

心房細動の左室弛緩：孤立性心房細動と基礎心疾患を有する心房細動との比較

Left Ventricular Relaxation in Lone Atrial Fibrillation and Atrial Fibrillation With Heart Disease

加藤 晴美
佐野 和也
井上 慎一
平野 能文
田原 寛之
坂根 健志
北村 順
吉富 裕之
島田 俊夫
村上 林兒*

Harumi KATO, MD
Kazuya SANO, MD
Shin-ichi INOUE, MD
Takafumi HIRANO, MD
Hiroyuki TAHARA, MD
Takeshi SAKANE, MD
Jun KITAMURA, MD
Hiroyuki YOSHITOMI, MD
Toshio SHIMADA, MD
Rinji MURAKAMI, MD*

Abstract

Atrial fibrillation with organic heart disease shows a steady value for the time constant of left ventricular isovolumetric relaxation (TC), whereas left ventricular contractility varies from beat to beat. However, there is no report on left ventricular relaxation in lone atrial fibrillation.

This study assessed left ventricular relaxation in 5 patients with lone atrial fibrillation, 3 with ischemic heart disease and one with hypertrophic cardiomyopathy. Left ventricular pressure was recorded at 3 msec intervals, with a high fidelity micromanometer-tipped catheter. Maximal positive dP/dt (dP/dt_{max}) and TC of isovolumetric left ventricular relaxation period [$P(t) = (P_0 - P_\infty) \exp(-t/TC) + P_\infty$] were measured as indices of left ventricular contractility and left ventricular relaxation, respectively. Correlation coefficients of dP/dt_{max} and TC versus the ratio of the preceding to the pre-preceding RR-interval ($RR2/RR1$) were calculated. A good correlation was found between dP/dt_{max} and $RR2/RR1$ in all patients ($r = 0.71-0.84$, $p < 0.0001$). No correlation between TC and $RR2/RR1$ was found in patients with atrial fibrillation with organic heart disease, but a good correlation was found between TC and $RR2/RR1$ in patients with lone atrial fibrillation ($r = 0.74-0.95$, $p < 0.0001$).

The correlation between TC and $RR2/RR1$ is well preserved in lone atrial fibrillation. The mechanism of the variation of TC with the $RR2/RR1$ interval in lone atrial fibrillation may be similar to the change of TC in postextrasystolic potentiation, which is attributed to the change of intracellular Ca^{2+} concentration. Absence of correlation between TC and $RR2/RR1$ interval may indicate that left ventricular relaxation is disturbed in patients with atrial fibrillation with organic heart disease.

—J Cardiol 1999; 34(4): 199-205

Key Words

■ Atrial fibrillation (lone)

■ Diastole (relaxation)

■ Ventricular function

はじめに

心房細動では心拍周期の不規則性を特徴とし、心房

細動に伴う左室収縮特性の変動については詳細に検討されている。そして、その成因は前負荷の変動および心筋収縮能の変動によるものと考えられている¹⁻³⁾。

島根医科大学 第四内科, *救急部: 〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

The Fourth Department of Internal Medicine and *Emergency Unit, Shimane Medical University, Shimane

Address for reprints: KATO H, MD, The Fourth Department of Internal Medicine, Shimane Medical University, Enya-cho 89-1, Izumo, Shimane 693-8501

Manuscript received June 15, 1998; revised December 2, 1998; accepted July 13, 1999

Table 1 Patient characteristics

Case	Diagnosis	Age (yr)	Sex	Af duration (yr)
1	HCM	72	F	1
2	OMI (2VD)	74	M	1
3	AP(1VD)	68	F	5
4	AP(2VD)	58	M	1
(Mean ± SD)		68 ± 7		2 ± 2

5	Lone Af	61	M	1
6	Lone Af	64	F	6
7	Lone Af	54	M	9
8	Lone Af	61	F	3
9	Lone Af	50	F	1
(Mean ± SD)		58 ± 6		4 ± 3

(Mean ± SD)		62 ± 8		3 ± 3

Continuous values are mean ± SD.

HCM = hypertrophic cardiomyopathy; OMI = old myocardial infarction; AP = angina pectoris; Af = atrial fibrillation; VD = vessel disease; F = female; M = male.

