

虚血性心疾患の後負荷増大
時における左室流入動態の
評価: Angiotensin II 負
荷超音波パルス・ドップラ
ー法を用いて

Evaluation of left ven-
tricular filling dynamics
by pulsed Doppler echo-
cardiography during
afterload stress in
ischemic heart disease
using angiotensin II
infusion

林 孝俊
竹内 素志
福崎 恒

Takatoshi HAYASHI
Motoshi TAKEUCHI
Hisashi FUKUZAKI

Summary

To evaluate cardiac reserve in ischemic heart disease, we simultaneously investigated left ventricular filling parameters using pulsed Doppler echocardiography (PDE) and catheter-obtained hemodynamics before and during afterload stress (angiotensin II test) in 14 patients with ischemic heart disease. The patients were divided into two groups according to their left ventricular function, i.e., mean left ventricular ejection fraction (mLVEF): Group I (n=7, mLVEF=65%) and Group II (n=7, mLVEF=43%). The peak velocity of rapid filling (R), the peak velocity of atrial contraction (A), the ratio of the two peak velocities (A/R), flow velocity integrals of the rapid filling phase (IR) and atrial contraction phase (IA) were obtained by PDE.

Results were as follows:

1. During afterload stress, blood pressure, pulmonary artery wedge pressure, and left ventricular end-diastolic pressures (LVEDP) were elevated in both groups ($p < 0.01$). The stroke work index (SWI) increased ($p < 0.01$) and the time constant of left ventricular isovolumic pressure decay (T) was unchanged in Group I. SWI did not increase and T was prolonged in Group II ($p < 0.05$). Δ SWI/ Δ LVEDP, the ratio of the SWI change to the LVEDP change, during afterload stress was larger in Group I than in Group II ($p < 0.02$).

神戸大学医学部 第一内科
神戸市中央区楠町 7-5-2 (〒650)

The First Department of Internal Medicine, Kobe
University School of Medicine, Kusunoki-cho 7-5-2,
Chuo-ku, Kobe 650

Received for publication October 19, 1988; accepted January 4, 1989 (Ref. No. 35-109B)

2. Before the infusion of angiotensin II, R and IR were larger in Group I than in Group II. The A/R in Group I was less than that in Group II ($p < 0.05$). During afterload stress, A, A/R, IA, and IA/(IR+IA) increased in Group I ($p < 0.01$); whereas, the A/R decreased in Group II ($p < 0.05$).

The hemodynamic responses to afterload stress differed between the two groups. As expected from lowered LVEF, diastolic function and cardiac reserve were impaired in Group II. Atrial contraction during the test was augmented only in Group I but not in Group II, probably because atrial contraction in Group II had already increased before the test. Thus, limited augmentation of atrial contribution might reflect impairment of left ventricular function.

It was concluded that angiotensin stress PDE is useful for assessing cardiac reserve in patients with ischemic heart disease.

Key words

Pulsed Doppler echocardiography Left ventricular filling dynamics Afterload Angiotensin II
Ischemic heart disease

はじめに

近年、超音波パルス・ドップラー法を用いた左室流入動態の評価が数多く報告されるようになり、注目されている¹⁻⁴⁾。心室の一回拍出量の規定因子として、以前より後負荷の重要性が指摘されているが⁵⁻⁸⁾、超音波パルス・ドップラー法を用いて検討を加えた報告は少ない。本研究ではこの方法を用いて左室流入動態を観察し、同時記録した血行動態と対比することにより、急性後負荷増大時の心機能の評価に対する超音波パルス・ドップラー法の有用性を検討した。

対 象

冠動脈造影にて 75% 以上の有意狭窄を確認できた虚血性心疾患患者 14 例(男性 9 例, 女性 5 例, 平均 55 歳)を対象とした。これらを左室造影より求めた左室駆出率 (LVEF) より、左室機能正常群 (I 群; 7 例, 平均 LVEF 65%), 左室機能低下群 (II 群; 7 例, 平均 LVEF 43%) の 2 群に分類した (Table 1)。全例洞調律で、僧帽弁閉鎖不全を合併、あるいはこれが後負荷増大時に明らかに顕性化した症例は対象から除外した。

