



Title	心不全患者における心エコー法を用いた血行動態評価法に関する研究
Author(s)	村山, 迪史
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第14862号
Issue Date	2022-03-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14862
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/88333
Type	doctoral thesis
File Information	Michito_Murayama.pdf



学 位 論 文

心不全患者における心エコー法を用いた血行動態評価法に関する研究

村 山 迪 史

北海道大学大学院保健科学院
保健科学専攻保健科学コース

2 0 2 1 年 度

目 次

緒言.....	4
第 1 章 心不全診療における心エコー検査の役割	6
1-1 心不全の疫学・予後・病態	6
1-2 左室機能評価の意義と心エコー検査によるその評価法.....	8
1-3 右室機能評価の意義と心エコー検査によるその評価法.....	9
1-4 むすび	10
1-5 参考文献.....	10
第 2 章 肺動脈弁逆流速度波形と三尖弁輪移動距離の解析に基づく右室硬さの評価	16
2-1 はじめに.....	16
2-2 対象と方法	17
2-2-1 対象	17
2-2-2 右心カテーテル検査.....	17
2-2-3 心エコー検査.....	18
2-2-4 侵襲的右室硬さ指標の計測方法	20
2-2-5 統計学的分析方法	20
2-3 結果.....	20
2-3-1 臨床的背景と計測値.....	20
2-3-2 侵襲的右室硬さ指標との関係	21
2-3-3 右室拡張末期圧上昇の診断能	23
2-3-4 再現性.....	23
2-4 考察	25
2-4-1 右室硬さの標準的な評価法.....	25
2-4-2 その他の非侵襲的右室硬さの間接的な評価法	25
2-4-3 本手法の論理的基盤.....	26
2-4-4 本研究の臨床的意義.....	27
2-4-5 本研究の限界.....	28
2-5 小括	28
2-6 参考文献.....	28
第 3 章 心窩部アプローチにより記録した上大静脈血流速度を用いた右房圧の非侵襲的推定法の研究.....	33
3-1 はじめに.....	33
3-2 対象と方法	34
3-2-1 対象	34

3-2-2	心エコー検査.....	34
3-2-3	右心カテーテル検査.....	35
3-2-4	統計学的分析方法.....	35
3-3	結果.....	37
3-3-1	鎖骨上窩アプローチと心窩部アプローチにおける計測値の比較.....	37
3-3-2	呼吸と体位変換による計測値の比較.....	37
3-3-3	検者間再現性.....	39
3-3-4	右房圧上昇の有無による臨床的背景と各計測値の比較.....	39
3-3-5	上大静脈血流速度波形と右房圧との関係.....	40
3-3-6	右房圧上昇の診断能.....	42
3-3-7	検証コホートにおける結果.....	42
3-3-8	心窩部アプローチと鎖骨上窩アプローチによる上大静脈血流速度波形と右房圧との関係の比較.....	43
3-4	考察.....	45
3-4-1	心エコー法による右房圧推定の現状.....	45
3-4-2	上大静脈血流速度波形の成立ち.....	45
3-4-3	上大静脈血流速度波形と右房圧との関係.....	46
3-4-4	鎖骨上窩アプローチと心窩部アプローチにおける上大静脈血流速度波形の差異.....	46
3-4-5	呼吸と体位変換が上大静脈血流速度波形に及ぼす影響.....	46
3-4-6	心窩部アプローチによる上大静脈血流速度波形の右房圧推定における有用性.....	47
3-4-7	本研究の限界.....	48
3-5	小括.....	48
3-6	参考文献.....	49
第4章	房室弁の開放時相差の視覚的評価に基づいたスコアリングによる左心不全血行動態評価法の開発.....	53
4-1	はじめに.....	53
4-2	対象と方法.....	53
4-2-1	対象.....	54
4-2-2	右心カテーテル検査.....	54
4-2-3	心エコー検査.....	54
4-2-4	予後の調査.....	55
4-2-5	統計学的分析方法.....	55
4-3	結果.....	57
4-3-1	VMTスコア別の患者背景と心エコー指標の比較.....	57

4-3-2 VMT スコア別の右心カテーテル計測値の比較	57
4-3-3 左室充満圧上昇の診断能	62
4-3-4 退院時の VMT スコアと患者予後との関連	62
4-3-5 検証コホートにおける結果	64
4-3-6 再現性	64
4-4 考察	66
4-4-1 VMT スコアの論理的基盤	66
4-4-2 VMT スコアの利点と欠点	67
4-4-3 本研究の限界	68
4-5 小括	69
4-6 参考文献	69
第 5 章 総括および終論	74
第 6 章 謝辞	76

緒言

本論文は、非侵襲的な心エコー法により、どれだけ正確に血行動態評価を行えるか、ひいてはどれだけ正確な心不全の診断、重症度評価および予後予測を行えるかを検討した私の新しい取り組みの成果をまとめたものである。

心疾患による死亡はわが国における死因別死亡総数の第 2 位に当たり、その大半に心不全が関与するとされる。心不全は、心外膜や心筋の異常、心内膜疾患、弁膜症、冠動脈疾患、大動脈疾患、不整脈、内分泌異常など、多彩な要因により引き起こされるものであり、さまざまな心疾患の終末像とされる病態である。心不全による死亡や身体障害は、社会の高齢化とともに、今後、ますます増えると予想されている。心エコー法は、心機能と血行動態の両方を非侵襲的に評価できる検査法であり、心不全診療には欠かせない。本論文の第 1 章では、まず、心不全の疫学、予後および病態生理に関する最新の知見を整理する。加えて、今日、標準的な非侵襲的心機能・血行動態評価法として確立している心エコー法に焦点をあて、これまでに蓄積されてきたエビデンスを整理したうえで、心エコー法が心不全診療に果たす役割と今後の課題を概説する。

第 2 章では、肺動脈弁逆流速度分析に基づく、新しい右室硬さの評価法に関する研究の成果を記述する。近年、右室硬さの増大が、肺高血圧症患者における予後予測因子として注目を集めている。右室硬さの増大は、右心不全が顕在化する前の早期マーカーとしての役割を果たし、心疾患患者のリスク管理に役立つと考えられるが、これまで、心エコー法のみで右室硬さを評価しようと試みた研究はなかった。この研究をきっかけに、いまだ十分に解明されていない右室拡張不全の病態把握において、肺動脈弁逆流速度波形分析が、その新たな局面を切り開く端緒となりうるのではないかと期待している。

右室硬さの増大は、拡張後期の右室圧の上昇を引き起こし、これにより右房収縮の増強だけでは、全身が必要とする拍出量にみあう右室充満を達成できなくなる。このような代償機転が破綻した結果、平均右房圧が上昇し、右心不全に至る。したがって、右房圧は心不全の診断および心不全患者の管理においてきわめて重要な評価項目となる。第 3 章では、この右房圧の推定に、心窩部アプローチによる上大静脈血流速度波形が有用か否か、また、これが現在、世界で広く用いられている下大静脈計測に基づく右房圧上昇の診断能に対する付加的価値を有するか否かを検討した研究成果を述べる。ドプラ入射角の問題から、下大静脈では血流速度分析は行われず、その径と呼吸性変動をもって間接的に右房圧を推定するが、心窩部からは上大静脈を角度よく描出できるため、血流速度波形を用いた評価が可能であると考え、本研究の着想に至った。この研究の成果により、心窩部アプローチによる上大静脈血流の記録が広く普及すること、ひいては日常の心エコー検査における正確な右房圧推定に寄与することが期待される。

右房圧とともに左房圧（左室充満圧）の評価も心不全の管理においてはきわめて重要であり、その非侵襲的評価指標の開発は循環器診療における重要なテーマの 1 つである。右室

と左室は互いに影響し合うので、左室充満圧評価においては右房圧を勘案するのが良いと考えられ、かつ、緊急を要する場面でも迅速に評価することのできる簡便で汎用性の高い指標の確立が望まれる。第 4 章には、我々が考案した断層心エコー法のための視覚的判定に基づくスコアリングシステムによる新しい左室充満圧指標と侵襲的左室充満圧との対応、加えて、この新しい左室充満圧指標と心血管イベントとの関連について検討した研究の成果を記載する。我々が考案した新しい左室充満圧指標は汎用性に優れ、これまで左室充満圧の推定が難しいとされてきた心房細動例などに対しても適用できるため、日常の左室充満圧上昇の診断に大きく貢献すると考えられる。

以上の 3 つの研究成果は、心エコー検査に携わる技師や循環器診療にあたる医師にとって、明日からの実務に役立つ知見となりうるのではないかと考えている。

第1章 心不全診療における心エコー検査の役割

1-1 心不全の疫学・予後・病態

心不全は、ほとんどすべての心疾患に合併し、それらの終末像とされる病態である。人口の高齢化や生活習慣病の増加、さらには、各種循環器疾患に対するエビデンスに基づいた標準的薬物治療の確立やデバイス治療などの非薬物治療の確立による生命予後の改善を背景として、その患者数は爆発的に増加している¹。195 か国における大規模な疫学調査研究によると、世界でおよそ 6,400 万人が心不全に罹患していると報告されている²。さらに、2002 年から 2014 年までの期間に、欧州において実施された大規模研究では、心不全は、その有病率だけでなく新規患者数も時代を追うごとに増す傾向を示していることが発表された³。急速に高齢化が進むわが国における心不全の患者数も増加の一途を辿っており、2035 年には 132 万人に到達するであろうと予想されている⁴。加えて、国立社会保障・人口問題研究所の将来推計人口データに基づく疫学調査によると、2040 年には、1 日あたりの心不全による入院患者数は 4 万人を超えるであろうと推察されている⁵。昨今、「心不全パンデミック」という言葉が多く聞かれるようになった理由がここにある。

心不全は先進諸国における主要な死因の 1 つであるとともに、これによる再入院率もかなり高く、欧米諸国の統計によると、1 年心不全再入院率は約 30% と報告されている⁶。欧州の報告をみると、慢性心不全患者の 5 年生存率は、男性では膀胱癌や前立腺癌よりも低く（順に、56%、57%、68%）、女性では大腸癌や乳癌よりも低い（順に、50%、52%、78%）⁷。わが国における死因別死亡総数の順位では、心疾患による死亡はがんに次ぐ第 2 位に当たる⁸。2020 年には 205,596 人（年間総死亡の 15%）が心疾患により死亡しており、その中でも、心不全による死亡が最も多い⁹。2019 年に取りまとめられた循環器疾患診療実態調査報告書によると、全国 1,523 の循環器専門施設・研修関連施設における心不全による入院患者数は、2015 年度の 238,840 人から 2019 年度の 289,599 人へと、年に 1 万人以上の割合で増加しているのに対し、心不全患者の院内死亡率はこの 5 年間で変わらず約 8% であることが明らかとなった¹⁰。また、わが国における急性心不全患者を対象とした疫学研究によると、2007 年から 2015 年までの 9 年間に於いて、1 年心不全再入院率は 24%～26% と高率で推移しており、まったく改善がみられなかった¹¹。一方、慢性心不全患者を対象とした大規模登録研究（CHART-1 研究、登録期間 2000 年～2005 年；CHART-2 研究、登録期間 2006 年～2010 年）の比較に基づき、患者予後の変遷を調査した検討では、3 年心不全再入院率（30% と 17%）、総死亡率（24% と 15%）および心血管疾患による死亡率（17% と 7%）のいずれも改善がみられているが、決して患者予後が良いものではないことがわかる¹²。「心不全パンデミック」は、世界に先駆け超高齢社会を迎えたわが国だけでなく、世界中の人々の健康と医療経済¹³を考える上で重大な社会問題であることは間違いない。

日本循環器学会と日本心不全学会は共同で、心不全の定義を以下のように明確化している：「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」¹⁴。心ポンプ機能は心腔内に血液を充満させ、それを駆出する機能であり、これになんらかの障害が生じると、自律神経系や内分泌系を介する循環調節機構が作動し、心拍出量を保つために拡張期の心室充満圧を上昇させる。これにより、うっ血と呼ばれる肺や全身への体液貯留がもたらされ、心不全症状の主因となる¹⁵。左心不全は、主として左室の機能障害のために、左室充満圧（左房圧）と連動する肺毛細管圧の上昇による肺うっ血を、また、右心不全は、主に右室の機能障害のために、右室充満圧（右房圧）と連動する全身の静脈圧と毛細管圧の上昇による体静脈うっ血を、それぞれ主体とする病態である。左心不全における肺毛細管圧の上昇は、肺血管抵抗を増大させ、肺動脈圧の上昇を引き起こす。このような肺動脈圧上昇による右室への圧負荷が、しばしば右心不全の原因となる。肺動脈性肺高血圧症、三尖弁疾患や右室心筋症などに伴う純粋な右心不全の頻度は少ないので、右心不全は、このように左心不全に続発する、いわゆる両心不全の形でみられることが多い¹⁶。

心不全の治療は左室機能の良否によって異なるため、左室駆出率に基づく分類がよく用いられる。多くの大規模臨床試験において、左室駆出率が40%以下に低下した心不全は左室駆出率の低下した心不全（heart failure with reduced ejection fraction：HFrEF）と定義されており、日米欧ガイドラインもこの閾値を採用している^{14,17,18}。一方、左室駆出率の保たれた心不全（heart failure with preserved ejection fraction：HFpEF）は、日米欧のガイドラインにおいて、左室駆出率50%以上と定義されている。欧米においても¹⁹、わが国においても²⁰、HFpEFの割合は心不全患者の半数以上を占めることが報告されており、時代を追うごとに増す傾向を示している²¹。HFpEFの原因としては高血圧症が最も多く²²、その他、加齢、心房細動などの不整脈、冠動脈疾患、脂質異常症、糖尿病、肥満など多様なリスク因子があげられている²³。超高齢化社会を背景に、HFpEF患者は増加していくことが予想されているが、死亡率や心不全悪化による入院率などで表される予後は、HFpEFもHFrEFとほぼ同様に不良であるとする報告が多い²⁴。また、近年、心不全の表現型をHFpEFとHFrEFの2つに明確に分けることは難しいという認識の広まりから、左室駆出率が軽度低下した心不全（heart failure with mid-range ejection fraction：HFmrEF）というカテゴリーが提唱されるようになった。HFmrEFの臨床像はHFrEFとHFpEFの中間に位置するとの報告があるが、いまだ十分な知見が得られておらず、今後のさらなる研究が待たれている。さらに、左室駆出率の経時的变化に基づく心不全の表現型の分類も提唱されており¹⁴、左室駆出率が改善した心不全（heart failure with recovered ejection fraction：HFrecEF）、左室駆出率が悪化した心不全（heart failure with worsened ejection fraction：HFworEF）、ならびに左室駆出率が変化しない心不全（heart failure with unchanged ejection fraction：HFuncEF）の3つに分けられ

る。HFuncEF 患者に比して、HFrecEF 患者の予後は比較的良く、HFworEF 患者の予後は不良であることがわかっている^{25,26}。

1-2 左室機能評価の意義と心エコー検査によるその評価法

多くの心不全患者において、左室機能障害がその発症と予後に関連していることがわかっており、また、左室機能によって心不全治療の基本方針が決定されるため、これを評価することはきわめて重要である¹⁴。

日常臨床における左室収縮機能評価の代表的な指標として、1回の収縮により左室内血液の何%が駆出されるかを表す左室駆出率があげられ²⁷、これが先の心不全の分類にも用いられている。古くから、左室駆出率は、幅広い心疾患患者の予後規定因子となることが知られている²⁸⁻³⁰。前負荷や後負荷から独立した左室心筋固有の収縮能を表す指標は end-systolic elastance（あるいは maximum elastance とよぶ）であるが、その算出には、左室にコンダクタンスカテーテルとカテ先マノメータを挿入して左室圧・容積曲線を描き、下大静脈をバルンカテーテルで閉塞して前負荷を減ずるといった危険な手技を必要とする³¹。左室駆出率は前負荷にも後負荷にも依存する指標であるが（たとえば、僧帽弁閉鎖不全症では、前負荷の増加と後負荷の減少が同時に生じ、左室心筋固有の収縮能が低下していても、左室駆出率はしばしば正常値を示す）、臨床的な左室収縮機能の指標として、心不全の病態診断、治療方針の決定、ならびに治療効果の判定を行ううえで中心的な役割を果たしている¹⁴。

左室拡張機能とは、左室が収縮を終えた後、能動的に弛緩することで左房から血液を吸引し、その後、心房収縮によって受動的に血液を受け入れる働きを指し、左室弛緩能、左室の硬さおよび左室充満圧の3つの要素に分けて説明される³²。一般に、左室の拡張期の障害は弛緩障害に始まる。左室弛緩障害が存在すると、拡張早期の左室への血液流入が障害されるが、これは流入の遷延と心房収縮の増大により代償され、ことなきを得る場合が多い。しかし、左室心筋の肥大や線維化などにより、左室の硬さが増すと、拡張中期以降の左室圧が上昇し、左房収縮だけでは全身が必要とする拍出量にみあう左室充満を代償できなくなり、左房圧の上昇によって左室充満を保とうとする³³。左房圧の上昇は、肺静脈ならびに肺毛細管圧の上昇を通じて肺うっ血を引き起こし、左心不全に至る³⁴。左室拡張機能障害と運動耐容能との密接な関係を示す成績や³⁵、左室拡張機能障害が幅広い心疾患患者だけでなく心不全と診断されたことのない地域住民においても強力な予後予測因子となることがわかっており³⁶、左室拡張機能の評価することの臨床的意義は明確である。

左室充満圧を含む左室拡張機能の評価は、ほとんどの場合、非侵襲的な心エコー検査に委ねられている³⁷。しかし、単一の心エコー指標による左室充満圧の推定精度には限界があり、それぞれに適用できない種々の病態があることも報告されている³⁸⁻⁴⁰。そこで、米国心エコー図学会と欧州心血管画像学会は共同で、複数の心エコー指標を組み合わせた左

室充滿圧推定のアルゴリズムを提唱した³²。左室充滿圧の推定をゴールとしているこのアルゴリズムは、左室駆出率低下例、左室心筋疾患の存在が明らかな例、ないし心室中隔側と側壁側の拡張早期僧帽弁輪運動速度 (e')、経僧帽弁血流速度波形の拡張早期ピーク流速 (E) と e' との比 (E/e')、三尖弁逆流速度のピーク流速ならびに左房容積係数の 4 指標のうち 3 指標以上が異常値を示す例において適用することができる⁴¹。アルゴリズムは経僧帽弁血流速度波形の評価からスタートし、 $E \leq 50 \text{ cm/s}$ かつ E と心房収縮期ピーク流速 (A) との比 (E/A) が 0.8 以下の場合には、Grade I の左室拡張機能障害と判定され、左室充滿圧は正常と診断できる。 $E/A > 2.0$ の場合には、Grade III の左室拡張機能障害と判定され、左室充滿圧は明らかに上昇していると診断できる。これにあてはまらない場合は、 $E/e' > 14$ 、三尖弁逆流速度のピーク流速 $> 2.8 \text{ m/s}$ 、左房容積係数 $> 34 \text{ mL/m}^2$ を評価に加え、3 つのうち 2 つ以上が陽性であれば、Grade II の左室拡張機能障害で左室充滿圧は上昇していると診断され、反対に、2 つ以上が陰性であれば、Grade I の左室拡張機能障害で左室充滿圧は正常と診断できる。ただし、3 指標中 2 つしか評価ができず、かつ、陽性が 1 つのみの場合は、左室充滿圧上昇の有無の結論を保留せざるを得ない³²。また、ガイドラインではアルゴリズムを適用できない病態がいくつかあげられており、上述の左室充滿圧が判定不能となる例を含め、幅広い症例に無理なく使用することのできる新しい左室充滿圧の診断法の確立が望まれる。

1-3 右室機能評価の意義と心エコー検査によるその評価法

近年、肺動脈性肺高血圧症⁴²や先天性心疾患⁴³に加え、左心系心疾患においても右室収縮機能障害の合併が患者予後を規定することが明らかになり⁴⁴⁻⁴⁷、右室収縮機能評価の重要性が認識されるようになった⁴¹。右室収縮機能評価において、その簡便さから、心エコー法は最初に選択される検査法であり、日常臨床で用いられやすい右室収縮機能指標として以下の 3 つがあげられる：右室の長軸方向の収縮機能を表す M モード法による三尖弁輪収縮期移動距離と組織ドプラ法による収縮期三尖弁輪運動速度、ならびに右室全体の収縮機能を表す断層法による右室面積変化率^{27,41,48}。日米のガイドラインでは、ルーチン心エコー検査で、これらの指標のうち少なくとも 2 つ以上を組み合わせで評価することが推奨されている^{41,48}。

これまで述べてきたように、左室収縮機能、左室拡張機能ならびに右室収縮機能に関するエビデンスはたいへん豊富だが、右室拡張機能評価の臨床的意義を報告した研究は少なく、今なお、不明の点が多い。本学心血管エコー研究室の Kaga らは、高血圧性左室肥大と肥大型心筋症では、右室全体の弛緩障害がみられ、これには高血圧性左室肥大では心室中隔の、肥大型心筋症では心室中隔と右室自由壁双方の心筋伸展障害が関与していることを報告している⁴⁹。Rain らのグループは、肺動脈性肺高血圧症の右室心筋には、組織学的に肥大・線維化ならびにサルコメアの硬さの増大が認められ、これにより右室の硬さが増

大すること⁵⁰、さらに、右室硬さの増大は疾患の重症度のみならず生命予後と関連することを報告している⁵¹。このように、特定の疾患において、右室弛緩能や右室の硬さを評価することの臨床的意義を示す少数の報告はあるが、まだまだエビデンスの蓄積が不足している。心エコー法による右室拡張機能評価に関する記載は、日米のガイドラインを参照しても極端に少ない^{41,48}。左室拡張機能評価と同じく、経三尖弁血流速度波形や三尖弁輪運動速度などが示されているが、現状における右室拡張機能評価は、右室充満圧が上昇した状態、すなわち右房圧の上昇を検出することに主眼が置かれている。現在、ガイドラインでは^{41,48}、心窩部からのアプローチにより下大静脈の径とその呼吸性変動率を評価し、右房圧を推定する方法が記載されている。この方法は、その簡便さ、汎用性の高さおよび豊富なエビデンスなど、実用性の面から、世界で広く用いられているが⁵²、その精度を疑問視する意見も根強くある⁵³。実際に、人工呼吸器装着患者、若年者およびアスリートなどにおいては下大静脈形態に基づく右房圧推定が不正確となることや、体格の影響を受けることなどが報告されている⁵⁴。

1-4 むすび

人口の高齢化や生活習慣病の増加に伴い、世界的に、心不全の有病率はますます増加し、「心不全パンデミック」が起こることが危惧されている。1980年代から、心不全の病態解明において中心的な役割を果たしてきた心エコー法は、その技術的進歩により、現代では、日常臨床における心不全の診断法として定着するようになった。左室拡張機能、とくに左室充満圧の評価法については、この40年余りで膨大なエビデンスが蓄積され、かなり成熟しているが、その評価はときにはたいへん難しく、熟考を要したり、判断に迷ったりすることも少なくない。したがって、今なお、正確で汎用性の高い左室充満圧指標の構築が望まれている。一方、右室拡張機能の評価法については、その病態生理の解明すらあまり進んでおらず、今日でも、不明の点が数多く残されている。この領域については、今後、大幅な知見の積み重ねが必要であると考えられる。

1-5 参考文献

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics–2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:e254-e743.
2. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211-59.
3. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal

trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572-80.

4. Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, Mitsuma W, Tanaka K, Ito M, et al. Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J* 2008;72:489-91.

5. Ejiri K, Noriyasu T, Nakamura K, Ito H. Unprecedented crisis—heart failure hospitalizations in current or future Japan. *J Cardiol* 2019;74:426-7.

6. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1123-33.

7. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1095-104.

8. 令和 2 年人口動態統計月報年計（概数）の概況 厚生労働省
https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/10_h6.pdf アクセス日時：
2021 年 11 月 16 日

9. 筒井裕之他 日本循環器学会/日本心不全学会 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf ア ク
セス日時：2021 年 11 月 16 日

10. 循環器疾患診療実態調査報告書（2019 年度実施・公表） JROAD（The *Japanese Registry Of All cardiac and vascular Disease*）
http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2018web.pdf アクセス日時：2021 年 11 月
16 日

11. Shiraishi Y, Kohsaka S, Sato N, Takano T, Kitai T, Yoshikawa T, et al. 9-year trend in the management of acute heart failure in Japan: a report from the national consortium of acute heart failure registries. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008687.

12. Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, et al. Temporal trends in clinical characteristics, management and prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan—report from the CHART Studies. *Circ J* 2015;79:2396-407.

13. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* 2009;360:1418-28.

14. Tsutsui H, Ide T, Ito H, Kihara Y, Kinugawa K, Kinugawa S, et al. JCS/JHFS 2021 guideline focused update on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *J Card Fail* 2021;doi:10.1016/j.cardfail.2021.04.023.

15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:1810-52.
16. Francis GS, Tang WHW, Walsh RA. Pathophysiology of heart failure. *The Heart*, 13th ed, Fuster V et al edited, McGRAW-HILL, New York, 2011;719-38.
17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America. *Circulation* 2017;136:e137-e61.
18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
19. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
20. Yaku H, Ozasa N, Morimoto T, Inuzuka Y, Tamaki Y, Yamamoto E, et al. Demographics, management, and in-hospital outcome of hospitalized acute heart failure syndrome patients in contemporary real clinical practice in Japan—observations from the prospective, multicenter Kyoto Congestive Heart Failure (KCHF) registry. *Circ J* 2018;82:2811-9.
21. Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan—first report from the CHART-2 study. *Circ J* 2011;75:823-33.
22. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 2009;119:3070-7.
23. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasan RS, Kannel WB, Larson MG, et al. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013;6:279-86.
24. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*

2006;355:260-9.

25. Savarese G, Vedin O, D'Amario D, Uijl A, Dahlström U, Rosano G, et al. Prevalence and prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure. *JACC Heart Fail* 2019;7:306-17.
26. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulou V, Burkman G, Siwamogsatham S, Patel A, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2016;1:510-8.
27. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-70.
28. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
29. Heidenreich PA, Maddox TM, Nath J. Measuring the quality of echocardiography using the predictive value of the left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:237-42.
30. Angaran P, Dorian P, Ha ACT, Thavendiranathan P, Tsang W, Leong-Poi H, et al. Association of left ventricular ejection fraction with mortality and hospitalizations. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:802-11.
31. 大手信之. 循環器医のための実践臨床循環生理学, MEDICAL VIEW, 東京. 2021 : 10-39.
32. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. 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* 2016;29:277-314.
33. 三神大世, 加賀早苗. 心エコーで左室弛緩能は評価可能か? 心エコー, 文光堂, 東京, 2011 ; 12 : 1126-32.
34. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105:1387-93.
35. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002;288:2144-50.

36. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
37. Smiseth OA. Evaluation of left ventricular diastolic function: state of the art after 35 years with Doppler assessment. *J Echocardiogr* 2018;16:55-64.
38. Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton CP, Holmes DR, Jr., Redfield MM. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1819-26.
39. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* 2007;116:2702-8.
40. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR, Jr., Tajik AJ. Noninvasive doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1226-33.
41. 大手信之他 日本循環器学会 循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン (2021 年改訂版)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Ohte.pdf アクセス日時: 2021 年 11 月 16 日
42. Ghio S, Klersy C, Magrini G, D'Armini AM, Scelsi L, Raineri C, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2010;140:272-8.
43. Warnes CA. Adult congenital heart disease importance of the right ventricle. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1903-10.
44. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, Iskandrian AE, Bittner V, Perry GJ, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation* 2010;121:252-8.
45. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, Alpendurada F, Guha K, Ismail NA, et al. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2013;128:1623-33.
46. Sabe MA, Sabe SA, Kusunose K, Flamm SD, Griffin BP, Kwon DH. Predictors and prognostic significance of right ventricular ejection fraction in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2016;134:656-65.
47. Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, et

- al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation* 2014;130:2310-20.
48. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
49. Kaga S, Mikami T, Onozuka H, Omotehara S, Abe A, Yamada S, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in patients with left ventricular hypertrophy: analysis of right ventricular myocardial relaxation using two-dimensional speckle tracking imaging. *J Echocardiogr* 2009;7:25-33.
50. Rain S, Handoko ML, Trip P, Gan CT, Westerhof N, Stienen GJ, et al. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2013;128:2016-25.
51. Trip P, Rain S, Handoko ML, van der Bruggen C, Bogaard HJ, Marcus JT, et al. Clinical relevance of right ventricular diastolic stiffness in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;45:1603-12.
52. Ciozda W, Kedan I, Kehl DW, Zimmer R, Khandwalla R, Kimchi A. The efficacy of sonographic measurement of inferior vena cava diameter as an estimate of central venous pressure. *Cardiovasc Ultrasound* 2016;14:33.
53. Magnino C, Omede P, Avenatti E, Presutti D, Iannaccone A, Chiarlo M, et al. Inaccuracy of right atrial pressure estimates through inferior vena cava indices. *Am J Cardiol* 2017;120:1667-73.
54. Beigel R, Cercek B, Luo H, Siegel RJ. Noninvasive evaluation of right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1033-42.

