



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	左室グローバルストレインの後負荷依存性変動：ハンドグリップ負荷心エコー法を用いた検討
Author(s)	本居, 昂
Description	配架番号 : 2787
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15469号
Issue Date	2023-03-23
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15469
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90392
Type	doctoral thesis
File Information	MOTOI_Ko.pdf



学 位 論 文

左室グローバルストレインの後負荷依存性変動：
ハンドグリップ負荷心エコー法を用いた検討

**(Afterload-dependent variability of the left
ventricular global longitudinal strain: handgrip
stress echocardiographic study)**

2023 年 3 月

北 海 道 大 学

本 居 昂

学 位 論 文

左室グローバルストレインの後負荷依存性変動：
ハンドグリップ負荷心エコー法を用いた検討

**(Afterload-dependent variability of the left
ventricular global longitudinal strain: handgrip
stress echocardiographic study)**

2023 年 3 月

北 海 道 大 学

本 居 昂

目次

	Page No.
発表論文目録及び学会発表目録	1
要旨	2
略語表	4
1. 緒言	5
2. 方法	6
3. 結果	10
4. 考察	20
5. 総括及び結論	24
6. 謝辞	25
利益相反	25
引用文献	26

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は、以下の雑誌に投稿中である。

1. Ko Motoi, Hiroyuki Iwano, Suguru Ishizaka, Kouske Nakamura, Yoji Tamaki, Hiroyuki Aoyagi, Michito Murayama, Masahiro Nakabachi, Shinobu Yokoyama, Hisao Nishino, Sanae Kaga, Toshihisa Anzai

Paradoxical increase in global longitudinal strain by handgrip exercise despite left ventricular diastolic dysfunction.; *Journal of Cardiac Failure*.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 本居 昂、岩野 弘幸、石坂 傑、中村 公亮、青柳 裕之、玉置 陽生、中鉢 雅大、加賀 早苗、安斉 俊久

左室グローバルストレインの後負荷依存性変動：ハンドグリップ負荷心エコー法を用いた検討

第52回北海道地方会学術集会, 日本超音波医学会, 2022年10月17日

要旨

【背景と仮説、目的】 現在の左室心筋ストレインを用いた拡張機能評価は長軸方向の収縮指標である Global Longitudinal Strain (GLS) が主体となっている。GLS による心機能評価は、その有用性が報告されており、種々の心疾患で予後予測などに用いられている。GLS は内在性左室機能障害の鋭敏なマーカーとして左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) よりも有用であると認識されているが、その後負荷依存性も指摘されており、前負荷や後負荷、陽性変力作用などにより増減することが知られている。

運動負荷心エコーは、心不全の初期段階における心筋機能障害の早期発見に有用である。これまでのエルゴメーターを用いた運動負荷と GLS の変動についての研究報告では負荷時の GLS 低値が左室収縮障害の規定因子として報告されている。一方ハンドグリップ (HG) 負荷と GLS の変動につき検討を行ったものは非常に限られており過去に 1 つのみであった。我々は、HG 負荷による後負荷増大時の GLS は安静時 GLS よりも鋭敏に潜在性心筋障害を反映し安静時と比較し高感度な心筋機能障害のマーカーになりうると仮定した。そこで、LVEF が保たれた心疾患例で、後負荷増大時 GLS の規定因子を検討した。

【対象と方法】 本研究は前向き横断観察研究である。対象は 2020 年 9 月から 2022 年 6 月の間に、心血管系疾患の評価のために当科に入院した LVEF が保たれている (50%以上) 連続症例 100 例でこの中から中等度または重度の僧帽弁閉鎖不全症 (MR)、先天性心疾患、心内シャント、心膜疾患、ストレイン解析のための心エコー画像が不十分の症例を除外とし、最終的に 90 名の患者を登録した。心不全状態が安定していることを確認した後、現在使用している β 遮断薬などの内服薬を中止せずに HG 負荷心エコー検査を実施した。

左室拡張機能はアメリカ心エコー図学会およびヨーロッパ心血管画像学会 (American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging) のガイドラインに従って評価した。左室スティフネスの指標として収縮末期左室後壁厚に対する心周期変動の比である Diastolic Wall Strain (DWS) および左房容積係数と拡張期後期僧帽弁輪速度の比 (LAVI/a') を安静時に測定した。GLS はベンダーに依存しない汎用のスペクトルトラッキング解析用ソフトウェア (2D Strain Analysis software version TTA2.4, TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany) を用いて計測を行った。また、左房機能の評価するために同ソフトを用いて左房ストレイン (左房リザーバーストレイン、左房ブースターストレイン) を測定した。GLS は絶対値で表し HG 負荷による GLS の有意な変化は、事前に規定した絶対値差分の平均値 (2.65%) 以上の変化と定義した。

【結果】 全例 90 例 (年齢: 73.6 ± 10.6 、男性 46 名 (51%)) において HG 負荷により収縮期血圧 ($127 \pm 20 \rightarrow 146 \pm 19$ mmHg) と心拍数 ($67(58-74) \rightarrow 74(65-84)$ bpm) は増大した。HG 負荷による GLS の変化は症例により不定であり、全体では HG

負荷による GLS の変動は見られなかったが、GLS 計測値の絶対値差分の平均 (2.65%) をカットオフ値として症例を GLS 増大群, 不変群, 低下群に分けたところ、予期せぬことに GLS 低下群では臨床的および心エコー的な特徴は認められなかったが、GLS 増加群でナトリウム利尿ペプチド濃度の上昇、HG 負荷に対する変時性応答の鈍化 (心拍数の変化量 増加群: 5 (0-11)、不変群: 8 (3-10)、低下群: 10.5 (7-15)bpm、 $P<0.01$)、進行した LV 拡張機能障害 (グレード II/III 拡張障害: 増加群 44%、不変群 27%、低下群 12%、 $P<0.01$) が特徴的であった。左室拡張機能の心エコーパラメータと血行動態パラメータの独立性を検証するために多変量名義ロジスティック解析を行った結果、ナトリウム利尿ペプチドの増加や血圧の変化と心拍数の変化を調整しても、DWS、左房ブースターストレイン、II 度以上の拡張機能障害が GLS の増加を規定した。

【考察】本研究では HG 負荷により予想に反し GLS 増加を呈する症例を認め、HG 負荷時の GLS 増加は左室のスティフネス増加と左房ブースター機能の低下によって示される左室拡張機能障害を認めた。さら左室スティフネスのパラメータと左房ブースター機能のパラメータは、HG 負荷による血行動態の変化とは独立して GLS 増加を規定した。生理学的には、後負荷以外のいくつかの要因が心筋のストレインを変化させることができる。前負荷の減少、心拍数の増加、交感神経活性化の減少、および後負荷の増加は、心筋のストレインを減少させることが知られている。これらのうち、HG 負荷は心臓の後負荷を増加させるが、これは主に心拍数の増加によって、収縮した筋肉の灌流圧を増加させる循環反射に起因すると考えられている。HG 負荷によりみられた逆説的な GLS の増加は、拡張機能障害における心拍数反応の鈍化によって一部説明できる可能性がある。すなわち HG 負荷中の心拍数と血圧の増大不良は GLS の低下を防ぎ、これらの患者では左室充満圧上昇に伴うアドレナリン刺激によって呈した心収縮力の亢進が GLS の低下を覆い隠すように働く可能性が考慮された。変時性不全 (Chronotropic Incompetence) は LVEF が保たれている心不全の血行動態の特徴の 1 つであるため、GLS の異常な増加は、駆出率が保たれている患者の重度の拡張機能障害と関連して起こるかもしれない。しかし、本研究では、左室スティフネスと左房ブースター機能のパラメータが、心拍数や収縮期血圧の変化とは無関係に、HG 負荷による GLS の増加を決定づけていた。左室スティフネスや左房機能と運動による GLS の増加との直接的な関係の正確なメカニズムは、今回のデータでは明らかにできないので、この点を解明するためにさらなる研究が必要であると思われる。

【結論】LVEF が保たれている心疾患患者において、HG 負荷による GLS の逆説的な増加は、進行した左室拡張機能障害および Chronotropic Incompetence と関連する可能性があることが示唆された。

略語表

本文及び図中で使用した略語は以下の通りである。

A	late diastolic transmitral flow velocity
Af	atrial fibrillation
a'	late diastolic mitral annular velocity
BNP	brain natriuretic peptide
DWS	diastolic wall strain
E	early diastolic transmitral flow velocity
eGFR	estimated glomerular filtration rate
e'	early diastolic mitral annular velocity
E-DT	deceleration time of early diastolic transmitral flow velocity
E/A	ratio of early to late diastolic transmitral flow velocity
E/e'	ratio of early diastolic transmitral flow velocity to averaged early diastolic mitral annular velocity
GLS	global longitudinal strain
HG	handgrip
LA	left atrial
LAEF	left atrial emptying fraction
LAEI	left atrial expansion index
LAVI	left atrial volume index
LV	left ventricular
LVEDV	left ventricular end-diastolic volume
LVEF	left ventricular ejection fraction
LVESV	left ventricular end-systolic volume
LVOT	left ventricular outflow tract
LVPWT	left ventricular posterior wall thickness
MR	mitral regurgitation
MRA	mineral corticoid receptor antagonists
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
s'	systolic mitral annular velocity
TR	tricuspid regurgitation
TRPG	peak systolic trans-tricuspid pressure gradient
TVI	time velocity integral

