HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	慢性心不全患者における運動時拡張早期左室内圧較差と運動耐容能との関連に関する研究
Author(s)	辻⊠永, 真吾
Description	配架番号：2471
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13457号
Issue Date	2019-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13457
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74765
Type	doctoral thesis
File Information	Shingo_Tsujinaga.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

慢性心不全患者における
運動時拡張早期左室内圧較差と運動耐容能との関連
に関する研究

(Studies on Diastolic Intra-Left Ventricular Pressure Difference During Exercise: Strong Determinant and Predictor of Exercise Capacity in Patients with Heart Failure)

2019年3月

北　海　道　大　学

辻　永　真　吾

学　位　論　文

慢性心不全患者における
運動時拡張早期左室内圧較差と運動耐容能との関連
に関する研究

(Studies on Diastolic Intra-Left Ventricular Pressure Difference During Exercise: Strong Determinant and Predictor of Exercise Capacity in Patients with Heart Failure)

2019年3月

北　海　道　大　学

辻　永　真　吾

目次

1. 発表論文目録及び学会発表目録 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
2. 要旨 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・2
3. 略語表 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
4. 緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・6
5. 方法 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・8
    5-1　対象患者
    5-2　研究のプロトコール
    5-3　心肺運動負荷試験（CPX）
    5-4　運動負荷心エコー検査
    5-5　拡張早期左室内圧較差（IVPD）の解析
    5-6　動脈弾性エラスタンス（Ea）と収縮末期弾性エラスタンス（Ees）の算出
    5-7　運動耐容能低下の定義
    5-8　再現性の解析
    5-9　統計学的分析方法
6. 結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・14
    6-1　対象患者の臨床背景（全体）
    6-2　対象患者の臨床背景（運動耐容能保持群と低下群における比較）
    6-3　運動負荷心エコー検査時の運動に対する反応
    6-4　運動耐容能の規定因子
    6-5　拡張早期左室内圧較差（IVPD）の規定因子
    6-6　最大下運動時 IVPD の運動耐容能低下の予測能
7. 考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・28
    7-1　本研究の特徴、意義、新たな知見
    7-2　心不全における運動耐容能への拡張早期左室内圧較差（IVPD）の影響
    7-3　拡張早期左室内圧較差（IVPD）の規定因子
    7-4　拡張早期左室内圧較差（IVPD）の運動耐容能低下の予測能
    7-5　本研究の限界
8. 総括及び結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・31
9. 謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・32
10. 利益相反・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・32
11. 引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・33

1. 発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Shingo Tsujinaga, Hiroyuki Iwano, Miwa Sarashina, Taichi Hayashi, Michito Murayama, Ayako Ichikawa, Masahiro Nakabachi, Hisao Nishino, Shinobu Yokoyama, Arata Fukushima, Takashi Yokota, Kazunori Okada, Sanae Kaga, Pavlos P. Vlachos, Toshihisa Anzai:
Diastolic Intra-left Ventricular Pressure Difference During Exercise: Strong Determinant and Predictor of Exercise Capacity in Patients with Heart Failure
Journal of Cardiac Failure (投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Shingo Tsujinaga, Hiroyuki Iwano, Miwa Sarashina, Michito Murayama, Masahiro Nakabachi, Shinobu Yokoyama, Hisao Nishino, Arata Fukushima, Takashi Yokota, Pavlos P. Vlachos, Toshihisa Anzai:
Determinants of ventilatory efficiency in patients with heart failure: incites from left ventricular suction during exercise
American Heart Association Scientific Sessions 2018, 2018.11.10 (Chicago, IL, USA)

2. Shingo Tsujinaga, Hiroyuki Iwano, Miwa Sarashina, Taichi Hayashi, Takashi Yokota, Michito Murayama, Ayako Ichikawa, Masahiro Nakabachi, Shinobu Yokoyama, Hisao Nishino, Satoshi Yamada, Toshihisa Anzai:
Left ventricular suction during exercise was associated with exercise capacity in patients with heart failure regardless of ejection fraction.
American Society of Echocardiography 29th Annual Scientific Sessions, 2018.6.24 (Nashville, TN, USA)

3. Shingo Tsujinaga, Hiroyuki Iwano, Miwa Sarashina, Taichi Hayashi, Takashi Yokota, Michito Murayama, Ayako Ichikawa, Masahiro Nakabachi, Shinobu Yokoyama, Hisao Nishino, Satoshi Yamada, Toshihisa Anzai:
Predictive value of early diastolic intra left ventricular pressure difference for exercise capacity in patients with heart failure.
第82回日本循環器学会学術集会, 2018.3.25 (大阪)

2. 要旨

【背景と仮説、目的】運動耐容能の低下は左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF)の程度に関わらず慢性心不全の主症状であり、重要な予後規定因子の一つである。運動時の心拍出量増大は運動耐容能保持に寄与するといわれ、健常では、運動時の心拍応答により左室充満時間が短縮するにも関わらず、拡張早期左室内圧較差（intraventricular pressure difference: IVPD）が亢進して左室充満が保持される。従って、運動時 IVPD は心不全患者の運動耐容能と関連すると予想されるが、心不全における運動時 IVPD の意義は不明である。近年、カラーM モード心エコー法を用いて非侵襲的に IVPD を推定することが可能となった。そこで本研究では、運動時 IVPD は LVEF の程度に関わらず心不全患者の運動耐容能と関連し、さらには低強度の運動で得られた IVPD は運動耐容能低下を予測し得るといった仮説を立て、それを立証するために慢性心不全患者における運動時 IVPD と運動耐容能との関連について運動負荷心エコー法を用いて検討した。

【対象と方法】本研究は前向き横断観察研究である。対象は米国心臓病学会の心不全に関するガイドライン上、ステージ B や C に該当する慢性心不全患者で、2016 年 7 月から 2018 年 1 月までに北海道大学病院循環器内科に心不全で入院し、心肺運動負荷試験（cardiopulmonary exercise testing: CPX)を施行した連続 160 症例である。このうち、心房粗細動調律、心筋虚血が証明されている冠動脈疾患、二次性僧帽弁閉鎖不全症以外の有意な左心系弁膜症、人工弁置換後、閉塞性肥大型心筋症、末梢動脈疾患、高度貧血、先天性心疾患、肺疾患、心膜疾患、左心補助人工心臓植込み後の症例を除外し、55 例となり、さらに運動時の心エコー画質が不良であった 5 例を除外し、最終的に 50 例で解析を行った。CPX で最大酸素摂取量（peak oxygen consumption: peak VO_2)を求め、運動耐容能の指標とした。その 1 週以内に臥位エルゴメーターを用いて運動負荷心エコー検査を行った。安静時及び負荷の程度を統一するために、CPX で得られた嫌気性代謝閾値レベルの負荷量で最大下運動時、最大負荷量の 80%で最大運動時の画像を取得した。ディスク法で LVEF、ドプラ法で 1 回拍出量や心拍出量、左室流入血流速度波形の E 波、僧帽弁輪運動速度である s’や e’、E/e’を計測した。左室流入血流のカラーM モード心エコー像からオイラーの運動方程式を用いて IVPD を推定した。また、先行研究より peak VO_2 14 mL/kg/min 以上を運動耐容能保持群、14 未満を運動耐容能低下群と定義した。

【結果】全 50 例（年齢: 59±16 歳、安静時 LVEF: 39±15%、虚血性心疾患 16%)で解析を行った。35 例が運動耐容能保持群、15 例が運動耐容能低下群に該当した。両群で、1 回拍出量は運動により有意には増加しなかったが（保持群: 62±16 mL→69

±18 mL→72±17 mL、P=NS vs 安静時; 低下群: 48±17→48±21→47±22、P=NS vs 安静時)、運動時の1回拍出量は保持群で高値であった (P<0.05)。保持群では、運動により心拍出量が有意に増加したが (4.1±1.0 L/min→6.8±2.2 L/min→8.0±2.4 L/min、P<0.05 vs 安静時)、低下群では増加しなかった (3.1±0.8 L/min→3.9±1.2 L/min→3.8±1.4 L/min、P=NS vs 安静時)。保持群では、運動時に IVPD は有意に増大したが (1.9±0.9 mmHg→4.1±2.0 mmHg→4.7±2.1 mmHg、P<0.05 vs 安静時)、低下群では増大せず (1.9±0.8 mmHg→2.1±0.9 mmHg→2.1±0.9 mmHg、P=NS vs 安静時)、運動時 IVPD は保持群で高値であった (P<0.05)。全例で安静時 IVPD は peak VO_2 と相関せず、最大下運動時と最大運動時 IVPD は peak VO_2 と有意に正相関した (最大下運動時 IVPD: R=0.54、P<0.001; 最大運動時 IVPD: R=0.69、P<0.001)。安静時LVEFが低下した (LVEF<40%)28症例のみの検討では、最大運動時IVPDはpeak VO_2 と有意に正相関し (R=0.64、P<0.01)、安静時LVEFが保持された (LVEF≧40%)22症例でも同様であった(R=0.65、P<0.01)。多変量解析では、最大運動時 IVPD は運動時 LVEF から独立して peak VO_2 を規定した (β=0.62、P<0.01)。さらに、最大下運動時 IVPD により運動耐容能低下を予測する receiver operating characteristic 曲線下面積は 0.81、閾値 3.0 mmHg による感度は 87%、特異度は 71%であった。運動耐容能低下を予測するロジスティック回帰分析において、年齢やB型ナトリウム利尿ペプチドと最大下運動時のE/e'を加えたモデルに、さらに最大下運動時 IVPD を加えることで、カイ二乗値は有意に増加し (21.7→27.3、P=0.03)、運動耐容能低下の予測において、最大下運動時 IVPD は従来指標に対する付加的価値を有した。