しかし、心房細動での左室弛緩の検討は少なく、基礎心疾患を有する心房細動では、左室弛緩の変動は認められなかったとの報告⁴⁾があるが、孤立性心房細動での報告はない。そこで今回我々は、孤立性心房細動と基礎心疾患を有する心房細動の左室弛緩について比較検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は心房細動患者9例(男性3例, 女性6例, 平均年齢63 ± 8歳)である。基礎心疾患の有無および内訳は、肥大型心筋症1例, 狭心症2例, 陳旧性心筋梗塞1例, 孤立性心房細動5例である (Table 1)。

2. 方法

1) 内服薬

全患者からインフォームドコンセントを得た後に、ワーファリン以外のジギタリス、亜硝酸薬、抗不整脈薬などを含むすべての内服薬は、検査3日前より中止し、心臓カテーテル検査を施行した。

2) 心臓カテーテル検査

経大腿動静脈アプローチにて施行した。通常のルーチン検査に従い、右心系、左心系の血行動態を測定後、6Fカテ先マンメーター付ピグテールカテーテル

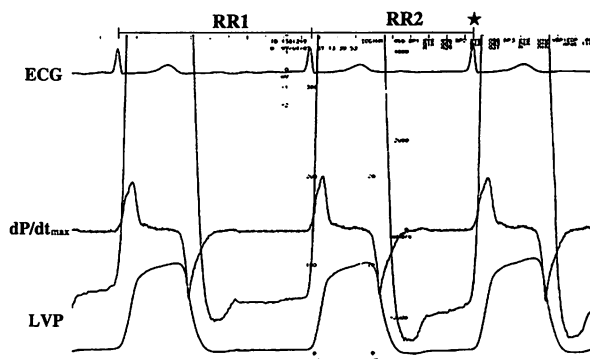


Fig. 1 Representative original tracing

ECG = electrocardiogram; dP/dt_{max} = maximal rate of left ventricular pressure rise; LVP = left ventricular pressure; RR1 = pre-preceding RR-interval; RR2 = preceding RR-interval; * = index beat.

(Sentron製)を左室に挿入し、左室圧を記録した。左室圧は、デジタルマイクロコンピューター(NEC PC-9801 VX, 日本電気製)を使用しA-D変換を行い、3 msecごとにフロッピーデスクに記録した。1回連続12秒間で2-3回、計20心拍以上を記録した。左室圧測定終了後、冠動脈造影、左室造影を施行した。

3) 解析

3 msecごとにデジタル記録された左室圧を波形処理ソフトIGOR(WaveMetrics Inc製)を用い、左室収縮性の指標として最大左室圧上昇速度(dP/dt_{max})を、左室弛緩の指標として等容弛緩期圧下降時定数(time constant of left ventricular isovolumetric relaxation: TC)を求めた。最大左室圧下降速度($-dP/dt_{max}$)より拡張末期圧 + 5 mmHgまでを等容弛緩期とし、

$$P(t) = (P_0 - P_\infty) \exp(-t/TC) + P_\infty$$

(P: 左室圧, P_0 : $-dP/dt_{max}$ 時の左室圧, P_∞ : 十分弛緩した際の心内圧, t: 時間)

の式に従って、TCを求めた。なお、心拍が極度に速すぎるために左室弛緩が不完全な心拍は解析から除外した。

以上により得られた dP/dt_{max} 、TCと先々行心周期(RR1)に対する先行心周期(RR2)の比(RR2/RR1)との相関を求めた (Fig. 1)。

4) 統計解析

計測値はいずれも平均 ± 標準偏差で示した。孤立性心房細動と基礎心疾患を有する心房細動との各指標の測定結果解析はunpaired t検定を用い、 $p < 0.01$ をもって有意差の判定とした。相関関係は単回帰分析を用い、

Table 2 Statistical results

Case	TC (msec)	RR (msec)	dP/dt _{max} (mmHg/sec)	LVSP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	EF (%)	Asynergy (+/-)
IHD, HCM group							
1	104±24	644±155	946±176	116±10	17±3	37	+
2	99±7	840±174	1,612±149	195±13	10±7	47	+
3	60±8	675±120	1,967±183	186±12	19±2	65	-
4	50±2	675±120	1,576±138	158±7	15±3	55	+
(Mean±SD)	82±28	700±164	1,505±442	162±35	16±4	51±12	
Lone Af group							
5	56±4	1,123±245	1,210±69	100±18	7±7	65	-
6	54±8	831±206	1,587±203	148±11	12±2	61	-
7	51±6	790±158	1,793±177	118±4	7±1	59	-
8	76±12	1,001±257	1,021±112	91±4	10±1	53	-
9	75±14	896±248	1,609±243	140±10	4±2	62	-
(Mean±SD)	61±16*	878±243*	1,525±307	125±22*	8±3*	60±4	
(Mean±SD)	72±25	800±226	1,516±380	144±34	12±6	56±9	

Continuous values are mean + SD.