第2章 肺動脈弁逆流速度波形と三尖弁輪移動距離の解析に基づく右室硬さの評価

2-1 はじめに

近年、右室機能不全、とくに右室収縮機能障害が左心不全^{1,4}や肺動脈性肺高血圧症⁵の患者予後を規定することがわかってくるとともに、心エコー法による右室収縮機能評価が重視されるようになってきた⁶。一方、右室の拡張不全の病態生理とこれを評価する意義については、データの蓄積が少ない。最近、前毛細管性肺高血圧症患者では、右室拡張機能の1つの要素である右室硬さの侵襲的指標である β が増大していることが報告された⁷。さらに、右室の収縮性を反映する指標（right ventricular end-systolic elastance: Ees, mmHg/mL）よりも右室硬さ指標（right ventricular end-diastolic elastance: Eed, mmHg/mL または β ）が生命予後と強く関連することが明らかとなり⁸、昨今、右室硬さの評価が注目を集めている^{9,10}。心室の硬さは、ある容積を増やすのにどれだけの圧を必要とするかで表され、標準的には、コンダクタンスカテーテルを心室に挿入し、バルーンで下大静脈を一時的に閉塞して前負荷を操作することで得られる複数の圧・容積曲線から拡張末期圧・容積関係を作成することにより求められる¹¹。しかし、これらの評価には侵襲的な圧・容積同時計測を必要とし、実臨床での評価は難しい。心エコー法により右室硬さを非侵襲的かつ簡便に評価することができれば、先述のように、前毛細管性肺高血圧症患者はもとより左心不全に続発する後毛細管性肺高血圧症患者のリスク評価に果たす役割は大きいと考えられるが、そのための手法はこれまで確立されていない。

連続波ドプラ法による肺動脈弁逆流（pulmonary regurgitation : PR）の流速波形は、これがみられる拡張早期から拡張末期に至る拡張期各時相の肺動脈と右室間の圧較差を反映し、この拡張期部分の圧波形を上下反転したような形になる（図2-1）¹²。このPR流速波形は、拡張期における肺動脈圧の急峻な低下が生じる高度PRさえなければ¹³、通常、拡張早期から拡張末期までの右室圧を反映する¹⁴。そして、この流速波形にみられる心房収縮期の窪みは、右房収縮に伴う拡張後期の右室圧上昇、すなわち右室圧a波（right ventricular pressure change during atrial contraction : ΔRVP_{AC} , mmHg）に起因し¹⁵、窪みの大きさから、 ΔRVP_{AC} を推定することができると考えられる（図2-1）。また、1本のビーム方向の壁動態を時間軸に展開表示できるMモード法を用いれば、1心周期における三尖弁輪部の動きを、高い時間分解能で記録することが可能であり、このMモード像から心房収縮期の三尖弁輪の移動距離を求めることができる。右室においては、長軸方向の壁動態がその容積変化において主な役割を担っているため、心房収縮期の三尖弁輪移動距離はこの時相の右室容積変化を反映すると考えられる。したがって、心房収縮期におけるPR流速波形の窪みの大きさと三尖弁輪の移動距離との比は、拡張後期における右室圧変化と右室容積変化との比、すなわち右室硬さを反映すると考えた。そこで、本研究の目的は、PR流速波形と三尖弁輪移動距離の解析に基づく右室硬さ指標の臨床的有用性

を、侵襲的に求めた右室硬さ指標との対比に基づき明らかにすることである。

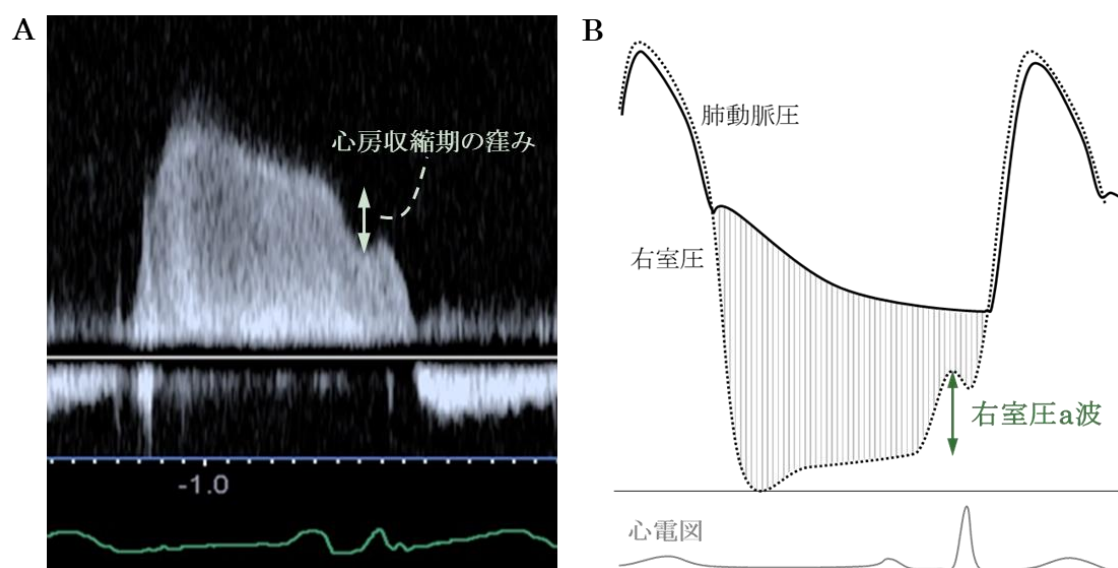


図 2-1. 肺動脈弁逆流血流速度波形とそれに対応する肺動脈と右室の心内圧波形との関係

連続波ドプラ法による肺動脈弁逆流血流速度波形 (A) は、心内圧波形 (B) の拡張期の肺動脈と右室の圧較差を反映し、縞模様部分を上下反転したような形になる。肺動脈弁逆流血流速度波形にみられる心房収縮期の窪みは、右房収縮に伴う拡張後期の右室圧上昇 (右室圧 a 波) に起因するため、肺動脈弁逆流血流速度波形から右室圧 a 波の大きさを推定することができる。

2-2 対象と方法

2-2-1 対象

対象は、2013 年 1 月から 2015 年 12 月までの間に、北海道大学病院循環器内科に入院し、右心カテーテル検査と心エコー検査が、安定した状態で前後 1 週間以内に行われた各種心疾患患者連続 146 例である。このうち、検査時に心房細動であった 30 例と心拍数 100 以上の頻脈であった 12 例を除いた 104 例を解析対象とした。本研究は、後ろ向き観察研究として、北海道大学大学院保健科学研究院倫理審査委員会と北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認のもとに実施した。

2-2-2 右心カテーテル検査

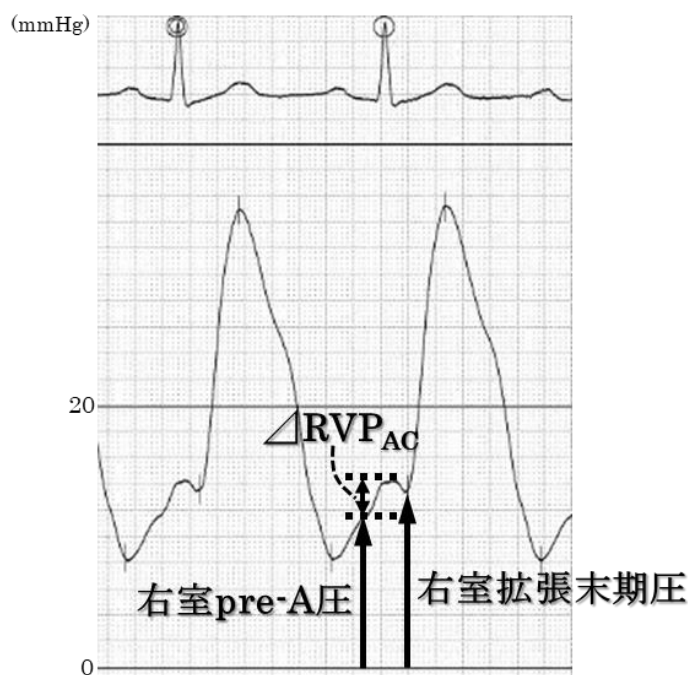
血行動態指標計測のための右心カテーテル検査は Swan-Ganz catheter を用いて施行した。平均右房圧 (mmHg)、心房収縮直前の右室圧 (右室 pre-A 圧、mmHg)、 $\angle RVP_{AC}$ (mmHg)、右室拡張末期圧 (mmHg)、平均肺動脈圧 (mmHg) および平均肺動脈楔入圧

(mmHg) を計測した (図 2-2)。浅呼吸停止下における連続 3 心拍平均値を計測値として用いた。心拍出量 (L/min) は熱希釈法で求め、下式により肺血管抵抗 (Wood units) を算出した。

$$\text{肺血管抵抗} = (\text{平均肺動脈圧} - \text{肺動脈楔入圧}) / \text{心拍出量}$$

図 2-2. 右心カテーテル検査による右室圧曲線の計測

右室圧曲線から、心房収縮直前の右室圧 (右室 pre-A 圧)、右房収縮に伴う拡張後期の右室圧上昇 (ΔRVP_{AC}) および右室拡張末期圧を計測した。



2-2-3 心エコー検査

心エコー検査は、Artida (2.5/3.0 MHz 探触子、キヤノン社製、大田原、日本)、Vivid E9 (M5S 探触子、GE ヘルスケア社製、Little Chalfont Buckinghamshire、UK)、または iE33 (S5 探触子、Philips 社製、Eindhoven、Netherlands) を用いて行った。米国心エコー図学会のガイドラインに則り^{6,16,17}、断層心エコー法により、左室拡張末期径 (mm) を求めた。心尖部二腔断面と四腔断面から、二断面ディスク法により左室駆出率 (%) および左房容積係数 (mL/m²) を算出した。心尖部からのパルスドプラ法により、経僧帽弁血流速度波形を記録し、拡張早期ピーク流速 (E、cm/s) と心房収縮期ピーク流速 (A、cm/s) を計測し、E/A を求めた。心尖部四腔断面で右室拡張末期基部径 (mm) および右房横径 (mm) を計測した。右室流入路断面、傍胸骨四腔断面または心尖部四腔断面を用いて、カラードプラ法ガイド下の連続波ドプラ法により三尖弁逆流のピーク流速を計測し、収縮期右室-右房圧較差 (peak systolic transtricuspid pressure gradient : TRPG、mmHg) を求めた。心窩部矢状断面から下大静脈径 (mm) を計測した。M モード法により、心尖部四腔断面から三尖弁輪収縮期移動距離 (mm) を計測した。

胸骨左縁から探触子を上方に向け、右室流出路長軸断面と右室流出路水平断面のカラー

ドプラ像を交互に観察し、PR ジェットと超音波ビームのなす角度が最小になるようなエコーウィンドウを定め、連続波ドプラ法により PR 流速波形を記録した（図 2-3）^{14,18}。PR 流速波形から、右房収縮直前の流速と右房収縮により生じた窪みの底の流速を計測し、それぞれを簡易ベルヌーイ式に代入した後、両者の差（descent of PR pressure gradient during atrial contraction : PRPGD_{AC}、mmHg）を求めた（図 2-3A）。なお、先行研究に基づき、PR 流速波形における心房収縮期の窪みが明瞭でない場合には、心電図 P 波の立ち上がりから 0.11 秒後を心房収縮直前時相として計測を行った¹⁵。また、M モード法により心房収縮期における三尖弁輪移動距離（tricuspid annular plane movement during atrial contraction : TAPM_{AC}、mm）を計測し、PRPGD_{AC} と同時相における右室容積変化の指標とした（図 2-3B）。これらの比である PRPGD_{AC}/TAPM_{AC}（mmHg/mm）を心エコー法による右室硬さ指標として求めた。

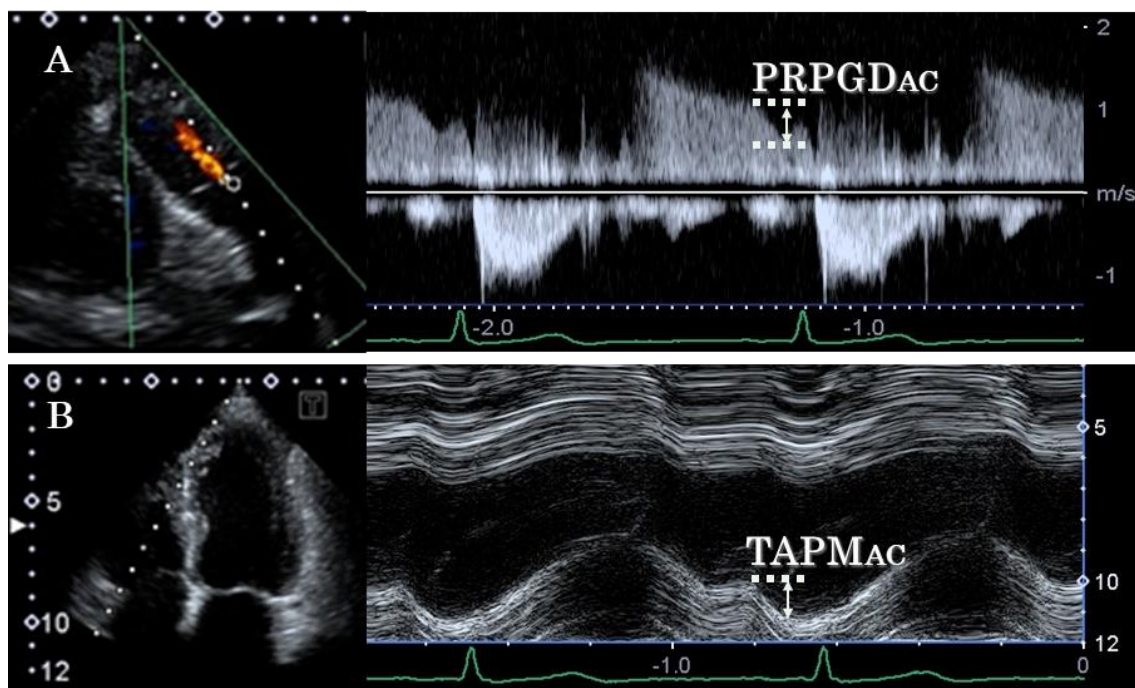


図 2-3. 心エコー法による右室硬さ指標の計測方法

A : 連続波ドプラ法より得られた肺動脈弁逆流血流速度波形から、心房収縮期の窪みの直前とその底の流速を計測し、それぞれ簡易ベルヌーイ式に代入し、その差を求めることで右房収縮に伴う右室圧変化を反映する PRPGD_{AC} を計測した。B : 三尖弁輪部の M モード像から、心房収縮期三尖弁輪移動距離（TAPM_{AC}）を計測した。A を B で除すことにより右室硬さ指標（PRPGD_{AC}/TAPM_{AC}）を算出した。

2-2-4 侵襲的右室硬さ指標の計測方法

本研究では、Otsuji らが提唱した手法を右室硬さ指標のスタンダードとして用いた¹⁹。まず、パルスドプラ法により、心尖部四腔断面から経三尖弁血流速度波形を記録し、A 波の時間速度積分値 (cm) を計測した。つぎに、心尖部四腔断面とこれに直行する右室流入路長軸断面のそれぞれにおいて三尖弁輪径を計測し、この部の断面形状を楕円と仮定し、三尖弁輪面積 (cm²) を求めた。A 波の時間速度積分値に三尖弁輪面積を乗じて心房収縮期における右室容積変化 (right ventricular volume change during atrial contraction : ΔV_{AC} , mL) を算出した。侵襲的に求めた ΔRVP_{AC} と ΔV_{AC} との比 ($\Delta RVP_{AC}/\Delta V_{AC}$, mmHg/mL) を本研究における拡張後期の右室硬さのスタンダードとした¹⁹。また、心室の硬さは、日常臨床においてはその拡張末期圧で代用されることから¹¹、右室拡張末期圧 (mmHg) も、本研究における侵襲的右室硬さ指標の 1 つとして扱い、これが 12 mmHg を超えるものを右室拡張末期圧上昇と定義した²⁰。

2-2-5 統計学的分析方法

統計解析は、標準的な統計ソフトウェア (IBM SPSS version 25 for Windows ; IBM, Armonk, NY) を用いて行った。連続量の統計値は平均値±標準偏差で表記した。2 変数間の関係の評価には一次相関回帰分析を用いた。右室硬さのスタンダードとした $\Delta RVP_{AC}/\Delta V_{AC}$ の規定因子を明らかにするために、ステップワイズ法による重回帰分析を行った。また、 $PRPGD_{AC}/TAPM_{AC}$ による右室拡張末期圧上昇の診断能の評価には、受動者動作特性 (receiver operating characteristics : ROC) 解析を用いた。無作為に選出した 20 例の患者において、同一検者による 2 回の計測と異なる検者による計測に基づき、 $PRPGD_{AC}/TAPM_{AC}$ の検者内差異と検者間差異を評価した。すべての検定において危険率 (p) 5%未満を有意と判定した。

2-3 結果

2-3-1 臨床的背景と計測値

解析対象 104 例中、18 例で PR 流速波形の、5 例で三尖弁輪部 M モード像の記録が不良であった。したがって、 $PRPGD_{AC}/TAPM_{AC}$ の計測は 104 例中 81 例 (78%) で可能であった。81 例における基礎疾患の内訳は、虚血性心疾患 35 例、心筋疾患 18 例、弁膜疾患 16 例、先天性心疾患 3 例、高血圧性心疾患 3 例、特発性不整脈 2 例、その他 4 例であった。なお、本研究の対象には、前毛細管性肺高血圧症患者は含まなかった。

対象の臨床的背景と右心カテーテル検査および心エコー検査の計測値を表 2-1 に示した。81 例中 29 例 (36%) に肺高血圧 (平均肺動脈圧 > 20 mmHg²¹)、16 例 (20%) に右室拡張末期圧上昇 (> 12 mmHg)、23 例 (28%) に右房圧上昇 (> 8 mmHg) を認めた。右室拡大 (右室拡張末期基部径 > 42 mm) は 21 例 (26%) に、右室収縮障害 (三尖弁輪

収縮期移動距離<16 mm) は 21 例 (26%) にみられた。右室硬さ指標に係する計測値を表 2-2 に示した。 $\angle V_{AC}$ の計測が 4 例において不能であったため、 $\angle RVP_{AC}/\angle V_{AC}$ の計測は 77 例で可能であった。

表 2-1. 対象の臨床的背景と右心カテーテルおよび心エコー計測値

指標	平均 $\pm$ SD	最小値	最大値
年齢 (歳)	63 $\pm$ 16	20	88
男/女	53/28		
体表面積 (m ²)	1.64 $\pm$ 0.91	1.18	2.05
収縮期血圧 (mmHg)	115 $\pm$ 22	74	164
心拍数 (bpm)	64 $\pm$ 10	47	93
右心カテーテル計測値			
平均右房圧 (mmHg)	6.3 $\pm$ 3.7	0.0	18.0
右室 pre-A 圧 (mmHg)	6.9 $\pm$ 3.2	0.1	17.3
右室拡張末期圧 (mmHg)	8.7 $\pm$ 3.8	0.7	19.4
平均肺動脈圧 (mmHg)	20.6 $\pm$ 9.8	9.8	52.0
平均肺動脈楔入圧 (mmHg)	13.2 $\pm$ 8.0	4.0	38.0
肺血管抵抗 (Wood units)	2.1 $\pm$ 1.8	0.0	13.5
心エコー計測値			
左室拡張末期径 (mm)	56.6 $\pm$ 14.3	31.0	95.0
左室駆出率 (%)	48.7 $\pm$ 19.5	12	83
左房容積係数 (mL/m ²)	51.4 $\pm$ 29.4	10.5	139.1
E (cm/s)	72.8 $\pm$ 23.4	30.7	136.5
A (cm/s)	66.4 $\pm$ 27.8	13.3	136.5
E/A	1.5 $\pm$ 1.2	0.5	5.5
右室拡張末期基部径 (mm)	38.5 $\pm$ 7.9	26.0	62.0
右房横径 (mm)	40.6 $\pm$ 7.7	25.0	63.0
下大静脈径 (mm)	14.3 $\pm$ 4.6	6.0	30.0
三尖弁輪収縮期移動距離 (mm)	18.1 $\pm$ 4.3	8.0	28.0

右室 pre-A 圧＝心房収縮直前の右室圧；E＝経僧帽弁血流拡張早期ピーク流速；A＝経僧帽弁血流心房収縮期ピーク流速

2-3-2 侵襲的右室硬さ指標との関係

連続波ドプラ法による $PRPGD_{AC}$ は右心カテーテル検査による $\angle RVP_{AC}$ とよく相関した ($r=0.77$, $p<0.001$) (図 2-4A)。加えて、M モード法による $TAPM_{AC}$ は $\angle V_{AC}$ と有意に相関し ($r=0.69$, $p<0.001$)、この指標の心房収縮期における右室容積変化の代理指標

としての妥当性が示された (図 2-4B)。結果として、 $\text{PRPGD}_{\text{AC}}/\text{TAPM}_{\text{AC}}$ は $\Delta\text{RVP}_{\text{AC}}/\Delta\text{V}_{\text{AC}}$ と良好に相関し ($r=0.84$, $p<0.001$) (図 2-5A)、右室拡張末期圧ともよく相関した ($r=0.80$, $p<0.001$) (図 2-5B)。

$\Delta\text{RVP}_{\text{AC}}/\Delta\text{V}_{\text{AC}}$ を目的変数、年齢、右室拡張末期基部径、右房横径、下大静脈径、三尖弁輪収縮期移動距離、TRPG および $\text{PRPGD}_{\text{AC}}/\text{TAPM}_{\text{AC}}$ を説明変数とし、ステップワイズ法による重回帰分析を行った (表 2-3)。その結果、 $\Delta\text{RVP}_{\text{AC}}/\Delta\text{V}_{\text{AC}}$ の独立規定因子として、 $\text{PRPGD}_{\text{AC}}/\text{TAPM}_{\text{AC}}$ のみが選択された ($\beta=0.86$, $p<0.001$)。

表 2-2. 対象の右室硬さ指標に関係する計測値

指標	平均 $\pm$ SD	最小値	最大値
右心カテーテル計測値			
$\Delta\text{RVP}_{\text{AC}}$ (mmHg)	2.0 ± 1.3	0.4	6.9
心エコー計測値			
PRPGD_{AC} (mmHg)	3.4 ± 1.6	1.1	9.7
TAPM_{AC} (mm)	9.3 ± 3.4	3.2	19.0
$\Delta\text{V}_{\text{AC}}$ (mL)	51.3 ± 15.4	18.5	94.5
拡張後期の右室硬さ指標			
$\text{PRPGD}_{\text{AC}}/\text{TAPM}_{\text{AC}}$ (mmHg/mm)	0.4 ± 0.3	0.1	1.4
$\Delta\text{RVP}_{\text{AC}}/\Delta\text{V}_{\text{AC}}$ (mmHg/mL)	0.04 ± 0.04	0.01	0.17

$\Delta\text{RVP}_{\text{AC}}$ =右房収縮に伴う拡張後期の右室圧上昇； PRPGD_{AC} =肺動脈弁逆流血流速度波形の心房収縮期の窪みの大きさ； TAPM_{AC} =心房収縮期における三尖弁輪移動距離； $\Delta\text{V}_{\text{AC}}$ =心房収縮期における右室容積変化

表 2-3. $\Delta\text{RVP}_{\text{AC}}/\Delta\text{V}_{\text{AC}}$ の規定因子を知るための重回帰分析の結果

説明変数	単変量解析		多変量解析	
	β	p 値	β	p 値
年齢 (歳)	-0.01	0.25		
右室拡張末期基部径 (mm)	-0.40	<0.001		
右房横径 (mm)	-0.26	<0.05		
下大静脈径 (mm)	-0.47	<0.001		
三尖弁輪収縮期移動距離 (mm)	-0.37	<0.01		
TRPG (mmHg)	0.50	<0.001		
$\text{PRPGD}_{\text{AC}}/\text{TAPM}_{\text{AC}}$ (mmHg/mm)	0.86	<0.001	0.86	<0.001

ΔRVP_{AC} =右房収縮に伴う拡張後期の右室圧上昇； ΔV_{AC} =心房収縮期における右室容積変化；TRPG=収縮期右室-右房圧較差；PRPGD_{AC}=肺動脈弁逆流血流速度波形の心房収縮期の窪みの大きさ；TAPM_{AC}=心房収縮期における三尖弁輪移動距離

2-3-3 右室拡張末期圧上昇の診断能

PRPGD_{AC}/TAPM_{AC}による右室拡張末期圧上昇の診断能をROC解析で分析した結果、ROC曲線下面積は0.94で、至適カットオフ値0.6 mmHg/mmでの感度は81%、特異度は92%であった（図2-6）。

2-3-4 再現性

検者内および検者間におけるPRPGD_{AC}/TAPM_{AC}の級内相関係数は、それぞれ0.93と0.86と良好であった。

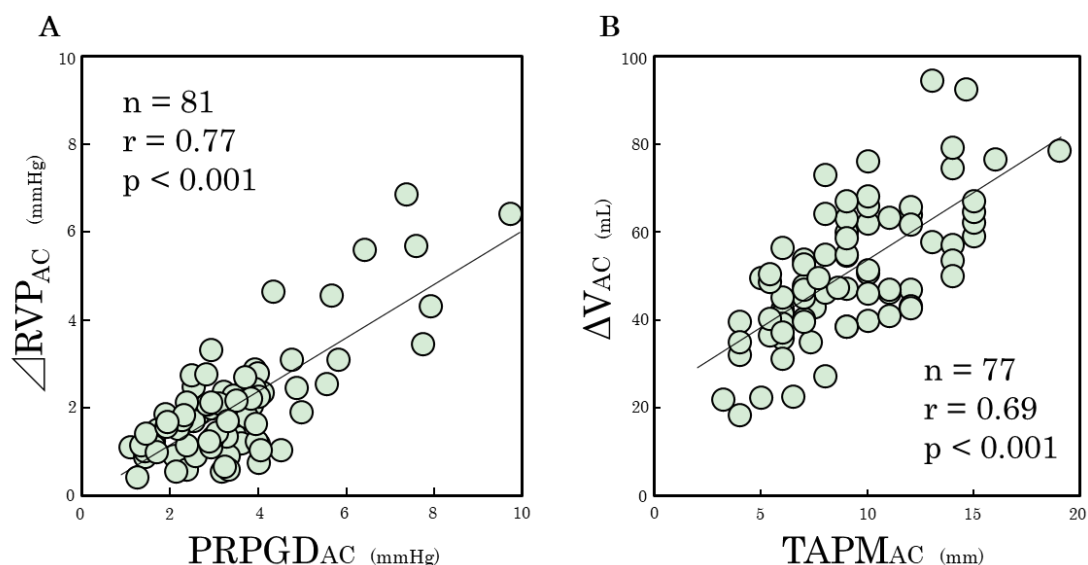


図2-4. 心エコー法によるPRPGD_{AC}とTAPM_{AC}の妥当性の検証

連続波ドプラ法より得られたPRPGD_{AC}は右心カテーテル検査により求めた ΔRVP_{AC} とよく相関した（A）。Mモード法により計測されたTAPM_{AC}は ΔV_{AC} と有意に相関した（B）。PRPGD_{AC}=肺動脈弁逆流血流速度波形の心房収縮期の窪みの大きさ； ΔRVP_{AC} =右房収縮に伴う拡張後期の右室圧上昇；TAPM_{AC}=心房収縮期における三尖弁輪移動距離； ΔV_{AC} =心房収縮期の右室容積変化

