

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791560

研究課題名(和文)放射光微小血管撮影法による肺細動脈シアーストレスの計測と肺高血圧症研究への応用

研究課題名(英文) Measurement of pulmonary arterial flow velocity and shear stress using synchrotron radiation pulmonary micro-angiography in pulmonary hypertension

研究代表者

徳永 千穂 (TOKUNAGA, CHIHO)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：30451701

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：先天性心疾患に合併する高肺血流性肺高血圧症では、増加した肺血流が肺血管床でのシアーストレスを増加させ肺血管病変を進行させる。我々は、肺高血圧症発生のメカニズムと肺血流の相互関係解明のため、当科で開発した高感度放射光微小血管撮影法を肺動脈造影に応用し、ラットでの約100 μ mまでの肺細動脈の撮影を可能とした。また、得られた画像から右下肺動脈の血流速度を測定し、高肺血流性肺高血圧ラットでは 82.3 ± 8.5 mm/secとコントロールの 46.1 ± 4.3 mm/secに対し有意な血流速度の増加を認めた。高感度放射光微小血管撮影法を用いる事によりラットでの肺細動脈の可視化と血流速度測定が可能となったといえた。

研究成果の概要(英文)：Congenital heart disease with high pulmonary blood flow is frequently complicated by the development of irreversible pulmonary hypertension. Increased shear stress may play a key role to induce intimal and medial hypertrophy and increase vascular resistance. We performed the pulmonary angiography in high flow pulmonary hypertension rat model by using synchrotron radiation micro-angiography to visualize the pulmonary microvasculature and measure the pulmonary flow velocity. The velocity of pulmonary artery in the high flow pulmonary hypertension rat model was significantly increased compared with the control (82.3 ± 8.5 mm/sec vs. 46.1 ± 4.3 mm/sec, $p < 0.05$). Synchrotron radiation micro-angiography was useful for measuring the pulmonary blood flow velocity. This newly developed technology may help to investigate the mechanism of vascular remodeling associated with high flow pulmonary hypertension.

研究分野：心臓血管外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：放射光微小血管撮影 肺高血圧症 シアーストレス 血管内皮細胞障害

1. 研究開始当初の背景

肺動脈性肺高血圧症は、原発性ないし種々の疾患に伴って肺動脈圧が上昇する肺血管疾患であり、無治療では予後不良の病態である。特に先天性心疾患に由来する肺動脈性肺高血圧症は、体 - 肺シャントによる増加した肺血流量とシアストレスが、肺血管床における肺血管抵抗の増加を引き起こすことに起因するとされ、外科治療が行われない場合約30%の患者で肺血管障害を引き起こすといわれており、その進行および重症度は患児の予後に大きく関わる因子である。また、原疾患に対する心内修復後に肺血流量が適正化された後には肺高血圧が消失する可逆性の肺高血圧であることも多いが、時に心内修復前に急速に肺高血圧が進行する場合や、心内修復後にも肺高血圧が残存して不可逆性の肺高血圧を呈する場合もある。このように、患者により様々な病態を示すためその治療にはしばしば難渋することがあり、適切な治療時期と方法の選択についていまだ解明されていない点も多い。

また肺動脈性肺高血圧症の病理組織では、肺細小動脈のびまん性狭窄閉塞を認め、これが肺動脈性肺高血圧症の重症度に相関すると考えられている。しかし、この重症度の評価は病理組織診断に基づいて行なわれることが多く、非侵襲的な評価は困難であり、とくに重症症例では診断のための手術侵襲の大きさが問題となっていた。現在の臨床の場では、体 - 肺シャントによる増加した肺血流量は心臓カテーテル法や心エコーにより Q_p/Q_s として表現されるが、末梢の細動脈においてどのようにシアストレスとして働いているかは、今まで測定の方法がなく明かではなかった。

このため、従来から当科で開発していた高

感度放射光微小血管撮影法を肺動脈造影に応用し、生体内で非侵襲的に肺細動脈のシアストレスを画像化し定量化することができれば、高肺血流性肺高血圧における肺動脈シアストレスを計測することが可能となり、さらには血管内皮細胞障害との相互関係や不可逆的肺高血圧症発生のメカニズムの解明につながり、難治性肺動脈性肺高血圧症の治療の一助になると考えた。

2. 研究の目的

腹部大動脈 - 下大静脈シャントによる高流量性肺高血圧症モデルラットを作製し、高感度放射光微小血管撮影法を応用した肺動脈造影を行い、肺細動脈を可視化する。さらに、肺血流量の評価として、得られた画像から肺動脈血流速度を計測することを目的とした。