1. 緒言

左室収縮機能の評価は、心疾患患者の管理、転帰の予測、疾患の重症度分類、および治療方針の決定において重要な役割を担っている (Curtis JP et al., 2003)。左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) は、最も広く用いられている左室収縮機能指標であるが、LVEF の低下する前から左室には潜在性の心筋障害が生じており、左室の長軸機能指標は LVEF よりも敏感に内在性心筋障害を反映すると認識されている (Kalam K et al., 2014)。長軸方向の左室機能指標のうち、2次元スペクトルトラッキング法で得られる global longitudinal strain (GLS) は、信頼性と再現性の高い指標として認識されている (Karlsen S et al., 2019)。種々の心疾患を対象とした GLS の検討により、GLS は、心筋疾患や弁膜症などの多くの病態における潜在性左室機能障害の強固なマーカーとして認識されるようになった (Liou K et al., 2016; Russo C et al., 2014; Saito M et al., 2012; Shah AM et al., 2015)。その一方で、GLS は複数の負荷条件によって変化することが報告されている (Boettler P et al., 2005; Dahle GO et al., 2016; Weidemann F et al., 2002)。

運動負荷心エコー法は、心不全の初期段階における心筋機能障害の早期発見に有用であり、これまでのエルゴメーターを用いた運動負荷と GLS の変動について研究が行われており、負荷時の GLS 低下は、安静時の GLS よりも鋭敏に左室収縮障害を反映すると報告されている。しかし、エルゴメーターを用いた運動負荷検査はフレイルの進行した高齢者には適用できないという問題点がある。一方、ハンドグリップ (HG) 負荷を用いた等尺性運動負荷心エコー法は、動的運動に関連したモーションアーチファクトを回避し、運動耐用能の高度に低下した高齢者にも適応可能であるという特性を有する。

健常者では、HG 負荷による左室後負荷の増大は GLS を減少させると報告されており (Murai D et al., 2017)、この後負荷増大時の GLS の低下から、心血管系疾患で LVEF が保たれている患者では、HG 負荷時の GLS は安静時の GLS よりも鋭敏な左室心筋障害のマーカーになりうると予想される。しかし、心疾患を有する例において HG 負荷時の GLS を検討した報告は非常に限られており、心疾患患者における HG 負荷による GLS の変化の決定要因については、これまで検討されていない。そこで、本研究は、LVEF が保たれた心疾患患者において、HG 負荷中の GLS の変化の決定要因を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

2-1 対象患者

本研究では、2020年9月から2022年6月までに当科に心血管系疾患の評価目的で入院したLVEFが50%以上に保たれた連続症例を対象に、前向きにスクリーニングを実施した。除外基準は、中等度または重度の僧帽弁閉鎖不全症(MR)、先天性心疾患、心内シャント、心膜疾患、ストレイン解析のための心エコー画質が不十分な例とした。これらの症例を除外し、最終的に90名の患者を解析の対象とした。

2-2 研究プロトコール

本研究は単施設の前向き観察研究である。研究登録後、血液生化学検査、HGを用いた運動負荷心エコー検査を施行した。心不全の状態が安定していることを確認後、 β 遮断薬を含む循環器系内服薬は中止せずにHG負荷心エコー検査を実施した。本研究は、ヘルシンキ宣言の原則に基づき、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会によって承認され(No.020-0017)、HG負荷心エコー検査前に患者全員から書面によるインフォームドコンセントを取得した。

2-3 経胸壁心エコー検査

経胸壁心エコー検査は、2.5MHzのトランスデューサを搭載したProsound F-75心エコー検査装置(日立製作所、東京、日本)を用いて、左側臥位で施行された。心尖部四腔像・二腔像・左室長軸像と、傍胸骨左室長軸像、心基部・心室中部・心尖部レベルの傍胸骨左室短軸像を記録した。心尖部四腔像と二腔像から2断面ディスク加算法を用いて左室拡張末期容積(LVEDV)、左室収縮末期容積(LVESV)、LVEFを算出した。また左房(left atrium: LA)の最大容積と最小容積を測定し、LA emptying fraction(LAEF)とLA expansion index(LAEI)をそれぞれ、 $LAEF = (LA \text{ 最大容積} - LA \text{ 最小容積}) / LA \text{ 最大容積}$ 、 $LAEI = (LA \text{ 最大容積} - LA \text{ 最小容積}) / LA \text{ 最小容積}$ により算出した(Abhayaratna WP et al., 2008; Hsiao SH et al., 2016)。LA最大容積から体表面積補正した左房容積係数(LA volume index: LAVI)を算出した(Lang et al., 2015)。パルスドプラ法により心尖部左室長軸像で左室流入血流速度波形を記録し、拡張早期(E波)および拡張後期(A波)の最大速度を計測し、EとAの比であるE/Aを算出した。またE波のピークからの減速時間(E-DcT)を測定した。心尖部四腔像でパルス組織ドプラ法により中隔側と側壁側の収縮期、拡張早期、拡張後期の僧帽弁輪運動速度(それぞれLV-s'、e'、a')を計測し、Eとe'の比(E/e')を算出した。左室後壁厚(Left ventricular posterior wall thickness: LVPWT)は現行のガイドライン(Lang et al., 2015)に従って測定された。収縮期左室後壁厚(LVPWTs)および拡張期左室後壁厚(LVPWTd)を用いて、左室スティフネスの指標であるdiastolic wall strain(DWS)を、 $(LVPWTs - LVPWTd) / LVPWTs$ として算出し(Takeda Y et al., 2009)、またLAVI

を a' で除した $LAVI/a'$ を算出した (Park HJ et al., 2011)。また連続波ドプラ法を用いて三尖弁逆流 (tricuspid regurgitation: TR) の流速波形から、収縮期最大圧較差 (peak systolic trans-tricuspid pressure gradient: TRPG) を計測した。傍胸骨長軸断面の拡大像を用いて左室流出路 (LV outflow tract: LVOT) の径と、心尖部長軸像より LVOT 通過血流のパルスドプラ像を記録し LVOT 通過血流の時間速度積分値 (time velocity integral: TVI) を求め、LVOT 径より算出される LVOT の断面積と TVI の積より 1 回心拍出量を推定した。また 1 回拍出量の値に心拍数を乗じて心拍出量を計算した (Quiñones et al., 2002)

各症例の左室拡張機能分類はアメリカ心エコー図学会およびヨーロッパ心血管画像学会 (American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, ASE/EACVI) のガイドラインに従って、 E/A 、 E/e' 、三尖弁逆流速度最大速度、 $LAVI$ を用いて行った (Nageuh SF et al., 2016)。心エコー検査時に心房細動であった症例では、三尖弁逆流速度最大速度 $>2.8\text{m/s}$ と $E/e' > 11$ を用いて左室充満圧上昇有無の判定し、左室充満圧上昇と判定した症例はグレード II 左室拡張機能障害と判定した (Torii Y et al., 2019)。

2-4 HG 負荷心エコー検査

2.5MHz のトランスデューサを搭載した Prosound F-75 システム (日立製作所、東京) を用いて、左側臥位で血圧と心拍数をモニターしながら HG 負荷心エコー検査を実施した。デジタル式ハンドヘルドダイナモメーター (武井理科器械、東京) を用いて事前に握力を測定し、患者間で負荷強度を統一するために HG 強度は、最大握力の 50% に設定した。被験者は右手に HG を持ち、3 秒間で握り 1 秒間で離す動作を 4 分間繰り返した。運動開始直前と開始 1 分後に前述の測定項目について経胸壁心エコーを撮影し、各指標の変化量の測定を行った。心房細動の症例は全ての計測を 3 心拍の平均値として算出した。(図 1)

