

試験進捗状況 (Progress)		
項目 (Item)	日本語 (Japanese)	英語 (English)
試験進捗状況 (Recruitment status)	参加者募集中/Recruiting	
プロトコル確定日 (Date of protocol fixation)	2007/03/16	
登録・組入れ開始(予定)日 (Anticipated trial start date)	2007/06	
フォロー終了(予定)日 (Last follow-up date)	2013/05	
入力終了(予定)日 (Date of closure to data entry)	/	
データ固定(予定)日 (Date trial data considered complete)	/	
解析終了(予定)日 (Date analysis concluded)	/	

関連情報 (Related information)		
項目 (Item)	日本語 (Japanese)	英語 (English)
プロトコル掲載URL (URL releasing protocol)		
試験結果の公開状況 (Publication of results)	未公表/Unpublished	
結果掲載URL (URL releasing results)		
主な結果 (Results)		
その他関連情報 (Other related information)	本試験は後向き試験と前向き試験から構成される	This study consists of retrospective and prospective studies.

管理情報		
項目 (Item)	日本語 (Japanese)	英語 (English)
登録日 (Date of registration)	2007/05/05 11:49:17	
最終情報更新日 (Date of last update)	2008/03/20 13:25:58	

閲覧ページへのリンク	
日本語URL	https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000000842&type=summary&language=J
英語URL	https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000000842&type=summary&language=E

※ 本ページ掲載の情報は、臨床試験に関する情報公開を目的として、UMINが開設しているUMIN臨床試験登録システムに提供された臨床試験情報です。

※ 特定の医薬品や治療法等については、医療関係者や一般の方に向けて広告することは目的としていません。

戻る

お問い合わせは、こちらのお問い合わせフォームからお願いいたします。

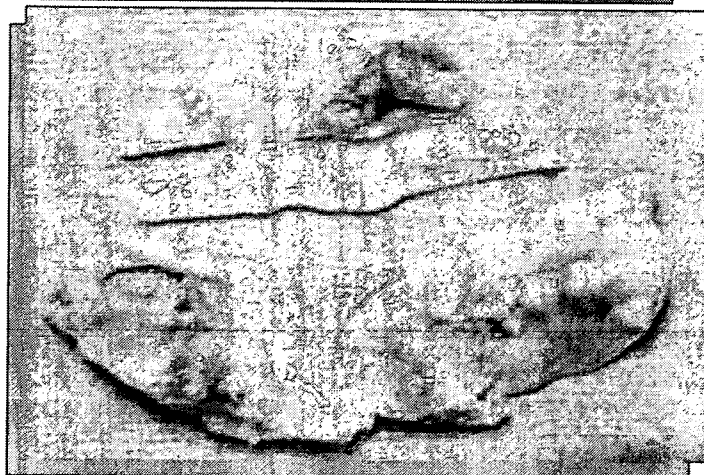
UMIN

Infrastructure for Academic Activities
University hospital Medical Information Network

JASS

Japanese Aortic Stenosis Study

日本人における
動脈硬化性大動脈弁膜疾患の
発症・進展予防に関する研究



背景因子と経年変化を探り

進展阻止に有効な治療薬を検討

JASS試験事務局

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科
電話 06-6879-6612 FAX 06-6879-6613
E-mail jass@medone.med.osaka-u.ac.jp

JASS試験ホームページ

http://www/sact.co.jp/jass_top.html

本研究は厚生労働科学研究費(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)の補助を受けて実施されています

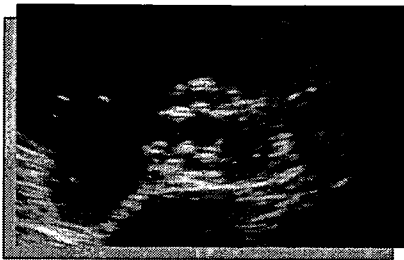
JASSS

Japanese Aortic Stenosis Study

日本人における
動脈硬化性大動脈弁膜疾患の
発症・進展予防に関する研究

○研究の目的○

日本人高齢者における大動脈弁硬化の背景因子と本病態の経年変化を明らかにし
追跡データの蓄積から、有効な治療法を見出すことを目的とする。



○概要○

対象: 50歳以上の成人で
下記基準 A) ないしB) に該当する患者



大動脈弁の変性変化または狭窄所見の基準:

A) 変性変化(スコア): 下記1~3のいずれかを満たす症例

- 1 軽度石灰化(一尖にのみ石灰化、他弁尖の輝度上昇の有無は問わない)
- 2 中等度石灰化(二尖に石灰化、他弁尖の輝度上昇の有無は問わない)
- 3 高度石灰化(三尖すべてに石灰化)

B) 狭窄所見

大動脈弁通過血流速 ≥ 2.0 m/s

前向き調査研究

後ろ向き調査研究

登録

後ろ向き調査の登録は
平成20年3月までで終了(予定)

登録項目:

登録時、およびその後1年毎に3年間

- ・患者背景
- ・心エコー検査データ
- ・血液検査データ

さらに、調査期間内における

- ・狭心痛や失神の発現
- ・心不全の出現or増悪
- ・心不全症状の推移(NYH A, SAS)
- ・心血管イベントに基づく入院
- ・大動脈弁位人工弁置換術or形成術の施行
- ・心血管死/全死亡/登録後の投薬内容変化

症例登録期間: 3年間(平成22年3月まで)

症例追跡期間: 3年間(平成25年3月まで)

JASS試験事務局

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科
電話 06-6879-6612 FAX 06-6879-6613
E-mail jass@medone.med.osaka-u.ac.jp

JASS試験ホームページ

http://www/sact.co.jp/jass_top.html

本研究は厚生労働科学研究費(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)の補助を受けて実施されています

JASS (Japanese Aortic Stenosis Study)

このページは「日本人における動脈硬化性大動脈弁膜疾患の発症・進展予防に関する研究」についてのページで、この研究は厚生労働科学研究費(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)の補助を受けて実施されています。

JASS事務局からのお知らせ

- 2007年11月16日 : 「循環器専門医単位申請用紙」と「参画施設認定証交付申請用紙」が改訂されました
- 2007年11月14日 : 左欄に「日本循環器学会専門医更新単位の申請等について」を追加しました
- 2007年10月22日 : 本試験「Japanese Aortic Stenosis Study(JASS)」は社団法人 日本循環器病学会の後援を得ることが決まりました
- 2007年10月03日 : 問い合わせ先に事務局へのEメールアドレスを追記しました
- 2007年09月26日 : 本試験への問い合わせ先ページを追加しました

