



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the relationships of left ventricular strain and strain rate to wall stress [an abstract of entire text]
Author(s)	村井, 大輔
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号 : 2235 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12131号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61940
Type	doctoral thesis
File Information	Daisuke_Murai_summary.pdf



学 位 論 文
(要約)

Studies on the relationships of left ventricular strain and
strain rate to wall stress

(左室壁応力と心筋ストレインおよびストレインレート
との関係に関する研究)

2016 年 3 月

北 海 道 大 学

村井 大輔

学 位 論 文
(要約)

Studies on the relationships of left ventricular strain and
strain rate to wall stress

(左室壁応力と心筋ストレインおよびストレインレート
との関係に関する研究)

2016 年 3 月

北 海 道 大 学

村井 大輔

目次

	Page No.
1. 発表論文目録および学会発表目録.....	1
2. 緒言.....	3
3. 略語表.....	4
4. 研究方法	
4.1. 対象症例.....	5
4.2. 研究プロトコール.....	5
4.3. 基本的心エコー指標.....	5
4.4. 心筋ストレインとストレインレートの計測.....	5
4.5. 壁応力の算出法.....	6
4.6. 統計学的分析.....	6
5. 研究結果	
5.1. 対象者の背景.....	7
5.2. 安静時の壁応力と心筋ストレインおよびストレインレートとの関係	7
5.3. 負荷中の壁応力と心筋ストレインおよびストレインレートとの関係	7
5.4. 壁応力と STE 指標の関係の正常範囲.....	7
5.5. 個々の対象での壁応力の変化に対する STE 指標の変化の大きさ.....	8
5.6. ハンドグリップ負荷による血行動態と心エコー指標の変化.....	8
5.7. 心筋ストレインとストレインレートの後負荷依存性の比較.....	8
5.8. 心筋ストレインとストレインレートの再現性.....	9
6. 考察	
6.1. 壁応力と心筋ストレイン/ストレインレートとの関係.....	9
6.2. 壁応力の変化に対する STE 指標の変化の大きさ.....	9
6.3. 血圧上昇に対する心筋ストレインやストレインレートの変化.....	10
6.4. 心筋ストレインとストレインレートの後負荷依存性の比較.....	10
6.5. 臨床的意義.....	11
6.6. 本研究の限界.....	11
7. 総括及び結論.....	12
8. 謝辞.....	12
9. 引用文献.....	13

1. 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は、以下の雑誌に投稿中である。

Daisuke Murai, Satoshi Yamada, Taichi Hayashi, Kazunori Okada, Hisao Nishino, Masahiro Nakabachi, Shinobu Yokoyama, Ayumu Abe, Ayako Ichikawa, Kota Ono, Sanae Kaga, Hiroyuki Iwano, Taisei Mikami, Hiroyuki Tsutsui

Relationships of left ventricular strain and strain rate to wall stress and their afterload dependency; American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology.

本研究の一部は、以下の学会に発表した。

1) 村井大輔, 山田 聡, 林 大知, 岡田一範, 西野久雄, 中鉢雅大, 阿部 歩, 市川絢子, 横山しのぶ, 加賀早苗, 岩野弘幸, 三神大世, 筒井裕之:

血圧変動による壁応力とスペckルストレインの変化: 健常者での応力-ストレイン関係の検討

第 26 回日本心エコー図学会学術集会, 2015 年 3 月 26-28 日, 北九州.

2) Daisuke Murai, Satoshi Yamada, Taichi Hayashi, Kazunori Okada, Hisao Nishino, Masahiro Nakabachi, Ayumu Abe, Ayako Ichikawa, Shinobu Yokoyama, Hiroyuki Iwano, Taisei Mikami, Hiroyuki Tsutsui:

Left ventricular wall longitudinal stress-strain relationship by blood pressure intervention with handgrip exercise in healthy subjects.

第 79 回日本循環器学会学術集会, 2015 年 4 月 25-26 日, 大阪.

3) 村井大輔, 山田 聡, 林 大知, 岡田一範, 西野久雄, 中鉢雅大, 横山しのぶ, 岩野弘幸, 三神大世, 筒井裕之:

心筋ストレインとストレインレート: 後負荷依存性は異なるか?

日本超音波医学会第 88 回学術集会, 2015 年 5 月 22-24 日, 東京.