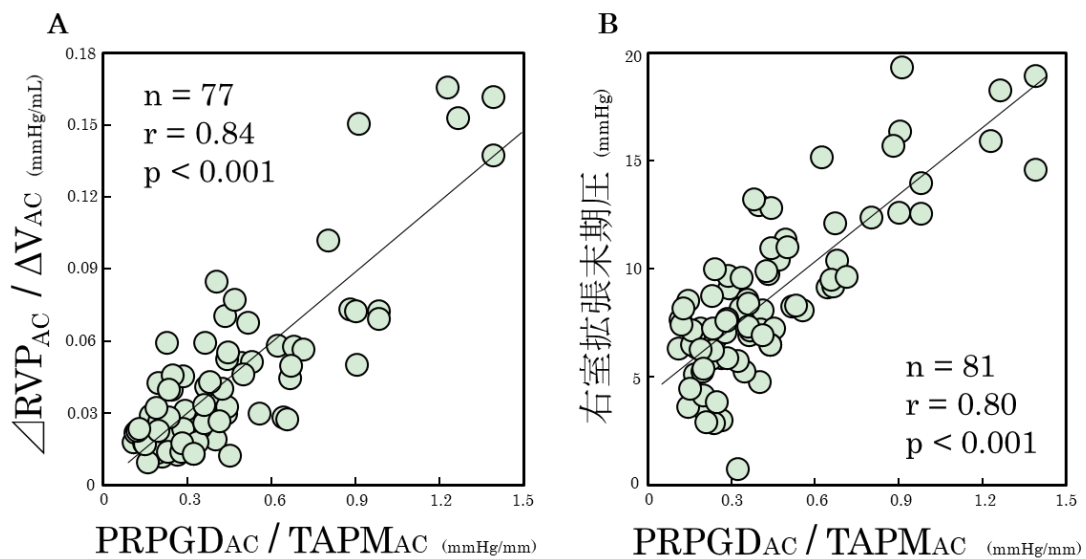


図 2-5. 侵襲的右室硬さ指標と心エコー法による $\text{PRPGD}_{\text{AC}}/\text{TAPM}_{\text{AC}}$ との関係

$\Delta\text{RVP}_{\text{AC}}$ = 右房収縮に伴う拡張後期の右室圧上昇； $\Delta\text{V}_{\text{AC}}$ = 心房収縮期の右室容積変化；
 PRPGD_{AC} = 肺動脈弁逆流血流速度波形の心房収縮期の窪みの大きさ； TAPM_{AC} = 心房収縮期における三尖弁輪移動距離

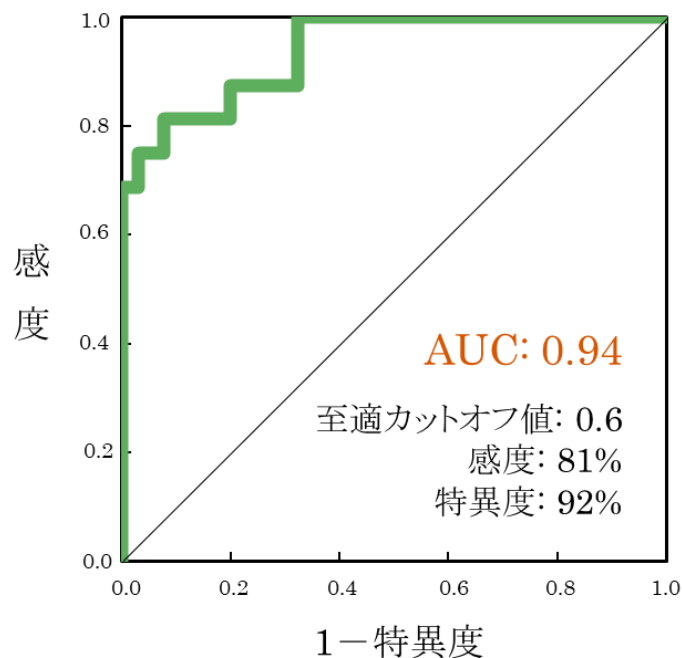


図 2-6. $\text{PRPGD}_{\text{AC}}/\text{TAPM}_{\text{AC}}$ による右室拡張末期圧上昇の診断能

PRPGD_{AC} = 肺動脈弁逆流血流速度波形の心房収縮期の窪みの大きさ； TAPM_{AC} = 心房収縮期における三尖弁輪移動距離

2-4 考察

本研究は、主として左心疾患患者において、心エコー法による我々の新しい右室硬さ指標 $PRPGD_{AC}/TAPM_{AC}$ が、侵襲的に求めた右室硬さ指標とよく関連し、右室拡張末期圧の異常高値を良好に弁別できることを示した。昨今、右室硬さの評価に関する研究が注目を集めているが⁷⁻¹⁰、心エコー法のみでの評価を試みた研究はこれまでになかった。本研究は、右室硬さの評価を、心エコー法により非侵襲的かつ簡便に行う手法を見出したという点で価値があると考えられる。

2-4-1 右室硬さの標準的な評価法

右室硬さは、本来、一時的に前負荷や後負荷を変動させることで得られる複数の右室圧・容積曲線に基づく拡張末期圧・容積関係から求められる E_{ed} や β により評価される²²⁻²⁶。しかし、負荷を変動させて圧・容積を同時計測するこの手技を日常臨床で行うことはきわめて困難である。Rain らは、心臓カテーテル検査と心臓 MRI 検査を併用することで 1 心拍における右室の拡張末期圧・容積関係を求め、これを用いて E_{ed} や β を算出する手法を前毛細管性肺高血圧症患者にはじめて適用した⁷。しかし、これも侵襲的かつかなり煩雑な手法であり、日常臨床で繰り返し行うのは難しい。一方、心室の硬さは、心房収縮期の圧変化を同じ時相の容積変化で除したものとしても表される²⁷。Otsuji らは、心臓カテーテル検査と心エコー法を併用して、心房収縮期における右室圧変化と右室容積変化との比（本研究で用いた $\Delta RVP_{AC}/\Delta V_{AC}$ ）を算出し、この拡張後期実効スティフネスが、右室梗塞を合併した下壁梗塞例において、健常者、狭心症患者、前壁ないし後壁梗塞例に比して高値を示すことを報告した¹⁹。彼らの研究は、心エコー法による右室硬さの評価をはじめて臨床例に適用したものであり、心房収縮期におけるごく短い時相のわずかな右室容積変化を時間分解能に優れたパルスドプラ法による流量計測を用いて求めている点で優れている。しかし、 ΔV_{AC} の算出における煩雑性や ΔRVP_{AC} の計測に侵襲的な心内圧測定を必要とすることなどから、彼らが考案した $\Delta RVP_{AC}/\Delta V_{AC}$ は実地臨床において広く用いられるに至っていない。

2-4-2 その他の非侵襲的右室硬さの間接的な評価法

最近、Tello らは、前毛細管性肺高血圧症患者を対象とした研究において、心臓 MRI のシネ画像から心筋ストレインを定量評価する手法である **feature tracking** 法を用いて求めた右室ストレインが、 E_{ed} と関連することを報告した⁹。しかし、肺高血圧を介さない右室機能障害を有する右室心筋症や虚血性心疾患においては、右室心筋局所の伸縮の程度と右室全体の心腔の硬さとの関係が崩れる可能性があり、適用できる疾患には制限があることが予想される。

これまでに、心エコー法のみで右室硬さの評価を試みた研究はみあたらないが、肝静脈

血流速度波形や右室駆出血流速度波形のパターンを用いて、右室硬さの増大に起因する右室拡張末期圧上昇の検出を試みた少数の報告がある。Sakai らは、60 例の左心系弁膜症患者において、パルストブラ法による肝静脈血流速度波形の収縮期順行波と拡張期順行波との比が、右室拡張末期圧と有意に相関することを報告した²⁸。Zhang らは、21 例の肺高血圧症患者において、肝静脈血流速度波形にみられる心房収縮期逆行波が右室拡張末期圧と有意に関連することを報告した²⁹。また、Fadel らは、30 代の Ross 手術後遠隔期症例において、肝静脈血流速度波形に明瞭な心房収縮期逆行波を認め、その血流持続時間が経三尖弁血流速度波形 A 波の血流持続時間よりも明らかに延長していることを報告した³⁰。彼らは、本症におけるこの異常所見が右室拡張末期圧の上昇を反映するものであると説明している³⁰。これらの肝静脈血流速度波形にみられる異常所見は、いずれも右室硬さの増大に起因する右室拡張末期圧上昇を示唆するものであるが、右室硬さとの直接的な対応については評価されていない。

一方、肺動脈駆出血流波形による右室拡張末期圧上昇を示唆する所見として、Mikami らは、6 例の右心不全例（右室心筋症 2 例、収縮性心膜炎 2 例、開心術後症例 1 例、右室梗塞 1 例）における肺動脈弁の拡張末期開放と拡張末期前方駆出血流の存在を報告し、心内圧波形との対比により、この現象は高度の右室拡張障害により上昇した右室拡張末期圧が拡張末期における肺動脈圧を凌駕したために生じたと説明した³¹。これに続き、Kisanuki らは、3 例の肺動脈弁狭窄症患者において、心内圧とパルストブラ法による右室駆出血流速度波形の同時記録を行い、肺動脈内の拡張末期前方駆出血流の発生機序に関する Mikami らの考察を裏付けた³²。今日では、この肺動脈内の拡張末期前方駆出血流は、Fallot 四徴症術後症例などにしばしば認められる所見で、右室の **restrictive physiology** の存在を示す所見として認識されている^{6,33}。ただし、この所見は、肺血管抵抗と肺動脈圧の高度の上昇が無いという条件下で右室拡張末期圧が著しく上昇した場合に出現することを我々は確認している³⁴。したがって、肺高血圧に基づく右室硬さ増大例における本所見の右室硬さ増大の検出感度はそれほど高くないと考えられる。

2-4-3 本手法の論理的基盤

拡張後期の PR 流速は、右房収縮に伴う拡張後期の右室圧上昇によって変化する¹⁵。このことから、我々は、PR 流速波形にみられる心房収縮期の窪みの大きさを評価することで、右室圧 a 波高を推定することができるのではないかと考えた。右室圧 a 波以外に、PRPGD_{AC}に影響を及ぼすと考えられる因子として、肺動脈圧波形の駆出期直前に認められる小さな陽性波があげられる^{35,36}。Falicov らは、肺動脈圧波形の駆出期直前の小陽性波は、左房収縮によって左心系に生じる a 波が肺毛細管を通じて逆行性に伝播して拡張末期の肺動脈圧を持ち上げることに生じることを指摘した³⁶。しかし、この肺循環を介した左心系の a 波の逆行性伝播は、肺血管抵抗が高いと起こらないため³⁶、右室硬さの評価が必要とされる心疾患患者において、このことが問題となる場面は少ないのではないかと

と考えられる。実際に、本研究において、 $PRPGD_{AC}$ は $\angle RVP_{AC}$ とよく対応し（図 2-4A）、両者の差はわずか 1.4 mmHg であった（表 2-2）。 $PRPGD_{AC}$ と $\angle RVP_{AC}$ との良好な対応を実証したことは、PR 流速変化を用いて拡張後期の右室圧変化を正確に捉えることができる根拠となると考えられる。

左室に比べて複雑な形態を呈する右室の容積計測において、心臓 MRI や三次元心エコー法などがその標準的な評価法とされているが¹⁶、心房収縮期のようなごく短い時間における容積変化を評価するには時間分解能が不十分である。右室では、長軸方向の壁動態がその容積変化において主要な役割を担っていることから³⁷、長軸方向の右室壁動態を反映する三尖弁輪の M モード像から心房収縮期の移動距離を求めることで、この時相における右室容積変化を推定できると考えた。M モード法は優れた時間分解能を有しており、短い時間における変化を捉えることにも適している。実際に、心房収縮期の右室容積変化指標とした $TAPM_{AC}$ は $\angle V_{AC}$ とよく対応した（図 2-4B）。以上のような仮説に基づき、心房収縮期における右室圧変化を反映する $PRPGD_{AC}$ と同時相の右室容積変化を反映する $TAPM_{AC}$ との比として求めた $PRPGD_{AC}/TAPM_{AC}$ は右室硬さを反映したと考えられた。

2-4-4 本研究の臨床的意義

左室において、心室の硬さの増大は平均左房圧の上昇に先行し³⁸、これが心不全患者の予後と強く関連することが報告されている^{39,40}。右室においても同様に、右室硬さの増大が、右心不全が顕在化する前の早期マーカーとしての役割を果たし、心疾患患者のリスク管理に役立つ可能性があると考えられる⁴¹。Rain らは、前毛細管性肺高血圧症患者を対象とした研究において、右室硬さの増大が、右室後負荷を反映する肺血管抵抗とは独立して、1 回拍出量、右房圧、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度および 6 分間歩行距離などの疾患の重症度を反映する指標と関連することが報告した⁷。さらに、同グループから、右室硬さ指標である Eed と β は、 Ees 、心拍出量および右房圧よりも、前毛細管性肺高血圧症患者の予後予測に有用であることが示された⁸。彼らは、対象を長期生存群と早期死亡群に分けたサブグループ解析により、右室壁厚で調整した Eed が長期生存群では正常範囲であったのに対し、早期死亡群では明らかに増大しているという知見を得て、右室硬さの増大は、右室後負荷増大への適応反応としての右室壁肥厚を凌駕した、より深刻な右室心筋障害によるものであると説明している⁸。一方、ごく最近、本学心血管エコー研究室の Fujisawa らは、左心系心疾患を原因疾患とする慢性心不全患者において、退院時に評価した $PRPGD_{AC}/TAPM_{AC}$ が心イベント（心エコー検査後 2 年間の心臓死、心不全再入院または心不全症状の増悪に対する利尿薬増量）発生の予測に有用であり、かつ、これが血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度や右室収縮機能指標を含む予後予測モデルに対する付加的価値があることを報告した⁴²。これらの結果から、退院時に心不全の代償化が得られていても、右室硬さが増大している場合、運動や過度の容量負荷等による心臓への静脈還流の増大が右室硬さのさらなる増大を招き、これが右房圧の上昇や体液貯留などの右

心不全症状を引き起こすものと考えられた。このように、本研究の成果は、明らかな心不全症状のない慢性心不全患者において、心エコー検査により右室硬さの増大を検出することで、臨床的心不全を呈する前に心不全再増悪のハイリスク患者を識別し、利尿薬による治療強化や注意深い経過観察を行うことで予後の改善に寄与すると期待される。

2-4-5 本研究の限界

本研究の限界として、第一に、後ろ向き観察研究であるため、右心カテーテル検査と心エコー検査が同時に施行されておらず、両検査間には 2.5 日（0～7 日）の間隔があったことがあげられる。両検査間で負荷状態や血行動態が異なると考えられた例を注意深く除外したが、両検査間の状態の変化を完全には否定できない。第二に、症例数が少なく、単一施設の単一部門での研究であることがあげられる。このことが対象の偏りやバイアスとなり、本研究の結果に影響を及ぼした可能性がある。第三に、心房細動のように有効な心房収縮が消失した例や、完全房室ブロックのように心房と心室の同期性を欠く例に対しては、本手法を適用することができないという点もあげられる。最後に、今回の研究対象には、前毛細管性肺高血圧症患者が含まれていなかったため、PRPGD_{AC}/TAPM_{AC} がそのような病態にも適用可能か否かについて検討することができなかった。右室硬さの増大が生命予後と強く関連する前毛細管性肺高血圧症患者における我々の新しい右室硬さ指標の有用性を明確にできれば、本手法の臨床応用へのさらなる一歩となるに違いない。

2-5 小括

心疾患患者において、PRPGD_{AC}/TAPM_{AC} は非侵襲的な右室硬さの推定に有用であり、右室硬さの増大に起因する右室拡張末期圧の異常高値の検出に役立つと考えられた。今後、前毛細管性肺高血圧症患者への適用の可否や右室拡張末期圧・容積関係に基づく右室硬さ指標との対応を検討し、本手法を臨床応用するためのさらなる研究の展開が必要であると考えられる。

2-6 参考文献

1. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, Iskandrian AE, Bittner V, Perry GJ, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation* 2010;121:252-8.
2. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, Alpendurada F, Guha K, Ismail NA, et al. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2013;128:1623-33.
3. Sabe MA, Sabe SA, Kusunose K, Flamm SD, Griffin BP, Kwon DH. Predictors and prognostic significance of right ventricular ejection fraction in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2016;134:656-65.

4. Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation* 2014;130:2310-20.
5. Ghio S, Klersy C, Magrini G, D'Armini AM, Scelsi L, Raineri C, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2010;140:272-8.
6. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
7. Rain S, Handoko ML, Trip P, Gan CT, Westerhof N, Stienen GJ, et al. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2013;128:2016-25.
8. Trip P, Rain S, Handoko ML, van der Bruggen C, Bogaard HJ, Marcus JT, et al. Clinical relevance of right ventricular diastolic stiffness in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;45:1603-12.
9. Tello K, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, et al. Cardiac magnetic resonance imaging-based right ventricular strain analysis for assessment of coupling and diastolic function in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:2155-64.
10. Nakaya T, Tsujino I, Nakamura J, Chiba Y, Iwano H. Right ventricular pressure-volume loop produced with simultaneous application of three-dimensional echocardiography and high-fidelity micromanometry in a patient with pulmonary arterial hypertension. *Echocardiography* 2021;38:805-7.
11. 赤石 誠. 右室拡張不全. 拡張期学 Diastology のすべて, (大木 崇, 竹中 克編), 文光堂, 東京, 2010 : 130-7.
12. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, Sato H, Nanto S, Inoue M. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation* 1986;74:484-92.
13. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:303-71.
14. Kaga S, Mikami T, Takamatsu Y, Abe A, Okada K, Nakabachi M, et al. Quantitative and pattern analyses of continuous-wave Doppler-derived pulmonary regurgitant flow

velocity for the diagnosis of constrictive pericarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:1223-9.

15. Murayama M, Mikami T, Kaga S, Okada K, Hioka T, Masauzi N, et al. Usefulness of the continuous-wave Doppler-derived pulmonary arterial-right ventricular pressure gradient just before atrial contraction for the estimation of pulmonary arterial diastolic and wedge pressures. *Ultrasound Med Biol* 2017;43:958-66.

16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-70.

17. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. 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* 2016;29:277-314.

18. Kaga S, Mikami T, Murayama M, Okada K, Masauzi N, Nakabachi M, et al. A new method to estimate pulmonary vascular resistance using diastolic pulmonary artery-right ventricular pressure gradients derived from continuous-wave Doppler velocity measurements of pulmonary regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:31-8.

19. Otsuji Y, Kisanuki A, Toyonaga K, Hamasaki S, Arima S, Nakao S, et al. Right ventricular stiffness measured by a new method without volume estimation in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;78:298-303.

20. Herrmann J. Cardiac catheterization. Braunwald's Heart Disease, 11th ed, Zipes DP et al edited, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005;348-73.

21. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913.

22. Redington AN, Gray HH, Hodson ME, Rigby ML, Oldershaw PJ. Characterisation of the normal right ventricular pressure-volume relation by biplane angiography and simultaneous micromanometer pressure measurements. *Br Heart J* 1988;59:23-30.

23. Redington AN, Rigby ML, Shinebourne EA, Oldershaw PJ. Changes in the pressure-volume relation of the right ventricle when its loading conditions are modified. *Br Heart J* 1990;63:45-9.

24. Dell'Italia LJ, Walsh RA. Right ventricular diastolic pressure-volume relations and regional dimensions during acute alterations in loading conditions. *Circulation* 1988;77:1276-82.

25. Heywood JT, Grimm J, Hess OM, Jakob M, Krayenbühl HP. Right ventricular diastolic function during exercise: effect of ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:611-22.
26. Skowronski EW, Epstein M, Ota D, Hoagland PM, Gordon JB, Adamson RM, et al. Right and left ventricular function after cardiac transplantation. Changes during and after rejection. *Circulation* 1991;84:2409-17.
27. Okada K, Kaga S, Abiko R, Murayama M, Hioka T, Nakabachi M, et al. Novel echocardiographic method to assess left ventricular chamber stiffness and elevated end-diastolic pressure based on time-velocity integral measurements of pulmonary venous and transmitral flows. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:1260-7.
28. Sakai K, Nakamura K, Satomi G, Kondo M, Hirose K. Evaluation of tricuspid regurgitation by blood flow pattern in the hepatic vein using pulsed Doppler technique. *Am Heart J* 1984;108:516-23.
29. Zhang A, Himura Y, Kumada T, Hayashida W, Ishikawa N, Noda M, et al. The characteristics of hepatic venous flow velocity pattern in patients with pulmonary hypertension by pulsed Doppler echocardiography. *Jpn Circ J* 1992;56:317-24.
30. Fadel BM, Al-Mulla K, Al-Mahdi B, Di Salvo G. Elevated right ventricular end-diastolic pressure by Doppler echocardiography—a case report. *Echocardiography* 2014;31:117-9.
31. Mikami T, Kudo T, Sakurai N, Akutsu M, Sakamoto S, Tanabe Y, et al. Presystolic flow in the main pulmonary artery studied by pulsed Doppler echocardiography. *J Cardiol* 1984;14:222-4.
32. Kisanuki A, Tei C, Otsuji Y, Natsugoe K, Kawazoe Y, Arima S, et al. Doppler echocardiographic documentation of diastolic pulmonary artery forward flow. *Am J Cardiol* 1987;59:711-3.
33. Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, Newman CG, Redington AN. Right ventricular diastolic function 15 to 35 years after repair of tetralogy of Fallot. Restrictive physiology predicts superior exercise performance. *Circulation* 1995;91:1775-81.
34. Nishino H, Iwano H, Kaga S, Nishida M, Akizawa K, Teshima T, et al. Clinical significance of end-diastolic opening of pulmonary valve in a case complicating left ventricular systolic dysfunction. *J Echocardiogr* 2021;19:53-5.
35. Daly JJ, Duff RS. Effect of intermittent positive pressure breathing on pulmonary circulation in emphysema. *Br Heart J* 1963;25:47-50.
36. Falicov RE, Resnekov L. Relationship of the pulmonary artery end-diastolic pressure to the left ventricular end-diastolic and mean filling pressures in patients with and without left ventricular dysfunction. *Circulation* 1970;42:65-73.
37. Carlsson M, Ugander M, Heiberg E, Arheden H. The quantitative relationship

between longitudinal and radial function in left, right, and total heart pumping in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H636-44.

38. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1321-60.

39. Ohtani T, Mohammed SF, Yamamoto K, Dunlay SM, Weston SA, Sakata Y, et al. Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodelling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2012;33:1742-9.

40. Watanabe S, Shite J, Takaoka H, Shinke T, Tanino Y, Otake H, et al. Predictive importance of left ventricular myocardial stiffness for the prognosis of patients with congestive heart failure. *J Cardiol* 2011;58:245-52.

41. Okumura K, Slorach C, Mroczek D, Dragulescu A, Mertens L, Redington AN, et al. Right ventricular diastolic performance in children with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: correlation of echocardiographic parameters with invasive reference standards by high-fidelity micromanometer catheter. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:491-501.

42. Fujisawa R, Okada K, Kaga S, Murayama M, Nakabachi M, Yokoyama S, et al. Prognostic value of an echocardiographic index reflecting right ventricular operating stiffness in patients with heart failure. *Heart Vessels* 2021;doi:10.1007/s00380-021-01960-6.

第 3 章 心窩部アプローチにより記録した上大静脈血流速度を用いた右房圧の非侵襲的推定法の研究

3-1 はじめに

循環血液量のおよそ 7 割を蓄えている静脈系からの還流を受ける右房は、正常の心機能においては、右房圧の上昇なしに静脈還流量と心拍出量の平衡を維持している¹。しかし、心機能が低下すると、Frank-Starling の法則に基づく心機能曲線は下方移動し、結果として心拍出量は低下する²。生体は、心拍出量を維持するために、神経体液性因子を活性化させ、末梢血管抵抗や血管内水分量を増大させることにより、Guyton の静脈還流量曲線を上方移動させる³。このような代償機序に基づき、心臓への静脈還流が増えた結果として右房圧が上昇するが、前負荷が増えることで心拍出量は確保される⁴。このとき、とくに右室硬さが増大し、右室拡張末期圧が上昇していると、右房収縮だけでは全身が必要とする拍出量にみあう右室充満を代償しきれなくなり、容易に平均右房圧の上昇が引き起こされると考えられる。右房圧の上昇は全身のうっ血による臓器障害を招来し、種々の心疾患患者において、その生命予後と強く関連する⁵⁻¹⁰。したがって、心不全の病態評価や経過観察に右房圧の評価は欠かせない¹¹。

右房圧の非侵襲的な評価法として、心エコー法で計測した下大静脈径とその呼吸性変動から推定する方法が広く使われている¹²。下大静脈と右房の間には弁が存在しないため、中心静脈圧は右房圧とほぼ等しくなる。下大静脈は、右房圧の上昇や静脈還流量（血管内水分量）の増大に伴い拡大をきたし、脱水時には虚脱する。また、静脈のコンプライアンスは静脈圧の上昇に伴い低下し^{13,14}、この現象は下大静脈においてもみられる¹⁵。したがって、下大静脈径とその呼吸性変動を観察することで、右房圧を推し量ることができる。しかし、下大静脈指標に基づく右房圧推定の精度は十分でないという指摘もある¹⁶。肝静脈血流速度波形の右房圧推定における有用性を示す報告も散見されるが^{17,18}、これは下大静脈指標に基づく右房圧推定の精度を改善しなかったというデータが示されている^{19,20}。一方、上大静脈（SVC）の血流速度波形は、下大静脈や肝静脈とは異なり、腹部臓器の圧迫²¹や肝線維化の影響^{22,23}を受けにくく、右房圧の推定により有用である可能性がある。その記録には、通常、鎖骨上窩アプローチが用いられ^{24,25}、これまでに、SVC 流速波形の右房圧評価における有用性が、少数の研究により示されている²⁴⁻²⁷。しかし、日常の検査において鎖骨上窩アプローチを追加することの煩雑さから、SVC 流速波形の記録はあまり行われていない。最近、米国心エコー図学会のガイドラインに、心窩部アプローチによる SVC の描出法が提示された²⁸。心窩部アプローチは下大静脈の評価のために必ず行うアプローチであり、かつ、このアプローチを用いることにより右房入口部付近での SVC 血流の記録が可能となる。そこで、本研究では、健常例を対象とした基礎的検討として、1) 心窩部アプローチによる SVC 血流記録の可否とその流速波形の鎖骨上窩アプローチとの差異を明らかにすること、心疾

患患者を対象として、2) 心窩部アプローチによる SVC 流速波形の右房圧推定における有用性を明らかにすることを目的とした。

3-2 対象と方法

3-2-1 対象

健常例を対象とした基礎的検討

対象は、心エコー検査で心臓に形態学的および機能的異常を認めず、かつ、心疾患の既往、高血圧症、糖尿病および脂質異常症などの心臓に影響する全身疾患の既往がない健常ボランティア 38 例で、男性が 26 例、女性が 23 例で、年齢は 35 ± 12 歳 (21~62 歳) であった。本研究は、前向き観察研究として北海道大学大学院保健科学研究院倫理審査委員会の承認を得たうえで、被検者全員から文章による説明と承諾を得て実施した。

心疾患患者を対象とした検討

テストコホートとして、2018 年 2 月から 2020 年 10 月までの間に、北海道大学病院に入院し、右心カテテル検査と心エコー検査が安定した状態で前後 48 時間以内に行われた患者連続 140 例を対象とした。このうち、左室補助人工心臓使用例 ($n=13$)、心移植後例 ($n=10$) および両検査間で血行動態が変化しと考えられた例 ($n=2$) を除いた 115 例を解析対象とし、SVC 流速波形による右房圧の推定精度を調査した。検証コホートとして、2020 年 11 月から 2021 年 9 月までの間に北海道大学病院に入院し、右心カテテル検査と心エコー検査が安定した状態で前後 24 時間以内に行われた患者連続 67 例を対象とした。上述の除外基準に該当した 19 例を除いた 48 例を解析対象とし、SVC 流速波形による右房圧上昇の診断能を検証した。テストコホートと検証コホートにおいて、心窩部アプローチと鎖骨上窩アプローチの両方で SVC 血流を記録しえた 59 例において、両アプローチにより記録した SVC 流速波形と右房圧との対応を比較した。

