

イヌおよびネコにおける Speckle Tracking Echocardiography

を用いた局所心筋機能評価の基礎的検討および臨床応用

麻布大学大学院 獣医学研究科

獣医学専攻 博士課程 獣医臨床科学 獣医診療治療学 獣医外科学

DV0804 高野 裕史



イヌおよびネコにおける Speckle Tracking Echocardiography  
を用いた局所心筋機能評価の基礎的検討および臨床応用

麻布大学大学院 獣医学研究科  
獣医学専攻 博士課程 獣医臨床科学 獣医診療治療学 獣医外科学  
DV0804 高野 裕史

## 目次

|   |    |
|---|----|
| 第一章 諸言                                    | 1  |
| 第二章 正常個体における STE 応用の基礎的検討                 | 5  |
| 第一節 イヌおよびネコにおける STE 解析の手順の確立              | 5  |
| 1. イヌにおける STE 解析の手順の確立                    |    |
| 2. ネコにおける STE 解析の手順の確立                    |    |
| 第二節 イヌにおける STE の適応・再現性の検討                 | 9  |
| 1. はじめに                                   |    |
| 2. 供試動物および方法                              |    |
| 3. 結果                                     |    |
| 4. 考察                                     |    |
| 第三節 ネコにおける STE の適応・再現性の検討                 | 13 |
| 1. はじめに                                   |    |
| 2. 供試動物および方法                              |    |
| 3. 結果                                     |    |
| 4. 考察                                     |    |
| 第四節 イヌおよびネコの健常個体における STE 指標の参照値範囲の設定および比較 | 17 |
| 1. はじめに                                   |    |
| 2. 供試動物および方法                              |    |
| 3. 結果                                     |    |
| 4. 考察                                     |    |
| 第五節 イヌにおける体格差の STE 指標に及ぼす影響の検討            | 19 |
| 1. はじめに                                   |    |
| 2. 供試動物および方法                              |    |
| 3. 結果                                     |    |
| 4. 考察                                     |    |
| 第六節 イヌにおける性差の STE 指標に及ぼす影響の検討             | 25 |
| 1. はじめに                                   |    |

2. 供試動物および方法
3. 結果
4. 考察

### 第三章 臨床・研究における STE 応用の検討 28

#### 第一節 筋ジストロフィーモデル犬における STE による左室局所心筋機能評価の検討 28

1. はじめに
2. 供試動物および方法
3. 結果
4. 考察

#### 第二節 イヌの心筋障害モデルにおける STE による左室局所心筋機能評価の検討 36

1. はじめに
2. 供試動物および方法
3. 結果
4. 考察

#### 第三節 イヌのペースメーカー症例における STE による至適ペーシング部位の検討 43

1. はじめに
2. 供試動物および方法
3. 結果
4. 考察

#### 第四節 ネコの左室求心性肥大における STE による左室局所心筋機能評価の検討 47

1. はじめに
2. 供試動物および方法
3. 結果
4. 考察

### 第四章 結語 53

### 謝辞 55



|          |     |
|----------|-----|
| 参考文献     | 56  |
| 本文で用いた略語 | 65  |
| Tables   | 69  |
| Figures  | 100 |

## 第一章 緒言

心エコー検査は非侵襲的に心形態、血行動態および心機能を評価可能である有用な検査手法である。さらに近年では超音波機器の解像度の進歩に伴い新しい解析手法が生み出され、より詳細な心機能評価がベツトサイドにて可能となつてきている。Speckle Tracking Echocardiography (以下 STE)は B モード画像における超音波散乱信号である心筋のグレースケールパターン(スペックルパターン)をソフトウェアにて半自動的にフレームごとに追跡(トラッキング)し、スペックル間の距離の変化を求めることで局所心筋運動の評価を行う心機能解析手法である[1-4]。STE の特徴として、B-mode 由来の指標であるため、ドプラ法由来の指標と比較した場合、角度依存性が問題とならない。またこのことからドプラ法による評価では不可能であつた同一断面での複数方向の心筋機能の評価が可能である。さらに角度依存性がないことから局所ごとの(左室分画ごとの)心筋機能評価が可能となる。

STE を用いて解析可能な心筋機能指標は、心筋 Strain および左室 Rotation/Twist が挙げられる。心筋 Strain とは心筋の歪みの程度であり、基準となる心筋長を  $L_0$ 、変化時の心筋長を  $L$  とすると、 $\text{Strain} = (L - L_0) / L_0 \times 100 (\%)$  で表すことができる。左室短軸方向における心筋収縮時の Strain 算出法を Figure 1 に示す。物体に力を加えた時の歪みはその物性に依存するため、Strain は物体の性質を反映していると言える。Strain rate は Strain の時間経過ごとの変化率であり、Strain を時間により微分した関係にある。Strain rate は物体の機能を反映すると言える。

1 つの心周期に Strain は収縮期に 1 つのピークを持つ曲線で描かれ、Strain rate は収縮期に 1 峰のピークを、拡張期に収縮期とは対極の 2 峰のピークを持つ曲線で描かれる(Figure 2)。心筋機能が評価可能な方向は、左室短軸方向において重心方向(Radial)、円周方向(Circumferential)、および左室長軸方向(Longitudinal)である(Figure 3)。ま



たアメリカ心エコー図学会の提唱する左室分画モデルに基づき、左室短軸像では 6 分画に、長軸方向では 3 つのレベルに分類しそれぞれの局所心筋機能(Strain/Strain rate)が算出可能である(Figure 4)[5]。

人医領域において STE を用いた Strain および Strain rate は、新たな心機能評価法として研究・臨床応用が進められており、左室収縮の非同期性の評価や心筋虚血部位の特定、さらには心筋症など各種心疾患における心機能低下の早期検出法として注目を集めている[1, 4, 6]。

左室は心周期ごとに収縮期に捻れ(Twist)、拡張期にほどける(Untwist)運動をしていることが知られている。左室 Rotation とは、左室短軸像における円周方向の移動角度(回転角度)のことである。超音波クリスタルの心筋植え込みによる侵襲的な方法や MRI による測定により左室の捻れ運動は評価されてきたが、スペックルトラッキングの技術により非侵襲的に測定が可能となった[7-9]。左室は心尖部側から観察すると、心尖部側は収縮期に反時計回りに回転し、心基底部側は時計回りに回転している。そこで、心尖部の回転角度(Apical rotation)から心基底部の回転角度(Basal rotation)を差し引くことで、心臓全体の捻転運動(捻れの角度、Twist)を算出することが可能である(Figure 5)。Strain 同様、Twist を時間微分することで捻転運動の変化率である Twist rate を求めることができる。

STE を用いた Rotation/Twist および Rotation rate/Twist rate の評価は、左室機能の新たな指標として考えられており、従来の心機能指標よりも鋭敏であり、より包括的な心臓の構造的変化を反映した指標となりうるとした報告も存在する[9]。

イヌ・ネコをはじめとする小動物臨床領域においても、先天性および後天性心疾患は一般的に認められることから[10-13]、心エコー検査は臨床検査手技として必要不可欠となってきた。イヌおよびネコでは、冠動脈側枝の発達から、ヒトと異なり冠動脈疾患の発生率は極めて少ない[14]。このことから STE を用いた、特に心筋 Strain によ

る虚血性心疾患の心機能評価は小動物臨床領域ではさほど有用ではないと考えられる。

しかしながら、イヌでは特に大型犬を好発とし拡張型心筋症の罹患が認められている[15]。その診断は、主に左室拡大所見および左室収縮能の評価をもとに行われるが、一般的に用いられる既存の左室収縮能指標(左室内径短縮率)は参照値の幅が広く、大型犬種の参照値は健常犬においても低いことが知られている[16, 17]。またある条件では全体的な左室収縮能を反映していない可能性がある。小型犬種やある犬種においては、僧帽弁粘液腫様変性の好発種であり、その一部は心不全にまで進行する[18]。本疾患では左室容量負荷のため、病態下で左室収縮能は見かけ上亢進し、左室心筋機能障害を検出することは容易ではない。

ネコにおいては、左室求心性肥大を来たす心筋疾患が比較的多く認められ、やはりその一部は心不全や血栓症に進行する[19-21]。これらの病態においては、左室拡張機能障害が主体であるが、収縮機能低下も存在する。しかしながら見かけ上の左室収縮は多くの症例で保たれている、もしくは亢進している。また肥大が顕著でない症例に対しては早期検出が可能な指標があるならば、臨床上非常に有用である。また、左室求心性肥大を来たす病態は1つではなく、中～高齢のネコでは肥大型心筋症の他に、甲状腺機能亢進症や腎性高血圧による二次性左室肥大を呈することが多くなる[19, 21]。これらの鑑別診断は既存の心エコー指標では不可能である。

上記の如く、小動物臨床領域においても各種心疾患の心機能検査において STE による新しい心筋機能評価が有用である可能性が十分に考えられる。さらに近年ではイヌ・ネコ両種において、ペースメーカーの恒久的植え込みは比較的一般的に実施されるようになってきている[22]。その中には若齢での適応、すなわち長期にわたるペーシングが必要な症例も存在するため、左室収縮同期性の良いペーシング部位を STE により評価することの有用性も考えられる。

これまでに小動物臨床領域における STE に関する報告はほとんどない。そこで本研



究の目的は STE の小動物臨床領域への応用とした。しかしながら、前述した通り、STE 解析は B モード像のスペックルを追跡することにより行うため、画質解像度が重要と  
なってくる。またドプラ法と異なり、B モード画像のフレームレートは低い傾向にある  
ため、時間分解能の低さという欠点を持っている。小動物の心エコー検査は、ヒトと比  
較して体格が小さいこと、症例の体動、被毛の存在や、息止めなどの協力などを症例に  
依頼することが不可能であることなどから、良好な画質解像度の取得が重要となってく  
る。またイヌ、特にネコではヒトと比較して心拍数が速いことから、時間分解能に影響  
を来たす可能性も考えられる。従って、本研究は検討を大きく 2 つにわけ、まずはイヌ・  
ネコにおける STE の適応・再現性の検討とした。その後、臨床・研究に向けた検討を  
行った。

## 第二章 正常個体における STE 応用の基礎的検討

### 第一節 イヌおよびネコにおける STE 解析手技の確立

#### 1. イヌにおける STE 解析手技の確立

これまでに報告があるヒトにおける STE 解析手順をもとに[2, 3, 6, 7]、イヌにおける STE 解析手順の確立を行った。

供試動物は覚醒下または鎮静下において心エコー検査を実施、体位は側臥位とし、前後 2 人により保定を行った。エコープローブの当たる胸壁の部位は、画像解像度の向上のため全例において毛刈りを実施した。心エコー検査には Vivid 7 Dimension (GE 横河 medical system)、および Vivid S6 (GE 横河 medical system)を用いた(Figure 6)。

STE 解析に用いる B モード画像は、体格に応じて 4MHz もしくは 7MHz のプローブを用いてデジタル保存した。画像はフレームレートを最大とするため深度および幅を調節し、解析に用いる断層面は最大限広域に、左室心内膜を明瞭に認識できるよう描出した。左室短軸像を描写させる場合は、左室が極力真円形になるように描出させた。左室短軸像僧帽弁(Mv)レベルは僧帽弁前尖および後尖が明瞭に描出され、前後乳頭筋が描出されていない像とした。左室短軸像僧腱索(Ct)レベルは僧帽弁前尖および後尖が描出されず、腱索が描出されている像とした。左室短軸像心尖(Ap)レベルは前後乳頭筋を極力消失させ、左室内腔が明瞭に描出される像とした。左室長軸像を描出させる場合は、極力フレームレートを向上させるため、心室中隔側もしくは左室側壁側の片側ずつの画像取得を行った。心エコー検査時の同期心電図はⅡ誘導にて測定し、明確な R 波(直上)が認識できることを確認した。B モード画像はなるべく RR 間隔に変動がないタイミングで、連続 3-6 心拍分の心周期をデジタル画像として記録・保存した。本研究の心エコー検査はトレーニングを積んだ、著者を含めた特定の 2 人の獣医師が行った。

保存したデジタル画像は専用ソフトウェアである EchoPAC PC (GE 横河 medical



system)に移動させ、解析を実施した。解析は1心周期ごとに行い、心周期の開始および終了は同期心電図のR波直上とした。解析する心周期を設定後、心内膜のトレースを手動にて実施した。自動で行われるトラッキングの開始を左室心筋のスペckルパターンが集中した時相で行わせるため、心内膜トレースは収縮期の時相で行った。前後乳頭筋は含めずに心内膜のトレースを行った。

心内膜トレース実施後、ソフトウェアによる自動解析を実施した。解析後、ソフトウェアによる自動の判定にて“V”または“×”と、「有効」または「棄却」で表示される。動画にてトレースされた結果を解析者が目視にて確認し、トレースが良好にできていない、もしくは測定値の曲線が理論的に異常と判断した場合は「有効」の判定を変更できる、もしくは不適用とみなし統計処理から除外できるものとした。反対に、「棄却」判定であっても、トレースが良好であれば判定を変更し統計処理に加えることができた[7]。

心筋 Strain の結果は左室短軸像であれば、前壁中隔(Antero-septum)、前壁(Anterior)、側壁(Lateral)、後壁(Posterior)、下壁(Inferior)および中隔(Septum)の6分画ごとの値として算出される。左室全体の値(Global value)を算出する場合は6分画の値の平均値を用いた。左室長軸像であれば、心基底部側(Base)、中間(Mid)および心尖部側(Apex)の3分画ごとの値として算出される。短軸像同様に、Global value を算出する場合は3分画の値の平均値を用いた。統計処理に用いた個体の値は3-5心周期の平均値を用いた。解析に用いる心周期はなるべく連続したものを用いたが、鎮静下などで洞性不整脈の影響が強くRR間隔の変動が強い場合は、近いRR間隔の心周期を優先して選択した。

基本的な測定値として、Strain からは収縮期のピーク値(%)を、Strain rate からは収縮期および拡張早期のピーク値(/sec)を取得した。

左室 Rotation は、自動的に6分画の平均の曲線が算出されるため、3心周期分のRotation をExcel上で合成、平均となる曲線を作成し、収縮期のピーク値を求め統計

処理に用いた。左室 Twist の曲線も、作成した 3 心周期平均である Ap レベルの Rotation 曲線から Mv レベルの Rotation 曲線を Excel 上にて差し引きし算出した。左室 Rotation/Twist rate は Rotation および Twist と同様の過程にて曲線を算出した。測定値として、収縮期および拡張期のピーク値(Twist rate および Untwist rate)を取得した。

## 2. ネコにおける STE 解析手技の確立

ネコにおける STE 解析手順の確立もイヌ同様に行った。

供試動物は覚醒下または鎮静下において心エコー検査を実施し、体位は側臥位とし、2 人により保定を行った。エコープローブの当たる胸壁の部位は、画像解像度の向上のため必要に応じて毛刈りを実施した。心エコー検査には Vivid 7 Dimension (GE 横河 medical system)を用いた(Figure 1)。

STE 解析に用いる B モード画像は、体格に応じて 7MHz もしくは 10MHz のプローブを使用し、その画像はデジタル保存した。画像解像度およびフレームレートを最大限にするための手技はイヌにおける手法に準じた。ネコでは左室短軸像のみの評価とし、左室が極力真円形になるように描出させた。心筋 Strain のみの評価としたため、左室短軸像僧腱索(Ct)レベルのみの取得を行った。僧帽弁前尖および後尖が描出されず、腱索が描出されている像を取得した。心エコー検査時の同期心電図はⅡ誘導にて測定し、明確な R 波(直上)が認識できることを確認した。B モード画像は連続 3 心拍分の心周期をデジタル画像として記録・保存した。本研究の心エコー検査は 2 人の獣医師が行った (HT もしくは YF)。

デジタル画像を EchoPAC PC (GE 横河 medical system)に移動させた後の解析は、イヌにおける手法に準じて実施した。統計処理に用いた個体の値は 3 心周期の平均値を用いた。基本的な測定値として、Strain からは収縮期のピーク値(%)を、Strain rate からは収縮期および拡張早期のピーク値(/sec)を取得した。



ネコの臨床例において、同期心電図の装着により興奮した場合、もしくは興奮することが予想された場合には、同期心電図の装着は実施せず心周期を記録・保存した。同期心電図の装着が不可能な場合には、目視により左室(短軸像)が最も収縮したフレームを選択し、その時相を収縮末期とし心周期の開始および終了の時相とした。(同期心電図の有無による測定値の誤差の検討は第三節にて後述)

## 第二節 イヌにおける STE の適応・再現性の検討

### 1. はじめに

前述の通り、小動物臨床領域における STE 応用はまだほとんど報告がないため、本研究の基礎的検討として STE を用いた心機能指標の評価がイヌにおいても可能であるかを検討した。健常犬を用いて①解析が可能であった率の評価、②1心周期におけるフレームレート数の評価、③再現性の評価(解析者内/間誤差の評価)、④临床上心エコー検査に用いる鎮静が指標へ及ぼす影響の評価を行った。②1心周期におけるフレームレート数の評価に関して、ヒトと比較した場合にイヌおよびネコでは心拍数が速い分1心周期内のフレームレートは低くなるが、体格が小さい分高い周波数のプローブを選択可能であり、フレームレートおよび画像解像度は向上させることができる。そのため、より STE の解析が確立しているヒトと比較してイヌおよびネコにおいてどの程度の精度で STE 解析が可能であるのかを1心周期におけるフレームレート数を算出することで評価した。

### 2. 供試動物および方法

①解析が可能であった率は、解析を行った個体数中、値の算出が可能であった個体数の割合として算出した。供試動物は心血管および呼吸器系疾患の既往歴がなく、身体検査および各種臨床検査(心電図検査、心エコー検査)において異常が認められなかったイヌ34頭(ビーグル16頭、チワワ7頭、ラブラドル・レトリバー6頭、ゴールデン・レトリバー2頭、ジャーマン・シェパード1頭、フラットコーテッド・レトリバー1頭、およびニュー・ファンドランド1頭)である。

②1心周期におけるフレームレート数の評価は、①の検討に用いた供試動物によって行った。値は平均値±標準偏差にて表記した。

③再現性の評価(解析者内/間誤差の評価)は、今までに心血管および呼吸器系疾患の既

往歴がなく、身体検査および各種臨床検査(心電図検査、心エコー検査)において異常が認められなかったビーグル 6 頭によって行った。解析者内誤差の算出に用いた解析は、最初の解析を実施した 2 か月後に再度実施した。解析者間誤差の算出に用いた解析は、第一節に記載したイヌの STE 解析方法を伝えられた解析者一人(獣医学部生)が実施した。評価は 2 つの測定値間の差(絶対値)を平均値で除し百分率で表して実施した[23]。評価項目は Radial strain の収縮期ピーク値(SR)、Radial strain rate の収縮期および拡張早期ピーク値(SrRe および SrRs)、Circumferential strain の収縮期ピーク値(SC)、Circumferential strain rate の収縮期および拡張期ピーク値(SrCs および SrCe)、左室心尖部における Rotation の収縮期ピーク値(A-Rot)、左室心基底部における Rotation の収縮期ピーク値(B-Rot)、心尖部における Rotation rate の収縮期および拡張期ピーク値(A-TR および A-UR)、左室 Twist のピーク値(LV Twist)、左室 Twist rate のピーク値(LV-TR)および左室 Untwisting rate のピーク値(LV-UR)の 13 項目である。

④鎮静による指標への影響の評価は、麻布大学附属動物病院循環器科で心エコー時の鎮静目的で臨床上用いられているプロトコール、アセプロマジン(0.01mg/kg)およびブプレノルフィン(0.0075mg/kg)の静脈内投与法を用いた。供試動物は今までに心血管および呼吸器系疾患の既往歴がなく、身体検査および各種臨床検査(心電図検査、心エコー検査)において異常が認められなかったビーグル 6 頭である。鎮静前および鎮静後 15 分後の測定値の比較を行った。統計処理には関連のある 2 群の差の検定(paired t-test)を用い、 $P$  値 0.05 以下を統計的に有意とみなした。

### 3. 結果

① 解析が可能であった率は、37 頭中、34 頭(91.9%)であった。

②1 心周期におけるフレームレート数の評価においても、体格および心拍数により異なる可能性を考慮し、①解析が可能であった率の評価同様、小型犬種群、中型犬種群お



よび大型犬種群に分けて評価した。各群におけるフレームレート、心拍数および1心周期におけるフレームレート数の結果はTable1に示す。

③再現性の評価法として用いた測定者内/間誤差の結果をTable2に示す。

④鎮静前後の各指標の値はTable3に示す。鎮静前後において心拍数の低下が傾向としては見られたが、有意な差は認められなかった。その他の指標に有意な差は認められなかった。また、鎮静の実施により検討に用いたイヌの全頭において明らかな鎮静効果が認められた。

## 1 考察

①解析が可能であった率はイヌにおいても良好であった。

②1心周期におけるフレームレート数は体格が大きくなるに従い低くなる傾向がみられた。また、心拍数(RR 間隔)により補正を行い1心周期におけるフレーム数を比較しても同様の傾向がみられた。従って、STE を用いた測定値の時間的分解能は体格によって影響を受けることが示唆された。しかしながら、ヒトにおけるSTEを用いた心機能評価の報告によれば、フレームレートは80-100fps、心拍数は $84 \pm 16$ bpm(平均値 $\pm$ 標準偏差)であった[24]。このことから、ヒトにおける1心周期におけるフレーム数は57-71fpc程度となり、今回算出されたイヌにおける1心周期におけるフレーム数と相違ないことがわかる。従ってイヌにおいてもヒトと同程度の時間的分解能を持ち解析が可能であることが示唆された。

③再現性の評価の結果、Strainの指標の測定者内/間誤差は3.63~13.82%と、おおむね許容範囲であることが考えられた。一方、左室Rotation/Twistに関する指標の測定者内誤差は9.49~18.43%と高く、測定者間誤差では14.53~44.74%と大幅に誤差は上昇した。この大きい誤差の原因の一つには、RotationやRotation rateのピーク値を算出するにあたり3つの波形を合成し行っていたことにあると考えられた。3つのピーク

値の平均より 3 つの波形を合成し算出した波形のピーク値の方が誤差は大きくなるはずである。さらにこのピークの時相のずれはヒトには認められないイヌの洞性不整脈の存在により増強されるものと考えられた。二つ目に、ヒトと比較し心臓のサイズが小さいため、心尖部および心基底部の位置を安定して描出できていない可能性が考えられる。三つ目にヒトと異なり、心エコー検査中、体動を完全になくすことや、呼吸を制御することができないため、特に心尖部において、明瞭な画像が取得できていない可能性も考えられた。

今回の検討の結果から、Rotation/twist および Rotation/twist rate に関する指標は、第三章のイヌにおける臨床・研究における STE 応用の検討を行うに際し測定誤差が大きいと判断し、検討に加えなかった。

④本検討における鎮静のプロトコールにて、全頭に明らかな鎮静の効果が認められ、心エコー検査実施においては好ましい状況となったが、STE を用いた指標には有意な影響を与えなかった。また有意な差には届かなかったものの、心拍数には低下の傾向がみられた。これらのことから、非協力的な個体や興奮により心拍数が過度に高い個体などへは積極的な鎮静の実施が妥当であると考えられた。

### 第三節 ネコにおける STE の適応・再現性の検討

#### 1. はじめに

ネコにおいて STE を用いた心機能指標の評価が可能であることを検討するため、イヌと同様、健常猫を用いて①解析が可能であった率の評価、②1 心周期におけるフレームレート数の評価、③再現性の評価(解析者内/間誤差の評価)、④臨床上心エコー検査に用いる鎮静が指標へ及ぼす影響の評価を行った。またネコにおいては、臨床上心エコー時の同期心電図のクリップの装着を許容できない場合が多いため、⑤同期心電図の有無による解析への影響を検討した。

#### 2. 供試動物および方法

①解析が可能であった率は、解析を行った左室の総分画中、値の算出が可能であった分画数で算出した。評価に用いた供試動物は今までに心血管および呼吸器系疾患の既往歴がなく、身体検査、心電図検査(標準肢誘導)、胸部レントゲン検査、心エコー検査にて異常が認められなかった成ネコ 16頭を用いた(ドメスティック・ショートヘア 12頭、アビシニアン 1頭、ノルウェージャン・フォレストキャット 1頭、ロシアン・ブルー 1頭)。また腎機能および体血圧の評価も実施し、血液検査(血球検査、生化学検査)が基準値範囲内であること、尿比重が 1.035 以上あること、および血圧測定(ドプラ超音波法)にて収縮期血圧が 170mmHg 以下であることを本研究への参加条件とした。

②1 心周期におけるフレームレート数の評価は、①の検討に用いた供試動物によって行った。値は平均値±標準偏差にて表記した。

③再現性の評価(解析者内/間誤差の評価)は、①の検討に用いた供試動物の中の 6 頭によって行った。解析者間誤差の算出に用いた解析は、第一節に記載したネコの STE 解析方法を伝えられた一人の解析者(獣医学部生)が実施した。評価は 2 つの測定値間の差(絶対値)を平均値で除し百分率で表して実施した[23]。評価項目は Radial strain の収縮

期ピーク値(SR)、Radial strain rate の収縮期および拡張早期ピーク値(SrRE および SrRs)、Circumferential strain の収縮期ピーク値(SC)、および Circumferential strain rate の収縮期および拡張期ピーク値(SrCs および SrCe)の 6 項目である。

④鎮静による指標への影響の評価は、麻布大学附属動物病院循環器科で心エコー時の鎮静目的で臨床上用いられているプロトコル、アセプロマジン(0.01mg/kg)およびブプレノルフィン(0.0075mg/kg)の皮下投与法を用いた。供試動物は①の検討に用いた供試動物の中の 10 頭である。鎮静前および鎮静後 15 分後の測定値の比較を行った。統計処理には関連のある 2 群の差の検定(paired t-test)を用い、 $P$ 値 0.05 以下を統計的に有意とみなした。

⑤同期心電図の有無による解析への影響の検討は、④鎮静による指標への影響の検討時と同じ 10 頭を用いて実施した。同一画像を第一節に記述した同期心電図を用いて心周期を区切る手法と、心電図を用いずに行う手法の 2 通りで実施し、比較を行った。比較は誤差の算出、ピアソンの相関係数の検定および Bland-Altman plot を用いた。

### 3. 結果

288 分画中 281 分画(97.6%)の解析が可能であった。しかしながら、Circumferential strain rate において、16 頭中 3 頭(18.8%)に拡張早期波(E 波)と心房収縮期波(A 波)の融合が認められ、各々のピーク値の算出が不可能であった。

解析に用いた画像のフレームレートは  $146.9 \pm 13.1$ fps、心拍数は  $182.8 \pm 24.9$ bpm、1 心周期におけるフレームレート数は  $48.8 \pm 5.9$ fpc であった。

再現性の評価法として用いた測定者内/間誤差の結果を Table 4 に示す。

鎮静前後の各指標の値は Table 5 に示す。統計の結果、鎮静前後においてどの指標にも有意な差は認められなかった。

同期心電図の有無による解析への影響の評価の結果は Table 6 および Figure 7 に示

した。

#### 4. 考察

解析が可能であった率は 97.6%と高く、ネコではその体格の小ささから高い周波数のプローブが選択可能であるため、画像解像度の問題はないようであった。しかしながら、Circumferential strain rate において、E 波と A 波の融合が多い傾向が認められた。この現象は Strain rate に関わらず、ドプラ法を用いた左室流入血流の評価や組織ドプラ法を用いた心筋移動速度の評価にも同様の問題であり、心拍数は比較的速いネコにおいてはしばしば認められる。なるべく心エコー検査中の被験動物の心拍数を落とす努力、すなわち慎重なハンドリングや鎮静の実施が心エコー検査中に必要となってくるであろう。

フレームレートは高い周波数のプローブの使用により、ネコにおいては高値を示した。しかしながら比較的速い心拍数により 1 心周期におけるフレームレート数は結果的にやや低値となった。第二節で述べたように、ヒトにおける 1 心周期におけるフレーム数は 57-71fpc 程度であれば、今回算出されたネコにおける 1 心周期におけるフレーム数はやや低めであることが示唆された。従ってネコにおいてはヒトにおける解析時間的分解能よりやや低い可能性が考えられた。

再現性の評価の結果、Strain の指標の測定者内誤差は 4.10~12.07%、測定者間誤差は 5.44~15.64%と、おおむね許容範囲であることが考えられた。

本検討におけるネコに対する鎮静のプロトコールにて、STE を用いた指標には有意な影響を与えなかった。ネコへの皮下投与では、心拍数の有意な低下も認められなかったことから、本プロトコールによる鎮静にて 1 心周期におけるフレーム数を向上させることは困難なようだ。しかしながら、鎮静により STE 指標への明らかな影響は認められておらず、投与による体動の軽減は見込むことができるため、画像解像度の向上のため



めには必要に応じて鎮静の実施が妥当であると思われる。同期心電図の有無が解析に及ぼす影響は Bland-Altman 分析にて行ったが、すべての指標において良好な一致性を示した。従って、心電図クリップの装着により興奮が見込まれる症例には、同期心電図なしでの画像取得でよいものと考えられた。

Takano H. *2D Speckle Tracking Echocardiography in Clinically Healthy Cats and Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy*. 2011 ACVIM Forum, Poster Presentation, C-48.

