

## 論文審査の結果の要旨

申請者名 鈴木 亮平

心エコー図検査は今や心疾患の診断および病態評価には欠かせないツールである。そして、近年新たに登場した **Two-dimensional speckle-tracking echocardiography (2D-STE)**法は、ストレインやストレインレートおよび **Torsion** のような心筋運動変数を複数方向に分けて評価可能であり、従来の心エコー図検査変数よりも潜在的な心筋機能障害の検出に有用と言われている。しかしながら、犬における **2D-STE** 法の検討は数少なく、心拍数(HR)および年齢といった基本的背景が **2D-STE** 法で評価した心筋運動変数に与える影響は検討されていない。

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

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

### 1. 心拍数の **2D-STE** 法による心筋運動変数に対する影響 (第 2 章)

HR は重要な心機能規定因子であり、従来の心エコー図検査の変数に影響を与えることも知られている。しかしながら、新しく登場した **2D-STE** 法において、犬の HR 変化が **2D-STE** 法変数へ与える影響については検討がなされていない。そこで、申請者は正常な心機能を持つ麻酔下の犬 13 例に対して、右房ペーシングによるペーシング頻度 120、140、160、180 回/分(bpm)の各々における **2D-STE** 法による心筋運動変数を検討し、HR 変化が **2D-STE** 法の心筋運動変数に与える影響を評価した。麻酔下の健常ビーグル

犬における 120-180bpm の HR 変化に対して、2D-STE 法による心筋運動は十分な再現性をもって評価が可能であった。また収縮期および拡張期共に全てのストレインとストレインレートは HR 変化において、有意な変化を示さなかった。一方、拡張早期捻れ速度は 180bpm において 120bpm に比べて有意に増加した。拡張早期捻れ速度の上昇は、HR 増加に伴う拡張性増強を反映している可能性が考えられた。そして、高い HR で増強した収縮期の捻れおよび拡張期のほどけ運動は、短縮した駆出および充満時間に対抗して一回拍出量を維持するのに役立つ可能性が考えられた。

## 2. 年齢の 2D-STE 法による心筋運動変数に対する影響（第 3 章）

従来の心エコー図検査変数において、加齢の影響は主に拡張期変数に影響を与えることが知られている。また健常ヒトにおける 2D-STE 法による心筋運動評価では加齢の影響が報告されている。しかしながら、犬における年齢の 2D-STE 法変数に与える影響については検討がなされていない。そこで、申請者は正常な心機能を持つ覚醒下の若齢犬（年齢  $1.1 \pm 0.2$  歳）17 例および高齢犬（年齢  $8.9 \pm 1.6$  歳）15 例において 2D-STE 法変数の相違を検討した。覚醒下の健常犬全例において 2D-STE 法による心筋運動変数は十分な再現性をもって評価が可能であった。収縮期変数では心尖部回転速度のみが高齢犬において若齢犬に比べて有意に高値であった。拡張期変数では、拡張早期における円周方向ストレインレート、心基部回転速度および捻れ速度が高齢犬において若齢犬と比べて有意に低値であった。また拡張後期における長軸方向ストレインレートおよび壁厚方向ストレインレートが高齢犬において若齢犬と比べて有意に高値であった。2D-STE 法で評価した収縮期の心筋運動変数の多くは、若齢犬および高齢犬間で相違が認められなかった。一方、拡張期変数は相違が認められ、加齢に伴う心筋拡張機能の低下を反映している可能性が考えられた。2D-STE 法による拡張機能評価の際には年齢を合わせたコントロール群や年齢毎の参考範囲確立の必要性が示唆された。

## 3. 臨床例の僧帽弁閉鎖不全症に罹患した犬における 2D-STE 法による長軸、短軸円周および壁厚方向心筋運動評価（第 4 章）

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

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

#### 4. 臨床例の僧帽弁閉鎖不全症に罹患した犬における 2D-STE 法による捻れ方向心筋運動評価（第 5 章）

申請者は、臨床例の MMVD 犬 67 例と健常コントロール群 16 例において 2D-STE 法による捻れ方向心筋運動による病態評価を試みた。MMVD 犬は ISACHC の提唱に従って分類し、回顧的に比較検討を行った。2D-STE 法による捻れ方向心筋運動は、適切に画像取得を行った臨床例の MMVD 犬のほとんどにおいて評価可能であり、臨床的な病態把握に有用であると考えられた。ISACHC クラス II ではクラス I と比べて、収縮期捻れ運動が有意に高値であった。またクラス III ではクラス II およびコントロール群と比べて、収縮期捻れ運動が有意に低値であった。MMVD の病態進行において、中等度な群では捻れ方向心筋運動が増強し、代償的な心筋運動を反映していると考えられた。捻れ方向心筋運動は ISACHC クラス III の重症例ではコントロール群に比べ低下し代償不全となり、MMVD の病態悪化に関連している可能性が考えられた。心筋線維方向の収縮運動でありより鋭敏な変化を反映していると考えられる捻れ運動が低値を示したことは、MMVD の病態進行における心筋収縮機能不全を裏打ちする結果であった可能性が考えられた。

