

犬の体格差が心臓と大気道の形態および

心内血流動態に及ぼす影響

Effect of anatomical features of heart and large airway,  
and intraventricular hemodynamics in dogs of different  
body size

2019年 9月

麻布大学 獣医学研究科

獣医学専攻 博士課程

獣医診断治療学 獣医外科学

DV1561 上原拓也

## 目次

第1章 緒言	・・・3
第2章 研究1 犬の体格差が心臓および大気道に及ぼす影響	・・・6
第1項 背景および目的	
第2項 材料と方法	
第3項 結果	
第4項 考察	
第5項 小括	
第3章 研究2 左房拡大を伴う僧帽弁逆流モデル犬のCT画像解析による左房の形態学的評価	・・・14
第1項 背景および目的	
第2項 実験材料と方法	
第3項 結果	
第4項 考察	
第5項 小括	
第4章 研究3 体格差が心内血流動態に及ぼす影響	・・・20
第1項 背景および目的	
第2項 実験方法	
第3項 結果	
第4項 考察	
第5項 小括	
第5章 結語	・・・28
謝辞	・・・30
参考文献	・・・31

<b>Tables</b>	• • • 36
<b>Figures</b>	• • • 40

## 第1章 緒言

犬はチワワのような小型犬からグレートデンのような超大型犬まで体格や形態が様々な犬種が存在し、同一種にも関わらず解剖学的多様性のある動物種の一つである。

我々は、臨床現場でたびたび体格の違いによって疾患の罹患率に差があることを経験している。その代表例として変性性僧帽弁疾患 (Degenerative mitral valve disease : 以下 DMVD) や気管・気管支軟化症 (Tracheobronchomalasia : 以下 TBM) が挙げられる。これらの疾患は中型および大型犬では罹患率が低く、小型犬では高いことが知られている<sup>2-7</sup>。

DMVD は、犬で最もよく認められる後天性心疾患である。その罹患率は約75%であり、年齢や犬種に関連性があることが報告されている<sup>3</sup>。好発犬種はキャバリア・キングチャールズ・スパニエル、シーズー、ミニチュアおよびトイ・プードル、ミニチュア・シュナウザー、コッカー・スパニエル、チワワ、フォックス・テリア、ダックスフンド、ボストン・テリアなどが挙げられており、好発犬種に大型犬は認められない。キャバリア・キングチャールズ・スパニエルでは他犬種と比較して若齢で発症し<sup>8</sup>、遺伝的な背景が疑われるものの、DMVD は特定犬種だけではなく老齢の小型犬でよく認められる疾患であることから、遺伝的背景以外の因子がその発生に強く関わっていると推察される。DMVD の病態が進行すると、臨床徴候として発咳がしばしば認められる<sup>3</sup>。DMVD における発咳の発生メカニズムは、気管虚脱、気管支軟化症、慢性気管支炎などによる機械的な気道への刺激が一因とされており、これらの疾患に併せて DMVD に続発し

た左房拡大による気道への背側圧迫が発咳の誘発に寄与していると言われている<sup>8</sup>。DMVDに続発した発咳に関しても、筆者は体格によって違いがあることを経験している。DMVDに罹患した小型犬の初発の臨床徴候は発咳であることが多いが<sup>3,13</sup>、一方で、中型および大型犬ではDMVDの初発の臨床徴候は発咳ではなく、呼吸困難であることが言及されている<sup>3,13-15</sup>。このように体格差における罹患率の差や発現する臨床徴候の違いが存在しているにも関わらず、その原因は明らかにされていない。

犬は体格差によって臓器重量に違いがあると報告されている<sup>1</sup>。しかしながら、体格差による各臓器の比率や位置関係についてはこれまで検討されていない。過去に筆者の研究グループは、体格差によって心臓超音波検査の収縮機能指標に違いがあることを報告したが<sup>16</sup>、心臓内の血流動態や心臓のポンプとしての効率にまで言及できておらず、そのような報告はこれまでない。医学領域では、小児と成人では左室内の血流効率に違いがあり、心臓容積と血流動態との関連性が指摘されている<sup>17</sup>。これらの報告から、犬においても体格差が心臓の血流動態や血流効率に影響を与えている可能性があるかと推測されるが、その検証はされていない。

そこで本研究では、正常犬において、体格が異なる個体間に解剖学のおよび/あるいは生理的な差異が存在するかどうか注目し、同じ種ではあっても体格が異なると形態的な差異が存在し、特に心臓においては血流動態も異なると仮説を立てた。まず研究1では、正確に胸腔内臓器の形態を評価するためにX線画像による2次元情報ではなく、コンピュータ断層撮影(Computed tomography: 以下CT)画像からの3次元情報を用いて、心臓と大気道の胸腔内の形態につい

て体格差の影響を評価した。次に研究 2 では DMVD において認められる左房拡大に注目し、研究 1 で得られた小型犬の形態的特徴が発咳を誘発する要因になり得るかを検討する目的で、病態モデルの CT 画像を用いて検証した。

さらに、研究 3 では、超音波診断装置を用いて体格差によって心内血流動態にどのような影響が生じているのかを検討した。

## 第2章

### 研究1 犬の体格差が心臓および大気道の形態に及ぼす影響

#### 第1項 背景および目的

過去には、単純 X 線撮影像から 2 次元的に計測した心臓サイズについて犬種間で検討した研究がいくつかある<sup>18-23</sup>。これらの報告によると、体格の異なる犬種によって心臓サイズに差異があることが示唆されている。さらに、単純 X 線撮影像や気管支鏡から気管の形態について体格差のある犬を比較した報告がある<sup>12, 25</sup>。別の報告では、体格差と各主要臓器の重量について検討している<sup>1</sup>。しかしながら、これらの研究では胸腔内臓器を 3 次元構造として捉え、その大きさや形態を正確に評価するには至っていない。さらに各臓器間の解剖学的関係性に関して検討した報告はこれまでない。そこで本研究では、各臓器の形態を空間的に把握し正確に捉えるには CT 画像を用いることが最適であると考えた。研究1の目的は、正常犬の心臓および大気道の形態を、CT 画像を用いて 3 次元的に評価し、それらの形態の体格による差を明らかにすることである。

#### 第2項 材料と方法

##### (1) 供試犬

2008 年 4 月から 2016 年 6 月までに麻布大学附属動物病院あるいはあいち犬猫医療センターに来院した症例のうち、胸部 CT 検査を実施した犬を診療カルテから後方視的に探索した。組み入れ基準は、1 歳以上で一般状態良好であり、身体検査で心雑音がなく、既往歴に心疾患および呼吸器疾患がないものとした。さ

らに、胸部 X 線検査で心拡大がなく、椎骨心臓サイズ (Vertebral heart size : VHS)  $\leq 10.5$ <sup>26</sup> であり、CT 検査にて肺疾患および胸腔内に腫瘤性病変等が認められないものを本研究に組み入れた。

組み入れ基準に合致した犬は、体重により小型犬群 (7kg 以下)、中型犬群 (7kg から 20kg まで)、大型犬群 (20kg 以上) に分類した。

## (2) CT 撮像法

CT 装置は、麻布大学附属動物病院では Bright Speed CT (Bright Speed Elite SD, GE Healthcare 社)を、あいち犬猫医療センターでは Ingenuity CT (Ingenuity Elite, Philips Electronics 社)を使用した。CT スキャンは、麻布大学附属動物病院では Pitch 0.562、row-data 再構築 2.5 mm とし、あいち犬猫医療センターでは Pitch 1.234、row-data 再構築 2.5 mm とした。

撮像は、イソフルランの吸入麻酔による全身麻酔下にて伏臥位に保定し実施した。保定後、スカウト撮影を実施し撮像位置を決定した。撮影前に用事にて深呼吸を数回行い、呼気のタイミングで撮影した。造影 CT 撮影は、橈側皮静脈に設置した静脈カテーテルより 2 mL/kg の非イオン性造影剤 (イオヘキソール 300 mg/mL) をボラス投与後に行なった。

## (3) CT 画像の解析方法

CT 画像の解析には、DICOM ビューアソフト (OsiriX MD, OsiriX Imaging Software) を使用した。

胸郭比の測定には第 5 肋骨レベルの胸腔断面画像を用い、胸椎から胸骨までの直線距離 (垂直方向) と最大胸郭幅の位置でそれに直交する直線から左右胸郭長 (水平方向) を測定し、垂直方向/水平方向として胸郭比を算出した (Figure 1)。

心臓容積 (Figure 2)および胸腔容積(Figure 3)は、各スライス画像の面積を計測し、スライス厚の積の和として算出した。気管椎体間距離は、気管支分岐部から垂直方向に椎体までの直線距離とし計測した (Figure 4)。心臓長軸径は、矢状断面で心臓長軸長が最大になる断面を選択し、左房から心尖部までの長さとして計測した (Figure 5)。気管径は、膜性部の中央からその体側の気管壁までの内腔径 (垂直方向) とそれに直行する気管内腔径 (水平方向) を、第7頸椎および第4胸椎レベルでそれぞれ測定した。気管の形態を評価する目的で、気管径比 (垂直方向/水平方向) を算出した (Figure 6)。

相対的心臓容積比は心臓容積を胸腔容積で除した値 (心臓容積/胸腔容積)、相対的気管椎体間距離比は気管椎体間距離を心臓長軸径で除した値 (気管椎体間距離/心臓長軸径) とした。気管支分岐角度は、左右主気管支径の midpoint から気管側へ延長線を伸ばした交点を気管支内角 (Interbronchial angle : 以下 IBA) とし、左右主気管支外側で形成された角度を頭側下角 (Subcranial angle : 以下 SCA) として計測した<sup>24</sup>(Figure 7)。

#### (4) 統計

相対的心臓容積比、相対的気管椎体間距離比、気管径比、気管支分岐角度 (IBA, および SCA) の各項目について3群間による多重比較を行い、統計的有意差が認められた項目に関しては体重との関連性を検討するために単純線形回帰分析を実施した。

各項目の結果は、中央値 (四分位範囲 : 以下 IQR) で示した。統計は統計ソフト (SPSS Statistics version 24.0) を用いて行なった。CT 画像の解析項目は Kolmogorov-Sminov 検定で正規性の確認を行なった。正規分布データは一元配置

分散分析を行い、非正規分布データは Kruskal-Wallis 検定を行なった。統計的に有意差が検出された場合、Scheffe F 検定を使用した多重比較を行なった。3 群間で統計的有意差が認められた場合、有意差が認められた項目に関しては体重との関連性を検討するために単変量線形回帰分析を実施した。 $p$  値は 5%未満をもって統計的に有意とした。

### 第 3 項 結果

2 施設において CT 検査を実施した 5190 頭のうち、組み入れ基準に合致したのは 226 頭であった。各群の主なシグナルメントを Table 1 に示した。胸郭比は 3 群間で有意差は認められなかった (Table 1)。VHS の中央値は 10 v (IQR : 9.5, 10.4、最小値 9.0, 最大値 10.5) であった。犬種の内訳はミニチュア・ダックスフンドが 22 頭 (9.7%)、チワワおよび柴犬がそれぞれ 17 頭 (7.5%)、ゴールデン・レトリバーおよびラブラドル・レトリバーがそれぞれ 14 頭 (6.2%)、トイ・プードルが 13 頭 (5.8%)、雑種犬、シーズーおよびペンブローク・ウェルシュ・コーギーがそれぞれ 12 頭 (5.3%)、ヨークシャ・テリアが 8 頭 (3.5%)、ビーグル、ボーダー・コリー、フレンチ・ブルドッグおよびパピヨンがそれぞれ 7 頭 (3.1%)、マルチーズが 6 頭 (2.7%)、アメリカン・コッカー・スパニエル、ポメラニアンおよびシェットランド・シープドッグがそれぞれ 5 頭 (2.2%)、ミニチュア・シュнауザーおよびジャーマン・シェパードがそれぞれ 4 頭 (1.8%)、ケアン・テリアおよびキャバリア・キングチャールズ・スパニエルがそれぞれ 3 頭 (1.3%)、フラットコーテッド・レトリバー、ジャックラッセル・テリア、ジャパニーズ・スピッツ、ミニチュア・ピンシャー、パグ、ウエスト・ハイラン

ド・ホワイト・テリアおよびワイヤーフォックス・テリアがそれぞれ2頭(0.9%)、ビアテッド・コリー、ドーベルマン、ジャーマン・ショートヘアード・ポインター、ポーリッシュローランド・シープドッグ、サモエド、スコティッシュ・テリア、シベリアン・ハスキーおよびワイマラナーがそれぞれ1頭(0.4%)であった。

相対的心臓容積比は大型犬(中央値:0.21、IQR:0.17,0.28)と比較して、小型犬(中央値:0.28、IQR:0.25,0.34)および中型犬(中央値:0.27、IQR:0.23,0.31)で有意に高値を示した(小型犬 vs 大型犬: $p < 0.001$ 、中型犬 vs 大型犬: $p = 0.002$ )。しかしながら、小型犬と中型犬との間に有意差は認められなかった(Figure 8)。相対的気管椎体間距離比は、中型犬(中央値:0.17、IQR:0.14,0.19)および大型犬(中央値:0.20、IQR:0.17,0.24)と比較して小型犬(中央値:0.12、IQR:0.07,0.15)では有意に低値を示し(小型犬 vs 中型犬: $p < 0.001$ 、小型犬 vs 大型犬: $p < 0.001$ )、中型犬は大型犬と比較して有意に低値を示した( $p < 0.001$ ; Figure 9)。第7頸椎レベルの気管径比は3群間で有意差は認められなかったが、第4胸椎レベルの気管径比では大型犬(中央値:0.93、IQR:0.87,0.99)と比較して、小型犬(中央値:0.81、IQR:0.73,0.90)および中型犬(中央値:0.84、IQR:0.73,0.96)は有意に低値を示した(小型犬 vs 大型犬: $p < 0.001$ 、中型犬 vs 大型犬: $p = 0.003$ ; Figure 10)。IBAおよびSCAは3群間で有意差は認められなかった(Figure 11)。

多重比較で有意差が認められた相対的心臓容積比、相対的気管椎体間距離比および第4胸椎レベルの気管径比については、単純線形回帰分析を行なった。その結果、相対的心臓容積比( $r = -0.245, p < 0.001$ ; Figure 12)、相対的気管椎体間

距離比 ( $r = 0.597, p < 0.001$  ; Figure 13) および第 4 胸椎レベルの気管径比 ( $r = 0.279, p < 0.001$  ; Figure 14) は体重との間に有意な関連性が認められた。

#### 第 4 項 考察

本研究の結果は、心臓や大気道の形態は体格差に影響されるという我々の仮説を支持した。すなわち、相対的心臓容積比および相対的気管椎体間距離比は体格により影響を受ける 2 つの主要な解剖学的特徴であることが明らかとなった。前者の相対的心臓容積比の結果から、体格の小さな犬は大きな犬よりも胸腔容積に対して心臓容積が大きいという特徴を示すことがわかった。後者の相対的気管椎体間距離比は、体格が小さいほど、心臓の大きさと比較して気管から椎体までの距離が短いことが明らかとなった。一般的に、初期の DMVD における臨床所見は左房拡大である。相対的に心臓容積が大きく、気管椎体間距離が短いという小型犬における解剖学的特徴は、左房拡大が存在した場合に気管支を圧迫しやすい構造であると考えられた。一方で、大型犬は小型犬と比較して気管から椎体までの距離が長く胸腔内のスペースが広いという解剖学的特徴を示した。この特徴を有する大型犬では、左房拡大による気管圧迫がされにくいと推察された。

第 4 胸椎レベルでの気管径比は、体格が小さいほど有意に低いという解剖学的特徴を示した。すなわち、発咳という臨床徴候が存在していなくても体格の小さい犬では気管の形態がもともと楕円形を呈していることが明らかとなった。過去の医学領域での報告によると小児では成人とは異なり、気管・気管支軟化症の罹患率が高いとされている<sup>27</sup>。その研究では、小児の気管の特徴として気管の

軟骨部よりも膜性部の周囲長の割合が大きく、それが気管気管支軟化症の罹患率の高さの原因の一つであることが示唆されている<sup>28-30</sup>。獣医学領域においても、小型犬は大型犬と比較して膜性部からなる気管周囲長の割合が大きいと報告されている<sup>12</sup>。さらに小型犬では DMVD が存在していても、咳の背景には気管虚脱が大きく寄与しているとの報告もある<sup>9</sup>。これらの報告から、本研究で明らかとなった小型犬の気管の解剖学的特徴は気管・気管支軟化症の発症リスクに関連している可能性があると考えられた。しかしながら、これらの可能性を立証するためにはさらなる研究が必要であると考えられた。

本研究にはいくつかの制限が存在する。第一に、多種多様な犬種が各群内に含まれており、犬種という要因が本研究結果に影響を与えている可能性がある。本研究では胸郭の形態を考慮する必要性が予想されたことから、胸郭の形態評価の指標として胸郭比を測定した。Table 1 で示したように、胸郭比は3群間で有意差は認められなかったため、本研究では胸郭の形態は結果に影響を与えていないと考えられた。第二に、本研究の組み入れ基準にボディコンディションスコア (Body condition score : 以下 BCS) が入っていないことである。本研究は後方視的研究のため多くの診療記録に BCS の記載がなされていなかったことから基準には入れなかったが、肥満および消瘦は結果に影響を及ぼす因子であると考えられた。第三に、本研究で組み込まれた犬の CT 検査の主な目的が腹部腫瘍性疾患の精査のためであったため、腹部腫瘍等背景疾患が結果に影響を及ぼした可能性がある。第四に、本研究で組み込まれた犬が比較的高齢であったため、年齢が結果に影響を及ぼした可能性が考えられた。最後に、本研究の母集団の割合として小型犬が多くを占めていたため、各群の母集団の偏りが結果に影響を与

えた可能性が考えられた。

#### 第5項 小括

本研究では、体格によって心臓と大気道の解剖学的特徴が異なることが明らかとなった。このことは左房拡大した際の臨床徴候の発現の違いに繋がる可能性があるが、これを検証するには更なる研究が必要である。

### 第3章

#### 研究2 左房拡大を伴う僧帽弁逆流モデル犬のCT画像解析による左房の形態学的評価

##### 第1項 背景および目的

研究1の結果から、小型犬は左房拡大が発現した場合気管が圧迫されやすい解剖学的特徴を有しており、小型犬のDMVDの初発の臨床徴候である発咳に関連している可能性があることが示唆された。僧帽弁逆流が生じ、それに続発して左房拡大を来した場合、左房の形態がどのように変化するかを3次元情報から評価した研究はこれまでない。そこで研究2では、小型犬では気管椎体間距離が短いという研究1の結果を踏まえ、左房拡大が特に背側方向に生じた場合気管への圧迫がより顕著に生じやすくそれが発咳のリスクになり得ると仮説を立てた。

過去の報告では、発咳のリスク因子として左房拡大と気管虚脱または気管支軟化症が挙げられているが、左房拡大と気管虚脱に直接的関連はないと結論づけている<sup>6</sup>。一方、気管支疾患に左房拡大を伴う犬では発咳のリスクが高いとも言及されている<sup>9</sup>。さらに別の報告では、正常犬と比較して左房拡大を伴うDMVD犬は、気管支分岐部を圧迫し気管支分岐角度に影響を与えることが示唆されている<sup>25</sup>。しかしながら、これらの研究は単純X線検査による2次元情報に基づく検討であり、気管形態に対する左房拡大の影響については明らかとされていない。

そこで本研究の目的は、CT画像による3次元情報を用い、犬の僧帽弁逆流に

よる左房拡大時の左房形態を評価することと、気管や気管支分岐角度に対する左房拡大の影響を検討することである。

## 第2項 実験材料と方法

### (1) 供試犬

2008年4月から2016年6月までに麻布大学附属動物病院でCT検査を行なった症例のうち、研究1に組み込まれた心拡大を伴わない正常ビーグル犬5頭を正常犬群として使用した。僧帽弁逆流 (Mitral regurgitation : 以下 MR) 群として、実験的に作成した MR モデル犬4頭 (ビーグル犬、株式会社ナルクより購入) を使用した。本モデル犬は、開胸下で僧帽弁の腱索断裂を作出し、作成後5年以上経過した慢性モデル犬である。4頭全てのモデル犬は、臨床徴候は認められず、一般状態は良好であった。正常犬群および MR 群において胸部 X 線検査を実施し、胸腔および肺野に明らかな異常が認められないことを確認した。合わせて心拡大の評価として VHS を測定し、VHS は 10.5 以上をもって心拡大ありとした<sup>26</sup>。MR 群では心エコー検査を行い、右側傍胸骨心基底部短軸像を描出し、2D 法により収縮末期の左房径と大動脈径を測定し左房/大動脈径比(LA/Ao)を算出した。LA/Ao は 1.6 以上をもって左房拡大ありとした。

### (2) CT 撮像法

CT 装置は、Bright Speed CT (Bright Speed Elite SD, GE Healthcare 社)を使用した。CT スキャンは、Pitch 0.562、row-data 再構築 2.5mm とした。

CT 撮影は全身麻酔下で行なった。十分な酸素化後にプロポフォール 6-8 mg/kg (プロポフォール 1%静注、マイラン製薬株式会社) を挿管可能になるまで静脈

内投与し麻酔導入した。気管内チューブを挿管後、イソフルランの吸入麻酔にて全身麻酔を維持し、麻酔が安定してから伏臥位に保定した。保定後、スカウト撮影を実施し撮像位置を決定した。心拍同期再構築法を使用するため、CT撮影は心拍数が100-120回/分の条件下で行なった。撮影前に用事にて深呼吸を数回行い、呼気のタイミングで撮影した。造影CT撮影は、橈側皮静脈に設置した静脈カテーテルより2 mL/kgの非イオン性造影剤（イオヘキソール 300 mg/mL）をボラス投与した後に撮影した。

### （3）CT画像の解析方法

CT画像の解析には、DICOMビューアソフト（OsiriX MD, OsiriX Imaging Software）を使用した。

左房径比の計測は、軸状断面像で左房の断面積が最大となる断面を選択し、垂直方向（心臓の長軸方向）およびそれに直行する水平方向の左房径を計測した（Figure 15）。気管椎体間距離、心臓長軸径、気管径比および気管支分岐角度は、研究1と同様の方法で計測した。

### （4）検討方法

相対的気管椎体間距離比、第7頸椎および第4胸椎レベルの気管径比、気管支分岐角度（IBA、SCA）、水平方向および垂直方向の左房径、左房径比を正常群とMR群で比較した。

### （5）統計方法

結果は、中央値（四分位範囲：以下IQR）で示した。統計は統計ソフト（SPSS Statistics version 24.0）を用いて行なった。CT画像の解析項目はKolmogorov-Sminov検定で正規性の確認を行なった。データはMann-WhitneyのU検定を行

なった。 $p$  値は 5%未満をもって統計的に有意とした。

### 第 3 項 結果

正常犬群および MR 群のシグナルメント、VHS および LA/Ao を Table 2 に示した。年齢および体重は 2 群間で有意差は認められなかった。VHS は 2 群間で有意差が認められ、正常犬群（中央値：10.20、IQR：9.90, 10.40）は全ての犬で心拡大はなく、MR 群（中央値：10.85、IQR：10.65, 11.00）は全ての犬で心拡大が認められた。MR 群の LA/Ao（中央値：1.80、IQR：1.79, 1.93）は、全ての犬で高値であり左房拡大を呈していた。

相対的気管椎体間距離比は、正常犬群（中央値：0.139、IQR：0.136, 0.148）と比較して MR 群（中央値：0.110、IQR：0.096, 0.117）では有意に低値を示した ( $p < 0.05$ ; Figure 16)。気管径比は、第 7 頸椎レベルの気管径比では有意差は認められなかったが、第 4 胸椎レベルの気管径比では、正常犬群（中央値：0.974、IQR：0.885, 1.043）と比較して MR 群（中央値：0.724、IQR：0.707, 0.751）では有意に低値を示した ( $p < 0.05$ ; Figure 17)。気管支分岐角度は、IBA では正常犬群（中央値：63.4、IQR：57.5, 67.8）と比較して MR 群（中央値：78.1、IQR：70.9, 81.0）で有意に高値を示し、SCA においても正常犬群（中央値：63.7、IQR：51.5, 71.5）と比較して MR 群（中央値：86.6、IQR：83.3, 87.9）で有意に高値を示した ( $p < 0.05$ ; Figure 18)。水平方向の左房径は 2 群間に有意差が認められなかったが、垂直方向の左房径は、正常犬群（中央値：2.03、IQR：1.88, 2.13）と比較して MR 群（中央値：3.19、IQR：2.75, 3.93）では有意に高値を示した ( $p < 0.05$ ; Figure 19)。左房径比では、正常犬群（中央値：0.599、IQR：0.518, 0.650）と比較して MR 群（中央値：0.882、IQR：0.786, 1.038）では有意に高値を示した ( $p < 0.05$ ;

Figure 20)。

#### 第4項 考察

本研究の結果から、僧帽弁逆流による左房拡大は水平方向よりも背側（垂直）方向へ顕著に生じていることが明らかとなった。この左房拡大の変化に伴い、結果として気管が扁平化することも明らかとなった。本研究の研究1の結果および Lindl らの報告で潜在的な気管の扁平化が示されたが、このような左房の形態変化がより気管の扁平化を機械的に助長する可能性があると考えられた。