4) Daisuke Murai, Satoshi Yamada, Taichi Hayashi, Kazunori Okada, Hisao Nishino, Masahiro Nakabachi, Ayumu Abe, Ayako Ichikawa, Shinobu Yokoyama, Sanae Kaga, Hiroyuki Iwano, Taisei Mikami, Hiroyuki Tsutsui:

Linear relationship between left ventricular wall stress and myocardial strain and its response to changes in blood pressure in normal subjects.

American Society of Echocardiography 26th Annual Scientific Sessions, 2015.6.12-16, Boston, USA.

5) 村井大輔, 山田 聡, 岩野弘幸, 林 大知, 岡田一範, 西野久雄, 中鉢雅大, 横山しのぶ, 三神大世, 筒井裕之:

壁応力-ストレイン関係を考慮した長軸方向左室心筋短縮能の新しい評価法

日本超音波医学会第 45 回北海道地方会学術集会, 2015 年 9 月 26 日, 札幌.

6) Daisuke Murai, Satoshi Yamada, Hiroyuki Iwano, Taichi Hayashi, Kazunori Okada, Hisao Nishino, Masahiro Nakabachi, Ayumu Abe, Ayako Ichikawa, Shinobu Yokoyama, Sanae Kaga, Taisei Mikami, Hiroyuki Tsutsui:

Comparison of afterload dependency between left ventricular myocardial strain and strain rate in healthy subjects.

American Heart Association Scientific Sessions 2015, 2015.11.8-11, Orlando, USA.

2. 緒言

近年開発された二次元スペックルトラッキングエコー（STE）法は、心エコー画像上のスペックルパターンに基づき心筋の動きを追跡する手法である。STE法を用いることにより、局所や左室全体の心筋伸縮を、多方向および層別で評価することが可能となった^{1,2}。STEを用いた心筋伸縮の定量指標には、心筋ストレインとストレインレートがある。心筋ストレインは心筋の伸縮率であり、ピークストレインは心筋の最大短縮率を表す。一方、ストレインを時間微分して得られるストレインレートは心筋の伸縮速度であり、収縮期ピークストレインレートは収縮期の最大短縮速度を表す。これらのSTE法による心筋短縮機能指標は、種々の心疾患でその有用性が報告されており、心筋虚血の検出³、重症心不全患者における心臓再同期療法の効果予測^{4,5}、肥大型心筋症患者の心筋障害の検出^{6,7}、および肥大型心筋症や慢性心不全患者の予後予測などに用いられている^{7,8}。

一方で、STE法によるストレインやストレインレートは、後負荷である壁応力に依存する。しかし、臨床研究や実臨床において、STE指標を用いて心筋短縮能を評価する際に壁応力の影響が考慮されることは稀である。また、壁応力とSTE指標の関係は明らかではなく、後負荷依存性の差異に関しても明らかでない。

我々は、若年健常者における左室壁応力と心筋ストレインとの関係、および壁応力とストレインレートとの関係を、長軸方向と円周方向で検討した。さらに、心筋ストレインとストレインレートの後負荷依存性を比較した。

3. 略語表

本文及び図中で使用した略語は以下の通りである。

CS	Peak global circumferential strain
CSR	Systolic peak global circumferential strain rate
CWS	Circumferential wall stress
DBP	Diastolic blood pressure
ESP	End-systolic blood pressure
FS	Fractional shortening
HR	Heart rate
IVSTd	Interventricular septal thickness at end diastole
IVSTs	Interventricular septal thickness at end systole
LS	Peak global longitudinal strain
LSR	Systolic peak global longitudinal strain rate
LVDd	Left ventricular end-diastolic dimension
LVDs	Left ventricular end-systolic dimension
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MWS	Meridional wall stress
PWTd	Posterior wall thickness at end diastole
PWTs	Posterior wall thickness at end systole
STE	Speckle tracking echocardiography
SBP	Systolic blood pressure
SD	Standard deviation
WTs	End-systolic wall thickness

4. 研究方法

4.1. 対象症例

20 歳以上の健常成人ボランティア 41 名を対象とした。心血管疾患、高血圧症、糖尿病、および脂質異常症の既往、喫煙習慣や内服歴のある対象は除外した。すべての被験者は身体所見上明らかな異常を認めず、検査時の心電図は洞調律で有意な心電図異常を認めなかった。募集要項を記載した用紙を病院内、大学内に掲示し、被験者を募集した。本研究の研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会に承認され、十分な説明の後に被験者本人から文章による承諾を得た。

