

循環器疾患に対するスペクトルラッキング法を用いた 非侵襲的心筋運動評価の有用性に関する研究

鈴木 亮 平

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 助教

日獣生大研報 70, 1-4, 2021.

背 景

循環器疾患は、実際に獣医臨床現場で遭遇する頻度が高く、近年はガイドラインが制定されるなど、臨床的ニーズが高い疾患である^{1,2)}。また循環器疾患は、人口減少に加え、高齢化社会を迎えているヒト医学で最重要視されている疾患であり、がん患者を超えて、重要な病態であると位置づけられている^{3,4)}。また循環器疾患患者で、最終的に陥る可能性がある心不全は、今現在まで多くの研究がなされているが、未だ解決の糸口が見いだせない^{5,6)}。とくに、近年は超高齢化社会における心不全パンデミックも懸念されている⁴⁾。このような傾向は獣医療でも同様な可能性があり、イヌとネコの死因を調査した研究ではがんと並んで循環器疾患が上位を占めている^{7,8)}。また近年は、他疾患の診療や麻酔前検査などで、循環器疾患が検出され、循環器病態の詳細な把握が必要となる場合も多い。

循環器疾患の検査では、心エコー図検査が汎用されており、我々に多くの情報をもたらしてくれる。現在までのところ、心エコー図検査は、心臓の形態や運動性、そして血行動態解析が主目的であるが、より近年では、血行動態を生み出す心筋自体の運動や機能解析にも注目が集まっている。本研究は、イヌとネコにおける循環器疾患をターゲットとして、スペクトルラッキング法という新しい心エコー技術を応用し、心筋運動の非侵襲的で詳細な評価に取り組んだものである⁹⁻²⁹⁾。

目 的

本研究の目的は、スペクトルラッキング法という心エコー図検査による新しい評価方法を用いて、イヌおよびネコの循環器疾患に対する非侵襲的な心筋運動評価の有用性を確立することである。心臓運動を規定する根源である心筋組織の運動は心臓からの血液拍出を担い、心機能に密接に関連する要素である。従来からその定量化は試みられていたが、従来の心筋運動評価方法は侵襲的であり、麻酔を要する検査であった。そのため、臨床現場で応用することは困難であり、定量化されてこなかった。近年、心エコー

図検査の技術革新によるスペクトルラッキング法という手法で、無麻酔かつ非侵襲的に、詳細な心筋運動を観察できるようになり、この心エコー図検査による新しい心筋運動評価方法がイヌやネコの循環器疾患においても、診断、病態や重症度評価、そして治療反応性や予後推定などに有用性があるのではないかと考え研究を行った。特に獣医学分野においては、スペクトルラッキング法による心筋運動評価に一早く注目し、国際的にも最先端で研究開発を行ってきたと自負している⁹⁻²⁹⁾。

本研究はイヌやネコの循環器疾患の病態や重症度評価、治療反応性の評価にスペクトルラッキング法が有用であることを評価した初めての報告である。また、従来の心エコー図検査指標は血行動態を反映する指標であったが、スペクトルラッキング法は血行動態を生み出す心筋運動指標であり、従来とは異なる視点で心機能に迫る画期的なアプローチといえる。さらに近年イヌおよびネコの循環器疾患は、ヒトの心不全モデルとしても期待されており、本研究はヒト医学も含めた多方面へ研究成果還元を行ってきた点においても独創性が高い。

方 法

本研究では、正常な心機能を有するイヌおよびネコ、僧帽弁閉鎖不全症のイヌ、心筋症のネコ、心不全モデルのイヌを対象とした。研究方法としては、上記対象動物に対して覚醒下で心エコー図検査を実施し、従来からの心機能評価指標と共に、スペクトルラッキング法による心筋運動指標を解析した(図1)。心筋運動指標としては、収縮機能を反映する収縮期全層ストレイン、収縮期内層ストレイン、収縮期外層ストレイン、収縮期ストレインレート、拡張機能を反映する拡張早期ストレインレート、拡張後期ストレインレートを、左室および右室の長軸方向、左室の短軸円周および壁厚方向で解析した。また左室基部、中部、心尖部の短軸像で回転運動を計測し、左室のねじれを示すTorsionを算出した。さらに心臓非同期を評価するdyssynchrony指標を解析した。