さらに本研究の結果より、左房拡大により気管支分岐角度は鈍角に変化することが明らかとなった。Le らの研究では、単純 X 線画像の気管支分岐角度を用いて左房拡大の有無を検討することが研究目的であった。本研究の目的は、左房拡大による気管支分岐角度への影響を評価することであり、目的は異なるものの本研究の結果は Le らが示した形態変化と同様の変化を示し、先行研究を裏付けるものであった。すなわち気管支角度の変化は、垂直方向への左房拡大に依存していることが明らかとなった。

さらに本研究では、左房拡大の背側方向への変化は気管から椎体までの距離を短縮させていることが明らかとなった。このことから、左房が拡大すると背側のスペースが失われ、気管への機械的な圧迫を助長する可能性があると考えられた。研究1の結果では小型犬において気管椎体間距離が大型犬よりも短縮していたことから、小型犬では左房拡大による気管への影響がより出やすいことが予想され、DVMD の初発の症状として発咳を誘発する要因になる可能性が示唆された。しかしながら、本研究で検討した犬は中型犬であり、一般的に DMVD

の臨床徴候として発咳が認められない犬であるため、このような形態的変化が発咳の発生の直接的な要因とする根拠としては不十分であると考えられた。

本研究の制限として、DMVD の臨床徴候として発咳が一般的に認められる小型犬でも同様の検討を実施できなかった点が挙げられる。しかしながら、実験犬として小型犬は本施設では入手不能であり、一般的に愛玩動物として飼育されている飼育犬を用いて検討を行うことは倫理的に困難であると考えられた。

## 第5項 小括

DMVD 犬で認められる左房拡大の形態を CT 画像を用いて評価した結果、左房は背側（垂直）方向へ拡大していることが明らかとなった。その結果、左房拡大により気管の扁平化が生じ、気管支分岐角度を鈍角に変化させ、さらには気管を背側へ挙上し気管と椎体までの距離を短縮することが示された。以上のことから研究2の結果は、研究1で明らかとなった小型犬での解剖学的特徴に左房拡大を伴った場合に、発咳を誘発しやすくなる可能性が示唆されたが、これを立証するまでには至らなかった。

## 第4章

### 研究3 体格差が心内血流動態に及ぼす影響

#### 第1項 背景および目的

近年、心臓超音波検査にて非侵襲的に左室内の血流動態を解析することで心機能を評価する血流可視化技術 (Vector Flow Mapping: 以下 VFM) が開発された。VFM は、カラードプラ画像とスペクトルトラッキングデータを同時に解析することで、左室内の血流情報を可視化するものである。この技術を使用することで、視覚的および客観的に左室内の渦度やエネルギー損失、相対圧といった情報を得ることができる<sup>31</sup>。

流体に伴う渦の形成は、流体を駆動させるときにかかるエネルギーコストを最小限に留めることができる慣性構造体である<sup>32</sup>。そのため、渦は効率的に流体を輸送することが可能である<sup>33</sup>。したがって、心臓内で形成された渦は心室への流入を促進させ、エネルギーの散逸を最小限に抑え、運動エネルギーを維持した状態で流出路へ方向転換させることが可能である<sup>34-38</sup>。以上のことから渦の形成とエネルギー損失との間には密接な関係が存在する。

過去の人医における報告では、収縮期および拡張期のエネルギー損失は心拍数や年齢と関連性があることが報告されている。さらに、収縮期のエネルギー損失は左室内径短縮率 (以下 FS) と関連し、拡張期のエネルギー損失は拡張早期流入波形 (以下 E 波) のピーク速度と関連していることが示された<sup>39</sup>。小児においては加齢 (成長期) による心臓容積の変化および心機能の変化は左室内の渦の形成に影響を及ぼし、結果エネルギー損失の増加をもたらしていることが示唆

された。

拡張早期の左室のサクション機能は拡張機能の中で重要な役割を果たすと考えられており、特に能動的な血液の吸い込みによって生じる中間部から心尖部における左室内圧差 (Intraventricular Pressure Difference : 以下 IVPD) が重要である。過去の報告では IVPD を左室長 (Left ventricular length : 以下 LV length) で除した値である左室内圧較差 (Intraventricular Pressure Gradient : 以下 IVPG) とエネルギー損失との間に関連性があることが示されている<sup>17</sup>。

以上のように医学領域では、収縮期および拡張期の心機能や心臓容積の差が左室内血流動態に及ぼす影響に関する研究が複数存在するが、獣医領域では心臓容積と左室内血流動態を評価した報告はこれまでない。そこで筆者は、犬における体格差の心内血流動態に及ぼす影響を検討することとした。

## 第2項 実験方法

### (1) 供試犬

麻布大学で飼育している実験ビーグル犬および本研究への協力を同意した飼い主が飼育している犬を本研究に使用した。組み入れ基準は、既往歴がなく、一般状態良好、血圧測定で正常血圧、聴診上で心雑音が認められず心エコー検査で心臓の構造的および機能的異常が認められない犬とした。本研究では、体重により小型犬群 (7 kg 未満) および中型犬および大型犬群 (7 kg 以上、以下 中型&大型犬群) の2群に分類した。

### (2) 心臓超音波検査

本研究では、VFM 機能を搭載した心臓超音波診断装置（ProSound F75 Premier および LISENDO 880、日立製作所）を使用した。

心臓超音波検査は、鎮静剤等は使用せずに実施した。犬を右側横臥位に保定し、右側傍胸骨長軸像において構造的および機能的異常がないかスクリーニングを行なった。同短軸像を用い、M-mode 法により左室収縮末期径指数（体表面積で標準化した左室収縮末期径、以下 LVESDN）を算出した。さらに犬を左横臥位に保定し、拡張早期流入波形（以下 E 波）を測定した。左側心尖部五腔断面を描出し、VFM 解析に使用した。心尖部から流出路および流入路にカラーエリアが十分に入るようにし、かつカラードプラシグナルが良好に描出される様に画像を調節し、VFM モードにて raw data を保存した。

### （3） VFM 解析方法

VFM 解析用に保存した raw data は、DAS-RS1（日立製作所）を使用しオフライン解析を行った。解析に使用する画像データは、スペックルトラッキング法により心内膜の境界を認識させた。速度ベクトル情報は、質量保存の法則に基づきカラードプラ法および左室壁運動情報から構築<sup>37</sup>し、エイリアシング現象が VFM 値に影響を与えないように、カラーベースラインシフトを実行した。

エネルギー損失（Energy Loss：以下 EL）の測定は、トラッキングエリア内における EL プロファイルを実行し、継時的な EL 値を算出した。EL 値は収縮期および拡張期に分割し、それぞれを平均値化した（Figure 21）。渦度（以下 Vortex）は、収縮末期および拡張早期に僧帽弁前尖付近に形成される渦を自動的に解析・算出されたもので、Vortex の強度を Circulation として算出した（Figure 22）。IVPD は、Relative pressure プロファイルによって左室の中心部を 0 mmHg とした時の

左室内の圧力差とした。左室を3分割し、僧帽弁から1/3をBasal IVPD、残りの2/3をMid-apical IVPDとした (Figure 23)。さらにIVPDをLV lengthで除し、各IVPGを算出した。LV lengthの測定にはVFM測定用に記録した左側心尖部五腔断面を用い、LV lengthは拡張早期の僧帽弁輪部から左室心尖部までの長さとした。

#### (4) 検討方法

本研究では、収縮期EL(以下EL sys)、拡張期EL(以下EL dia)、収縮期Circulation(以下Circ sys)、拡張期Circulation(以下Circ dia)の4項目に関しては心臓容積で除した値を使用した。各項目は2群間で比較し、さらに相関分析を行い各項目間の関連性を検討した。

#### (5) 統計方法

結果は、中央値(四分位範囲:以下IQR)で示した。統計は統計ソフト(SPSS Statistics version 24.0)を用いて行なった。VFMの解析項目はKolmogorov-Sminov検定で正規性の確認を行なった。正規性が認められない場合、両群間の比較にはMann-WhitneyのU検定を使用した。さらに、各解析項目と体重間およびVFMの各解析項目間の関連性についてはSpearman相関分析を行った。 $p$ 値は5%未満をもって統計的に有意とした。

### 第3項 結果

本研究では、心エコーを実施した73頭の犬のうち組み入れ基準に合致したのは小型犬17頭、中型および大型犬は17頭であった。各群の主なシグナルメントをTable3-1および-2に示した。年齢、心拍数、収縮期血圧、E波は2群間で有

意差は認められなかった。体重は、小型犬群（中央値：2.3、IQR：1.9, 3.1）、中型&大型犬群（中央値：11.9、IQR：8.7, 19.1）であった。心臓容積は2群間で有意差が認められ、小型犬群（中央値：42.6、IQR：37.1, 52.4）、中型&大型犬群（中央値：161.4、IQR：121.2, 250.2）であった。LV length は2群間で有意差が認められ、小型犬群（中央値：2.7、IQR：2.3, 3.1）、中型&大型犬群（中央値：4.2、IQR：3.8, 4.9）であった。FS は2群間で有意差が認められ、小型犬群（中央値：46.5、IQR：41.3, 52.2）、中型&大型犬群（中央値：38.9、IQR：33.6, 46.0）であった。LVESDN は2群間で有意差が認められ、小型犬群（中央値：0.77、IQR：0.66, 0.87）、中型&大型犬群（中央値：0.92、IQR：0.85, 1.04）であった。犬種の内訳は、小型犬は17頭のうちチワワが14頭（82%）、シーザーが2頭（12%）、トイプードルが1頭（6%）であり、中型&大型犬は17頭のうちビーグル犬が8頭（47%）、スタンダードプードルが4頭（24%）、ボーダーコリーが2頭（12%）、ウィペット、ダルメシアンおよび雑種がそれぞれ1頭（6%）であった。

EL sys は、中型&大型犬（中央値：0.056、IQR：0.034, 0.116）と比較して小型犬（中央値：0.477、IQR：0.300, 0.803）で有意に高値を示した（Figure 24）。EL dia においても、中型&大型犬（中央値：0.043、IQR：0.035, 0.119）と比較して小型犬（中央値：0.458、IQR：0.322, 0.657）で有意に高値を示した（Figure 25）。Circ sys は、中型&大型犬（中央値：0.29、IQR：0.17, 0.44）と比較して小型犬（中央値：0.59、IQR：0.38, 0.78）で有意に高値を示した（Figure 26）。Circ dia においても、中型&大型犬（中央値：0.61、IQR：0.49, 0.74）と比較して小型犬（中央値：0.81、IQR：0.57, 1.13）で有意に高値を示した（Figure 27）。Basal IVPD は2群間で有意差が認められなかったが（Figure 29）、Total IVPD は中型&大型犬（中央値：2.07、IQR：1.69, 2.33）

と比較して小型犬 (中央値 : 1.27、IQR : 1.16, 1.45)で有意に低値を示した(Figure 28)。さらに、Mid-apical IVPD においても中型&大型犬(中央値 : 1.63、IQR : 1.32, 2.16)と比較して小型犬 (中央値 : 0.78、IQR : 0.55, 1.08)で有意に低値を示した (Figure 30)。IVPG は、Total IVPG(Figure 31)および Mid-apical IVPG(Figure 33)では 2 群間で有意差が認められなかったが、Basal IVPG は中型&大型犬(中央値 : 0.10、IQR : 0.07, 0.13)と比較して小型犬 (中央値 : 0.21、IQR : 0.12, 0.25)で有意に高値を示した(Figure 32)。

相関分析では、体重と EL sys ( $R=-0.887$ 、 $p<0.001$  : Figure 34) および EL dia ( $R=-0.892$ 、 $p<0.001$  : Figure 35) との間にそれぞれ強い負の相関を示した。さらに体重と Circ sys ( $R=-0.398$ 、 $p=0.020$  : Figure 36) との間に弱い負の相関を、Circ dia ( $R=-0.607$ 、 $p<0.001$  : Figure 37) との間に中程度の負の相関を示した。EL sys と Circ sys との間には中程度の正の相関を示した ( $R=0.510$ 、 $p=0.002$  : Figure 38)。EL dia と Circ dia との間における全体の散布図では、中程度の正の相関を示した ( $R=0.638$ 、 $p<0.001$  : Figure 39)。しかしながら、中型&大型犬のみの散布図の方がより強い相関を示し ( $R=0.794$ 、 $p<0.001$ )、小型犬群は逸脱した分布を示した。EL sys と FS との間における全体の散布図では、中程度の正の相関を示した ( $R=0.609$ 、 $p<0.001$  : Figure 40)。しかしながら、中型&大型犬のみの散布図の方がより強い相関を示し ( $R=0.757$ 、 $p<0.001$ )、小型犬群は逸脱した分布を示した。EL dia と E 波との相関に関しては全体の散布図では相関は認められず、中型&大型犬のみの散布図で中程度の相関を示し ( $R=0.668$ 、 $p=0.003$  : Figure 41)、小型犬群は逸脱した分布を示した。

#### 第4項 考察

本研究の結果から、小型犬ではエネルギー損失が大きく、中型および大型犬とは異なる心内血流動態を呈していることが明らかとなった。左室の血流効率に寄与する因子として、渦の形成が重要であることが知られている<sup>34-38</sup>。本研究では、中型および大型犬に関しては渦の形成とエネルギー損失との間に関連性が認められたが、これに対し小型犬では渦の形成とは無関係にエネルギー損失が大きいことが示された。

さらに本研究では、エネルギー損失の心機能との関連性について検討した。過去の報告では、エネルギー損失は収縮機能または拡張機能に依存していることが示唆されている<sup>39</sup>。本研究では、中型および大型犬は同様の結果を示した（エネルギー損失と心機能に関連性がある）が、小型犬においては、エネルギー損失は心機能とは独立していた。今回、本研究で明らかとなった小型犬特有の心内血流動態が、DMVDの発生や病態の進行に対してどのような影響を与えているかを言及するには今後さらなる検討を行う必要がある。

左室内圧較差に関しては、**Basal IVPG** は中型および大型犬と比較して小型犬では有意に高値を示したが、**Mid-apical IVPG** に関しては2群間で有意差は認められなかった。過去の報告ではIVPGは心臓の大きさに依存していることが示唆されている<sup>39</sup>。別の研究では、拡張早期のサクション機能には心室の中央部から心尖部の圧較差が関連していると報告されている<sup>37</sup>。本研究の結果では、**Total** および **Mid-apical IVPD** は2群間に有意差が認められたが、**LV length** でIVPDを除いたIVPGでは有意差は認められなかった。このことから本研究においても同様に、心室の中央部から心尖部までの圧較差は心臓の大きさに依存している

ことが明らかとなった。

さらに本研究では、小型犬と大型犬では拡張早期左室流入血流動態に差異が生じていた。通常、拡張早期に左室に血液が流入する際に、血流が僧帽弁を通過し心尖部に流れ込むと、僧帽弁前尖側および後尖側にそれぞれ渦が形成される (Figure 42 右図)。しかしながら小型犬では、この時僧帽弁前尖側および後尖側に大型犬よりも大きな渦が発生することで流入路に渦が侵入し、血流は砂時計型を呈していた (Figure 42 左図)。しかしながら、この小型犬に特徴的な拡張早期左室流入血流動態は単に視覚的に認められたに過ぎない。したがって、エネルギー損失が著しく大きく、心機能とは独立しているという小型犬特有の血流動態と視覚情報で得られた特徴的な拡張早期左室流入血流動態との間に関連性があるかどうかは本研究では明らかにすることができなかったが、今後の検討課題である。

本研究における制限として、犬種の偏りが挙げられる。特に小型犬群においてはチワワの割合が多く、本研究の結果が小型犬全般に当てはめられることかどうかは今後犬種の偏りをなくすようサンプルサイズを増やしていく必要があると思われた。

## 第5項 小括

本研究の結果から、小型犬はエネルギー損失が大きく、EL は心機能と関連していないという特徴的な心内血流動態であることが明らかとなった。しかしながら、この結果が病態に対してどのように影響しているかは今後の検討が必要である。

## 第5章 結語

本研究は、犬の体格差が形態学および心内血流動態に差異が生じているか検討することを目的とした。

研究1では、犬は体格によって胸腔内容積に対する心臓容積に差異が生じていることが明らかとなった。さらに犬は体格によって気管から椎体までの距離および気管径比に差異が生じていることが明らかとなった。以上のことから、小型犬では気管の形態が楕円形を呈しており、解剖学的位置関係として気管は椎体に近い位置を走行していることで、小型犬で罹患率の高いDMVDに特徴的な臨床徴候である発咳を誘発しやすい特徴を備えていると考えられた。

研究2では、僧帽弁逆流により生じた左房拡大の形態的な変化と左房拡大の気管への影響を3次元的に評価した。その結果、左房拡大は水平方向ではなく、背側（垂直）方向へ拡大することが明らかとなった。さらにこの垂直方向への左房拡大により、気管は扁平化し、気管から椎体までの距離は短縮することが明らかとなった。以上のことから、研究1で解明された小型犬の有する解剖学的な特徴は、左房拡大を呈した時に気管に影響を与える影響が高くなる可能性が示唆された。

研究3では、犬の体格差の心内血流動態に及ぼす影響を検討した。小型犬ではエネルギー損失が大きく、さらに他の体格の犬とは異なり血流効率は心機能に関連していないことが明らかとなった。以上のことから、小型犬は特有の心内血流動態を有していると考えられた。

本論文の一部は、以下に公表した。

1. Uehara T, Orito K, Fujii Y: CT-based anatomical features of large airway and heart volume in dogs of different body size. *Vet J*, 246: 21-26, 2019.

## 謝辞

本稿を終えるに当たり、終始懇切なるご指導、御校閲を賜りました麻布大学獣医学部獣医学小動物外科学研究室 藤井洋子教授、生理学第二研究室 折戸謙介教授、臨床放診断学研究室 山田一孝教授に深甚なる感謝の意を表します。

ご指導頂きました、麻布大学獣医学部獣医学小動物外科学研究室 青木卓磨准教授、同研究室 高木哲准教授、ならびに同研究室秘書 近江智代野氏に感謝するとともに、多大なるご協力、ご援助頂きました、あいち犬猫医療センター 石川剛司副センター長、順天堂大学小児循環器科 高橋健准教授、麻布大学獣医学部獣医学小動物外科学研究室 大友みのり氏、長谷川瑞希氏、その他研究室生諸氏に心より感謝致します。

本研究に多くの貴重な情報を提供して頂いた動物たちに感謝の意を表します。

## 参考文献

1. Kirkwood J.K. The influence of size on the biology of the dog. *J. Small Anim. Pract.* 1985; 26: 97-110.
2. Borgarelli M, Crosara S, Lamb K, et al. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. *J. Vet. Intern. Med.* 2012; 26: 69-75.
3. Kittleson M.D, Kienle R.D, 1998. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration, *Small Animal Cardiovascular Medicine*. First Edn. Mosby, St. Louis, MO, USA, pp. 297-318.
4. Johnson L.R., Pollard R.E. Tracheal collapse and bronchomalacia in dogs: 58 cases (7/2001-1/2008). *J. Vet. Intern. Med.* 2010; 24: 298-305.
5. Serfass P, Chetboul V., Sampedrano C, 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: 11-18.
6. Singh M.K., Johnson L.R., Kittleson M.D, et al. Bronchomalacia in dogs with myxomatous mitral valve degeneration. *J. Vet. Intern. Med.* 2012; 26: 312-319.
7. Tappin S.W. Canine tracheal collapse. *J. Small Anim. Pract.* 2016; 57: 9-17.
8. Beardow AW, Buchanan JW. Chronic mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels: 95 cases (1987-1991). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1993; 203: 1023-1029.
9. Ferasin L, Crews L, Biller D.S, et al. Risk factors for coughing in dogs with naturally acquired myxomatous mitral valve disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2013; 27: 286-292.

10. Guglielmini C, Diana A, Pietra M, et al. Use of the vertebral heart score in coughing dogs with chronic degenerative mitral valve disease. *J Vet Med Sci* 2009; 71: 9-13.
11. Atkins CE. Evaluation of cough in dogs with mitral valve insufficiency. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1994; 16: 1547-1552.
12. Lindl Bylicki B, Johnson L, Pollard R. Comparison of the radiographic and tracheoscopic appearance of the dorsal tracheal membrane in large and small breed dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2015; 56: 602-608.
13. Borgarelli M, Zini, E, D'Agnolo G, et al. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *J. Vet. Cardiol.* 2004; 6: 27-34.
14. Buchanan JW. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med* 1977; 21: 75-106.
15. Thrusfield MV, Aitken CGG, Darke PGG. Observations on breed and sex in relation to canine heart valve incompetence. *J Small Anim Pract* 1985; 26: 709-717.
16. Takano T, Fujii Y, Ishikawa R. Comparison of left ventricular contraction profiles among small, medium, and large dogs by use of two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Am J Vet Res.* 2010; 71: 421-427.
17. Takahashi K., Nii M., Taguchi K, et al. Development of suction force during early diastole from the left atrium to the left ventricle in infants, children, and adolescents. *Heart Vessels.* 2019; 34: 296-306.
18. Jepsen-Grant K, Pollard RE, Johnson LR. Vertebral heart scores in eight dog breeds. *Vet Radiol Ultrasound.* 2013; 54: 3-8.

19. Bavegems V, Van Caelenberg A, Duchateau L, et al. Vertebral heart size ranges specific for whippets. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 2005; 46: 400-403.
20. Kraetschmer S, Ludwig K, Meneses F, et al. Vertebral heart scale in the beagle dog. *J. Small. Anim. Pract.* 2008; 49: 240-243.
21. Lamb CR, Tyler M, Boswood A, et al. Assessment of the value of the vertebral heart scale in the radiographic diagnosis of cardiac disease in dogs. *Vet. Rec.* 2000; 146: 687-690.
22. Lamb CR, Wikeley H, Boswood A, et al. Use of breed-specific ranges for the vertebral heart scale as an aid to the radiographic diagnosis of cardiac disease in dogs. *Vet. Rec.* 2001; 148: 707-711.
23. Marin LM, Brown J, McBrien C, et al. Vertebral heart size in retired racing Greyhounds. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 2007; 48: 332-334.
24. Hosapatna M, Padmashali S, Ankolekar V, et al. Determination of inter-bronchial and subcarinal angles in fetuses of different gestational age and their clinical implication. *Muller J. Med. Sci. Res.* 2015; 6: 129-132.
25. Le Roux A, Rademacjer N, Saelinger C, et al. Value of tracheal bifurcation angle measurement as a radiographic sign of left atrial enlargement in dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 2012; 53: 28-33.
26. Buchanan J.W, Bücheler J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *J. Am. Vet. Med.Assoc.* 1995; 206: 194-199.
27. Carden K, Boiselle P, Waltz D, et al. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review. *Chest* . 2005; 127: 984-1005.

28. Fraga J, Jennings R, Kim P.C.W. Pediatric tracheomalacia. *Semin. Pediat. Surg.* 2006; 25: 156-164.
29. Snijders D, Barbato A. An update on diagnosis of tracheomalacia in children. *Eur. J. Pediat. Surg.* 2015; 25: 333–335.
30. Tan J.Z.Y, Ditchfield M, Freezer N. Tracheobronchomalacia in children: review of diagnosis and definition. *Pediat. Radiol.* 2012; 42: 906-915.
31. Itatani K, Okada T, Uejima T, et al. Intraventricular flow vector Visualization based on the continuity equation and measurements of vorticity and wall shear stress. *Jpn. J. Appl. Phys.* 2013; 52: 1-6
32. Dabiri JO, Gharib M. The role of optimal vortex formation in biological fluid transport. *Proc. Biol. Sci.* 2005; 272: 1557-1560.
33. Shadden S.C, Katija K, Rosenfeld M, et al. Transport and stirring induced by vortex formation. *Journal of Fluid Mechanics.* 2007; 593: 315-331.
34. Kilner PJ, Henein MY, Gibson DG. Our tortuous heart in dynamic mode—an echocardiographic study of mitral flow and movement in exercising subjects. *Heart. Vessels.* 1997; 12: 103-110.
35. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, et al. Left ventricular isovolumic flow sequence during sinus and paced rhythms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 899-908.

36. Hong GR, Pedrizzetti G, Tonti G, et al. Characterization and quantification of vortex flow in the human left ventricle by contrast echocardiography using vector particle image velocimetry. *JACC. Cardiovasc. Imaging.* 2008; 6: 705-717.
37. Charonko JJ, Kumar R, Stewart K, et al. Vortices formed on the mitral valve tips aid normal left ventricular filling. *Ann. Biomed. Eng.* 2013; 41: 1049-1061.
38. Marinez-Legazpi P, Bermejo J, Benito Y, et al. Contribution of the diastolic vortex ring to left ventricular filling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 1711-1721.
39. Hayashi T, Itatani K, Inuzuka R, et al. Dissipative energy loss within the left ventricle detected by vector flow mapping in children: Normal values and effects of age and heart rate. 2015; 66: 403-410.