* $p < 0.01$ vs Af with IHD or HCM.

IHD=ischemic heart disease; TC=time constant of left ventricular isovolumetric relaxation; LVSP=left ventricular systolic pressure; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; EF=ejection fraction. Other abbreviations as in Table 1.

$p < 0.01$ を有意相関とした。

結 果

各症例での患者背景および各指標の結果を示す (Tables 1, 2).

dP/dt_{max}とRR2/RR1との相関は、基礎心疾患を有する心房細動において、肥大型心筋症例、虚血性心疾患例とも高い相関関係を認め (Fig. 2-左)、また、孤立性心房細動においても同様に高い相関関係を示した ($r = 0.71-0.84$, $p < 0.0001$; Fig. 3-左).

一方、TCとRR2/RR1との相関は、基礎心疾患を有する心房細動においては全例認めなかった (Figs. 2-右, 4). そのうち、左室壁運動異常を認め、左室駆出率の低い肥大型心筋症例、陳旧性心筋梗塞症例ではTCが高度に遅延し、かつTCとRR2/RR1の間には相関も示さなかった (Figs. 2-右, 4-左). また、左室壁運動異常がなく左室駆出率の正常な狭心症例でも、TCは孤立性心房細動と同等であったが、RR2/RR1との相関は認めなかった (Figs. 4-中, 右). しかし、孤立性心房細動では、全例でdP/dt_{max}と同様にTCにおいてもRR2/RR1と高い相関関係 ($r = 0.74-0.95$, $p < 0.0001$)を認めた (Figs. 3, 5).

考 察

1. 収縮能

正常心筋では、左室収縮の変力作用に細胞内Ca動態が関与しており、心拍数の増加、期外収縮後心拍で左室収縮能が増強する機序については、細胞内Ca動態の変化で説明されている⁵⁻⁷).

心房細動における左室収縮能については、その等容収縮期指標として広くdP/dt_{max}が用いられ、心拍変動との関係が検討されている^{3,4}).

従来より、基礎心疾患を有する心房細動においては、各種収縮性指標と心拍変動との反応性についての報告があり、先行心周期 (RR2)との関係では、機械的回復過程において、RR2の増加に伴い収縮反応は増大するとされ^{1,2,4,8}、先々行心周期 (RR1)とは逆相関が認められている³). RR2/RR1とdP/dt_{max}との関係については、正の相関を示すとの報告がある⁴). この機序としては、前負荷の変動あるいは心筋収縮力の変動で説明できるが、前負荷の影響を受けにくい慢性収縮性心膜炎でも同様の関係が認められることより、主に期外収縮後心収縮機能亢進の機序と同様の細胞内Ca動態の変化に

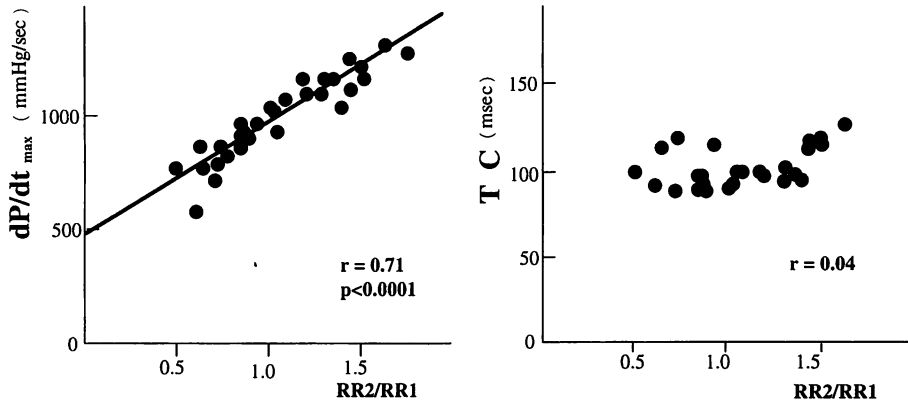


Fig. 2 Case 1, a patient with hypertrophic cardiomyopathy

Left: There was a good correlation between dP/dt_{max} and the ratio of RR2 to RR1 (RR2/RR1).

