

左室機能不全は血流と壁運動の不整合 (mismatch) である

Left Ventricular Dysfunction Is a Mismatch between Blood Flow and Wall Motion

大木 崇* 大石 佳史 水口 幸生 三好 宏和 井内 新 長瀬 教夫

Takashi OKI, MD, PhD, FJCC*, Yoshifumi OISHI, MD, PhD, FJCC, Yukio MIZUGUCHI, MD, Hirokazu MIYOSHI, MD, PhD, Arata IUUCHI, MD, PhD, FJCC, Norio NAGASE, MD, PhD

国立病院機構東徳島病院循環器内科

要約

左室機能不全は収縮不全あるいは拡張不全のいずれにおいても、その予後を考える場合、左室の硬さ (stiffness) の増大に伴う肺うっ血、すなわち Forrester 分類の横軸 (肺動脈楔入圧) が重要な keyword となる。僧帽弁口および肺静脈血流速波形を記録できる血流ドプラ法は肺静脈-左房-左室連関における血流情報を提供し、一方、組織ドプラ法および心筋 strain imaging 法は左室心筋の三次元的な収縮・弛緩情報を提供する。これらの非観血的検査法は血流と壁運動の不整合 (mismatch) を診断できる有用な clinical tools であることから、その臨床応用が左室機能不全を早期に診断し、かつ早期に内科的治療による介入を考慮する上での嚆矢になることを期待したい。

<Keywords> 左室機能不全
組織ドプラ法
左室スティフネス

血流ドプラ法
肺うっ血
心筋ストレインイメージング

J Cardiol Jpn Ed 2008; 2: 88-111

はじめに

従来、左心不全とは左室のポンプ機能が低下することにより、1) 体組織が必要とするだけの動脈血を駆出できない (収縮不全)、2) 左室が肺静脈・左房からの血液を十分に受容できない (拡張不全) ために生じる一つの症候群であると定義されてきた。従ってその治療戦略として、前者 (心係数) を縦軸、後者 (肺動脈楔入圧) を横軸とした Forrester の分類¹⁾が現在でも広く臨床的に用いられていることは周知の事実である。

しかしながら、最近になって左心不全症状 (特に肺うっ血による呼吸困難) を有する例の30%-40%は、左室の収縮 (ポンプ) 機能が保たれているものの、拡張機能に異常を認めることが明らかになってきている^{2,3)} さらに、経胸壁パルス・ドプラ法を用いて僧帽弁口血流速波形 (transmitral flow: TMF) が容易に記録できるようになってきたことから⁴⁾、研究者や臨床家の興味は急速に“拡張機能”に集中する状況となり、現在では“diastology”なる造語が一般に認知され

るに至っている^{5,6)}。

一方では、近年、従来の血流ドプラ法に加えて、組織ドプラ法および心筋 strain imaging 法が開発され、日常臨床において左室局所心筋の短縮や伸展を簡単に評価することが可能となってきた。

本総説では、表題のごとく左室機能不全を「血流と壁運動の不整合 (mismatch) である」という視点から捉えることにより、これらの非観血的手法を用いて本病態をいかに早期に診断することができるかについて解説し、その臨床的意義を明らかにしたい。このことは、2005年にACC/AHAが提唱した慢性心不全の診療ガイドライン⁷⁾における病期分類の中で、比較的早期 (Stage A, B) において心不全を予防あるいは管理することを重視するという目的にも合致すると考えられる。

左室拡張機能をどのように理解するか?

通常、拡張期とは大動脈弁の閉鎖から僧帽弁の閉鎖に至る時相を意味し、等容弛緩期 (isovolumic relaxation phase)、急速流入期 (rapid filling phase)、緩徐流入期 (slow filling phase)、心房収縮期 (atrial systolic phase) に細分される (Fig. 1)。

* 国立病院機構東徳島病院循環器内科
779-0193 徳島県板野郡板野町大寺字大向 1-1
E-mail: oki@higasitokusima.hosp.go.jp
2008年6月2日受付, 2008年6月3日受理

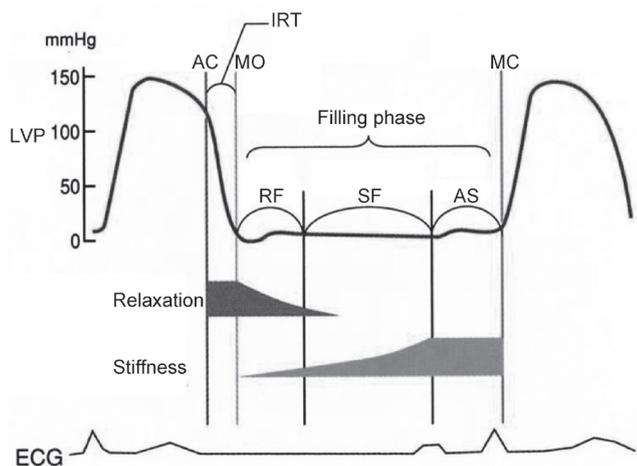


Fig. 1 Phases of left ventricular relaxation and filling during diastole.

AC: aortic valve closing, MO: mitral valve opening, MC: mitral valve closing, IRT: isovolumic relaxation time, RF: rapid filling phase, SF: slow filling phase, AS: atrial systolic phase, LVP: left ventricular pressure curve, ECG: electrocardiogram.

拡張機能を考える場合、まず左室心筋が能動的に弛緩する能力 (active relaxation) が重要であり、通常、等容弛緩期に一致するが (Fig. 1)、心筋の弛緩自体は一部急速流入期まで持続する。弛緩を反映する指標としては、左室圧曲線の下降脚時定数 (τ) あるいは等容弛緩時間 (isovolumic relaxation time: IRT) を用いる。IRTは後述のTMFにおける拡張早期波 (E) の減速時間 (deceleration time: DT) と同様、特に前負荷 (左房圧) により影響を受けるため、通常、 τ を弛緩能の gold standardとして用いることが多い。

一方、僧帽弁が開放している時相、すなわち急速および緩徐流入期、心房収縮期はいずれも左室の圧-容積関係により規定され、受動的充満 (passive filling) と形容される。左室の硬さ (stiffness) は圧変化と容積変化の比 ($\Delta P/\Delta V$)、柔らかさ (compliance) はその逆数 ($\Delta V/\Delta P$) として定義される。Stiffnessあるいはcomplianceは、本来、僧帽弁口血流量が少ない緩徐流入期 (diastasis) において決定されるべきであるが、日常臨床においては左房収縮後の左室拡張末期圧 (left ventricular end-diastolic pressure: LV-EDP) で代用される (Fig. 1)。ほとんどの病態では τ とLV-EDPは有意の正相関を示すが⁸⁾、一方、 τ とIRTは必ずしも有意の相関がみられない。

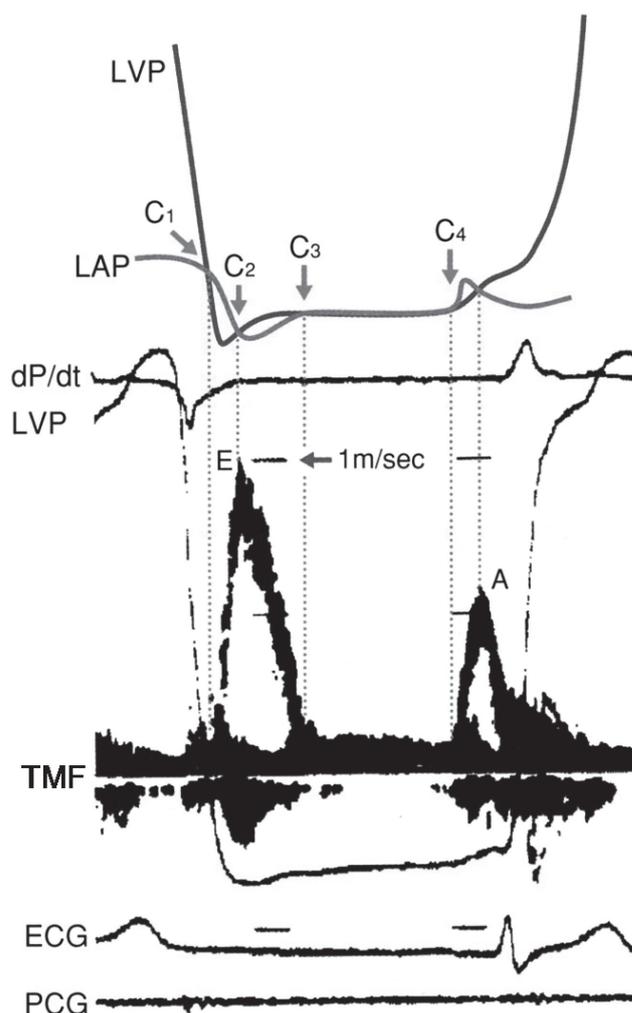


Fig. 2 Temporal relationship between the left ventricular and left atrial pressure curves and the transmitral flow velocity (TMF) in a normal subject.