方 法

1. 超音波パルス・ドップラー法

心エコー図装置は東芝製 SSH-40A と同社製

Table 1. Subjects' characteristics

Patient	Age	Sex	Diagnosis	No. of involved vessels	LVEF (%)
Group I					
① H. I.	53	M	OMI+AP	3	56
② Y. K.	63	F	OMI	1	65
③ J. M.	57	F	AP	1	68
④ Y. S.	52	M	AP	3	57
⑤ S. Y.	53	F	AP	1	66
⑥ N. Y.	56	M	AP	1	72
⑦ Y. M.	64	F	AP	1	71
Group II					
① Y. I.	38	M	OMI	2	46
② Y. T.	55	M	OMI	3	32
③ M. T.	55	F	OMI	2	46
④ Y. S.	65	M	OMI	2	44
⑤ I. N.	60	M	OMI+AP	3	38
⑥ A. W.	42	M	OMI	2	48
⑦ Y. K.	52	M	OMI	1	44

OMI=old myocardial infarction; AP=angina pectoris; LVEF=left ventricular ejection fraction.

SDS 21A の複合システムを用いた。パルス・ドップラーユニットは発振周波数 2.4 MHz, パルス繰返し周波数 4 KHz を使用した。被検者を仰臥位にして心尖部アプローチを行い、僧帽弁口部をサンプリングポイントとし、左室流入路に対し、ドップラー用超音波ビームの入射角 θ が最小 ($\theta < 20^\circ$) となるようにした。左室流入流速波形は

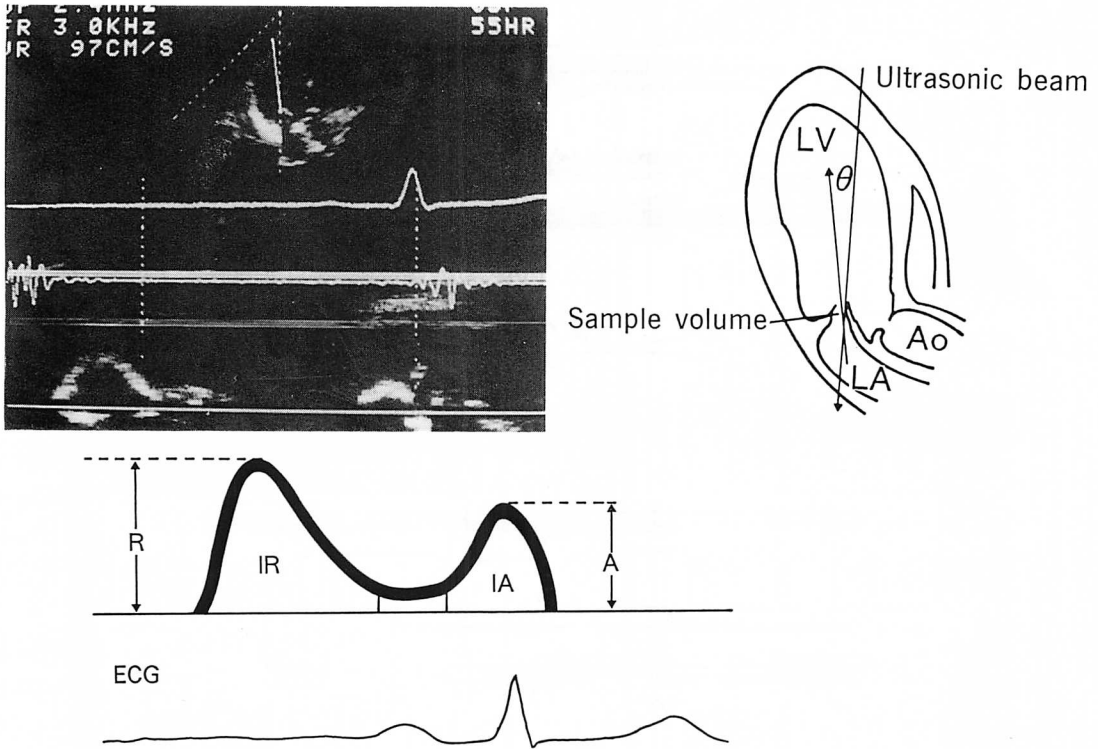


Fig. 1. Method of measuring left ventricular inflow velocity pattern.

R=peak velocity of rapid filling; A=peak velocity of atrial contraction; IR=flow velocity integral of rapid filling phase; IA=flow velocity integral of atrial contraction phase; θ =angle of the Doppler beam to the blood flow; LV=left ventricle; Ao=aorta; LA=left atrium; ECG=electrocardiogram.