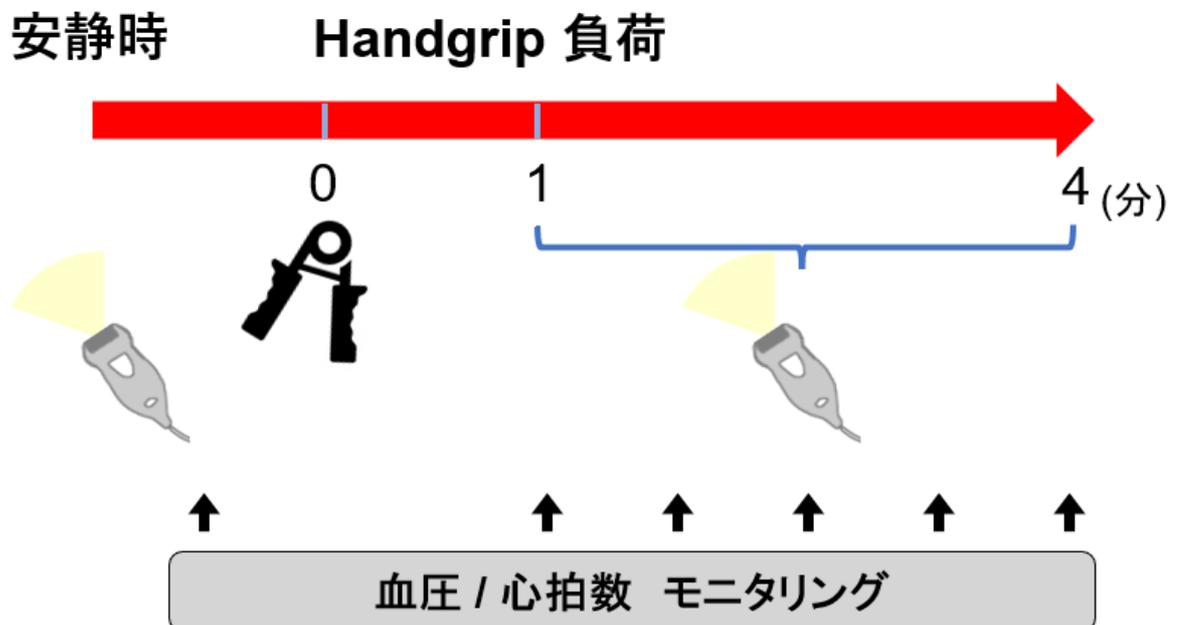


図1 HG 負荷心エコー検査プロトコール

安静時の心エコー画像を記録後より HG 負荷運動を開始し、負荷 1 分後より心エコー画像を記録した。負荷 2 分後の血圧、心拍数、GLS 測定値を測定値とした。HG 負荷時の画像取得は 3 分以内に施行した。

2-5 スペックルトラッキング法によるストレイン解析

左室、左房のストレインはベンダーに依存しない汎用のスペックルトラッキング解析用ソフトウェア (2D Strain Analysis software version TTA2.4, TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany) を用いてオフラインで 2 次元心エコー画像を解析し、GLS を算出した。詳細としては左室心尖部三断面 (四腔像、二腔像、長軸像) より左室の心内膜側境界面をトレースして GLS を決定した。心筋が短縮するとストレインは負の値をとるため、GLS は負の値で計測されるが、本研究では GLS 変化の方向を明確にするために GLS を絶対値で表記した。また、左房ストレインは ASE/EACVI の勧告に従い、QRS 波のピークを始点として心尖部 4 腔像から求めた (Badano, LP et al., 2018)。計測した時間-左房ストレイン曲線から、左房リザーバーストレインと左房ブースターストレインをそれぞれ測定した。(図 2) 心房細動を有する症例では 3 心周期で平均化し測定値として用いた。

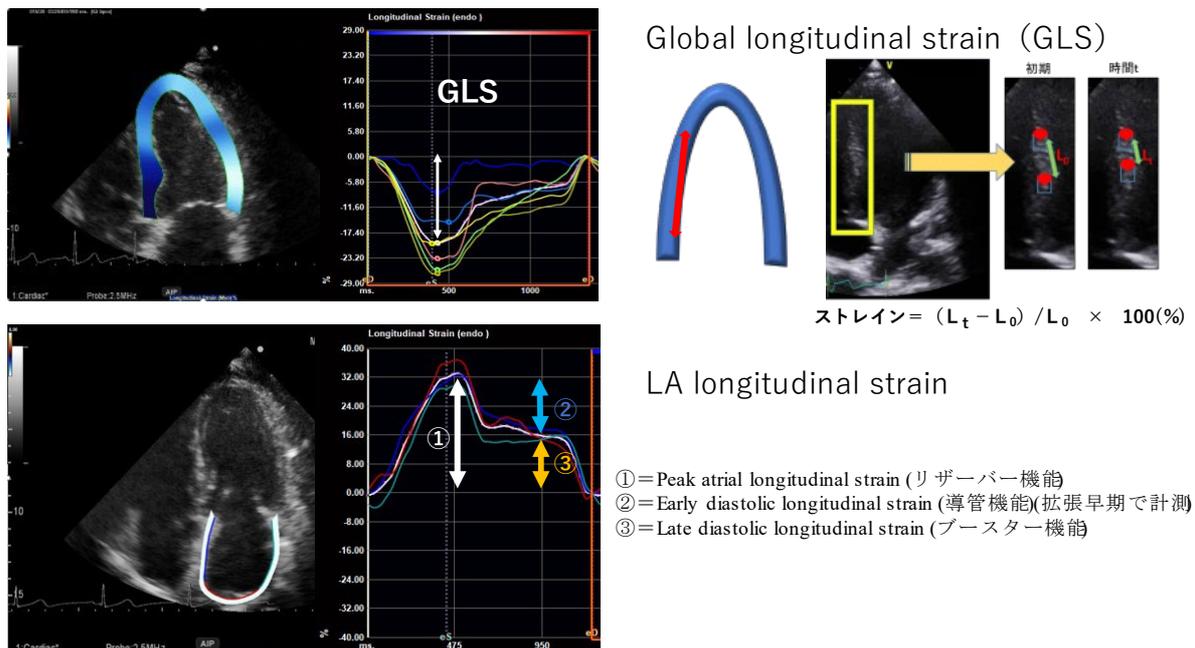


図2 左室長軸方向ストレインの算出と左房ストレインの算出

2-6 GLS 測定の実現性解析

GLS の再現性を検証するため、1 人の盲検観察者 (K.M.) が全例で 3 つの心尖部像を解析し、同じ画像の解析を別日に全患者に繰り返した。GLS の再現性から、GLS 変動の閾値を決定するために、検者内誤差を評価した。絶対値差分の平均値 (絶対平均差) とその標準偏差を評価したところ $2.65 \pm 2.24\%$ であった。

2-7 HG による GLS の有意な変化の定義

前述の再現性解析に基づき、HG 負荷による GLS の有意な変化は、平均絶対差の 2.65% と定義した。例えば、ある患者の GLS が安静時 16% であり、HG 負荷時 12% であった場合、その絶対変化量は 4% と算出され、その患者は運動により GLS が「減少」したとみなされる。

2-8 統計学的分析方法

連続変数は、平均値 \pm 標準偏差または中央値 (四分位範囲, interquartile: IQR) で表記し、カテゴリー変数は数値 (%) で表記した。HG 負荷前と負荷中に得られた指標の比較には、Paired t test を用いた。カテゴリー変数は、カイ二乗検定または Fisher の正確検定によって比較した。38 例では血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 値の代わりに血漿 N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-pro BNP) 値が測定されたので、多変量解析では血漿 BNP 値を次

の式で換算した： $\log \text{BNP} = 0.8 \log \text{NT-pro BNP} - 0.018$ (Mair J et al., 2006)。3 群間差の血行動態指標の多重比較の評価には、一元配置分散分析 (ANOVA) と Kruskal-Wallis 検定を使用した。GLS の変化と HG 負荷中の血行動態反応の変化との関連を検定するため、単変量ロジスティック回帰分析を行った。HG 負荷による GLS の増加を調べる多変量ロジスティック回帰分析は、心エコー指標と血行動態指標の独立性を調べるために、3 つの指標を説明変数として組み込んで実施した。すべての統計解析は、JMP ソフトウェアバージョン 16.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina) を用いて行った。すべての統計検定において、両側 P 値 < 0.05 を有意とした。

3. 結果

3-1 患者背景と HG 負荷への反応

対象となった 90 例の臨床指標を表 1 に示す。全体として対象は高齢で、握力が比較的低下していた。心疾患は虚血性心疾患が最も多く、高血圧性心疾患、非虚血性心筋症がそれに次いで多かった。心不全症状はほとんどの例で軽度であった。

HG 負荷心エコー検査時の血行動態および心エコー指標の変化を表 2 に示す。HG 負荷により、収縮期血圧は有意に増加し、心拍数も上昇した。一回心拍出量は変化しなかったが、心拍数の上昇に伴い心拍出量は有意に増加した。

図 3 は、全例の GLS の変化を示したものである。平均値では運動による変化は認められなかったが、個別にみると絶対値差分の平均値 (2.65%) で定義された有意な変化を示した例が相当数いた。そこで、2.65% をカットオフに患者を低下群 (28 例)、不変群 (34 例)、増加群 (28 例) の 3 群に分けた。

