



Title	心エコー法による血行動態の先進的洞察：超高齢社会で問題となる循環器疾患への適用
Author(s)	石坂, 傑
Description	配架番号 : 2676
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14932号
Issue Date	2022-03-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14932
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/88248
Type	doctoral thesis
File Information	ISHIZAKA_Suguru.pdf



学 位 論 文

心エコー法による血行動態の先進的洞察：
超高齢社会で問題となる循環器疾患への適用

**(Challenges to establish the assessment strategy
in cardiovascular diseases occurring in elderly
patients using echocardiography)**

2022 年 3 月

北 海 道 大 学

石 坂 傑

学 位 論 文

心エコー法による血行動態の先進的洞察：
超高齢社会で問題となる循環器疾患への適用

**(Challenges to establish the assessment strategy
in cardiovascular diseases occurring in elderly
patients using echocardiography)**

2022 年 3 月

北 海 道 大 学

石 坂 傑

目次

	Page No.
発表論文目録及び学会発表目録	1
要旨	2
略語表	6
研究全体の緒言	8
第一章	9
1. 緒言	9
2. 方法	10
3. 結果	17
4. 考察	34
5. 総括及び結論	37
第二章	38
1. 緒言	38
2. 方法	39
3. 結果	43
4. 考察	50
5. 総括及び結論	52
本研究全体の総括及び結論	53
謝辞	54
COI (conflicts of interest) 開示	54
引用文献	55

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論文に発表した

1. Suguru Ishizaka, Hiroyuki Iwano, Shingo Tsujinaga, Michito Murayama, Satonori Tsuneta, Hiroyuki Aoyagi, Yoji Tamaki, Ko Motoi, Yasuyuki Chiba, Asuka Tanemura, Masahiro Nakabachi, Shinobu Yokoyama, Hisao Nishino, Kazunori Okada, Brett Meyers, Pavlos Vlachos, Takuma Sato, Kiwamu Kamiya, Massaya Watanabe, Sanae Kaga, Toshiyuki Nagai, Noriko Oyama-Manabe, Toshihisa Anzai

Determinants of exercise capacity in patients with heart failure showing normal left ventricular morphology

Journal of Cardiac Failure (投稿中)

2. Suguru Ishizaka, Hiroyuki Iwano, Ko Motoi, Yasuyuki Chiba, Shingo Tsujinaga, Asuka Tanemura, Michito Murayama, Masahiro Nakabachi, Shinobu Yokoyama, Hisao Nishino, Kazunori Okada, Sanae Kaga, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Toshihisa Anzai

Influence of left ventricular systolic dysfunction on occurrence of pulsus tardus in patients with aortic stenosis

Journal of Cardiology 2021;78(4):322-327.

本研究の一部は以下の学会に発表した

1. 石坂 傑、岩野 弘幸、辻永 真吾、村山 迪史、青柳 裕之、玉置 陽生、本居 昂、千葉 泰之、中鉢 雅大、佐藤 琢真、神谷 究、加賀 早苗、永井 利幸、安 斉 俊久

心所見が目立たない HFpEF 症例における運動耐容能の規定因子に関する検討
第 25 回日本心不全学会学術集会, 2021 年 10 月 1 日

2. Suguru Ishizaka, Hiroyuki Iwano, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Ko Motoi, Yasuyuki Chiba, Shingo Tsujinaga, Sanae Kaga, Toshihisa Anzai.

Influence of Left Ventricular Systolic Dysfunction on Occurrence of Pulsus Tardus in Patients with Aortic Stenosis.

EACVI - Best of Imaging 2020, Dec 11. 2020. Online.

要旨

【緒言】

社会の高齢化により、加齢とともに進行する循環器疾患への対応が急務である。左室駆出率の保たれた心不全（heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF）と大動脈弁狭窄症（aortic stenosis: AS）はその代表的病態である。HFpEFでは、その病因の多様性が適切な介入法の進展を妨げ、病態の細分化が行われるようになり、ASでは弁機能のみならず左室収縮機能が予後を規定することが認識されつつある。本研究は、心エコー法を用いて HFpEF の一病態である左室形態異常のない心不全の運動耐容能を規定する因子と、AS における遅脈の発生機序を明らかにすることを目的に遂行された。

第一章

【背景と目的】

運動耐容能の低下は心不全の主症状である。HFpEF の運動耐容能低下に寄与する因子としては、左室肥大とそれに伴う左室拡張能低下が典型的であるが、HFpEF のうち左室の器質的変化が乏しい群における運動耐容能の規定因子は明らかではない。本研究の目的は、左室形態の変化が目立たない症例について、心肺運動負荷試験（cardiopulmonary exercise testing: CPX）と心臓 MRI（cardiovascular magnetic resonance: CMR）、運動負荷心エコー検査を行い、運動耐容能低下の機序に寄与する因子を検討する事である。

【対象と方法】

左室重量係数（LV mass index）の上昇がなく、左室駆出率（LVEF）が 50% 以上に保たれている事に加えて、（1）心不全入院歴、（2）労作時息切れなど心不全症状、（3）左室拡張障害を示唆する所見がある事（Nagueh et al., 2016）、（4）脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide: BNP）ないし N 末端プロ BNP（N terminal proBNP: NT-proBNP）の上昇、（BNP ≥ 35 pg/mL、NT-proBNP ≥ 125 pg/mL）、（5）心房細動、のいずれかを満たす症例 52 名を登録した。このうち 3 名は CPX において負荷不十分として除外し、最終的に 49 例（ 70 ± 10 歳、男性 31 例）の患者が対象となった。CPX における最大酸素摂取量（peak oxygen consumption: Peak VO_2 ）を運動耐容能の指標とし、患者は Peak VO_2 の中央値を用いて 2 群（保持群と低下群）に分割された。運動負荷心エコー検査を施行し、安静時と運動時における心拍出量、収縮期および拡張早期の僧帽弁輪運動速度（それぞれ LV-s'、e'）、肺動脈収縮期圧（systolic pulmonary artery pressure: SPAP）、三尖弁輪収縮期移動距離（tricuspid annular

plane systolic excursion: TAPSE)、三尖弁輪収縮期運動速度 (peak systolic right ventricular free wall velocity: RV-s') を計測した。左室収縮指標として、ディスク加算法を用いて LVEF を、二次元スペックルトラッキング法を用いて左室長軸方向のグローバルストレイン (global longitudinal strain: GLS) を計測した。左室サクシオンの指標として、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拡張早期左室内圧較差 (intraventricular pressure difference: IVPD) を推定した。左室流入血流速波形の E と e' の比 (E/e')、ならびに TAPSE と SPAP の比 (TAPSE/SPAP) を算出し、それぞれ左室充満圧と右室-肺動脈カップリングの指標として用いた。41 例については CMR を併せて施行し、心筋細胞外容積分画 (extracellular volume fraction: ECV) ならびに native T1 値を計測し左室の線維化指標とした。一連の検査は 7 日間以内に行われた。

【結果】

全例における Peak VO₂ は 17.5 ± 4.4 mL/min/kg であった。最大運動時には心拍出量 ($4.3 \pm 0.9 \rightarrow 7.1 \pm 1.8$ L/min)、LV-s' ($7.5 \pm 1.7 \rightarrow 9.9 \pm 2.1$ cm/s)、RV-s' ($11.1 \pm 1.9 \rightarrow 15.0 \pm 3.0$ cm/s)、e' ($6.3 \pm 1.9 \rightarrow 9.8 \pm 2.7$ cm/s)、SPAP ($29 \pm 6 \rightarrow 43 \pm 12$ mmHg) は有意に増大したが (すべて $P < 0.05$)、E/e' ($12.8 \pm 5.1 \rightarrow 12.4 \pm 5.3$) は増大せず、TAPSE/SPAP ($0.74 \pm 0.23 \rightarrow 0.58 \pm 0.27$ mm/mmHg、 $P < 0.001$) は有意に減少した。Peak VO₂ が中央値より低下した群では、最大運動時の SPAP (39 ± 12 vs 47 ± 10 mmHg) は高値であり、TAPSE/SPAP (0.69 ± 0.32 vs 0.50 ± 0.17 mm/mmHg) は低値であった。相関分析では運動時の LVEF や GLS、IVPD や E/e' は Peak VO₂ と相関しなかったのに対し、LV-s' ($R = 0.30$, $P = 0.0387$)、SPAP ($R = -0.38$, $P = 0.0078$)、RV-s' ($R = 0.40$, $P = 0.0061$)、TAPSE/SPAP ($R = 0.41$, $P = 0.0034$) は Peak VO₂ と有意に相関した。運動耐容能に関連する臨床指標 (年齢、血清アルブミン値、推定糸球体濾過量) で調整した多変量解析では、TAPSE/SPAP は SPAP とともに Peak VO₂ の独立規定因子として選択された。

また ECV ($R = -0.43$, $P = 0.0070$) と native T1 値 ($R = -0.32$, $P = 0.0404$) は、Peak VO₂ と負の相関がみられたが、これらの指標と心エコーによる左室機能指標には有意な相関はみられなかった。

【考察】

左室収縮障害のある心不全や、左室肥大などの心形態異常が明らかな HFpEF では、左室拡張障害に起因する運動時の左室充満圧の上昇が運動耐容能の低下と関連することが我々を含む多くの研究グループから報告されてきた。今回、

我々は左室の器質的異常が目立たない早期の HFpEF 症例において、運動誘発性肺高血圧と右室-肺動脈カップリングが HFpEF 症例における運動耐容能の規定因子となる事を発見したが、肺高血圧と運動による左室充満圧上昇との間には関連がみられなかった。これは運動耐容能低下の機序が、必ずしも左室充満圧の上昇によるものとは限らず、肺動脈の伸展性の鈍化により運動に伴って心拍出量が増加した際に肺動脈圧が上昇する可能性を示唆していると考えられた。

運動耐容能と ECV や native T1 が関連したのに対し、ECV と左室拡張機能指標には関連は見られなかった。ECV が左室拡張障害を介さずに、どのように運動耐容能と関連したのかは明らかではなく、今後の検討課題と考えられた。

第二章

【背景と目的】

遅脈は大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis: AS) の重症度診断に用いられる古典的な理学所見であり、遅脈を反映した収縮期の大動脈と左室の最高圧時相の差 (T_{LV-A_0}) は AS の予後と関連すると報告されている。遅脈の発生には、AS の重症度だけでなく左室収縮障害も関与すると予想されるが、これまでに遅脈の発生機序は明らかにされていない。本研究の目的は、遅脈の発生に対する左室収縮障害の影響を検討することである。

【対象と方法】

左室と動脈圧の同時圧測定が行われた AS 74 例 (78 ± 8 歳) で、同時圧波形から T_{LV-A_0} と経大動脈弁平均圧較差 (mean pressure gradient: mean PG) を計測した。心エコー法により連続の式を用いて大動脈弁口面積係数 (effective orifice area index: EOAI) を、二次元スペクトルトラッキング法を用いて GLS を計測した。

【結果】

EOAI と T_{LV-A_0} の間には粗な逆相関が認められたが ($R = -0.30$, $p < 0.05$)、EOAI $> 0.60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ の中等度 AS 17 例のうち 9 例では T_{LV-A_0} が既報のカットオフ値 66 ms 以上に延長しており、その反対に高度 AS 57 例のうち 11 例は T_{LV-A_0} が延長していなかった。中等度 AS では、mean PG は延長群と非延長群で同程度であったが (34 ± 7 vs 35 ± 8 mmHg, NS)、GLS の絶対値は延長群で有意に低値であった ($12.6 \pm 4.7\%$ vs $17.4 \pm 3.4\%$, $P < 0.05$)。高度 AS では、 T_{LV-A_0} 延長群で mean PG は有意に高値であり (57 ± 20 vs 36 ± 10 mmHg, $P < 0.001$)、GLS の絶対値は同程度であった ($15.2 \pm 3.5\%$ vs $14.8 \pm 3.2\%$, NS)。多変量解析により

T_{LV-Ao} の規定因子を検討したところ、mean PG と GLS はともに T_{LV-Ao} の独立規定因子であった。

【考察】

主に高度 AS の身体所見として得られる遅脈は中等度 AS においても認められる場合があるが、本研究では中等度 AS のうち GLS の低下した症例において、遅脈の客観的指標となりうる T_{LV-Ao} 延長が確認できた。遅脈の程度と心予後との関係については明らかではないものの、GLS の低下した AS は予後不良である事が報告されている。すなわち簡便な身体所見によって、慎重なフォローアップを要する中等度 AS を抽出できる可能性が示唆される結果であり、時期を逸しない治療介入の一助となりうると考えられた。

【結論】

左室形態異常を伴わない HFpEF では、左室充満圧上昇によらない運動時の右室-肺動脈カップリングの変化が運動耐容能の低下と関連している可能性がある。

AS における遅脈の発生には、AS の重症度だけでなく左室収縮障害も関与すると考えられた。

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。

A	late-diastolic transmitral flow velocity
Af	atrial fibrillation
Ao	aorta
AS	aortic stenosis
AT	anaerobic threshold
BNP	brain natriuretic peptide
CMMD	color M-mode Doppler
CMR	cardiac magnetic resonance
CPX	cardiopulmonary exercise testing
CT	computed tomography
E	early-diastolic transmitral flow velocity
ECV	extracellular volume fraction
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EOA	effective orifice area
EOAI	effective orifice area index
e'	early-diastolic mitral annular velocity
GLS	global longitudinal strain
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
IVPD	intraventricular pressure difference
LA	left atrial
LAVI	left atrial volume index
LGE	late gadolinium enhancement
LV	left ventricular
LV-s'	systolic mitral annular velocity
LVEDV	left ventricular end-diastolic volume
LVEF	left ventricular ejection fraction
LVESV	left ventricular end-systolic volume
LVOT	left ventricular outflow tract
mean PG	mean transaortic valvular pressure gradient
MRI	magnetic resonance imaging
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association

P-III-P	procollagen III propeptide
Peak VO_2	peak oxygen consumption
RV	right ventricle
RV-s'	peak systolic right ventricular free wall velocity
RVFAC	right ventricular fractional area change
RWT	relative wall thickness
SPAP	systolic pulmonary artery pressure
SVI	stroke volume index
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TR	tricuspid regurgitation
TRPG	peak systolic trans-tricuspid pressure gradient
TVI	time velocity integral
VCO_2	carbon dioxide production
VE	minute ventilation
VO_2	oxygen consumption
Zva	valvuloarterial impedance

研究全体の緒言

社会の高齢化により、加齢とともに進行する循環器疾患への対応が急務である。左室 (left ventricular: LV) の駆出率 (ejection fraction: EF) の保たれた心不全 (heart failure with preserved EF: HFpEF) と大動脈弁狭窄症(aortic stenosis: AS)はその代表的病態である。

HFpEF は多くの心血管リスクを背景とし、加齢に伴うリスクの増加により罹患率が上昇する。左室弛緩障害と硬さの増大に伴う左室充満圧の上昇が病態の首座であるが、その病因の多様性が適切な介入法の進展を妨げ、病態の細分化が行われるようになってきた。また、AS は大動脈弁の変性に伴う弁の開放制限にともなう左室圧負荷を来す疾患である。病態が進行すると、有効な心拍出を維持するために、左室のリモデリングやそれに続発する左室収縮障害をきたすが、左室収縮障害を併発した AS の予後は不良とされている (Dahl et al., 2019)。弁置換術による治療の適応となる AS の重症度と左室収縮障害は必ずしも合致しない。経カテーテル的な低侵襲治療が可能となり、身体的脆弱性の強い患者に対しても治療が広がるなかで、左室収縮障害を加味した至適な弁置換術の時期が検討されている。いずれの疾患も高齢の患者においては症状の所在がはっきりしない場合が多くあり、非侵襲的手法による的確な病態評価やスクリーニングが重要となる。

心エコー法は極めて低侵襲な検査として外来診療でも広く用いられる、循環器領域における主要な検査手法であるが、形態変化や機能障害の多角的評価のために、近年では他の視覚的検査を組み合わせた評価が診療・研究ともに広く行われている。本研究は、左室心筋の変性や機能障害の把握が課題となる上記の疾患について、心エコー法を含めたマルチモダリティを用いて、その病態生理を明らかにする目的で、二部構成で検証が行われた。第一章では左室形態変化の目立たない早期の HFpEF 症例において、労作時に顕在化する心負荷所見や血行動態の変化、左室心筋の線維化について、それぞれ運動負荷心エコーと心臓 MRI (cardiovascular magnetic resonance: CMR) を用いて評価し、運動耐容能の低下に寄与する因子を探索した。第二章では、高度 AS の身体所見である遅脈に注目し、心エコーと左心カテーテル検査で得られた圧曲線を用いて、非重症 AS ながらも遅脈を呈する症例における左室収縮障害の関与について検討した。