紙送りスピード 100 mm/sec で記録した。その各計測項目を Fig.1 に示す。急速流入期最大速度 R, 心房収縮期最大速度 A, およびその比 A/R を求めた。急速流入期の flow velocity integral IR ならびに心房収縮期の flow velocity integral IA を planimeter にて求めた。また心房収縮寄与の程度の指標として $IA/(IR+IA)$ を算出した。記録は半呼吸で行い、各計測値は連続 5 心拍の平均値とした。Fig.2 に左室圧、肺動脈楔入圧と同時記録した左室流入血流速度波形を示す。

2. 血行動態の計測

Swan Ganz カテーテルにより右房圧 (RA), 肺動脈圧 (PA), 肺動脈楔入圧 (PAWP) を計測し、熱希釈法により一回心拍出係数 (SVI) を求めた。

Millar 製カテーテル先端型トランスデューサーにより大動脈圧、左室圧を記録し、既報のごとく、左室等容拡張期圧下降脚時定数 (T) を漸近線を考慮して算出した⁹⁾。また一回心仕事係数 (stroke work index: SWI), 全身血管抵抗 (systemic vascular resistance: SVR) を以下の式より求めた。

$$\text{stroke work index (SWI)} = \text{SVI} \times (\text{LVsm} - \text{LVed}) \times 0.0136 \text{ (g} \cdot \text{m/m}^2\text{)}$$

$$\text{SVI} = \text{stroke volume index}$$

LVsm=mean left ventricular systolic pressure (obtained by planimetry of the area under the left ventricular pulse tracing during ejection)

LVed=left ventricular end-diastolic pressure

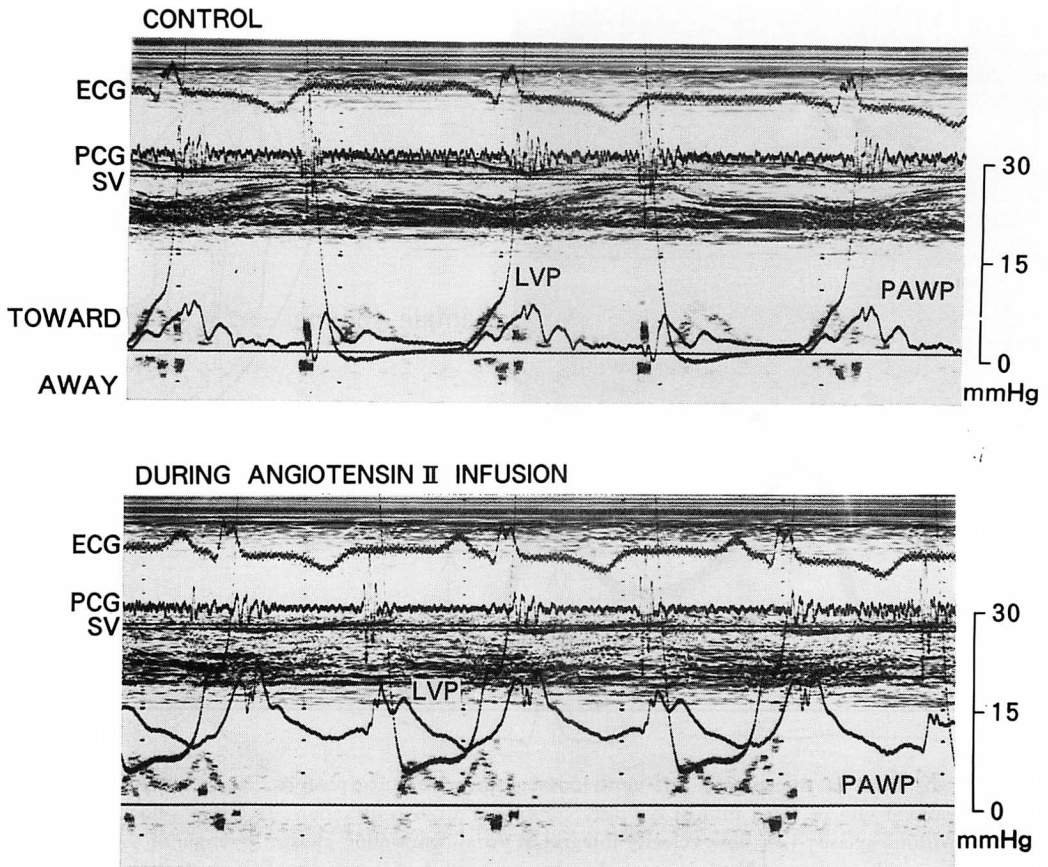


Fig. 2. Simultaneous recordings of left ventricular pressure (LVP), pulmonary artery wedge pressure (PAWP) and pulsed Doppler mitral flow velocities before and during angiotensin II infusion.