ご挨拶

概要

問い合わせ先

日本循環器学会専門医更新単位の申請等について

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
		山本一博、別府慎太郎	新心臓病診療プラクティス9 弁膜症を解く	文光堂	東京	2007	全375ページ
坂田泰史 山本一博	弁膜症患者における心機能評価とピットフォール	山本一博、別府慎太郎	新心臓病診療プラクティス9 弁膜症を解く	文光堂	東京	2007	P. 49-51

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山本一博 坂田泰史	endocardial FS & midwall FS	心エコー	8	4-11	2007
坂田泰史 山本一博	左室流入血流速波形のE/Aが正常だったとき	心エコー	8	232-243	2007
山本一博	肺高血圧症	Heart View	11	156-157	2007
西尾まゆ 山本一博	腎機能障害を有する循環器疾患の診かた	Heart View	12	238-244	2008

研究成果の刊行物・別刷

論点

弁膜症患者における心機能評価とピットフォール

はじめに

心臓は、左右上下4つのポンプとその間をつなぐ弁 valve によって構成される駆出機である。「心機能評価」とは、そのポンプの機能を評価することになるが、間をつなぐ弁が故障している、その評価も複雑となる。日常診療では、左室の機能評価が求められることが多いことから、本稿では心エコーによる左室機能評価の解釈における注意点について触れる。

I. 心機能とは一収縮機能と拡張機能一

心機能は、大きく分けて収縮機能と拡張機能に分類される。収縮機能は、収縮期における左室からの血液の駆出を規定する機能であり、収縮機能障害が心拍出量の低下に結びつくことは容易に理解できる。拡張機能は、拡張期における左房から左室への血液の流入動態を規定する機能の総称であり、主たるものは左室弛緩と左室スティフネスである。心臓を含む体循環は本来は閉鎖循環系であり、拡張期に左房から左室に流入してくる血液量に相当するものが、収縮期に左室から大動脈に向かって駆出される。したがって、拡張機能障害が起こると左室への流入血流量が減少し、収縮機能障害がなくとも左室が駆出できる血液量が減少する。これを補うメカニズムが左房圧上昇であり、高度になると肺うっ血を生じる。

II. 弁膜症における収縮機能評価

■弁膜症における左室駆出率による収縮機能評価の注意点

左室駆出率 left ventricular EF (ejection fraction) (LVEF) は現在最もよく用いられている収

縮機能の指標であるが、収縮性そのものを示す指標ではない。EF には心室サイズに影響されないこと、特定の測定単位が不要であること、さらに拡張末期と収縮末期容積の差を拡張末期容積で割ることによって測定法上のバイアスやノイズが相殺されるというメリットがある。これらは、弁膜症のように、心室サイズが経過によって変化する疾患には有利な要素である。一方、EF の弱点は、前負荷・後負荷の両方に影響されることであり、特に後負荷に強く影響される。これは、弁膜症における収縮機能評価において重大な弱点である。

a. 僧帽弁閉鎖不全での EF 過大評価

僧帽弁閉鎖不全では、左室にとっての「後負荷」が低い、低圧系である左房にも血液が駆出されるため、EF は実際の心筋収縮性に比し過大となる。したがって、僧帽弁閉鎖不全で駆出率が50%の場合、収縮性はかなり低下していると考えべきである。過去の検討では、術前 LVEF60%以上の10年生存率が72%であるのに対し、術前 LVEFが50~60%では53%と低下、術前 LVEF50%未満ではわずか32%であったと報告されており、LVEF60%以下では、すでに収縮機能障害をきたす心筋変性が進んでいることを裏づけていると考えられる。

b. 弁閉鎖不全における左室収縮末期径の重要性

大動脈弁閉鎖不全は僧帽弁閉鎖不全と同じく左室に容量負荷を招く疾患である。大動脈弁閉鎖不全では、左室が駆出した血液が、拡張期に再び左室に逆流してくる。よって、左室拡張末期容積は左房から流入した血液と、大動脈から逆流してきた血液との和となる。また、駆出される血液量は体循環に駆出される血液と逆流する血液との和である。つまり、有効な心拍出量(体循環への拍出量)が変化しなくても、大動脈逆流が増加すると、

駆出率は計算上大きくなる。また、大動脈弁閉鎖不全では、血圧が増加し、心拡大を伴うことより後負荷も増大する。このような状態では、駆出率は正しい収縮性を表さない。

左室容量負荷を伴う僧帽弁ないし大動脈弁閉鎖不全では、前負荷・後負荷になるべく影響を受けない指標で評価する必要がある。収縮機能評価では、収縮末期圧容積関係は、前負荷にも後負荷にも影響を受けにくい指標とされる。収縮末期圧がほぼ一定であると仮定すると、収縮末期容積が多い方が収縮性が低下しているという理論が成り立つ。よって、大動脈弁閉鎖不全では、収縮末期容積が逆流量や拡張末期容積に影響を受けない指標になりうる。一般には、収縮末期径が50～55 mm以上となれば、収縮性は低下し始めたと考え、手術適応を考慮することになる。僧帽弁閉鎖不全では収縮末期径が45 mm以上となると手術適応を考慮する。

c. 大動脈弁狭窄でのLVEF 過小・過大評価

大動脈弁狭窄例において、LVEFが低下している場合だけでなく、後負荷不整合、つまり大動脈弁狭窄のために上昇している後負荷のために、見た目の収縮性が落ちている場合が存在する。本来後負荷は壁ストレスで評価すべきであるが、臨床的には平均弁間圧較差でも代用できる。実際術前の平均圧較差が大きければ、大きいほど術後心機能の改善が大きい¹⁾。

一方、大動脈弁狭窄では、大きい後負荷に適応すべく相対的壁厚が増大し、左室内腔は小さく、LVEFは正常またはやや高値を示す。この場合、LVEFは内径の変化であり、壁肥厚を伴った内径の小さい例では、心筋機能が低下していてもLVEFは正常でありうる。このような例では、壁厚に依存しない円周方向心筋線維収縮を反映するmidwall fractional shortening (midwall FS)を用いると、後負荷の割に低値を呈する。しかし、心エコー法では、拡張末期では容易であるが、収縮末期にてmidwallを求めるには複雑な計算法を必要とする。今後、midwall FSの評価が一般化

するためには、計算式が市販の超音波装置にソフトとして組み込まれる、あるいは組織ドブラを応用した方法で拡張末期の左室壁の midpoint をトラッキングして心周期の間の軌跡を描くことが市販の装置でも可能となる²⁾、などの装置の改良が必要である。