第一章

1. 緒言

心不全とは心臓・血管の機能障害により肺・体循環が滞ることで運動耐容能が低下し、息切れや倦怠感などの自覚症状を呈する病態の総称である (Del Buono et al., 2019)。この機能障害は左室収縮能の低下と拡張障害に分類されるが、左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) の低下を有する心不全 (heart failure with reduced EF: HFrEF) では収縮機能、拡張機能の両者が問題となるのに対し、LVEF の保たれた心不全 (HFpEF) は主に拡張障害が問題となるとされている。

HFpEF は 65 歳以上の高齢者における心不全の 7 割を占めるが、依然として治療介入方法は限定的である (Borlaug, 2020)。多くの症例で高血圧症、糖尿病、腎臓病など複数の併存疾患を有し (Shah et al., 2016)、心血管障害についても心筋障害以外の、動脈硬化や心房細動 (atrial fibrillation: Af)、加齢に伴う心拍応答の低下など影響が多いのが特徴である (Pfeffer et al., 2019)。心不全症状として実際に表出するのは運動耐容能低下による息切れや倦怠感であるが、様々な併存症の修飾もあり、HFpEF 症例の運動耐容能低下へ実際に寄与する要因については不明確である事が多い。10 年以上の年月を経て次第に検証されてきた代表的因子としては、左室充満圧の過度な上昇、心拍応答の鈍化、末梢血管因子、運動時の右室—肺動脈カップリングの障害があるが (Abudiab et al., 2013; Guazzi et al., 2017; Haykowsky et al., 2011; Reddy et al., 2018)、このうち左室肥大に関連した左室心筋スティフネスの上昇を介した左室拡張能低下と、それに伴う左室充満圧上昇は、HFpEF の運動耐容能低下に寄与する因子として典型的である (Zile et al., 2001)。一方で、HFpEF 症例には左室形態異常を伴わない症例が一定数存在する (Lam et al., 2007; Zile et al., 2011)。彼らは軽微な心負荷や変性を伴う症例群と思われ、こうした症例では心負荷や血行動態の変化、左室心筋の線維化が運動耐容能へ関与していると考えられた。我々はこの特異的な集団に着目する事で、HFpEF の運動耐容能低下を導く機序にアプローチできると考えた。

本研究の目的は、左室形態の変化や安静時心不全症状の目立たない、軽微な心負荷や心筋変性を有する症例について、心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise testing: CPX) と運動負荷心エコー検査、CMR を行い、運動耐容能低下の機序に寄与する因子を検討する事である。

2. 方法

2-1 対象患者

2019 年 11 月から 2021 年 7 月の間において北海道大学病院に入院または通院歴がある心不全症例を対象とした。病初期の心不全に対する検討として、具体的な登録基準は心エコー所見における (I) 左室重量係数 (LV mass index) の上昇が無い事 (男性 $\leq 115 \text{ g/m}^2$ 、女性 $\leq 95 \text{ g/m}^2$)、(II) LVEF が保たれている事 ($\geq 50\%$) に加えて、(1) 心不全入院歴を有する事、(2) 何らかの心不全症状を有する事、(3) ガイドラインに準じた左室拡張障害を示唆する所見がある事 (Nagueh et al., 2016)、(4) 心不全のバイオマーカーである脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) ないし N 末端プロ BNP (N terminal proBNP: NT-proBNP) の上昇 (BNP $\geq 35 \text{ pg/mL}$ 、NT-proBNP $\geq 125 \text{ pg/mL}$)、(5) 心房細動を有すること、のいずれかを満たす症例とした。除外基準としては、既知の心筋症、有意の左心系弁膜症 (中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症/僧帽弁閉鎖不全症、軽度以上の大動脈弁狭窄症/僧帽弁狭窄症)、心臓手術の既往、先天性心疾患、左右シャント、有症候性の狭心症、収縮性心膜炎の併存とした。その他、胸部 X 線写真や呼吸機能検査をもとに肺疾患を有する症例を慎重に除外し、肝硬変、登録前採血で高度な腎機能低下 (推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) $< 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$)、エルゴメーター負荷が不能な身体的脆弱性を有する症例についても除外した。検査を行った 52 名の患者のうち、3 名は CPX における最大呼吸交換比 (respiratory exchange ratio: RER) が 1.05 以下であったため、負荷不十分として除外した。その結果、最終的に 49 名の患者が対象となった。

2-2 研究プロトコール

本研究は単施設の前向き観察研究である。研究登録後、一連の検査 (血液生化学検査、経胸壁心エコー検査、CPX、臥位エルゴメーターを用いた運動負荷心エコー検査、CMR) を 7 日間以内で施行した。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 (No. 019-0062)、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。

2-3 経胸壁心エコー検査

経胸壁心エコー検査は、市販の心エコー検査装置を用いて、左側臥位で施行された。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 (LV end-diastolic volume: LVEDV)、左室収縮末期容積 (LV end-systolic volume: LVESV)、LVEF を算出し、また左房 (left atrial: LA) 容積を体表面積補正した左房容積係数 (LA volume index) を算出した (Lang et al., 2015)。左室重量 (LV mass)

ならびに体表面積補正した左室重量係数 (LV mass index) は Devereux の式を用いて計算された (Devereux et al., 1986)。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) と拡張後期 (late-diastolic transmitral flow: A) の最大速度を計測し、E と A の比 (E/A) を求めた。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、E と平均 e' の比 (E/ e') を求めて左室充満圧上昇と関連する指標とした。右室 (right ventricle: RV) 収縮機能指標としては、心尖部四腔像から右室内腔面積変化率 (RV fractional area change: RVFAC)、M モード法を用いた三尖弁輪収縮期移動距離 (tricuspid annular plane systolic excursion: TAPSE)、組織ドプラ法を用いた三尖弁輪収縮期運動速度 (peak systolic RV free wall velocity: RV- s') を米国心エコー図学会ガイドラインに準じて計測した (Lang et al., 2015)。連続波ドプラ法を用いて三尖弁逆流 (tricuspid regurgitation: TR) の流速波形から、収縮期最大圧較差 (peak systolic trans-tricuspid pressure gradient: TRPG) を計測した。

2-4 心肺運動負荷試験 (CPX)

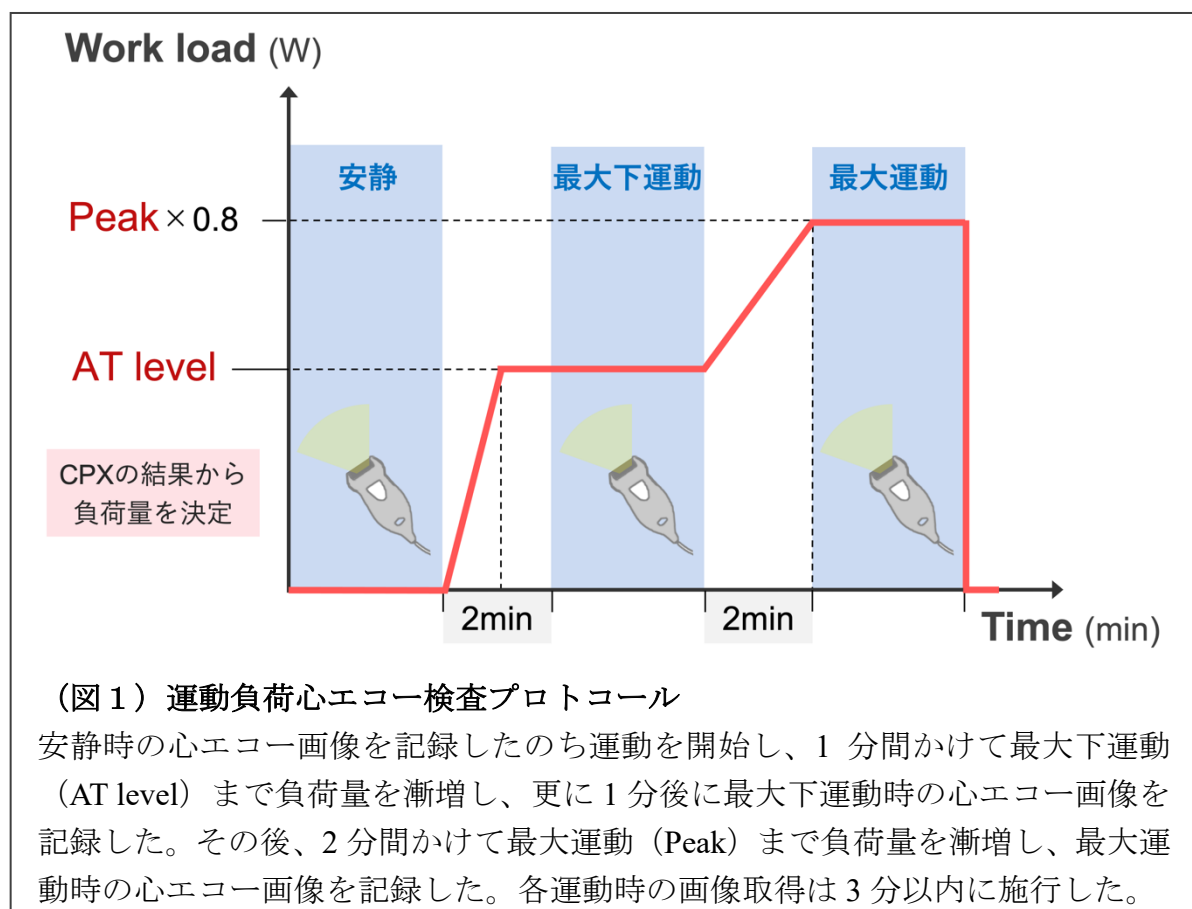
座位エルゴメーター (Aerobike 75XLII; Combi Wellness, Tokyo, Japan) を用いて症候限界までランプ負荷法によって CPX を行った。呼気ガス分析 (Aeromonitor AE-300S; Minato Medical Science, Osaka, Japan) により酸素消費量 (oxygen consumption: VO_2)、二酸化炭素産生量 (carbon dioxide production: VCO_2)、分時換気量 (minute ventilation: VE) を記録し、運動耐容能の指標として運動時の最大酸素摂取量である Peak VO_2 を計測した。その他、最大負荷量、最大ガス交換比、V-slope 法 (Beaver et al., 1986) で嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold: AT) を計測した。二酸化炭素換気当量は VE/VCO_2 スロープより計測した値を記録した。

2-5 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 iE33 (Philips Ultrasound, Bothell WA, USA) と同社の 2.5MHz プローブを使用した。患者間で負荷強度を統一するために、CPX で得られた AT レベルの負荷での運動を最大下運動、最大負荷量の 80% に相当する負荷での運動を最大運動と設定した (Tsujinaga et al., 2019)。

心エコー画像は安静時、最大下運動時、最大運動時の 3 段階で記録し、各ステージで断層像、カラードプラ像、カラー M モードドプラ (color M-mode Doppler: CMMD) 像を取得した (図 1)。先に述べた経胸壁心エコー検査と同様にして、断層像より LVEDV、LVESV、LVEF を取得した。またカラードプラ像より E 波

の最大速度、中隔側の s' と e' を計測し、 E と中隔側 e' の比 (E/e') を求めた。傍胸骨長軸断面の拡大像を用いて左室流出路 (LV outflow tract: LVOT) の径と、LVOT 通過血流のパルストブラ像を記録した。LVOT 通過血流の時間速度積分値 (time velocity integral: TVI) を求め、LVOT の断面積と TVI の積より 1 回心拍出量を推定した。また 1 回拍出量の値に心拍数を乗じて心拍出量を計算した (Quiñones et al., 2002)。心尖部四腔像で左室流入血流と並行になるようにドブラーカーソルを合わせて CMMD 像を取得し、拡張早期左室内圧較差 (intraventricular pressure difference: IVPD) の推定に用いた。TRPG を測定のうち、推定右房圧を 10 mmHg として (Ha et al., 2009)、両者の和を肺動脈収縮期圧 (systolic pulmonary artery pressure: SPAP) とした。登録症例のうち 5 名で TRPG の計測が困難な運動時相があり、既報に準じて推定 SPAP 20 mmHg として代用した (Harada et al., 2020)。右室収縮機能指標である RV- s' 、TAPSE を求めた。また TAPSE を SPAP 除して (TAPSE/SPAP)、右室の後負荷 (肺血管コンプライアンスや左房圧) を加味した右室-肺動脈カップリングの指標として用いた (Guazzi et al., 2017)。心房細動の症例は全ての計測を 3 心拍の平均値として算出した。



AT, anaerobic threshold; CPX, cardiopulmonary exercise testing

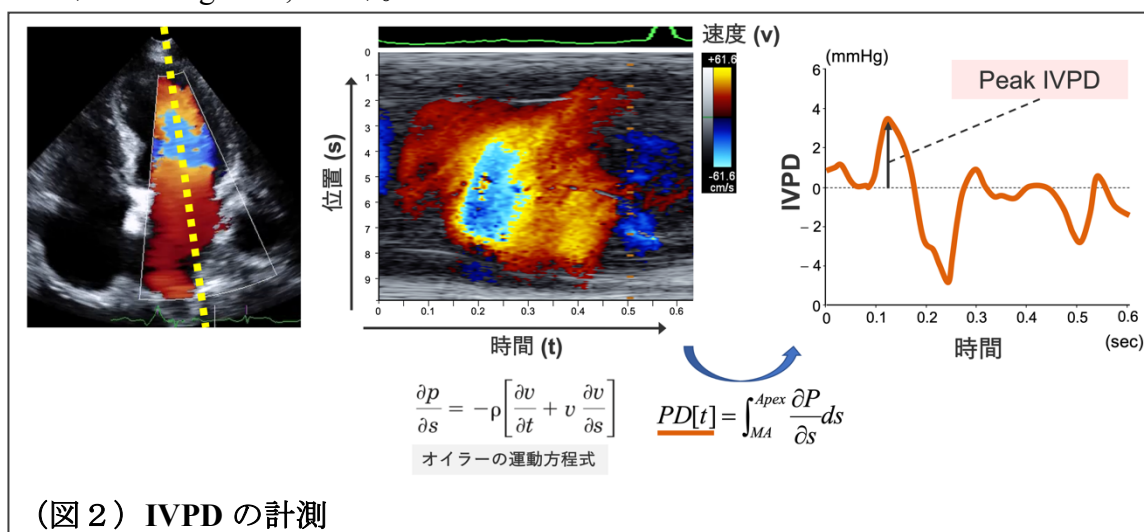
2-6 スペックルトラッキング法による左室長軸方向ストレインの算出

汎用のスペックルトラッキング解析用ソフトウェア（2D Strain Analysis software version TTA2.4, TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany）を用いて2次元心エコー画像を解析し、左室長軸方向ストレイン(global longitudinal strain: GLS)を算出した（Mor-Avi et al., 2011）。具体的には、心尖部三断面（四腔像、二腔像、長軸像）より左室の心内膜側境界面をトレースして GLS を算出し、左室長軸方向の収縮機能として用いた。GLS は絶対値として記載した。

2-7 拡張早期左室内圧較差 (IVPD)の解析

拡張早期では、左室内圧の急峻な下降により、左室内への血液流入を生じるが、この時にみられる左室心基部-心尖部の圧勾配を拡張早期左室内圧較差 (intraventricular pressure difference: IVPD) と呼ぶ。IVPD は左室の能動的な血液の吸込みとして認識される左室サクションの強さの指標であり、特に運動時において IVPD が増大することで、心拍数上昇による充満時間の短縮にも関わらず、運動時の左室充満ならびに一回心拍出量を維持する事ができる。

心エコーを用いた IVPD の推定については、数値解析ソフトウェアである MATLAB (The MathWorks, Natic, Massachusetts) に基づいた自動解析アルゴリズムを用いて、CMMD 像を解析した（Stewart et al., 2011; Tsujinaga et al., 2019）。CMMD 像に含まれる時間 (t)、僧帽弁輪から左室心尖部までの位置 (s)、血流速度 (v) の3変数についてオイラーの運動方程式へ適応し、位置 (s) を区間としてこれを積分し、時間-IVPD 曲線を得た（図2）。ここから拡張早期の最大値を peak IVPD として求めた。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実測し算出した IVPD と良好に相関することが報告されている（Greenberg et al., 2001）。