LVP: left ventricular pressure curve, LAP: left atrial pressure curve, dP/dt: first derivative of left ventricular pressure curve, E: early diastolic transmitral flow velocity, A: atrial systolic transmitral flow velocity, ECG: electrocardiogram, PCG: phonocardiogram.

僧帽弁口血流速波形 (TMF) から何を読み取るか?

通常、洞調律時のTMFは拡張期に2つのピーク、すなわち拡張早期波 (E) と心房収縮期波 (A) を有するパターンを形成する (Fig. 2)。

左室は収縮期に血液を駆出した後、能動的に弛緩し、左室圧は急激に低下する。その後、左室圧と左房圧が交差した時点 (等容弛緩期の終了: C₁) で僧帽弁は開放する。急速流入の加速は左房圧 > 左室圧の関係が左室圧の最下点

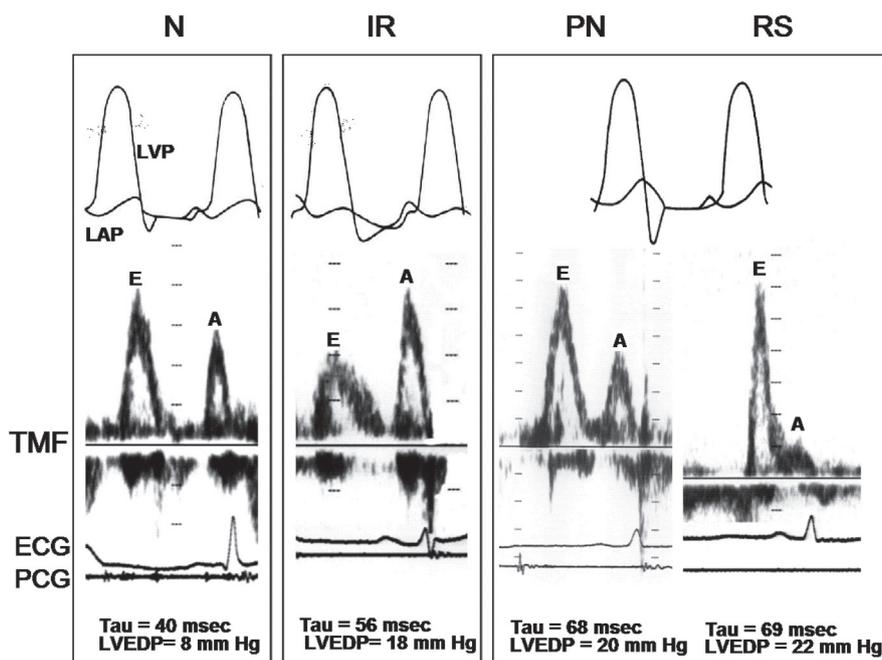


Fig. 3 Transmittal flow velocity (TMF) patterns in a normal subject (N), and 3 patients with impaired relaxation (IR) and elevated left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP).

PN: pseudonormalized TMF pattern, RS: restrictive TMF pattern, LVP: left ventricular pressure curve, LAP: left atrial pressure curve, Tau: time constant of left ventricular pressure decay during isovolumic diastole, E: early diastolic wave, A: atrial systolic wave, ECG: electrocardiogram, PCG: phonocardiogram.

(nadir)を少し越えた時点まで維持され、再び左室圧と左房圧が等圧になった時点 (C_2)とE波のピークは一致する。

一方、急速流入の減速はE波のピークから左室圧>左房圧の関係が維持され、左室圧と左房圧がほぼ等圧となる時点(緩徐流入期の開始： C_3)で終了する。緩徐流入期の終了後、左房の能動的収縮が開始(左房圧>左室圧： C_4)し、A波の加速部分を形成する。

以上のように、TMFのE波およびA波は常に左房圧と左室圧の圧較差により決定され、決して左室圧の変化のみにより作り出されるものではないことが理解できる。換言すれば、TMFの正常波形 ($E/A \geq 1$)は左室心筋の能動的弛緩の遅延により弛緩異常波形 ($E/A < 1$, $DT > 140-150$ msec)へと変化するが、一方では左室の硬さ(stiffness)が増大するにつれて、LVEDPさらには左房圧(前負荷)が上昇し、偽正常化波形 ($1 \leq E/A < 2$, $DT \leq 140-150$ msec)あるいは拘束型波形 ($E/A \geq 2$, $DT < 140$ msec)を示すことになる(Fig. 3)。このような背景の中で、肺静脈-左房-左室連

関からみた“血流の不整合(mismatch)”を理解する上での直接的情報を模索する過程において、肺静脈血流速波形(pulmonary venous flow: PVF)が重要なkeywordになることに気づくのである。

なぜ肺静脈血流速波形(PVF)を必要とするのか?

一般に、左心の血行動態を評価する際には、肺静脈-左房-左室連関としての観点から謎解きすることが重要であり、そのためにはその中心部位である左房の情報を正しく把握することが不可欠となる⁹⁾。幸いなことに、PVFと左房圧波形はその形状および時相的關係が極めて類似している¹⁰⁾。従って、TMFとPVFを併用することにより、TMFのみでは解明できない「左房の情報」を容易に得ることができ、結果として病態の全体像がより明らかになるのである。

通常、詳細な波形分析を行うためには経食道アプローチからPVFを記録すべきである(Fig. 4)。PVF各波の臨床的意義を以下に述べる。

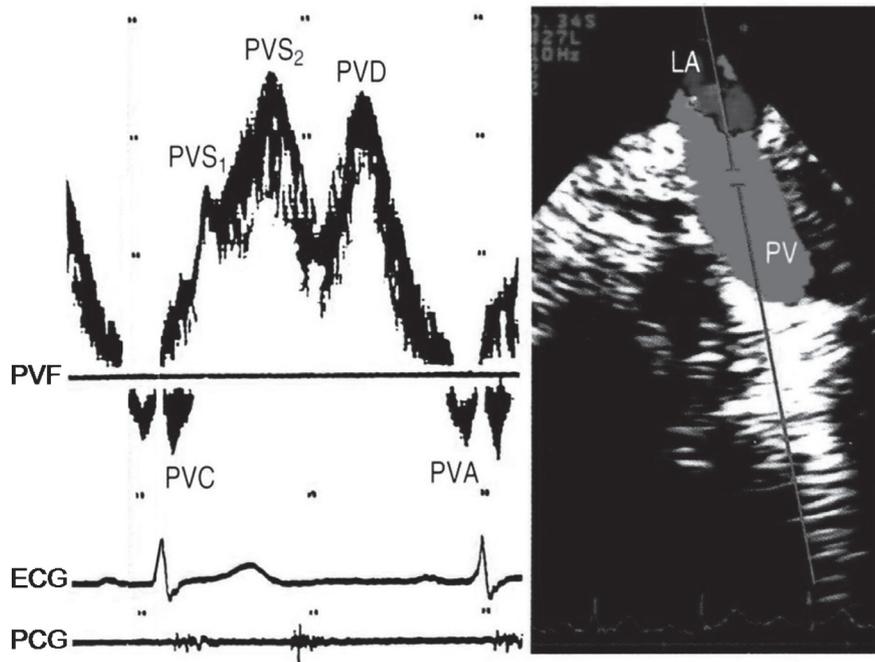


Fig. 4 Pulmonary venous flow velocity (PVF) pattern recorded from a transesophageal approach in a normal subject.

PVC: peak early systolic backward velocity, PVA: peak atrial systolic backward velocity, PVS₁: peak first systolic forward velocity, PVS₂: peak second systolic forward velocity, PVD: peak early to mid-diastolic forward velocity, LA: left atrium, PV: left superior pulmonary vein, ECG: electrocardiogram, PCG: phonocardiogram.

1. 収縮期第1陽性波 (PVS₁)

左房圧曲線のc波に一致する。心房細動例にみられないこと、徐細動直後には痕跡的 (atrial stunning) であるが、その後の時間経過に伴い次第に増高を示すこと¹¹⁾、左房サイズおよび肺動脈楔入圧と有意の負相関を示すこと¹²⁾から、本波形は左房の能動的弛緩 (active relaxation) を反映すると思われる。

2. 収縮期第2陽性波 (PVS₂)

左房圧曲線のx谷に一致し、左房への受動的充満 (passive filling) を反映する。本波高と左房圧は有意の負相関を示し¹³⁾、左室収縮機能や僧帽弁逆流によっても影響を受ける。TMFにおけるE波の前半部分 (流入開始からピークまで) は、左房内の貯留液 (PVS₂) が利用される¹⁴⁾ (passive left atrial emptying)。

3. 拡張早～中期陽性波 (PVD)

左房圧曲線のy谷に一致する。本波形は、肺静脈から左

房に貯留されることなく直接左室へ流入する導管 (conduit) 機能を反映する。TMFにおけるE波の後半部分 (ピークから流入終了まで) はこのPVDが利用されるため¹⁴⁾、E波高とPVD波高はほとんど類似した対応を示す。

4. 心房収縮期陰性波 (PVA)