ECG=electrocardiogram; PCG=phonocardiogram; SV=sample volume.

systemic vascular resistance (SVR) = $(mSA - mRA) / CI$ (dynes · sec · cm⁻⁵)

mSA = mean systemic arterial pressure

mRA = mean right atrial pressure

CI = cardiac index

3. 後負荷増大のプロトコール

安静時の血行動態, 超音波パルス・ドップラー法による左室流入血流速の同時記録を行った後, angiotensin II の点滴静注を 4 ng/kg/min より開始し, 4~5 分おきに倍増させ (最高 32 ng/kg/min), 大動脈収縮期圧が負荷前値に比し 30% 増

加した時点を終点とした. 血圧が安定した後に再び血行動態, 超音波パルス・ドップラー法を同時記録して負荷前値と比較検討した.

4. 統計学的解析法

後負荷増大前後の各指標の検定には paired t test, また負荷前, 負荷中の群間の指標の検定には non-paired t test を行い, おのおの $p < 0.05$ を有意水準とした.

結 果

1. 血行動態指標 (Table 2, Fig. 3)

Angiotensin II 負荷前の血行動態は I, II 群間で有意差を認めなかった。本剤の負荷により, mPA, mPAWP, 左室拡張末期圧 (LVEDP), SVR はそれぞれ両群で有意に上昇した。SWI は I 群で有意に増大し, II 群では不変であった。この SWI の増加に対する LVEDP の増加の比 $\Delta SWI/\Delta LVEDP$ は, II 群 (0 ± 0.6) に比し, I 群 (0.8 ± 0.4) で有意に大であった (Fig. 3)。

T は負荷前, I 群に比し II 群で大なる傾向を認めたが, angiotensin II 負荷時, II 群では有意な延長を示した。心拍数, SVI は負荷時両群とも有意な変動を示さなかった。

2. ドップラー指標

1. R, A, A/R の変化 (Table 3): R は負荷前, I 群が II 群に比し有意に大であった。Angiotensin II 負荷時, 両群とも有意変化を認めな

かった。A は負荷前, 群間差を認めず, angiotensin II 負荷時, II 群では不変, I 群では有意に増大した。A/R は負荷前, I 群に比し II 群は有意に大であったが, 負荷時, I 群では有意に増大し, II 群では有意な減少を認めた。

2. Flow velocity integral による指標の変化 (Table 3, Fig. 4): I 群の IR は負荷前, II 群に比し有意に大であった。負荷時, I 群では有意に減少したが, II 群では不変であった。IA は負荷前, 群間で差を認めず, 負荷時, II 群では不変であったが, I 群では有意な増大を認めた。

Fig. 4 に $IA/(IR+IA)$ の変化を示す。この値は負荷前, I 群 0.37 ± 0.03 , II 群 0.43 ± 0.06 で, II 群が I 群に比し有意に大であった。負荷時, I 群は 0.48 ± 0.06 で, 有意に増大したが, II 群では 0.43 ± 0.09 で, 有意変化を認めなかった。

Angiotensin II 負荷時, 全例で胸痛, 心電図 ST-T 変化無く, また副作用も認めなかった。

Table 2. Hemodynamic parameters before and during afterload stress

	Group I		Group II	
	Control	Angiotensin II	Control	Angiotensin II
BP (mmHg) (S)	129±9	170±13***	132±21	169±22***
(D)	72±6	92±16**	69±22	97±15***
HR (bpm)	71±4	72±6	69±5	71±8
mRA (mmHg)	4±2	4±3	3±2	4±2
mPA (mmHg)	15±4	19±5*	13±1	21±6*
mPAWP (mmHg)	8±2	15±4**	9±2	15±4**
LVEDP (mmHg)	9±2	20±4***	11±3	21±4***
SVI (ml/beat/m ²)	49.9±4.7	49.8±4.5	48.3±5.5	46.5±6.3
SWI (g·m/m ²)	52.6±7.5	59.0±8.8**	49.8±7.2	50.8±6.8#
SVR (dyne·sec·cm ⁻⁵)	2002±31	2569±449**	2219±396	2892±489**
T (msec)	57±8	61±8	72±20	102±14##,***

(mean ± SD)

* p<0.05, ** p<0.001, *** p<0.005 (vs control), # p<0.05, ## p<0.01 (vs Group I).

