



Title	健常心、拡大心、肥大心における左室内渦のエネルギー効率に対する機能的意義の差異に関する研究
Author(s)	更科, 美羽
Description	配架番号 : 2531
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14066号
Issue Date	2020-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14066
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94686
Type	doctoral thesis
File Information	Miwa_Sarashina.pdf



学 位 論 文

健常心、拡大心、肥大心における
左室内渦のエネルギー効率に対する機能的意義の
差異に関する研究

(Differences in Functional Significance of Intra-
Left Ventricular Vortex on Energy Efficiency
among Normal, Dilated, and Hypertrophied Hearts)

2020 年 3 月

北 海 道 大 学

更 科 美 羽

学 位 論 文

健常心、拡大心、肥大心における
左室内渦のエネルギー効率に対する機能的意義の
差異に関する研究

(Differences in Functional Significance of Intra-
Left Ventricular Vortex on Energy Efficiency
among Normal, Dilated, and Hypertrophied Hearts)

2020 年 3 月

北 海 道 大 学

更 科 美 羽

目次

1.	発表論文目録及び学会発表目録	1
2.	要旨	2
3.	略語表	4
4.	緒言	5
5.	方法	7
	5-1 対象患者	
	5-2 研究のプロトコール	
	5-3 経胸壁心エコー図検査	
	5-4 VFM 解析	
	5-5 左室の外的仕事量とエネルギー効率の定義	
	5-6 統計学的分析方法	
6.	結果	12
	6-1 対象患者の臨床背景	
	6-2 対象患者の心エコー図所見	
	6-3 VFM 指標の群間比較	
	6-4 左室内血流速度と循環との相関関係	
	6-5 循環と左室外の仕事量との関連	
	6-6 拡大心、肥大心におけるエネルギー効率の規定因子	
7.	考察	20
	7-1 本研究の特徴、意義、新たな知見	
	7-2 渦特性の規定因子	
	7-3 渦の生理学的意義	
	7-4 渦の臨床的意義	
	7-5 本研究の限界	
8.	総括及び結論	23
9.	謝辞	24
10.	利益相反	25
11.	引用文献	26

1. 発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Miwa Sarashina, Hiroyuki Iwano, Kazunori Okada, Suguru Ishizaka, Yasuyuki Chiba, Shingo Tsujinaga, Michito Murayama, Masahiro Nakabachi, Hisao Nishino, Shinobu Yokoyama, Sanae Kaga, Toshihisa Anzai:
Differences in Functional Significance of Intra-Left Ventricular Vortex on Energy Efficiency among Normal, Dilated, and Hypertrophied Hearts
Journal of the American society of Echocardiography (投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Miwa Sarashina, Hiroyuki Iwano, Kazunori Okada, Shingo Tsujinaga, Michito Murayama, Masahiro Nakabachi, Shinobu Yokoyama, Hisao Nishino, Sanae Kaga, Toshihisa Anzai:
Determinants and Significance of Intra-Left Ventricular Vortices: Comparison of the Normal, Hypertrophied, and Dilated Hearts.
第 83 回日本循環器学会学術集会, 2019. 3. 31 (横浜)

2. 更科美羽, 岩野弘幸, 岡田一範, 辻永真吾, 村山迪史, 中鉢雅大, 横山しのぶ, 西野久雄, 加賀早苗, 安斉俊久:
正常心と病的心における左室内渦とエネルギー効率との関連性の違い
日本心エコー図学会 第 30 回 学術集会, 2019. 5. 10 (松本)

3. 更科美羽, 岩野弘幸, 岡田一範, 石坂傑, 千葉泰之, 辻永真吾, 村山迪史, 中鉢雅大, 横山しのぶ, 西野久雄, 加賀早苗, 安斉俊久:
正常心、拡大心と肥大心における左室内渦のエネルギー効率に対する意義の違い
第 23 回日本心不全学会学術集会, 2019. 10. 4 (広島)

2. 要旨

【背景と目的】近年の画像診断法の進歩により、心拍動に伴って心内に生じる血流の可視化が可能となり、拡張期の左室内渦の観察がさかんに行われるようになった。健常心において、左室内の渦は、血液が左房から左室流入路を経て駆出に至る過程で効率的な血液運搬に寄与すると考えられている。一方で、病的心においては、左室内渦の特性がどのように変化するかについての観察は行われてきているものの、渦特性の変化が持つ病態生理学的意義については十分に解明されていない。そこで本研究では、健常心と病的心における左室内渦特性の規定因子と、渦が左室エネルギー効率に与える影響について検討し、これらの健常心と病的心における差異について明らかにすることを目的として、健常心、拡大心、肥大心のそれぞれで左室内渦の解析を行った。

【対象と方法】心血管疾患や糖尿病を有さない健常群 36 例、左室拡大と駆出率低下を示す拡大心群 36 例、求心性左室肥大を有する肥大心群 36 例で心エコー図検査を行った。Vector flow mapping (VFM) 法により心尖部長軸カラー Doppler 像で僧帽弁前尖側に現れる時計回転の渦を対象とし、拡張早期、拡張後期、等容収縮期のそれぞれで、渦の強さの指標である循環を計測した。拡張早期から等容収縮期までの循環の平均を循環総量とし、その症例の 1 心拍における渦の強さの指標とした。1 心周期のエネルギー損失 (EL) を計測し、平均血圧と 1 回拍出量の積で算出した左室外の仕事量で EL を除してエネルギー効率を求めた。この値は単位仕事量当たりの EL を表し、大きいほど左室仕事効率が悪いことを意味する。断層図からディスク法により拡張末期容積、収縮末期容積、駆出率、左房容積を、Devereaux の方法により左室心筋重量を、Doppler 法により拡張早期左室流入血流速度 (E)、心房収縮期流入血流速度 (A) と拡張早期僧帽弁輪運動速度 (e')、 E/e' を求めた。

【結果】健常群、拡大心群、肥大心群の左室駆出率はそれぞれ $66 \pm 5\%$ 、 $32 \pm 8\%$ 、 $67 \pm 7\%$ であった。拡大心群、肥大心群では健常群と比較して、 e' は有意に低値 (健常群: 10.3 ± 2.4 、拡大心群: 6.9 ± 3.2 、肥大心群: 5.8 ± 1.4 cm/s、ANOVA $P < 0.01$)、 E/e' は有意に高値 (健常群: 6.6 ± 1.2 、拡大心群: 10.0 ± 4.6 、肥大心群: 11.4 ± 4.3 、ANOVA $P < 0.01$) であり、病的心を有する群における左室弛緩能の低下と充満圧の上昇が示唆された。循環総量は健常群に比して拡大心群で有意に高値であったが肥大心群では健常群との間に差は認めず (健常群: 15 ± 4 、拡大心群: $19 \pm 8^*$ 、肥大心群: 17 ± 6 m²/s $\times 10^{-3}$ 、ANOVA $P < 0.01$ 、 $^*P < 0.05$ vs 健常群)、左室エネルギー効率は健常群、拡大心群、肥大心群の順に増大した (健常群: 0.16 ± 0.05 、拡大心群: 0.20 ± 0.11 、肥大心群: 0.22 ± 0.10 J/mmHg $\cdot$ ml $\cdot$ m $\times 10^{-5}$ 、ANOVA $P < 0.05$)。すべての群において、循環と、それに対応する時相の左室流入血流速度との間に有意な正相関が認められ、循環は左室流入血流の初速の

増大により増すことが示唆された。健常群において循環総量は左室外的仕事量と有意な正相関を示したが ($R=0.36$, $P<0.05$)、拡大心群、肥大心群では両者の間に関連は認められなかった。一方、健常群において循環総量は左室エネルギー効率と関連しなかったが、拡大心群と肥大心群では循環総量はエネルギー効率と有意な正相関を示した (拡大心群: $R=0.55$, $P<0.01$ 、肥大心群: $R=0.44$, $P<0.01$)。左室エネルギー効率の規定因子を検討するために、左室の形態、収縮機能、拡張機能を表す心エコー指標を説明変数とした回帰分析を行ったところ、拡大心群では、単変量解析で1回拍出量と循環総量がエネルギー効率と有意に相関し、これらに左室拡張末期容積を加えた説明変数による多変量解析では循環総量がエネルギー効率の独立規定因子として選択された。肥大心群では、1回拍出量、左室心筋重量、左房容積、 E/e' 、循環総量がエネルギー効率と相関し、これら5変数のうち4つを説明変数とした2つの多変量モデルで循環総量がエネルギー効率の独立規定因子として選択された。