**Table 1 各群の性別、年齢、体重、胸郭比**

項目	小型犬	中型犬	大型犬
数	93	91	42
性別 (雄/雌)	30/63	31/60	17/25
年齢 (歳齢)	10.08 (7.33, 11.92)	10.50 (9.04, 12.67)	10.00 (8.21, 11.46)
体重 (kg)	4.26 (2.80, 5.54)	11.80 (8.88, 13.80) †	28.60 (25.78, 31.60) †‡
胸郭比	0.78 (0.70, 0.84)	0.81 (0.75, 0.87)	0.81 (0.70, 0.94)

† : 小型犬と比較して有意差あり ( $p < 0.05$ )

‡ : 中型犬と比較して有意差あり ( $p < 0.05$ )

**Table 2 各群の性別、年齢、体重、VHS、LA/Ao**

項目	正常犬群	DMVD犬群
数	5	4
性別 (雄/雌)	2/3	3/1
年齢 (歳齡)	10.08 (9.38, 11.67)	10.42 (10.35, 10.80)
体重 (kg)	10.20 (9.90, 10.40)	13.30 (12.63, 13.68)
VHS (v)	10.20 (9.90, 10.40) †	10.85 (10.65, 11.00) †
LA/Ao	1.80 (1.79, 1.93)	

† :  $p < 0.05$ で有意差あり

**Table 3-1 各群の性別、年齢、体重、心臓容積、LV length**

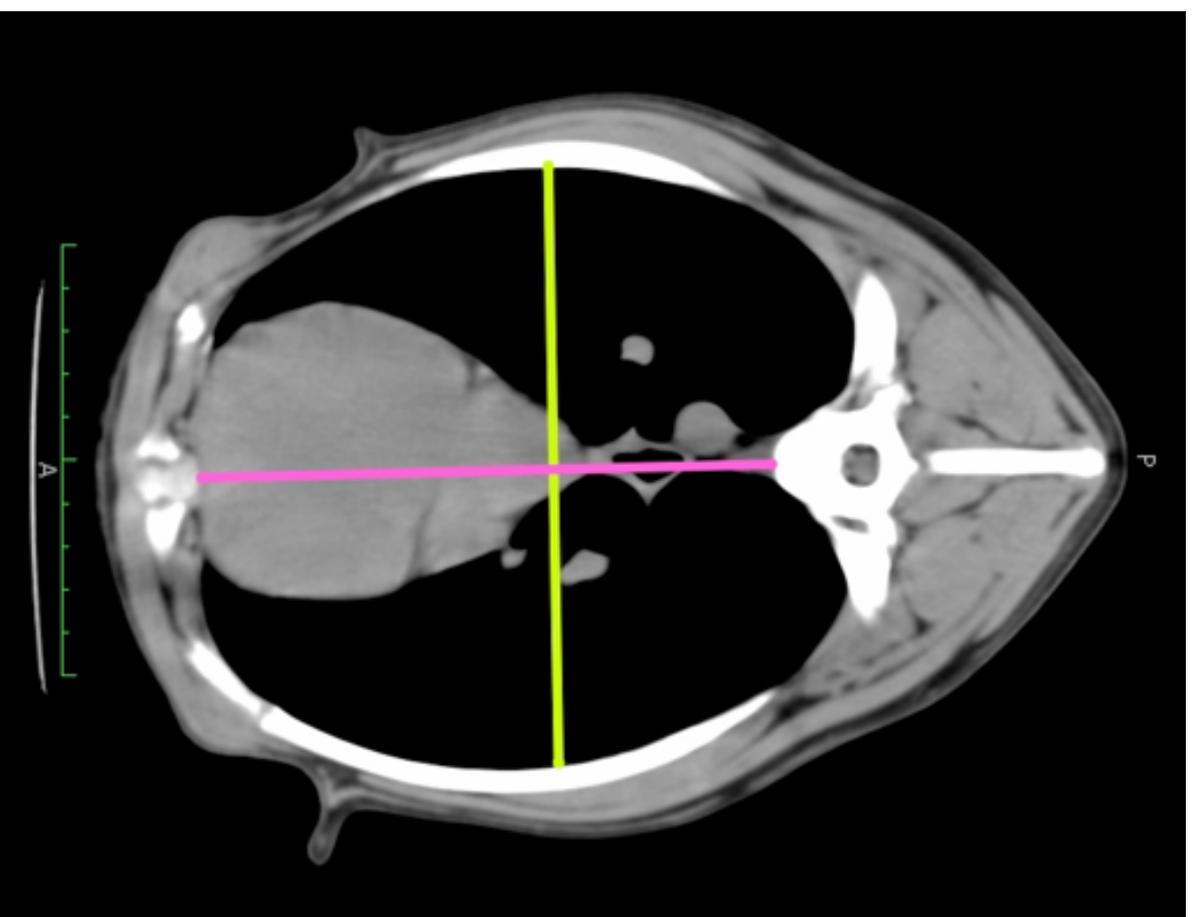
項目	小型犬群	中型&大型犬群
数	17	17
性別 (雄/雌)	7/10	4/13
年齢 (歳齡)	2.0 (1.7, 2.8)	1.4 (1.1, 3.5)
体重 (kg)	2.3 (1.9, 3.1) †	11.9 (8.7, 19.1) †
心臓容積 (cm <sup>2</sup> )	42.6 (37.1, 52.4) †	161.4 (121.2, 250.2) †
LV length (cm)	2.7 (2.3, 3.1) †	4.2 (3.8, 4.9) †

† :  $p < 0.05$ で有意差あり

**Table 3-2 各群の心拍数、収縮期血圧、FS、LVEDSN、E波**

項目	小型犬群	中型&大型犬群
心拍数 (bpm)	120 (95, 132)	117 (99, 131)
収縮期血圧 (mmHg)	131 (128, 141)	138 (135, 142)
FS (%)	46.5 (41.3, 52.2) †	38.9 (33.6, 46.0) †
LVEDSN	0.77 (0.66, 0.87) †	0.92 (0.85, 1.04) †
E波 (m/s)	0.73 (0.64, 0.84)	0.79 (0.71, 0.87)

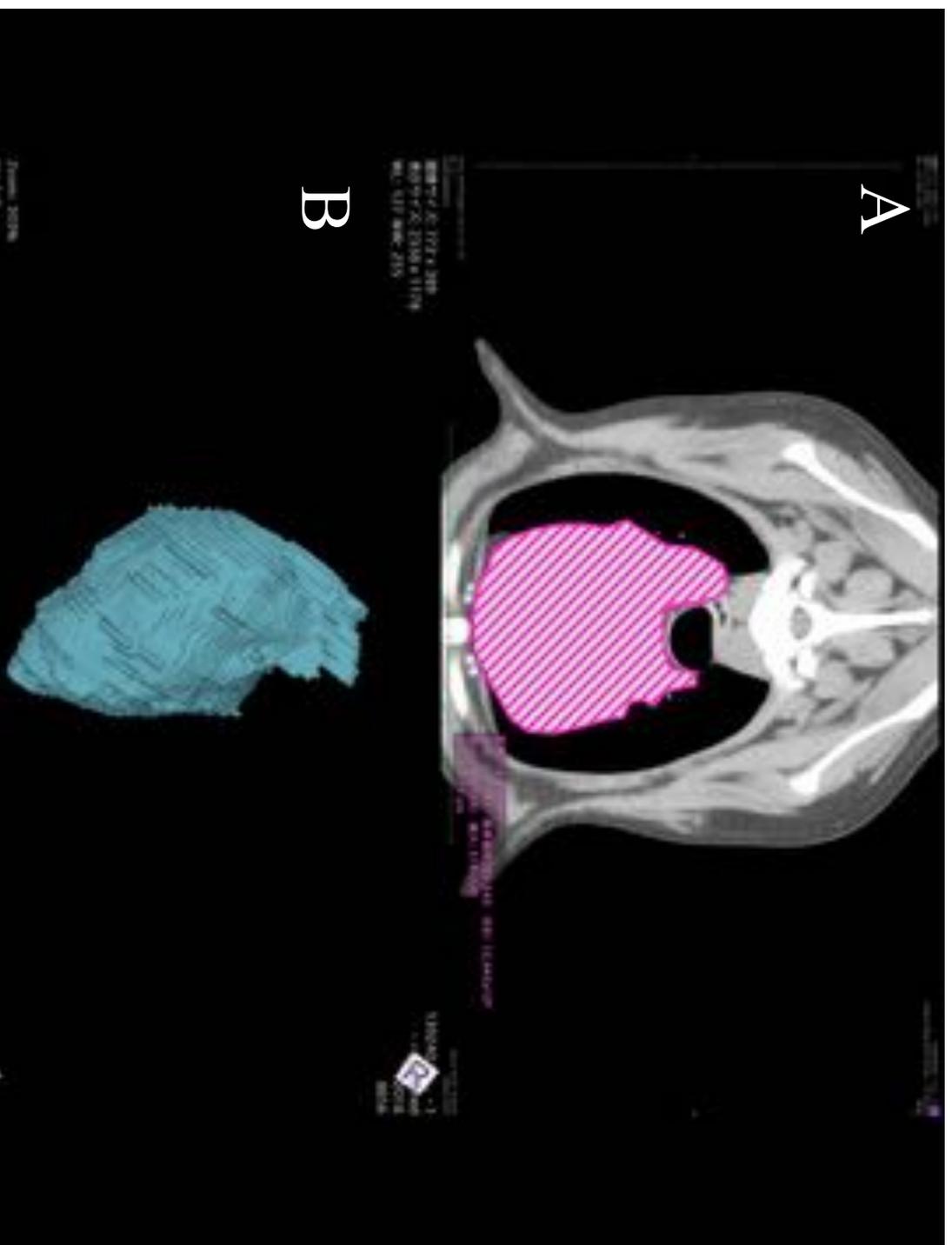
† :  $p < 0.05$ で有意差あり



## Figure 1 胸郭比の計測方法

最大胸郭となる第5肋骨レベルの胸腔断面

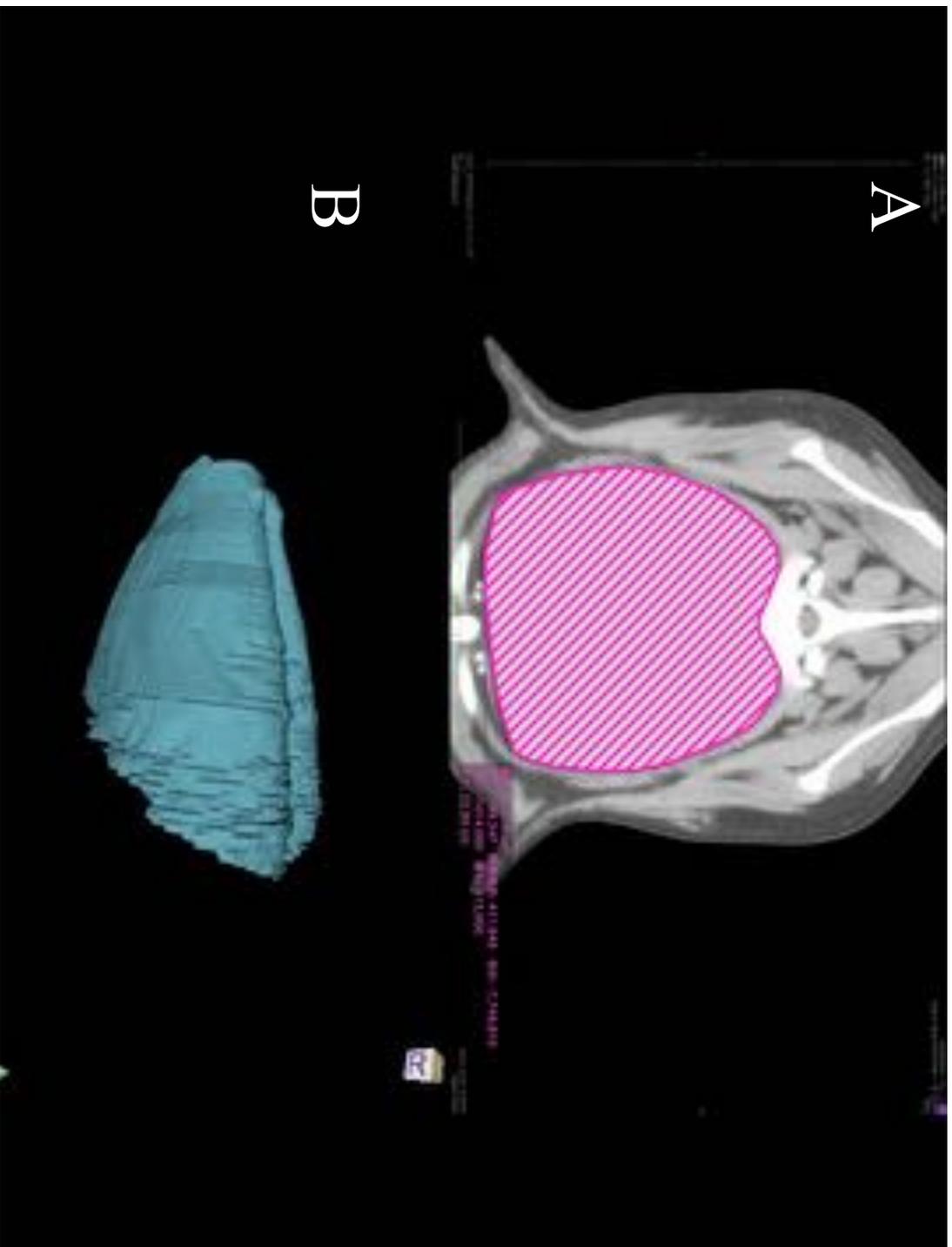
胸郭比 = 垂線 (ピンク色) / 平行線 (黄緑色)



**Figure 2** 心臓容積の計測方法

A : トラッキングによって算出した心臓の表面積 ( $\text{cm}^2$ )

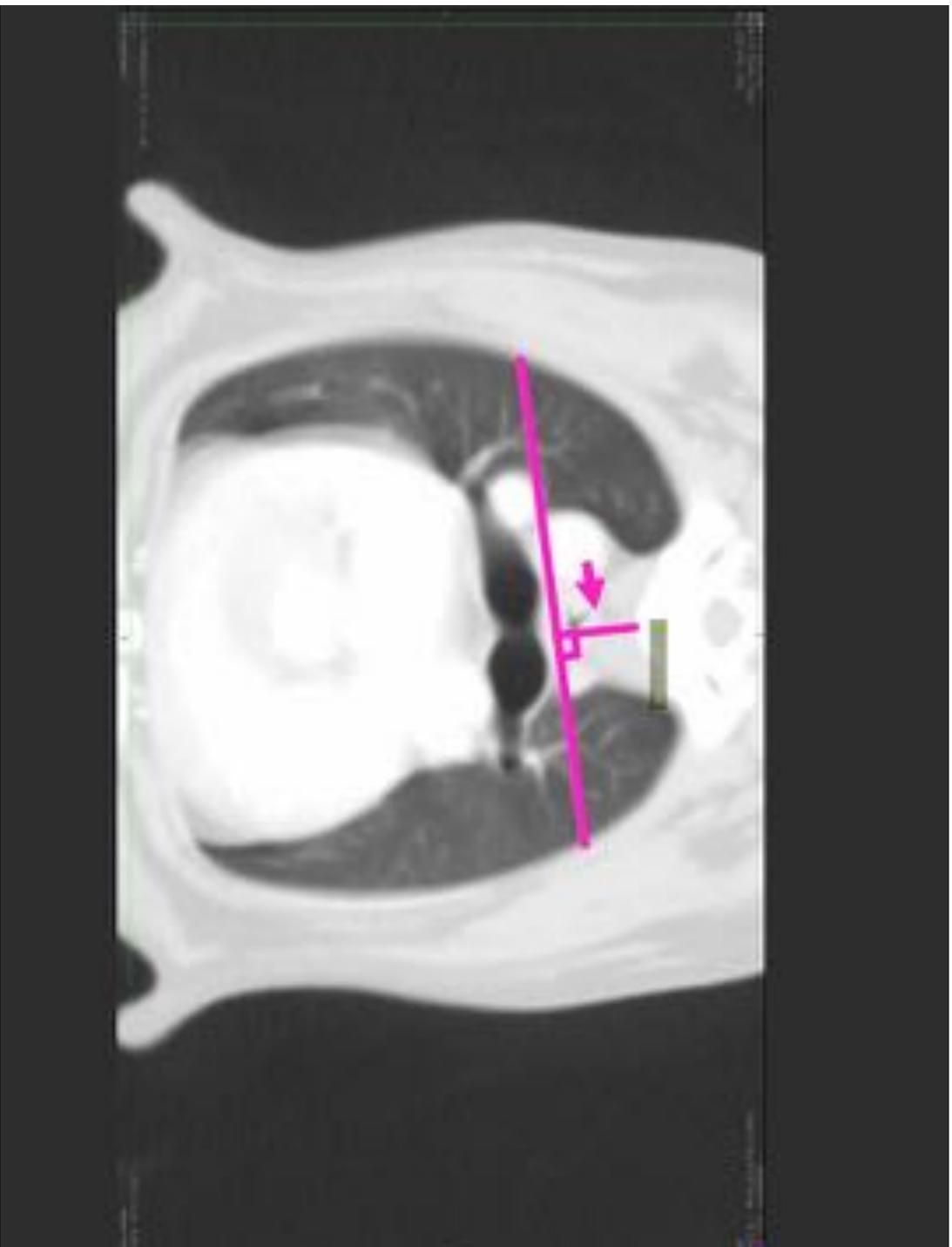
B : 各断面の表面積から自動計算した心臓容積 ( $\text{cm}^3$ )



**Figure 3** 胸腔容積の計測方法

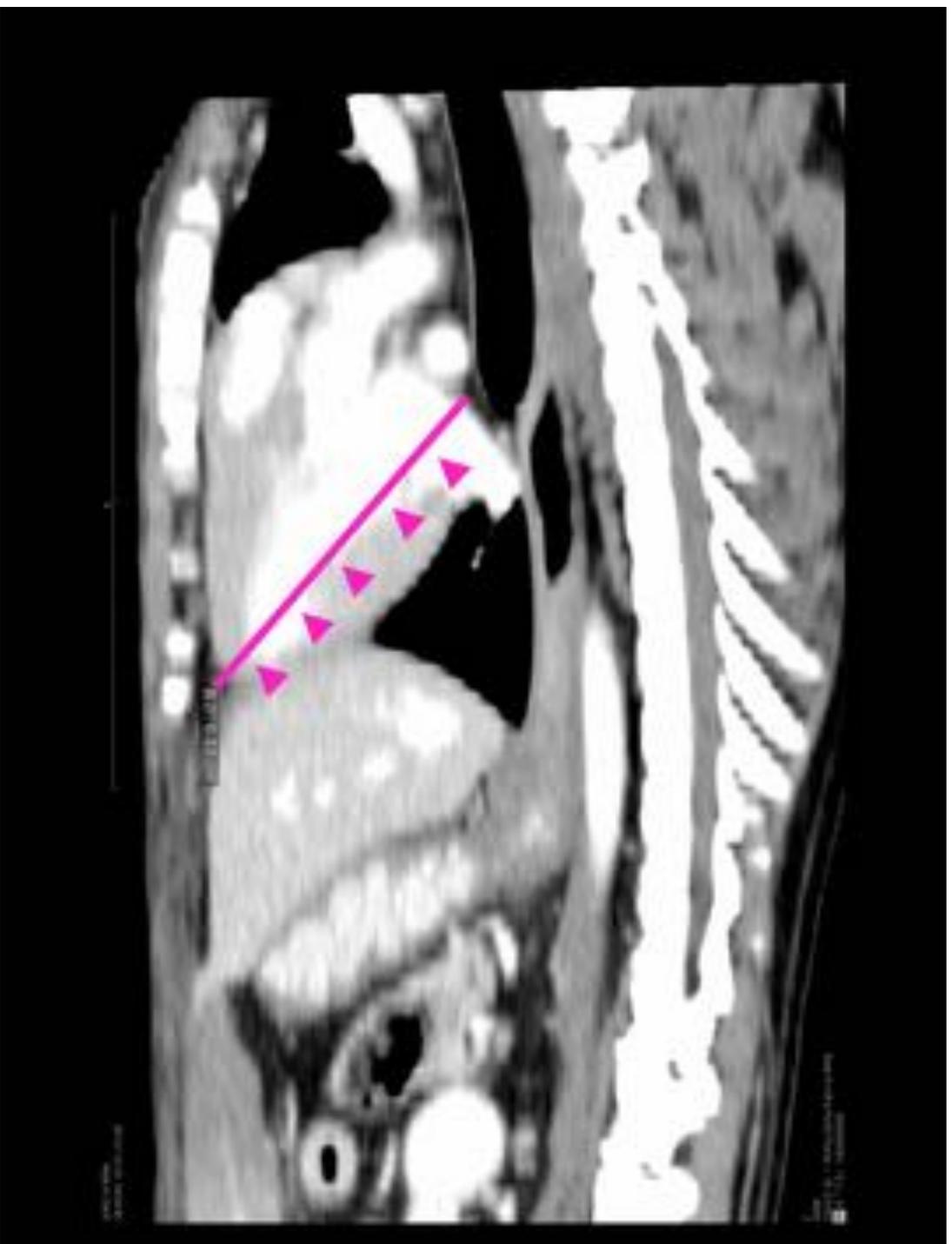
A : トラッキングによって算出した胸腔の表面積( $\text{cm}^2$ )

B : 各断面の表面積から自動計算した胸腔容積( $\text{cm}^3$ )



**Figure 4** 気管椎体間距離の計測方法

気管椎体間距離 (cm) = 左右気管支から椎体への垂線 (矢印)



**Figure 5** 心臓長軸径の計測方法

胸部～腹部までの矢状断面像

心臓長軸径 (cm) = 左房から心尖部までの最大長 (矢頭)