BP=blood pressure; (S)=systolic; (D)=diastolic; HR=heart rate; mRA=mean right atrial pressure; mPA=mean pulmonary artery pressure; mPAWP=mean pulmonary artery wedge pressure; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; SVI=stroke volume index; SWI=stroke work index; SVR=systemic vascular resistance; T=time constant of left ventricular isovolumic pressure decay.

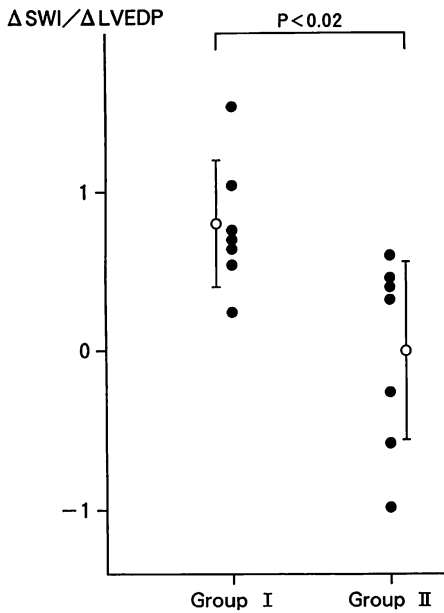


Fig. 3. The ratio of the SWI change (Δ SWI) to the LVEDP change (Δ LVEDP) during afterload stress.
 SWI=stroke work index; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure.

考 接

従来, 後負荷増大時の左心機能に関し, LVEFの低下, LVEDPの上昇, 左室収縮末期ならびに左室拡張末期容積の増大などの諸指標が変化し^{7,8)}, また拡張期圧-容積関係は上方へ偏移する

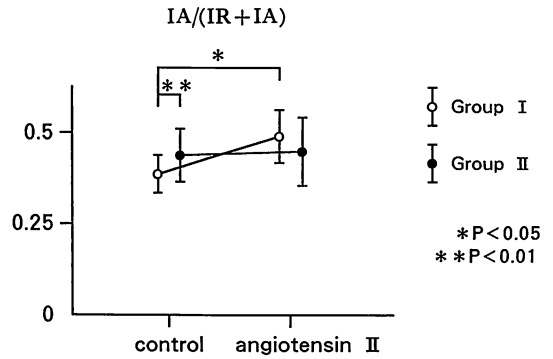


Fig. 4. Changes in IA/(IR+IA) induced by angiotensin II infusion.

IR=flow velocity integral of rapid filling phase; IA=flow velocity integral of atrial contraction phase.

とされている⁶⁾. 本研究では, 左心機能が正常な I 群と低下した II 群とでは, angiotensin II による後負荷増大時の心行動態の反応が異なることが示された. すなわち, Δ SWI/ Δ LVEDP の変化よりみて, I 群では心予備能は大であり, II 群ではこれが減少していると考えられた. このことは Ross らの報告と一致する¹⁰⁾. つまり心機能曲線上, I 群は Starling 曲線の上行脚に位置するが, II 群の同曲線の傾きは I 群に比し小で, その曲線の水平部あるいは下降脚を移動することになり¹¹⁾, 後負荷増大に対する心機能低下の存在が示されている.

Time constant (T) は Weiss らの報告以来¹²⁾,

Table 3. Doppler-derived indices before and during afterload stress

	Group I		Group II	
	Control	Angiotensin II	Control	Angiotensin II
R (cm/sec)	66±5	56±8	43±6#	46±8##
A (cm/sec)	49±9	64±6**	54±5	52±7##
A/R	0.8±0.1	1.2±0.2**	1.3±0.2#	1.1±0.2*
IR (cm)	10.4±1.3	8.9±1.8**	7.6±2.3##	7.5±1.9#
IA (cm)	6.4±1.0	7.5±0.7**	5.6±1.2	5.4±1.9

* p<0.05, ** p<0.01, (vs control), # p<0.05, ## p<0.01, (vs Group I).

R=peak velocity of rapid filling; A=peak velocity of atrial contraction; IR=flow velocity integral of rapid filling phase; IA=flow velocity integral of atrial contraction phase.