【考察】過去の検討で、左室弛緩障害を有する症例においてE波速度と循環との間の関連は認められていたが、本研究では健常群、拡大心群、肥大心群の全群において、すべての時相で循環と左室流入血流速度との間に正相関が認められた。これは、拡張早期から等容収縮期にかけて左室内に生じる渦の強さが左室の形態にかかわらず左室流入血流の初速度に依存することを示唆するものと考えられた。健常群では左室弛緩能の亢進が、病的心では左室充満圧の増大が急速充満期における左室流入血流速度を増大させることから、循環の増大が示す血行動態は健常と病的心とは大きく異なる可能性がある。また、健常群において、循環は左室外的仕事量と正相関したがエネルギー効率とは関連しなかったことは、健常心で循環はエネルギー効率を悪化させることなく外的仕事量の増大に寄与していることを示唆し、これまでに推測されてきた効率的な血液運搬という循環の役割を示しているものと考えられた。これに対して病的心では、左室の拡大、肥大にかかわらず、循環は左室外的仕事量と関連せずにエネルギー効率と正相関していたことから、病的心においては、左室の形態にかかわらず拡張期左室内渦の強さの増大は外的仕事量の増大には寄与せずにエネルギー効率を増悪させることが示唆された。これらは、健常心においては渦の強さが左室仕事量を維持することに寄与し、病的心においては渦の強さがエネルギー効率の増悪に関与するという左室内渦の強さの病態生理学的意義の相違を示唆するものと考えられた。

【結論】 渦の強さは、健常心、病的心のいずれにおいても左室流入血流の初速度により規定された。健常心においては、渦の強さはエネルギー効率を悪化させることなく左室外的仕事量を増加させたが、これに対して、病的心においては左室形態に関係なく、渦の強さは外的仕事量の増大に貢献することなくエネルギー効率の悪化と関連する可能性がある。

3. 略語表

本文及び図中で使用した略語は以下の通りである。

A	peak late-diastolic transmitral flow velocity
a'	late-diastolic mitral annular velocity
ACEi	Angiotensin converting enzyme inhibitor
ARB	angiotensin II receptor blocker
AVO	aortic valve opening
E	peak early-diastolic transmitral flow velocity
e'	early-diastolic mitral annular velocity
ED	early diastole
EL	energy loss
IC	isovolumic contraction
LD	late diastole
MRA	mineral corticoid receptor antagonist
MRI	magnetic resonance imaging
MVC	mitral valve closure
MVO	mitral valve opening
s'	systolic mitral annular velocity
VFM	vector flow mapping

4. 緒言

心不全は、「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、浮腫の症状を呈し、運動耐容能が低下した状態に陥る臨床症候群」と定義されており（日本循環器学会「急性・慢性心不全診療ガイドライン 2017 年改訂版」）、心機能の評価は心不全診療における基礎的事項である。良好な左室機能とは、左房圧を上昇させずに全身の需要にみあった血液量を送り出すことができる機能と表現することができ、左室は壁を変形させることで内圧を変化させて充満と駆出を繰り返している。従来、心不全診療においては、これらの壁動態（移動距離、移動速度、内腔容積の変化）、心内圧（絶対値、変化速度）、血流（速度、距離）を用いた指標により左室機能や血行動態の評価が行われてきた(Nagueh et al., 2016)。一方で、僧帽弁口から左室に流入するような上流の境界層が中断する形態をとる流路では、境界層の中断後（僧帽弁口の下流）の流路周囲に渦が形成されることが知られており(Sengupta et al., 2012)、拡張期に左室内に生じる渦は、僧帽弁口から心尖部の方向へ流入した血液の左室流出路方向への効率的な運搬に寄与する可能性があると考えられている(Kilner et al., 2000)。したがって、左室内拡張期渦の定量指標は、新たな左室機能指標となり得ると期待される。近年の画像診断技術の進歩により、左室内渦の可視化が可能となり、超音波造影剤を使用した心エコー法である particle image velocimetry や心臓 magnetic resonance imaging (MRI) による左室内渦の定量化が試みられている。さらに最近、超音波造影剤を用いずに、スペックルトラッキング法で得られる画面横方向の物質移動情報とカラードプラ法で得られる画面縦方向の血流速度情報を用いた任意の方向の血流速度ベクトル表示が vector flow mapping 法 (VFM) により可能となり、これによる渦解析が行われるようになった(Uejima et al., 2010)。

渦は仮想の軸を中心に回転する液体の運動であり (Mele et al., 2019)、拡張期左室内渦は左室流入路から流出路の方向へ血流を方向転換することと、運動エネルギーを保持することで効率的な血液運搬に寄与すると考えられている (Hong et al., 2008; Kilner et al., 2000; Pedrizzetti and Domenichini, 2005)。これまでに左室内渦の特性は、先に示した手法による種々の指標を用いて評価されてきており (Abe et al., 2013; Hong et al., 2008)、循環は渦の強さを表す主要な指標とされている (Akiyama et al., 2017; Cimino et al., 2012; Goya et al., 2018)。これまでに、結果の差異はみられるものの病的心における循環の変化が観察されてきたが (Bermejo et al., 2014; Martinez-Legazpi et al., 2014; Prinz et al., 2014)、病的心における左室内渦の変化が持つ意義については十分に評価されてこなかった。拡張期に生じる左室内渦が左室エネルギー効率に与える影響を、健常心と病的心で観察することで、病的心における左室内渦の流体力学的意義を明らかにできると考えられ、本研究では健常心、拡大心、肥大心で VFM 心エコー図法を行い、循環の規定因子

とともに循環とエネルギー効率との関連についての検討を行った。

5. 方法

5-1 対象患者

研究対象患者選択のフローチャートを図1に示した。対象は2016年5月から2019年7月までに北海道大学病院心エコー室で臨床的評価目的に日立製作所製 prosound F-75 超音波診断装置を用いて心エコー図検査が施行された患者のうち、後に述べる拡大心と肥大大心の定義を満たした症例である。拡大心は、左室拡張末期径が男性において55 mmより大、女性において52 mmより大、かつ左室駆出率が50%未満であることと定義し、肥大大心は、左室重量係数が男性において115 g/m²より大、女性において95 g/m²より大、かつ相対的壁厚が0.42以上の求心性左室肥大と定義した(Lang et al., 2015)。これらを満たした2群131症例(拡大心75例、肥大大心56例)から、血液透析症例、洞調律以外の心臓調律の症例、中等度以上の左心系弁逆流症例、先天性心疾患または開心術の既往症例、左室流入血流速波形の拡張早期・後期波形融合症例、左室内閉塞症例、僧帽弁輪石灰化症例、評価可能なエコー画像の取得不能症例を除外し、最終的に36例の拡大心、36例の肥大大心症例を研究対象とした。また、フローチャートには示していないが、同時期に同一の装置で検査を受けた症例のうち心血管疾患、高血圧症、糖尿病を有さず、心エコー図検査の結果明らかな異常のない症例36例を健康対照群として加え、合計108例の症例を対象に解析を行った。