表 1 対象患者の臨床背景

因子	全体	GLS 低下群	GLS 不変群	GLS 増加群	P 値
N	90	28	34	28	NA
年齢, years	73.6±10.6	73.5±11.2	74.6±11.4	72.5±9.1	0.738
男性, n (%)	46 (51.1)	13 (46.4)	18 (52.9)	15 (53.6)	0.836
身長, cm	158.3±9.7	156.4±8.5	158.1±10.5	160.3±9.7	0.315
体重, kg	59.5±13.9	57.0±14.1	60.5±13.0	60.8±14.9	0.520
体表面積, m ²	1.60±0.21	1.55±0.21	1.61±0.20	1.63±0.23	0.402
喫煙歴, n (%)	36 (40.0)	8 (28.6)	18 (52.9)	10 (35.7)	0.128
握力 (右手), kg	25.3±9.8	23.4±8.6	24.8±9.6	27.8±11.1	0.236
基礎心疾患, n (%)					0.720
高血圧性心疾患	10 (11.1)	3 (10.7)	3 (8.8)	4 (14.3)	
虚血性心疾患	19 (21.1)	5 (17.9)	7 (20.6)	7 (25.0)	
非虚血性心筋症	9 (10.0)	1 (3.6)	4 (5.9)	4 (10.7)	
その他	52 (57.8)	19 (67.9)	20 (58.8)	13 (46.4)	
NYHA 分類, n (%)					0.425
I / II	83 (92.2)	28 (100)	30 (88.2)	25 (89.3)	
III	7 (7.8)	0 (0.0)	4 (11.8)	3 (10.7)	
合併症, n (%)					
高血圧	61 (67.8)	19 (67.9)	23 (67.7)	19 (67.9)	0.999
糖尿病	29 (32.2)	11 (39.3)	12 (35.3)	6 (21.4)	0.320
脂質異常症	47 (52.2)	13 (46.4)	17 (50.0)	17 (60.7)	0.534
ペースメーカー	5 (5.6)	2 (7.1)	1 (2.9)	2 (7.1)	0.700
完全左脚ブロック	4 (4.4)	2 (7.1)	1 (2.9)	1 (3.6)	0.701

心房細動	21 (23.3)	6 (21.4)	7 (20.6)	8 (28.6)	0.730
内服薬, n (%)					
ACEI or ARB	56 (62.2)	18 (64.3)	21 (61.8)	17 (60.7)	0.960
β -blockers	45 (50.0)	11 (39.3)	21 (61.8)	13 (46.3)	0.191
MRA	10 (11.1)	4 (14.3)	3 (8.8)	3 (10.7)	0.790
ループ利尿薬	25 (27.8)	8 (28.6)	10 (29.4)	7 (25.0)	0.922
血液生化学検査					
ヘモグロビン, g/dL	12.1 \pm 2.2	12.0 \pm 2.1	12.0 \pm 2.6	12.2 \pm 1.9	0.964
アルブミン, g/dL	3.8 \pm 0.6	3.9 \pm 0.5	3.6 \pm 0.8	3.9 \pm 0.4	0.090
eGFR, mL/min/1.73m ²	53.9 \pm 20.7	54.1 \pm 17.4	50.8 \pm 22.8	57.3 \pm 21.2	0.470
BNP, pg/mL	127(61.3-277)	77.7(42.6-184)	133(58.3-244)	209(75.1-349)	0.045
BNP 増加*,n (%)	33 (36.7)	6 (21.4)	12 (35.3)	15 (53.6)	0.043

*BNP \geq 200 pg/ml を満たすもの。

NYHA, New York Heart Association; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; MRA, mineral corticoid receptor antagonists; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BNP, brain natriuretic peptide.

表2 HG 負荷心エコー検査時の血圧と心拍数、血行動態および心エコー指標の変化

因子	全体	低下群	不変群	増加群	P 値
収縮期血圧, mmHg					
安静時	127.0±19.9	126.2±21.5	128.0±19.6	126.9±19.6	0.939
負荷時	146.2±19.3*	150.7±22.7*	146.8±15.3*	141.8±19.7*	0.227
変化量	19.2±10.4	24.5±8.8	18.8±11.7	15.0±7.8	0.002
拡張期血圧, mmHg					
安静時	67.6±11.5	66.9±11.6	67.8±12.5	68.1±10.4	0.919
負荷時	78.2±11.5*	79.1±12.1*	79.0±9.9*	76.4±12.9*	0.598
変化量	10.6±9.4	12.2±9.0	11.2±9.9	8.3±8.9	0.264
平均血圧, mmHg					
安静時	87.3±13.3	86.7±13.8	87.9±14.0	87.7±12.5	0.933
負荷時	100.7±13.3*	103.0±14.8*	101.6±10.6*	98.2±14.2*	0.377
変化量	13.4±8.9	16.3±8.2	13.7±9.5	10.5±7.7	0.044
1 回拍出量, mL					
安静時	68.0±15.8	70.0±16.3	70.0±14.8	63.1±15.6	0.159
負荷時	66.7±17.2	67.9±18.9	68.6±15.1	62.8±18.2	0.396
変化量	-1.2±8.0	-1.9±8.9	-1.4±7.1	0.2±7.9	0.576
心拍数, bpm					
安静時	67 (58-74)	68 (58-73)	64 (60-73)	68 (56-78)	0.774
負荷時	74 (65-84)*	77.5 (68-86)*	74 (65-78)*	68 (59-85)*	0.229
変化量	7 (3-11)	10.5 (7-15)	8 (3-10)	5 (0-11)	0.007
心拍出量, mL/min					
安静時	4.4±1.0	4.6±1.0	4.5±1.0	4.2±1.0	0.292
負荷時	4.9±1.2*	5.2±1.4*	5.0±1.1*	4.4±1.1*	0.043
変化量	0.4 (0.0-0.9)	0.5 (0.0-1.4)	0.4 (0.0-0.9)	0.2 (-0.1-0.7)	0.357
GLS, % 					
安静時	18.3±4.7	21.4±3.6	18.1±4.8	15.6±3.7	<0.0001
負荷時	18.4±4.6	16.0±3.1*	18.0±4.8	21.3±4.3*	<0.0001
変化量	0.1±4.8	-5.3±2.0	-0.1±1.2	5.7±2.9	<0.0001
LVEDV, mL					
安静時	92.2±26.5	91.4±23.9	96.2±28.2	88.1±27.2	0.485
負荷時	96.5±28.1	92.6±23.0	100.0±28.7*	96.1±29.1*	0.570
変化量	4.3±9.8	1.3±8.5	3.8±9.9	8.0±9.9	0.031
LVESV, mL					
安静時	34.6±11.8	35.5±10.5	35.7±13.7	32.4±10.6	0.489
負荷時	36.3±12.1	35.8±11.4	37.5±12.7*	35.5±12.3*	0.774
変化量	1.7±5.3	0.3±4.3	1.8±4.9	3.1±6.3	0.141
LVEF, %					
安静時	62.7±6.0	61.3±4.4	63.4±6.6	63.3±6.4	0.301

負荷時	62.6±6.4	61.7±5.1	62.8±6.5	63.3±7.4	0.659
變化量	-0.1±4.1	0.5±3.8	-0.7±4.1	0±4.2	0.553
E, cm/s					
安靜時	86.2±31.2	80.4±34.1	88.3±28.3	89.4±31.9	0.494
負荷時	93.7±30.2*	86.7±36.0*	98.0±27.7*	95.4±26.6*	0.323
變化量	7.4±11.7	6.3±13.6	6.7±11.0	5.9±10.6	0.379
A, cm/s					
安靜時	76.6±27.3	81.1±20.7	82.3±27.5	59.7±28.6	0.010
負荷時	83.2±28.9*	90.6±22.7*	92.2±24.7*	61.8±30.8	0.0004
變化量	7.6±10.7	9.5±9.6	9.9±10.5	2.1±10.9	0.030
E/A					
安靜時	1.3±0.9	0.9±0.4	1.2±0.7	1.9±1.2	0.0008
負荷時	1.3±0.8	0.9±0.5	1.2±0.5	1.9±1.2	0.0002
變化量	0.0±0.4	0.0±0.2	-0.1±0.3	0.0±0.6	0.689
E-DcT					
安靜時	215.0±54.8	232.0±72.6	217.0±44.5	196.3±39.9	0.050
負荷時	184.7±49.0*	192.8±66.4*	185.9±35.6*	175.3±43.4*	0.415
變化量	-30.0±42.8	-39.2±46.7	-30.1±44.9	-21.0±35.5	0.290
LV-s', cm/s					
安靜時	8.1±1.8	8.3±1.7	8.2±1.4	8.9±2.2	0.697
負荷時	8.1±1.8	8.4±1.9	8.0±1.4	7.8±2.1	0.530
變化量	-0.1±0.9	0.1±1.0	-0.2±0.8	-0.1±0.9	0.446
e', cm/s					
安靜時	8.6±2.5	8.6±1.8	8.7±2.9	8.4±2.8	0.902
負荷時	9.0±2.8*	9.1±2.7	9.2±3.0	8.9±2.7*	0.922
變化量	0.5±1.4	0.4±1.5	0.5±1.6	0.5±0.9	0.956
a', cm/s					
安靜時	9.8±2.5	10.7±2.0	9.7±2.1	8.8±3.1	0.035
負荷時	10.5±3.0*	11.7±2.1*	10.6±2.7*	9.1±3.7	0.019
變化量	0.8±1.5	0.9±1.5	0.9±1.3	0.3±1.7	0.327
E/e'					
安靜時	10.7±4.6	9.2±3.0	11.1±4.6	11.8±5.5	0.086
負荷時	11.1±4.2	9.9±3.8	11.5±3.8	11.8±4.9	0.196
變化量	0.4±2.4	0.7±2.7	0.4±2.7	0.0±1.5	0.530
LAVI, mL/m²					
安靜時	50.7±23.9	50.1±35.5	48.4±15.9	54.1±17.2	0.642
負荷時	50.8±24.1	50.7±35.6	48.1±15.7	54.3±18.1	0.606
變化量	0.1±6.8	0.6±7.5	-0.3±5.8	0.2±7.2	0.874
LAVI/a'					
安靜時	5.3±3.3	4.0±2.2	5.2±2.7	7.0±4.3	0.011