【考察】本研究は、慢性心不全患者において、LVEF に関わらず運動時 IVPD は運動耐容能と関連することを明らかにした。さらに、最大下運動時 IVPD により運動耐容能の低下を良好に予測し得ることを示した。運動耐容能を維持するには、酸素摂取量の構成要素である心拍出量と末梢の酸素消費量が運動時に増大する必要がある。心拍出量は、心拍数と1回拍出量の積であり、運動時に心拍数が増加すると左室充満時間は短縮し、左室への血液流入量とそれに引き続く1回拍出量を低下させる方向に働く。これを代償するために拡張早期の左室圧下降が増強して IVPD が増大する。従って、運動時 IVPD が増大することによって、運動時の心拍出量が増加し、心不全患者における運動耐容能の保持に寄与したと考えられる。IVPD は、左室のサクションを反映する指標と考えられており、収縮末期の左室収縮によって蓄えられた弾性エネルギーが弾性反跳として放出され、引き続く拡張早期の左室壁の急速な変形によって生じると考えられている。したがって、心不全患者における運動時 IVPD の亢進は、左室の収縮予備能や拡張予備能と強く関連することが予想され、運動負荷時の IVPD は、LVEF の程度に関わらず慢性心不全患者の治療効果予測や予後予測のための新たなマーカーになり得る可能性がある。そして、最大下運動時 IVPD により運

動耐容能低下を良好に予測し得たことは、心不全患者に過度な負荷を強いずに低強度の運動で運動耐容能を予測できる可能性があると考えられた。

【結論】慢性心不全患者において、LVEF の程度に関わらず運動時 IVPD は運動耐容能と密接に関連した。さらに、低強度の運動で評価した最大下運動時 IVPD により心不全患者に過度な負荷を強いることなく心不全患者の運動耐容能を予測できる可能性が示唆された。

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。

ACE	angiotensin converting enzyme
ARB	angiotensin Ⅱ receptor blocker
AT	anaerobic threshold
AUC	area under the curve
BNP	brain natriuretic peptide
CMMD	color M-mode Doppler
CPX	cardiopulmonary exercise testing
E	early-diastolic transmitral flow
e′	early-diastolic mitral annular velocity
Ea	effective arterial elastance
Ees	end-systolic elastance
IVPD	intra-left ventricular pressure difference
LVEDV	left ventricular end-diastolic volume
LVEF	left ventricular ejection fraction
LVESV	left ventricular end-systolic volume
NYHA	New York Heart Association
Peak VO_2	peak oxygen consumption
ROC	receiver operating characteristic
s′	systolic mitral annular velocity
TRPG	peak systolic trans-tricuspid pressure gradient
TVI	time velocity integral
VO_2	oxygen consumption

4. 緒言

慢性心不全では運動能力が低下しており、労作時呼吸困難や易疲労感のために生活の質は不良となる。この心不全患者の運動耐容能の低下は、心不全の重要な予後規定因子の一つである（Szlachcic J et al., 1985; Likoff MJ et al., 1987）。運動により増加する全身の酸素需要に対応するため、運動時には心拍出量の増加と末梢における動静脈酸素較差の増大が起こるが、これらが障害されると運動耐容能は低下する（Wilson JR et al., 1983)。心不全患者において、運動時の心拍出量の増大不良は左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF)低下の有無に関わらず、運動耐容能を低下させると報告されている（Lang CC et al., 2007)。運動時の心拍出量の増大には心拍応答と1回拍出量の増加が寄与するが、心拍数の増加は左室充満時間を短縮するため、左室充満量と1回拍出量を低下させる方向に働く。健常では、運動時に拡張早期の左室圧下降により拡張早期左室内圧較差（intraventricular pressure difference: IVPD）が増大することで、血液を左房から左室心尖部に引き込み、充満時間の短縮にも関わらず運動時の左室充満と1回拍出量が保持される（Cheng CP et al., 1992; Little WC, 2005）（**図 1**)。したがって、運動時IVPDは心不全患者の運動耐容能と関連すると予想されるが、心不全における運動時IVPDの意義は不明である。

近年、カラーMモード心エコー（color M-mode Doppler: CMMD)像を用いた非侵襲的なIVPDの推定が可能となった（Greenberg NL et al., 2001; Yotti R et al., 2005)。この方法を運動負荷心エコー法に応用することで運動時の IVPD を非侵襲的に推定することができ、高度にLVEFが低下した心不全患者のみの少数例の検討では、運動による IVPD 増加量が運動耐容能の指標である最大酸素摂取量（peak oxygen consumption: peak VO_2）と関連したと報告されている（Rovner A et al., 2005)。本来であれば、運動時のIVPD増加量ではなく、運動時IVPDそのものが運動耐容能と関連すると予想されるがそれを検討した追試はなく、さらにはLVEFが比較的保持された心不全患者における運動時 IVPD と運動耐容能との関連は明らかにされていない。さらに、peak VO_2を算出するために課される最大運動は、症候性の重症心不全患者にとっては、過負荷となり得るが、低強度な運動で評価した最大下運動時IVPDと運動耐容能との関連を検討した報告はない。

そこで本研究では、運動時IVPDはLVEFの程度に関わらず心不全患者の運動耐容能と関連し、さらには低強度の運動で得られたIVPDは運動耐容能低下を予測し得るといった仮説を立てた。

本研究の目的はLVEFが低下した症例から比較的保持された症例まで様々なLVEFを有する慢性心不全患者における運動時 IVPD と運動耐容能との関連について運動負荷心エコー図法を用いて検討することであり、さらには低強度な運動で評価した

最大下運動時 IVPD により心不全患者に過度な負荷をかけることなく、運動耐容能を予測することができるか否かを検討することである。

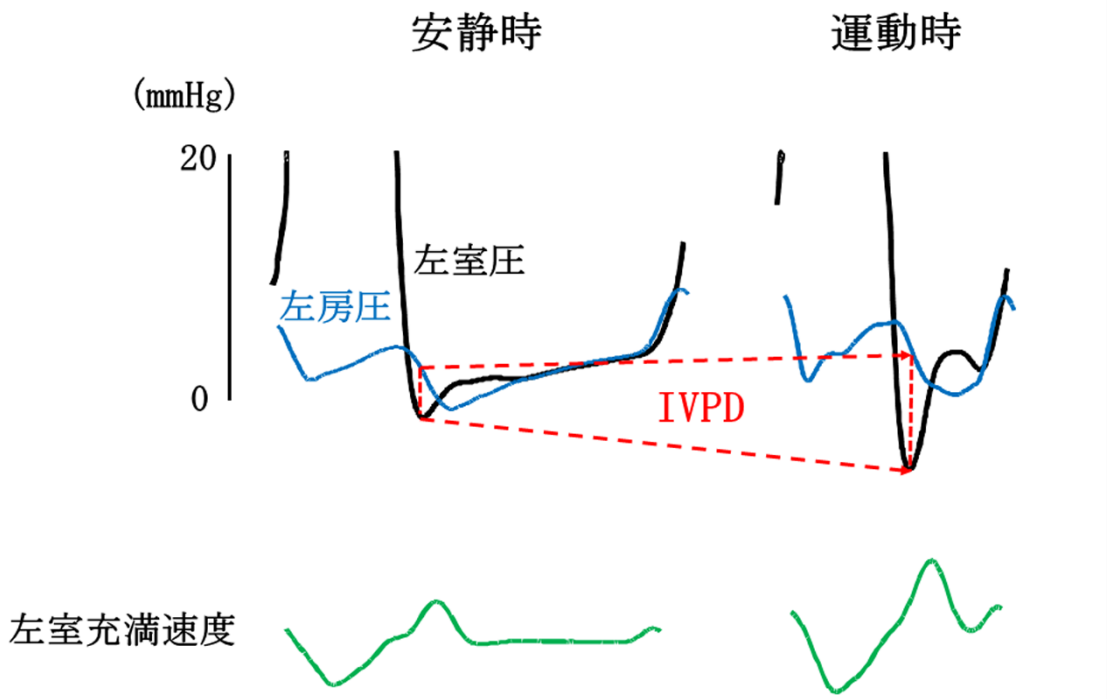


図 1 健常における運動時の拡張早期左室内圧較差（IVPD）の増大

健常なイヌで得られた安静および運動時の左室圧（黒線）、左房圧（青線）曲線、拡張早期左室内圧較差（IVPD）（赤点線）、左室充満速度（緑線）を示している。運動時に IVPD が増大することで、充満時間の短縮にも関わらず左室充満を保持している。

5. 方法

5-1 対象患者

研究対象患者選択のフローチャートを図 2 に示した。対象は米国心臓病学会の心不全管理に関するガイドライン上（Yancy CW et al., 2013)、ステージ B あるいは C に該当する慢性心不全患者で、2016 年 7 月から 2018 年 1 月までに北海道大学病院循環器内科に心不全管理目的に入院し、心肺運動負荷試験（cardiopulmonary exercise testing: CPX)を施行した心不全患者連続 160 症例である。この 160 症例から、心房粗細動調律、負荷誘発性心筋虚血が証明されている冠動脈疾患、二次性僧帽弁閉鎖不全症以外の有意な左心系弁膜症、人工弁置換後、閉塞性肥大型心筋症、末梢動脈疾患、高度貧血（ヘモグロビン<10 g/dl)、先天性心疾患、肺疾患、心膜疾患、左心補助人工心臓植込み後の症例は除外した。最終的に 55 例の慢性心不全患者を研究対象とした。55 例のうち、5 人（9%)が運動時の心エコー画像の画質が不良で解析不能であったため、除外した。従って、最終的に 50 例の慢性心不全患者を対象に解析を行った。