■弁膜症における peak + dp/dt による左室収縮機能評価の注意点

心不全患者では左室拡大に伴う弁輪拡大などにより、多くの例においてある程度の僧帽弁逆流を伴っている。等容収縮期には逆流による左房圧の上昇は比較的少ないため、僧帽弁逆流波形は左室の圧波形を反映すると考えられる。この僧帽弁逆流シグナルを連続波ドブラ法により記録し、逆流波形上2点での圧較差を簡易 Bernoulli の式から推定し、その2点間の距離で除せば、peak + dp/dt を簡易的に求めることができる。ただし、この方法の大前提は「等容収縮期が存在すること」である。よって、等容収縮期が存在しない中等度以上の僧帽弁閉鎖不全では、この方法をとることはできない。

III. 弁膜症における拡張機能評価

■心エコードブラ法を用いた拡張機能評価

左室拡張機能には、本来左室圧(チップマノメータによる圧測定が必要)を解析して peak - dp/dt, Tau, スティフネスを求める必要がある。しかし、特に、弛緩能の指標である - dp/dt や Tau は等容性弛緩期が存在することが前提であり、逆流疾患である大動脈弁閉鎖不全や僧帽弁閉鎖不全では、求めることができない。また、スティフネスは左室容量変化も同時に測定する必要があり、現在臨床の現場では現実的ではない。通常的心臓カテーテル検査から得られる指標で定性的に拡張機能障害の有無を判断する場合は、左室拡張末期圧、あるいは肺動脈楔入圧(左房圧の代用として)をみる。拡張機能障害が起こると心拍出量を維持するために二次的に左室充満圧が上昇することから、左室拡張末期圧や肺動脈楔入圧の

上昇は間接的に拡張機能障害の存在を示す。しかし、実際にはカテーテル検査を頻回に行うことは困難である。そこで、左室流入動態の計測を用いた左室拡張機能の評価が広く行われている。手軽さなどから、超音波パルスドプラ法を用いて左室流入血流速度波形を記録する方法が一般的である。左室流入血流速度波形は、洞調律の場合、急速流入期血流速度波形 (E 波) と心房収縮期血流速度波形 (A 波) からなる。拡張機能障害の進行に伴う左室充満圧上昇は、E/A 比の上昇、E 波の deceleration time (DT: E 波がピーク流速から 0 に減速するまでの時間) の短縮としてとらえられ、左室収縮機能障害を有する症例では、E/A 比や DT は左室充満圧と比例する。しかし、左室収縮機能が保持されている症例では、これらの関係は症例間でばらつきが大となり、左室流入血流速度波形から左室充満圧を評価することは不可能である。この解決策として、安静時左室流入血流速度波形、急性前負荷軽減試験による左室流入血流速度波形の変化、肺静脈血流速度波形、組織ドプラ法を用いて記録する僧帽弁弁輪部運動を組み合わせた左室拡張機能評価があげられる。

■僧帽弁疾患における左室流入血流速度波形評価・肺静脈血流速度波形評価の限界

左室流入は僧帽弁を介して行われることより、僧帽弁疾患では左室流入血流速度波形による拡張機能評価には限界があることは明白である。僧帽弁狭窄症では、狭窄により左室拡張機能とは無関係に左房圧や肺静脈圧が上昇し、左室流入血流の拡張早期最大速度は高値を示し、拡張期の左房-左室圧較差の低下が遅いため、DT の延長をきたす。また、高度な僧帽弁逆流の症例では、逆流により拡張早期にて、すでに左房圧が上昇しているため、E 波の増高が起こる。したがって、僧帽弁狭窄や、高度の僧帽弁閉鎖不全では、左室流入血流速度波形による拡張機能評価は不可能である。また、重症僧帽弁逆流を有する症例では、拡張早期の左房圧上昇による E 波の増高を反映し、心室拡張期の肺静脈血流波 (D 波) の増高をきたす。また、心室

収縮期の肺静脈血流波 (S 波) は逆流の影響を受けて減高する。よって、重症僧帽弁閉鎖不全では、左室流入血流速度波形同様、肺静脈血流速度波形での評価は困難である。

IV. 弁膜症症例における総合的心機能評価法: Tei index

心機能を取縮・拡張機能に分け、評価法を示したが、各弁膜症患者における心機能低下様式は多様であり、心機能低下例の臨床像と心機能指標間にしばしば乖離が存在する。このような症例では、複数の指標を同時に使う必要がある。Tei index はその問題を解決すべく総合的心機能評価法として初めて提唱された方法である。

Tei index は心エコードプラ法による僧帽弁流入血流が終了してから再開するまでの時間を時間 a とし、大動脈への駆出血流持続時間を時間 b とし、 $(a - b)/b$ として求められる。 $(a - b)$ は等容収縮時間と等容拡張時間の和を表し、これを駆出時間で割ったものに相当する。Tei index は前負荷・後負荷依存性は少ないと報告されている。しかし、心臓弁膜症例における値を解釈するときには注意を必要とする。大動脈弁狭窄・閉鎖不全、僧帽弁狭窄の術後には Tei index は有意に増大する³⁾。特に、大動脈弁狭窄での術後の増大は大きく、大動脈狭窄例では、左室駆出時間が延長させられているため Tei index が過小評価され心機能を正しく反映していないものと考えられる。

文献

- 1) Carabello, BA et al: Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation* 1980; 62: 42-48
- 2) Yamamoto, K et al: Instantaneous assessment of left ventricular midwall mechanics with tissue Doppler tracking technique. *J Card Fail* 2003; 9: 392-397
- 3) Haque, A et al: Effects of valve dysfunction on Doppler Tei index. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 877-883

(坂田泰史・山本一博)

endocardial FS & midwall FS

左室収縮機能は、心疾患患者の予後を規定する重要因子の一つである。現在広く用いられている指標は左室駆出率や内径短縮率endocardial fractional shortening(endocardial FS)であるが、心室壁が肥厚している症例では、これら心内膜面の動きから導かれる指標は、左室全体の収縮機能を過大評価してしまう。このような過大評価を防ぐためには心室壁の midpointの動きから計算するmid-wall FSを求める必要がある。

山本 一博

大阪大学臨床医工学融合研究教育センター・
大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学

坂田 泰史

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学



Yamamoto, Kazuhiro

1986年大阪大学医学部卒業。現在、大阪大学臨床医工学融合研究教育センター・大学院医学系研究科循環器内科学特任助教。現在の主な研究内容は、心不全、特に拡張不全の診断、病態解明、治療方針の確立。

●はじめに

心疾患患者の重症度や予後評価の際に、患者の自覚症状は最も考慮されなくてはならない。しかしながら、労作時息切れなど「心不全症状」は非特異的な症状であるため、自覚症状のみに頼った重症度評価では、過大評価あるいは過小評価を招く。10年前に、自覚症状が薬物療法抵抗性である閉塞性肥大型心筋症に対するペースメーカー療法の有用性が示唆され臨床研究が行われたが、ペースメーカー植え込み後、ペースメーカーが作動していなくとも40%の症例に自覚症状の改善を認めていることが明らかとなった¹⁾。この研究は閉塞性肥大型心筋症に対するペースメーカー治療の有効性に疑問を投げかける研究として解釈されているようであるが、この研究の本質は、心疾患患者の自覚症状に頼った重症度評価の問題点を明らかとしていることにあると考える。したがって、客観的な心不全重症度評価を向上させることが、治療成績の向上に結びつくと考えられる。