負荷時	5.1±3.3	3.9±2.5	5.0±3.1	6.7±4.0	0.018
変化量	-0.2±1.4	-0.1±0.9	-0.3±1.4	-0.3±2.0	0.937
左房リザーバース トレイン,%					
安静時	17.6±9.5	19.2±10.4	18.7±9.5	14.6±7.9	0.138
負荷時	17.5±7.8	18.2±8.6	19.3±7.3	14.7±6.8	0.062
変化量	0.2±7.2	-0.7±6.3	1.0±8.2	0.1±6.9	0.698
左房ブースターズ トレイン,%					
安静時	11.0±6.7	12.3±6.3	12.2±7.4	6.8±4.2	0.037
負荷時	11.2±5.8	12.8±4.9	12.5±6.0	6.6±4.4	0.003
変化量	0.3±4.3	0.7±4.4	0.3±5.0	-0.3±2.3	0.833
LVPWT**, mm	9.0±1.5	8.7±1.1	8.9±1.5	9.5±1.6	0.066
DWS**	0.32±0.10	0.37±0.09	0.32±0.11	0.28±0.08	0.005
拡張機能分類 II / III, n (%)	23 (27.7)	3 (12.0)	9 (27.3)	11 (44.0)	0.041
拡張機能分類 III ,n (%)	12 (14.5)	1 (4.0)	3 (9.1)	8 (32.0)	0.010

同一画像を用いたストレイン解析の絶対値差分（カットオフ 2.65%）を用いて GLS 低下群、不変群、増加群の 3 群に分けた。P 値は群間比較に対するものである。

*P <.05 versus 安静時.

**安静時 data

GLS, global longitudinal strain; LV, left ventricular; E, early diastolic transmitral flow velocity; A, late diastolic transmitral flow velocity; E/A, ratio of early to late diastolic transmitral flow velocity; E-DcT, Deceleration time of the early transmitral flow velocity; s', systolic mitral annular velocity; e', early diastolic mitral annular velocities; a', late diastolic mitral annular velocities; E/e', ratio of early diastolic transmitral flow velocity to averaged early diastolic mitral annular velocity; LA, left atrium; LAVI, left atrium volume index; LAEF, left atrial emptying fraction; LAEI, left atrial expansion index; LAVI/a', ratio of left atrial volume index to late diastolic mitral annular velocity; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVESV, left ventricular end-systolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVPWT, left ventricular posterior wall thickness; DWS, diastolic wall strain.

他の略語は表 1 と同様.

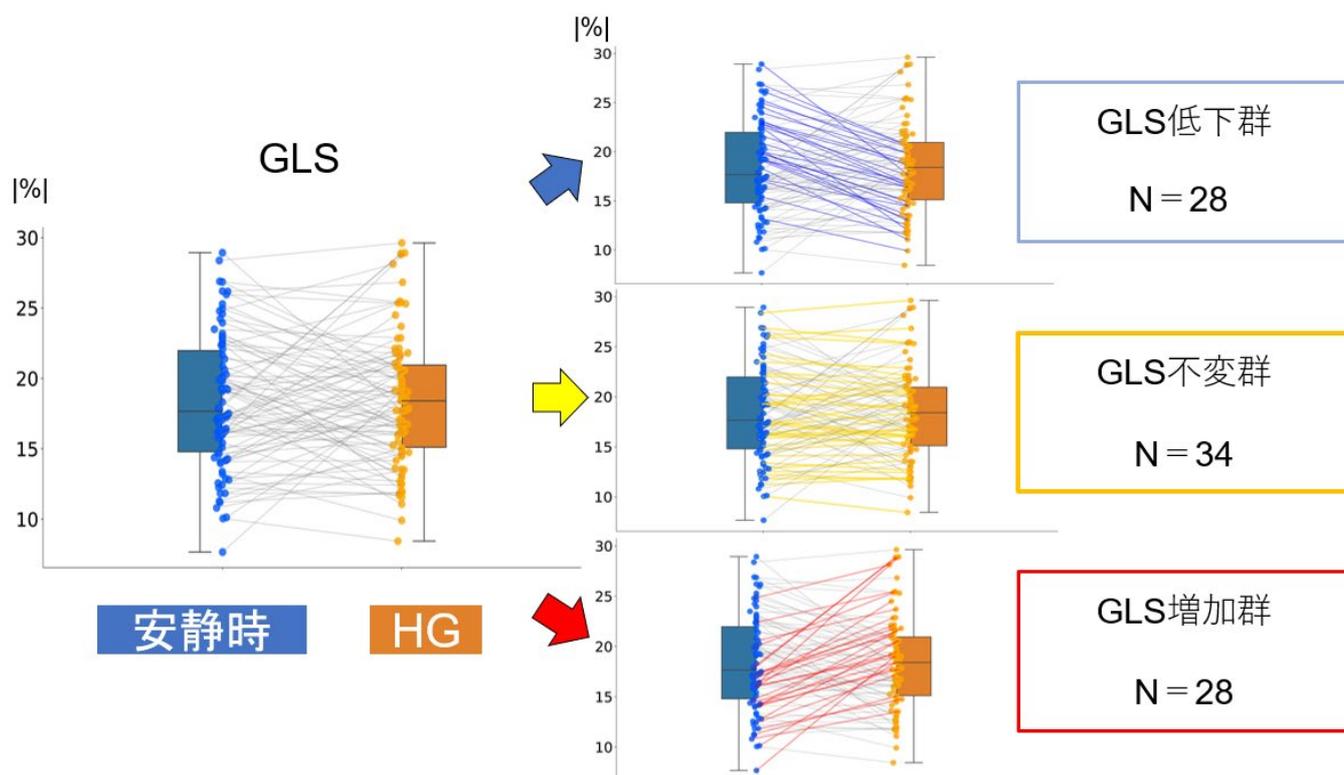


図3 HG 負荷による GLS の変動

左に 90 例全体の GLS の変動を示す。全体では GLS の増減は見られなかった。GLS 低下群：28 例、GLS 不変群 34 名、GLS 増加群 28 名。

3-2 臨床的指標、心エコー指標、血行動態指標の群間比較

表 1 に示すように、右最大握力には差がなく、握力をもとにした負荷量は各群で同程度であることが示唆された。また、 β 遮断薬を含む循環器系薬剤の投与割合も各群で同等であった。我々の仮説に反して、HG 負荷による GLS の低下を示す患者のいずれにも、重症の心不全症状は認められなかった。また、同群ではナトリウム利尿ペプチド値も他の群に比べ低値であった。一方、HG 負荷により GLS が増加した症例には、重症心不全症状を有する患者が 3 名 (10.7%) 含まれ、他の群に比べナトリウム利尿ペプチドの上昇した例が有意に多いことが特徴的であった。

GLS 増加群は、HG 負荷に対する心拍応答が鈍く、収縮期血圧の上昇も少なかった (表 2)。LVEDV の増加は GLS 増加群で有意に大きかったが、LVEF および一回心拍出量の変化は各群で同程度であった。HG 負荷時の心拍出量は増加群で低い傾向にあり、これは主に心拍応答の鈍化に関連するものと考えられた。安静時の心エコー指標については、E 波速度は各群で同等であったが、A 波速度は GLS 増加群で有意に低く、その結果、E/A は GLS 増加群で高値であった。同様に、LAVI は各群で同等であったが、 a' は GLS 増加群で有意に低く、その結果、