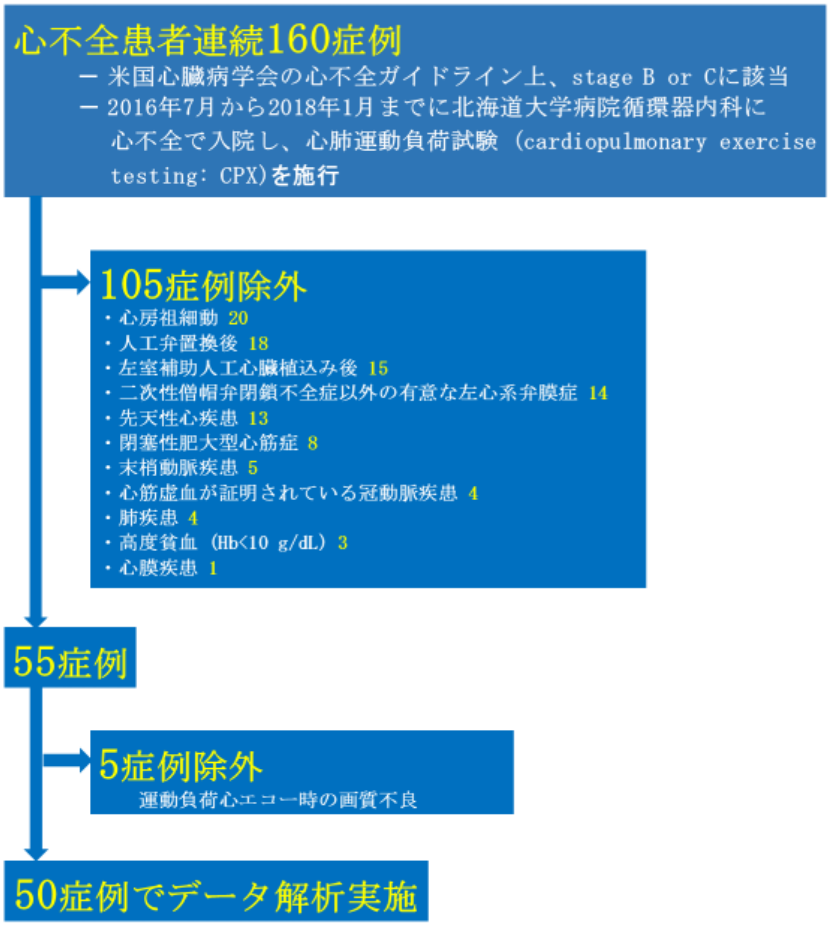


図 2 研究対象患者選択のフローチャート

5-2 研究のプロトコール

本研究は侵襲を伴わない前向き横断観察研究である。研究登録時に CPX 施行前 1 ヵ月以内の研究対象者の患者基本情報や B 型ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide: BNP)を含む一般的な血液生化学検査のデータを取得した。心不全が安定した状態であることを確認した後、CPX が行われ、その 1 週以内に臥位エルゴメーターを用いた運動負荷心エコー検査を施行した。CPX と運動負荷心エコー検査時、β遮断薬を服用中であった患者は内服を中止せず継続したまま検査を実施した。本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会によって承認され、患者全員から書面によるインフォームドコンセントを得た。

5-3 心肺運動負荷試験（CPX）

座位エルゴメーター（Aerobike 75XLII; Combi Wellness, Tokyo, Japan)を用いて症候限界までランプ負荷法（Yokota T et al., 2013)によって CPX を行った。呼気ガス分析（Aeromonitor AE-300S; Minato Medical Science, Osaka, Japan)を行い、運動耐容能の指標として運動時の最大酸素摂取量である peak VO_2 を計測した。その他に、最大負荷量、最大ガス交換比、V-slope 法（Beaver WL et al., 1986)で嫌気性代謝閾値（anaerobic threshold: AT)を計測した。

5-4 運動負荷心エコー検査

運動負荷心エコー検査には、臥位エルゴメーター（Angio V2; Lode BV, Groningen, Netherlands)を用い、心エコー装置はフィリップス社製 iE33 と 2.5MHz プローブを使用した。安静時、そして負荷の程度を患者間で統一するために、CPX で得られた AT レベルの負荷量で最大下運動時、最大負荷量の 80%で最大運動時の心エコー画像を取得した。各ステージで、断層像、ドプラ像、CMMD 像を取得した。心尖部四腔像と二腔像から二断面ディスク法を用いて左室拡張末期容積（left ventricular end-diastolic volume: LVEDV)、左室収縮末期容積（left ventricular end-systolic volume: LVESV)、LVEF、左房容積を算出した。左室重量は Devereux の式（Devereux RB et al., 1986)を用いて算出した。左室流出血流のパルスドプラ像を記録し、その時間速度積分値（time velocity integral: TVI）を求め、TVI と左室流出路前後径（d）から 1 回拍出量=$\pi \times (d/2)^2 \times$TVI（mL）の式により 1 回拍出量を推定した。1 回拍出量の値に心拍数を乗じて心拍出量を計算した（Quinones MA et al., 2002)。パルスドプラ法により心尖部左室長軸像で左室流入血流速波形を記録し、拡張早期（early-diastolic transmitral flow: E）の最大速度を計測した。心尖部四腔像でパルス組織ドプラ法により中隔側と側壁側の収縮期および拡張早期の僧帽弁輪運動速度（systolic mitral annular velocity: s′, early-diastolic mitral annular velocity: e′）を計測して平均し、E と e′の比（E/e′）を求めた。三尖弁逆流速波形

から、収縮期最大圧較差（peak systolic trans-tricuspid pressure gradient: TRPG)を計測した。心尖部四腔像で左室流入血流と並行になるようにドプラーカーソルを合わせてCMMD像を取得し、IVPDの推定に用いた。

5-5 拡張早期左室内圧較差（IVPD)の解析

MATLAB（The MathWorks, Natic, MA）というソフトウェアを用いてCMMD像を解析した（Stewart KC et al., 2011)。CMMDのデータを用いてオイラーの運動方程式を位置情報について積分することでIVPDを推定した（Greenberg NL et al., 2001; Yotti R et al., 2005)。具体的には、超音波ビームの方向に沿って、僧帽弁開放が起こる直前の僧帽弁輪の位置から左室心尖部までの位置情報について一次元積分を行うことで、僧帽弁輪からの相対圧を計算し、IVPDの時間的推移を推定した。得られた時間-IVPD曲線から、拡張早期の最大IVPDを求めた（**図3**)。この方法で推定したIVPDは侵襲的にマイクロマノメーターで算出したIVPDと良好に相関することが報告されている（Greenberg NL et al., 2001)。

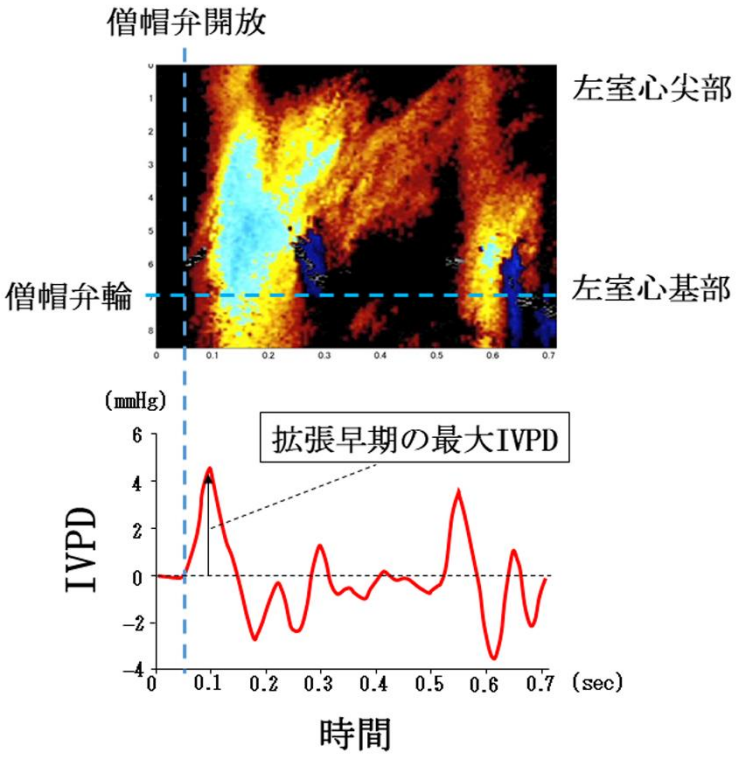


図 3 拡張早期の最大左室内圧較差（IVPD)の計測

上段の図は心尖部四腔像で左室流入血流と並行になるようにドプラーカーソルを合わせて取得したカラーM モード心エコー（CMMD)像である。この CMMD 像には下に示したオイラーの運動方程式の右辺を構成する時間、位置、血流速度の 3 変数のデータが含まれる。

$$\frac{\partial P}{\partial s} = -\rho\left(\frac{\partial v}{\partial t} + v \cdot \frac{\partial v}{\partial s}\right)$$

このオイラーの運動方程式を僧帽弁輪から左室心尖部方向に向かって位置情報について積分することで、IVPD の時間的推移を計測することができ、拡張早期の最大 IVPD を算出できる。

5-6 動脈弾性エラスタンス (Ea)と収縮末期弾性エラスタンス (Ees)の算出

収縮末期血圧は上腕式血圧計で測定した収縮期血圧に 0.9 を乗じて算出した(Chen C-H et al., 2001: 2028-2034)。動脈弾性エラスタンス (effective arterial elastance: Ea)は収縮末期圧を心エコーで算出した 1 回拍出量で除して算出し(Antonini-Canterin F et al., 2013)、収縮末期弾性エラスタンス (end-systolic elastance: Ees)は収縮末期圧を心エコーで算出した LVESV で除して算出した(Antonini-Canterin F et al., 2013)。Ea は動脈系という弾性体にどれだけの血液を駆出したらどれだけの圧が発生するかを規定する動脈の特性を示し、動脈系の血管抵抗とコンプライアンスを反映した指標である。Ees は収縮末期の心筋組織の硬さの指標で、収縮性を反映した指標である。

