

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591035

研究課題名(和文) 左室駆出率を超える心不全指標としての左室長軸収縮率の臨床的意義の研究

研究課題名(英文) The clinical significance of left ventricular longitudinal strain as heart failure prognosticator beyond ejection fraction

研究代表者

石津 智子 (Ishizu, Tomoko)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：10507859

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では左室長軸方向収縮率の心不全入院症例における予後予測因子としての有用性を明らかにすることを目的とした。登録期間中に838例が登録され、1年間の追跡不能例は8名のみであった。心不全再入院を含んだ心血管イベントは269例(32%)に認められた。エコー画像中央解析は現在進行している。現時点で156例の解析では、長軸方向ストレインはイベントの有無では有意差を認めていない。一方心内膜円周方向ストレインはイベント群で有意に障害されていた。長軸方向ストレインはすでに心不全を呈して入院するステージCの心不全症例においては予後因子とならないことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study was to assess the prognostic significance of global longitudinal strain in patients with acute decompensated heart failure. Eight hundred thirty eight patients were included and followed up until one year except for only eight patients who were lost of follow up. Major cardiovascular events, including unplanned hospitalization of heart failure, were observed in 269 patients (32%). The echocardiographic myocardial strain analysis is now underway, and one hundred fifty six analysis were completed. According the current results, global longitudinal strain dose not show significant difference between the patients with and without events. On the other hand, the endocardial circumferential strain are significantly deteriorated in the patients with events in compared to without events. These current results indicated that the longitudinal strain could not be the prognostic indicator in patients with stage C heart failure.

研究分野：循環器内科

キーワード：心不全 心エコー

1. 研究開始当初の背景

心不全は我が国の大きな医療問題である。1990 年以前は左室収縮力の高度な低下が心不全の主要な病態と認識され、左室駆出率 (Ejection Fraction; EF) は心不全診断の指標として用いられてきた。ところが、この 20 年間の臨床研究により心不全症例の約半数は EF が正常であることが明らかとなった。EF が保たれた心不全は、高血圧、糖尿病、腎臓病、加齢、女性がりスクファクターとなり、ひとたび代償不全に陥り急性心不全を発症すると何度も心不全による入院を繰り返し、生命予後を改善する治療法が未だ解明されていない病態である。従って代償不全に陥る以前の病期に、高血圧や糖尿病例の中から将来心不全を来しやすい個人を抽出し、心機能低下の進行を食い止める強化治療戦略が有効であると考えられる。そのためには EF を越える新しい心機能指標の検討が重要な課題である。新しい指標に求められるのは、心筋病理変化を病初期より反映し、病態の進行を反映すること、従来法に加えて測定することで予後予測精度を改善すること、治療による病態の改善を反映することであると考えられる。

EF を越える心不全指標として申請者が注目したのは左室長軸方向収縮率である (図 1)。

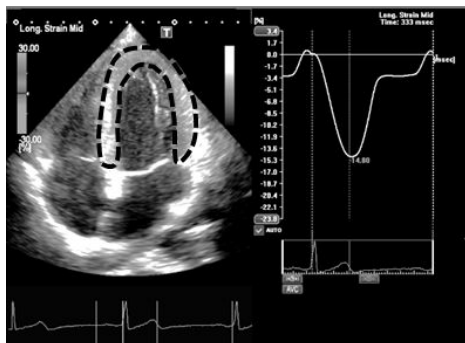
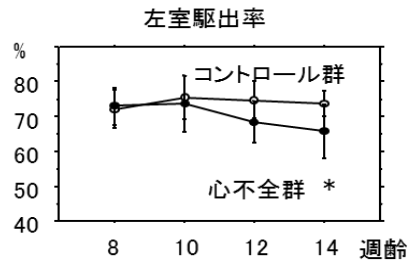
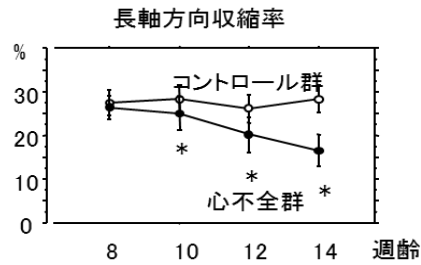