#### 5. 慢性僧帽弁逆流モデル犬における 2D-STE 法で評価したドブタミン負荷試験による収縮機能不全の検出（第 6 章）

第 4 章および第 5 章の検討から、MMVD 犬の病態における潜在的な心筋収縮機能障害が示唆された。ヒト医学においてこのような潜在的障害の検出にドブタミン負荷試験が有用とされている。そこで、申請者は外科的に作製した慢性 MR モデル犬 5 例を用いて、MR の進行に伴う収縮機能不全が検出可能か、ドブタミン負荷試験時の 2D-STE 法と観血的心機能評価方法により検討を行った。観血的最大左室圧増加率 ( $dp/dt$ ) は作製後 6 ヶ月で有意に低下した。ドブタミン負荷に対する収縮期心尖部回転運動、収縮期心尖部回転速度、収縮期捻れ運動および収縮期捻れ速度の反応性は 3 ヶ月およ

び 6 ヶ月において pre に比べて有意に低下していた。そして、心基部回転運動、心基部回転速度、心尖部回転運動、心尖部回転速度、捻れ運動および捻れ速度は観血的  $dp/dt$  と有意な相関を示した。したがって、これら反応性の低下は潜在的な収縮機能不全を反映している可能性が考えられた。以上の結果から、臨床的に収縮機能評価が困難とされている慢性容量負荷状態の MMVD 犬においてもこのような方法は有用となり得る可能性を示した。

以上のように本論文は、犬の 2D-STE 法変数に影響を与えうる基本的背景として HR および年齢を検討し、それらの影響を考え症例等に応用していく必要性を示した。このような基礎的検討は今後 2D-STE 法の参考範囲を確立する際に重要となると考えられる。また、臨床例の健常犬および MMVD 犬において、2D-STE 法が臨床的に十分に応用可能であることおよびその有用性を示した。2D-STE 法は心筋運動方向別の代償関係を把握することが可能であり、MMVD 犬のより詳細な病態評価につながると考えられる。さらに、2D-STE 法を用いたドブタミン負荷試験により収縮機能評価が困難とされていた容量過負荷状態における収縮機能不全を検出できる可能性を示した。このことは、代償不全や予後の悪化に寄与すると考えられる潜在的な収縮機能不全の早期診断であり、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。

# 最終試験の結果の要旨

申請者氏名 鈴木 亮平

成 績：合 格

審査委員一同は、平成 26 年 1 月 22 日、学位論文審査申請者に対し、論文の内容ならびに関連事項について試験を行った結果、本申請者が博士（獣医学）の学位を受けるに必要な学識を有するものと認め、合格と判定した。

# 論文目録

報告番号	博獣甲 第 号	申請者氏名	鈴木 亮 平
学位論文			
1. 題目 <sup>1)</sup> 犬における Two-dimensional speckle-tracking echocardiography 法による心筋運動評価の有用性に関する研究			
2. 印刷公表の方法及び時期 <sup>2) 3)</sup>			
公 表 年 月 日	出 版 物 の 種 類 及 び 名 称 <sup>4)</sup>		
平成 25 年 1 月	Noninvasive clinical assessment of systolic torsional motions by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease.		
公 表 内 容			
全文・要約	J. Vet. Intern. Med. 2013;27(1):69-75. (Suzuki R., Matsumoto H., Teshima T., Koyama H.)		
公 表 年 月 日	Clinical assessment of systolic myocardial deformations in dogs with chronic mitral valve insufficiency using two-dimensional speckle-tracking echocardiography.		
平成 25 年 3 月			
公 表 内 容	J. Vet. Cardiol. 2013;15(1):41-49. (Suzuki R., Matsumoto H., Teshima T., Koyama H.)		
全文・要約			
公 表 年 月 日	Left ventricular geometrical differences in dogs with various stages of myxomatous mitral valve disease.		
平成 25 年 5 月			
公 表 内 容	J. Small Anim. Pract. 2013;54(5):234-239. (Suzuki R., Matsumoto H., Teshima T., Mochizuki Y., Koyama H.)		
全文・要約			

公 表 年 月 日	Influence of heart rate on myocardial function using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy dogs. J. Vet. Cardiol. 2013;15(2):139-46. (Suzuki R., Matsumoto H., Teshima T., Koyama H.)
平成 25 年 6 月	
公 表 内 容	
全 文 ・ 要 約	
公 表 年 月 日	Effect of age on myocardial function assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy beagle dogs. J. Vet. Cardiol. 2013;15(4),243-252. (Suzuki R., Matsumoto H., Teshima T., Koyama H.)
平成 25 年 12 月	
公 表 内 容	
全 文 ・ 要 約	
公表（予定）年月日	Dobutamine stress echocardiography for assessment of systolic function in dogs with experimentally induced mitral regurgitation. J. Vet. Intern. Med. In press (Suzuki R., Matsumoto H., Teshima T., Mochizuki Y., Koyama H.)
平成 26 年 3 月	
公 表 内 容	
全 文 ・ 要 約	
3 . 冊 数 1 編	
参 考 論 文 <sup>5)</sup> な し	

- 注 1 学位論文の題目が外国語の場合は、日本語訳を併記する。
- 2 論文は公表予定を含め、すべて併記する。
- 3 論文は発表年代順に記載する。
- 4 共著者全員の氏名を記載する。和文の場合は姓だけでもよい。
- 5 参考論文がある場合は、学位論文の公表の記載に準じて表示する。