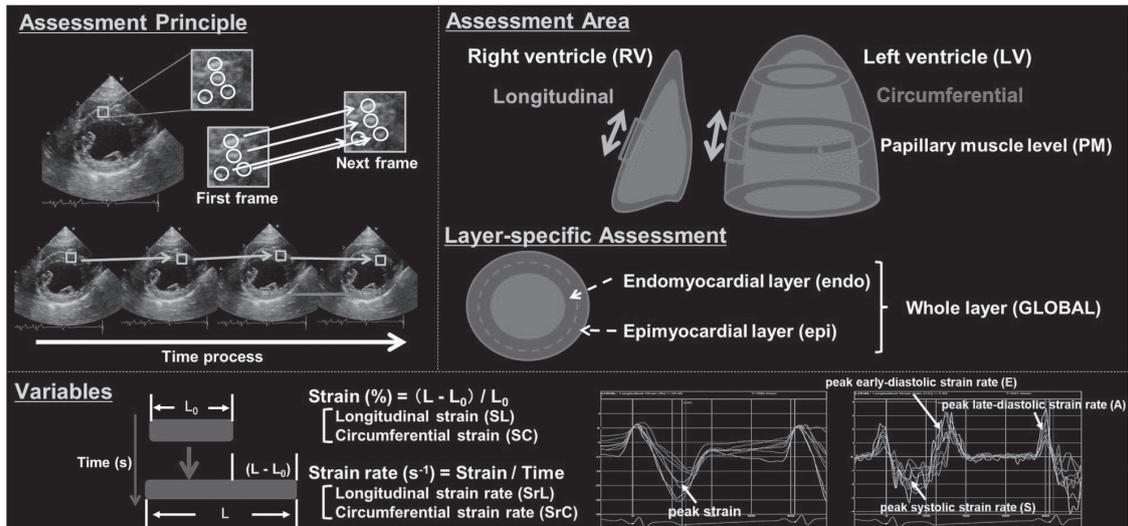


図1 スペックルトラッキング法を用いた心筋運動評価の原理と指標

結果と考察

本研究題目における主な結果について、健常なイヌやネコにおいて、心筋運動に対する年齢や心拍数との関係性を明らかにした。とくに加齢による心筋機能の潜在的な低下は、従来の血行動態指標ではとらえることのできない結果が得られ、これからの高齢化社会において重要な知見となった⁹⁾。さらに、イヌやネコに適用するにあたり、心拍数がヒトに比べて高値であることが課題であったが、臨床的に遭遇しうる心拍数の範囲内であれば、心筋運動が十分に評価可能であった¹⁰⁾。また、僧帽弁疾患のイヌ¹¹⁻¹³⁾、肥大型心筋症¹⁴⁻¹⁶⁾および拘束型心筋症¹⁷⁾のネコにおいて、従来は評価できなかった心筋運動による心不全病態および重症度評価を行った。僧帽弁疾患では、臨床的に十分な心筋運動が認められる段階においても、潜在的な心筋機能や心筋予備能は低下している可能性が考えられた。また心筋を病態の根源とする心筋症では、心筋機能の低下が病態の悪化や心不全重症度に直結していると考えた。さらに、臨床徴候のない潜在性心筋症ネコでは、従来の心エコー指標による形態学的な判断に先行して、心筋機能の異常が検出され、心筋運動評価は疾患の早期検出にも有用と考えた^{18,19)}。

またヒトの心臓非同期病態の解明に貢献する研究では、不整脈モデルにおいて、詳細な非同期病態の評価指標を提案した^{20,21)}。より近年では、未来を予測する心エコー図指標として、治療反応性予測因子^{22,23)}、心不全予測因子²⁴⁾としての有用性を報告した。また、左室心筋に加えて、右室心筋での有用性を確立するために、呼吸性変動や静脈還流量との関係性を報告し、臨床応用に耐えうるための基礎的検討を実施した²⁵⁾。検討の結果、右室心筋にも十分に応用可能であり、臨床的な病態および重症度評価への有用性を報告した。これらは、近年循環器疾患分野