## 第四節 イヌおよびネコの健常個体における STE 指標の参照値範囲の設定および比較

### 1. はじめに

これまでの検討により、イヌおよびネコにおいても STE の解析は可能であり、その解析値の再現性は良好で、時間的分解能もヒトと比較しおおむね許容できるものであることが示唆された。そこで、本検討の目的はイヌおよびネコの健常個体における参照値の作成である。また、両種間の解析値に相違があるのか、比較も行った。

### 2. 供試動物および方法

評価に用いた供試犬は、今までに心血管および呼吸器系疾患の既往歴がなく、身体検査および各種臨床検査(心電図検査、心エコー検査)において異常が認められなかったイヌのべ 81 頭(チワワ 13 頭、キャバリア 1 頭、ビーグル 50 頭、ウェルシュ・コーギー 1 頭、ラブラドル・レトリバー 8 頭、ゴールデン・レトリバー 3 頭、ジャーマン・シェパード 2 頭、フラットコーテッド・レトリバー 2 頭、およびニュー・ファンドランド 1 頭)である。評価に用いた供試猫は、第三節に用いたネコ 16 頭である。

評価を実施した STE 指標は、Radial strain の収縮期ピーク値(SR)、Radial strain rate の収縮期および拡張早期ピーク値(SrRE および SrRs)、Circumferential strain の収縮期ピーク値(SC)、Circumferential strain rate の収縮期および拡張期ピーク値(SrCs および SrCe)、左室心尖部における Rotation の収縮期ピーク値(A-Rot)、左室心基底部における Rotation の収縮期ピーク値(B-Rot)、心尖部における Rotation rate の収縮期および拡張期ピーク値(A-TR および A-UR)、左室 Twist のピーク値(Twist)、左室 Twist rate のピーク値(LV-TR)および左室 Untwisting rate のピーク値(LV-UR)の 13 項目である。また、ドプラ法における左室流入波形の早期流入波(E 波)を SrRE および SrCe で除すことによって求める肺動脈楔入圧(左房圧)の推定指標(E/SrRE および E/SrCe)も算出した。

各群の雌雄の割合、および年齢、体重、心拍数、STE の各指標の平均値±標準偏差、中央値および 95%信頼区間を算出し、評価した各 STE 指標(Strain および Strain rate の指標)に関してはイヌおよびネコの間での比較も実施した。比較には独立した 2 群の差の検定(Student's t-test)を用い、*P* 値 0.05 以下を有意とみなした。

### 3. 結果

結果を Table 7 および Figure 8 に示す。比較を実施した strain 指標の中で、Radial strain 以外のすべての指標で 2 群間に有意な差が認められた。また、ネコはイヌと比較し、収縮/拡張能指標ともに高値であることが判明した。

### 4. 考察

本検討では健常個体の基準値を作成した。これらの結果は、今後の STE 指標の応用を考慮した場合、評価の際の一助となるであろう。病態群と正常群の Cut-off 値などの算出は今後の課題である。

イヌとネコの STE 指標の比較では、Radial strain を除くすべての指標で有意な差が認められた。これらの STE では既存の収縮/拡張能指標と同様に、種によりまた心臓のサイズによっても収縮/拡張様式が異なる可能性が考えられた。

## 第五節 イヌにおける体格差の STE 指標に及ぼす影響の検討

### 1. はじめに

イヌの心エコー検査において、最も一般的に用いられている左室収縮能指標である左室内径短縮率(Fractional shortening, FS)はイヌの体格に影響を受けることが知られている。体格は異なるが、体形が同一である犬種間では、体格と FS に有意な相関関係が報告されている[16]。この FS への体格の影響は、臨床においても問題となる場合がある。例えば、大型犬に多い拡張型心筋症や心筋毒性による心筋障害の診断は左室収縮性の評価は重要となるが、FS の参照値は比較的広い幅があり、また大型犬の FS は低い傾向が知られているため評価が困難な場合がある。

よって、本検討では新たな観点からの左室収縮能評価が可能である STE による収縮指標を用いて左室収縮様式の体格差による相違を評価した。仮説として、大型犬の FS が低値をとることは左室短軸方向の収縮が低いことを反映しているとし、それを補うような左室捻転運動が存在すると考えた。また、体格に左右されない収縮能指標が存在するのであれば、臨床上有用な心機能の評価指標となるであろう。

### 2. 供試動物および方法

評価に用いた供試動物は今までに心血管および呼吸器系疾患の既往歴がなく、身体検査および各種臨床検査(心電図検査、心エコー検査)において異常が認められなかったイヌ 37 頭(ビーグル 19 頭、チワワ 7 頭、ラブラドル・レトリバー6 頭、ゴールデン・レトリバー2 頭、ジャーマン・シェパード 1 頭、フラットコーテッド・レトリバー1 頭、およびニュー・ファンドランド 1 頭)である。

上記の供試犬は体重をもとに小型犬種群(<7kg)、中型犬種群(7-20kg)、および大型犬種群(>20kg)に分類した。

一般的な心エコー検査による評価項目として、M モード法において左室拡張末期径

(LVIDd)、左室収縮末期径(LVIDs)、および左室内径短縮率(FS)を求めた。また LVIDd および LVIDs より、Teichholz 法[25]を用いて一回拍出量(Stroke volume, SV)および 駆出率(Ejection fraction, EF)を算出した。SV は体表面積(Body surface area, BSA)[26] にて除すことにより体格により補正をした Stroke index (SI)を求めた。3 心拍の測定値の平均を統計処理に用いた。

STE を用いた収縮能指標として、Radial strain の収縮期ピーク値(SR)、Radial strain rate の収縮期ピーク値(SrRs)、Circumferential strain の収縮期ピーク値(SC)、Circumferential strain rate の収縮期ピーク値(SrCs)、左室心尖部における Rotation の収縮期ピーク値(A-Rot)、左室心基底部における Rotation の収縮期ピーク値(B-Rot)、左室 Twist のピーク値(Twist)、および心尖部における Rotation rate の収縮期ピーク値(A-TR)の 8 項目である。また、左室収縮同期性を評価するために、Radial strain の曲線を用いて収縮期のピークが最も早かった分画から最も遅かった分画までの時間差(Dyssynchrony time index, DTI)を算出した[6]。

3 群間の比較は、正規性分布が認められるものは一元配置分散分析(One-factor ANOVA)を、認められないものは Kruskal-Wallis test を実施した。3 群に有意差が認められた場合は多重比較検定(Scheffe F test)を実施した。また、重回帰分析を用いて、性別、年齢、解析に用いた RR 間隔の STE 指標への影響を検討した。 $P$  値 0.05 以下を有意とみなした。

### 3. 結果

各群のキャラクターを Table8 に、一般指標の結果を Table9 に、Strain/Strain rate に関する指標の結果を Table 10 に、Rotation/Twist に関する指標を Table 11 に示す。

重回帰分析の結果、RR 間隔と SC( $r=0.42$ ,  $P=0.016$ )、SrCs( $r=0.61$ ,  $P<0.001$ )、SR( $r=-0.63$ ,  $P<0.001$ )、A-Rot( $r=-0.50$ ,  $P=0.029$ )、A-TR( $r=0.68$ ,  $P=0.001$ )との間に有意



な相関関係が認められた。また年齢と SR と間に有意な相関関係が認められた( $r=0.40$ ,  $P=0.022$ )。

上記の結果から、RR 間隔との間に比較的強い相関関係が認められた STE 指標も認められたため、各群の RR 間隔を調節し、再度 3 群間での比較を行った(FS および調節が可能であった Strain/Strain rate に関する指標のみ)。結果は Table 12 に示す。FS、SC および SrCs においては、依然として大型犬種において他群と比較して有意に低値をとった。

#### 4. 考察

今回の検討においても左室内径短縮率(FS)は大型犬種において有意に低値であり、以前の報告を支持した[16]。

当初、我々の仮説では大型犬種の左室収縮様式の特徴として、短軸における弱い収縮を補うような左室の捻転回転があると考えたが、今回の結果では Rotation/Twist に関する指標、特に収縮能指標とされる心尖部の Rotation や Rotation rate および左室 Twist において大型犬種群では FS 同様に有意に低値をとった。また大型犬種群で有意に高い値をとった指標はなく、我々の仮説は棄却された。本検討の結果では、RR 間隔と SR、SrRs、SC、SrCs の間に負の相関関係が認められ、SR および SrRS に関しては他の報告の結果と類似している[27]。そのため Strain 収縮能指標は心拍数に影響を受ける可能性が示唆された。RR 間隔の延長は迷走神経緊張亢進によって引き起こされ、心収縮力は低下すると考えられる。しかし心拍数をペーシングにて調節させ、心筋 Strain(Radial strain)を変化させた実験では、心拍数増加に伴い心筋 Strain は低下した[28]。この結果は著者のの結果と相違する。ペーシングによる心拍数の調節と洞調律下による神経体液性因子の関与した心拍数の調節では心収縮性に及ぼす機構が異なるのかもしれない。本研究では、3 群間での心拍数を調節した後に再検討を行ったが、SC

および SrCs は依然大型犬種群にて有意に低値をとっている。このことから心拍数のみならず、体格にも Strain 収縮能指標は影響を受けていることが考えられる。

一般的に心エコー検査における収縮能指標は、自律神経系、前負荷および後負荷に影響を受けている[29]。大型犬種における収縮能指標の低値は後負荷の増大、前負荷の低下、もしくはその両方に影響を受けている可能性も考えられる。ラプラスの法則によって説明されるように、解剖学的に大きな心臓は左室壁応力が増加している可能性がある。しかしながら、計算された拡張末期の壁応力(前負荷を反映)および収縮末期の壁応力(後負荷を反映)は、顕著にサイズが異なる種間で類似しているとの報告がある[30]。従って、前負荷および後負荷の違いは種内(犬種間)の体格差においても大きくないことが示唆される。

Radial strain を用いた左室収縮同期性の指標は、今回の検討では大型犬種において有意に延長していた。この左室短軸像における分画間での収縮の非同期性が、大型犬種の FS が低値をとる一要因になっている可能性が考えられた。明確な左室収縮様式の機構が明らかではないが、大型犬種の心臓サイズが大きいことによる左室収縮伝播の延長が生じているのかもしれない。

体表面積により補正を行った SI は、群間で有意な差は認められなかった。このことから 1 回拍出量および収縮機能は大型犬種においても当然維持されていることが示唆される。また SR にも群間で差が認められなかったことから、SR は体格に影響を受けない指標である可能性が示唆された。群間で心拍数を調節した再検討では、SrRs においても差が認められていない。STE はその特徴から、多方向による心筋収縮の解析が可能であるが、Radial 方向の収縮性は体格に左右されない指標であるかもしれない。また FS に関しては左室短軸方向の 2 点のみの移動によって算出している指標であるため、左室全体の収縮性を反映していない可能性も考えられた。

また、ある研究報告によると、FS や EF、左室収縮末期径による指標などの収縮機

能指標は小型犬と比較して大型犬において有意に低かったことを報告しており[31]、このことは我々の研究と同様の結果であった。しかしながら左室の短軸および長軸方向の収縮への寄与も加味した Area-length 法を用いて算出した EF においては、小型犬と大型犬の間で有意な差が認められていない。複数の種類の哺乳類を用いて相対的な分析を実施した研究では、僧帽弁輪移動速度、移動距離と、長軸と短軸への移動距離の比率との間に関連が認められている[32]。これらの結果より、彼らは小型の哺乳類は心収縮における心長軸方向の寄与が比較的少ないことを明らかにした。今回の我々の検討では、大型犬種の左室捻転運動は小型犬種と比較し有意に優勢ではなかったが、長軸方向の局所心筋収縮機能の評価は実施していない。今後の左室長軸方向における STE 指標の評価が、イヌにおける体格差の左室収縮様式への影響の検討には必要であろう。

大型犬の FS が低値を示す要因として他に考えられるのは、大型犬における心臓の幾何構造の特徴によるかもしれない。正常な左室形態は楕円形をしていることが推定されるため、大型犬種は小型犬種と比較して末梢への酸素要求を満たす心拍出を送り出す点で有利である可能性が考えられる。すなわち短軸方向の収縮に関して、大型犬では小型犬と比較して強い収縮を必要としていない可能性が考えられる。

本検討にはいくつかの研究上の限界が挙げられる。一つ目に左室回転運動の評価に用いた供試動物の、群間における性別および年齢に有意な差が認められていることである。二つ目に小型犬種群および中型犬種群は一つの犬種によって構成されていることである。したがって、今回の結果はイヌのすべての母集団としての結果を反映していない可能性が考えられる。

Takano H. et al. *Comparison of left ventricular contraction profiles among small, medium, and large dogs by use of two-dimensional speckle-tracking*

*echocardiography*. Am J Vet Res, 2009. 71: p. 421-27.

Yoko Fujii, Hiroshi Takano et al. *Comparison of LV Torsion, 2-D Strain and Strain Rate in Small, Medium and Large Breed Dogs*. 2008 ACVIM Forum, Poster Presentation

○高野裕史, 藤井洋子, 若尾義人、「2-D Speckle Tracking Echocardiography による正常犬の体格別左室心筋 Strain と左室 Rotation・Torsion の解析」2007, Dec. 財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院 臨床研究助成 第15回研究発表

## 第六節 イヌにおける性差の STE 指標に及ぼす影響の検討

### 1. はじめに

ヒトにおいて、女性は男性と比較し収縮能、拡張能、心筋線維化などといった点で心機能が有意に良いことが報告されており、また女性においても閉経後の心機能低下が報告されている[33-35]。多くの研究において、これらの影響に性ホルモンであるエストロゲンやテストステロンが関与していることが示唆されている[35-37]。しかし、イヌにおいて性差が心機能に及ぼす影響を検討した報告は少ない。今日、愛玩犬の多くが生殖器の関与する疾病予防や妊娠の回避目的で若齢時に避妊もしくは去勢手術を受けているため、性差のみならず生殖腺摘出後の心機能への影響も不明である。このことは臨床診断上、心機能評価を行なう際に明らかにすべき点であるため、検討が必要である。

STE による局所心筋機能評価の応用を検討するうえでも、性差が及ぼす影響は検討すべき項目である。そこでまずは正常ビーグル犬を用いて、未避妊雌と未避妊雄の間で STE 指標の比較を行った。

### 2. 供試動物および方法

評価に用いた供試動物は今までに心血管および呼吸器系疾患の既往歴がなく、身体検査および各種臨床検査(心電図検査、心エコー検査)において異常が認められなかったイヌ 64 頭である。犬種間での体格差の影響を除外するため、用いたイヌはビーグル犬のみとした。

検討項目は、Radial strain の収縮期ピーク値(SR)、Radial strain rate の収縮期/拡張期ピーク値(SrRs/SrRe)、Circumferential strain の収縮期ピーク値(SC)、および Circumferential strain rate の収縮期/拡張期ピーク値(SrCs/SrRe)の 6 項目である。

評価は STE 解析値や性差との間で相互作用があると思われる年齢、体重、心拍数を加え行った。統計方法として、性差は 2 群間比較(student's t-test)を、その他の項目は



重回帰分析を行い、各因子の STE 指標への関与を評価した。 $P$  値 0.05 以下を有意とみなした。

### 3. 結果

解析した STE 指標結果を Table 13 に、各因子の STE 指標への関与の検討結果を Table 14 に示す。

重回帰分析の結果、年齢は SrRe、SrCs および SrCe の回帰に必要な係数であったが、その決定係数は低かった。同様に心拍数は SrCs の回帰に必要な係数であったが、その決定係数は低かった。雌雄による比較では、SrRs、SC、SrCs および SrCe に有意な差が認められた。

### 4. 考察

重回帰分析の結果、同一犬種内において、年齢および心拍数は統計上いくつかの STE 指標に有意に関与していたが、その決定係数はいずれも低かった。このことから、少なくとも今回検討においては SrRs、SC、SrCs および SrCe には雌雄差による影響があるものと考えられた。またどの指標においても雌犬において心機能は良い傾向にあり、これはヒトにおける報告と同様である [33, 38]。

今後臨床において STE を用いた局所心筋機能評価を行っていく上で、雌雄差の存在は考慮していくべきかもしれない。

また、今日愛玩犬の多くが生殖器の関与する疾病予防や妊娠の回避目的で弱齢時に避妊もしくは去勢手術を受けている。そのため、性差のみならず生殖腺摘出後の心機能への影響も不明であり、興味深いところである。若齢時の生殖器摘出が、心疾患罹患率や心疾患罹患後の予後に影響を及ぼす可能性も考えられる。さらなる研究として、臨床例を用いた大規模な検討や、実験的な生殖腺摘出による心機能への影響の検討等が必要で

あろう。

### 第三章 臨床・研究における STE 応用の検討

#### 第一節 筋ジストロフィーモデル犬における左室局所心筋機能評価の検討

##### 1. はじめに

ディシェンヌ型進行性筋ジストロフィー(Duchenne progressive muscular dystrophy, DMD)は骨格筋と心筋の線維性組織置換および脂肪浸潤を伴う進行性の変性の特徴づけられ、伴性遺伝形式をとる筋萎縮症である[39]。ヒトのDMD患者の約20%は、心筋障害によって死亡しているとの報告がある[40, 41]。

心エコー検査はディシェンヌ型心筋症のヒトおよび動物において、非侵襲的に心機能評価を行える、有用な検査手技の一つである[42-47]。早期の無症状である段階での心筋収縮/拡張障害の検出ができれば、早期から治療介入が可能となり、結果的に心血管系の長期予後の改善につながる可能性がある。一般的な心エコー指標にて異常が認められない無症状の患者において、組織ドプラ法により心筋収縮/拡張障害を検出できたとの報告がいくつかある[48-55]。これらの報告では、ヒトおよびイヌのDMD患者において、左室自由壁における収縮期もしくは拡張早期における心筋移動速度(myocardial velocity)、心筋肥厚の速度(myocardial wall-thickening velocity)、心筋移動速度勾配(myocardial velocity gradient) および Strain が有意に低下していることを示した。しかしながら、組織ドプラ法を用いて算出した Strain 指標は、ドプラ法の特長より解析する方向に角度依存性があることや、測定部位が制限されるといった問題がある。磁気共鳴装置(Magnetic resonance imaging, MRI)や単一光子放射断層装置(Single photon emission computed tomography, SPECT)を用いたDMD患者の心筋病変の評価では、報告により病変分布にばらつきがある[56-58]。そのため組織ドプラ法による指標はDMD患者の心筋障害の重症度を過小評価している可能性が考えられる。

STE は組織ドプラ法と異なり、角度依存性がなく解析可能な心筋の方向が多いこと

や、分画ごとの解析が可能であることから、DMD 患者の心筋障害の早期検出に有用な可能性が考えられる。今までに STE を用いて DMD による心筋症を評価した報告はない。

Canine X-linked muscular dystrophy in Japan (CXMDJ)は、自然発生性に筋ジストロフィーを罹患したゴールデン・レトリバーの凍結精子を人工授精させ確率した、ビーグル犬を基にしたコロニーである。CXMDJ はヒトおよびイヌの DMD 患者と類似していることが報告されている[47, 59-61]。本研究の目的は、STE を用いて、明らかな心不全徴候のない CXMDJ 罹患犬および保因犬の左室局所心筋障害を評価することである。

## 2. 供試動物および方法

### 供試動物

8 ヶ月齢以上の国立精神・神経医療研究センター 実験動物施設にて飼育されている CXMDJ 罹患犬 6 頭、保因犬 8 頭およびコントロール犬 8 頭を用いた。コントロール犬は呼吸器・心血管系の疾患の既往歴がなく、身体検査、心電図検査(標準肢誘導)および一般的な心エコー検査にて異常が認められないことを条件とした。罹患犬、保因犬およびコントロール犬は分娩直後に DNA 検査によって分類された[59]。

### 心エコー検査

すべての心エコー画像は 7MHz のプローブを用いて、一人の検査者(H.T)が実施した。興奮している、もしくは興奮が予想されたイヌに対しては、鎮静(アセプロマジン 0.01mg/kg およびブプレノルフィン 0.0075mg/kg IV)を実施し、15 分後に検査を実施した。

### 一般的な心エコー指標

右傍胸骨左室短軸像腱索レベルにおいて、M モード法を実施し、左室拡張末期径(LVIDd)、左室収縮末期径(LVIDs)、左室内径短縮率(FS)を測定した。またこれらの測定値から、Teichholz 法を用いて左室拡張末期容積(EDV)、左室収縮末期容積(ESV)および左室駆出分画(率)(EF)を算出した。EDV および ESV に関しては、体重から算出した体表面積(BSA)により除することにより補正值(End-diastolic volume index, EDVI および End-systolic volume index, ESVI)を算出した[26]。

右傍胸骨左室短軸像心基底部レベルにおいて、B モード法により左房体部の径(LAD)および大動脈径(AoD)を測定し、左房/大動脈径比(LA/Ao)を算出した[62]。

### ドプラ法および組織ドプラ法による収縮能/拡張能指標

Systolic time interval(心時相分析)の中で、前駆出期(Pre-ejection period, PEP)、駆出期(Ejection time, ET)および PEP/ET を大動脈血流より測定した[63]。左室流入血流(Transmitral flow, TMF)は左傍胸骨心尖四腔像にて測定し、早期流入期波形ピーク値(E wave)、心房収縮期期波形ピーク値(A wave)、早期流入波の減衰時間(DcT)、および E/A 比を測定した。左室等容性弛緩時間(Isovolumic relaxation time, IVRT)は、同期心電図の Q 波直上から早期流入波形の開始時までの時間から同期心電図の Q 波直上から大動脈血流波形の終了時までの時間を差し引くことで算出した。

組織ドプラ法を用いて、僧帽弁輪移動速度(Mitral annulus velocity, MAV)を左傍胸骨心尖四腔像左室自由壁側にて測定した。得られた波形より、収縮期波ピーク値(S')および拡張早期波(E')を算出した。また僧帽弁流入波の拡張早期波ピーク値(E wave)を E' で除することにより E/E' を算出した[64, 65]。

### STE 指標

評価を実施した STE 指標は、Radial strain の収縮期ピーク値(SR)、Radial strain rate の収縮期および拡張早期ピーク値(SrRE および SrRs)、Circumferential strain の収縮期ピーク値(SC)、および Circumferential strain rate の収縮期および拡張期ピーク値(SrCs および SrCe)の 6 項目である。また、ドプラ法における左室流入波形の早期流入波(E 波)を SrRE および SrCe で除すことによって求める肺動脈楔入圧(左房圧)の推定指標(E/SrRE および E/SrCe)も算出した。

### 実験プロトコールおよび統計方法

上記の指標を、コントロール群、CXMD<sub>J</sub>罹患犬群および保因犬群の 3 群間で比較した。また、STE 指標においては、左室 6 分画に分けての検討も実施した。

統計処理には一元配置分散分析(one-factor ANOVA)および Post-hoc test(Steel 法)を用いた。*P* 値 0.05 以下を統計的に有意とみなした。

## 3. 結果

### 供試犬のキャラクター

結果を Table 15 に示す。体重において群間に差が認められた。その他の指標において有意な差は認められなかった。

### 一般的な心エコー指標

結果を Table 16 に示す。群間で有意な差が認められた指標は認められなかった。カロードプラ法において、軽度の僧帽弁逆流が保因犬群の 1 頭において認められた。

### ドプラ法および組織ドプラ法による収縮能/拡張能指標

結果を Table 17 に示す。TMF における E wave および MAV における E'において群



間で有意な差が認められた。

### STE 指標

本検討において、STE 解析に用いた画像のフレームレートは 72-93fps であった。3 群の 1 心周期におけるフレーム数を比較した結果、群間に有意な差は認められなかった (コントロール群 :  $57.38 \pm 6.53\text{fpc}$ 、保因犬群 :  $49.36 \pm 10.70\text{fpc}$ 、罹患犬群 :  $49.44 \pm 12.16\text{fpc}$ 、 $P=0.21$ )。

各群の STE 指標の値を Table18 に示す。E/SrRE にのみコントロール犬群と保因犬群の間に有意な差が認められた。

左室を 6 分画分け、局所ごとに比較した結果では、保因犬および罹患犬群においてコントロール群と比較して後壁(Posterior segment)の SrRE が有意に低値であった (Figure11)。

## 4. 考察

今回の検討では、一般的な心エコー指標において 3 群間に有意な差は認められなかった。従って、罹患犬群および保因犬群において明らかな拡張および収縮機能障害は認められなかった。

SrRE は左室拡張能と有意に関連があることが報告されている [66, 67]。今回の検討においても左室分画ごとの比較では、保因犬および罹患犬において左室後壁の SrRE の有意な低下が認められた。また他の分画においても保因犬および罹患犬において低値の傾向が認められている。これらの結果は、STE による局所心筋機能評価により、左室機能の全体的な指標の低下の検出の前に、CXMDJ 罹患犬の心基部左室後壁における左室拡張障害を検出できたことを示唆している。これまでの報告でも、ヒトおよびイヌの DMD 患者において病理学的な評価にて心筋病変は左室後壁および側壁において高頻度

に認められている[47, 68, 69]。組織ドプラ法を用いた報告においても左室自由壁において心筋障害を検出しており、我々の結果と類似する[50-53, 55, 70]。

一方、Mertens らの報告では、ヒトの DMD 患者の左室心尖、中間部および心基底部レベルのすべてにおいて、左室長軸方向の組織ドプラ法による Strain 指標に低下が認められている[52]。彼らの報告と我々の結果との相違の要因の一つとして、対象の心筋障害の重症度の違いによるかもしれない。彼らの検討に用いた対象は左室拡張所見が認められている。二つ目に、Strain 指標の方向性の違いによるかもしれない。Mizuguchi らは、左室収縮機能障害は早期の段階では Circumferential 方向よりも Longitudinal(長軸)報告において始まることを示唆した。従って、DMD 患者においても長軸方向における評価がより心筋障害に敏感である可能性も考えられたが、今回の検討では実施していない。

今回の検討では、保因犬群の左室流入波の早期流波形ピーク値(E wave)がコントロール群と比較し有意に高値をとった。E wave の高値はイヌのオカルトおよび明らかな拡張型心筋症において認められており、拡張機能障害を示唆するものかもしれない[71]。しかしながら左室流入波形から得られるその他の指標(DcT や A wave など)は参照値範囲内であり、群間に有意な差も認められていない。さらに、個々の保因犬においても E/A 比が拘束パターンを示していることはなかった(例えば、 $E/A > 2$  かつ短縮した DcT)[71, 72]。また、相違が大きな差ではないことや、比較的群間で個々の値の重なりがあることから、この保因犬群における E wave の低値が臨床的な関連性があるのか否かは明らかではない。さらに保因犬群の有意に高値な E/SrRE においても、この高い E wave の値が影響していることが考えられる。組織ドプラ法における E' の値が罹患犬群においてコントロール群と比較して有意に低値をとったことは、以前のヒトの DMD 患者における報告の結果と類似している[54]。

保因者における DMD による心筋症は過去に報告が認められているが、男性の DMD

罹患者と比較すると病態は軽度であった[73, 74]。本検討においても、CXMDJ 保因犬群における左室後壁の SrRE は罹患者群と同様にコントロール群と比較して有意に低値をとった。本検討に用いた保因犬は若齢～中齢であったため、今後のフォローアップにより心筋障害が明らかとなるかもしれない。

本検討にはいくつかの研究上の限界が挙げられる。一つ目に、CXMDJ の管理・維持の難しさから、各群の個体数が比較的少なく、また年齢に幅が認められる。二つ目に、罹患者群の体重がコントロール群と比較して有意に差が認められた。本研究の第二章第六節における検討では、同一犬種(ビーグル犬)内における体重の Strain 指標への影響は最小限であったことから、本検討においても大きな影響はないものと思われる。三つ目に、保因犬の 1 頭に軽度の僧帽弁逆流が認められたことである。ヒトにおいて、DMD 患者に僧帽弁逸脱症が認められ、左室拡大に寄与しているとの報告が認められている[75]。しかしながら本検討における僧帽弁逆流の認められた保因犬には左室拡大所見は認められず、僧帽弁逆流の原因としてもイヌの後天性心疾患として最も頻繁に認められる房室弁の粘液腫様変性によるものであると考えられる。よって、このことが本検討の結果に及ぼす影響は最小であると思われる。四つ目に、本検討の STE 解析に用いた画像のフレームレートが比較的に低いことである。STE 解析の精度はフレームレートおよび画質解像度に強く依存するため、各群の 1 心周期におけるフレーム数に統計学的な有意差は認められなかったものの、今回の結果に影響がある可能性が考えられる。最後に、本検討では各群の雌雄の割合に差が存在し、本疾患が X 連鎖（性染色体）劣性遺伝をとることから避けられないことである。本研究第一章 第六節ではイヌにおいても Strain 指標に雌雄差が存在する可能性を示した。本検討では同一施設に飼育されているコントロール群の個体数が少ないため、雌雄に分けての比較は実施していないが、今後の頭数を増やした検討が必要であろう。

本検討の結語として、明らかな臨床徴候と左室拡大所見が認められない CXMDJ にお

いて、STE による Strain 指標を用いて局所の左室心筋拡張機能障害を検出できた。  
Radial strain rate は CMXDJ の早期の段階での心筋機能障害の検出に有用である可能性が考えられた。またヒトの DMD 患者の心筋症が比較的若齢から認められることから、CMXDJにおける心筋障害は比較的軽度である可能性が示唆された。

Takano H. et al. *Assessment of Left Ventricular Regional Function in Affected and Carrier Dogs with Duchenne Muscular Dystrophy Using Speckle Tracking Echocardiography*. BMC Cardiovasc Disord, 2011. 11:23.

○高野裕史、若尾義人、藤井洋子、弓削田直子、中村昭則、武田伸一 「2D Speckle Tracking Echocardiography を用いた CMXDJ 犬および保因犬の左室心筋局所機能評価」 2009, Dec. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費（武田班）「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」

## 第二節 イヌの心筋障害モデルにおける STE による左室局所心筋機能評価の検討

### 1. はじめに

ドキソルビシンは小動物臨床領域において繁用されている抗腫瘍薬の一つである。ドキソルビシンの主な副作用の一つに心筋毒性があり、心筋に不可逆的な障害を与えることにより、重篤となればうっ血性心不全に進行していくことが知られている[76]。一般的にこの心筋毒性に対する対処は収縮機能障害の検出であり、心エコー検査は心機能評価に用いられる。しかしながら既存の左室収縮機能評価の指標は検出感度が十分ではないことが欠点として挙げられる。なかでも、最も一般的に用いられる左室内径短縮率(FS)は、参照範囲が幅広いことに加え、大型犬種においては低値を示す傾向にある[16, 77]。また、心筋毒性には個体差が存在することも報告されており[78]、上記の欠点を持つFSによる心筋機能評価では早期の心筋機能障害を検出するにあたり適切ではない可能性が考えられる。

分画ごとの心筋機能評価が可能であり、多方向性に解析が可能な STE はやはり心筋毒性に対する心筋障害の検出にも有用な可能性が考えられる。そこで本検討では、STE を用いた局所心筋機能指標により既存の左室収縮機能指標の低下より前にイヌにおけるドキソルビシン誘発性心筋障害が検出できるかを検討した。

また、組織病理学的な検討を加えることにより、心筋病変と方向性、局所性、重症度などと STE 指標の関連性も検討した。

### 2. 供試動物および方法

#### 供試動物

供試犬は、過去に心血管・呼吸器疾患の既往歴がなく、一般身体検査、血液検査(全血球計算および血液生化学検査)、胸部および腹部レントゲン検査、および一般的な心エコー検査において異常が認められなかったビーグル犬 9 頭とした。

## ドキソルビシン投与および検査の方法・スケジュール

9 頭中の 5 頭をドキソルビシン投与群とし、4 頭をプラセボ群とした。ドキソルビシンの投与は、注射用ドキソルビシン塩酸塩(アドリアシン R 注用、協和発酵)を用いて行った。ドキソルビシンは 0.1mg/mL の濃度になるよう生理食塩水により溶解し投与を実施した。投与は臨床上一般的な投与量である体表面積当り 30mg/m<sup>2</sup> を、3 週(21 日)ごとに静脈内投与した[78]。過去の報告より、左室機能に影響を及ぼす早期の病変が期待される蓄積投与量 120mg/m<sup>2</sup>(4 回投与)を最終投与とした[78, 79]。各投与の前には生理食塩水 10mL/kg/hr にて 10 分以上の事前点滴を行い、ドキソルビシンの投与は 60 分以上かけて行った。プラセボ群は、生理食塩水投与にて実施し、投与法はドキソルビシン群に従った。

ドキソルビシンの投与前、投与後 7 および 14 日後には全血球計算および一般身体検査を実施し、臨床上今後の投与に問題がないことを確認した。また投与後 14 日後には心エコー検査を実施し、一般的な指標において明らかな異常が生じていないことを確認した。

両群ともに最終投与(4 回目)の 14 日後に心エコー検査を実施し、その 1-2 日後に全身麻酔下にて放血殺を実施し、灌流固定後心臓を摘出した。実験のスケジュールを Figure 12 に示す。

## 心エコー検査

心エコー検査は、全頭鎮静下にて実施した(アセプロマジン 0.01mg/kg IV およびブブレノルフィン 0.0075mg/kg IV 投与 15 以上経過後に実施)。評価項目は、一般的な心エコー指標として右傍胸骨左室短軸像腱索レベルから M モード法により、左室拡張末期径(LVIDd)、左室収縮末期径(LVIDs)、左室駆出分画(率)(EF)、および左室内径短縮

率(FS)を測定した。また左室短軸像心基底部レベルから B モード法により、左房径および大動脈径を測定し、LA/Ao 比を算出した。さらに左傍胸骨心尖長軸四腔像からドプラ法により、左室流入血流(TMf)を取得し拡張早期波ピーク値(E wave)および心房収縮期波ピーク値(A wave)を測定し、また E/A を算出した。

評価を実施した STE 指標は、Radial strain の収縮期ピーク値(SR)、Radial strain rate の収縮期および拡張早期ピーク値(SrRe および SrRs)、Circumferential strain の収縮期ピーク値(SC)、Circumferential strain rate の収縮期および拡張期ピーク値(SrCs および SrCe)、Longitudinal strain の収縮期ピーク値(SL)、および Longitudinal strain rate の収縮期および拡張期ピーク値(SrLs および SrLe)の 9 項目である。Longitudinal 方向に関しては、測定時のフレームレートを向上させるため、左室側壁(Lat)と心室中隔(Sept)の二つに分け画像を取得した。そのため、Longitudinal strain/strain rate は Lat および Sept の 2 つの値を算出した。

左室短軸方向の STE 指標は、病理的評価と対応させるため、分画ごとの評価も実施した。短軸像腱索(Ct)レベルにおいては、前壁中隔(Antero-septum)、前壁(Anterior)、側壁(Lateral)、後壁(Posterior)、下壁(Inferior)および中隔(Septum)の 6 分画に、心尖(Apical)レベルにおいては前壁(Anterior)、側壁(Lateral)、下壁(Inferior)および中隔(Septum)の 4 分画に分割した。

### 組織病理学的評価

灌流固定後の心臓は、浸水法により心エコー検査と同様の短軸像(腱索および心尖レベル)を描出させ、同じレベルで切り出しを実施した(Figure 13)。その後パラフィン包埋、薄切により切片を作成、HE 染色および Azan 染色にて心筋病変の評価を行った。病理組織学的評価は 9 頭中 8 頭(プラセボ群：4 頭、ドキシソルビシン群：4 頭)で実施した。

