

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 湯 地 勇 之 輔

心不全の原因は主に左心系の評価がフォーカスされ、右心系の重要性は十分に認識されなかった。肺高血圧症(PH)診断のゴールドスタンダードは、心カテーテル検査とMRI検査であるが、獣医療ではそれらには全身麻酔を必要とするため、右心系の評価には主に心エコー図検査が利用されている。しかし、右心室は静脈還流量(前負荷)や肺動脈圧(圧負荷)の影響を受けるため、心エコー図法の指標による評価は過大あるいは過小となる可能性がある。さらに、右心室機能の評価する右心室圧-容積曲線に関連する研究が進んでいないため、心エコー図法の右心機能指標と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)との関係について不明な点が多い。本研究は、イヌにおける心エコー図法的な右心系指標の有用性を解明するために、圧負荷、呼吸、心拍数そして容量負荷などの前負荷を変化させうる因子が、右心の形態と機能に及ぼす影響について検討するために観血的指標と心エコー図的指標を比較した。

第2章では、健常ビーグル(n=7)の主肺動脈にマイクロビーズを注入し末梢肺動脈を閉塞させたPHモデルの急性期と慢性期における肺動脈圧(PAP)の上昇と心エコー図法指標の関連を検討している。肺動脈圧は観血的に収縮期(sPAP)の呼気終末二酸化炭素濃度を30 mmHg(sPAP30)、40 mmHg(sPAP40)、50 mmHg(sPAP50)そしてsPAP50が4週間以上持続した時点(維持期)の測定値を採用した。Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography(2D-STE)法では右心室長軸方向のストレイン(RV-SL)とストレインレート(RV-SrL)を右心室自由壁のみの解析(3seg)と右心室全体の解析(6seg)を行った。sPAP30のRV-SL3segとRV-SL6segは塞栓前よりも有意に低下した。さらに、維持期のRV-SL3segは塞栓前、sPAP40とsPAP50よりも有

意に低値であった。維持期の RV-SL6seg は塞栓前と sPAP40 よりも有意に低値であった。維持期の RV-SrL3seg は sPAP 50 と比較して低下し、維持期の RV-SrL6seg は sPAP 40 よりも低下した。以上のことから、RV-SL 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、RV-SrL 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することを明らかとし、従来の心エコー図法による右心機能指標では検出できなかった PH による右心室の代償性変化を推定する指標になり得ることが示された。

第 3 章では心収縮力や前負荷の変化が二次元ドプラ心エコー図 (2DE) 法と Real-time 三次元心エコー図 (3DE) 法の変数に及ぼす影響を麻酔下の健常ビーグル (n=10) にドブタミン、静脈内輸液そしてフロセミドを用いてカテーテル法と比較し検討している。心カテーテル法による拡張末期右心室圧 (RVEDP)、収縮末期エラストンス (Ees)、実効動脈エラストンス (Ea)、心拍数、そして 2DE 法による三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE)、右心室面積変化率 (RV FAC)、三尖弁輪部心筋収縮期運動速度 (RV s')、さらに 2D-STE 法による RV-SL3seg、RV-SL6seg、RV-SrL3seg、RV-SL6seg は、ドブタミンの用量依存性に有意に上昇した。ドブタミン持続点滴により Real-time 3DE 法から得た収縮末期右心室容積比 (SV3D/RVESV3D) は有意に上昇した。TAPSE、RV s'、RV-SL3seg、RV-SL6seg、RV-SrL3seg そして RV-SL6seg は輸液による急速容量負荷で有意に上昇し、フロセミド投与により有意に低下した。以上のことから、Real-time 3DE は右心室の形態評価や右心室-肺動脈カップリングの推定に有用であることを明らかにした。しかし、Ees との関連性は RV-SL と RV-SrL が有意であったことから、潜在的な右心室の収縮性を評価するには、Real-time 3DE 法よりも 2D-STE 法の方が有用性が高いことが示された。

第 4 章では麻酔下の健常ビーグル (n=8) において陽圧換気 (呼吸) と心拍数の変化が右心室圧-容積曲線や心エコー図検査指標に及ぼす影響を心カテーテル法と比較し検討している。その結果、吸気相の拡張