でとくに注目され主要な右心系疾患である、肺高血圧症病態をターゲットにしたものである²⁶⁻²⁹⁾。また現時点でも、基礎的検討や臨床応用、治療反応性の評価、さらには心不全発症や予後予測因子として、心筋運動評価の有用性に関する論文を投稿中である。

今後の展望

現在は、心機能評価のゴールドスタンダードである心臓カテーテル検査による圧容積曲線関係指標との相同性や関係性を実証し、本研究題目を発展させるためのさらなる検討を続けている。また臨床的有用性の更なる確立のために、実際に循環器疾患で苦しむイヌやネコの病態を1例ずつ詳細に解析し、臨床研究を続けている。さらに心筋症のネコに関しては、心筋運動評価で得た早期検出技術を活かし、疾患の根幹となる遺伝子異常を臨床的に検出し、病態の根幹に迫る治療方法や管理方法を探索している。

謝 辞

この度は名誉ある梅野信吉賞を頂きまして、大変光栄に存じます。受賞に際しましては清水学長をはじめ、選考委員会の先生方、さらには副賞を贈呈いただきました同窓会の皆様にご推薦をいただきました小山秀一教授、日々の研究を見守ってくださる松本浩毅准教授、手嶋隆洋准教授に深謝いたします。さらには、本研究に共に取り組み、多くの知恵と尽力をいただいた獣医内科学研究室の大学院生、卒業生および室員各位に心より感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 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., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(3), 1127–1140.
- 2) Luis Fuentes, V., Abbott, J., Chetboul, V., Côté, E., Fox, P. R., Häggström, J., Kittleson, M. D., Schober, K., & Stern, J. A. (2020). ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 34(3), 1062–1077.
- 3) Okura, Y., Ramadan, M. M., Ohno, Y., Mitsuma, W., Tanaka, K., Ito, M., Suzuki, K., Tanabe, N., Kodama, M., & Aizawa, Y. (2008). Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 72(3), 489–491.
- 4) Shimokawa, H., Miura, M., Nochioka, K., & Sakata, Y. (2015). Heart failure as a general pandemic in Asia. *European journal of heart failure*, 17(9), 884–892.
- 5) JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. 日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf
- 6) 日本循環器学会循環器疾患診療実態調査IT/Database部会:循環器疾患診療実態調査報告書(2021年度実施・公表). https://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/media/jittai_chosa2020web.pdf
- 7) Inoue, M., & Sugiura, K. (2021). Identifying causes of death of companion dogs in Japan using data from pet cemeteries. *The Journal of veterinary medical science*, 83(7), 1039–1043.
- 8) Isomura, R., Yamazaki, M., Inoue, M., Kwan, N. C., Matsuda, M., & Sugiura, K. (2017). The age, breed and sex pattern of diagnosis for veterinary care in insured cats in Japan. *The Journal of small animal practice*, 58(2), 89–95.
- 9) Suzuki, R., Matsumoto, H., Teshima, T., & Koyama, H. (2013). Effect of age on myocardial function assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy beagle dogs. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 15(4), 243–252.
- 10) Suzuki, R., Matsumoto, H., Teshima, T., & Koyama, H. (2013). Influence of heart rate on myocardial function using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy dogs. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 15(2), 139–146.
- 11) Suzuki, R., Matsumoto, H., Teshima, T., & Koyama, H. (2013). Noninvasive clinical assessment of systolic torsional motions by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 27(1), 69–75.
- 12) Suzuki, R., Matsumoto, H., Teshima, T., & Koyama, H. (2013). Clinical assessment of systolic myocardial deformations in dogs with chronic mitral valve insufficiency using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 15(1), 41–49.
- 13) Suzuki, R., Matsumoto, H., Teshima, T., Mochizuki, Y., & Koyama, H. (2014). Dobutamine stress echocardiography for assessment of systolic function in dogs with experimentally induced mitral regurgitation. *Journal of veterinary internal medicine*, 28(2), 386–392.
- 14) Suzuki, R., Mochizuki, Y., Yoshimatsu, H., Ohkusa, T., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2016). Myocardial torsional deformations in cats with hypertrophic cardiomyopathy using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 18(4), 350–357.
- 15) Suzuki, R., Mochizuki, Y., Yoshimatsu, H., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2017). Determination of multidirectional myocardial deformations in cats with hypertrophic cardiomyopathy by using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Journal of feline medicine and surgery*, 19(12), 1283–1289.
- 16) Suzuki, R., Mochizuki, Y., Yoshimatsu, H., Niina, A., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2019). Layer-specific myocardial function in asymptomatic cats with obstructive hypertrophic cardiomyopathy assessed using 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(1), 37–45.
- 17) Suzuki, R., Yuchi, Y., Kanno, H., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2021). Left and Right Myocardial Functionality Assessed by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Cats with Restrictive Cardiomyopathy. *Animals*, 11(6), 1578.
- 18) Suzuki, R., Mochizuki, Y., Yoshimatsu, H., Niina, A., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2018). Early detection of myocardial dysfunction using