IVPD, intraventricular pressure difference

2-8 心臓 MRI (CMR) 撮像

すべての CMR は 3.0 テスラ MRI 装置 (Ingenia Elision X or Achieva TX; Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) を用いて、dS トルソコイル／後方コイルや 32 チャンネル SENSE トルソカーディアックコイルを使用し、複数回の呼吸時息止めのもと、心電図同期下で撮像した。造影前後の T1 mapping のため、Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) 法を用いて左室中部レベルの短軸断面像を取得した。撮像条件はスライス厚 10 mm、撮像視野 300 mm、マトリックスサイズ 152 × 150 ピクセルまたは 160 × 158 ピクセル、繰り返し時間／エコー時間 2.3 msec／1.0 msec、フリップアングル 20° とした。ガドリニウム造影 CMR は 0.1 mmol/kg のガドブトロール (Gadovist; Bayer Yakuhin, Osaka, Japan) を経静脈的に投与し、10 分後に心電図同期下で、inversion-recovery 法を付加した 3D turbo field echo 法で脂肪抑制 T1 強調画像を取得した。撮像条件はスライス厚 10 mm、撮像視野 380 mm、マトリックスサイズ 212 × 160 ピクセルまたは 256 × 167 ピクセル、繰り返し時間／エコー時間 3.6 msec／1.7 msec または 3.7 msec／2.3 msec、フリップアングル 15° または 10° とした。正常心筋を無信号とするために心筋の遅延増強像の前に Look-Locker sequence が用いられた。

2-9 CMR 解析

遅延造影 (late gadolinium enhancement: LGE) 領域は左室壁全体において、十分な経験のある観測者 (S. Tsuneta) が評価した。造影前後の T1 値は DICOM ビューアー (XTREK view, J-MAC SYSTEM Inc., Sapporo, Japan) を用いて、関心領域を 10 mm² 以上に設定のうえ左室中部中隔より測定した (特に造影前の値を native T1 値として採用した)。計測値の過大評価を避けるため、LGE 領域は目視で関心領域より除外した。これらの計測についても十分な経験のある観測者 (S. Tsuneta) が評価した。造影前後の T1 mapping を用いた心筋細胞外容積分画 (extracellular volume fraction: ECV) の解析は、下記の計算式を用いた (Messroghli et al., 2017)。

$$\text{ECV (\%)} = (100 - \text{ヘマトクリット値}) \times ((1 / \text{造影後の心筋 T1 値}) - (1 / \text{造影前の心筋 T1 値})) / ((1 / \text{造影後の血液 T1 値}) - (1 / \text{造影前の血液 T1 値}))$$

ECV は細胞外マトリックス異常を反映する指標であり、心筋線維化の定量評価のため用いた (Bulluck et al., 2015)。

2-10 HFpEF 診断スコアリング

HFpEF の診断法として、左室と左房の形態的評価に加え、左室機能評価、バイオマーカーの評価により構成される HFA-PEFF スコアが近年提唱されている (Pieske et al., 2019)。3 つの評価項目について 6 点満点で計上し、2～4 点を境界例、5 点以上を HFpEF と見做すスコアリングシステムである (図 3)。

主要項目 (2点)	副次的項目 (1点)
機能的評価 (左室拡張機能・肺高血圧など)	
中隔e' <7 cm/s, 側壁e' <10 cm/s, E/e' $\geq$ 15 TR流速 >2.8 m/s, PASP >35 mmHg	E/e' 10-14, GLS <16%
形態的評価 (左房容積・左室リモデリングなど)	
LAVI >34mL/m ² (Af症例 >40 mL/m ²) LVMI $\geq$ (男性)149 / (女性)122 g/m ² かつ, 相対的壁厚 >0.42	LAVI 29-34mL/m ² (Af症例 34-40 mL/m ²) LVMI >(男性)115 / (女性)95 g/m ² 相対的壁厚 >0.42, 左室壁厚 $\geq$ 12mm
バイオマーカー	
NT-proBNP >220 pg/mL, BNP >80 pg/mL	NT-proBNP 125-220 pg/mL, BNP 35-80 pg/mL
バイオマーカー (Af症例)	
NT-proBNP >660 pg/mL, BNP >240 pg/mL	NT-proBNP 365-660 pg/mL, BNP 105-240 pg/mL

(図 3) HFA-PEFF スコアにおける評価項目

Af, atrial fibrillation; BNP, B-type natriuretic peptide; e', early-diastolic mitral annular velocity; E, early-diastolic transmitral flow velocity; E/e', ratio of E to e'; GLS, global longitudinal strain; NT-proBNP, N-terminal proBNP; LAVI, LA volume index; LVMI, left ventricular mass index; PASP, systolic pulmonary artery pressure; TR, tricuspid regurgitation.

2-11 統計学的分析方法

連続変数は、平均値 $\pm$ 標準偏差または中央値 (四分位範囲, interquartile: IQR) で表した。2 群間の連続変数の比較には Student の t 検定を用いた。カテゴリ変数は数値 (%) で示した。運動負荷エコーの指標は、過去の HFpEF に対する検討を参考として全例評価に加えて Peak VO₂ の中央値を用いて 2 群に分けた評価を行った (Mordi et al., 2018)。連続変数の 2 変数間の相関関係の検討には、Pearson の相関分析または Spearman の相関分析を用いた。多変量回帰分析は、単変量分析で有意な相関を示した変数を説明変数として組み込み、Peak VO₂ の独立規定因子を特定するために用いた。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。また全ての統計解析は JMP Pro 16.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina) を使用した。

3. 結果

3-1 患者背景

49 例の患者背景を(表 1)に示す。患者全体の年齢は 70 ± 10 歳で、31 例(63%)が男性であった。心不全の重症度は、心不全ステージ A~B を多く含んだ検討であり、全例が New York Heart Association (NYHA)心機能分類 I~II 度に留まっていた。左室肥大・リモデリングを除外しているため LV mass index は正常内に分布しているものの、LA volume index は $40.3 (29.8-53.1) \text{ mL/m}^2$ と左房は拡大傾向にあり、11 人(22%)は検査時に心房細動を有していた。血清 NT-proBNP 値は中央値で 214 pg/mL と上昇しており、安静時の LVEF は $63 \pm 6\%$ であった。

ごく早期の HFpEF を対象とした検討であり、HFA-PEFF スコアを用いた患者群の客観的評価では 50%の症例で境界診断群と判断されたが、HFpEF 診断群に該当する患者も 20 例(40%)含まれていた。

表 1 患者背景

因子	n = 49
年齢, 歳	70 ± 10
男性, n (%)	31 (63)
Body Mass Index, kg/m^2	24.4 ± 3.8
収縮期血圧, mmHg	119 ± 20
心拍数, bpm	68 ± 13
併存症, n (%)	
高血圧症	21 (43)
脂質異常症	12 (24)
糖尿病	5 (10)
慢性腎臓病 $\geq$ stage3 (eGFR $\leq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$)	29 (59)
心房細動	11 (22)
内服薬, n (%)	
ACEI or ARB	21 (43)
β 遮断薬	27 (55)
利尿薬	12 (24)
NYHA 分類, n (%)	
I	24 (49)

II	25 (51)
臨床フレイルスケール, n (%)	
1	25 (51)
2	21 (43)
3	3 (6)
HFA-PEFF score, n (%)	
definite HFpEF (5≥points)	20 (41)
intermediate score (2-4 points)	25 (51)
HFpEF unlikely (1≤points)	4 (8)
血液生化学検査	
ヘモグロビン, g/dL	13.2 ± 1.7
アルブミン, g/dL	4.1 ± 0.3
クレアチニン, mg/dL	0.9 (0.8-1.1)
eGFR, mL/min/1.73m ²	57.9 ± 14.5
NT-proBNP level, pg/mL	214 (90-585)
P-III-P, U/mL	0.6 (0.5-0.8)
経胸壁心エコー検査	
LV end-diastolic volume, mL	79.4 ± 22.3
LV end-systolic volume, mL	36.6 ± 15.5
LV ejection fraction, %	63 ± 6
LV mass index, g/m ²	78.9 (69.2-90.0)
Relative wall thickness	0.35 ± 0.06
LA volume index, mL/m ²	40.3 (29.8-53.1)
E wave velocity, cm/s	70.4 ± 20.7
Deceleration time, ms	205 ± 61
E/A (n=39)	1.0 ± 0.5
Medial e', cm/s	6.5 ± 2.2
Lateral e', cm/s	9.0 ± 3.3
E/e'	10.7 ± 6.7
TAPSE, mm	20 ± 4

RV-s', cm/s	11.3 ± 1.8
RVFAC, %	41.6 ± 6.4
TRPG, mmHg (n=41)	24 ± 5

CPX

最大ガス交換比	1.2 ± 0.1
AT Load, watt	61 ± 20
AT, mL/min/kg	12.0 ± 2.7
Peak Load, watt	95 ± 29
Peak VO ₂ , mL/min/kg	17.5 ± 4.4
VE/VCO ₂ slope	32.8 ± 5.1

CMR

LGE, n (%) (n=39)	18 (46)
Native T1 値, ms (n=41)	1290.8 ± 48.6
ECV, % (n=39)	29.1 ± 3.6

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin-receptor blockers; AT, anaerobic threshold; CMR, cardiovascular magnetic resonance; CPX, cardiopulmonary exercise test; E, early-diastolic transmitral flow velocity; e', early-diastolic mitral annular velocity; E/e', ratio of E to e'; ECV, extracellular volume fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; LA, left atrial; LGE, late gadolinium enhancement; LV, left ventricular; P-III-P, procollagen III propeptide; RVFAC, right ventricular fractional area change; RV-s', peak systolic right ventricular free wall velocity; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TRPG, tricuspid regurgitation pressure gradient; VE/VCO₂, minute ventilation/carbon dioxide production; VO₂, oxygen consumption.

3-2 運動負荷心エコー検査における運動負荷に対する反応

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変化について、表 2・図 4-1 に記載した。全例において、運動により LVESV と LVEF は増大し、SV もまた増大する傾向にあった。これらに関連して、LV-s'、GLS、e'、IVPD は運動により有意に増加した。一方、SPAP の上昇にも関わらず、運動時の E/e' は増大しなかった。TAPSE と RV-s' も運動により増加したが、TAPSE/SPAP は運動により低下した。

次に Peak VO₂ の中央値 (17.8 mL/min/kg) を用いて Peak VO₂ < 17.8 mL/min/kg の症例 24 例を運動耐容能低下群、Peak VO₂ ≥ 17.8 mL/min/kg の症例 25 例を運動耐容能保持群として、全体を 2 群に分けて最大運動時の指標について比較し、群毎の傾向を観察した (表 2 右・図 4-2・図 4-3)。その結果、低下群では SPAP が高く、TAPSE/SPAP が低いという顕著な差が見られたが、左室の収縮能や拡張能、充満圧の指標は両群間で同等であった。

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変化

因子	全体 (n=49)	運動耐容能 低下群(n=24)	運動耐容能 保持群(n=25)	P 値
心拍数, bpm				
安静時	72 ± 13	72 ± 15	73 ± 12	0.970
最大下運動時	103 ± 17*	100 ± 16*	105 ± 18*	0.262
最大運動時	115 ± 18*	110 ± 18*	121 ± 16*	0.0355
収縮期血圧, mmHg				
安静時	130 ± 18	128 ± 18	133 ± 19	0.374
最大下運動時	154 ± 30*	155 ± 32*	154 ± 29*	0.931
最大運動時	174 ± 31*	172 ± 33*	176 ± 29*	0.619
LVEDV, mL				
安静時	69.5 ± 21.4	66.4 ± 24.1	72.6 ± 18.5	0.312
最大下運動時	72.0 ± 15.7	69.2 ± 15.3	74.7 ± 16.0	0.229
最大運動時	70.9 ± 18.1	66.9 ± 16.4	74.7 ± 19.1	0.129
LVESV, mL				
安静時	25.8 ± 9.5	23.5 ± 8.3	27.9 ± 10.1	0.100
最大下運動時	23.9 ± 8.0*	21.9 ± 5.2	25.8 ± 9.7	0.090
最大運動時	22.6 ± 7.7*	20.6 ± 6.0*	24.5 ± 8.7*	0.077

LVEF, %				
安静時	63 ± 6	64 ± 6	62 ± 5	0.179
最大下運動時	67 ± 7*	68 ± 5*	66 ± 7*	0.317
最大運動時	68 ± 6*	69 ± 6*	68 ± 7*	0.371
1 回拍出量, mL				
安静時	61.0 ± 15.2	63.4 ± 16.2	58.7 ± 14.1	0.281
最大下運動時	63.3 ± 15.2	62.5 ± 16.3	64.1 ± 14.2*	0.708
最大運動時	62.9 ± 17.9	63.2 ± 17	62.5 ± 19.1	0.897
心拍出量, L/min				
安静時	4.3 ± 0.9	4.5 ± 1	4.2 ± 0.9	0.290
最大下運動時	6.4 ± 1.6*	6.2 ± 1.5*	6.7 ± 1.6*	0.225
最大運動時	7.1 ± 1.8*	6.8 ± 1.8*	7.4 ± 1.7*	0.270
LV-s', cm/s				
安静時	7.5 ± 1.7	7.3 ± 1.3	7.8 ± 2.0	0.288
最大下運動時	9.0 ± 1.9*	8.7 ± 1.9*	9.3 ± 1.9*	0.326
最大運動時	9.9 ± 2.1*	9.4 ± 1.7*	10.4 ± 2.4*	0.118
GLS, %				
安静時	17.4 ± 3.8	17.3 ± 4.4	17.4 ± 3.3	0.947
最大下運動時	20.1 ± 3.5*	20.5 ± 4.3*	19.6 ± 2.5*	0.353
最大運動時	19.3 ± 4.6*	20 ± 4.8*	18.5 ± 4.4	0.286
E, cm/s				
安静時	74.6 ± 18.2	78.6 ± 18.9	70.7 ± 17.0	0.131
最大下運動時	104.7 ± 22.0*	106.6 ± 19.5*	102.8 ± 24.4*	0.554
最大運動時	110.8 ± 24.0*	115.5 ± 26.2*	106.3 ± 21.2*	0.182
e', cm/s				
安静時	6.3 ± 1.9	5.9 ± 1.6	6.7 ± 2.0	0.146
最大下運動時	8.6 ± 2.5*	8.4 ± 2.7*	8.9 ± 2.3*	0.434
最大運動時	9.8 ± 2.7*	9.7 ± 3.2*	9.8 ± 2.3*	0.911
E/e'				
安静時	12.8 ± 5.1	14.3 ± 5.6	11.3 ± 4.3	0.0443

最大下運動時	13.2 ± 5.1	14.3 ± 5.8	12.2 ± 4.2	0.154
最大運動時	12.4 ± 5.3	13.3 ± 6.4	11.5 ± 4.0	0.225
IVPD, mmHg				
安静時	3.0 ± 1.0	3.0 ± 0.9	3.0 ± 1.0	0.915
最大下運動時	4.6 ± 1.8*	5.0 ± 1.6*	4.2 ± 1.9*	0.150
最大運動時	5.2 ± 1.8*	5.0 ± 1.6*	5.4 ± 1.9*	0.460
RV-s', cm/s				
安静時	11.1 ± 1.9	11.0 ± 2.0	11.3 ± 1.9	0.581
最大下運動時	13.4 ± 2.4*	13.2 ± 2.3*	13.6 ± 2.6*	0.560
最大運動時	15.0 ± 3.0*	14.1 ± 2.7*	15.8 ± 3.1*	0.0578
TAPSE, mm				
安静時	20.1 ± 3.8	20.0 ± 3.9	20.3 ± 3.8	0.785
最大下運動時	21.6 ± 4.9*	21.1 ± 4.2	22.1 ± 5.5*	0.463
最大運動時	22.5 ± 4.6*	22.1 ± 4.8	22.9 ± 4.5*	0.5739
SPAP, mmHg				
安静時	29 ± 6	30 ± 6	27 ± 7	0.129
最大下運動時	38 ± 11*	39 ± 9*	36 ± 12*	0.266
最大運動時	43 ± 12*	47 ± 10*	39 ± 12*	0.0201
TAPSE/SPAP, mm/mmHg				
安静時	0.74 ± 0.23	0.69 ± 0.20	0.79 ± 0.24	0.133
最大下運動時	0.63 ± 0.26*	0.55 ± 0.15*	0.70 ± 0.32*	0.0480
最大運動時	0.58 ± 0.27*	0.50 ± 0.17*	0.67 ± 0.32*	0.0231

Peak VO₂ の中央値 (17.8 mL/min/kg) を用いて、運動耐容能低下群と運動耐容能保持群の 2 群に分けた。P 値は群間比較に対するものである。

*P < 0.05 vs 安静時.

