-容積曲線により測定した収縮末期エラストランス (Ees) および実効動脈エラストランス (Ea) はそれぞれ、負荷非依存性の心筋収縮性と後負荷を反映する[46]。また、Ees/Ea は圧負荷に対する心室のパフォーマンス (すなわち、心室-動脈カップリング) を反映する[11, 45, 90]。しかし、獣医学領域において右心カテーテル法は麻酔処置を必要とするため、一般臨床で常習的に実施することは困難である。したがって、その代替法として心エコー図法により非侵襲的に右心室の形態および機能の評価することが一般的である。現在、様々な右心室機能指標が提唱されており、なかでも **Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography (2D-STE)** 法による心筋のストレインおよびストレインレートは心筋機能をより詳細に反映する指標として期待されている。しかし、第 3 章で報告したように、上記指標は負荷依存性が高いため、心エコー図法による右心室機能評価の解釈が難しくなる可能性がある[21, 56, 58, 80]。

呼吸は、胸腔内圧を変化させることで、静脈還流量 (すなわち、前負荷) を変化させる重要な因子である[116]。医学領域における研究では、心エコー図法による右心室機能指標の呼吸性変動の影響が報告されている[116-118]。さらに、陽圧換気時の換気量も右心室機能指標に影響を及ぼすことが報告された[119]。しかし、これまでに犬において呼吸が右心室機能に及ぼす影響を右心室圧-容積曲線を用いて比較検討した研究はない。

また、心拍数も負荷条件を変化させうる重要な因子である。過去の研究において、一部の右心室機能指標は心拍数と相関関係を認めたと報告されている[51, 53]。実際に、心拍数の上昇は静脈還流量 (すなわち、前負荷) を低下させ、第

3 章で報告したように右心室機能を過小評価させる可能性がある[115, 120]。しかし、心拍数の上昇は force-frequency relation (Bowditch 効果) により、心筋収縮性を上昇させる一面も有する[110]。したがって、この相反する作用を考慮して右心室機能を評価することが重要であると考えられる。しかし、我々の知る限り、同一個体において心拍数を変化させた際の心拍数と右心室圧-容積曲線や心エコー図法による右心室機能指標との関連を評価した研究はない。

本研究の目的は、陽圧換気および心拍数の変化が右心室圧-容積曲線や心エコー図法により測定した各種右心室機能指標に及ぼす影響を評価することであった。我々は、陽圧換気や心拍数の上昇により静脈還流量は低下し、心エコー図法による各種右心室機能指標に影響を及ぼすと仮説を立てた。

4.2 材料および方法

研究デザイン

本研究は仮設駆動型実験研究であった。本研究の実験手順および動物の管理取り扱いについては、日本獣医生命科学大学動物実験等規程に準拠しており、日本獣医生命科学大学動物実験委員会および動物実験に関わる生命倫理委員会の承認を得た（承認番号：2020S-46）。

供試動物

本研究では、本学獣医内科学研究室にて飼育管理した 8 頭の健常ビーグル犬（体重：9.9±1.0 kg、年齢：1.4±0.1 歳、雄/雌：4/4）を用いた。すべての犬は、身体検査、全血球計算、血液化学検査、6 誘導心電図検査、X 線検査、オシロメトリック法による非観血的血圧測定、および超音波検査に基づいて正常と診断した。

研究プロトコル

すべての犬は、ブトルファノール酒石酸塩（0.2 mg/kg、静脈内注射；Meiji Seika Pharma Co. Ltd.、Tokyo、Japan）、ミダゾラム（0.2 mg/kg、静脈内注射；Maruishi Pharmaceutical. Co., Ltd.、Osaka、Japan）、およびセファゾリンナトリウム水和物（20 mg/kg、静脈内注射；LTL Pharma Co. Ltd.、Tokyo、Japan）を前投薬し、プ

ロポフォル（Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd., Toyama, Japan）の静脈内注射にて麻酔導入、100%酸素および1.5%イソフルラン（Mylan Seiyaku Ltd., Osaka, Japan）の吸入麻酔により維持した。本研究中は、呼気終末二酸化炭素濃度を35~45 mmHg、経皮的酸素飽和度を98~100%で維持した。心拍数およびオシロメトリック法による非観血的全身動脈圧も同時にモニタリングした。また、本研究中は乳酸リンゲル液を3.0 mL/kg/hourの速度で持続点滴した。

犬を仰臥位に保定し、左右頸静脈周囲の剃毛、消毒後、ドレーピングを行った。その後、左右頸静脈周囲皮下にリドカイン（Nagase Medicals Co., Ltd., Hyogo, Japan）による局所麻酔を行い、セルジンガー法を用いて左右頸静脈に6-Fr シースイントロデューサー（Terumo Corporation, Tokyo, Japan）を設置した。シースイントロデューサー設置後、犬を左側横臥位にし、右頸静脈から5-Fr 圧-容積曲線測定用カテーテル（Ventri-Cath 507 ; Millar Inc, Texas, US）を挿入し、透視ガイド下で右心室に設置した。圧-容積曲線測定用カテーテルは右心室圧-容積曲線を良好に取得できるように適宜調節した。

10分間の麻酔安定化後、気道内圧10~15 mmHgの手動換気を5秒間隔で行い、右心室圧-容積曲線測定および心エコー図法を実施した。右心室圧-容積曲線は30秒間（すなわち、吸気/呼気を3サイクル分）測定し、同時に心内心電図を記録した。心エコー図法は、正常洞調律の少なくとも連続5心周期の心エコーシネループを陽圧換気時（吸気相とする）と呼気相に分けて保存した。

上記実験終了後、10回/分の頻度による従圧式強制呼吸管理により呼吸管理を行った。左頸静脈に設置したシースイントロデューサーを介して4-Fr ペーシングカテーテル（TL-410 ; Abbott Medical Japan LLC, Tokyo, Japan）を挿入し、透視ガイド下で右心房に設置した。ペーシングカテーテルは適切に右心房ペーシングを実施できる位置に適宜調節した。カテーテル設置後、ベースラインデータとして、右心室圧-容積曲線測定および心エコー図法を実施した。右心房ペーシングは、体外式ペースメーカ（Model SEP-101 ; Star Medical Inc, Tokyo, Japan）を用いて実施し、120、140、160、および180 bpmのペーシングレートでランダム順に実施した。5分間のペーシング継続後、ベースライン時と同様の測定を行った。各ペーシングレート間に安定化期間は設けず、連続して実施した。各ペーシングレートにおいて、右心室圧-容積曲線および心内心電図を30秒間保存し

た。心エコー図法は、呼気終末時における正常洞調律の少なくとも連続 5 心周期の心エコーシネループを保存した。

すべての実験プロトコル終了後、カテーテルおよびシースイントロドゥーサーを除去し、圧迫止血を行った。圧迫止血後、犬は定法に従い覚醒させた。また、セファレキシン (20 mg/kg、1 日 2 回、経口投与 ; VMDP Co. Ltd., Tokyo, Japan) の投与を 3 日間継続した。

右心カテーテル法

右心室圧-容積曲線の解析は、1 名の計測者により心室圧容積測定デバイス (VPR-1003 ; Unique Medical Co. Ltd., Tokyo, Japan) および解析ソフトウェア (Integral 3 ; Unique Medical Co. Ltd., Tokyo, Japan) を用いて行った。呼吸の影響を評価する際は、吸気終末および呼気終末における連続 5 心周期の右心室圧-容積曲線を分析に用いた。心拍数の影響を評価する際は、呼気終末における連続 10 心周期の右心室圧-容積曲線を分析に用いた。

右心カテーテル指標として、右心室の拡張末期圧および収縮末期圧 (それぞれ、RVEDP および RVESP)、右心室圧の最大上昇率および最大下降率 (dP/dt_{max} 、 dP/dt_{min})、右心室の拡張末期容積および収縮末期容積 (それぞれ、RVEDV および RVESV)、駆出率 (EF)、および一回拍出量 (SV) を測定した。さらに、第 3 章と同様の方法を用いて single-beat 法により収縮末期エラストランス (Ees)、実効動脈エラストランス (Ea)、および Ees/Ea を算出した[96, 97]。

心エコー図法

二次元およびドプラ心エコー図法は 1 名の検査者により Vivid E95 (GE Healthcare, Tokyo, Japan) を用いて行った。同時に II 誘導心電図を取得した。データは、オフラインワークステーション (EchoPAC version 204 ; GE Healthcare, Tokyo, Japan) を用いて解析を行い、連続 3 心周期から取得した。

右心室形態指標として、拡張末期および収縮末期における右心室面積 (それぞれ、RVEDA および RVESA) を測定した[71, 98]。さらに、右心室機能指標として、三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE)、右心室面積変化率 (RV FAC)、パルス組織ドプラ法による三尖弁輪部心筋収縮期移動速度 (RV s') を測定した[39-

41, 71, 98]。上記心エコー指標は、右心系描出に最適化した左側心尖部四腔断面（RV focus view）を用いて計測した[39–41, 71, 98]。TAPSEはBモード法を用いて測定した[71, 72]。RV s’は、三尖弁輪部自由壁側における心筋運動速度波形を用いて測定した[41]。RV s’を除く各種心エコー変数は、過去に報告された以下の式を用いて体重により標準化した[40, 41, 72]。

$$\text{RVEDA index} = \frac{\text{RVEDA (cm}^2\text{)}}{(\text{体重 [kg]})^{0.624}}$$

$$\text{RVESA index} = \frac{\text{RVESA (cm}^2\text{)}}{(\text{体重 [kg]})^{0.628}}$$

$$\text{TAPSEn} = \frac{\text{TAPSE (mm)}}{(\text{体重 [kg]})^{0.284}}$$

$$\text{RV FACn} = \frac{\text{RV FAC (\%)}}{(\text{体重 [kg]})^{-0.097}}$$

本研究では、Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography（2D-STE）法も実施した。右心室の形態および機能に関する心エコー指標を取得したRV focus viewを用いて、右心室心筋長軸方向のストレインおよびストレインレート（それぞれ、RV-SLおよびRV-SrL）を取得した。RV-SLおよびRV-SrLは右心室自由壁のみの解析（3seg）と右心室全体の解析（6seg）に分けて取得した。2D-STE法の測定手順に関しては、第2章および我々が以前に報告した方法に従って実施した[71, 77, 89, 97–101]。RV-SLはストレイン波形の陰性ピーク値の絶対値とし、RV-SrLはストレインレート波形の収縮期における陰性ピーク値の絶対値とした[71, 76, 77]。

測定者内および測定者間の測定変動

各種心エコー変数において、測定者内および測定者間の測定変動を評価した。測定者内測定変動は、心エコー測定を行った1名の計測者が実施した。無作為に抽出した3頭の犬における右心房ペーシング前のベースラインデータを、7日以上間隔をあけて2度測定することで評価した。測定者間測定変動は、第2の計測者が同様の測定変数を同じ心周期を用いて盲目的に測定することで実施した。

統計分析

すべての統計分析は、市販の統計ソフトウェア（EZR version 1.41 ; Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan）を用いて行った[78]。すべての連続データは平均値±標準偏差で表示した。

データの正規性は Shapiro-Wilk 検定を用いて評価した。

吸気相および呼気相における各種血行動態変数および心エコー変数の比較は、Paired t 検定（正規分布データ）あるいは Wilcoxon 符号付順位和検定（非正規分布データ）を用いて行った。

ベースラインおよび右心房ペーシングによる各ペーシングレート時の各種血行動態変数および心エコー変数の比較は、反復測定分散分析および Bonferroni 補正 Paired t 検定（正規分布データ）あるいは Friedman 検定および Bonferroni 補正 Wilcoxon 符号付順位和検定（非正規分布データ）を用いて行った。また、心拍数が各変数に及ぼす影響を評価するために、Pearson の相関係数あるいは Spearman の順位相関係数を算出した。相関関係の強度は、相関係数 (r) を用いて評価し、 $|r| > 0.7$ を強い相関関係、 $|r| = 0.4 \sim 0.7$ を中程度の相関関係、 $|r| = 0.2 \sim 0.4$ を低い相関関係、 $|r| < 0.2$ を相関関係なしと定義した。

本研究における右心カテーテル法による Ees および Ees/Ea と心エコー変数の関連を評価するために、線形回帰分析及び重回帰分析を行った。交絡因子を調整後、線形回帰分析にて $P < 0.20$ の変数を重回帰分析に組み入れた。

測定変動を評価するために級内相関係数 (ICC) も算出した。低い測定変動は、 $CV < 10.0\%$ および $ICC > 0.7$ とした[79]。

すべての統計分析において、 $P < 0.050$ を統計学的に有意とした。

4.3 結果

8頭の健常ビーグル犬からすべてのデータセットを取得できた。本研究期間を通して、すべての犬は良好に麻酔コントロールできており、呼気終末二酸化炭素濃度は 35~45 mmHg、経皮的酸素飽和度は 98~100%、平均血圧 > 60 mmHg で維持できた。

呼吸の変化の影響

吸気相および呼気相における右心室圧-容積曲線により取得した血行動態指標の結果を表 4-1 に示す。右心室圧-容積曲線は吸気相において左上方向にシフトした (図 4-1)。それに伴い、RVEDP、RVESP、Ea は吸気相において呼気相と比較して有意に上昇し、RVEDV、RVESV、Ees/Ea は吸気相において呼気相と比較して有意に低下した。さらに、SV および CO は吸気相において呼気相と比較して有意に低下した。しかし、心拍数、 dP/dt_{max} 、 dP/dt_{min} 、および Ees は呼吸相の変化に伴う有意な変化を認めなかった。

吸気相および呼気相における各種心エコー変数の結果を表 4-2 に示す。右心形態指標に関して、RVEDA index は吸気相において呼気相と比較して有意に低下したが、RVESA index は呼吸相の変化に伴う有意な変化を認めなかった。右心室機能指標に関して、TAPSEn、RV FACn、および RV s' は吸気相において呼気相と比較して有意に低下した。

2D-STE 指標は、 116 ± 3 フレーム/秒の心エコーシネループから取得し、すべての心筋領域を統計分析に用いた。RV-SL_{3seg} および RV-SrL_{3seg} は吸気相において呼気相と比較して有意に低下した。一方、RV-SL_{6seg} および RV-SrL_{6seg} は呼吸相の変化に伴う有意な変化を認めなかった (表 4-2)。

心拍数の上昇の影響

右心房ペーシングは、すべての犬で問題なく実施可能であった (ベースライン時の心拍数の範囲 : 70~112 bpm)。

ベースラインおよび各ペーシングレートにおいて圧-容積曲線により取得した血行動態指標の結果を表 4-3 に示す。右心室圧は心拍数の上昇に伴う有意な変化を認めなかったが、RVEDV および RVESV は心拍数の上昇に伴い有意に低下した (図 4-2)。SV は、180 bpm においてベースラインと比較して有意に低下した ($P=0.028$)。一方で、CO は 140、160、180 bpm においてベースラインと比較して有意に上昇した (それぞれ、 $P=0.027$ 、 0.027 、 0.048)。Ees および Ea は心拍数の上昇に伴い有意に上昇した。Ees/Ea は心拍数の上昇に伴う有意な変化を認めなかった。

ベースラインおよび各ペーシングレートにおける心エコー変数の結果を表 4-

4に示す。160、180 bpm の右心房ペーシングにより、RVEDA index および RVESA index は有意に低下した。また、TAPSEn、RV FACn は心拍数の上昇に伴い有意に低下した。一方、RV s'は心拍数の変化に伴う有意な変化を認めなかった。

2D-STE 指標は、 131 ± 4 フレーム/秒の心エコーシネループから取得し、すべての心筋領域を統計分析に用いた。RV-SL は 3seg、6seg とともに 160、180 bpm の右心房ペーシングにおいて減少傾向を認めたが、有意な変化ではなかった（図 4-3A、B）。RV-SrL_{3seg} は心拍数の上昇に伴う有意な変化を認めなかったが、RV-SrL_{6seg} は心拍数の上昇に伴い有意に上昇した（図 4-3C、D）。

心拍数と右心カテータル指標および心エコー指標の相関分析の結果を表 4-5 に示す。右心カテータル指標に関して、右心室容積は心拍数と負の相関関係を認め、CO および Ees は心拍数と有意な正の相関関係を認めた。右心室圧、SV、Ea は有意な関連を認めなかった。心エコー指標に関して、RVEDA index、RVESA index、TAPSEn、RV FACn、RV-SL_{3seg} および RV-SL_{6seg} は心拍数と負の相関関係を認め、RV-SrL_{3seg} および RV-SrL_{6seg} は有意な正の相関関係を認めた。

Ees および Ees/Ea を予測する回帰分析

右心室圧-容積曲線による Ees、Ees/Ea と各種心エコー変数の関連を評価した線形回帰分析の結果を表 4-6 に示す。心拍数、RV FACn、および RV-SrL_{6seg} は Ees と有意な関連を認め、RV-SrL_{6seg} が最も強い関連を呈した ($r=0.41$)（図 4-4A）。さらに、RV FACn、TAPSEn、RV s'、RV-SL_{3seg}、RV-SL_{6seg}、RV-SrL_{3seg}、および RV-SrL_{6seg} は Ees/Ea と有意な関連を認め、RV-SrL_{3seg} が最も強い関連を呈した ($r = 0.62$)（図 4-4B）。交絡因子を調整後、重回帰分析において心拍数、RV FACn、および RV-SrL_{6seg} が Ees を予測する独立予測因子となり（調整済み $R^2=0.44$ 、 $P<0.001$ ）、TAPSEn および RV-SrL_{3seg} が Ees/Ea を予測する独立予測因子であった（調整済み $R^2 = 0.46$ 、 $P < 0.001$ ）。

測定者内および測定者間の測定変動

測定者内および測定者間の測定変動の結果を表 4-7 に示す。すべての心エコー変数は、 $CV < 10.0\%$ および $ICC > 0.7$ に基づく低い測定者内および測定者間の測定変動を有した[79]。

4.4 考察

本研究において、右心室圧-容積曲線は陽圧換気時（吸気相）において、左上方向にシフトした（すなわち、右心室圧が上昇し、右心室容積が低下した）が、右心室収縮性指標である E_{es} は呼吸の影響を受けなかった[46]。心エコー変数においても、右心室面積および $RV-SL_{3seg}$ や $RV-SrL_{3seg}$ などを含む右心室機能指標も吸気相において低下した。一方で、本研究において、右心房ペーシングによる心拍数の上昇は、右心室圧-容積曲線を左方向にシフト（すなわち、右心室容積が低下した）させ、 E_{es} を上昇させた。心エコー図法による右心室機能指標では、 $TAPSE_n$ や $RV FAC_n$ 、2D-STE 法による $RV-SL$ などの右心室機能指標が心拍数の上昇に伴い低下したが、 $RV-SrL$ は E_{es} と同様にむしろ上昇した。この結果は、 $RV-SrL$ を除く右心室機能指標が呼吸に伴う胸腔内圧や心拍数の変化に伴う静脈還流量の変化の影響を多大に受けることを示唆した。また、2D-STE 法による $RV-SrL_{6seg}$ は呼吸相や心拍数の変化に伴う有意な変化を認めなかったことから、上記指標は呼吸や心拍数の影響を受けずに詳細な右心室機能を評価することができる可能性を示唆した。

本研究において、右心室圧-容積曲線から取得した血行動態指標は呼吸相の変化に伴う有意な変化を認めた。これは、過去の報告にもあるように[121–123]、陽圧換気に伴う胸腔内圧の上昇と、その結果生じる静脈還流量の低下に起因したと考えられた。本研究において、負荷非依存性に右心室心筋収縮性を反映する E_{es} に変化は認められなかったが、 $TAPSE_n$ 、 $RV FAC_n$ 、 $RV s'$ などの右心室機能指標は呼吸の影響を受けた。第 3 章の研究[115]やその他の過去の報告[56]では、上記指標は容量負荷の増大の影響を多大に受けると考えられた。本研究結果は、一過性の容量負荷の減少も各種右心室機能指標に影響を及ぼすことが示唆された。さらに、吸気相における右心室圧の上昇も本研究結果に影響を及ぼした可能性があった。本研究は健常犬を用いた評価であったが、顕著な右心リモデリングを有する症例では、右心室圧の上昇の影響がより顕在化する可能性が考えられた。とくに、右心室機能指標として広く用いられている $TAPSE$ の本研究における平均値は、吸気相では正常範囲内であったが、吸気相では基準範囲から逸脱した[72]。したがって、上記指標により右心室機能を評価する際は、呼吸性変動の影響を考慮するべきであると考えられた。

本来、心拍数の上昇は force-frequency relation (Bowditch 効果) により、収縮性を上昇させる[110]。本研究においても、Ees は心拍数の上昇に伴い有意に上昇しており、過去の研究結果と一致している。しかし、TAPSEn、RV FACn などの右心室機能指標は心拍数の上昇に伴いむしろ低下した。さらに、RV s'や 2D-STE 法による RV-SL も心拍数の上昇に伴う有意な変化を認めず、160 bpm や 180 bpm では低下傾向を認めた。過度に上昇した心拍数は、駆出時間と充満時間の短縮を引き起こすことが報告されている(すなわち、不完全弛緩) [110]。したがって、本研究結果は上記右心室機能指標が心拍数の上昇に伴う force-frequency relation 以上に、不完全弛緩や静脈還流量の低下の影響で右心室機能を過小評価する可能性があることを示唆した。

2D-STE 法による右心室全体の心筋運動を評価した 6seg (RV-SL_{6seg} および RV-SrL_{6seg}) は呼吸相の変化に伴う有意な変化を認めなかったが、右心室自由壁のみの心筋運動を評価した 3seg (RV-SL_{3seg} および RV-SrL_{3seg}) は呼吸相の変化の影響を有意に受けた。麻酔下健常犬を用いた過去の研究[56]や人[124]においても容量負荷の変化が RV-SL_{3seg} および RV-SrL_{3seg} に影響を及ぼすことが報告されている。さらに、過去の実験的研究では、心室中隔は右心室心拍出の維持に重要な役割を果たすことが報告されている[125, 126]。本研究結果は、右心室自由壁の心筋機能は呼吸に伴う負荷条件の変化の影響を受けやすいことを示唆し、右心室自由壁だけでなく心室中隔を含む 6seg に基づく 2D-STE 指標は、呼吸に伴う負荷条件の影響を受けることなく右心室心筋収縮性を反映するロバストな指標となり得ると考えられた。しかし、心室中隔は左心室と共有しているため、心室間相互依存の関係で左心室機能の影響を受けた可能性がある[3, 50, 127]。今後、左心室機能評価も含めたさらなる研究が期待される。

RV-SrL はその他の右心室機能指標とは異なり、心拍数や Ees と正の相関関係を認めた。さらに、RV-SrL_{6seg} は重回帰分析において Ees を予測する独立予測因子であった。2D-STE 指標は、心臓移動や牽引、角度の影響を受けることなく、詳細な心筋機能を評価することができると考えられており[65, 128]、局所的な心筋機能だけでなく包括的な心筋機能評価が可能である。さらに過去の報告では、心筋ストレインレートはストレインよりも負荷非依存性に心筋収縮性を反映する指標であることが報告されている[112]。したがって、2D-STE 法による RV-SrL

(とくに RV-SrL_{6seg}) は、他の右心室機能指標よりも負荷条件の変化の影響を受けることなく、詳細に右心室収縮性を反映することが示唆された。

Ees と同様に、Ea も 120 bpm と比較して 180 bpm において有意に上昇した。過去の犬を用いた研究では、左心室の Ea は末梢血管抵抗に心拍数を乗じた値に近似することが報告されている[129, 130]。本研究において、心拍数と Ea の間に有意な相関関係は認められなかったが、過度に上昇した心拍数は左心室 Ea だけでなく右心室 Ea も上昇させることが示唆された。心拍数の上昇に伴い、Ees と Ea がともに上昇したため、Ees/Ea は心拍数の上昇に伴う有意な変化を認めなかった。また、本研究において、TAPSEn と RV-SrL_{3seg} は Ees/Ea を予測する独立予測因子であり、なかでも RV-SrL_{3seg} は Ees/Ea と最も強い相関関係を認めた。Ees/Ea は右心室収縮性と右心室後負荷のバランスを反映する右心室パフォーマンス (右心室-肺動脈カップリング) 指標である[11, 45, 90]。以上より、心基部領域に局限した右心室自由壁運動を評価する TAPSE よりも、右心室自由壁側全体の心筋運動を反映する RV-SrL_{3seg} が負荷を考慮した右心室パフォーマンス指標として最も有用であると考えられた。

本研究にはいくつかの制限が存在した。第一に、比較的小さいサンプルサイズである。本研究では、事前に必要サンプルサイズの算出を行っていなかったため、統計学的検出力が不足していた可能性があった[131]。第二に、本研究では呼吸の影響を評価するために、陽圧換気を用いた。覚醒下の犬における自発呼吸では、吸気時に胸腔内圧が低下するため、覚醒下の犬では結果が異なることが予想された。さらに、本研究では陽圧換気を手動で行ったため、負荷条件に多少の誤差を生じさせた可能性が示唆された。また、犬は常に左側横臥位であったため、心肺相互作用が本研究結果に影響を及ぼした可能性が考えられた[132]。第三に、本研究は麻酔下健常ビーグル犬を用いて検討したことである。その他の品種や呼吸循環器系に異常を有する犬では結果が異なる可能性が考えられた。また、各種麻酔薬 (とくにイソフルラン) が右心室収縮性や右心室後負荷に影響を及ぼした可能性があった[133, 134]。最後に、本研究では右心室長軸方向心筋運動のみを評価した。右心室円周方向心筋運動も右心室パフォーマンスに寄与している可能性が示唆された[4, 61]。