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認のもとに実施した (No. 019-0190)。なお、本研究では、日常的に必要とされる診療行為の範囲内で得られたデータを後向きに分析したため、上記委員会の規定に基づき、インフォームドコンセントの取得は免除されている。

3-2-2 心エコー検査

心エコー検査は、Artida (2.5/3.0 MHz 探触子、キヤノン社製、大田原、日本)、Vivid E9 (M5S 探触子、GE ヘルスケア社製、Little Chalfont、UK)、iE33 (S5 探触子、Philips 社製、Eindhoven、Netherlands)、prosound F75 (2.5 MHz 探触子、富士フィルムヘルスケア社製、東京、日本)、または ACUSON SC2000 (4V1c 探触子、SIEMENS 社製、Erlangen、Germany) を用いて行った。米国心エコー図学会のガイドラインにし

たがって²⁹⁻³¹、左心系の形態と機能評価ならびに弁逆流の重症度評価を行った。右心系の形態および機能評価も、ガイドラインに準じて行った^{12,29}。心尖部四腔断面から、右室拡張末期基部径 (mm) と右室拡張末期中部径 (mm) を計測し、右室収縮機能指標として三尖弁輪収縮期移動距離 (mm)、収縮期三尖弁輪運動速度 (cm/s) および右室面積変化率 (%) を計測した。加えて、心尖部四腔断面で収縮末期の右房面積 (cm²) を計測した。心窩部矢状断面から下大静脈の径 (mm) とその呼吸性変動率 (%) を計測した。これらに基づき、推定右房圧を、下大静脈径 ≤ 21 mm かつ呼吸性変動率 > 50% の場合には正常 (3 mmHg)、下大静脈径 > 21 mm かつ呼吸性変動率 < 50% の場合には上昇 (15 mmHg)、それ以外の場合は中間 (8 mmHg) に分類した (推定右房圧 Grade)¹²。

仰臥位の患者に対して、心窩部矢状断面ないし心窩部四腔断面から探触子を頭側に傾けて SVC の右房入口部を描出した。SVC 血流と超音波ビームのなす角度が最小になるようなエコーウィンドウを定め、右房入口部から 1~2 cm の SVC 内にサンプルボリュームを設定し、浅呼吸位または安静呼吸下の呼気時において超音波パルスドプラ法により SVC 流速波形を記録した (図 3-1)。SVC 流速波形から、収縮期順行波 (S, cm/s) と拡張期順行波 (D, cm/s) を計測し、両者の比 (S/D) を求めた。鎖骨上窩アプローチでは、過去の報告に基づき、探触子から 5~7 cm の SVC 内にサンプルボリュームを設定し、流速波形の記録を行った^{24,32}。健常例を対象とした基礎的検討においては、仰臥位に加え、上半身を 45 度程度上げた半座位においても、両アプローチによる流速波形の記録を行った。なお、過去の報告にしたがって、逆行性の S が認められた場合にはこれを 0 cm/s とし、S/D を 0 として算出した¹⁷。

3-2-3 右心カテーテル検査

血行動態指標計測のための右心カテーテル検査は Swan-Ganz catheter を用いて施行した。圧記録から、平均右房圧 (mmHg)、平均肺動脈圧 (mmHg) および平均肺動脈楔入圧 (mmHg) を計測した。浅呼吸停止下における連続 3 心拍平均値を計測値として用いた。心拍出量 (L/min) は、高度の三尖弁逆流例では Fick 法で、その他の例では熱希釈法により求め、次式により肺血管抵抗 (Wood units : WU) を算出した。

$$\text{肺血管抵抗} = (\text{平均肺動脈圧} - \text{肺動脈楔入圧}) / \text{心拍出量}$$

過去の報告にならい、平均右房圧 > 8 mmHg を右房圧上昇と定義した^{7,17}。

3-2-4 統計学的分析方法

統計解析は、標準的な統計ソフトウェア (JMP Pro 14.0.0 ; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。連続量の統計値は、平均値 ± 標準偏差ないし中央値 (四分位範囲) で表記した。健常例を対象とした基礎的検討における心窩部と鎖骨上窩アプローチから記録した SVC 流速波形に関する各計測値の比較には、対応のある t 検定を用いた。無作為に選出した 18 例の健常ボランティアにおいて、級内相関係数を用いて、仰臥位の呼気時

における SVC 血流記録の検者間再現性の評価を、超音波検査の経験年数が 5 年以上の超音波検査士と研究開始時点で実務経験のない初心者の 2 名で行った。心疾患患者を対象とした検討における 2 群間の平均値の差の検定には、対応のない t 検定ないしウィルコクソンの順位和検定を用いた。2 群間の割合の比較には Fisher の正確確率検定を用いた。2 変数間の関係の評価には一次相関回帰分析を用いた。SVC 流速波形の規定因子を明らかにするために、SVC 流速波形や肝静脈血流速度波形に影響を及ぼすことが知られている因子 18,26 を説明変数とした重回帰分析を行った。なお、単変量解析で危険率が 5%未満であった因子により多変量解析を行った。SVC 流速波形の S/D により右房圧上昇を診断するための精度の評価には、受動者動作特性 (receiver operating characteristics : ROC) 解析を用いた。加えて、右房圧上昇の診断における下大静脈指標に基づく推定右房圧 Grade に対する SVC 流速波形計測の付加的価値の有無を、C 統計量の比較により評価した。すべての検定において危険率 (p) 5%未満を有意と判定した。

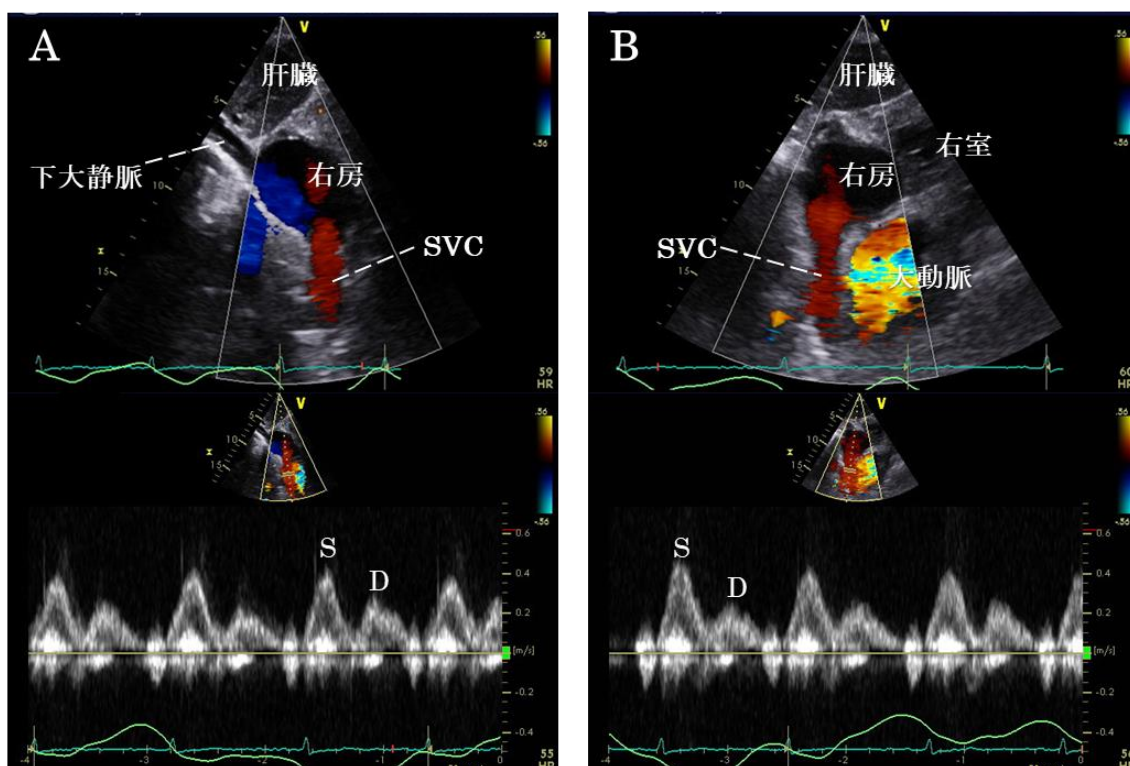


図 3-1. パルスドプラ法による上大静脈血流速度波形の記録

心窩部矢状断面 (A) ないし心窩部四腔断面 (B) から探触子を頭側に傾けて、カラードプラ法のガイド下でパルスドプラ法により、上大静脈 (SVC) 血流速度波形の記録を行った。呼吸曲線を参照し、呼気時において収縮期順行波 (S) と拡張期順行波 (D) を計測し、S/D を算出した。

3-3 結果

健常例を対象とした基礎的検討

3-3-1 鎖骨上窩アプローチと心窩部アプローチにおける計測値の比較

38 例中、鎖骨上窩アプローチは 38 例（100%）で、心窩部アプローチは 32 例（84%）で SVC 流速波形の記録が可能であった。仰臥位で呼気時に計測した S と D は、鎖骨上窩アプローチより心窩部アプローチで有意に大であったが（S : 41.5 ± 9.8 cm/s vs. 57.8 ± 14.2 cm/s, $p < 0.001$; D : 23.2 ± 5.9 cm/s vs. 31.5 ± 9.0 cm/s, $p < 0.001$ ）、S/D には有意差は認められなかった（S/D : 1.9 ± 0.7 vs. 1.9 ± 0.7 , $p = 0.726$ ）（図 3-2）。

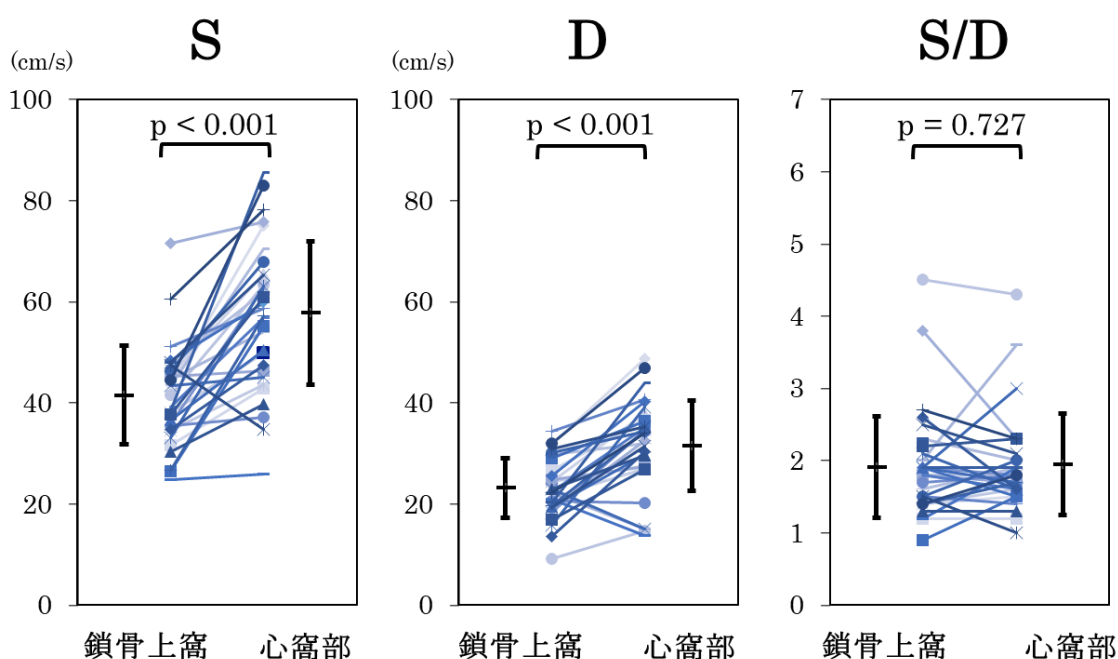


図 3-2. 鎖骨上窩アプローチと心窩部アプローチにおける計測値の比較

仰臥位で呼気時に計測した上大静脈血流速波形の収縮期順行波（S）、拡張期順行波（D）および S/D の両アプローチ間の差を検討した結果を示す。

3-3-2 呼吸と体位変換による計測値の比較

呼吸と体位変換による計測値の比較を表 3-1 に示す。鎖骨上窩アプローチでは、S と D は吸気時に呼気時より有意に大であった。心窩部アプローチでは、D は吸気時に呼気時より有意に大であったが、S には呼吸性変動は認められなかった。両アプローチともに呼気時と吸気時で S/D に有意差を認めなかった。

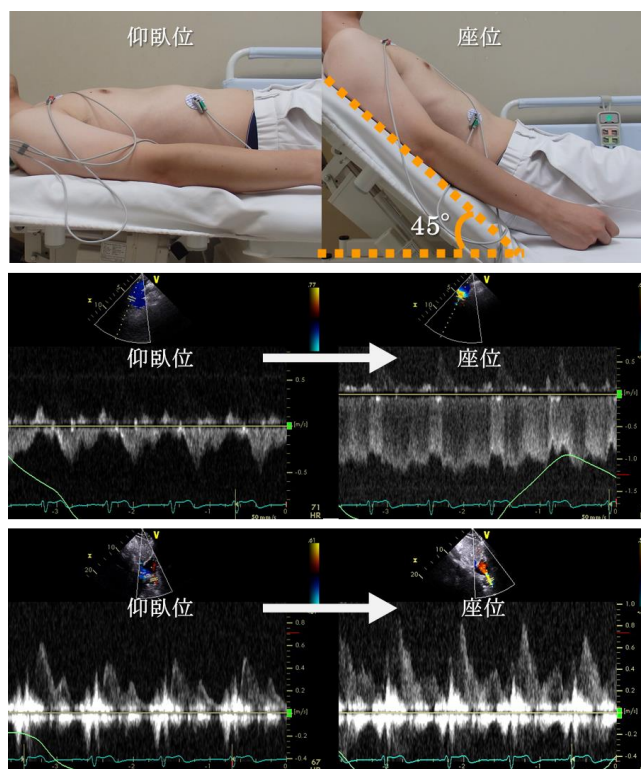
鎖骨上窩アプローチでは、座位により S と D は有意に増大し、S/D は有意に低下した。一方、心窩部アプローチでは、座位により S と D は有意に増大したが、S/D には差がなかった。座位による SVC 流速波形変化のアプローチによる差異が明瞭な例を図 3-3 に示す。

表 3-1. 呼吸と体位変換による計測値の変化

指標	n (%)	呼気時	吸気時	P
鎖骨上窩アプローチ				
S (cm/s)	38 (100%)	41.8 ± 9.7	45.2 ± 10.8	.034
D (cm/s)	38 (100%)	22.5 ± 6.3	25.2 ± 7.0	.030
S/D	38 (100%)	2.0 ± 0.8	2.0 ± 0.9	.540
心窩部アプローチ				
S (cm/s)	32 (84%)	57.8 ± 14.2	61.1 ± 13.5	.089
D (cm/s)	32 (84%)	31.5 ± 9.0	37.0 ± 16.2	.043
S/D	32 (84%)	1.9 ± 0.7	2.0 ± 1.1	.877
指標	n (%)	仰臥位	座位	P
鎖骨上窩アプローチ				
S (cm/s)	38 (100%)	41.8 ± 9.7	72.0 ± 21.5	<.001
D (cm/s)	38 (100%)	22.5 ± 6.3	59.2 ± 27.3	<.001
S/D	38 (100%)	2.0 ± 0.8	1.4 ± 0.4	<.001
心窩部アプローチ				
S (cm/s)	32 (84%)	57.8 ± 14.2	67.6 ± 18.6	.001
D (cm/s)	32 (84%)	31.5 ± 9.0	39.5 ± 14.2	<.001
S/D	32 (84%)	1.9 ± 0.7	1.9 ± 0.7	.549

図 3-3. 座位による上大静脈血流速度波形変化のアプローチによる差異が明瞭な例

パルスドプラ法により、仰臥位と座位のそれぞれで（上段）、上大静脈血流速度波形の記録を鎖骨上窩（中段）と心窩部（下段）で行った。鎖骨上窩アプローチでは、座位により収縮期順行波（S）と拡張期順行波（D）は増大し、S/D は低下している。その結果、座位により上大静脈血流速度波形は平坦化している。一方、心窩部アプローチでは、座位により S と D は増大しているが、S/D は変化していない。



3-3-3 検者間再現性

鎖骨上窩アプローチにより記録した S、D、S/D の級内相関係数は、順に 0.78、0.68、0.80 であった。心窩部アプローチにより記録した S、D、S/D の級内相関係数は、順に 0.85、0.91、0.84 であり、鎖骨上窩アプローチよりも良い傾向が認められた。

心疾患患者を対象とした検討

3-3-4 右房圧上昇の有無による臨床的背景と各計測値の比較

テストコホートの解析対象 115 例中、心窩部アプローチによる SVC 流速波形の記録は、98 例（85%）で可能であった。98 例における基礎疾患の内訳は、拡張型心筋症 29 例、弁膜疾患 20 例、前毛細管性肺高血圧症 20 例、虚血性心疾患 9 例、肥大型心筋症 8 例、その他 12 例であった。98 例中 48 例（49%）に肺高血圧（平均肺動脈圧 > 20 mmHg³³）を認めた。右室拡大（右室拡張末期基部径 > 42 mm）ないし右室収縮障害（右室面積変化率 $< 35\%$ ）は 35～38%にみられた。中等度以上の三尖弁逆流は 17 例（17%）に認めた。平均右房圧は 6.0 ± 2.3 mmHg（1～22 mmHg）であり、平均右房圧上昇は 20 例（20%）に認められた。

平均右房圧上昇の有無による 2 群間の臨床的背景と右心カテーテル検査および心エコー検査の計測値の比較を表 3-2 に示した。右房圧上昇群では右房圧正常群に比し、平均肺動脈楔入圧と平均肺動脈圧が有意に大であった。両群間で左心系の心エコー計測値には差がなかったが、右室径および右房面積は右房圧上昇群で右房圧正常群より有意に大であった。右室収縮機能指標には両群間に有意差を認めなかったが、下大静脈指標に基づく推定右房圧上昇と判定された例は、右房圧上昇群で有意に高頻度であった。SVC 血流指標の比較では、右房圧上昇群では右房圧正常群に比し、S は有意に小、D は有意に大であり、結果として S/D は有意に小であった。

表 3-2. テストコホートにおける右房圧上昇の有無による 2 群間の臨床的背景と各計測値の比較

指標	右房圧正常群	右房圧上昇群	p 値
症例数、n (%)	78 (80)	20 (20)	N/A
年齢 (歳)	65 ± 15	63 ± 15	.694
男性、n (%)	35 (45)	10 (50)	.803
肥満指数 (kg/m^2)	22 ± 3	24 ± 3	.100
NYHA $\geq$ III、n (%)	24 (31)	10 (50)	.121
収縮期血圧 (mmHg)	110 ± 16	107 ± 18	.409
心拍数 (bpm)	69 ± 11	70 ± 11	.804
心房細動、n (%)	8 (10)	3 (15)	.691
右心カテーテル計測値			

平均右房圧 (mmHg)	4.5 ± 2.0	11.9 ± 3.4	<.001
平均肺動脈楔入圧 (mmHg)	10.1 ± 4.3	18.6 ± 7.1	<.001
平均肺動脈圧 (mmHg)	21.7 ± 9.5	27.6 ± 8.8	.013
肺血管抵抗 (Wood units)	2.8 ± 2.4	2.6 ± 2.6	.787
心係数 (L/min/m ²)	2.6 ± 0.6	2.4 ± 0.6	.169
心エコー計測値			
左室拡張末期容積 (mL)	99 (75–144)	100 (62–165)	.734
左室駆出率 (%)	58 (34–68)	59 (30–70)	.982
右室拡張末期基部径 (mm)	38 ± 7	43 ± 8	.008
右室拡張末期中部径 (mm)	28 ± 6	33 ± 7	.006
三尖弁輪収縮期移動距離 (mm)	18 ± 5	18 ± 6	.712
収縮期三尖弁輪運動速度 (cm/s)	11.1 ± 3.1	9.8 ± 2.2	.090
右室面積変化率 (%)	37 ± 11	36 ± 12	.525
右房面積 (cm ²)	18 ± 6	23 ± 8	.007
下大静脈径 (mm)	13 ± 4	19 ± 7	.002
下大静脈の呼吸性変動率 (%)	46 ± 14	35 ± 17	.002
推定右房圧 Grade、n (%)			
上昇 (15 mmHg)	2 (2)	8 (40)	<.001
中間 (8 mmHg)	41 (53)	8 (40)	.453
正常 (3 mmHg)	35 (45)	4 (20)	.071
中等度以上の三尖弁逆流、n (%)	11 (14)	6 (30)	.107
上大静脈血流指標			
S (cm/s)	50.6 ± 16.6	36.6 ± 23.2	.018
D (cm/s)	23.7 ± 8.2	31.9 ± 16.1	.038
S/D	2.3 ± 0.9	1.2 ± 0.7	<.001

NYHA＝ニューヨーク心臓協会の心機能分類；推定右房圧 Grade＝下大静脈の径とその呼吸性変動率に基づく推定右房圧；S＝上大静脈血流速度波形の収縮期順行波；D＝上大静脈血流速度波形の拡張期順行波

3-3-5 上大静脈血流速度波形と右房圧との関係

図 3-4 に示すように、SVC 流速波形の S/D と平均右房圧との間には有意の負相関を認めた ($r=-0.50$, $p<0.001$)。S/D を目的変数、心房細動の有無、三尖弁輪収縮期移動距離、右房面積、中等度以上の三尖弁逆流の有無および平均右房圧を説明変数とし、重回帰分析を行った。その結果、S/D の独立規定因子として平均右房圧 ($\beta=-0.48$, $p<0.001$) と心房細動 ($\beta=-0.45$, $p<0.001$) が選択され、右室収縮機能指標を含む因子で調整した後も S/D は平均右房圧と関連することが示された (表 3-3)。

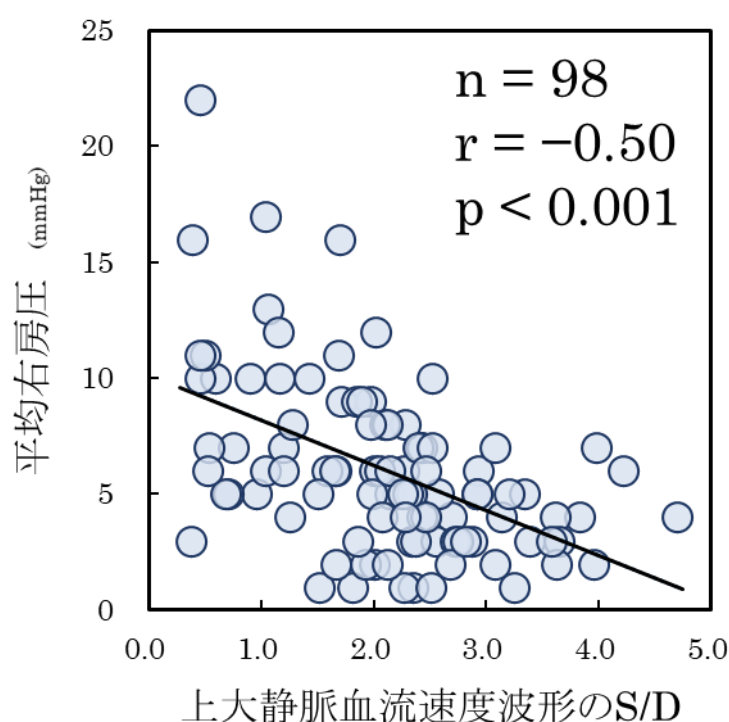


図 3-4. 上大静脈血流速度波形の S/D と平均右房圧との関係

S=上大静脈血流速度波形の収縮期順行波；D=上大静脈血流速度波形の拡張期順行波

表 3-3. テストコホートにおける上大静脈血流速度波形 S/D の規定因子を知るための重回帰分析の結果

説明変数	単変量解析		多変量解析	
	β	p 値	β	p 値
年齢 (歳)	-0.045	0.659		
肥満指数 (kg/m^2)	-0.059	0.562		
心拍数 (bpm)	-0.034	0.738		
心房細動	-0.542	<0.001	-0.445	<0.001
前毛細管性肺高血圧	0.158	0.121		
左室駆出率 (%)	0.154	0.130		
右室拡張末期基部径 (mm)	-0.116	0.256		
三尖弁輪収縮期移動距離 (mm)	0.276	0.008	0.148	0.081
右室面積変化率 (%)	-0.015	0.885		
右房面積 (cm^2)	-0.327	0.001	0.163	0.104
中等度以上の三尖弁逆流	-0.382	<0.001	-0.117	0.248
平均肺動脈圧 (mmHg)	-0.059	0.564		
平均右房圧 (mmHg)	-0.495	<0.001	-0.476	<0.001

3-3-6 右房圧上昇の診断能

SVC 流速波形の S/D による平均右房圧上昇の診断能を ROC 解析で分析した結果、C 統計量は 0.84 (95%信頼区間 : 0.76–0.93) で、至適カットオフ値 1.9 における感度は 85%、特異度は 74%、陽性的中率は 46%、陰性的中率は 95%、正診率は 77%であった。

実測した平均右房圧は、下大静脈指標に基づく推定右房圧上昇群 (10 例、 13 ± 5 mmHg) で、正常群 (32 例、 5 ± 2 mmHg) と中間群 (49 例、 5 ± 3 mmHg) より有意に大であったが (ともに $p < 0.001$)、正常群と中間群との間に差がなかった ($p = 0.891$)。推定右房圧 Grade による平均右房圧上昇の診断能を ROC 解析で分析した結果、C 統計量は 0.72 (95%信頼区間 : 0.58–0.84) で、推定右房圧上昇 (15 mmHg) における感度は 40%、特異度は 97%、陽性的中率は 80%、陰性的中率は 86%、正診率は 86%であった。推定右房圧 Grade に心窩部アプローチから計測した S/D を加えることで、平均右房圧上昇を予測する C 統計量は有意に上昇し ($p = 0.006$)、平均右房圧上昇の診断における S/D の付加的価値が示された (図 3-5)。

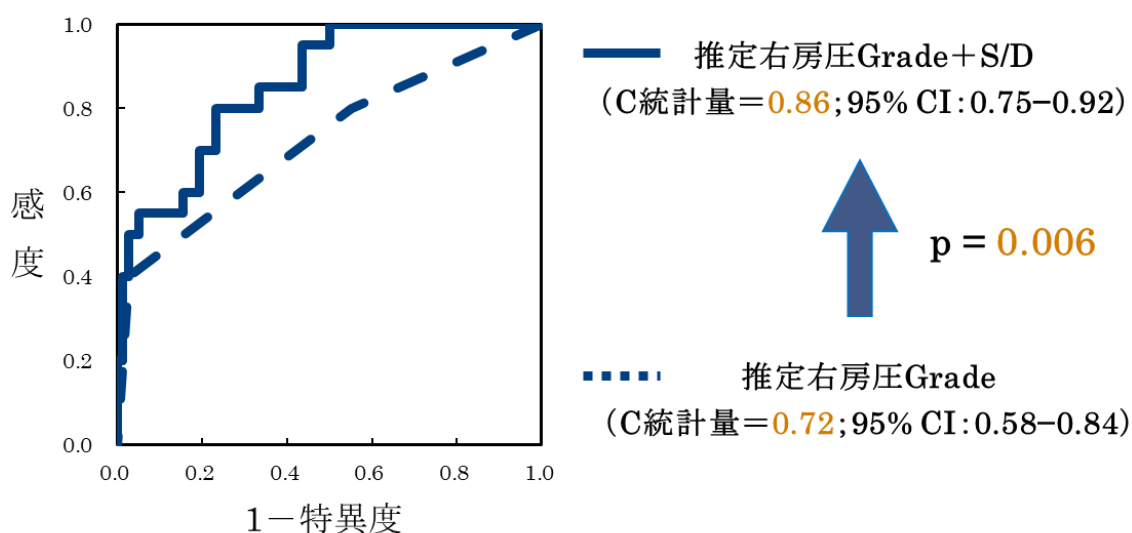


図 3-5. 右房圧上昇の予測における上大静脈血流速波形の付加的価値

米国心エコー図学会のガイドラインに記載されている下大静脈指標に基づく推定右房圧 Grade に、心窩部アプローチから計測した上大静脈血流速波形の S/D を加えることで、平均右房圧上昇を予測する C 統計量は有意に上昇した。S=上大静脈血流速波形の収縮期順行波；D=上大静脈血流速波形の拡張期順行波；CI=confidence interval