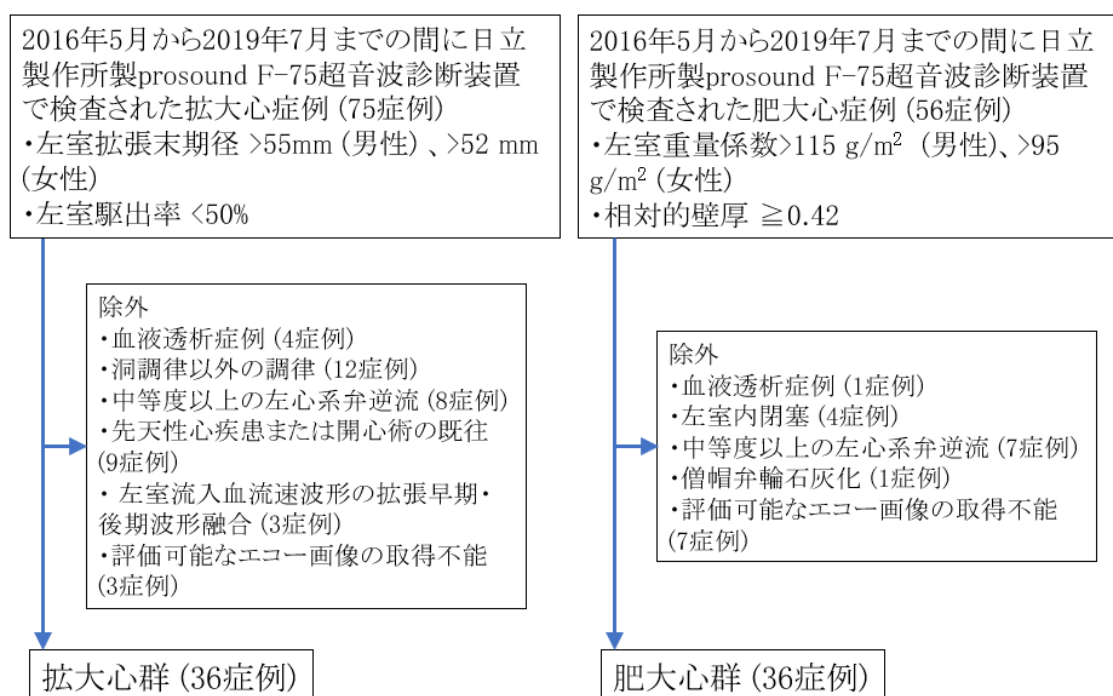


図1 研究対象患者選択のフローチャート

5-2 研究のプロトコール

本研究は侵襲を伴わない前向き横断観察研究である。本研究は人体から採取した試料を用いないことから、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）より、必ずしもインフォームドコンセントの取得を必要としないため、当該手続きを省略した。研究の目的を含む研究の実施についての情報を北海道大学病院ホームページに掲載することで研究対象者又は代理人に拒否をする機会を与えた。

5-3 経胸壁心エコー図検査

日立製作所製 prosound F-75 超音波診断装置を用いて、断層像とドプラ像を取得した。心尖部四腔像と二腔像から二断面ディスク法を用いて左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、1回拍出量、左室駆出率、左房容積を計測した。Devereux の式 (Devereux et al., 1986) を用いて左室心筋重量を算出した。心尖部左室長軸像でパルスドプラ法により左室流入血流速波形を記録し、拡張早期 (peak early-diastolic transmitral flow velocity: E 波) と心房収縮期 (peak late-diastolic transmitral flow velocity: A 波) の最大速度を計測した。心尖部四腔像でパルス組織ドプラ法により収縮期 (systolic mitral annular velocity: s')、拡張早期 (early-diastolic mitral annular velocity: e')、および拡張後期 (late-diastolic mitral annular velocity: a') の僧帽弁輪運動速度を中隔側と側壁側で計測した。中隔側と側壁側の e' の平均値で E を除して E/e' を求めた。

5-4 VFM 解析

VFM 解析には、VFM 解析ソフトウェア (DAS-RS1、日立製作所) を用い、既報のように解析を行った (Uejima et al., 2010)。心尖部長軸カラードプラ像の連続3心拍で心内膜面をトレースしてフレーム毎に局所心筋を追跡するスペックルトラッキングを行った。左室内を多数のピクセルに細分し、カラードプラ法で得られる超音波ビーム入射方向の血流速度と、スペックルトラッキングによる左室壁の運動速度から得られる、超音波入射角と垂直方向の血流速度の2つの方向の血流速度を連続の式に基づいて合算することで、そのピクセルにおける任意の角度の血流速度を算出し、血流速度ベクトルで表示した (Itatani et al., 2013)。図2に示すように、血流速度ベクトルを接線とする点を結んだ曲線が流線であり、閉曲線となる最外層の流線で囲まれる領域が渦と定義される。血流速度ベクトル毎の速度は渦度と呼ばれる定量指標で表現され、ひとつの渦毎に得られる定量値としては、当該渦内に含まれる渦度の積算値である循環 (単位: m^2/s) と、渦面積 (単位: mm^2) の2つがある。循環は、渦面積が大きくなって渦に含まれる血流速度ベクトルが多くなったり、回転速度の速い渦で各血流速度ベクトルの速度が大きかったりすると値が大きくなる指標である。また、渦内の

平均的な渦度を表現するために、循環を渦面積で除した平均渦度を算出した。なお、拡張期の左室内渦は、流入血流の周辺にドーナツ状に形成され、これを左室長軸像で切り出すと僧帽弁前尖側に大きな時計方向回転の、後尖側に小さな反時計方向回転の渦が観察されるが、本検討では前尖側に発生する時計回転の渦について解析を行った。これら渦の定量指標は、図3に示すように、拡張早期、拡張後期、等容収縮期のそれぞれを平均した値を各時相の循環とし、拡張早期から等容収縮期のすべての時相の平均値を循環の総量とした。

またVFMで求められるエネルギー損失（energy loss: EL）は隣り合う血流速度ベクトルの差を2乗した値として求められ、以下の式で算出される。

$$EL = \int \mu \left\{ 2 \left(\frac{\partial u}{\partial x} \right)^2 + 2 \left(\frac{\partial v}{\partial y} \right)^2 + \left(\frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial x} \right)^2 \right\} dA,$$

ここで、 u 、 v はそれぞれ x 軸と y 軸方向の速度成分を、 μ は血液粘性係数を、 A はピクセルの面積を表す（Akiyama K et al. 2017）。ELは、血流の方向のばらつきが大きかったり、各血流速度ベクトルの速度が大きかったりした場合に増大する指標である。本検討では、図3で示すようにフレーム毎にELを算出し、1心周期で積分して症例毎のELとした。

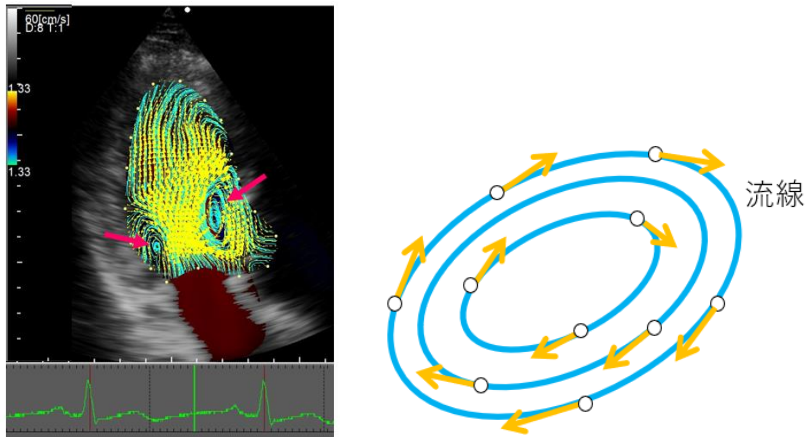


図2 健常例の1例における血流速度ベクトルと流線（左）とひとつの渦における血流速度ベクトルと流線の模式図（右）

左図は、健常例1例の拡張早期の血流速度ベクトルと流線を解析装置で描出した図である。左室へ流入した血流は僧帽弁前尖側に比較的大きな時計回転の渦を、後尖側に比較的小きな反時計回転の渦を形成する、典型的な渦形成の様子を示している。

右図は、ひとつの渦における血流速度ベクトルと流線の模式図を示している。渦は閉鎖する流線のうち最外層の流線で囲まれる部位で定義され、この部位の面積が渦面積であり、ここに含まれる渦度の積算値が循環である。