4.5 小括

本研究において、TAPSEn、RV FACn、RV s'、および 2D-STE 法による RV-SL などの右心室機能指標は呼吸や心拍数の変化に伴う胸腔内圧や静脈還流量の変化の影響を多大に受けることが示唆され、上記指標により右心室機能を評価する際は呼吸や心拍数に注意するべきであると考えられた。しかし、負荷非依存性に右心室収縮性を反映する Ees は呼吸に伴う変化を認めず、心拍数の上昇によりむしろ上昇した。RV-SrL_{6seg} は呼吸や心拍数の影響を受けることなく、非侵襲的に Ees を予測する有用なツールであることが示唆された。また、RV-SrL_{3seg} は右心室収縮性と後負荷のバランスを反映する右心室パフォーマンス指標として有用であることが示唆された。

なお、第 4 章における主な内容は *American Journal of Veterinary Research* および *BMC Veterinary Research* にて公表している[77, 97]。

表 4-1 10 頭の麻酔下健常犬における陽圧手動換気に伴う右心カテーテル指標の結果

変数	吸気 (陽圧換気時)	呼気	<i>P</i> *
心拍数 (bpm)	100.8 ± 15.4	100.8 ± 14.6	0.871
RVEDP (mmHg)	8.6 ± 1.4	5.2 ± 1.5	< 0.001
RVESP (mmHg)	24.6 ± 3.6	20.7 ± 3.1	< 0.001
RVEDV (mL)	52.4 ± 9.1	55.7 ± 9.4	< 0.001
RVESV (mL)	47.2 ± 8.1	49.2 ± 8.4	0.005
SV (mL)	5.2 ± 1.3	6.5 ± 1.5	< 0.001
CO (L/min)	0.53 ± 0.2	0.66 ± 0.2	< 0.001
dP/dt _{max} (mmHg/s)	308.3 ± 45.3	299.6 ± 40.4	0.682
dP/dt _{min} (mmHg/s)	-256.1 ± 52.1	-253.6 ± 91.9	0.926
Ees (mmHg/mL)	3.6 ± 1.3	3.6 ± 1.0	0.962
Ea (mmHg/mL)	5.0 ± 1.8	2.8 ± 1.3	0.005
Ees/Ea	0.7 ± 0.2	2.7 ± 4.1	0.003

各変数は平均±標準偏差で示す。* Paired *t* 検定あるいは Wilcoxon 符号付順位和検定の *P* 値。

CO、心拍出量；dP/dt_{max}、最大圧上昇率；dP/dt_{min}、最小圧下降率；Ea、実効動脈エラスタンス；Ees、収縮末期エラスタンス；RVEDP、拡張末期右心室圧；RVEDV、拡張末期右心室容積；RVESP、収縮末期右心室圧；RVESV、収縮末期右心室容積；SV、一回拍出量。

表 4-2 10 頭の麻酔下健常犬における陽圧手動換気に伴う心エコー変数の結果

変数	吸気 (陽圧換気時)	呼気	<i>P</i>
RVEDA index (cm ² /kg ^{0.624})	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.1	< 0.001
RVESA index (cm ² /kg ^{0.628})	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.470
TAPSEn (mm/kg ^{0.33})	3.4 ± 0.4	4.5 ± 0.5	0.012
RV FACn (%/kg ^{-0.097})	38.4 ± 2.9	49.0 ± 5.0	0.012
RV s' (cm/s)	5.0 ± 1.4	6.6 ± 1.1	< 0.001
RV-SL _{3seg} (%)	17.5 ± 3.1	19.7 ± 2.2	0.032
RV-SrL _{3seg} (%/s)	1.7 ± 0.3	1.9 ± 0.4	0.028
RV-SL _{6seg} (%)	16.6 ± 2.5	17.6 ± 1.9	0.071
RV-SrL _{6seg} (%/s)	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.3	0.465

各変数は平均±標準偏差で示す。

* Paired *t* 検定あるいは Wilcoxon 符号付順位和検定の *P* 値。

3seg、右心室自由壁のみの解析；6seg、右心室全体の解析；FAC、面積変化率；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVESA、収縮末期右心室面積；RV-SL、右心室長軸ストレイン；RV-SrL、右心室長軸ストレインレート；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離。

表 4-3 10 頭の麻酔下健常犬における右心房ペースング時の右心カテーテル指標の結果

変数	ベースライン	120 bpm	140 bpm	160 bpm	180 bpm	<i>P</i>
RVEDP (mmHg)	6.6 ± 2.3	5.6 ± 1.9	5.7 ± 2.1	5.7 ± 2.0	5.9 ± 2.0	0.033
RVESP (mmHg)	22.1 ± 2.7	22.6 ± 2.1	22.7 ± 1.9	22.5 ± 2.3	23.0 ± 2.4	0.453
RVEDV (mL)	55.8 ± 9.2	54.0 ± 8.8 ^a	53.2 ± 9.2 ^a	52.2 ± 8.7 ^{a,b}	51.4 ± 8.6 ^{a,b}	< 0.001
RVESV (mL)	48.6 ± 7.4	46.2 ± 7.5	45.6 ± 7.4	44.8 ± 6.9 ^{a,b}	44.7 ± 6.8 ^{a,b}	< 0.001
SV (mL)	7.2 ± 2.1	7.8 ± 2.2	7.6 ± 2.6	7.4 ± 2.5	6.7 ± 2.3 ^d	0.026
CO (L/min)	0.7 ± 0.3	0.9 ± 0.3	1.1 ± 0.4 ^a	1.2 ± 0.4 ^a	1.2 ± 0.4 ^a	< 0.001
dP/dt _{max} (mmHg/s)	307.4 ± 64.6	326.1 ± 59.5	358.3 ± 60.5	393.6 ± 51.4 ^{a,b}	438.9 ± 73.9 ^{a,b}	< 0.001
dP/dt _{min} (mmHg/s)	-250.5 ± 80.2	-246.3 ± 39.9	-259.1 ± 32.2	-256.4 ± 53.2	-251.3 ± 65.1	0.925
Ees (mmHg/mL)	4.1 ± 0.9	4.6 ± 1.2	4.9 ± 1.5	4.8 ± 1.3 ^a	5.1 ± 1.1 ^a	0.018
Ea (mmHg/mL)	2.3 ± 1.0	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.9	2.2 ± 0.7	2.6 ± 0.9 ^b	0.047
Ees/Ea	2.0 ± 0.5	2.3 ± 0.6	2.4 ± 0.6	2.3 ± 0.4	2.1 ± 0.5	0.313

各変数は平均±標準偏差で示す。* 反復測定分散分析あるいは Friedman 検定の *P* 値。

^a *P* < 0.050 (vs ベースライン)、^b *P* < 0.050 (vs 120 bpm)。

CO、心拍出量；dP/dt_{max}、最大圧上昇率；dP/dt_{min}、最大圧下降率；Ea、実効動脈エラストランス；Ees、収縮末期エラストランス；RVEDP、張末期右心室圧；RVEDV、拡張末期右心室容積；RVESP、収縮末期右心室圧；RVESV、収縮末期右心室容積；SV、一回拍出量。

表 4-4 10 頭の麻酔下健常犬における右心房ペーシング時の右心カテーテル指標の結果

変数	ベースライン	120 bpm	140 bpm	160 bpm	180 bpm	<i>P</i> *
RVEDA index (cm ² /kg ^{0.624})	1.22 ± 0.14	1.14 ± 0.14	1.10 ± 0.15	0.97 ± 0.09 ^{a,b}	0.88 ± 0.12 ^{a,b,c}	< 0.001
RVESA index (cm ² /kg ^{0.628})	0.71 ± 0.11	0.67 ± 0.09	0.64 ± 0.1 ^a	0.60 ± 0.07 ^a	0.55 ± 0.08 ^{a,b,c}	< 0.001
TAPSEn (mm/kg ^{0.33})	4.4 ± 0.6	4.1 ± 0.7	3.6 ± 0.6 ^{a,b}	3.2 ± 0.5 ^{a,b,c}	2.8 ± 0.5 ^{a,b,c,d}	< 0.001
RV FACn (%/kg ^{-0.097})	51.8 ± 3.9	51.2 ± 5.9	51.3 ± 6.0	46.6 ± 4.5	46.4 ± 2.8 ^a	< 0.001
RV s' (cm/s)	6.5 ± 1.0	7.1 ± 1.6	6.9 ± 1.7	6.8 ± 1.6	6.7 ± 1.4	0.345

各変数は平均±標準偏差で示す。

* 反復測定分散分析あるいは Friedman 検定の *P* 値。

^a *P* < 0.050 (vs ベースライン) 、 ^b *P* < 0.050 (vs 120 bpm) 、 ^c *P* < 0.050 (vs 140 bpm) 、 ^d *P* < 0.050 (vs 160 bpm)

FAC、面積変化率；RV、右心室；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVESA、収縮末期右心室面積；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離。

表 4-5 収縮末期エラストランス (Ees) および収縮末期エラストランス/実効動脈エラストランス比 (Ees/Ea) と各種心エコー変数の関連を評価する線形回帰分析の結果

変数	Ees		Ees/Ea	
	回帰係数 (95 %信頼区間)	<i>P</i>	回帰係数 (95 %信頼区間)	<i>P</i>
心拍数 (bpm)	0.01 (0.00, 0.02)	0.039	0.00 (0.00, 0.01)	0.642
RVEDA index (cm ² /kg ^{0.624})	-1.79 (-4.03, 0.45)	0.114	0.19 (-0.85, 1.23)	0.713
RVESA index (cm ² /kg ^{0.628})	-0.80 (-4.69, 3.09)	0.680	-0.68 (-2.41, 1.05)	0.431
RV FACn (%/kg ^{-0.097})	-0.09 (-0.17, -0.02)	0.010	0.05 (0.01, 0.08)	0.006
TAPSEn (mm/kg ^{0.284})	-0.34 (-0.84, 0.16)	0.176	0.20 (-0.02, 0.42)	0.070
RV s' (cm/s)	-0.07 (-0.34, 0.21)	0.630	0.21 (0.11, 0.32)	< 0.001
RV-SL _{3seg} (%)	-0.06 (-0.20, 0.09)	0.414	0.10 (0.04, 0.15)	0.002
RV-SrL _{3seg} (%/s)	0.60 (-0.74, 1.94)	0.374	1.14 (0.66, 1.62)	< 0.001
RV-SL _{6seg} (%)	0.03 (-0.14, 0.20)	0.745	0.08 (0.01, 0.15)	0.033
RV-SrL _{6seg} (%/s)	2.15 (0.58, 3.71)	0.008	1.08 (0.39, 1.76)	0.003

3seg、右心室自由壁のみの解析；6seg、右心室全体の解析；FAC、面積変化率；RV、右心室；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVESA、収縮末期右心室面積；RV-SL、右心室長軸ストレイン；RV-SrL、右心室長軸ストレインレート；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離。

表 4-6 心拍数と各種心エコー変数の相関関係

変数	心拍数 (bpm)	
	相関係数	<i>P</i> *
RVEDP (mmHg)	-0.07	0.647
RVESP (mmHg)	0.08	0.620
RVEDV (mL)	-0.20	0.021
RVESV (mL)	-0.20	0.021
SV (mL)	-0.07	0.677
CO (L/min)	0.47	0.002
Ees (mmHg/mL)	0.25	0.011
Ea (mmHg/mL)	0.12	0.450
Ees/Ea	0.06	0.729
RVEDA index (cm ² /kg ^{0.624})	-0.68	< 0.001
RVESA index (cm ² /kg ^{0.628})	-0.56	< 0.001
RV FACn (%/kg ^{-0.097})	-0.40	0.010
TAPSEn (mm/kg ^{0.284})	-0.72	< 0.001
RV s' (cm/s)	0.04	0.828
RV-SL _{3seg} (%)	-0.37	0.017
RV-SrL _{3seg} (%/s)	0.42	0.008
RV-SL _{6seg} (%)	-0.31	0.054
RV-SrL _{6seg} (%/s)	0.44	0.005

* Pearson あるいは Spearman の相関係数の *P* 値。

3seg、右心室自由壁のみの解析；6seg、右心室全体の解析；CO、心拍出量；Ea、実効動脈エラスタンス；Ees、収縮末期エラスタンス；FAC、面積変化率；RV、右心室；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVEDP、拡張末期右心室圧；RVEDV、拡張末期右心室容積；RVESA、収縮末期右心室面積；RVESP、収縮末期右心室圧；RVESV、収縮末期右心室容積；RV-SL、右心室長軸ストレイン；RV-SrL、右心室長軸ストレインレート；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度；SV、一回拍出量；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離。

表 4-7 心エコー変数における測定者内および測定者間測定変動

変数	測定者内測定変動		測定者間測定変動	
	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC
RVEDA index (cm ² /kg ^{0.624})	2.2	0.97 *	6.1	0.91 *
RVESA index (cm ² /kg ^{0.628})	4.4	0.95 *	7.4	0.83 *
RV FACn (%/kg ^{-0.097})	5.0	0.91 *	9.1	0.85 *
TAPSEn (mm/kg ^{0.284})	1.8	0.99 *	3.5	0.99 *
RV s' (cm/s)	1.3	0.99 *	2.2	0.99 *
RV-SL _{3seg} (%)	4.1	0.93 *	7.2	0.88 *
RV-SrL _{3seg} (%)	5.9	0.89 *	9.5	0.91 *
RV-SL _{6seg} (%)	5.2	0.98 *	7.6	0.96 *
RV-SrL _{6seg} (%)	5.7	0.93 *	6.9	0.87 *

* $P < 0.050$ 。

3seg、右心室自由壁のみの解析；6seg、右心室全体の解析；CV、変動係数；FAC、面積変化率；ICC、級内相関係数；RV、右心室；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVESA、収縮末期右心室面積；RV-SL、右心室長軸ストレイン；RV-SrL、右心室長軸ストレインレート；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離。

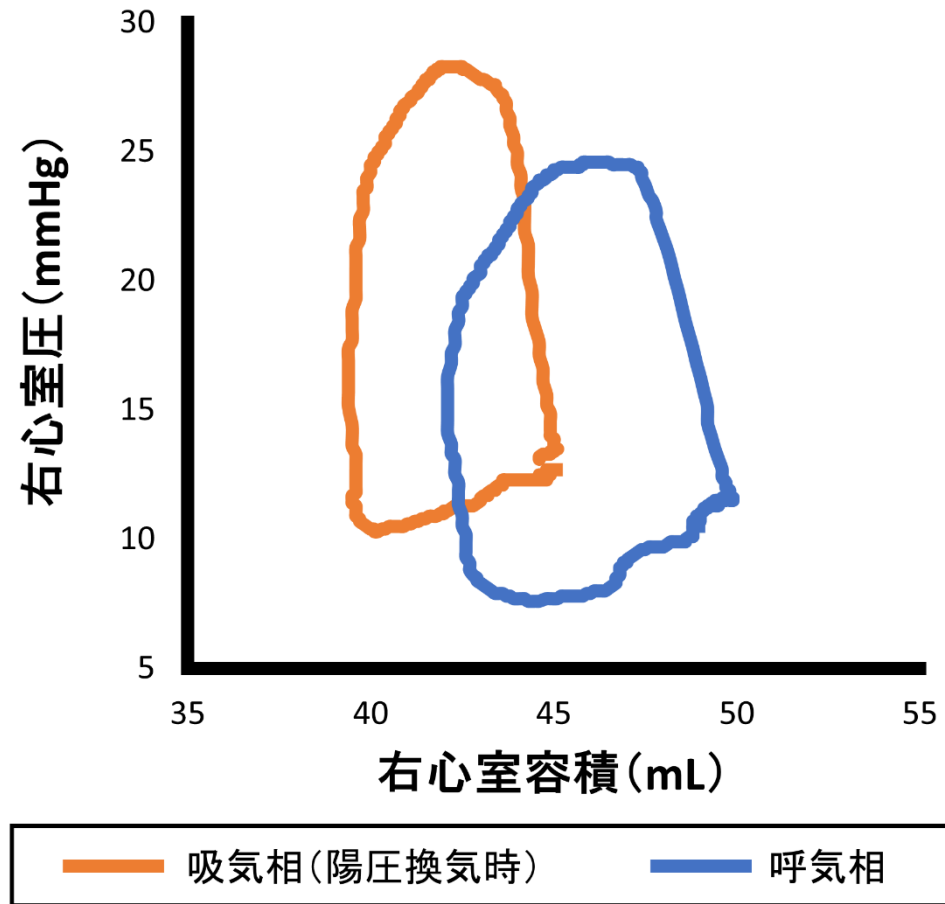


図 4-1 陽圧手動換気による右心室圧-容積曲線の変動結果の代表例

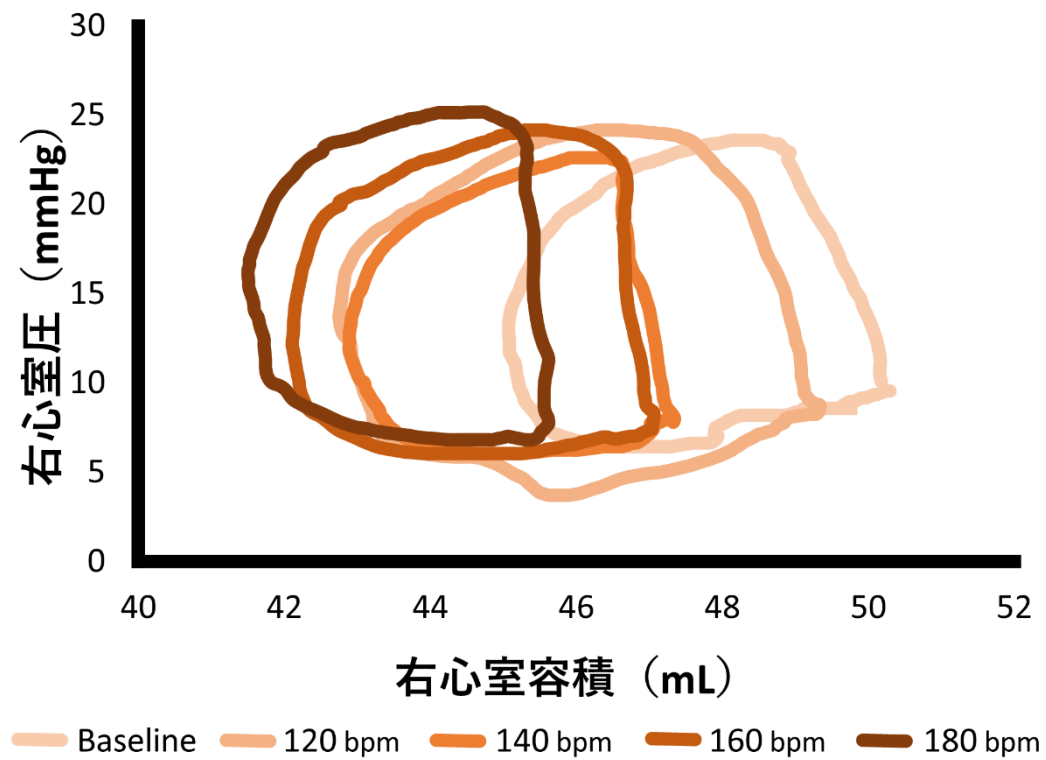


図 4-2 右心房ペーシングによる右心室圧-容積曲線の変動結果の代表例

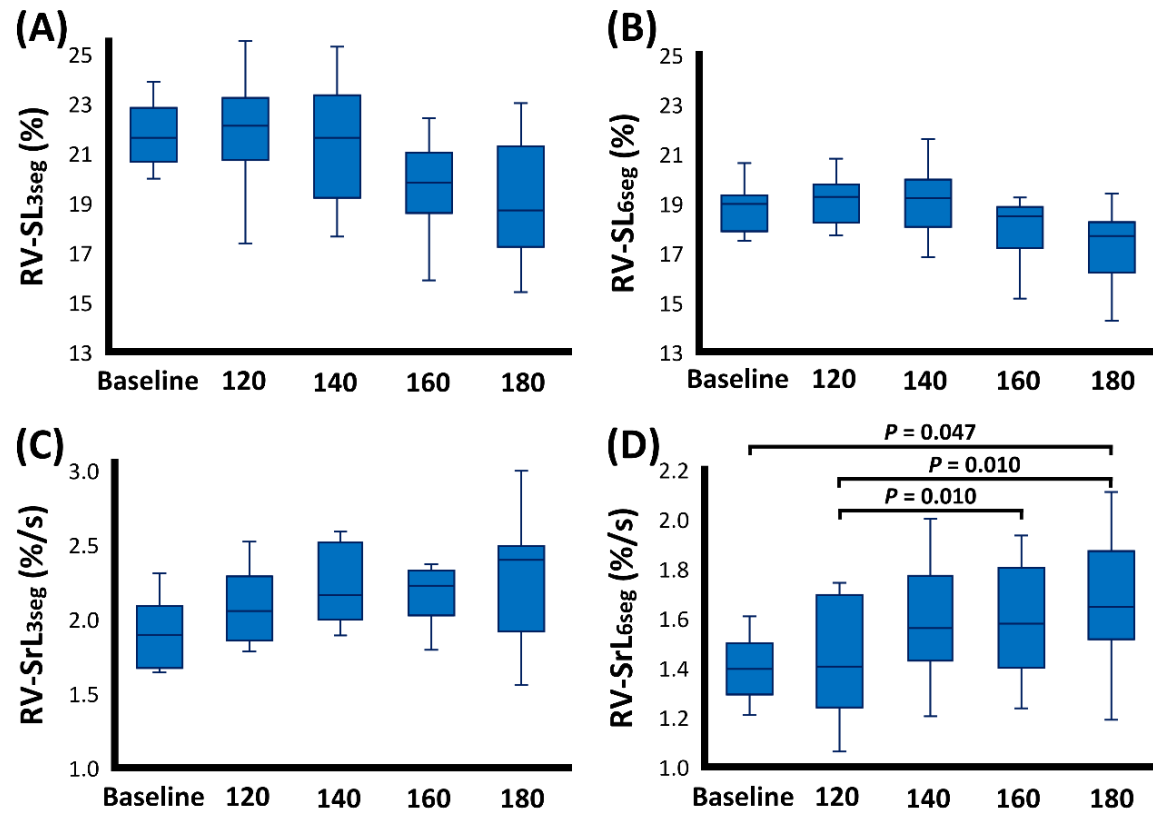


図 4-3 右心房ペーシングによる右心室心筋長軸方向のストレイン (RV-SL) およびストレインレート (RV-SrL) の箱ひげ図
 3seg : 右心室自由壁のみの解析、6seg : 右心室全体の解析。

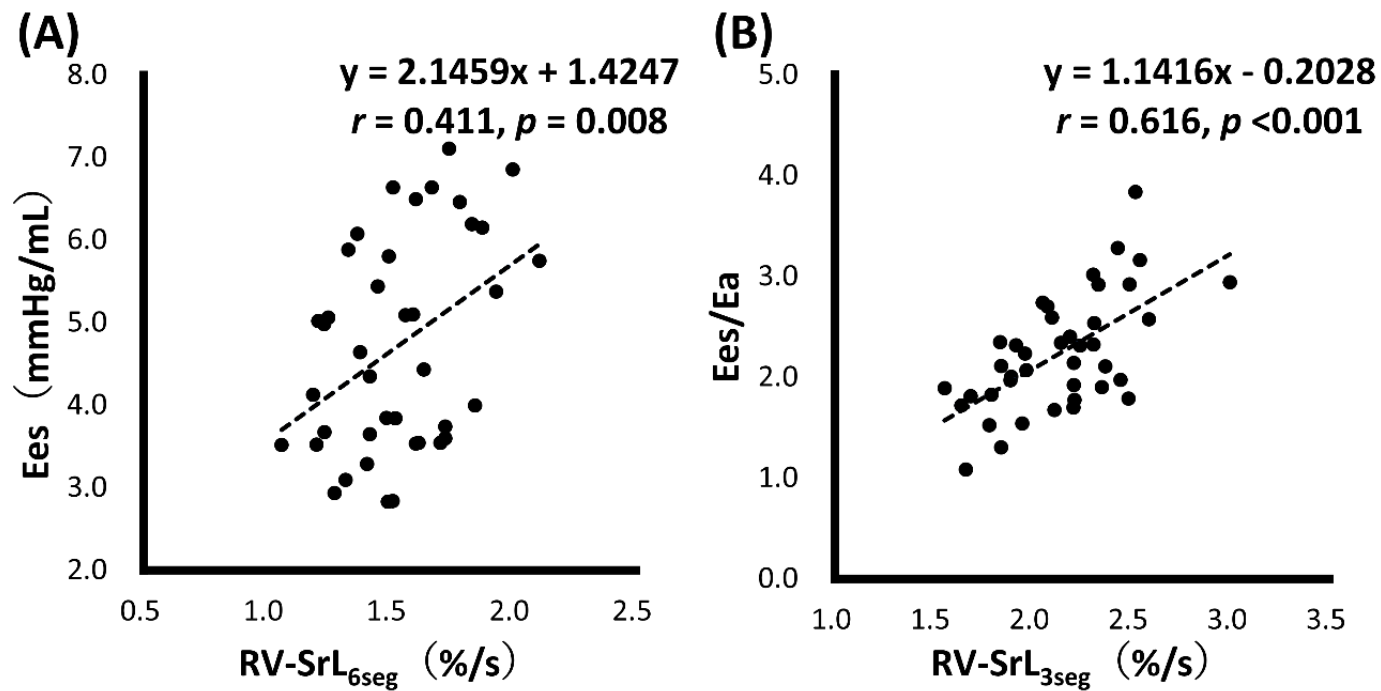


図 4-4 右心室心筋長軸方向のストレインレート (RV-SrL) と収縮末期エラストランス (Ees) および Ees/実効動脈エラストランス比 (Ees/Ea) の散布図： (A) Ees vs RV-SrL_{6seg}、 (B) Ees/Ea vs RV-SrL_{3seg}