図1. 新しい心機能指標である左室長軸方向短縮率: 左室四腔像の画像追従により図右のような測定結果が得られる

我々はこれまで、心エコー図動画の白黒輝度信号を追従する新しい心エコー解析法が、精度良く心筋の収縮拡張に伴う変形を定量評価できることを、動物実験によって明らかとした (Ishizu et al. Eur J Echocardiogr. 2010)。さらに臨床応用として、従来の肉眼的壁運動評価では見逃してしまう心内膜心筋障害を検出できる可能性を示した (Ishizu et al. Circ J. 2011)。心エコースペックルトラッキング法はこの 5 年間で 800 件以上の研究論文が発表されており、我々の 2010 年の発表論文もすでに 12 回引用されており、新しい非侵襲的心機能解析法として注目されている。近年、申請者らはスペックルトラッキング法により得られる心機能指標の中でも長軸方向収縮率に注目し次のような研究結果を得ている。

(1)高血圧性心不全モデルである Dahl ラット



\*p<0.01 vs コントロール群

図2. 心不全モデル動物において左室長軸方向短縮率は左室駆出率より早期に障害される

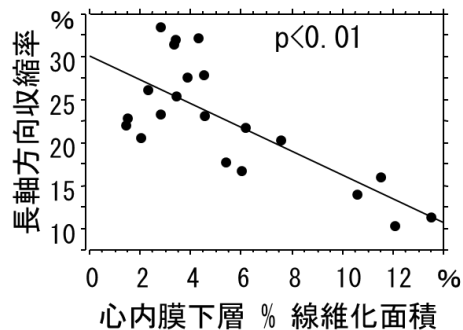


図3. 長軸方向収縮率は心内膜下層線維化を反映している

では EF が低下する以前より長軸方向収縮率が低下した。(図 2.)

(2)Dahl ラットでは長軸方向収縮率は心内膜縦走心筋線維層の間質の線維化率と良好な相関を呈した。(図 3.)

(3)糖尿病コントロール不良症例 114 例の解析では EF が保たれていても長軸方向収縮率は健常例と比較しすでに低下しており、高血圧の合併でさらに低下していた。

以上より、左室長軸方向収縮率は左室駆出率保たれた病初期から心筋組織の器質的異常を表わす有力な指標として注目した。

2. 研究の目的

本研究では左室長軸方向収縮率の心不全入院症例における予後予測因子としての有用性を明らかにし、心エコースペックルトラッキング法を用いた左室壁の長軸方向収縮率測定が心不全の早期診断、治療介入時期決定に役立つかを明らかにし、その臨床応用を展開するための基盤となる研究を行う。

3. 研究の方法 (図 4)

本研究の対象は心不全初回入院症例とした (図 5)。目標登録数は 2 年間で 1000 例とした。2 年間の登録期間後、1 年間の予後期間 (最長 3 年、平均 2 年観察) を限定し調査登録を行った。心不全入院中の臨床的データの診療

録をベースとした収集を行い、入院時、退院時に分けて心エコー動画記録を保存、中央解析センターを筑波大学内に設け、専用の解析装置により解析を行った。



図4. 医師主導型 茨城心不全登録研究の組織図

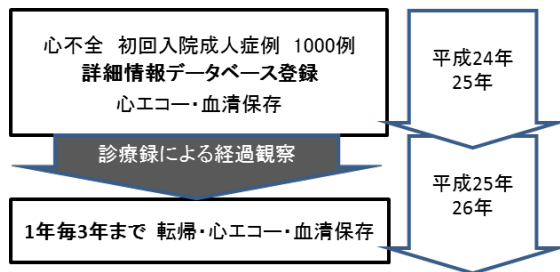


図5. 研究プロトコール

本研究の最終目的である臨床的予後との関連につき検討を行多数例の前向き研究で明らかにするため解析を進めている。

#### 4. 研究成果

登録期間中に 838 例が登録され、1 年間の追跡不能例は 8 名のみであった。心不全再入院を含んだ心血管イベントは 269 例 (32%) に認められた。エコー画像中央解析は現在進行している。現時点での 156 例の解析では、左