5-7 運動耐容能低下の定義

先行研究 (Mancini DM et al., 1991)を参考にして peak VO_2 14 mL/kg/min 以上を運動耐容能保持群、14 mL/kg/min 未満を運動耐容能低下群と定義し、対象患者を 2 群に分けて解析を行った。

5-8 再現性の解析

IVPD 測定の再現性を実証するために、対象患者の中から 15 人をランダムに選出した。その各々で、安静時と最大運動時の CMMD 像を別日に解析し、検者内誤差を評価した。安静時 IVPD の測定値間の誤差は 0.36±0.33 mmHg で percent variability (測定値間の誤差の絶対値を平均値で除したもの)は 20%であった。最大運動時 IVPD の測定値間の誤差は 0.50±0.40 mmHg で percent variability は 13%であり、許容される再現性を示した。

5-9 統計学的分析方法

連続変数は正規分布をとる場合、平均±標準偏差で表記し、非正規分布をとる場合、中央値 (第 1 四分位数-第 3 四分位数)で表記した。名義変数はその数と頻度をパーセンテージで表記した。量的変数の比較には、パラメトリックな対応のない t 検定あるいはノンパラメトリックな Wilcoxson 検定を用いた。質的変数の比較には、カイ二乗検定を用いた。安静時、最大下運動時、最大運動時におけるパラメーターの群内変動や群間の比較には、mixed-effect measures analysis of variance (ANOVA)を行い、post-hoc test として Tukey-Kramer test を行った。連続変数の 2 変数間の相関関係の検討には、Pearson の相関解析を行った。Peak VO_2 に関連する臨床、血行動態および運動負荷心エコー指標を明らかにするために、線形単回帰分析を行い、統計学的に有意であった因子や従来より peak VO_2 を規定すると報告されている因子 (Burgess MI et al., 2006; Podolec P et al., 2008; Borlaug BA et al.,

2015)を説明変数にして、線形重回帰分析を行った。運動負荷心エコー検査時に得られた安静時、最大下運動時、最大運動時の各ステージのデータを統合し、線形単回帰分析を用いて IVPD の規定因子を検討した。Peak VO_2 に関連する最大下運動時の因子を同定するために、線形単回帰分析を行い、最大下運動時 IVPD の運動耐容能低下の予測能を評価するために、受信者動作特性（receiver operating characteristic：ROC)解析を行った。運動耐容能低下を予測する上での最大下運動時 IVPD の臨床および従来の心エコー指標に対する付加的価値の有無を検討するために、最大下運動時 IVPD を含めた予測モデルにおいて、それを含まないモデルと比較して運動耐容能低下を予測するカイ二乗値の有意な上昇が認められるかどうかの尤度比検定を行った。全ての検定において、統計学的有意水準を 5%未満に設定した。全ての統計解析は JMP Pro 13.1.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina)を使用した。

6. 結果

6-1 対象患者の臨床背景（全体）

50 例の患者背景を**表 1** に示す。対象患者全体の年齢は 59±16 歳で 30 例（60%）は男性であった。心不全の重症度は、New York Heart Association（NYHA）心機能分類Ⅰあるいは Ⅱの軽症例が 27 例（54%）、NYHA 心機能分類Ⅲの重症例が 23 例（46%）であった。基礎心疾患は、拡張型心筋症が 18 例（36%）と最も多く、虚血性心疾患が 8 例（16%）、高血圧性心疾患が 6 例（12%）、肥大型心筋症が 5 例（10%）であった。患者はアンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme: ACE）阻害薬あるいはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（angiotensin Ⅱ receptor blocker: ARB）（86%）、β遮断薬（80%）、ループ利尿薬（56%）、スピロノラクトン（44%）による標準的な心不全の内服治療を受けていた。血清 BNP 値は中央値で 138 pg/mL と上昇しており、安静時の LVEF は 39±15%であった。22 人（44%）は安静時の LVEF が 40%以上と比較的 LVEF が保持された心不全患者であった。

6-2 対象患者の臨床背景（運動耐容能保持群と低下群における比較）

50 人の心不全患者のうち、35 人（70%）が運動耐容能保持群に該当し、15 人（30%）が運動耐容能低下群に該当した（**表 1**）。年齢や性別は両群間で差は認めなかった。NYHA 心機能分類は、低下群で保持群よりも有意に重症であった。基礎心疾患は保持群で拡張型心筋症がより多く、虚血性心疾患がより少ない傾向を認めたが、統計学的な有意差は認めなかった。合併症は低下群で有意に糖尿病が多く、ループ利尿薬やスピロノラクトンが多く投与されていた。しかし、ACE 阻害薬や ARB、β 遮断薬は両群で同程度に投与されていた。ヘモグロビン値は低下群に比して保持群で高値で、血清 BNP 値は保持群で低値であった。左室心筋重量、LVEDV や LVESV は、統計学的な有意差は認めないものの、低下群で大きい傾向で、また安静時の LVEF は低下群で低い傾向であった。保持群と低下群の peak VO_2 はそれぞれ 20.2±4.0 mL/kg/min と 11.8±1.6 mL/kg/min であり、保持群で有意に高値であった（$P<0.001$）。最大ガス交換比は両群ともに 1.2±0.1 であり、十分な負荷がかけられていることが示された。

表 1 対象患者の臨床背景

因子	全体 (n=50)	運動耐容能 保持群 (n=35)	運動耐容能 低下群 (n=15)	P 値
年齢, 歳	59±16	57±16	63±13	0.19
性別, n (%)	30 (60)	22 (63)	8 (53)	0.53
体表面積, m^2	1.65±0.21	1.68±0.22	1.59±0.19	0.16
収縮期血圧, mmHg	106±18	109±16	98±22	0.06
拡張期血圧, mmHg	63±11	66±10	55±12	<0.01
心拍数, bpm	68±11	67±10	69±15	0.63
NYHA 分類, n (%)				<0.001
I	9 (18)	9 (26)	0 (0)	
II	18 (36)	17 (49)	1 (7)	
III	23 (46)	9 (26)	14 (93)	
基礎心疾患, n (%)				0.68
拡張型心筋症	18 (36)	14 (40)	4 (27)	
虚血性心疾患	8 (16)	4 (11)	4 (27)	
高血圧性心疾患	6 (12)	4 (11)	2 (13)	
肥大型心筋症	5 (10)	4 (11)	1 (7)	
その他	13 (26)	9 (26)	4 (27)	
合併症, n (%)				
高血圧症	21 (42)	15 (43)	6 (40)	0.85
脂質異常症	24 (48)	14 (40)	10 (67)	0.08
糖尿病	10 (20)	3 (9)	7 (47)	<0.01
内服薬, n (%)				
ACE 阻害薬 or ARB	43 (86)	31 (89)	12 (80)	0.42
β遮断薬	40 (80)	27 (77)	13 (87)	0.70
Ca 拮抗薬	6 (12)	3 (9)	3 (20)	0.35
ループ利尿薬	28 (56)	15 (43)	13 (87)	<0.01
スピロノラクトン	22 (44)	11 (31)	11 (73)	<0.01
トルバプタン	12 (24)	5 (14)	7 (47)	0.03
スタチン	21 (42)	13 (37)	8 (53)	0.29
アスピリン	10 (20)	5 (14)	5 (33)	0.14
血液生化学検査				

ヘモグロビン, g/dL	13.4±2.0	13.8±1.9	12.3±2.0	0.02
総蛋白, g/dL	6.9±0.5	6.9±0.5	7.0±0.6	0.42
アルブミン, g/dL	4.1±0.4	4.2±0.4	4.1±0.4	0.57
総ビリルビン, mg/dL	0.7±0.3	0.7±0.3	0.7±0.3	0.99
クレアチニン, mg/dL	0.9±0.3	0.8±0.2	1.2±0.4	<0.001
中性脂肪, mg/dL	110 (83-155)	107 (86-179)	114 (77-155)	0.58
HDL, mg/dL	54±17	54±15	55±22	0.92
LDL, mg/dL	111±33	113±35	109±29	0.70
HbA_{1c}, %	6.0±0.6	5.9±0.4	6.2±1.0	0.29
BNP, pg/mL	138 (57-345)	119 (29-248)	364 (96-575)	0.01
心エコー図検査				
左室心筋重量係数, g/m^2	117 (90-151)	110 (89-146)	128 (99-154)	0.35
LVEDV, mL	99 (80-186)	99 (77-181)	127 (80-199)	0.46
LVESV, mL	68 (42-129)	62 (38-123)	88 (44-161)	0.22
LVEF, %	39±15	42±14	32±13	0.07
LVEF <40%, n (%)	28 (56)	16 (46)	12 (80)	0.03
左房容積係数, mL/m^2	47±21	42±18	60±21	<0.01
CPX				
Peak VO_2, mL/kg/min	17.7±5.2	20.2±4.0	11.8±1.6	<0.001
AT, mL/kg/min	11.1±3.4	11.9±3.3	9.0±2.6	<0.01
最大ガス交換比	1.2±0.1	1.2±0.1	1.2±0.1	0.11

NYHA, New York Heart Association; ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; BNP, brain natriuretic peptide; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVESV, left ventricular end-systolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; CPX, cardiopulmonary exercise testing; VO_2, oxygen consumption; AT, anaerobic threshold