左房圧曲線のa波に一致する。左房収縮 (booster pump function) に伴う左房から肺静脈への逆流波で、通常、正常例では痕跡的である。本波高とTMFのA波高を用いることにより、左房機能に関する重要な情報が得られる^{15,16)}。従来より、PVAとAの持続時間の差がLVEDPと良好な正相関を示すとの報告がある¹⁷⁾。本指標は理論的にも正しいが、両者の有意な関係が成立するのは上昇したLVEDPに比べて肺静脈圧がさほど上昇していない場合であり、後述の左房の後負荷不整合 (afterload mismatch) を認める例ではPVAの持続時間はむしろ短縮する。また、実際には両波形を記録する際のサンプル部位や計測上の誤差などにより信頼性に関して問題が残る。

一般に、1心周期における左房の圧-容積曲線は、左房の拡張を反映するv-loopと左房の収縮を反映するa-loopにより8の字loopを形成する。従って、左室機能不全例において左房の代償機能が破綻する条件としては、リザーバー機能(v-loop)とプースターポンプ機能(a-loop)のいずれかあるいは両者に異常を来たす場合が考えられる。すなわち、PVFを用いて「左房の破綻度」を評価する場合、前者の機能としてはPVS₂、後者の機能としてはPVAの動向に注目する必要がある^{13,15,16)}。

左室の前負荷をいかに評価するか？

左室が硬くなる原因としては以下の二つが考えられる。一つは左室のポンプ機能が保たれている〔左室駆出率(EF)がnormalではなくpreserved(EF ≥ 50%)〕もののLVEDPが上昇している場合(isolated diastolic heart failure)である。左室肥大を伴い、かつ左室拡張末期容量(left ventricular end-diastolic volume: LVEDV)はむしろ減少し、高血圧症や肥大型心筋症がこれに該当する。他の一つは左室が拡大し(remodeling)、かつポンプ機能が低下(EF ≤ 40%)している場合(systolic dysfunction)である。LVEDVは増大するものの、最終的には心膜により左室の拡大に制限を来たすためLVEDPが上昇し、心筋梗塞症や拡張型心筋症がこれに該当する。

左室が硬くなることにより生じるLVEDPの上昇は、左室の“上流”に対しても種々の影響を与えることになる(Fig. 5)。左室充満圧、左房圧、肺静脈圧あるいは肺動脈楔入圧は、肺に器質的疾患を有さず、かつ有意の僧帽弁膜疾患を合併しないという前提があれば、すべてLVEDPと同義語として臨床的に用いられている。これらの指標は左室に対する前負荷(preload)の程度を反映するが、TMFおよびPVFを用いて肺静脈-左房-左室連関における“血流の不整合(mismatch)”を評価することにより、病態によっては必ずしも各々が同義語ではないということが理解できる。以下にその手順を述べる。

1. 正常例

「正常」であるということは、Mモード法での左室拡張末期径 < 4.5-5.0 cm, 最大左房径 < 3.0-3.5 cm, 左室内径短縮率 > 30%, 拡張末期心室中隔・左室後壁厚 < 各10 mm, 断層心エコー法での左室駆出率 > 50%の条件をほぼ満た

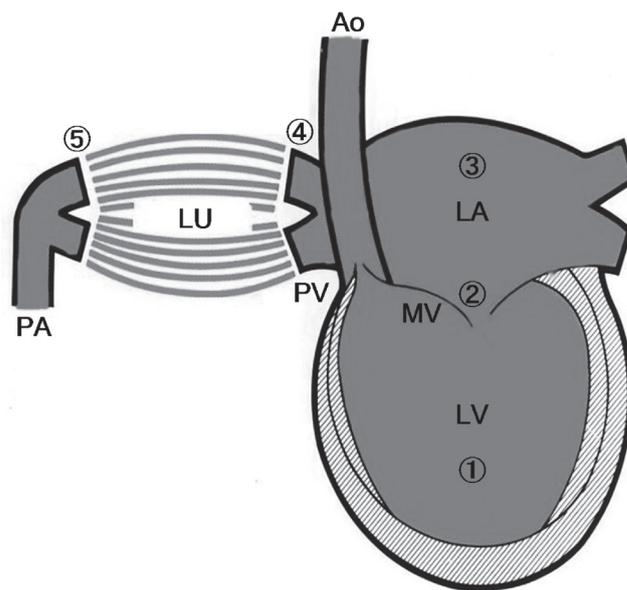


Fig. 5 Various parameters expressing a decrease in left ventricular diastolic compliance or an increase in left ventricular diastolic stiffness.

① : left ventricular end-diastolic pressure, ② : left ventricular filling pressure, ③ : left atrial pressure, ④ : pulmonary venous pressure, ⑤ : pulmonary capillary wedge pressure.

PA: pulmonary artery, LU: lung, PV: pulmonary vein, LA: left atrium, MV: mitral valve, LV: left ventricle, Ao: ascending aorta.

し、かつTMFのE/A > 1であることが条件である。

一方、「正常」であっても加齢に伴い、TMFがE/A < 1となることはよく知られている¹⁸⁾。このような例におけるE波の減高に関して、最近興味深い2つの相反する報告がある。Heesら¹⁹⁾は、加齢により左房壁が弾力性を失うことから左房容積はかえって小さくなり、結果として僧帽弁開放時の左房圧が低下する、すなわち左房側の原因によりE波は減高すると考えた。さらにA波の増高は、左房の収縮性よりもむしろ増加する前負荷への対応(Frank-Starling機序)に起因すると推測している。その傍証として、正常例においてtauと加齢との間に有意な相関を認めないとするYamakadoら²⁰⁾の報告を紹介している。

一方、Heesらの主張の反論として、Prasadら²¹⁾は正常高齢者(69.8 ± 3歳)と正常成人者(35 ± 8歳)との間で、右心カテーテル法により記録した肺動脈楔入圧曲線の各時相における圧を比較した。その結果、両群間に差を認めなかったことから、加齢に伴うE/Aの低下は拡張早期における左房圧の低下によるものではなく、左室心筋あるいは間質の生

理的線維化に伴う心筋自体の弛緩異常によるものであると強調している。

いずれにしても、 $E/A < 1$ を示す正常高齢者の場合、左房圧の低下あるいは左室心筋の弛緩異常に伴う拡張早期の左室内流入障害は、拡張末期における左房の能動的収縮により代償される。この場合の左房はタイミングよくかつ効率的に収縮するため、LVEDPの有意な上昇はみられず、従って、左室充滿圧あるいは左房圧を上昇させることなく (PVFのPVS₂およびPVAに異常を認めないということの意味する) 十分なLVEDVを得ることができる。

肥大も拡大もみられない虚血心や高血圧心での弛緩異常例 ($E/A < 1$) は、少なからずこれに該当する左室心筋特性および血行動態的特徴であると考えてよい。言い換えれば、このような状況下においては、よほどの条件あるいは負荷が加わらない限り、「左室拡張不全による心不全 (isolated diastolic heart failure)」を生じることは決してない。

2. 肥大心

肥大心においては、左室の後負荷不整合を認める高血圧心、拡張相肥大大型心筋症あるいは進行した心アミロイドーシスなどを除けば、少なくとも左室内径短縮率や駆出率で表現されるポンプ機能は正常に保たれている。しかしながら、その左室拡張動態は心筋の肥厚部位や錯綜配列あるいは線維化の程度により極めて多彩である。たとえば、左室壁肥厚の部位および程度がほぼ同一である肥大型心筋症のTMFは、①正常型 ($E/A \geq 1$)、②弛緩異常型 ($E/A < 1$)、③拡張中期波を有する3峰型、④偽正常化型 ($1 \leq E/A < 2$) に分類することができる²²⁾。

これらのTMF波形の中で、弛緩異常 ($E/A < 1$)を示す例は肥大心に最も一般的なパターンである。同じ弛緩異常波形であっても、肥大心の場合は前述の正常高齢者などに比べて左室はある程度硬い状況が考えられる。しかしながら、通常、前負荷を増大させても左房への充滿 (PVFのPVS₂)は増加し、その増加分は拡張早期における左室内流入 (TMFのE)に反映され、拡張末期におけるLVEDP (TMFのAおよびPVFのPVA)の著明な上昇にまで至らないことが多い¹⁵⁾ (Fig. 6)。