3. 研究の方法

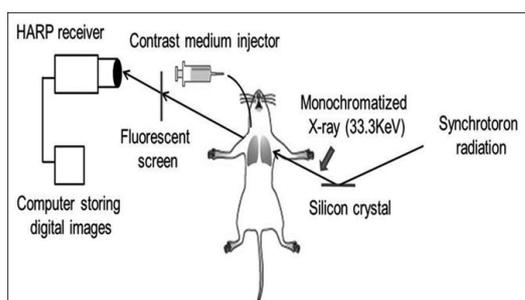
(1) 雄 Wistar ラット(Charles River, Yokohama, Japan)を全身麻酔下に開腹し、腹部大動脈と下大静脈にシャントを作成することによりラット肺高血流モデルを作成した。コントロールには開腹のみを行いシャントを作成していないラットを用いた。

(2) シャント作成 8 週間後に全身麻酔下に Vevo[®]2100 (VisualSonics Inc. Canada)を用いて心エコーをおこない、心機能(EF、LVDD、LVDs、PWT、IVS)、右心負荷の有無と肺高血圧症の評価(pulmonary acceleration time, pulmonary ejection time)を行った。

(3)高エネルギー加速器研究機構放射光施設(つくば市、茨城県)において高感度放射光微小血管撮影を行った。放射光は 6.5GeV の

高エネルギー電子シンクロトロンより偏向磁石を用いて分離される広帯域，高輝度，高指向性の特徴を有する電磁波であり分光器（シリコン結晶）に対し13度の角度で反射させることにより，光子エネルギー33.3KeVの高輝度な単色X線に変換される。この単色X線を用いて肺動脈造影を行った。まず全身麻酔下にオス高肺血流性肺高血圧ラットの右外頸静脈より24G静脈留置針を挿入しヨード濃度30%非イオン性造影剤を使用し肺動脈造影を行った。肺を透過した単色X線は，NHK放送技術研究所の協力のもとに高感度HARP受像管を用いて結像し，従来のCCDカメラに比してより解像度の高い画像を得た。肺動脈造影は右肺で行い，得られた肺細動脈血流動画における造影血管の濃度変化を，濃度変位測定ソフト(Gray-val(株)ライブラリー)を用いて計測し，主肺動脈から右下葉上動脈における造影剤のfirst passまでに要した時間をその距離で除したもから右下肺動脈の血流速度を算出した。血流速度は

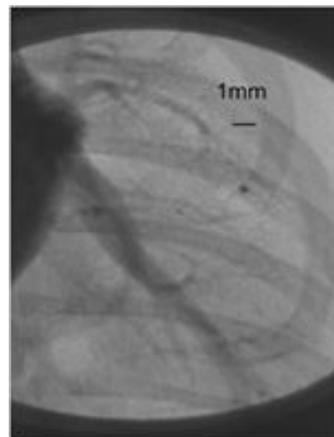
Figure 1.放射光微小肺血管撮像法システム



4. 研究成果

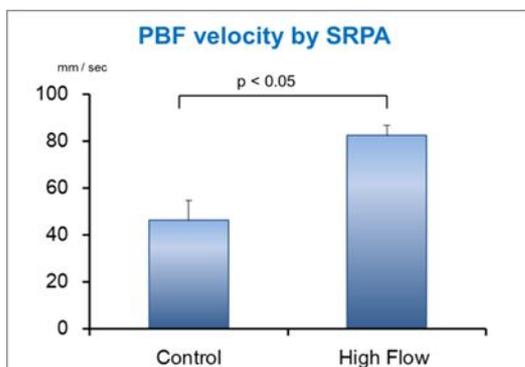
(1) 高エネルギー加速器研究機構において、高感度放射光微小血管撮影法を肺動脈造影に応用し、約100μmまでの肺細動脈の撮影を可能とした。

Figure 2.放射光微小肺血管撮像



(2) 高感度放射光微小血管撮影法による肺動脈造影画像から算出された右下肺動脈の血流速度は、高肺血流性肺高血圧ラット群(N=15)においては 82.3 ± 8.5 mm/secであった。これに対してコントロール群(N=9)では 46.1 ± 4.3 mm/secであり高肺血流性肺高血圧ラット群で有意に血流速度の増加を認めた。(p<0.05) これに対して、心エコーで測定した主肺動脈の最大血流速度は、高肺血流性肺高血圧ラット群においては 1572 ± 105.8 mm/sec、コントロール群では 1128.3 ± 34.2 mm/secであり、右下肺動脈同様に高肺血流性肺高血圧ラット群において、より中枢側の肺動脈での有意な血流速度の増加を認めた。

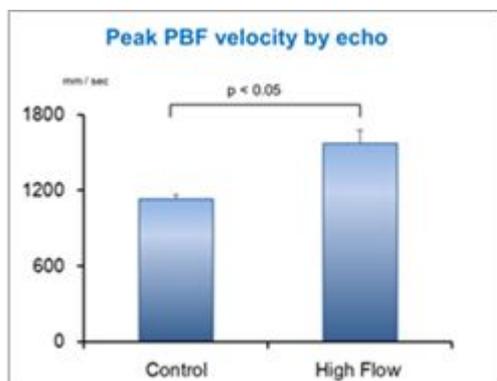
Figure 3. 放射光微小肺血管撮像法により測定された高肺血流性肺高血圧ラットにおける肺血流速度



SRPA:synchrotron radiation pulmonary micro-angiography (放射光微小血管撮像法).