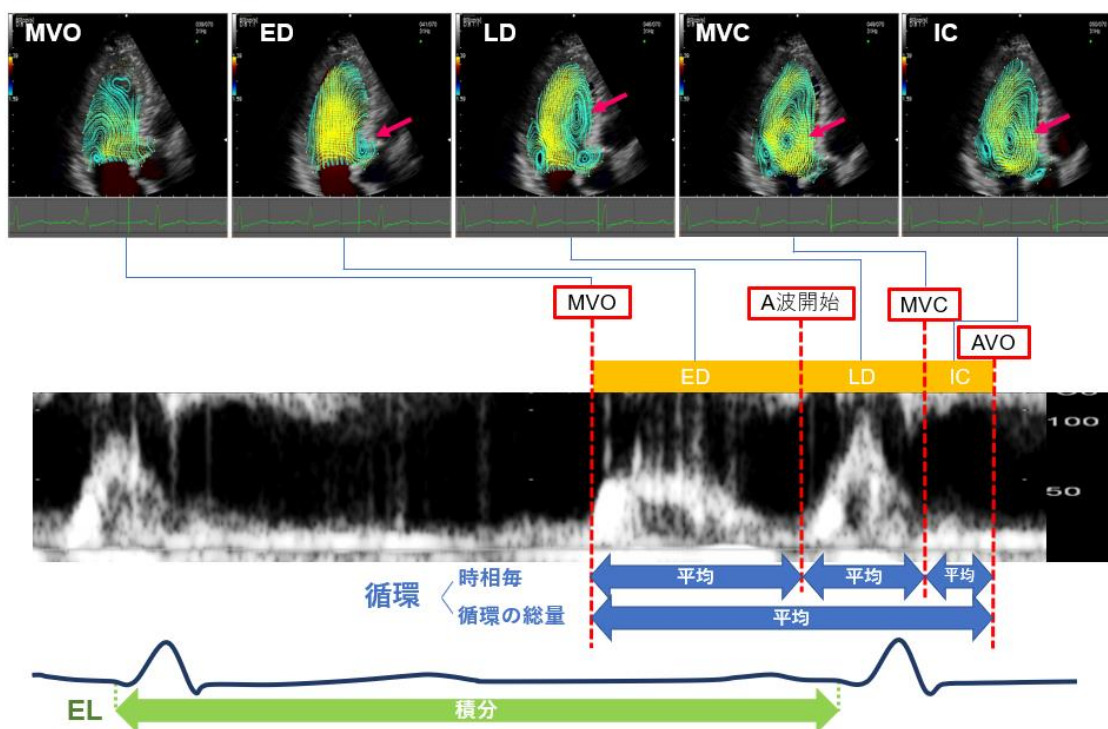
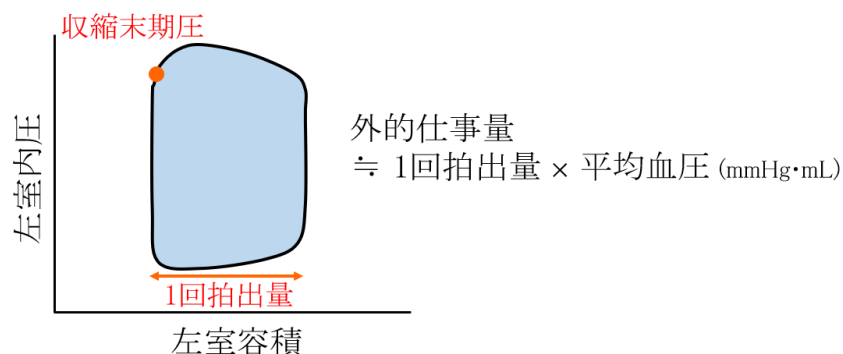


図3 VFM解析

上図は、健常群の1例における僧帽弁開放 (mitral valve opening: MVO)、拡張早期 (early diastole: ED)、拡張後期 (late diastole: LD)、僧帽弁閉鎖 (mitral valve closure: MVC)、等容収縮期 (isovolumic contraction: IC) における流線と血流速度ベクトルを表示した心尖部長軸像と、それに対応する左室流入血流速度波形と心電図を示す。MVO から A 波開始までの時相を ED、A 波開始から MVC までの時相を LD、MVC から AVO までの時相を IC と定義し、循環は ED、LD、IC それぞれの時相における平均値と MVO から AVO までの間の平均値 (循環の総量) を算出した。エネルギー損失 (energy loss: EL) については、心電図の QRS 波開始時相から次の QRS 波開始時相までの1心拍における積分値を算出した。

5-5 左室の外的仕事量とエネルギー効率の定義

左室の外的仕事量は、図4に示す左室の圧容積曲線で囲まれた部分の面積で表現され、本研究では1回拍出量と平均血圧の積を求め、これを左室外の仕事量とした (Sanz-Estebanez et al., 2018)。肥大大心に含まれる大動脈弁狭窄症患者においては、連続波ドプラ法で求めた平均経大動脈弁圧較差を平均血圧に加算して左室外の仕事量を算出した。また、単位仕事量当たりの EL をあらわす $EL / \text{左室外の仕事量}$ を算出してエネルギー効率の指標とした (Goya et al., 2018)。



$$\text{エネルギー効率} = \text{energy loss} / \text{外的仕事量 (J/mmHg・mL・m} \cdot 10^{-5})$$

図4 左室の圧容積曲線

左室の外的仕事量は、図に示す圧-容積曲線で囲まれる面積で表現され、簡易法では1回拍出量と平均血圧の積により算出される。

5-6 統計学的分析方法

連続変数は正規分布をとる場合、平均±標準偏差で表記し、非正規分布をとる場合、中央値（第1四分位数-第3四分位数）で表記した。名義変数はその数とともに頻度をパーセンテージで表記した。量的変数の比較には、パラメトリックな対応のないt検定を用いた。質的変数の比較には、カイ二乗検定を用いた。群間の比較には mixed-effect measures analysis of variance (ANOVA) を行い、post-hoc test として Tukey-Kramer test を行った。連続変数の2変数間の相関関係の検討には、Pearson の相関解析を行なった。循環やエネルギー効率に関連する心エコー指標を明らかにするために線形単回帰分析を行い、エネルギー効率の規定因子の分析に関しては、P 値が 0.1 未満であった因子を説明変数にして、線形重回帰分析を行なった。全ての統計解析に JMP Pro 13.1.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)を使用した。

6. 結果

6-1 対象患者の臨床背景

臨床因子と心エコー所見の患者背景を表1に示す。健常群と拡大心群において年齢に有意な差を認めなかったものの、肥大心群では他の群に比較して有意に高齢であった。性別は拡大心群で女性が有意に少なく、収縮期血圧は肥大心群、健常群、拡大心群の順に低下する傾向にあった。患者群の基礎心疾患は、拡大心群では拡張型心筋症が16例（44%）と最も多く、肥大心群では高血圧性心疾患が15例（42%）と最も多かった。アンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、 β 遮断薬、ループ利尿薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の服用率は肥大心群において拡大心群と比較して有意に少なかったが、カルシウム拮抗薬の服用率は肥大心群において有意に高値であった。

表1 対象患者の臨床背景

	健常群	拡大心群	肥大心群	P値
症例数	36	36	36	NA
年齢, 歳	56 $\pm$ 12	62 $\pm$ 14 $\uparrow$	70 $\pm$ 10*	<0.0001
女性, n (%)	21 (58)	7 (19)	15 (42)	0.0033
Body mass index, kg/m ²	21 $\pm$ 3	23 $\pm$ 4	23 $\pm$ 3	0.0372
収縮期血圧, mmHg	118 $\pm$ 13	108 $\pm$ 17* $\uparrow$	137 $\pm$ 21*	<0.0001
心拍数, bpm	67 $\pm$ 11	64 $\pm$ 12	64 $\pm$ 9	0.1984
基礎心疾患, n (%)				<0.0001
拡張型心筋症	NA	16 (44)	0 (0)	
虚血性心疾患	NA	13 (36)	1 (3)	
高血圧性心疾患	NA	1 (3)	15 (42)	
肥大型心筋症	NA	4 (11)	7 (19)	
大動脈弁狭窄症	NA	0 (0)	9 (25)	
その他	NA	2 (6)	4 (11)	

合併症, n (%)