Right: There was no correlation between TC and RR2/RR1.

r = correlation coefficient. Other abbreviations as in Fig.1, Table 2.

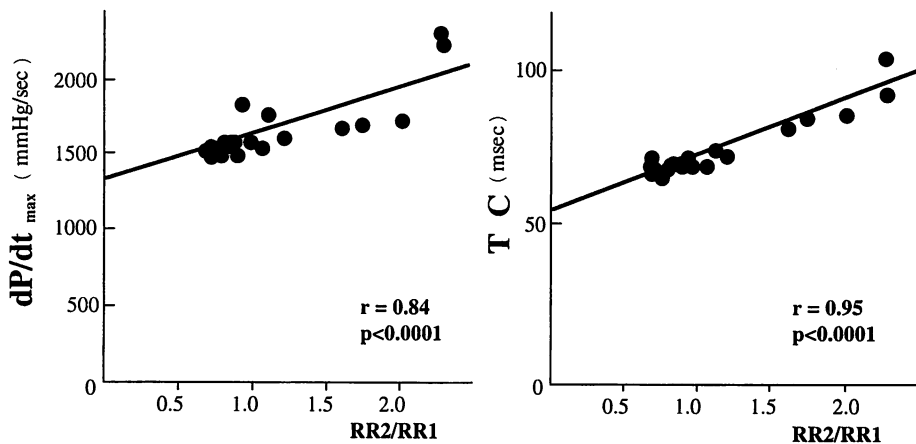


Fig. 3 Case 9, a patient with lone atrial fibrillation

Left: There was a good correlation between dP/dt_{max} and RR2/RR1. *Right:* There was also a good correlation between TC and RR2/RR1.

Abbreviations as in Figs.1,2, Table 2.

よる収縮力の変動で説明されている。最近では、孤立性心房細動での報告^{1,2)}も散見され、同様の相関関係を認めている。

今回の我々の検討でも、すべての症例で dP/dt_{max} は RR2/RR1 と良好な相関が認められた。このことは、期外収縮後心収縮機能亢進の機序と同様の機序により、RR1 が短く RR2 が長いほど、放出可能な筋小胞体内 Ca が増大し、収縮能が増強することによるものと考えられた。

2. 弛緩能

左室弛緩は受動的な反応ではなく、エネルギー依存性の能動的過程であるとされ⁹⁾、Brutsaert ら¹⁰⁾ や Gillebert ら¹¹⁾ は、左室弛緩に影響を与える因子として、不活性化、負荷条件、弛緩の不均一性の3要素を報告している。

左室弛緩の指標として、TC が広く用いられているが、心房細動における TC と心拍の変動の関係については報告は少なく、以前 Nakamura ら⁴⁾ が、僧帽弁および大動脈弁疾患や心尖部肥大型心筋症における心房細

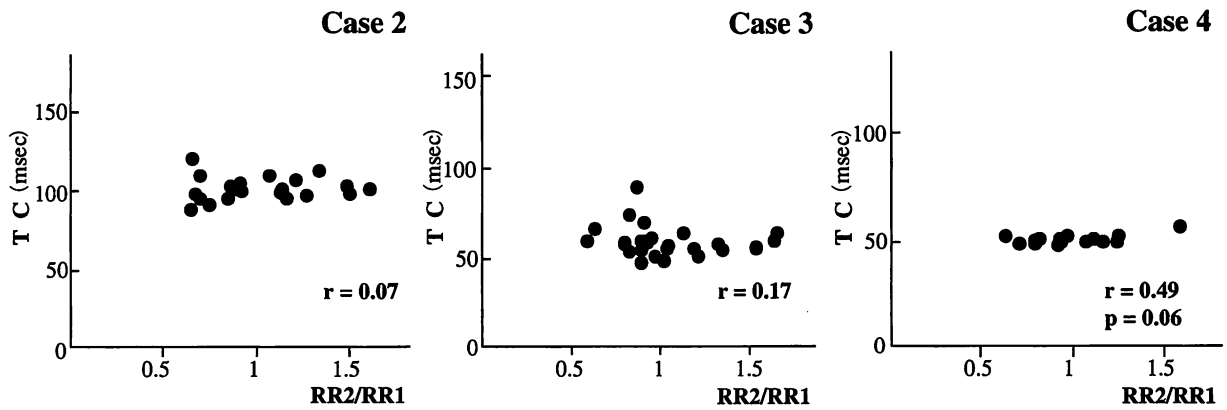


Fig. 4 Case 2, a patient with old myocardial infarction and Cases 3 and 4, patients with angina pectoris
 There was no correlation between TC and RR2/RR1.
 Abbreviations as in Figs. 1, 2, Table 2.