3-3-7 検証コホートにおける結果

検証コホートの解析対象 48 例中、心窩部アプローチによる SVC 流速波形の記録は、43 例 (90%) で可能であった。43 例における基礎疾患の内訳は、弁膜疾患 15 例、拡張型心筋症 13 例、前毛細管性肺高血圧症 7 例、虚血性心疾患 5 例、その他 3 例であった。平均

右房圧は 5.7 ± 3.3 mmHg (1~14 mmHg) であり、平均右房圧の上昇は 8 例 (19%) に認められた。

検証コホートにおいても、SVC 流速波形の S/D と平均右房圧との間には有意の負相関を認めた ($r = -0.60$, $p < 0.001$)。また、テストコホートから導かれた S/D の至適カットオフ値 1.9 を用いて、平均右房圧上昇の診断能を検証したところ、感度は 100%、特異度は 66%、陽性的中率は 40%、陰性的中率は 100%、正診率は 72% であった。加えて、検証コホートにおいても、平均右房圧上昇の診断における推定右房圧 Grade に対する S/D の付加的価値が確認された (推定右房圧 Grade の C 統計量: 0.74 [95%信頼区間: 0.47-0.90] vs. 推定右房圧 Grade に S/D を加えた場合の C 統計量: 0.98 [95%信頼区間: 0.89-0.99], $p = 0.033$)。

3-3-8 心窩部アプローチと鎖骨上窩アプローチによる上大静脈血流速度波形と右房圧との関係の比較

テストコホートと検証コホートのうち、心窩部アプローチと鎖骨上窩アプローチの両方から SVC 流速波形の S/D を記録できた 59 例において、SVC 流速波形と平均右房圧との関係を比較した (図 3-6)。その結果、平均右房圧との相関は、心窩部アプローチによる S/D で、鎖骨上窩アプローチによる S/D よりも良かった ($r = -0.64$, $p < 0.001$ vs. $r = -0.28$, $p = 0.029$; $p < 0.001$ by Meng's test)。各アプローチの代表例における SVC 流速波形と右房圧波形との対応を図 3-7 に示す。

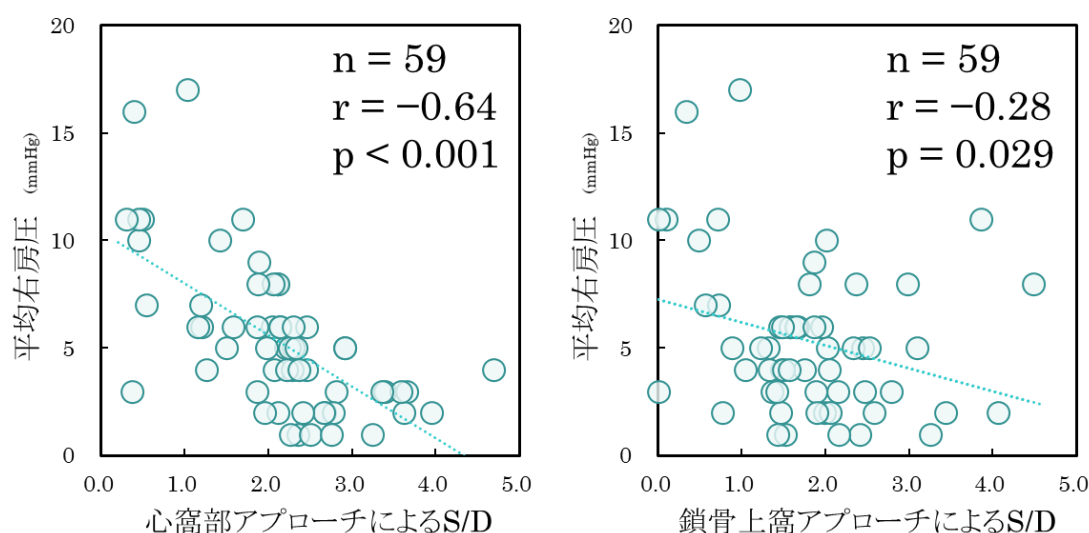


図 3-6. 心窩部アプローチと鎖骨上窩アプローチによる上大静脈血流速度波形と右房圧との関係の比較

S=上大静脈血流速度波形の収縮期順行波；D=上大静脈血流速度波形の拡張期順行波

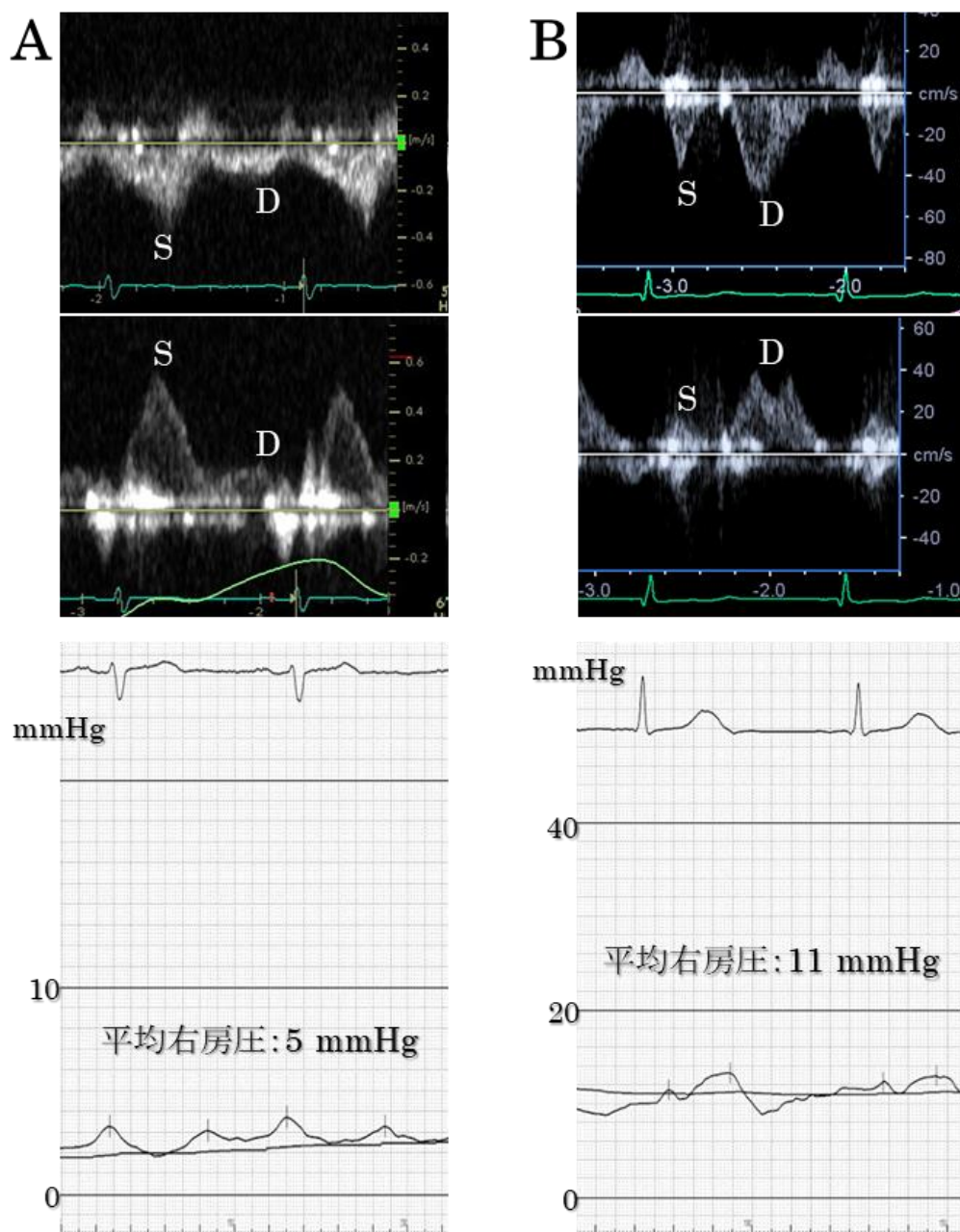


図 3-7. 心窩部アプローチと鎖骨上窩アプローチによる上大静脈血流速度波形とそれに対応する右房圧波形

上段に鎖骨上窩アプローチによる上大静脈血流速度波形を、中段に心窩部アプローチによる上大静脈血流速度波形を、下段に同一患者の右房圧波形を示す。(A) 右房圧正常例(拡張型心筋症、50 歳代、男性)では、収縮期順行波 (S) が優位である。(B) 右房圧上昇例(大動脈弁閉鎖不全症、60 歳代、男性)では、拡張期順行波 (D) が優位である。

3-4 考察

本研究は、(1) 心窩部アプローチからの SVC 流速波形の記録が十分に可能であり、鎖骨上窩アプローチと比較して体位変化の影響を受けにくいこと、(2) SVC 流速波形の S/D と実測した平均右房圧との間に有意の負相関が認められ、下大静脈指標に基づく推定右房圧 Grade に対する付加的価値があること、(3) 心窩部アプローチから計測した SVC 流速波形の S/D は、鎖骨上窩アプローチによる S/D よりも平均右房圧と良好に相関することを実証した。これまでに、鎖骨上窩アプローチから記録した SVC 流速波形が右房圧の非侵襲的評価に有用であることは、いくつかの研究により報告されてきたが²⁵⁻²⁷、本研究は心窩部アプローチから記録した SVC 流速波形の心疾患患者における臨床的有用性をはじめて示した。本研究の成績は、実地臨床において右房圧の正確な評価に役立つ知見となり得るものと考えられる。

3-4-1 心エコー法による右房圧推定の現状

右房圧の非侵襲的評価には、心エコー法による下大静脈の径とその呼吸性変動から推定する方法が広く用いられているが^{12,34,35}、その精度を疑問視する意見もある¹⁶。米国心エコー図学会ガイドラインには、これによる右房圧上昇の診断精度を補完するための副次的指標として、経三尖弁血流の拡張早期ピーク流速 (E) と心房収縮期ピーク流速との比 (E/A)、E と拡張早期三尖弁輪運動速度との比 (E/e') ならびに肝静脈血流速度波形が掲載されている¹²。しかし、ごく最近、これらの副次的指標は、下大静脈指標に基づく右房圧推定の精度を改善しないというデータが示された^{19,20}。これらの報告を踏まえると、現在、ガイドラインに示されている右房圧推定のための副次的指標に代わる、より精度が高く、かつ、下大静脈指標に基づく右房圧の推定精度を補完することのできる右房圧指標を探索することはたいへん重要な課題である。

3-4-2 上大静脈血流速度波形の成立

1 心周期における SVC 流速波形の変化は、右房圧波形の変化を反映し^{24,32}、その成立機序は次のように考えられている³²。まず、心室収縮期にみられる 2 つの順行波 (それぞれ S₁ と S₂ とする) のうちの S₁ は右房の能動的弛緩に伴う血流還流に由来し、これは右房圧曲線の c 波に相当する。S₂ は右室収縮と三尖弁輪下降によりもたらされる右房容積の増大に起因する右房への受動的血液充満に由来し、これは右房圧曲線の x 谷に一致する。一般に、収縮早期の S₁ に比し収縮中期の S₂ の方が大きく、後者が S として認識される。つぎに、心室拡張期にみられる順行波 (D) は、三尖弁開放による右室への急速流入開始後から右房収縮開始までの血流移動に由来し、右房圧曲線の y 谷に一致する。最後に、心房収縮期にみられる逆行波は、右房収縮に伴う SVC への逆流波であり、右房圧曲線の a 波に一致する。

3-4-3 上大静脈血流速度波形と右房圧との関係

右房圧正常例では、SVC 流速波形は S が D よりも優位である^{24,32}。一方、右房圧上昇例では S が減高するとともに D が増高し、 $S/D < 1$ となることが報告されている^{11,25,27,36}。しかし、これらの報告は、心アミロイドーシス³⁶や右心不全例²⁷における SVC 流速波形の特徴を分析したもの、および SVC 流速波形を大雑把にパターン分類した上でその血行動態的特徴を分析したもの²⁵であり、SVC 流速波形の S/D と実測した右房圧との直接的な対応はこれまで示されていなかった。さらに、上述の研究では、いずれも鎖骨上窩アプローチが用いられている。最近、心窩部アプローチを用いた SVC 描出法がガイドラインに提示されたが²⁸、このアプローチを用いた SVC 流速波形に関する研究は、Yalonetsky らが 21 例の経皮的卵円孔開存閉鎖術が施行された患者における SVC 流速波形の特徴について報告した 1 編のみであり³⁷、右房圧との対応を検討した報告はなかった。

3-4-4 鎖骨上窩アプローチと心窩部アプローチにおける上大静脈血流速度波形の差異

健常例を対象とした基礎的検討において、SVC 血流速度は鎖骨上窩より心窩部で速く、流速比の S/D には両アプローチ間で差がないことがわかった。表 3-1 に示した本研究における鎖骨上窩アプローチによる SVC 血流速度は (S : 41.8 ± 9.7 cm/s ; D : 22.5 ± 6.3 cm/s)、過去に Appleton ら²⁴が健常人 40 例 (41±11 歳、22~69 歳) を対象に行った検討結果 (S : 42.5 ± 8.7 cm/s ; D : 24.1 ± 9.4 cm/s) と概ね一致していたことから、本研究における鎖骨上窩の SVC 血流速度の計測値は妥当であると考えられた。本研究で鎖骨上窩より心窩部で SVC 血流速度が速かった理由として、第一に、心窩部アプローチではより良好な超音波入射角度を得られた可能性がある。鎖骨上窩アプローチでは鎖骨に沿うように探触子を配置するため、探触子の可動域が小さく、エコーウィンドウが限られる。それに対し、腹部の圧迫がある程度可能な心窩部アプローチでは、探触子走査の自由度が比較的高くかつ直交する二断面での評価が可能である。そのため、血流に対する超音波入射角度を小さくできたのではないかと考えられた。第二に、SVC 中部レベルにおいて背面からこれに注ぐ支流である奇静脈の影響が考えられる³⁸。鎖骨上窩アプローチでは、SVC 血流を記録するためのサンプルボリュームが、多くの対象で奇静脈が合流するよりも末梢側に置かれた可能性があるのに対し、視覚的に右房入口部を確認できる心窩部アプローチでは、奇静脈が合流した後にサンプルボリュームが設定される。結果として、心窩部アプローチでは上肢全体の血流を記録できたために血流速度が速かったのではないかと考えられた。

3-4-5 呼吸と体位変換が上大静脈血流速度波形に及ぼす影響

健常例において、鎖骨上窩アプローチおよび心窩部アプローチともに、吸気により SVC 血流速度は増大する傾向が認められたが、S/D では変化がなかった。右心系の血流速度

は、呼吸による影響を受けやすいとされており²⁶、本研究の結果は、鎖骨上窩アプローチによる SVC 流速波形の特徴を分析した Appleton らの成績とも一致する²⁴。したがって、その臨床応用にあたっては、計測呼吸相を統一するか、S/D を用いるのが良いと考えられた。

両アプローチとも、座位により SVC 血流速度は増大した。座位により、心窩部の S/D には変化はみられなかったが、鎖骨上窩では D が S より大きく変化し、結果として S/D は有意に低下した。座位では、下肢への血液貯留により静脈還流量が減少する³⁹。そのため、SVC 径は細くなり、通過する血流速度は増すと考えられる。実際に、Morimoto らは、22 人の健常ボランティア（19～48 歳）において、座位への体位変換による内頸静脈および外頸静脈径の明らかな狭小と通過血流速度の増大、および血流速度波形の平坦化を観察しており、これが重力によりもたらされたと説明している⁴⁰。鎖骨上窩アプローチで描出される比較的頭側の SVC では、座位により、頸静脈と同様の血管径の変化が生じたことが予想される。加えて、S 波は右房弛緩とそれに続く右室収縮、すなわち右心系による能動的な血液の吸い込みに由来するが、D 波は導管期に由来し、単なる血液の移動をみているにすぎない²⁴。そのため、D は座位による重力の影響をより受けて変化量が大きかったものと考えられた。結果として、鎖骨上窩アプローチでは、座位により S/D は小さくなり、流速波形は平坦化する方向に変化したと考えられた。一方、SVC の右房入口部付近で血流記録を行う心窩部アプローチでは、座位による血管径の変化や重力の影響が少なく、波形変化が小さかったと推察された。

3-4-6 心窩部アプローチによる上大静脈血流速度波形の右房圧推定における有用性

Tsutsui らは、集中治療室に入院した急性非代償性心不全患者 73 例を対象とした検討において、経三尖弁血流の E/A や E/e' が実測した右房圧と関連しなかったことを報告した。この理由について、e' が右室弛緩機能を表す tau と関連せず、かつ、e' で補正してもなお E と右房圧との関係はきわめて疎であったためと説明している¹⁹。肝静脈血流速度波形の S/D の右房圧の推定における有用性も 1990 年代に報告されているが¹⁷、この血流速度波形は肝線維化の進行に伴い平坦化することが報告されている²³。したがって、重症心不全患者の 15～65% に合併すると報告されているうっ血肝に起因する肝障害が⁶、肝静脈血流速度波形と右房圧との関係を修飾し、右房圧上昇の診断精度を低下させる可能性があると考えられる。これらの研究成果を支持するように、経三尖弁血流速度波形や肝静脈血流速度波形による指標は、下大静脈指標に基づく右房圧推定の精度を改善しないというデータが示された^{19,20}。一方、我々は、本研究において、SVC 流速波形の S/D が右房圧推定に有用であることに加えて、下大静脈指標に基づく推定右房圧 Grade に対する付加的価値を有することも明らかにした。日常の心エコー検査において、鎖骨上窩アプローチを追加で行うことはやや煩雑であるが、心窩部アプローチでの SVC 流速波形の記録は、下大静脈の観察の後、そのまま探触子を頭側に傾けるだけでできる。興味深いことに、本研究では、

心窩部の S/D は、鎖骨上窩の S/D よりも右房圧と良好に相関することが実証された。この理由として、心窩部アプローチでは、より右房入口部に近い位置で血流を記録できることがあげられる。過去に Walsh らは中心静脈圧と右房圧の対応を検討し、中心静脈圧は、右房からの距離が遠くなるほど右房圧を正確に反映しなくなることを報告している⁴¹。もう1つの理由として、心窩部アプローチによる SVC 血流評価の検者間再現性が、鎖骨上窩アプローチのそれに優っていたこともあげられる。以上のことから、より実用的で、かつ右房圧をより正確に反映する心窩部アプローチによる SVC 流速波形の記録を、ルーチン心エコー検査に取り入れることは、日常の右房圧推定精度を向上することに繋がると考えられた。

3-4-7 本研究の限界

本研究の限界として、第一に、健常例を対象とした基礎的検討において、座位による SVC 流速波形の変化が、鎖骨上窩アプローチで大きく、心窩部アプローチで小さかった原因を明確にすることができなかったことがあげられる。今後、臥位と座位において、両アプローチでサンプルボリュームを設定した部位の SVC 径を実際に計測することにより、1心周期における SVC の血管径の変化を観察することができれば、この点を明確にできるかもしれない。第二に、心疾患患者を対象とした検討において、症例数が比較的少ないこと、とくに対象の中に右房圧上昇例が少なかったことがあげられる。第三に、右心カテーテル検査と心エコー検査が同時に施行されていないことがあげられる。私は、両検査間で心拍数、血圧、体重などに変化がないことを確認したが、両検査間の状態の変化を完全には否定できない。第四は、SVC 流速波形の心房細動患者への適用の可否についてである。表 3-3 に示すように、心房細動の有無は、右房圧とは独立して、SVC 流速波形の S/D と関連した。このため、SVC 流速波形を用いた右房圧の推定は、心房細動患者には適用が難しいと考えられる。最後に、今回の研究対象には、日本人しか含まれていないため、体格の異なる欧米人などにも心窩部アプローチを用いた SVC 血流評価が可能か否かについて検討することができなかったことがあげられる。今後、海外の施設において本研究の追試験が行われれば、心窩部アプローチを用いた SVC 流速波形の臨床応用へのさらなる一歩となると考える。

3-5 小括

健常例を対象とした基礎的検討において、心窩部からの SVC 流速波形の記録は十分に可能であり、その検者間再現性は従来法である鎖骨上窩アプローチよりも良かった。両アプローチとも SVC 血流速度には、若干の呼吸性変動を認めたが、S/D には差を認めなかった。また、鎖骨上窩アプローチに比し心窩部アプローチでは、体位変換の影響が少なかった。これらのことから、SVC 流速波形の記録およびその臨床応用にあたっては、心窩部アプローチを用いて、計測呼吸相を統一し、流速比である S/D を用いるのが良いと考えられ

た。

心疾患患者を対象とした検討においても心窩部アプローチによる SVC 流速波形の記録は十分に可能であり、S/D の右房圧の推定における有用性が示された。加えて、従来から広く用いられている下大静脈指標の計測に、SVC 流速波形の評価を追加することにより、より精度の高い右房圧推定が可能となった。本研究をきっかけに、今後、SVC 流速波形の成立機序や臨床的意義のさらなる解明を進めていきたい。

3-6 参考文献

1. Magder S. Right atrial pressure in the critically ill: how to measure, what is the value, what are the limitations? *Chest* 2017;151:908-16.
2. Sarnoff SJ, Berglund E. Ventricular function. I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation* 1954;9:706-18.
3. Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 1955;35:123-9.
4. 大手信之. 循環器医のための実践臨床循環生理学, MEDICAL VIEW, 東京. 2021 : 10-39.
5. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:582-8.
6. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart failure and liver disease: cardiohepatic interactions. *JACC Heart Fail* 2019;7:87-97.
7. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589-96.
8. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:574-81.
9. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164-72.
10. Egbe AC, Connolly HM, Miranda WR, Scott CG, Borlaug BA. Prognostic implications of inferior vena cava haemodynamics in ambulatory patients with tetralogy of Fallot. *ESC Heart Fail* 2020;7:2589-96.

11. Beigel R, Cercek B, Luo H, Siegel RJ. Noninvasive evaluation of right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1033-42.
12. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
13. Katz AI, Chen Y, Moreno AH. Flow through a collapsible tube. Experimental analysis and mathematical model. *Biophys J* 1969;9:1261-79.
14. Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology* 2008;108:735-48.
15. Seo Y, Iida N, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, Ishizu T, Aonuma K. Estimation of central venous pressure using the ratio of short to long diameter from cross-sectional images of the inferior vena cava. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:461-7.
16. Magnino C, Omede P, Avenatti E, Presutti D, Iannaccone A, Chiarlo M, et al. Inaccuracy of right atrial pressure estimates through inferior vena cava indices. *Am J Cardiol* 2017;120:1667-73.
17. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and Doppler parameters of right atrial and right ventricular function. *Circulation* 1996;93:1160-9.
18. Fadel BM, Husain A, Alassoussi N, Dahdouh Z, Mohty D. Spectral Doppler of the hepatic veins in pulmonary hypertension. *Echocardiography* 2015;32:170-3.
19. Tsutsui RS, Borowski A, Tang WH, Thomas JD, Popović ZB. Precision of echocardiographic estimates of right atrial pressure in patients with acute decompensated heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:1072-8.
20. Toma M, Giovinazzo S, Crimi G, Masoero G, Balbi M, Montecucco F, et al. Multiparametric vs. inferior vena cava-based estimation of right atrial pressure. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:632302.
21. Nakao S, Come PC, McKay RG, Ransil BJ. Effects of positional changes on inferior vena caval size and dynamics and correlations with right-sided cardiac pressure. *Am J Cardiol* 1987;59:125-32.
22. Colli A, Cocciolo M, Riva C, Martinez E, Prisco A, Pirola M, et al. Abnormalities of Doppler waveform of the hepatic veins in patients with chronic liver disease: correlation with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:833-7.
23. Soroida Y, Nakatsuka T, Sato M, Nakagawa H, Tanaka M, Yamauchi N, et al. A novel non-invasive method for predicting liver fibrosis by quantifying the hepatic vein

waveform. *Ultrasound Med Biol* 2019;45:2363-71.

24. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Superior vena cava and hepatic vein Doppler echocardiography in healthy adults. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:1032-9.

25. Ghio S, Recusani F, Sebastiani R, Klersy C, Raineri C, Campana C, et al. Doppler velocimetry in superior vena cava provides useful information on the right circulatory function in patients with congestive heart failure. *Echocardiography* 2001;18:469-77.

26. Klein AL, Leung DY, Murray RD, Urban LH, Bailey KR, Tajik AJ. Effects of age and physiologic variables on right ventricular filling dynamics in normal subjects. *Am J Cardiol* 1999;84:440-8.

27. Jia HP, Duan YY, Cao TS, Yuan LJ, Li J. The characteristics of the spectra of superior venae cavae in patients with right heart failure. *Cardiovasc Ultrasound* 2006;4:21.

28. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:1-64.

29. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-70.

30. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. 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* 2016;29:277-314.

31. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:303-71.

32. Reynolds T, Appleton CP. Doppler flow velocity patterns of the superior vena cava, inferior vena cava, hepatic vein, coronary sinus, and atrial septal defect: a guide for the echocardiographer. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:503-12.

33. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913.

34. Simonson JS, Schiller NB. Sonospirometry: a new method for noninvasive estimation of mean right atrial pressure based on two-dimensional echographic measurements of

- the inferior vena cava during measured inspiration. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:557-64.
35. Ciozda W, Kedan I, Kehl DW, Zimmer R, Khandwalla R, Kimchi A. The efficacy of sonographic measurement of inferior vena cava diameter as an estimate of central venous pressure. *Cardiovasc Ultrasound* 2016;14:33.
36. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, Taliercio CP, Seward JB, Kyle RA, et al. Comprehensive Doppler assessment of right ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:99-108.
37. Yalonetsky S, Tal R, Aharonson D, Gross G, Lorber A. Superior vena cava-right atrium junction flow-pattern post-transcatheter closure of patent foramen ovale. *Echocardiography* 2019;36:1698-700.
38. Khouzam RN, Minderman D, D'Cruz IA. Echocardiography of the superior vena cava. *Clin Cardiol* 2005;28:362-6.
39. Morehead AJ. Sonographer's perspective of evaluating diastolic function. *Diastology*, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2008;215-29.
40. Morimoto A, Takase I, Shimizu Y, Nishi K. Assessment of cervical venous blood flow and the craniocervical venus valve using ultrasound sonography. *Leg Med* 2009;11:10-7.
41. Walsh JT, Hildick-Smith DJ, Newell SA, Lowe MD, Satchithananda DK, Shapiro LM. Comparison of central venous and inferior vena caval pressures. *Am J Cardiol* 2000;85:518-20.