高血圧症	NA	9 (25)	28 (78)	<0.0001
糖尿病	NA	4 (11)	9 (25)	0.1255

内服, n (%)

ACEi/ARB	NA	32 (89)	17 (47)	0.0003
β遮断薬	NA	33 (92)	12 (33)	<0.0001
Ca拮抗薬	NA	4 (11)	21 (58)	<0.0001
ループ利尿薬	NA	23 (64)	9 (25)	0.0018
MRA	NA	15 (42)	6 (17)	0.0367

心エコー図検査

左室収縮末期径, mm	46±4	64±7* †	46±4	<0.0001
左室拡張末期容積, mL	78±21	178±58* †	72±22	<0.0001
左室収縮末期容積, mL	27±8	123±52* †	26±12	<0.0001
1回拍出量, mL	51±14	54±14	46±14	0.0684
左室駆出率, %	66±5	32±8* †	67±7	<0.0001
左室心筋重量, g	119±26	212±55*	204±46*	<0.0001
左房容積, mL	36±10	71±18*	65±21*	<0.0001
E, cm/s	67±13	60±19	64±21	0.3411
A, cm/s	69±13	71±22 †	84±25*	0.0040
E/A	1.00±0.32	0.97±0.57	0.84±0.48	0.2804
e', cm/s	10.3±2.4	6.9±3.2*	5.8±1.4*	<0.0001
E/e'	6.6±1.2	10.0±4.6*	11.4±4.3*	<0.0001

*P<0.05 vs 健常群, †P<0.05 vs 肥大心群. ACEi, angiotensin converting enzyme

inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; MRA, mineral corticoid receptor antagonist; E, peak early-diastolic transmitral flow velocity; A, peak late-diastolic transmitral flow velocity; e', early-diastolic mitral annular velocity.

6-2 対象患者の心エコー図所見

心エコー図所見の群間比較を表 1 に示す。症例登録時の疾患の定義から予想されるように、拡大心群では他の群に比して左室拡張末期径や左室拡張末期容積は有意に大きく、左室駆出率は有意に低値であった。健常群と肥大心群の間にはこれらの指標に差を認めなかった。同様に、拡大心群と肥大心群では健常群と比較して、左室心筋重量は有意に増大していた。E 波速度には有意な群間差を認めなかったが、A 波速度は肥大心群で他の群と比較して高値であり、その結果 E/A は肥大心群でその他の群と比較して有意に低値であった。左房容積と E/e' は拡大心群、肥大心群で健常群と比較して有意に高値であり、両群における左房圧上昇が示唆された。

6-3 VFM 指標の群間比較

VFM 指標の群間比較を表 2 に示す。拡大心群では他の群に比較して渦面積は有意に大きかったが平均渦度は低値であり、拡大心では渦が大きく回転速度が遅いという特性が認められた。拡大心群と健常群の間では、渦の大きさと回転速度の両方を反映する循環は、拡張早期、拡張後期、等容収縮期の時相毎の解析では拡大心群において大きな傾向がみられたが有意差には至らず、循環の総量のみが拡大心群で健常群よりも有意に大きかった。また、これらの循環指標を健常群と肥大心群で比較すると、等容収縮期の平均渦度を除いて群間に差を認めなかった。

左室外的仕事量は健常群に比して肥大心群で高値、拡大心で低値であった。EL は健常に比して肥大心群で明らかに上昇し、拡大心群でも有意な上昇が認められた。その結果、単位仕事量あたりの EL を示すエネルギー効率には有意な群間差が認められて健常群、拡大心群、肥大心群の順に上昇し、肥大心群においてエネルギー効率が最も悪いことが示唆された。

表 2 VFM 指標、左室外の仕事量、エネルギー効率の比較

	健常群	拡大心群	肥大心群	P 値
循環, $\text{m}^2/\text{sec} \times 10^{-3}$				
拡張早期	12±6	14±10	11±8	0.3178
拡張後期	14±6	18±10	17±7	0.1028

等容収縮期	18±6	22±12	21±11	0.1237
総量	15±4	19±8*	17±6	0.0071
渦面積, cm²				
拡張早期	3.8±2.2	6.4±3.8*†	4.0±2.8	0.0003
拡張後期	4.4±2.3	9.1±4.9*†	4.7±2.0	<0.0001
等容収縮期	6.9±2.6	10.9±5.5*†	6.0±2.8	<0.0001
総量	4.8±1.7	9.2±3.7*†	5.2±2.3	<0.0001
平均渦度, sec⁻¹				
拡張早期	34±14	20±8*†	29±12	0.0001
拡張後期	36±12	21±8*†	38±17	<0.0001
等容収縮期	27±7	21±7*†	35±15*	<0.0001
総量	31±7	21±5*†	34±12	<0.0001
左室外的仕事量, mmHg・mL	5473±1548	5308±1763	6400±2466	0.0436
EL, J/m	8.5±2.7	9.5±5.2†	13.8±7.9*	0.0003
エネルギー効率, J/mmHg・mL・m・10 ⁻⁵	0.16±0.05	0.20±0.11	0.22±0.10*	0.0268

*P<0.05 vs 健常群, †P<0.05 vs 肥大心群. EL, energy loss.

6-4 左室内血流速度と循環との相関関係

循環の規定因子を検討するため、循環の総量と左室の形態、収縮機能、拡張機能指標との間の線形単回帰分析の結果を表3に示す。心エコー図所見の中で、全症例での検討で左室流入血流速度と循環総量は有意な正の相関を示し、左室の形態にかかわらず左室流入血流速度が循環と関連することが示された。さらに、左室流入血流速度とそれに対応する時相の循環との相関関係を群別に検討したところ、図5に示すように、全ての群において各時相で左室流入血流速度と循環は有意な正の相関を示した。

表3 循環の総量の規定因子を検討するための単回帰分析

	全例		健常群		拡大心群		肥大心群	
	相関係数	P値	相関係数	P値	相関係数	P値	相関係数	P値
左室拡張末期容積	0.34	0.0003	0.47	0.0038	0.17	0.3319	0.34	0.0430
左室収縮末期容積	0.33	0.0006	0.45	0.0065	0.17	0.3350	0.40	0.0152
1 回拍出量	0.20	0.0341	0.45	0.0064	0.07	0.6690	0.18	0.2854
左室駆出率	-0.30	0.0016	-0.07	0.6770	-0.08	0.6310	-0.31	0.0681
相対的壁厚	-0.12	0.2090	-0.12	0.4836	0.08	0.6337	0.02	0.9171
左室心筋重量	0.21	0.0273	0.19	0.2738	0.007	0.9668	0.04	0.8294
左房容積	0.24	0.0137	0.41	0.0124	-0.22	0.2061	0.32	0.0565
E	0.4	<0.0001	0.57	0.0003	0.50	0.0019	0.39	0.0176
A	0.33	0.0005	0.28	0.1026	0.37	0.0276	0.42	0.0116
E/A	0.05	0.5762	0.16	0.3390	0.02	0.9241	0.09	0.6035
s'	-0.14	0.1668	0.04	0.8009	0.26	0.1366	-0.28	0.1080
e'	0.05	0.6152	0.17	0.3289	0.38	0.0258	-0.08	0.6681
a'	-0.06	0.5686	-0.07	0.6907	0.27	0.1114	0.008	0.9618
E/e'	0.29	0.0028	0.39	0.0175	0.13	0.4554	0.38	0.0247

LVEF, left ventricular ejection fraction; E, peak early-diastolic transmitral flow velocity; A, peak late-diastolic transmitral flow velocity; s', systolic mitral annular velocity; e', early-diastolic mitral annular velocity; a', late-diastolic mitral annular velocity.