GLS, global longitudinal strain; IVPD intraventricular pressure difference; LVEDV, LV end-diastolic volume; LVEF, LV ejection fraction; LVESV, LV end-systolic volume; LV-s', systolic mitral annular velocity; SPAP, systolic pulmonary artery pressure. 他の略語は表 1 と同様.

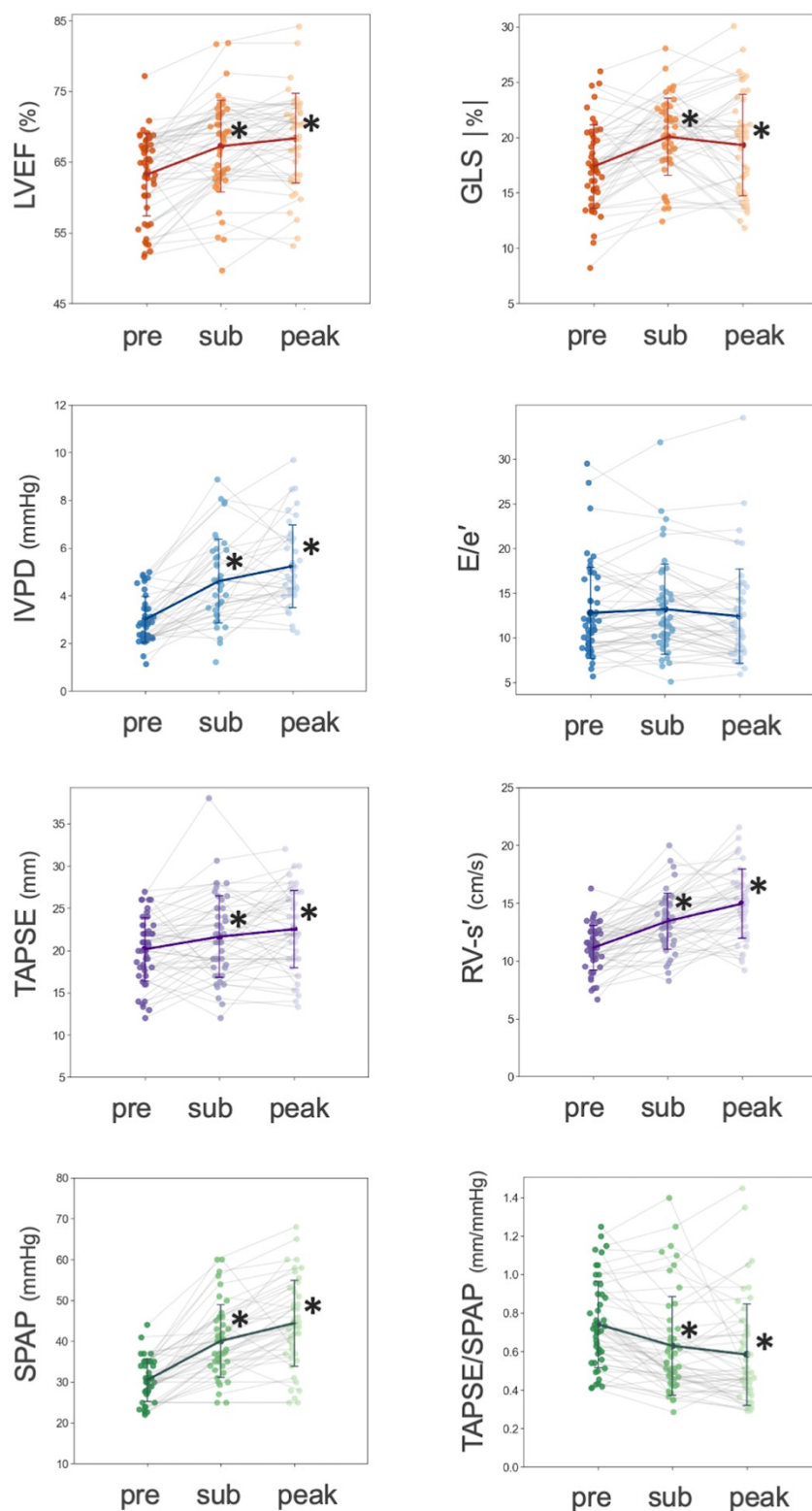


図 4-1 運動時の心エコー指標の変化（全例）

SPAP は TRPG が実測可能であった症例についてプロットしている。

E, early-diastolic transmitral flow velocity; e' , early-diastolic mitral annular velocity; E/e' , ratio of E to e' ; GLS, global longitudinal strain; IVPD intraventricular pressure difference; LV, left ventricular; LVEF, LV ejection fraction; RV-s', peak systolic right ventricular free wall velocity; SPAP, systolic pulmonary artery pressure; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

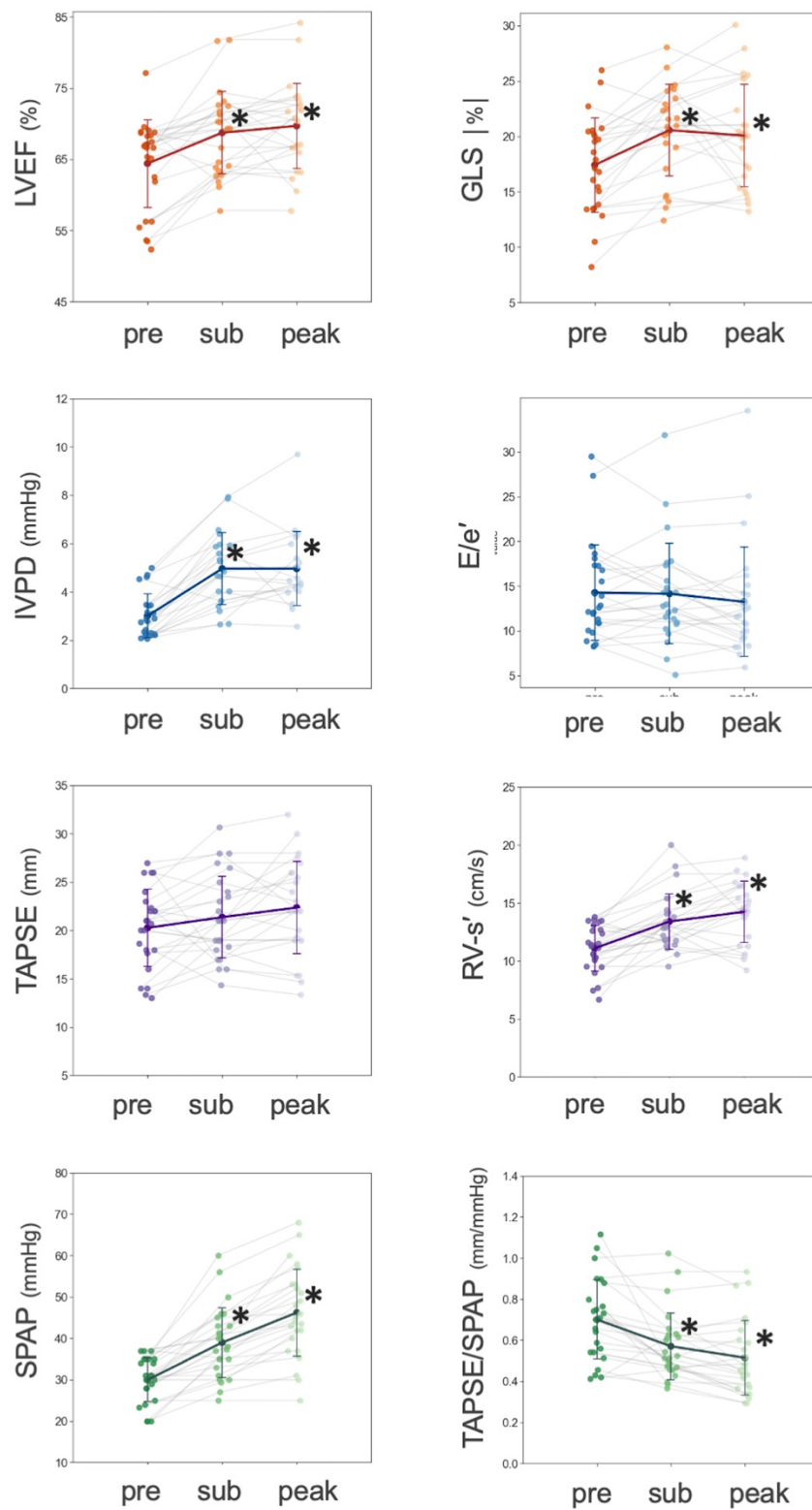


図 4-2 運動時の心エコー指標の変化（運動耐容能低下群）

略語は図 4-1 と同様。

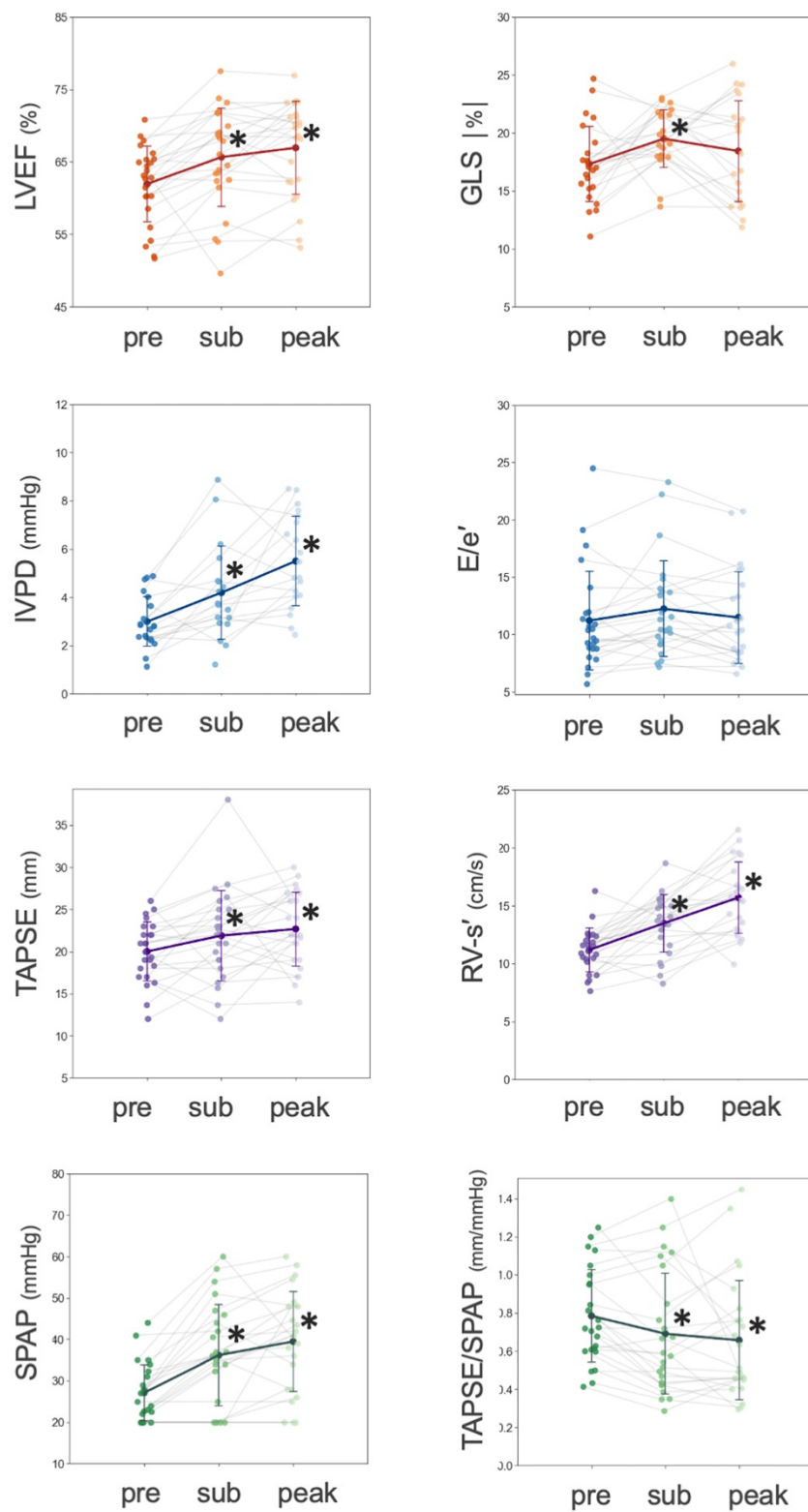


図 4-3 運動時の心エコー指標の変化（運動耐容能保持群）

略語は図 4-1 と同様。

3-3 運動耐容能指標 Peak VO₂ の規定因子

Peak VO₂ の規定因子を検討したところ（表 3）、臨床指標については、高齢である事や血清アルブミン値が低い事、eGFR が低い事が、Peak VO₂ 低下と関連していた。運動負荷心エコーにおける最大運動時の変化については、心拍数の低下や CO の低下が Peak VO₂ の低下と関連していた。HFpEF におけるこれまでの報告に反して、LV-s'を除いた全ての左室収縮・拡張機能指標は Peak VO₂ と関連していなかった。その一方で、Peak VO₂ と SPAP は負の相関を、Peak VO₂ と RV-s' は正の相関を示した。最後に、Peak VO₂ と TAPSE/SPAP は正の相関を示したことから、今回の検討症例において、運動時の右室-肺動脈カップリングの障害が Peak VO₂ 低下を招来することが示唆された（図 5）。

運動負荷心エコー指標のうち、相関分析で Peak VO₂ と相関を示したものについて、各々を臨床指標（年齢、アルブミン、eGFR）で補正したモデル 1～8 を作成し、多変量回帰分析を行った（表 4）。運動時の TAPSE/SPAP は SPAP とともに独立した規定因子として Peak VO₂ と関連したが、運動時の HR や LVEDV、CO、LV-s'、E/e'は関連しなかった。

表 3 peak VO₂ の規定因子の検討

因子	R	P 値
臨床指標		
年齢	-0.36	0.0100
Body Mass Index	-0.059	0.688
血清アルブミン	0.34	0.0159
eGFR	0.54	<0.0001
P-III-P	(ρ) -0.248	0.101
最大運動時の心エコー指標		
心拍数	0.42	0.0026
一回心拍出量	0.028	0.850
心拍出量	0.29	0.0490
LV end-diastolic volume	0.34	0.0186
LVEF	-0.18	0.212
GLS	-0.076	0.619
LV-s'	0.30	0.0387
IVPD	0.12	0.450

e'	0.20	0.174
E/e'	-0.25	0.0814
SPAP	-0.38	0.0078
TAPSE	0.15	0.291
RV-s'	0.40	0.0061
TAPSE/SPAP	0.41	0.0034
心臓 MRI 所見		
Native T1 (n = 41)	-0.32	0.0404
ECV (n = 39)	-0.43	0.0070

略語は表 1, 表 2 と同様.