第 4 章 房室弁の開放時相差の視覚的評価に基づいたスコアリングによる左心不全血行動態評価法の開発

4-1 はじめに

左室充満圧、すなわち左房圧の上昇は肺静脈圧および肺毛細管圧の上昇を通じて肺うっ血をもたらすため、心不全の管理において、これを評価することはきわめて重要である¹。左室充満圧の最も正確な評価法は、心臓カテーテル検査による心内圧の直接測定であるが、心不全患者における日常的な左室充満圧の評価には、心エコー法が中心的な役割を担っている²。

米国心エコー図学会の左室拡張機能評価に関するガイドラインでは、複数の心エコー指標を組み合わせた総合的な左室充満圧の評価法が提唱されている¹。これまでに、このアルゴリズムの臨床的有用性は数多くの研究により実証されてきたが³⁻⁸、一定の割合で判定不能例が生じるため⁹、左室充満圧評価の結論を保留せざるを得ないことも多い。加えて、左室充満圧指標には、心不全にしばしば合併する心房細動例¹⁰への適用に制限を伴うものが多い¹。したがって、アルゴリズムの判定不能例や心房細動例を含む幅広い心疾患患者に対して無理なく使用でき、かつ簡便な左室充満圧指標の確立が望まれる。

拡張早期における房室弁開放は生理的に三尖弁で先行するが^{11,12}、左房圧の上昇に伴って左房-左室圧交差時相が早期化すると僧帽弁の開放が先行するようになる¹³⁻¹⁵。この現象は、最近、同一心拍で同時に 2 箇所のパルスドプラ波形を記録できる **dual gate Doppler** 法を用いた研究により実証された¹⁶。この **dual gate Doppler** 法による両心室の拡張早期充満開始時相の差を用いた左室充満圧の評価法はきわめて画期的な手法であるが、この機能が搭載された超音波診断装置は限られており、日常臨床における使用には制限がある¹⁷。一方、左室と右室の充満開始時相の差は、僧帽弁と三尖弁の開放時相の差と言い換えることができ、これは視覚的に評価することが可能である。さらに、左室と右室の充満開始時相の差は、左房圧だけでなく右房圧にも大きく左右されるため、右房圧を勘案した評価が望ましい。そこで、私は、断層心エコー法による僧帽弁と三尖弁の開放時相差の視覚的判定に、右房圧の情報を加味した左心不全の血行動態評価手法 (**the Visually assessed time difference between Mitral valve and Tricuspid valve opening scoring : VMT** スコア) を考案した。本研究の目的は、心不全患者において、**VMT** スコアが実測した左室充満圧を正しく反映するかどうかを明らかにするとともに、その有用性を前方視的に検証することである。さらに、**VMT** スコアと患者予後との関係についても検討する。

4-2 対象と方法

4-2-1 対象

テストコホートとして、2014年2月から2017年12月までの間に、北海道大学病院に入院し、右心カテーテル検査と心エコー検査が前後24時間以内に行われた心不全ステージ分類に基づくステージB以上¹⁸の心不全患者連続157例を対象とした。このうち、補助循環・補助人工心臓使用例（n=21）、心移植後例（n=3）、房室弁置換術後例（n=5）、両検査間で血行動態が変化したと考えられた例（n=5）ならびに画質不良例（n=4）を除いた119例を解析対象とした。この119例のうち、心不全治療後の心エコー記録が得られた113例において、VMTスコアと後述する心血管イベントとの関連を調査した。

検証コホートとして、2020年7月から2020年9月までの間に北海道大学病院に入院し、右心カテーテル検査と心エコー検査が前後8時間以内（中央値：3時間；四分位範囲：1.3-4.5時間）に行われたステージB以上の心不全患者連続56例を対象とした。上述の除外基準に該当する5例と経皮的僧帽弁接合不全修復術後例1例を除いた50例を解析対象として、VMTスコアによる左室充満圧上昇の診断能を前方視的に確認した。

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認のもとに実施した（No. 018-0220）。なお、本研究では、日常的に必要とされる診療行為の範囲内で得られたデータを分析したため、上記委員会の規定に基づき、インフォームドコンセントの取得は免除されている。

4-2-2 右心カテーテル検査

血行動態指標計測のための右心カテーテル検査はSwan-Ganz catheterを用いて施行した。得られた圧記録から、平均肺動脈楔入圧（mmHg）、平均肺動脈圧（mmHg）および平均右房圧（mmHg）を計測した。浅呼吸停止下における連続3心拍平均値を計測値として用いた。1回拍出量（mL）および心拍出量（L/min）は、高度の三尖弁逆流例ではFick法で、その他の例では熱希釈法により求め、次式により肺血管抵抗（Wood units）を算出した。

$$\text{肺血管抵抗} = (\text{平均肺動脈圧} - \text{肺動脈楔入圧}) / \text{心拍出量}$$

平均肺動脈楔入圧を左室充満圧として用い、平均肺動脈楔入圧 ≥ 15 mmHgを左室充満圧上昇と定義した²。

4-2-3 心エコー検査

心エコー検査は、Aplio XG/Artida（2.5/3.0 MHz 探触子、キヤノン社製、大田原、日本）、Vivid E9（M5S 探触子、GE ヘルスケア社製、Little Chalfont、UK）、iE33/CX50（S5-1/S5-1 探触子、Philips 社製、Eindhoven、Netherlands）、prosound F75（2.5 MHz 探触子、富士フイルムヘルスケア社製、東京、日本）、またはACUSON SC2000（4V1c 探触子、SIEMENS 社製、Erlangen、Germany）を用いて行った。米国心エコー図学会のガイドラインに則り^{1,19,20}、断層心エコー法により、左室拡張末期径（mm）、左

室相対的壁厚および左室心筋重量係数 (g/m^2) を求めた。心尖部二腔断面と四腔断面から、二断面ディスク法により左室駆出率 (%) および左房容積係数 (mL/m^2) を算出した。心尖部からのパルスドプラ法により、経僧帽弁血流速度波形を記録し、拡張早期ピーク流速 (E , cm/s)、 E 波の減速時間 (DT , ms) および心房収縮期ピーク流速 (A , cm/s) を計測し、 E と A との比 (E/A) を求めた。心尖部四腔断面において、組織ドプラ法により、心室中隔側と側壁側の僧帽弁輪それぞれの拡張早期ピーク運動速度を計測し、両者の平均値 (e') を求め、 E と e' との比 (E/e') を算出した。右室流入路断面、傍胸骨四腔断面または心尖部四腔断面を用いて、カラードプラ法ガイド下の連続波ドプラ法により三尖弁逆流速度のピーク流速 (m/s) を計測し、収縮期右室-右房圧較差 (peak systolic transtricuspid pressure gradient : TRPG, mmHg) を求めた。心窩部矢状断面から下大静脈径 (mm) とその呼吸性変動率 (%) を計測した。

米国心エコー図学会の左室拡張機能評価に関するガイドラインに則り 1、 E/A 、 E/e' 、三尖弁逆流速度および左房容積係数を用いて左室拡張機能の Grade 分類を行い、Grade II 以上の左室拡張機能障害を左室充満圧上昇と判定した^{1,3}。なお、Grade 分類に際し、洞性頻脈ないし心室性不整脈のために単峰性の左室流入血流速度波形を示す例においては、 E/A の計測ができないことから、Grade 分類に基づく左室充満圧は判定不能と判断した。また、ガイドラインに左室充満圧推定のアルゴリズムの記載がない心房細動例においては、Torii らの報告に基づき、三尖弁逆流速度 $>2.8 \text{ m}/\text{s}$ 、 $E/e' \geq 11$ および $DT < 160 \text{ ms}$ を用いて左室充満圧上昇の有無を判定した⁶。

図 4-1 に VMT スコアの算出法を示す。心尖部四腔断面の 6~9 心拍分のシネループから、必要に応じてコマ送りによるスロー再生を行い、浅呼吸位または安静呼吸下の呼吸時において、拡張早期に三尖弁と僧帽弁のどちらが先に開放するかを視覚的に判定した。これに基づき、房室弁の開放時相の差について 0 点から 2 点の 3 段階にスコアリングを行った (三尖弁の先行開放 = 0 点、三尖弁と僧帽弁の同時開放 = 1 点、僧帽弁の先行開放 = 2 点)。つぎに、下大静脈径 $>21 \text{ mm}$ かつ呼吸性変動率 $<20\%$ を右房圧の上昇が示唆される所見とし¹⁹、これがみられた場合には、1 点を加算して、最終的に 0 点から 3 点の 4 段階にスコアリングを行った。

4-2-4 予後の調査

心不全治療後の心エコー記録が得られた 113 例について、電子カルテに記載された個々の記録を後方視的に閲覧することで、心エコー検査後 1 年間の心不全増悪に伴う再入院、左心補助人工心臓植込みおよび心臓死の有無を調査し、それらの複合エンドポイントの発生を心血管イベントの発生と定義した。

4-2-5 統計学的分析方法

統計解析は、標準的な統計ソフトウェア (IBM SPSS version 25 for Windows ; IBM、

Armonk, NY) を用いて行った。連続量の統計値は、平均値±標準偏差または中央値（四分位範囲）で表記した。VMT スコア別の群間比較には、一元配置分散分析と Turkey の HSD 検定または Kruskal-Wallis の H 検定と Steel-Dwass 検定を用いた。群間の頻度差の検定には、 χ^2 検定または Fisher の正確確率検定を用いた。既存の左室充満圧指標に対する VMT スコアの付加的価値の有無の評価には、尤度比検定と受動者動作特性 (receiver operating characteristics : ROC) 解析に基づく C 統計量の比較を行った。VMT スコアと左室充満圧との関係に影響を与えうる交絡因子によるバイアスを調整するために、ロジスティック回帰分析を行った。なお、単変量解析で危険率が 5%未満であった因子により多変量解析を行った。心血管イベント回避率とその VMT スコアに基づく群間差の分析には、Kaplan-Meier 生存分析を用いた。無作為に選出した 30 例の患者において、同一検者による 2 回のスコアリングと異なる検者によるスコアリングに基づき、VMT スコアの検者内および検者間再現性を重み付け κ 係数で評価した²¹。すべての検定において危険率 (p) 5%未満を有意と判定した。

房室弁開放時相差

下大静脈 (IVC) 拡張の有無

左室圧と左房圧

右室圧と右房圧

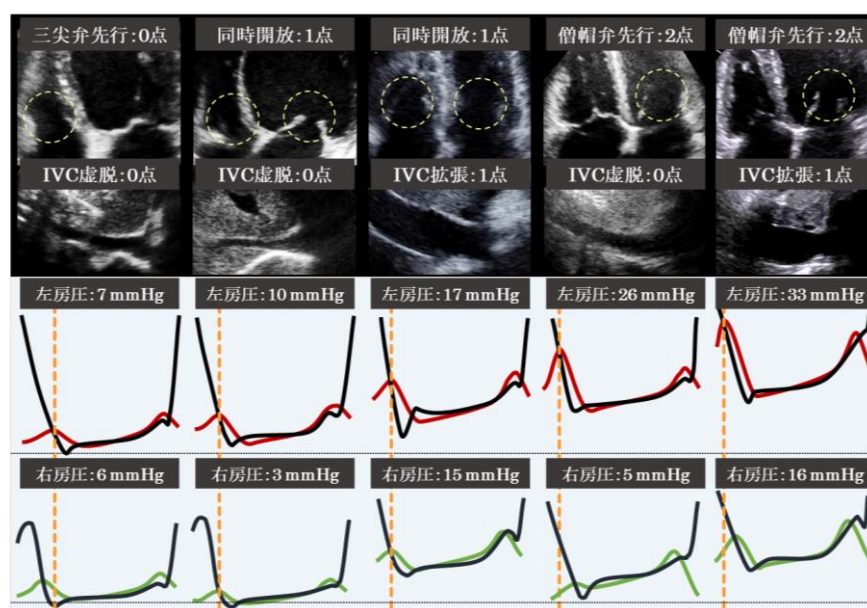


図 4-1. VMT スコアの算出法

拡張早期における心尖部四腔断面の断層図と心窩部矢状断面からの IVC の断層図（上段）、実測した圧記録に基づく左室と左房圧波形の模式図（中段）および右室と右房圧波形の模式図（下段）を示す。心尖部四腔断面において、三尖弁と僧帽弁のどちらが先に開放するかを視覚的に判定し、これに基づくスコアリングを行った（三尖弁の先行開放＝0 点、三尖弁と僧帽弁の同時開放＝1 点、僧帽弁の先行開放＝2 点）。さらに、下大静脈径 > 21 mm かつ呼吸性変動率 < 20% が認められた場合には、1 点を加算して、最終的に 0 点から 3 点の 4 段階にスコアリングを行った。黄色の円は拡張早期に先に開放した房室弁を、橙色の破線は拡張早期における左房-左室圧交差時相を示している。VMT スコア = visually assessed time difference between mitral valve and tricuspid valve opening score

4-3 結果

4-3-1 VMT スコア別の患者背景と心エコー指標の比較

テストコホートにおける解析対象 119 例の VMT スコア別の臨床的背景を表 4-1 に示す。VMT スコアの内訳は、0 点が 20 例（17%）、1 点が 50 例（42%）、2 点が 37 例（31%）、3 点が 12 例（10%）であった。基礎疾患として、拡張型心筋症および虚血性心疾患が全体の約半数を占めており、対象の半数以上は心不全症状を有していた。収縮期血圧は、VMT スコア 2 点以上で 0 点よりも有意に小であった。VMT スコアの上昇にしたがって、ニューヨーク心臓協会の心機能分類は悪化し、高度の腎障害ならびに血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）濃度の高値が認められた。

対象の VMT スコア別の心エコー指標の比較を表 4-2 に示す。断層心エコー法のフレームレートには、4 群間に有意差を認めなかった。左室拡張末期径は VMT スコア 2 点以上で 0 点よりも有意に大、左室駆出率は VMT スコア 2 点以上で 1 点以下に比し有意に小であった。VMT スコアの上昇に伴って左室拡張機能指標は悪化し、結果として、左室拡張機能の Grade 分類に基づき左室充満圧上昇と判定された例は、VMT スコア 2 点以上で高頻度であった。また、高度の僧帽弁および三尖弁逆流は、VMT スコア 2 点以上で高頻度にみられた。

4-3-2 VMT スコア別の右心カテーテル計測値の比較

テストコホートにおける対象の VMT スコア別の右心カテーテル計測値の比較を表 4-3 に示す。平均肺動脈楔入圧は、VMT スコア 2 点以上で 1 点以下に比し有意に大で、VMT スコア 3 点で最も高値であった（図 4-2）。このことは、VMT スコア 2 点以上が、左室充満圧上昇の識別に役立つ可能性を示唆している。平均右房圧も、VMT スコア 2 点以上で 1 点以下に比し有意に大で、VMT スコア 3 点で最も高値であったが、平均肺動脈楔入圧と平均右房圧との比ないし両者の差は VMT スコア 2 点で最大であり、3 点がこれに続いた。1 回拍出量および心係数は、VMT スコア 2 点で最も低値であり、3 点がこれに続いて低かった。

左室駆出率に基づくサブグループ解析の結果を図 4-3 に示す。平均肺動脈楔入圧は、左室駆出率の低下した心不全（heart failure with reduced ejection fraction : HFrEF ; 左室駆出率<50%、n=75）においても（図 4-3A）、左室駆出率の保たれた心不全（heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF ; 左室駆出率 $\geq$ 50%、n=44）においても（図 4-3B）、VMT スコア 2 点以上で 1 点以下に比し有意に大であった。同様の結果は、単峰性の左室流入血流速波形のために左室拡張機能の Grade 分類が適用できなかった 33 例（心房細動 23 例、その他 10 例）においても（図 4-4A）、完全脚ブロック症例ないしペースメーカー植え込み症例 43 例においても得られた（図 4-4B）。

表 4-1. テストコホートにおける VMT スコア別の患者背景の比較

指標	VMT 0	VMT 1	VMT 2	VMT 3	p 値
症例数、n (%)	20 (17)	50 (42)	37 (31)	12 (10)	N/A
年齢 (歳)	67 ± 13	59 ± 18	63 ± 13	52 ± 19	.064
男性、n (%)	13 (65)	31 (62)	27 (73)	9 (75)	.712
体表面積 (m ²)	1.63 ± 0.16	1.63 ± 0.19	1.65 ± 0.19	1.79 ± 0.29	.106
収縮期血圧 (mmHg)	125 ± 19	113 ± 18	107 ± 23*	105 ± 27*	.013
心拍数 (bpm)	76 ± 14	71 ± 13	78 ± 18	83 ± 24	.079
心電図					
完全左脚ブロック/右室 ペーシング、n (%)	4 (20)	6 (12)	4 (11)	1 (8)	.783
完全右脚ブロック、n (%)	0 (0)	9 (18)	5 (14)	1 (8)	.198
心房細動、n (%)	1 (5)	10 (20)	7 (19)	5 (42)	.090
心疾患の内訳、n (%)					
虚血性心疾患	9 (45)	14 (28)	14 (38)	2 (17)	.320
拡張型心筋症	2 (10)	11 (22)	11 (30)	5 (42)	.178
弁膜疾患	2 (10)	10 (20)	5 (14)	1 (8)	.730
肥大型心筋症	2 (10)	5 (10)	2 (5)	2 (17)	.567
高血圧性心疾患	2 (10)	0 (0)	2 (5)	2 (17)	.023
先天性心疾患	1 (5)	4 (8)	0 (0)	0 (0)	.281
その他の心疾患	2 (10)	6 (12)	3 (8)	0 (0)	.777
NYHA、n (%)					
I	16 (80)	32 (64)	6 (16)	0 (0)	<.001
II	3 (15)	11 (22)	6 (16)	0 (0)	.366
III	1 (5)	4 (8)	15 (41)	5 (42)	<.001
IV	0 (0)	3 (6)	10 (27)	7 (58)	<.001
血液生化学的検査					
クレアチニン (mg/dL)	1.0 (0.8– 1.5)	0.9 (0.6– 1.4)	1.1 (0.9–1.6)	1.4 (1.0– 2.0)	.029
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	52.9 ± 30.4	65.3 ± 33.9	49.2 ± 21.5	47.9 ± 20.6	.044
血漿 BNP (pg/mL)	86 (24–166)	208 (41– 433)	577 (319– 945)*†	944 (733– 1455)*†	<.001

VMT スコア=visually assessed time difference between mitral valve and tricuspid valve opening score ; N/A=not applicable ; NYHA=ニューヨーク心臓協会の心機能分類 ; eGFR=推算糸球体濾過量 ; BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド

*p<0.05 vs. VMT スコア 0 ; †p<0.05 vs. VMT スコア 1 ; §p<0.05 vs. VMT スコア 2

表 4-2. テストコホートにおける VMT スコア別の心エコー指標の比較

指標	VMT 0	VMT 1	VMT 2	VMT 3	p 値
症例数、n (%)	20 (17)	50 (42)	37 (31)	12 (10)	N/A
フレームレート (fps)	50 ± 5	53 ± 7	53 ± 7	49 ± 8	.275
左室拡張末期径 (mm)	49 ± 7	54 ± 11	60 ± 12*	68 ± 12*†	<.001
左室相対的壁厚	0.37 ± 0.08	0.34 ± 0.10	0.30 ± 0.10*	0.27 ± 0.07*	.007
左室心筋重量係数 (g/m ²)	94 (77–126)	117 (82– 147)	125 (101– 139)	134 (122– 158)*	.021
左室駆出率 (%)	52 ± 12	49 ± 18	35 ± 17*†	29 ± 14*†	<.001
E (cm/s)	64 ± 26	81 ± 23	98 ± 36*†	106 ± 33*†	<.001
E/A	0.6 (0.6– 0.8)	1.1 (0.8– 1.4)*	2.4 (1.4– 3.4)*†	3.5 (2.5– 4.1)*†	<.001
E 波の減速時間 (ms)	247 ± 83	196 ± 56*	163 ± 60*	119 ± 34*†	<.001
e' (cm/s)	6.3 ± 2.2	7.6 ± 2.6	6.5 ± 2.5	7.5 ± 3.3	.159
E/e'	9.7 ± 4.1	11.7 ± 5.1	15.7 ± 7.5*†	15.6 ± 5.4*	.001
TRPG (mmHg)	21.7 ± 5.7	25.7 ± 6.9	38.5 ± 14.8*†	45.0 ± 14.1*†	<.001
左房容積係数 (mL/m ²)	31 (23–53)	40 (31–61)	63 (44– 71)*†	75 (69– 102)*†§	<.001
左室拡張機能 Grade					
Grade II 以上 (左室充満圧上昇)	1 (5)	14 (28)	28 (76)	9 (75)	<.001
Grade I (左室充満圧正常)	16 (80)	34 (68)	7 (19)	0 (0)	<.001
判定不能	3 (15)	2 (4)	2 (5)	3 (25)	.064
下大静脈径 (mm)	12 ± 3	13 ± 4	18 ± 6*†	26 ± 4*†	<.001
呼吸性変動率 (%)	46 ± 12	37 ± 17	25 ± 17*†	14 ± 3*†	<.001
高度の僧帽弁逆流、n (%)	1 (5)	2 (4)	14 (38)	7 (58)	<.001
高度の三尖弁逆流、n (%)	0 (0)	5 (10)	8 (22)	4 (33)	.018

VMT スコア=visually assessed time difference between mitral valve and tricuspid valve opening score ; N/A=not applicable ; E=経僧帽弁血流拡張早期ピーク流速 ; A=経僧帽弁血流心房収縮期ピーク流速 ; e'=拡張早期僧帽弁輪運動速度 ; TRPG=収縮期右室-右房圧較差

*p<0.05 vs. VMT スコア 0 ; †p<0.05 vs. VMT スコア 1 ; §p<0.05 vs. VMT スコア 2

表 4-3. テストコホートにおける VMT スコア別の右心カテーテル計測値の比較

指標	VMT 0	VMT 1	VMT 2	VMT 3	p 値
症例数、n (%)	20 (17)	50 (42)	37 (31)	12 (10)	N/A
平均肺動脈楔入圧 (mmHg)	10 ± 5	12 ± 4	22 ± 8*†	28 ± 4*†§	<.001
平均右房圧 (mmHg)	6 ± 3	7 ± 4	10 ± 6*†	16 ± 5*†§	<.001
平均肺動脈楔入圧/平均 右房圧	1.6 (1.3– 1.7)	1.5 (1.3– 2.3)	2.4 (1.5–3.4)*	1.8 (1.6–2.3)	.025
平均肺動脈楔入圧–平均 右房圧 (mmHg)	3 (2–4)	4 (3–7)	13 (5–16)*†	13 (9–15)*†	<.001
平均肺動脈圧 (mmHg)	17 ± 5	19 ± 6	30 ± 9*†	40 ± 6*†§	<.001
肺血管抵抗 (Wood units)	1.4 ± 0.5	1.6 ± 0.8	2.4 ± 1.2*†	3.2 ± 2.0*†	<.001
1 回拍出量 (mL)	65 ± 15	67 ± 24	48 ± 16*†	50 ± 19†	<.001
心係数 (L/min/m ²)	2.9 ± 0.7	2.8 ± 0.8	2.1 ± 0.6*†	2.3 ± 0.7	<.001

VMT スコア=visually assessed time difference between mitral valve and tricuspid valve opening score ; N/A=not applicable

*p<0.05 vs. VMT スコア 0 ; †p<0.05 vs. VMT スコア 1 ; §p<0.05 vs. VMT スコア 2

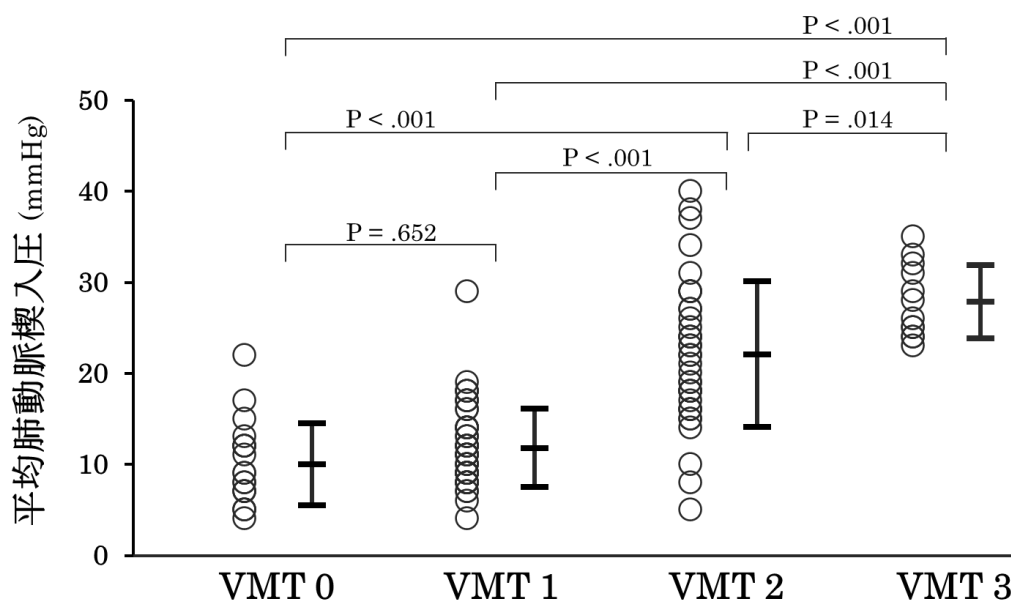


図 4-2. VMT スコア別の平均肺動脈楔入圧の比較

VMT スコア=visually assessed time difference between mitral valve and tricuspid valve opening score

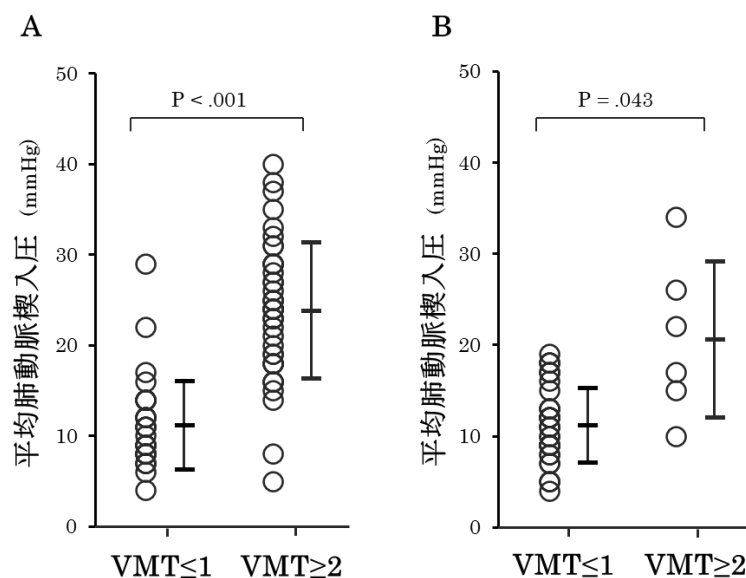


図 4-3. 左室駆出率低下例と保持例における VMT スコア別の平均肺動脈楔入圧の比較
 (A) 左室駆出率<50% (75 例) における VMT スコア 1 点以下と 2 点以上の群間比較。
 (B) 左室駆出率≥50% (44 例) における VMT スコア 1 点以下と 2 点以上の群間比較。

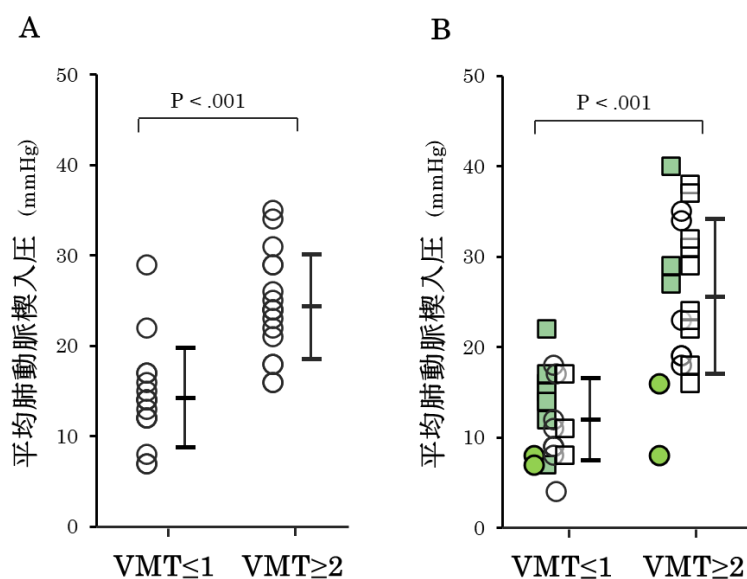


図 4-4. 単峰性左室流入血流速波形を示した例と完全脚ブロック症例またはペースメーカー植え込み症例における VMT スコア別の平均肺動脈楔入圧の比較
 (A) 単峰性左室流入血流速波形を示した例 (33 例) における VMT スコア 1 点以下と 2 点以上の群間比較。(B) 完全脚ブロックまたはペースメーカー植え込み症例 (43 例) における VMT スコア 1 点以下と 2 点以上の群間比較。白い円は完全右脚ブロック例 (15 例) を、緑の円は完全左脚ブロック例 (4 例) を、緑の四角は右室ペーシング調律を (11 例)、白い四角は心臓再同期療法が施行された例を (13 例) 示す。

4-3-3 左室充満圧上昇の診断能

VMT スコア 2 点以上による左室充満圧上昇の診断能を解析した結果を表 4-4 に示す。全例において、VMT スコア 2 点以上は、感度 78%、特異度 93%、陽性的中率 92%、陰性的中率 81%、正診率 86%で左室充満圧上昇を予測しえた。左室充満圧上昇を目的変数とした尤度比検定では、説明因子として血漿 BNP 濃度に左室拡張機能の Grade 分類、VMT スコアを順に加えることで、予測能は段階的に向上した(図 4-5)。さらに、左室拡張機能の Grade 分類に VMT スコアを加えると、ROC 解析に基づく C 統計量は有意に増加し、VMT スコアの付加的価値が確認された(左室拡張機能の Grade 分類のみの C 統計量：0.79 [95%信頼区間：0.70–0.86] vs. 左室拡張機能の Grade 分類に VMT スコアを加えた場合の C 統計量：0.91 [95%信頼区間：0.83–0.95]、 $p<0.001$)。また、左室充満圧上昇を目的変数としたロジスティック回帰分析では、交絡因子によるバイアスを調整した後も、VMT スコア 2 点以上は左室充満圧上昇の独立規定因子として選択された(表 4-5)。