期と収縮期の右室圧(RVEDP、RVESP)は呼気相と比べ有意に上昇し、RVEDV、RVESV、EaそしてEes/Eaは呼気相よりも有意に低下した。吸気相のSVとCOは呼気相と比べ有意に低下した。吸気相のRVEDA index、体重補正TAPSE(TAPSEn)、体重補正RV FAC (RV FACn)そしてRV s'は呼気相と比べ有意に低下した。吸気相のRV-SL3segとRV-SrL3segは呼気相と比較して有意に低下した。心拍数の上昇に伴いRVEDV、RVESVそしてSVは有意に低下したが、COは有意に上昇した。EesとEaは心拍数の上昇に伴い有意に上昇した。RVEDA index、RVESA index、TAPSEnそしてRV FACnは心拍数の上昇により有意に低下した。3segと6segのRV-SLは心拍数の上昇で減少傾向を示したが、有意な変化ではなかった。RV-SrL6segは心拍数の上昇に伴い有意に上昇した。以上のことから、RV-SrL3seg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された。さらに、RV-SrL6segは呼吸や心拍数の影響を受けることなく、非侵襲的にEesを予測できる指標であることが明らかにした。

第5章では粘液腫様変性性僧帽弁疾患(MMVD)に起因する後毛細血管性PH犬(n=71)に対して心エコー図法指標による右心の形態と機能の評価そして各種の右心系サイズ指標により補正したTAPSEの有用性を検討している。TAPSEはBモード法(TAPSEB-mode)とMモード法(TAPSEM-mode)により求め、大動脈径(mm)を用いて補正した(TAPSE/Ao)ものと各右心形態指標(RVIDd、RVEDA、RVESA、RVWTd)で補正したものを算出した。その結果、軽度PH群(n=23)のTAPSEM-modeは健常群(n=20)と比べ有意に高値であった。Bモード法とMモード法による中程度PH群(n=11)のTAPSE/Aoは健常群と比べ有意に高値を示した。重度PH群(n=11)のTAPSEB-mode/RVIDdは、軽度と中程度のPH群よりも有意に低値であった。軽度と中程度のPH群のTAPSEB-mode/RVIDdは、健常群に比べ有意に高値であったが、重度PH群は非PH群(n=27)、軽度と中程度のPH群よりも

有意に低値であった。以上のことから、肺動脈圧が中程度までは上昇し、重度になると低下した RV-SL と RV-SrL の変化は、MMVD に続発する中程度の PH では右心室の収縮と拡張の両者の機能を亢進させることで PH に応じるが、重度になると PH に応じられず両者の機能が低下することを明らかにした。さらに、TAPSEB-mode/RVIDd は右心不全検出の指標となり得ることを示した。

第 6 章では粘液腫様変性性僧帽弁疾患(MMVD)犬(n=58)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。PVRecho は、三尖弁逆流 TR 速度を肺動脈血流速度時間積分値(PV VTI)で除し、PVRecho2 は(TR 速度)<sup>2</sup>を PV VTI で除して求めた。MMVD 犬は心エコー図法により三尖弁逆流速度、右心室、肺動脈、右心房そして後大静脈などの異常所見の程度により PH の可能性を低レベル群(n=16)、中レベル群(n=19)そして高レベル群(n=23)に分類した。その結果、中レベル群と高レベル群の PVRecho は低レベル群よりも有意に高値であり、高レベル群は中レベル群よりも有意に高値であった。また、PVRecho と PVRecho2 をうっ血性右心不全の有無で比較したところ、うっ血性右心不全群(n=8)は非うっ血性右心不全群よりも有意に高値であった。以上のことから、PH の可能性が高くなるに従い有意に高値となった PVRecho は、PH の診断や層別化に有用な指標となる可能性を示した。

以上のように、本論文は心エコー図法の指標を活用することにより右心の形態と機能の評価が可能であることを明らかにした。これまで心疾患犬では麻酔によるリスクから心カテーテル法による評価が十分ではなかったが、無麻酔下での非観血的な心エコー図法による評価は動物の負担を著しく軽減できる方法であり、学術上、応用上貢献するところが少なくない。

よって審査委員一同は、本論文が博士(獣医学)の学位論文として十分な価値を有するものと認め、合格と判定した。