心不全とは「基礎心疾患に基づく心機能障害により、末梢主要臓器の酸素需要に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態であり、肺または体静脈系にうっ血をきたし生活機能に障害を生じた病態を患者が呈している」、というものを指す。平たくいうと、「心機能に障害があ

り、そのために循環動態の維持が困難となっている状態」を指す。したがって、心機能の客観的評価が心不全重症度評価において求められ、心エコードプラ検査は非侵襲的に多くの有益な情報を提供してくれている。

●心機能とは

左室機能は大きく分けて、左室収縮機能と拡張機能に分けられる。収縮機能は主に左室から大動脈に向かう血液の駆出を、拡張機能は主に左房から左室への血液の流入をつかさどる。シャント疾患や弁膜症を除くと、左室から駆出された血液量=左室に流入する血液量である。したがって、この両者は密接な関係にある。臨床的には、収縮機能障害のみ存在し拡張機能障害を認めない病態は、まずありえない。心機能障害を有する症例では、すべて拡張機能障害が存在し、その中に収縮機能障害を合併している症例が存在する、という理解が正しいと思われる(図1)。本稿では、収縮機能評価の指標であるfractional shortening (FS)について述べる。

●収縮機能評価

左室収縮機能の評価として広く用いられている指標は左室駆出率ejection fraction (EF)ないし左室内径短縮率endocardial FSである。endocardial FS

Key Sentence

- 左室壁肥厚のある症例では左室駆出率やendocardial FSは、左室収縮機能を過大評価する。
- 左室壁肥厚のある症例では、心室壁の midpoint の動きから計算するmidwall FSを求める必要がある。
- midwall FSは左室肥大とは独立した予後規定因子である。
- 左室拡張末期の左室壁の midpoint は、収縮末期には、壁の midpoint よりやや外側にある。
- midwall FSの計算は手間がかかり、日常診療に普及していない。
- midwall FSもendocardial FSも左室壁運動に局所的異常のある症例では用いることはできない。

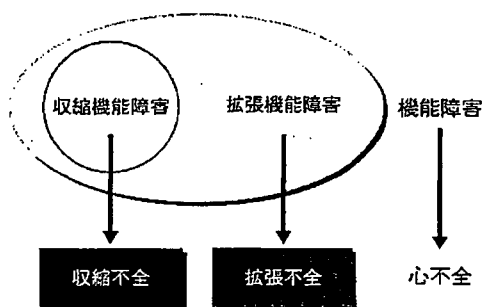


図1 左室収縮機能障害と拡張機能障害の関係のシェーマ

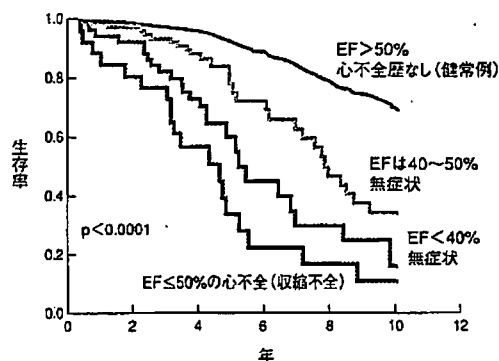


図2 無症状の左室収縮機能障害例の予後(文献2)より引用)

は、左室壁運動に局所的な異常を認めないことが使用する前提であるので、多くの場合はEFが用いられる。これらは、左室内内膜面の収縮期における動きから、左室の収縮機能を求める指標である。

EFが低下している症例の予後が不良であることは多くの臨床研究で示されており²⁾(図2)、EFないしendocardial FSが低下している心不全(収縮不全)症例において、β遮断薬の予後改善効果は投与後のendocardial FS改善例でより強く現れる³⁾(図3)。しかしながらその一方で、同じく予後改善をもたらすアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬にはEF改善効果が認められない。これらの事実、EF低下症例は予後不良であるが、EF改善を認めないから治療法として無効であるとはいえない、ということを示している。本稿では左室収縮機能評価について述べるが、決して、左室収縮機能評価さ

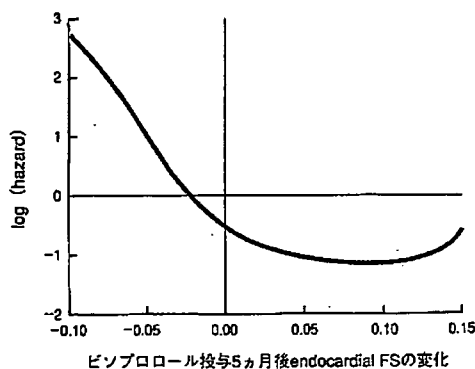


図3 収縮不全症例に対するβ遮断薬(ビソプロロール)の効果と、endocardial FSの治療5ヵ月後の変化の関係
endocardial FSがβ遮断薬投与により改善することが、リスク低下を伴っている。(文献3)より引用)

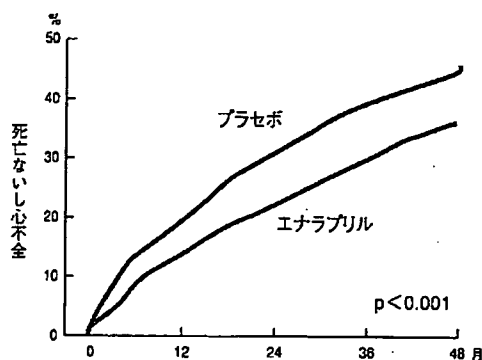


図4 無症状のEF低下症例におけるACE阻害薬の効果
ACE阻害薬のエナラプリル投与により、予後改善が認められた。
(文献5)より引用)

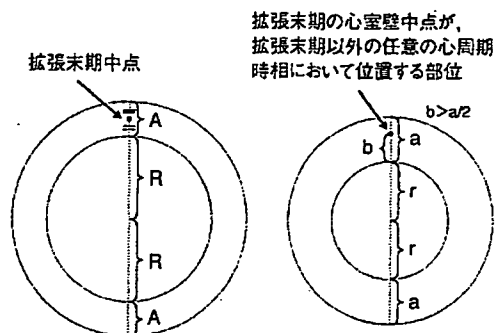


図5 拡張末期における左室壁中点が、拡張末期以外の心周期において左室壁に位置する部位を示したもの
拡張末期以外の時相では、左室壁の中心よりやや外側に位置する。

えできれば心不全重症度評価が可能であるとする誤った理解はしないでいただきたい。

(1) 無症状の左室収縮障害は予後不良？ 加療対象？

EFやendocardial FSの低下という他覚的異常所見があるにもかかわらず心不全症状を呈さない症例が、有症状の症例と同じくらい存在することが欧米で行われた疫学調査から、明らかとなった⁴⁾。広い意味では、このような症例はNYHA I度の心不全患者といえるが、通常は何らかの自覚症状を有する、つまりNYHA II度以上の症例を心不全症例として扱う。では、偶然このような症例を見つけた場合、症状がないなら放置可能であろうか？