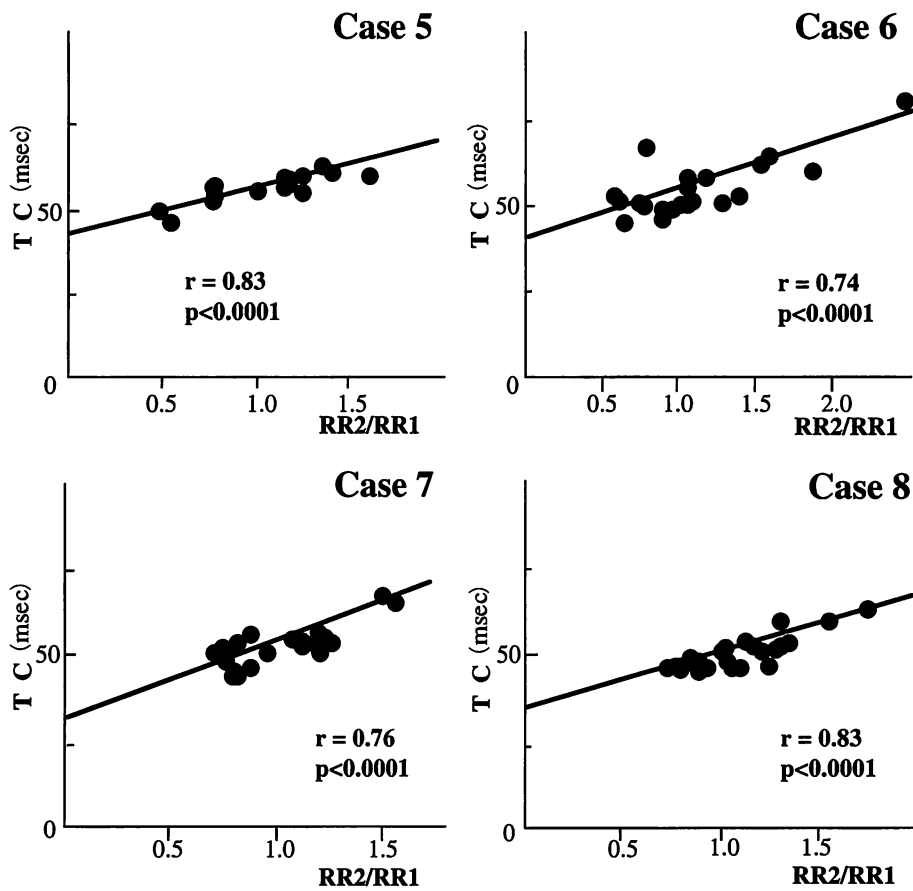


Fig. 5 Cases 5 to 8, patients with lone atrial fibrillation
 There was a fairly good correlation between TC and RR2/RR1 in lone atrial fibrillation.
 Abbreviations as in Figs. 1, 2, Table 2.

動において、TCとRR2/RR1との相関を検討し、この間には相関が認められないと報告している。その機序としては、収縮能と拡張能はそれぞれ独立したものであり、心房細動における心拍の変動下で心拍依存性に細胞質内Ca濃度の変動に伴い収縮能が変動するのに対し、弛緩におけるCaの筋小胞体内への取り込みに関しては固有の速さを有し、Caの増加に影響されないとしている。しかし、負荷変動の大きい種々の疾患が混在し、またTCへの負荷要素の影響が大きく関与していると考えられ、RR2/RR1との関連において、相関関係の消失をもたらしたと推察される。これは基礎心疾患を有する病的心での我々の結果と一致している。