一方、TMFが3峰性、すなわちE波とA波の間に拡張中期波を認める場合は、通常の弛緩異常例に比べて、拡張早期から中期における左室心筋の弛緩過程がスムーズでない

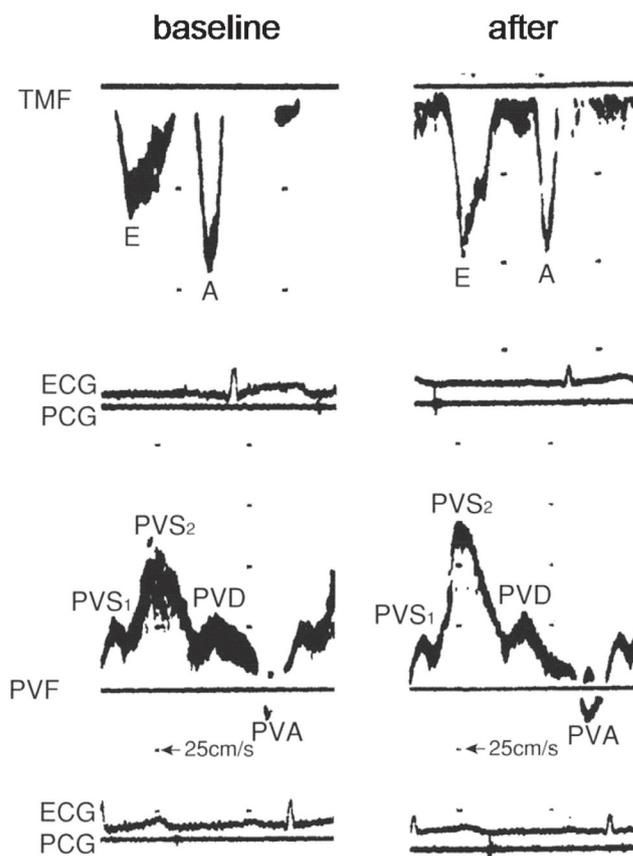


Fig. 6 Changes in transmittal flow (TMF) and pulmonary venous flow (PVF) velocity patterns during an increase in preload in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and impaired relaxation (LVEDP = 12 mmHg).

Peak early diastolic TMF velocity (E) and peak second systolic forward PVF velocity (PVS₂) are markedly increased during an increase in preload, although there are no changes in peak atrial systolic forward TMF and backward PVF velocities (A and PVA, respectively).

LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure, ECG: electrocardiogram, PCG: phonocardiogram, PVS₁: first systolic forward PVF velocity, PVD: peak early to mid-diastolic forward PVF velocity.

(多分心筋の拡張特性が特異的である²³⁾) ため、拡張末期のコンプライアンス異常を伴うことが多い²²⁻²⁴⁾。従ってTMFと同様、PVFにも拡張中期に一つのピークあるいはnotchを形成し、PVAの増高も認めることから、少なくともTMFが $E/A < 1$ を示す例に比べて左室の硬さ (stiffness) は増大していることが考えられる (Fig. 7)。

TMFが $E/A \geq 1$ を示す場合は、その波形が「正常」パターンか「偽正常化」パターンかを区別する必要があるが、当然のことながら左室壁肥厚の程度およびTMFのみから

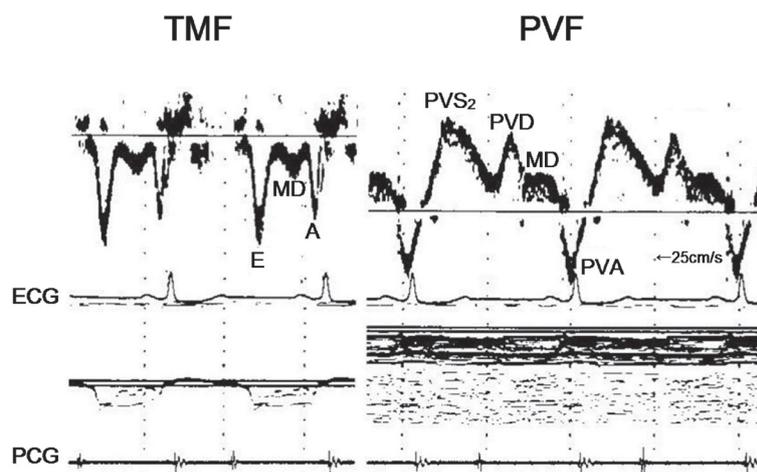


Fig. 7 Representative transmitral flow (TMF) and pulmonary venous flow (PVF) velocity patterns in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and mid-diastolic wave (LVEDP =19 mmHg).

Mid-diastolic wave (MD) can be observed in both TMF and PVF velocity patterns, and peak atrial systolic backward PVF velocity (PVA) is markedly accentuated. LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure, ECG: electrocardiogram, PCG: phonocardiogram, E: early diastolic TMF velocity, A: atrial systolic TMF velocity, PVS₂: peak second systolic forward PVF velocity, PVD: peak early to mid-diastolic forward PVF velocity.

両者を区別することは不可能である。ここで両病態のPVFを記録すると、「偽正常化」パターン、すなわち左室が硬くなりLVEDPが上昇した状態では、左房収縮に伴い左房から肺静脈への逆流が増加する結果、PVAは著明な増高(≥25-30 cm/sec)を示す¹⁵⁾(Fig. 8)。

一般に、左室に比べて拡張期における肺静脈のコンプライアンスは2-3倍高い²⁵⁾。従って、肥大大心でTMFが「偽正常化」パターンを示し、かつPVAの増高がみられる例では、肺静脈系のcapacityにまだ余裕があることを意味し、換言すれば左房-左室間における“血流の不整合(mismatch)”はみられるものの、左房の後負荷不整合(afterload mismatch)の前駆状態であるため、LVEDPに拮抗するだけの左房圧あるいは肺静脈圧の上昇はみられない(LVEDP>左房圧あるいは肺静脈圧)。結果として、このような例ではPVFのPVS₂は減高しないことが多く、前負荷をさらに増大させてもTMFは「拘束型」パターンに変化し、PVFのPVAはさらに増高するが、PVS₂の減高はみられない¹⁵⁾。

一方、肥大型心筋症においてもTMFが「正常」パターンを示すことがある²²⁾。若年例で、心筋自体の異常(錯綜配列、線維化)があまり進展していない場合においては、少なくともTMFやPVFで表現されるような左室拡張障害はみられ

ない可能性がある。このことは、左室ポンプ機能が保たれている肥大大心において、TMFのE/AあるいはE波の減速時間(DT)のみを用い、左室拡張障害の重症度や病態の予後を推定することの危険性を示す背景ともなっている^{22,26)}。

3. 収縮不全心

左室拡張末期径>5-5.5 cm、左室内径短縮率<25%、左室駆出率<40%を満たす左室収縮不全心においては、TMFがE/A≥1を示した場合、収縮機能に加えて必ず拡張機能に異常を認めることから、前述の肥大大心のように「正常」パターンであることは決してあり得ない。すなわち、収縮不全心におけるTMFは弛緩異常(E/A<1)、偽正常化(1≤E/A<2)あるいは拘束型(E/A≥2)のいずれかのパターンを示し、かつ病態の進展度あるいは内科的治療により互いのパターンは移行することがある²⁷⁻²⁹⁾。

一般に、TMFにおけるE波の減速時間(DT)は、左室が硬くない状態においては弛緩異常を反映(DTの延長)するが、次第に硬さが増大するにつれてLVEDPの程度を反映(DTの正常化→短縮)するようになる。従って肥大大心は別として、収縮不全心においてはDTの短縮度が肺うっ血および予後を規定する重要な因子であること^{30,31)}に対する反論は

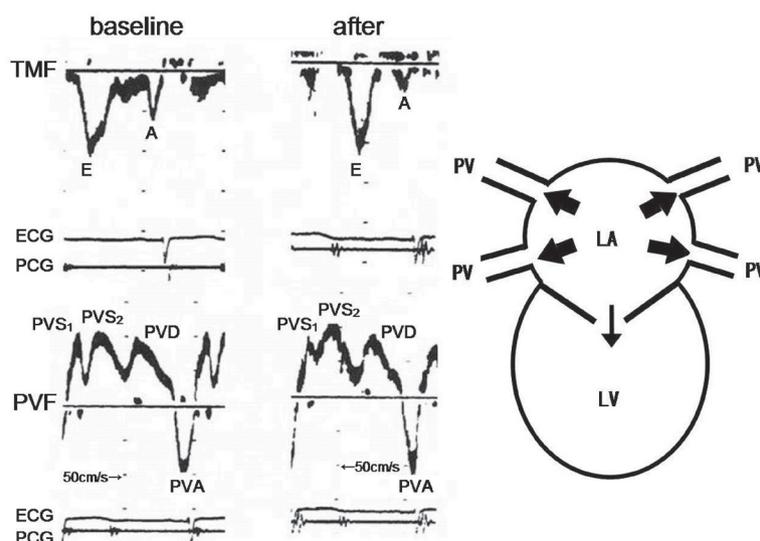


Fig. 8 Changes in transmitral flow (TMF) and pulmonary venous flow (PVF) velocity patterns during an increase in preload in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and pseudonormalized TMF pattern (LVEDP = 24 mmHg). During an increase in preload, TMF velocity changes from pseudonormalized to restrictive pattern. The peak atrial systolic backward PVF velocity (PVA) is markedly increased, whereas peak second systolic forward PVF velocity (PVS₂) is unchanged.
 LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure, PVS₂: peak second systolic forward PVF velocity, E: early diastolic TMF velocity, A: atrial systolic TMF velocity, PVS₁: first systolic forward PVF velocity, PVS₂: peak second systolic forward PVF velocity, PVD: early to mid-diastolic forward PVF velocity, PV: pulmonary vein, LA: left atrium, LV: left ventricle, ECG: electrocardiogram, PCG: phonocardiogram.