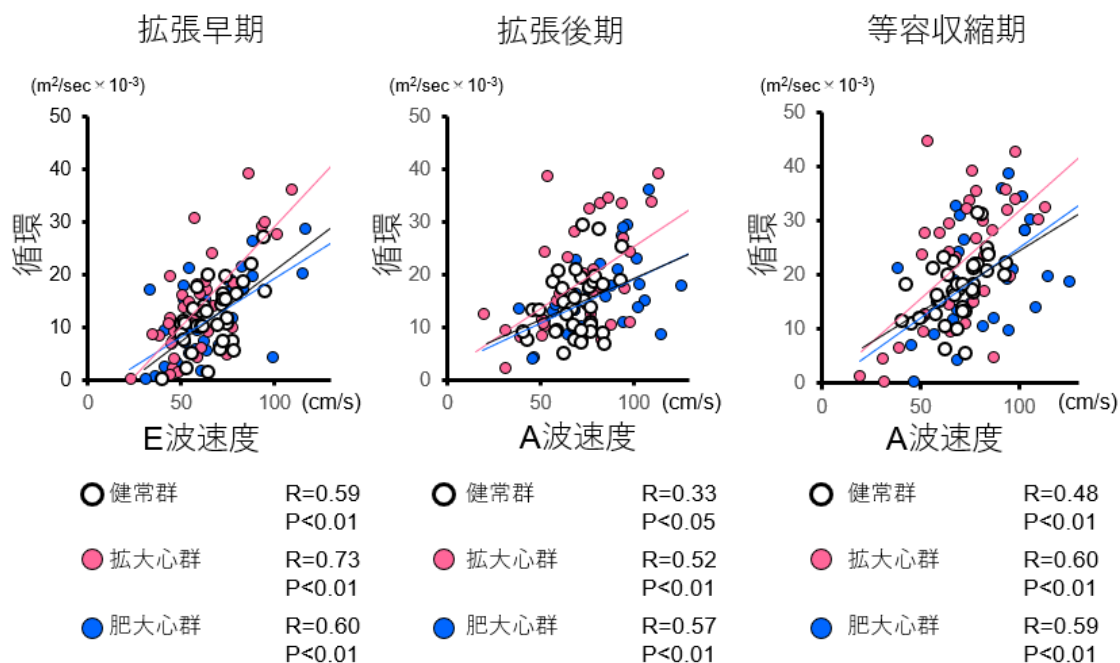


図5 左室流入血流速度とそれに対応する時相の循環との関係

健常群、拡大心群、肥大心群の群別に評価した、左室流入血流のE波速度と拡張早期の循環、A波速度と拡張後期の循環、A波速度と等容収縮期の循環との関係を散布図に示す。すべての群において、各時相で有意な正相関が認められる。

6-5 循環と左室外的仕事量との関連

図6Aに群別で検討した循環総量と左室外的仕事量との単回帰分析の結果を示す。健常群において循環は左室外的仕事量と正相関し、循環の左室外的仕事量増大への関与が示唆された。これに対して拡大心群、肥大心群においては、循環と左室外的仕事量との間に関連は認められなかった。

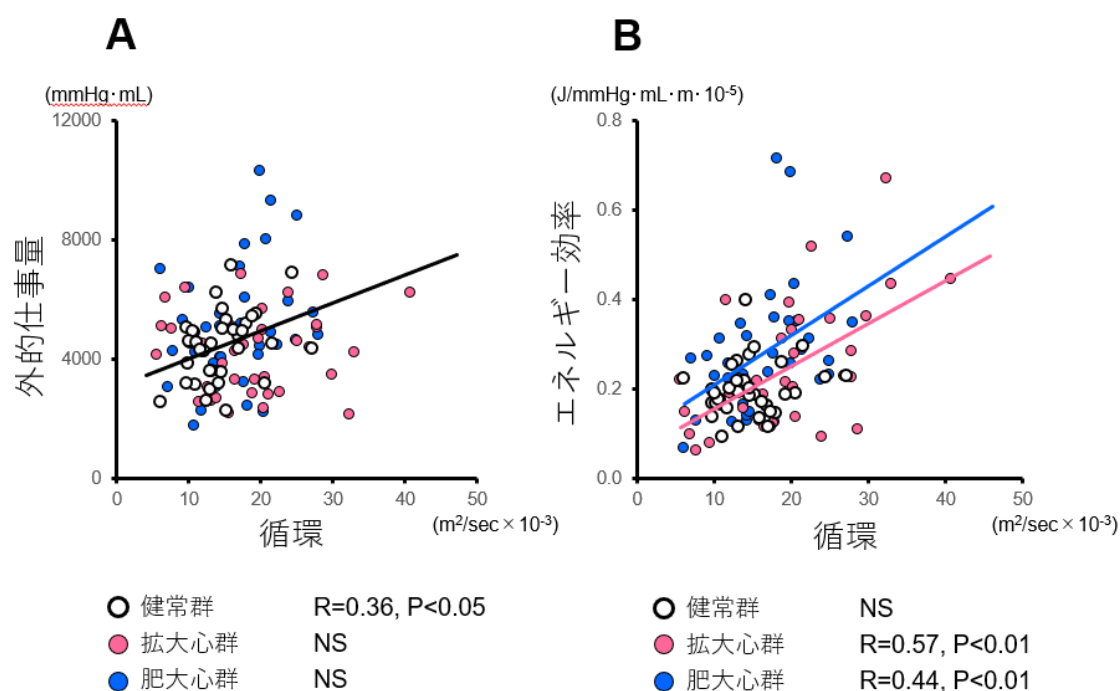


図6 循環の左室外の仕事量 (A) とエネルギー効率 (B) への関連

健常群、拡大心群、肥大心群のそれぞれにおける循環総量と左室外の仕事量との関連 (A)、循環総量とエネルギー効率との関連を示す。健常群において循環は外的仕事量と正相関したが病的心においては両者に関連はみられず、これに対して循環とエネルギー効率との関連は病的心においてのみ認められた。

6-6 拡大心、肥大心におけるエネルギー効率の規定因子

図6Bに循環総量とエネルギー効率との間の単回帰分析の結果を示す。健常群では循環とエネルギー効率の間に関連は認められなかったのに対し、拡大心群、肥大心群では循環総量とエネルギー効率との間に有意な正相関が認められ、病的心におけるエネルギー効率悪化への循環の関与が示唆された。

そこで、病的心におけるエネルギー効率の規定因子を検討するため、心エコー図による左室の形態、収縮機能、拡張機能の指標とエネルギー効率との単回帰分析を行ったところ、拡大心群では1回拍出量と循環が、肥大心群では1回拍出量と循環に加えて左室心筋重量、左房容積とE/e'が有意な相関性を示した。さらに単変量解析でP値が0.1未満であった因子を説明変数として線形重回帰分析を行った (表4)。

拡大心群では、1回拍出量、左室拡張末期容積、循環総量を説明変数とする線形重回帰分析を行った結果、循環総量は1回拍出量と独立してエネルギー効率を規定することがわかった。肥大心群においては1回拍出量、左室心筋重量、左房容積、E/e'、循環総量の5変数のうち4つを説明変数とした2つの多変量モデルのいずれで

も循環総量はエネルギー効率の独立規定因子として選択された。

表 4

	拡大心群				肥大心群					
	単変量解析		多変量解析		単変量解析		多変量解析			
	相関係数	P値	β	P値	相関係数	P値	β	P値	β	P値
左室拡張末期容積	-0.30	0.0791	-0.22	0.1157	-0.16	0.3445				
左室収縮末期容積	-0.22	0.2012			0.12	0.4691				
1 回拍出量	-0.42	0.0117	-0.34	0.0153	-0.36	0.0325	-0.49	0.0002	-0.35	0.0087
左室駆出率	0.02	0.9284			0.16	0.3515				
相対的壁厚	0.02	0.9025			0.00	0.9890				
左室心筋重量	-0.16	0.3286			-0.39	0.0199	-0.33	0.0047	-0.17	0.2024
左房容積	-0.13	0.4551			0.39	0.0182	0.49	0.0002		
E/e'	0.16	0.3598			0.61	0.0001			0.40	0.0052
循環総量	0.57	0.0003	0.63	<0.0001	0.44	0.0066	0.39	0.0013	0.36	0.0090

E, peak early-diastolic transmitral flow velocity; e', early-diastolic mitral annular velocity.