HFrEF 患者 75 例および HFpEF 患者 44 例における左室充満圧上昇の予測において、VMT スコアは、HFrEF 患者においては優れた診断能を示したが、HFpEF 患者における診断感度は低かった(表 4-4)。また、単峰性の左室流入血流速波形を示す 33 例および完全脚ブロック症例ないしペースメーカ植え込み症例 43 例における予測成績は良好であった(表 4-4)。

表 4-4. テストコホートにおける VMT $\geq$ 2 による左室充満圧上昇の診断能

	症例数	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率	正診率
全例	119	78%	93%	92%	81%	86%
左室駆出率<50%	75	91%	90%	93%	88%	91%
左室駆出率 $\geq$ 50%	44	36%	97%	83%	76%	77%
単峰性の左室流入血流速波形	33	74%	100%	100%	63%	82%
完全脚ブロックまたはペースメーカ	43	74%	94%	95%	68%	81%

VMT スコア=visually assessed time difference between mitral valve and tricuspid valve opening score

4-3-4 退院時の VMT スコアと患者予後との関連

退院時に心エコー検査が実施された 113 例において、1 年間の観察期間中に 20 例(18%)で心血管イベントが発生した(心不全増悪に伴う再入院 6 例、左心補助人工心臓植込み 9 例、心臓死 5 例)。Kaplan-Meier 分析では、退院時の VMT スコアが 2 点以上の群は、1 点以下の群に比し、有意にイベント発生率が高かった(図 4-6)。

図 4-5. 左室充満圧上昇の診断における VMT スコアの付加的価値

BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド ; VMT スコア=visually assessed time difference between mitral valve and tricuspid valve opening score

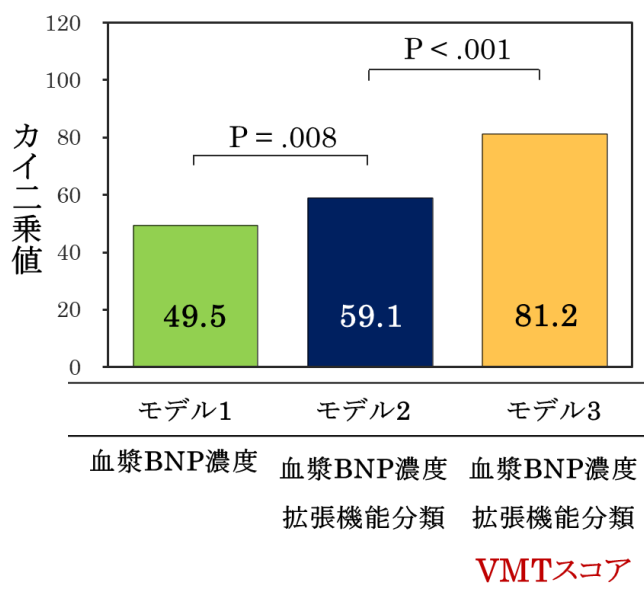


表 4-5. テストコホートにおけるロジスティック回帰分析を用いた左室充満圧上昇の有無と関連する因子の検討

指標	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
年齢 (歳)	1.002 (0.980–1.024)	0.875		
収縮期血圧 (mmHg)	0.986 (0.969–1.003)	0.095		
心拍数 (bpm)	1.016 (0.994–1.039)	0.154		
心房細動	3.801 (1.378–10.485)	0.006	5.969 (1.382–25.786)	0.013
虚血性心疾患	0.629 (0.290–1.365)	0.239		
ヘモグロビン (g/dL)	0.846 (0.709–1.009)	0.058		
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.979 (0.967–0.993)	0.002	0.983 (0.963–1.002)	0.075
左室心筋重量係数 (g/m ²)	1.008 (0.999–1.016)	0.073		
左室駆出率 (%)	0.969 (0.949–0.990)	0.003	1.023 (0.985–1.063)	0.221
1 回拍出量 (mL)	0.961 (0.941–0.981)	<0.001	0.988 (0.957–1.019)	0.437
VMT スコア ≥ 2	49.327 (15.054–161.632)	<0.001	67.419 (14.558–312.223)	<0.001

eGFR=推算糸球体濾過量 ; VMT スコア=visually assessed time difference between mitral valve and tricuspid valve opening score

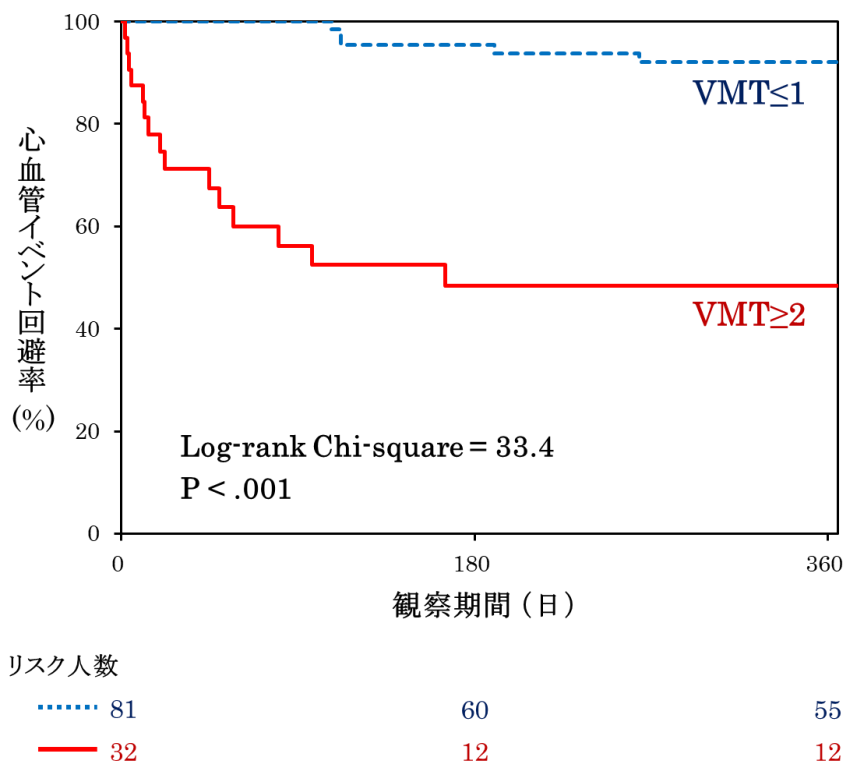


図 4-6. Kaplan-Meier 分析の結果

VMT スコア 1 点以下の群を青の点線で、VMT スコア 2 点以上の群を赤の実線で表した。
VMT スコア = visually assessed time difference between mitral valve and tricuspid valve opening score

4-3-5 検証コホートにおける結果

検証コホートの解析対象 50 例（男性 30 例、70±18 歳）における基礎疾患の内訳は、弁膜疾患 19 例、拡張型心筋症 15 例、虚血性心疾患 5 例、その他 11 例であった。平均肺動脈楔入圧は 13±8 mmHg であり、左室充満圧上昇は 14 例（28%）に認められた。左室駆出率は 48±19% であり、ニューヨーク心臓協会の心機能分類 ≥ III 度は 19 例（38%）に、心房細動は 9 例（18%）に認められた。VMT スコア 2 点以上による左室充満圧上昇の診断能を検証したところ、C 統計量は 0.87（95%信頼区間：0.70-0.95）で、感度は 79%、特異度は 94%、正診率は 90% であった。また、左室拡張機能の Grade 分類に VMT スコアを加えると、C 統計量は有意に増加し、検証コホートにおいて VMT スコアの付加的価値が確認された（図 4-7）。

4-3-6 再現性

検者内および検者間における VMT スコアの κ 係数は、それぞれ 0.93 と 0.81 であり、ともに良好であった（表 4-6）。

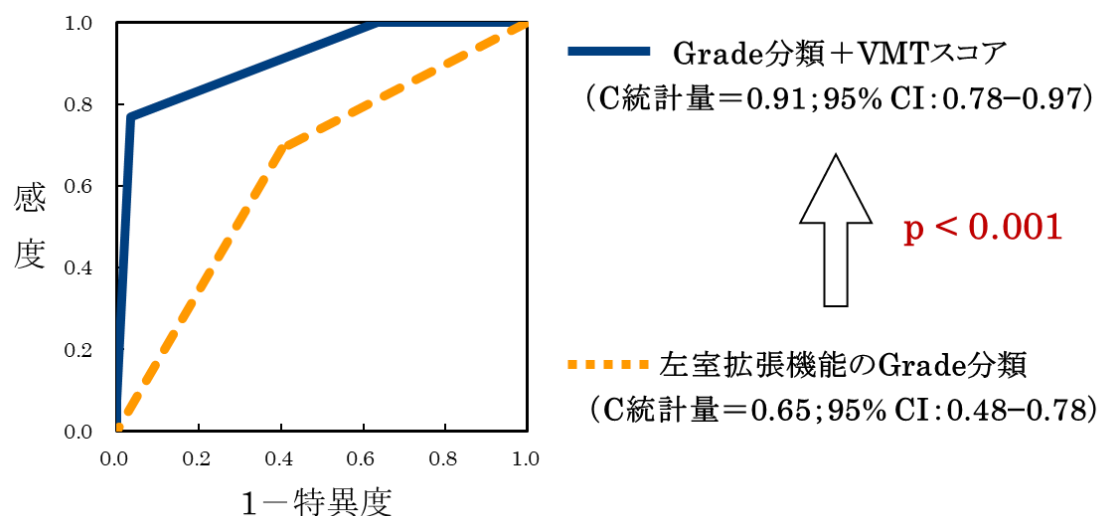


図 4-7. 左室充満圧上昇の診断における VMT スコアの付加的価値の検証

米国心エコー図学会のガイドラインに記載されている左室拡張機能の Grade 分類に、VMT スコアを加えることで、左室充満圧上昇を予測する C 統計量は有意に上昇した。CI = confidence interval ; VMT スコア = visually assessed time difference between mitral valve and tricuspid valve opening score

表 4-6. VMT スコアの再現性

κ 係数=0.93		観測者 1 による 1 回目読影			
VMT スコア		0	1	2	3
2 回目読影	0	3	0	0	0
	1	1	12	0	0
	2	0	2	9	0
	3	0	0	0	3
κ 係数=0.81		観測者 2			
VMT スコア		0	1	2	3
観測者 1	0	2	1	0	0
	1	3	10	0	0
	2	0	4	7	0
	3	0	0	0	3

VMT スコア = visually assessed time difference between mitral valve and tricuspid valve opening score

4-4 考察

本研究は、ステージ B 以上の心不全患者において、断層心エコー法のための視覚的判定に基づく簡便なスコアリングシステムが、左室充満圧の上昇を良好に検出できることを示した。また、VMT スコアには、左室充満圧上昇の診断において、心不全のバイオマーカーである血漿 BNP 濃度やガイドラインに基づく左室拡張機能の Grade 分類に対する付加的価値が認められた。さらに、VMT スコアは、一般に、左室充満圧の推定が難しいとされる単峰性の左室流入血流速波形を示す例（おもに心房細動例）においても、左室充満圧の上昇を検出しえた。加えて、VMT スコアは心不全治療後の予後予測にも有用である可能性が示された。左室充満圧は心不全の診断、程度評価および経過観察に必須の指標であり、本研究の成果は、左室充満圧の上昇をルーチン心エコー検査の中でより簡便かつ正確に診断することに貢献すると考えられた。

4-4-1 VMT スコアの論理的基盤

拡張早期における房室弁開放は生理的に三尖弁で先行する^{11,12}。これは、通常、右室収縮期圧は左室収縮期圧よりもかなり低く（概ね左室収縮期圧の 5 分の 1）、拡張早期における右房-右室圧交差が左房-左室圧交差より早く生じるためである。一方、左房圧、とくに左房圧の v 波が上昇すると、左房-左室圧交差時相の早期化が起こり^{13,14}、その結果として、僧帽弁の開放が先行するようになる¹⁵。左房圧がさらに上昇すると、これに続発する肺毛細管圧の上昇を通じて後毛細管性肺高血圧をきたす²²。肺高血圧による右室後負荷の増大は右室の収縮および弛緩障害をもたらし、拡張早期の右室圧下降は緩やかになるために²³⁻²⁵、右房-右室圧交差時相は遅れる。結果として、拡張早期における三尖弁の開放時相は遅延し、三尖弁に対する僧帽弁開放の早期化はより顕著となる。したがって、拡張早期における三尖弁に対する僧帽弁開放の早期化は、左室充満圧上昇の程度を反映すると考えられる。実際に、Sugahara らは、dual gate Doppler 法を用いた時相計測に基づく検討により、拡張早期における左室と右室の充満開始時相の差が平均肺動脈楔入圧とよく相関することを示した¹⁶。しかし、彼らの研究は、dual gate Doppler 法が搭載された超音波診断装置を必要とし、汎用性に欠けるという難点があった。また、もう 1 つの重要な限界として、彼らは、右房圧の情報を加味していないことがあげられる。上述したように、心房圧と心室圧下降脚の交差時相は、主として心房圧の v 波に規定されると考えられるため、左房圧と右房圧の v 波の相対的な差が房室弁の開放順を決定すると考えられる。このことは、左房圧を上回る右房圧の上昇があると、たとえ左室充満圧が上昇していたとしても、僧帽弁の先行開放がキャンセルされる可能性があることを意味しており、僧帽弁に先行する三尖弁の開放が、必ずしも正常の左室充満圧を表すとは限らないことを示唆している。反対に、右房圧の上昇を示唆する下大静脈の拡大を認めたうえで、僧帽弁の開放が先行する場合には、左室充満圧の異常な上昇を示唆する。実際に、本研究において、僧帽弁の先

行開放に右房圧上昇が加点された VMT スコア 3 点の患者の平均肺動脈楔入圧は、その他の患者に比して明らかに高く、結果として、左室充満圧上昇の診断における VMT スコア 3 点の陽性的中率は 100%であった。また、以前より、重症心不全患者では右房圧と左房圧との間に比較的強い正相関が認められることが報告されている²⁶⁻³⁰。これは、一般に、左房圧の上昇に続発する肺毛細管圧の上昇が、後毛細管性肺高血圧を介して右室機能障害を引き起こし、右房圧が上昇するためと説明されている²⁸。その他、右心系の圧上昇が左房圧を上昇させる機序として、心房間相互依存による右房から左房へ直接的な圧伝播^{31,32}や右室拡大に伴う pericardial constraint と心室間相互依存の増強による心室中隔の左方運動を介した左室拡張期圧上昇などが説明されている^{33,34}。これらのことから、右房圧の上昇は房室弁開放時相差に影響し、左房圧の上昇をも引き起こし得るため、房室弁開放時相差に右房圧指標としての下大静脈所見を勘案した評価が望ましい。以上のような仮説と研究成果が、VMT スコアの論理的基盤となっている。

4-4-2 VMT スコアの利点と欠点

VMT スコアの利点として、HFrEF 患者におけるきわめて高い左室充満圧上昇の診断能と単峰性の左室流入血流速波形を示す患者（おもに心房細動患者）における十分な診断能があげられる（表 4-4）。したがって、VMT スコアは心房細動を合併した HFrEF 患者の血行動態評価において、とくに有用であると考えられる。また、ごく最近、二施設後ろ向き観察研究により、VMT スコアは心房細動を有する HFpEF 患者の予後予測にも有用であることが示された^{35,36}。社会の高齢化に伴い心房細動の患者数は増加の一途を辿っている³⁷。また、心房細動患者では心不全を合併する割合が経時的に増加し³⁸、心房細動例における死因の第 1 位は心不全であった³⁹。したがって、心房細動例の左室充満圧評価に対しても使用できることは、本スコアリングシステムの大きな利点であるといえる。

一方、本手法の欠点として、HFpEF 患者における左室充満圧上昇の診断感度が低かったことがあげられる（表 4-4）。本研究における HFpEF 患者 44 例中 9 例（20%）において、VMT スコアは偽陰性を示した。この要因を明らかにするために、偽陰性例 9 例の病態を後方視的に分析した結果、5 例は明瞭な右心不全優位の血行動態であることがわかった。このような患者では、先に述べたように、右房圧の v 波の著しい上昇に伴う右房-右室圧交差時相の早期化により、多少とも左室充満圧が上昇していたにもかかわらず、三尖弁の開放が僧帽弁に先行したものと考えられた。9 例中 1 例は左室拡張障害を特徴とする肥大型心筋症⁴⁰であり、著しく遷延した左室弛緩のために、左房-左室圧交差時相が遅延したものと考えられた。9 例中 2 例は、僧帽弁前尖に向かう偏心性の逆流ジェットを有する重症の大動脈閉鎖不全症例であり、物理的要因により僧帽弁の早期開放が妨げられたものと推察された。残りの 1 例については、偽陰性の要因を明確にすることができなかった。以上の考察に基づき、明瞭な右心不全優位の血行動態を呈する例、きわめて高度の左室弛緩障害を呈する病態、ならびに僧帽弁に衝突する偏心性の逆流ジェットを伴う大動脈弁閉鎖不全症では、VMT スコ

アによる左室充満圧上昇の診断感度が低下する可能性があると考えられた。HFpEF 患者においても十分に使用することのできる左室充満圧指標の探索は、今なお、重要な研究課題である^{36,41}。本研究では、左室駆出率のみで HFpEF を定義したことが診断感度に影響した可能性があり、今後、より多数例の厳密に定義された HFpEF 患者を対象とした追加検討を行う必要があると考える。

また、本研究の対象には前毛細管性肺高血圧症患者は含まれなかったが、VMT スコアは本症には適用できないと考えられる。本症では、左室充満圧の上昇を介さない右室後負荷の上昇が右室の収縮および弛緩障害をもたらし、拡張早期の右室圧下降は緩やかになるために²³⁻²⁵、右房-右室圧交差時相は遅れる。したがって、左室充満圧が正常であっても僧帽弁に対する三尖弁開放が遅れ、VMT スコアの偽陽性が生じるものと予想される。

4-4-3 本研究の限界

本研究の限界として、第一に、症例数が比較的少なく、単一施設の単一部門での研究であることがあげられる。このため、テストコホートにおける心血管イベント数が少なく、多変量解により VMT スコアと心血管イベントとの関連を明確にすることができなかった。加えて、VMT スコア 2 点と 3 点との間でのイベント発生率の違いを検討することができなかった。VMT スコア 3 点では、平均肺動脈楔入圧と平均右房圧は最も高値であり、両者の比は 2 点よりも小さい傾向が認められた (表 4-3)。Drazner らは、右房圧と左房圧の両方が等しく上昇した心不全患者は、きわめて予後不良であることを報告していることから⁴²、VMT スコア 3 点は 2 点よりも予後が悪い可能性がある。第二に、右心カテーター検査と心エコー検査が同時に施行されていないことがあげられる。私は、両検査間で心拍数、血圧、体重などに変化がないことを確認したが、両検査間で状態が変化した可能性を完全には否定できない。第三に、心房細動患者では、先行 RR 間隔と先々行 RR 間隔が近似する 1 心拍における心エコー計測値を使用したことがあげられる。この代表的 1 心拍における計測値の妥当性は実証されているが⁶、これにより従来のドプラ指標の診断能がいくらか低下した可能性がある。第四に、房室弁の開放時相に影響を及ぼす可能性のある完全左脚ブロックや右室ペーシング調律などの心室内伝導障害を示す例を少数しか含まなかったことがあげられる (完全左脚ブロック 4 例、右室ペーシング調律 11 例)。第五に、VMT スコア 1 点 (n=50) には、僧帽弁と三尖弁の同時開放かつ下大静脈の拡張がない場合 (n=48) と三尖弁の先行開放かつ下大静脈の拡張がある場合 (n=2) が含まれる。本研究において、後者はきわめて稀であったが、このような症例では右房圧 v 波の異常な上昇に伴う三尖弁の先行開放が生じている可能性があり、左室充満圧の解釈には十分に注意を払う必要があると考えられた。最後に、本スコアリングシステムでは簡便さを優先させたため、第 3 章で右房圧推定における有用性を示した SVC 流速波形をスコアリングの指標として用いなかった。さらに、下大静脈による右房圧上昇の判定は視覚的評価ではなく計測値に頼った。短軸断面における下大静脈の円形化が右房圧の上昇を支持する所

見として有用であることが報告されており⁴³、今後、これを用いることにより、完全に視覚的評価のみでのスコアリングシステムの実現が可能となると考える。

4-5 小括

断層心エコー法の視覚的評価に基づく VMT スコアは、左室充満圧上昇の診断に有用であり、血漿 BNP 濃度や左室拡張機能の Grade 分類に対する付加的価値を有した。さらに、VMT スコアは心不全治療後の予後予測にも有用である可能性が示唆された。断層心エコー法のみを使用する VMT スコアは汎用性に優れるため、今後、多施設共同前向き研究を行うことにより、その臨床的有用性を検証していきたい。

4-6 参考文献

1. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. 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* 2016;29:277-314.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
3. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, Abudiab MM, Schutt RC, Kumar A, et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1937-48.
4. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliaş G, Cardim N, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:961-8.
5. Balaney B, Medvedofsky D, Mediratta A, Singh A, Ciszek B, Kruse E, et al. Invasive validation of the echocardiographic assessment of left ventricular filling pressures using the 2016 diastolic guidelines: head-to-head comparison with the 2009 guidelines. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:79-88.
6. Torii Y, Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Hirata Y, Amano R, et al. Updated left ventricular diastolic function recommendations and cardiovascular events in patients with heart failure hospitalization. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:1286-97.
7. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Hamada-Harimura Y, Yamamoto M, Sato K, et al. Clinical utility of the 2016 ASE/EACVI recommendations for the evaluation of left

ventricular diastolic function in the stratification of post-discharge prognosis in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1129-37.

8. Rethy L, Borlaug BA, Redfield MM, Oh JK, Shah SJ, Patel RB. Application of guideline-based echocardiographic assessment of left atrial pressure to heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:455-64.

9. Prasad SB, Holland DJ, Atherton JJ, Whalley G. New diastology guidelines: evolution, validation and impact on clinical practice. *Heart Lung Circ* 2019;28:1411-20.

10. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:2d-8d.

11. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008;117:1436-48.

12. Driessen MM, Hui W, Bijmens BH, Dragulescu A, Mertens L, Meijboom FJ, et al. Adverse ventricular-ventricular interactions in right ventricular pressure load: insights from pediatric pulmonary hypertension versus pulmonary stenosis. *Physiol Rep* 2016;4:e12833.

13. Myreng Y, Smiseth OA. Assessment of left ventricular relaxation by Doppler echocardiography. Comparison of isovolumic relaxation time and transmitral flow velocities with time constant of isovolumic relaxation. *Circulation* 1990;81:260-6.

14. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-40.

15. Murayama M, Iwano H, Tsujinaga S, Sarashina M, Ishizaka S, Chiba Y, et al. Tricuspid regurgitation occurring in the early-diastolic phase in a case of heart failure: insights from echocardiographic and invasive hemodynamic findings. *Echocardiography* 2019;36:1771-5.

16. Sugahara M, Mano T, Goda A, Masai K, Soyama Y, Daimon A, et al. Prognostic value of time interval between mitral and tricuspid valve opening in patients with heart failure. *Circ J* 2019;83:401-9.

17. Yokoyama N. Novel echocardiographic parameter in heart failure is born. *Circ J* 2019;83:279-80.

18. Tsutsui H, Ide T, Ito H, Kihara Y, Kinugawa K, Kinugawa S, et al. JCS/JHFS 2021 guideline focused update on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *J Card Fail* 2021;doi:10.1016/j.cardfail.2021.04.023.

19. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report

from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.

20. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-70.

21. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.

22. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:942-54.

23. Hatle L, Angelsen BA, Tromsdal A. Non-invasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound. *Br Heart J* 1981;45:157-65.

24. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* 2011;97:473-8.

25. Zimbarra Cabrita I, Ruísánchez C, Grapsa J, Dawson D, North B, Pinto FJ, et al. Validation of the isovolumetric relaxation time for the estimation of pulmonary systolic arterial blood pressure in chronic pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:51-5.

26. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, Shah MR, Miller LW, Russell SD, et al. Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail* 2008;1:170-7.

27. Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, Creaser J, Flavell C, Stevenson LW. Relationship between right and left-sided filling pressures in 1000 patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:1126-32.

28. Nagueh SF, Smiseth OA, Dokainish H, Andersen OS, Abudiab MM, Schutt RC, et al. Mean right atrial pressure for estimation of left ventricular filling pressure in patients with normal left ventricular ejection fraction: invasive and noninvasive validation. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:799-806.

29. Campbell P, Drazner MH, Kato M, Lakdawala N, Palardy M, Nohria A, et al. Mismatch of right- and left-sided filling pressures in chronic heart failure. *J Card Fail* 2011;17:561-8.

30. Horiuchi Y, Tanimoto S, Aoki J, Fuse N, Yahagi K, Koseki K, et al. Mismatch between right- and left-sided filling pressures in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2018;257:143-9.

31. Smiseth OA, Refsum H, Tyberg JV. Pericardial pressure assessed by right atrial pressure: a basis for calculation of left ventricular transmural pressure. *Am Heart J* 1984;108:603-5.
32. Tyberg JV, Taichman GC, Smith ER, Douglas NW, Smiseth OA, Keon WJ. The relationship between pericardial pressure and right atrial pressure: an intraoperative study. *Circulation* 1986;73:428-32.
33. Naeije R, Badagliacca R. The overloaded right heart and ventricular interdependence. *Cardiovasc Res* 2017;113:1474-85.
34. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e578-e622.
35. Murayama M, Iwano H, Obokata M, Harada T, Omote K, Kagami K, et al. Visual echocardiographic scoring system of the left ventricular filling pressure and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;doi.org/10.1093/ehjci/jeab208.
36. Remme EW, Smiseth OA. Order of tricuspid and mitral valve opening as an index of left ventricular filling pressure and prognosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;doi.org/10.1093/ehjci/jeab239.
37. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr., et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009;373:739-45.
38. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920-5.
39. Healey JS, Oldgren J, Ezekowitz M, Zhu J, Pais P, Wang J, et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *Lancet* 2016;388:1161-9.
40. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20.
41. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, Cikes M, Delgado V, Donal E, et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;doi:10.1093/ehjci/jeab154.
42. Drazner MH, Velez-Martinez M, Ayers CR, Reimold SC, Thibodeau JT, Mishkin JD, et al. Relationship of right- to left-sided ventricular filling pressures in advanced heart failure: insights from the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:264-70.

43. Seo Y, Iida N, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, Ishizu T, Aonuma K. Estimation of central venous pressure using the ratio of short to long diameter from cross-sectional images of the inferior vena cava. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:461-7.