病理学的な評価は空胞変性の程度、心筋の粗鬆化、核周囲明帯の拡大の程度、顆粒状化の程度、および線維化についての観察を行った。病変のグレーディングは Hanai らの報告に従い実施した[79]。グレーディングの定義は Grade 0: 病変なし(No damage)、Grade 0.5: 孤立した単一の病的細胞(Isolated single affected cell)、Grade 1: 散在する単一の病的細胞(Scattered single affected cell)、Grade 2: 局所的な病的細胞の集団(Focal group of affected cells)、Grade 3: 密集した病的細胞の集団(Confluent group of affected cells)、Grade 4: ほとんどの細胞が傷害を受けている(Most of cells damaged)とした。

### 統計方法

統計処理は、関連のある 2 群の差の検定(Paired t-test)を用いて実施した。P 値 0.05 以下を有意とみなした。

## 3. 結果

### 投与前後の心エコー検査値の比較

各群のキャラクターを Table 3-5 に示す。2 群間に有意な差は認められなかった。

ドキソルビシンもしくはプラセボ投与前後の、一般的な心エコー指標および STE 指標の結果を Table 3-6 および Table 3-7 に示す。左室長軸像側壁側(Lat)の心尖部(Apex)のみにおいて、STE 解析が著しく困難であったため、Longitudinal strain/strain rate は中隔側(Sept)のみの検討とした。Global value の評価では、ドキソルビシン群において心尖レベル SR および腱索レベル SrRe の投与後の有意な低下が認められた。

Global value の評価の結果より、分画ごとの評価は radial 方向のみ実施した。心尖および腱索レベルの評価の結果、心尖レベルの SR および SrRs、腱索レベルの SrRe において、ドキソルビシン群の STE 指標の有意な低下が認められた(Table 22 および



Figure 14)。

### 組織病理学的評価

個体ごとの評価を実施したため、プラセボ群を No.1-4、ドキソルビシン群を No.5-8 とした。各個体のキャラクターを Table 23 に示す。今回の検討において認められた心筋の粗鬆化、空胞変性、核周囲明帯の拡大、および心筋の顆粒状化の所見を Figure 14 に示す。またグレーディングの結果を Table 24 および Figure 15 に示す。

心筋の粗鬆化および軽度の顆粒状化はプラセボ群においても認められたが、空胞変性および核周囲明帯は認められなかった。ドキソルビシン投与を実施した個体の中で、No.5 においてはほとんど病変が認められなかった。No.7 と No.8 においては軽度の病変が、No.6 では中程度の病変が認められた。

心筋の線維化の評価では、No.1 に中程度の線維化は全体的に認められ、その他個体では軽度であった。

従ってドキソルビシン投与群においても、病変の程度に個体差が認められた。

## 4. 考察

本検討において、既存の心エコー指標により左室収縮機能障害が顕在化する前に、STE を用いてイヌのドキソルビシンによる左室局所心筋機能障害を検出することが可能であった。ヒトの虚血性心疾患における報告では心筋病変は Longitudinal 方向にて早期に出現し感度が良いことが報告されているが[24, 80]、今回の我々の結果では Radial 方向においてのみ検出が可能であった。Jurcut らはドプラ法を用いてドキソルビシン誘発性心筋障害における Strain の評価を行ったが、Longitudinal 方向よりも Radial 方向において早期にかつ深刻に現れたことを報告している[81]。この結果は我々の結果と同様であり、ドキソルビシンによる心筋障害が虚血性心疾患や心筋疾患のそれ

と病態が異なるのかもしれない。

また左室長軸方向において、左室短軸像のレベルを分け検討を行ったが(心尖および腱索レベル)、ドキソルビシン群の腱索レベルで拡張機能指標が、心尖レベルで収縮機能指標の低下が認められた。分画ごとの評価においても同様な結果をとっているため、左室の長軸方向における部位により異なった機能障害が現れる可能性が考えられたが、より詳細な評価には今後の検討が必要であろう。

左室分画ごとの評価では、明らかな心筋障害の局所性は認められなかったため、今回の結果からでは機能低下は全周性に生じていることが考えられる。

組織病理学的な評価では、全頭に心筋の粗鬆化がおよび軽度の顆粒状化は全頭において認められ、ドキソルビシン群のみの特異的な所見ではなかったため、老齢性の変化である可能性が考えられた。一方、空胞変性や核周囲明帯の拡大所見はドキソルビシン投与群でのみ認められたため、心筋障害を反映した病変であることが考えられた。心筋病変の重症度は No.7, 8, 9 の 3 個体で認められたが、No.5 においてはほとんど認められなかった。投与中の副作用(嘔吐、下痢、白血球減少症など)の程度と心筋病変の程度の関連性も認められないため、心筋毒性の機序や個々の心筋毒性の感受性は複雑であることが伺える。また、心筋病変の重症度と STE 指標の変化に関連性があるのかを評価するため、個体ごとの Radial strain / strain rate の変化を評価したが(Figure 16)、組織病理学的な重症度と STE 指標の低下の明らかな関連性は認められなかった。今回の検討では、組織病理学的な心筋病変の程度が多く個体において重度ではなかったことから STE 指標低下との関連性が判断しにくかった可能性も考えられた。またドキソルビシンの薬物動態が完全に明らかにされているわけではなく、ミトコンドリアの障害、脂質の過酸化、核酸の阻害、アドレナリン受容体の変性など様々な変化が報告されている[82]。今回の組織病理学的評価では検出できない心筋障害が存在する可能性も考えられる。

左室の分画ごとの組織病理学的な心筋病変の分布では、病変が認められた No.6,7,8 において、明らかな局在性は認められなかった。また、STE 指標の左室分画ごとの評価を比較した場合も、明らかな関連性はないように思われた。今回の検討においても、局所性の心筋病変が認められていないことから心機能も局在的な低下はないのかもしれない。また、左室の心筋線維は多方向性に複雑に走行しており、局所的な心筋病変が存在したとしても、その部位の特定の方向性の局所心筋機能には直接的に反映されない可能性も考えられる。

### 第三節 イヌのペースメーカー症例における STE による至適ペーシング部位の検討

#### 1. はじめに

本邦において行われているイヌおよびネコにおける恒久的ペースメーカー植え込みは、心室においてペーシングおよびセンシングを行う VVI(心室抑制型心室ペースメーカー)もしくは VVIR(反応型心室抑制型心室ペースメーカー)型が主である。従って、ペーシングコードは心室に設置することとなる。ペーシングコードの設置はその術式により、心内膜ペーシングと心外膜ペーシングに分けられる。

心内膜ペーシングでは、頸静脈からのインターベンションにて右心室内にタインド型ペーシングコードを設置する。一方、心外膜ペーシングコードでは肋間開胸もしくは腹腔からの経横隔膜アプローチにて外側心筋壁にスーチャレス(スクリュー)型ペーシングコードを設置する。これら術式の選択は血行動態の観点からではなく、症例ごとに可能な術式を選択するといった臨床的選択を行っているのが現状である。

ヒトにおいて、長期的な右室単独ペーシングは左室機能を悪化させ、両室もしくは左室単独ペーシングにおいて左室機能が保持されることが報告されている[83-87]。イヌおよびネコにおいても、若齢より恒久的ペースメーカーを設置せざるを得ない疾患が存在することや平均寿命が延長していることなどから、長期的な心臓ペーシングを行う症例も認められる。また、我々の実験的な研究(未発表データ)においても、麻酔下にてペーシング部位により左室収縮パフォーマンスに違いがあることが示されている。

そこで臨床例においてもペーシング部位によって左室機能に差異が認められるのか、ペーシング部位の異なるイヌ 3 症例において、STE による Strain 指標を用いて左室収縮機能の比較を実施した。

#### 2. 供試動物および方法

本検討に用いた症例は、麻布大学附属動物病院循環器科にて恒久的ペースメーカー植込

み術を実施したイヌ 3 頭である。各症例のキャラクターを Table 25 に示す。症例 No.1 は左室後壁、症例 No.2 は左室心尖、症例 No.3 は右室心尖にてペーシングを行っている。各症例のペースメーカ植え込み後の胸部レントゲン写真およびペーシング部位の模式図を Figure 17 および Figure18 にそれぞれ示す。

評価項目は心電図検査(標準肢誘導)による QRS 群の評価、一般的な心エコー検査指標、および STE 指標である。一般的な心エコー検査における左室収縮機能指標として、右傍胸骨短軸像腱索レベルの M モード画像から、一回拍出量(SV)、左室内径短縮率(FS)、左室収縮末期内径(ESV)を測定した。また ESV および SV は各症例の体表面積(BSA)で除することにより補正値を算出した(ESV index, ESVI および Stroke index, SI)。心エコー指標を測定する際は、測定する心周期の前の心周期の長さに収縮機能指標が影響を受ける可能性があるため、各症例において比較を行ったが明らかな違いは認められなかった。

STE による収縮期指標は、Radial strain (SR)を用いた。SR を解析し、左室 6 分画の平均値、分画ごとの値、6 分画内で Radial strain の収縮期ピーク値が最大となる分画と最小となる分画の値の差(SI-p)、および 6 分画内で Radial strain の収縮期ピーク値を最も早く迎える分画と最も遅い分画の時間差(SI-t)である。

また洞調律である健常犬の左室心筋 Strain を比較対象とするため、呼吸器・心血管系の疾患の既往歴がなく、心電図および一般的な心エコー検査において異常の認められないビーグル 7 頭を本検討に用いて上記の心エコー評価を同様に行った。

### 3. 結果

心電図検査の結果を Figure 19 に示す。ペーシング部位の差により平均電気軸は大きく異なるものの、QRS 持続時間に明らかな差は認められなかった。一般的な心エコー指標の結果を Table 26 に示す。FS に関して、症例 No.3 において低値の傾向が認めら

れた。同様に SI において症例 No.3 に低値の傾向が認められた。一方症例 No.2 では SI において高値の傾向が認められた。

各症例およびコントロール群における Radial Strain を用いた指標の結果を Table 26 に示す。6 分画の平均値は症例 No.1 および No.2 においてはコントロール分と比較し相違はなかったが、症例 No.3 において低値の傾向をとった。6 分画の SR 値のパターンをみると(Figure 20)、症例 No.1 および No.2 において、コントロール群と比較し左室後壁側で SR 値が低いパターンをとり、相違が認められた。一方、症例 No.3 では、左室後壁側で SR 値が高い傾向にありコントロール群と同様のパターンをとったが、値はコントロール群と比較し全体的に低い傾向をとった。左室収縮同期性の指標として評価した SI-p では、各症例およびコントロール群間に明らかな差は認められなかった。SI-t では、コントロール群と比較し、若干の延長の傾向を各症例で示した。症例間では、症例 No.1 および 3 において若干の高値の傾向が認められた。

#### 4. 考察

今回の検討では、一般的心エコー検査、Radial strain の収縮期ピーク値、分画ごとの値、および Radial strain から算出した左室収縮同期性の指標において、右室ペーシングと比較して左室ペーシングがより収縮性が良いことが示唆された。従って、ヒトにおける報告[83, 85, 86]と同様に、左室パフォーマンスが保持できていた左室単独ペーシング、特に心尖部ペーシングは左室局所心機能の観点からも有望である可能性が示唆された。今回の検討はペーシングモードが VVIR 型であり、単独ペーシングでの比較といった条件がつくものの、進行性心筋の変性を認める心房静止や拡張型心筋症など、他の心疾患を合併し収縮能が低下する可能性がある症例において、収縮能の観点から適した左室ペーシングは有用ではないかと考えられる。今後、長期にわたる経過観察により、予後への影響も評価が必要であろう。

今回用いた症例の基礎疾患は除脈性不整脈であり、明らかな心筋機能障害はないものと思われる。従って、ペーシングによる心拍数の上昇のみで症例および飼い主の QOL は大きく改善した。そのため、ペーシング部位の差による臨床徴候の改善の程度の比較は困難であった。

最後に、分画ごとの SR 値の評価では、右室ペーシングのパターンは洞調律のそれと類似していたが、左室ペーシングでは左室後壁で値が低くなるといったまったく逆のパターンをとった。心室の伝導の起始方向と逆側の局所心筋収縮機能が高値になったことは興味深いが、臨床的意義は不明である。今後のさらなる検討が必要であろう。

○高野裕史，藤井洋子，東祐圭，石井加奈，若尾義人「ペースメーカー植込み症例における左室局所心筋収縮能へのペーシング部位の影響」2009, Jan. 第 89 回日本獣医循環器学会

#### 第四節 ネコの左室求心性肥大における STE による左室局所心筋機能評価の検討

##### 1. はじめに

左室壁の肥厚や左室内径の左室求心性肥大はネコが罹患する心疾患の病態として最も一般的である。この左室求心性肥大の原因は肥大型心筋症(HCM)だけではなく、二次的な原因による左室肥大も含まれる。二次的左室求心性肥大を引き起こす基礎疾患として、ネコでは慢性腎疾患による体高血圧症、甲状腺機能亢進症、末端肥大症などが挙げられる[19-21]。臨床的に左室求心性肥大は心エコー検査によって診断が下されるが、その病因鑑別は心エコー検査では困難である[19]。

ヒトにおいて、STE による Strain 指標を用いて HCM と心アミロイドーシス、HCM と体高血圧性左室求心性肥大の鑑別診断が可能であるとした研究が報告された[88, 89]。分画ごとの、また多方向性に局所心筋機能評価が可能である STE の特徴は、左室求心性肥大の病因鑑別を行うにあたり利点となる可能性がある。さらに、STE は精度および再現性の点で、組織ドプラ法より優れているとの報告もあり[90]、組織ドプラ法を用いた左室求心性肥大の病因鑑別は現段階ではなし得ていない[91]。

今までにネコにおける STE による局所心筋機能評価の報告はない。临床上ネコの血圧を測定することは、症例が興奮している場合など白衣性高血圧の可能性も考えられ、結果の解釈が困難であることが多い。また、軽度の血清サイロキシン濃度の上昇では、甲状腺機能亢進症の診断において解釈が難しい場合もある。そのため、STE を用いた局所心筋機能指標による評価が、ネコの左室求心性肥大の病因鑑別診断の一助になる可能性が考えられる。本研究の第一章 第三節において、ネコにおいても STE の適応および良好な再現性を示すことができた。よって本検討では、まずはネコの明らかな病態心を用いて STE によりその心筋機能障害を検出できるか否かを検討した。

##### 2. 供試動物および方法



コントロール群として用いたネコは、本研究の第一章 第三節の検討にて用いた臨床  
上正常なネコ 16 頭を用いた。

ネコの病態心は、肥大型心筋症における左室求心性肥大を用いた。麻布大学附属動物  
病院循環器科に来院し、肥大型心筋症と診断されたネコ 17 頭を用いた(アメリカン・シ  
ョートヘア 8 頭、ドメスティック・ショートヘア 3 頭、スコティッシュ・フォールド 3  
頭、ペルシャ 1 頭、チンチラ 1 頭、およびロシアン・ブルー 1 頭)。HCM の診断は以下  
の基準を満たした時に下した：①心エコー検査の左室腱索レベル M モード法において、  
拡張末期における心室中隔壁厚もしくは左室自由壁拡張末期壁厚が 6mm 以上であり  
(左室求心性肥大が認められること)、左室拡張末期内径が 18mm 以下であること(左室  
遠心性拡大所見が認められないこと)[92, 93]。②血液生化学検査において、血中尿素窒  
素(BUN)およびクレアチニン(Cre)が参照値範囲であること、もしくは収縮期血圧が  
170mmHg 以下であり体高血圧所見がないこと。③血清サイロキシン(T4)濃度が参照値  
範囲であり甲状腺機能亢進症を疑う臨床徴候が認められない、もしくは甲状腺機能亢進  
症を除外するには十分に若齢であること。

今回の検討では、左室流出路の動的狭窄(Dynamic obstruction at left ventricular  
outflow tract, LVOTO)が存在する症例も含めた。LVOTO は心エコー検査 B モード法  
において、心室中隔大動脈弁下部に突出した部位が存在し、またドプラ法において左室  
流出路の狭窄血流速が 2.8m/sec 以上(推定圧較差が 30mmHg 以上)かつ、血流波形が特  
徴的な”収縮後期における加速”を持つこととした[94]。

評価項目は、心拍数、収縮期血圧、尿比重、BUN、Cre、一般的な心エコー指標、  
組織ドプラ法による僧帽弁輪移動速度(MAV)、および STE による Strain 指標である。  
検討は 2 群間の STE 指標の比較にて行った。

一般的な心エコー指標として、右傍胸骨左室短軸像腱索レベル M モードから心室中  
隔拡張末期壁厚(IVSd)、左室拡張末期内径(LVIDd)、左室自由壁拡張末期壁厚(LVPWd)、

および左室内径短縮率(FS)、右傍胸骨左室短軸像心基底部レベル B モードから左房径(LAD)、大動脈径(AoD)および LA/Ao 比、左傍胸骨心尖四腔像からドプラ法を用いて左室流入波形(早期流入波ピーク値および心房収縮波ピーク値)、左傍胸骨心尖五腔像からドプラ法を用いて左室流出路血流速(LVOTV)を測定した。

組織ドプラ法による僧帽弁輪移動速度からは、収縮期波ピーク値(Sa)および拡張早期波ピーク値(Ea)を測定し、早期流入波ピーク値(E)を Ea で除した  $E/Ea$  を算出した。

Strain 指標として、Radial strain の収縮期ピーク値(SR)、Radial strain rate の収縮期および拡張早期ピーク値(SrRE および SrRs)、Circumferential strain の収縮期ピーク値(SC)、および Circumferential strain rate の収縮期および拡張期ピーク値(SrCs および SrCE)の 6 項目である。また、ドプラ法における左室流入波形の早期流入波(E 波)を SrRE および SrCE で除すことによって求める肺動脈楔入圧(左房圧)の推定指標( $E/SrRE$  および  $E/SrCE$ )も算出した。左室収縮同期性の評価指標として、Radial strain における心周期の開始時相(R 波直上)から収縮期ピーク値までの時間を(Trs)を算出し、左室短軸 6 分画の Trs の標準偏差(Tsr-SD)を算出し、そのばらつきを評価した(Figure 3-12)。

また、HCM 罹患ネコのなかでは、左室 6 分画の B モード上での拡張末期壁厚と Strain 指標の相関関係を検定した。分画内の最も壁厚が厚い部位を測定部位とした。

統計処理法として、2 群の比較は独立した 2 群の差の検定(Student's t-test, Welch's t-test および Man-Whitney's U test)によって実施した。STE 指標の 2 群間における差の評価には、*P* 値の補正として、Bonferroni の補正式を用いた。相関関係は Pearson の相関関係の検定を用いて評価した。*P* 値 0.05 以下を有意とみなした。

### 3. 結果

2 群のキャラクター、心拍数、収縮期血圧、尿比重、BUN、Cre、一般的な心エコー

指標、および組織ドプラ法による僧帽弁輪移動速度(MAV)の結果を Table 28 に示す。

検査時、HCM 罹患ネコの中で、2 頭がアテノロールを、3 頭がアンギオテンシン変換酵素阻害薬を、2 頭が血栓予防薬を内服していた。また 1 頭がうっ血性心不全を呈しており、8 頭に LVOTO の所見が認められた(1 頭においては左室流出路の狭窄血流速が 2.4m/sec であったがその他の条件を満たしたため LVOTO の所見ありとした)。

2 群の STE による Strain 指標の結果を Table 29 に示す。SrRe および E/SrRe において有意な差が認められた。SrCe および E/SrCe においても差がある傾向が認められた。

左室 6 分画の B モード上での拡張末期壁厚と Strain 指標の相関関係を Figure22 に示す。結果、有意な相関関係が左室壁厚と SR および SrRs の間に認められたが、その相関係数は弱かった(それぞれ  $P = 0.018$ ,  $r = -0.23$ 、 $P = 0.047$ ,  $r = -0.20$ )。

#### 4. 考察

今回の検討において、STE を用いた Strain 指標にて HCM 罹患ネコの拡張機能障害を検出可能であった。今回の結果からでは、左室短軸像において、Radial 方向の評価は Circumferential 方向のそれよりも心筋拡張機能障害を検出する点で優れていることが考えられた。しかしながら収縮機能に関して今回の検討では HCM 罹患ネコにおける有意な低下は認められなかった。一方 G.Wess らの組織ドプラ法を用いた報告では、HCM 罹患ネコで有意において Logitudinal 方向の心筋 Strain の有意な低値を認めている[95]。ヒトの虚血性心疾患における報告では心筋病変は Longitudinal 方向にて早期に出現し感度が良いことが報告されているが[24, 80]、ネコにおいても心筋機能障害の検出には長軸方向が最も感度の高いのかもしれない。STE による Strain 指標においても、長軸方向の検討が今後必要であろう。

左室収縮同期性の指標として用いた Trs-SD は、今回の検討では 2 群間で有意な差は

認められなかった。ネコにおける評価では解析値にばらつきがおおきく、応用は困難である可能性が考えられる。ネコでは STE 解析画像の 1 心周期中のフレーム数が比較的低い傾向にあるため、分画ごとの左室収縮同期性の評価を実施するには時間分解能が不十分である可能性も考えられる。

左室短軸像における 6 分画の局所壁厚と Strain 指標の相関関係の評価では、一部に有意な相関関係が認められたものの、その相関係数は低かった。この低い相関係数の要因の一つとして、局所左室壁厚の測定と Strain 指標測定の時相の違いが考えられる。分画の局所左室壁厚を測定する時相は拡張末期としたが、STE 解析時に心内膜をトレースする時相は、自動で行われるトラッキングの開始を左室心筋のスペckルパターンが集中した時相で行わせるため収縮末期で行った。そのためそれぞれの測定値の時相は厳密には一致しておらず、この差が相関係数を低下させた可能性も考えられた (Figure23)。心筋線維化の程度と Longitudinal strain に関連性が認められ、また心筋線維化と心筋肥厚にも関連性があるとの報告があることから[96]、ネコの肥大型心筋症においても、局所心筋 Strain 指標と局所左室壁厚の相関関連があるのかもしれない。

本検討には研究上の限界がいくつか挙げられる。一つ目に HCM 罹患ネコの一部が左室収縮および拡張能に影響を及ぼしうる治療薬の処方がなされていたことである。特にアテノロールに関しては、左室収縮能に影響を及ぼしている可能性が否定できない。また拡張機能に対しても影響を及ぼしている可能性も考えられる[97, 98]。

二つ目に、LVOTO の所見が認められる HCM 罹患ネコも検討に加えていることである。流出路障害も心筋収縮/拡張機能障害に影響を及ぼしている可能性が考えられる[99-101]。

最後に、今回の検討では組織ドプラ法と STE 指標の、ネコにおける HCM の心筋機能障害検出に対する感度の比較は実施していない。このことは今後必要な検討項目であろう。加えて、左室捻転運動の評価も本検討では実施していないが、ヒトの HCM 患者

において左室 Untwisting が遅延することが多数報告されている[102-105]。ネコの HCM においても有用な評価法である可能性も考えられるが、左室捻転運動評価の指標はイヌにおいても測定者間(内)誤差が大きい指標であったこと(本研究 第2章 第2節)、時間分解能が重要な時相の分析ではネコにおいて十分な精度で評価できない可能性があること、左室心尖部の明瞭な画像をネコでは取得が困難であることから、応用は困難であるかもしれない。

本検討の結語として、ネコの病態心(HCM)において STE を用いた Strain 指標の評価により左室心筋機能障害を検出可能であった。それゆえ今後、他の病因により左室求心性肥大を呈したネコを用いての、もしくは左室求心性肥大の重症度が異なる個体を用いての STE 指標の比較・検討が必要であると考えられる。

Takano H. *2D Speckle Tracking Echocardiography in Clinically Healthy Cats and Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy*. 2011 ACVIM Forum, Poster Presentation, C-48.

○高野裕史、磯貝友見、藤井洋子、青木卓磨、若尾義人 「2D Speckle Tracking Echocardiography のネコへの臨床応用に関する検討」 2010, July. 第 92 回日本獣医循環器学会

○高野裕史、藤井洋子、村上保夫 「2D Speckle Tracking Echocardiography のネコへの臨床応用に関する検討」 2011, Oct. 財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院 臨床研究助成 第 18 回研究発表

## 第四章 結語

本研究はイヌおよびネコにおける Speckle tracking echocardiography (STE)を用いた局所心筋機能評価の応用を主目的とし、基礎的検討と臨床応用との双方向からの観点により、イヌおよびネコにおける検査手技・適応を検討した。

基礎的検討では、イヌおよびネコにおいて解析に用いるための十分な画質の描出が可能であった。しかし、左室長軸方向ではイヌにおいて一部心内膜の描出が困難な部位が存在した。長軸方向における STE 指標の解析においては、今後解析率の向上のために描出時の手技の改善が必要と判断された。STE 指標算出における再現性の評価では、Strain/strain rate においてはイヌ、ネコの双方で誤差は臨床上許容範囲であることが示された。しかしながらイヌにおける左室回転・捻転運動の指標は誤差が大きく、再現性の低さが示された。今回の臨床応用に向けた研究では再現性の低さより、これらの指標による検討は実施しなかったが、今後の応用には断層面描出や解析時における手技の改善が必要であろう。STE の特徴として、ドプラ法と比較して時間分解能の低さが挙げられるが、イヌでの検討ではヒトと同水準の分解能で評価できていると考えられた。ネコにおいては時間分解能の若干の低さは示唆されているため、時相分析には向かない可能性が考えられる。心エコー検査中になるべく心拍数を上昇させない配慮や、フレームレートを上昇させるような画像の描出法が必要であろう。

また、STE 指標への性差や体格の影響を今回の研究において明らかとなった。種内の大きな体格差においては、獣医小動物領域(特にイヌ)においては評価上避けられないものであり、評価上の体格の考慮もしくは影響が少ないことが示唆された Radial 方向での評価が必要であろう。

臨床応用に向けた検討では、イヌでの心筋疾患の心筋障害の早期検出が Strain / strain rate を用いて可能であることが示唆された。やはり Radial 方向での検出感度が

よく、その有用性が期待される。さらに左室収縮同期生性の評価においてもイヌでは可能であり、心筋疾患などの収縮非同期性が考えられる病態への応用も期待できる。

ネコの左室求心性肥大を病態とする心筋疾患の心機能評価において、今後 STE の有用性が示されると思われた。我々の検討では、まず明らかな病態心(肥大型心筋症)においての局所心筋拡張機能障害を STE にて検出することが可能であった。本検討でも Radial 方向での評価が有用であることが示唆された。また心拍数の速いネコにおいて心エコー検査を用いた拡張機能評価をするにあたり問題となる左室流入波形の融合(早拡張期波および心房収縮期波の融合)も Circumferential 方向で認められやすく、Radial 方向での評価が良いことを支持している。しかしながら、時相分析(左室収縮同期性の評価)はネコでは、その時間分解能の低さから評価は困難である可能性が示唆された。今後は他の病因による求心性肥大心を含めた検討が必要であろう。

## 謝辞

本稿を終えるに当たり、終始懇切なる御指導、御校閲を賜りました麻布大学獣医学部 獣医学科外科学第一研究室 藤井洋子准教授、放射線学研究室 菅沼常德教授、内科学 第三研究室 和田恭則教授に深甚なる感謝の意を表します。

またご指導いただきました、麻布大学獣医学部獣医学科 若尾義人名誉教授および青木卓磨助教、国立精神・神経医療研究センター 武田伸一先生および弓削田直子先生、昭和大学医学部 東祐圭先生、麻布大学獣医学部獣医学科病理学研究室 宇根有美教授に感謝するとともに、多大なる御協力、御援助頂きました国立精神・神経医療研究センター 中型実験動物棟のスタッフの方々、麻布大学獣医学部動物応用科学学科介在動物研究室の研究生の方々、日本盲導犬協会、日本介助犬協会、GE 横河メディカルシステム株式会社、麻布大学獣医学部獣医学科外科学第一研究室 石井加奈氏、武井春奈氏、下山瑞樹氏、河合雅之氏、荒木翔氏、磯貝友見氏、竹内猛氏、杉本佳介氏、その他究室生諸氏に心より感謝いたします。

また本研究に多くの貴重な情報を提供してくれた動物たちに感謝の意を表します。



## 参考文献

1. Serri, K., et al., *Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2006. 47(6): p. 1175-81.
2. Amundsen, B.H., et al., *Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging*. J Am Coll Cardiol, 2006. 47(4): p. 789-93.
3. Becker, M., et al., *Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function*. Heart, 2006. 92(8): p. 1102-8.
4. Edvardsen, T., T. Helle-Valle, and O.A. Smiseth, *Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography*. Prog Cardiovasc Dis, 2006. 49(3): p. 207-14.
5. Lang, R.M., et al., *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology*. J Am Soc Echocardiogr, 2005. 18(12): p. 1440-63.
6. Suffoletto, M.S., et al., *Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy*. Circulation, 2006. 113(7): p. 960-8.
7. Kim, H.K., et al., *Assessment of left ventricular rotation and torsion with two-dimensional speckle tracking echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2007. 20(1): p. 45-53.
8. Takeuchi, M., et al., *The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2007. 20(1): p. 36-44.
9. Notomi, Y., et al., *Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging*. J Am Coll Cardiol, 2005. 45(12): p. 2034-41.