7. 考察

7-1 本研究の特徴、意義、新知見

これまでに各種画像診断法を用いて左室内渦を観察した報告では、病的心における渦特性の変化に焦点があてられてきたが、渦特性の変化の流体力学的意義については評価されてこなかった。したがって本研究の新規性は以下の点にあると考えられる。

- ・ VFM による渦特性の指標である循環と左室外の仕事量とエネルギー効率との関連を健常心、拡大心と肥大心で評価することで、左室内渦の強さの病態生理学的意義の一端を明らかにできたこと。

本研究で得られた結果は、以下の3点に要約される。1) 拡張期左室内渦の主体となる時計回転の渦の強さを示す循環は、左室の形態にかかわらず、左室流入血流の初速に依存して増減した、2) 循環は健常心において左室の外的仕事量を維持するのに寄与するが、拡大心と肥大心においてはその機構が破綻していることが示唆された、3) 病的心においては、左室のエネルギー効率は循環とともに増大し、循環が大きいほどエネルギー効率は増悪するが、健常心においてはそのような関連性を認めなかった。これらの結果から、健常心と異なり、病的心においては、左室形態にかかわらず、循環は左室外の仕事量を維持するように働くのではなく、エネルギー効率を増悪させてしまうものと考えられた。

7-2 渦特性の規定因子

左房からの血液が拡張早期の左房-左室圧較差に従って左室に流入する際、流入路を取り囲む様に渦の輪が形成され、それが安定して回転することによりさらに血液が左室側へ引き込まれる (Foll et al., 2013; Rodriguez Munoz et al., 2015)。それに引き続いて、拡張後期の心房収縮に伴って渦が形成され、次の等容収縮期まで持続する (Fukuda et al., 2014; Zhang et al., 2019)。これらの渦の特性はこれまで、渦の形態、位置、持続時間、面積、渦度等で表現されてきた (Abe et al., 2013; Hong et al., 2008)。循環は、上述のように渦の大きさと渦度の両者を反映した値であり、particle image velocimetry 心エコー法で評価される vortex strength と並んで、渦の強さを表す主な指標として用いられてきた (Akiyama et al., 2017; Cimino et al., 2012; Goya et al., 2018)。病的心における渦の特徴の変化も MRI (Suwa K et al. 2016)、particle image velocimetry 心エコー法 (Abe et al., 2013; Hong et al., 2008)、あるいは VFM (Bermejo et al., 2014) を用いて評価されてきたが、渦の規定因子は、特に拡張期の渦については十分に明らかにされてこなかった。動物実験を用いた研究では、左室駆出率や左室収縮性の指標である peak positive dP/dt や収縮末期左室エラストランスと収縮早期の循環の強い相関関係を実証している (Goya et al., 2018)。Goya らの研究は拡張期渦を対象としてはいないが、別の検討

では、左室弛緩障害を有する症例において左室流入血流速度が同時相の左室内渦の循環との間に相関性が認められたと報告されており (Rodriguez Munoz et al., 2015)、今回の我々の結果に合致する。そして本研究ではさらに、健常心のみならず拡大心、肥大心においても僧帽弁弁口の左室流入血流速度が循環と関連していることが確認され、左室の形態にかかわらず、左室流入血流の初速度の増加により循環が増大することが示された。流体力学の観点からは、周りの空間の広さに関連なく流れの初速度に応じてその流れの周りの渦の循環が大きくなるということは妥当な現象と考えられる。病的心における拡張早期左房-左室圧較差の増大の原因となる左房圧の上昇が左室流入血流速度の増大を介して循環を増大させることを示唆しており、健常における弛緩能の亢進とは異なる機序により循環が増大することは循環の意義を考察するうえで重要な点であると考えられた。

7-3 渦の生理学的意義

健常心では、左室内渦はエネルギーを保つことで左室内の効率的な血液運搬に寄与すると考えられている (Kilner et al., 2000; Pedrizzetti and Domenichini, 2005)。この仮説のとおり、本研究では健常群において循環と左室外的仕事量との間に正相関が認められ、さらに循環はエネルギー効率と関連しなかったことから、健常心では循環がエネルギー効率を悪化させずに左室外の仕事量を増やすことに寄与することが示唆された。また、健常心とは対照的に、病的心における渦の強さの役割はほとんど解明されていない。本研究では拡大心群において健常群より循環は高値であり、この結果は非虚血性心筋症で循環を評価した既報と一致していた (Bermejo et al., 2014)。さらに本研究では、拡大心群において循環と左室エネルギー効率との間に正相関を認めたことから、拡大心で発達した渦は血液運搬の効率を増悪させる可能性があることが示唆された。先に述べたように健常心では循環と外的仕事量の間に関連があったが、拡大心では両者の相関がみられなかったことから、発達した渦は拡大心においては、たとえエネルギー効率を犠牲にして循環を増大させたとしても、左室外の仕事量を維持するために適切には働かないということを示唆している。

肥大心における渦特性の変化についての観察は、拡大心における研究に比べて限られている。これまで、肥大心の左室内渦の特性について観察した 5 つの報告があり (Maragiannis et al., 2016; Martinez-Legazpi et al., 2014; Prinz et al., 2014; Ro et al., 2014; Sanz-Estebanez et al., 2018)、それらの報告の大半は、今回の我々の報告同様、渦の強さには健常心と肥大心の間に有意な差は認められなかった。これに加えて、本研究の結果から、肥大心では拡大心と同様に循環はエネルギー効率と有意な正相関を示し左室外の仕事量とは関連しなかったことから、病的心では左室の形態にかかわらず循環を増加させて左室外の仕事量を維持する機構が破綻しており、増加した循環はエネルギー効率を増悪させることが示唆された。したがって、循

環の意義は、健常心と病的心で異なり、健常心においてはエネルギー効率を増悪させることなく左室外の仕事量を増加させるが、病的心においては、左室外の仕事量を増加させることなくエネルギー効率の増悪に関与するものと考えられた。

左室内で、EL は外的仕事量とともに増加することが知られている (Akiyama et al., 2017)。左室エネルギー効率の増悪は、EL の増加が左室外の仕事量の増加に比して大きいことを示唆している。拡大心においては、大きな左室内腔に血液が流入する際に生じる血流方向とは逆向きの対流加速度が増大した結果、渦が形成され、それが循環の増加に関連すると考えられている (Little, 2005)。一方で、肥大心では、心室のコンプライアンス低下が渦の強さが強くなるのに関連すると考察されている (Rodriguez Munoz et al., 2015)。したがって、これらの形態や機能の変化により EL は増加し、その程度は左室外の仕事量の増加の程度より大きいため、病的心においてエネルギー効率が増悪する結果となったものと考えられた。

7-4 渦の臨床的意義

本研究では、左室内の渦は拡張期から収縮期にかけて血流の勢いを維持すると考えられてきたが、病的心においては強力な渦が必ずしもエネルギー効率の改善を意味しないことが示された。この事実が認識されるようになれば、医療者は心疾患のある患者で循環が増大した場合に、左室エネルギー効率が増悪した状態であると解釈し、患者の血行動態改善のために何らかの治療の必要性を認識できる。これらの渦指標とエネルギー効率との関係は、左室の収縮機能障害と拡張機能障害の病態生理の理解のための追加的な情報となりうると期待される。

7-5 本研究の限界

本研究の限界として第一には、我々は左室内の渦のうち、僧帽弁前尖側に発生する時計回りの渦のみを解析対象としており、僧帽弁後尖側に発生する反時計回りの渦を評価していない点である。そのため、本研究の結果は左室内の全ての渦を反映した結果とは言えない。しかし、僧帽弁後尖側に発生する反時計回りの渦の心機能への寄与は比較的少ないと思われると過去に報告されており (Bermejo et al., 2014)、本研究の結果からも左室内渦の特性を明らかにできた可能性がある。第二に、技術的な点として、遅い信号は組織から得られるドプラ信号をノイズとして除去するように働いてしまうため、特に拡大心のように左室内血流が非常に遅い場合、血流信号を検出することができず、このような渦を評価できなかった可能性がある。最後に、我々が本研究で評価したのは循環と他の臨床的に入手可能な指標との相関関係であるため、それらの間の因果関係については明確に評価できていない点が問題である。