SOLVDのpreventive試験では、このような無症状の症例にACE阻害薬を投与すると予後が改善することが示された(図4)⁵⁾。このデータは、心機能障害も早期発見、早期治療開始が重要であることを示している。

(2) endocardial FSやEFによる左室収縮機能評価のpitfall

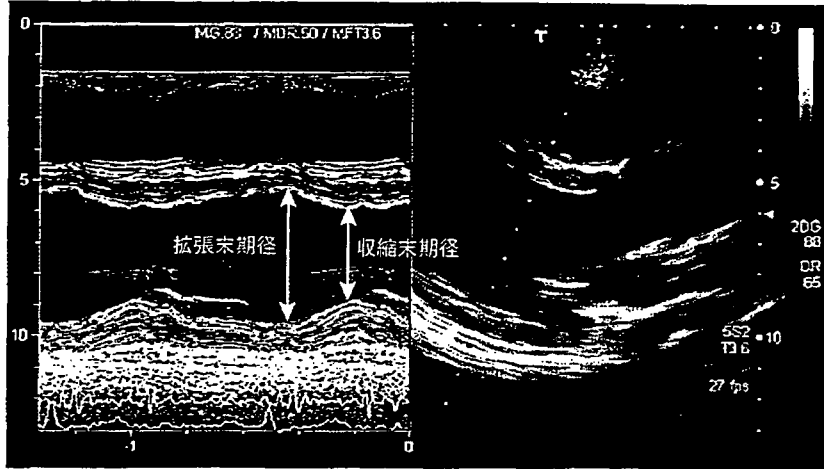
EFやendocardial FSは、左室収縮機能のみを反映する指標ではない。左室後負荷が増大すれば、左室収縮機能に変化がなくともEFやendocardial FSは低下する。僧帽弁閉鎖不全症のある症例では、駆

出される血液の向かう先には、圧の高い大動脈のみならず圧の低い左房も含まれる。圧の低い所には、少ない力で駆出できるので、このような症例におけるEFやendocardial FSは、左室収縮機能を過大評価している。

これと並び注意しなくてはいけない点は、左室壁厚が増大している場合における左室収縮機能の評価である。そのような場合、左室心内膜面の動きから求められるEFやendocardial FSは左室全体の機能を表しておらず、左室収縮機能を過大評価してしまう⁶⁾。したがって、左室壁厚が増大している場合には、拡張期において左室壁の心内膜と心外膜の中心にあたる部分のFS、つまりmidwall FSを用いた評価が、左室全体の機能を反映している。ただし、midwall FSを求める際に陥る誤りとして、拡張末期と収縮末期において、おのおの左室後壁中点と心室中隔中点の距離を計測しFSを求める、ということが見受けられる。心筋を非圧縮体とすると、拡張末期の左室壁の中心は収縮末期には左室壁の中心よりやや外側に位置し、収縮末期には左室壁の中心には位置しない(図5右)。したがって、現段階ではやや複雑な計算式を用いなければmidwall FSを計算することができず、この方法による左室収縮機能評価は日常臨床においてあまり用いられていない。

図6 endocardial FSを計算するための左室内腔の計測

左室2次元画像(右図)で左室壁に直交するようにカーソルを置き、Mモード(左図)を記録して、収縮末期、拡張末期の左室内腔径を計測する。



●endocardial FS の求め方

計測可能な左室Mモード図を記録する。その際にBモード上でカーソルが左室壁に対して直交していることを確認する(図6)。

ステップ 1

左室Mモード図にて左室収縮末期径、左室拡張末期径を計測

ステップ 2

$$\text{endocardial FS(\%)} = \frac{(\text{左室拡張末期径} - \text{左室収縮末期径})}{\text{左室拡張末期径}} \times 100$$

として求める。左室壁運動に局所的異常がない場合に限る。endocardial FSによる左室収縮機能評価が許容される。ただし、上述したように、左室壁の肥厚が存在する場合は、過大評価に結びつくので、midwall FSを求めることが望ましい。

●midwall FS の求め方

(1) midwall FS を求める際の原則

いきなりmidwall FSを求める式を見ても理解できないと思うので、考え方から始める。

まず、左室心筋量は以下のように計算される(図5を参照)。

$$\pi L \{(R+A)^2 - R^2\}$$

L: 拡張末期左室長軸長

(心尖部の壁厚は考慮していない)

ここで、左室拡張末期左室壁の中点より内側の心筋重量は、

$$\pi L \{(R+A/2)^2 - R^2\}$$

で表される。

心周期の任意の時点に、左室拡張末期の左室壁の中点が移動した点と心内膜面の距離をbとすると、この点よりも内側の心筋重量の全心筋重量に対する比は、

$$\pi L \{(r+b)^2 - r^2\} / \pi L \{(r+a)^2 - r^2\}$$

L': この時相における左室長軸長

と表される。この比は心周期を通じて一定であることから、

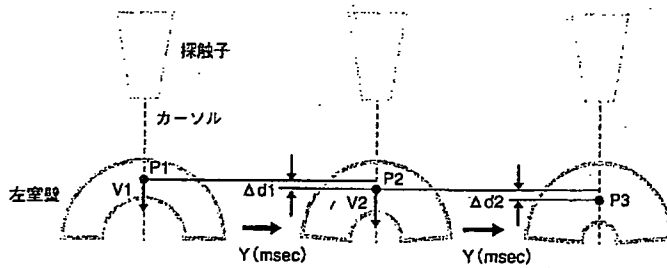
$$\pi L \{(R+A/2)^2 - R^2\} / \pi L \{(R+A)^2 - R^2\} = \pi L' \{(r+b)^2 - r^2\} / \pi L' \{(r+a)^2 - r^2\} \dots (1)$$