4.2. 研究プロトコール

安静時とハンドグリップ運動負荷中の二つの条件で、経胸壁心エコー検査を行った。検査開始前にデジタル握力計 (Takei Scientific Instruments, Tokyo, Japan) で左手の最大握力を計測し、その 50% の負荷量のハンドグリップを用いた。検査は左側臥位で行い、ハンドグリップを左手で保持させ、3 秒間で握り 3 秒間で離す動作を 4 分間繰り返させた。血圧と心拍数 (HR) を 1 分毎に計測した。安静時と負荷開始 2 分後に心エコー図を記録した。

4.3. 基本的心エコー指標

心エコー装置は、Artida 超音波装置と PST-30BT 30Hz 深触子 (ともに Toshiba Medical Systems Co, Tochigi, Japan) を用いた。傍胸骨左室長軸像で、左室拡張末期径 (LVDd) と左室収縮末期径 (LVDs) を計測し、それらから左室内径短縮率 (FS) を算出した。左室短軸像基部レベルで、拡張末期に拡張末期心室中隔厚 (IVSTd) および拡張末期左室後壁厚 (PWTd) を、収縮末期に収縮末期心室中隔厚 (IVSTs) および収縮末期左室後壁厚 (PWTs) を計測した。また、収縮末期平均壁厚 (WTs) を、IVSTs と PWTs を平均して算出した。左室駆出率 (LVEF) は、米国心エコー図学会のガイドラインに基づき、心尖部二腔像と心尖部四腔像から、二断面ディスク法により計測した⁹。

4.4. 心筋ストレインとストレインレートの計測

心尖部長軸像、二腔像、四腔像、および傍胸骨左室短軸像の基部、中部、心尖部レベルをそれぞれ描出し、デジタル画像データを保存した。オフラインソフト (Toshiba Medical Systems Co, Tochigi, Japan) を用いて、STE 法による心筋ストレインおよびストレインレートの解析を行った。

心尖部三断面で、心内膜を手でトレースし、各々の断面から長軸方向のグローバルストレイン波形とストレインレート波形を得た。得られたストレイン波形のピーク値を計測し三断面で平均して、長軸方向ピークグローバルストレイン (LS) を算出

した。同様に、ストレインレート波形の収縮期におけるピーク値を計測し三断面で平均して長軸方向収縮期ピークグローバルストレインレート（LSR）を算出した。

次に、円周方向のストレインとストレインレートを求めるために、短軸三断面の心内膜と心外膜をそれぞれ用手的にトレースした。ソフトウェアにより、心内膜、心外膜とそれらの中点がトラッキングされた。左室心筋内層、中層、外層の、円周方向グローバルストレイン波形とストレインレート波形を得た。短軸三断面のストレイン波形のピーク値、およびストレインレート波形の収縮期のピーク値を計測し平均することで、円周方向ピークグローバルストレイン（CS）と円周方向収縮期ピークグローバルストレインレート（CSR）を算出した。得られたストレインやストレインレートは、絶対値で評価した。

4.5. 壁応力の算出法

左室の後負荷である壁応力を、子午線方向すなわち長軸方向と、円周方向で算出した。子午線方向壁応力（MWS）は、Reichek らの方法を用いて以下の式から算出した¹⁰。

$$MWS = 0.334 \times SBP \times \frac{LVDs}{WTs \times (1 + WTs/LVDs)},$$

SBP は収縮期血圧である

同様に、層別の円周方向壁応力（CWS）を、Capasso らの方法を用いて以下の式から算出した¹¹。

$$CWS = ESP \times (LVDs/2)^3 \times \frac{1 + (LVDs/2 + WTs)^3/2 [(LVDs/2) + (WTs \cdot In/It)]^3}{(LVDs/2 + WTs)^3 - (LVDs/2)^3},$$

$$ESP = 0.98 \times [DBP - (SBP - DBP)/3] + 11$$

DBP は拡張期血圧、ESP は収縮末期血圧である。*In* は心筋内層から数えて何番目の層かを表し、*It* は心筋の層の総数を表す。すなわち、内層の場合は *In/It* に 0、中層では 0.5、外層では 1 を代入して、各層の CWS を算出した。

4.6. 統計学的分析

すべての統計解析は、標準的な統計ソフトウェア（SAS JMP software, SAS Institute, Cary, NC）を用いて行われた。連続量は、平均値±標準偏差（SD）で表記した。安静時と負荷中の各指標の比較には、対応のある *t* 検定を用いた。壁応力とストレイン指標との相関性の検討には、回帰分析（線形、2 次、指数、および対数回帰）