8. 総括及び結論

これまでの左室内渦に関連した報告では、渦特性の意義について評価されている報告はほとんど認めておらず、本研究は、左室外的仕事量やエネルギー効率との関連性から循環の病態生理学的意義を評価した点で新規性のある研究と言える。

本研究の結論としては、渦の強さの規定因子については、健常心、病的心とも、渦の強さはおもに左室流入血流速度に関連していた。渦特性の病態生理学的意義については、健常心では、渦の強さはエネルギー効率を増悪させることなく左室外的仕事量を増加させることに寄与したが、対称的に病的心では、渦の強さはエネルギー効率の増悪に関連し、外的仕事量の増加を認めなかった。この結果から、渦の強さの病態生理学的意義は健常心と病的心とで大きく異なることが示唆された。

9. 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて頂いた北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学教室の安斉俊久教授に感謝を申し上げます。また、本研究を遂行するにあたり、終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました北海道大学大学院医学院 循環病態内科学教室の岩野弘幸助教に深謝と共に厚く御礼を申し上げます。VFM 解析を実施するにあたり御指導を賜りました北海道大学大学院保健科学研究院の岡田一範講師に厚く御礼を申し上げます。そして、本文の執筆に様々な御助言を頂きました北海道大学病院心エコー室の皆様にご心から御礼申し上げます。最後に、本臨床研究に参加して下さ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。

10. 利益相反

本論文発表内容に関連し、開示すべき利益相反状態は無い。

11. 引用文献

- Abe, H., Caracciolo, G., Kheradvar, A., Pedrizzetti, G., Khandheria, B.K., Narula, J., and Sengupta, P.P. (2013). Contrast echocardiography for assessing left ventricular vortex strength in heart failure: a prospective cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* *14*, 1049–1060.
- Akiyama, K., Maeda, S., Matsuyama, T., Kainuma, A., Ishii, M., Naito, Y., Kinoshita, M., Hamaoka, S., Kato, H., Nakajima, Y., *et al.* (2017). Vector flow mapping analysis of left ventricular energetic performance in healthy adult volunteers. *BMC Cardiovasc Disord* *17*, 21.
- Bermejo, J., Benito, Y., Alhama, M., Yotti, R., Martinez-Legazpi, P., Del Villar, C.P., Perez-David, E., Gonzalez-Mansilla, A., Santa-Marta, C., Barrio, A., *et al.* (2014). Intraventricular vortex properties in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* *306*, H718–729.
- Cimino, S., Pedrizzetti, G., Tonti, G., Canali, E., Petronilli, V., De Luca, L., Iacoboni, C., and Agati, L. (2012). In vivo analysis of intraventricular fluid dynamics in healthy hearts. *European Journal of Mechanics – B/Fluids* *35*, 40–46.
- Devereux, R.B., Alonso, D.R., Lutas, E.M., Gottlieb, G.J., Campo, E., Sachs, I., and Reichek, N. (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.* *57*, 450–458.
- Foll, D., Taeger, S., Bode, C., Jung, B., and Markl, M. (2013). Age, gender, blood pressure, and ventricular geometry influence normal 3D blood flow characteristics in the left heart. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* *14*, 366–373.
- Fukuda, N., Itatani, K., Kimura, K., Ebihara, A., Negishi, K., Uno, K., Miyaji, K., Kurabayashi, M., and Takenaka, K. (2014). Prolonged vortex formation during the ejection period in the left ventricle with low ejection fraction: a study by vector flow mapping. *J Med Ultrason* (2001)

41, 301–310.

Goya, S., Wada, T., Shimada, K., Hirao, D., and Tanaka, R. (2018). The relationship between systolic vector flow mapping parameters and left ventricular cardiac function in healthy dogs. *Heart Vessels* 33, 549–560.

Hong, G.R., Pedrizzetti, G., Tonti, G., Li, P., Wei, Z., Kim, J.K., Baweja, A., Liu, S., Chung, N., Houle, H., *et al.* (2008). Characterization and quantification of vortex flow in the human left ventricle by contrast echocardiography using vector particle image velocimetry. *JACC Cardiovasc Imaging* 1, 705–717.

Itatani, K., Okada, T., Uejima, T., Tanaka, T., Ono, M., Miyaji, K., and Takenaka, K. (2013). Intraventricular Flow Velocity Vector Visualization Based on the Continuity Equation and Measurements of Vorticity and Wall Shear Stress. *Japanese Journal of Applied Physics* 52, 07HF16.

Kilner, P.J., Yang, G.Z., Wilkes, A.J., Mohiaddin, R.H., Firmin, D.N., and Yacoub, M.H. (2000). Asymmetric redirection of flow through the heart. *Nature* 404, 759–761.

Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F.A., Foster, E., Goldstein, S.A., Kuznetsova, T., *et al.* (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28, 1–39 e14.

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

Maragiannis, D., Alvarez, P.A., Schutt, R.C., Chin, K., Buegler, J.M., Little, S.H., Shah, D.J., and Nagueh, S.F. (2016). Vortex Formation Time Index in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 9, 1229–1231.

Martinez-Legazpi, P., Bermejo, J., Benito, Y., Yotti, R., Perez Del Villar, C., Gonzalez-Mansilla, A., Barrio, A., Villacorta, E., Sanchez, P.L., Fernandez-Aviles, F., *et al.* (2014). Contribution of the diastolic vortex ring to left ventricular filling. *J Am Coll Cardiol* *64*, 1711-1721.

Mele, D., Smarrazzo, V., Pedrizzetti, G., Capasso, F., Pepe, M., Severino, S., Luisi, G.A., Maglione, M., and Ferrari, R. (2019). Intracardiac Flow Analysis: Techniques and Potential Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr* *32*, 319-332.

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

Pedrizzetti, G., and Domenichini, F. (2005). Nature optimizes the swirling flow in the human left ventricle. *Phys Rev Lett* *95*, 108101.

Prinz, C., Lehmann, R., Brandao da Silva, D., Jurczak, B., Bitter, T., Faber, L., and Horstkotte, D. (2014). Echocardiographic particle image velocimetry for the evaluation of diastolic function in hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy. *Echocardiography* *31*, 886-894.

Ro, R., Halpern, D., Sahn, D.J., Homel, P., Arabadjian, M., Lopresto, C., and Sherrid, M.V. (2014). Vector flow mapping in obstructive hypertrophic cardiomyopathy to assess the relationship of early systolic left ventricular flow and the mitral valve. *J Am Coll Cardiol* *64*, 1984-1995.

Rodriguez Munoz, D., Moya Mur, J.L., Fernandez-Golfin, C., Becker Filho, D.C., Gonzalez Gomez, A., Fernandez Santos, S., Lazaro Rivera, C., Rincon Diaz, L.M., Casas Rojo, E., and Zamorano Gomez, J.L. (2015). Left ventricular vortices as observed by vector flow mapping: main determinants and their relation to left ventricular filling. *Echocardiography* *32*, 96-105.

Sanz-Estebanez, S., Cordero-Grande, L., Sevilla, T., Revilla-Orodea, A., de Luis-Garcia, R., Martin-Fernandez, M., and Alberola-Lopez, C. (2018).

Vortical features for myocardial rotation assessment in hypertrophic cardiomyopathy using cardiac tagged magnetic resonance. *Med Image Anal* 47, 191-202.

Sengupta, P.P., Pedrizzetti, G., Kilner, P.J., Kheradvar, A., Ebberts, T., Tonti, G., Fraser, A.G., and Narula, J. (2012). Emerging trends in CV flow visualization. *JACC Cardiovasc Imaging* 5, 305-316.

Uejima, T., Koike, A., Sawada, H., Aizawa, T., Ohtsuki, S., Tanaka, M., Furukawa, T., and Fraser, A.G. (2010). A new echocardiographic method for identifying vortex flow in the left ventricle: numerical validation. *Ultrasound Med Biol* 36, 772-788.

Zhang, X., Niu, J., Wu, L., Li, Q., Han, Y., Li, Y., Wu, X., Che, X., Li, Z., Ma, N., *et al.* (2019). Factors influencing the end-diastolic vortex assessed by using vector flow mapping. *Echocardiography* 36, 1639-1645.

日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版)