10. Oliveira, P., et al., *Retrospective review of congenital heart disease in 976 dogs*. J Vet Intern Med. 25(3): p. 477-83.
11. Serfass, P., et al., *Retrospective study of 942 small-sized dogs: Prevalence of left apical systolic heart murmur and left-sided heart failure, critical effects of breed and sex*. J Vet Cardiol, 2006. 8(1): p. 11-8.
12. Paige, C.F., et al., *Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats*. J Am Vet Med Assoc, 2009. 234(11): p. 1398-403.
13. MacDonald, K.A., *Congenital heart diseases of puppies and kittens*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2006. 36(3): p. 503-31, vi.
14. Baumgartner, C. and T.M. Glaus, *[Acquired cardiac diseases in the dog: a retrospective analysis]*. Schweiz Arch Tierheilkd, 2004. 146(9): p. 423-30.
15. Martin, M.W., M.J. Stafford Johnson, and B. Celona, *Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases*. J Small Anim Pract, 2009. 50(1): p. 23-9.
16. della Torre, P.K., et al., *Echocardiographic measurements in greyhounds, whippets and Italian greyhounds--dogs with a similar conformation but different size*. Aust Vet J, 2000. 78(1): p. 49-55.
17. Cornell, C.C., et al., *Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs*. J Vet Intern Med, 2004. 18(3): p. 311-21.
18. Borgarelli, M., et al., *Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease*. J Vet Intern Med, 2008. 22(1): p. 120-8.
19. Chetboul, V., et al., *Spontaneous feline hypertension: clinical and echocardiographic abnormalities, and survival rate*. J Vet Intern Med, 2003. 17(1): p. 89-95.
20. Payne, J., et al., *Population characteristics and survival in 127 referred cats with hypertrophic cardiomyopathy (1997 to 2005)*. J Small Anim Pract. 51(10): p. 540-7.
21. Bond, B.R., et al., *Echocardiographic findings in 103 cats with hyperthyroidism*. J Am Vet Med Assoc, 1988. 192(11): p. 1546-9.
22. Johnson, M.S., M.W. Martin, and W. Henley, *Results of pacemaker implantation in 104 dogs*. J Small Anim Pract, 2007. 48(1): p. 4-11.
23. Meluzin, J., et al., *Left ventricular mechanics in idiopathic dilated cardiomyopathy: systolic-diastolic coupling and torsion*. J Am Soc Echocardiogr, 2009. 22(5): p. 486-93.
24. Wang, J., et al., *Preserved left ventricular twist and circumferential*

- deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure.* Eur Heart J, 2008. 29(10): p. 1283-9.
25. Teichholz, L.E., et al., *Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy.* Am J Cardiol, 1976. 37(1): p. 7-11.
  26. Jacobs, G. and K. Mahjoob, *Multiple regression analysis, using body size and cardiac cycle length, in predicting echocardiographic variables in dogs.* Am J Vet Res, 1988. 49(8): p. 1290-4.
  27. Chetboul, V., et al., *Radial strain and strain rate by two-dimensional speckle tracking echocardiography and the tissue velocity based technique in the dog.* J Vet Cardiol, 2007. 9(2): p. 69-81.
  28. Weidemann, F., et al., *Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002. 283(2): p. H792-9.
  29. Opie, L.H., ed. *Heart Physiology: From Cell to Circulation.* Fourth Edition ed. Ventricular Function, ed. L.H. Opie and M.G. Perloth. 2004. 355-401.
  30. Denslow, S., S. Balaji, and K.W. Hewett, *Wall thickness referenced to myocardial volume: a new noninvasive framework for cardiac mechanics.* J Appl Physiol, 1999. 87(1): p. 211-21.
  31. Borgarelli, M., et al., *Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency.* J Vet Intern Med, 2007. 21(1): p. 61-7.
  32. Popovic, Z.B., et al., *Speckle-tracking echocardiography correctly identifies segmental left ventricular dysfunction induced by scarring in a rat model of myocardial infarction.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. 292(6): p. H2809-16.
  33. Okura, H., et al., *Age- and gender-specific changes in the left ventricular relaxation: a Doppler echocardiographic study in healthy individuals.* Circ Cardiovasc Imaging, 2009. 2(1): p. 41-6.
  34. Hees, P.S., et al., *Left ventricular remodeling with age in normal men versus women: novel insights using three-dimensional magnetic resonance imaging.* Am J Cardiol, 2002. 90(11): p. 1231-6.
  35. Hayward, C.S., R.P. Kelly, and P. Collins, *The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function.* Cardiovasc Res, 2000. 46(1): p. 28-49.
  36. Alecrin, I.N., et al., *Acute and chronic effects of oestradiol on left ventricular*

- diastolic function in hypertensive postmenopausal women with left ventricular diastolic dysfunction.* Heart, 2004. 90(7): p. 777-81.
37. Fuenmayor, A.J., L. Ramirez, and A.M. Fuenmayor, *Left ventricular function and autonomic nervous system balance during two different stages of the menstrual cycle.* Int J Cardiol, 2000. 72(3): p. 243-6.
  38. Hurlburt, H.M., et al., *Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults.* Echocardiography, 2007. 24(7): p. 723-31.
  39. Cullen, M.J. and F.L. Mastaglia, *Morphological changes in dystrophic muscle.* Br Med Bull, 1980. 36(2): p. 145-22.
  40. Nigro, G., et al., *The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy.* Int J Cardiol, 1990. 26(3): p. 271-7.
  41. Perloff, J.K., A.C. de Leon, Jr., and D. O'Doherty, *The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy.* Circulation, 1966. 33(4): p. 625-48.
  42. Danilowicz, D., et al., *Echocardiography in duchenne muscular dystrophy.* Muscle Nerve, 1980. 3(4): p. 298-303.
  43. D'Orsogna, L., J.P. O'Shea, and G. Miller, *Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy.* Pediatr Cardiol, 1988. 9(4): p. 205-13.
  44. Farah, M.G., E.B. Evans, and P.J. Vignos, Jr., *Echocardiographic evaluation of left ventricular function in Duchenne's muscular dystrophy.* Am J Med, 1980. 69(2): p. 248-54.
  45. Hunsaker, R.H., et al., *Cardiac function in Duchenne's muscular dystrophy. Results of 10-year follow-up study and noninvasive tests.* Am J Med, 1982. 73(2): p. 235-8.
  46. Sasaki, K., et al., *Sequential changes in cardiac structure and function in patients with Duchenne type muscular dystrophy: a two-dimensional echocardiographic study.* Am Heart J, 1998. 135(6 Pt 1): p. 937-44.
  47. Yugeta, N., et al., *Cardiac involvement in Beagle-based canine X-linked muscular dystrophy in Japan (CXMDJ): electrocardiographic, echocardiographic, and morphologic studies.* BMC Cardiovasc Disord, 2006. 6: p. 47.
  48. Yu, C.M., et al., *Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases.* J Am Coll Cardiol, 2007. 49(19): p. 1903-14.
  49. Bahler, R.C., et al., *Contribution of Doppler tissue imaging and myocardial performance index to assessment of left ventricular function in patients with Duchenne's muscular dystrophy.* J Am Soc Echocardiogr, 2005. 18(6): p.

666-73.

50. Chetboul, V., et al., *Tissue Doppler assessment of diastolic and systolic alterations of radial and longitudinal left ventricular motions in Golden Retrievers during the preclinical phase of cardiomyopathy associated with muscular dystrophy*. Am J Vet Res, 2004. 65(10): p. 1335-41.
51. Chetboul, V., et al., *Tissue Doppler imaging detects early asymptomatic myocardial abnormalities in a dog model of Duchenne's cardiomyopathy*. Eur Heart J, 2004. 25(21): p. 1934-9.
52. Mertens, L., et al., *Early regional myocardial dysfunction in young patients with Duchenne muscular dystrophy*. J Am Soc Echocardiogr, 2008. 21(9): p. 1049-54.
53. Mori, K., et al., *Peak negative myocardial velocity gradient and wall-thickening velocity during early diastole are noninvasive parameters of left ventricular diastolic function in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy*. J Am Soc Echocardiogr, 2004. 17(4): p. 322-9.
54. Mori, K., et al., *Myocardial strain imaging for early detection of cardiac involvement in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy*. Echocardiography, 2007. 24(6): p. 598-608.
55. Ogata, H., et al., *Myocardial strain changes in Duchenne muscular dystrophy without overt cardiomyopathy*. Int J Cardiol, 2007. 115(2): p. 190-5.
56. Guillaume, M.D., et al., *Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging in a patient with Duchenne muscular dystrophy*. Tex Heart Inst J, 2008. 35(3): p. 367-8.
57. Nishimura, T., et al., *Thallium-201 single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with duchenne's progressive muscular dystrophy: a histopathologic correlation study*. Jpn Circ J, 2001. 65(2): p. 99-105.
58. Silva, M.C., et al., *Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with muscular dystrophy*. J Am Coll Cardiol, 2007. 49(18): p. 1874-9.
59. Shimatsu, Y., et al., *Canine X-linked muscular dystrophy in Japan (CXMDJ)*. Exp Anim, 2003. 52(2): p. 93-7.
60. Shimatsu, Y., et al., *Major clinical and histopathological characteristics of canine X-linked muscular dystrophy in Japan, CXMDJ*. Acta Myol, 2005. 24(2): p. 145-54.

61. Urasawa, N., et al., *Selective vacuolar degeneration in dystrophin-deficient canine Purkinje fibers despite preservation of dystrophin-associated proteins with overexpression of Dp71*. Circulation, 2008. 117(19): p. 2437-48.
62. Rishniw, M. and H.N. Erb, *Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs*. J Vet Intern Med, 2000. 14(4): p. 429-35.
63. Atkins, C.E. and P.S. Snyder, *Systolic time intervals and their derivatives for evaluation of cardiac function*. J Vet Intern Med, 1992. 6(2): p. 55-63.
64. Chetboul, V., et al., *Use of quantitative two-dimensional color tissue Doppler imaging for assessment of left ventricular radial and longitudinal myocardial velocities in dogs*. Am J Vet Res, 2005. 66(6): p. 953-61.
65. Oyama, M.A., et al., *Echocardiographic estimation of mean left atrial pressure in a canine model of acute mitral valve insufficiency*. J Vet Intern Med, 2004. 18(5): p. 667-72.
66. Park, T.H., et al., *Impact of myocardial structure and function postinfarction on diastolic strain measurements: implications for assessment of myocardial viability*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. 290(2): p. H724-31.
67. Wang, J., et al., *Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures*. Circulation, 2007. 115(11): p. 1376-83.
68. Frankel, K.A. and R.J. Rosser, *The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epimyocardial fibrosis*. Hum Pathol, 1976. 7(4): p. 375-86.
69. Moriuchi, T., et al., *Autopsy analyses of the muscular dystrophies*. Tokushima J Exp Med, 1993. 40(1-2): p. 83-93.
70. Mori, K., et al., *Myocardial integrated ultrasound backscatter in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy*. Heart, 2001. 86(3): p. 341-2.
71. O'Sullivan, M.L., M.R. O'Grady, and S.L. Minors, *Assessment of diastolic function by Doppler echocardiography in normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy*. J Vet Intern Med, 2007. 21(1): p. 81-91.
72. Nagueh, S.F., et al., *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography*. Eur J Echocardiogr, 2009. 10(2): p. 165-93.
73. Mirabella, M., et al., *Cardiomyopathy may be the only clinical manifestation*

- in female carriers of Duchenne muscular dystrophy*. Neurology, 1993. 43(11): p. 2342-5.
74. Ueda, Y., et al., *[Cardiac dysfunction in female gene carriers of Duchenne muscular dystrophy]*. Rinsho Shinkeigaku, 1995. 35(11): p. 1191-8.
  75. Sanyal, S.K., et al., *Dystrophic degeneration of papillary muscle and ventricular myocardium. A basis for mitral valve prolapse in Duchenne's muscular dystrophy*. Circulation, 1980. 62(2): p. 430-8.
  76. Mauldin, G.E., et al., *Doxorubicin-induced cardiotoxicosis. Clinical features in 32 dogs*. J Vet Intern Med, 1992. 6(2): p. 82-8.
  77. Morrison, S.A., et al., *Effect of breed and body weight on echocardiographic values in four breeds of dogs of differing somatotype*. J Vet Intern Med, 1992. 6(4): p. 220-4.
  78. Alves de Souza, R.C. and A.A. Camacho, *Neurohormonal, hemodynamic, and electrocardiographic evaluations of healthy dogs receiving long-term administration of doxorubicin*. Am J Vet Res, 2006. 67(8): p. 1319-25.
  79. Hanai, K., et al., *Evaluation of cardiac function by echocardiography in dogs treated with doxorubicin*. J Toxicol Sci, 1996. 21(1): p. 1-10.
  80. Mizuguchi, Y., et al., *The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2008. 21(10): p. 1138-44.
  81. Jurcut, R., et al., *Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal Doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer*. J Am Soc Echocardiogr, 2008. 21(12): p. 1283-9.
  82. Minotti, G., et al., *Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity*. Pharmacol Rev, 2004. 56(2): p. 185-229.
  83. Peschar, M., et al., *Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts*. J Am Coll Cardiol, 2003. 41(7): p. 1218-26.
  84. Tantengco, M.V., R.L. Thomas, and P.P. Karpawich, *Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young*. J Am Coll Cardiol, 2001. 37(8): p. 2093-100.
  85. Lieberman, R., et al., *Ventricular pacing lead location alters systemic hemodynamics and left ventricular function in patients with and without reduced ejection fraction*. J Am Coll Cardiol, 2006. 48(8): p. 1634-41.

86. Tomaske, M., et al., *Successful cardiac resynchronization with single-site left ventricular pacing in children*. Int J Cardiol, 2009. 136(2): p. 136-43.
87. Valzania, C., et al., *Left ventricular versus biventricular pacing: a randomized comparative study evaluating mid-term electromechanical and clinical effects*. Echocardiography, 2008. 25(2): p. 141-8.
88. Nagakura, T., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy is associated with more severe left ventricular dyssynchrony than is hypertensive left ventricular hypertrophy*. Echocardiography, 2007. 24(7): p. 677-84.
89. Sun, J.P., et al., *Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography*. Am J Cardiol, 2009. 103(3): p. 411-5.
90. van Dalen, B.M., et al., *Assessment of mitral annular velocities by speckle tracking echocardiography versus tissue Doppler imaging: validation, feasibility, and reproducibility*. J Am Soc Echocardiogr, 2009. 22(11): p. 1302-8.
91. Carlos Sampedrano, C., et al., *Systolic and diastolic myocardial dysfunction in cats with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension*. J Vet Intern Med, 2006. 20(5): p. 1106-15.
92. Gavaghan, B.J., et al., *Quantification of left ventricular diastolic wall motion by Doppler tissue imaging in healthy cats and cats with cardiomyopathy*. Am J Vet Res, 1999. 60(12): p. 1478-86.
93. Adin, D.B. and L. Diley-Poston, *Papillary muscle measurements in cats with normal echocardiograms and cats with concentric left ventricular hypertrophy*. J Vet Intern Med, 2007. 21(4): p. 737-41.
94. Abbott, J.A., *Feline hypertrophic cardiomyopathy: an update*. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 40(4): p. 685-700.
95. Wess, G., R. Sarkar, and K. Hartmann, *Assessment of left ventricular systolic function by strain imaging echocardiography in various stages of feline hypertrophic cardiomyopathy*. J Vet Intern Med. 24(6): p. 1375-82.
96. Popovic, Z.B., et al., *Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2008. 21(12): p. 1299-305.
97. Tapp, R.J., et al., *Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac*



*Outcomes Trial*) substudy. J Am Coll Cardiol. 55(17): p. 1875-81.

98. Palmieri, V., et al., *Changes in components of left ventricular mechanics under selective beta-1 blockade: insight from traditional and new technologies in echocardiography*. Eur J Echocardiogr, 2009. 10(6): p. 745-52.
99. Carasso, S., et al., *Systolic myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy: novel concepts and implications for clinical status*. J Am Soc Echocardiogr, 2008. 21(6): p. 675-83.
100. Wang, J., et al., *Delayed untwisting: the mechanistic link between dynamic obstruction and exercise tolerance in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2009. 54(14): p. 1326-34.
101. Simpson, K.E., et al., *Pulsed-wave Doppler tissue imaging velocities in normal geriatric cats and geriatric cats with primary or systemic diseases linked to specific cardiomyopathies in humans, and the influence of age and heart rate upon these velocities*. J Feline Med Surg, 2009. 11(4): p. 293-304.
102. Abozguia, K., et al., *Left ventricular strain and untwist in hypertrophic cardiomyopathy: relation to exercise capacity*. Am Heart J. 159(5): p. 825-32.
103. van Dalen, B.M., et al., *Influence of the Pattern of Hypertrophy on Left Ventricular Twist in Hypertrophic Cardiomyopathy*. Heart, 2008.
104. van Dalen, B.M., et al., *Delayed left ventricular untwisting in hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Soc Echocardiogr, 2009. 22(12): p. 1320-6.
105. Takeuchi, M., et al., *Reduced and delayed untwisting of the left ventricle in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a study using two-dimensional speckle tracking imaging*. Eur Heart J, 2007. 28(22): p. 2756-62.

本文で用いた略語

| 略語 |         |   |   |
|----|---------|---|---|
| A  | A wave  | Atrial systolic peak flow                   | 心房収縮期流入波  |
|    | Ant     | Anterior                                    | 前壁  |
|    | AntSept | Antero-septum                               | 前壁中隔  |
|    | AoD     | Aortic root diameter                        | 大動脈径  |
|    | Ap      | Apical                                      | 心尖レベル   |
|    | A-Rot   | -   | 左室心尖部における Rotation の収縮期ピーク値                           |
|    | A-TR    | -   | 心尖部における Rotaion rate の収縮期ピーク値                         |
|    | A-UR    | -   | 心尖部における Rotaion rate の拡張期ピーク値                         |
| B  | B-Rot   | -   | 左室心基底部における Rotation の収縮期ピーク値                          |
|    | BSA     | Body surface area                           | 体表面積  |
|    | BUN     | Blood nitrogen urea                         | 血中尿素窒素  |
| C  | Cre     | Creatinine                                  | クレアチニン  |
|    | Ct      | Chordae tendineae                           | 腱索レベル   |
|    | CXMDJ   | Canine X-linked muscular dystrophy in Japan | -   |
| D  | DcT     | E deceleration time                         | E 減衰時間  |
|    | DMD     | Duchenne progressive muscular dystrophy     | ディシェンヌ型進行性筋ジストロフィー                                    |
|    | DTI     | Dysshncrony time index                      | Radial strain の曲線を用いて収縮期のピークが最も早かった分画から最も遅かった分画までの時間差 |
| E  | E'      | -   | 僧帽弁輪移動速度拡張早期ピーク値                                      |
|    | E wave  | Left ventricular early diastolic inflow     | 左室拡張早期流入波   |
|    | Ea      | -   | 僧帽弁輪移動速度拡張早期ピーク値                                      |
|    | EDV     | End-diastolic volume                        | 左室拡張末期容積  |
|    | EDVI    | End-diastolic volume index                  | 拡張末期容積を体表面積で補正した指標                                    |



|   |          |   |                          |
|---|----------|---|--------------------------|
|   | EF       | Ejection fraction                                       | 左室駆出分画（率）                |
|   | ESV      | End-systolic volume                                     | 左室収縮末期容積                 |
|   | ESVI     | End-systolic volume index                               | 収縮末期容積を体表面積で補正した指標       |
|   | ET       | Ejection time   | 駆出時間                     |
| F | FS       | Fractional shortening                                   | 左室内径短縮率                  |
| I | Inf      | Inferior  | 下壁                       |
|   | IVRT     | Isovolumic relaxation time                              | 等容性弛緩時間                  |
|   | IVSb     | End-diastolic basilar septal thickness                  | 心室中隔大動脈弁下部拡張末期壁厚         |
|   | IVSd     | End-diastolic interventricular septum thickness         | 心室中隔拡張末期壁厚               |
| L | LA/Ao    | -   | 左房/大動脈径比                 |
|   | LAD      | Left atrial diameter                                    | 左房径                      |
|   | Lat      | Lateral   | 側壁                       |
|   | LV Twist | -   | 左室 Twist のピーク値           |
|   | LVIDd    | Left ventricular end-diastolic diameter                 | 左室拡張末期内径                 |
|   | LVIDs    | Left ventricular end-systolic diameter                  | 左室収縮末期内径                 |
|   | LVOTO    | Dynamic obstruction at left ventricular outflow tract   | 左室流出路の動的狭窄               |
|   | LVOTV    | -   | 左室流出路血流速                 |
|   | LVPWd    | End-diastolic left ventricular posterior wall thickness | 左室自由壁拡張末期壁厚              |
|   | LV-TR    | -   | 左室 Twist rate のピーク値      |
|   | LV-UR    | -   | 左室 Untwisting rate のピーク値 |
| M | MAD      | Mean absolute difference                                | 2つの測定値の差（絶対値）            |
|   | MATM     | Mean of absolute two measurements                       | 2つの測定値の平均（絶対値）           |
|   | MAV      | Mitral annular velocity                                 | 僧帽弁輪移動速度                 |
|   | MRI      | Magnetic resonance imaging                              | 磁気共鳴装置                   |
| P | PEP      | Pre-ejection period                                     | 前駆出期                     |
|   | Post     | Posterior   | 後壁                       |
| S | S'       | -   | 僧帽弁輪移動速度収縮期ピーク値          |
|   | Sa       | -   | 僧帽弁輪移動速度収縮期ピーク値          |

|          |       |  |   |
|----------|-------|--|---|
|          | SC    | -  | Circumferential strain の収縮期ピーク値                     |
|          | Sept  | Septum                                     | 中隔  |
|          | SI    | Stroke index                               | 一回拍出量を体表面積で除し補正した指標                                 |
|          | SI-p  | -  | 左室6分画内で Radial strain の収縮期ピーク値が最大となる分画と最小となる分画の値の差  |
|          | SI-t  | -  | 左室6分画内で Radial strain の収縮期ピーク値を最も早く迎える分画と最も遅い分画の時間差 |
|          | SL    | -  | Longitudinal strain の収縮期ピーク値                        |
|          | SPECT | Single photon emission computed tomography | 単一光子放射断層装置  |
|          | SR    | -  | Radial strain の収縮値ピーク値                              |
|          | SrCe  | -  | Circumferential strain rate の拡張早期期ピーク値              |
|          | SrCs  | -  | Circumferential strain rate の収縮期ピーク値                |
|          | SrLe  | -  | Longitudinal strain rate の拡張早期期ピーク値                 |
|          | SrLs  | -  | Longitudinal strain rate の収縮期ピーク値                   |
|          | SrRe  | -  | Radial strain rate の拡張早期ピーク値                        |
|          | SrRs  | -  | Radial strain rate の収縮期ピーク値                         |
|          | STE   | Speckle tracking echocardiography          | -   |
|          | STI   | Systolic time intervals                    | (心) 収縮時間  |
|          | SV    | Stroke volume                              | 一回拍出量   |
| <b>T</b> | TMF   | Transmitral flow                           | 左室流入血流  |
|          | Trs   | -  | Radial strain における心周期の開始時相(R 波直上)から収縮期ピーク値までの時間     |



Table 1 小型犬種、中型犬種および大型犬種に因る心臓病の有病率、心臓病の有病率、心臓病の有病率

Q3

| 指標      | 単位 | 小型犬種 | 中型犬種 | 大型犬種 | 心臓病の有病率 |
|---------|----|------|------|------|---------|
| 心臓病の有病率 | %  | 12.4 | 12.4 | 12.4 | 12.4    |
| 心臓病の有病率 | %  | 12.4 | 12.4 | 12.4 | 12.4    |
| 心臓病の有病率 | %  | 12.4 | 12.4 | 12.4 | 12.4    |

小型犬種、中型犬種、大型犬種に因る心臓病の有病率、心臓病の有病率、心臓病の有病率

心臓病の有病率、心臓病の有病率、心臓病の有病率、心臓病の有病率、心臓病の有病率

|   |        |   |                    |
|---|--------|---|--------------------|
| V | Tsr-SD | - | 左室 6 分画の Trs の標準偏差 |
|   | VVI    | - | 心室抑制型心室ペースメーカー     |
|   | VVIR   | - | 反応型心室抑制型心室ペースメーカー  |

Table 1 小型犬種、中型犬種および大型犬種群におけるフレームレート、心拍数および1心周期中のフレーム数

| 指標          | 単位  | 小型犬種群        | 中型犬種群        | 大型犬種群       | 全犬種         |
|-------------|-----|--------------|--------------|-------------|-------------|
| フレームレート     | fps | 134.4 ± 12.4 | 99.3 ± 23.8  | 67.7 ± 26.4 | 93.6 ± 32.9 |
| 心拍数         | bpm | 91.8 ± 12.2  | 107.9 ± 17.5 | 79.1 ± 19.5 | 95.3 ± 21.2 |
| 1心周期中のフレーム数 | fpc | 89.0 ± 13.1  | 56.5 ± 16.4  | 51.8 ± 16.1 | 61.7 ± 20.9 |

小型犬種群(<7kg)、中型犬種群(7-20kg)、大型犬種群(>20kg)

1心周期中のフレーム数:フレームレートを心拍数から算出したRR間隔により除して算出

Table 2 イヌにおける STE を用いた局所心筋機能指標の測定者内誤差および測定者間誤差

| 指標       | 測定者内誤差 |        |              | 測定者間誤差 |        |              |
|----------|--------|--------|--------------|--------|--------|--------------|
|          | MAD    | MATM   | MAD/MATM (%) | MAD    | MATM   | MAD/MATM (%) |
| SR       | 6.80   | 51.73  | 13.15        | 4.14   | 55.33  | 7.48         |
| SrRs     | 0.15   | 2.75   | 5.44         | 0.42   | 3.04   | 13.82        |
| SrRE     | 0.24   | 2.76   | 8.84         | 0.33   | 2.42   | 13.59        |
| SC       | 0.72   | 18.00  | 4.00         | 2.19   | 20.00  | 10.93        |
| SrCs     | 0.10   | 2.26   | 4.26         | 0.16   | 2.46   | 6.31         |
| SrCe     | 0.07   | 2.05   | 3.63         | 0.28   | 2.35   | 12.11        |
| A-Rot    | 1.35   | 8.84   | 15.24        | 2.75   | 9.88   | 27.87        |
| B-Rot    | 0.76   | 4.13   | 18.43        | 0.62   | 4.29   | 14.53        |
| A-TR     | 14.20  | 128.55 | 11.04        | 29.57  | 113.03 | 26.16        |
| A-UR     | 8.57   | 84.28  | 10.16        | 13.41  | 81.17  | 26.52        |
| LV Twist | 1.81   | 10.38  | 17.44        | 2.98   | 11.29  | 26.35        |
| LV-TR    | 12.77  | 115.45 | 11.06        | 17.05  | 113.12 | 15.07        |
| LV-UR    | 11.65  | 122.66 | 9.49         | 44.16  | 98.72  | 44.74        |

MAD: Mean absolute difference 2 つの測定値の差 (絶対値)

MATM: Mean of absolute two measurements 2 つの測定値の平均 (絶対値)

Table 3 イヌにおけるSTEを用いた局所心筋機能指標の鎮静による影響

| 指標   | 単位   | 覚醒下           | 鎮静下           | P value |
|------|------|---------------|---------------|---------|
| 心拍数  | bpm  | 89.10 ± 27.29 | 69.61 ± 7.01  | 0.061   |
| SR   | %    | 50.57 ± 11.42 | 53.68 ± 7.43  | 0.69    |
| SrRs | /sec | 2.24 ± 0.66   | 2.63 ± 0.30   | 0.87    |
| SrRe | /sec | -2.77 ± 0.43  | -2.72 ± 0.23  | 0.62    |
| SC   | %    | -18.78 ± 1.98 | -17.35 ± 2.12 | 0.85    |
| SrCs | /sec | -2.16 ± 0.28  | -2.11 ± 0.28  | 0.62    |
| SrOe | /sec | 2.49 ± 0.25   | 2.34 ± 0.31   | 0.22    |



Table 4 ネコにおける STE を用いた局所心筋機能指標の測定者内誤差および測定者間誤差

| 指標   | 測定者内誤差 |       |              | 測定者間誤差 |       |              |
|------|--------|-------|--------------|--------|-------|--------------|
|      | MAD    | MATM  | MAD/MATM (%) | MAD    | MATM  | MAD/MATM (%) |
| SR   | 2.86   | 51.59 | 5.54         | 4.19   | 49.60 | 8.46         |
| SrRs | 0.15   | 3.76  | 4.10         | 0.29   | 3.60  | 8.09         |
| SrRe | 0.49   | 4.09  | 12.07        | 0.61   | 3.89  | 15.64        |
| SC   | 1.29   | 26.21 | 4.93         | 1.45   | 26.04 | 5.56         |
| SrCs | 0.25   | 3.74  | 6.75         | 0.18   | 3.69  | 4.75         |
| SrCe | 0.32   | 4.89  | 6.60         | 0.26   | 4.83  | 5.44         |

MAD:Mean absolute difference 2 つの測定値の差(絶対値)

MATM:Mean of absolute two measurements 2 つの測定値の平均(絶対値)

Table 5 ネコにおける STE を用いた局所心筋機能指標の鎮静による影響

| 指標   | 単位   | 覚醒下          | 鎮静下          | P value |
|------|------|--------------|--------------|---------|
| 心拍数  | bpm  | 180 ± 25     | 179 ± 19     | 0.44    |
| SR   | %    | 50.7 ± 8.05  | 44.7 ± 16.9  | 0.09    |
| SrRs | /sec | 3.79 ± 0.57  | 3.85 ± 0.71  | 0.58    |
| SrRe | /sec | -3.84 ± 1.19 | -3.89 ± 0.84 | 0.88    |
| SC   | %    | -23.6 ± 3.75 | -23.3 ± 4.7  | 0.62    |
| SrCs | /sec | -3.24 ± 1.05 | -3.71 ± 0.50 | 0.44    |
| SrCe | /sec | 4.29 ± 1.32  | 4.06 ± 0.99  | 0.19    |

Table 6 ネコにおける解析時の同期心電図の有無によるSTE指標への影響

| 指標   | 単位   | 平均値 ± 標準偏差    |               | 誤差 (%) | ピアソンの相関係数の検定 |         |
|------|------|---------------|---------------|--------|--------------|---------|
|      |      | 同期心電図を用いた解析   | 同期心電図を用いない解析  |        | 相関係数 (r)     | P value |
| SR   | %    | 50.68 ± 8.05  | 52.11 ± 9.32  | 6.20   | 0.94         | <0.001  |
| SrRs | /sec | 3.79 ± 0.57   | 3.94 ± 0.70   | 8.45   | 0.81         | 0.0041  |
| SrRe | /sec | -3.84 ± 1.19  | -4.14 ± 1.16  | 8.94   | 0.94         | <0.001  |
| SC   | %    | -23.64 ± 3.75 | -24.23 ± 4.76 | 5.32   | 0.95         | <0.001  |
| SrCs | /sec | -3.52 ± 0.46  | -3.69 ± 0.53  | 6.26   | 0.85         | 0.0017  |
| SrCe | /sec | 4.29 ± 1.32   | 4.44 ± 1.47   | 6.63   | 0.97         | <0.001  |

Table 7 イヌおよびネコの健康個体における STE を用いた局所心筋機能指標の参照値

| 指標       | 単位         | イヌ              |         |                  |        |  | ネコ             |        |                 | P value |
|----------|------------|-----------------|---------|------------------|--------|--|----------------|--------|-----------------|---------|
|          |            | 平均値±標準偏差        | 中央値     | 95% 信頼区間         | (頭数)   |  | 平均値±標準偏差       | 中央値    | 95% 信頼区間        | (頭数)    |
| 性別       | 雌/雄        |                 | 50/31   |                  | ( 81 ) |  |                | 8/8    |                 | ( 16 )  |
| 年齢       | months     | 39.51 ± 27.36   | 36.00   | 33.55 ~ 45.47    | ( 81 ) |  | 40.56 ± 40.11  | 22.00  | 19.19 ~ 61.94   | ( 16 )  |
| 体重       | Kg         | 12.85 ± 7.95    | 11.25   | 11.12 ~ 14.58    | ( 81 ) |  | 4.14 ± 1.05    | 4.18   | 3.58 ~ 4.70     | ( 16 )  |
| 心拍数      | bpm        | 92.80 ± 24.07   | 89.36   | 87.31 ~ 98.28    | ( 74 ) |  | 182.75 ± 24.94 | 189.00 | 169.46 ~ 196.04 | ( 16 )  |
| SR       | %          | 51.04 ± 9.25    | 51.31   | 48.66 ~ 53.42    | ( 58 ) |  | 47.13 ± 13.18  | 47.97  | 40.10 ~ 54.15   | ( 16 )  |
| SrRs     | /sec       | 2.97 ± 0.60     | 2.98    | 2.82 ~ 3.13      | ( 58 ) |  | 3.57 ± 0.48    | 3.62   | 3.32 ~ 3.83     | ( 16 )  |
| SrRE     | /sec       | -2.77 ± 0.52    | -2.70   | -2.98 ~ -2.56    | ( 24 ) |  | -3.69 ± 0.82   | -3.47  | -4.13 ~ -3.25   | ( 16 )  |
| E/SrRE   | -          | -23.76 ± 5.28   | -23.59  | -26.27 ~ -21.25  | ( 17 ) |  | -18.80 ± 5.27  | -17.90 | -21.61 ~ -15.99 | ( 16 )  |
| SC       | %          | -20.46 ± 3.35   | -20.79  | -21.33 ~ -19.60  | ( 58 ) |  | -24.38 ± 4.64  | -23.51 | -26.86 ~ -21.91 | ( 16 )  |
| SrCs     | /sec       | -2.63 ± 0.50    | -2.72   | -2.76 ~ -2.50    | ( 58 ) |  | -3.43 ± 0.55   | -3.51  | -3.72 ~ -3.13   | ( 16 )  |
| SrCE     | /sec       | 2.71 ± 0.60     | 2.68    | 2.47 ~ 2.95      | ( 24 ) |  | 4.52 ± 1.37    | 4.18   | 3.69 ~ 5.34     | ( 13 )  |
| E/SrCE   | -          | 25.58 ± 6.46    | 22.53   | 22.51 ~ 28.65    | ( 17 ) |  | 16.40 ± 6.30   | 15.16  | 12.59 ~ 20.20   | ( 13 )  |
| A-Rot    | degree     | 10.27 ± 3.95    | 10.22   | 9.14 ~ 11.40     | ( 47 ) |  |                |        |                 | -       |
| B-Rot    | degree     | -5.17 ± 2.44    | -5.19   | -5.88 ~ -4.47    | ( 46 ) |  |                |        |                 | -       |
| A-TR     | degree/sec | 134.83 ± 44.86  | 133.74  | 121.87 ~ 147.80  | ( 46 ) |  |                |        |                 | -       |
| A-UR     | degree/sec | -94.34 ± 38.37  | -89.92  | -105.55 ~ -83.13 | ( 45 ) |  |                |        |                 | -       |
| LV Twist | degree     | 11.68 ± 4.59    | 11.03   | 10.34 ~ 13.03    | ( 45 ) |  |                |        |                 | -       |
| LV-TR    | degree/sec | 114.25 ± 40.06  | 111.96  | 97.88 ~ 130.62   | ( 23 ) |  |                |        |                 | -       |
| LV-UR    | degree/sec | -101.53 ± 45.18 | -106.26 | -120.00 ~ -83.07 | ( 23 ) |  |                |        |                 | -       |