を行い、STE 指標に対する 95%信頼区間を散布図上に表示した。壁応力で補正した心筋ストレインを安静時と負荷中で比較するために、共分散分析を用いた。同一サンプルから得られた二つの相関係数を比較するために、Cohen らの方法を用いて相関係数の差の検定を行った¹²。無作為に 15 例を抽出し、異なる日に同一のシネループ動画データを用いてストレインとストレインレートを計測し、検者内再現性を評価した。すべての解析で、危険率 (p) 5%未満を有意と判定した。

5. 研究結果

5.1. 対象者の背景

年齢は比較的若年で (29.0 ± 5.0 歳)、男性は 30 名 (73%) であった。高血圧や頻脈を呈する対象はいなかった。

5.2. 安静時の壁応力と心筋ストレインおよびストレインレートとの関係

LS は MWS と有意に相関し ($r=-0.32$, $p<0.05$)、内層および中層の CS は CWS と有意に相関したが (内層 : $r=-0.53$, $p<0.01$ 、中層 : $r=-0.34$, $p<0.05$)、外層の CS は CWS と相関しなかった (外層 : $r=-0.15$, $p=0.34$)。MWS と LSR には有意な相関を認めず ($r=-0.14$, $p=0.38$)、CWS と CSR にも全層で有意な相関を認めなかった (内層 : $r=-0.19$, $p=0.25$ 、中層 : $r=-0.17$, $p=0.28$ 、外層 : $r=-0.04$, $p=0.81$)。

5.3. 負荷中の壁応力と心筋ストレインおよびストレインレートとの関係

負荷中の壁応力と STE 指標との関係は、安静時と同様に、長軸方向では LS は MWS と有意に相関した ($r=-0.40$, $p<0.05$)。一方、円周方向では、内層および中層で CS は CWS と有意に相関したが (内層 : $r=-0.51$, $p<0.01$ 、中層 : $r=-0.39$, $p<0.05$)、外層では相関しなかった (外層 : $r=-0.25$, $p=0.11$)。壁応力と心筋ストレインレートとの関係は、MWS と LSR の間には有意な相関を認めなかった ($r=-0.09$, $p=0.59$)。同様に、CWS と CSR の間にも、内層、中層、外層で有意な相関を認めなかった (内層 : $r=-0.14$, $p=0.38$ 、中層 : $r=-0.21$, $p=0.19$ 、外層 : $r=-0.13$, $p=0.42$)。

5.4. 壁応力と STE 指標の関係の正常範囲

はじめに、負荷により心筋の収縮性が変化していないことを確認した。MWS と LS は、安静時、負荷中ともに有意な負の線形相関を示し、回帰直線はほぼ一致した。また、MWS で補正した LS は安静時と負荷中で有意差を認めなかった ($p=0.47$)。以上から、ハンドグリップ負荷により心筋の収縮性は変化していないと判断した。そこで、安静時と負荷中の全ポイントを用いて回帰分析を行った。その結果、LS は MWS と有意な負の線形相関を認めた ($r=-0.53$, $p<0.01$)。全層の CWS と CS の間にも有意な負の線形相関を認めた (内層 : $r=-0.72$, $p<0.01$ 、中層 : $r=-0.57$, $p<0.01$ 、外層 : $r=-0.33$, $p<0.01$)。また、MWS と LSR の間に有意な負の線形相関を認めた ($r=-0.28$ 、

p<0.05)。全層の CWS と CSR の間にも、有意な負の線形相関を認めた (内層: $r=-0.47$ 、 $p<0.01$ 、中層: $r=-0.46$ 、 $p<0.01$ 、外層: $r=-0.29$ 、 $p<0.01$)。

5.5. 個々の対象での壁応力の変化に対する STE 指標の変化の大きさ

個々の対象で、壁応力とストレインおよび壁応力とストレインレートの散布図上で、安静時と負荷中の 2 点間の傾きを算出した。その結果、傾きの値は比較的一定であった。さらに、個々の対象から得られた傾きの平均は、全ポイントから得られた回帰直線の傾きと、ほぼ同程度であった。