3seg：右心室自由壁のみの解析、6seg：右心室全体の解析。

第5章

後毛細血管性肺高血圧症罹患犬における
心エコー図法による右心室の形態と機能の評価
ならびに右心室サイズ指標により補正した
三尖弁輪収縮期移動距離の有用性の検討

5.1 緒言

肺高血圧症 (PH) は、犬において最も一般的な心疾患である粘液腫様変性性僧帽弁疾患 (MMVD) に罹患した犬において、一般的な合併症であり、肺動脈圧や肺血管抵抗の上昇を特徴とする[5, 14]。とくに MMVD などの左心疾患に起因する PH は肺静脈圧の上昇の受動的伝播に起因するため、“後毛細血管性 PH”と称される[26, 27, 135]。PH は右心系に様々な影響を及ぼし、その結果右心室肥大や拡張、機能障害、最終的に右心不全 (RHF) を引き起こす可能性がある[45, 136]。近年の研究により、PH 罹患犬において右心系拡張や右心室収縮機能障害は予後不良と関連があることが報告された[30]。また、医学領域において、右心室拡張機能も PH に起因する右心室心筋の肥大や間質の線維化により生じることが報告されている[85, 137, 138]。さらに、PH に罹患したヒトにおいて右心室機能障害は収縮機能障害よりも拡張機能障害が先行することが報告されている[137]。したがって、PH に罹患した犬においても、総合的な右心系の評価が重要であると考えられる。

右心室機能評価のゴールドスタンダードは右心カテーテル法である[14, 31]。しかし、獣医学領域では右心カテーテル法を実施するには麻酔を必要とするため、一般臨床で汎用することは困難である。したがって、心エコー図法を用いて非侵襲的に右心室機能評価を行っている。現在、様々な右心室の形態および機能に関する指標が提唱されているが、その正確性には議論の余地がある[14, 23, 26, 30, 50, 53, 81]。

三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE) は、医学領域および獣医学領域において最も一般的に用いられている右心室収縮機能指標の一つである[41, 50, 53, 72]。医学領域において、TAPSE は心臓 MRI により測定した右心室駆出率と強い相関関係を認めた[139]。しかし、第 2~4 章の研究[77, 89, 97, 115]や過去の研究[56, 80, 81, 127]で報告されているように、TAPSE は角度依存性、負荷依存性、体格などの影響により右心室機能を過大あるいは過小評価する危険性があると考えられている。角度依存性の影響を最小限にするために、いくつかの研究では B モード法により測定した TAPSE の有用性を報告している[72, 140]。さらに、体格の影響を考慮した大動脈径による補正值 (TAPSE/Ao) や体重補正值の有用性も報告されている[52]。近年、医学領域において負荷条件の影響を考慮した右心室機

能指標として、右心室サイズ指標による補正值が報告された[141]。しかし、獣医学領域ではその有用性は検討されていない。

また、近年獣医学領域では、Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography (2D-STE) 法の詳細な右心室機能指標としての有用性が報告されている[65]。2D-STE 法は、B モード像において心筋を構成する小斑点（スペックル）を追跡する方法であり、心臓移動や牽引、角度の影響を受けないと考えられている[65]。とくに、2D-STE 法によるストレインレートは心筋機能を収縮機能と拡張機能に細分化して評価することが可能であり、医学領域では右心室の収縮機能と拡張機能を詳細に評価可能な非侵襲的指標として用いられている[39, 142, 143]。しかし、これまでに MMVD 罹患犬において 2D-STE 法を用いて右心室の拡張機能を評価した報告はない。

本研究の目的は、第一に MMVD 罹患犬において 2D-STE 法を用いて右心室の収縮機能と拡張機能を評価することであった。第二に、右心室サイズ指標により補正した TAPSE の有用性を検討することであった。我々は、PH 罹患犬において右心室機能は収縮機能だけでなく拡張機能も低下し、2D-STE 指標や右心室サイズ指標により補正した TAPSE は右心室機能を良好に反映する指標となり得ると仮説を立てた。

5.2 材料および方法

研究デザイン

本研究は前向き観察研究であった。本研究の実験手順および動物の管理取り扱いについては、日本獣医生命科学大学動物実験等規程に準拠しており、日本獣医生命科学大学附属動物医療センター倫理委員会の承認を得た（承認番号：R2-5）。また、すべての犬の飼い主から研究目的のデータ使用に関する同意を得た。

供試動物

2017 年 10 月から 2019 年 5 月の期間に、本学附属動物医療センターにて心臓精査を実施した健常犬および MMVD 罹患犬を前向きに組み入れた。健常犬は病歴、身体検査、心電図検査、X 線検査、オシロメトリック法による非観血的血圧測定、経胸壁心エコー図検査により臨床的に健常であることに基づいて本研究

に供試した。MMVD の診断は、心エコー図法の B モード像における僧帽弁の肥厚と逸脱、およびドプラ法における逆流の存在に基づいて行った[75]。他の心疾患、肺動脈圧を上昇させうる他の疾患（例：呼吸器疾患、塞栓性疾患、腫瘍性疾患など）[14]、心機能に影響を及ぼしうる疾患（例：内分泌疾患、全身性高血圧 [収縮期血圧 ≥ 160 mmHg] など）[144]、データの欠損を有する症例は、本研究から除外した。

MMVD 罹患犬は、ACVIM コンセンサス・ステートメントに基づいて、MMVD の重症度分類を行った：B1 群、B2 群、C/D 群[5]。B1 は、無徴候であり、有意な左心リモデリングがない犬（左心房大動脈径比 [LA/Ao] < 1.6 、体重標準化拡張末期左心室内腔径 [LVIDDN] < 1.7 ）；B2 は、無徴候であり、有意な左心リモデリングを有する犬（LA/Ao ≥ 1.6 かつ LVIDDN ≥ 1.7 ）；C/D は過去あるいは現在に MMVD に起因してうっ血性左心不全徴候を有する犬と定義した[5]。また、MMVD 罹患犬は（1）三尖弁逆流（TR）速度、（2）右心室、（3）肺動脈、（4）右心房および後大静脈の心エコー異常所見に基づいて PH の可能性により分類した：Low probability 群、Intermediate probability 群、High probability 群[14]。さらに、過去の報告を参考にして、TR 圧較差（TRPG）により PH の重症度分類を行った：non-PH 群、mild PH 群、moderate PH 群、severe PH 群。non-PH は TR なし、あるいは TRPG < 36 mmHg、mild PH は TRPG 36~50 mmHg；moderate PH は TRPG 50~75 mmHg；severe PH は TRPG > 75 mmHg と定義した[21, 23, 26, 70]。TR は、過去の報告を参考にして、カラードプラ法および連続波ドプラ法に基づいて軽度、中程度、重度に分類した[23, 74]。

うっ血性左心不全は、X 線および心エコー図法による肺うっ血および肺水腫所見に起因する少なくとも 1 つの臨床徴候（頻呼吸、呼吸困難、運動不耐性など）に基づいて診断した。PH 以外の原因を可能な限り除外し、腹水、胸水、心膜液貯留の X 線あるいは超音波所見を有する場合、うっ血性右心不全（RHF）と臨床診断した。

心エコー図法

二次元（2D）、M モード、およびドプラ心エコー図法は 1 名の検査者により Vivid E95（GE Healthcare、Tokyo、Japan）を用いて行った。II 誘導心電図を同時

に取得した。データは、左右横臥位に保定した無鎮静の犬から少なくとも洞調律の5心周期分を取得した。解析はデータ取得者とは異なる1名の検査者がオフラインワークステーション (EchoPAC version 204 ; GE Healthcare、Tokyo、Japan) を用いて解析を行い、連続5心周期から取得した測定値の平均値を統計分析に使用した。

右傍胸骨心基部短軸断面により、Bモード法を用いて左心房大動脈径比 (LA/Ao) を測定した[145–147]。右傍胸骨左室短軸断面腱索レベルにより、Bモード法および inner edge-to-inner edge 法を用いて拡張末期および収縮末期における左心室内腔径を測定し、過去の報告を参考にして体重により標準化した (それぞれ、LVIDDN、LVIDSN) [148]。また、左心室内腔径を用いて左心室内径短縮率 (FS) を算出した。TR速度は、複数断面から三尖弁を観察することで重症度評価および測定を行った。TRPGは簡易ベルヌーイ式を用いて、以下の式により算出した。

$$\text{TRPG} = 4 \times (\text{TR 速度 [m/s]})^2$$

右心室形態指標として、右心系描出に最適化した左側心尖部四腔断面 (RV focus view) を用いて、拡張末期右心室内腔径 (RVIDd)、拡張末期および収縮末期における右心室面積 (それぞれ、RVEDA、RVESA)、および拡張末期右心室自由壁厚 (RVWTd) を測定した[39–41]。RVIDdは、右心室中部における三尖弁輪に平行な最大径として測定した。RVEDA および RVESA は乳頭筋を除く右心室心内膜境界を手動でトレースすることにより測定した[23, 41]。RVWTdは、RV focus view における右心室自由壁の最大壁厚として評価した。RVWTdを除く右心室形態指標は、過去の報告を参考にして、体重補正値を算出した[40]。

$$\text{RVIDd index} = \frac{\text{RVIDd (mm)}}{(\text{体重 [kg]})^{0.327}}$$

$$\text{RVEDA index} = \frac{\text{RVEDA (cm}^2\text{)}}{(\text{体重 [kg]})^{0.624}}$$

$$\text{RVESA index} = \frac{\text{RVESA (cm}^2\text{)}}{(\text{体重 [kg]})^{0.628}}$$

また、右心室機能指標として、TAPSE、右心室面積変化率 (RVFAC)、パルス組織ドプラ法による三尖弁輪部心筋収縮期運動速度 (RV s') を測定した。TAPSE

は、過去の報告を参考にして、Bモード法とMモード法により測定した（それぞれ $TAPSE_{B-mode}$ 、 $TAPSE_{M-mode}$ ） [72, 140]。各右心室機能指標は、RV focus viewを用いて測定し、RV FAC は過去の報告を参考にして体重補正値を算出した（RV FACn） [40, 41]。

$$RV FACn = \frac{RV FAC (\%)}{(体重[kg])^{-0.097}}$$

TAPSE 補正値

TAPSE 補正値は、過去の報告を参考にして、大動脈径（mm）により除すことで $TAPSE/Ao$ を算出した [52]。さらに、TAPSE を各右心室形態指標（RV IDd [mm]、RV EDA [cm²]、RV ESA [cm²]、RV Wtd [mm]）により除すことで、右心室サイズにより補正した TAPSE を算出した。

Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography (2D-STE) 法

本研究では、詳細な右心室機能指標として、2D-STE 法による右心室心筋長軸方向のストレイン（RV-SL）およびストレインレート（RV-SrL）を用いた。各変数は、右心室の形態および機能を評価するために用いた画像および心周期を用いて測定し、右心室自由壁のみの解析（3seg）と心室中隔を含む右心室全体（6seg）に分けて解析を行った。測定手順に関しては、第 2～4 章および、過去の報告と同様の方法を用いて行った。RV-SL はストレイン波形の陰性ピーク値、RV-SrL はストレインレート波形の収縮期における陰性ピーク値（S）、拡張早期における陽性ピーク値（E）、および心房収縮期における陽性ピーク値（A）を測定し、それぞれの絶対値を統計分析に用いた（図 5-1） [71, 76, 77]。

測定者内および測定者間の測定変動

測定者内測定変動は、心エコー測定を行った 1 名の計測者が実施した。健康犬、および各 PH 重症度群から 2 頭ずつ無作為に抽出した合計 10 頭の犬における右心室の形態および機能に関する心エコー指標を、7 日以上間隔をあけて 2 度測定することで評価した。測定者間測定変動は、第 2 の計測者が同様の測定変数を同じ心周期を用いて盲目的に測定することで実施した。 $TAPSE_{M-mode}$ に関し

では、B モード像からカーソルを設定し、M モード画像を構築するところから開始した。

統計分析

すべての統計分析は、市販の統計ソフトウェア（EZR version 1.41 ; Saitama Medical Center、Jichi Medical University、Saitama、Japan）を用いて行った[78]。すべての連続データは中央値（四分位範囲）で表示した。

データの正規性は Shapiro-Wilk 検定を用いて評価した。PH 重症度群間におけるカテゴリ変数の比較は Fisher の正確確立検定を用いて行った。PH 重症度群間における連続変数の比較は、一元配置分散分析および Tukey 検定（正規分布データ）あるいは Kruskal-Wallis 検定および Steel-Dwass 検定（非正規分布データ）を用いて比較した。

単変量および多変量ロジスティック回帰分析を用いて、MMVD 罹患犬における RHF と各種心エコー変数の関連を評価した。交絡因子の調整後、単変量ロジスティック分析において $P < 0.10$ の変数を多変量モデルに組み入れた。また、単変量ロジスティック回帰分析において RHF と有意な関連を認めた変数に関して、受信者動作特性（ROC）曲線を用いて、RHF 検出に対する最適カットオフ値、曲線下面積（AUC）、感度、および特異度を算出した。各変数の RHF 検出の正確性は、 $AUC > 0.9$ の場合、高い； $AUC 0.7 \sim 0.9$ の場合、中程度； $AUC 0.5 \sim 0.7$ の場合、低いと定義した[149]。最適カットオフ値は、ROC 曲線において最も左上に近づく値とした。TAPSE 補正值のうち、RHF 検出に関する AUC が最も高値を示した変数は、RV-SL との関連を評価するために線形回帰分析を行った。

測定者内および測定者間測定変動は以下の式を用いて算出した測定変動（CV）により評価した。

$$CV (\%) = \frac{\text{標準偏差}}{\text{平均値}} \times 100$$

また、測定変動を評価するために級内相関係数（ICC）も算出した。低い測定変動は、 $CV < 10.0\%$ および $ICC > 0.7$ とした[79]。

すべての統計分析において、 P 値 < 0.05 を統計学的に有意とした。

5.3 結果

臨床変数および左心系心エコー変数

本研究は、20頭の健常犬および96頭のMMVD罹患犬を組み入れた。しかし、25頭のMMVD罹患犬は以下の理由により除外した：呼吸器疾患（ $n=11$ ）、呼吸器疾患および内分泌疾患（ $n=3$ ）、内分泌疾患（ $n=3$ ）、内分泌疾患および血栓塞栓症を疑う臨床所見（ $n=2$ ）、全身性高血圧（ $n=1$ ）、データの欠損（ $n=5$ ）。最終的に、20頭の健常犬および71頭のMMVD罹患犬（non-PH： $n=27$ ；mild PH： $n=22$ ；moderate PH： $n=11$ ；severe PH： $n=11$ ）本研究に最終的に供試した。犬の品種は以下の通りであった：チワワ（ $n=26$ 、29%）、雑種犬（ $n=11$ 、12%）、トイ・プードル（ $n=8$ 、9%）、シーズー（ $n=6$ 、7%）、ミニチュア・ダックスフンド（ $n=6$ 、7%）、マルチーズ（ $n=5$ 、5%）、パピヨン（ $n=4$ 、4%）、ミニチュア・シュナウザー（ $n=4$ 、4%）、ポメラニアン（ $n=3$ 、3%）、キャバリア・キングチャールズ・スパニエル（ $n=2$ 、2%）、チャイニーズ・クレステッド・ドッグ（ $n=2$ 、2%）、ノーフォーク・テリア（ $n=2$ 、2%）、ペキニーズ（ $n=2$ 、2%）、ミニチュア・ピンシャー（ $n=2$ 、2%）、およびその他8品種の各1頭。健常犬およびMMVD罹患犬における臨床特性および左心形態に関する心エコー変数をPH重症度別に分類した結果を表5-1に示す。年齢、性別、体重、および心拍数に関して、群間に有意差は認められなかった。重度MMVD（C/D群）、重度TR、およびPHの可能性が高い犬の割合は、severe PH群において有意に高かった（いずれも $P<0.001$ ）。52/71頭（73%）の犬は、研究組み入れ時にいずれかの内科治療を受けていた：アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ $n=52$ ）、ピモベンダン（ $n=32$ ）、肺血管拡張薬（シルデナフィル； $n=10$ ）、ループ利尿薬（ $n=6$ ）。8/11頭のsevere PH群の犬は、研究組み入れ時にRHF徴候を有していた：胸水（ $n=4$ ）、腹水（ $n=2$ ）、胸水および心膜液貯留（ $n=1$ ）、心膜液貯留（ $n=1$ ）。また、すべてのRHF徴候を有する犬は失神を呈した。LA/Aoは、mild、moderate、severe PH群において健常群と比較して有意に高値であった。LVIDDNおよびLVIDSNは、non-PH、mild PH群において健常群と比較して有意に高値であり、さらにLVIDDNはmoderate PH群においても健常群と比較して有意に高値であった。FSは群間に有意差を認めなかった。

右心室の形態および機能に関する心エコー指標

TAPSE を除く右心室の形態および機能に関する各種心エコー指標を PH 重症度で分類した結果を表 5-2 に示す。右心室形態指標に関して、RVIDd index、RVEDA index、RVESA index、および RVWTD は severe PH 群のみで有意に高値を示した。一方、右心室機能指標に関して、RV FACn は severe PH 群において、健常および mild PH 群と比較して有意に低値を認めた（それぞれ、 $P = 0.019$ 、 0.027 ）。RV s' は群間に有意差を認めなかった。

2D-STE 指標の箱ひげ図を図 5-2 に示す。RV-SL_{3seg} は severe PH 群において moderate PH 群と比較して有意に低値を示した ($P = 0.005$) (図 5-2A)。一方、RV-SL_{6seg} は severe PH 群において non-PH、mild、moderate PH 群と比較して有意に低値を示した（それぞれ、 $P = 0.003$ 、 0.001 、 < 0.001) (図 5-2A)。RV-SrL S は 3seg および 6seg とともに、severe PH 群において mild、moderate PH 群と比較して有意に低値を示した (RV-SrL S_{3seg} : $P = 0.028$ 、 0.049 ; RV-SrL S_{6seg} : $P = 0.047$ 、 0.031) (図 5-2B)。RV-SrL E は 3seg および 6seg とともに moderate PH 群において健常および severe PH 群において有意に低値を示した (RV-SrL E_{3seg} : $P = 0.006$ 、 0.048 ; RV-SrL E_{6seg} : $P = 0.001$ 、 0.001)。さらに、RV-SrL E_{6seg} は moderate PH 群において non-PH、mild PH 群と比較して有意に高値であった ($P = 0.002$ 、 0.035) (図 5-2C)。RV-SrL A は群間に有意差を認めなかった (図 5-2D)。

B モード法と M モード法により測定した TAPSE の非補正值および補正值の結果を図 5-3 に示す。TAPSE_{M-mode} は mild PH 群において健常群と比較して有意に高値であった ($P = 0.016$)。TAPSE/Ao は B モード法、M モード法ともに moderate PH 群において健常群と比較して有意に高値を示したが、2D-STE 指標で認められた severe PH 群における低値は認められなかった。一方、右心室サイズ指標により補正した TAPSE (とくに TAPSE_{B-mode}/RVIDd) は、mild、moderate PH 群において有意に高値を示し、severe PH 群において non-PH、mild、moderate PH 群と比較して有意に低値を示した。

RHF と心エコー変数の関連を評価した単変量および多変量ロジスティック回帰分析の結果を表 5-3 に示す。本研究において、年齢、右心室形態指標の上昇、RV FACn の低下、RV-SL_{6seg} および RV-SrL S_{6seg} の低下、すべての右心室サイズ指標により補正した TAPSE の低下は RHF と有意な関連を認めた。交絡因子の

調整後、年齢、LA/Ao、RVIDd index、および TAPSE_{B-mode}/RVIDd を多変量モデルに組み入れたところ、RVIDd index および TAPSE_{B-mode}/RVIDd が有意であった (RVIDd index : 調整済みオッズ比 [95 %信頼区間]、2.63 [1.13–6.11] ; TAPSE_{B-mode}/RVIDd : 調整済みオッズ比 [95 %信頼区間]、1.53 [1.32–2.99] ; $P < 0.001$)。単変量ロジスティック回帰分析において有意であった変数に関して、ROC 分析を実施した結果を表 5-4 および図 5-4 に示す。RVIDd index、RVEDA index、RVESA index、および TAPSE/RVIDd は、RHF 検出の高い正確性、感度、特異度を有した。また、RVWTD、RV-SL_{6seg}、RV-SrL_{6seg}、TAPSE/RVIDd を除く右心室サイズ指標により補正した TAPSE も中程度の正確性を有した。さらに、TAPSE_{B-mode}/RVIDd は、RV-SL_{3seg} および RV-SL_{6seg} と中程度の正の相関関係を認めた (図 5-5)。

測定者内および測定者間の測定変動

本研究に用いた右心室の形態および機能に関する各種心エコー指標における測定者内および測定者間の測定変動の結果を表 5-5 に示す。測定者内測定変動に関して、RV-SrL E_{3seg}、RV-SrL A_{6seg} を除くすべての心エコー指標は低い測定変動を示した。一方、測定者間測定変動に関して、RVESA、RVFAC、RV-SrL S_{3seg}、RV-SrL A、TAPSE/RVESA、TAPSE/RVWTD は許容可能な測定変動ではなかった。

5.4 考察

本研究において 2D-STE 法による RV-SL、RV-SrL S、および RV-SrL E は、moderate PH 群までは上昇し、severe PH 群において低下した。本研究結果は、右心室は収縮機能だけでなく拡張機能も中程度 PH までは機能を亢進させることで PH 病態に適応するが、慢性的かつ重度の右心室圧負荷は収縮機能および拡張機能ともに低下させることを示唆した。TAPSE 非補正值においても、mild、moderate PH 群において上昇傾向を認め、右心室機能の亢進を反映したことが示唆されたが、RV-SL や RV-SrL S において認められた severe PH 群における有意な低下は認められなかった。一方、右心室サイズ指標により補正した TAPSE は、severe PH 群において有意に低下し、RV-SL と有意な関連を認めた。以上より、TAPSE は右心室サイズにより補正することで、より詳細に右心室機能を反映す

ることができると考えられた。

TAPSE や RV s'などの従来の右心室収縮機能指標は、mild、moderate PH 群において健常群と比較して上昇傾向を示したが、severe PH 群において有意な低下は認められなかった。一方、2D-STE 法による RV-SL や RV-SrL S などの詳細な右心室機能指標は severe PH 群における有意な悪化を認めた。第 2～4 章の研究やその他の過去の研究において報告されているように、TAPSE、RV FAC、RV s'などの従来の右心室収縮機能指標は心拍数、容量負荷、圧負荷、および心室間相互依存の影響を多大に受ける[3, 21, 56, 58, 77, 80, 89, 97, 115]。一方、2D-STE 指標は、従来の右心室収縮機能指標と比較して、負荷依存性が低く、心臓移動や牽引、角度の影響を受けないと考えられており、詳細な心筋機能を検出することが可能である[65]。したがって、MMVD 罹患犬において、右心室収縮機能は TRPG で分類した中程度 PH までは機能を代償性に亢進させることで PH 病態に適応可能であるが、慢性かつ過度な右心室圧負荷を引き起こす重度 PH では代償不全になることが示唆された。また、TAPSE、RV FAC、RV s'などの従来の右心室収縮機能指標により右心室機能を評価する際は、心拍数や負荷条件の変化に注意することが重要であると考えられた。

本研究は、MMVD 罹患犬における右心室拡張機能を 2D-STE 法による RV-SrL E を用いて評価した最初の研究である。RV-SrL E は、RV-SL や RV-SrL などの右心室収縮機能指標と同様に、mild、moderate PH 群において上昇傾向を示し、severe PH 群において有意に低値を示した。しかし、本研究では医学領域において認められた右心室の収縮機能障害に先行する拡張機能障害は認められなかった[137]。この相違は、右心室リモデリングおよび右心室圧負荷に対する代償の程度に起因した可能性が考えられた。本研究では、コンプライアンス低下や拡張機能障害の素因となり得る有意な右心室壁の肥厚と拡張は、severe PH 群においてのみ認められた[150]。したがって、本研究結果は、収縮機能だけでなく拡張機能に関しても、中程度 PH までは機能を代償性に亢進させることで代償し、重度 PH では代償不全になることを示唆した。今後、右心カテーテル法により詳細に拡張機能を評価したさらなる研究が期待される。

右心室サイズ指標により補正した TAPSE は、severe PH 群における顕著な低値を認め、TAPSE 非補正值や TAPSE/Ao との乖離を認めた。過去に、TR ジェツ

ト面積の増大は TAPSE などの従来の心エコー指標による右心室機能の過大評価と関連があることが報告されている[80]。本研究母集団においても、severe PH 群のすべての犬は圧負荷だけでなく TR に起因する中程度以上の容量負荷を有しており、右心室拡張も認められたため、TAPSE 非補正值では右心室機能を過大評価することが危惧されると考えられた。一方、右心室サイズ指標により補正した TAPSE は severe PH 群における低値を認め、RV-SL や RV-SrLS と同様の傾向を示した。とくに TAPSE_{B-mode}/RVIDd は RV-SL と中程度の正の相関関係を認めた。以上より、右心室サイズ指標により補正した TAPSE は、TAPSE 非補正值では検出できなかった右心室収縮機能障害をより詳細に反映することができたと考えられた。