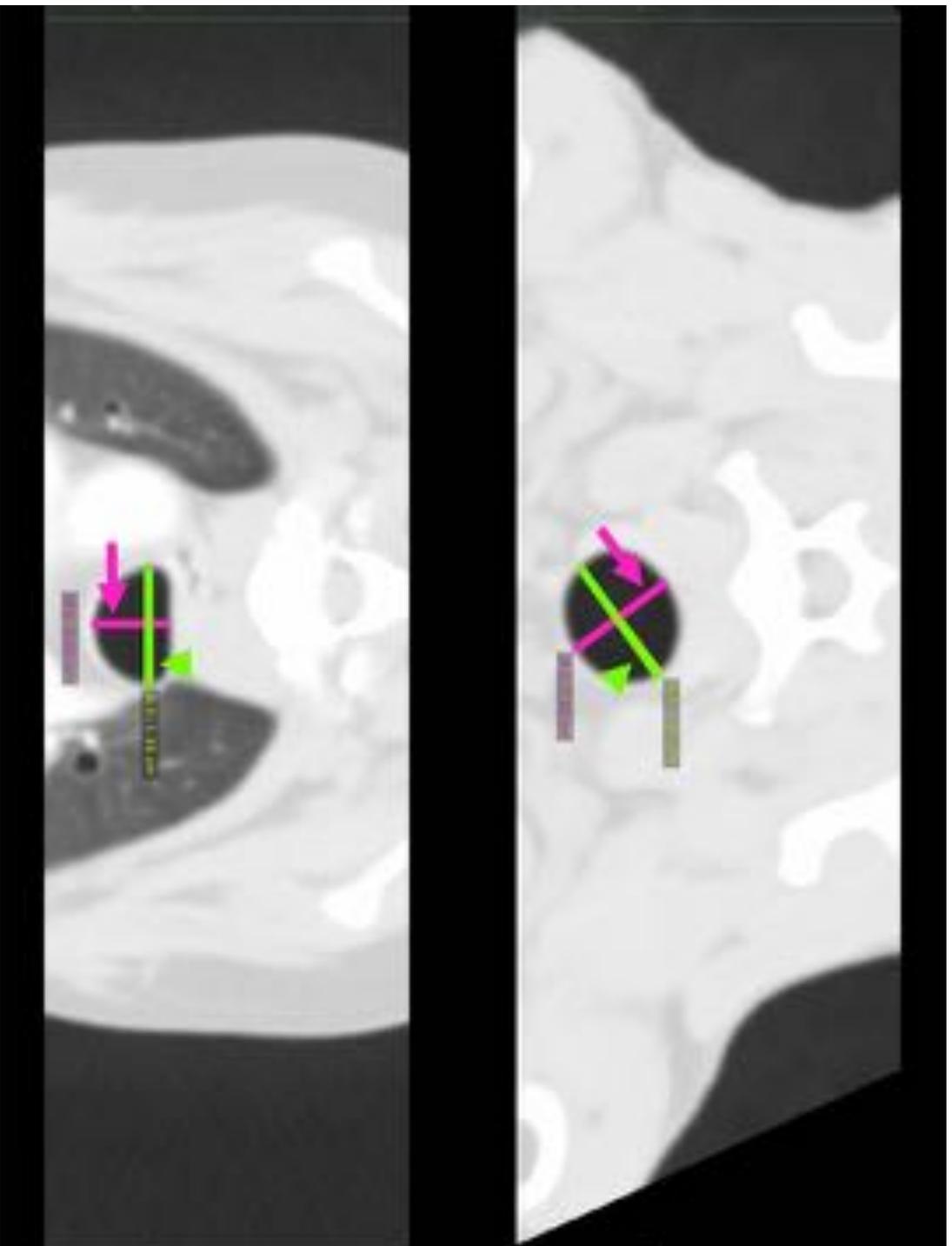
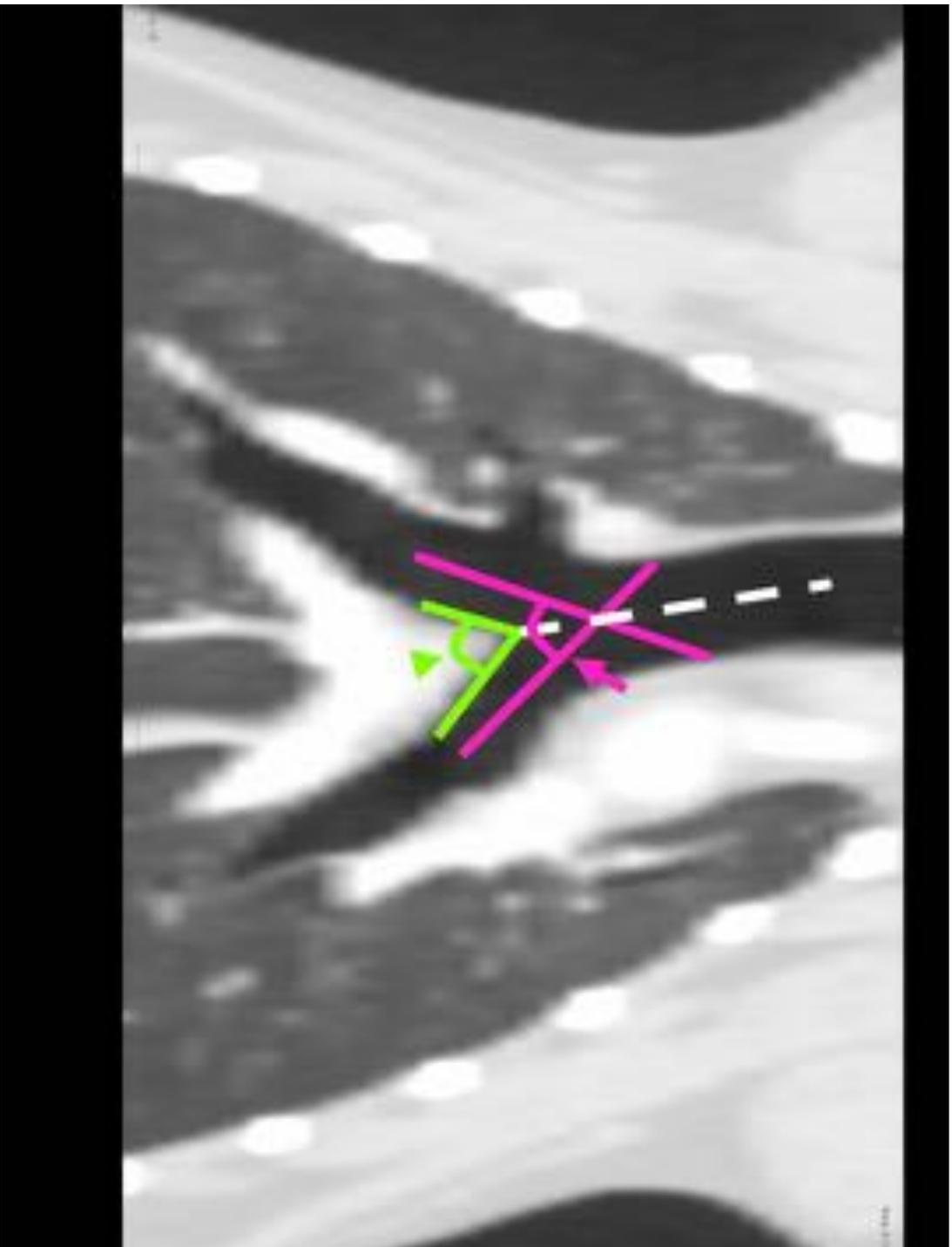


Figure 6 第7頸椎（上）および第4胸椎レベル（下）の気管径比の計測方法

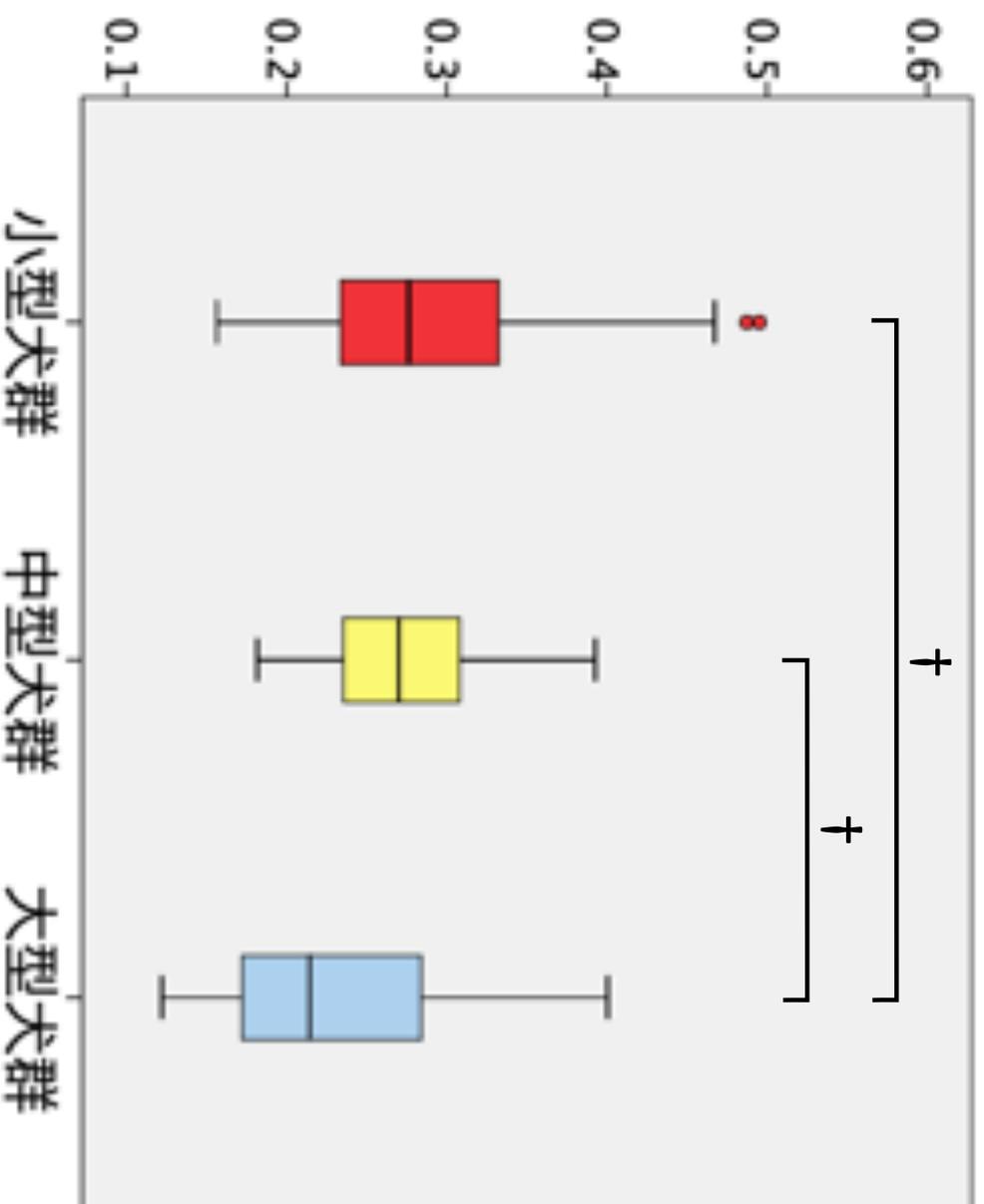
$$\text{気管径 (cm)} = \frac{\text{膜性部からの垂線 (矢印)}}{\text{膜性部の垂線に垂直に交わる線分の最大長 (矢頭)}}$$



**Figure 8** 気管支分岐角度 (IBA、SCA) の計測方法

IBA : 矢印、SCA : 矢頭

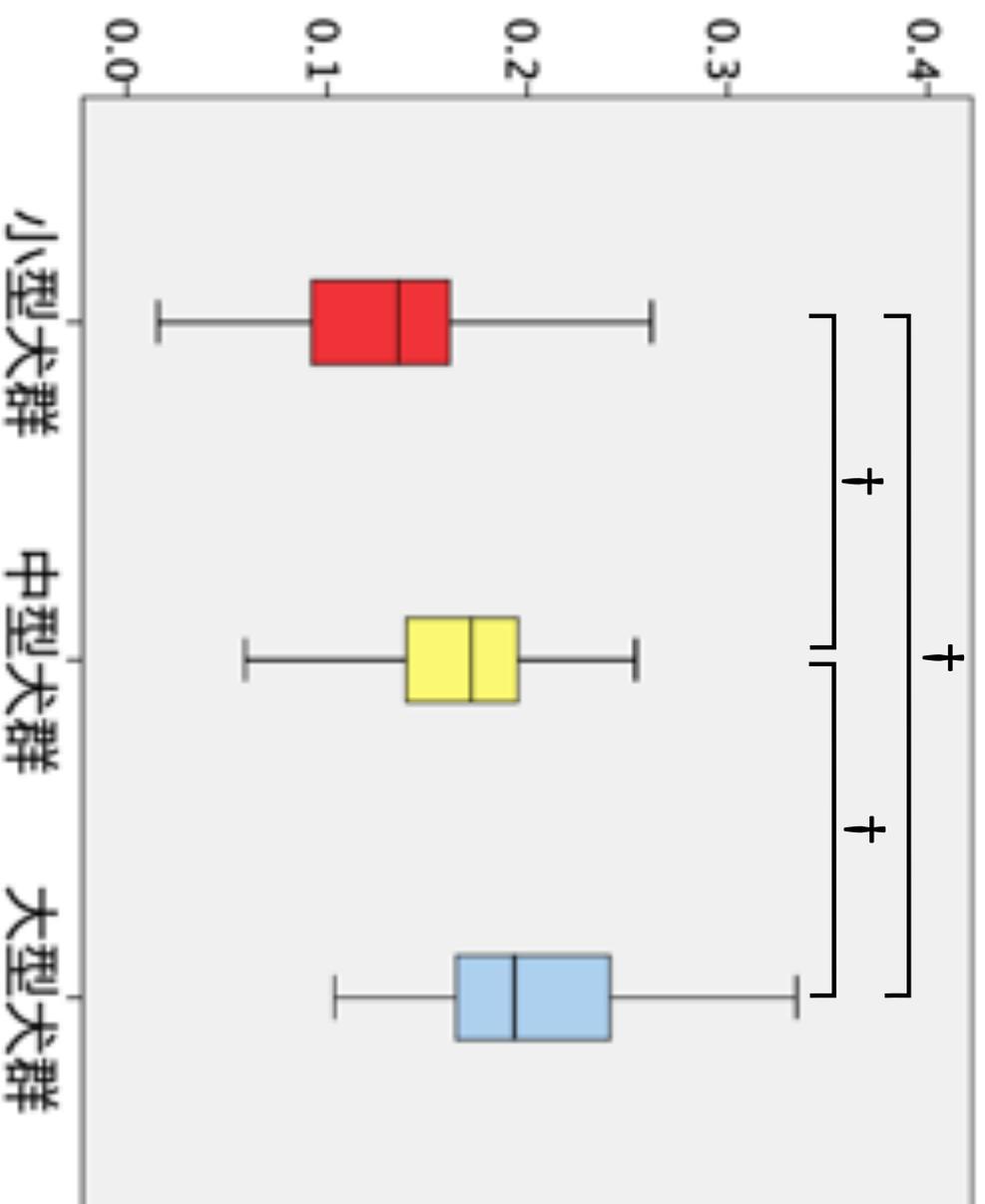
## 相对的心臟容積比



**Figure 9** 相对的心臟容積比

大型犬群と比較して小型犬および中型犬群は有意に高値を示した。

## 相対的気管椎体間距離比

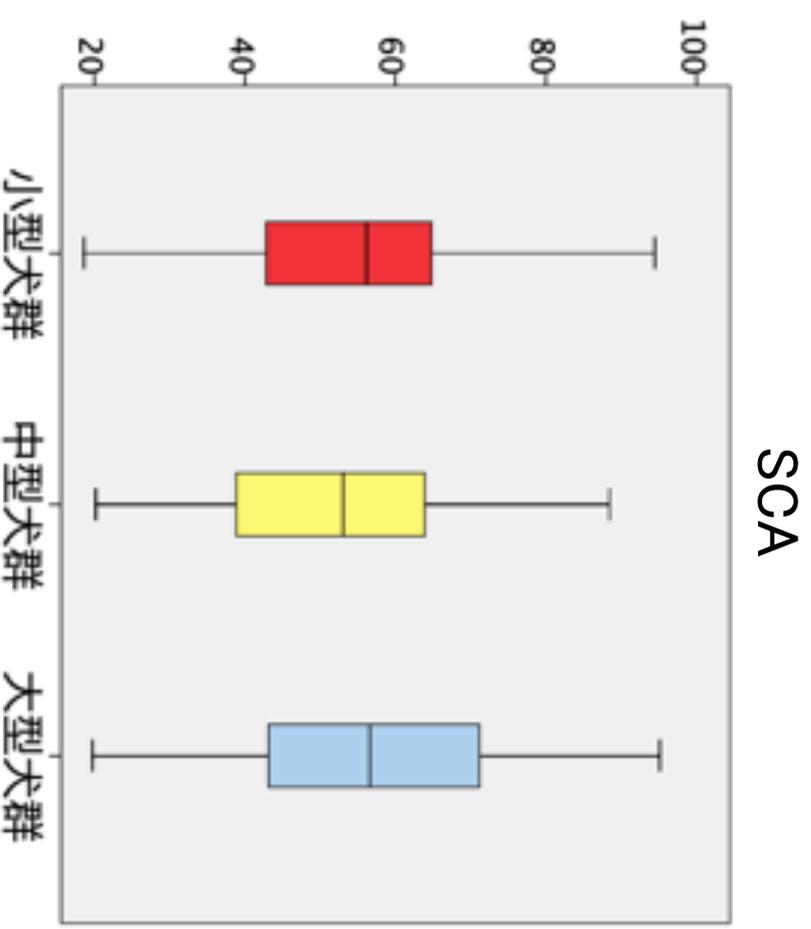
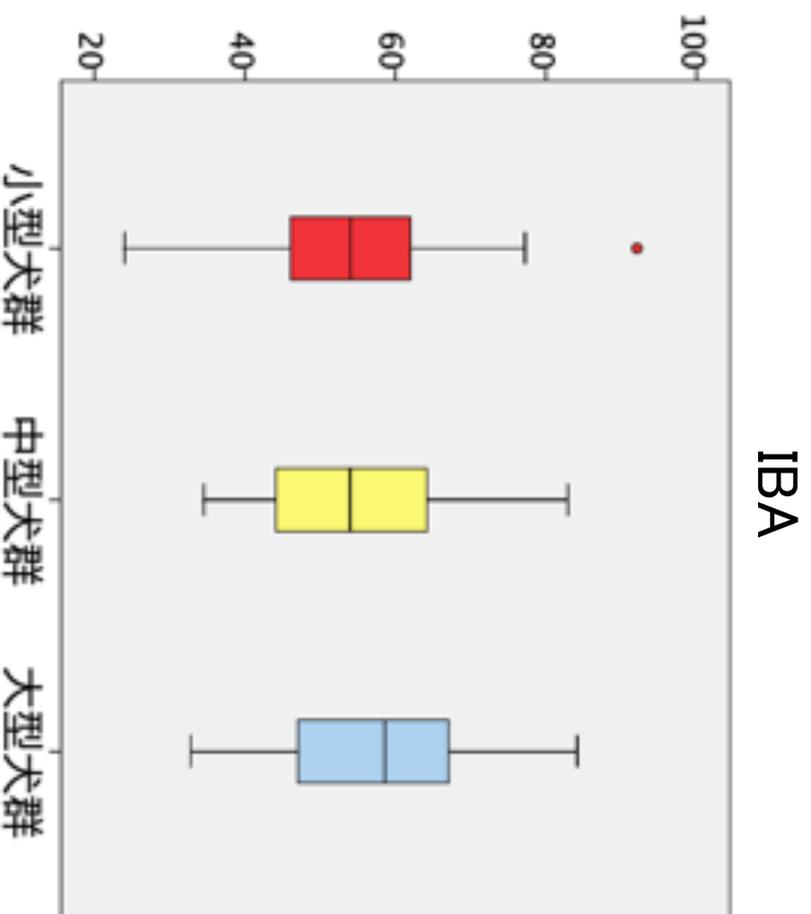