6-3 運動負荷心エコー検査時の運動に対する反応

運動負荷心エコー図検査はCPX施行後、3±2日に行われた。運動負荷心エコー図検査時の血行動態および心エコー指標の運動による変化を**表2**に示す。心拍数は両群で運動により有意に増加したが、最大運動時の心拍数は運動耐容能保持群で低下群より高値であった。1回拍出量は両群で運動により有意な変化はなかったが、最大下運動時および最大運動時の1回拍出量は保持群で高値であった。結果として、心拍出量は保持群でのみ運動により有意に増加した。LVEFは両群で運動により有意な変化はなかったが、保持群では増大する傾向が認められた。s′とe′は保持群でのみ運動により有意に増大し、最大下運動時および最大運動時の値は保持群で低下群より高値であった。E/e′は低下群でのみ運動により有意に上昇し、低下群で高値であった。全体において、IVPDは運動により有意に増大し、最大下運動時および最大運動時のIVPDは安静時より高値であった（**図4A**）。しかしながら、運動によるIVPDの増大は運動耐容能保持群でのみ認められ、低下群では運動によるIVPDの増大は認められなかった（**図4B**）。運動時のIVPDは運動耐容能保持群で低下群よりも高値であった（**図5**）。

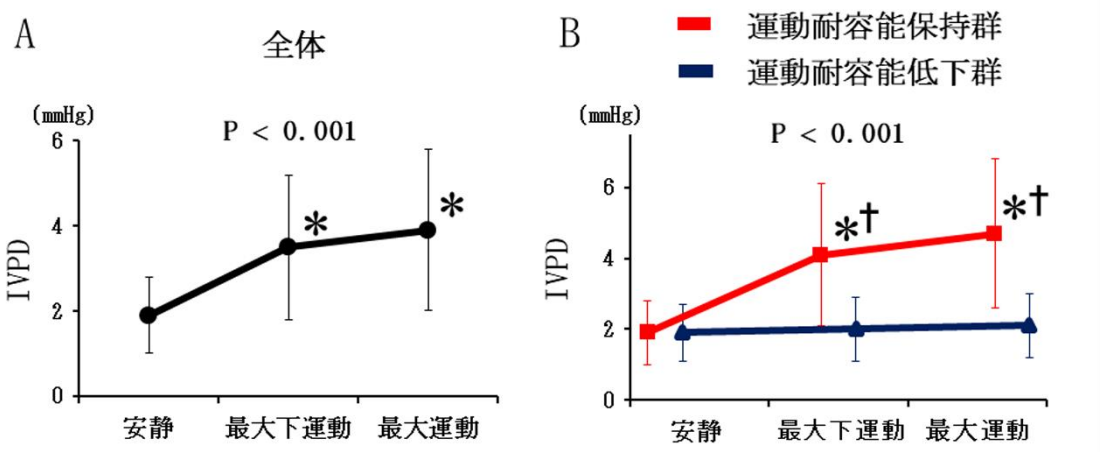
表2 運動負荷心エコー検査時の血行動態および心エコー指標の運動による変化

因子	全体	運動耐容能 保持群	運動耐容能 低下群	P値
心拍数, bpm				
安静時	67±11	67±10	67±13	1.00
最大下運動時	94±17*	97±16*	86±17*	0.26
最大運動時	104±20*	111±17*	88±18*	<0.001
収縮期血圧, mmHg				
安静時	110±17	114±16	101±19	0.51
最大下運動時	134±25*	139±22*	123±28	0.31
最大運動時	155±28*	162±27*	138±25*	0.02
1回拍出量, mL				
安静時	58±17	62±16	48±17	0.18
最大下運動時	63±21	69±18	48±21	<0.01
最大運動時	65±21	72±17	47±22	<0.001

心拍出量, L/min				
安静時	3.8±1.0	4.1±1.0	3.1±0.8	0.53
最大下運動時	6.0±2.4*	6.8±2.2*	3.9±1.2	<0.001
最大運動時	6.9±2.9*	8.0±2.4*	3.8±1.4	<0.001
LVEF, %				
安静時	39±15	42±14	32±13	0.07
最大下運動時	43±17	47±18	32±12	0.06
最大運動時	45±20	50±20	34±15	0.04
s′ , cm/s				
安静時	5.4±1.6	5.6±1.7	4.7±0.9	0.64
最大下運動時	6.4±2.1*	7.0±2.1*	4.8±1.1	<0.01
最大運動時	6.9±2.5*	7.6±2.5*	5.2±1.1	<0.01
E, cm/s				
安静時	69±20	65±18	78±21	0.40
最大下運動時	100±24*	98±23*	106±25*	0.91
最大運動	108±28*	105±29*	115±23*	0.79
e′ , cm/s				
安静時	5.4±2.2	5.9±2.3	4.5±1.7	0.62
最大下運動時	7.2±3.0*	7.9±3.0*	5.2±2.0	0.04
最大運動時	7.6±3.7*	8.6±3.8*	5.1±1.8	<0.01
E/ e′				
安静時	14.2±5.9	12.4±5.3	18.5±5.1	<0.001
最大下運動時	16.6±7.8	14.4±6.9	21.8±7.4	<0.001
最大運動時	17.5±10.4	14.7±9.1	25.0±10.0*	<0.001
TRPG, mmHg				
安静時	21±9	19±6	25±13	<0.01
最大下運動時	30±8*	28±7*	33±10*	0.04
最大運動時	37±14*	32±12*	45±14*	<0.001

*P <0.05 vs 安静時.

s′ , systolic mitral annular velocity; E, early-diastolic transmitral flow; e′ , early-diastolic mitral annular velocity; TRPG, peak systolic trans-tricuspid pressure gradient. 他の略語は表 1 と同様.



*P <0.05 vs 安静時. †P <0.05 vs 運動耐容能低下群.

図 4 運動による IVPD の変化

全体において、IVPD は運動により有意に増大し、最大下運動時および最大運動時の IVPD は安静時より高値であった。しかしながら、運動による IVPD の増大は運動耐容能保持群でのみ認められ、低下群では運動による IVPD の増大は認められなかった。

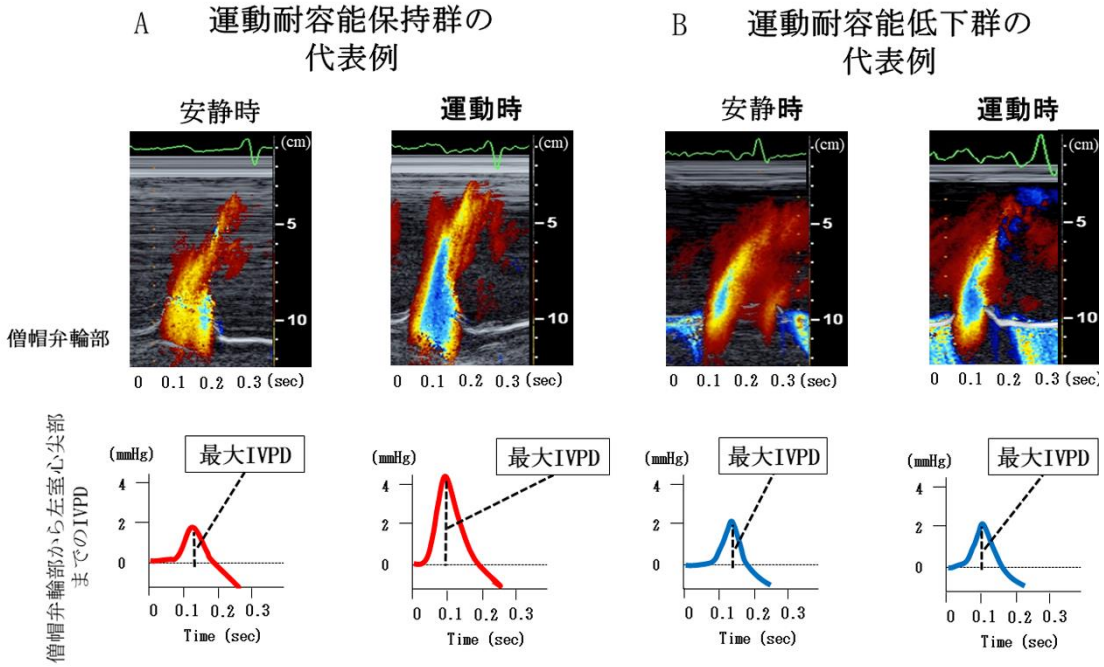


図 5 カラーM モード心エコー像と IVPD の経時的変化の代表例

運動耐容能保持群の代表例 では運動により IVPD が明らかに増大したが、低下群の代表例では運動による IVPD の増大は認められなかった。

6-4 運動耐容能の規定因子

単変量解析による peak VO_2 と臨床および最大運動負荷時の心エコー指標との関連および多変量解析の結果を**表 3** に示す。年齢、血清 BNP 値と E/e′ は peak VO_2 と有意な負の相関を認め、最大心拍数、LVEF、1 回拍出量、心拍出量、s′ 、e′ は有意な正の相関を認めた。安静時の IVPD と peak VO_2 は相関しなかったが、最大下運動時の IVPD、最大運動時の IVPD と運動による IVPD 変化量は peak VO_2 と有意に正相関した（**図 6**）。さらに、LVEF が低下している群と比較的保持されている群で各々検討したところ、最大運動時の IVPD と peak VO_2 との相関性はほぼ同等であった（**図 7**）。単変量解析で有意であった因子と従来より peak VO_2 との関連が報告されている因子（Burgess MI et al., 2006; Podolec P et al., 2008; Borlaug BA et al., 2015）を用いて、複数のモデルを作成し、その各々で多変量解析を行うと、最大運動時の IVPD は全てのモデルにおいて、peak VO_2 の独立した規定因子であった（**表 3**）。そして、最大運動時の IVPD は LVEF の程度に関わらずに peak VO_2 を規定した。

表 3 臨床および運動負荷心エコー指標における peak VO_2 の規定因子

	単変量		多変量							
因子			モデル 1		モデル 2		モデル 3		モデル 4	
	R	P	β	P	β	P	β	P	β	P
臨床指標										
年齢	−0.34	0.01	−0.38	<0.01	−0.41	<0.01	−0.32	<0.01	−0.41	<0.01
ヘモグロビン	0.43	<0.01								
Log BNP 値	−0.47	<0.01	−0.13	0.36	−0.22	0.08	−0.12	0.34	−0.13	0.31
最大運動時心拍数	0.57	<0.01					0.13	0.32		
最大運動時収縮期血圧	0.30	0.04								

最大運動時心エコー指標

LVEDV	−0.21	0.16								
LVESV	−0.28	0.06								
LVEF	0.39	<0.01			0.07	0.56				
1回拍出量	0.40	<0.01								
心拍出量	0.62	<0.01					0.15	0.33		
s′	0.53	<0.01							0.16	0.28
e′	0.57	<0.01	0.15	0.41						
E/e′	−0.37	0.01	−0.04	0.77	−0.05	0.97			0.03	0.81
IVPD	0.69	<0.01	0.55	<0.01	0.62	<0.01	0.47	<0.01	0.52	<0.01

IVPD, intra-left ventricular pressure difference. 他の略語は表1, 2と同様.