第 5 章 総括および終論

今後、人口の高齢化や生活習慣病の増加を背景として、心不全患者は世界的にますます増えることが予想されている。現在、心エコー検査は、心不全の診断、重症度評価および治療効果判定にきわめて重要な役割を果たしている。これは、心エコー法を用いた血行動態評価に関する研究が、1982 年に北海道大学の心エコーグループから報告されて以来、約 40 年間にわたって、数多くの研究者により活発に行われてきたためである。このため、心エコー法は、すでに成熟し、十分確立された検査法であるといえる。しかし、それでもなお、日々の検査の中で、血行動態の評価や病態の把握に悩み、成書に目を通して答えが見つからず、検査報告書の作成に苦慮する症例や現象に遭遇することも少なくない。私は、超音波検査を担う臨床検査技師として、保健科学院における超音波医学研究と北大病院超音波センターにおける実務の双方を、長期にわたって続けてきた。その中で多くの臨床的疑問を抱き、ひとつでも解決したいと思い、血行動態評価法に関する以下の 3 つの研究を進め、本論文をまとめるに至った。

第 2 章では、近年、肺高血圧症患者の生命予後を規定する因子として注目を集めている右室硬さの非侵襲的評価法の確立に挑戦した。この研究では、左心疾患患者において、肺動脈弁逆流速度波形分析に基づく新しい心エコー指標が、右室硬さの推定に有用であり、かつ、硬さの増大に起因する右室拡張末期圧の異常高値の診断に役立つことを明らかにした。今後、本手法の前毛細管性肺高血圧症患者への適用の可否、拡張末期圧・容積関係に基づく標準的な右室硬さ指標との対応ならびに運動耐容能との関連などについての検討を重ねていくことで、右室拡張不全の病態解明に寄与するのではないかと考える。

第 3 章では、心窩部アプローチからの上大静脈 (SVC) 血流記録が実行可能であり、この血流速度波形が右房圧の非侵襲的評価に有用であることを明らかにした。また、心窩部アプローチによる SVC 流速波形は、従来法の鎖骨上窩アプローチによる血流速度波形よりも、体位変換の影響を受けにくく、かつ、右房圧をより正しく反映した。さらに、心窩部アプローチによる SVC 流速波形は、世界で広く用いられている下大静脈計測に基づく右房圧の推定精度を向上することがわかった。この成果は、心窩部アプローチを用いた SVC 血流記録を普及させるうえで重要な一歩となるとともに、ルーチン心エコー検査におけるより精度の高い右房圧推定に役立つのではないかと考えている。

第 4 章では、断層心エコー法のみで視覚的判定に基づく新しい左心不全の血行動態評価法 (VMT スコア) が左室充満圧上昇の診断に有用であるとともに、米国心エコー図学会が提唱する左室拡張機能の Grade 分類に対する付加的価値を有することを示した。さらに、VMT スコアは、心不全治療後の心血管イベント発生の予測にも有用な可能性が示唆された。断層心エコー法のみを使用する VMT スコアは汎用性に優れるため、今後、一般化されることを願う。

以上のように、本論文は、非侵襲的に豊富な診断情報を得ることのできる心エコー法を用

いて、どれだけ正確に血行動態評価を行い、心不全の診断に寄与できるかというところに力点を置いており、我々は、心不全診療に携わる医師や臨床検査技師に、明日からの実務に役立つ新たな知見を提供しえたと考えている。

第6章 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の実施から本論文の執筆までの研究全般にわたる終始温かいご指導および心エコー検査の手技と読影の丁寧なご指導をいただきました北海道大学大学院保健科学研究所病態解析学分野の加賀早苗准教授に心から御礼申し上げます。また、時には叱咤激励とともに、終始丁寧なご指導をいただきました同分野の三神大世教授（現名誉教授）と岡田一範講師に感謝申し上げます。さらに、研究への貴重なご助言と終始懇切なご指導をいただきました北海道大学大学院医学研究所循環病態内科学教室 兼 市立函館病院循環器内科の岩野弘幸先生、北海道大学病院超音波センターの西田睦副部長をはじめとする技師の皆様、貴重な心カテテル検査データをご提供いただきました北海道大学大学院医学研究所循環病態内科学教室の神谷究助教、永井利幸准教授ならびに安斉俊久教授に厚く御礼を申し上げます。

業績リスト

1. 著書

なし

2. 学会誌又は学術雑誌への論文掲載

I. 論文発表

1. **Murayama M**, Kaga S, Okada K, Iwano H, Nakabachi M, Yokoyama S, Nishino H, Tsujinaga S, Chiba Y, Ishizaka S, Motoi K, Kamiya K, Nishida M, Nagai T, Anzai T: Clinical utility of superior vena cava flow velocity waveform measured from the subcostal window for estimating right atrial pressure. J Am Soc Echocardiogr. 2022 [Epub ahead of print]
2. **Murayama M**, Iwano H, Obokata M, Harada T, Omote K, Kagami K, Tsujinaga S, Chiba Y, Ishizaka S, Motoi K, Tamaki Y, Aoyagi H, Nakabachi M, Nishino H, Yokoyama S, Tanemura A, Okada K, Kaga S, Nishida M, Nagai T, Kurabayashi M, Anzai T: Visual echocardiographic scoring system of the left ventricular filling pressure and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021 [Epub ahead of print]
3. Chiba Y, Iwano H, Tsuneta S, Tsujinaga S, Meyers B, Vlachos P, Ishizaka S, Motoi K, Aoyagi H, Tamaki Y, Tanemura A, **Murayama M**, Yokoyama S, Nakabachi M, Nishino H, Kaga S, Kamiya K, Ohira H, Tsujino I, Anzai T: Determinants of altered left ventricular suction in pre-capillary pulmonary hypertension. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022 [Epub ahead of print]
4. Tanemura A, **Murayama M**, Iwano H, Chiba Y, Nishida M, Teshima T, Anzai T: Relevance of early-diastolic mitral regurgitation in dilated heart. J Echocardiogr. 2021 [Epub ahead of print]
5. Fujisawa R, Okada K, Kaga S, **Murayama M**, Nakabachi M, Yokoyama S, Nishino N, Tanemura A, Masauzi N, Motoi K, Ishizaka S, Chiba Y, Tsujinaga S, Iwano H, Anzai T: Prognostic value of an echocardiographic index reflecting right ventricular operating stiffness in patients with heart failure. Heart Vessels. 2021 [Epub ahead of print]
6. Nakabachi M, Iwano H, **Murayama M**, Nishino H, Yokoyama S, Tsujinaga S, Chiba Y, Ishizaka S, Motoi K, Okada K, Kaga S, Nishida M, Teshima T, Anzai T: Application of the proximal isovelocity surface area method for estimation of the effective orifice area in aortic stenosis. Heart Vessels. 2021 [Epub ahead of print]

7. Ishizaka S, Iwano H, Motoi K, Chiba Y, Tsujinaga S, Tanemura A, **Murayama M**, Nakabachi M, Yokoyama S, Nishino N, Okada K, Kaga S, Kamiya K, Nagai T, Anzai T: Influence of left ventricular systolic dysfunction on occurrence of pulsus tardus in patients with aortic stenosis. *J Cardiol*. 2021; 78(4): 322-327.
8. **Murayama M**, Iwano H, Nishino H, Tsujinaga S, Nakabachi M, Yokoyama S, Aiba M, Okada K, Kaga S, Sarashina M, Chiba Y, Ishizaka S, Motoi K, Nishida M, Kamiya K, Nagai T, and Anzai T: Simple two-dimensional echocardiographic scoring system for the estimation of left ventricular filling pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021; 34(7): 723-734.
9. Chiba Y, Iwano H, **Murayama M**, Kaga S, Motoi K, Ishizaka S, Tsujinaga S, Tanemura A, Yokoyama S, Nakabachi M, Nishino H, Okada K, Kamiya K, Nagai T, Anzai T: Presence and significance of mid-systolic notching on right ventricular outflow tract flow velocity envelopes in pulmonary hypertension due to heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021; 34(6): 690-692.
10. Chiba Y, Iwano H, Kaga S, Shinkawa M, **Murayama M**, Ohira H, Ishizaka S, Sarashina M, Tsujinaga S, Yokoyama S, Nakabachi M, Nishino H, Okada K, Kamiya K, Nagai T, Anzai T: Influence of advanced pulmonary vascular remodeling on accuracy of echocardiographic parameters of left ventricular filling pressure. *Pulm Circ*. 2021; 11(1): 204589402098372.
11. **Murayama M**, Iwano H, Sarashina M, Anzai T: Mechanism of early-diastolic mitral regurgitation. *Circ J*. 2020; 84(11): 2036.
12. **Murayama M**, Nishida M, Kudo Y, Deguchi T, Marukawa K, Fujieda Y, Abe N, Kato M, Shibuya H, Matsuno Y, Atsumi T: Case with long-standing gout showing various ultrasonographic features caused by monosodium urate monohydrate crystal deposition. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2020; 4(1): 110-115.
13. Sarashina-Motoi M, Iwano H, Motoi K, Ishizaka S, Chiba Y, Tsujinaga S, **Murayama M**, Nakabachi M, Yokoyama S, Nishino H, Okada K, Kaga S, Anzai T: Functional significance of intra-left ventricular vortices on energy efficiency in normal, dilated, and hypertrophied hearts. *J Clinical Ultrasound*. 2020; 49(4): 358-367.
14. Tsujinaga S, Iwano H, Chiba Y, Ishizaka S, Sarashina M, **Murayama M**, Nakabachi M, Nishino H, Yokoyama S, Okada K, Kaga S, Anzai T: Heart failure with preserved ejection fraction vs. reduced ejection fraction—mechanisms of ventilatory inefficiency during exercise in heart failure. *Circ Rep*. 2020; 2(5): 271-279.
15. Iwano H, Yokoyama S, Kamiya K, Nagai T, Tsujinaga S, Sarashina S, Ishizaka

- S, Chiba Y, Nakabachi M, Nishino M, **Murayama M**, Okada K, Kaga S, Anzai T: Significance and prognostic impact of v wave on pulmonary artery pressure in patients with heart failure: beyond the wedge pressure. *Heart Vessels*. 2020; 35(8): 1079-1086.
16. **Murayama M**, Okada K, Kaga S, Iwano H, Tsujinaga S, Sarashina M, Nakabachi M, Yokoyama S, Nishino H, Nishida M, Shibuya H, Masauzi N, Anzai T, Mikami T: Simple and noninvasive method to estimate right ventricular chamber stiffness based on echocardiographic pulmonary regurgitant velocity and tricuspid annular plane movement measurements during atrial contraction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019; 35(10): 1871-1880.
 17. Tsujinaga S, Iwano H, Sarashina M, Hayashi T, **Murayama M**, Ichikawa A, Nakabachi M, Nishino H, Yokoyama S, Fukushima A, Yokota T, Okada K, Kaga S, Vlachos PP, Anzai T: Diastolic intra-left ventricular pressure difference during exercise: strong determinant and predictor of exercise capacity in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2019; 25(4): 268-277.
 18. **Murayama M**, Iwano H, Tsujinaga S, Sarashina M, Ishizaka S, Chiba Y, Nakabachi M, Yokoyama S, Nishino H, Okada K, Kaga S, Shibuya H, Nishida M, Anzai A: Tricuspid regurgitation occurring in early-diastolic phase in a case of heart failure: insights from echocardiographic and invasive hemodynamic findings. *Echocardiography*. 2019; 36(9): 1771-1775.
 19. Okada K, Kaga S, Abiko R, **Murayama M**, Hioka T, Nakabachi M, Yokoyama S, Nishino H, Ichikawa A, Ayumu A, Nishida M, Asakawa N, Tsujinaga S, Hayashi T, Iwano H, Yamada S, Masauzi N, Mikami T: Novel echocardiographic method to assess left ventricular chamber stiffness and end-diastolic pressure elevation based on time-velocity integral measurements of pulmonary venous and transmitral flows. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 19(11): 1260-1267.
 20. **Murayama M**, Iwano H, Kudo Y, Nishida M, Akizawa K, Shibuya H, Anzai T: A case of severe aortic regurgitation caused by Takayasu's Arteritis showing end-diastolic opening of aortic valve. *CASE (Phila)*. 2018; 2(6): 248-253.
 21. **Murayama M**, Mikami T, Kaga S, Okada K, Masauzi N, Hioka T, Nakabachi M, Nishino H, Yokoyama S, Nishida M, Iwano H, Sakakibara M, Yamada S, Tsutsui H: Usefulness of continuous-wave Doppler derived pulmonary arterial-right ventricular pressure gradient just before atrial contraction for the estimation of pulmonary arterial diastolic and wedge pressures. *Ultrasound Med Biol*. 2017; 43(5): 958-966.
 22. Hioka T, Kaga S, Mikami T, Okada K, **Murayama M**, Masauzi N, Nakabachi M,

- Nishino H, Yokoyama S, Nishida M, Iwano H, Sakakibara M, Yamada S, Tsutsui H: Overestimation by echocardiography of the peak systolic pressure gradient between the right ventricle and right atrium due to tricuspid regurgitation and the usefulness of the early-diastolic transpulmonary valve pressure gradient for estimating pulmonary artery pressure. *Heart Vessels*. 2017; 32(7): 833-842.
23. Kaga S, Mikami T, **Murayama M**, Okada K, Masauzi N, Nakabachi M, Nishino H, Yokoyama S, Nishida M, Hayashi T, Murai D, Iwano H, Sakakibara M, Yamada S, Tsutsui H: A new method to estimate pulmonary vascular resistance using diastolic pulmonary artery-right ventricular pressure gradients derived from continuous-wave Doppler velocity measurements of pulmonary regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017; 33(1): 31-38.

II. 学会発表

1. **Murayama M**, Iwano H, Obokata M, Harada T, Omote K, Tsujinaga S, Chiba Y, Ishizaka S, Motoi K, Nakabachi M, Nishino N, Yokoyama S, Nishida M, Kurabayashi M, Anzai T: Two-dimensional echocardiographic scoring system of the left ventricular filling pressure and clinical outcomes in heart failure with preserved ejection fraction, EuroEcho 2021, Berlin (online), 2021
2. **Murayama M**, Kaga S, Okada K, Nakabachi M, Nishino H, Yokoyama S, Tanemura A, Motoi K, Ishizaka S, Chiba Y, Tsujinaga S, Iwano H, Nishida M, Nagai T, Anzai T: Clinical utility of superior vena cava flow velocity waveform from the subcostal window to identify elevated right atrial pressure, American Society of Echocardiography 32nd Annual Scientific Sessions, Boston (online), 2021
3. **Murayama M**, Iwano H, Tsujinaga S, Nishino H, Yokoyama S, Nakabachi M, Sarashina M, Ishizaka S, Chiba Y, Okada K, Kaga S, Nishida M, Kamiya K, Nagai T, Anzai T: Simple echocardiographic scoring system to estimate left ventricular filling pressure based on visual assessment of time sequence of mitral and tricuspid valve opening, European Society of Cardiology Congress 2020, Amsterdam (online), 2020
4. **Murayama M**, Kaga S, Okada K, Nishino H, Yokoyama S, Nakabachi M, Sarashina M, Tsujinaga S, Nishida M, Shibuya S, Nagai T, Iwano H, Anzai T, Mikami T: Simple and completely noninvasive method to estimate right ventricular operating stiffness based on pulmonary regurgitant velocity and tricuspid annular plane movement measurements during atrial contraction, American Heart Association Scientific Sessions 2018, Chicago, 2018

5. **村山迪史**, 岩野弘幸, 表 和徳, 原田智成, 辻永真吾, 中鉢雅大, 加賀早苗, 西田 睦, 小保方 優, 安斉俊久: 房室弁開放時相差の視覚的評価に基づいた新たな心エコー指標による HFpEF の予後予測, 日本超音波医学会第 51 回北海道地方会学術集会, 札幌, 2021
6. **村山迪史**, 加賀早苗, 岡田一範, 中鉢雅大, 西野久雄, 横山しのぶ, 西田 睦, 辻永真吾, 岩野弘幸, 安斉俊久: 心窩部アプローチによる上大静脈血流速度波形を用いた右房圧推定, 日本超音波医学会第 51 回北海道地方会学術集会, 札幌, 2021
7. **村山迪史**, 岩野弘幸, 表 和徳, 原田智成, 小保方優, 加藤寿光, 中鉢雅弘, 西野久雄, 横山しのぶ, 辻永真吾, 千葉泰之, 石坂 傑, 本居 昂, 西田 睦, 安斉俊久: 心エコー法による新たな左房圧指標を用いた HFpEF の予後予測に関する検討, 第 25 回日本心不全学会学術集会, online, 2021
8. **村山迪史**, 加賀早苗, 岡田一範, 中鉢雅大, 西野久雄, 横山しのぶ, 種村明日香, 石坂 傑, 千葉泰之, 辻永真吾, 西田 睦, 岩野弘幸: 上大静脈血流速度波形計測における心窩部アプローチの有用性, 第 46 回日本超音波検査学会学術集会, online, 2021
9. **村山迪史**, 加賀早苗, 岡田一範, 藤澤亮介, 相庭美穂, 中鉢雅大, 西野久雄, 横山しのぶ, 種村明日香, 本居 昂, 石坂 傑, 千葉泰之, 辻永真吾, 岩野弘幸, 西田 睦, 安斉俊久: 心窩部アプローチによる上大静脈血流速度波形の右房圧推定における有用性, 日本心エコー図学会第 32 回学術集会, online, 2021
10. **村山迪史**, 加賀早苗, 岩野弘幸, 後藤哲弥, 岡田一範, 常田慧徳, 中鉢雅弘, 西野久雄, 横山しのぶ, 種村明日香, 本居 昂, 石坂 傑, 千葉泰之, 辻永真吾, 西田 睦, 安斉俊久: 両心室の駆出血時間速度積分値比を用いた大動脈弁逆流の半定量的評価法, 日本心エコー図学会第 32 回学術集会, online, 2021
11. **村山迪史**, 岩野弘幸, 更科美羽, 辻永真吾, 西野久雄, 横山しのぶ, 中鉢雅大, 加賀早苗, 西田 睦, 安斉俊久: Vector flow mapping 法による拡張早期僧帽弁逆流発生機序の推察, 日本超音波医学会第 50 回北海道地方会学術集会, 札幌, 2020
12. **村山迪史**, 岩野弘幸, 辻永真吾, 西野久雄, 中鉢雅大, 横山しのぶ, 西田 睦, 渋谷 斉, 加賀早苗, 安斉俊久: 房室弁開放時相差の視覚的評価に基づいたスコアリングによる左室充満圧推定と予後予測, 日本超音波医学会第 93 回学術集会, online, 2020
13. **村山迪史**, 加賀早苗, 岡田一範, 三神大世, 中鉢雅大, 横山しのぶ, 西野久雄, 西田 睦, 岩野弘幸, 安斉俊久: 収縮期の右房容量負荷が三尖弁輪収縮期移動距離と右室駆出率との関係に及ぼす影響, 日本超音波医学会第 93 回学術集会, online, 2020

14. 村山 迪史, 岩野 弘幸: 房室弁開放時相の視覚的評価に基づく左心不全血行動態評価法に関する検討, 第 82 回日本循環器学会学術集会, 2018 年度メディカルスタッフ研究助成報告会, online, 2020
15. 村山迪史, 加賀早苗, 岡田一範, 三神大世, 中鉢雅大, 横山しのぶ, 西野久雄, 西田 睦, 澁谷 斉, 辻永真吾, 岩野弘幸, 安斉俊久: 収縮期の右房容量負荷が三尖弁輪収縮期移動距離に及ぼす影響, 日本超音波検査学会北海道 第 37 回地方会学術集会, 札幌, 2019
16. 村山迪史, 岩野弘幸, 加賀早苗, 中鉢雅弘, 横山しのぶ, 西野久雄, 辻永真吾, 更科美羽, 西田 睦, 安斉俊久: 房室弁開放時相差の視覚的評価に基づいたスコアリングによる左室充満圧推定, 日本超音波医学会第 49 回北海道地方会学術集会, 札幌, 2019
17. 村山迪史, 加賀早苗, 三神大世, 岡田一範, 中鉢雅大, 樋岡拓馬, 西野久雄, 横山しのぶ, 更科美羽, 辻永真吾, 西田 睦, 澁谷 斉, 岩野弘幸, 安斉俊久: 三尖弁輪収縮期移動距離と右室の大きさとの関係: 三次元心エコー法に基づく検討, 日本心エコー図学会第 30 回学術集会, 松本, 2019
18. 村山迪史, 加賀早苗, 岡田一範, 三神大世, 中鉢雅大, 横山しのぶ, 西野久雄, 辻永真吾, 西田 睦, 澁谷 斉, 岩野弘幸, 安斉俊久: 日常的な左室充満圧上昇判定における肺動脈弁逆流速度計測の意義, 第 44 回日本超音波検査学会学術集会, 横浜, 2019
19. 村山迪史, 工藤悠輔, 西田 睦, 佐藤恵美, 表原里実, 岩井孝仁, 阿部靖矢, 藤枝雄一郎, 加藤 将, 澁谷 斉, 松野吉宏, 渥美達也: 多彩な尿酸塩結晶沈着所見を呈した慢性痛風性関節炎の 1 例, 第 44 回日本超音波検査学会学術集会, 横浜, 2019
20. 村山迪史, 工藤悠輔, 西田 睦, 佐藤恵美, 表原里実, 岩井孝仁, 高杉莉佳, 坂野稜典, 樋岡拓馬, 道又理恵, 西野久雄, 澁谷 斉: Philips 社製 MicroFlow Imaging は滑膜炎の検出に有用か?, 第 44 回日本超音波検査学会学術集会, 横浜, 2019
21. 村山迪史, 岩野弘幸, 更科美羽, 辻永真吾, 西野久雄, 横山しのぶ, 中鉢雅大, 西田 睦, 澁谷 斉, 安斉俊久: 高度収縮不全心にみられた拡張早期の三尖弁逆流: 心エコー所見と心内圧波形による意義の検討, 日本超音波医学会第 48 回北海道地方会学術集会, 札幌, 2018
22. 村山迪史, 岩野弘幸, 山田 聡, 西野久雄, 横山しのぶ, 中鉢雅大, 市川絢子, 澁谷 斉, 西田 睦, 安斉俊久: A patient with severe aortic regurgitation caused by Takayasu's arteritis showing end-diastolic opening of aortic valve, 日本超音波医学会第 91 回学術集会, 大阪, 2018
23. 村山迪史, 工藤悠輔, 西田 睦, 佐藤恵美, 表原里実, 岩井孝仁, 高杉莉佳, 坂

- 野稜典, 樋岡拓馬, 澁谷 斉: Verification of the MicroFlow Imaging for evaluation of Doppler flow signal in the finger joints in arthritis, 日本超音波医学会第 91 回学術集会, 大阪, 2018
24. **Murayama M**, Kaga S, Okada K, Ichikawa A, Nakabachi M, Yokoyama S, Nishino H, Sarashina M, Tsujinaga S, Hayashi T, Iwano H, Nishida M, Shibuya H, Yamada S, Mikami T, Anzai T: Accurate estimation of pulmonary artery wedge pressure by pre-atrial contraction pulmonary arterial-right ventricular pressure gradient using continuous-wave Doppler, 第 82 回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2018
25. **村山迪史**, 岩野弘幸, 西野久雄, 横山しのぶ, 中鉢雅大, 市川絢子, 林 大知, 辻永真吾, 更科美羽, 岡田一範, 加賀早苗, 西田 睦, 澁谷 斉, 山田 聡, 安斉俊久: 高度大動脈弁逆流により拡張末期の大動脈弁開放を認めた高安動脈炎の 1 例, 第 25 回北海道心血管エコー研究会, 札幌, 2018
26. **村山迪史**, 工藤悠輔, 西田 睦, 佐藤恵美, 表原里実, 岩井孝仁, 高杉莉佳, 土井和尚, 松野吉宏, 阿部靖矢, 加藤 将, 澁谷 斉: 全身に多数の痛風結節を認めた慢性痛風性関節炎の 1 例, 日本超音波検査学会第 32 回北海道地方会学術集会, 札幌, 2018
27. **村山迪史**, 山田 聡, 岡田一範, 岩野弘幸, 西野久雄, 横山しのぶ, 中鉢雅大, 市川絢子, 西田 睦, 澁谷 斉: 高血圧性心疾患と肥大型心筋症の鑑別における心筋ストレインの役割: 壁厚と壁応力を考慮した検討, 日本超音波医学会第 47 回北海道地方会学術集会, 札幌, 2017
28. **村山迪史**, 加賀早苗, 岡田一範, 辻永真吾, 林 大知, 岩野弘幸, 山田 聡, 西田睦, 澁谷 斉, 三神大世: 心房収縮直前の肺動脈弁逆流速度計測に基づく左室充満圧上昇の判定は ASE のアルゴリズムに優る, 日本超音波医学会第 47 回北海道地方会学術集会, 札幌, 2017
29. **村山迪史**, 三神大世, 加賀早苗, 岡田一範, 中鉢雅大, 西野久雄, 横山しのぶ, 西田 睦, 岩野弘幸, 山田 聡: 心房収縮期における肺動脈弁逆流流速波形の窪みと三尖弁輪移動距離の計測に基づく右室拡張末期圧の推定, 第 28 回日本心エコー図学会学術集会, 名古屋, 2017
30. **村山迪史**, 三神大世, 加賀早苗, 岡田一範, 中鉢雅大, 西野久雄, 横山しのぶ, 西田 睦, 岩野弘幸, 山田 聡: 心房収縮期における肺動脈弁逆流流速波形の窪みと三尖弁輪移動距離の計測に基づく右室拡張末期圧の推定, 日本超音波医学会第 46 回北海道地方会学術集会, 札幌, 2016
31. **村山迪史**, 三神大世, 加賀早苗, 岡田一範, 樋岡拓馬, 中鉢雅大, 西野久雄, 横山しのぶ, 市川 絢子, 阿部 歩, 西田 睦, 村井 大輔, 林 大知, 岩野弘幸, 榊原 守, 山田 聡, 筒井裕之: 肺動脈拡張期圧の推定における心房収縮直前時相で

の肺動脈弁逆流速度計測の有用性，第 27 回日本心エコー図学会学術集会，大阪，2016

32. 村山迪史，加賀早苗，岡田一範，樋岡拓馬，阿部 歩，市川絢子，中鉢雅大，西野久雄，横山しのぶ，西田 睦，山田 聡，三神大世：肺動脈拡張期圧の推定は心房収縮の前後いずれで行うべきか，日本超音波検査学会第 28 回北海道地方会学術集会，札幌，2016
33. 村山迪史，三神大世，加賀早苗，岡田一範，樋岡拓馬，横山しのぶ，西野久雄，西田 睦，山田 聡，筒井裕之：三尖弁逆流の程度が連続波ドプラ法の右室収縮期圧推定に及ぼす影響：心カテーテルとの比較に基づく検討，日本超音波医学会第 44 回北海道地方会学術集会，札幌，2014

3. 総説・解説（和文）

1. 岡田一範，加賀早苗，政氏伸夫，三神大世，中鉢雅大，村山迪史，横山しのぶ，西野久雄，西田睦，澁谷斉，更科美羽，辻永真吾，岩野弘幸，安斉俊久：これからの超音波検査を牽引する人材の育成を目指す大学院教育．臨床検査学教育．2019；11(2)：219-226.
2. 村山迪史，岩野弘幸：症例問題「拡張後期に大動脈弁開放を認めた症例」，心エコー，20(6)：638-642，2019

4. 学会賞・学術賞の受賞

1. 房室弁開放時相差の視覚的評価に基づいた新たな心エコー指標による HFpEF の予後予測，日本超音波医学会第 51 回北海道地方会学術集会，2021，**優秀演題賞**
2. 心エコー法による新たな左房圧指標を用いた HFpEF の予後予測に関する検討，第 25 回日本心不全学会学術集会，2021，**YIA 審査講演「ハートチーム」部門優秀賞**
3. 北海道大学大学院保健科学院，2021，**令和 3 年度保健科学院研究奨励賞**
4. 房室弁開放時相差の視覚的評価に基づいたスコアリングによる左室充満圧推定と予後予測，日本超音波医学会第 93 回学術集会，2020，**日本超音波医学会第 21 回奨励賞**
5. Vector flow mapping 法による拡張早期僧帽弁逆流発生機序の推察，日本超音波医学会第 50 回北海道地方会学術集会，2020，**優秀演題賞**
6. Simple and completely noninvasive method to estimate right ventricular operating stiffness based on pulmonary regurgitant velocity and tricuspid annular plane movement measurements during atrial contraction，一般社団法人日本心エコー図学会，2019，**平成 30 年度海外学会発表優秀論文賞**
7. 高度大動脈弁逆流により拡張末期の大動脈弁開放を認めた高安動脈炎の 1 例，第

25 回北海道心血管エコー研究会，2018，優秀演題賞

5. その他（研究助成金）

1. 断層心エコー法による新たなスコアリングシステムを用いた拡張期心不全患者の予後予測，令和 3 年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）（奨励研究）
2. 日常的な右房圧評価において最も精度が高い超音波検査指標の探索，2019 年度超音波検査学会学術研究助成金
3. 三尖弁輪収縮期移動距離と右室の大きさとの関係：三次元心エコー法に基づく検討，2019 年度一般財団法人北海道心臓協会研究開発調査助成
4. 僧帽弁および三尖弁の開放時相差と下大静脈径に基づく左心不全血行動態の視覚的評価法に関する検討，2018 年度日本循環器学会メディカルスタッフ研究助成