P-III-P のみ Spearman 順位相関係数を用いた。

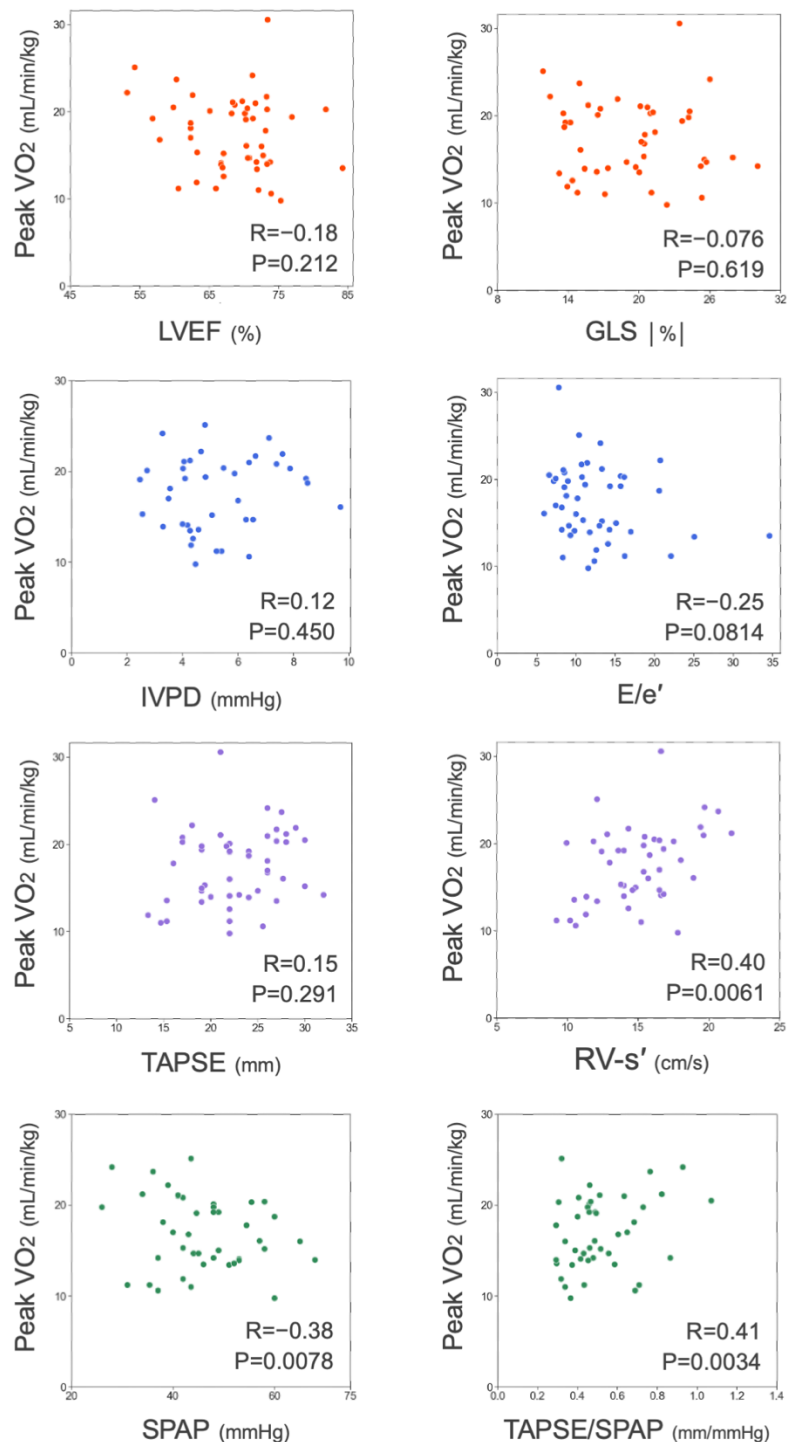


図5 最大運動時の心エコー指標と Peak VO₂ の相関

略語は図4-1と同様.

表 4 peak VO₂ の独立規定因子の検討

因子	単変量解析		多変量解析							
	R	P 値	モデル 1		モデル 2		モデル 3		モデル 4	
			β	P 値	β	P 値	β	P 値	β	P 値
運動負荷心エコー指標										
心拍数	0.42	0.0026	0.21	0.101						
LVEDV	0.34	0.0186			0.20	0.0929				
心拍出量	0.29	0.0490					0.14	0.247		
LV-s'	0.30	0.0387							0.16	0.207
E/e'	-0.25	0.0814								
TAPSE	0.15	0.291								
SPAP	-0.38	0.0078								
TAPSE/SPAP	0.41	0.0034								
臨床指標										
年齢	-0.36	0.0100	0.025	0.864	0.046	0.753	-0.01	0.940	0.06	0.657
アルブミン	0.34	0.0159	0.24	0.0701	0.31	0.0151	0.30	0.0216	0.28	0.0291
eGFR	0.54	<.0001	0.48	0.0015	0.49	0.0010	0.48	0.0019	0.58	0.0001

略語は表 1, 2, 3 と同様.

表 4 peak VO₂ の独立規定因子の検討（続き）

因子	多変量解析							
	モデル 5		モデル 6		モデル 7		モデル 8	
	β	P 値	β	P 値	β	P 値	β	P 値
運動負荷心エコー指標								
心拍数								
LVEDV								
心拍出量								
LV-s'								
E/e'	-0.21	0.0657						
TAPSE			0.050	0.696				
SPAP					-0.29	0.0133		
TAPSE/SPAP							0.28	0.0217
臨床指標								
年齢	0.098	0.494	0.041	0.796	0.073	0.61	0.10	0.477
アルブミン	0.31	0.0130	0.32	0.0169	0.31	0.0119	0.30	0.0166
eGFR	0.60	<.0001	0.53	0.0005	0.51	0.0004	0.51	0.0004

略語は表 1, 2, 3 と同様.

3-4 左室心筋線維化と運動耐容能の関連

CMR は 41 名で施行され、そのうち 39 名で造影剤を併用した検査が施行された。観察症例における ECV の平均値は過去に報告された値と比して (Storz et al., 2018)、僅かに高値であった (29.1%)。Native T1 値の平均値は正常上限程度であった (1290ms、施設基準値 1180-1300ms)。peak VO₂ と ECV には有意な負の相関が観察され、native T1 値についても同様の傾向が見られた (表 3)。それとは対照に、これらの CMR 指標と最大運動時の心エコー指標、ならびに線維化マーカーである P-III-P の関連は見られなかった (表 5、表 6)。

表 5 CMR 所見と最大運動時の心エコー指標

因子	ECV		Native T1	
	R	P 値	R	P 値
心拍数	-0.16	0.327	0.018	0.911
一回心拍出量	0.067	0.89	-0.016	0.921
心拍出量	-0.023	0.891	0.020	0.902
LV end-diastolic volume	-0.031	0.850	-0.19	0.239
LVEF	0.13	0.438	0.10	0.523
GLS	0.23	0.187	0.052	0.761
LV-s'	0.15	0.378	0.10	0.542
IVPD	-0.33	0.0669	-0.26	0.138
e'	-0.05	0.763	0.16	0.322
E/e'	0.15	0.361	0.052	0.751
SPAP	-0.046	0.780	-0.021	0.895
TAPSE	0.073	0.659	0.079	0.622
RV-s'	-0.10	0.539	-0.096	0.570
TAPSE/SPAP	0.017	0.918	-0.058	0.719

*略語は表 3 と同様.

表 6 CMR 所見と P-III-P の関連

因子	ECV		Native T1	
	ρ	P 値	ρ	P 値
P-III-P	0.18	0.300	0.0082	0.961

*略語は表 3 と同様.

4. 考察

4-1 本研究の新知見

今回の研究では、左室の形態的な異常を欠く HFpEF 症例における運動耐容能を検証した。今回得られた知見は以下のように要約される。1) 運動によって、左室のサクシヨンの指標である IVPD は上昇したが、 E/e' は上昇せず、その一方で SPAP は明らかに上昇した。2) 運動時の左室拡張機能指標は運動耐容能と関連しなかった。3) 最大運動時の TAPSE/SPAP は、運動耐容能を規定する他の臨床的指標と独立して運動耐容能を規定した。明らかな左室の形態変化を伴わない HFpEF 症例では、左室充満圧上昇に伴わない肺高血圧により招来された右室-肺動脈カップリングの障害が、運動耐容能低下の原因となり得ると考えられた。つまり今回我々が注目した HFpEF のフェノタイプにおいては、左室心筋ステイフネスの上昇に関連した左室拡張能低下と、それに伴う左室充満圧上昇とは違った機序で、運動耐容能の低下を惹起する可能性が示唆された。

4-2 運動耐容能の低下した HFpEF に予想された運動時の左室充満圧上昇と、その機序

心不全とは、心臓が必要に応じた心拍出を維持できない、あるいは心拍出を保つために左室充満圧の上昇が生じる状態と定義される。運動耐容能が低下した HFpEF では、労作時の左室充満圧の上昇により肺うっ血をきたし、これが運動耐容能を低下させると報告されている。運動時には、心拍数の増加に伴い左室充満時間は短縮するが、左室充満と 1 回心拍出量が保持されるのは、運動に応じて左室のサクシヨンが増大するためである (Cheng et al., 1992; Cheng et al., 1993)。左室のサクシヨンが運動に応じて亢進するためには、拡張早期における左室形態の復元力が保たれている必要があり、これを生み出すには平衡容積を下回る程度の左室収縮や、左室ねじれ運動など大がかりな左室の変形が必要となる (Bell et al., 2000)。以前に我々は、LVEF 低下例を含む慢性心不全における左室サクシヨンと運動耐容能の関連について検討し、運動耐容能が低下した症例において運動時の IVPD 増大が減弱している事を報告した (Tsujinaga et al., 2019)。この結果を受け、左室形態に異常のない HFpEF においても、運動時の IVPD 増大の鈍化と、それに関連した左室充満圧上昇や心拍出量の増大不良が運動耐容能の低下を来すものと予想していた。しかし、本研究では、これらの左室拡張機能指標と運動耐容能との関連性は認められなかった。

4-3 HFpEF の左室形態と運動耐容能低下の因子

元来、左室肥大に代表される左室の形態異常は HFpEF 症例の典型的な所見として表現されてきた。この左室形態の異常と、続発する左室拡張機能障害は、運

動耐容能の低下と関連し (Kosmala et al., 2016)、また HFpEF の予後と関連する事が知られている (Shah et al., 2014; Zile et al., 2011)。しかし同時に、一定数の HFpEF 症例において正常の心形態を呈するものが存在する事もわかっている。HFpEF に関する大規模研究では 46%もの症例において、左室形態異常や左室の求心性リモデリングを欠く事が示されており (Zile et al., 2011)、同様にもう一つの主要研究では 31%の症例が正常の左室心形態であったと報告している (Lam et al., 2007)。左室肥大を呈していない段階にあっても、心筋細胞の肥大やそれに続発する拡張障害を呈する可能性があり (Zile et al., 2011)、また運動に伴う左室充満圧上昇は HFpEF の主病態ではあるのだが (Reddy et al., 2018)、左室形態異常を呈していないような集団においては非心臓因子もまた運動耐容能低下に関与する (Dhakal et al., 2015; Gorter et al., 2018; Haykowsky et al., 2011; Naylor et al., 2020)。Haykowsky らが行った HFpEF 症例における酸素摂取量の規定因子の検討では、動静脈酸素較差が最大酸素摂取量の最も強い予測因子であり、末梢の非心原性因子が運動耐容能低下の重要な規定因子である事が明らかにされた (Haykowsky et al., 2011)。

4-4 左心負荷に依らない肺高血圧に対する考察と、本研究の知見の解釈

我々の検討では肺高血圧は運動による左室充満圧上昇に関連しなかった。この結果は、肺高血圧が、肺血管それ自体の伸展不良により引き起こされている可能性を示唆している。運動時において、肺血流が嵩を増して肺血管へ動員されるが (Malhotra et al., 2016)、薄い肺血管壁が拡がることで、肺動脈圧を過剰に上昇させること事なく肺血流を取り込んでいる。以前の研究により、肺血管の伸展性は慢性的な低酸素や加齢で減退すると報告されている (Forton et al., 2021; Reeves et al., 2005)。肺血管伸展性の減退は、肺血管コンプライアンスの低下につながり、右室の後負荷を増強させる事によって右室-肺動脈カップリング障害を招来する。Gorter らは運動時の血行動態観察による検討において、前-後-毛細管性肺高血圧を合併した HFpEF 症例の運動耐容能低下が、右室-肺動脈カップリングの障害に起因しており、これが運動時の心拍出量の増大不良と関連したことを報告した (Gorter et al., 2018)。これらの観察研究に則して、我々は運動誘発性肺高血圧と右室-肺動脈カップリングの障害が HFpEF 症例における運動耐容能の規定因子となる事を発見した。HFpEF の病態において肺血管床の変化と左室の拡張障害とが独立して起こるとすると、我々の知見は、早期の HFpEF と考えられる症例における運動耐容能低下の機序が、必ずしも左室充満圧の上昇によるものとは限らず、運動時の肺動脈の伸展性の減弱が関与する可能性を示唆している。

4-6 運動耐容能と ECV との関連

一方で我々は、運動耐容能と、ECV や native T1 値で評価した左室心筋線維化との関係についても明らかにした。HFpEF における ECV 低下と左室の硬さとの関連は既に報告されているが (Rommel et al., 2016)、今回の我々の報告は HFpEF 症例の運動耐容能と ECV の関連を示した初めての検討である。予想に反し、ECV と左室拡張機能指標には関連は見られなかった。ECV は、GLS と異なる心臓の脆弱領域を表している可能性があり (Frojdth et al., 2020)、正常な左室形態を呈する症例において、左室の細胞間質を主とした線維化は左室拡張障害を介さずに運動耐容能と関連したと推察される。こうした症例群における心筋線維化と運動耐容能の関係の機序を明らかにするには更なる検討が望まれる。

4-7 本研究の限界

本研究は単施設の少数例での研究であり、より規模の大きい研究で結果を検証する必要がある。息切れに代表される心不全症状については呼吸器疾患との鑑別も重要となるため、明らかな呼吸機能疾患を有する症例は除外したものの、登録症例について呼吸機能検査は行われておらず、潜在性の呼吸機能低下を有する症例については除外できていない。また、運動耐容能の規定因子については、活動性の低下や骨格筋萎縮、酸素摂取など末梢因子への考慮が十分ではない。しかしながら、今回提示した運動時の TAPSE/SPAP と Peak VO₂ との関連は、運動耐容能を低下させる末梢因子とは関係なく存在する筈である。また、高血圧ならびに Af に対する薬物加療として、かなりの数の症例が β 遮断薬を内服していた。これら症例については、同薬の内服が運動時の心拍応答不全を招来し、それが運動耐容能低下に関与した可能性が否定できない。しかし、同薬を内服している症例と内服していない症例の間には、最大運動時の心拍数 (114 ± 18 bpm vs 117 ± 18 bpm, $p=0.49$) ならびに peak VO₂ における有意な差は見られなかった。最後に、運動時の心エコー評価であったため左室流入血流の CMMD 像の質が不適切であった可能性が示唆され、IVPD と Peak VO₂ との関連に影響した可能性がある。

5. 総括及び結論

本研究から得た新知見

- 左室形態異常を伴わない HFpEF では、左室充満圧上昇によらない運動時の右室-肺動脈カップリングの変化が運動耐容能の低下と関連している可能性が示唆された。
- CMR における線維化指標は運動耐容能と関連したが、心エコー指標とは関連しなかった。特に ECV は間質線維化の指標であり、心筋線維化とは異なる機序で運動耐容能と関連した可能性が示唆された。

新知見の意義

左室の器質的变化の乏しい早期 HFpEF 症例の、運動耐容能に寄与する肺循環障害の背景には、加齢性変化を主体とした運動時の肺動脈伸展性の低下が示唆された。これらは健常人においても見られうる変化であるが、肺循環障害が病的に進行した場合、左室に対する前負荷の低下や心室間相互作用により左室弛緩障害が顕在化する可能性がある (Konstam et al., 2018)。元来の左室機能に依っては、左心不全に発展していく事が予想され、今回の一連の結果は HFpEF における血行動態的な悪循環の入り口を表している可能性が示唆された。

今後の課題と研究展開

少数例に対する検討であり、より多くの症例での検証が望まれる。早期の HFpEF を対象としたが、形態的特徴を除くと、心不全症状や心負荷の程度としては幅がある症例群であったと思われる。文中でも触れた HFA-PEFF スコアなど客観的臨床指標により層別化を行った上で、症例登録を進めることで、より臨床的問題に直面するリスクの高い群に対する検討が叶うと考える。

CMR により得られた左室線維化指標については、全体として比較的軽微な変化に留まるなか、運動耐容能と関連が見られた。線維化所見が目立つ症例をより多く含んだ上で同様の検討を行う事は、左室線維化と運動耐容能との関連についての因果関係をより深く検討する上で有意義であると考ええる。これらを踏まえた上で、更なる研究の継続が望まれる。

第二章

1. 緒言

大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis: AS) は、先進国における主要な弁膜症であり、動脈硬化性変性により生じることから、高齢化に伴い増加の一途を辿っている (Carabello, 2002; Carabello and Paulus, 2009)。AS は大動脈弁の変性に伴う弁の開放制限により、左室流出障害を来す疾患である。開放制限が高度になると、心拍出量を維持するために慢性的な左室内圧上昇を余儀なくされ、これに呼応して左室の求心性リモデリングやそれに続発する左室収縮障害をきたす。血行動態的に有意の AS における生命予後は不良であり、唯一の有効な治療介入は弁置換術のみであるため、AS の正確な重症度評価は適切な管理や治療方針の決定のうえで重要である (Baumgartner et al., 2017a)。AS の重症度評価の主体となるのは経胸壁心エコーないし経食道心エコーであるが (Baumgartner et al., 2017b)、AS に限らず全ての臨床医にとっての初期対応は身体診察であり、AS の重症化を示唆する身体所見の把握と評価が必要である。