Table 8 小型犬種、中型犬種および大型犬種群のキャラクター

| 指標   | 単位             | 小型犬種群         | 中型犬種群          | 大型犬種群           |
|------|----------------|---------------|----------------|-----------------|
| 頭数   | -              | 7             | 16             | 11              |
| 性別   | F/M            | 7 / 0         | 10 / 6         | 5 / 6           |
| 年齢   | month          | 41.14 ± 29.28 | 18.31 ± 10.16  | 36.09 ± 18.29   |
| 体重   | kg             | 2.11 ± 0.49   | 10.73 ± 1.78 † | 25.72 ± 5.05 †¶ |
| 体表面積 | m <sup>2</sup> | 0.17 ± 0.03   | 0.49 ± 0.05 †  | 0.88 ± 0.11 †¶  |

小型犬種群(<7kg)、中型犬種群(7-20kg)、大型犬種群(>20kg)

†:小型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.05$ )

‡:小型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.01$ )

§:中型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.05$ )

¶:中型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.01$ )

Table 9 小型犬種、中型犬種および大型犬種群における一般的な心エコー収縮機能指標

| 指標    | 単位                | 小型犬種群          |      |  | 中型犬種群          |      |  | 大型犬種群           |      |      |
|-------|-------------------|----------------|------|--|----------------|------|--|-----------------|------|------|
|       |                   | 平均値±標準偏差       | (頭数) |  | 平均値±標準偏差       | (頭数) |  | 平均値±標準偏差        | (頭数) |      |
| RR 間隔 | msec              | 662.18 ± 74.63 | (7)  |  | 570.21 ± 95.78 | (16) |  | 807.11 ± 228.20 | ††   | (11) |
| FS    | %                 | 37.22 ± 4.42   | (7)  |  | 35.88 ± 4.80   | (16) |  | 26.48 ± 2.47    | ‡††  | (11) |
| SV    | mL                | 6.64 ± 0.96    | (7)  |  | 24.30 ± 5.08   | ‡    |  | 36.21 ± 8.43    | ‡††  | (11) |
| SI    | mL/m <sup>2</sup> | 40.70 ± 6.77   | (7)  |  | 49.83 ± 10.20  | (16) |  | 41.53 ± 9.55    |      | (11) |

小型犬種群(<7kg)、中型犬種群(7-20kg)、大型犬種群(>20kg)

†:小型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.05$ )

‡:小型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.01$ )

§:中型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.05$ )

††:中型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.01$ )

Table 10 小型犬種、中型犬種および大型犬種群における STE を用いた局所心筋収縮機能および左室収縮同期

性の指標

| 指標    | 単位   | 小型犬種群          |      | 中型犬種群           |      | 大型犬種群             |      |
|-------|------|----------------|------|-----------------|------|-------------------|------|
|       |      | 平均値±標準偏差       | (頭数) | 平均値±標準偏差        | (頭数) | 平均値±標準偏差          | (頭数) |
| RR 間隔 | msec | 662.18 ± 74.63 | (7)  | 570.21 ± 95.78  | (16) | 807.11 ± 228.20 ¶ | (11) |
| SR    | %    | 55.24 ± 11.62  | (7)  | 48.21 ± 8.87    | (16) | 50.33 ± 7.05      | (11) |
| SrRs  | /sec | 3.00 ± 0.31    | (7)  | 3.41 ± 0.64     | (16) | 2.51 ± 0.56 ¶     | (11) |
| SC    | %    | -24.25 ± 2.85  | (7)  | -20.94 ± 1.96 † | (16) | 16.71 ± 2.56 †¶   | (11) |
| SrCs  | /sec | -2.92 ± 0.27   | (7)  | -3.05 ± 0.34    | (16) | -2.05 ± 0.47 †¶   | (11) |
| DTI   | msec | 31.57 ± 15.48  | (7)  | 27.00 ± 14.82   | (9)  | 46.90 ± 14.48 §   | (10) |

小型犬種群(<7kg)、中型犬種群(7-20kg)、大型犬種群(>20kg)

†:小型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.05$ )

‡:小型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.01$ )

§:中型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.05$ )

¶:中型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.01$ )

Table 11 小型犬種、中型犬種および大型犬種における STE を用いた左室回転および捻転運動の指標

| 指標            | 単位         | 小型犬種群           |      | 中型犬種群           |      | 大型犬種群              |      |
|---------------|------------|-----------------|------|-----------------|------|--------------------|------|
|               |            | 平均値±標準偏差        | (頭数) | 平均値±標準偏差        | (頭数) | 平均値±標準偏差           | (頭数) |
| RR 間隔 (心尖部画像) | msec       | 589.17 ± 68.24  | (6)  | 650.53 ± 153.10 | (10) | 972.87 ± 372.32 †§ | (5)  |
| RR 間隔 (心底部画像) | msec       | 591.20 ± 116.51 | (5)  | 598.07 ± 99.11  | (10) | 930.33 ± 342.21 †§ | (5)  |
| A-Rot         | degree     | 13.33 ± 2.93    | (6)  | 9.60 ± 1.80 ‡   | (10) | 6.42 ± 0.65 ‡§     | (5)  |
| B-Rot         | degree     | -3.16 ± 1.77    | (5)  | -5.33 ± 2.39    | (10) | -3.93 ± 2.26       | (5)  |
| LV Twist      | degree     | 14.37 ± 2.16    | (5)  | 9.62 ± 2.42 †   | (10) | 7.06 ± 3.66 ‡      | (5)  |
| A-TR          | degree/sec | 154.34 ± 41.25  | (6)  | 144.32 ± 38.70  | (10) | 63.41 ± 31.10 ‡¶   | (5)  |

小型犬種群(<7kg)、中型犬種群(7-20kg)、大型犬種群(>20kg)

†:小型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.05$ )

‡:小型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.01$ )

§:中型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.05$ )

¶:中型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.01$ )



Table 12 解析に用いる心周期のRR 間隔を 3 群間でマッチさせた後の比較

| 指標    | 単位   | 小型犬種群         |      |  | 中型犬種群           |      |  | 大型犬種群           |      |  |
|-------|------|---------------|------|--|-----------------|------|--|-----------------|------|--|
|       |      | 平均値±標準偏差      | (頭数) |  | 平均値±標準偏差        | (頭数) |  | 平均値±標準偏差        | (頭数) |  |
| RR 間隔 | msec | 662 ± 75      | (7)  |  | 608 ± 80        | (12) |  | 653 ± 79        | (6)  |  |
| FS    | %    | 37.22 ± 4.42  | (7)  |  | 35.31 ± 4.23    | (12) |  | 27.68 ± 2.64 †‡ | (6)  |  |
| SR    | %    | 55.24 ± 11.62 | (7)  |  | 49.63 ± 9.17    | (12) |  | 51.94 ± 8.49    | (6)  |  |
| SrRs  | /sec | 3.00 ± 0.31   | (7)  |  | 3.33 ± 0.63     | (12) |  | 2.90 ± 0.40     | (6)  |  |
| SC    | %    | -24.25 ± 2.85 | (7)  |  | -20.76 ± 1.64 † | (12) |  | -17.91 ± 2.87 ‡ | (6)  |  |
| SrCs  | /sec | -2.92 ± 0.27  | (7)  |  | -2.96 ± 0.33    | (12) |  | -2.35 ± 0.35 †‡ | (6)  |  |

小型犬種群(<7kg)、中型犬種群(7-20kg)、大型犬種群(>20kg)

†:小型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.05$ )

‡:小型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.01$ )

§:中型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.05$ )

¶:中型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.01$ )

Table 13 イヌにおける雌雄差のSTE指標への影響

| 指標   | 単位   | 雌             |       | 雄             |       |
|------|------|---------------|-------|---------------|-------|
|      |      | 平均値±標準偏差      | (個体数) | 平均値±標準偏差      | (個体数) |
| SR   | %    | 52.91 ± 9.81  | (37)  | 52.13 ± 9.81  | (27)  |
| SrRs | /sec | 3.37 ± 0.85   | (37)  | 2.94 ± 0.56   | (27)  |
| SrRe | /sec | -2.85 ± 0.46  | (27)  | -2.62 ± 0.64  | (21)  |
| SC   | %    | -23.47 ± 4.10 | (37)  | -21.15 ± 3.61 | (27)  |
| SrCs | /sec | -3.09 ± 0.63  | (37)  | -2.64 ± 0.42  | (27)  |
| SrCe | /sec | 3.12 ± 0.74   | (27)  | 2.71 ± 0.69   | (21)  |

Table 14 各因子の STE 指標への関与

| 因子  |               | SR | SrRs  | SrRE  | SC    | SrCs   | SrCe   |
|-----|---------------|----|-------|-------|-------|--------|--------|
| 性差  | <i>P</i> 値    | NS | 0.016 | NS    | 0.011 | 0.0012 | 0.048  |
| 年齢  | <i>P</i> 値    | NS | NS    | 0.002 | NS    | 0.025  | <0.001 |
|     | 決定係数( $R^2$ ) | -  | -     | 0.21  | -     | 0.093  | 0.26   |
| 体重  | <i>P</i> 値    | NS | NS    | NS    | NS    | NS     | NS     |
|     | 決定係数( $R^2$ ) | -  | -     | -     | -     | -      | -      |
| 心拍数 | <i>P</i> 値    | NS | NS    | NS    | NS    | 0.01   | NS     |
|     | 決定係数( $R^2$ ) | -  | -     | -     | -     | 0.12   | -      |

Table 15 CXMDJ 罹患犬群、保因犬群および コントロール群のキャラクター

|            | 単位    | コントロール群       | 保因犬群          | 罹患犬群          |
|------------|-------|---------------|---------------|---------------|
| 個体数        | -     | 8             | 8             | 6             |
| 性別         | F/M   | 4/4           | 8/0           | 3/3           |
| 鎮静を実施した個体数 | -     | 5             | 6             | 4             |
| 年齢         | month | 32.86 ± 29.73 | 33.13 ± 23.68 | 24.50 ± 15.27 |
| 体重         | kg    | 12.19 ± 1.04  | 11.41 ± 1.22  | 9.49 ± 2.05 † |

†:コントロール群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.05$ )

Table 16 CXMD<sub>J</sub> 罹患犬群、保因犬群および コントロール群における一般的な心エコー指標

| 指標    | 単位                | コントロール群       | 保因犬群           | 罹患犬群           |
|-------|-------------------|---------------|----------------|----------------|
| 心拍数   | bpm               | 92.54 ± 11.22 | 106.39 ± 26.22 | 102.16 ± 35.79 |
| EF    | %                 | 65.42 ± 8.13  | 67.13 ± 10.35  | 62.89 ± 13.05  |
| FS    | %                 | 35.04 ± 6.66  | 36.92 ± 8.41   | 33.61 ± 9.87   |
| EDVI  | mL/m <sup>2</sup> | 59.19 ± 19.53 | 69.79 ± 20.62  | 53.35 ± 27.03  |
| ESVI  | mL/m <sup>2</sup> | 15.43 ± 4.57  | 20.04 ± 11.02  | 17.87 ± 13.75  |
| LA/Ao | -                 | 1.22 ± 0.095  | 1.17 ± 0.14    | 1.08 ± 0.081   |

Table 17 CXMDJ 罹患犬群、保因犬群および コントロール群におけるドブラ法および組織ドブラ法を用いた収縮および拡張機能指標

| 指標                         | 単位      | コントロール群       | 保因犬群            | 罹患犬群          |
|----------------------------|---------|---------------|-----------------|---------------|
| Systolic time intervals    | PEP/ET  | 0.21 ± 0.037  | 0.21 ± 0.046    | 0.22 ± 0.085  |
| Transmitral flow           | E wave  | 74.71 ± 13.42 | 87.42 ± 10.89 † | 66.44 ± 10.19 |
|                            | A wave  | 45.79 ± 14.68 | 45.71 ± 8.09    | 44.61 ± 8.98  |
|                            | E/A     | 1.82 ± 0.71   | 1.98 ± 0.44     | 1.58 ± 0.52   |
|                            | DcT     | 92.29 ± 8.20  | 91.54 ± 14.44   | 91.06 ± 14.73 |
| Isovolumic relaxation time |         | 32.13 ± 11.49 | 28.21 ± 10.07   | 39.28 ± 13.61 |
| Mitral annular velocity    | S' wave | 10.67 ± 1.60  | 12.17 ± 5.94    | 7.39 ± 1.25   |
|                            | E' wave | 12.13 ± 2.62  | 11.33 ± 2.12    | 8.67 ± 1.65 † |
|                            | E/E'    | 6.39 ± 1.57   | 7.89 ± 1.41     | 8.48 ± 2.17   |

†:コントロール群と比較した場合に有意な差が認められる(*P*<0.05)

Table 18 CXMD<sub>J</sub> 罹患犬群、保因犬群および コントロール群における STE を用いた局所心筋収縮および拡張機能

指標

| 指標     | 単位   | コントロール群       | 保因犬群            | 罹患犬群           |
|--------|------|---------------|-----------------|----------------|
| SR     | %    | 44.50 ± 9.63  | 49.58 ± 14.76   | 46.68 ± 12.63  |
| SrRE   | /sec | 2.71 ± 0.41   | 2.82 ± 0.68     | 2.78 ± 0.63    |
| SrRE   | /sec | -3.06 ± 0.50  | -2.55 ± 0.73    | -2.23 ± 0.95   |
| E/SrRE | -    | -24.81 ± 5.21 | -36.20 ± 8.73 † | -34.24 ± 12.88 |
| SC     | %    | -20.87 ± 3.86 | -22.76 ± 5.14   | -23.04 ± 5.38  |
| SrCE   | /sec | -2.49 ± 0.26  | -2.77 ± 0.72    | -3.04 ± 0.86   |
| SrCE   | /sec | 2.84 ± 0.61   | 2.92 ± 0.78     | 2.70 ± 0.49    |
| E/SrCE | -    | 27.15 ± 7.08  | 31.80 ± 8.92    | 25.50 ± 6.48   |

†: コントロール群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.05$ )

Table 19 プラセボ群およびドキシソルピシン群のキャラクター

| 指標  | 単位    | プラセボ群                       | ドキシソルピシン群               |
|-----|-------|-----------------------------|-------------------------|
| 個体数 | -     | 4                           | 5                       |
| 性別  | F/M   | 2 / 2                       | 3 / 2                   |
| 年齢  | month | 77.5 ± 12.0<br>(63-92)      | 71.25 ± 12.0<br>(62-88) |
| 体重  | kg    | 12.75 ± 1.84<br>(10.4-14.9) | 12.3 ± 3.32<br>(9-16.9) |

()内は範囲を示す。



Table 20 プラセボ群およびドキシルピシン群における一般的な心エコー指標

| 指標     | 単位     | プラセボ群        |               | ドキシルピシン群      |              |
|--------|--------|--------------|---------------|---------------|--------------|
|        |        | 投与前          | 投与後           | 投与前           | 投与後          |
| LVIDd  | cm     | 3.20 ± 0.45  | 3.25 ± 0.49   | 3.03 ± 0.50   | 3.14 ± 0.55  |
| LVIDs  | cm     | 2.06 ± 2.01  | 1.98 ± 0.39   | 2.02 ± 0.45   | 2.13 ± 0.52  |
| EF     | %      | 65.30 ± 3.72 | 71.15 ± 5.31  | 64.12 ± 6.80  | 62.40 ± 7.11 |
| FS     | %      | 35.15 ± 3.24 | 39.45 ± 4.14  | 33.93 ± 4.82  | 32.75 ± 4.74 |
| LA/Ao  | -      | 1.17 ± 0.08  | 1.12 ± 0.09   | 1.15 ± 0.04   | 1.09 ± 0.01  |
| E wave | cm/sec | 58.50 ± 3.07 | 57.00 ± 10.00 | 53.45 ± 12.70 | 51.03 ± 5.59 |
| A wave | cm/sec | 44.30 ± 5.09 | 41.40 ± 3.23  | 36.30 ± 10.80 | 42.05 ± 5.50 |
| E/A    | -      | 1.34 ± 0.18  | 1.38 ± 0.16   | 1.57 ± 0.59   | 1.19 ± 0.08  |

Table 21 プラセボ群およびドキシルピシン群におけるSTE指標

| 指標   | 単位   | プラセボ群 |               | ドキソルピシン群      |               |                |
|------|------|-------|---------------|---------------|---------------|----------------|
|      |      | 投与前   | 投与後           | 投与前           | 投与後           |                |
| Ap   | SR   | %     | 64.31 ± 5.12  | 63.68 ± 2.71  | 60.02 ± 5.46  | 56.11 ± 7.26 † |
|      | SrRS | /sec  | 3.68 ± 0.21   | 3.57 ± 0.14   | 3.09 ± 0.73   | 2.65 ± 0.55    |
|      | SrRE | /sec  | -3.90 ± 0.38  | -3.99 ± 0.57  | -3.46 ± 0.26  | -3.38 ± 0.30   |
|      | SC   | %     | -26.63 ± 3.31 | -27.16 ± 3.75 | -25.61 ± 2.19 | -27.24 ± 5.14  |
|      | SrCS | /sec  | -3.20 ± 0.30  | -3.26 ± 0.38  | -3.09 ± 0.57  | -3.21 ± 0.57   |
|      | SrCE | /sec  | 4.34 ± 1.22   | 4.32 ± 0.90   | 3.63 ± 0.29   | 3.98 ± 0.64    |
| Ct   | SR   | %     | 58.45 ± 3.80  | 58.50 ± 2.62  | 49.93 ± 5.14  | 45.34 ± 4.37   |
|      | SrRS | /sec  | 3.15 ± 0.31   | 3.08 ± 0.15   | 2.78 ± 0.58   | 2.72 ± 0.39    |
|      | SrRE | /sec  | -2.60 ± 0.29  | -2.55 ± 0.18  | -2.30 ± 0.26  | -2.08 ± 0.21 † |
|      | SC   | %     | -22.21 ± 0.80 | -22.75 ± 1.52 | -18.89 ± 1.90 | -18.77 ± 1.98  |
|      | SrCS | /sec  | -2.63 ± 0.24  | -2.62 ± 0.13  | -2.23 ± 0.24  | -2.22 ± 0.43   |
|      | SrCE | /sec  | 2.72 ± 0.06   | 2.67 ± 0.24   | 1.97 ± 0.34   | 1.91 ± 0.35    |
| Sept | SL   | %     | -24.12 ± 1.74 | -23.92 ± 2.11 | -21.11 ± 2.05 | -19.82 ± 3.95  |
|      | SrLS | /sec  | -2.57 ± 0.55  | -2.49 ± 0.47  | -2.14 ± 0.38  | -2.03 ± 0.48   |
|      | SrLE | /sec  | 2.62 ± 0.31   | 2.66 ± 0.39   | 1.94 ± 0.33   | 1.97 ± 0.45    |

Ap:左室短軸腱索レベル、Ct:左室短軸像腱索レベル、Sept:左室長軸像中隔側

†:投与前と投与後の間に有意な差が認められる( $P<0.05$ )

Table 22 プラセボ群およびドギソルピシン群における局所 STE 指標(左室分画ごと、心尖レベル)

| レベル    | 指標   | 単位   | 左室分画 | プラセボ群        |                | ドギソルピシン群     |                |
|--------|------|------|------|--------------|----------------|--------------|----------------|
|        |      |      |      | 投与前          | 投与後            | 投与前          | 投与後            |
|        | SR   | %    | Sept | 69.15 ± 4.18 | 67.04 ± 1.52   | 62.64 ± 7.85 | 54.88 ± 8.95   |
|        |      |      | Ant  | 63.15 ± 5.13 | 62.79 ± 5.66   | 59.38 ± 4.16 | 53.30 ± 8.78 † |
|        |      |      | Lat  | 59.57 ± 6.31 | 61.97 ± 4.99   | 54.43 ± 2.96 | 53.46 ± 6.60   |
|        |      |      | Inf  | 65.27 ± 7.45 | 61.30 ± 7.21   | 58.61 ± 8.43 | 55.74 ± 4.71   |
| Apical | SrRs | /sec | Sept | 3.75 ± 0.56  | 3.72 ± 0.36    | 3.59 ± 0.81  | 2.93 ± 0.80    |
|        |      |      | Ant  | 3.66 ± 0.38  | 3.49 ± 0.32    | 3.20 ± 0.63  | 2.66 ± 0.66    |
|        |      |      | Lat  | 3.51 ± 0.37  | 3.36 ± 0.46    | 2.94 ± 0.57  | 2.57 ± 0.49 †  |
|        |      |      | Inf  | 3.92 ± 0.33  | 3.80 ± 0.44    | 3.35 ± 0.87  | 2.84 ± 0.44 †  |
|        | SrRe | /sec | Sept | -3.84 ± 0.28 | -4.02 ± 0.61   | -3.77 ± 0.31 | -3.44 ± 0.21   |
|        |      |      | Ant  | -3.73 ± 0.61 | -3.92 ± 0.78   | -3.45 ± 0.20 | -3.46 ± 0.33   |
|        |      |      | Lat  | -3.79 ± 0.62 | -4.00 ± 0.48   | -3.26 ± 0.36 | -3.48 ± 0.25   |
|        |      |      | Inf  | -3.93 ± 0.29 | -3.97 ± 0.47 † | -3.74 ± 0.49 | -3.66 ± 0.29   |

Ap:左室短軸像腱索レベル、Ct:左室短軸像腱索レベル

†:投与前と投与後の間に有意な差が認められる(P<0.05)

Table 22 プラセボ群およびドキシルピシン群における局所 STE 指標(左室分画ごと、腱索レベル)

| レベル  | 指標          | 単位          | 左室分画         | プラセボ群        |              | ドキソルピシン群       |              |
|------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|----------------|--------------|
|      |             |             |              | 投与前          | 投与後          | 投与前            | 投与後          |
| Ct   | SR          | %           | AntSept      | 60.05 ± 4.72 | 58.67 ± 6.26 | 44.30 ± 13.84  | 41.96 ± 5.78 |
|      |             |             | Ant          | 60.94 ± 6.63 | 63.70 ± 5.62 | 50.58 ± 16.52  | 46.68 ± 4.19 |
|      |             |             | Lat          | 61.80 ± 3.04 | 63.78 ± 3.82 | 55.80 ± 12.30  | 48.80 ± 3.48 |
|      |             |             | Post         | 58.03 ± 3.35 | 60.48 ± 1.74 | 56.47± 6.61    | 45.28 ± 9.11 |
|      |             |             | Inf          | 54.69 ± 5.71 | 51.04 ± 4.07 | 49.48 ± 8.35   | 41.57 ± 5.80 |
|      |             |             | Sept         | 55.16 ± 6.02 | 53.36 ± 3.87 | 42.80 ± 8.90   | 37.16 ± 4.06 |
|      | SrRS        | /sec        | AntSept      | 3.10 ± 0.35  | 3.04 ± 0.49  | 2.66 ± 0.73    | 2.72 ± 0.64  |
|      |             |             | Ant          | 3.48 ± 0.61  | 3.39 ± 0.14  | 3.01 ± 0.76    | 2.86 ± 0.66  |
|      |             |             | Lat          | 3.37 ± 0.31  | 3.30 ± 0.18  | 3.04 ± 0.61    | 2.83 ± 0.55  |
|      |             |             | Post         | 2.99 ± 0.28  | 2.96 ± 0.19  | 2.77 ± 0.48    | 2.70 ± 0.36  |
|      |             |             | Inf          | 3.02 ± 0.28  | 2.85 ± 0.12  | 2.92 ± 0.61    | 2.65 ± 0.20  |
| Sept | 2.93 ± 0.40 | 2.94 ± 0.39 | 2.79 ± 0.72  | 2.67 ± 0.37  |              |                |              |
| SrRE | /sec        | AntSept     | -2.55 ± 0.40 | -2.62 ± 0.41 | -2.13 ± 0.34 | -1.91 ± 0.21 † |              |
|      |             | Ant         | -2.68 ± 0.30 | -2.66 ± 0.18 | -2.23 ± 0.49 | -1.95 ± 0.27   |              |
|      |             | Lat         | -2.67 ± 0.35 | -2.54 ± 0.09 | -2.23 ± 0.48 | -2.05 ± 0.32   |              |
|      |             | Post        | -2.57 ± 0.17 | -2.36 ± 0.08 | -2.25 ± 0.36 | -2.12 ± 0.30 † |              |
|      |             | Inf         | -2.55 ± 0.32 | -2.49 ± 0.29 | -2.52 ± 0.23 | -2.23 ± 0.27 † |              |
|      |             | Sept        | -2.61 ± 0.45 | -2.62 ± 0.49 | -2.52 ± 0.20 | -2.13 ± 0.39 † |              |

Table 23 組織病理学評価に用いた個体(8頭)のキャラクター

|          | 性別 (F/M) | 年齢 (month) | 体重 (kg) |      |
|----------|----------|------------|---------|------|
| プラセボ群    | No.1     | F          | 75      | 11.2 |
|          | No.2     | F          | 92      | 13.5 |
|          | No.3     | M          | 63      | 13.1 |
|          | No.4     | M          | 80      | 14.7 |
| ドキソルビシン群 | No.5     | F          | 72      | 8.8  |
|          | No.6     | F          | 88      | 12.5 |
|          | No.7     | M          | 62      | 17.0 |
|          | No.8     | M          | 63      | 11.2 |

Table 24 左室分画ごとの組織病理学グレーディング

| 個体 No.    | 心尖レベル |     |     |     | 腱索レベル   |     |     |      |     |      |
|-----------|-------|-----|-----|-----|---------|-----|-----|------|-----|------|
|           | Sept  | Ant | Lat | Inf | AntSept | Ant | Lat | Post | Inf | Sept |
| プラセボ群     | No.1  | 0   | 0   | 0   | 0       | 0   | 0   | 0    | 0   | 0    |
|           | No.2  | 0   | 0   | 0   | 0       | 0   | 0   | 0    | 0   | 0    |
|           | No.3  | 0   | 0   | 0   | 0       | 0   | 0   | 0    | 0   | 0    |
|           | No.4  | 0   | 0   | 0   | 0       | 0   | 0   | 0    | 0   | 0    |
| ドキシソルビシン群 | No.5  | 0   | 0   | 0.5 | 0       | 0   | 0.5 | 0    | 0.5 | 0.5  |
|           | No.6  | 2   | 2   | 2   | 3       | 3   | 3   | 2    | 3   | 2    |
|           | No.7  | 1   | 1   | 2   | 1       | 2   | 3   | 1    | 1   | 2    |
|           | No.8  | 1   | 1   | 1   | 1       | 1   | 1   | 2    | 2   | 2    |

Table 25 各症例およびコントロール群のキャラクター

| 症例        | 単位   | No.1           | No.2        | No.3        | コントロール群 (n=7)  |
|-----------|------|----------------|-------------|-------------|----------------|
| 犬種        | -    | チワワ            | M.ダックス      | ブルテリア       | ビーグル           |
| 性別        | F/M  | F              | F           | F           | 4 / 3          |
| 年齢        | year | 5              | 6           | 9           | 17 ± 4.5 (ヶ月齢) |
| 体重        | kg   | 4.22           | 4.65        | 9.35        | 10.22 ± 1.03   |
| 基礎疾患名     | -    | 第三度房室ブロック      | 第三度房室ブロック   | 洞不全症候群      | -              |
| ペーシング様式   | -    | VVIR           | VVIR        | VVIR        | -              |
| ペーシング部位   | -    | 左室後壁<br>心外膜    | 左室心尖<br>心外膜 | 右室心尖<br>心内膜 | -              |
| ペーシングコード  | -    | スーチャレス         | スーチャレス      | タインド        | -              |
| アプローチ     | -    | 第 6 肋間開胸       | 腹部上方正中切開    | 頸静脈         | -              |
| 術後のペーシング率 | %    | 99             | 100         | 34          | -              |
| 術後の症状     | -    | 失神なし<br>運動不耐あり | 良好          | 良好          | -              |

Table 26 各症例およびコントロール群における一般的な心エコー収縮機能指標

| 指標         | 単位                | 症例    |       |       | コントロール群       |
|------------|-------------------|-------|-------|-------|---------------|
|            |                   | No.1  | No.2  | No.3  |               |
| HR         | bpm               | 70    | 79    | 139   | 88.29 ± 7.99  |
| 最低ペーシングレート | bpm               | 70    | 70    | 60    | -             |
| 体重         | kg                | 4.22  | 4.65  | 9.35  | 10.22 ± 1.03  |
| SV         | mL                | 13    | 24.75 | 16.5  | 30.71 ± 6.43  |
| FS         | %                 | 46.33 | 42.3  | 31.5  | 33.60 ± 3.99  |
| ESVI       | mL/m <sup>2</sup> | 12.33 | 29.64 | 23.33 | 31.14 ± 9.07  |
| SI         | mL/m <sup>2</sup> | 48.67 | 87.97 | 36.81 | 64.19 ± 10.38 |



Table 27 各症例およびコントロール群における Radial strain のピーク値および左室収縮同期性の指標

| 指標           | 単位    | 症例    |       | コントロール群 |               |
|--------------|-------|-------|-------|---------|---------------|
|              |       | No.1  | No.2  | No.3    | 平均値±標準偏差      |
| SR (6 分画の平均) |       |       |       |         |               |
|              | %     | 60.03 | 60.03 | 37.44   | 59.44 ± 5.92  |
| SI-p         | Δ%    | 19.29 | 26.73 | 18.49   | 22.18 ± 4.89  |
| SI-t         | Δmsec | 55.67 | 35.33 | 40.25   | 26.05 ± 16.08 |

Table 28 ネコにおける肥大型心筋症罹患群およびコントロール群のキャラクター

| 指標     | 単位   | コントロール群      |              | 肥大型心筋症罹患ネコ群   |              | P value     |
|--------|------|--------------|--------------|---------------|--------------|-------------|
| キャラクター | 性別   | 8 / 8 ( 16 ) |              | 2 / 15 ( 17 ) |              | -           |
|        | 体重   | 4.14 ±       | 1.05 ( 16 )  | 4.39 ±        | 1.00 ( 17 )  | 0.49        |
|        | 年齢   | 40.56 ±      | 40.11 ( 16 ) | 71.88 ±       | 50.24 ( 17 ) | 0.01<P<0.05 |
|        | 心拍数  | 182.75 ±     | 24.94 ( 16 ) | 182.64 ±      | 43.58 ( 14 ) | 0.99        |
|        | 収縮期血 | 142.98 ±     | 10.15 ( 16 ) | 125.88 ±      | 15.16 ( 11 ) | 0.0017      |
|        | 尿比重  | 1.07 ±       | 0.02 ( 16 )  | 1.04 ±        | 0.01 ( 6 )   | 0.0011      |
|        | BUN  | 27.94 ±      | 4.85 ( 16 )  | 30.72 ±       | 17.53 ( 16 ) | >0.05       |
|        | Cre  | 1.61 ±       | 0.36 ( 16 )  | 1.85 ±        | 1.15 ( 16 )  | >0.05       |
|        |      |              |              |               |              |             |
|        |      |              |              |               |              |             |