**Figure 10** 相対的気管椎体間距離比

小型犬群は、中型犬および大型犬群と比較して有意に低値を示した。

中型犬群は、大型犬群と比較して有意に低値を示した。





**Figure 12 気管支分岐角度 (IBA：左、SCA：右)**

IBAおよびSCAは3群間で有意差は認められなかった。

## 相对的心臟容積比

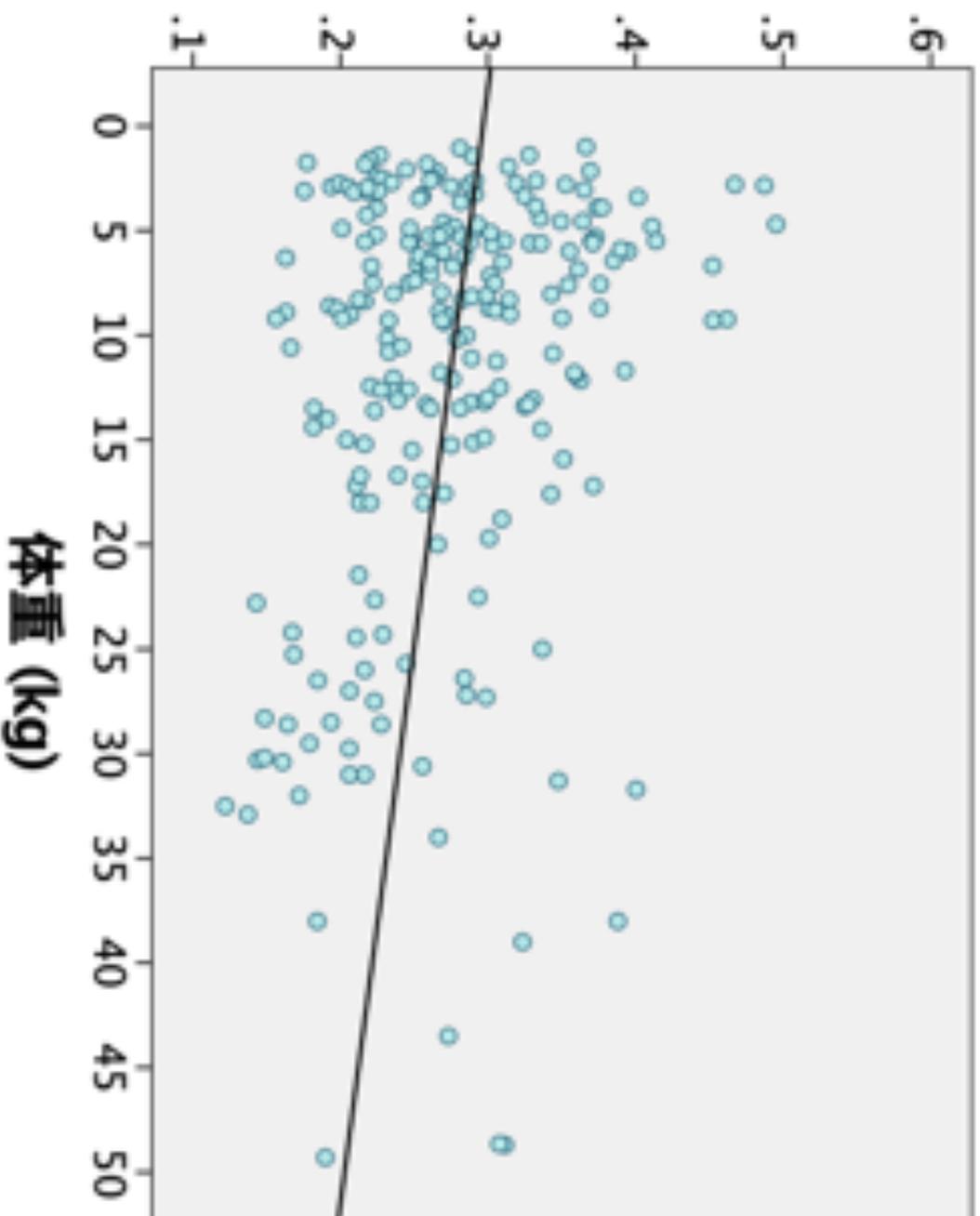


Figure 13 相对的心臟容積比

相对的心臟容積比と体重との間に関連性が認められた。

## 相対的気管椎体間距離比

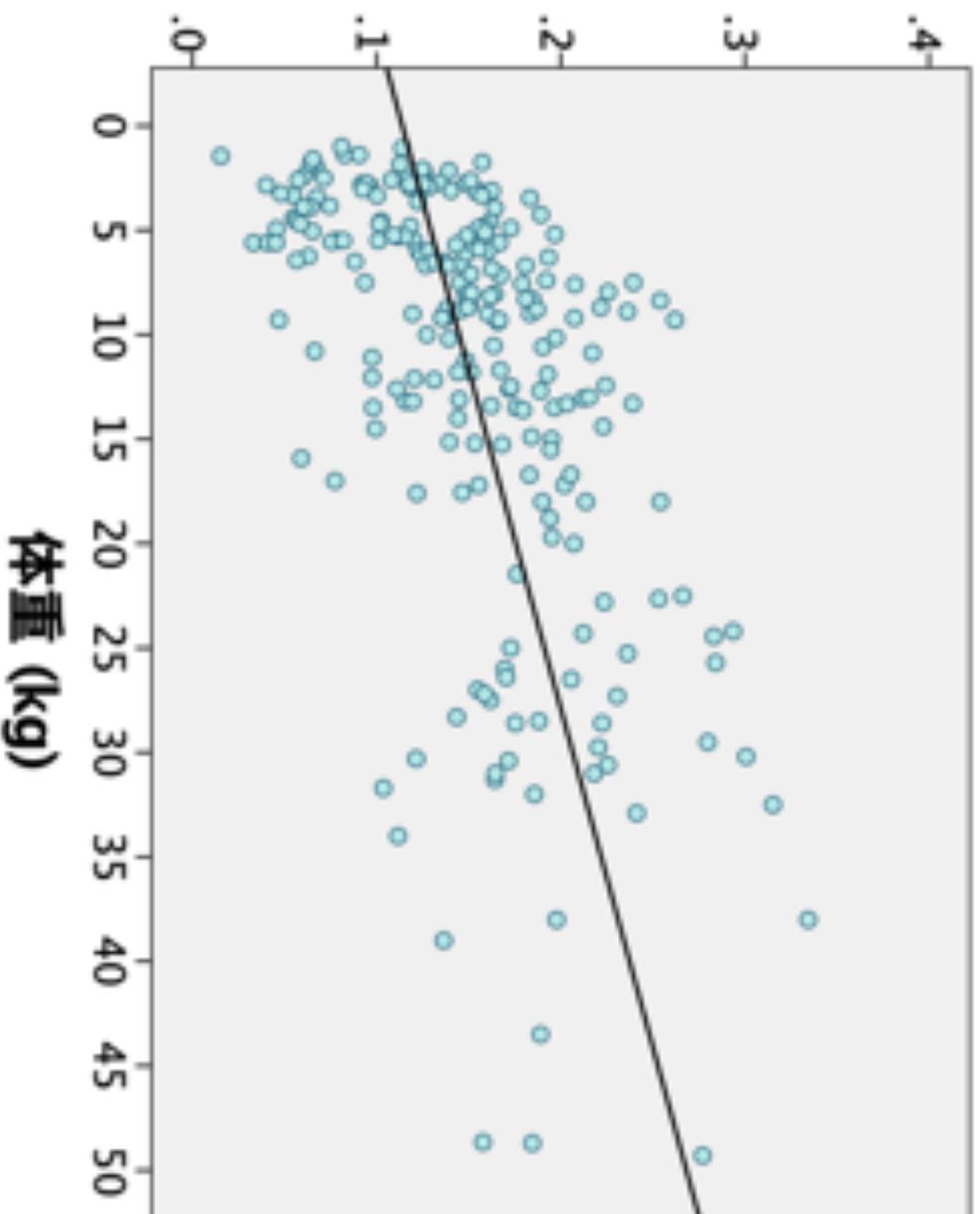


Figure 14 相対的気管椎体間距離比

相対的気管椎体間距離比と体重との間に関連性が認められた。

## 第4胸椎レベルの気管径比

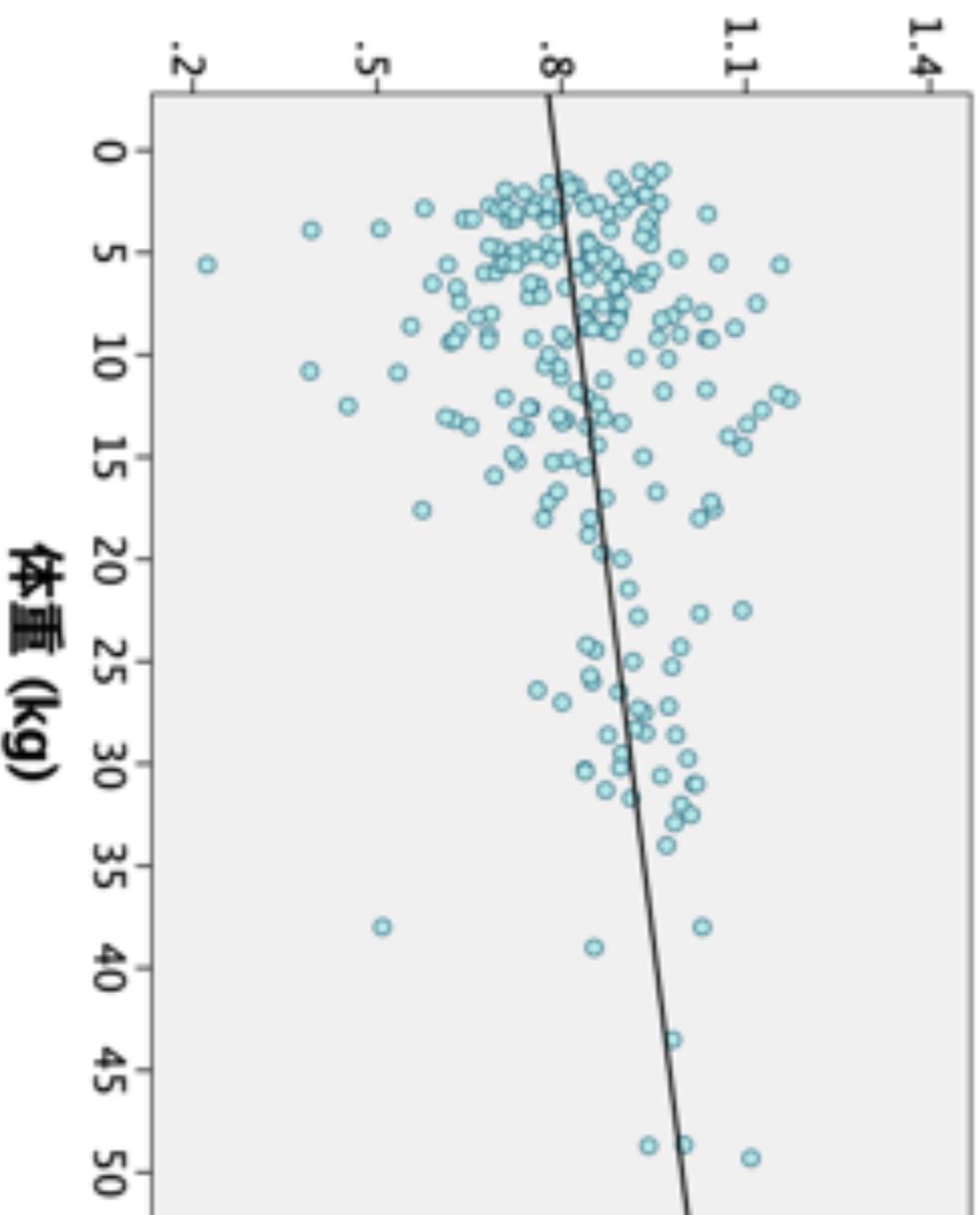
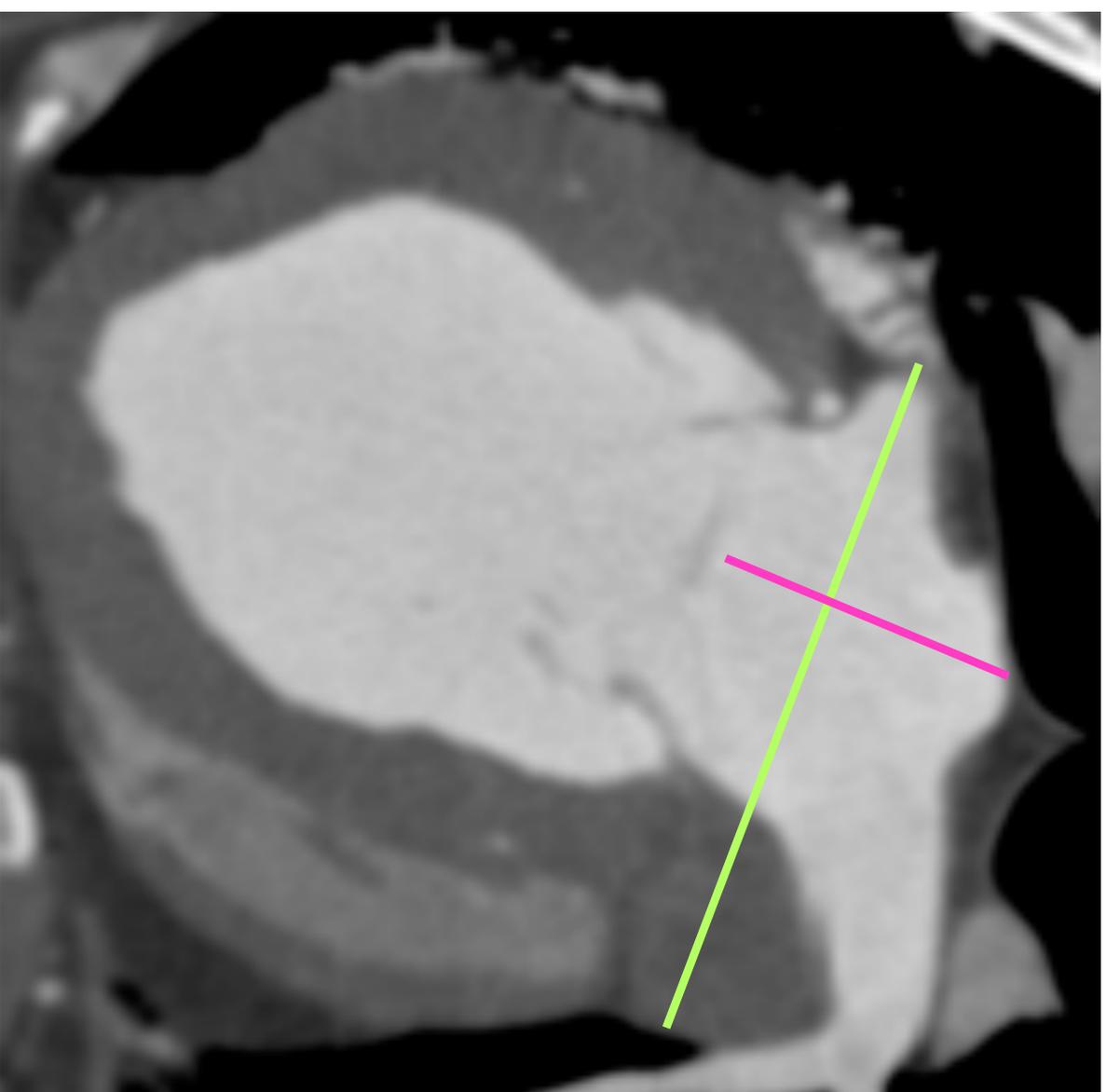


Figure 15 第4胸椎レベルの気管径比

第4胸椎レベルの気管径比と体重との間に関連性が認められた。



**Figure 16** 左房径比の計測法

左房径比 = 垂直方向 (黄緑色) / 水平方向 (ピンク色)

## 相対的気管椎体間距離比

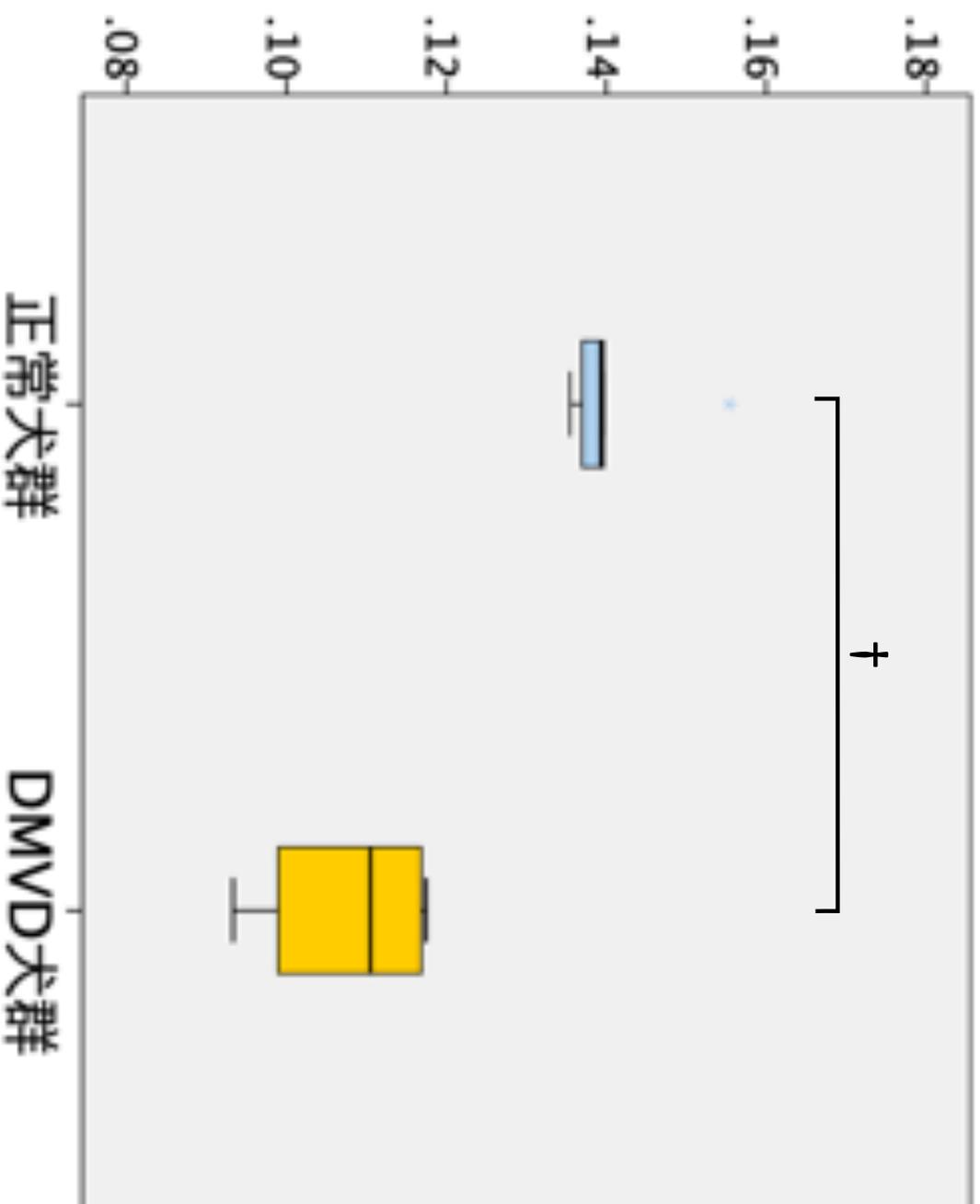
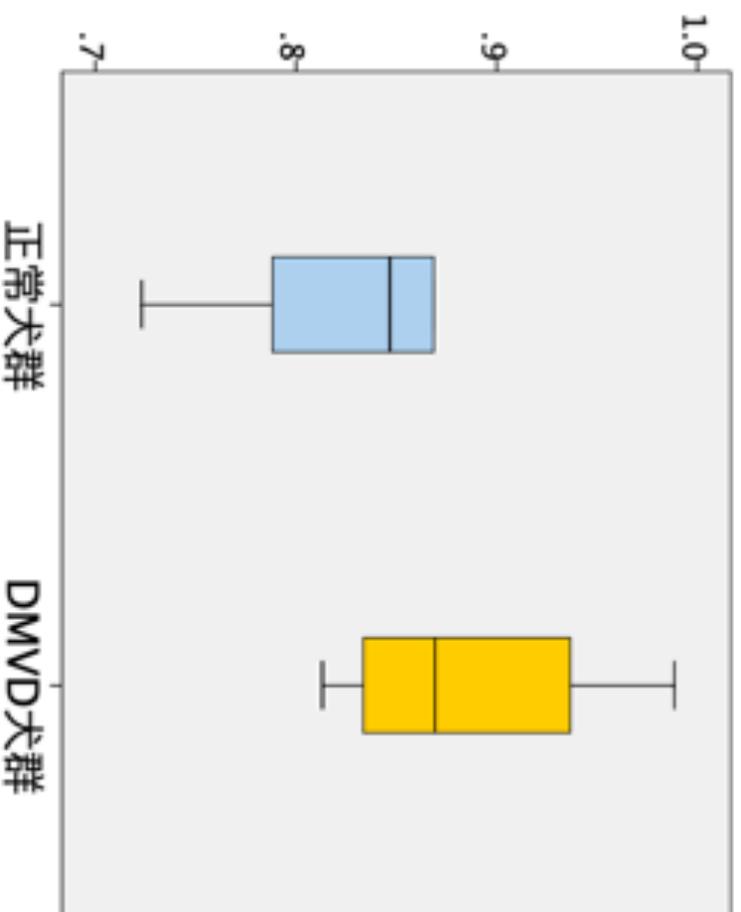


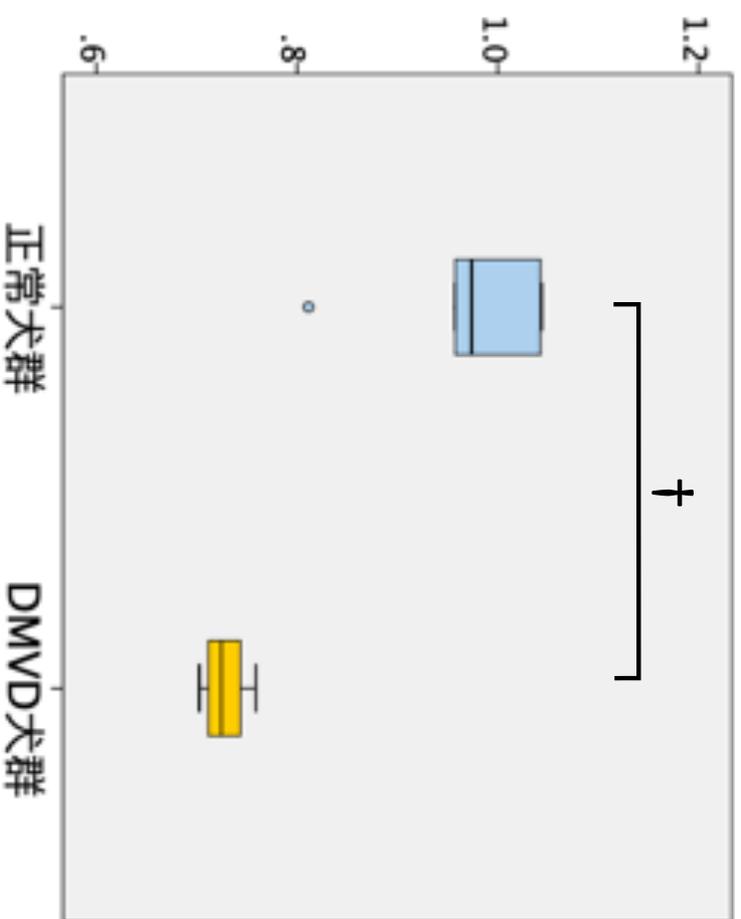
Figure 17 相対的気管椎体間距離比

DMVD群は正常犬群と比較して有意に低値を示した。

第7頸椎レベルの気管径比



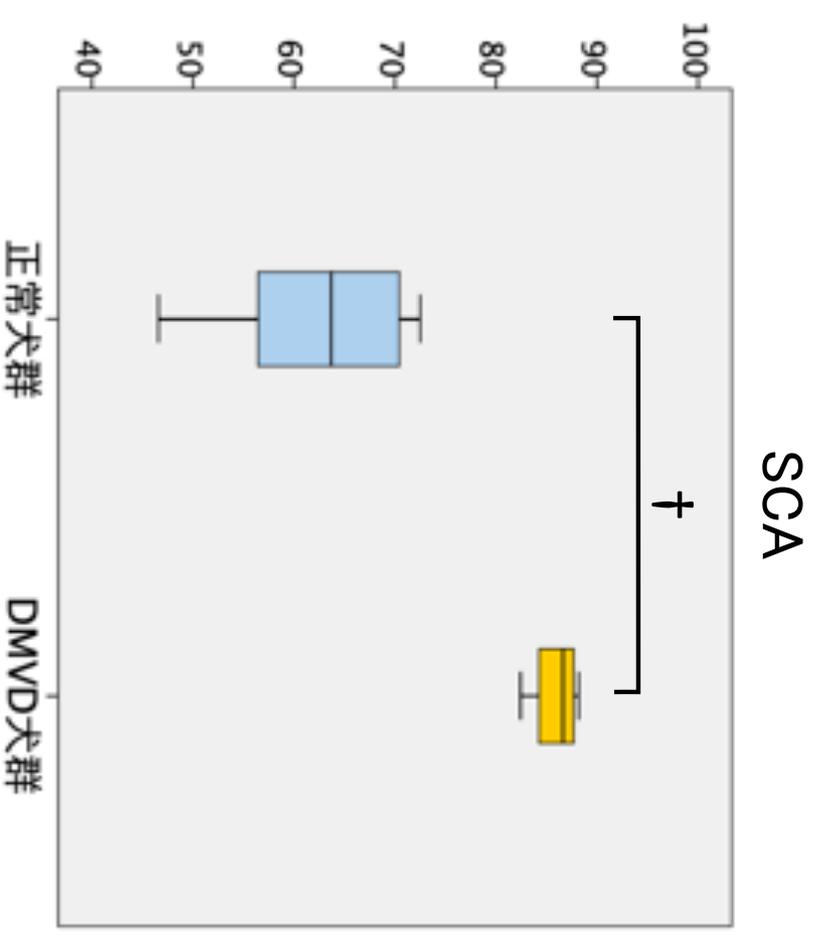
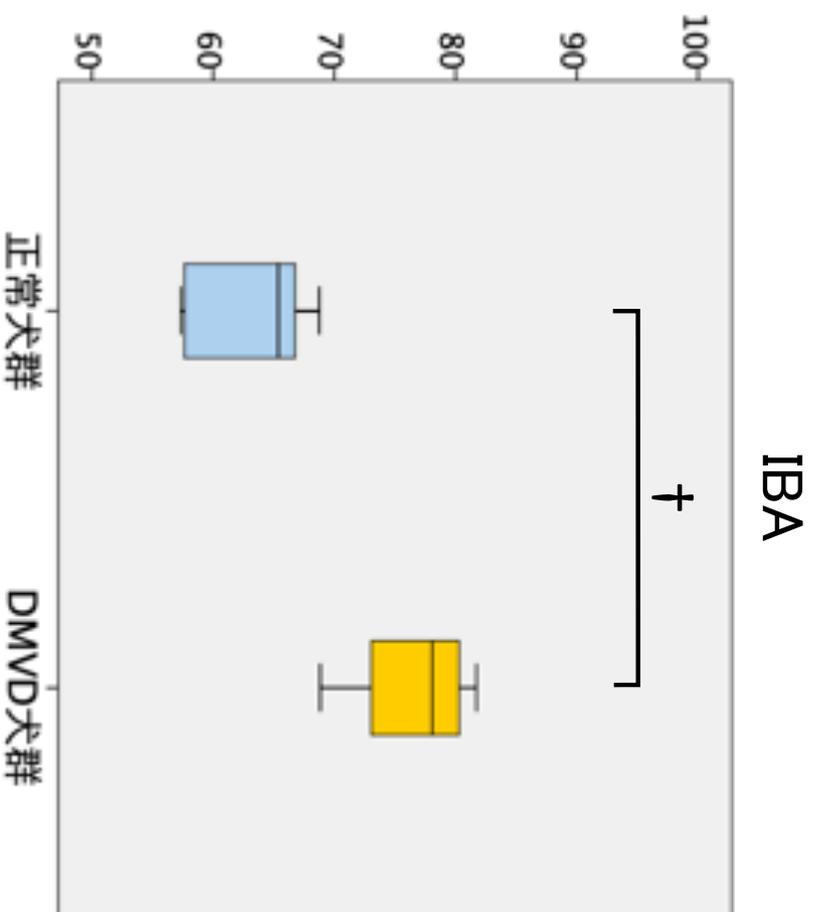
第4胸椎レベルの気管径比