5.6. ハンドグリップ負荷による血行動態と心エコー指標の変化

ハンドグリップ負荷により、SBP と DBP は有意に上昇した (SBP: $97.6 \pm 11.1 \rightarrow 116.0 \pm 14.9 \text{ mmHg}$ 、 $p<0.01$ 、DBP: $52.2 \pm 9.6 \rightarrow 62.0 \pm 12.2 \text{ mmHg}$ 、 $p<0.01$)。また、HR も有意に上昇した ($63.8 \pm 9.4 \rightarrow 70.0 \pm 10.5 \text{ bpm}$ 、 $p<0.01$)。LVDs は増大し ($30.4 \pm 3.1 \rightarrow 33.2 \pm 3.2 \text{ mm}$ 、 $p<0.01$)、WTs は減少した ($11.1 \pm 1.3 \rightarrow 10.2 \pm 1.2 \text{ mm}$ 、 $p<0.01$)。それに伴い MWS と ($660 \pm 130 \rightarrow 975 \pm 174 \text{ dyn} \cdot \text{mm}^{-2}$ 、 $p<0.01$)、全層の CWS は有意に増加した (内層 CWS: $885 \pm 123 \rightarrow 1159 \pm 172 \text{ dyn} \cdot \text{mm}^{-2}$ 、 $p<0.01$ 、中層 CWS: $499 \pm 104 \rightarrow 728 \pm 138 \text{ dyn} \cdot \text{mm}^{-2}$ 、 $p<0.01$ 、外層 CWS: $373 \pm 89 \rightarrow 564 \pm 119 \text{ dyn} \cdot \text{mm}^{-2}$ 、 $p<0.01$)。壁応力の変化に対し、LS は有意に低下し ($17.2 \pm 1.7 \rightarrow 15.7 \pm 1.4\%$ 、 $p<0.01$)、CS も全層で低下した (内層 CS: $25.0 \pm 1.4 \rightarrow 22.3 \pm 1.9\%$ 、 $p<0.01$ 、中層 CS: $16.9 \pm 1.2 \rightarrow 15.2 \pm 1.7\%$ 、 $p<0.01$ 、外層 CS: $11.5 \pm 1.4 \rightarrow 10.6 \pm 1.8\%$ 、 $p<0.01$)。同様に、LSR と全層の CSR も有意に低下した (LSR: $0.80 \pm 0.09 \rightarrow 0.75 \pm 0.08 \text{ s}^{-1}$ 、 $p<0.01$ 、内層 CSR: $1.25 \pm 0.12 \rightarrow 1.10 \pm 0.11 \text{ s}^{-1}$ 、 $p<0.01$ 、中層 CSR: $0.88 \pm 0.09 \rightarrow 0.77 \pm 0.09 \text{ s}^{-1}$ 、 $p<0.01$ 、外層 CSR: $0.88 \pm 0.09 \rightarrow 0.77 \pm 0.09 \text{ s}^{-1}$ 、 $p<0.01$)。ハンドグリップ負荷による SBP の上昇に比し、壁応力は相対的に大きく増加した。ストレインやストレインレートの低下の程度は、SBP や壁応力の変動の程度に比べると小さかった。

5.7. 心筋ストレインとストレインレートの後負荷依存性の比較

ハンドグリップ負荷に伴う、心筋ストレインとストレインレートの変化率の絶対値 (%change) を比較した。LS の変化率の絶対値は、LSR に比し有意に大きかった ($p<0.05$)。内層と中層の CS と CSR の変化率の絶対値の差は、有意ではなかった (内層: $p=0.13$ 、外層: $p=0.055$)。外層の CS の変化率の絶対値は CSR に比し小さかった ($p<0.05$)。

壁応力-ストレイン関係の相関係数と、壁応力-ストレインレート関係の相関係数を比較した。その結果、LS は LSR に比べ MWS と良好に相関した (-0.53 vs -0.28 、 <0.05)。内層の CS は CSR に比べ CWS と良好に相関した (-0.72 vs -0.47 、 <0.05)。

中層と外層では有意ではなかったが、CSの方がCSRより相関係数が大きい傾向であった（中層：-0.57 vs -0.46、 $p=0.36$ 、外層：-0.33 vs -0.29、 $p=0.74$ ）。