という式が成立する⁷⁾。

(2) ルーチン検査で求められる計測値を用いた midwall FS の計算法

式(1)を収縮末期に当てはめることで、収縮末期の“b”の値を求めることができる。

a Bモード図



b Mモード図

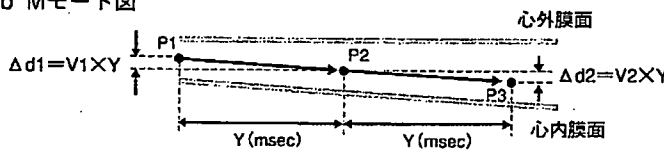


図7 組織ドプラトラッキング法による心筋内の任意の1点の追跡方法の原理図

aはBモード図のシェーマ。ある1点P1を追跡する場合について、説明する。P1における心筋細胞の移動速度V1を、組織ドプラ法で計測すると、このポイントがY msec後に移動する部位をP2とすると、P1とP2の間の距離Δd1はY×V1として推算できる。Y msec後の画像でP1の位置からΔd1離れた位置であるP2の部位における心筋移動速度V2を組織ドプラ法で計測し、同じ手順を繰り返すことで、心周期にわたり、P1の部位の移動を追跡できる。そしてbに示すようにMモード上で軌跡を描くことが可能となる。(文献B)より引用)

ステップ 1

上記の式(1)を展開し、bを求める。π、L、L'は分母と分子で相殺されるので、

$$\frac{|(R+A/2)^2 - R^2|}{|(R+A)^2 - R^2|} = \frac{|(r+b)^2 - r^2|}{|(r+a)^2 - r^2|} \dots\dots\dots (2)$$
 となる。

ステップ 4

式(2)の右辺の分母を左辺の分子に移動すると、

$$a \times (2r+a) \times (2R+A/2) / 2(2R+A) = (r+b)^2 - r^2 \dots\dots\dots (3)$$
 となる。

ステップ 2

式(2)を展開する。混乱を招くので、一つずつ展開する。
 1) 左辺の分子

$$|(R+A/2)^2 - R^2| = A/2 \times (2R+A/2)$$

 2) 左辺の分母

$$|(R+A)^2 - R^2| = A \times (2R+A)$$

 3) 右辺の分母

$$|(r+a)^2 - r^2| = a \times (2r+a)$$

ステップ 5

式(3)のr²を左辺に移動する。

$$a \times (2r+a) \times (2R+A/2) / 2(2R+A) + r^2 = (r+b)^2 \dots\dots\dots (4)$$

ステップ 3

式(1)の左辺は、

$$|A/2 \times (2R+A/2)| / |A \times (2R+A)|$$
 となるので、Aで相殺すると、

$$(2R+A/2) / 2(2R+A)$$
 となる。

ステップ 6

式(4)において左辺と右辺の平方根をとる。

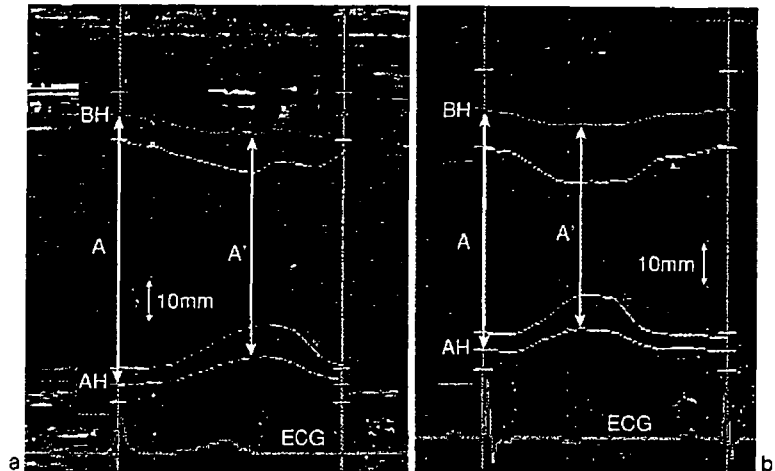
$$\text{SQRT} \{ a \times (2r+a) \times (2R+A/2) / 2(2R+A) + r^2 \} = r+b \dots\dots\dots (5)$$

ステップ 7

式(5)より、

$$b = \text{SQRT} \{ a \times (2r+a) \times (2R+A/2) / 2(2R+A) + r^2 \} - r \dots\dots\dots (6)$$
 としてbを求める。

図8 組織ドプラトッキング法による心室中隔(BH)および左室後壁(AH)の拡張末期中点の軌跡を健常例(a), および左室肥大大例(b)において記録した典型例 midwall FSは $(A-A')/A \times 100(\%)$ として求めることができる。詳細は本文参照。(文献8)より引用)



ここで,

$$a = (IVSs + PWs) / 2, r = LVDs / 2, A = (IVSd + PWd) / 2, R = LVDd / 2$$

LVDd: 左室拡張末期径, IVSd: 拡張末期心室中隔壁厚, PWd: 拡張末期左室後壁厚, LVDs: 左室収縮末期径, IVSs: 収縮末期心室中隔壁厚, PWs: 収縮末期左室後壁厚.

ステップ 8

$$\begin{aligned} \text{midwall FS} (\%) &= \{ (2R + A) - (2r + 2b) \} / \\ & \{ (2R + A) \} \times 100 \\ &= [\{ LVDd + (IVSd + PWd) / 2 \} - (LVDs + \\ & 2b)] / [LVDd + (IVSd + PWd) / 2] \end{aligned}$$

として式(6)で求めたbの値を用いると, midwall FSを算出することができる。

このような手間のかかる計算を日常検査の中で行うことはむずかしい。少なくとも, midwall FSの評価がルーチン化するためには, 計算式が市販の超音波装置にソフトとして組み込まれる必要がある。

(3) 組織ドプラ法を応用した midwall FS の求め方

機器の発達により, 組織ドプラを応用した方法で拡張末期の左室壁の中点をトラッキングして心周期の間の軌跡を描くことが可能となった⁸⁾(図7)。この場合は, 上述したような計算式は不要で

あり, 拡張末期の心室中隔中点と左室後壁中点の軌跡から, 両者の拡張末期および収縮末期の距離を計測し,

$$\text{midwall FS} (\%) = (A - A') / A \times 100$$

(A, A'は図8参照)

として, エコー画面上で求めることができる。本法で求めた midwall FSと, 上述した計算式で求めた midwall FSはほぼ一致することも確認されている(図9)。

●endocardial FS と midwall FS に乖離はあるのか?