ないと思われる。しかしながら、本指標が常に肺静脈-左房-左室連関における“血流の不整合 (mismatch)”を反映していると判断すべきではない。

TMFが弛緩異常波形 (E/A < 1) を示す場合、収縮不全心ではLVEDVの増大 (Frank-Starling 機序) により心拍出量を代償するため、肺静脈-左房系の functional reserve はある程度保持されるものの、前述の肥大心における弛緩異常例ほどの余裕はない。しかしながら、LVEDPが軽度上昇することはあっても、左房圧の有意な上昇を伴わないことから PVS₂の減高はみられない。

このことから理解できるように、PVS₂の減高は必ずしも左室収縮機能の低下に伴う僧帽弁輪下降の低下によるのみ規定されるものではなく、その主要な原因は左房コンプライアンスの低下あるいは左房圧の上昇である^{10,13)}。すなわち、収縮不全心において TMF が弛緩異常波形を示す場合は、肺うっ血を来すまでの「準備あるいは小康」状態であるといえる。

LVEDPの上昇に伴い、心房収縮期における左房から左室への血液流入は障害される。一方、この時相における左房-左室間の血流 mismatchを代償する目的で、拡張早期の左室充滿圧が上昇するため左室圧と左房圧は早期に交差し、流速の高いE波およびDTの短縮化を認めるようになる。これが偽正常化波形の成立機序である。

前述のように、拡張期における肺静脈系は左室に比べて2-3倍コンプライアンスが高いことから²⁵⁾、上昇したLVEDPに比較して左房圧あるいは肺静脈の上昇が軽度である場合 (LVEDP > 左房圧あるいは肺静脈圧) は、肥大心と同様、PVFのPVAは著しい増高 (≥ 25-30 cm/sec)、すなわち左房から肺静脈への有意な逆流を示す¹⁶⁾。このような状態は急性期心筋梗塞症にしばしば認められ、左室収縮不全が存在するにもかかわらずPVS₂は比較的保たれることが多い。従って、肺うっ血への「前駆」状態であるといえる。

慢性重症心不全あるいは心不全を繰り返す例においては、LVEDPに加えて左房圧および肺静脈圧の上昇を伴うことが

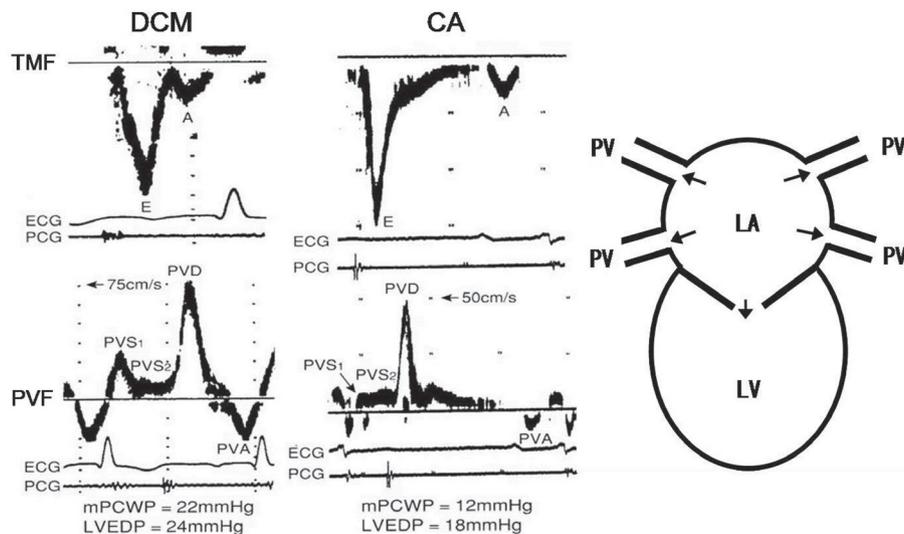


Fig. 9 Transmittal flow (TMF) and pulmonary venous flow (PVF) velocity patterns in 2 patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and cardiac amyloidosis (CA). In both patients, TMF velocities show restrictive patterns, and peak second systolic forward (PVS₂) and peak atrial systolic backward (PVA) PVF velocities are markedly diminished, although the peak early to mid-diastolic forward PVF velocity (PVD) is exaggerated. E: early diastolic TMF velocity, A: atrial systolic TMF velocity, PVS₁: first systolic forward PVF velocity, mPCWP: mean pulmonary capillary wedge pressure, LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure, PV: pulmonary vein, LA: left atrium, LV: left ventricle, ECG: electrocardiogram, PCG: phonocardiogram.

ら、PVS₂は次第に減高するようになる。TMFのA波は著しく減高し（拘束型波形）、さらにはPVFのPVAも減高を示すか、あるいは著しい増高がみられない¹⁶⁾(LVEDP≒左房圧および肺静脈圧) (Fig. 9)。

このように、左房の収縮によっても左室および肺静脈に対してそれぞれ有効な血液流入あるいは逆流がみられない状況は、左房の後負荷不整合 (afterload mismatch)、あるいは心アミロイドーシスや一部の拡張型心筋症にみられる左房心筋の器質的異常 (left atrial myocardial involvement) を原因とするポンプ失調を考える必要がある^{32,33)}。この両病態はいずれにしても予後が不良であり、最終的にはリザーバー機能 (PVS₁, PVS₂) およびブースターポンプ機能 (PVA) の著しい低下により、左房は導管機能 (PVD) にのみ依存する特徴的なPVF波形を示すようになる⁹⁾。

拡大不全心において相対的僧帽弁逆流を合併することはよく知られている事実である。ある程度以上の僧帽弁逆流の存在は、TMFおよびPVFに影響 (E波の増高、PVS₂の減高・陰性化) を与える³⁴⁾。またたとえ高度の僧帽弁逆流でなくても、functional reserveの低下した肺静脈-左房系へ

の容量負荷は、容易に左房圧および肺静脈圧を上昇させる原因となることも知っておくべきである³⁵⁾。

前負荷非依存性の指標はあるのか？

前述のように、血流ドプラ法を用いて記録したTMFおよびPVFを併用すれば、各々のレベルでの左室の硬さ (stiffness) により生じる肺静脈-左房-左室連関における“血流の不整合 (mismatch)”を評価することが可能である。しかしながら、このことはTMFとPVFが前負荷 (preload) により容易に変化するを示しており、次の興味としてはいかにして前負荷非依存性の指標を見出すか?という点に移ることになる。

血流速度に比べて運動速度の小さい心臓壁のドプラ信号を選択的に受信する方法を組織ドプラ法という。本法は、心臓内構造物の特定部位にサンプルボリュームを設定し、その部位における運動速度を時間軸上に表示するパルス組織ドプラ法³⁶⁾と、心臓内構造物に運動速度情報を重畳してカラー表示させるカラー組織ドプラ法³⁷⁾に大別できる。心臓全体の運動あるいはtetheringに影響される欠点はあるもの

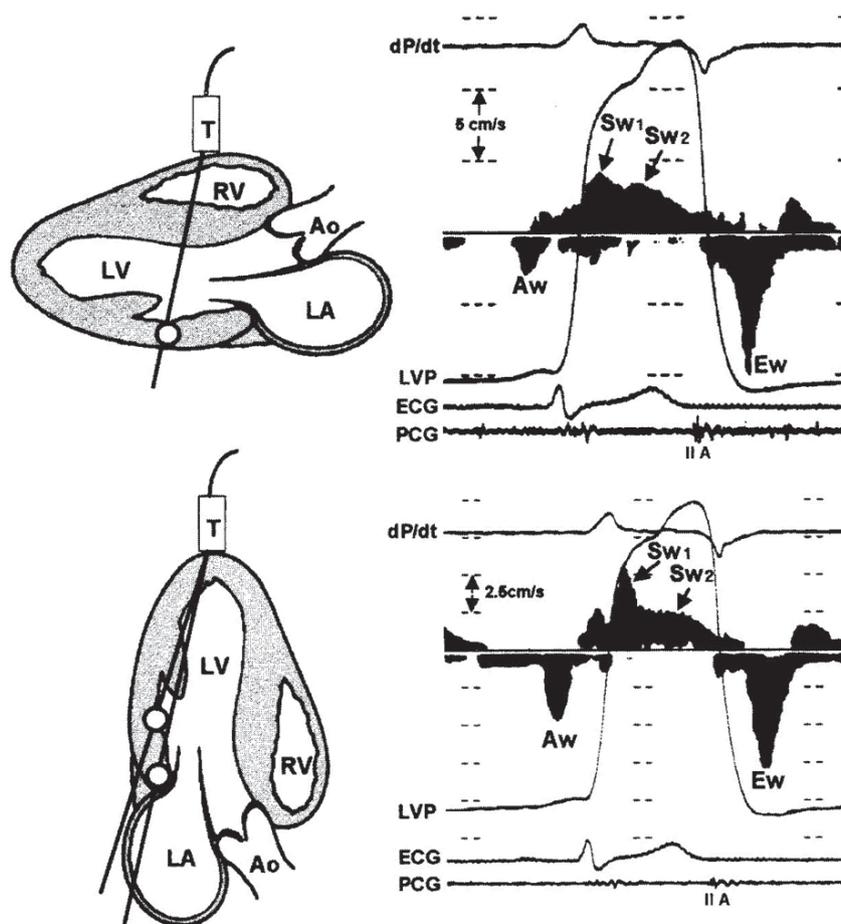


Fig. 10 Method for recording motion velocity patterns of mitral annulus and left ventricular (LV) posterior wall by pulsed tissue Doppler imaging in parasternal LV long-axis view (left, top) and apical LV long-axis view (left, bottom), and typical motion velocity patterns recorded at middle site of LV posterior wall in a normal subject (right).