2D-STE 指標に関して、6seg は 3seg と比較して severe PH 群における顕著な低下を認めた。右心室機能を評価する際に心室中隔を含めるべきか否かについては、未だ議論の余地がある[53, 58]。過去の実験的研究では、心室中隔は右心室心拍出の維持に重要な役割を果たすことが報告されている[125, 126]。本来、右心室圧負荷に対しては、右心室全体のリモデリングにより代償し、MMVD 罹患犬における左心室からの心臓低拍出は心筋全体に影響を及ぼしうる[151]。したがって、本研究結果は、MMVD 罹患犬における右心室機能評価は 3seg よりも 6seg がより適している可能性があることを示唆している。しかし、心室中隔における心筋ストレインは左心室機能を反映した可能性も考えられた。今後、左心室機能も含めた包括的な心筋機能評価が期待される。

本研究において、B モード法により測定した TAPSE は M モード法よりも RHF 検出に関する高い AUC を有した。本研究では、右心室収縮機能は、その複雑な構造から長軸方向だけでなく、三次元的な動きの評価が重要であると考えた[93, 152]。医学領域では、右心室長軸方向心筋運動に加え、円周方向心筋運動が右心室収縮機能に寄与すると報告されている[4]。さらに、獣医学領域においても、右心室壁厚方向心筋運動の重要性が報告された[61]。本研究では、TAPSE_{B-mode} は医学領域の報告を参考にして三尖弁輪部の二次元方向における総移動距離として算出したため[140]、TAPSE_{M-mode} と比較して TAPSE_{B-mode} は右心室心筋機能障害をより鋭敏に反映したと考えられた。さらに、これらの指標はとくに重度 PH を有する MMVD 罹患犬では互換性の高い指標ではないと考えられた。

本研究において、右心室の形態および機能に関する様々な心エコー指標の悪化が RHF と関連していた。なかでも、右心室サイズ指標により補正した TAPSE はすべて高い AUC を有しており、とくに、TAPSE/RVIDd は RHF を検出する最も高い AUC を有していた。さらに、TAPSE_{B-mode}/RVIDd は RHF 検出に関する多変量ロジスティック回帰分析においても有意な独立予測因子のひとつであった。医学領域において、右心室線径測定は右心室形態を簡便に測定可能であり、心臓 MRI における右心室容積と良好な相関関係を認めた[153]。さらに、本研究に用いた RVIDd はプローブ近接領域における心エコー画像の低解像度の影響を受けにくい[106]。したがって、TAPSE_{B-mode}/RVIDd は RHF を検出する新たなツールとなり得ることが期待できた。

右心室形態指標である RVIDd index、RVEDA index、および RVESA index は severe PH 群においてのみ有意に上昇した。さらに、多変量ロジスティック回帰分析においても RVIDd index は RHF 検出に関連する有意な独立予測因子であった。第 2 章の研究や過去に医学領域において報告されているように、PH において右心室収縮機能障害により右心室心拍出を維持できなくなった際に上昇することが予想される[11, 45, 64, 84, 89]。とくに、MMVD に続発する PH の場合、限られた心膜腔内を拡大した左心系が占拠してしまうため、右心室心拍出が低下する重度 PH まで進行し、左心系への血液還流量が低下しない限り右心系の顕著な拡大は認められない可能性が示唆された[118, 135]。さらに、右心室拡大は PH 罹患犬における重要な予後指標であることが数報で報告されている[23, 30]。したがって、MMVD 罹患犬において右心室拡大が PH 病態の進行や RHF 検出に関連する重要な指標であると考えられた。

本研究にはいくつかの制限が存在する。第一に、MMVD 罹患犬における各種内科治療をコントロールできなかった。ピモベンダン、肺血管拡張薬、利尿薬などの薬剤は右心室の形態および機能に影響を及ぼした可能性があった。第二に、PH 診断および重症度判定のゴールドスタンダードは右心カテーテル法であるが、本研究では TRPG に基づいて PH の重症度分類を実施したことである。さらに、右心室の重度収縮機能障害は TR 速度に基づく PH 重症度を過小評価した可能性があった。さらに、すべての犬で病理診断を含む完全な鑑別診断を実施できていないため、MMVD 以外の PH 病態を誘起し得る疾患を完全に除外できなかった

[14]。最後に、本研究では重度 PH や RHF を有する症例が少なかったことである。小さいサンプルサイズにより、統計学的検出力が低下した可能性が考えられた。

5.5 小括

2D-STE 法による RV-SL および RV-SrL により、MMVD に続発する PH 罹患犬において、右心室機能は収縮機能、拡張機能ともに中程度 PH までは機能を亢進させることで PH 病態に適応し、重度 PH において適応不全になり機能が低下することが分かった。さらに、右心室サイズ指標により補正した TAPSE は、重度 PH 病態における右心室収縮機能障害を検出することができた。また、TAPSE_{B-mode}/RVIDd および右心室拡張は RHF 検出に有用な指標となり得ることが期待できた。今後、特に PH 重症例を集積したさらなる研究が期待される。

なお、第 5 章における主な内容は *The Journal of Veterinary Medical Science* および *Journal of Veterinary Internal Medicine* にて公表している[71, 98]。

表 5-1 20 頭の健常犬および PH 重症度により分類した 71 頭の MMVD 罹患犬の臨床特性および左心系指標の結果

変数	健常	PH 重症度				P *
		non-PH	mild	moderate	severe	
n	20	27	22	11	11	
年齢	11.6 (9.4 – 13.1)	11.4 (10.3 – 14.0)	11.7 (10.6 – 12.7)	12.9 (12.1 – 13.2)	14.0 (13.3 – 14.7)	0.056
性別 (雄/雌)	8, 12	15, 12	10, 11	7, 4	7, 4	0.581
体重 (kg)	5.6 (3.9 – 6.7)	4.6 (3.5 – 5.9)	4.4 (3.5 – 5.9)	5.9 (3.2 – 7.3)	3.7 (2.4 – 7.0)	0.394
心拍数 (bpm)	129 (100 – 143)	114 (92 – 128)	136 (114 – 150)	120 (97 – 143)	129 (118 – 143)	0.207
ACVIM (B1, B2, C/D)	20, 0, 0	12, 11, 4	8, 10, 4	1, 3, 7	0, 1, 10	<0.001
PH 可能性 (Low, Intermediate, High)	20, 0, 0	27, 0, 0	7, 10, 5	0, 3, 8	0, 0, 11	<0.001
TR 重症度 (mild, moderate, severe)	20, 0, 0	14, 4, 0	16, 6, 0	5, 6, 0	0, 4, 7	<0.001
RHF (あり, なし)	0, 20	0, 27	0, 22	0, 11	8, 3	<0.001
LA/Ao	1.3 (1.1 – 1.3)	1.6 (1.1 – 2.0)	1.7 (1.3 – 2.3) ^a	2.2 (1.9 – 2.4) ^a	1.8 (1.7 – 2.4) ^a	<0.001

LVIDDN (cm/kg ^{0.294})	1.4 (1.3 – 1.4)	1.7 (1.5 – 2.0) ^a	1.8 (1.4 – 2.2) ^a	2.0 (1.5 – 2.5) ^a	1.8 (1.1 – 2.2)	< 0.001
LVIDSN (cm/kg ^{0.315})	0.7 (0.6 – 0.9)	1.0 (0.8 – 1.1) ^a	0.9 (0.7 – 1.0) ^a	0.9 (0.8 – 1.3)	0.8 (0.7 – 1.0)	< 0.001
FS (%)	43.7 (36.6 – 52.2)	43.2 (39.0 – 46.6)	46.2 (40.6 – 52.8)	44.6 (39.2 – 52.9)	48.0 (42.6 – 57.0)	0.098

連続変数は中央値（四分位範囲）で示す。

* 一元配置分散分析あるいは Kruskal-Wallis 検定の *P* 値。

^a *P* < 0.050 (vs 健常群)。

ACVIM、米国獣医内科学会；FS、左心室内径短縮率；LA/Ao、左心房大動脈径比；LVIDDN、体重補正拡張末期左心室内腔径；LVIDSN、体重補正収縮末期左心室内腔径；PH、肺高血圧症；RHF、右心不全；TR、三尖弁逆流。

表 5-2 20 頭の健常犬および PH 重症度により分類した 71 頭の MMVD 罹患犬における心エコー変数の結果

変数	健常	PH 重症度				P *
		non-PH	mild PH	moderate PH	severe PH	
RVIDd index (mm/kg ^{0.327})	0.8 (0.6 – 1.0)	0.7 (0.6 – 0.9)	0.9 (0.7 – 1.0)	1.0 (0.8 – 1.1)	1.4 (1.1 – 1.8) ^{a,b,c,d}	< 0.001
RVEDA index (cm ² /kg ^{0.624})	0.4 (0.3 – 0.6)	0.4 (0.3 – 0.5)	0.5 (0.3 – 0.5)	0.5 (0.3 – 0.6)	0.7 (0.7 – 1.1) ^{a,b,c}	0.006
RVESA index (cm ² /kg ^{0.628})	6.1 (5.4 – 7.2)	5.9 (5.0 – 6.9)	6.0 (5.3 – 7.3)	7.3 (5.5 – 8.1)	10.6 (7.7 – 12.9) ^{a,b,c,d}	< 0.001
RVWTd (mm)	3.5 (3.2 – 3.9)	3.4 (3.1 – 3.7)	3.5 (3.3 – 4.1)	4.0 (3.5 – 5.0)	4.8 (4.0 – 5.2) ^{a,b,c}	< 0.001
RV FACn (%/kg ^{-0.097})	55.8 (52.0 – 65.3)	56.7 (49.2 – 61.3)	60.7 (52.3 – 62.7)	57.8 (49.3 – 60.9)	47.2 (35.2 – 53.0) ^{a,c}	0.022
RV s' (cm/s)	9.9 (8.0 – 12.4)	10.0 (8.5 – 12.3)	11.4 (9.0 – 13.6)	11.4 (10.0 – 13.9)	11.8 (7.2 – 16.6)	0.571

連続変数は中央値（四分位範囲）で示す。 * 一元配置分散分析あるいは Kruskal-Wallis 検定の P 値。

^a P < 0.050 (vs 健常群)、^b P < 0.050 (vs non-PH 群)、^c P < 0.050 (vs mild PH 群)、^d P < 0.050 (vs moderate PH 群)。

FAC、面積変化率；RV、右心室；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVESA、収縮末期右心室面積；RVIDd、拡張末期右心室内腔径；RVWTd、拡張末期右心室自由壁厚；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度。

表 5-3 右心不全と心エコー変数の関連を評価したロジスティック回帰分析

変数	単変量		多変量	
	オッズ比 (95 %信頼区間)	<i>P</i>	<i>P</i>	
年齢 (1.0 per increase)	1.64 (1.13 – 2.29)	0.008	0.054	
LA/Ao (0.1 per increase)	1.10 (0.99 – 1.22)	0.083	0.112	
LVIDDN (0.1 cm/kg ^{0.294} per increase)	0.97 (0.82 – 1.16)	0.770		
LVIDSN (0.1 cm/kg ^{0.315} per increase)	0.86 (0.61 – 1.22)	0.403		
FS (1.0 % per decrease)	1.05 (0.96 – 1.15)	0.295		
RVIDd index (0.1 mm/kg ^{0.327} per increase)	5.69 (1.79 – 18.12)	0.003	0.025	
RVEDA index (0.1 cm ² /kg ^{0.624} per increase)	3.05 (1.36 – 6.86)	0.007		
RVESA index (0.1 cm ² /kg ^{0.628} per increase)	7.53 (1.80 – 31.61)	0.006		
RVWTD (1.0 mm per increase)	3.21 (1.47 – 7.02)	0.003		
RV FACn (10 %/kg ^{-0.097} per decrease)	3.15 (1.40 – 7.07)	0.006		
RV s' (1.0 cm/s per decrease)	1.02 (0.82 – 1.26)	0.88		
RV-SL _{3seg} (1.0 % per decrease)	1.06 (0.97 – 1.17)	0.218		
RV-SrL S _{3seg} (1.0 %/s per decrease)	1.68 (0.98 – 2.90)	0.059		
RV-SrL E _{3seg} (1.0 %/s per decrease)	1.17 (0.75 – 1.82)	0.486		
RV-SrL A _{3seg} (1.0 %/s per decrease)	1.23 (0.73 – 2.08)	0.429		
RV-SL _{6seg} (1.0 % per decrease)	1.19 (1.05 – 1.36)	0.008		
RV-SrL S _{6seg} (1.0 %/s per decrease)	2.23 (1.01 – 4.91)	0.047		
RV-SrL E _{6seg} (1.0 %/s per decrease)	1.35 (0.73 – 2.50)	0.335		
RV-SrL A _{6seg} (1.0 %/s per decrease)	1.01 (0.54 – 1.87)	0.980		
TAPSE _{B-mode} (1.0 per decrease)	1.06 (0.83 – 1.37)	0.634		
TAPSE _{B-mode} /Ao (0.1 per decrease)	1.01 (0.90 – 1.14)	0.854		
TAPSE _{B-mode} /RVIDd (0.1 per decrease)	2.33 (1.39 – 3.92)	< 0.001	0.021	
TAPSE _{B-mode} /RVEDA (1.0 per decrease)	2.64 (1.36 – 5.15)	0.004		
TAPSE _{B-mode} /RVESA (1.0 per decrease)	1.43 (1.08 – 1.90)	0.011		
TAPSE _{B-mode} /RVWTD (1.0 per decrease)	4.36 (1.43 – 13.31)	0.010		
TAPSE _{M-mode} (1.0 per decrease)	0.99 (0.78 – 1.27)	0.965		

TAPSE _{M-mode} /Ao (0.1 per decrease)	1.00 (0.92 – 1.10)	0.928
TAPSE _{M-mode} /RVIDd (0.1 per decrease)	2.36 (1.34 – 4.16)	0.003
TAPSE _{M-mode} /RVEDA (1.0 per decrease)	2.47 (1.25 – 4.89)	0.009
TAPSE _{M-mode} /RVESA (1.0 per decrease)	1.41 (1.06 – 1.87)	0.019
TAPSE _{M-mode} /RVWTd (1.0 per decrease)	4.27 (1.20 – 15.13)	0.025

3seg、右心室自由壁のみの解析；6seg、右心室全体の解析；FAC、面積変化率；FS、左心室内径短縮率；LA/Ao、左心房大動脈径比；LVIDDN、体重補正拡張末期左心室内腔径；LVIDSN、体重補正収縮末期左心室内腔径；RV、右心室；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVESA、収縮末期右心室面積；RVIDd、拡張末期右心室内腔径；RV-SL、右心室長軸ストレイン；RV-SrL A、心房収縮期右心室長軸ストレインレート；RV-SrL E、拡張早期右心室長軸ストレインレート；RV-SrL S、収縮期右心室長軸ストレインレート；RVWTd、拡張末期右心室自由壁厚；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離。

表 5-4 単変量ロジスティック回帰分析において有意であった変数における受信者動作特性曲線の結果

変数	曲線下面積 (95 %信頼区間)	カットオフ	感度	特異度
RVIDd index (mm/kg ^{0.327})	0.98 (0.94 – 1.00)	7.677	1.00	0.86
RVEDA index (cm ² /kg ^{0.624})	0.97 (0.93 – 1.00)	1.120	1.00	0.88
RVESA index (cm ² /kg ^{0.628})	0.97 (0.93 – 1.00)	0.709	0.88	0.99
RVWTd (mm)	0.89 (0.81 – 0.97)	4.000	1.00	0.75
RV FACn (%/kg ^{-0.097})	0.75 (0.46 – 1.00)	47.325	0.89	0.75
RV-SL _{6seg} (%)	0.79 (0.65 – 0.94)	20.873	0.72	0.75
RV-SrL S _{6seg} (%/s)	0.72 (0.52 – 0.92)	2.225	0.83	0.63
TAPSE _{B-mode} /RVIDd	0.93 (0.87 – 0.99)	0.722	0.92	0.88
TAPSE _{B-mode} /RVEDA	0.86 (0.78 – 0.95)	3.980	0.76	1.00
TAPSE _{B-mode} /RVESA	0.81 (0.64 – 0.99)	6.199	0.88	0.75
TAPSE _{B-mode} /RVWTd	0.81 (0.71 – 0.92)	2.861	0.65	1.00
TAPSE _{M-mode} /RVIDd	0.91 (0.85 – 0.97)	0.700	0.83	1.00
TAPSE _{M-mode} /RVEDA	0.85 (0.76 – 0.93)	3.519	0.77	0.88
TAPSE _{M-mode} /RVESA	0.80 (0.62 – 0.97)	5.429	0.87	0.75
TAPSE _{M-mode} /RVWTd	0.78 (0.63 – 0.92)	2.444	0.68	0.88

3seg、右心室自由壁のみの解析；6seg、右心室全体の解析；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVESA、収縮末期右心室面積；RVIDd、拡張末期右心室内腔径；RV-SL、右心室長軸ストレイン；RV-SrL S、収縮期右心室長軸ストレインレート；RVWTd、拡張末期右心室自由壁厚；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離。

表 5-5 心エコー変数における測定者内および測定者間の測定変動

変数	測定者内測定変動		測定者間測定変動	
	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC
RVIDd (mm)	3.6	0.96 *	7.4	0.91 *
RVEDA (cm ²)	4.1	0.99 *	9.0	0.76 *
RVESA (cm ²)	5.8	0.94 *	22.3	0.50 *
RVWTD (mm)	4.1	0.89 *	5.6	0.76 *
RV FAC (%)	7.2	0.91 *	13.8	0.76 *
RV s' (cm/s)	4.0	0.96 *	4.3	0.96 *
RV-SL _{3seg} (%)	4.4	0.93 *	4.9	0.91 *
RV-SrL S _{3seg} (%/s)	7.2	0.78 *	11.3	0.74 *
RV-SrL E _{3seg} (%/s)	10.3	0.86 *	9.2	0.79 *
RV-SrL A _{3seg} (%/s)	5.5	0.79 *	13.0	0.64 *
RV-SL _{6seg} (%)	5.2	0.90 *	6.9	0.84 *
RV-SrL S _{6seg} (%/s)	6.9	0.83 *	9.2	0.80 *
RV-SrL E _{6seg} (%/s)	9.1	0.84 *	9.8	0.78 *
RV-SrL A _{6seg} (%/s)	7.7	0.74	12.5	0.76
TAPSE _{B-mode} (mm)	3.3	0.90 *	5.9	0.80 *
TAPSE _{B-mode} /Ao	3.6	0.88 *	5.6	0.88 *
TAPSE _{B-mode} /RVIDd	5.3	0.90 *	6.7	0.95 *
TAPSE _{B-mode} /RVEDA	6.2	0.92 *	9.8	0.90 *
TAPSE _{B-mode} /RVESA	8.5	0.95 *	20.8	0.95 *
TAPSE _{B-mode} /RVWTD	5.3	0.95 *	10.6	0.56
TAPSE _{M-mode} (mm)	6.5	0.68 *	8.5	0.59
TAPSE _{M-mode} /Ao	7.1	0.71 *	8.8	0.77 *
TAPSE _{M-mode} /RVIDd	8.1	0.75 *	11.4	0.73 *
TAPSE _{M-mode} /RVEDA	7.3	0.72 *	12.5	0.92 *
TAPSE _{M-mode} /RVESA	9.9	0.96 *	24.8	0.92 *
TAPSE _{M-mode} /RVWTD	7.5	0.94 *	11.1	0.42

3seg、右心室自由壁のみの解析；6seg、右心室全体の解析；CV、変動係数；FAC、面積変化率；FS、左心室内径短縮率；ICC、級内相関係数；RV、右心室；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVESA、収縮末期右心室面積；RVIDd、拡張末期右心室内腔径；RV-SL、右心室長軸ストレイン；RV-SrL A、心房収縮期右心室長軸ストレインレート；RV-SrL E、拡張早期右心室長軸ストレインレート；RV-SrL S、収縮期右心室長軸ストレインレート；RVWTd、拡張末期右心室自由壁厚；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離。

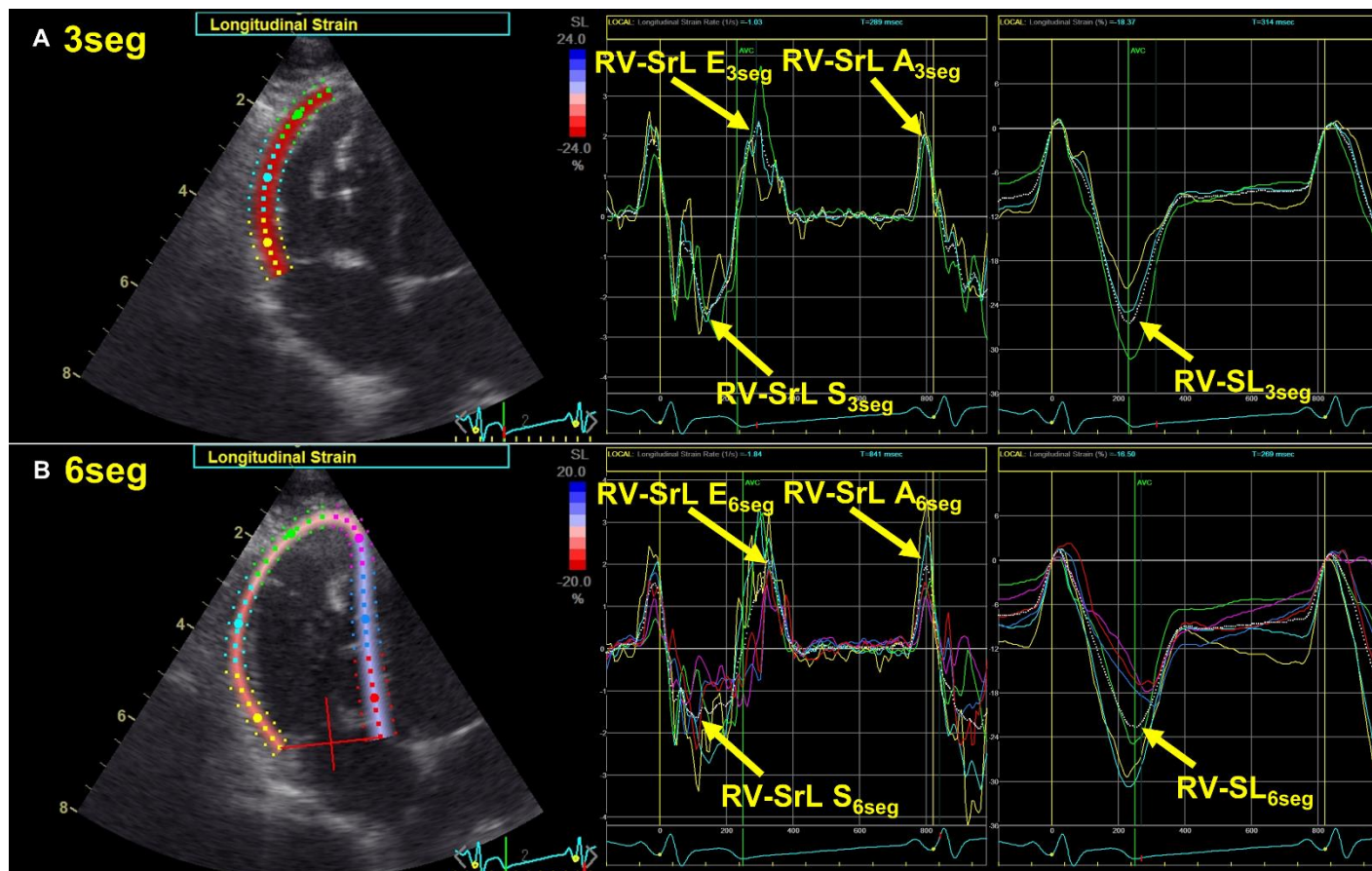


図 5-1 Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography 法による右心室筋長軸方向のストレイン (RV-SL) およびストレインレート (RV-SrL)