左室壁肥厚のある症例と正常例を比較すると, 両者の間に endocardial FS に相違はないものの, midwall FSは肥大心で有意に低下している(図10)^{6, 8)}。図8は組織トラッキング法を用いて, 健常心と肥大心の midwall FS を比較した典型例である。健常例では endocardial FS が 32.9%, midwall FS は計算値が 19.9%, 組織ドプラトッキング法で求めた midwall FS は 20.1% であった。一方, 高血圧性肥大大心例では, endocardial FS は 41.9% と健常例に比し高値であるにもかかわらず, midwall FS の計算値は 17.3%。組織ドプラトッキング法で求めた midwall FS は 16.5% と健常例に比し低値を示していた。このように, 肥大大心例では endocardial FS が正常値あるいはやや高値を呈していても, midwall FS は低値であることがあり, 注意を要する。

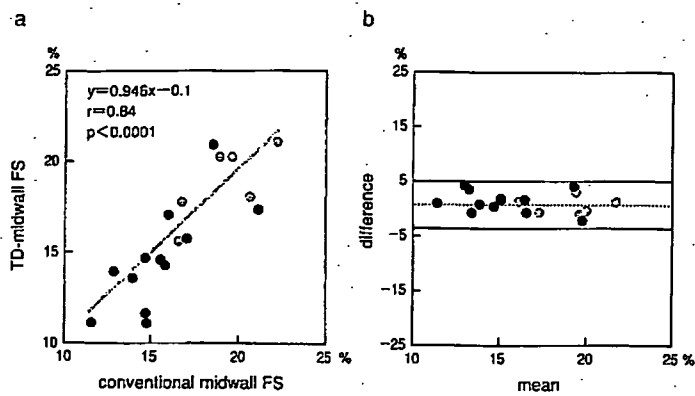


図9 midwall FSの求め方の項に記載した計算式で求めたmidwall FS (conventional midwall FS) と、組織ドプラトラッキング法により求めたmidwall FS (TD-midwall shortening) の相関 (a), および両者の一致について、Bland-Altman法を用いて検討したもの (b) (文献8)より引用)
 ○は健常例、●は左室肥大例。

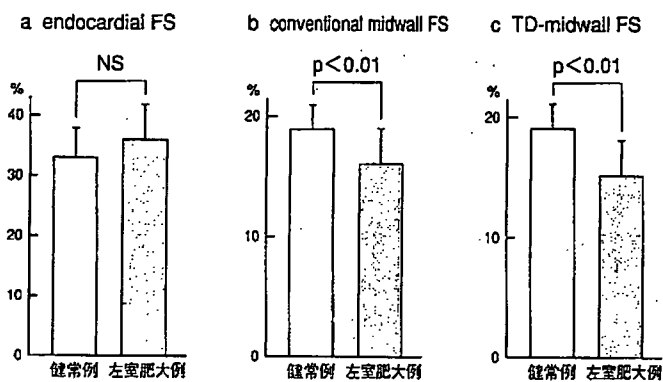


図10 endocardial FS (文献8)より引用)
 midwall FSの求め方の項に記載した計算式で求めたmidwall FS (conventional midwall FS), 組織ドプラトラッキング法により求めたmidwall FS (TD-midwall shortening) の健常例と左室肥大例での比較。

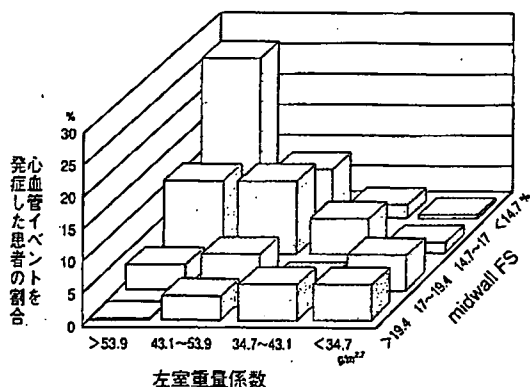


図11 明らかな心血管異常を示さない高血圧症例において、左室肥大とmidwall FSが予後に与える影響 (文献9)より引用)
 左室肥大の進行とmidwall FSの低下は、おののが心血管イベントの増加と結びついている。

●midwall FS の臨床的意義

心肥大を有する高血圧症例を対象とした臨床研究において、midwall FSは予後と強く関連することが示されている。日常診療で左室収縮機能の指標として用いられているEFも含め明らかな心血管異常を示さない高血圧症例において、左室重量増加とmidwall FSの低下は予後に対して相乗的に影響を与えることが示されている(図11)⁹⁾。したがって、心内膜面の動きから左室収縮機能を評価するEFやendocardial FSは、肥大心の心機能評価には不適であり、肥大心の心機能評価を正しく行い、重症度を的確に評価するためにはmidwall FSの評価が不可欠であると考えられる。

●midwall FS は治療で変わりうるのか

Perliniらは、高血圧性肥大心例では、ACE阻害薬を用いた降圧療法により肥大の退縮とrelative wall thicknessの低下とともにmidwall FSが改善することを示した¹⁰⁾。したがって、midwall FSの低下は、治療により介入することが可能な異常所見であることから、その評価の臨床的意義は高い。

●おわりに

心臓超音波検査は非侵襲的に多くの情報を与えてくれる。最近では機器の発達により、新たにいくつもの指標が提唱され、その臨床的意義づけが検討されているものも多い。midwall FSは20年以上前からその概念は提唱されており、この指標の臨床的意義も明らかとなっているが、ほとんど臨床現場で利用されることがない。皆さんがmidwall FSを現在のEFのようなルーチンに評価すべき位置づけと(あるいは少なくともこの概念と重要性を)認識していただくことを期待する。ただし、全症例でmidwall FSを求める必要はない。あくまでも左室壁肥厚を有する症例においてのみで十分である。

なお、新技術である組織ドプラトラッキング法を用いることにより検査中にmidwall FSを求めることが可能となったが、最近のコンピューターの進歩を考えると、従来のルーチンの計測を行ったうえで、自動的に計算するソフトを組み込めば簡単にmidwall FSを求めることができるはずである。指標をルーチンに使用するためには、簡便な方法で求めることが可能となることが必須である。このあたりは機器メーカーに考慮していただきたい。

■文献

- 1) Nishimura, RA et al : Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy : a randomized, double-blind, crossover trial. J Am Coll Cardiol 29 : 435-441, 1997
- 2) Wang, TJ et al : Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation 108 : 977-982, 2003
- 3) Lechat, P et al : Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). Circulation 96 : 2197-2205, 1997
- 4) McDonagh, TA et al : Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. Lancet 350 : 829-833, 1997
- 5) The SOLVD Investigators : Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 327 : 685-691, 1992
- 6) Shimizu, G et al : Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension. Circulation 83 : 1676-1684, 1991
- 7) Shimizu, G et al : Left ventricular chamber filling and midwall fiber lengthening in patients with left ventricular hypertrophy : overestimation of fiber velocities by conventional midwall measurements. Circulation 71 : 266-272, 1985
- 8) Yamamoto, K et al : Instantaneous assessment of left ventricular midwall mechanics with tissue Doppler tracking technique. J Card Fail 9 : 392-397, 2003
- 9) de Simone, G et al : Midwall left ventricular mechanics : an independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. Circulation 93 : 259-265, 1996
- 10) Perlini, S et al : Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry. Circulation 103 : 678-683, 2001

左室流入血流速のE/A比が正常だったとき

坂田 泰史・山本 一博 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学



Sakata, Yasushi

平成5年大阪大学医学部卒業。現在大阪大学医学部附属病院循環器内科勤務。研究テーマは新しい拡張機能評価法の確立と、拡張不全の病態生理解明。病棟で、日々さまざまな雑務の合間をぬって、臨床に明け暮れる毎日です。で、研究は??