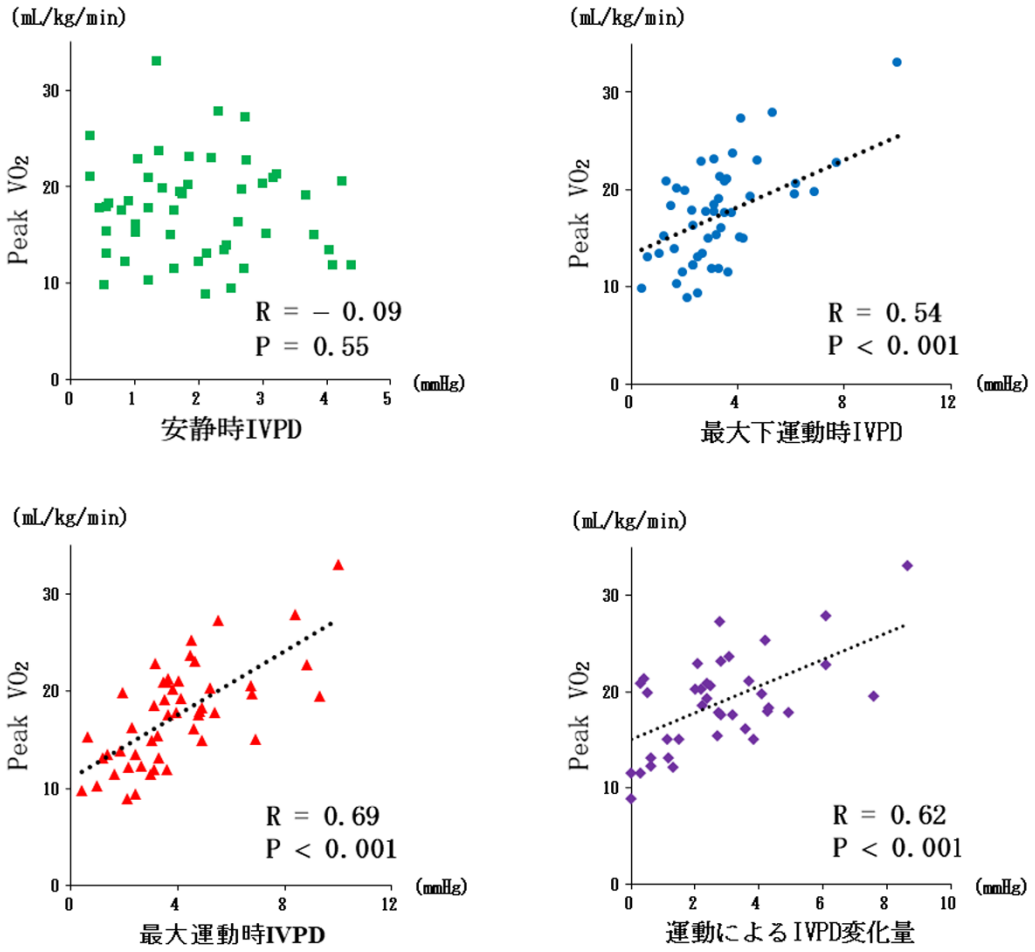


図6 全体における IVPD と Peak VO_2 との相関

安静時の IVPD と peak VO_2 は相関しなかったが（左上)、最大下運動時の IVPD（右上)、最大運動時の IVPD（左下)と運動による IVPD 変化量（右下)は peak VO_2 と有意に正相関した。

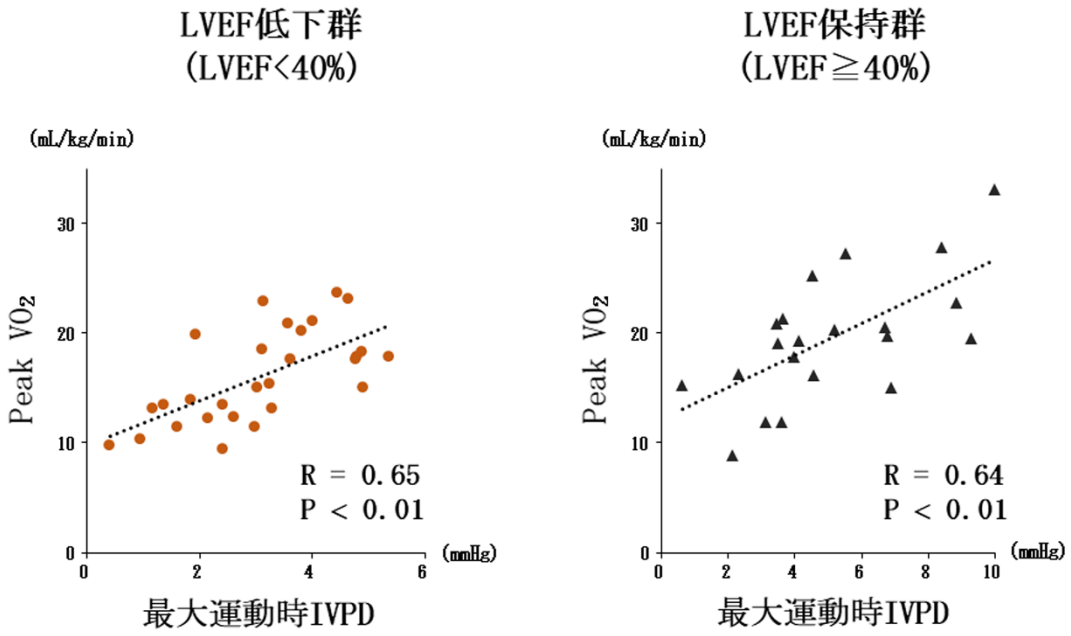


図 7 LVEF 低下群と LVEF 保持群における IVPD と Peak VO_2 との相関

最大運動時の IVPD と peak VO_2 との相関性は LVEF が低下している群（左）と比較的保持されている群（右）でほぼ同等であった。

6-5 拡張早期左室内圧較差（IVPD）の規定因子

運動負荷心エコー図検査時に得られた安静時、最大下運動時、最大運動時の各ステージのデータを統合し、全体および LVEF 低下群と LVEF が比較的保持された群で、線形単回帰分析を用いて IVPD の規定因子を検討した結果を**表 4** に示す。全体では、s′、e′と Ees が IVPD と有意に正相関し、LVEDV と LVESV は負の相関を示した。しかしながら、Ea は IVPD と相関しなかった。LVEF 低下群における検討では、Ees のみが IVPD と有意に正相関した。一方、LVEF が比較的保持された群では、Ees に加えて s′と e′も IVPD と有意に正相関した。

表 4 拡張早期左室内圧較差 (IVPD)と運動負荷心エコー検査時に得られた指標との相関

因子	全体 (n=50)		LVEF 低下群 (LVEF<40%) (n=28)		LVEF 保持群 (LVEF≧40%) (n=22)	
	R	P	R	P	R	P
s′	0.40	<0.01	0.12	0.31	0.31	0.01
e′	0.43	<0.01	0.11	0.35	0.37	<0.01
LVEDV	−0.28	<0.01	−0.10	0.39	0.01	0.99
LVESV	−0.35	<0.01	−0.13	0.25	−0.09	0.52
Ea	0.07	0.44	0.16	0.15	−0.10	0.46
Ees	0.46	<0.01	0.27	0.02	0.31	0.02

Ea, effective arterial elastance; Ees, end-systolic elastance. 他の略語は表 1, 2 と同様.