3seg : 右心室自由壁のみの解析、6seg : 右心室全体の解析、A : 心房収縮期、E : 拡張早期、S : 収縮期。

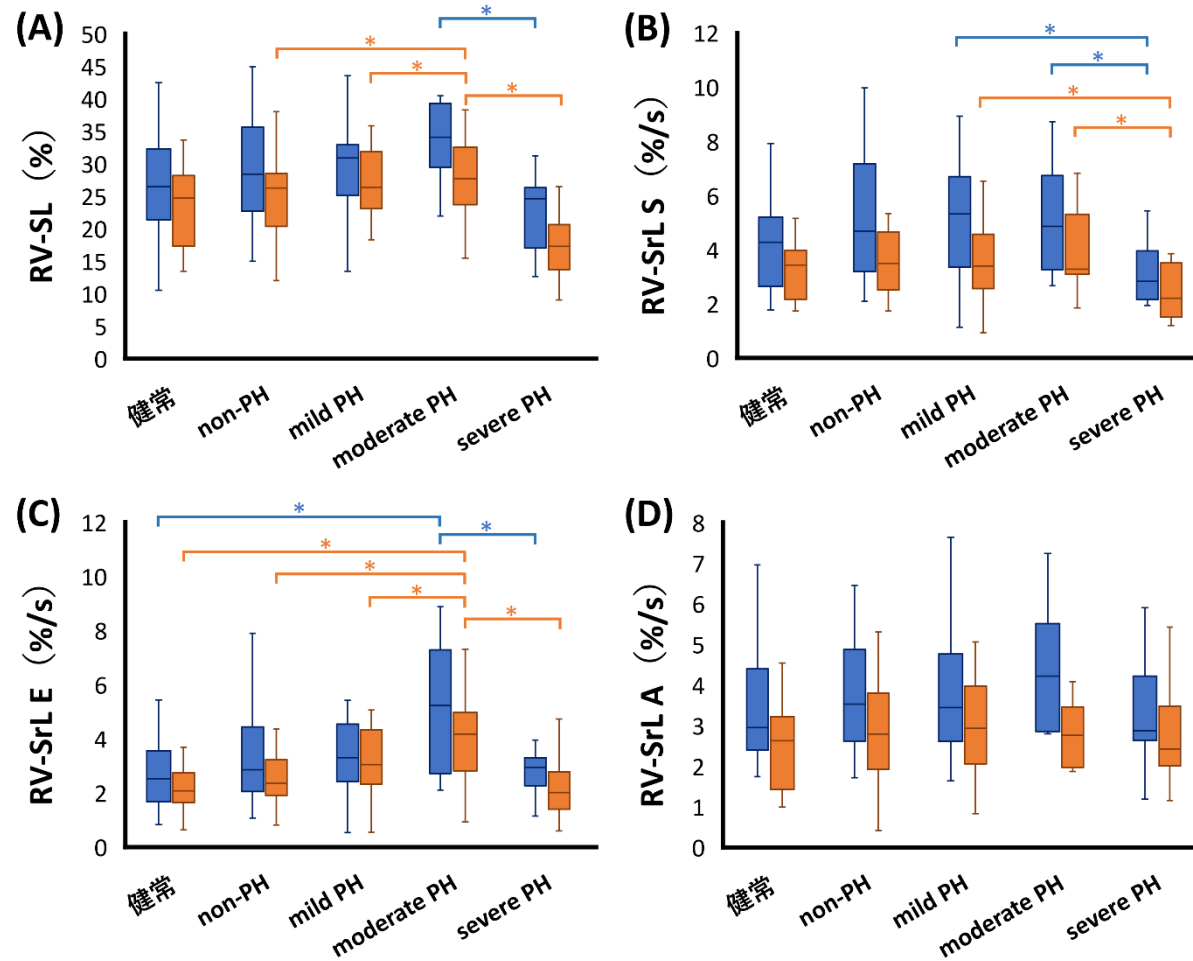


図 5-2 右心室心筋長軸方向のストレイン (RV-SL) およびストレインレート (RV-SrL) の箱ひげ図

3seg : 右心室自由壁のみの解析 (青)、6seg : 右心室全体の解析 (オレンジ)、A : 心房収縮期、E : 拡張早期、S : 収縮期。

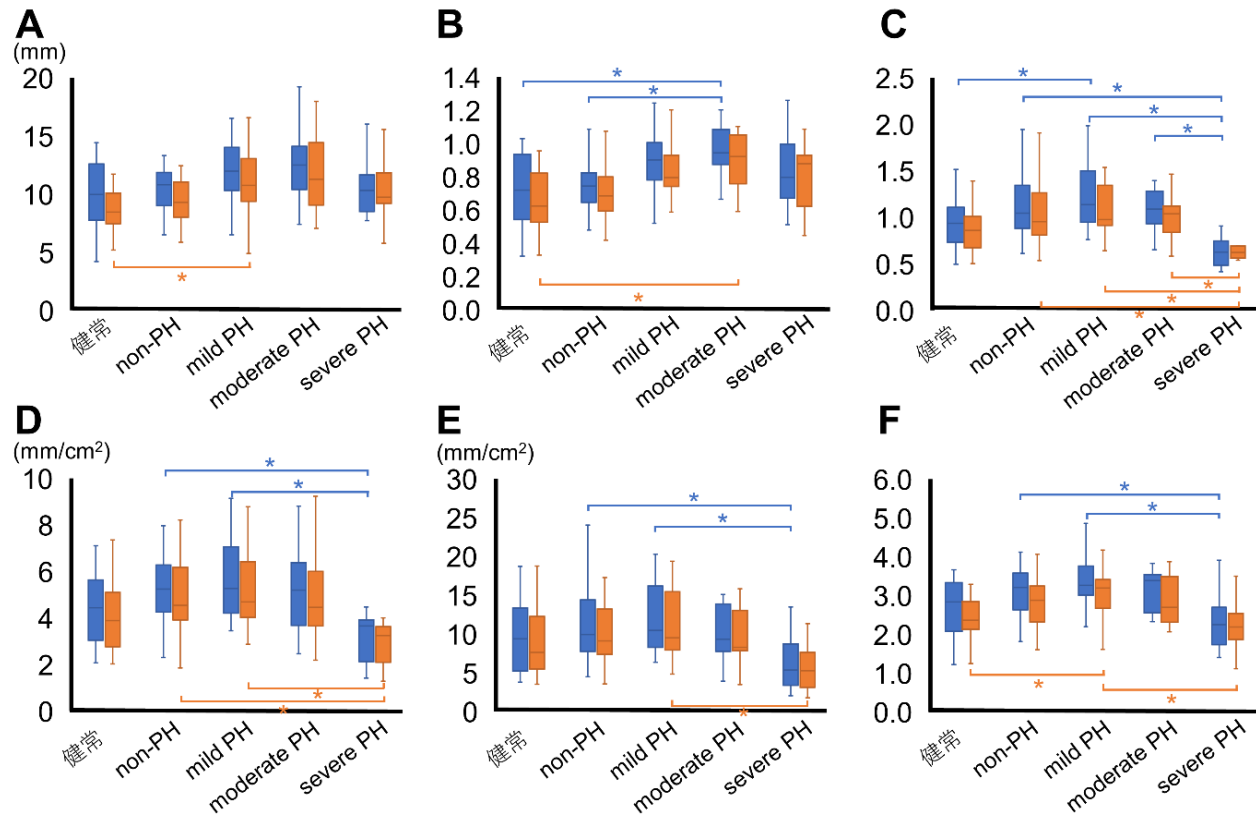


図 5-3 三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE) および右心室サイズ指標により補正した TAPSE の箱ひげ図： (A) TAPSE、 (B) 大動脈径により補正した TAPSE (TAPSE/A₀)、 (C) 拡張末期右心室内腔径により補正した TAPSE (TAPSE/RVIDd)、 (D) 拡張末期右心室面積により補正した TAPSE (TAPSE/RVEDA)、 (E) 収縮末期右心室面積により補正した TAPSE (TAPSE/RVESA)、 (F) 拡張末期右心室自由壁厚により補正した TAPSE (TAPSE/RVWTd)。

青：Bモード法、オレンジ：Mモード法。*： $P < 0.05$ 。

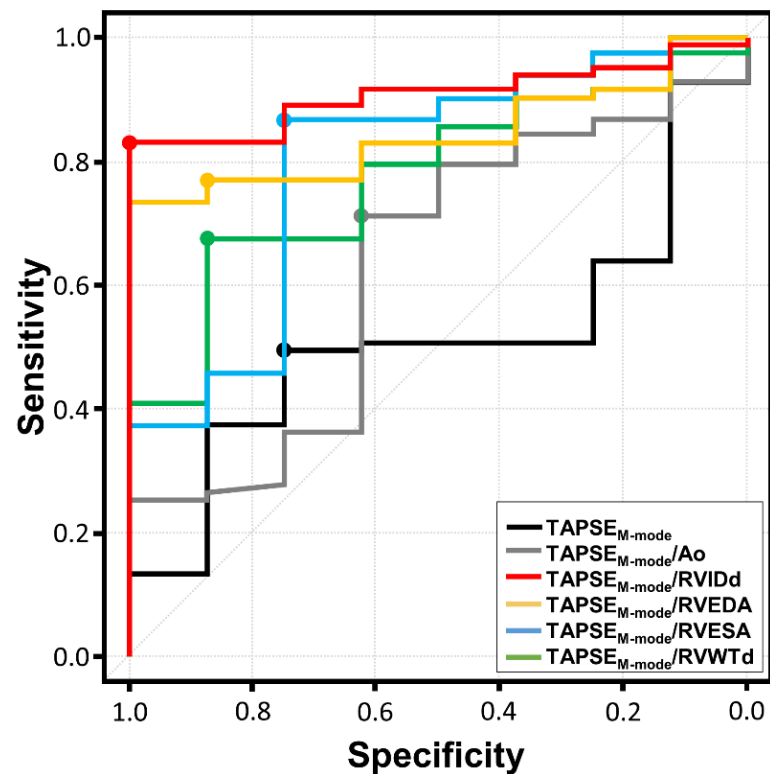
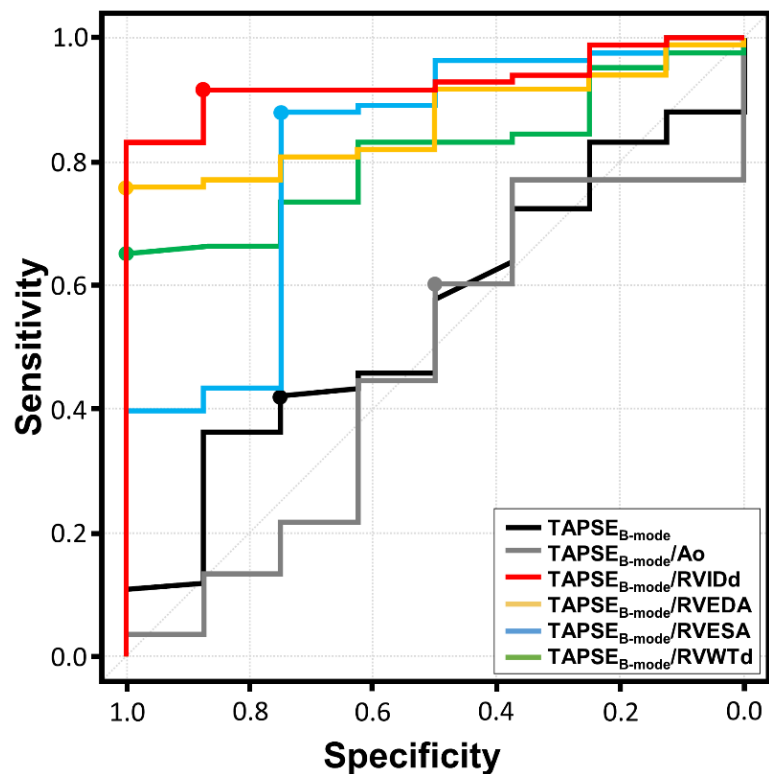


図 5-4 三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE）および右心室サイズ指標により補正した TAPSE の右心不全検出を予測する受信者動作特性曲線

TAPSE/Ao、大動脈径により補正した TAPSE ; TAPSE/RVEDA、拡張末期右心室面積により補正した TAPSE ; TAPSE/RVESA、収縮末期右心室面積により補正した TAPSE ; TAPSE/RVIDd、拡張末期右心室内腔径により補正した TAPSE ; TAPSE/RVWTd、拡張末期右心室自由壁厚により補正した TAPSE。

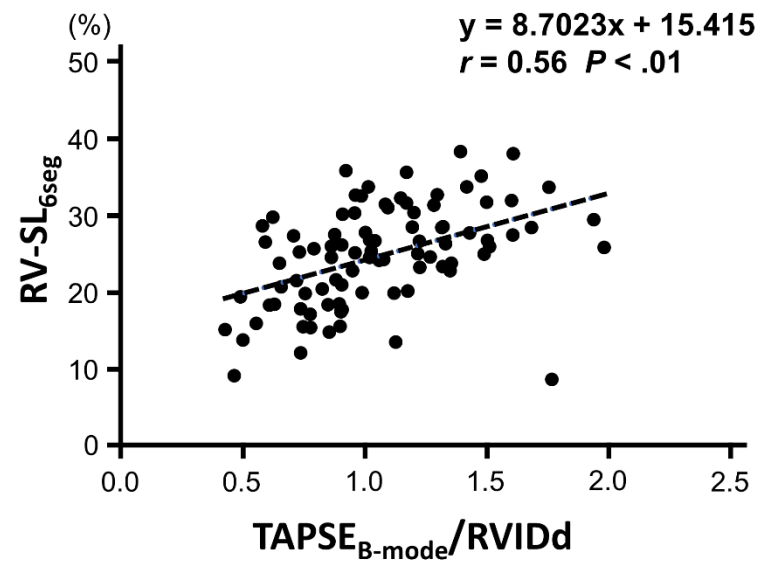
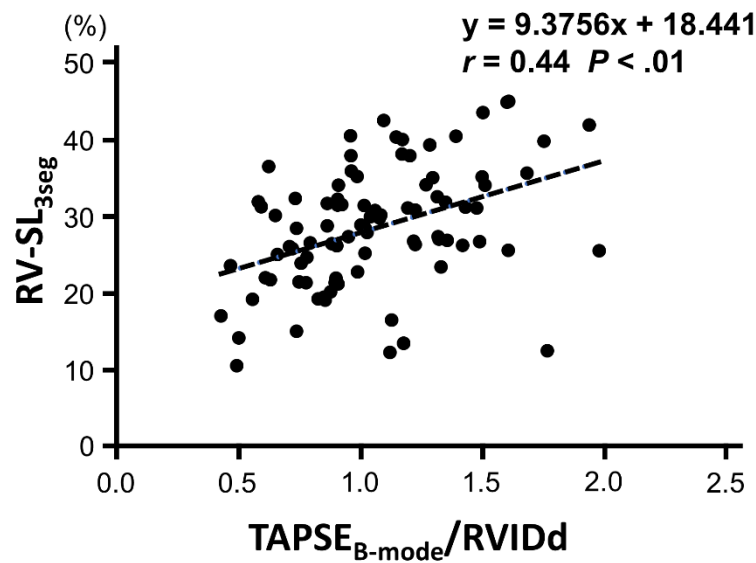


図 5-5 拡張末期右心室内腔径により補正した三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE/RVIDd）と右心室長軸方向心筋ストレイン（RV-SL）の散布図

3seg：右心室自由壁のみの解析、6seg：右心室全体の解析。

第6章

後毛細血管性肺高血圧症罹患犬における 心エコー図法による推定肺血管抵抗の 有用性の検討

6.1 緒言

肺高血圧症 (PH) は肺動脈圧 (PAP) や肺血管抵抗 (PVR) の上昇を特徴とする難治性かつ致死的な疾患である[14, 21]。PH は、肺血管原発だけでなく、左心疾患や呼吸器疾患、低酸素、肺動脈閉塞性疾患、寄生虫疾患などに続発して発症する[14]。とくに、左心疾患に続発する PH は、肺静脈圧の上昇の受動的伝播により PAP を上昇させるため、“後毛細血管性 PH”と呼ばれ、さらに2つのサブタイプに細分類される：Isolated post-capillary PH (Ipc-PH) および Combined post-and pre-capillary PH (Cpc-PH) [14, 27, 135, 154]。前者は左心房圧の上昇による肺循環のうっ滞のみに起因する一方で、後者は前者の病態に肺血管リモデリングを併発し PVR が上昇することで発症する。したがって、Cpc-PH は Ipc-PH よりも進行した病態であり、PAP がより高値となることが予想される。近年の医学領域の研究では、Cpc-PH が左心疾患および心不全患者において重要な予後指標であることが報告されている[17, 20, 155]。したがって、後毛細血管性 PH 症例において、PH 病態を判断するために PVR を評価することは必要不可欠である。

PH の病態判定のゴールドスタンダードは、右心カテーテル法である[14, 31]。また、PVR の絶対評価には、右心カテーテル法による心拍出量と観血的経肺圧較差の測定が必要である。しかし、獣医学領域において右心カテーテル法は麻酔を必要とし、侵襲的手技であることから、一般臨床において汎用性の高いモダリティではない。したがって、その代替法として心エコー図法による病態評価を一般的に用いている。医学領域において、心エコー図法による三尖弁逆流 (TR) 速度と肺動脈血流 速度時間積分値 (PV VTI) を用いて算出した推定 PVR (PVRecho) は、PVR の上昇を検出する有用なツールであると考えられている[156–159]。しかし、我々の知る限り、獣医学領域において PVRecho の有用性を検討した研究は1報のみである[160]。

本研究の目的は、犬において最も一般的な心疾患である粘液腫様変性性僧帽弁疾患 (MMVD) に罹患した犬における PVRecho の有用性を評価することであった[5]。我々は、PVRecho は MMVD 罹患犬において PH の診断および病態評価に有用なツールとなり得ると仮説を立てた。

6.2 材料および方法

研究デザイン

本研究は前向き観察研究であった。本研究の実験手順および動物の管理取り扱いについては、日本獣医生命科学大学動物実験等規程に準拠しており、日本獣医生命科学大学附属動物医療センター倫理委員会の承認を得た（承認番号：R2-5）。また、すべての犬の飼い主から研究目的のデータ使用に関する同意を得た。

供試動物

2017年10月から2019年5月の期間に、本学附属動物医療センターにて心臓精査を実施した検出可能なTRを有するMMVD罹患犬を前向きに組み入れた。すべての犬は、身体検査、心電図検査、オシロメトリック法による全身動脈圧測定、X線検査、および心エコー図検査を受けた。MMVDの診断は、心エコー図法のBモード像における僧帽弁の肥厚と逸脱、およびドプラ法における逆流の存在に基づいて行った[71, 75]。TRは、複数断面から三尖弁を観察することで重症度評価および測定を行い、TR最高速度は連続波ドプラ法により取得した。他の心疾患、肺動脈圧を上昇させうる他の疾患（例：呼吸器疾患、塞栓性疾患、腫瘍性疾患など）[14]、心機能に影響を及ぼしうる疾患（例：内分泌疾患、全身性高血圧[収縮期血圧 ≥ 160 mmHg] など）[144]、データの欠損を有する症例は、本研究から除外した。

分類

MMVD罹患犬はACVIMコンセンサス・ステートメントにおけるMMVD重症度分類に基づき、以下の3群に分類した：B1、B2、およびC/D[5]。また、MMVD罹患犬は（1）TR速度、（2）心室、（3）肺動脈、（4）右心房および後大静脈の心エコー異常所見に基づいてPHの可能性により分類した：Low群、Intermediate群、High群[14]。うっ血性右心不全（RHF）の診断は、PH以外の原因を可能な限り除外し、腹水、胸水、心膜液貯留のX線あるいは超音波所見を有する場合とした[71]。

心エコー図法による右心室の形態および機能の評価

二次元およびドプラ心エコー図法は、1名の検査者により Vivid E95 (GE Healthcare、Tokyo、Japan) を用いて行った。II誘導心電図を同時に取得した。データは、左右横臥位に保定した無鎮静の犬から少なくとも洞調律の5心周期分を取得した。解析はオフラインワークステーション (EchoPAC version 204 ; GE Healthcare、Tokyo、Japan) を用いて解析を行い、連続5心周期から取得した測定値の平均値を統計分析に使用した。

右心室形態指標として、拡張末期右心室内腔径 (RVIDd)、拡張末期および収縮末期における右心室面積 (それぞれ、RVEDA、RVESA) を測定した[71, 89, 98]。各右心室形態指標は、右心系描出に最適化した左側心尖部四腔断面 (RV focus view) を用いて測定した[23, 39, 40, 71, 89, 98]。上記指標は、過去の報告を参考にして、体重補正值を算出した[40]。

$$\text{RVIDd index} = \frac{\text{RVIDd (mm)}}{(\text{体重 [kg]})^{0.327}}$$

$$\text{RVEDA index} = \frac{\text{RVEDA (cm}^2\text{)}}{(\text{体重 [kg]})^{0.624}}$$

$$\text{RVESA index} = \frac{\text{RVESA (cm}^2\text{)}}{(\text{体重 [kg]})^{0.628}}$$

また、右傍胸骨心基部短軸断面肺動脈弁レベルを用いて、肺動脈大動脈径比 (PA/Ao) を測定した[70]。

本研究では右心室機能指標として、三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE)、右心室面積変化率 (RVFAC)、パルス組織ドプラ法による三尖弁輪部心筋収縮期運動速度 (RV s') および右心室心筋機能指標 (RV MPI)、および PV VTI を測定した[39, 40, 70, 73]。PV VTI を除く右心室機能指標は、RV focus view を用いて測定した。TAPSE は、第5章の研究を参考にして、Bモード法により測定した[71, 72, 140]。TAPSE および RVFAC は過去に報告された以下の式を用いて、体重補正值を算出した[41, 72]。

$$\text{TAPSEn} = \frac{\text{TAPSE (mm)}}{(\text{体重 [kg]})^{0.284}}$$

$$\text{RV FACn} = \frac{\text{RV FAC (\%)}}{(\text{体重 [kg]})^{-0.097}}$$

RV MPI は組織ドプラ法による三尖弁輪部自由壁側の心筋運動速度波形を用いて以下の式により算出した。

$$\text{RV MPI} = \frac{(b - a)}{a}$$

この式において、a は三尖弁輪部心筋運動速度波形の収縮期波の持続時間を示し、b は拡張後期波の終末点から次の拡張早期波の開始点までの時間を示す[39]。

PVRecho は過去の報告を参考にして、以下の2つの式で算出した[156, 159]。

$$\text{PVRecho} = \frac{\text{TR 速度 (m/s)}}{\text{PV VTI (cm)}}$$

$$\text{PVRecho2} = \frac{(\text{TR 速度 [m/s]})^2}{\text{PV VTI (cm)}}$$

本研究では詳細な右心室機能指標として、Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography (2D-STE) 法を実施した。右心室の形態および機能に関する各種心エコー指標を取得した RV focus view を用いて、右心室心筋長軸方向のストレインおよびストレインレート（それぞれ、RV-SL、RV-SrL）を取得した。RV-SL および RV-SrL は右心室自由壁のみの解析(3seg)と右心室全体の解析(6seg)に分けて取得した。2D-STE 法の測定手順に関しては、第2章および我々が以前に報告した報告に従って実施した[71, 77, 89, 97-101]。RV-SL はストレイン波形の陰性ピーク値の絶対値とし、RV-SrL はストレインレート波形の収縮期における陰性ピーク値の絶対値とした[71, 76, 77]。

測定者内および測定者間の測定変動

測定者内測定変動は、心エコー測定を行った1名の計測者が実施した。各 PH 可能性群から3頭ずつ無作為に抽出した合計9頭の犬における右心室形態および機能指標を、7日以上間隔をあけて2度測定することで評価した。測定者間測定変動は、第2の計測者が同様の測定変数を同じ心周期を用いて盲目的に測定することで実施した。

統計分析

すべての統計分析は、市販の統計ソフトウェア（EZR version 1.41 ; Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan）を用いて行った[78]。すべての連続データは中央値（四分位範囲）で表示した。

データの正規性は Shapiro-Wilk 検定を用いて評価した。PH 可能性群間におけるカテゴリ変数の比較は Fisher の正確確立検定を用いて行った。PH 可能性群間における連続変数の比較は、一元配置分散分析および Tukey 検定（正規分布データ）あるいは Kruskal-Wallis 検定および Steel-Dwass 検定（非正規分布データ）を用いて実施した。また、すべての心エコー変数は、Student *t* 検定（正規分布データ）あるいは Mann-Whitney U 検定（非正規分布データ）を用いて RHF の有無で比較した。さらに、単変量および多変量ロジスティック回帰分析を用いて、各種心エコー変数と RHF の関連を評価した。交絡因子の調整後、単変量ロジスティック回帰分析において $P < 0.10$ の変数を多変量モデルに組み入れた。ロジスティック回帰分析の結果は、オッズ比（95 %信頼区間）で示した。受信者動作特性（ROC）曲線により、単変量ロジスティック回帰分析において RHF と有意な関連を認めた心エコー変数は受信者動作特性（ROC）曲線を作成することで、曲線化面積（AUC ; 95 %信頼区間）、最適カットオフ値、感度、および特異度を算出した。各変数の RHF 検出の正確性は、AUC > 0.9 の場合、高い ; AUC 0.7 ~ 0.9 の場合、中程度 ; AUC 0.5 ~ 0.7 の場合、低いと定義した[149]。最適カットオフ値は、ROC 曲線において最も左上に近づく値とした。

測定者内および測定者間測定変動は以下の式を用いて算出した測定変動 (CV) により評価した。

$$CV (\%) = \frac{\text{標準偏差}}{\text{平均値}} \times 100$$

また、測定変動を評価するために級内相関係数 (ICC) も算出した。低い測定変動は、CV < 10.0 % および ICC > 0.7 とした[79]。

すべての統計分析において、 P 値 < 0.050 を統計学的に有意とした。

6.3 結果

臨床特性

合計 58 頭の TR を有する MMVD 罹患犬を本研究に供試した (Low : n = 16 ; Intermediate : n = 19 ; High : n = 23) 。犬の品種は以下の通りであった : チワワ (n=15、22%)、雑種 (n=7、12%)、トイ・プードル (n=6、10%)、シーズー (n=5、9%)、ミニチュア・ダックスフンド (n=3、5%)、マルチーズ (n=3、5%)、ミニチュア・シュナウザー (n=3、5%)、パピヨン (n=2、3%)、ポメラニアン (n=2、3%)、キャバリア・キングチャールズ・スパニエル (n=2、3%)、チャイニーズ・クレステッド・ドッグ (n=2、3%)、ノーフォーク・テリア (n=2、3%)、およびその他 8 品種の各 1 頭。45/58 (78%) の犬は研究供試時にいずれかの内科治療を受けていた : アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (Low : n=9、16% ; Intermediate : n=11、19% ; High : n=20、34%)、ピモベンダン (Low : n=4、7% ; Intermediate : n=9、16% ; High : n=14、24%)、シルデナフィル (Low : n=0、0% ; Intermediate : n=2、3% ; High : n=5、9%)、ループ利尿薬 (Low : n=0、0% ; Intermediate : n=0、0% ; High : n=4、7%)。本研究に供試した 58 頭の MMVD 犬における臨床特性およびオシロメトリック法による血圧測定の結果を表 6-1 に示す。年齢、性別、体重、全身動脈圧において、PH 可能性群間に有意差は認められなかった。PH の可能性が高いほど MMVD の病態も重度であり、High 群の犬 8 頭のみが研究組み入れ時に RHF 徴候を有していた : 胸水 (n=4)、腹水 (n=2)、胸水および心膜液貯留 (n=1)、心膜液貯留 (n=1)。また、すべての RHF 徴候を有する犬は失神を呈した。