Introduction

左室流入血流速波形E/A比が正常であった場合、なぜ問題になるのか。それは、E/Aは偽正常化というややこしい現象を持っているからである。正常と偽正常では、大変な違いがあるが、それらを区別することは、案外簡単なことではない。本稿ではまず、なぜその手間が必要か、つまり、なぜ拡張機能を評価しなければならないかを説明し、その後E/A比の成り立ち、そして実際の鑑別法へと筆を進めることにする。

拡張機能評価の必要性

心機能は、大きく分けると収縮機能と拡張機能に分けられる。しかし、心機能を収縮機能と同義語のようにとらえている人が、循環器を専門としている医師の中にさえないようである。

収縮機能は、収縮期における左室からの血液の駆出を規定する機能であり、収縮機能障害が心拍出量の低下に結びつくことは容易に理解できる。拡張機能は、拡張期における左室流入動態を規定する重要な機能であり、拡張機能障害が起こると、左房から左室への血液の流入障害が起こる。心臓

を含む体循環は閉鎖循環系であるため、弁膜症やシャント疾患のような場合を除けば、拡張期に左房から左室に流入してくる血液量に相当するものが、収縮期に左室から大動脈に向かって駆出される。したがって、拡張機能障害が起こると、収縮機能障害がなくとも左室が駆出できる血液量が減少してしまう。

以前より、収縮機能障害を起こす病態では、収縮機能障害に先行して拡張機能障害が起こることが報告されており、拡張機能評価は、心機能障害の初期段階をつかむうえで重要であるとの認識は持たれていた。しかし、このような認識が、拡張機能障害=軽度の心機能障害、という誤解を招くことにもなっている。これまでに行われた臨床研究から、左室収縮機能障害を有する心疾患患者において、拡張機能障害の程度が収縮機能障害の程度とは独立して、心不全症状の重症度や予後を大きく左右することが明らかとされている。また、約20年前に、左室収縮障害を認めない、あるいは存在しても軽度であるにもかかわらず、心不全を発症する病態があることが報告され、この病態は拡張機能障害に基づくと考えられることから、拡張期心不全、あるいは拡張不全と呼ばれる。拡張不全

- E/A比の正常値は常にその年齢に合わせた正常値を頭にうかべる。
- LVEFが低下しているか、正常でも求心性変化をきたしているときは、偽正常化を疑う。
- 心エコー所見のみにとどまらず、症状、理学的所見なども参考にする。
- 最終的には肺静脈血流速波形、組織ドプラ法などを追加して判断する。
- Valsalva手技を用いて前負荷を軽減すると、偽正常化ではE/A比は減少することがある。

は心不全症例の約40%を占める頻度の高い病態であることが近年になって明らかとなった¹⁾。したがって、拡張機能障害の評価は、臨床的に重要であり、これまで広く信じられていた「収縮機能が心疾患患者の重症度および予後を規定するから、収縮機能さえ評価して、これに問題がなければ大丈夫」という概念は誤りであり、何らかの方法により、左室拡張機能を評価する必要がある。

左室流入血流速にて拡張機能を評価する

左室拡張機能を精確に評価するには、左室内圧波形を測定することが必要である。しかし、左室圧を記録するには、カテーテルを左室に挿入する必要がある、このような検査を、頻回に行うことは困難である。液体の流れは上流と下流の圧較差によって規定される、ということを中心当てはめると、左室流入動態は拡張期の左房圧(上流)と左室圧(下流)に規定されていることになる。そこで、左室流入動態の計測を用いた左室拡張機能の評価が広く行われている。ただし、左室流入動態は左室拡張機能のみならず他の多くの因子の複雑な相互作用により規定されている。かつては、その評価に混乱があり、現在得られている知見からみると、誤った解釈から導かれていた報告も少なくない。しかし、その後多くの臨床的な知見が積み重ねられ、限界も少なくないが、拡張機能障害の臨床的な進行過程が評価できるようになった。

左室流入動態は、手軽さなどから、超音波パルスドプラ法を用いて左室流入血流速波形を記録する方法が最も一般的である。左室流入血流速波形は、通常、急速流入期血流速波形(E波)と心房収縮期血流速波形(A波)からなる二峰性である(図1)。

(1) 急速流入期

左室駆出終了(大動脈弁閉鎖)後の左室圧下降脚

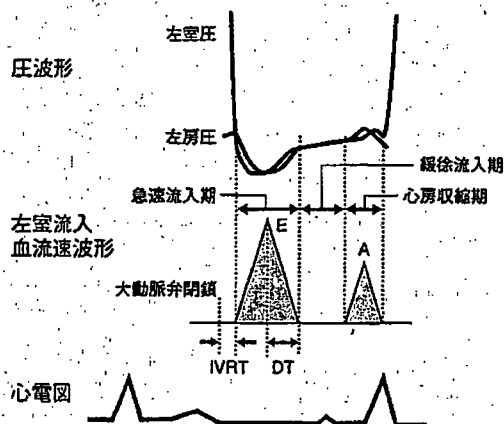


図1 ●左室圧、左房圧、左室流入動態(左室流入血流速波形)、心電図の同時記録のシエマ
大動脈弁閉鎖から左室流入開始までの期間が等容性弛張期であり、この時間がIVRT(isovolumic relaxation time)である。
A:心房収縮期血流速波、DT: deceleration time、E:急速流入期血流速波

が左房圧よりも低くなると、僧帽弁が開放する。大動脈弁閉鎖から僧帽弁開放までの時間がIVRTである。僧帽弁開放後も左室圧はさらに下降を続け、左房-左室に正の圧較差が生じ、左房から左室への血液の流入が始まる。これがE波としてとらえられる(図1)。僧帽弁開放後、左室への血液の流入が続くと、左室圧は上昇を始め、左房-左室圧較差は減少、逆転する。これが、E波のdeceleration time(DT)に反映される。左室弛緩は僧帽弁開放後も下降する左室圧の下降速度を、左室ステイフネスは左室への血液の流入に伴う左室圧の上昇を規定する。左室弛緩障害が起こると、左室圧下降速度が低下するため、左房-左室圧較差が小さくなり、E波は減高する(図2)。左室ステイフネスが上昇すると、左室流入に伴う左室圧上昇速度が速くなるた