Table 28 ネコにおける肥大型心筋症罹患群およびコントロール群の一般的な心エコー指標および組織ドプラー法を用いた指標

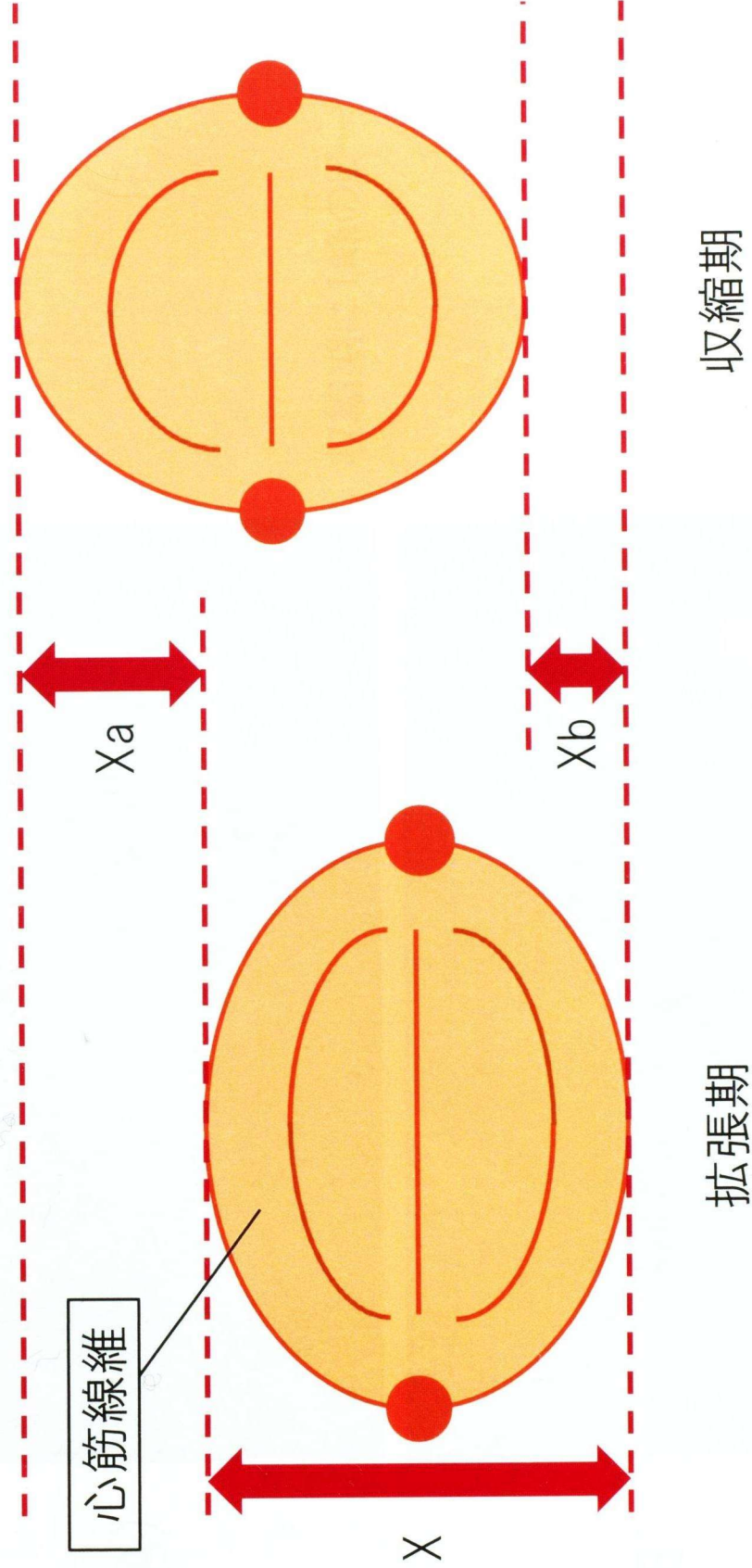
いた指標

| 指標      | 単位     | コントロール群       |        | 肥大型心筋症罹患ネコ群   |        | P value     |
|---------|--------|---------------|--------|---------------|--------|-------------|
| IVSd    | cm     | 0.38 ± 0.05   | ( 16 ) | 0.64 ± 0.11   | ( 17 ) | <0.001      |
| LVIDd   | cm     | 1.49 ± 0.2    | ( 16 ) | 1.53 ± 0.22   | ( 17 ) | >0.05       |
| LVPWd   | cm     | 0.4 ± 0.05    | ( 16 ) | 0.55 ± 0.16   | ( 17 ) | 0.0012      |
| FS      | %      | 42.71 ± 6.46  | ( 16 ) | 56.69 ± 7.87  | ( 17 ) | <0.001      |
| IVSb    | cm     | 0.41 ± 0.06   | ( 16 ) | 0.7 ± 0.19    | ( 16 ) | <0.001      |
| LAD     | cm     | 1.04 ± 0.13   | ( 16 ) | 1.39 ± 0.27   | ( 16 ) | <0.001      |
| LA/Ao   | -      | 1.17 ± 0.09   | ( 16 ) | 1.36 ± 0.24   | ( 15 ) | 0.01<P<0.05 |
| E       | cm/sec | 67.45 ± 16.58 | ( 16 ) | 68.7 ± 22.68  | ( 11 ) | 0.87        |
| A       | cm/sec | 58.53 ± 13.18 | ( 16 ) | 66.91 ± 26.99 | ( 11 ) | 0.36        |
| E/A     | -      | 1.19 ± 0.32   | ( 16 ) | 1.22 ± 0.78   | ( 11 ) | >0.05       |
| LVOTV   | m/sec  | 0.96 ± 0.15   | ( 16 ) | 2.37 ± 1.51   | ( 17 ) | 0.0015      |
| 組織ドプラー法 | Sa     | 7.83 ± 2.33   | ( 16 ) | 6.17 ± 1.47   | ( 8 )  | 0.079       |
|         | Ea     | 9.5 ± 2.67    | ( 16 ) | 6.76 ± 1.41   | ( 7 )  | 0.019       |
|         | E/Ea   | 7.43 ± 2.19   | ( 16 ) | 10.28 ± 4.41  | ( 5 )  | >0.05       |

Table 29 ネコにおける肥大型心筋症罹患群およびコントロール群のSTEを用いた局所心筋機能指標

| 指標     | 単位   | コントロール群 |                | 肥大型心筋症罹患ネコ群 |                | P value  |
|--------|------|---------|----------------|-------------|----------------|----------|
| SR     | %    | 47.13   | ± 13.18 ( 16 ) | 40.66       | ± 19.47 ( 17 ) | 0.28     |
| SrRs   | /sec | 3.57    | ± 0.48 ( 16 )  | 3.44        | ± 1.24 ( 17 )  | 0.68     |
| SrRe   | /sec | -3.69   | ± 0.82 ( 16 )  | -2.59       | ± 0.63 ( 8 )   | 0.0030 † |
| E/SrRe | -    | -18.8   | ± 5.27 ( 16 )  | -29.31      | ± 9.07 ( 8 )   | 0.0015 † |
| Tsr-SD | -    | 13.85   | ± 8.62 ( 16 )  | 17.19       | ± 9.36 ( 17 )  | 0.3      |
| SC     | %    | -24.38  | ± 4.64 ( 16 )  | -23.15      | ± 6.11 ( 17 )  | 0.52     |
| SrCs   | /sec | -3.43   | ± 0.55 ( 16 )  | -3.57       | ± 1.06 ( 17 )  | 0.62     |
| SrCE   | /sec | 4.52    | ± 1.37 ( 13 )  | 3.24        | ± 0.78 ( 6 )   | 0.049    |
| E/SrCE | -    | 16.4    | ± 6.3 ( 13 )   | 23.42       | ± 6.06 ( 6 )   | 0.035    |

†:Bonferroni の補正下にて群間に有意な差が認められた指標( $P<0.0056$ )

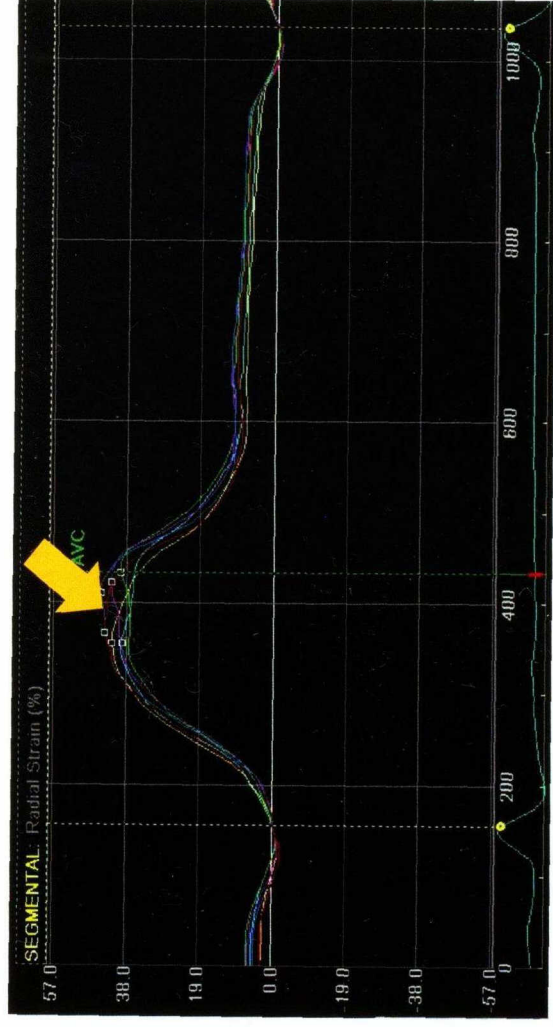


拡張期

収縮期

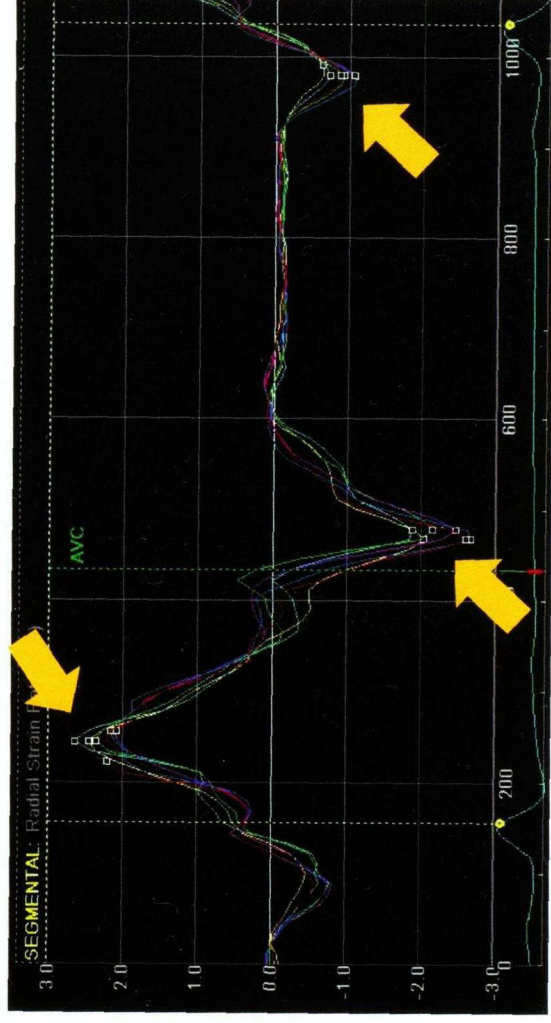
$$\text{Strain} = (Xa - Xb) / X$$

Figure 1 左室短軸方向におけるStrainの算出



(A)

収縮期に1峰のピークをとる



(B)

収縮期に1峰のピークを、  
拡張期に収縮期と対極の  
2峰のピークをとる

Figure 2 Strain (A)およびStrain rate (B)の1心周期の曲線

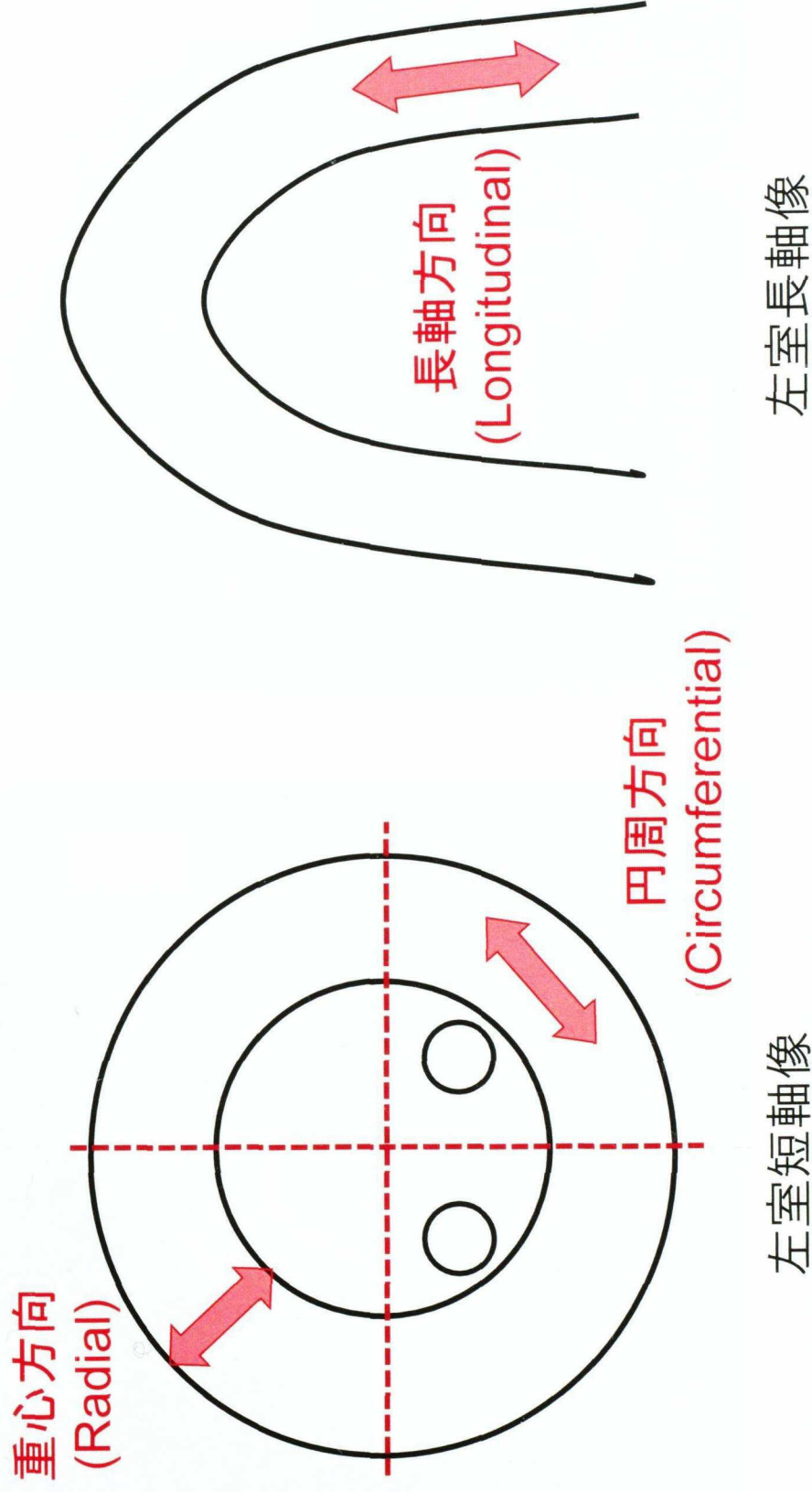
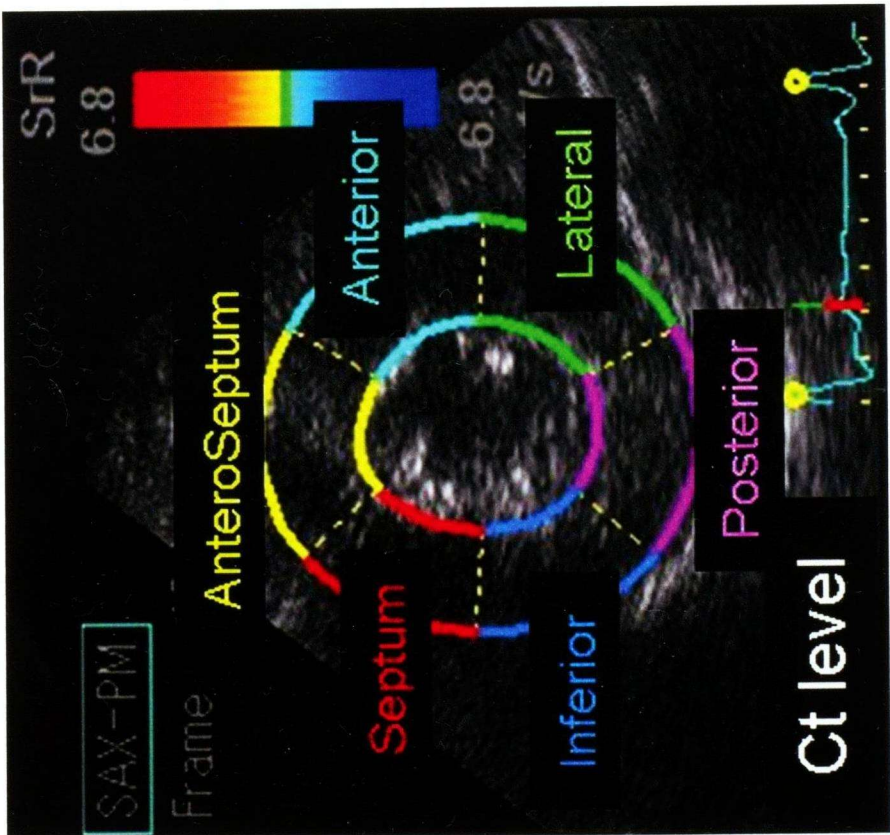
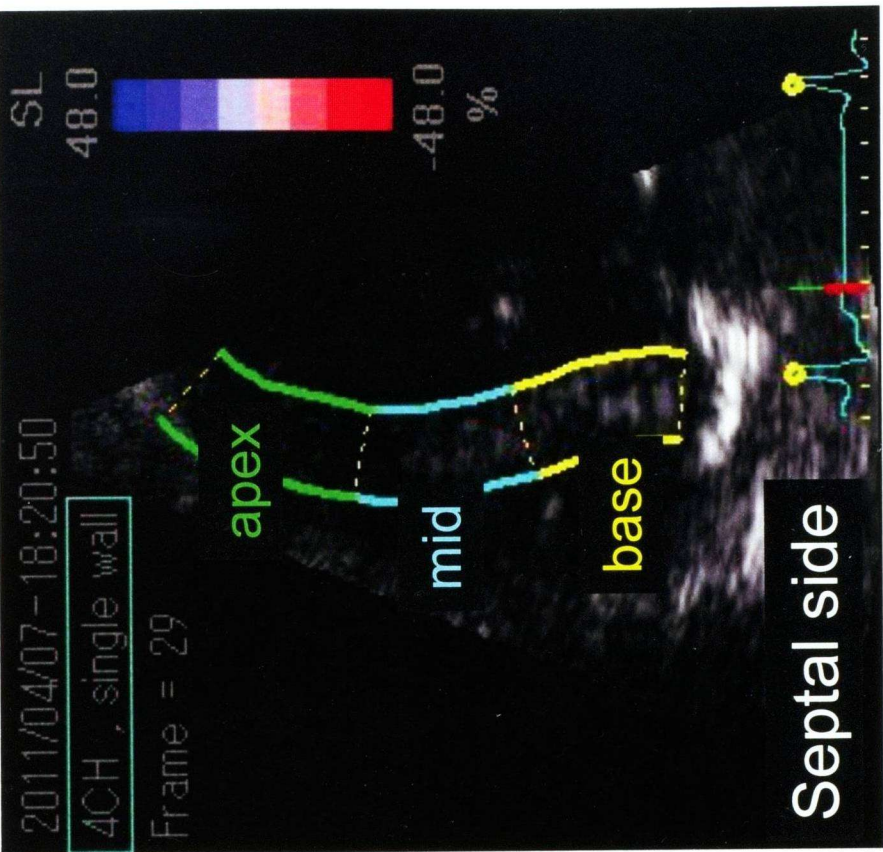


Figure 3 Strain/Strain rateが解析可能な方向





(A) 左室短軸像 腱索レベル

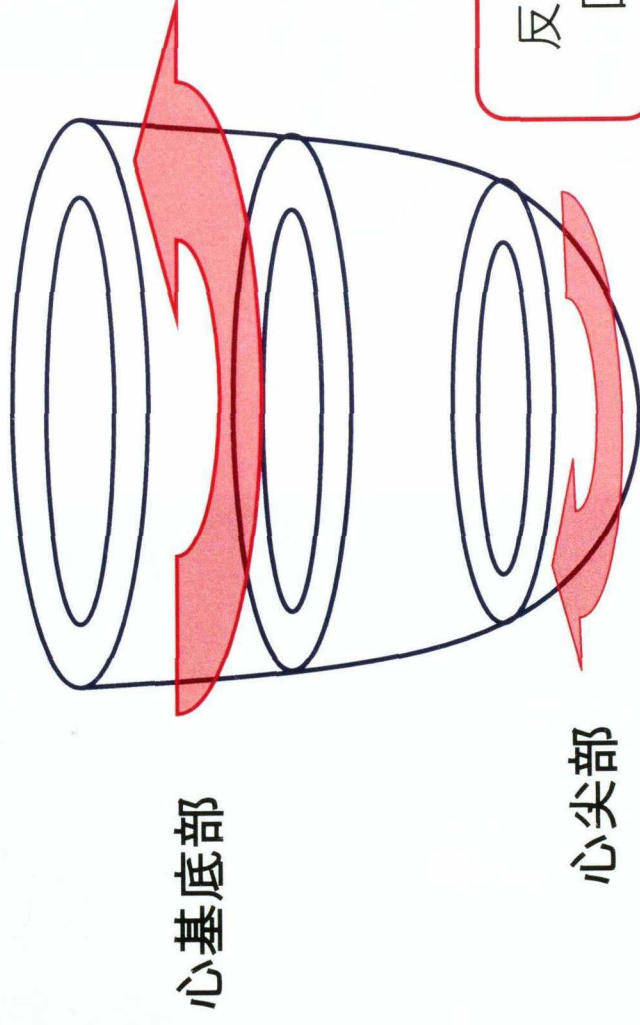


(B) 左室長軸像 心室中隔側

Figure 4 Strain/Strain rateが解析可能である左室分画



左室

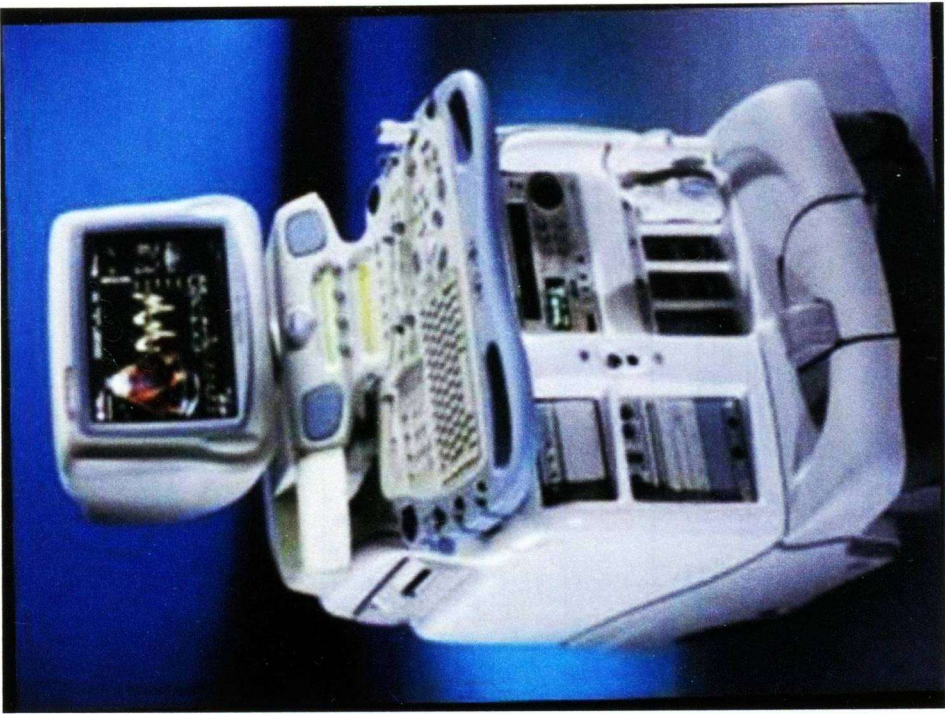


時計回りの  
回転運動

反時計回りの  
回転運動

LV twist = Apical rotation - Basal rotation  
(左室の捻転運動) = (心尖部の回転角度) - (心基部の回転運動)

Figure 5 左室の捻転運動



Vivid 7 Dimension



Vivid S6

Figure 6 本研究に用いた超音波機器

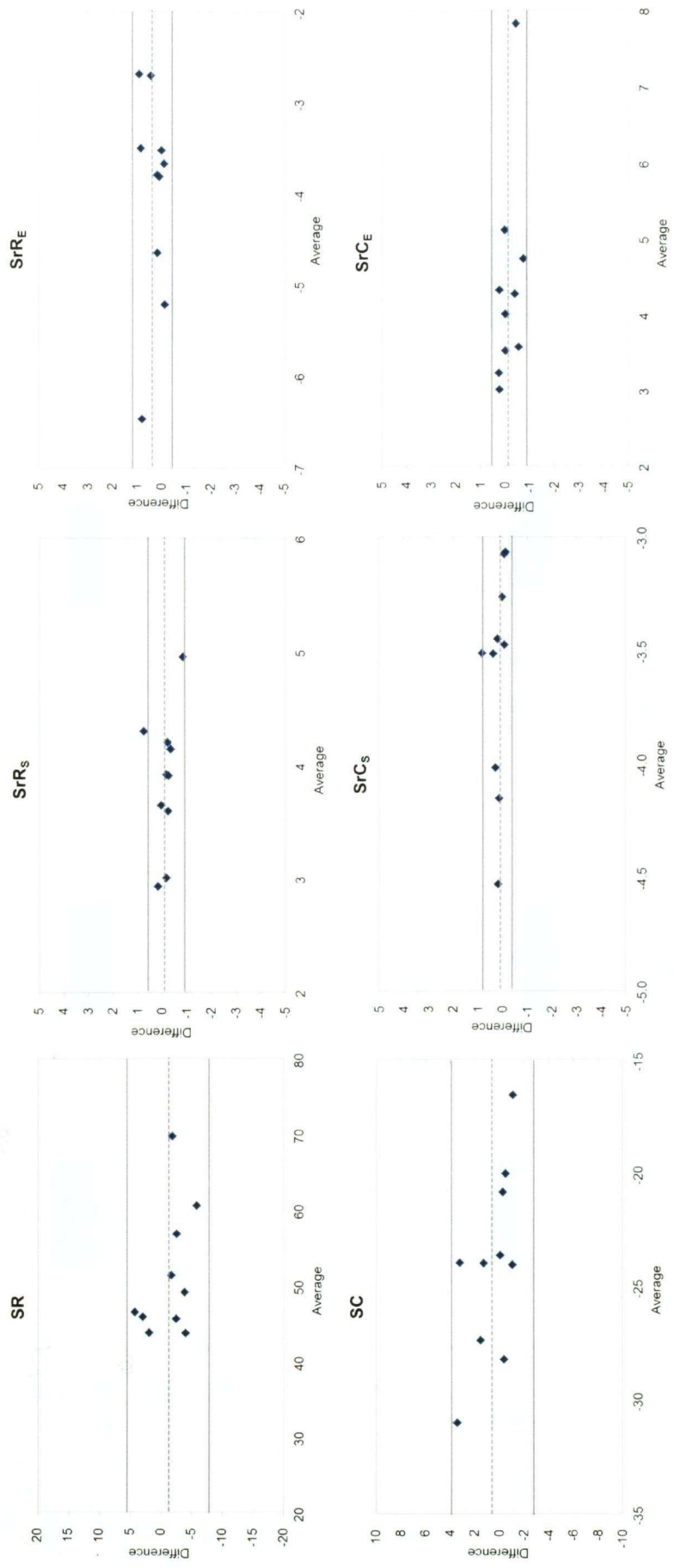


Figure 7 同期心電図の有無によるSTE解析への影響の評価  
(Bland-Altman plot)

横軸は2つの測定値の平均値、縦軸は差  
点線は2つの測定値の差の平均値、実線は平均値±1.96SD

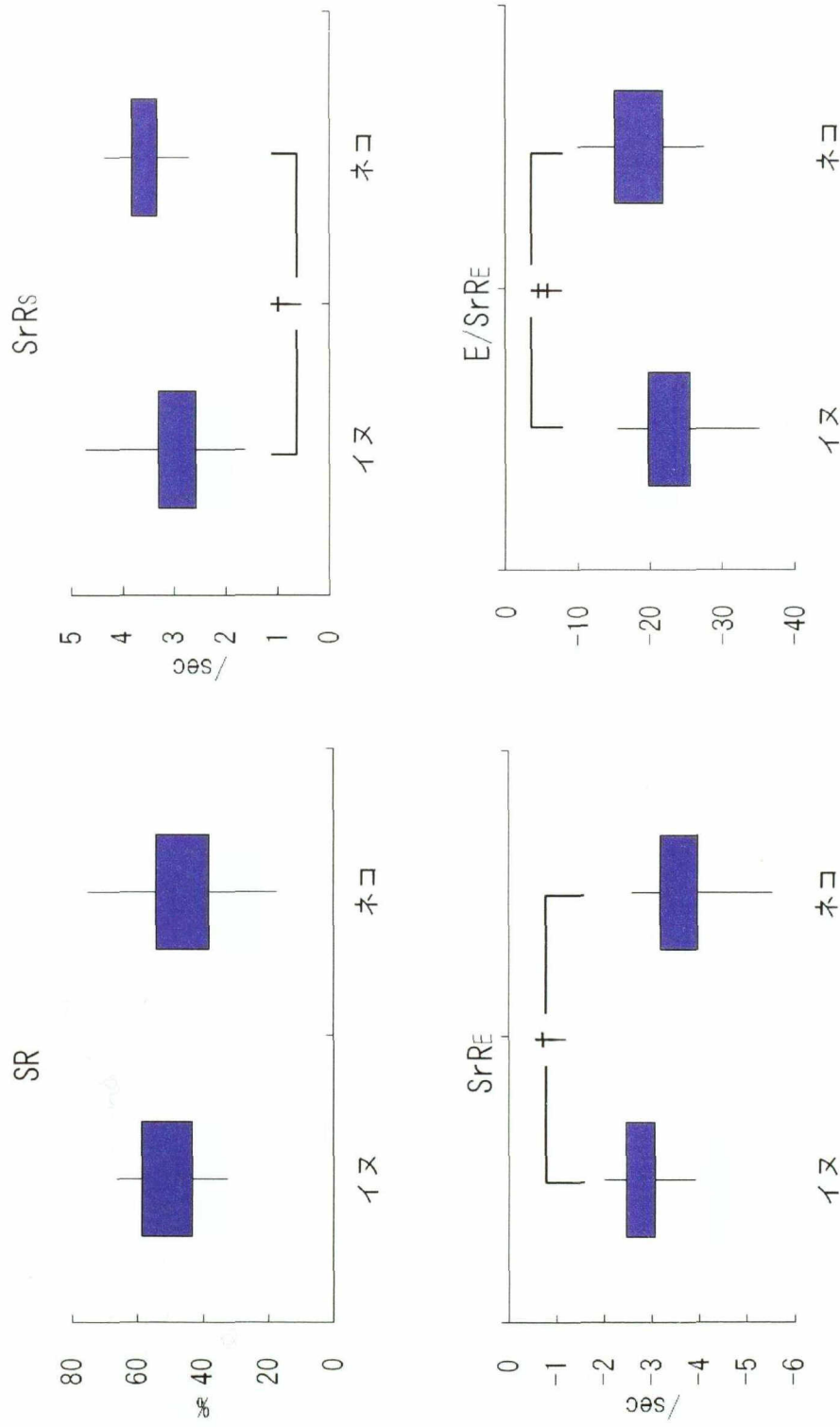


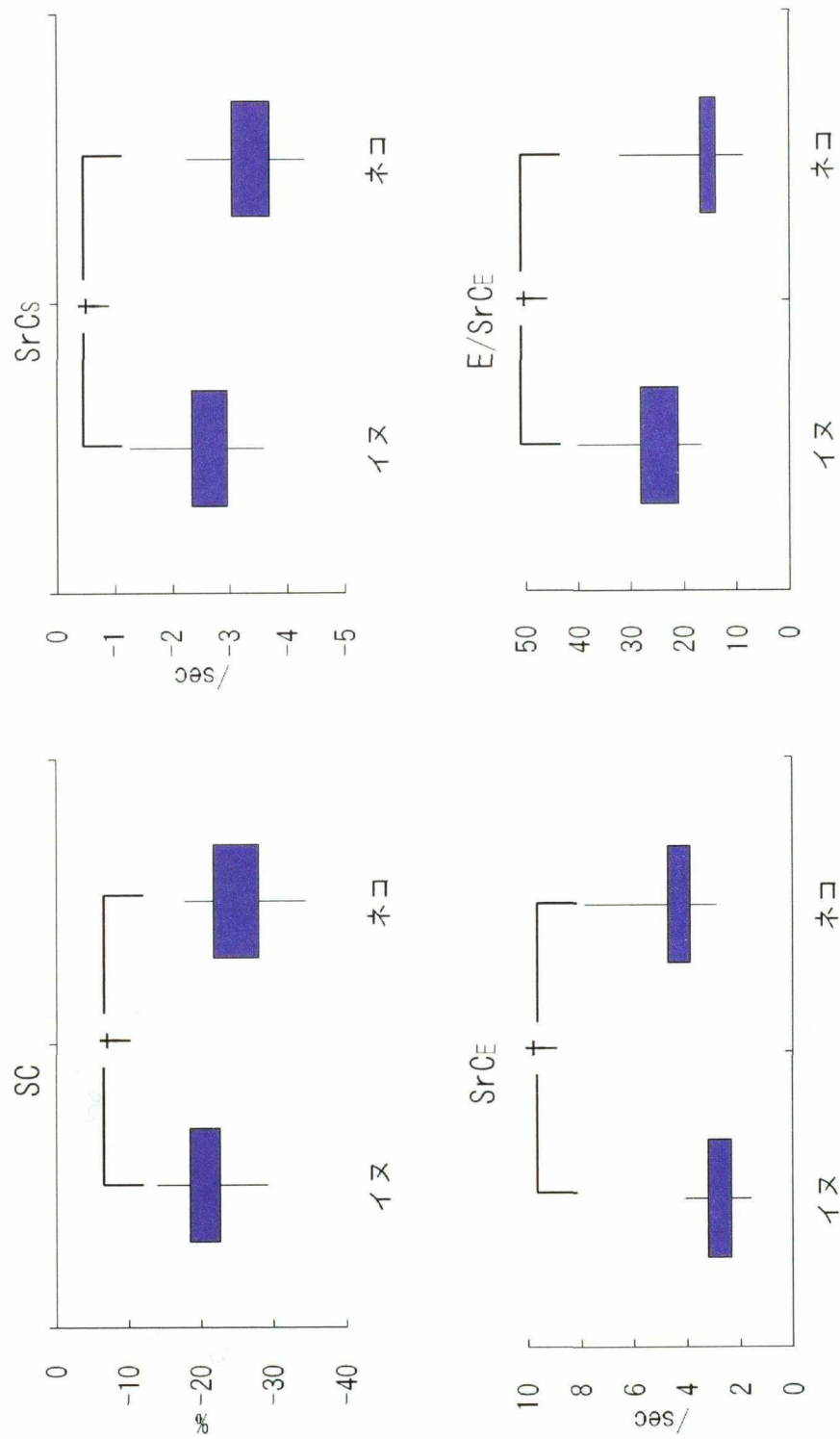
Figure 8  
 臨床で正常なイヌおよびネコにおけるstrain指標の参照値