遅脈は高度 AS の身体所見の一つであるが、頸動脈の触診において脈の立ち上がりが遅れる現象を指し、大動脈弁口の狭小化の結果、生じるものとして見做されてきた (Carabello and Paulus, 2009; Wood, 1958)。典型的・古典的な所見であるが、最近の心エコーに関する研究では高度 AS 症例のうち大動脈弁石灰化が目立つ症例において、この現象が増強している可能性を明らかにしており、遅脈の重要性が再認識されている (Sato et al., 2019)。その一方、遅脈は非重症例でもしばしば観察される。

そこで我々は、遅脈が大動脈弁の狭小化重症度のみでなく左室機能指標とも関連しうるのではないかという仮説を立てた。先の Sato らの研究では、左室 (left ventricle: LV) と大動脈 (aorta: Ao) の最高圧をとる時相の差 (T_{LV-Ao}) が、AS の重症度と心予後に関連したと報告しているが (Sato et al., 2019)、 T_{LV-Ao} は遅脈を反映する指標と考えられ、遅脈の機序の理解のためには T_{LV-Ao} の生理的な規定因子を検討する事が重要である。従って我々は、LV と Ao の観血的な同時圧測定と心エコー指標を用いて、AS 症例における T_{LV-Ao} の規定因子を検討した。

2. 方法

2-1 対象患者

本研究は後ろ向き観察研究であり、2011年7月から2019年5月までに北海道大学病院への入院を要した中等度以上のAS症例を対象とした。ASの重症度評価のために経胸壁心エコーと観血的LV-Ao同時圧測定の両方を施行された、連続74症例を登録した。LV内狭窄を合併する症例、ならびにスペックルトラッキング法に必要な心エコー記録が欠損した症例は除外した。ASは進行性を有する病態であることから、再検査まで3ヶ月以上期間のあいた8症例については別症例として再登録された。身体所見上の遅脈の有無についてはカルテ記録を参照し、熟練した循環器医によって評価されたものを採用した。本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会により承認された (No. 019-0139)。本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、対象患者には病院ホームページを介して研究参加をオプトアウトする機会が与えられた。

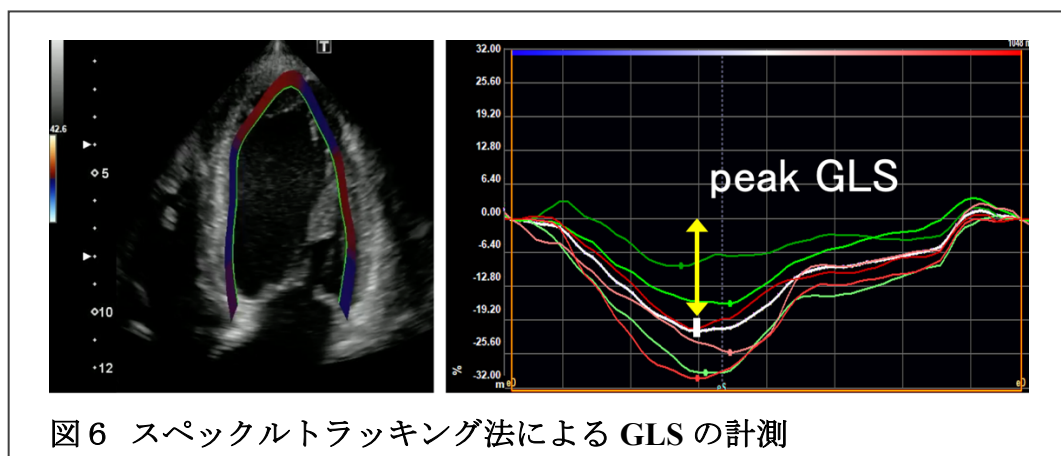
2-2 経胸壁心エコー検査

経胸壁心エコー検査は、市販の心エコー検査装置を用いて、左側臥位で施行された。心カテーテル検査との検査間隔は中央値で8日間（四分位範囲[IQR] 3.5-15日間）であった。LVと左房（left atrial: LA）内腔の標準的な測定は、現行ガイドラインに準じて行われた（Lang et al., 2015）。左室重量（LV mass）はDevereuxの式を用いて計算された（Devereux et al., 1986）。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、Eと中隔側e'の比（E/e'）を求めた。ASにおける左室後負荷の指標である左室全抵抗（valvuloarterial impedance: Zva）は（収縮期血圧+平均圧較差）／一回拍出係数より算出された。連続波ドプラ法を用いて経大動脈弁最大流速を記録し、簡易ベルヌーイの式を用いて経大動脈弁平均圧較差（mean transaortic valvular pressure gradient: mean PG）を推定した。傍胸骨長軸断面の拡大像を用いて左室流出路（LV outflow tract: LVOT）の径と、LVOT通過血流のパルスドプラ像を記録した。LVOT通過血流の時間速度積分値（time velocity integral: TVI）を求め、LVOTの断面積とTVIの積より一回心拍出量を推定し、また体表面積補正のうえ一回心拍出係数（stroke volume index: SVI）を算出した。大動脈弁の有効弁口面積（effective orifice area: EOA）は連続の式を用いて算出し、更に体表面積補正のうえ有効弁口面積指数（EOA index: EOAI）を算出した。登録症例の

AS 重症度は全例で中等度以上であるが、このうち $EOAI \leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ の症例を高度 AS と定義した。

2-3 スペックルトラッキング法による左室長軸方向ストレインの算出

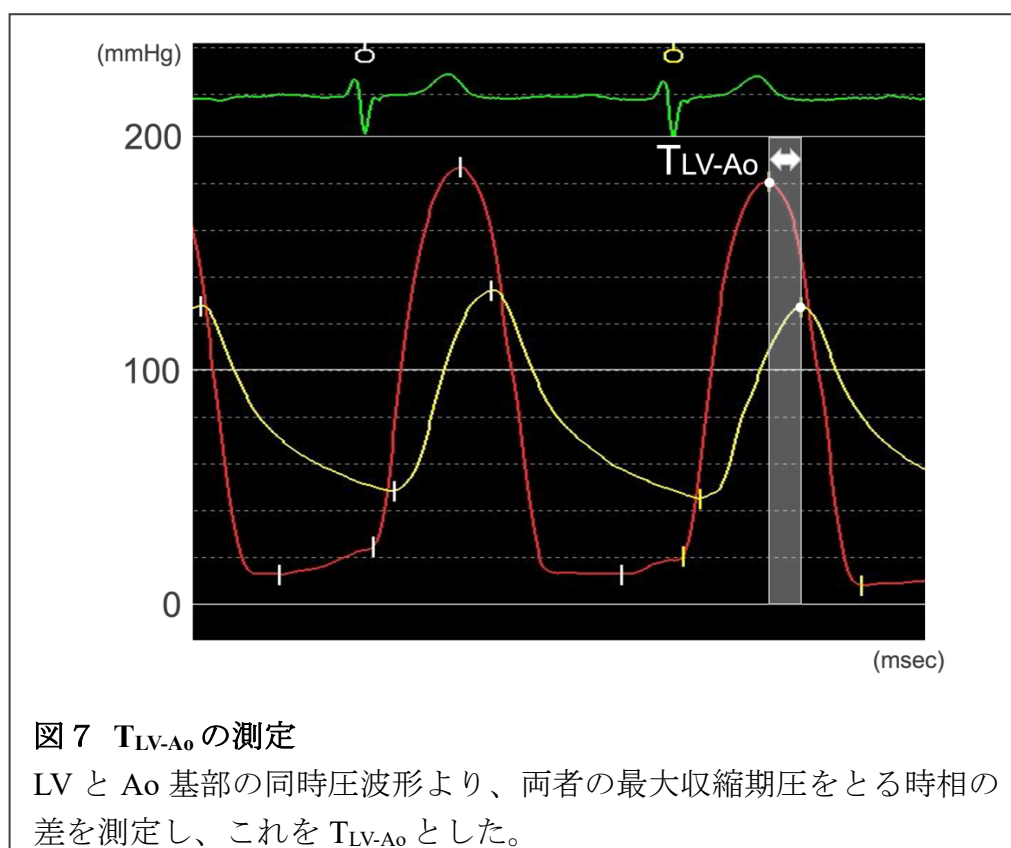
汎用のスペックルトラッキング解析用ソフトウェア（2D Strain Analysis software version TTA2.4, TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany）を用いて 2 次元心エコー画像を解析し、左室長軸方向の壁短縮の程度（%）をあらわす長軸方向ストレイン（global longitudinal strain: GLS）の算出を行った（Mor-Avi et al., 2011）。心尖部四腔像より LV の心内膜側境界面をトレースし、GLS を算出した（図 6）。GLS は絶対値として記載した。



GLS, global longitudinal strain.

2-4 心カテーテルによる圧波形の解析

圧測定は熟練した循環器医により施行された。腋窩中線の高さで0点校正し、生理食塩水で満たしカテーテルを橈骨動脈ないし大腿動脈より挿入した。次に圧センサー付 0.014 インチ血管形成術用ガイドワイヤ (Certus and Aeris, St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN, USA) をカテーテルごと大動脈弁を通過させて LVOT 内へ持ち込み、次にカテーテルのみを Ao 基部まで牽引した。その後、LV 内と Ao 内の圧が同時に記録された (図 7) (Chopard et al., 2013)。圧波形はフリーソフトウェアである Image J (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) を用いて解析し、 T_{LV-Ao} ms を計測し、遅脈の指標として用いた。



Ao, aorta; LV, left ventricular; T_{LV-Ao} , time difference between LV and Ao systolic pressure peaks.

2-5 T_{LV-Ao} 延長の定義

既報に従い、 $T_{LV-Ao} \geq 66$ ms を T_{LV-Ao} の延長と定義した (Sato et al., 2019)。

2-6 統計学的分析方法

連続変数は、平均値 $\pm$ 標準偏差で表し、2 群間の比較には Student の t 検定を用いた。カテゴリー変数は数値 (%) で示し、2 群間の比較にはカイ 2 乗検定を用いた。T_{LV-A0} の独立予測因子を同定するために重回帰分析を行い、単変量解析で $P < 0.05$ の変数を説明変数として組み込んだ。連続変数の 2 変数間の相関関係の検討には、Pearson の相関分析を用いた。多変量回帰分析は、単変量分析で有意な相関を示した変数を説明変数として組み込み、T_{LV-A0} の独立規定因子を特定するために用いた。GLS の検者内誤差・検者間誤差については級内相関係数を用いて再現性を評価した。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。また全ての統計解析は JMP Pro 14.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina) を使用した。

3. 結果

3-1. 患者背景

表 7 に患者背景を示す。年齢は 78 ± 8 歳で、半数は男性であった。症例の大多数は有症候性であり、77%が高度 AS に分類された。多くの症例で高血圧症の罹患が見られたが、いずれの症例も良好にコントロールされていた。AS の成因は 3 尖弁の硬化性変化によるものが殆どを占めた。LVEF は $63 \pm 11\%$ であり、11%の症例で LVEF の低下 ($\leq 50\%$) を認めた。概して LV 充満圧上昇を示唆する LA 拡大と E/e' 上昇がみられ、血清 BNP 値の上昇と矛盾しない結果であった。身体所見としての有意の遅脈の有無に関する記録は 74 例のうち 43 例で得られ、遅脈を認めたのはこのうち 36 例 (84%) であった。予想されたとおり、遅脈がみられた症例では T_{LV-Ao} が有意に延長していた (93 ± 26 ms vs 65 ± 26 ms, $p = 0.0298$)。

表 7 患者背景

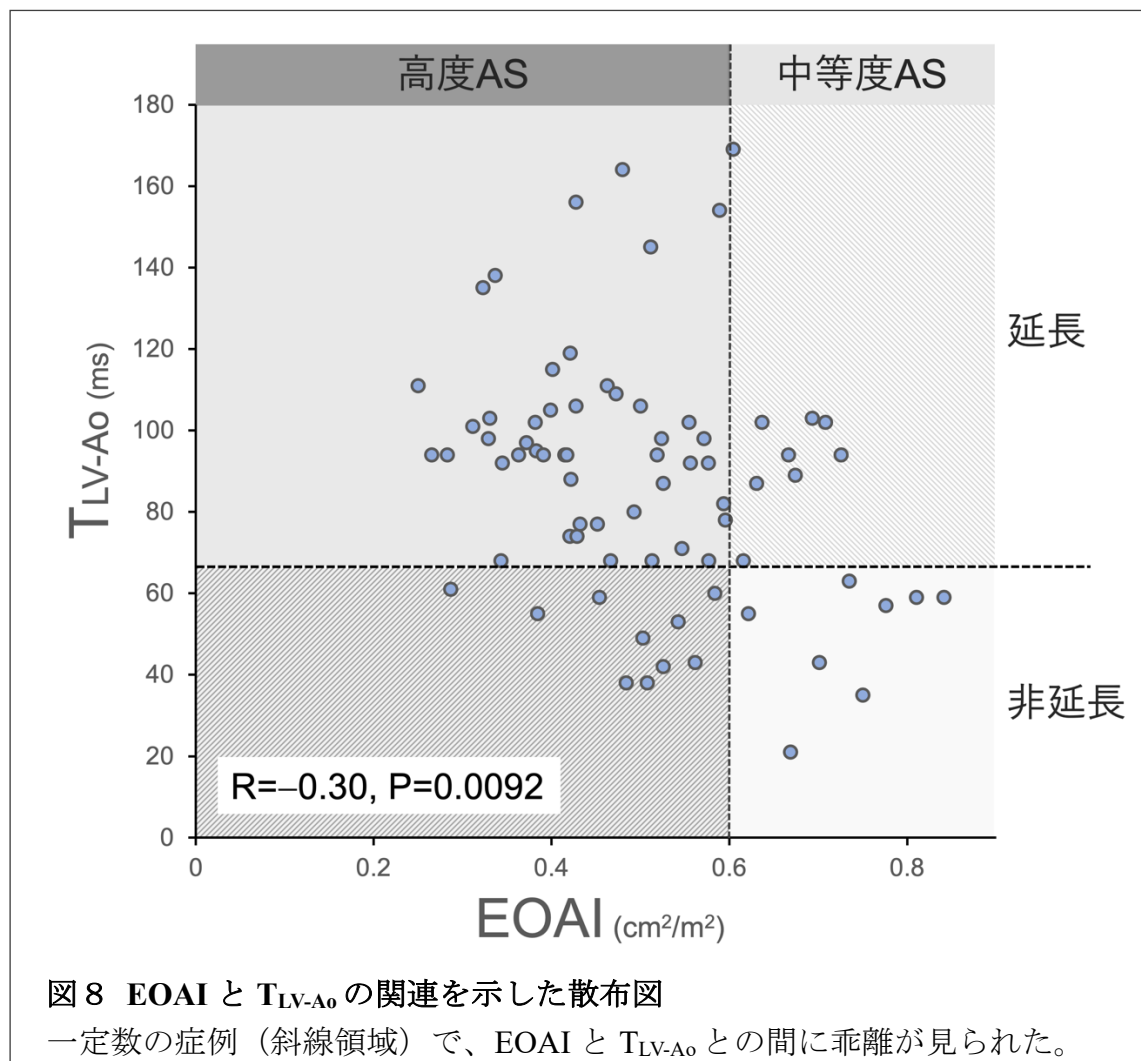
因子	n = 74
患者人数, 人	66
年齢, 歳	78 ± 8
男性, n (%)	37 (50)
Body surface area, kg/m^2	1.54 ± 0.18
収縮期血圧, mmHg	129 ± 23
拡張期血圧, mmHg	64 ± 12
心拍数, bpm	67 ± 11
NYHA functional class, n (%)	
I	17 (23)
II	32 (43)
III	23 (31)
Log plasma BNP level, pg/mL	5.15 ± 1.06
併存症, n (%)	
高血圧症	56 (76)
糖尿病	22 (30)
脂質異常症	47 (64)
大動脈弁形態, n (%)	

3 尖弁	63 (85)
2 尖弁	7 (10)
同定不能	4 (5)
心エコー指標	
LV end-diastolic volume, mL	90 ± 35
LV end-systolic volume, mL	36 ± 24
LV ejection fraction, %	63 ± 11
LV ejection fraction <50%, n (%)	8 (11)
LV mass index, g/m ²	128 ± 37
Left atrial volume index, mL/m ²	58 ± 34
E, cm/s	87.2 ± 33.4
s', cm/s	6.7 ± 2.4
e', cm/s	5.8 ± 1.8
E/e'	16.0 ± 7.3
Peak trans valvular velocity, m/s	4.6 ± 0.8
Mean PG, mmHg	49.4 ± 19.9
EOAI, cm ² /m ²	0.51 ± 0.14
Severe AS, n (%)	57 (77)

AS, aortic stenosis; BNP, brain natriuretic peptide; E, early-diastolic transmitral flow velocity; e', early-diastolic mitral annular velocity; E/e', ratio of E to e'; EOAI, effective orifice area index; LV, left ventricular; NYHA, New York Heart Association; mean PG, mean trans aortic valvular pressure gradient; s', systolic mitral annular velocity.