増加群では LAVI/a'が有意に高値であった。さらに、GLS 増加群では安静時の DWS と左房ブースターストレインが有意に低値であり、この群では左室が硬く、左房ブースター機能が低下していることが示唆された。さらに、増加群では安静時の GLS が有意に低下していた。これらに関連して、GLS 増加群では安静時の左室拡張障害例がより高頻度に認められた (図 4)。安静時の心エコー指標とは対照的に、HG 負荷によるこれらの指標の変化は、GLS の変化を除いては、群間で有意差を認めなかった。

拡張機能分類 グレード II / III

拡張機能分類 グレード III

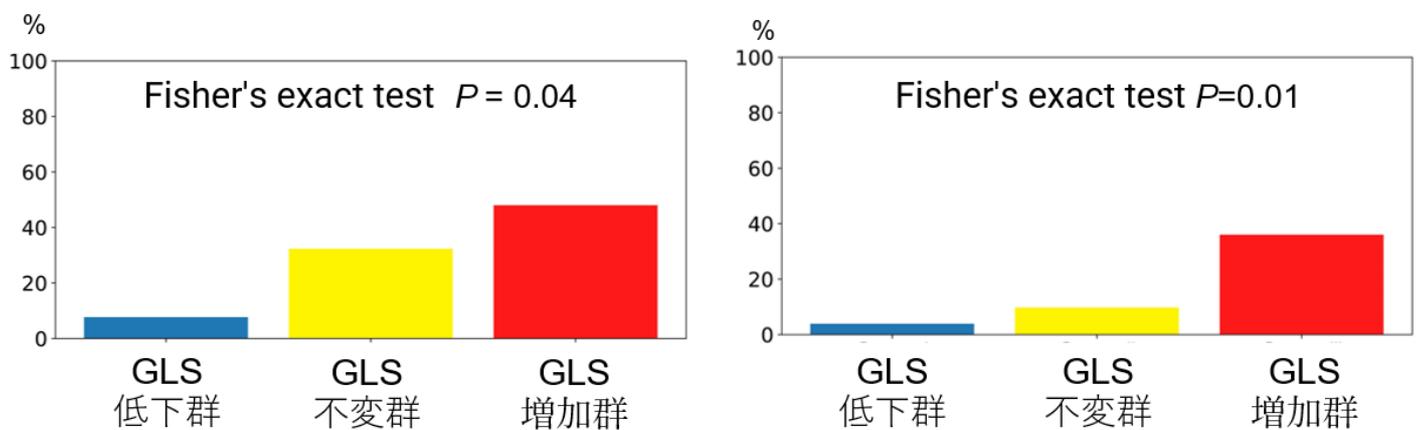


図 4 グレード II 以上の拡張機能障害の有病率
GLS 増加群では拡張機能障害の有病率が高い。

3-3 GLS 増加の規定因子

HG 負荷による GLS 増加の規定因子を検討した単変量解析の結果を表 3 に示す。血行動態および心エコー指標のうち、収縮期血圧の変化量、心拍数の変化量、DWS、LAVI/a'、左房ブースターストレイン、II 度以上の左室拡張障害は GLS の増加と有意に関連していた。左室拡張機能の心エコー指標と血行動態指標の独立性を検証するために多変量解析を行った結果を表 4 に示す。血圧の変化量と心拍数の変化で調整した後でも、DWS、左房ブースターストレイン、II 度以上の拡張機能障害は GLS 増加を規定していた。

表 3 HG 負荷による GLS 増加を目的変数とした単変量ロジスティック回帰分析

因子	OR (95%CI)	P value
年齢	0.99 (0.95-1.03)	0.498
男性	0.87 (0.35-2.12)	0.754
右手握力	1.04 (0.99-1.09)	0.109
虚血心の既往	1.38 (0.48-4.02)	0.545
NYHA class III	1.74 (0.36-8.35)	0.489
植え込みデバイス	0.90 (0.15-5.21)	0.903
心房細動	1.37 (0.50-3.78)	0.541
β ブロッカーの内服	0.81 (0.33-1.99)	0.649
ヘモグロビン	1.03 (0.84-1.26)	0.783
アルブミン	1.75 (0.70-4.37)	0.197
eGFR	1.01 (0.99-1.04)	0.285
BNP	1.00 (1.00-1.01)	0.030
BNP の増加*	2.82 (1.12-7.10)	0.028
HG 負荷時心エコー指標		
安静時心拍数	1.01 (0.97-1.06)	0.458
心拍数の変化量	0.92 (0.86-0.99)	0.020
安静時の収縮期血圧	1.00 (0.98-1.02)	0.946
収縮期血圧の変化量	0.93 (0.89-0.98)	0.009
安静時心エコー指標		
LVEDV	0.99 (0.97-1.01)	0.328
LVESV	0.98 (0.94-1.02)	0.230
LVEF	1.02 (0.95-1.10)	0.537
E 波	1.00 (0.99-1.02)	0.510
A 波	0.97 (0.95-0.99)	0.005
E/A	2.89 (1.45-5.74)	0.003
s'	0.89 (0.68-1.16)	0.399
e'	0.96 (0.80-1.15)	0.645
a'	0.80 (0.65-0.99)	0.045

E/e'	1.08 (0.98-1.19)	0.136
LAVI	1.01 (0.99-1.03)	0.385
LAVI/ a'	1.50 (1.09-2.07)	0.013
GLS	0.80 (0.70-0.91)	<0.001
LA reservoir strain	0.95 (0.90-1.00)	0.052
LA booster strain	0.85 (0.75-0.97)	0.015
IVST	1.04 (0.83-1.30)	0.752
LVPWT	1.44 (1.04-1.99)	0.027
DWS, per 0.01	0.94 (0.89-0.98)	0.008
拡張機能分類グレード II or III	3.46 (1.26-9.51)	0.016

*BNP \geq 200 pg/ml を満たすもの。

略語は表 2 と同様

表4 臨床およびHG 負荷心エコー指標におけるGLS 増加群の規定因子

因子	単変量		多変量											
	OR (95%CI)	P	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5			
			OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P								
BNP, per 1 pg/dL	1.00(1.00-1.01)	0.030												
BNP 増加*	2.82(1.12-7.10)	0.028	3.46 (1.26-9.53)	0.014					2.89 (1.07-7.84)	0.037				
HG 負荷時指標														
心拍数の変化量, per 1 bpm	0.92(0.86-0.99)	0.020	0.83 (0.72-0.95)	0.035	0.74 (0.59-0.94)	0.013	0.81 (0.68-0.97)	0.021						
収縮期血圧の変化量, per 1 mmHg	0.93(0.89-0.98)	0.009							0.95 (0.90-1.00)	0.061	0.95(0.87-1.04)	0.233		
心エコー指標														
LVPWT, per 1 mm	1.44(1.04-1.99)	0.027												
DWS, per 0.01	0.94(0.89-0.98)	0.008	0.94 (0.90-0.99)	0.025			0.89 (0.81-0.97)	0.028	0.95 (0.90-0.99)	0.031	0.90(0.82-0.99)	0.031		
E/A	2.89(1.45-5.74)	0.003												
LAVI/ a'	1.50(1.09-2.07)	0.013												
左房リザーバーストレイン, per 1 %	0.95(0.90-1.00)	0.052												
左房ブースターストレイン, per 1 %	0.85(0.75-0.97)	0.015			0.92 (0.77-1.09)	0.343	0.86 (0.73-1.00)	0.049			0.88(0.77-1.02)	0.087		
拡張機能分類 グレード II or III	3.46(1.26-9.51)	0.016			11.5(1.24-102.5)	0.032								

*BNP \geq 200 pg/ml を満たすもの。

HG, ハンドグリップ; OR, オッズ比; CI, 信頼区間. その他略称は表1、2と同様。

4. 考察

4-1 本研究で得られた結果の要約

今回の研究の結果は以下のように要約される。1) 心血管系疾患を有し LVEF が保たれている患者において、HG 負荷により GLS の変化が観察され、GLS が低下する例だけでなく増加する例も認められた。2) GLS の低下ではなく増加を示した患者が、左室スティフネスの亢進と左房ブースター機能の低下に関連して左室拡張障害を示していた。3) 左室スティフネスと左房ブースター機能は、HG 負荷による血行動態の変化と独立して HG 負荷による GLS 増加を規定した。本研究は、心疾患患者における HG 負荷時の GLS の変化の臨床的意義を検討した最初の研究であった。