実線の上限を最大値、下限を最小値、Boxの上側を第1四分点、下側を第3四分点とする

\*: 2群間に有意な差が認められる( $P < 0.001$ )

#: 2群間に有意な差が認められる( $P = 0.01$ )





**Figure 8**  
**臨床で正常なイヌおよびネコにおけるstrain指標の参照値**

実線の上限を最大値、下限を最小値、Boxの上側を第1四分点、下側を第3四分点とする  
 †: 2群間に有意な差が認められる( $P < 0.001$ )

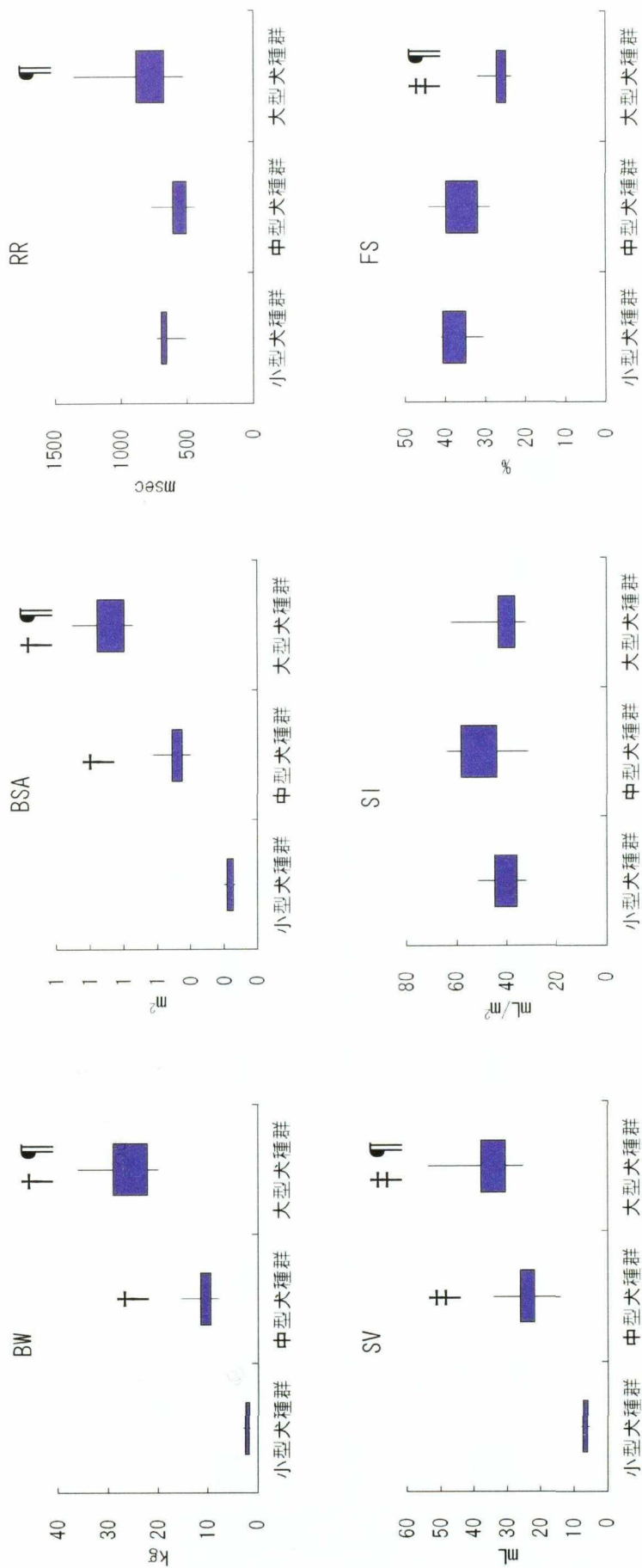


Figure 9 小型犬種、中型犬種および大型犬種における体重、体表面積、RR間隔、一般的な心エコー指標による収縮期指標

実線の上限を最大値、下限を最小値、Boxの上側を第1四分点、下側を第3四分点とする

小型犬種群(<7kg)、中型犬種群(7-20kg)、大型犬種群(>20kg)

†: 小型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P < 0.05$ )

‡: 小型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P < 0.01$ )

§: 中型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P < 0.05$ )

¶: 中型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P < 0.01$ )

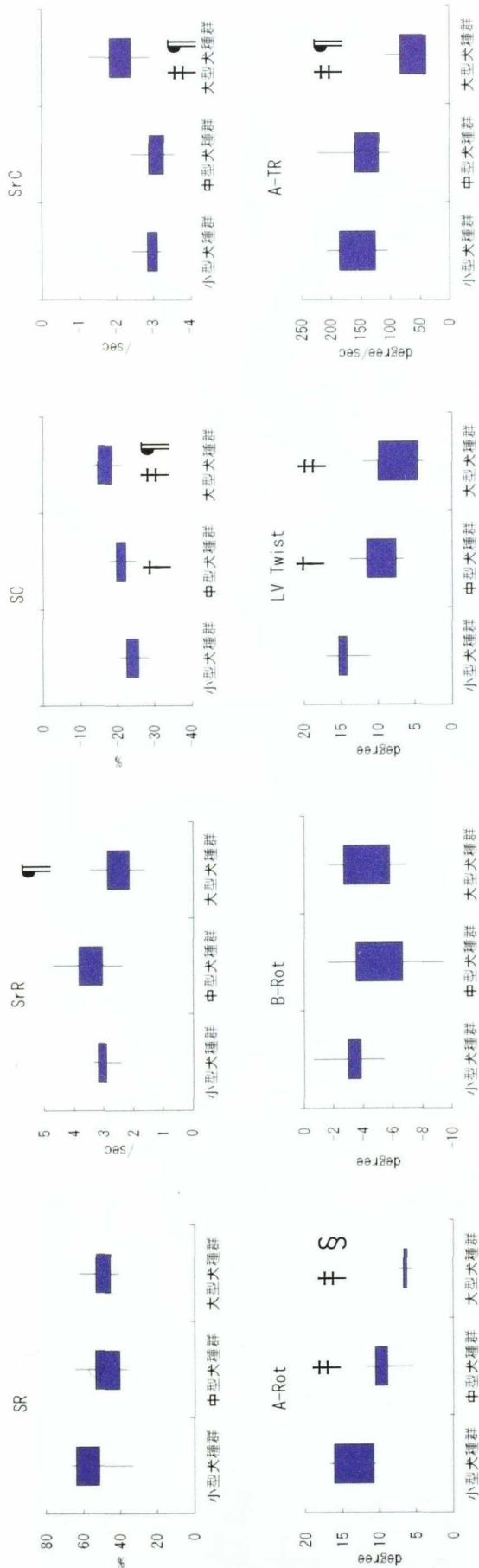


Figure 9 小型犬種、中型犬種および大型犬種におけるSTE指標

実線の上限を最大値、下限を最小値、Boxの上側を第1四分点、下側を第3四分点とする

小型犬種群(<7kg)、中型犬種群(7-20kg)、大型犬種群(>20kg)

†: 小型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.05$ )

‡: 小型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.01$ )

§: 中型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.05$ )

¶: 中型犬種群と比較した場合に有意な差が認められる( $P<0.01$ )





Figure 10 筋ジストロフィーモデル犬  
Canine X-linked muscular dystrophy (CXMD<sub>J</sub>)



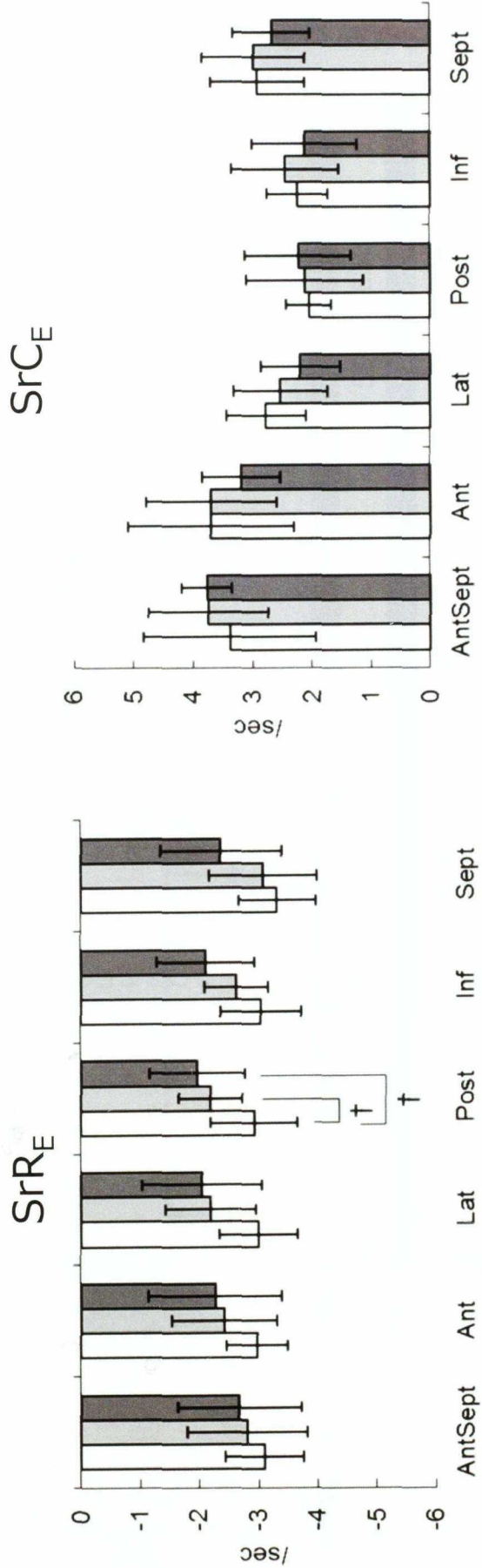


Figure 11  
 CXMDJ罹患犬群(黒)、保因犬群(灰色)およびコントロール群  
 (白)における左室短軸6分画のStrain指標  
 (Radial およびCircumferential strain rate拡張早期波ピーク値)

データは平均値±標準偏差で表している

†:コントロール群と比較した場合、有意な差が認められる( $P<0.05$ )

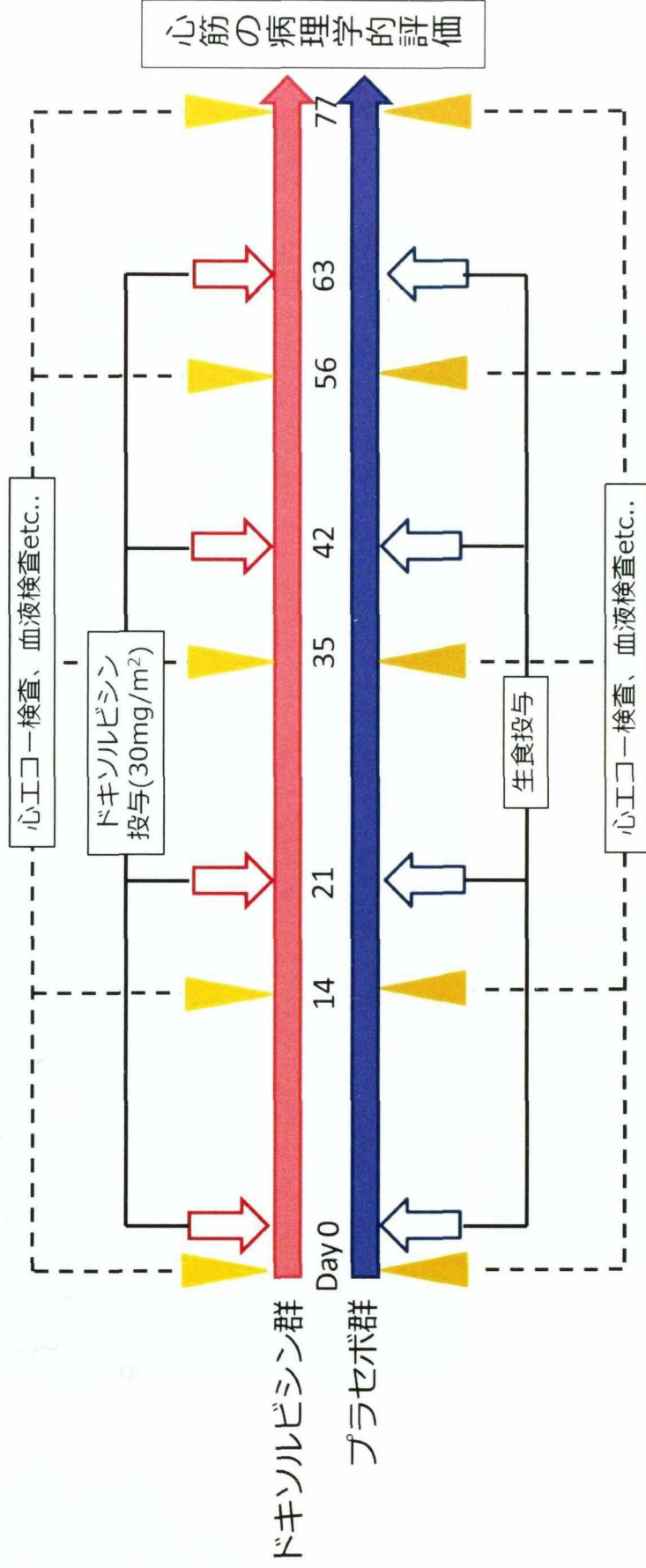


Figure 12 ドキシソルビシン投与群およびプラセボ群における投薬および検査のスケジュール

腱索レベル

心尖レベル

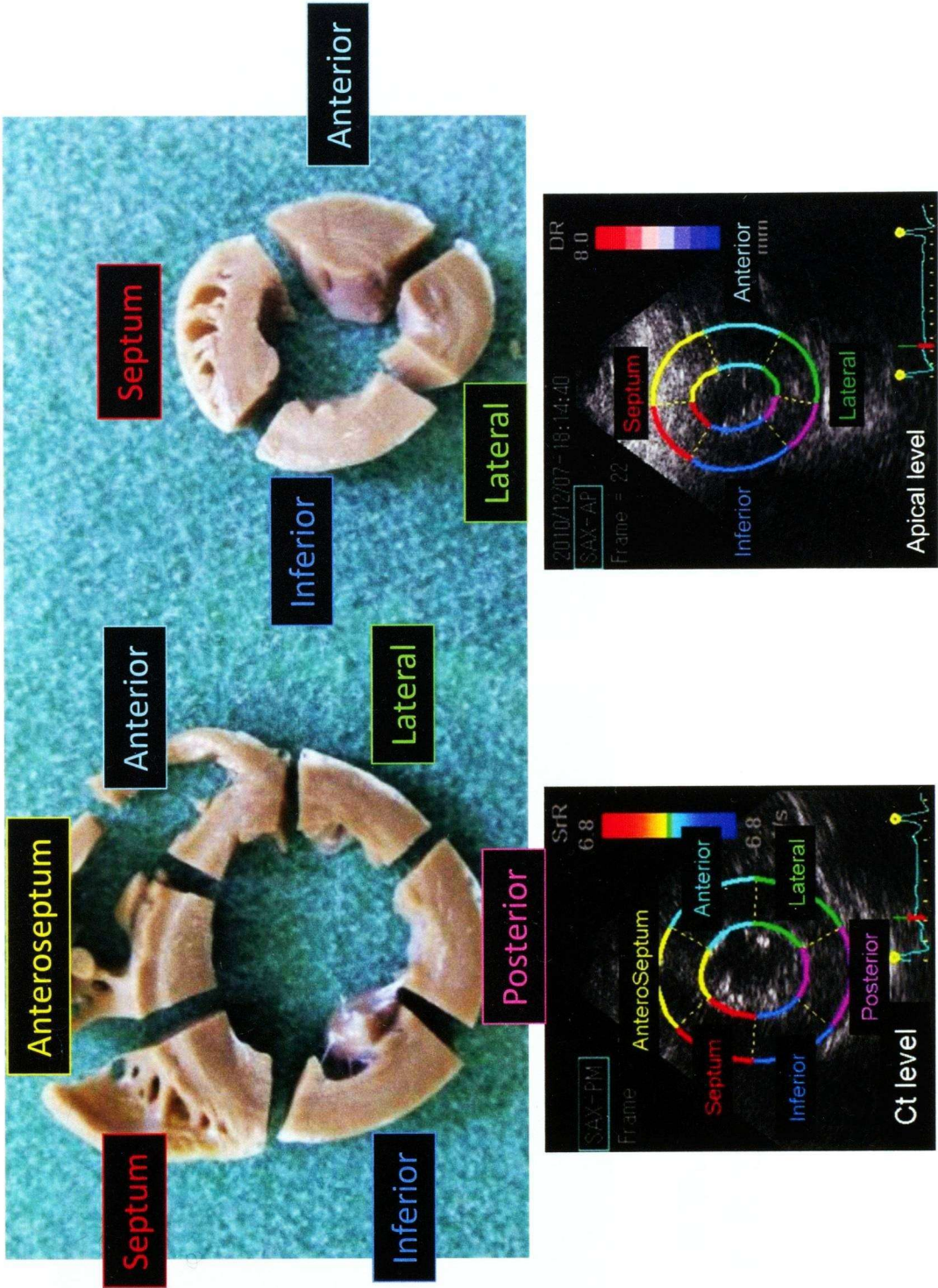
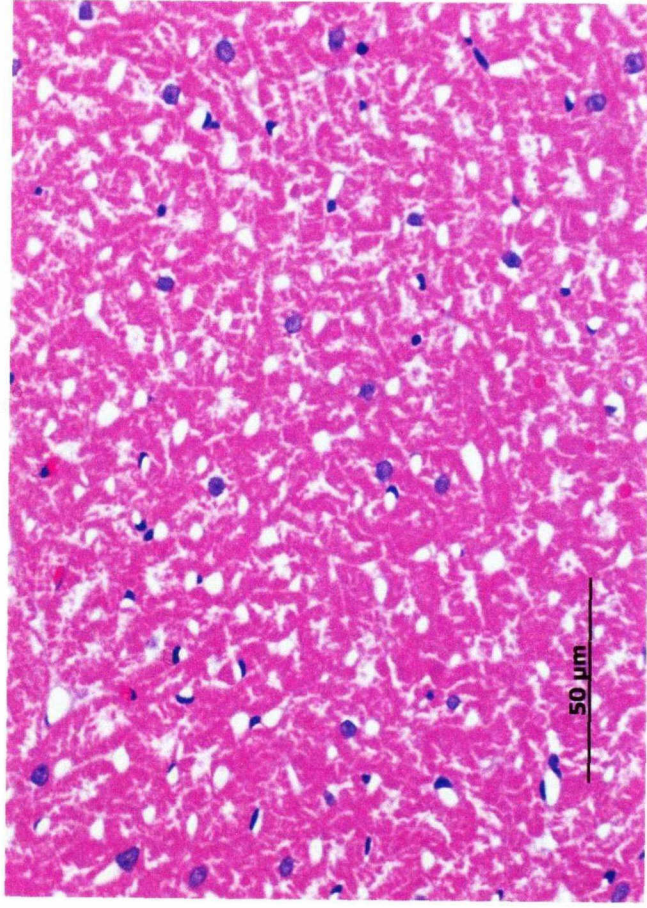
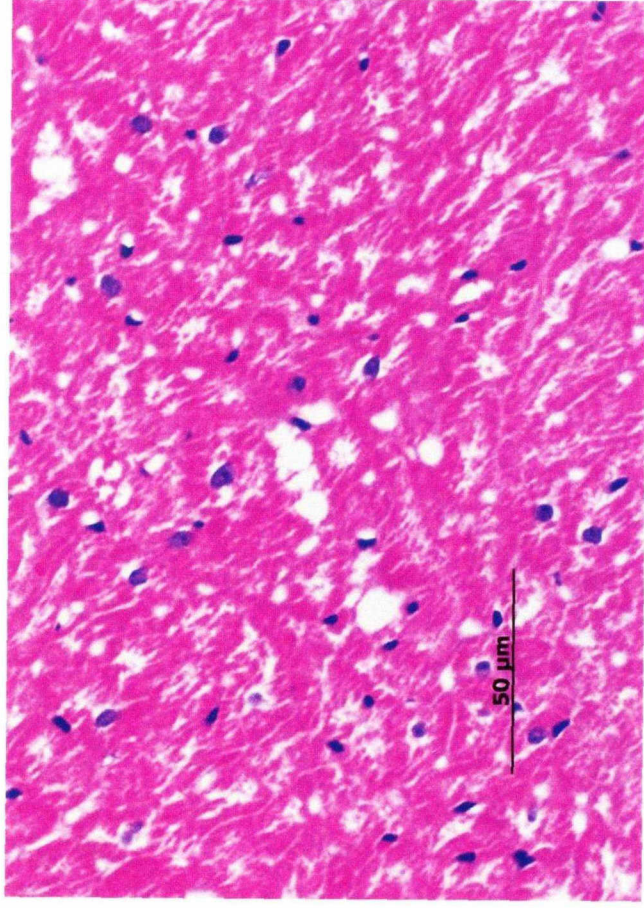


Figure 13 灌流固定後の剖検心(左室分画に従い切片を作成)





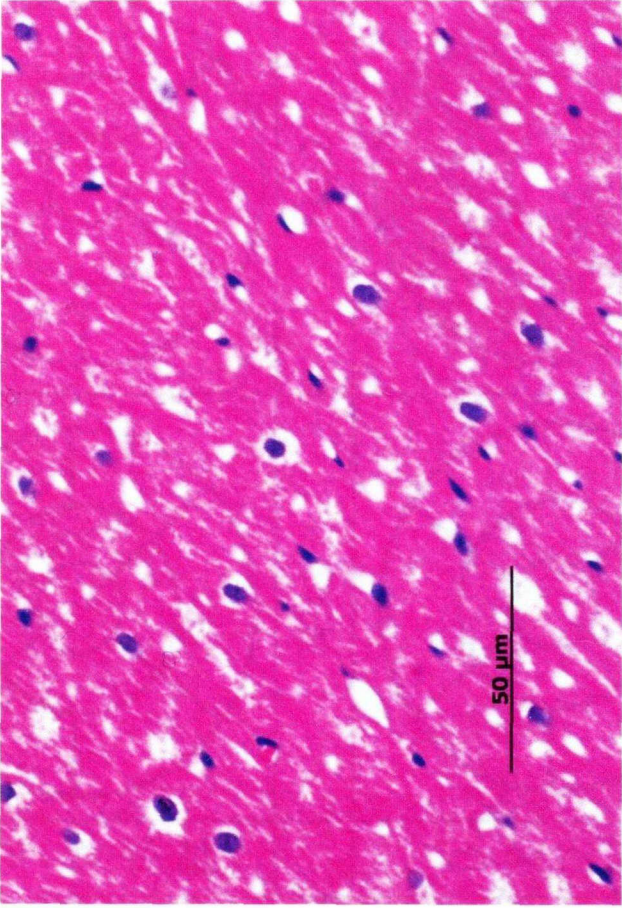
No.1 (腱索レベル、AntSept)  
心筋の粗鬆化



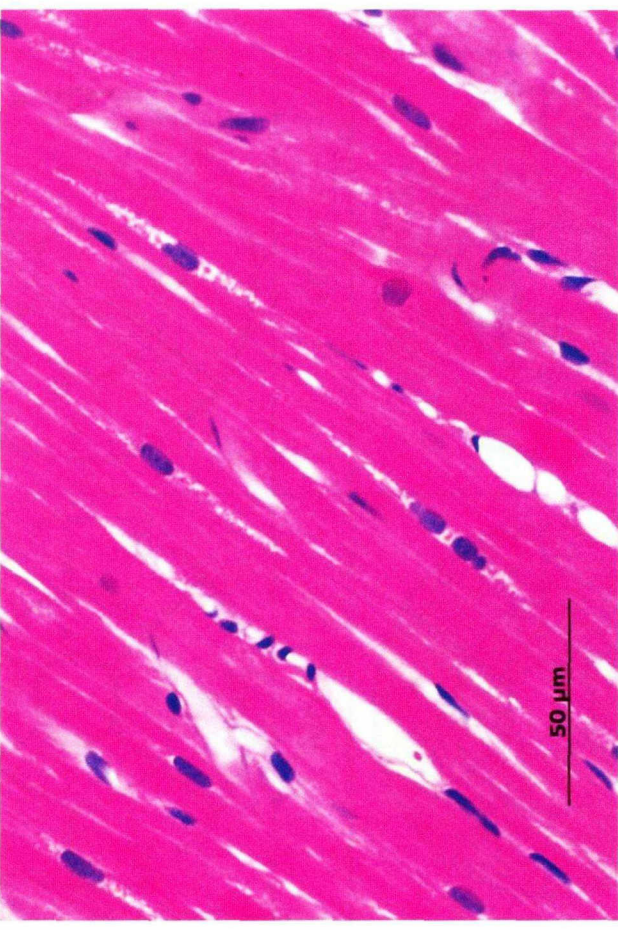
No.6 (腱索レベル、Ant)  
空胞変性

Figure 14 ドキソルビシン投与群における心筋病理所見(H&E染色)





No.6 (腱索レベル、AntSept)  
核周囲明帯の拡大



No.7 (腱索レベル、Ant)  
心筋の顆粒状化

Figure 14 ドキソルビシン投与群における心筋病理所見(HE染色)

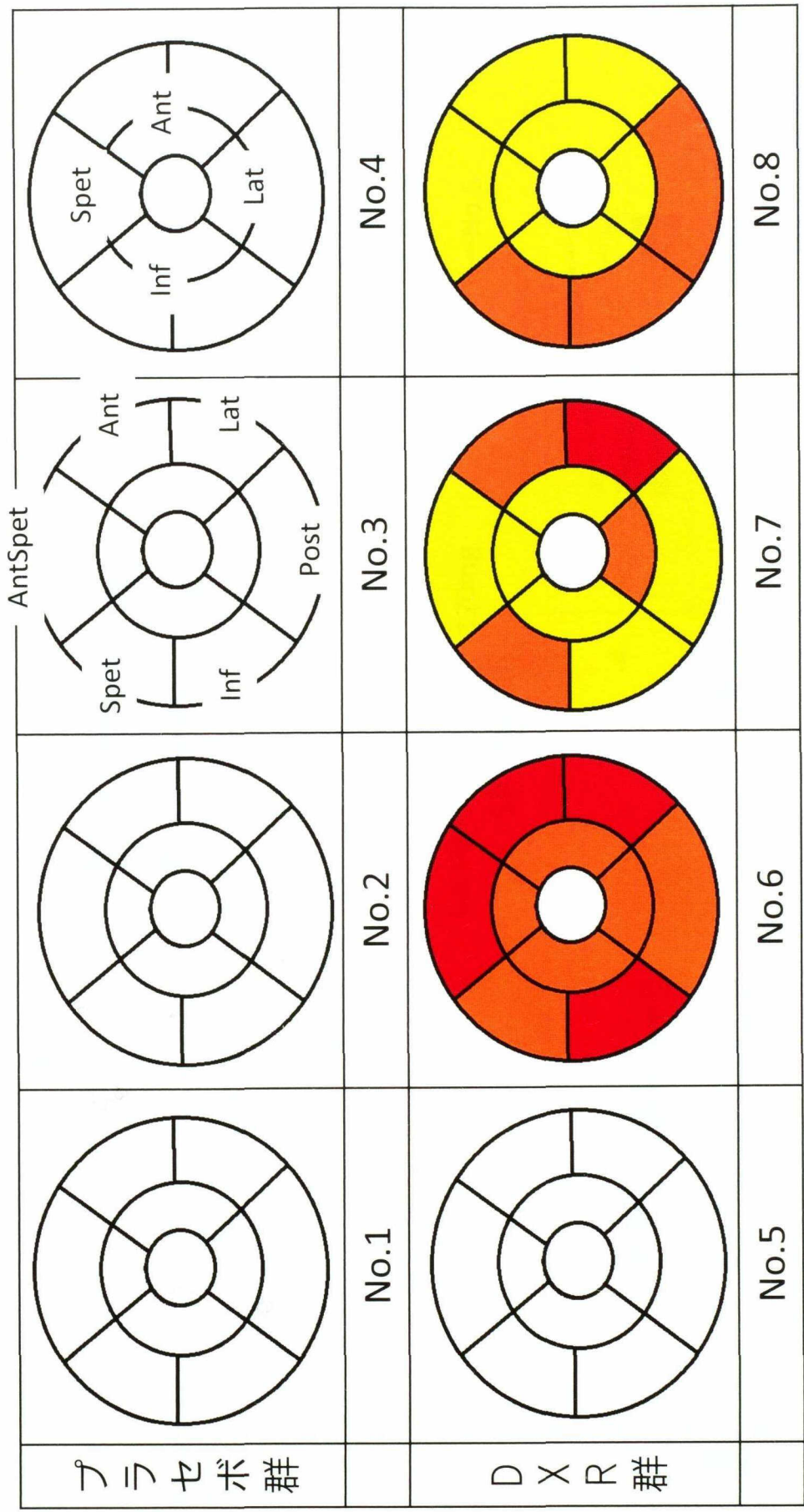


Figure 15  
組織病理学的病変の分画ごと  
のグレーディング  
外側：腱索レベル、内側：心尖レベル

| 色調 | スコア   | 評価            |
|----|-------|---------------|
|    | 0-0.5 | 病変なし、極めて軽度の病変 |
|    | 1     | ごく軽度の病変       |
|    | 2     | 軽度の病変         |
|    | 3     | 中程度の病変        |