3-2 AS 重症度と T_{LV-Ao} の不一致がみられた症例

AS 重症度指標である体表面積補正した有効弁口面積（EOAI）と T_{LV-Ao} の関連についての散布図を図 8 に示す。EOAI と T_{LV-Ao} には粗な相関を認めた（ $R = -0.30$, $p = 0.0092$ ）。また一定数の症例で両指標の乖離を認め、高度 AS 57 例のうち 10 例（18%）で T_{LV-Ao} 延長が見られず、中等度 AS 17 例のうち 9 例（53%）で T_{LV-Ao} 延長を認めた。



AS, aortic stenosis ; EOAI, effective orifice area index; 他の略語は図 7 と同様.

3-3 AS 重症度と T_{LV-Ao} 延長の有無による患者比較

高度 AS と中等度 AS について、T_{LV-Ao} 延長の有無で層別化し、患者背景や心エコー所見を比較した（表 8）。高度 AS では mean PG が、T_{LV-Ao} 非延長群で有意に低値であったが、SVI や GLS は同等であった。一方で中等度 AS では mean PG は同等ながら EOAI は T_{LV-Ao} 延長群で有意に低値であり、さらに SVI、GLS も T_{LV-Ao} 延長群で有意に低値であった（表 8・図 9）。

表 8 各群間の臨床指標・心エコー指標の比較

因子	高度 AS			中等度 AS		
	T _{LV-Ao} >66 ms (n = 47)	T _{LV-Ao} ≤66 ms (n = 10)	P 値	T _{LV-Ao} >66 ms (n = 9)	T _{LV-Ao} ≤66 ms (n = 8)	P 値
臨床指標						
年齢, 歳	78 ± 7	80 ± 9	0.429	73 ± 11	78 ± 7	0.269
男性, n (%)	21 (45)	7 (70)	0.146	7 (67)	3 (38)	0.229
BSA, kg/m ²	1.55 ± 0.20	1.53 ± 0.19	0.830	1.57 ± 0.16	1.48 ± 0.13	0.251
収縮期血圧, mmHg	129 ± 24	132 ± 23	0.661	126 ± 26	135 ± 18	0.424
拡張期血圧, mmHg	66 ± 13	62 ± 7	0.203	63 ± 11	61 ± 14	0.720
心拍数, bpm	66 ± 10	66 ± 11	0.882	71 ± 19	66 ± 12	0.538
Log BNP, pg/mL	5.12 ± 1.13	5.31 ± 1.04	0.616	5.00 ± 0.95	5.23 ± 0.93	0.613
心エコー指標						
LVEDV, mL	91 ± 33	101 ± 38	0.427	70 ± 22	103 ± 44	0.0818
LVESV, mL	35 ± 24	49 ± 33	0.239	23 ± 13	38 ± 20	0.104
LVEF, %	64 ± 10	56 ± 16	0.145	68 ± 9	64 ± 7	0.380
LVMI, g/m ²	127 ± 37	124 ± 36	0.835	121 ± 37	142 ± 42	0.309
RWT	0.49 ± 0.08	0.41 ± 0.09	0.290	0.45 ± 0.07	0.42 ± 0.07	0.294
EOAI, cm ² /m ²	0.44 ± 0.09	0.48 ± 0.09	0.194	0.66 ± 0.042	0.74 ± 0.07	0.0250
Mean PG, mmHg	57 ± 20	36 ± 10	<.0001	34 ± 7	35 ± 8	0.852
SVI, mL/m ²	49.9 ± 11.4	44.3 ± 8.6	0.102	54.7 ± 8.3	66.9 ± 13.5	0.0482
GLS, %	15.2 ± 3.5	14.8 ± 3.2	0.711	12.6 ± 4.7	17.4 ± 3.4	0.0271

EOAI, effective orifice area index; GLS, global longitudinal strain; LVEDV, LV end-diastolic volume; LVEF, LV ejection fraction; LVESV, LV end-systolic volume; LVMI, LV mass index; PG, pressure gradient; RWT, relative wall thickness; SVI, stroke volume

index. 他の略語は表 7 と同様.

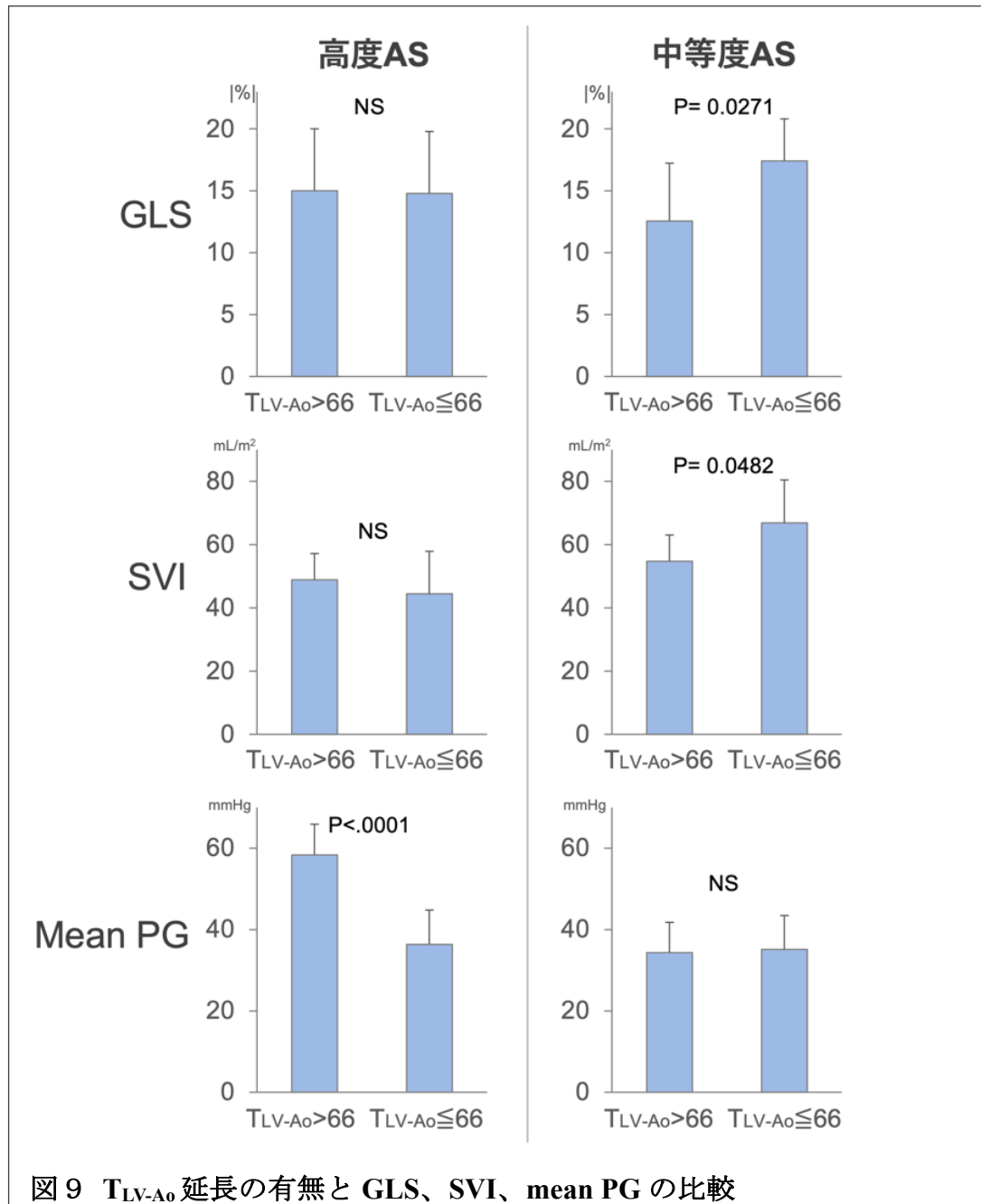


図 9 T_{LV-Ao} 延長の有無と GLS、SVI、mean PG の比較

GLS, global longitudinal strain; PG, pressure gradient; SVI, stroke volume index.
他の略語は図 7, 図 8 と同様.

3-4 T_{LV-Ao} の規定因子

単変量解析による T_{LV-Ao} と臨床指標ならびに心エコー指標との関連、および多変量解析の結果を（表 9）に示す。相関分析では mean PG、EOAI、GLS が T_{LV-Ao} と関連したが、LVEF や SVI は関連しなかった。

臨床指標ならびに心エコー指標のうち、単変量解析で T_{LV-Ao} と相関する傾向がみられた指標を説明変数として、多変量回帰分析を行った。AS の重症度指標である Mean PG と EOAI は、ともに連続波ドプラ法で得られる大動脈弁通過血流速波形を基に算出されており、多重共線性の観点からこれらを同一モデル内で評価する事は出来なかった。従って、収縮期血圧と mean PG、GLS を説明変数としたモデル 1、収縮期血圧と EOAI、GLS を説明変数としたモデル 2 を作成し解析をおこなった。結果として、いずれのモデルにおいても GLS は AS 重症度指標とともに遅脈を規定していた。

表 9 T_{LV-Ao} の規定因子の検討

因子	単変量解析		多変量解析			
	R	P 値	モデル 1		モデル 2	
			β	P 値	β	P 値
臨床指標						
収縮期血圧	-0.20	0.0923	-0.27	0.0104	-0.19	0.0906
拡張期血圧	-0.034	0.775				
心拍数	-0.040	0.731				
心エコー指標						
LVEDV	-0.037	0.752				
LVEF	0.18	0.125				
LV mass index	0.0012	0.992				
s'	0.15	0.360				
SVI	-0.014	0.908				
Mean PG	0.41	0.0002	0.44	<.0001		
EOAI	-0.31	0.0082			-0.29	0.0082
Zva	0.046	0.700				
GLS (absolute value)	-0.24	0.0390	-0.21	0.0426	-0.25	0.0260

モデル 1 = 収縮期血圧, Mean PG, GLS ; モデル 2 = 収縮期血圧, EOAI, GLS.

Zva, mean averaged value of valvuloarterial impedance. 他の略語は表 7, 8 と同様.

3-5 GLS 測定の検者内および検者間誤差

GLS 測定の再現性を実証するために、対象患者のうち 20 症例をランダムに選出した。同一検者が別日にデータを解析して検者内誤差を評価し、異なる 2 名の検者が同一心周期におけるデータを解析して検者間誤差を評価した。級内相関係数は検者内／検者間でそれぞれ 0.95／0.95 であり、許容される再現性であった。

4. 考察

今回の研究では、中等症以上の AS 症例において、AS 重症度と T_{LV-A_0} 延長の間における不一致が観察できた。高度 AS では T_{LV-A_0} 延長群で mean PG が高値であった。一方で、中等度 AS では T_{LV-A_0} 延長群で mean PG よりもむしろ GLS が低下していた。更に GLS は mean PG とともに T_{LV-A_0} を規定しており、AS の重症度とともに LV 収縮障害が T_{LV-A_0} 延長に寄与する可能性が示唆された。心エコー画像の解析を用いて、遅脈を反映する T_{LV-A_0} の規定因子を示したのは、我々の知る限りこれが最初の研究である。

4-1 遅脈の規定因子

歴史的に、遅脈は高度に狭窄した大動脈弁に付随する身体所見と見做されてきた (Bonner et al., 1973)。弁抵抗が増大するに従って、経弁血流とそれに続く大動脈圧の最高時相の遅れが生じる事は明白である。実際に、Sato らは高度 AS 症例において、心臓 CT (computed tomography) で評価した弁の石灰化の程度と、遅脈の客観的な指標になりうる T_{LV-A_0} における明らかな関連を示した (Sato et al., 2019)。遅脈に関わる他の指標である LVOT 通過血流のピーク時相の遅れについても、AS 重症度と関連を示しており (Gamaza-Chulian et al., 2017; Kamimura et al., 2016)、これらの知見を踏まえると今回の結果は mean PG と T_{LV-A_0} の間における強固な関係を裏付けた。しかしながら、 T_{LV-A_0} 延長を呈するような中等度 AS が一定数存在することも (中等度 AS のうち 53%)、我々は発見した。

中等度 AS 症例における T_{LV-A_0} 延長の有無を最も分かつのは GLS であることから、おそらく LV 収縮障害は大動脈圧の最高時相の遅れに関連すると思われる。中等度の狭窄弁口は、経弁血流を低下させるような左室収縮障害を有する症例に対して十分小さい事が理解できる。mean PG と GLS が T_{LV-A_0} の独立規定因子であった事を合わせて考えると、遅脈は大動脈弁抵抗と LV 収縮障害の組み合わせの結果として生じる有意の AS の血行動態の指標である可能性が示唆された。一方、高度 AS 患者では収縮能が保たれていても T_{LV-A_0} 延長している可能性があり、高度 AS における T_{LV-A_0} の延長の有無の間に GLS の違いは見られなかった。

4-2 臨床的意義

我々のデータは AS 患者において、GLS を用いて評価した LV 収縮障害と T_{LV-A_0} の関連を示唆している。過去 10 年間、無症候性 AS 患者における潜在的 LV 収縮障害の存在とその予後予測について注目が集まっている (Baumgartner et al., 2017a; Magne et al., 2019; Nishimura et al., 2014)。重要なことは、中等症～重症の AS 症例 (EOA 1.1~1.3cm²) であっても、GLS 低下は additive Euro SCORE や心不全症状、大動脈弁手術と独立した遠隔期予後指標である事がわかっている点で

ある (Kusunose et al., 2014)。収縮障害を伴う症例において、真の高度 AS と偽性高度 AS を識別することは、適切な診断のために重要であるが (Baumgartner et al., 2017b; Nishimura et al., 2014)、GLS の低下を伴う中等症～重症の症例については、慎重な経過観察の重要性、さらには早期介入の適応となる可能性を示唆する結果であった。

4-3 研究の限界

第一に、心エコー検査と心カテーテル検査は同時に行われておらず、GLS 計測時と T_{LV-Ao} 測定時において血行動態が異なっている可能性が否定できない。第二に、観血的圧記録が施行された患者数は限定的であり、結果として中等度 AS は 17 例に留まっている。これは AS 症例の大動脈弁に対するカテーテル・ワイヤ通過は、弁周囲の石灰化への干渉により無症候性脳梗塞を来すリスクがあるためである (Omran et al., 2003)。第三に、検討症例 74 例のうち 8 症例については、複数回の検査歴がある患者のうち、時間間隔が十分にあいた検査について別症例として登録したものであるため、結果として患者の重複が生じている。本研究の評価指標については、AS の重症度指標と、一部 AS に修飾された左室収縮指標に対する検討が主体であり、結果としてこれらの指標は同一患者内で大きく異なっていた。重複登録された患者の存在が結果へ与える影響は軽微と考えられるが、相関係数が過大評価された可能性は否定できない。第四に、特に後ろ向き研究における遅脈の定量化は難しく、本研究では最近 AS の重症度指標として提唱された T_{LV-Ao} を閾値とともに用いたが、先述のとおり LV と Ao 基部の同時圧測定を行う場面は限定的であり、最近ではルーチンの臨床評価において T_{LV-Ao} 測定は難しい状況である。最後に、左室収縮障害が強く見られる症例についてむしろ T_{LV-Ao} が過小評価されうる点も考慮されるべきである。LV 圧の最高時相は LV 収縮障害によっても遅延を生じるため、こうした症例では Ao 圧の最高圧時相の遅れにも関わらず結果として T_{LV-Ao} は弁口面積から予想される値より小さくなると思われる。今回の検討では T_{LV-Ao} と左室収縮能との間にそのような相関は確認できなかったが、これは左室収縮障害が潜在的な程度留まる範疇においては LV 収縮期圧の最高時相を大きく遅らせるものではなく、比較的 LV 収縮の保たれた症例をふくんだ患者群において T_{LV-Ao} は遅脈に対する有効なマーカーとして作用した可能性があるかと推測した。

5. 総括及び結論

本研究から得た新知見

- AS における遅脈の発生は、経弁圧較差で表される AS の重症度のみではなく、潜在的な左室収縮障害を反映した GLS の低下も関連する可能性がある。
- 遅脈を呈する症例は、たとえ中等度 AS であっても有害事象を防ぐため慎重な評価と観察を要する。