5.8. 心筋ストレインとストレインレートの再現性

ストレインの検者内誤差は、LSが0.77%（4.1%）、内層CSが0.96%（3.9%）、中層CSが0.95%（5.8%）、外層CSが0.99%（8.7%）であった。一方、ストレインレートの検者内誤差は、LSRが $0.004s^{-1}$ （4.5%）、内層CSRが $0.04s^{-1}$ （3.3%）、中層CSRが $0.04s^{-1}$ （5.3%）、外層CSRが $0.05s^{-1}$ （7.9%）であった。

6. 考察

6.1. 壁応力と心筋ストレイン/ストレインレートとの関係

FSは壁応力と線形に相関することが報告されている¹³⁻¹⁵。また、LVEFも壁応力と線形に相関すると報告されている¹⁵。壁応力と心筋ストレインの関係に関しては、ブタを用いた動物実験で大動脈を縮窄して左室後負荷を変動させ、壁応力とストレインの関係を検討した研究がある¹⁶。その研究では、LSはMWSと負の線形相関を示した。ヒトでは、いくつかの先行研究が壁応力と心筋ストレインの間に有意な相関関係があったと報告しているが^{17,18}、一方でBurnsらの研究では、壁応力とストレインの間には有意な相関がみられなかった¹⁹。このように、研究結果が一致していない。本研究では、長軸方向および円周方向で、壁応力とストレインの間に有意な負の線形相関を認めた。我々は非線形の回帰分析も行ったが、線形回帰分析の相関係数を超えるものはなかった。

一方、壁応力と心筋ストレインレートとの関係を検討した先行研究は、ほとんど見当たらない。Burnsらは、LSRとCSRはともにMWSと線形に相関すると報告している¹⁹。しかしこの研究では、症例数が18例と少なく、ニトログリセリン負荷や生食負荷等の異なる負荷条件で得られたデータを合わせて回帰分析が行われている。心筋ストレインやストレインレートは前負荷にも影響されるので²⁰、壁応力とSTE指標との関係は、前負荷が一定に保たれた条件で観察するべきである。そこで、我々の研究では可能な限り前負荷と心筋の収縮性を一定に保つように注意を払った。その結果、ストレインレートは壁応力と有意な線形の相関を示した。以上より、本研究は、若年健常者において、壁応力とストレイン、および壁応力とストレインレートの間に、負の線形相関関係が成り立つことを報告した最初の研究であると考ええる。

6.2. 壁応力の変化に対するSTE指標の変化の大きさ

若年健常者において、個々の対象でストレインやストレインレートの後負荷依存性に差があるか否かは明らかでない。本研究ではハンドグリップ負荷により引き起こされたSTE指標の変化率は、個々の対象でほとんど差が無く、若年健常者ではSTE指標の後負荷依存性に大きな差はないことが示唆された。さらに、個々の対象から得ら

れた傾きの平均は、負荷前・負荷中の全ポイントの回帰直線の傾きとほぼ等しかった。

6.3. 血圧上昇に対する心筋ストレインやストレインレートの変化

我々の知り得る限り、ハンドグリップ負荷による壁応力の上昇に対する心筋ストレインやストレインレートの変動を検討した先行研究は見当たらなかった。単離した心筋切片を用いた実験で、心筋ストレインやストレインレートは壁応力の増加にしたがい有意に低下することが報告されている²¹。また、ブタを用いた動物実験でも、大動脈の縮窄による左室収縮期圧の上昇にしたがい、ストレインが低下したと報告されている¹⁶。心筋ストレインやストレインレートの変動の程度については、経カテーテル的大動脈弁置換術の前後を比較した研究が参考になる²²。この研究では、弁置換術により経弁平均圧較差が $41 \pm 17 \text{ mmHg}$ から $10 \pm 6 \text{ mmHg}$ に低下し、LS の絶対値は $15.1\% \pm 3.0\%$ から $17.5\% \pm 2.4\%$ まで変化率で 16%、LSR は $1.01 \pm 0.16 \text{ s}^{-1}$ から $1.14 \pm 0.28 \text{ s}^{-1}$ まで変化率で 13% 上昇した。これらの結果は、後負荷の減少に伴い心筋ストレインやストレインレートは上昇するが、その程度は必ずしも大きくないことを示唆している。