**Figure 18** 第7頸椎 (左) および第4胸椎レベル (右) の気管径比

第7頸椎レベルの気管径比は2群間で有意差は認められなかった。

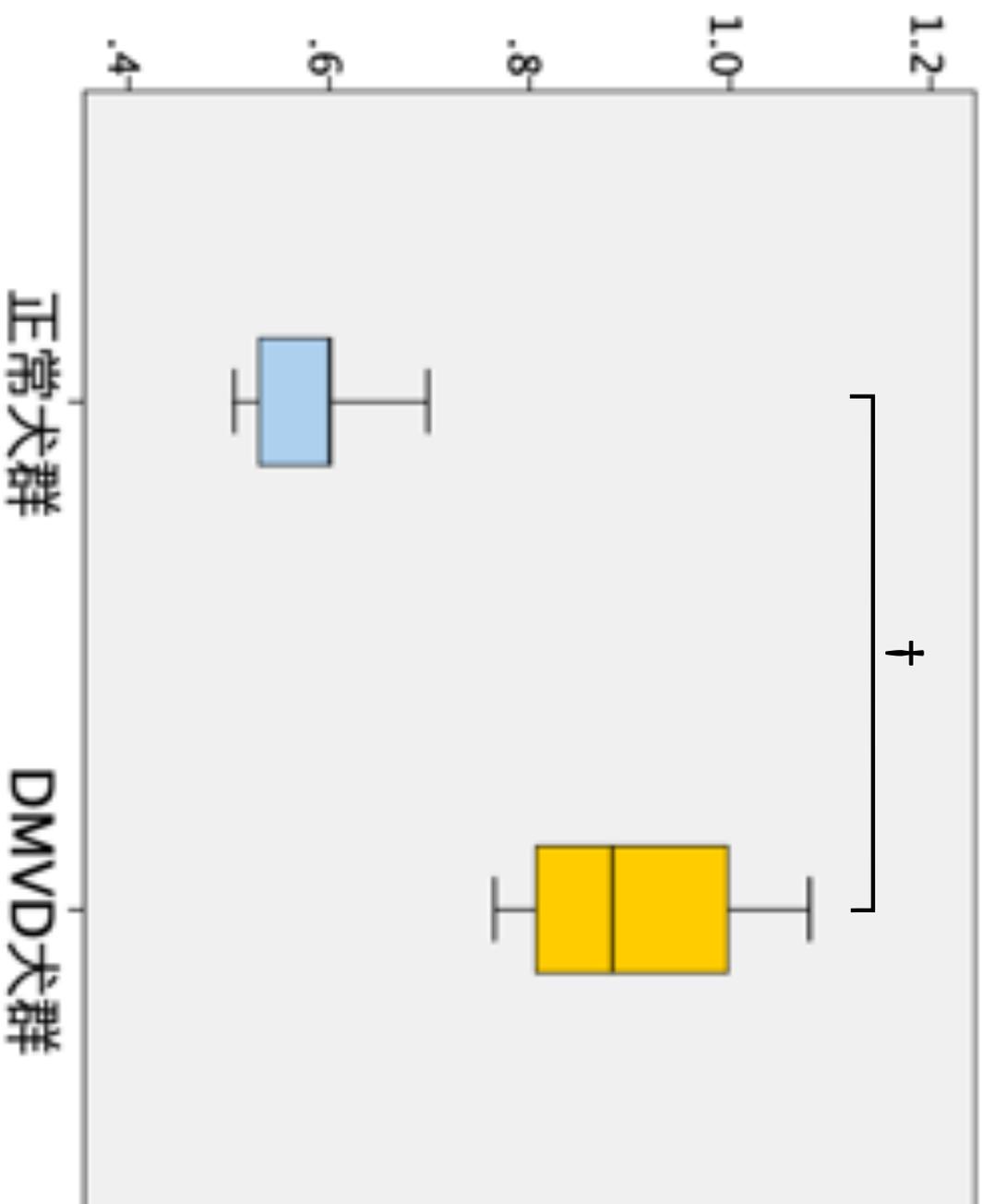
第4胸椎レベルの気管径比は正常犬群と比較してDMVD群で有意に低値を示した。



**Figure 19** IBA (左) およびSCA (右)

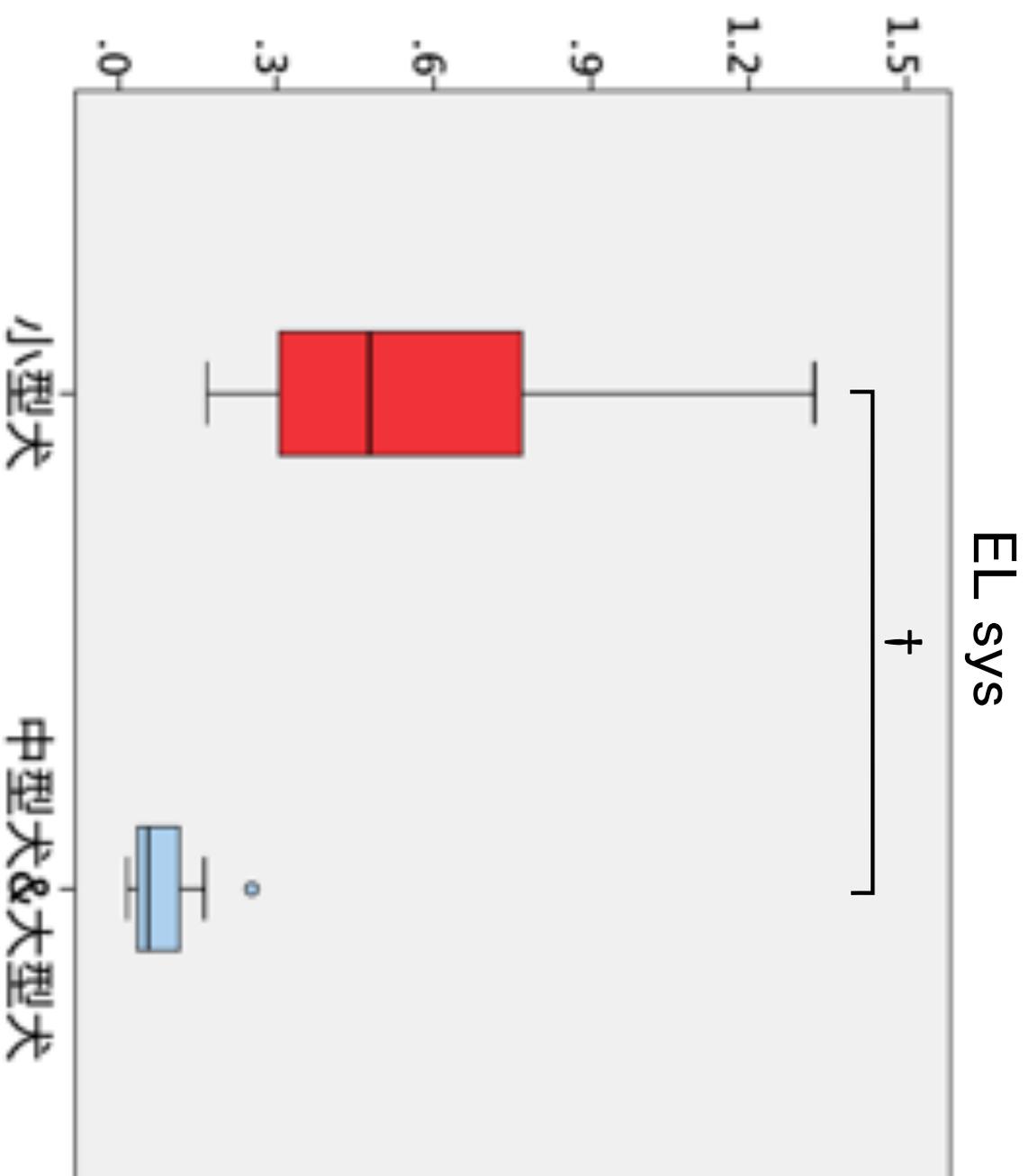
IBAおよびSCAは正常犬群と比較してDMVD群で有意に高値を示した。

# 左房径比



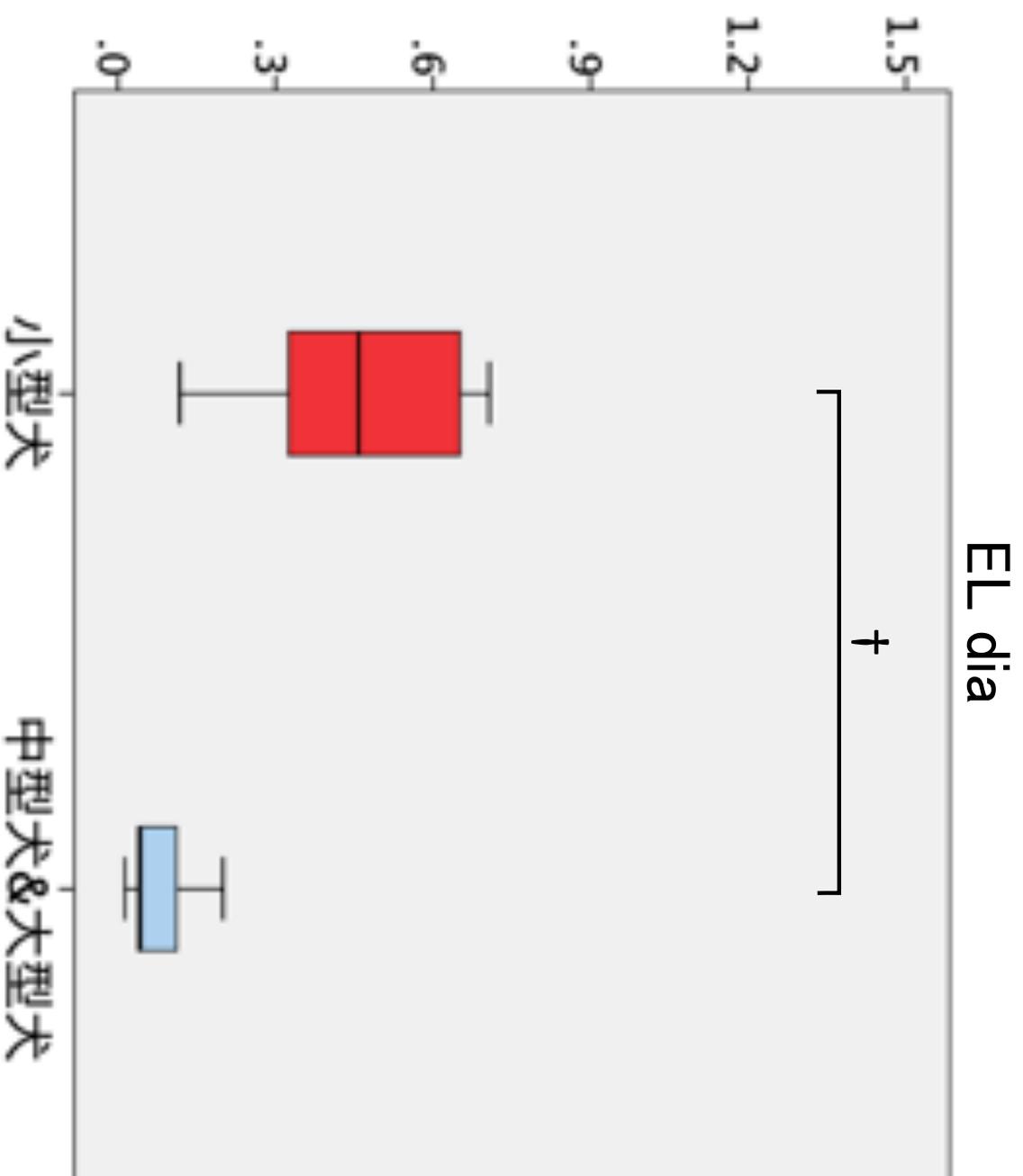
**Figure 20** 左房径比

正常犬群と比較してDMVD犬群で有意に高値を示した。



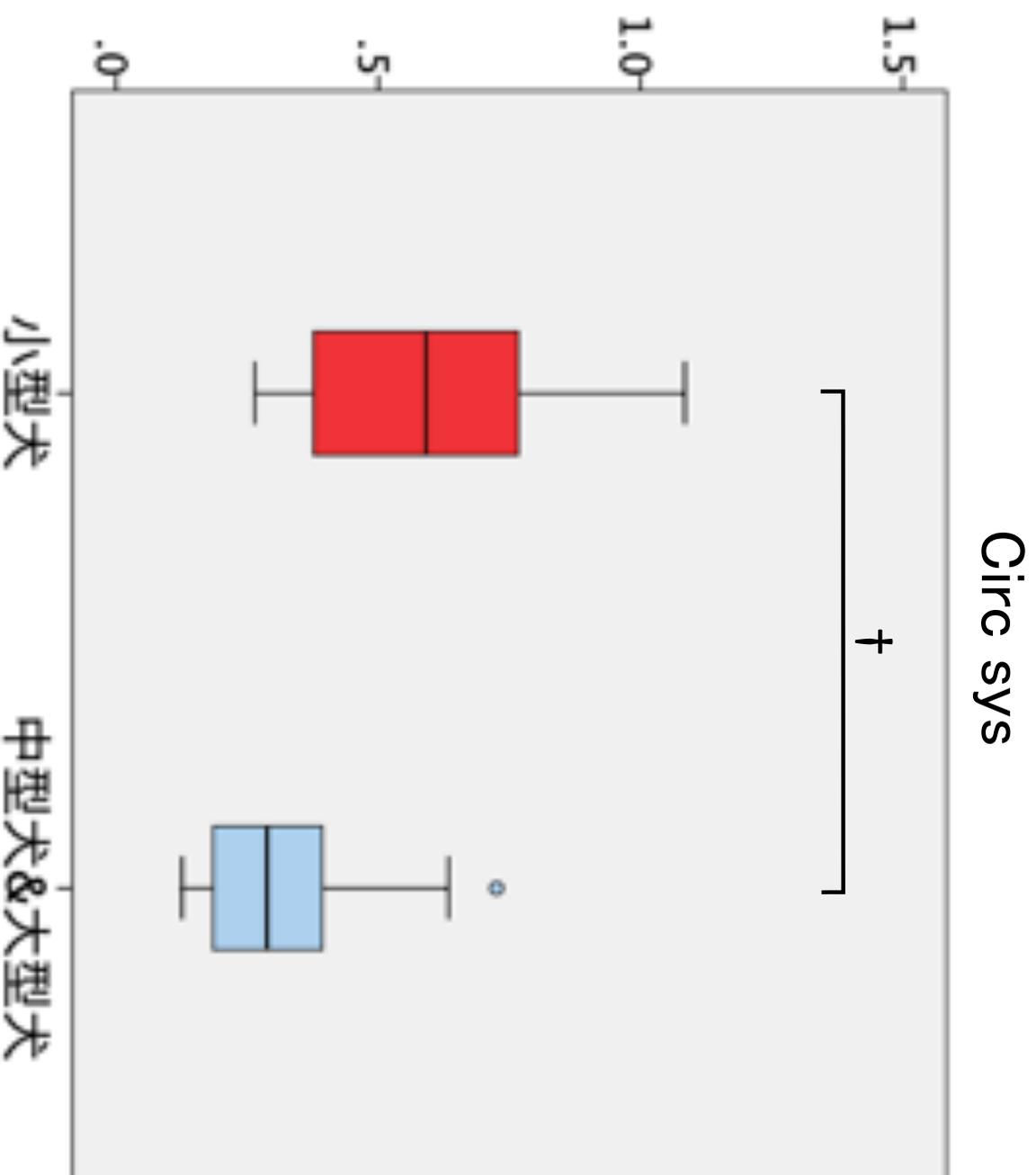
**Figure 21 EL sys**

中型および大型犬群と比較して小型犬群では有意に高値を示した。



**Figure 22 EL dia**

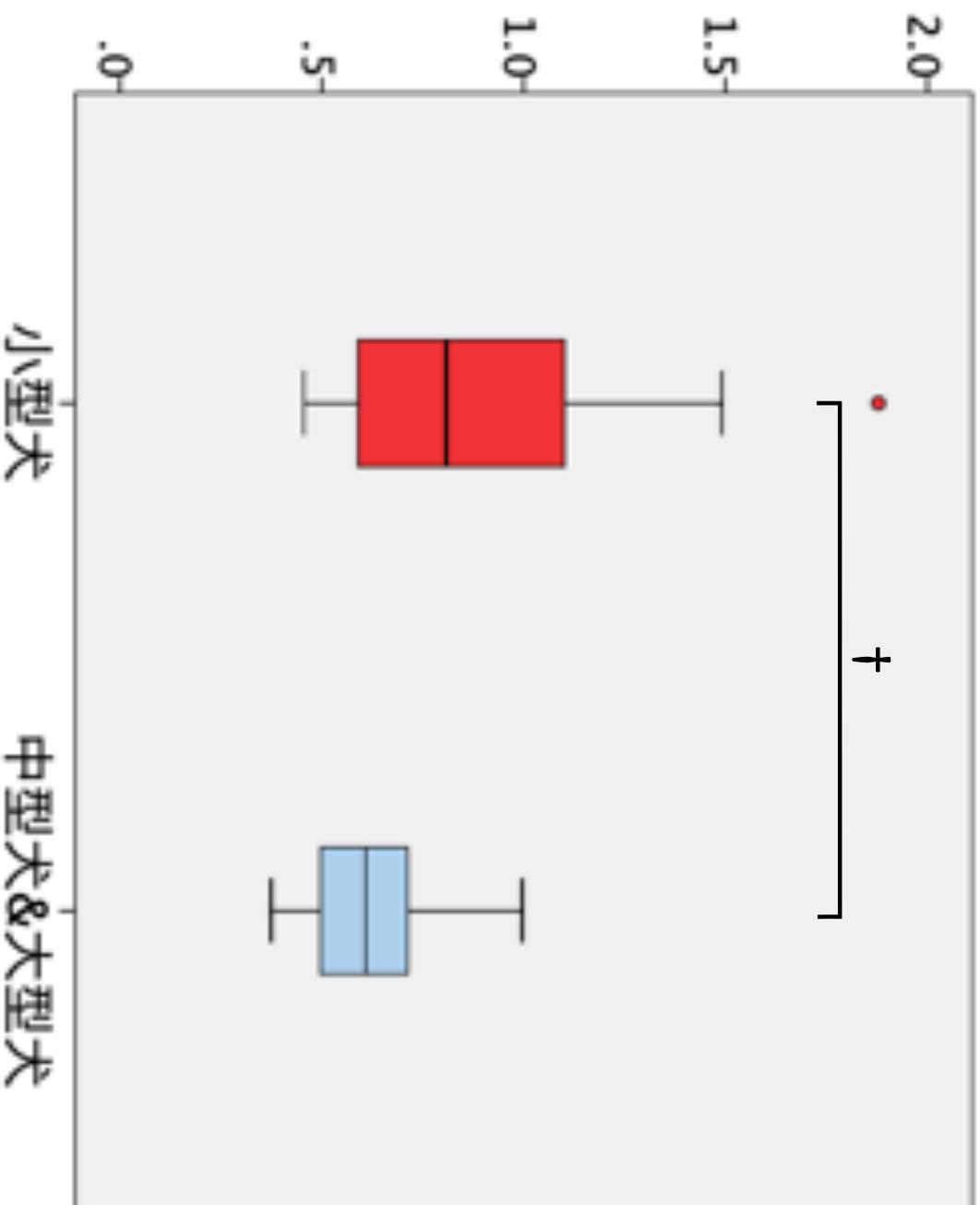
中型および大型犬群と比較して小型犬群では有意に高値を示した。



**Figure 23** Circ sys

中型および大型犬群と比較して小型犬群では有意に高値を示した。

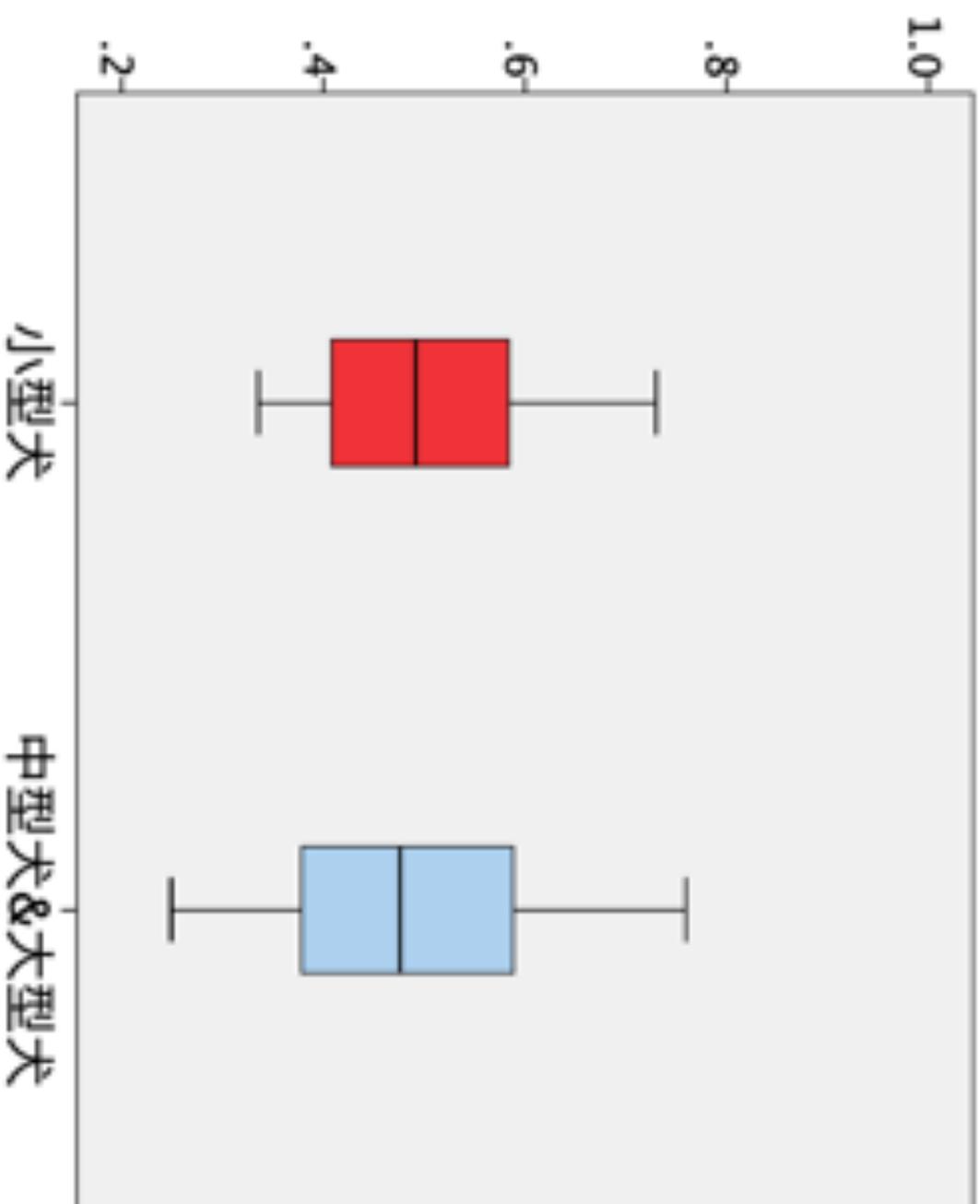
# Circ dia



**Figure 24 Circ dia**

中型および大型犬群と比較して小型犬群では有意に高値を示した。

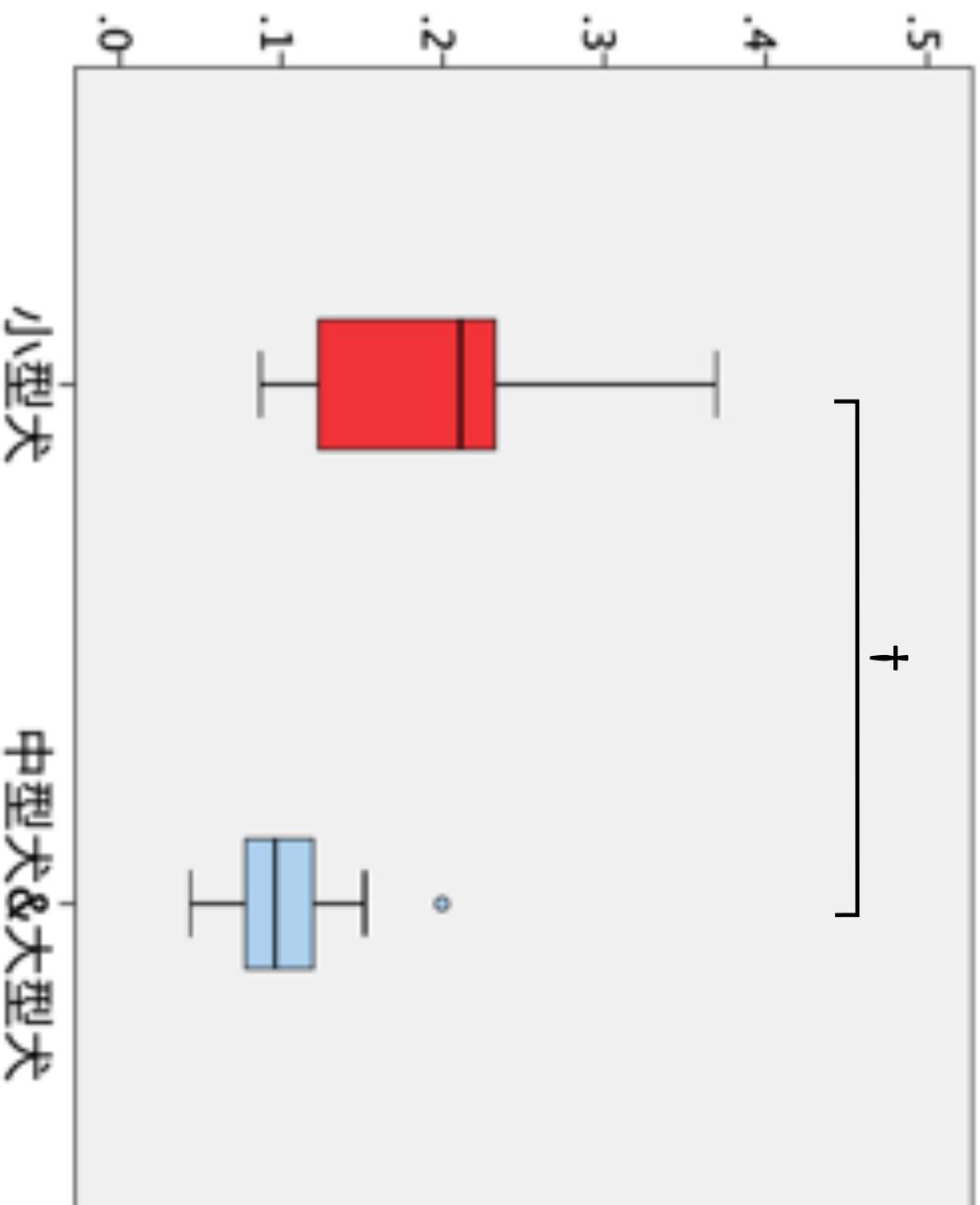
# Total IVPG



**Figure 25 Total IVPG**

2群間で有意差は認められなかった。