負荷条件に比較的独立な心拡張能の指標として広く用いられている。今回、T は II 群で負荷時に有意に延長した。後負荷の T に及ぼす影響に関し、Hori らは最大左室圧の増大とともに T が延長することを実験的に示しているが¹³⁾、Masuyama らは臨床例において同様の結果を示している¹⁴⁾。今回の結果より、左心機能低下を示す虚血性心疾患では後負荷増大による T の延長は著明で、心拡張能の障害が起こりやすい条件下にあると考えられた。

超音波パルス・ドップラー法による左室流入動態の評価において、A/R は心拡張能を反映する指標とされてきた¹⁾。負荷前の II 群の R は I 群に比し有意に小であるが、後負荷増大時、A の増大により I 群で A/R は増大し、一方、II 群では A は不変で A/R は逆に減少した。このことから A/R の値は後負荷により影響され、後負荷増大時の心房収縮 (A) の反応により変動すると考えられた。

また Snider らはドップラー指標の flow velocity integral を検討し、小児高血圧群では正常群に比し心房収縮期の面積とその拡張期全体の面積に対する比率が有意に増大すること、したがって拡張能推定に有用な指標であることを示している³⁾。I 群では後負荷増大に対して、A, A/R, ならびに flow velocity integral より求めた心房収縮期の比率はいずれも増大し、心房収縮の寄与の増大が見られた。一方、II 群では負荷前にすでに R, IR が I 群に比し減少し、拡張早期流入障害と相対的な心房収縮 (A) の亢進状態が存在すると考えられたが、angiotensin II 負荷時には、心房収縮増大の限界が出現するため、後負荷増大により心機能低下を来しやすいと推察された。心筋梗塞における左房収縮の役割の重要性は以前より報告されているが^{15,16)}、Greenberg らは、特に左室機能が低下し、肺動脈楔入圧が上昇している例では、心房収縮の心拍出量に対する効果が減じることを示している¹⁷⁾。

Angiotensin II 負荷法を用いた後負荷増大時の

臨床的心機能評価はこれまでも報告されているが^{10,18,19)}、Hausdorf らは後負荷増大方法として本剤と methoxamine とを比較し²⁰⁾、30 例の本剤負荷では、後者に比し明らかな副作用を認めないといっている。今回の負荷中でも、全例で心虚血反応、副作用を認めておらず、安全に施行し得る後負荷増大方法と考えられた。

以上、angiotensin II 負荷法と超音波パルス・ドップラー法を併用することは、心予備能の評価法として有用と思われた。

要 約

虚血性心疾患 14 例を対象に、angiotensin II 負荷による急性後負荷増大時の左室流入動態を超音波パルス・ドップラー法を用いて観察し、同時記録した血行動態と対比検討した。

1. 後負荷増大時、左心機能正常群 (I 群; 7 例、平均左室駆出率 65%) では心仕事係数 (SWI) は有意に増大したが、左心機能低下群 (II 群; 7 例、平均左室駆出率 43%) では不変で、一回心仕事係数 (SWI) の増加率 (Δ SWI) と左室拡張末期圧 (LVEDP) の増加率 (Δ LVEDP) の比、 Δ SWI/ Δ LVEDP は、II 群に比し、I 群で有意に大であった。左室等容拡張期圧下降脚時定数 (T) は II 群で有意に延長していた。

2. ドップラー指標では、負荷前、I 群は II 群に比し急速流入期の最大速度 (R) と flow velocity integral (IR) は有意に大、心房収縮期最大速度 (A) と R の比 (A/R) は有意に小であった。後負荷増大時、I 群では A, A/R, 心房収縮期の flow velocity integral (IA), IA/(IR+IA) はいずれも有意に増大したが、II 群ではこれらの増大を認めず、A/R は有意に減少した。

両群間で後負荷増大に対する血行動態反応は異なり、駆出率の低下ですでに示されているように、II 群では心拡張能、心予備能低下が示された。ドップラー指標では I 群で後負荷増大時、心房収縮の寄与の増大を認めたが、II 群では認めず、負荷前に既に心房収縮が相対的に亢進している II 群