Peak early diastolic velocity (Ew) along the short-axis (right, top) is greater than that along the long-axis (right, bottom), and peak atrial systolic velocity (Aw) along the long-axis (right, bottom) is greater than that along the short-axis (right, top). Peak first systolic velocity (Sw₁) along the long-axis (right, bottom) is greater than second systolic velocity (Sw₂) along the long-axis (right, bottom) and Sw₁ and Sw₂ along the short-axis (right, top). Peak Sw₂ along the short-axis (right, top) is greater than that along the long-axis (right, bottom).

T: transducer, RV: right ventricle, Ao: ascending aorta, LA: left atrium, dP/dt: first derivative of left ventricular pressure curve, LVP: left ventricular pressure curve, ECG: electrocardiogram, PCG: phonocardiogram, IIA: aortic component of the second heart sound.

の、現時点においてはパルス組織ドプラ法から得られた指標が日常臨床において多く用いられている。

パルス組織ドプラ法により記録される左室壁あるいは僧帽弁輪の洞調律時における拡張期波は、拡張早期波 (Ew) と心房収縮期波 (Aw) により構成される^{36,38)} (Fig. 10)。正常若年者での両波高の比 (Ew/Aw) は、TMFのE/Aと同様に

1より大であり、加齢により減高するが、この傾向は長軸および短軸方向のいずれの心筋においても観察される^{39,40)}。

このように、一見類似したパターンを示す左室壁運動速波形およびTMFであるが、Garciaら⁴¹⁾は心尖部アプローチによる僧帽弁輪運動速波形を記録することにより、TMFの類似している収縮性心膜炎と拘束型心筋症の鑑別を可能

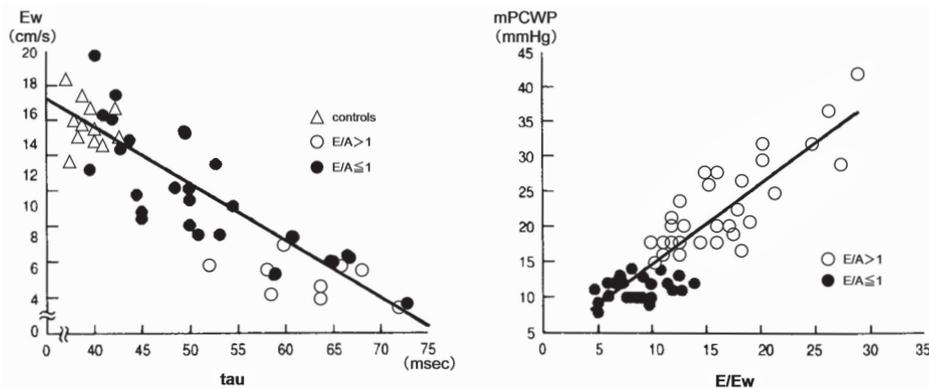


Fig. 11 Correlations between the pulsed tissue Doppler variables during early diastole and the hemodynamic variables in normal subjects and patients with various myocardial diseases (quoted from references #42, 43).

Ew: peak early diastolic motion velocity of the mitral annulus or left ventricular posterior wall, tau: time constant of left ventricular pressure decay during isovolumic diastole, mPCWP: mean pulmonary capillary wedge pressure, E: peak early diastolic transmitral flow velocity, A: peak atrial systolic transmitral flow velocity.

にした。すなわち、拘束型心筋症における僧帽弁輪運動速波形のEwは、収縮性心膜炎のそれに比べて有意に低下することが判明し、左室内血液流入と左室壁あるいは僧帽弁輪運動様式は必ずしも一致した対応を示さないことが明らかになった。

一方、Okiら⁴²⁾はTMFの正常波形、弛緩異常波形、偽正常化波形、拘束型波形を含むすべての症例において、傍胸骨アプローチによる左室壁運動速波形のEwがtauと有意の負相関を示すことを報告し (Fig. 11, 左図)、ここで初めて左室壁運動速波形の拡張早期波指標が「前負荷に(比較的)影響されない」ということが判明したのである。その後、Naguehら⁴³⁾もTMFのEと僧帽弁輪運動速波形のEwの比 (E/Ew) が左室充満圧と有意の正相関を示すことを明らかにしている (Fig. 11, 右図)。本指標は、現在、臨床的に最も汎用されており、E/Ew \geq 15の例では左房圧が上昇していると考えてよい。最近の報告においても、isolated diastolic heart failure例で検討された心エコー・ドプラ指標のなかで、E/Ewは心臓カテーテル法で求めた左室拡張早期指標と最も関連性が大きく強調されている⁴⁴⁾。

以上の諸家の報告により、左室壁あるいは僧帽弁輪運動速波形の拡張早期指標が「前負荷に影響されない」ということが判明し、現在の臨床応用に至っている。ここでTMFと左室壁運動速波形の時相分析を行うことにより、表題の「左室機能不全は血流と壁運動の不整合 (mismatch) であ

る」ことを証明できる。すなわち、TMFおよび左室壁運動速波形を同時記録すると (Fig. 12)、類似の TMFパターン ($1 \leq E/A < 2$) であっても、正常若年者では拡張早期における左室壁伸展の開始が左室内血液流入の開始に先行する (左室心筋の active recoilによる suction 効果) のに比べ、左室が硬く偽正常化パターンを示す例では左室内血液流入が左室壁伸展の開始に先行する (遅延した左室心筋の弛緩に対して上昇した左房圧が駆動圧となって左室心筋を拡張させる) 状況が理解できる⁴⁵⁾。

Isolated diastolic heart failureの 左室収縮機能は？

通常、左室拡張不全による心不全例では収縮機能の保たれていることが前提となっている^{2,3)}。本当にそうであろうか？という視点から、組織ドプラ法および心筋 strain imaging法を用いて著者らの考え方を述べてみたい。

左室の収縮機能を評価する際には、ポンプ機能 (pump function) および心筋の収縮性 (contractility) を考慮する必要があり、従来、前者の指標としては駆出期の駆出率 (ejection fraction)、後者の指標としては等容収縮期の左室圧一次微分最高値 (peak dP/dt) が用いられてきた。

しかしながら、左室心筋線維の走行は極めて複雑である。一般に、左室心筋は3層 (内層斜走筋、中層輪状筋、外層斜走筋) により構成されている。外層心筋は右上方の心基部

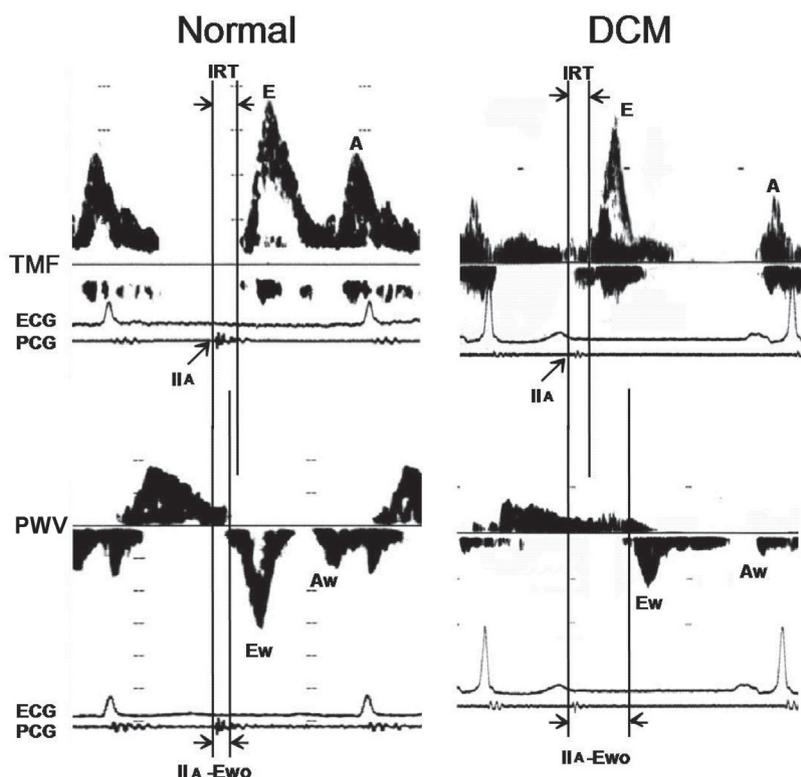


Fig. 12 Temporal relationship between the transmitral flow (TMF, top) and left ventricular posterior wall motion (PWV, bottom) velocities recorded from a transthoracic approach in a normal young subject (left) and a patient with dilated cardiomyopathy (DCM) and markedly increased left ventricular end-diastolic pressure (right) (quoted from reference #45).