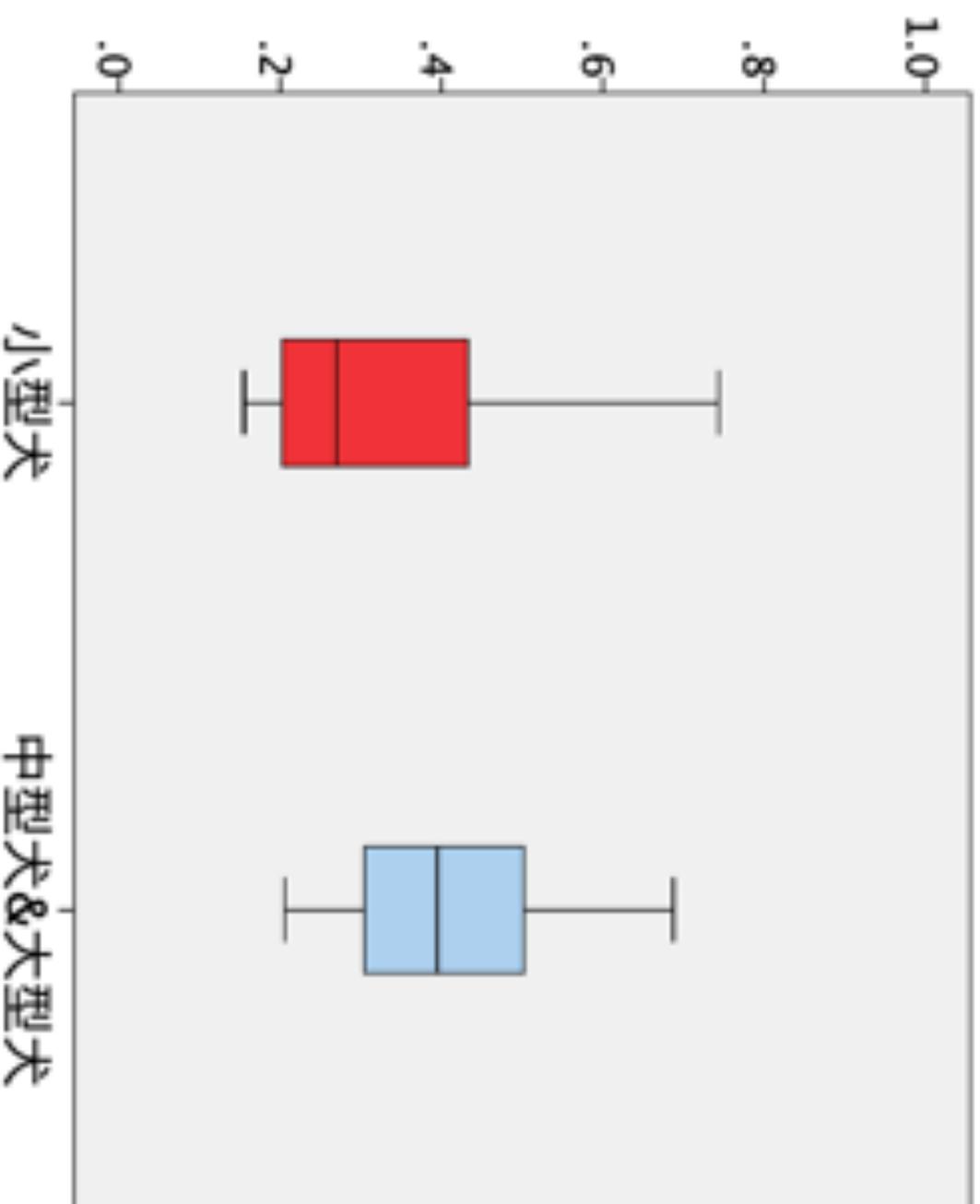
## Basal IVPG



**Figure 26 Basal IVPG**

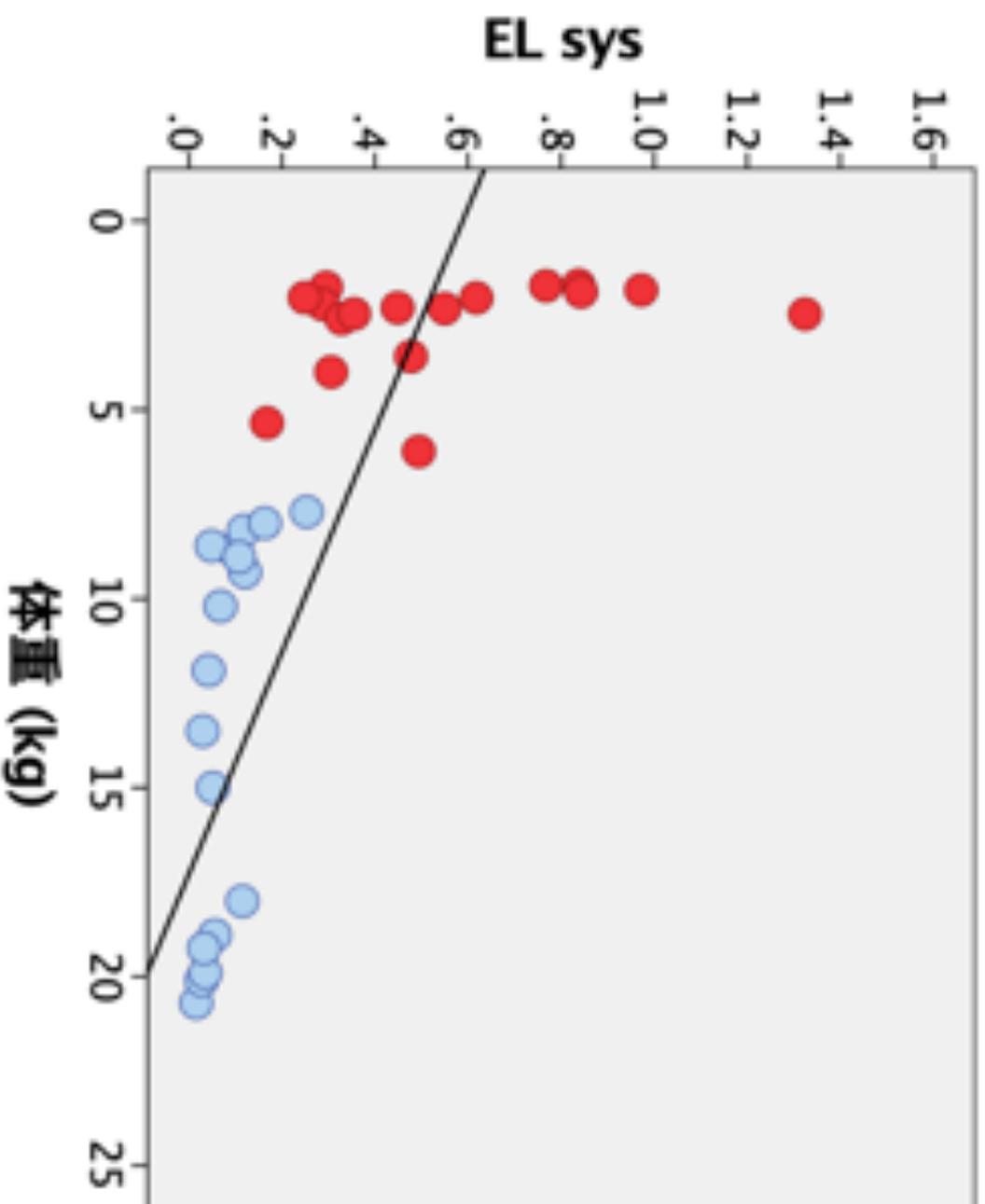
中型および大型犬群と比較して小型犬群では有意に高値を示した。

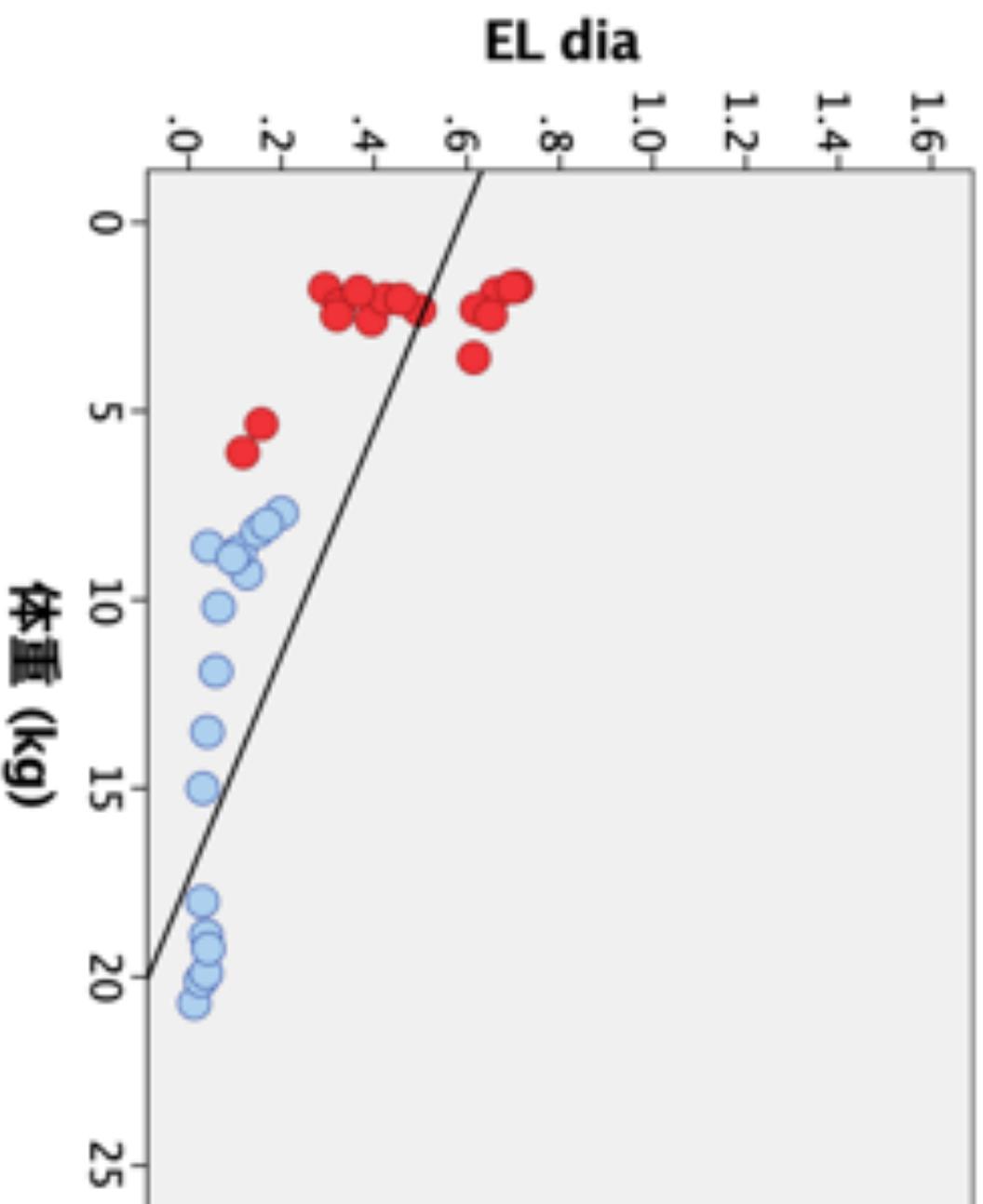
## Mid-apical IVPG



**Figure 27** Mid-apical IVPG

2群間で有意差は認められなかった。  
70





● : 小型犬群  
● : 中型&大型犬群

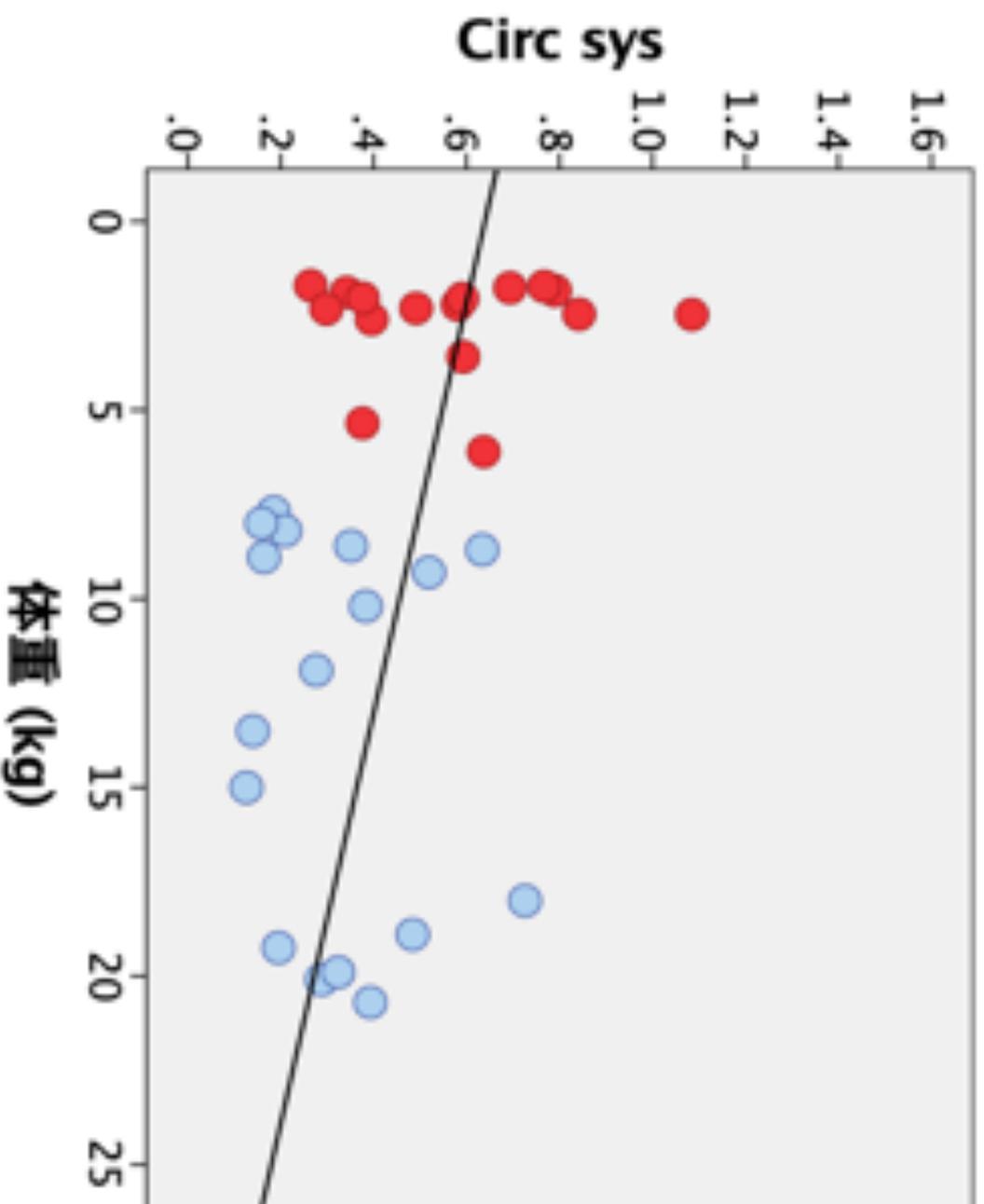
$R = -0.892$

$R^2 = 0.305$

$p < 0.001$

Figure 29 EL diaと体重の相関図

EL diaは体重との間に強い負の相関を示した。



● : 小型犬群

● : 中型&大型犬群

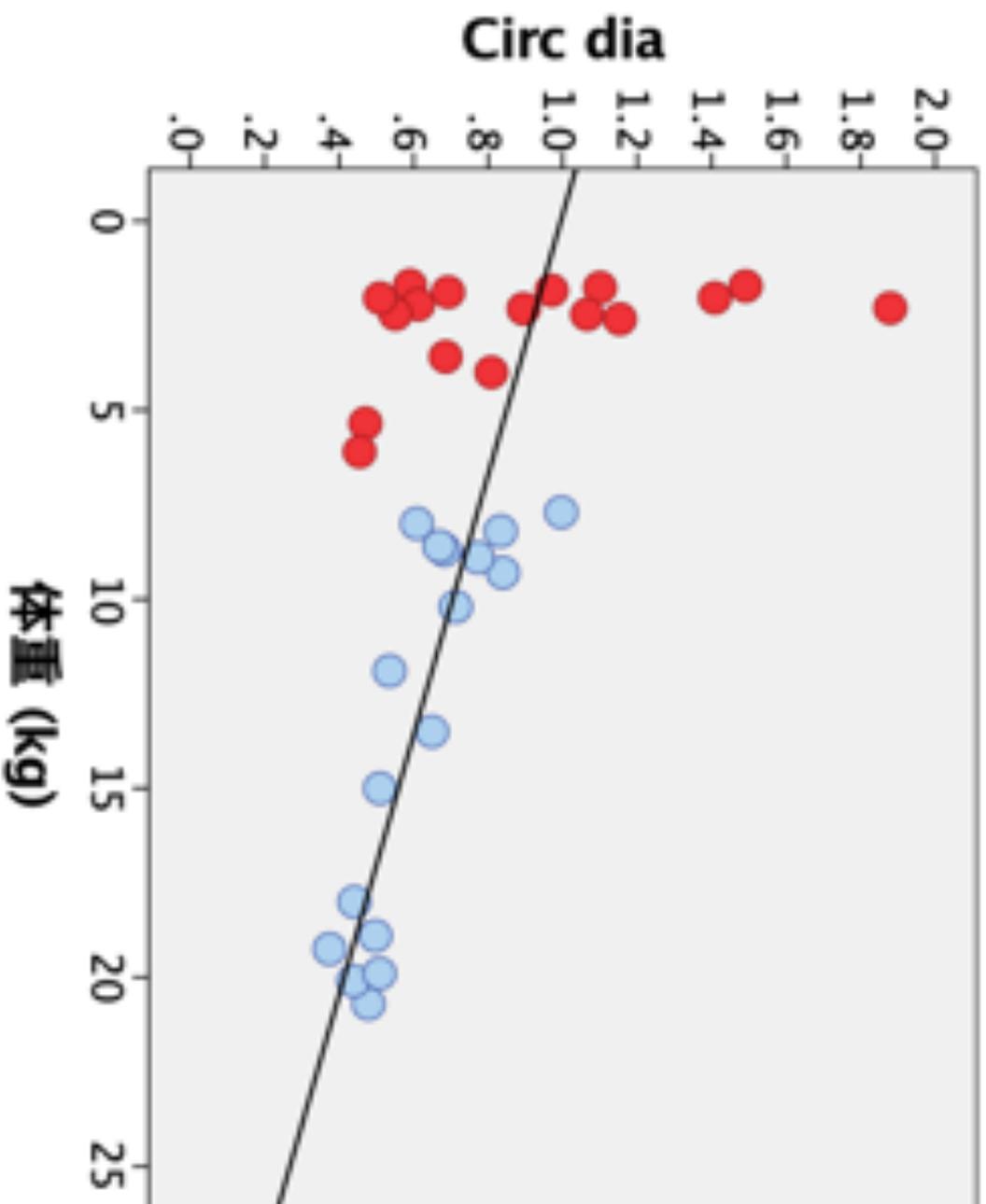
$R = -0.398$

$R^2 = 0.111$

$p = 0.020$

**Figure 30** Circ sysと体重の相関図

Circ sysは体重との間に弱い負の相関を示した。



● : 小型犬群  
● : 中型&大型犬群

$R = -0.607$

$R^2 = 0.313$

$p < 0.001$

**Figure 31** Circ diaと体重の相関図

Circ sysは体重との間に中程度の負の相関を示した。

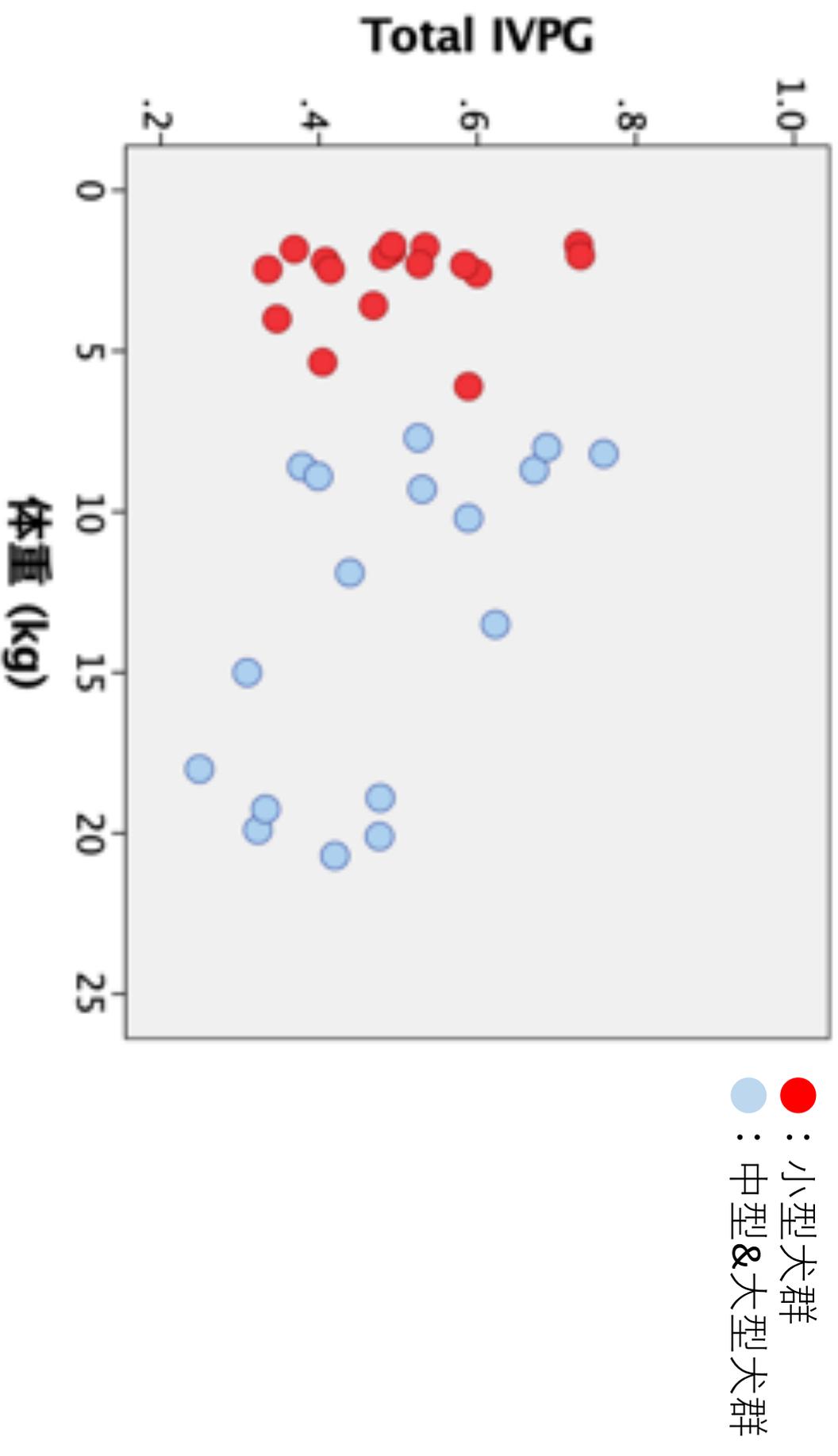
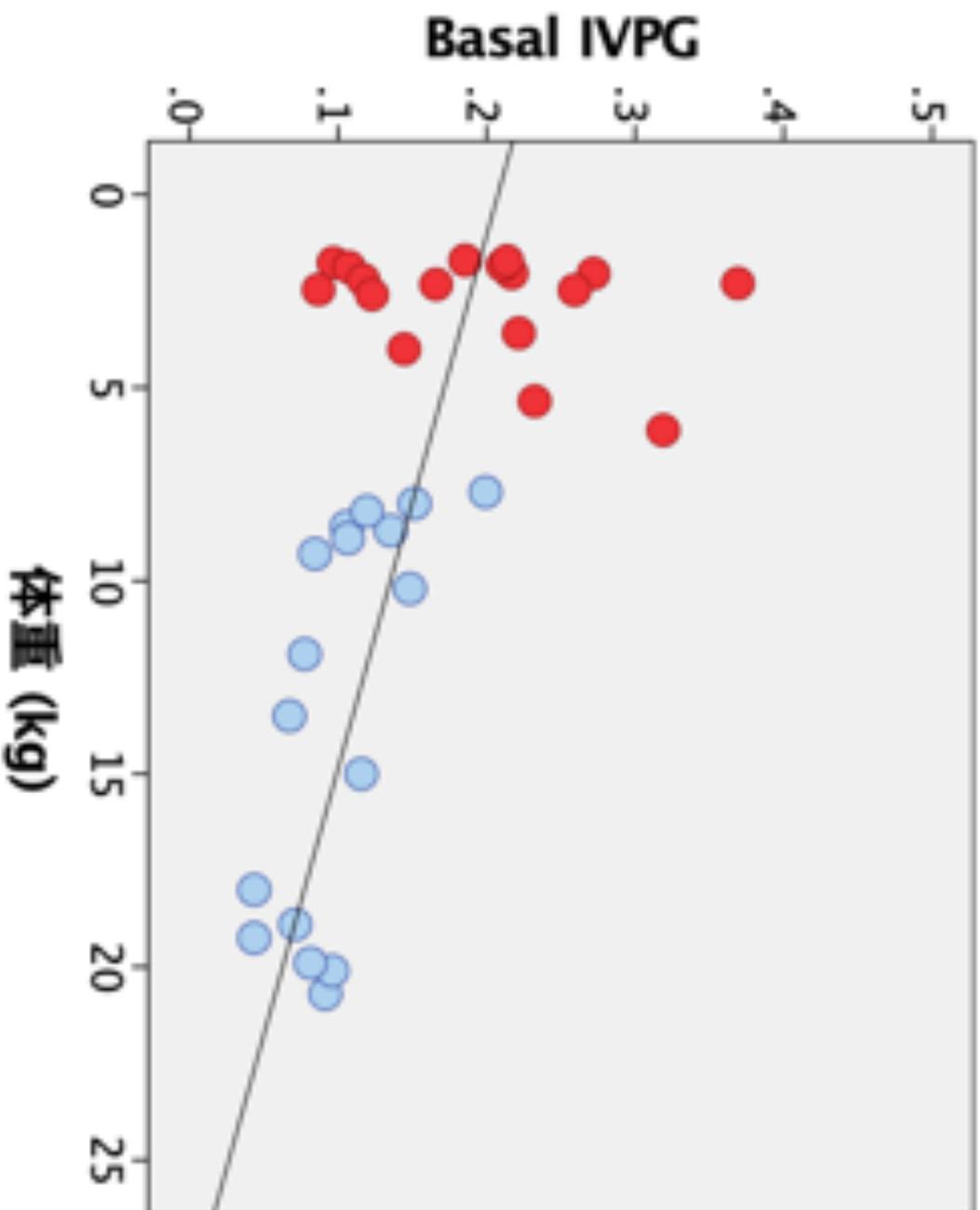