右心室の形態および機能に関する心エコー指標

右心室の形態および機能に関する各種心エコー指標の結果を表 6-2 に示す。右心室形態指標に関して、RVIDd index、RVEDA index、および RVESA index は High 群において Low、Intermediate 群と比較して有意に高値を示した (RVIDd index : $P=0.006$ [vs Low 群]、 $P<0.001$ [vs Intermediate 群] ; RVEDA index : $P=0.002$ [vs Low 群]、 $P<0.001$ [vs Intermediate 群] ; RVESA index : $P=0.006$ [vs Low 群]、 $P=0.002$ [vs Intermediate 群])。PA/Ao は Intermediate、High 群において Low 群と比較して有意に高値を示した (それぞれ、 $P=0.049$ 、 0.005)。

右心室機能指標に関して、TAPSEn、RV FACn、RV s'および RV MPI は PH 可能性群間に有意差を認めなかった。一方、PV VTI は High 群において Low、Intermediate 群と比較して有意に低値を示した（それぞれ、 $P = 0.022$ 、 0.008 ）。TR 速度は Intermediate、High 群において Low 群と比較して有意に高値を示し、High 群は Intermediate 群よりも有意に高値であった（すべて $P < 0.001$ ）。PVRecho も TR 速度と同様に、Intermediate、High 群において Low 群と比較して有意に高値を示し、High 群は Intermediate 群よりも有意に高値であった（PVRecho : $P = 0.044$ [Low vs Intermediate]、 $P < 0.001$ [Low、Intermediate vs High] ; PVRecho2 : $P = 0.002$ [Low vs Intermediate]、 $P < 0.001$ [Low、Intermediate vs High]）（図 6-1）。

2D-STE 指標に関して、RV-SL_{3seg} および RV-SrL_{6seg} は High 群において Intermediate 群と比較して有意に低値であった（それぞれ、 $P = 0.049$ 、 0.023 ）。RV-SL_{6seg} は High 群において Low、Intermediate 群と比較して有意に低値であった（それぞれ、 $P = 0.034$ 、 0.003 ）。RV-SrL_{3seg} も RV-SrL_{6seg} と同様の傾向を示したが有意差は認められなかった。

RHF の有無で比較した各種心エコー変数の結果を表 6-3 に示す。RVIDd index、RVEDA index、RVESA index、PA/Ao は RHF 発症犬において有意に高値であった。また、TR 速度、PVRecho、PVRecho2 は RHF 発症犬において有意に高値であり、PV VTI、RV-SL は有意に低値であった。しかし、TAPSEn、RV FACn、RV s'、RV MPI、RV-SrL に有意差は認められなかった。

RHF 検出に関するロジスティック回帰分析

RHF と心エコー指標の関連を評価したロジスティック回帰分析の結果を表 6-4 に示す。単変量ロジスティック回帰分析において、年齢、RVIDd index、RVEDA index、RVESA index、PA/Ao、TR 速度、PVRecho、PVRecho2 の上昇、および PV VTI、RV-SL_{6seg}、RV-SrL_{6seg} の低下は、RHF と有意な関連を認めた。交絡因子の調整後、年齢、RVIDd index、PVRecho2、および RV-SL_{6seg} を多変量モデルに組み入れたところ、RVIDd index および PVRecho2 のみが有意な独立予測因子であった。

単変量ロジスティック回帰分析において有意であった変数における RHF との

関連を評価した ROC 曲線の結果を表 6-5 に示す。RVIDd index、RVESA index、TR 速度、PVRecho および PVRecho2 は高い正確性を有した。RVEDA index、PA/Ao、PV VTI、RV-SL_{6seg} および RV-SrL_{6seg} は中程度の正確性を有した。とくに、PVRecho2 は最も高い AUC を有した。

測定者内および測定者間の測定変動

本研究に用いた心エコー変数の測定者内および測定者間の測定変動の結果を表 6-6 に示す。測定者内測定変動に関して、いずれの心エコー指標も低い測定変動を示した。測定者間測定変動に関して、RV FACn および RV MPI は許容可能な測定変動ではなかった。

6.4 考察

本研究は MMVD 罹患犬において PVRecho の有用性を検討した最初の研究である。TAPSEn、RV FACn、RV s'、RV MPI などの各種右心室機能指標は PH 可能性群間に有意差を認めなかったが、PV VTI、TR 速度、PVRecho、PVRecho2、および 2D-STE 法による RV-SL、RV-SrL は PH 可能性の上昇に伴い有意に悪化した。さらに、多変量ロジスティック回帰分析において、RVIDd index および PVRecho2 の上昇は RHF と有意な関連を認めた。本研究結果は PVRecho や PVRecho2 が PVR の上昇や後負荷に対する右心室の適応、Cpc-PH への進行を反映する指標であり、PH 診断および病態の層別化に有用な新たなツールとなり得ることを示唆した。

本研究において、2 種の方法で測定した PVRecho は PH の可能性が高くなるにつれて有意に上昇した。とくに、High 群における PVRecho は Low、Intermediate 群と比較して顕著な高値を認めた。これらの結果は、MMVD 罹患犬において PH の可能性が高い症例は PAP の上昇だけでなく、肺血管リモデリングに起因する PVR の上昇を反映した可能性を示唆しており、PVRecho は MMVD 罹患犬における Cpc-PH 病態への進行を検出する可能性が考えられた。しかし、本研究では組織病理学的評価を行っていないため、今後組織病理学的所見と PVRecho の関連を評価したさらなる研究が期待される。また、PVRecho は右心室収縮機能を反映する PV VTI と、右心室後負荷を反映する TR 速度を用いて算出した。した

がって、PVRecho は右心室後負荷に対する右心室の適応状態も反映していると考えられた。本研究において、TR 速度に関しても PVRecho と同様の傾向を認めた。しかし、過去の研究において一部の症例で TR 速度により推定した PAP は右心カテーテル法により観血的に測定した PAP と乖離を認め、最大 20 mmHg 程度の誤差を生じさせたと報告されており[161]、ACVIM コンセンサス・ステートメントにおいても TR 速度単独による PH 診断は避けるべきであると提唱されている[14]。さらに、第 2 章や第 5 章の研究においても報告したように、右心室収縮機能は軽度～中程度 PH 病態に対しては右心室機能を亢進させることで PH 病態に適応し、慢性かつ重度な PH 病態では適応不全となり右心室機能が低下する[89, 98]。したがって、PH 病態の進行に伴う右心室収縮機能の偽正常化は回避できないと考えられる。以上より、PVRecho や PVRecho2 のような右心室圧負荷に対するパフォーマンスを反映し、PH 病態の進行に伴い偽正常化を示すことなく漸増する指標は、TR 速度や右心室収縮機能指標単独よりも PH の臨床評価に有用である可能性が示唆された。

ロジスティック回帰分析において、PVRecho2 の上昇は RHF と有意な関連を認め、高い AUC、感度、特異度を有していた。医学領域において、後毛細血管性 PH 症例における Cpc-PH への進行は予後不良因子であると報告されている[154, 162]。本研究結果においても、MMVD 罹患犬における PVRecho2 の上昇は右心室圧負荷に対する適応不全や Cpc-PH への進行を反映した予後不良因子となることが示唆された。また、本研究結果において、RVIDd index の上昇も RHF と有意な関連を認めた。第 2 章および第 5 章の研究で報告したように、右心室は圧負荷に対して適応不全となった際に、心拍出を維持するために拡張する[89, 98]。本研究において RHF 徴候を有した犬も、TR 速度に基づく重度右心室圧負荷および RV-SL や RV-SrL に基づく右心室収縮機能障害を有していた。さらに、右心系拡張は PH 罹患犬において RHF や予後不良と関連があると報告されている[23, 30]。以上より、PVRecho2 および RVIDd index は MMVD 罹患犬において RHF 検出に有用な新たなツールとなり得ると考えられた。

本研究母集団において、PVRecho と PVRecho2 は PH 層別化や RHF 検出に同等の性能を有した。医学領域において、PVR が過度に上昇した患者における PVR の検出力は PVRecho2 の方が高いことが報告されている[156]。本研究において、

右心カテーテル法による観血的 PVR 計測を行ったわけではないが、PVRecho と PVRecho2 がいずれも MMVD 罹患犬における PH の診断や層別化に有用であることが示唆された。しかし、本研究では RHF 徴候を有する症例が比較的少なかったことが、本研究結果に影響を及ぼした可能性があった。ただし、後毛細血管性 PH 罹患犬において、Cpc-PH まで進行する症例は臨床的に多くはない。今後、重症例をさらに集積した研究が期待される。

本研究にはいくつかの制限が存在する。第一に、本研究では右心カテーテル法を実施していないため、PH の確定診断や観血的な PVR 測定ができなかった。また、本研究では PH の原因疾患の鑑別を完全に行うことができたわけではなかったため、MMVD 以外の疾患も PAP 上昇に寄与していた可能性は完全に否定できなかった[14]。第二に、本研究ではいずれの犬も完全な腹部超音波検査を実施したわけではないため、わずかな腹水貯留を見逃した可能性が考えられた。第三に、本研究では内科治療のコントロールをできなかったため、ピモベンダン、シルデナフィル、ループ利尿薬などの薬剤が右心室機能や血行動態に影響を及ぼした可能性があった。最後に、本研究ではとくに RHF 徴候を有する症例が少なかったため、統計学的検出力が低下していた可能性が示唆された。

6.5 小括

PVRecho は PH の可能性が高くなるに伴い有意に高値を示した。本結果は、PVRecho が PH の診断や層別化に有用な新たなツールとなり得ることを示唆している。さらに、多変量ロジスティック回帰分析において、PVRecho2 および RVIDd index の上昇は RHF と有意な関連を認めた。今後、症例数をさらに集積し、右心カテーテル法による観血的 PVR と PVRecho を比較したさらなる研究が期待される。

なお、第 6 章における主な内容は *Frontiers in Veterinary Science* にて公表している[101]。

表 6-1 58 頭の粘液腫様変性性僧帽弁疾患罹患犬における臨床特性およびオシロメトリック法による血圧測定の結果

変数	肺高血圧症の可能性			<i>P</i> *
	Low	Intermediate	High	
n	16	19	23	
年齢 (歳)	11.0 (9.6 – 13.5)	11.6 (9.8 – 13.2)	13.3 (12.2 – 14.6)	0.056
性別 (雄/雌)	10, 6	13, 6	11, 13	0.451
体重 (kg)	5.1 (3.3 – 7.6)	4.4 (3.3 – 6.9)	4.8 (2.5 – 7.2)	0.769
ACVIM (B1, B2, C/D)	8, 5, 3	5, 11, 3	0, 7, 16	0.004
RHF (あり/なし)	0, 16	0, 21	10, 13	< 0.001
心拍数 (bpm)	121 (109 – 152)	136 (120 – 151)	149 (127 – 158)	0.350
全身動脈圧				
収縮期 (mmHg)	126 (110 – 146)	136 (118 – 148)	135 (106 – 150)	0.451
平均 (mmHg)	92 (81 – 105)	98 (83 – 107)	96 (88 – 112)	0.832

連続変数は中央値 (四分位範囲) で示す。

* 一元配置分散分析あるいは Kruskal-Wallis 検定の *P* 値。

ACVIM、米国獣医内科学会 ; RHF、右心不全。

表 6-2 58 頭の粘液腫様変性性僧帽弁疾患罹患犬における心エコー変数の結果

変数	肺高血圧症の可能性			P*
	Low	Intermediate	High	
RVIDd index (mm/kg ^{0.327})	6.3 (5.3 – 7.3)	5.8 (5.3 – 7.1)	7.7 (6.8 – 9.5) ^{a,b}	< 0.001
RVEDA index (cm ² /kg ^{0.624})	0.83 (0.73 – 0.96)	0.86 (0.75 – 0.96)	1.17 (1.00 – 1.33) ^{a,b}	0.001
RVESA index (cm ² /kg ^{0.628})	0.43 (0.36 – 0.47)	0.43 (0.31 – 0.51)	0.57 (0.47 – 0.73) ^{a,b}	0.003
PA/Ao	0.82 (0.76 – 0.86)	0.90 (0.83 – 0.97) ^a	0.93 (0.85 – 1.19) ^a	0.002
TAPSEn (mm/kg ^{0.284})	7.2 (6.1 – 7.5)	7.5 (6.9 – 9.3)	8.0 (6.6 – 9.1)	0.205
RV FACn (%/kg ^{-0.097})	54.9 (49.4 – 63.5)	61.1 (49.7 – 63.3)	57.6 (47.2 – 61.2)	0.551
RV s' (cm/s)	11.7 (9.6 – 12.8)	11.4 (9.5 – 12.8)	11.8 (8.6 – 16.1)	0.433
RV MPI	0.45 (0.32 – 0.62)	0.41 (0.33 – 0.53)	0.58 (0.40 – 0.69)	0.112
PV VTI (cm)	8.6 (6.8 – 10.7)	8.8 (6.9 – 10.6)	7.1 (5.3 – 8.3) ^{a,b}	0.005
TR 速度 (m/s)	2.7 (2.2 – 2.8)	3.2 (3.1 – 3.4) ^a	3.9 (3.5 – 5.0) ^{a,b}	< 0.001
RV-SL _{3seg} (%)	29.3 (26.6 – 34.8)	31.0 (26.6 – 32.5)	25.1 (22.6 – 30.0) ^b	0.049
RV-SrL _{3seg} (%/s)	4.9 (3.6 – 6.9)	5.3 (3.8 – 8.4)	3.4 (2.8 – 6.1)	0.088
RV-SL _{6seg} (%)	25.8 (20.9 – 29.8)	27.4 (24.2 – 32.2)	20.6 (15.0 – 25.0) ^{a,b}	0.003
RV-SrL _{6seg} (%/s)	3.7 (2.6 – 4.6)	3.9 (2.6 – 5.3)	2.9 (2.2 – 3.5) ^b	0.021

連続変数は中央値（四分位範囲）で示す。

* 一元配置分散分析あるいは Kruskal-Wallis 検定の P 値。

^a $P < 0.050$ (vs Low 群) 、 ^b $P < 0.050$ (vs Intermediate 群) 。

3seg、右心室自由壁のみの解析；6seg、右心室全体の解析；FAC、面積変化率；MPI、心筋機能指標；PA/Ao、肺動脈大動脈径比；PV VTI、肺動脈血流 速度時間積分値；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVESA、収縮末期右心室面積；RVIDd、拡張末期右心室内腔径；RV-SL、右心室長軸ストレイン；RV-SrL、右心室長軸ストレインレート；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離；TR、三尖弁逆流。

表 6-3 右心不全の有無で比較した心エコー変数の結果

変数	右心不全		P*
	あり (n = 8)	なし (n = 50)	
RVIDd index (mm/kg ^{0.327})	10.0 (8.3 – 12.0)	6.7 (5.4 – 7.4)	< 0.001
RVEDA index (cm ² /kg ^{0.624})	1.36 (1.13 – 1.67)	0.86 (0.74 – 1.01)	0.003
RVESA index (cm ² /kg ^{0.628})	0.73 (0.61 – 0.88)	0.45 (0.35 – 0.52)	0.003
PA/Ao	1.00 (0.89 – 1.27)	0.87 (0.81 – 0.92)	0.006
TAPSEn (mm/kg ^{0.284})	7.2 (6.0 – 8.5)	7.5 (6.7 – 8.3)	0.511
RV FACn (%/kg ^{-0.097})	49.2 (36.9 – 63.1)	58.8 (49.8 – 62.4)	0.113
RV s' (cm/s)	11.8 (8.5 – 17.4)	11.4 (9.3 – 13.6)	0.308
RV MPI	0.65 (0.34 – 0.96)	0.44 (0.37 – 0.58)	0.171
PV VTI (cm)	5.9 (4.5 – 7.9)	8.4 (6.8 – 9.7)	0.002
TR 速度 (m/s)	5.0 (4.3 – 5.1)	3.1 (2.8 – 3.5)	< 0.001
PVRecho	0.76 (0.62 – 1.00)	0.38 (0.29 – 0.48)	< 0.001
PVRecho2	3.32 (2.80 – 5.03)	1.16 (0.84 – 1.62)	< 0.001
RV-SL _{3seg} (%)	25.5 (23.3 – 30.4)	28.8 (25.2 – 31.6)	0.009
RV-SrL _{3seg} (%/s)	4.4 (2.7 – 6.4)	4.9 (3.3 – 6.8)	0.452
RV-SL _{6seg} (%)	19.0 (13.3 – 24.3)	25.3 (20.9 – 28.4)	0.008
RV-SrL _{6seg} (%/s)	2.4 (1.8 – 3.6)	3.4 (2.6 – 4.6)	0.017

連続変数は中央値（四分位範囲）で示す。

* Student *t* 検定あるいは Mann-Whitney U 検定の *P* 値。

3seg、右心室自由壁のみの解析；6seg、右心室全体の解析；FAC、面積変化率；MPI、心筋機能指標；PA/Ao、肺動脈大動脈径比；PVRecho、推定肺血管抵抗；PV VTI、肺動脈血流 速度時間積分値；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVESA、収縮末期右心室面積；RVIDd、拡張末期右心室内腔径；RV-SL、右心室長軸ストレイン；RV-SrL、右心室長軸ストレインレート；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離；TR、三尖弁逆流。

表 6-4 右心不全と心エコー変数の関連を評価したロジスティック回帰分析

変数	単変量		多変量	
	オッズ比 (95 %信頼区間)	<i>P</i>	調整済みオッズ比 (95 %信頼区間)	<i>P</i>
年齢 (1.0 per increase)	1.8 (1.1 – 2.9)	0.023		
RVIDd index (1.0 mm/kg ^{0.327} per increase)	5.4 (1.7 – 16.5)	< 0.001	3.2 (1.2 – 12.2)	0.036
RVEDA index (0.1 cm ² /kg ^{0.624} per increase)	1.8 (1.2 – 2.7)	< 0.001		
RVESA index (0.1 cm ² /kg ^{0.628} per increase)	2.5 (1.3 – 4.7)	< 0.001		
PA/Ao (0.1 per increase)	1.8 (1.2 – 2.6)	0.005		
PV VTI (1.0 cm per decrease)	2.0 (1.2 – 3.3)	0.006		
TR 速度 (1.0 m/s per increase)	1.3 (1.2 – 1.6)	< 0.001		
PVRecho (0.1 per increase)	4.5 (1.7 – 12.1)	0.003		
PVRecho2 (0.1 per increase)	1.3 (1.1 – 1.5)	0.001	1.2 (1.1 – 1.4)	0.026
RV-SL _{6seg} (1.0 % per decrease)	1.2 (1.0 – 1.3)	0.014		
RV-SrL _{6seg} (1.0 %/s per decrease)	1.1 (1.0 – 1.2)	0.018		

6seg、右心室全体の解析；PA/Ao、肺動脈大動脈径比；PVRecho、推定肺血管抵抗；PV VTI、肺動脈血流 速度時間積分値；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVESA、収縮末期右心室面積；RVIDd、拡張末期右心室内腔径；RV-SL、右心室長軸ストレイン；RV-SrL、右心室長軸ストレインレート；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離；TR、三尖弁逆流。

表 6-5 単変量ロジスティック回帰分析において有意であった心エコー変数の受信者動作特性曲線の結果

変数	曲線下面積 (95 %信頼区間)	カットオフ	感度	特異度
RVIDd index (mm/kg ^{0.327})	0.952 (0.887 – 1.000)	7.677	0.88	0.83
RVEDA index (cm ² /kg ^{0.624})	0.886 (0.726 – 1.000)	1.120	0.88	0.83
RVESA index (cm ² /kg ^{0.628})	0.902 (0.760 – 1.000)	0.539	0.88	0.76
PA/Ao	0.776 (0.598 – 0.954)	0.861	0.90	0.83
PV VTI (cm)	0.802 (0.657 – 0.947)	7.010	0.88	0.70
TR 速度 (m/s)	0.907 (0.850 – 1.000)	4.980	0.80	1.00
PVRecho	0.964 (0.921 – 1.000)	0.604	1.00	0.85
PVRecho2	0.974 (0.939 – 1.000)	2.460	0.90	0.94
RV-SL _{6seg} (%)	0.748 (0.585 – 0.911)	23.135	0.63	0.88
RV-SrL _{6seg} (%/s)	0.754 (0.582 – 0.926)	2.638	0.74	0.75

6seg、右心室全体の解析；PA/Ao、肺動脈大動脈径比；PVRecho、推定肺血管抵抗；PV VTI、肺動脈血流 速度時間積分値；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVESA、収縮末期右心室面積；RVIDd、拡張末期右心室内腔径；RV-SL、右心室長軸ストレイン；RV-SrL、右心室長軸ストレインレート；TR、三尖弁逆流。

表 6-6 心エコー変数における測定者内および測定者間の測定変動

変数	測定者内測定変動		測定者間測定変動	
	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC
PA/Ao	7.1	0.89 *	8.2	0.86 *
RVEDA	4.0	0.99 *	6.4	0.95 *
RVESA	5.6	0.94 *	7.6	0.96 *
RV FAC	5.2	0.91 *	7.5	0.67 *
TAPSE	3.5	0.90 *	6.4	0.80 *
RV s'	2.7	0.97 *	3.8	0.95 *
RV MPI	9.1	0.86 *	12.5	0.68 *
PV VTI	3.8	0.98 *	5.5	0.94 *
TR 速度	0.9	0.99 *	0.9	0.99 *
PVRecho	3.7	0.99 *	5.4	0.96 *
PVRecho2	3.6	0.99 *	5.4	0.97 *
RV-SL _{3seg}	4.5	0.93 *	5.2	0.92 *
RV-SrL _{3seg}	6.4	0.95 *	9.7	0.89 *
RV-SL _{6seg}	5.6	0.91 *	6.9	0.86 *
RV-SrL _{6seg}	6.1	0.94 *	8.0	0.93 *

* $P < 0.050$ 。

3seg、右心室自由壁のみの解析；6seg、右心室全体の解析；CV、変動係数；FAC、面積変化率；ICC、級内相関係数；MPI、心筋機能指標；PA/Ao、肺動脈大動脈径比；PV VTI、肺動脈血流 速度時間積分値；PVRecho、推定肺血管抵抗；RVEDA、拡張末期右心室面積；RVESA、収縮末期右心室面積；RVIDd、拡張末期右心室内腔径；RV-SL、右心室長軸ストレイン；RV-SrL、右心室長軸ストレインレート；s'、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度；TAPSE、三尖弁輪収縮期移動距離；TR、三尖弁逆流。

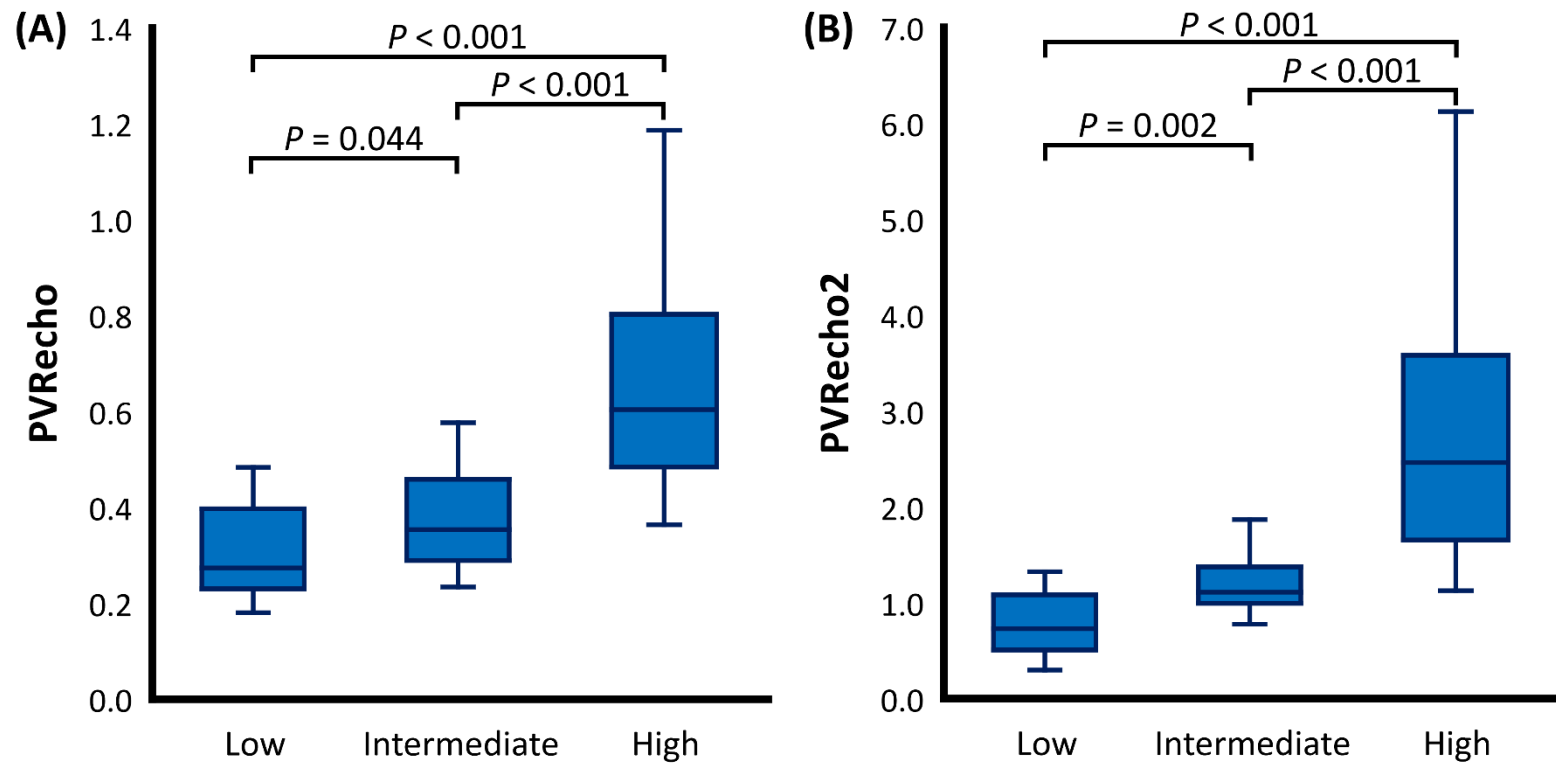


図 6-1 心エコー図法により推定した肺血管抵抗 (PVRecho) の箱ひげ図。

第7章

総括

本研究では、犬において右心室圧負荷や前負荷を変化させる呼吸、心拍数、容量負荷などの因子が右心室の形態および機能に及ぼす影響を観血的指標と心エコー指標を用いて評価し、観血的指標と心エコー指標の関連を検討した。さらに、負荷条件を考慮した新たな心エコー指標として、右心室サイズ指標により補正した三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE) および推定肺血管抵抗 (PVRcho) の有用性を提唱し、これらの指標が粘液腫様変性性僧帽弁疾患 (MMVD) に罹患した犬において肺高血圧症 (PH) の病態評価に有用であるかを検討した。