In the normal young subject, the time from the aortic component of the second heart sound to the onset of the early diastolic wave of the left ventricular posterior wall motion velocity (II_A -Ewo) is shorter than the isovolumic relaxation time (IRT). However, the II_A -Ewo is longer than the IRT in the patient with pseudonormalized TMF pattern.

E: peak early diastolic TMF velocity, A: peak atrial systolic TMF velocity, Ew: peak early diastolic motion velocity of the left ventricular posterior wall, Aw: peak atrial systolic motion velocity of the left ventricular posterior wall, ECG: electrocardiogram, PCG: phonocardiogram.

線維輪から左下方の方向に長軸面を斜めに下行し、心尖部でラセン状に走行して心渦を形成したあと、反転して内層心筋となり、再び斜めに上行して線維輪に戻る⁴⁶⁾ (Fig. 13)。一部の心筋線維は中層心筋として短軸面、すなわち円周方向を走行する。たとえば、左室の心基部と心尖部の中間部位においては、外層斜走筋は左手を広げた際の各指が示す方向および角度 (-60°) に走行し、一方、内層斜走筋は右手を広げた際の各指が示す方向および角度 ($+60^\circ$) に走行することになり、中層輪状筋はほぼ水平 (0°) に走行する⁴⁷⁾。

それでは左室ポンプ機能と極めて密接な関連性を有する重心方向への左室壁厚の増加はどのような機序で作られるのであろうか？収縮初期（等容収縮期）において、まず長

軸方向の心内膜側斜走筋が短縮し始め、次いで収縮中～後期（駆出期）において長軸方向の心外膜側斜走筋および中層輪状筋が短縮する⁴⁸⁾。しかしながら、これらの心筋線維方向の短縮 (fiber strain) のみでは効率のよい左室壁厚の増加は得られない。

線維方向に直交する (cross-fiber) 断面からみると、各線維は隣接する線維と吻合することにより一つの層状構造物 (sheet) を形成する⁴⁹⁾。収縮期における3層の心筋線維方向の短縮は線維方向に直交するsheetの角度を変化させ、このそれぞれの心筋線維層間のずれにより生じるストレインが重心方向における心内膜側の左室壁厚の増加に貢献することになる。すなわち、心筋線維方向の小さな変形が各部位

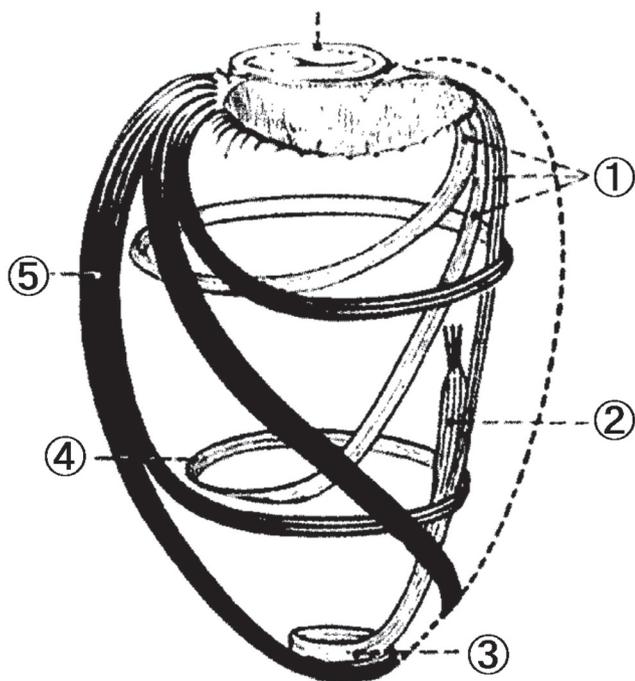


Fig. 13 Myocardial fiber architecture in left ventricular wall (quoted from reference #46).

①: subendocardial fibers, ②: papillary muscle, ③: vortex cordis, ④: circumferential fibers, ⑤: subepicardial fibers.

における sheet の角度を変化させ、結果として大きなエネルギーを産み出す極めて効率のよい収縮様式を作り出すのである⁵⁰⁾。

パルス組織ドプラ法により記録される左室壁あるいは僧帽弁輪の収縮期運動速波形は、等容収縮期の第1波 (Sw_1) と駆出期の第2波 (Sw_2) により構成される³⁸⁾ (Fig. 10)。この場合、傍胸骨アプローチによる左室長軸断層図 (短軸方向の情報) および心尖部アプローチによる左室長軸断層図 (長軸方向の情報) から記録した収縮期の壁運動速波形を比較すると、正常例では等容収縮期においては長軸方向における Sw_1 のピーク速度が短軸方向に比べて大である一方、駆出期においては短軸方向における Sw_2 のピーク速度が長軸方向に比べて大である。

この事実は、等容収縮期においては長軸方向の収縮が優位に働くことにより、回転楕円体である左室が球状化することを意味し、さらに左室の捻れ (torsion) の開始へとつながっていく。一方、駆出期になると短軸方向への壁厚増加がより優位となり、等容収縮期から駆出期にかけての左室の変形 (deformation) の推移がよく理解できる。

長軸方向の Sw_1 のピークは左室圧曲線の peak dP/dt と時相的にほぼ一致し、心房細動例においては両者の間に有意な正相関がみられる^{51,52)}。さらに正常例において、加齢により左室内径短縮率や駆出率がほとんど変化しないにもかかわらず、長軸方向の Sw_1 のみは加齢により次第に減高を示すようになる⁵³⁾。これらの結果は、本指標を用いることにより、ポンプ機能が維持されている正常高齢者の長軸方向における心筋収縮性の生理的低下を早期に診断できることを示唆する。

その後、ポンプ機能が正常に維持されている肥大型心筋症においても、この長軸方向の Sw_1 および短軸方向の Sw_2 は肥厚部あるいは非肥厚部にかかわらず低下していることが報告されており^{54,55)}、肥大心筋の錯綜配列あるいは心筋の線維化が左室の収縮性を低下させる主要な一因となっていることを示している。さらに、長軸方向の Sw_1 は左室心筋の収縮性を鋭敏に検出できるため、ドブタミン負荷による心筋 viability の検出にも有用である⁵⁶⁾。事実、最近の諸家の報告においても、左室の収縮異常の早期診断に対して長軸方向の変化が注目されるようになってきている^{57,58)}。

一方、パルス組織ドプラ法は心房収縮期における左室壁の長軸および短軸方向の伸展を容易に評価できる利点を有する。正常例における心房収縮期の左室壁伸展 (Aw) は、短軸方向に比べて長軸方向が優位であるが³⁸⁾、左室が硬くなるにつれて長軸方向への伸展に限界を来とし、次第に短軸方向の貢献度が大きくなる。その結果、左室肥大例では LV-EDP の上昇に伴い、TMF の $E/A < 1$ を示す例 (弛緩異常) では、短軸方向の壁伸展の増大により心房収縮期の左室内血液流入を代償する⁵⁹⁾。しかしながら、左室拡大不全心では左房の拡大により心房収縮期の左室内血液流入を維持しようと努めるものの、TMF の $E/A > 1$ を示す例 (コンプライアンス低下) では、短軸および長軸方向のいずれにおいても壁伸展の低下を来とし、その結果、心房収縮期における左房から肺静脈への逆流、すなわち肺うっ血を招来するようになる。

以上のようなパルス組織ドプラ法から得られる情報に加えて、近年開発された 2D speckle tracking 法を用いることにより、左室心筋の長軸および円周方向の短縮と伸展、重心方向の壁厚増加と減少がより容易に把握できるようになってきた⁶⁰⁾ (Fig. 14)。