では心房収縮増大の限界が存在し, 後負荷増大により心機能の低下を来しやすいと推察された。

後負荷増大時の超音波パルス・ドップラー法による左室流入動態の観察は, 虚血性心疾患の心予備能評価に有用と考えられた。

文 献

- 1) Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Tanouchi J, Masuyama T, Abe H, Morita H, Senda S, Matsuo H: Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease: A study by pulsed Doppler technique. *Jpn Circ J* 46: 92-102, 1982
- 2) Fujii J, Yazaki Y, Sawada H, Aizawa T, Watanabe H, Kato K: Noninvasive assessment of left and right ventricular filling in myocardial infarction with a two-dimensional Doppler echocardiographic method. *J Am Coll Cardiol* 5: 1155-1160, 1985
- 3) Snider AR, Gidding SS, Rocchini AP, Rosenthal A, Dick M II, Crowley DC, Peters J: Doppler evaluation of left ventricular diastolic filling in children with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 56: 921-926, 1985
- 4) Pearson AC, Labovitz AJ, Mrosek D, Williams GA, Kennedy HL: Assessment of diastolic function in normal and hypertrophied hearts: Comparison of Doppler echocardiography and M-mode echocardiography. *Am Heart J* 113: 1417-1425, 1987
- 5) Maron BJ, Spirito P, Green KJ, Wesley YE, Bonow RO, Arce J: Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 10: 733-742, 1987
- 6) Brodie BR, McLaurin LP: Effects of acute changes in systemic arterial pressure on left ventricular diastolic stiffness and mass. *Br Heart J* 42: 65-73, 1979
- 7) Slutsky R, Watkins J, Peterson K, Karliner J: The response of left ventricular function and size to atrial pacing, volume loading and afterload stress in patients with coronary artery disease. *Circulation* 63: 864-870, 1981
- 8) Slutsky RA, Mancini GB, Gerber KH, Dittrich HC, Higgins CB: Analysis of ventricular emptying and filling indexes during acute increases in arterial pressure. *Am J Cardiol* 51: 468-475, 1983
- 9) Takeuchi M, Fujitani K, Kurogane K, Bai HT, Toda C, Yamasaki T, Fukuzaki H: Effects of left ventricular asynchrony on time constant and extrapolated pressure of left ventricular pressure decay in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 6: 597-602, 1985
- 10) Ross J Jr, Braunwald E: The study of left ventricular function in man by increasing resistance to ventricular ejection with angiotensin. *Circulation* 29: 739-749, 1964
- 11) Ross J Jr, Franklin D, Sasayama S: Preload, afterload, and the role of afterload mismatch in the descending limb of cardiac function. *Eur J Cardiol* 4 (Suppl): 77-86, 1976
- 12) Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML: Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 58: 751-760, 1976
- 13) Hori M, Inoue M, Abe H, Yoran C, Sonnenblick E, Yellin EL: Dynamic properties of ventricular relaxation: in Regulation of Cardiac Function (ed by H Abe, et al.) Japn Sci. Soc. Press, Tokyo, 1984, pp 197-206
- 14) Masuyama T, Kitabatake A, Hori M, Shimazu T, Tanouchi J, Tada M, Inoue M, Abe H: Increased dependency of left ventricular relaxation on systolic pressure loading in patients with coronary artery disease. *Jpn Circ J* 46: 789, 1982 (abstr)
- 15) Matsuda Y, Toma Y, Ogawa H, Matsuzaki M, Katayama K, Fujii T, Yoshino F, Moritani K, Kumada T, Kusukawa R: Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation* 67: 566-571, 1983
- 16) Rahimtoola SH, Ehsani A, Sinno MZ, Loeb HS, Rosen KM, Gunnar RM: Left atrial transport function in myocardial infarction. *Am J Med* 56: 686-694, 1975
- 17) Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, Werner JA, Holly AN: The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am Heart J* 98: 742-751, 1979
- 18) Payne RM, Horwitz L, Mullins CB: Comparison of isometric exercise and angiotensin infusion as stress test for evaluation of left ventricular function. *Am J Cardiol* 31: 428-433, 1973
- 19) Branzi A, Lolli C, Piovaccari G, Rapezzi C, Binetti G, Specchia S, Zannoli R, Magnani B: Echocardiographic evaluation of the response to afterload stress test in young asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation: Sensitivity of the left ventricular end-systolic

- pressure-volume relationship. *Circulation* **70**: 561-569, 1984
- 20) Hausdorf G, Gluth J, Nienaber CA: Non-invasive assessment of endsystolic pressure-length and stress-shortening relationships in normal individuals: Significance of different loading conditions induced by methoxamine and angiotensin II. *Eur Heart J* **8**: 1099-1108, 1987