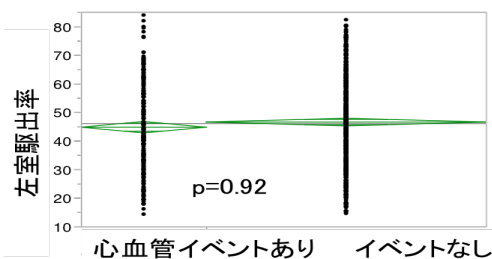


図6 イベント有無と左室駆出率

室駆出率も長軸方向ストレイン(図 6,7)もイベントの有無では有意差を認めていない。一方心内膜円周方向ストレイン(図 8)はイベント群で有意に障害されていた。長軸方向ストレインはすでに心不全を呈して入院するステージCの心不全症例においては予後因子とならないことが示唆された。

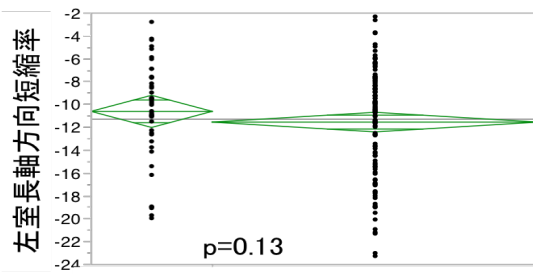


図7 イベント有無と左室駆出率

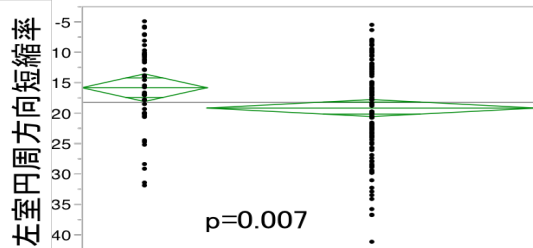


図8 イベント有無と左室駆出率

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

1. Tomoko Ishizu, Yoshihiro Seo, Yuu Yamada, Daishi Nakagawa, Masayoshi Yamamoto, Tomoko Machino, Kazutaka Aonuma. Right Ventricular Area Strain as the New Indicator for Right Ventricular Systolic Function. Circulation Journal 2016, 80(Suppl. 1):1-1744. 査読有
2. Akinori Sugano, Yoshihiro Seo, Tomoko Ishizu, Masayoshi Yamamoto, Yoshie Harimura, Isao Nishi, Hidetaka Nishina, Yuko Fumikura, Yuichi Noguchi, Kazutaka Aonuma. Incremental Value of ST-2 to Brain Natriuretic Peptide for Prediction of Prognosis in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. Circulation Journal 2016, 80(Suppl. 1):1-982 査読有
3. Daishi Nakagawa, Yoshihiro Seo, Yoshie Harimura, Tomoko Ishizu, Masayoshi Yamamoto, Akinori Sugano, Isao Nishi, Kazutaka Aonuma. The Role of Clinical Scenario to Predict

Clinical Outcomes in Acute  
Decompensated Heart Failure.  
Circulation Journal 2016, 80(Suppl.  
I):I-1381 査読有

4. Tomoko Machino, Yoshihiro Seo,  
Masayoshi Yamamoto, Tomoko Ishizu,  
Kenji Kuroki, Takeshi Machino,  
Yukio Sekiguchi, Akihiko Nogami,  
Kazutaka Aonuma. Intensive Rhythm  
Control Based on Catheter Ablation  
for Atrial Fibrillation Suppresses  
Adverse Cardiac Events in Patients  
with HFPEF. Circulation Journal 2016,  
80(Suppl. I):I-1479. 査読有
5. Naoto Kawamatsu. Yoshihiro Seo,  
Yoshie Harimura, Tomoko Ishizu,  
Tomofumi Nakatsukasa, Seika Sai,  
Kimi Sato, Akinori Sugano,  
Akiko Atsumi, Masayoshi Yamamoto,  
Tomoko Machino, Daigo Hiraya,  
Isao Nishi, Kenichi Obara,  
Kazutaka Aonuma. Continuous  
Tolvaptan Treatment Improves  
Clinical Outcomes in Patients with  
Well-Controlled Right-Sided Heart  
Congestion at Discharge. Circulation  
Journal 2016, 80(Suppl. I):I-1159.  
査読有

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

石津 智子 (Ishizu, Tomoko)  
筑波大学医学医療系講師  
研究者番号：10507859

##### (2) 研究分担者

瀬尾 由広 (Seo, Yoshihiro)  
筑波大学医学医療系准教授  
研究者番号：40375499

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：