本研究では、ハンドグリップ負荷による SBP の 18 mmHg の上昇に伴い、ストレインとストレインレートの絶対値は有意に低下した。安静の状態から、ハンドグリップ負荷のような低強度の運動負荷で得られるわずかな血圧上昇までを生理的状态とすると、本研究における生理的反応による壁応力の変動範囲や心筋ストレインやストレインレートの変動範囲は、相当に大きかった。例えば、約 $1000 \times 10^2 \text{ mm}^2 \cdot \text{dyn}$ におよぶ MWS の分布に対し、LS の分布の範囲は、絶対値で約 4% であった。すなわち、生理的反応の範囲での血圧変動により、ストレインは変化量として数% も変わり得る。このことから、STE 法を用いて左室短縮機能を評価する際に、壁応力の影響は無視できないと考えられる。

6.4. 心筋ストレインとストレインレートの後負荷依存性の比較

一般にストレインレートはストレインより後負荷に影響されにくいと考えられている²³。しかし、我々の知る限りでは、実際にストレインとストレインレートの後負荷依存性を比較した研究は非常に少なかった。ブタを用いた動物実験で、ストレインではなくストレインレートが、侵襲的に求められた左室収縮性の指標と良好に相関した²⁴。しかし、ブタを用いた別の動物実験で、ストレインとストレインレートの後負荷依存性に差はなかったとの報告もある²⁰。ヒトでは、Burns らが、ストレインは壁応力と相関せず、ストレインレートのみが壁応力と相関したと報告している¹⁹。しかし、この研究では異なる負荷条件で得られたデータを合わせて回帰分析を行い相関を評価している。このように、これまでの研究によりストレインとストレインレートの後負荷依存性の差異は明らかではない。

本研究では、ハンドグリップ負荷により壁応力を変動させて、心筋ストレインやス

トレインレートを観察した。その際、左室前負荷や収縮性はなるべく一定になるように注意を払った。MWS で補正した LS に、負荷前と負荷中で有意差を認めなかったことから、負荷により収縮性は変化していないと判断した。結果として、ストレインはストレインレートより良好に壁応力と相関した。一方、ストレインとストレインレートの計測の再現性はほぼ同程度であった。以上より、心筋ストレインの後負荷依存性はストレインレートより大きいと考えられた。

6.5. 臨床的意義

本研究では、左室ストレインとストレインレートが、健常者においてかなり変動し得ること、さらに生理的反応のようなわずかな血圧上昇に対して変動し得ることが示された。心筋短縮能が障害された心疾患患者では、後負荷の上昇によるストレイン指標の変化率はより大きいものと推定される。したがって、心筋機能評価を用いた予後の予測には、壁応力を考慮した STE 指標による心筋短縮能の評価が必要となると考える。本研究では、また、左室壁応力と STE 指標との関係の正常範囲を示した。近年、LVEF が保たれている心不全が注目されている。例えば、肥大心では心筋障害に対する代償機転としての求心性左室肥大により、LVEF は保たれる。肥大心では壁応力は低下しているので、壁応力で補正した STE 指標を用いて心筋機能进行评估することは、予後の予測などに有用である可能性がある。

本研究において心筋ストレインはストレインレートより後負荷依存性が大きいことが示された。目的によりストレインとストレインレートを使い分けることが考えられる。

最後に、今回の結果では、健常者のストレインやストレインレートの後負荷依存性に個体差を認めなかったが、心疾患患者では個体差がないとは限らない。心疾患患者での個体差の違いを検討する必要もあると考えられる。

6.6. 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、負荷により左室収縮性が変化していないか否かは、侵襲的な心収縮性の指標を計測しておらず、明らかでない。しかし、ハンドグリップ負荷は左室収縮性を変化させずに血圧を上昇させるのに最も適した負荷法であり、壁応力で補正したストレインが負荷前後で変化しなかったことから、左室収縮性は負荷前後でほとんど変化していないものと判断した。

第二に、ハンドグリップ負荷により心拍数も有意に増加している。心拍数の増加は一般的にストレインを低下させると報告されており、心拍数の変動による結果への影響は考慮しなければならない²⁵。本研究において、心拍数とストレインの間には有意な相関はなく、心拍数の変動が本研究の結果に与える影響は小さいものとする。

7. 総括及び結論

若年健常者において、左室壁応力と心筋ストレインやストレインレートとの間には、有意な負の線形相関関係がみられた。STE 法によるストレインは、わずかな血圧上昇に伴い大きく変動するため、心筋短縮能の評価にあたっては壁応力を考慮して STE 指標を用いるべきであると考ええる。