新知見の意義

カテーテル治療の普及により、特に高齢者や身体的脆弱性を有する AS 症例の予後は改善傾向である。しかし、特に高齢患者の中には、症状が出ないように活動レベルや行動範囲を無意識のうちに制限している症例がおり、治療適応の検討においてはより入念な評価が必要である (Zilberszac et al., 2017)。LV 収縮障害を有する AS の予後は不良である事からも、今回の結果は、身体所見で遅脈を認める症例について、たとえ非重症例であっても慎重な経過観察が必要である事を強調している。また今回の知見は AS 患者の診療において、遅脈を含めた身体診察の重要性を改めて示している。

今後の課題と研究展開

本研究は小規模であり、遅脈の有無に着目した中等度 AS 症例については特に少数であった。中等度 AS に対する観血的な経弁圧較差測定は、塞栓症発症のリスクより今後ルーチンで行う事は難しいと思われる。遅脈と関連する心エコー指標を用いて、同様の検討を進める余地はあると思われるが、単一モダリティでの評価となり客観性が損なわれる可能性があるため、新たな遅脈の定量化法について模索する必要がある。加えて、LV 収縮障害については弁置換術後も心血管イベントとの関連が示されている事から、同様に遅脈についても予後との関連を検討する事は有意義であると思われる。

本研究全体の総括及び結論

本研究全体から得られた新知見

- 左室形態異常を伴わない HFpEF では、左室充満圧上昇によらない運動時の右室-肺動脈カップリングの変化が運動耐容能の低下と関連している可能性が示唆された。
- CMR における線維化指標は運動耐容能と関連したが、心エコー指標とは関連しなかった。特に ECV は間質線維化の指標であり、心筋線維化とは異なる機序で運動耐容能と関連した可能性が示唆された。
- AS における遅脈の発生は、経弁圧較差で表される AS の重症度のみではなく、潜在的な左室収縮障害を反映した GLS の低下も関連する可能性がある。
- 遅脈を呈する症例は、たとえ中等度 AS であっても有害事象を防ぐため慎重な評価と観察を要する。

本研究から得られた新知見の意義と研究展開

本研究では、加齢とともに進行する循環器疾患のうち、病期の進行に伴って心筋の線維化や左室機能障害が問題となる HFpEF と AS に着目して、心エコーを中心としたマルチモダリティによる包括的評価を行った。HFpEF 症例の運動耐容能については機序が明らかでない点が多いが、HFpEF の運動負荷時の心エコー指標と ECV との関連を一元的に検討した研究は他に類を見ず、運動耐容能と ECV との間には関連を見いだす事ができた。左室形態異常を伴わない早期の HFpEF 症例においては、右室-肺動脈カップリングの障害が運動耐容能を規定していたが、これは肺循環障害をトリガーとするフェノタイプの HFpEF における血行動態的な悪循環の入り口とも解釈できる結果であった。また、高度 AS に典型的な身体所見である遅脈が、非重症例においては潜在的な左室収縮障害と関連する事が確認でき、遅脈を呈する症例への慎重なフォローの必要性和、モダリティによる評価に傾倒しすぎない身体診察の重要性を提示する事ができた。

今回の検証の意義をより確かなものにするためには、研究限界を含め貴重な経験を踏まえた上で方法を一部ブラッシュアップし、十分な症例数の確保と追跡評価が必要である。

謝辞

本研究の一部は、JSPS 基盤研究費 (C) 18K07622 の助成を受けたものです。

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて頂くとともに、親身な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 安斉俊久教授に感謝を申し上げます。併せて、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市立函館病院 循環器内科 主任医長 兼 北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室 岩野弘幸客員研究員、北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室 辻永真吾助教に深謝と共に厚く御礼を申し上げます。

心エコー検査のご指導・ご協力を頂きました、北海道大学大学院保健科学研究院 加賀早苗准教授、岡田一範講師、北海道大学病院 検査・輸血部 中鉢雅大主任、北海道大学病院 超音波センター 村山迪史技師、カテーテル検査による血行動態評価を施行頂き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神谷究助教、症例登録に際しましてご尽力頂きました、北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室 渡邊昌也助教、病態生理の検討に際し御指導頂き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 永井利幸准教授、佐藤琢真先生に厚く御礼申し上げます。

CMR の撮像から解析までご指導・ご協力をいただきました自治医科大学附属さいたま医療センター 放射線科 真鍋徳子 教授、北海道大学大学院医学研究院 画像診断学教室 常田慧徳 博士、CMR 検査にご協力頂きました北海道大学病院 放射線部 石坂欣也技師、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 Brett Meyers 先生、Pavlos Vlachos 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、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。

COI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはない。

引用文献

- Abudiab, M.M., Redfield, M.M., Melenovsky, V., Olson, T.P., Kass, D.A., Johnson, B.D., and Borlaug, B.A. (2013). Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 15, 776-785.
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J.J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P.J., Iung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Rodriguez Munoz, D., et al. (2017a). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 38, 2739-2791.
- Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J.B., Edvardsen, T., Goldstein, S., Lancellotti, P., LeFevre, M., Miller, F., Jr., and Otto, C.M. (2017b). Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 30, 372-392.
- 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.
- Bonner, A.J., Jr., Sacks, H.N., and Tavel, M.E. (1973). Assessing the severity of aortic stenosis by phonocardiography and external carotid pulse recordings. *Circulation.* 48, 247-252.
- Borlaug, B.A. (2020). Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 17, 559-573.
- Bulluck, H., Maestrini, V., Rosmini, S., Abdel-Gadir, A., Treibel, T.A., Castelletti, S., Bucciarelli-Ducci, C., Manisty, C., and Moon, J.C. (2015). Myocardial T1 mapping. *Circ J.* 79, 487-494.
- Carabello, B.A. (2002). Clinical practice. Aortic stenosis. *N Engl J Med.* 346, 677-682.

Carabello, B.A., and Paulus, W.J. (2009). Aortic stenosis. *Lancet*. 373, 956-966.

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.

Cheng, C.P., Noda, T., Nozawa, T., and Little, W.C. (1993). Effect of heart failure on the mechanism of exercise-induced augmentation of mitral valve flow. *Circ Res*. 72, 795-806.

Chopard, R., Meneveau, N., Plastaras, P., Janin, S., Seronde, M.F., Ecarnot, F., and Schiele, F. (2013). Invasive assessment of doubtful aortic stenosis by measuring simultaneous transaortic gradient with a pressure wire. *Am J Cardiol*. 111, 1772-1777.

Dahl, J.S., Magne, J., Pelikka, P.A., Donal, E., and Marwick, T.H. (2019). Assessment of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 12, 163-171.

Del Buono, M.G., Arena, R., Borlaug, B.A., Carbone, S., Canada, J.M., Kirkman, D.L., Garten, R., Rodriguez-Miguelez, P., Guazzi, M., Lavie, C.J., et al. (2019). Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 73, 2209-2225.

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.

Dhakal, B.P., Malhotra, R., Murphy, R.M., Pappagianopoulos, P.P., Baggish, A.L., Weiner, R.B., Houstis, N.E., Eisman, A.S., Hough, S.S., and Lewis, G.D. (2015). Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail*. 8, 286-294.

Forton, K., Motoji, Y., Caravita, S., Faoro, V., and Naeije, R. (2021). Exercise stress echocardiography of the pulmonary circulation and right ventricular-arterial coupling in healthy adolescents. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 22, 688-694.

Frojd, F., Fridman, Y., Bering, P., Sayeed, A., Maanja, M., Niklasson, L., Olausson, E., Pi, H., Azeem, A., Wong, T.C., et al. (2020). Extracellular Volume and Global

Longitudinal Strain Both Associate With Outcomes But Correlate Minimally. *JACC Cardiovasc Imaging*. 13, 2343-2354.

Gamaza-Chulian, S., Diaz-Retamino, E., Camacho-Freire, S., Ruiz-Fernandez, D., Gutierrez-Barrios, A., and Oneto-Otero, J. (2017). Acceleration Time and Ratio of Acceleration Time to Ejection Time in Aortic Stenosis: New Echocardiographic Diagnostic Parameters. *J Am Soc Echocardiogr*. 30, 947-955.

Gorter, T.M., Obokata, M., Reddy, Y.N.V., Melenovsky, V., and Borlaug, B.A. (2018). Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease. *Eur Heart J* 39, 2825-2835.

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.

Guazzi, M., Dixon, D., Labate, V., Beussink-Nelson, L., Bandera, F., Cuttica, M.J., and Shah, S.J. (2017). RV Contractile Function and its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Stratification of Clinical Phenotypes and Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 10, 1211-1221.

Ha, J.W., Choi, D., Park, S., Shim, C.Y., Kim, J.M., Moon, S.H., Lee, H.J., Choi, E.Y., and Chung, N. (2009). Determinants of exercise-induced pulmonary hypertension in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Heart* 95, 490-494.

Harada, T., Obokata, M., Omote, K., Iwano, H., Ikoma, T., Okada, K., Yoshida, K., Kato, T., Kurosawa, K., Nagai, T., et al. (2020). Independent and incremental prognostic value of semiquantitative measures of tricuspid regurgitation severity in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*.

Haykowsky, M.J., Brubaker, P.H., John, J.M., Stewart, K.P., Morgan, T.M., and Kitzman, D.W. (2011). Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 58, 265-274.

Kamimura, D., Hans, S., Suzuki, T., Fox, E.R., Hall, M.E., Musani, S.K., McMullan, M.R., and Little, W.C. (2016). Delayed Time to Peak Velocity Is Useful for Detecting

Severe Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc.* 5, e003907.

Konstam, M.A., Kiernan, M.S., Bernstein, D., Bozkurt, B., Jacob, M., Kapur, N.K., Kociol, R.D., Lewis, E.F., Mehra, M.R., Pagani, F.D., et al. (2018). Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 137, e578-e622.

Kosmala, W., Rojek, A., Przewlocka-Kosmala, M., Mysiak, A., Karolko, B., and Marwick, T.H. (2016). Contributions of Nondiastolic Factors to Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 67, 659-670.

Kusunose, K., Goodman, A., Parikh, R., Barr, T., Agarwal, S., Popovic, Z.B., Grimm, R.A., Griffin, B.P., and Desai, M.Y. (2014). Incremental prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 7, 938-945.

Lam, C.S., Roger, V.L., Rodeheffer, R.J., Bursi, F., Borlaug, B.A., Ommen, S.R., Kass, D.A., and Redfield, M.M. (2007). Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation.* 115, 1982-1990.

Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F.A., Foster, E., Goldstein, S.A., Kuznetsova, T., et al. (2015). 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 e14.

Magne, J., Cosyns, B., Popescu, B.A., Carstensen, H.G., Dahl, J., Desai, M.Y., Kearney, L., Lancellotti, P., Marwick, T.H., Sato, K., et al. (2019). Distribution and Prognostic Significance of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Asymptomatic Significant Aortic Stenosis: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 12, 84-92.

Malhotra, R., Dhakal, B.P., Eisman, A.S., Pappagianopoulos, P.P., Dress, A., Weiner, R.B., Baggish, A.L., Semigran, M.J., and Lewis, G.D. (2016). Pulmonary Vascular Distensibility Predicts Pulmonary Hypertension Severity, Exercise Capacity, and

Survival in Heart Failure. *Circ Heart Fail* 9.

Messroghli, D.R., Moon, J.C., Ferreira, V.M., Grosse-Wortmann, L., He, T., Kellman, P., Mascherbauer, J., Nezafat, R., Salerno, M., Schelbert, E.B., et al. (2017). Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 19, 75.

Mor-Avi, V., Lang, R.M., Badano, L.P., Belohlavek, M., Cardim, N.M., Derumeaux, G., Galderisi, M., Marwick, T., Nagueh, S.F., Sengupta, P.P., et al. (2011). 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.

Mordi, I.R., Singh, S., Rudd, A., Srinivasan, J., Frenneaux, M., Tzemos, N., and Dawson, D.K. (2018). Comprehensive Echocardiographic and Cardiac Magnetic Resonance Evaluation Differentiates Among Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Patients, Hypertensive Patients, and Healthy Control Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging*. 11, 577-585.

Nagueh, S.F., Smiseth, O.A., Appleton, C.P., Byrd, B.F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F.A., Gillebert, T.C., Klein, A.L., Lancellotti, P., et al. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 29, 277-314.

Nayor, M., Houstis, N.E., Namasivayam, M., Rouvina, J., Hardin, C., Shah, R.V., Ho, J.E., Malhotra, R., and Lewis, G.D. (2020). Impaired Exercise Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Quantification of Multiorgan System Reserve Capacity. *JACC Heart Fail*. 8, 605-617.

Nishimura, R.A., Otto, C.M., Bonow, R.O., Carabello, B.A., Erwin, J.P., 3rd, Guyton, R.A., O’Gara, P.T., Ruiz, C.E., Skubas, N.J., Sorajja, P., et al. (2014). 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

Guidelines. *Circulation*. 129, e521-643.

Omran, H., Schmidt, H., Hackenbroch, M., Illien, S., Bernhardt, P., von der Recke, G., Fimmers, R., Flacke, S., Layer, G., Pohl, C., et al. (2003). Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet*. 361, 1241-1246.

Pfeffer, M.A., Shah, A.M., and Borlaug, B.A. (2019). Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 124, 1598-1617.

Pieske, B., Tschope, C., de Boer, R.A., Fraser, A.G., Anker, S.D., Donal, E., Edelmann, F., Fu, M., Guazzi, M., Lam, C.S.P., et al. (2019). How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 40, 3297-3317.

Quiñones, M.A., Otto, C.M., Stoddard, M., Waggoner, A., and Zoghbi, W.A. (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.

Reddy, Y.N.V., Olson, T.P., Obokata, M., Melenovsky, V., and Borlaug, B.A. (2018). Hemodynamic Correlates and Diagnostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 6, 665-675.

Reeves, J.T., Linehan, J.H., and Stenmark, K.R. (2005). Distensibility of the normal human lung circulation during exercise. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 288, L419-425.

Rommel, K.P., von Roeder, M., Latuscynski, K., Oberueck, C., Blazek, S., Fengler, K., Besler, C., Sandri, M., Lucke, C., Gutberlet, M., et al. (2016). Extracellular Volume Fraction for Characterization of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 67, 1815-1825.

Sato, K., Kumar, A., Jobanputra, Y., Betancor, J., Halane, M., George, R., Menon, V., Krishnaswamy, A., Tuzcu, E.M., Harb, S., et al. (2019). Association of Time Between Left Ventricular and Aortic Systolic Pressure Peaks With Severity of Aortic Stenosis and

Calcification of Aortic Valve. *JAMA Cardiol* 4, 549-555.

Shah, A.M., Claggett, B., Sweitzer, N.K., Shah, S.J., Anand, I.S., O'Meara, E., Desai, A.S., Heitner, J.F., Li, G., Fang, J., et al. (2014). Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circ Heart Fail.* 7, 740-751.

Shah, S.J., Kitzman, D.W., Borlaug, B.A., van Heerebeek, L., Zile, M.R., Kass, D.A., and Paulus, W.J. (2016). Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation.* 134, 73-90.

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.

Storz, C., Hetterich, H., Lorbeer, R., Heber, S.D., Schafnitzel, A., Patscheider, H., Auweter, S., Zitzelsberger, T., Rathmann, W., Nikolaou, K., et al. (2018). Myocardial tissue characterization by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and normal controls with preserved ejection fraction from the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 19, 701-708.

Tsujinaga, S., Iwano, H., Sarashina, M., Hayashi, T., Murayama, M., Ichikawa, A., Nakabachi, M., Nishino, H., Yokoyama, S., Fukushima, A., et al. (2019). Diastolic Intra-Left Ventricular Pressure Difference During Exercise: Strong Determinant and Predictor of Exercise Capacity in Patients With Heart Failure. *J Card Fail.* 25, 268-277.

Wood, P. (1958). Aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1, 553-571.

Zilberszac, R., Gabriel, H., Schemper, M., Laufer, G., Maurer, G., and Rosenhek, R. (2017). Asymptomatic Severe Aortic Stenosis in the Elderly. *JACC Cardiovasc Imaging.* 10, 43-50.

Zile, M.R., Gaasch, W.H., Carroll, J.D., Feldman, M.D., Aurigemma, G.P., Schaer, G.L., Ghali, J.K., and Liebson, P.R. (2001). Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart

failure? *Circulation*. 104, 779-782.

Zile, M.R., Gottdiener, J.S., Hetzel, S.J., McMurray, J.J., Komajda, M., McKelvie, R., Baicu, C.F., Massie, B.M., Carson, P.E., and Investigators, I.P. (2011). Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 124, 2491-2501.