4-2 左室機能障害の指標としての GLS とその負荷依存性

最近約 20 年の間に、肥大型心筋症、冠動脈疾患、心不全、無症候性大動脈弁狭窄症および一般集団などの LVEF が保たれている様々な状態において、GLS 低下と将来の有害事象との関連が多数報告されてきた(Liou K et al., 2016; Russo C et al., 2014; Saito M et al., 2012; Shah AM et al., 2015)。これらの知見に基づき、GLS は LVEF が低下するよりも前に、内在する心筋障害を検出する指標として認識されている(Morris DA et al., 2017)。左室の内斜走筋は、間質性線維化や低灌流に対して脆弱であるため(Martinez DA et al., 2003; Reimer KA et al., 1977)、左室長軸方向の収縮障害反映する GLS は、LVEF の低下前の様々な心疾患における内在性心筋障害を反映すると考えられている(Kraigher-Krainer E et al., 2014)。しかし、これと同時に、ストレインには負荷依存性が指摘されている。報告数は少ないものの、健常者においては HG 負荷により後負荷を増大させると、左室ストレインは低下することが報告されている(Murai D et al., 2017)。GLS の後負荷依存性低下と、GLS と内在性心筋機能障害との関連からは、LVEF が保たれている患者では、後負荷増大により低下した GLS は安静時の GLS よりも感度の高い心筋障害のマーカーとなることが予想された。しかし、本研究では、HG 負荷中に GLS の低下を示す患者では、左室機能障害の徴候を見出すことができなかった。これは、研究対象に左室心筋障害が高度に進行した症例が含まれなかった可能性が考えられた。そして、本研究においては、HG 負荷による GLS の減少ではなく、むしろ増加が LV 拡張機能障害の進行と関連していることが見出された。(図 5)

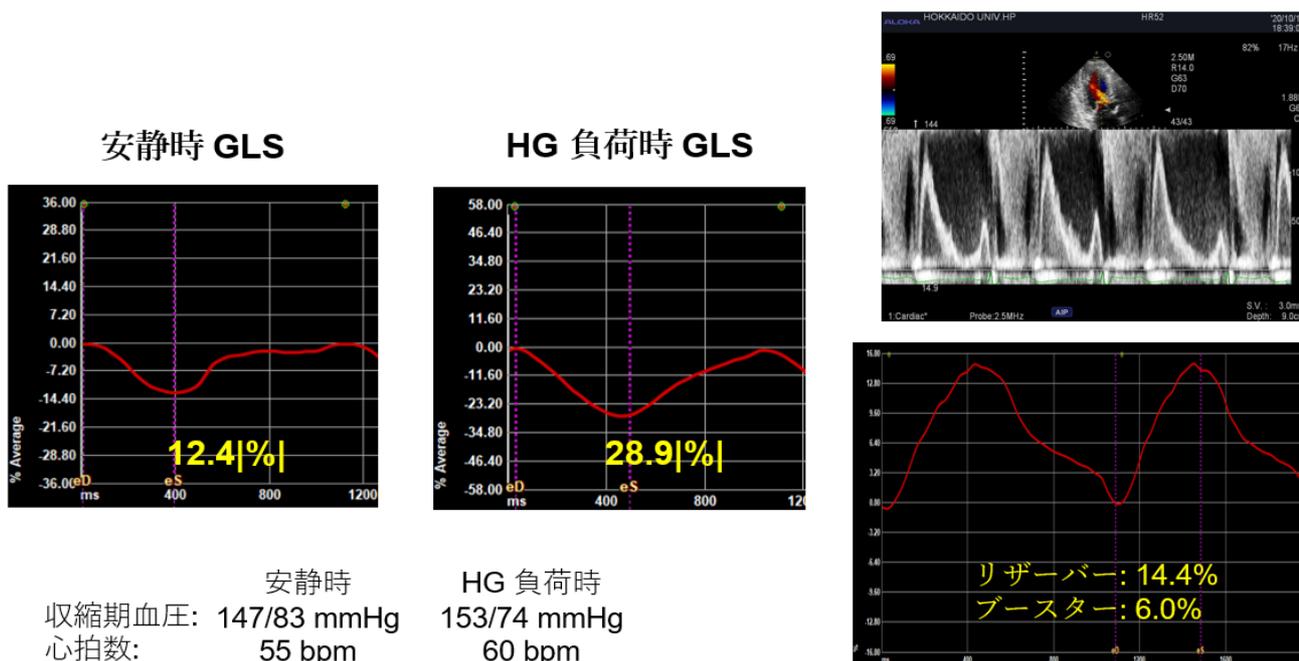


図5 GLS 増加群における HG 負荷による GLS の変化の一例

肥大型心筋症患者の安静時と HG 負荷時の「時間-GLS 曲線」を示す。この患者は NYHA 機能分類クラス II の症状を訴え、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチドレベル 249pg/ml の上昇を示した。パルスドップラー流速の E 波と A 波の比は 2.1 であり、III 度の拡張機能障害が示唆された。

4-3 HG 負荷と GLS の変化

生理的には、左室後負荷以外にも複数の因子が心筋ストレインを変化させる。前負荷の減少、心拍数の増加、交感神経活性化の減少、および後負荷の増加は、心筋のストレインを減少させることが知られている(Boettler P et al.,2005; Dahle GO et al., 2016; Murai D et al.,2017; Weidemann F et al.,2002)。HG 負荷による等尺性運動は、これらのうち後負荷を増加させるが、これは主に骨格筋収縮による灌流圧増加を維持する方向にはたらく循環反射に関連した心拍数の増加(Helfant RH et al., 1971; Runte K et al., 2019)によってもたらされると考えられている(MacDonald HR et al., 1966)。

健常者では、HG 負荷は GLS を絶対値で 2.4%から 2.5%減少させると報告されている(Murai D et al.,2017; Weiner RB et al.,2012)。これに対して、心不全患者では、HG 負荷による GLS の変化に関する報告は極めて限定的である。現在までのところ、心疾患患者で HG 負荷時の GLS を評価した報告は、心臓磁気共鳴画像を用いた GLS の HG 負荷による変化を検証した研究の 1 件のみである(Blum

M et al., 2020)。この研究では、様々な LVEF を有する心不全患者を対象としており、GLS の絶対値の変化量は、その増減にかかわらず、心不全例で健常者に比べて高かったと報告されている。さらに、GLS の変化の絶対値と LVEF、NT-pro BNP 値、Minnesota Living with Heart Failure アンケートスコアとの相関は弱いながらも有意であることを見いだした。この結果は、HG 負荷による GLS の減少だけでなく、増加もまた心不全の重症度を反映している可能性を示唆している。重篤な心機能障害を有する患者では、後負荷増大による GLS の高度の減少が容易に予想される。一方、HG 負荷による GLS の増加が心不全の進行と関連する機序は明らかではない。この一部は、左室拡張障害例における心拍応答不良によって説明されると考えられる。本研究では、HG 負荷時に GLS の増加を示した群において、心拍数の増加が著しく鈍化し、その結果、負荷による血圧の上昇も緩やかであった。この HG 負荷に対する心拍数応答不良と血圧上昇不良は、HG 負荷による GLS 低下を生じ難くする方向に働き、一方で背景に有する拡張機能不全や左房機能低下を主とした心機能低下に関連し後負荷に対する代償不全を介し交感神経活性の亢進の亢進をきたすことで、アドレナリン刺激による収縮性亢進が前面にできるように働いた可能性がある(Krzemiński K et al., 2009)。心拍応答不良は、LVEF が保たれている心不全の血行動態の特徴の 1 つであるため (Borlaug BA et al., 2010; Haykowsky MJ et al., 2011)、HG 負荷による GLS の増加は、これらの症例における重症度を反映したものであると考察された。しかし、一方で本研究では、左室スティフネスと左房ブースター機能が、血行動態の変化とは無関係に、HG 時の GLS 増加を規定していた。左室スティフネスや左房機能と HG 時の GLS 増加との直接的な関連メカニズムは、今回の検討では明らかにできず、この点を解明するためのさらなる研究が必要である。

4-4 本研究の臨床的意義

心筋ストレインは後負荷の増加に伴い減少するという認識から、HG 負荷による GLS 増加は HG 負荷に対する好ましくない反応とは見なされてこなかった。したがって、今回の結果は、LVEF が保たれている患者における HG 負荷による GLS 増加の意義を明らかにするものであると考えられる。心不全における HG 負荷心エコー検査の臨床的有用性はまだ十分に証明されていないが、今回の結果は、左室拡張機能および負荷心エコー検査における病態生理の理解に新たな知見を与えるものと期待される。

4-5 本研究の限界

第一に、本研究の対象は、LVEF が保たれている種々の心疾患患者で構成されているため、個別の疾患に適用可能か否かを、疾患を限定した検討により確認す

る必要がある。第二に、先行報告に従って HG 強度を最大握力の 50% に設定したが (Murai D et al., 2017)、他の報告に比べてやや強度が高かった (Blum M et al., 2020; Weiner RB et al., 2012)。HG 負荷心エコー図検査の普及には、共通のプロトコルを確立する必要がある。最後に、登録患者のかなりの割合が β 遮断薬を使用しており、HG 負荷時の心拍反応に影響を与える可能性がある。しかし、 β 遮断薬の使用頻度は各群で同程度であり、その可能性は低いものと考えられる。