Figure 32 Total IVPGと体重の相関図

2つの間に相関関係は認められなかった。



● : 小型犬群  
 ● : 中型&大型犬群

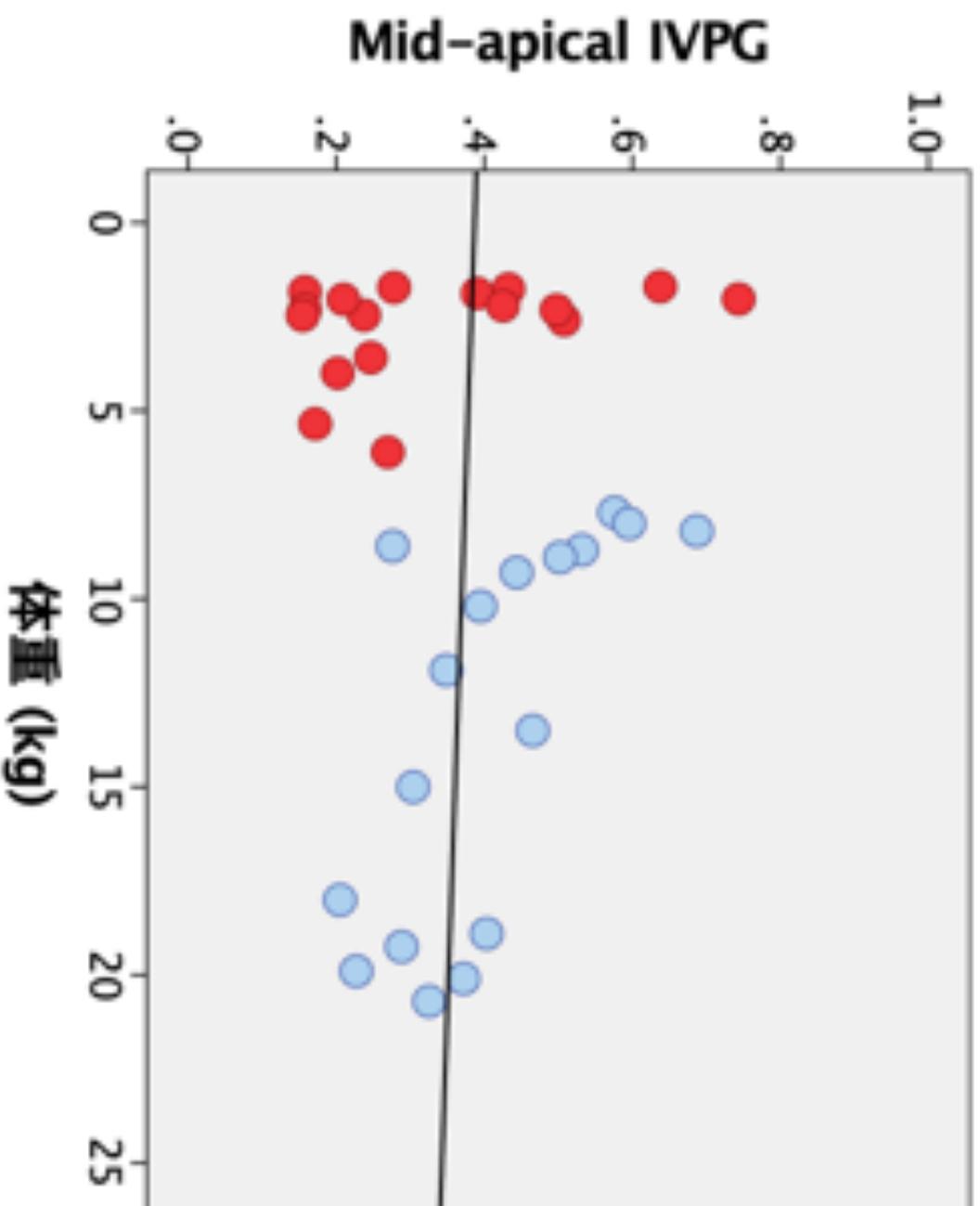
R = -0.639

R<sup>2</sup> = 0.359

p < 0.001

Figure 33 Basal IVPGと体重の相関図

Basal IVPGは体重との間に中程度の負の相関を示した。



● : 小型犬群  
● : 中型&大型犬群

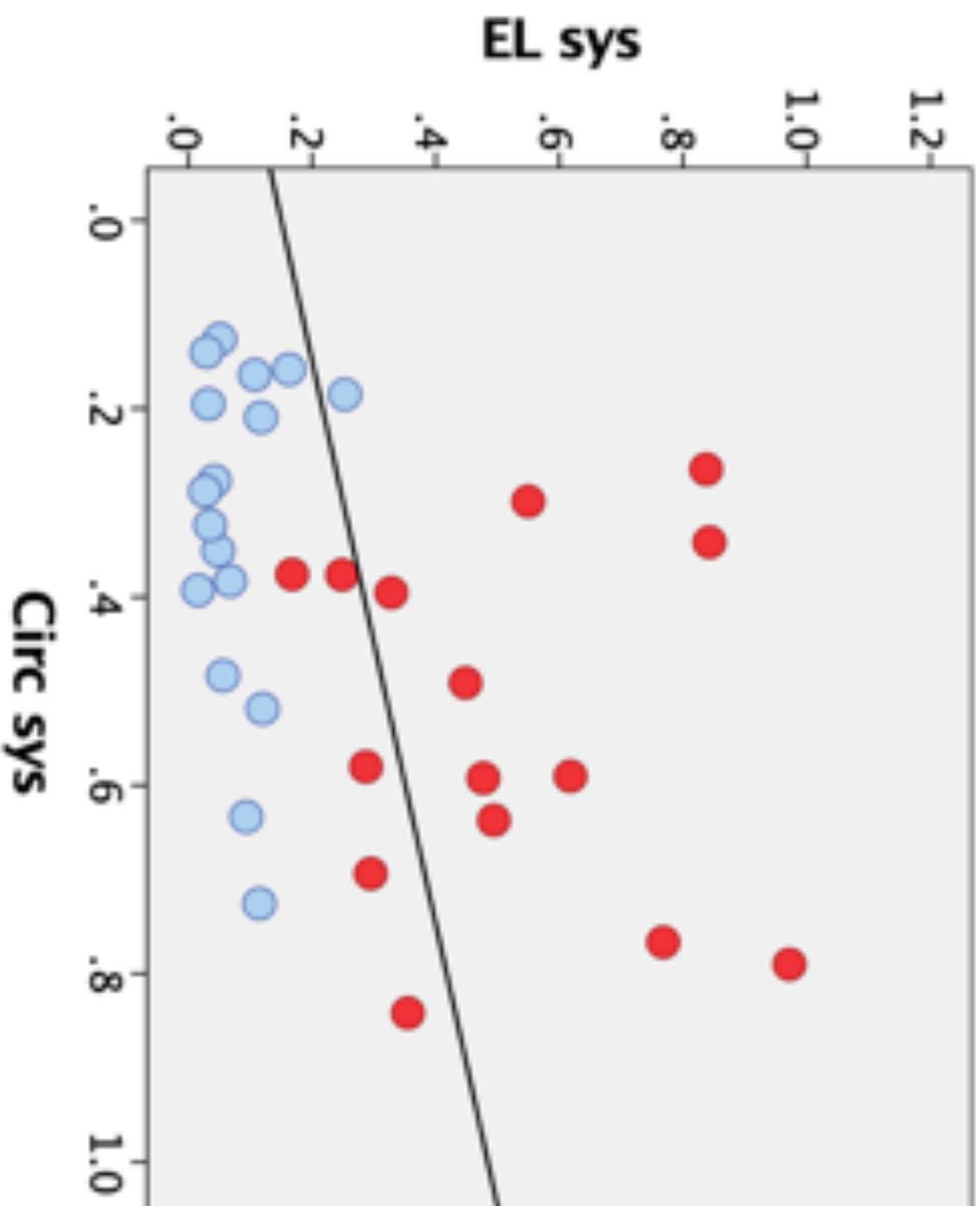
$R = 0.547$

$R^2 = 0.005$

$p = 0.001$

**Figure 34 Mid-apical IVPGと体重の相関図**

Mid-apical IVPGは体重との間に中程度の負の相関を示した。



● : 小型犬群  
● : 中型&大型犬群

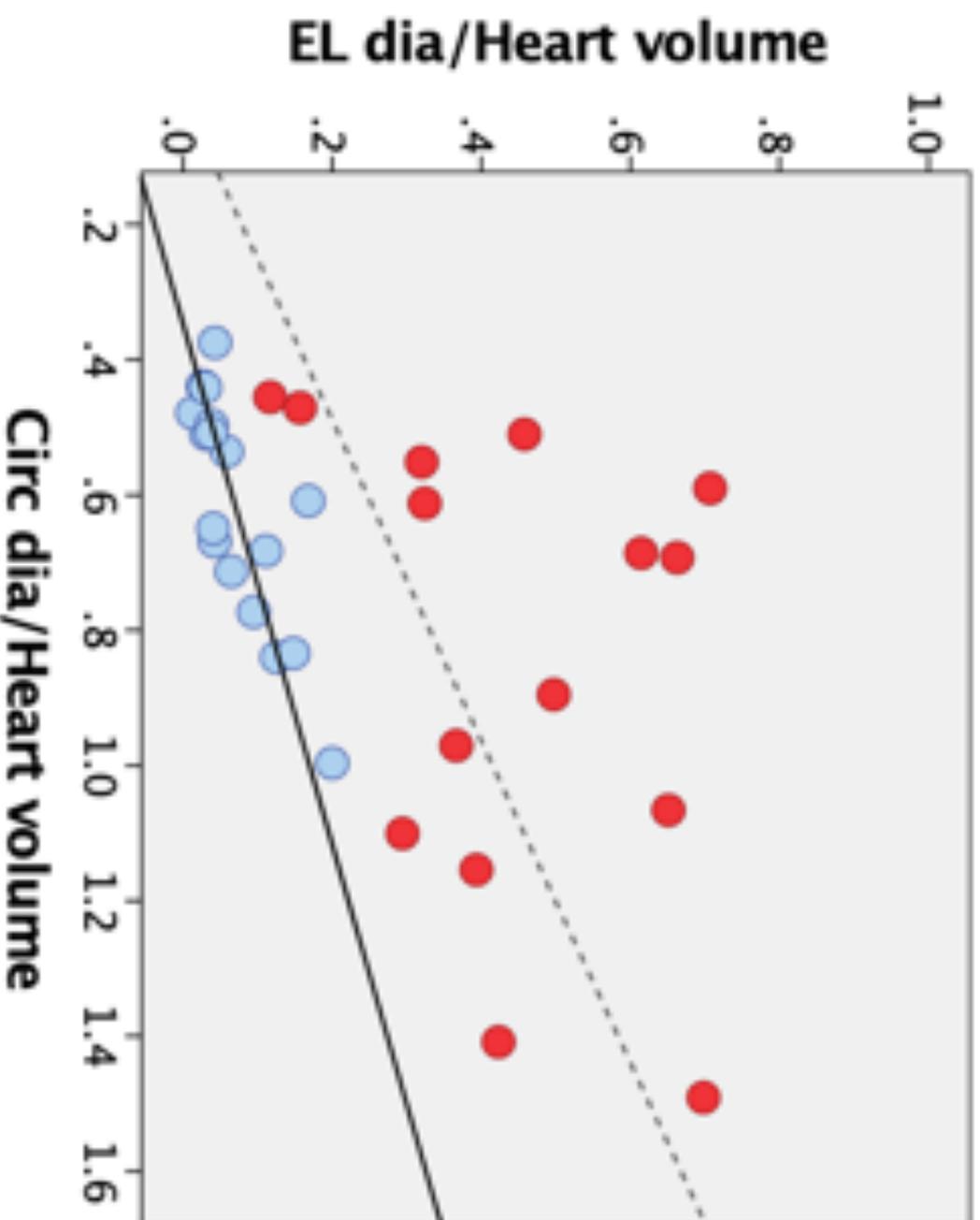
$R = 0.510$

$R^2 = 0.137$

$p = 0.002$

**Figure 35 EL sysとCirc sysの相関図**

EL sysとCirc sysとの間に中程度の正の相関が認められた。



- : 小型犬群
- : 中型&大型犬群

全体の相関分布

$R = 0.638$

$R^2 = 0.129$

$p < 0.001$

中型&大型犬群の相関分布

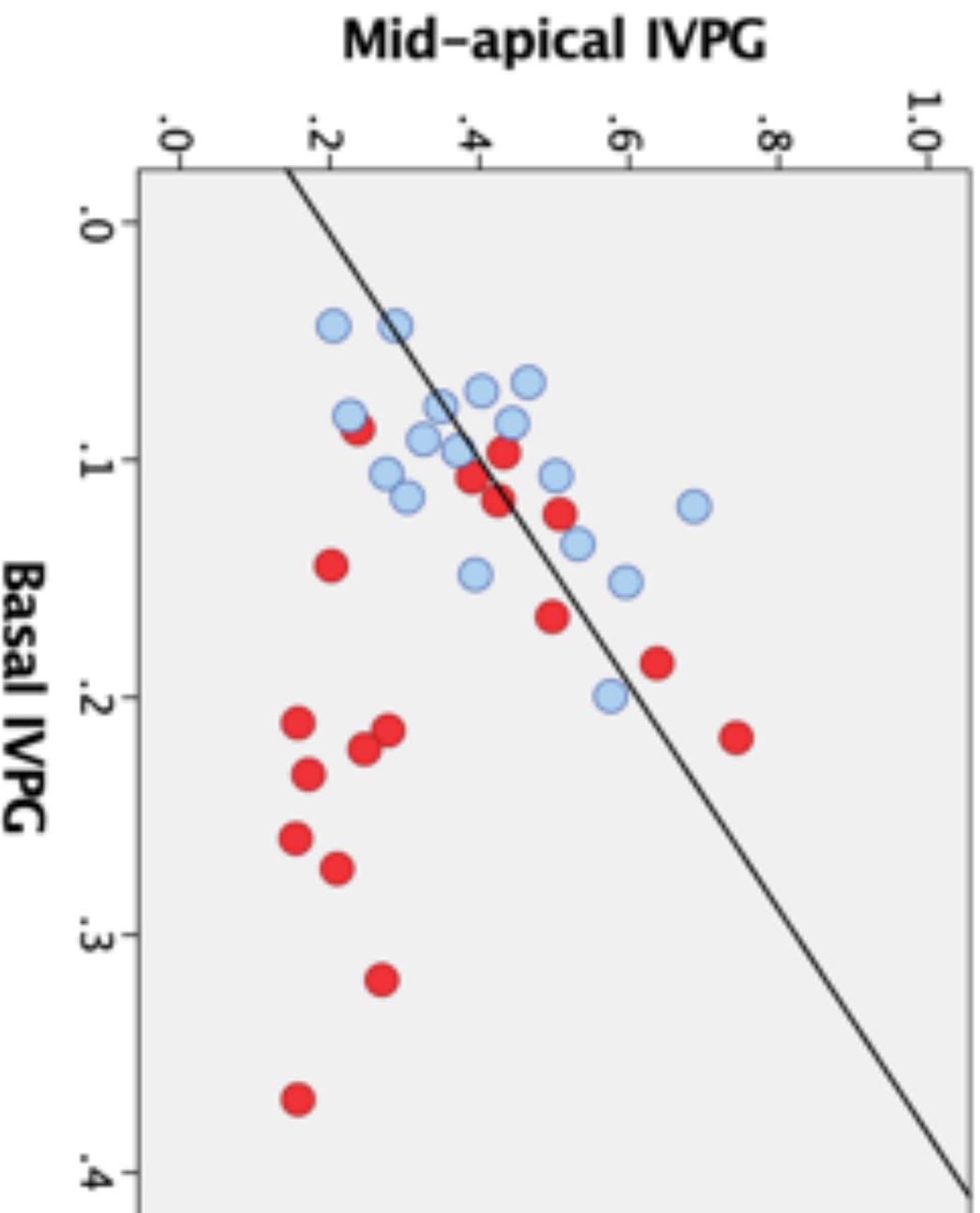
$R = 0.794$

$R^2 = 0.642$

$p < 0.001$

**Figure 36 EL dia と Circ dia の相関図**

全体の相関分布では、EL dia と Circ dia との間に中程度の正の相関が認められた (点線)。  
 しかしながら、小型犬のみ分布では相関関係は認められず、中型および大型犬群のみの  
 分布でより強い相関が認められた (実線)。



- : 小型犬群
- : 中型&大型犬群

中型&大型犬群の相関分布

$R = 0.608$

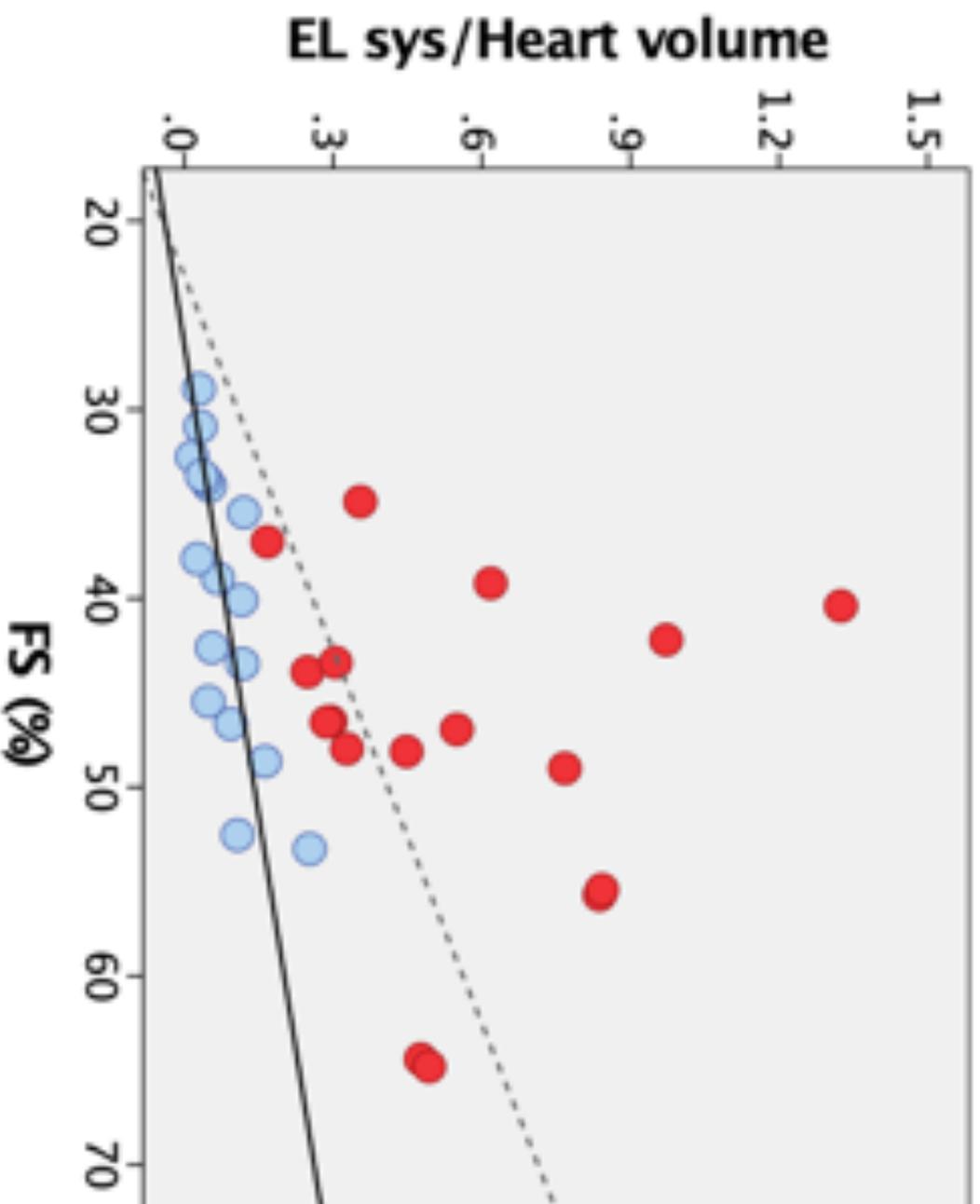
$R^2 = 0.390$

$p = 0.010$

**Figure 37 Basal IVPGとMid-apical IVPGの相関図**

全体の相関分布では、相関関係は認められなかった。

小型犬のみ分布は相関関係は認められなかったが、中型および大型犬群のみの分布で中程度の正の相関が認められた（実線）。



- : 小型犬群
- : 中型&大型犬群

全体の相関分布

$R = 0.609$

$R^2 = 0.170$

$p < 0.001$

中型&大型犬群の相関分布

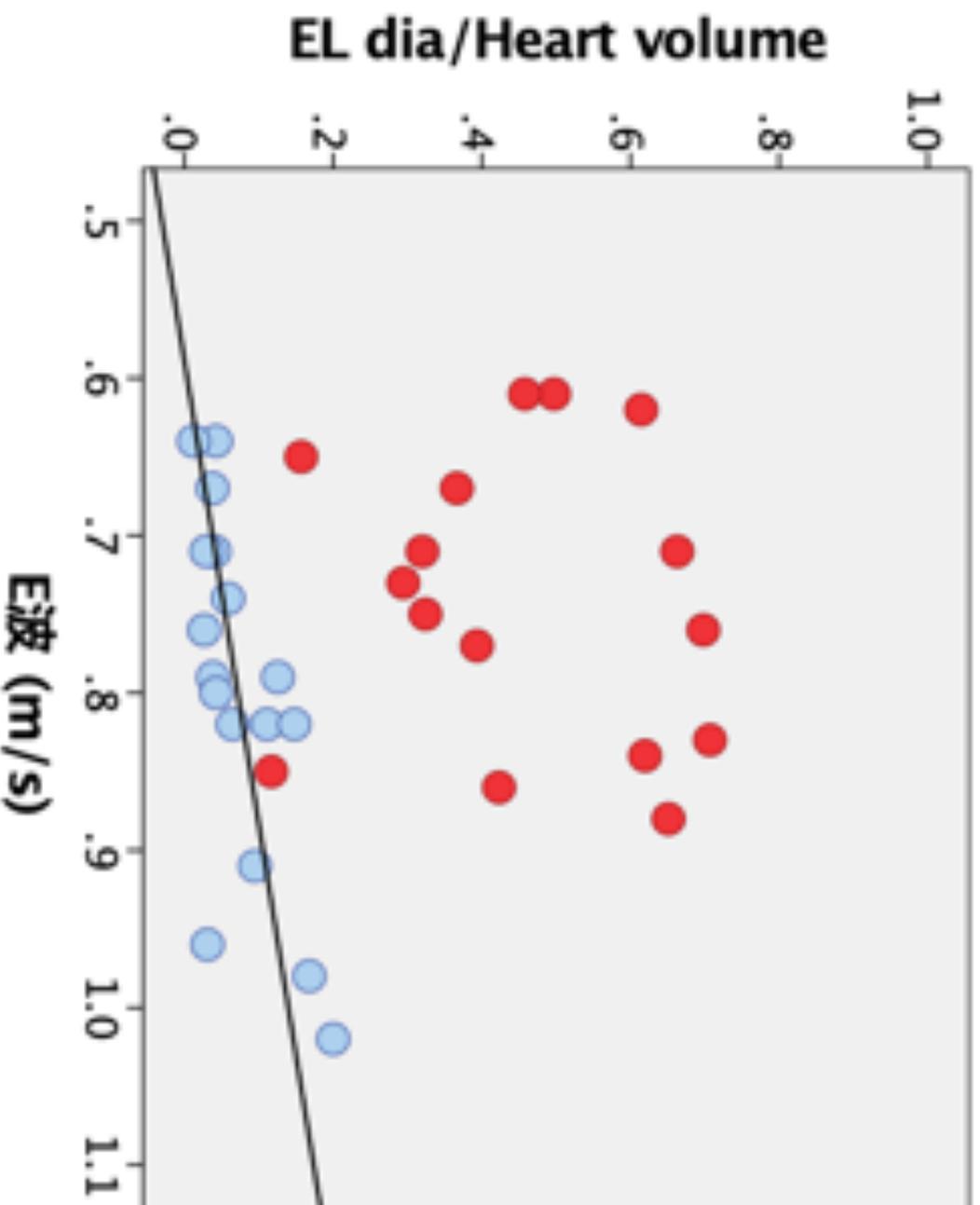
$R = 0.757$

$R^2 = 0.552$

$p < 0.001$

**Figure 38 EL sysとFS (%)の相関図**

全体の相関分布では、EL sysとFSとの間に中程度の正の相関が認められた (点線)。  
 しかしながら、小型犬のみ分布では相関関係は認められず、中型および大型犬群のみの  
 分布でより強い相関が認められた (実線)。



- : 小型犬群
- : 中型&大型犬群

中型&大型犬群の相関分布

$R = 0.668$

$R^2 = 0.481$

$p = 0.003$

**Figure 39 EL dia と E波 (m/s) の相関図**

全体の相関分布では、相関関係は認められなかった。

小型犬のみ分布は相関関係は認められなかったが、中型および大型犬群のみの分布で中程度の正の相関が認められた (実線)。