PBF:pulmonary blood flow (肺血流速度)

Figure 4. 心エコーにより測定された高肺血流性肺高血圧ラットにおける肺血流速度



(3) これより高肺血流性肺高血圧症においては肺動脈における肺血流速度が上昇しており、よりシアストレスのかかる状態となっていることが推察された。また、心エコーで測定される肺動脈中枢における最大肺血流速度も増加していたが、放射光微小肺血管撮像法により、従来では測定が困難であった末梢肺動脈における肺血流速度の測定が可能となったと言えた。

高肺血流性肺高血圧症における肺血流速度の上昇が、不可逆性肺高血圧症においてもたらされる肺動脈内膜肥厚の程度とどのように関連するか今後凍結肺標本を用いて病理学的に評価する予定である。

また、この高感度放射光微小血管撮像法を用いることによってラットのような小動物における微小血管造影が可能となったことは特筆すべき技術開発であり、今後は高肺血流肺高血圧ラットのみならず、炎症性肺高血圧症などの異なる病因によって引き起こされる肺高血圧症の病態生理の解明や肺動脈シアストレスへの薬物治療の効果の評価にも役立つと考えられ、臨床応用につながる重要な技術となる可能性があるといえる。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計3件)

C.Tokunaga, Y.Hiramatsu, S.Kanemoto, M.Takahashi-Igari, M.Abe, H.Horigome, Y.Sakakibara: Effects of landiolol hydrochloride on intractable tachyarrhythmia after pediatric cardiac surgery. The Annals of thoracic Surgery, Vol. 95, 2013, 1685-1688, 査読あり DOI: 10.1016

K.Sasaki, S.Matsushita, F.Sato, C.Tokunaga, K.Hyodo, Y.Sakakibara: Cardiac sympathetic activity assessed by heart rate variability indicates myocardial ischemia on cold exposure in diabetes. Annals of Vascular Disease, Vol.6, 2013, 583-589, 査読あり DOI: 10.3400

C.Tokunaga, Y.Enomoto, F.Sato, S.Kanemoto, S.Matsushita, Y.Hiramatsu, K.Aonuma, Y.Sakakibara: Surgical removal of infected pacemaker leads without cardiopulmonary bypass after failed extraction using the Excimer Laser Sheath Extraction System. Journal of artificial organs. Vol.15, 2012, 94-98, 2012 査読あり DOI: 10.1007

〔学会発表〕(計4件)

C.Tokunaga, S.Matsushita, K.Hyodo, Y. Hiramatsu, Y.Sakakibara: Synchrotron radiation pulmonary micro-angiography to visualize pulmonary artery vasculature for measurement of pulmonary arterial flow velocity in a high pulmonary flow rat model, The thirteenth international conference on endothelin, 2013.9.11 Univeristy of Tsukuba Tokyo campus, Tokyo, Japan

C.Tokunaga, S.Matsushita, K.Hyodo, Y. Hiramatsu, Y.Sakakibara: Synchrotron radiation pulmonary micro-angiography for measurement of pulmonary arterial flow velocity in a high pulmonaryflow rat model, American heart association scientific sessions 2012, 2012.11.16 Los Angeles convention center, Los Angeles, USA

C.Tokunaga, S.Matsushita, K. Hyodo, Y.Hiramatsu, Y.Sakakibara: Measurement of pulmonary arterial flow velocity in a high flow pulmonary hypertension rat model using synchrotron radiation pulmonary micro-angiography, American heart association scientific sessions 2011, 2011.11.6 Orange county convention center, Orland, USA

徳永 千穂、坂本 裕昭、相川 志都、榎本 佳治、佐藤 藤夫、金本真也、野間美緒、松下昌之助、平松祐司、榊原謙、高肺血流性肺高血圧ラットにおける高感度放射光微小血管撮影法を用いた肺動脈造影と肺動脈 velocity の計測、第 64 回日本胸部外科学会定期学術集会、2011 年 10 月 12 日、名古屋国際会議場、名古屋

〔図書〕(計1件)

徳永 千穂、東京医学社、古くて新しい心臓病 成人先天性心疾患 Eisenmenger 症候群、成人病と生活習慣病、2013、218 頁、

6 . 研究組織

(1)研究代表者

徳永 千穂 (TOKUNAGA, CHIHO)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：30451701