6-6 最大下運動時 IVPD の運動耐容能低下の予測能

運動負荷心エコー図検査における最大下運動時の臨床ならびに心エコー指標と peak VO_2 との相関および最大下運動時の指標による運動耐容能低下の予測能を検討するために行った ROC 解析の結果を**表 5** に示す。興味深いことに、最大下運動時の心拍数の曲線下面積 (area under the curve: AUC)は 0.67 と中等度の予測能であったが、最大下運動時 IVPD は AUC0.81、カットオフ値 3.0 mmHg で感度 87%、特異度 71%、そして最大下運動時の心拍出量は AUC0.87、カットオフ値 5.5 L/min で感度 92%、特異度 70%と良好に運動耐容能低下を予測した。そして、年齢、BNP といった臨床指標と最大下運動時の E/e’を含めた運動耐容能低下の予測モデルに、最大下運動時の心拍出量を加えることで、運動耐容能低下の予測能は向上した。このモデルに最大下運動時 IVPD を加えることで、さらに予測能は向上し、運動耐容能低下の予測において、最大下運動時 IVPD は従来指標に対する付加的価値を有した (**図 8**)。

表 5 最大下運動時の指標と peak VO_2 との相関および最大下運動時の指標における運動耐容能低下の予測能

	単回帰分析		ROC 解析				
	R	P	AUC	P	カットオフ値	感度 (%)	特異度 (%)
心拍数	0.34	0.02	0.67	0.05	83 bpm	54	85
収縮期血圧	0.31	0.04	0.68	0.05	128 mmHg	69	70
LVEDV	−0.24	0.10	0.64	0.05	147 mL	69	66
LVESV	−0.33	0.03	0.68	0.02	87 mL	69	66
LVEF	0.43	<0.01	0.77	<0.01	34%	77	70
1 回拍出量	0.45	<0.01	0.77	<0.01	43 mL	62	91
心拍出量	0.58	<0.001	0.87	<0.001	5.5 L/min	92	70
s′	0.48	<0.001	0.82	<0.001	5.7 cm/s	85	71
e′	0.53	<0.001	0.78	<0.01	6.3 cm/s	83	69
E/e′	−0.40	<0.01	0.78	<0.01	14.7	92	62
IVPD	0.54	<0.001	0.81	<0.001	3.0 mmHg	87	71

ROC, receiver operating characteristic; AUC, area under the receiver operating characteristic curve. 他の略語は表 1, 2, 3 と同様.

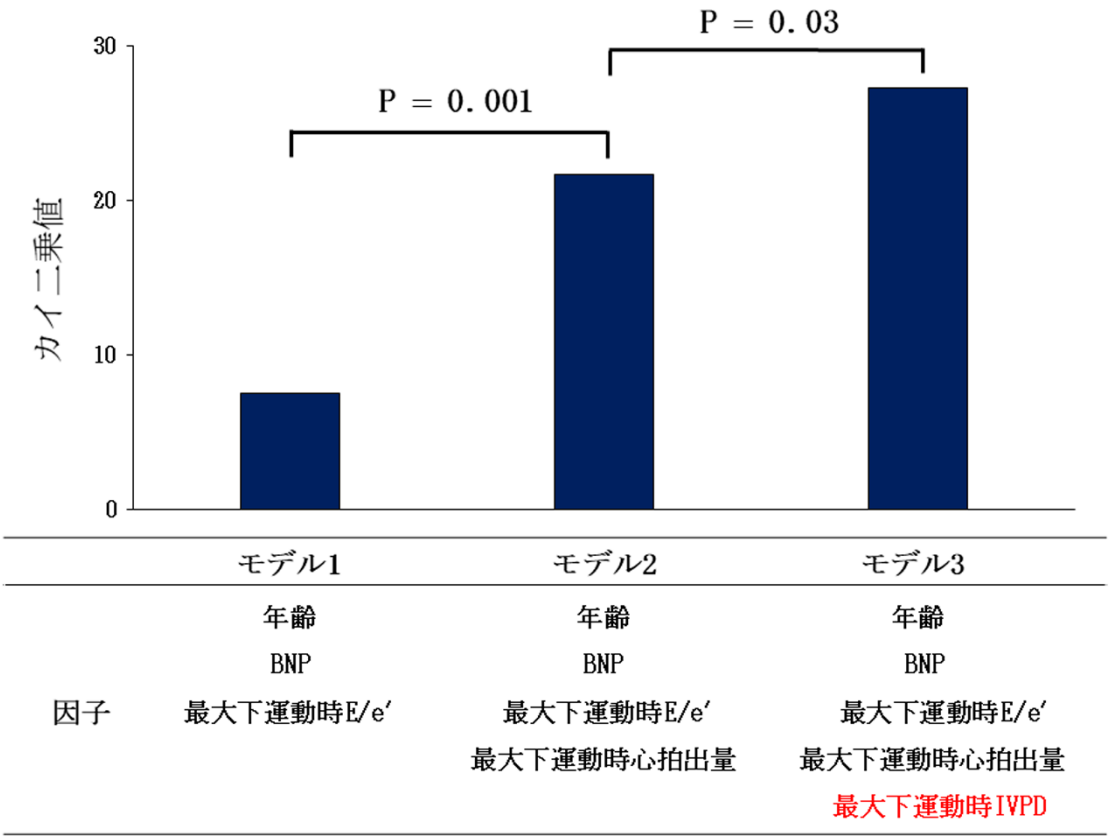


図 8 運動耐容能低下の予測における最大下運動時 IVPD の付加的価値

運動耐容能低下（peak VO_2<14 mL/kg/min）の予測において、年齢、BNP、最大下運動時E/e'と最大下運動時心拍出量を含めたモデルに最大下運動時IVPDを加えると、運動耐容能低下を予測するカイ二乗値が有意に上昇した。最大下運動時 IVPD は従来指標に対する付加的価値を有した。

7. 考察

7-1 本研究の特徴、意義、新知見

本研究は、様々なLVEFを有する慢性心不全患者において、運動時のIVPDは運動耐容能と強く関連することを明らかにした。とくに重要な点は、運動時のIVPDがLVEF から独立して運動耐容能を規定していることであった。さらに、最大下運動時の IVPD は、酸素消費量 (oxygen consumption: VO_2)を末梢要因と共に直接的に規定している心拍出量に対して付加的価値を有しながら、運動耐容能の低下を良好に予測し得た。このことは、低強度の負荷で得られたIVPDは心不全患者の運動耐容能を予測する新たなマーカーとなり、心不全患者に過度な身体的負担を強いることなく運動耐容能を推定し得ることを示唆した。

7-2 心不全における運動耐容能への拡張早期左室内圧較差 (IVPD)の影響

心臓が効率的なポンプ機能として働くためには、左房圧を上昇させずに十分な左室充満を得ることが重要である。健常では、運動時に左室のサクションが亢進しIVPDが増大することで、心拍応答による左室充満時間の短縮にも関わらず、左房圧の上昇を伴わずに左室の充満を保持あるいは増大させ、それに引き続く運動時の 1回拍出量の保持あるいは増大に寄与し、しいては運動時の心拍出量の増大に貢献する (Cheng CP et al., 1992)。VO_2=心拍出量×動静脈酸素圧較差であることを考慮すると、運動時のIVPDの増大、つまり左室のサクションの亢進は運動時の心拍出量の増大に寄与することで、運動耐容能の指標であるpeak VO_2の保持に貢献すると考えられる。しかしながら、慢性心不全患者において、運動耐容能低下は心不全の主症状であると同時に強力な予後規定因子として報告されているにも関わらず(Szlachcic J et al., 1985; Mancini DM et al., 1991)、心不全における運動耐容能への左室のサクションの影響は十分には明らかにされていなかった。過去に心不全患者の運動時の左室のサクションと運動耐容能との関連を検討した研究は1報のみであり、高度に LVEF が低下した (LVEF: 25.9±13.3%)心不全患者のみを対象とし、運動時IVPDの変化量が運動耐容能と関連したという内容であった (Rovner A et al., 2005)。我々の研究は、運動時のIVPDの変化量のみならずIVPDそのものが心不全患者の運動耐容能と関連することを明らかにし、さらにその関連はLVEFが比較的保持された心不全患者においても認められることを明らかにした。この知見は過去には検証されていなかったが、左室のサクションや駆出、そして VO_2 との関連はLVEFの程度に関わらず一貫していることから予想され得る結果であった。次のセッションで述べる通り、LVEF が低下した心不全と LVEF が保持された心不全では、左室サクションの減弱の機序は異なっているかもしれないが、本研究の結果は様々なLVEFを有する慢性心不全患者の運動耐容能低下の機序を理解するにあたって、新た

な知見を付与している。

7-3 拡張早期左室内圧較差（IVPD)の規定因子

左室のサクションは収縮末期の左室収縮によって蓄えらえた弾性エネルギーが弾性反張として放出されることにより生じると考えられている（Bell SP et al., 2000)。従って、左室サクションの指標であるIVPDは拡張早期のみならず収縮期の左室の変形に関わる因子によっても規定されると考えられる。実際に、過去の報告では IVPD と左室の収縮機能および拡張機能指標との関連が指摘されている(Firstenberg MS et al., 2008)。興味深いことに、本研究でLVEFが低下した心不全患者群とLVEFが保持された心不全患者群の各々で、IVPDの規定因子を検証したところ、両群で異なった結果を示した。両群においてEesは有意にIVPDと正相関したが、s′やe′とIVPDとの有意な正相関はLVEFが保持された群でのみ認められた。これらの結果から、左室の収縮性はLVEFの程度に関わらず左室のサクションを規定しているが、左室の長軸方向の収縮性や弛緩はLVEFが保持された心不全患者でのみ左室のサクションを規定していることが示唆された。このことは、LVEFが保持された心不全患者において左室の長軸方向の機能障害が左室の拡張機能障害の主たる要因であると報告した過去の研究の概念と一致している（Wang J et al., 2008)。

7-4 拡張早期左室内圧較差（IVPD)の運動耐容能低下の予測能

慢性心不全の主症状である運動耐容能の低下は重要な予後規定因子の一つであるため（Szlachcic J et al., 1985; Mancini DM et al., 1991)、運動耐容能の客観的な評価は心不全患者の管理において重要な役割を担う。CPXで算出されたpeak VO_2は運動耐容能の客観的評価において確立したマーカーであり、多くの臨床研究で心不全に対するCPXの安全性は確認されてはいるが（Skalski J et al., 2012)、特に心不全が進行した重症心不全患者においては過度な負担をかけることなく運動耐容能を客観的に推定できることが望ましい。そこで、我々は最大運動時のIVPDとpeak VO_2との間に強い相関関係が認められたことを顧みて、低強度の負荷である最大下運動時のIVPDによる運動耐容能低下の予測を試みた。その結果、最大下運動時IVPDにより運動耐容能の低下を非侵襲的かつ良好に予測できることが示された(**表 5**)。さらに、最大下運動時IVPDは運動耐容能低下の予測に際して、臨床情報と最大下運動時の心拍出量といった従来指標に対して付加的価値を有した（**図8**)。このことは運動負荷心エコー検査により最大下運動時IVPDを計測することで、心不全患者の運動耐容能を最大運動を課さずに正確かつ簡易に推定し得ることを示唆している。IVPDによって引き起こされる左室の充満、そしてそれに引き続く駆出といった一連の流れがあるにも関わらず、IVPDが運動耐容能の予測において心拍出量に対する付加的な診断価値を有したことからは、IVPDは心拍出量の保持あるいは増大への貢献