我々の病的心の対象は虚血性心疾患と肥大型心筋症であるが、全症例において、TCの延長や壁運動異常、前・後負荷の増加などの異常所見が単独あるいは複数認められた。さらにTCとRR2/RR1の相関係数は、異常所見が複数関与している症例ほど低かった。このことから、虚血性心疾患や肥大型心筋症において報告がみられるCaハンドリングの低下¹²⁻¹⁴⁾に加え、壁運動異常による弛緩の不均一性の影響¹⁵⁻¹⁸⁾、負荷条件の影響^{19,20)}がそれぞれにTCに強く反映され打ち消し合ったため、TCとRR2/RR1の関連において相関関係を有さず、大きなばらつきを認めたと考えられた。収縮能の障害に先行して拡張能が障害されるという報告^{21,22)}からも、すでに収縮能に異常のみられる症例におけるTCとRR2/RR1の相関関係の消失は、これらの影響による左室の弛緩障害の存在を示していると考えられた。

一方、Carrollら²³⁾は運動負荷と期外収縮後心収縮機能亢進での心筋弛緩を比較検討し、TCは運動負荷で

はCaの取り込みに直接カテコールアミンが関与し、取り込みを速めているため減少するが、期外収縮後心収縮機能亢進では増加を認めている。この理由としては負荷などの影響も無視できないが、不活性化の遅延、すなわちCaの取り込みに時間を要するという要素が優位であるためと報告している。

今回の我々の検討で、孤立性心房細動においてRR2/RR1が左室弛緩と強い相関を示したことは、孤立性心房細動はRR間隔の変動に伴い、正常心筋での期外収縮後心収縮機能亢進の細胞内Ca動態と同様の変化が生じ、細胞内Ca濃度が上昇するために不活性化が遅延し、左室弛緩が遅延するという要因が優位にTCに反映されているためと考えられた。しかし、このことは孤立性心房細動に特有の病態を反映しているものか否かは今後の検討の課題といえる。

結 論

今回我々は、基礎心疾患を有する心房細動と孤立性心房細動において、左室収縮能および弛緩能を心拍変動から比較検討した。その結果、左室収縮能は両者において心拍変動と良好な相関関係を示したのに対し、等容弛緩期圧下降時定数 (TC) で表される弛緩能は、孤立性心房細動においては心拍変動 (RR2/RR1) と良好な相関関係を示したが、基礎心疾患を有する心房細動では相関を認めなかった。このことは、孤立性心房細動におけるRR2/RR1変動に対するTCの反応は、正常心筋での期外収縮後心収縮機能亢進と同様の細胞内Ca動態が主に反映していると考えられた。一方、基礎心疾患を有する心房細動では、同様の機序が破綻し、かつ複数の要因の影響により、弛緩能の予備能が低下していることを反映している可能性が示唆された。

要 約

心房細動において、左室収縮能は心拍変動と相関するが、左室弛緩は心拍変動に依存しないと報告されている。しかし、孤立性心房細動での報告はない。今回我々は、孤立性心房細動と基礎心疾患を有する心房細動での左室弛緩について検討した。

対象は心房細動患者9例(孤立性心房細動5例、虚血性心疾患3例、肥大型心筋症1例)。左室にカテ先マノメーター付ピグテールカテーテルを挿入し、3msecごとに左室圧をデジタル記録した。圧の解析には波形処理ソフトIGORを使用した。左室収縮能の指標として最大左室圧上昇速度 (dP/dt_{max})、および左室弛緩の指標として等容弛緩期圧下降時定数 (TC) を、 $P(t) = (P_0 - P_\infty) \exp(-t/TC) + P_\infty$ (P : 左室圧, P_0 : $-dP/dt_{max}$ 時の左室圧, P_∞ : 十分弛緩した際の心内圧, t : 時間) の式に従って求め、先々行心周期に対する先行心周期の比 (RR2/RR1) との相関を検討した。 dP/dt_{max} は

すべての症例でRR2/RR1と良好な相関を示した($r=0.71-0.84$, $p<0.0001$). TCは基礎心疾患を有する心房細動ではRR2/RR1との相関は認めなかったが, 孤立性心房細動では良好な相関を示した($r=0.74-0.95$, $p<0.0001$).

孤立性心房細動においては, 弛緩に関しても, 期外収縮後の収縮性の増強と同様の細胞内Ca動態により, RR2/RR1が大きいほど左室弛緩が遅延し, TCとRR2/RR1が相関したと推測された. 一方, 基礎心疾患を有する心房細動では, TCとRR2/RR1が相関しなかったことは, Caハンドリングの異常や, 後負荷の影響を受けやすい状態が存在し, TCで表される弛緩能が障害されていることを示唆していると考えられた.