8. 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えていただくとともに終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学 筒井裕之教授に深謝申し上げます。併せて本研究全般にわたり直接御指導を賜りました北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学 山田 聡講師、岩野弘幸助教に深く感謝の意を表します。また、本研究の遂行にあたり様々な点でご助言やご協力をいただきました、北海道大学大学院保健科学研究院 三神大世教授、加賀早苗助教、岡田一範助教、北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学 林 大知氏および北海道大学病院心エコー室の西野久雄氏、中鉢雅大氏、横山しのぶ様、阿部 歩氏、市川絢子様から心から御礼を申し上げます。

また、統計解析にあたり御指導いただきました、北海道大学病院 臨床研究開発センター 大野浩太氏、天野虎次氏に厚く御礼を申し上げます。

9. 引用文献

- 1 Ishizu, T. *et al.* Experimental validation of left ventricular transmural strain gradient with echocardiographic two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur. J. Echocardiogr.* **11**, 377-385 (2010).
- 2 Mor-Avi, V. *et al.* Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **24**, 277-313 (2011).
- 3 Asanuma, T. *et al.* Assessment of myocardial ischemic memory using speckle tracking echocardiography. *JACC Cardiovasc. Imaging* **5**, 1-11 (2012).
- 4 Anderson, L. J., Miyazaki, C., Sutherland, G. R. & Oh, J. K. Patient selection and echocardiographic assessment of dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* **117**, 2009-2023 (2008).
- 5 Maruo, T. *et al.* The Speckle Tracking Imaging for the Assessment of Cardiac Resynchronization Therapy (START) study. *Circ. J.* **79**, 613-622 (2015).
- 6 Okada, K. *et al.* Myocardial Shortening in 3 Orthogonal Directions and Its Transmural Variation in Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ. J.* **79**, 2471-2479 (2015).
- 7 Saito, M. *et al.* Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **13**, 617-623 (2012).
- 8 Nahum, J. *et al.* Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **3**, 249-256 (2010).
- 9 Lang, R. M. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **28**, 1-39 (2015).
- 10 Reichek, N. *et al.* Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application. *Circulation* **65**, 99-108 (1982).
- 11 Capasso, J. M., Palackal, T., Olivetti, G. & Anversa, P. Left ventricular failure induced by long-term hypertension in rats. *Circ. Res.* **66**, 1400-1412 (1990).
- 12 Cohen, J. & Cohen, P. *Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences*. 2nd edition edn, 56-57 (Lawrence Erlbaum Associates, 1983).
- 13 Aurigemma, G. P., Silver, K. H., Priest, M. A. & Gaasch, W. H. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **26**, 195-202 (1995).

- 14 Borow, K. M., Green, L. H., Grossman, W. & Braunwald, E. Left ventricular end-systolic stress-shortening and stress-length relations in human. Normal values and sensitivity to inotropic state. *Am. J. Cardiol.* **50**, 1301-1308 (1982).
- 15 Shimizu, G. *et al.* Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension. Myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy. *Circulation* **83**, 1676-1684 (1991).
- 16 Donal, E. *et al.* Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *Eur. J. Echocardiogr.* **10**, 914-921 (2009).
- 17 Hurlburt, H. M. *et al.* Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiography* **24**, 723-731 (2007).
- 18 Narayanan, A. *et al.* Cardiac mechanics in mild hypertensive heart disease: a speckle-strain imaging study. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2**, 382-390 (2009).
- 19 Burns, A. T., La Gerche, A., D'Hooge, J., MacIsaac, A. I. & Prior, D. L. Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects. *Eur. J. Echocardiogr.* **11**, 283-289 (2010).
- 20 Rosner, A. *et al.* Left ventricular size determines tissue Doppler-derived longitudinal strain and strain rate. *Eur. J. Echocardiogr.* **10**, 271-277 (2009).
- 21 Abraham, T. P. *et al.* Myocardial contractility by strain echocardiography: comparison with physiological measurements in an in vitro model. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **285**, 2599-2604 (2003).
- 22 Schattke, S. *et al.* Acute regional improvement of myocardial function after interventional transfemoral aortic valve replacement in aortic stenosis: a speckle tracking echocardiography study. *Cardiovasc. Ultrasound* **10**, 15-22 (2012).
- 23 Marwick, T. H. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J. Am. Coll. Cardiol.* **47**, 1313-1327 (2006).
- 24 Greenberg, N. L. *et al.* Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. *Circulation* **105**, 99-105 (2002).
- 25 Boettler, P. *et al.* Heart rate effects on strain and strain rate in healthy children. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **18**, 1121-1130 (2005).