第2章 健常犬におけるマイクロビーズ塞栓による右心室圧負荷の上昇が

右心室の形態と機能に及ぼす影響の検討

本章では、健常ビーグル犬 7 頭に対して、末梢肺動脈にマイクロビーズを塞栓させた際の肺動脈圧の急性および慢性的な上昇に伴う心エコー図法による各種右心系指標の推移を観察した。本研究において、Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography (2D-STE) 法による右心室長軸方向心筋ストレイン (RV-SL) は収縮期肺動脈圧 (sPAP) 30 mmHg 時においてベースラインよりも有意に低下し、sPAP 40 mmHg から 50 mmHg 時にかけて sPAP 30 mmHg 時と比較して漸増した。これは、急性期における右心室の圧負荷に対する適応リモデリングを反映したと考えられた。さらに、RV-SL および右心室長軸方向心筋ストレインレート (RV-SrL) は維持期において同程度の sPAP である 50 mmHg 時と比較して有意に低下し、これは慢性的かつ過度な圧負荷に対する右心室の非適応リモデリングを反映したと考えられた。したがって、2D-STE 法による RV-SL や RV-SrL は、従来の右心室機能指標では検出できなかった PH 病態に対する右心室の適応メカニズムを詳細に反映したと考えられた。

第3章 健常犬における心筋収縮性および容量負荷の変化が右心室の形態と

機能に及ぼす影響の検討ならびに三次元心エコー図法の有用性の検討

本章では、麻酔下健常ビーグル犬 10 頭を用いて、ドブタミンによる右心室心筋収縮性の変化ならびに乳酸リンゲル液の急速静脈内投与およびフロセミド投与による急性容量負荷の変化が右心室圧-容積曲線および心エコー図法による右心室の形態および機能に関する指標に及ぼす影響を検討した。本研究では、

Real-time 三次元心エコー図法による右心室容積、駆出率 (EF)、一回拍出量 (SV) は右心室収縮性や容量負荷の変化に伴う右心室圧-容積曲線の変化を良好に検出することができた。また、Real-time 三次元心エコー図法による EF、SV、および SV/収縮末期右心室容積比は、右心室圧-容積曲線によって算出した収縮末期エラスタンス/実効動脈エラスタンス比 (Ees/Ea) と有意な関連を認めた。上記結果は、Real-time 三次元心エコー図法が右心室形態評価や右心室-肺動脈カップリングの推定に有用であることを示唆した。一方、収縮末期エラスタンス (Ees) との関連は 2D-STE 法による RV-SL や RV-SrL で有意に認められたことから、潜在的な右心室収縮性を評価するには、2D-STE 法が有用であると考えられた。

第 4 章 健常犬における呼吸および心拍数の変化が右心室の形態と機能に及ぼす影響の検討

本章では、麻酔下健常ビーグル犬 10 頭を用いて、陽圧換気に伴う胸腔内圧の変化および右心房ペースングに伴う心拍数の変化が右心室圧-容積曲線および心エコー図法による右心室機能指標に及ぼす影響を検討した。本研究において、TAPSE、右心室面積変化率、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度、および 2D-STE 法による RV-SL などの右心室機能指標は呼吸や心拍数の変化に伴う胸腔内圧や静脈還流量の変化の影響を多大に受けることが示唆され、上記指標により右心室機能の評価の際は呼吸や心拍数に注意するべきであると考えられた。しかし、負荷非依存性に右心室収縮性を反映する Ees や 2D-STE 法により右心室全体の心筋機能評価を行った右心室全体の RV-SrL は呼吸に伴う変化を認めず、心拍数の上昇によりむしろ上昇した。したがって、右心室全体の RV-SrL は呼吸や心拍数の影響を受けることなく、非侵襲的に Ees を予測する有用なツールとなり得ることが示唆された。また、右心室自由壁の RV-SrL は右心室収縮性と後負荷のバランスを反映する右心室パフォーマンス指標 (すなわち、右心室-肺動脈カップリング指標) として有用であることが示唆された。

第 5 章 後毛細血管性肺高血圧症罹患犬における心エコー図法による右心室の形態と機能の評価ならびに右心室サイズ指標により補正した三尖弁輪収縮期移動距離の有用性の検討

第2章から第5章の研究により、2D-STE法によるRV-SLおよびRV-SrLは、従来の右心室機能指標よりも右心室心筋収縮性や右心室-肺動脈カップリングを詳細に反映することが示唆された。また、TAPSEは、とくに容量負荷、呼吸、心拍数の変化の影響を多大に受けることが示唆され、右心室機能を評価する際は上記負荷条件を考慮するべきであると考えられた。したがって本章では、MMVDに罹患した犬の臨床例において、右心室の収縮機能および拡張機能を2D-STE法を用いて詳細に評価した。また、容量負荷の結果生じる右心室サイズ指標によりTAPSEを補正することで、右心室機能をより詳細に反映することができるという仮説を立て、右心室サイズ指標により補正したTAPSEの有用性を検討した。2D-STE法によるRV-SLおよびRV-SrLにより、MMVDに続発するPH罹患犬において、右心室機能は収縮機能、拡張機能ともに中程度PHまでは機能を亢進させることでPH病態に適応し、重度PHにおいて適応不全になり機能が低下することが分かった。さらに、右心室サイズ指標により補正したTAPSE（とくに、拡張末期右室内腔径[RVIDd]により補正したTAPSE/RVIDd）は、RV-SLと同様の傾向を認め、重度PH病態における右心室収縮機能障害を良好に検出することができた。

第6章 後毛細血管性肺高血圧症罹患犬における心エコー図法による

推定肺血管抵抗の有用性の検討

MMVDに罹患した犬においてPHの病態進行には肺血管抵抗の上昇が寄与しており、後毛細血管性PH患者における予後と密接な関連がある。そこで本章では、MMVDに罹患した犬の臨床例を用いて、医学領域において肺血管抵抗の推定に用いられている心エコー図法による推定肺血管抵抗(PVRecho)の臨床的有用性を検討した。本研究において、PVRechoはPHの可能性が高くなるに伴い有意に高値を示した。さらに、PVRechoは右心不全の存在と有意な関連を認めた。本結果は、PVRechoがPVRの上昇に起因するCombined post- and pre-capillary PHへの進行を検出する有用なツールとなり得ることを示唆した。また、PVRechoは三尖弁逆流圧較差と肺動脈血流速度時間積分値から算出するため、右心室に対する圧負荷と収縮機能のバランスを反映した右心室パフォーマンス指標（すなわち、右心室-肺動脈カップリング指標）としての有用性も期待できた。以上よ

り PVRecho は PH 診断や層別化に有用な新たなツールとなり得ることが示唆された。

以上のように本論文では、肺動脈圧の急性および慢性的な上昇が右心室心筋機能に及ぼす影響を詳細に検討した。また、静脈還流量、呼吸、心拍数などの右心室に対する負荷条件の変化が、右心室機能評価のゴールドスタンダードである右心室圧-容積曲線と心エコー図法による各種右心室機能指標に乖離を生じさせることを示した。一方で、2D-STE 指標や三次元心エコー指標などに関しては詳細な右心室機能指標としての有用性が期待された。さらに、右心室サイズ指標で補正した TAPSE や PVRecho は、MMVD 罹患犬において負荷条件を考慮した右心室機能指標として臨床的に有用な新たなツールとなり得ると考えられた。今後、PH に罹患した犬の大規模症例を用いて、上記指標の診断的有用性や予後の重要性が評価されることを期待する。

謝辞

本研究の遂行にあたり、指導教員として終始多大なご指導を賜り、心臓病の難しさ、右心カテーテル法や心エコー図法の醍醐味を存分に教えていただきました、日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医内科学研究室 鈴木 亮平 講師に深謝いたします。

本研究に対し、多大なるご指導とご助言を賜りました、小山 秀一 先生、日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医内科学研究室 松本 浩毅 教授、手嶋 隆洋 准教授に心から感謝いたします。

本研究における実験および膨大なデータ解析に対し、貴重な時間をさいて多大なるご協力とご支援をいただきました、日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医内科学研究室の卒業生および室員各位に心から感謝いたします。

そして、本学に入学以来、経済面および精神面において長きにわたり支援していただいた私の両親、父 俊郎、母 智子、そして兄 力之輔に心から感謝いたします。

最後になりましたが、本研究の供試動物および本研究にご協力いただいた多くの動物たちに心から感謝するとともに、本研究成果が獣医療に還元され、より多くの疾患に苦しむ動物たちが救われることを心から願います。

参考文献

1. Haddad, F., Hunt, S. A., Rosenthal, D. N. and Murphy, D. J. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008; 117: 1436–1448.
2. Haddad, F., Doyle, R., Murphy, D. J. and Hunt, S. A. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008; 117: 1717–1731.
3. Santamore, W. P. and Dell’Italia, L. J. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998; 40: 289–308.
4. Vitarelli, A. and Terzano, C. Do we have two hearts? New insights in right ventricular function supported by myocardial imaging echocardiography. *Heart Fail Rev*. 2010; 15: 39–61.
5. Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R. and Uechi, M. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med*. 2019; 33: 1127–1140.
6. Häggström, J., Höglund, K. and Borgarelli, M. An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract*. 2009; 50 Suppl 1: 25–33.
7. Borgarelli, M. and Haggstrom, J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: Natural history, clinical presentation and therapy. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 2010; 40: 651–663.
8. Shiba, N., Watanabe, J., Shinozaki, T., Koseki, Y., Sakuma, M., Kagaya, Y., Shirato, K. and CHART Investigators Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. *Circ J*. 2004; 68: 427–434.
9. Shiba, N., Nochioka, K., Miura, M., Kohno, H. and Shimokawa, H. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study. *Circ J*. 2011; 75: 823–833.
10. Tsutsui, H., Tsuchihashi-Makaya, M., Kinugawa, S., Goto, D. and Takeshita, A. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in

- Japan. *Circ J*. 2006; 70: 1617–1623.
11. Vonk Noordegraaf, A., Westerhof, B. E. and Westerhof, N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 236–243.
 12. Gherardo Finocchiaro, Joshua W Knowles, Aleksandra Pavlovic, Marco Perez, Emma Magavern, Gianfranco Sinagra, Francois Haddad, E. A. A. Prevalence and clinical correlates of right ventricular dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014; 113: 361–367.
 13. Meyer, P., Filippatos, G. S., Ahmed, M. I., Iskandrian, A. E., Bittner, V., Perry, G. J., White, M., Aban, I. B., Mujib, M., Dell’Italia, L. J. and Ahmed, A. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation*. 2010; 121: 252–258.
 14. Reinerio, C., Visser, L. C., Kellihan, H. B., Masseur, I., Rozanski, E., Clercx, C., Williams, K., Abbott, J. A., Borgarelli, M. and Scansen, B. A. ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. *J Vet Intern Med*. 2020; 34: 549–573.
 15. Kunieda, T. 「肺高血圧症の概念、病態、治療体制の確立に向けて」基調講演. *Therapeutic Research*. 2005; 26: 2012–2027.
 16. Braunwald, E. 1988. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 3rd ed., Saunders, Philadelphia.
 17. Rezaee, M. E., Nichols, E. L., Sidhu, M. and Brown, J. R. Combined Post- and Precapillary Pulmonary Hypertension in Patients With Heart Failure. *Clin Cardiol*. 2016; 39: 658–664.
 18. Opitz, C. F., Hoepfer, M. M., Gibbs, J. S. R., Kaemmerer, H., Pepke-Zaba, J., Coghlan, J. G., Scelsi, L., D’Alto, M., Olsson, K. M., Ulrich, S., Scholtz, W., Schulz, U., Grünig, E., Vizza, C. D., Staehler, G., Bruch, L., Huscher, D., Pittrow, D. and Rosenkranz, S. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 368–378.
 19. Assad, T. R., Hemnes, A. R., Larkin, E. K., Glazer, A. M., Xu, M., Wells, Q. S.,

- Farber-Eger, E. H., Sheng, Q., Shyr, Y., Harrell, F. E., Newman, J. H. and Brittain, E. L. Clinical and Biological Insights Into Combined Post- and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68: 2525–2536.
20. Ibe, T., Wada, H., Sakakura, K., Ugata, Y., Maki, H., Yamamoto, K., Seguchi, M., Taniguchi, Y., Jinnouchi, H., Momomura, S. and Fujita, H. Combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension: The clinical implications for patients with heart failure. *PLoS One.* 2021; 16: e0247987.
21. Johnson, L., Boon, J. and Orton, E. C. Clinical Characteristics of 53 Dogs with Doppler-Derived Evidence of Pulmonary Hypertension: 1992-1996. *J Vet Intern Med.* 1999; 13: 440–447.
22. Serres, F. J., Chetboul, V., Tissier, R., Sampedrano, C. C., Gouni, V., Nicolle, A. P. and Pouchelon, J. L. Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 2006; 229: 1772–1778.
23. Vezzosi, T., Domenech, O., Costa, G., Marchesotti, F., Venco, L., Zini, E., del Palacio, M. J. F. and Tognetti, R. Echocardiographic evaluation of the right ventricular dimension and systolic function in dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med.* 2018; 32: 1541–1548.
24. Vezzosi, T., Domenech, O., Iacona, M., Marchesotti, F., Zini, E., Venco, L. and Tognetti, R. Echocardiographic Evaluation of the Right Atrial Area Index in Dogs with Pulmonary Hypertension. *J Vet Intern Med.* 2018; 32: 42–47.
25. Jaffey, J. A., Wiggen, K., Leach, S. B., Masseau, I., Girens, R. E. and Reiner, C. R. Pulmonary hypertension secondary to respiratory disease and/or hypoxia in dogs: Clinical features, diagnostic testing and survival. *The Veterinary Journal.* 2019; 251: 105347.
26. Borgarelli, M., Abbott, J. A., Braz-Ruivo, L., Chiavegato, D., Crosara, S., Lamb, K., Ljungvall, I., Poggi, M., Santilli, R. A. and Haggstrom, J. Prevalence and Prognostic Importance of Pulmonary Hypertension in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *J Vet Intern Med.* 2015; 29: 569–574.
27. Kellihan, H. B. and Stepien, R. L. Pulmonary hypertension in canine degenerative

- mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*. 2012; 14: 149–164.
28. Kellihan, H. B. and Stepien, R. L. Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2010; 40: 623–641.
 29. Sudunagunta, S., Green, D., Christley, R. and Dukes-McEwan, J. The prevalence of pulmonary hypertension in Cavalier King Charles spaniels compared with other breeds with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*. 2019; 23: 21–31.
 30. Visser, L. C., Wood, J. E. and Johnson, L. R. Survival characteristics and prognostic importance of echocardiographic measurements of right heart size and function in dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med*. 2020; 34: 1379–1388.
 31. Hoeper, M. M., Bogaard, H. J., Condliffe, R., Frantz, R., Khanna, D., Kurzyna, M., Langleben, D., Manes, A., Satoh, T., Torres, F., Wilkins, M. R. and Badesch, D. B. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: D42–D50.
 32. König, H., Ruberte, J. and Liebich, H. 2010. 心臓脈管系の器官. pp. 511–545. *In: カラーアトラス獣医解剖学 下巻 増補改訂版, チクサン出版社.*
 33. Ho, S. Y. and Nihoyannopoulos, P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006; 92: i2–i13.
 34. Brown, S. B., Raina, A., Katz, D., Szerlip, M., Wiegers, S. E. and Forfia, P. R. Longitudinal Shortening Accounts for the Majority of Right Ventricular Contraction and Improves After Pulmonary Vasodilator Therapy in Normal Subjects and Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2011; 140: 27–33.
 35. Kind, T., Marcus, J. T., Westerhof, N. and Vonk-Noordegraaf, A. Longitudinal and Transverse Movements of the Right Ventricle: Both Are Important in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2011; 140: 556–557.
 36. van der Zwaan, H. B., Geleijnse, M. L., McGhie, J. S., Boersma, E., Helbing, W. A., Meijboom, F. J. and Roos-Hesselink, J. W. Right ventricular quantification in clinical practice: two-dimensional vs. three-dimensional echocardiography

- compared with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2011; 12: 656–664.
37. Sieslack, A. K., Dziallas, P., Nolte, I., Wefstaedt, P. and Hungerbuhler, S. O. Quantification of right ventricular volume in dogs: a comparative study between three-dimensional echocardiography and computed tomography with the reference method magnetic resonance imaging. *BMC Vet Res.* 2014; 10:.
 38. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V.-P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., van der Meer, P. and ESC Scientific Document Group 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129–2200.
 39. Rudski, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M. D., Chandrasekaran, K., Solomon, S. D., Louie, E. K. and Schiller, N. B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23: 685–713.
 40. Gentile-Solomon, J. M. and Abbott, J. A. Conventional echocardiographic assessment of the canine right heart: reference intervals and repeatability. *Journal of Veterinary Cardiology.* 2016; 18: 234–247.
 41. Visser, L. C., Scansen, B. A., Schober, K. E. and Bonagura, J. D. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs: Repeatability and reference intervals. *Journal of Veterinary Cardiology.* 2015; 17: 83–96.
 42. Fries, R. C., Gordon, S. G., Saunders, A. B., Miller, M. W., Hariu, C. D. and

- Schaeffer, D. J. Quantitative assessment of two- and three-dimensional transthoracic and two-dimensional transesophageal echocardiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in normal canine hearts. *J Vet Cardiol.* 2019; 21: 79–92.
43. LeBlanc, N. L. and Scollan, K. F. Quantification of right ventricular volume measured by use of real-time three-dimensional echocardiography and electrocardiography-gated 64-slice multidetector computed tomography in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 2018; 79: 404–410.
44. Trip, P., Kind, T., van de Veerdonk, M. C., Marcus, J. T., de Man, F. S., Westerhof, N. and Vonk-Noordegraaf, A. Accurate assessment of load-independent right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2013; 32: 50–55.
45. Vonk-Noordegraaf, A., Haddad, F., Chin, K. M., Forfia, P. R., Kawut, S. M., Lumens, J., Naeije, R., Newman, J., Oudiz, R. J., Provencher, S., Torbicki, A., Voelkel, N. F. and Hassoun, P. M. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: D22-33.
46. Maughan, W. L., Shoukas, A. A., Sagawa, K. and Weisfeldt, M. L. Instantaneous pressure-volume relationship of the canine right ventricle. *Circ Res.* 1979; 44: 309–315.
47. Richter, M. J., Hsu, S., Yogeswaran, A., Husain-Syed, F., Vadász, I., Ghofrani, H. A., Naeije, R., Harth, S., Grimminger, F., Seeger, W., Gall, H., Tedford, R. J. and Tello, K. Right ventricular pressure-volume loop shape and systolic pressure change in pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021; 320: L715–L725.
48. Morita, T., Nakamura, K., Osuga, T., Kawamoto, S., Miki, S. and Takiguchi, M. Evaluation of Right Ventricular Function and Dyssynchrony in a Dog Model of Acute Pulmonary Embolism: Diagnostic Utility and Reversibility. *Front Vet Sci.* 2022; 9: 861064.
49. Silva, V. B. C., Wolf, M., Lucina, S. B., Sarraff-Lopes, A. P. and Sousa, M. G. Assessment of right ventricular systolic function by tissue motion annular

- displacement in healthy dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*. 2020; 32: 40–48.
50. Chapel, E. H., Scansen, B. A., Schober, K. E. and Bonagura, J. D. Echocardiographic Estimates of Right Ventricular Systolic Function in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *J Vet Intern Med*. 2018; 32: 64–71.
51. Visser, L. C., Scansen, B. A., Brown, N. v., Schober, K. E. and Bonagura, J. D. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs following a single dose of pimobendan versus atenolol. *Journal of Veterinary Cardiology*. 2015; 17: 161–172.
52. Caivano, D., Dickson, D., Pariaut, R., Stillman, M. and Rishniw, M. Tricuspid annular plane systolic excursion-to-aortic ratio provides a bodyweight-independent measure of right ventricular systolic function in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*. 2018; 20: 79–91.
53. Chetboul, V., Damoiseaux, C., Lefebvre, H. P., Concordet, D., Desquilbet, L., Gouni, V., Poissonnier, C., Pouchelon, J. L. and Tissier, R. Quantitative assessment of systolic and diastolic right ventricular function by echocardiography and speckle-tracking imaging: A prospective study in 104 dogs. *J Vet Sci*. 2018; 19: 683–692.
54. Baron Toaldo, M., Poser, H., Mencioti, G., Battaia, S., Contiero, B., Cipone, M., Diana, A., Mazzotta, E. and Guglielmini, C. Utility of Tissue Doppler Imaging in the Echocardiographic Evaluation of Left and Right Ventricular Function in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease with or without Pulmonary Hypertension. *J Vet Intern Med*. 2016; 30: 697–705.
55. Akabane, R., Shimano, S., Sakatani, A., Ogawa, M., Nagakawa, M., Miyakawa, H., Miyagawa, Y. and Takemura, N. Relationship between right heart echocardiographic parameters and invasive pulmonary artery pressures in canine models of chronic embolic pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2019; 81: 1485–1491.
56. Morita, T., Nakamura, K., Osuga, T., Yokoyama, N., Morishita, K., Sasaki, N., Ohta, H. and Takiguchi, M. Effect of acute volume overload on echocardiographic indices of right ventricular function and dyssynchrony assessed by use of speckle

- tracking echocardiography in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 2019; 80: 51–60.
57. Morita, T., Nakamura, K., Osuga, T., Morishita, K., Sasaki, N., Ohta, H. and Takiguchi, M. Right ventricular function and dyssynchrony measured by echocardiography in dogs with precapillary pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology.* 2019; 23: 1–14.
 58. Morita, T., Nakamura, K., Osuga, T., Yokoyama, N., Morishita, K., Sasaki, N., Ohta, H. and Takiguchi, M. Changes in right ventricular function assessed by echocardiography in dog models of mild RV pressure overload. *Echocardiography.* 2017; 34: 1040–1049.
 59. Morita, T., Nakamura, K., Osuga, T., Yokoyama, N., Khoirun, N., Morishita, K., Sasaki, N., Ohta, H. and Takiguchi, M. The repeatability and characteristics of right ventricular longitudinal strain imaging by speckle-tracking echocardiography in healthy dogs. *Journal of Veterinary Cardiology.* 2017; 19: 351–362.
 60. Feldhütter, E. K., Domenech, O., Vezzosi, T., Tognetti, R., Sauter, N., Bauer, A., Eberhard, J., Friederich, J. and Wess, G. Echocardiographic reference intervals for right ventricular indices, including 3-dimensional volume and 2-dimensional strain measurements in healthy dogs. *J Vet Intern Med.* 2022; 36: 8–19.
 61. Caivano, D., Rishniw, M., Biretoni, F., Petrescu, V. F. and Porciello, F. Transverse right ventricle strain and strain rate assessed by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs with pulmonary hypertension. *Vet Sci.* 2020; 7: 1–10.
 62. Hori, Y., Sano, N., Kanai, K., Hoshi, F., Itoh, N. and Higuchi, S. I. Acute cardiac volume load-related changes in plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in healthy dogs. *Veterinary Journal.* 2010; 185: 317–321.
 63. Lluçia-Valdeperas, A., de Man, F. S. and Bogaard, H. J. Adaptation and Maladaptation of the Right Ventricle in Pulmonary Vascular Diseases. *Clin Chest Med.* 2021; 42: 179–194.
 64. Ryan, J. J., Huston, J., Kutty, S., Hatton, N. D., Bowman, L., Tian, L., Herr, J. E., Johri, A. M. and Archer, S. L. Right Ventricular Adaptation and Failure in

- Pulmonary Arterial Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015; 31: 391–406.
65. Amundsen, B. H., Helle-Valle, T., Edvardsen, T., Torp, H., Crosby, J., Lyseggen, E., Støylen, A., Ihlen, H., Lima, J. A. C., Smiseth, O. A. and Slørdahl, S. A. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 789–793.
 66. Potter, E. and Marwick, T. H. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11: 260–274.
 67. Jamal, F., Bergerot, C., Argaud, L., Loufouat, J. and Ovize, M. Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003; 285: H2842–H2847.
 68. Rothman, A., Wiencek, R. G., Davidson, S., Evans, W. N., Restrepo, H., Sarukhanov, V. and Mann, D. Challenges in the development of chronic pulmonary hypertension models in large animals. *Pulm Circ*. 2017; 7: 156–166.
 69. Hori, Y., Uchide, T., Saitoh, R., Thoei, D., Uchida, M., Yoshioka, K., Chikazawa, S. and Hoshi, F. Diagnostic utility of NT-proBNP and ANP in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *The Veterinary Journal*. 2012; 194: 215–221.
 70. Visser, L. C., Im, M. K., Johnson, L. R. and Stern, J. A. Diagnostic Value of Right Pulmonary Artery Distensibility Index in Dogs with Pulmonary Hypertension: Comparison with Doppler Echocardiographic Estimates of Pulmonary Arterial Pressure. *J Vet Intern Med*. 2016; 30: 543–552.
 71. Yuchi, Y., Suzuki, R., Teshima, T., Matsumoto, H. and Koyama, H. Utility of tricuspid annular plane systolic excursion normalized by right ventricular size indices in dogs with postcapillary pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med*. 2021; 35: 107–119.
 72. Visser, L. C., Sintov, D. J. and Oldach, M. S. Evaluation of tricuspid annular plane systolic excursion measured by two-dimensional echocardiography in healthy dogs: repeatability, reference intervals, and comparison with M-mode assessment.