- two-dimensional speckle tracking echocardiography in a young cat with hypertrophic cardiomyopathy. *JFMS open reports*, 4(1), 2055116918756219.
- 19) Saito, T., Suzuki, R., Yuchi, Y., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2021). Early detection of myocardial dysfunction in a cat that gradually progressed to endomyocardial form of restrictive cardiomyopathy. *BMC veterinary research*, 17(1), 274.
- 20) Mochizuki, Y., Suzuki, R., Teshima, T., Matsumoto, H., Panthee, N., Sugiura, S., Hisada, T., & Koyama, H. (2016). Usefulness of dyssynchrony indices based on two-dimensional speckle tracking echocardiography in a canine model of left bundle branch block. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 18(4), 358-366.
- 21) Panthee, N., Okada, J., Washio, T., Mochizuki, Y., Suzuki, R., Koyama, H., Ono, M., Hisada, T., & Sugiura, S. (2016). Tailor-made heart simulation predicts the effect of cardiac resynchronization therapy in a canine model of heart failure. *Medical image analysis*, 31, 46-62.
- 22) Suzuki, R., Mochizuki, Y., Yuchi, Y., Yasumura, Y., Saito, T., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2019). Assessment of myocardial function in obstructive hypertrophic cardiomyopathy cats with and without response to medical treatment by carvedilol. *BMC veterinary research*, 15(1), 376.
- 23) Mochizuki, Y., Suzuki, R., Yasumura, Y., Saito, T., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2019). Left ventricular geometric characteristics predict response to carvedilol in cats with asymptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy caused by systolic anterior motion of the mitral valve. *The Journal of veterinary medical science*, 81(5), 734-738.
- 24) Suzuki, R., Saito, T., Yuchi, Y., Kanno, H., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2021). Detection of Congestive Heart Failure and Myocardial Dysfunction in Cats With Cardiomyopathy by Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Frontiers in veterinary science*, 8, 771244.
- 25) Yuchi, Y., Suzuki, R., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2021). Investigation of the influence of manual ventilation-controlled respiration on right ventricular pressure-volume loops and echocardiographic variables in healthy anesthetized dogs. *American journal of veterinary research*, 82(11), 865-871.
- 26) Yuchi, Y., Suzuki, R., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2021). Utility of tricuspid annular plane systolic excursion normalized by right ventricular size indices in dogs with postcapillary pulmonary hypertension. *Journal of veterinary internal medicine*, 35(1), 107-119.
- 27) Yuchi, Y., Suzuki, R., Kanno, H., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2021). Right Ventricular Myocardial Adaptation Assessed by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Canine Models of Chronic Pulmonary Hypertension. *Frontiers in veterinary science*, 8, 727155.
- 28) Yuchi, Y., Suzuki, R., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2021). Right ventricular systolic and diastolic function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. *The Journal of veterinary medical science*, 83(12), 1918-1927.
- 29) Suzuki, R., Yuchi, Y., Kanno, H., Saito, T., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2021). Pulmonary Vascular Resistance Estimated by Echocardiography in Dogs With Myxomatous Mitral Valve Disease and Pulmonary Hypertension Probability. *Frontiers in veterinary science*, 8, 771726.
-