のみで全てが説明できない固有の左室の拡張メカニズムを反映している可能性がある。運動時 IVPD の生理学的な背景を明らかにするには更なる研究が必要である。

7-5 本研究の限界

本研究の限界として第一に、ディコンディショニング、骨格筋委縮、酸素代謝といった運動耐容能に関連するといわれている末梢因子の影響を本研究では考慮していないことである。しかし、運動を制限する末梢因子が存在したにも関わらず、運動時 IVPD と peak VO_2 との関連性は一貫していた。そのため、IVPD と末梢因子との関連が疎であったとしても、IVPD の心不全における運動耐容能の予測に対する有用性は強固なものであると考えられる。第二に、僧帽弁輪部から左室心尖部までの単一走査線上で得られた画像を元に IVPD を算出していることである。そのため、走査線上に存在しない IVPD は評価できていない。第三に、単施設での研究かつ心不全の多様性のために除外症例が多かったため、症例数が少ないことである。従って、除外症例に関しては私達の結論をそのまま当てはめることはできない。しかし、一方でこの厳密な患者選択によって、心不全患者における IVPD と運動耐容能との関連に影響を与える潜在的な交絡因子を除外できた可能性がある。

8. 総括及び結論

本研究の新知見は第一に、慢性心不全患者においてLVEFの程度に関わらず運動時IVPD つまり運動時の左室のサクションは運動耐容能と関連することを明らかにした点である。第二に、低強度の運動負荷で評価した最大下運動時IVPDにより心不全患者に過度な負担をかけることなく運動耐容能の低下を良好に予測し得ることを示した点である。運動時には、全身の酸素需要が増大するため、運動耐容能を維持するために酸素摂取量の構成要素である心拍出量と末梢の酸素消費量が運動時に増大する必要がある。心拍出量は、心拍数と1回拍出量の積であり、運動時に心拍数が増加すると左室充満時間は短縮し、左室への血液流入量とそれに引き続く1回拍出量を低下させる方向に働く。これを代償するために拡張早期の左室圧下降が増強してIVPDが増大する。つまり、運動時にIVPDが増大することによって、運動時の心拍出量が増加し、心不全患者における運動耐容能の保持に寄与したと考えられる。

本研究の臨床的意義は第一に、心不全患者における運動耐容能低下の機序の解明の一助になると考えられる。第二に、運動時IVPDは心不全の治療効果予測や予後予測のための新たなマーカーになり得ることである。第三に、低強度の運動負荷時のIVPDを評価することで心不全患者に過度な負荷を強いることなく、運動耐容能を良好に予測できる可能性があることである。

本研究は少数例の検討であり、今回の結果を裏付けるには更なる研究が必要である。また、本研究では種々の基礎心疾患を有する患者を対象としているが、疾患特異的な検討も必要であると考えられる。さらに、心不全の治療効果予測や予後予測のための新たなマーカーとなり得るか否かを今後検討する必要がある。

9. 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて頂いた北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室の安斉俊久教授に感謝を申し上げます。また、本研究を遂行するにあたり、終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室の岩野弘幸助教に深謝と共に厚く御礼を申し上げます。CPX を実施するにあたり御指導を賜りました北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室の横田卓特任助教と福島新助教に厚く御礼を申し上げます。IVPD 解析ソフトの構築に御尽力頂いたパデュー大学機械工学科のVlachos PP 先生に厚く御礼を申し上げます。そして、本文の執筆に様々な御助言を頂きました北海道大学病院心エコー室の皆様に心から御礼申し上げます。最後に、本臨床研究に参加して下さった全ての患者様や当大学病院の関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

10. 利益相反

本論文発表内容に関連し、開示すべき利益相反状態は無い。

11. 引用文献

Antonini-Canterin, F., Poli, S., Vriz, O., Pavan, D., Bello, V.D., and Nicolosi, G.L. (2013). The Ventricular-Arterial Coupling: From Basic Pathophysiology to Clinical Application in the Echocardiography Laboratory. J. Cardiovasc. Echogr. 23, 91-95.

Beaver, W.L., Wasserman, K., and Whipp, B.J. (1986). A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. J. Appl. Physiol. 60, 2020-2027.

Bell, S.P., Nyland, L., Tischler, M.D., McNabb, M., Granzier, H., and LeWinter, M.M. (2000). Alterations in the determinants of diastolic suction during pacing tachycardia. Circ. Res. 87, 235-240.

Borlaug, B.A., and Reddy, Y.N. (2015). Determinants and Correlates of Exercise Capacity in Heart Failure. JACC. Heart Fail. 3, 815-817.

Burgess, M.I., Jenkins, C., Sharman, J.E., and Marwick, T.H. (2006). Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. J. Am. Coll. Cardiol. 47, 1891-1900.

Chen, C.-H., Fetics, B., Nevo, E., Rochitte, C.E., Chiou, K.-R., Ding, P.-A., Kawaguchi, M., and Kass, D.A. (2001). Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. J. Am. Coll. Cardiol. 38, 2028-2034.

Cheng, C.P., Igarashi, Y., and Little, W.C. (1992). Mechanism of augmented rate of left ventricular filling during exercise. Circ. Res. 70, 9-19.

Devereux, R.B., Alonso, D.R., Lutas, E.M., Gottlieb, G.J., Campo, E., Sachs, I., and Reichek, N. (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am. J. Cardiol. 57, 450-458.

Firstenberg, M.S., Greenberg, N.L., Garcia, M.J., and Thomas, J.D. (2008). Relationship between ventricular contractility and early diastolic intraventricular pressure gradients: a diastolic link to systolic function. J. Am. Soc. Echocardiogr. 21, 501-506.

Greenberg, N.L., Vandervoort, P.M., Firstenberg, M.S., Garcia, M.J., and Thomas, J.D. (2001). Estimation of diastolic intraventricular pressure gradients by Doppler M-mode echocardiography. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 280, H2507-2515.

Lang, C.C., Agostoni, P., and Mancini, D.M. (2007). Prognostic significance and measurement of exercise-derived hemodynamic variables in patients with heart failure. J. Card. Fail. 13, 672-679.

Likoff, M.J., Chandler, S.L., and Kay, H.R. (1987). Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. Am. J. Cardiol. 59, 634-638.

Little, W.C. (2005). Diastolic dysfunction beyond distensibility: adverse effects of ventricular dilatation. Circulation 112, 2888-2890.

Mancini, D.M., Eisen, H., Kussmaul, W., Mull, R., Edmunds, L.H., Jr., and Wilson, J.R. (1991). Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation 83, 778-786.

Podolec, P., Rubis, P., Tomkiewicz-Pajak, L., Kopec, G., and Tracz, W. (2008). Usefulness of the evaluation of left ventricular diastolic function changes during stress echocardiography in predicting exercise capacity in patients with ischemic heart failure. J. Am. Soc. Echocardiogr. 21, 834-840.

Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. (2002). Recommendations for quantification of doppler echocardiography: A report from the doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the american society of echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 15, 167-184.

Rovner, A., Greenberg, N.L., Thomas, J.D., and Garcia, M.J. (2005). Relationship of diastolic intraventricular pressure gradients and aerobic capacity in patients with diastolic heart failure. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 289, H2081-2088.

Skalski, J., Allison, T.G., and Miller, T.D. (2012). The safety of cardiopulmonary exercise testing in a population with high-risk cardiovascular diseases. Circulation 126, 2465-2472.

Stewart, K.C., Kumar, R., Charonko, J.J., Ohara, T., Vlachos, P.P., and Little, W.C. (2011). Evaluation of LV diastolic function from color M-mode echocardiography. JACC. Cardiovasc. Imaging 4, 37-46.

Szlachcic, J., Massie, B.M., Kramer, B.L., Topic, N., and Tubau, J. (1985). Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. Am. J. Cardiol. 55, 1037-1042.

Wang, J., Khoury, D.S., Yue, Y., Torre-Amione, G., and Nagueh, S.F. (2008). Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. Eur. Heart J. 29, 1283-1289.

Wilson JR, Ferraro N. (1983). Exercise intolerance in patients with chronic left heart failure: Relation to oxygen transport and ventilatory abnormalities. Am. J. Cardiol. 51:1358-1363.

Writing Committee, M., Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D.E., Jr., Drazner, M.H., Fonarow, G.C., Geraci, S.A., Horwich, T., et al. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 128, e240-327.

Yokota, T., Kinugawa, S., Yamato, M., Hirabayashi, K., Suga, T., Takada, S., Harada, K., Morita, N., Oyama-Manabe, N., Kikuchi, Y., et al. (2013). Systemic oxidative stress is associated with lower aerobic capacity and impaired skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome. Diabetes Care 36, 1341-1346.

Yotti, R., Bermejo, J., Antoranz, J.C., Desco, M.M., Cortina, C., Rojo-Alvarez, J.L., Allue, C., Martin, L., Moreno, M., Serrano, J.A., et al. (2005). A noninvasive method for assessing impaired diastolic suction in patients with dilated cardiomyopathy. Circulation 112, 2921-2929.