- Journal of Veterinary Cardiology*. 2018; 20: 165–174.
73. Lewis, J. F., Kuo, L. C., Nelson, J. G., Limacher, M. C. and Quinones, M. A. Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation*. 1984; 70: 425–431.
 74. Lancellotti, P., Moura, L., Pierard, L. A., Agricola, E., Popescu, B. A., Tribouilloy, C., Hagendorff, A., Monin, J.-L., Badano, L., Zamorano, J. L. and European Association of Echocardiography European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11: 307–32.
 75. Suzuki, R., Matsumoto, H., Teshima, T. and Koyama, H. Clinical assessment of systolic myocardial deformations in dogs with chronic mitral valve insufficiency using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Journal of Veterinary Cardiology*. 2013; 15: 41–49.
 76. Suzuki, R., Matsumoto, H., Teshima, T. and Koyama, H. Effect of age on myocardial function assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy beagle dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*. 2013; 15: 243–252.
 77. Yuchi, Y., Suzuki, R., Kanno, H., Saito, T., Teshima, T., Matsumoto, H. and Koyama, H. Influence of heart rate on right ventricular function assessed by right heart catheterization and echocardiography in healthy anesthetized dogs. *BMC Vet Res*. 2022; 18: 166.
 78. Kanda, Y. Investigation of the freely available easy-to-use software “EZR” for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48: 452–458.
 79. Landis, J. R. and Koch, G. G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977; 33: 159.
 80. Hsiao, S.-H., Lin, S.-K., Wang, W.-C., Yang, S.-H., Gin, P.-L. and Liu, C.-P. Severe tricuspid regurgitation shows significant impact in the relationship among peak systolic tricuspid annular velocity, tricuspid annular plane systolic excursion,

- and right ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006; 19: 902–10.
81. Tidholm, A., Höglund, K., Häggström, J. and Ljungvall, I. Diagnostic Value of Selected Echocardiographic Variables to Identify Pulmonary Hypertension in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *J Vet Intern Med.* 2015; 29: 1510–1517.
 82. Champion, H. C., Michelakis, E. D. and Hassoun, P. M. Comprehensive Invasive and Noninvasive Approach to the Right Ventricle–Pulmonary Circulation Unit. *Circulation.* 2009; 120: 992–1007.
 83. Benza, R. L., Miller, D. P., Gomberg-Maitland, M., Frantz, R. P., Foreman, A. J., Coffey, C. S., Frost, A., Barst, R. J., Badesch, D. B., Elliott, C. G., Liou, T. G. and McGoon, M. D. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation.* 2010; 122: 164–172.
 84. Wauthy, P., Pagnamenta, A., Vassalli, F., Naeije, R. and Brimiouille, S. Right ventricular adaptation to pulmonary hypertension: an interspecies comparison. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2004; 286: H1441–H1447.
 85. Rain, S., Handoko, M. L., Trip, P., Gan, C. T. J., Westerhof, N., Stienen, G. J., Paulus, W. J., Ottenheijm, C. A. C., Marcus, J. T., Dorfmueller, P., Guignabert, C., Humbert, M., Macdonald, P., dos Remedios, C., Postmus, P. E., Saripalli, C., Hidalgo, C. G., Granzier, H. L., Vonk-Noordegraaf, A., van der Velden, J. and de Man, F. S. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2013; 128: 2016–2025.
 86. Bogaard, H. J., Natarajan, R., Henderson, S. C., Long, C. S., Kraskauskas, D., Smithson, L., Ockaili, R., McCord, J. M. and Voelkel, N. F. Chronic Pulmonary Artery Pressure Elevation Is Insufficient to Explain Right Heart Failure. *Circulation.* 2009; 120: 1951–1960.
 87. Lisi, M., Cameli, M., Righini, F. M., Malandrino, A., Tacchini, D., Focardi, M., Tsioulpas, C., Bernazzali, S., Tanganelli, P., Maccherini, M., Mondillo, S. and Henein, M. Y. RV longitudinal deformation correlates with myocardial fibrosis in

- patients with end-stage heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015; 8: 514–522.
88. Kojima, K., Nishimura, R., Mutoh, T., Takao, K., Matsunaga, S., Mochizuki, M. and Sasaki, N. Comparison of Cardiopulmonary Effects of Medetomidine-Midazolam, Acepromazine-Butorphanol and Midazolam-Butorphanol in Dogs. *Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine*. 1999; 46: 353–359.
89. Yuchi, Y., Suzuki, R., Kanno, H., Teshima, T., Matsumoto, H. and Koyama, H. Right Ventricular Myocardial Adaptation Assessed by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Canine Models of Chronic Pulmonary Hypertension. *Front Vet Sci*. 2021; 8: 727155.
90. Lahm, T., Douglas, I. S., Archer, S. L., Bogaard, H. J., Chesler, N. C., Haddad, F., Hemnes, A. R., Kawut, S. M., Kline, J. A., Kolb, T. M., Mathai, S. C., Mercier, O., Michelakis, E. D., Naeije, R., Tuder, R. M., Ventetuolo, C. E., Vieillard-Baron, A., Voelkel, N. F., Vonk-Noordegraaf, A. and Hassoun, P. M. Assessment of Right Ventricular Function in the Research Setting: Knowledge Gaps and Pathways Forward. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198: e15–e43.
91. Ahmad, A., Li, H., Wan, X., Zhong, Y., Zhang, Y., Liu, J., Gao, Y., Qian, M., Lin, Y., Yi, L., Zhang, L., Li, Y. and Xie, M. Feasibility and Accuracy of a Fully Automated Right Ventricular Quantification Software With Three-Dimensional Echocardiography: Comparison With Cardiac Magnetic Resonance. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 732893.
92. Niemann, P. S., Pinho, L., Balbach, T., Galuschky, C., Blankenhagen, M., Silberbach, M., Broberg, C., Jerosch-Herold, M. and Sahn, D. J. Anatomically oriented right ventricular volume measurements with dynamic three-dimensional echocardiography validated by 3-Tesla magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1668–1676.
93. Jenkins, C., Chan, J., Bricknell, K., Strudwick, M. and Marwick, T. H. Reproducibility of right ventricular volumes and ejection fraction using real-time three-dimensional echocardiography: Comparison with cardiac MRI. *Chest*. 2007;

- 131: 1844–1851.
94. Nagata, Y., Wu, V. C.-C., Kado, Y., Otani, K., Lin, F.-C., Otsuji, Y., Negishi, K. and Takeuchi, M. Prognostic Value of Right Ventricular Ejection Fraction Assessed by Transthoracic 3D Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; 10: e005384.
 95. Fernández-Golfín, C. and Zamorano, J. L. Three-Dimensional Echocardiography and Right Ventricular Function. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; 10: e006099.
 96. Brimiouille, S., Wauthy, P., Ewalenko, P., Rondelet, B., Vermeulen, F., Kerbaul, F. and Naeije, R. Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003; 284: H1625–H1630.
 97. Yuchi, Y., Suzuki, R., Teshima, T., Matsumoto, H. and Koyama, H. Investigation of the influence of manual ventilation-controlled respiration on right ventricular pressure-volume loops and echocardiographic variables in healthy anesthetized dogs. *Am J Vet Res*. 2021; 82: 865–871.
 98. Yuchi, Y., Suzuki, R., Teshima, T., Matsumoto, H. and Koyama, H. Right ventricular systolic and diastolic function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Med Sci*. 2021; 83: 1918–1927.
 99. Suzuki, R., Yuchi, Y., Saito, T., Teshima, T., Matsumoto, H. and Koyama, H. Investigation of Beraprost Sodium on Cardiac Function and Hemodynamics in Canine Models of Chronic Pulmonary Hypertension. *Front Vet Sci*. 2022; 9: 451.
 100. Suzuki, R., Yuchi, Y., Saito, T., Yasumura, Y., Teshima, T., Matsumoto, H. and Koyama, H. Beraprost Sodium for Pulmonary Hypertension in Dogs: Effect on Hemodynamics and Cardiac Function. *Animals*. 2022; 12: 2078.
 101. Suzuki, R., Yuchi, Y., Kanno, H., Saito, T., Teshima, T., Matsumoto, H. and Koyama, H. Pulmonary Vascular Resistance Estimated by Echocardiography in Dogs With Myxomatous Mitral Valve Disease and Pulmonary Hypertension Probability. *Front Vet Sci*. 2021; 8: 771726.
 102. Bland, J. M. and Altman, D. G. Measuring agreement in method comparison

- studies. *Stat Methods Med Res.* 1999; 8: 135–160.
103. Leibundgut, G., Rohner, A., Grize, L., Bernheim, A., Kessel-Schaefer, A., Bremerich, J., Zellweger, M., Buser, P. and Handke, M. Dynamic Assessment of Right Ventricular Volumes and Function by Real-Time Three-Dimensional Echocardiography: A Comparison Study With Magnetic Resonance Imaging in 100 Adult Patients. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2010; 23: 116–126.
 104. Khoo, N. S., Young, A., Occleshaw, C., Cowan, B., Zeng, I. S. L. and Gentles, T. L. Assessments of right ventricular volume and function using three-dimensional echocardiography in older children and adults with congenital heart disease: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22: 1279–1288.
 105. Lang, R. M., Badano, L., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L. G., Spencer, K. T., Tsang, W. and Voigt, J. U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015; 16: 233–271.
 106. Bleeker, G. B. Assessing right ventricular function: the role of echocardiography and complementary technologies. *Heart.* 2006; 92: i19–i26.
 107. Nakagawa, A., Yasumura, Y., Yoshida, C., Okumura, T., Tateishi, J., Yoshida, J., Abe, H., Tamaki, S., Yano, M., Hayashi, T., Nakagawa, Y., Yamada, T., Nakatani, D., Hikoso, S. and Sakata, Y. Prognostic Importance of Right Ventricular-Vascular Uncoupling in Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020; 13: 11430.
 108. Richter, M. J., Peters, D., Ghofrani, H. A., Naeije, R., Roller, F., Sommer, N., Gall, H., Grimminger, F., Seeger, W. and Tello, K. Evaluation and Prognostic Relevance of Right Ventricular–Arterial Coupling in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201: 116–119.

109. Vanderpool, R., Rischard, F., Naeije, R., Hunter, K. and Simon, M. A. Simple functional imaging of the right ventricle in pulmonary hypertension: Can right ventricular ejection fraction be improved? *Int J Cardiol.* 2016; 223: 93–94.
110. Janssen, P. M. L. and Periasamy, M. Determinants of frequency-dependent contraction and relaxation of mammalian myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 2007; 43: 523–31.
111. Boettler, P., Hartmann, M., Watzl, K., Maroula, E., Schulte-Moenting, J., Knirsch, W., Dittrich, S. and Kececioglu, D. Heart Rate Effects on Strain and Strain Rate in Healthy Children. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2005; 18: 1121–1130.
112. Weidemann, F., Jamal, F., Sutherland, G. R., Claus, P., Kowalski, M., Hatle, L., de Scheerder, I., Bijmens, B. and Rademakers, F. E. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2002; 283: H792–H799.
113. Suzuki, R., Matsumoto, H., Teshima, T. and Koyama, H. Influence of heart rate on myocardial function using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy dogs. *Journal of Veterinary Cardiology.* 2013; 15: 139–146.
114. Esposito, G., Piras, P., Evangelista, A., Nuzzi, V., Nardinocchi, P., Pannarale, G., Torromeo, C. and Puddu, P. E. Improving performance of 3D speckle tracking in arterial hypertension and paroxysmal atrial fibrillation by using novel strain parameters. *Sci Rep.* 2019; 9: 7382.
115. Yuchi, Y., Suzuki, R., Higuchi, R., Saito, T., Teshima, T., Matsumoto, H. and Koyama, H. Utility of Real-Time Three-Dimensional Echocardiography for the Assessment of Right Ventricular Morphology and Function in Large Animal Models. *J Clin Med.* 2022; 11: 2001.
116. Caplin, J. L., Flatman, W. D., Dyke, L., Wiseman, M. N. and Dymond, D. S. Influence of respiratory variations on right ventricular function. *Br Heart J.* 1989; 62: 253–259.
117. Summer, W. R., Permutt, S., Sagawa, K., Shoukas, A. A. and Bromberger-Barnea,

- B. Effects of spontaneous respiration on canine left ventricular function. *Circ Res.* 1979; 45: 719–728.
118. Mitchell, J. R., Whitelaw, W. A., Sas, R., Smith, E. R., Tyberg, J. v. and Belenkie, I. RV filling modulates LV function by direct ventricular interaction during mechanical ventilation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2005; 289: H549–H557.
119. Cherpanath, T. G. V., Simonis, F. D., Bouma, B. J., de Bruin-Bon, R. H., Determann, R. M., Juffermans, N. P., Abreu, M. G. de, Pelosi, P., Neto, A. S., Groeneveld, J. A. B., Schultz, M. J. and Lagrand, W. K. Myocardial Function during Low versus Intermediate Tidal Volume Ventilation in Patients without Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology.* 2020; 132: 1102–1113.
120. Wu, V. C.-C. and Takeuchi, M. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018; 8: 70–79.
121. Jardin, F., Delorme, G., Hardy, A., Auvert, B., Beauchet, A. and Bourdarias, J. P. Reevaluation of hemodynamic consequences of positive pressure ventilation: Emphasis on cyclic right ventricular afterloading by mechanical lung inflation. *Anesthesiology.* 1990; 72: 966–970.
122. Pinsky, M. R. Determinants of pulmonary arterial flow variation during respiration. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1984; 56: 1237–1245.
123. Pinsky, M. R. Instantaneous venous return curves in an intact canine preparation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1984; 56: 765–771.
124. Açar, G., Alizade, E., Avci, A., Çakir, H., Efe, S. Ç., Kalkan, M. E., Tabakci, M. M., Toprak, C., Tanboğa, I. H. and Esen, A. M. Effect of blood donation-mediated volume reduction on regional right ventricular deformation in healthy subjects. *International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2014; 30: 543–548.
125. Donald, D. E. and Essex, H. E. Pressure Studies After Inactivation of the Major Portion of the Canine Right Ventricle. *Am J Physiol.* 1954; 176: 155–161.
126. Starr, I., Jeffers, W. A. and Meade, R. H. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease. *Am*

- Heart J.* 1943; 26: 291–301.
127. Poser, H., Berlanda, M., Monacoli, M., Contiero, B., Coltro, A. and Guglielmini, C. Tricuspid annular plane systolic excursion in dogs with myxomatous mitral valve disease with and without pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology.* 2017; 19: 228–239.
 128. Chetboul, V., Serres, F., Gouni, V., Tissier, R. and Pouchelon, J. Noninvasive assessment of systolic left ventricular torsion by 2-dimensional speckle tracking imaging in the awake dog: repeatability, reproducibility, and comparison with tissue Doppler imaging variables. *J Vet Intern Med.* 2008; 22: 342–350.
 129. Sunagawa, K., Maughan, W. L. and Sagawa, K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. *Circ Res.* 1985; 56: 586–595.
 130. Ohte, N., Cheng, C. P. and Little, W. C. Tachycardia exacerbates abnormal left ventricular-arterial coupling in heart failure. *Heart Vessels.* 2003; 18: 136–141.
 131. Jones, S. R. An introduction to power and sample size estimation. *Emergency Medicine Journal.* 2003; 20: 453–458.
 132. Mezidi, M. and Guérin, C. Effects of patient positioning on respiratory mechanics in mechanically ventilated ICU patients. *Ann Transl Med.* 2018; 6: 384–384.
 133. Priebe, H. J. Differential effects of isoflurane on regional right and left ventricular performances, and on coronary, systemic, and pulmonary hemodynamics in the dog. *Anesthesiology.* 1987; 66: 262–272.
 134. Kerbaul, F., Rondelet, B., Motte, S., Fesler, P., Hubloue, I., Ewalenko, P., Naeije, R. and Brimiouille, S. Isoflurane and desflurane impair right ventricular-pulmonary arterial coupling in dogs. *Anesthesiology.* 2004; 101: 1357–1362.
 135. Guazzi, M. and Borlaug, B. A. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circulation.* 2012; 126: 975–990.
 136. Gaynor, S. L., Maniar, H. S., Bloch, J. B., Steendijk, P. and Moon, M. R. Right Atrial and Ventricular Adaptation to Chronic Right Ventricular Pressure Overload. *Circulation.* 2005; 112: 212–218.
 137. Murch, S. D., la Gerche, A., Roberts, T. J., Prior, D. L., Macisaac, A. I. and Burns,

- A. T. Abnormal right ventricular relaxation in pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2015; 5: 370–375.
138. Trip, P., Rain, S., Handoko, M. L., van DerBruggen, C., Bogaard, H. J., Marcus, J. T., Boonstra, A., Westerhof, N., Vonk-Noordegraaf, A. and S De Man, F. Clinical relevance of right ventricular diastolic stiffness in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal.* 2015; 45: 1603–1612.
139. Sato, T., Tsujino, I., Oyama-Manabe, N., Ohira, H., Ito, Y. M., Sugimori, H., Yamada, A., Chisa Takashina, •, Watanabe, T. and Nishimura, M. Simple prediction of right ventricular ejection fraction using tricuspid annular plane systolic excursion in pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013; 29: 1799–1805.
140. Naoum, E. E., Schofield, P. T., Shen, T., Andrawes, M. N. and Kuo, A. S. Agreement Between Transesophageal Echocardiographic Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion Measurement Methods in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019; 33: 717–724.
141. Dandel, M. and Hetzer, R. Echocardiographic assessment of the right ventricle: Impact of the distinctly load dependency of its size, geometry and performance. *Int J Cardiol.* 2016; 221: 1132–1142.
142. Kaga, S., Mikami, T., Onozuka, H., Omotehara, S., Abe, A., Yamada, S., Okada, M., Komatsu, H., Inoue, M., Yokoyama, S., Nishida, M., Shimizu, C., Matsuno, K. and Tsutsui, H. Right ventricular diastolic dysfunction in patients with left ventricular hypertrophy: Analysis of right ventricular myocardial relaxation using two-dimensional speckle tracking imaging. *J Echocardiogr.* 2009; 7: 25–33.
143. Wang, Y., Ma, C., Zhang, Y., Guan, Z., Liu, S., Li, Y. and Yang, J. Assessment of left and right ventricular diastolic and systolic functions using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with coronary slow-flow phenomenon. *PLoS One.* 2015; 10: e0117979.
144. Acierno, M. J., Brown, S., Coleman, A. E., Jepson, R. E., Papich, M., Stepien, R. L. and Syme, H. M. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet*

- Intern Med.* 2018; 32: 1803–1822.
145. Hansson, K., Häggström, J., Kvart, C. and Lord, P. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier King Charles Spaniels with and without left atrial enlargement. *Veterinary Radiology and Ultrasound.* 2002; 43: 568–575.
 146. Visser, L. C., Ciccozzi, M. M., Sintov, D. J. and Sharpe, A. N. Echocardiographic quantitation of left heart size and function in 122 healthy dogs: A prospective study proposing reference intervals and assessing repeatability. *J Vet Intern Med.* 2019; 33: 1909–1920.
 147. Rishniw, M., Caivano, D., Dickson, D., Vatne, L., Harris, J. and Matos, J. N. Two-dimensional echocardiographic left-atrial-to-aortic ratio in healthy adult dogs: a reexamination of reference intervals. *Journal of Veterinary Cardiology.* 2019; 26: 29–38.
 148. Cornell, C. C., Kittleson, M. D., della Torre, P., Häggström, J., Lombard, C. W., Pedersen, H. D., Vollmar, A. and Wey, A. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med.* 2004; 18: 311–321.
 149. Fischer, J. E., Bachmann, L. M. and Jaeschke, R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: Clinical example of sepsis. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1043–1051.
 150. Douglas, P. S. and Tallant, B. Hypertrophy, fibrosis and diastolic dysfunction in early canine experimental hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17: 530–536.
 151. Falk, T., Ljungvall, I., Zois, N. E., Höglund, K., Olsen, L. H., Pedersen, H. D. and Häggström, J. Cardiac troponin-I concentration, myocardial arteriosclerosis, and fibrosis in dogs with congestive heart failure because of myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2013; 27: 500–506.
 152. Sieslack, A. K., Dziallas, P., Nolte, I., Wefstaedt, P. and Hungerbühler, S. O. Quantification of right ventricular volume in dogs: a comparative study between three-dimensional echocardiography and computed tomography with the reference method magnetic resonance imaging. *BMC Vet Res.* 2014; 10: 242.
 153. Kim, J., Srinivasan, A., Seoane, T., di Franco, A., Peskin, C. S., McQueen, D. M.,

- Paul, T. K., Feher, A., Geevarghese, A., Rozenstrauch, M., Devereux, R. B. and Weinsaft, J. W. Echocardiographic Linear Dimensions for Assessment of Right Ventricular Chamber Volume as Demonstrated by Cardiac Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016; 29: 861–870.
154. Gerges, C., Gerges, M., Lang, M. B., Zhang, Y., Jakowitsch, J., Probst, P., Maurer, G. and Lang, I. M. Diastolic Pulmonary Vascular Pressure Gradient. *Chest*. 2013; 143: 758–766.
155. Tatebe, S., Fukumoto, Y., Sugimura, K., Miyamichi-Yamamoto, S., Aoki, T., Miura, Y., Nochioka, K., Satoh, K. and Shimokawa, H. Clinical significance of reactive post-capillary pulmonary hypertension in patients with left heart disease. *Circulation Journal*. 2012; 76: 1235–1244.
156. Abbas, A. E., Franey, L. M., Marwick, T., Maeder, M. T., Kaye, D. M., Vlahos, A. P., Serra, W., Al-Azizi, K., Schiller, N. B. and Lester, S. J. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance by doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013; 26: 1170–1177.
157. Abbas, A. E., Fortuin, F. D., Schiller, N. B., Appleton, C. P., Moreno, C. A. and Lester, S. J. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1021–1027.
158. Yasui, K., Yuda, S., Abe, K., Muranaka, A., Otsuka, M., Ohnishi, H., Hashimoto, A., Takahashi, H., Tsuchihashi, K., Takahashi, H., Takahashi, S. and Miura, T. Pulmonary vascular resistance estimated by Doppler echocardiography predicts mortality in patients with interstitial lung disease. *J Cardiol*. 2016; 68: 300–307.
159. Opotowsky, A. R., Clair, M., Afilalo, J., Landzberg, M. J., Waxman, A. B., Moko, L., Maron, B., Vaidya, A. and Forfia, P. R. A Simple Echocardiographic Method To Estimate Pulmonary Vascular Resistance. *Am J Cardiol*. 2013; 112: 873.
160. Rhinehart, J. D., Schober, K. E., Scansen, B. A., Yildiz, V. and Bonagura, J. D. Effect of Body Position, Exercise, and Sedation on Estimation of Pulmonary Artery Pressure in Dogs with Degenerative Atrioventricular Valve Disease. *J Vet Intern Med*. 2017; 31: 1611–1621.
161. Mencioti, G., Abbott, J. A., Aherne, M., Lahmers, S. M. and Borgarelli, M.

- Accuracy of echocardiographically estimated pulmonary artery pressure in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*. 2021; 35: 90–100.
162. Caravita, S., Faini, A., D'Araujo, S. C., Dewachter, C., Chomette, L., Bondue, A., Naeije, R., Parati, G. and Vachiéry, J.-L. Clinical phenotypes and outcomes of pulmonary hypertension due to left heart disease: Role of the pre-capillary component. *PLoS One*. 2018; 13: e0199164.