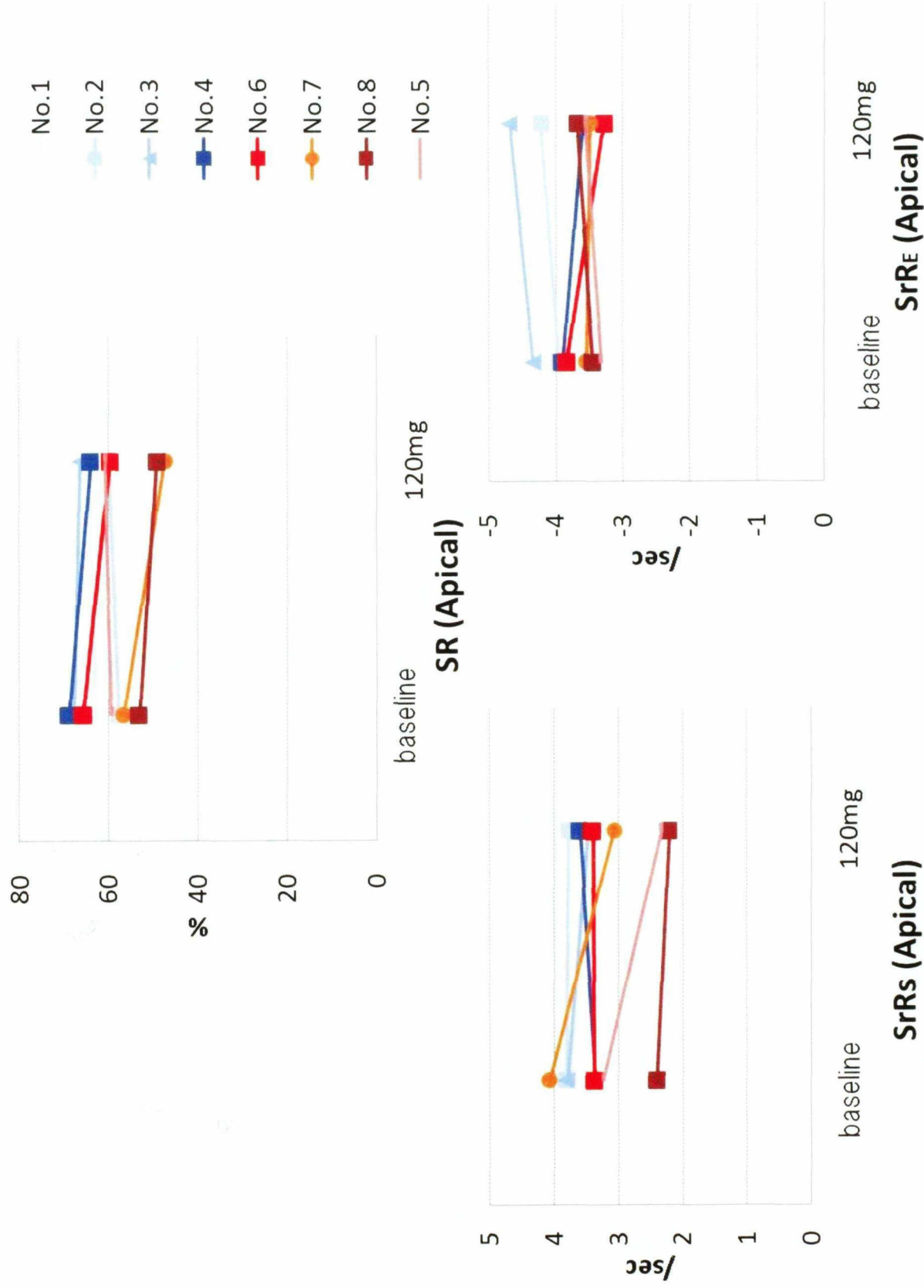


Figure 16 個体ごとのRadial strain / strain rateの変化(心尖レベル)

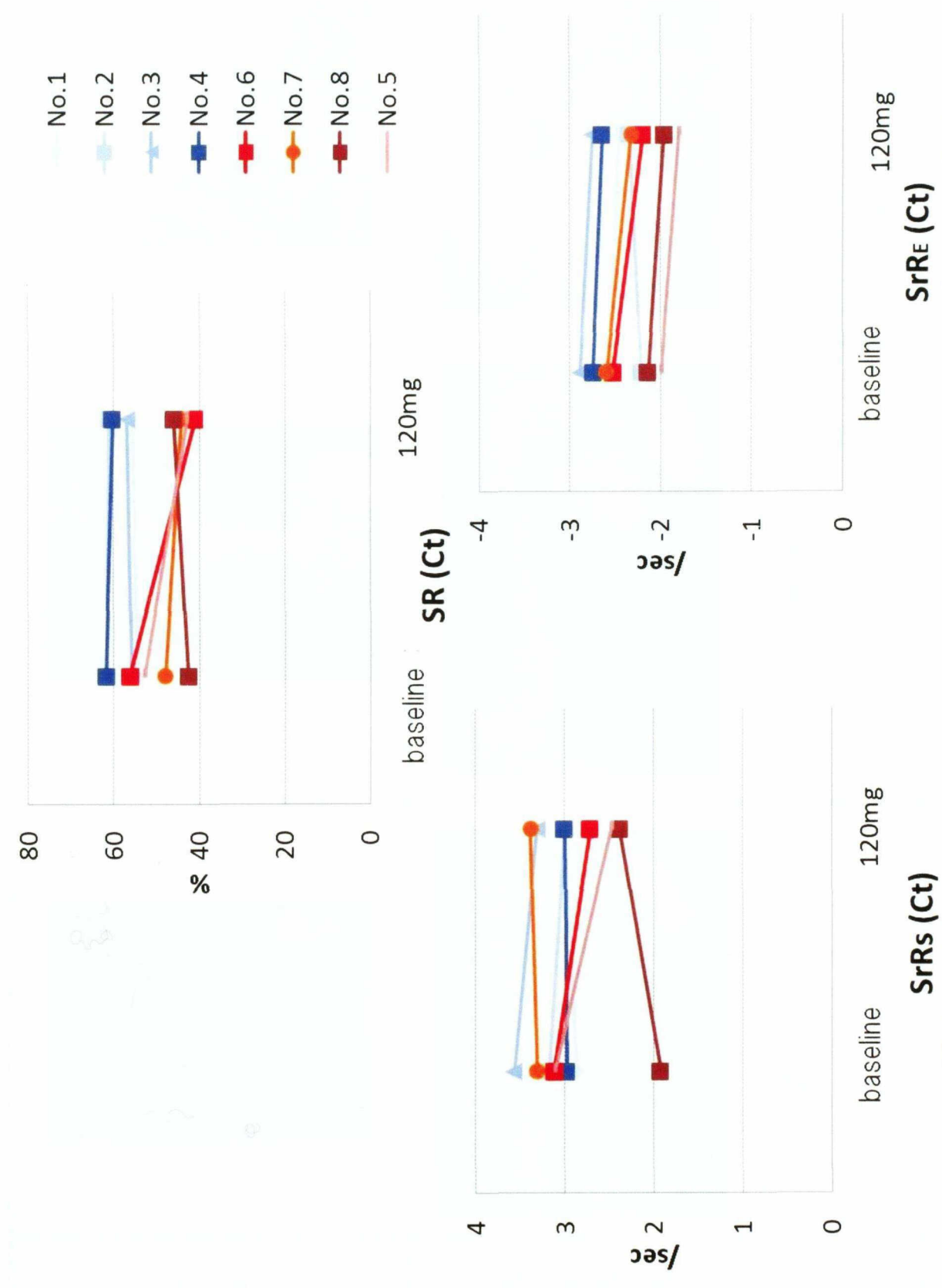


Figure 16 個体ごとのRadial strain / strain rateの変化(腱索レベル)



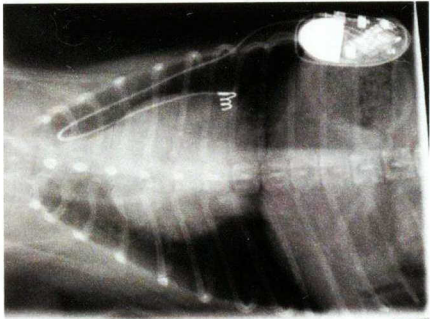
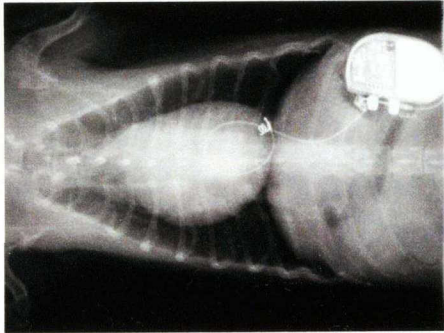
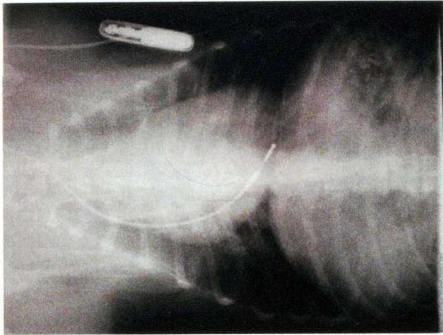
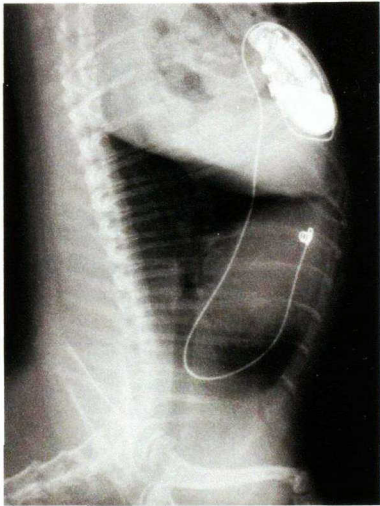
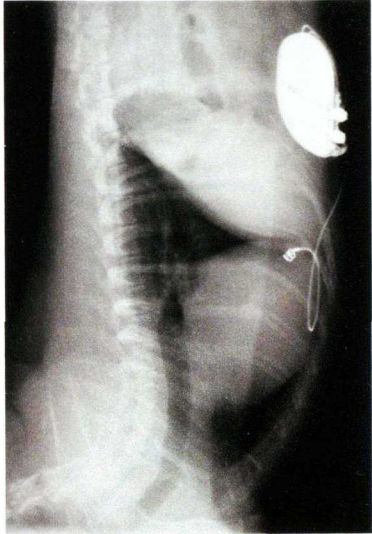
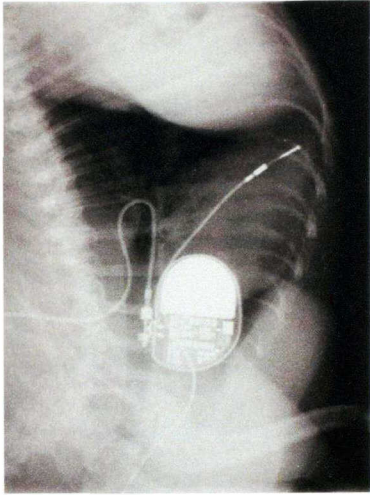
|                  |  |  |   |
|------------------|--|--|---|
| D<br>V           |   |  |  |
|                  | 症例 No.1<br>左室後壁・心外膜  | 症例 No.2<br>左室心尖・心外膜  | 症例 No.3<br>右室心尖・心内膜   |
| ラ<br>テ<br>ラ<br>ル |  |  |  |
|                  |  |  |   |

Figure 17 各症例のペースメーカー植込み後における胸部レントゲン写真

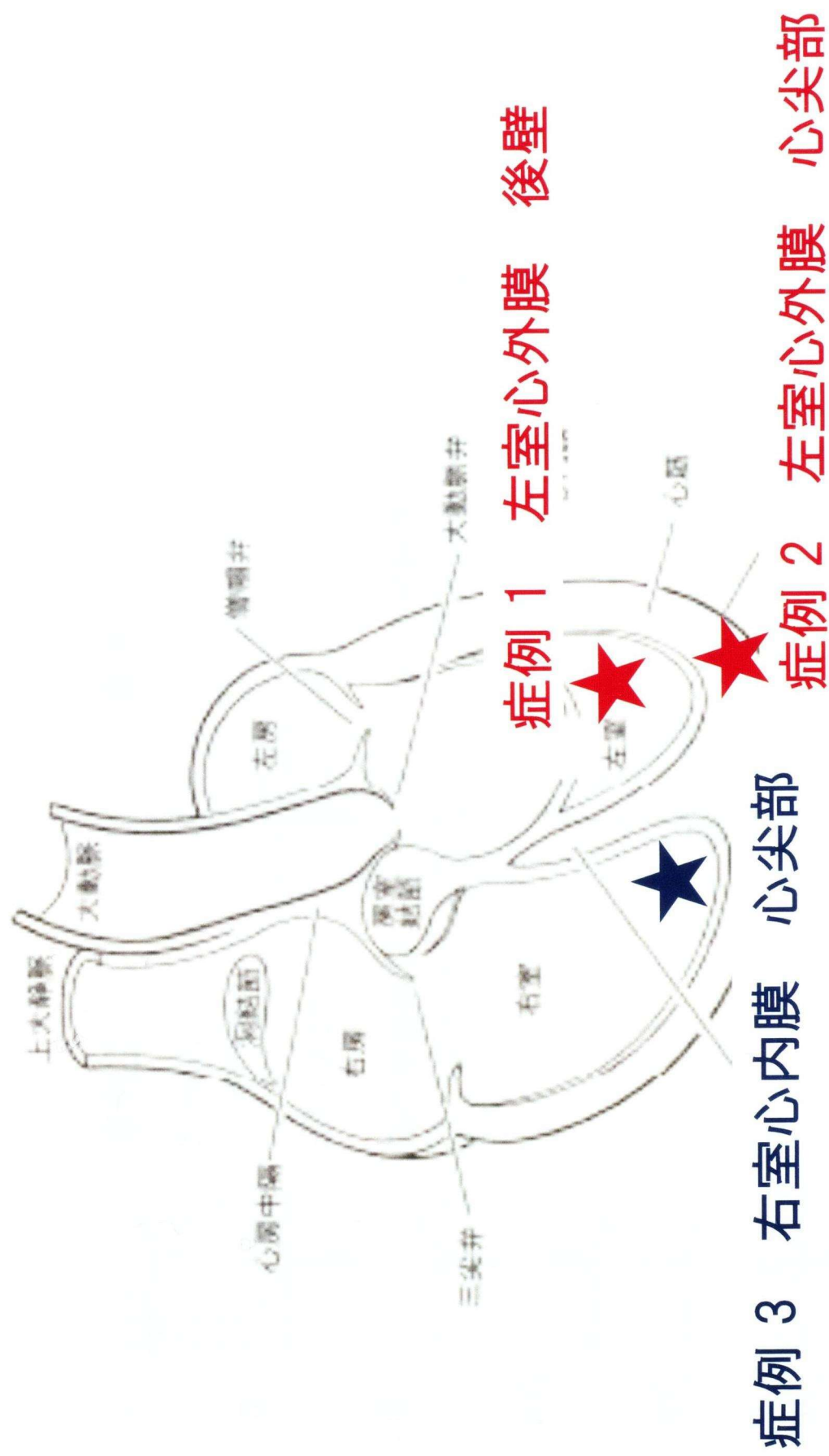


Figure 18 各症例のペーシング部位模式図

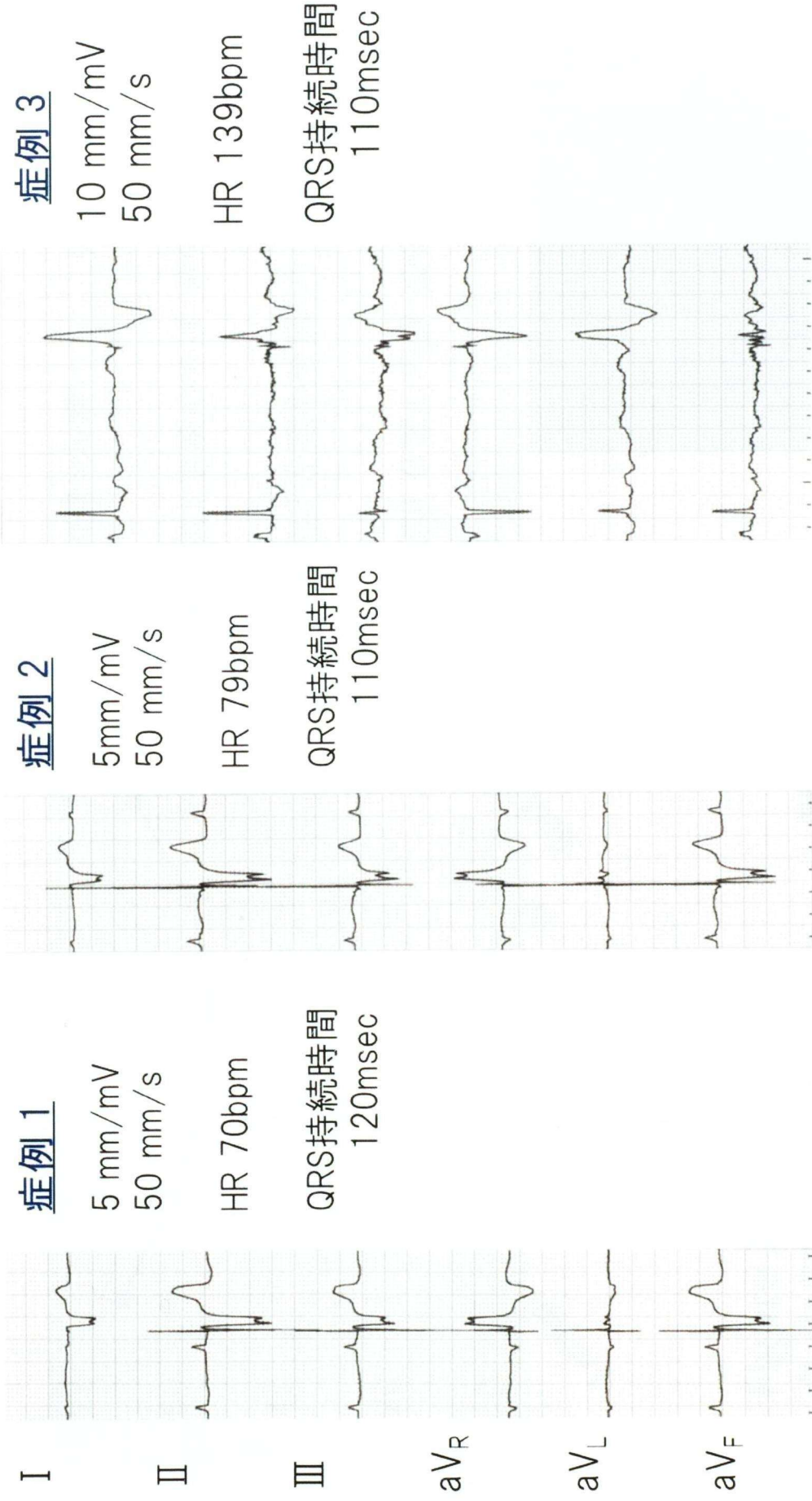


Figure 19 各症例の心電図(標準肢誘導)



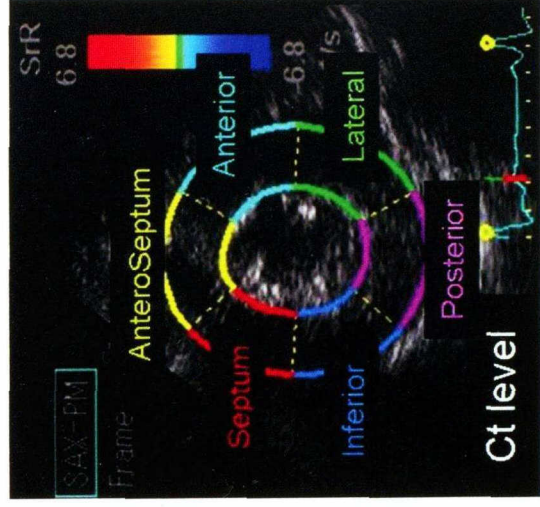
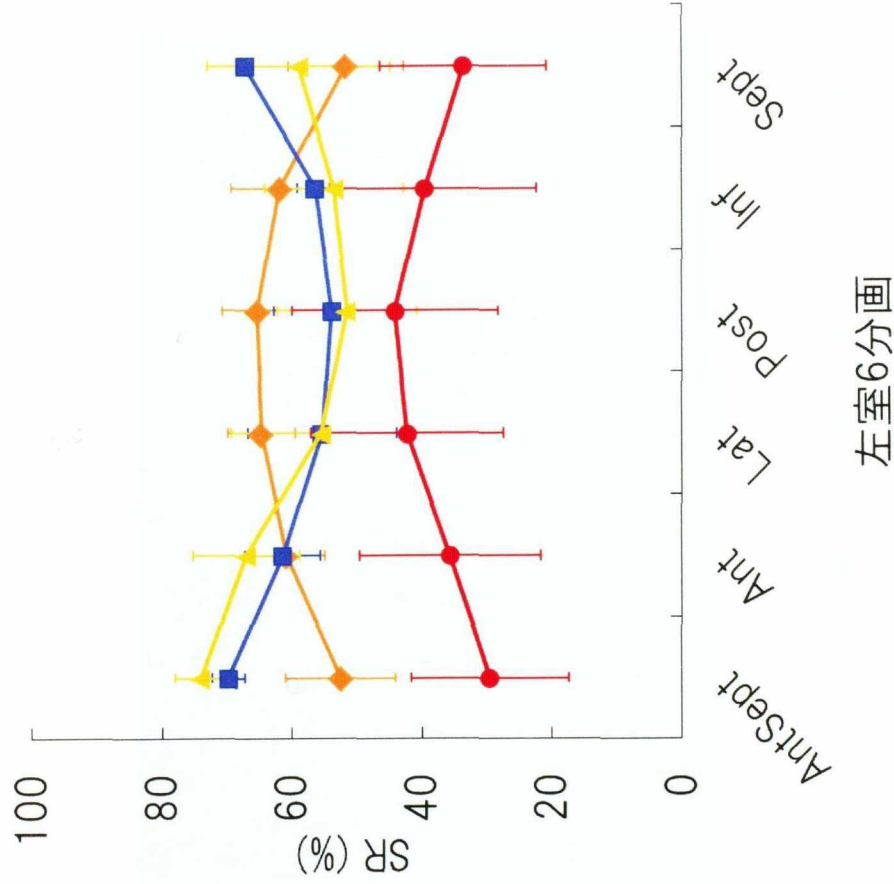
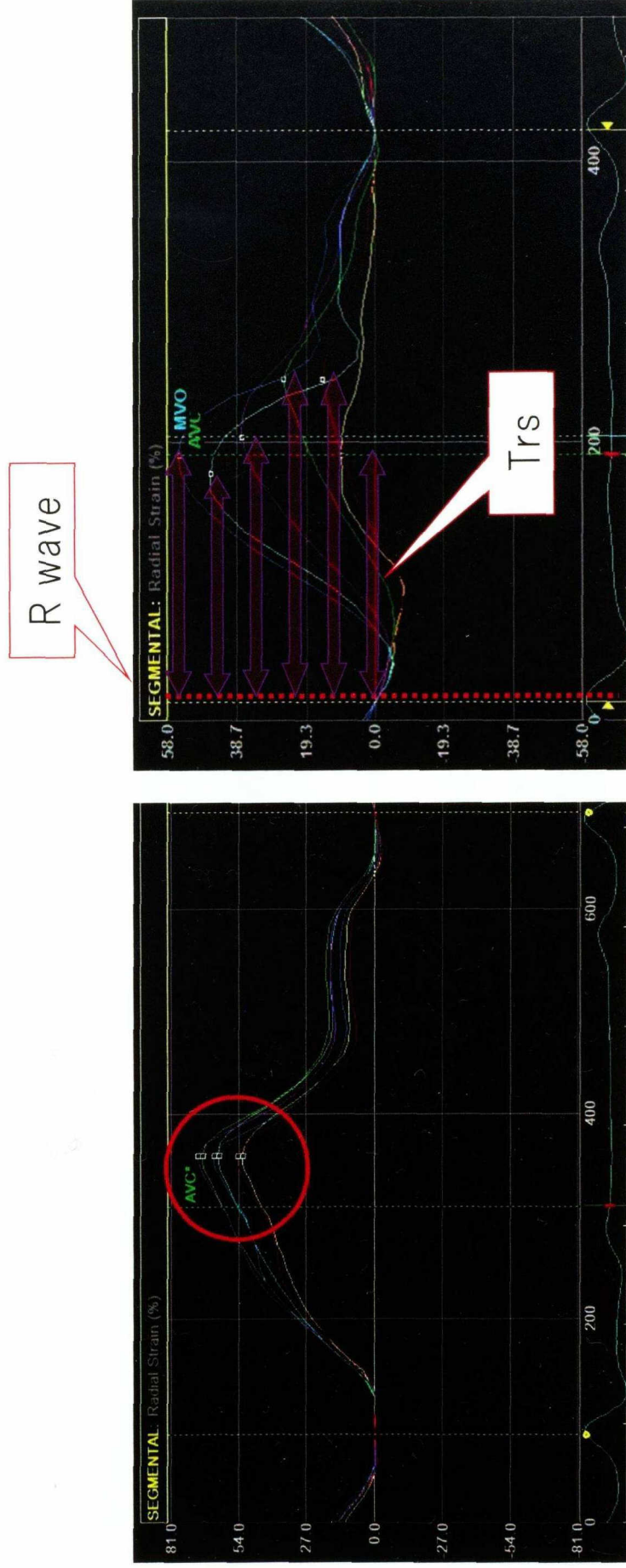


Figure 20  
各症例およびコントロール群における  
局所Radial strain値



6分画におけるR波からpeak radial strainの時間の平均 (Trs)  
 および6分画のTrsの標準偏差 (Trs-SD)

Figure 21 Radial strainにおける左室収縮同期性の指標

Figure 22

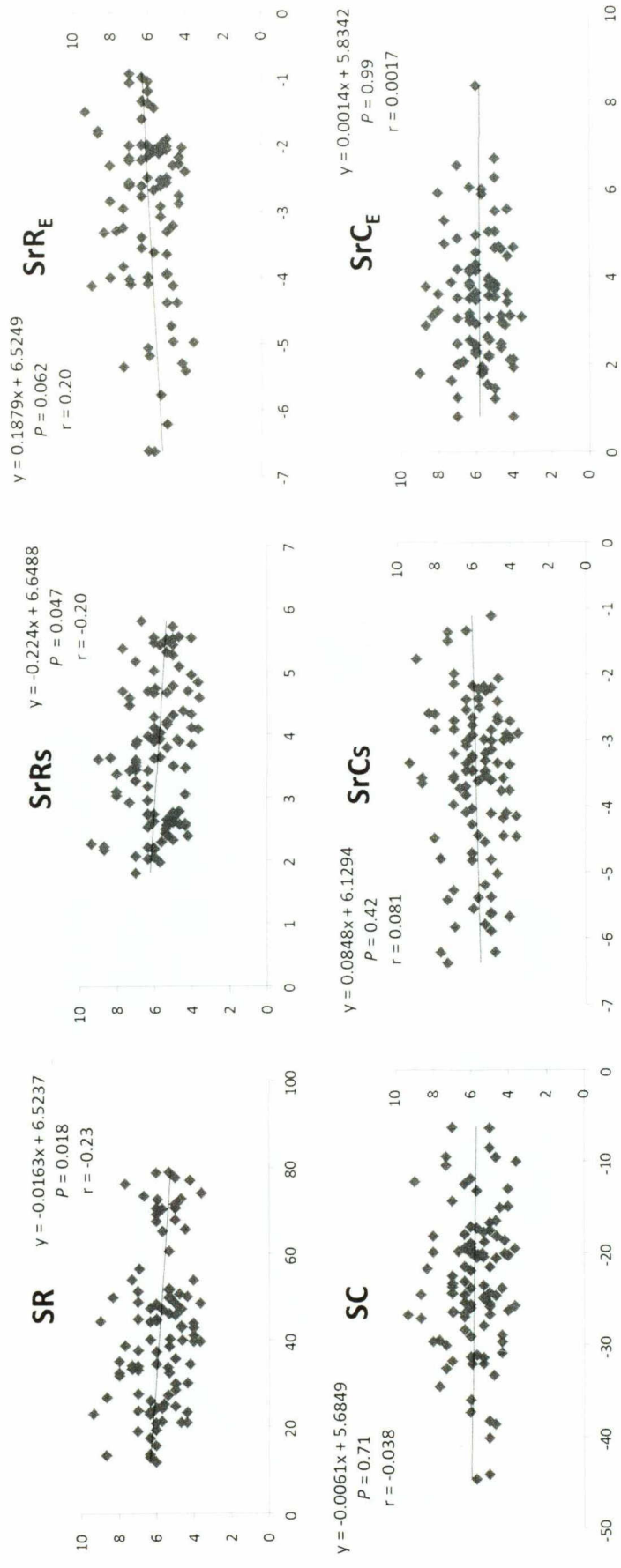


Figure 22  
HCM罹患ネコにおける左室壁厚とStrain指標の相関関係の検討

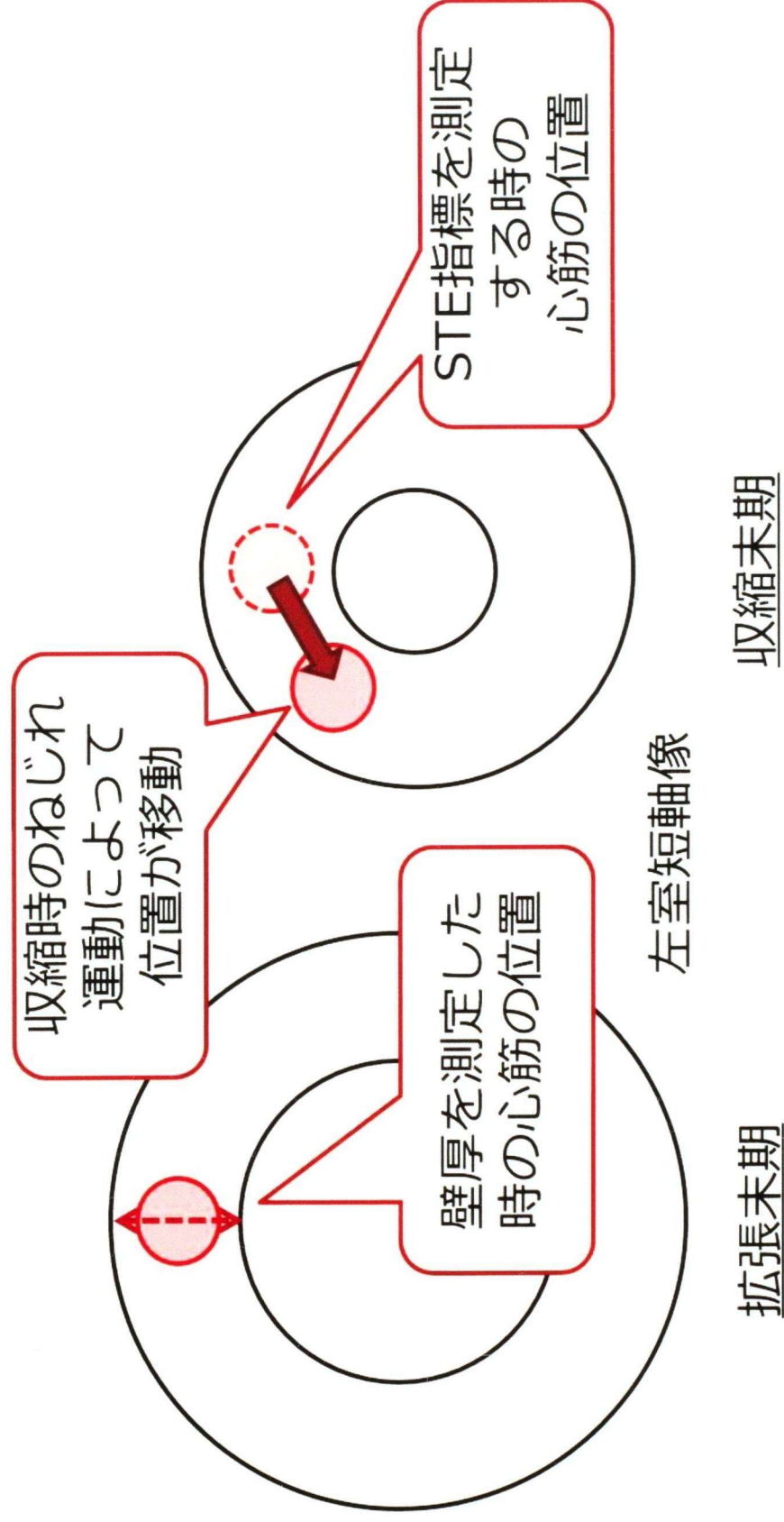


Figure 23 左室局所壁厚とSTE指標の測定時相の違い