5. 総括及び結論

本研究から得た新知見

- ・ GLS の変化の方向性は患者により異なり、LVEF が保たれている患者の一部では HG 負荷によって GLS が増加した。
- ・ HG 負荷において GLS は減少するよりもむしろ増加した群において左室拡張機能障害と関連していた。

新知見の意義

HG 負荷時の GLS 増加は左室拡張機能障害を反映し、安静時よりも高感度な心筋障害のマーカーとなり得る。心不全における HG 負荷心エコー検査の臨床的有用性はまだ十分に証明されていないが、今回の結果は、左室拡張機能および負荷心エコー検査における病態生理の理解に新たな示唆を与えるものと期待される。

今後の課題と研究展開

本研究はこれまでに報告された HG 負荷を用いた研究と比較してより多くの患者数を有するものの検討数は小規模であり、更なる研究を要する。また LVEF が保たれている様々な心疾患患者から構成されているため疾患別に今回の知見を確認する必要があると考えられる。またこの研究において確認された HG 負荷心エコーによる GLS 増加が予後予測のための指標となるかを検討する必要がある。以上 HG 負荷心エコーの臨床的有用性を明らかにするために、さらなる研究が必要であると考えられる。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて頂いた北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室の安斉俊久教授に感謝を申し上げます。併せて、本研究を遂行するにあたり、終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました手稻溪仁会病院循環器内科 兼 北海道大学病院超音波センター 岩野弘幸先生に深謝と共に厚く御礼を申し上げます。

心エコー検査のご指導・ご協力を頂きました、北海道大学大学院保健科学研究院 村山迪史助教、加賀早苗准教授、北海道大学病院 検査・輸血部 中鉢雅大主任、北海道大学病院 超音波センター 横山しのぶ技師、西野久雄技師に厚く御礼申し上げます。本文の執筆に様々な御助言を頂きました北海道大学病院心エコー室、北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室の皆様から御礼申し上げます。

最後に、本臨床研究に参加して下さいました全ての患者様や当大学病院の関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

利益相反

本論文発表内容に関連し、開示すべき利益相反状態は無い。

引用文献

Abhayaratna WP, Fatema K, Barnes ME, Seward JB, Gersh BJ, Bailey KR, Casaclang-Verzosa G, Tsang TS. (2008). Left atrial reservoir function as a potent marker for first atrial fibrillation or flutter in persons \geq 65 years of age. *Am J Cardiol.* 101:1626-9.

Badano LP, Koliaas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T., et al. (2018). Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.* 19:591-600.

Blum M, Hashemi D, Motzkus LA, Neye M, Dordevic A, Zieschang V, Zamani SM, Lapinskas T, Runte K, Kelm M., et al. (2020). Variability of Myocardial Strain During Isometric Exercise in Subjects With and Without Heart Failure. *Frontiers in cardiovascular medicine.* 7:111.

Boettler P, Hartmann M, Watzl K, Maroula E, Schulte-Moenting J, Knirsch W, Dittrich S, Kececioglu D. (2005). Heart rate effects on strain and strain rate in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr.* 18:1121-30.

Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, Redfield MM. (2010). Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology.* 56:845-54.

Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, Portnay EL, Marshalko SJ, Radford MJ, Krumholz HM. (2003). The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 42:736-42.

Dahle GO, Stangeland L, Moen CA, Salminen PR, Haaverstad R, Matre K, Grong K. (2016) The influence of acute unloading on left ventricular strain and strain rate by speckle tracking echocardiography in a porcine model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 310:1330-9.

Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. (2011)

Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 58:265-74.

Helfant RH, De Villa MA, Meister SG. (1971). Effect of sustained isometric handgrip exercise on left ventricular performance. *Circulation*. 44:982-93.

Hsiao SH, Chu KA, Wu CJ, Chiou KR. (2016). Left Atrial Expansion Index Predicts Left Ventricular Filling Pressure and Adverse Events in Acute Heart Failure With Severe Left Ventricular Dysfunction. *J Card Fail*. 22:272-9.

Kalam K, Otahal P, Marwick TH. (2014). Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 100:1673-80.

Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B, Sjøli B, Smiseth O, Edvardsen T, Brunvand H. (2019). Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasound*. 17:18.

Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, Zile MR, Voors AA, Lefkowitz MP, Packer M., et al. (2014). Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 63:447-56.

Krzemiński K, Cybulski G, Nazar K. (2009). Relationships between plasma adrenomedullin concentration and systolic time intervals during static handgrip in patients with heart failure. *Clinical physiology and functional imaging*. 29:114-22.

Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F.A., Foster, E., Goldstein, S.A., Kuznetsova, T., et al. (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 28:1-39.

Liou K, Negishi K, Ho S, Russell EA, Cranney G, Ooi SY. (2016). Detection of Obstructive Coronary Artery Disease Using Peak Systolic Global Longitudinal Strain Derived by Two-Dimensional Speckle-Tracking: A Systematic Review and Meta-

Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 29:724-35.

Mair J, Gerda F, Renate H, Ulmer H, Andrea G, Pachinger O. (2008). Head-to-head comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in daily clinical practice. *International journal of cardiology.* 124:244-6.

MacDonald HR, Sapru RP, Taylor SH, Donald KW. (1966). Effect of intravenous propranolol on the systemic circulatory response to sustained handgrip. *The American journal of cardiology.* 18:333-44.

Martinez DA, Guhl DJ, Stanley WC, Vailas AC.(2003). Extracellular matrix maturation in the left ventricle of normal and diabetic swine. *Diabetes research and clinical practice.* 59:1-9.

Marwick TH. (2006.) Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *Journal of the American College of Cardiology.* 47:1313-27.

Morris DA, Ma XX, Belyavskiy E, Aravind Kumar R, Kropf M, Kraft R, Frydas A, Osmanoglou E, Marquez E, Donal E., et al. (2017). Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Open heart.* 4:e000630.

Murai D, Yamada S, Hayashi T, Okada K, Nishino H, Nakabachi M, Yokoyama S, Abe A, Ichikawa A, Ono K., et al. (2017). Relationships of left ventricular strain and strain rate to wall stress and their afterload dependency. *Heart Vessels.* 32:574-83.

Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P., et al. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 29:277-314.

Park HJ, Jung HO, Min J, Park MW, Park CS, Shin DI, Shin WS, Kim PJ, Youn HJ, Seung KB. (2011). Left atrial volume index over late diastolic mitral annulus velocity (LAVi/A') is a useful echo index to identify advanced diastolic dysfunction and predict clinical outcomes. *Clin Cardiol.* 34:124-30.

Quiñones, M.A., Otto, C.M., Stoddard, M., Waggoner, A., and Zoghbi, W.A. (2002). Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 15:167-184.

Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. (1977). The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation.* 56:786-94.

Runte K, Brosien K, Salcher-Konrad M, Schubert C, Goubergrits L, Kelle S, Schubert S, Berger F, Kuehne T, Kelm M. (2019). Hemodynamic Changes During Physiological and Pharmacological Stress Testing in Healthy Subjects, Aortic Stenosis and Aortic Coarctation Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine.* 6:43.

Russo C, Jin Z, Elkind MS, Rundek T, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR. (2014). Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *European journal of heart failure.* 16:1301-9.

Saito M, Okayama H, Yoshii T, Higashi H, Morioka H, Hiasa G, Sumimoto T, Inaba S, Nishimura K, Inoue K., et al. (2012). Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal Cardiovascular Imaging.* 13:617-23.

Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD. (2015). Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation.* 132:402-14.

Takeda Y, Sakata Y, Higashimori M, Mano T, Nishio M, Ohtani T, Hori M, Masuyama T, Kaneko M, Yamamoto K., et al. (2009). Noninvasive assessment of wall distensibility with the evaluation of diastolic epicardial movement. *Journal of cardiac failure.* 15:68-77.

Torii Y, Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Hirata Y, Amano R, Yamao M, Zheng R, Saijo Y, Yamada N., et al. (2019). Updated Left Ventricular Diastolic Function Recommendations and Cardiovascular Events in Patients with Heart Failure Hospitalization. *J Am Soc Echocardiogr.* 32:1286-97.

Weidemann F, Jamal F, Kowalski M, Kukulski T, D'Hooge J, Bijmens B, Hatle L, De Scheerder I, Sutherland GR. (2002). Can strain rate and strain quantify changes in regional systolic function during dobutamine infusion, B-blockade, and atrial pacing--implications for quantitative stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 15:416-24.

Weiner RB, Weyman AE, Kim JH, Wang TJ, Picard MH, Baggish AL. (2012). The impact of isometric handgrip testing on left ventricular twist mechanics. *The Journal of physiology.* 590:5141-50.