— J Cardiol 1999; 34(4): 199–205 —

文 献

- 1) Gosselink AT, Blanksma PK, Crijns HJ, Van Gelder IC, de Kam PJ, Hillege HL, Niemeijer MG, Lie KI, Meijler FL: Left ventricular beat-to-beat performance in atrial fibrillation: Contribution of Frank-Starling mechanism after short rather than long RR intervals. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 1516–1521
- 2) Schneider F, Martin DT, Schick EC, Gaasch WH: Interval-dependent changes in left ventricular contractile state in lone atrial fibrillation and in atrial fibrillation associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; **80**: 586–590
- 3) Hardman SM, Noble MI, Seed WA: Postextrasystolic potentiation and its contribution to the beat-to-beat variation of the pulse during atrial fibrillation. *Circulation* 1992; **86**: 1223–1232
- 4) Nakamura Y, Konishi T, Nonogi H, Sakurai T, Sasayama S, Kawai C: Myocardial relaxation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1986; **7**: 68–73
- 5) Freeman GL, Little WC, O'Rourke RA: Influence of heart rate on left ventricular performance in conscious dogs. *Circ Res* 1987; **61**: 455–464
- 6) Seed WA, Noble MI, Walker JM, Miller GA, Pidgeon J, Redwood D, Wanless R, Franz MR, Schoettler M, Schaefer J: Relationships between beat-to-beat interval and the strength of contraction in the healthy and diseased human heart. *Circulation* 1984; **70**: 799–805
- 7) Cooper MW: Postextrasystolic potentiation: Do we really know what it means and how to use it? *Circulation* 1993; **88**: 2962–2971
- 8) Brookes CI, White PA, Staples M, Oldershaw PJ, Redington AN, Collins PD, Noble MI: Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation* 1998; **98**: 1762–1768
- 9) Grossman W, McLaurin LP: Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Intern Med* 1976; **84**: 316–326
- 10) Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU: Triple control of relaxation: Implications in cardiac disease. *Circulation* 1984; **69**: 190–196
- 11) Gillebert TC, Brutsaert DL: Regulation of left ventricular pressure fall. *Eur Heart J* 1990; **11**(Suppl I): 124–132
- 12) Blaustein AS, Gaasch WH: Myocardial relaxation: VI. Effects of beta-adrenergic tone and asynchrony on LV relaxation rate. *Am J Physiol* 1983; **244**: H417–H422
- 13) Gwathmey JK, Warren SE, Briggs GM, Copelas L, Feldman MD, Phillips PJ, Callahan M Jr, Schoen FJ, Grossman W, Morgan JP: Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: Effect on active force generation during systole. *J Clin Invest* 1991; **87**: 1023–1031
- 14) Thompson DS, Waldron CB, Juul SM, Naqvi N, Swanton RH, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM: Analysis of left ventricular pressure during isovolumic relaxation in coronary artery disease. *Circulation* 1982; **65**: 690–697
- 15) Carroll JD, Hess OM, Hirzel HO, Krayenbuehl HP: Exercise-induced ischemia: The influence of altered relaxation on early diastolic pressures. *Circulation* 1983; **67**: 521–528
- 16) Heyndrickx GR, Paulus WJ: Effect of asynchrony on left ventricular relaxation. *Circulation* 1990; **81**(Suppl III): III-41–III-47
- 17) Bonow RO: Regional left ventricular nonuniformity: Effects on left ventricular diastolic function in ischemic heart disease, hypertrophic cardiomyopathy, and the normal heart. *Circulation* 1990; **81**(Suppl III): III-54–III-65
- 18) Sasayama S, Nonogi H, Miyazaki S, Sakurai T, Kawai C, Eiho S, Kuwahara M: Changes in diastolic properties of the regional myocardium during pacing-induced ischemia in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; **5**: 599–606
- 19) Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG: Relaxation-systolic pressure relation: A load-independent assessment of left ventricular contractility. *Circulation* 1997; **95**: 745–752
- 20) Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML: Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 1976; **58**: 751–760
- 21) Soufer R, Wohlgelernter D, Vita NA, Amuchestegui M, Sostman HD, Berger HJ, Zaret BL: Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; **55**: 1032–1036
- 22) Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC: Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 318–325
- 23) Carroll JD, Widmer R, Hess OM, Hirzel HO, Krayenbuehl HP: Left ventricular isovolumic pressure decay and diastolic mechanics after postextrasystolic potentiation and during exercise. *Am J Cardiol* 1983; **51**: 583–590