たとえば左室駆出率が正常で、かつ心血管危険因子 (肥

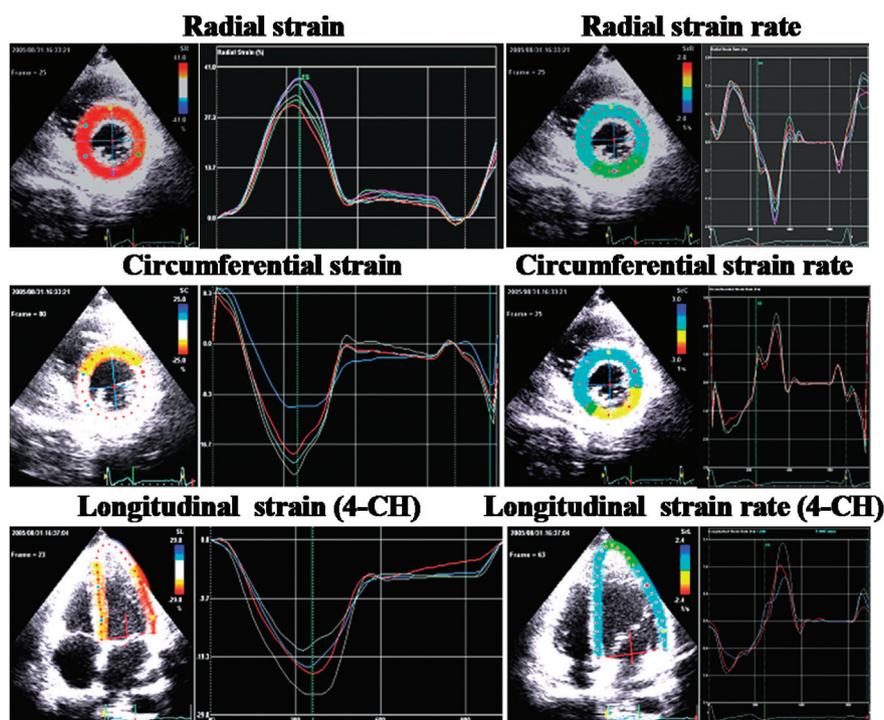


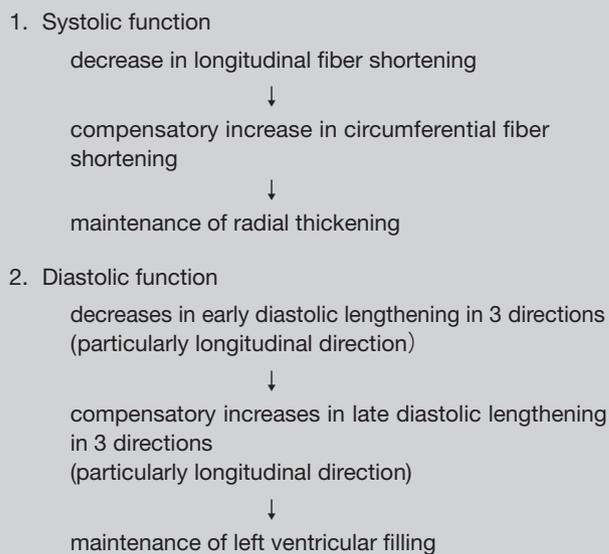
Fig. 14 Radial, circumferential, and longitudinal strain and strain rate curves of left ventricular walls (left and right, respectively) using 2-dimensional speckle-tracking imaging in a normal subject.

満, 糖尿病, 高血圧, 脂質異常, 喫煙) を有する preclinical な患者を, TMF の E/A により 2 群 [正常弛緩群 (E/A ≥ 1) と弛緩異常群 (E/A < 1)] に分類し, 両群の 3 方向における収縮・弛緩の差異を検討した報告がある⁶¹⁾.

収縮期においては, 弛緩異常群が正常弛緩群に比べて, 長軸方向の strain および strain rate が低下するものの, 逆に円周方向の strain および strain rate は増大し, 結果として重心方向の strain および strain rate は両群間に有意差を認めなかった. 一方, 拡張期においては, 弛緩異常群が長軸方向の拡張早期 strain rate の著明な低下がみられるものの, 心房収縮期においては 3 方向, 特に長軸方向の strain rate の増大がみられた.

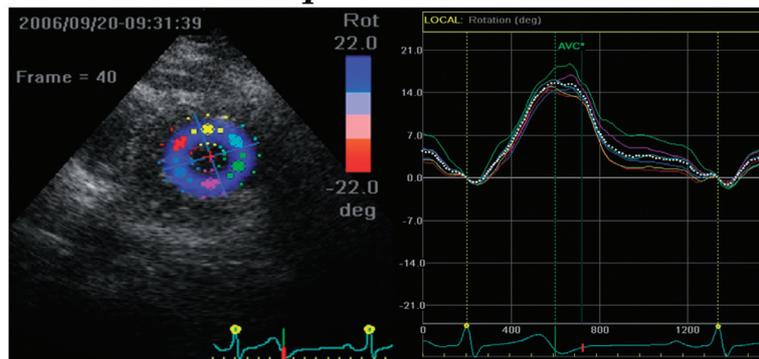
これらの結果は, 左室の弛緩異常は認めるものの, 左室の硬さ (stiffness) の増大はみられず, かつポンプ機能が維持されている例では, 収縮期および拡張早期のいずれにおいても長軸方向の短縮・伸展が最初に障害されるが, 重心方向の壁厚の増加は円周方向の代償的短縮により維持され, また拡張早期の左室流入障害は左房の効果的収縮により代償されることを示唆する (Table 1). この 2D speckle trac-

Table 1 Functional role of left ventricular myocardial fibers for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation.



king 法から得られた情報は, 前述のパルス組織ドプラ法から得られた結果とほとんど矛盾しないことが理解できる.

Apical rotation



Basal rotation

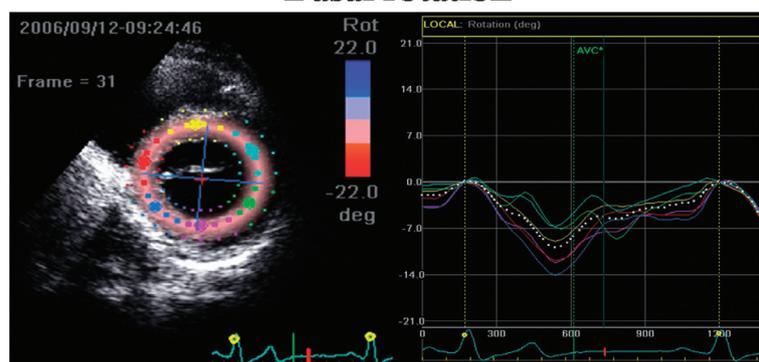


Fig. 15 Apical and basal left ventricular rotation curves (top and bottom, respectively) including 6 curves from 6 different segments using 2-dimensional speckle-tracking imaging in a normal subject.

いずれにしても、回転楕円体（長軸径 > 短軸径）である左室が収縮と弛緩をくり返す過程において、正常例の生理的加齢、あるいはポンプ機能が保たれて弛緩異常のみを認める preclinical な状況の中で、心内膜側心筋が心外膜側心筋に比べて間質の線維化や心筋虚血に影響を受けやすいことを加味すると、最も早期に“金属疲労”を来しやすい部位は長軸方向の心内膜側心筋であると考え、こと自体そう無理な発想ではないと思われる。

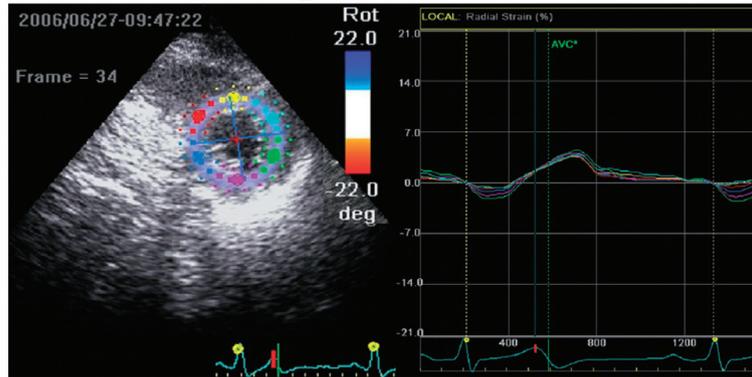
また、左室心筋の収縮に関する線維方向（fiber direction）および線維方向に直交する方向（cross-fiber direction）の代償機構が作動する一方で、加齢、左室肥大、女性などの危険因子が加わることにより左室の硬さ（stiffness）はより増大するようになる。その結果、次第に円周方向の代償的短縮および左房収縮による代償的左室流入の維持に破綻を来すようになると〔壁運動の不整合（mismatch）〕、isolated diastolic heart failure に到達し、さらには収縮不全への方向に進展するものと思われる。

左室の捻れ (torsion) とは？

左室の駆出はちょうど左室心筋が両手で雑巾を絞るような状況で収縮することにより行われると表現されており、左室の torsion はまさしくこの喩えの主軸をなすものである。心内膜側および心外膜側心筋がいずれも長軸に対して平行に走行しているとすれば、左室の torsion が生じることは決してあり得ない。しかしながら、Fig. 13 に示すように、両側の心筋線維が斜交し、お互いに直交している事実、すなわち外層心筋は右上方の心基部から左下方に斜め（ -60° ）に下行し、内層心筋は再び斜め（ $+60^\circ$ ）に上行することが torsion を作る大きな原動力となっている。

近年、2D speckle tracking 法が開発され、左室の torsion は心尖部と心基部における短軸像の回転速度の差として容易に算出できるようになった^{62,63} (Fig. 15)。その結果、長軸を中心とした左室の捻れ (torsion) とほどけ (untwisting) の機序に関して多くの研究が報告され、本指標は左室心筋の重心方向への壁厚増加とともに左室機能異常を診断

Apical rotation



Basal rotation

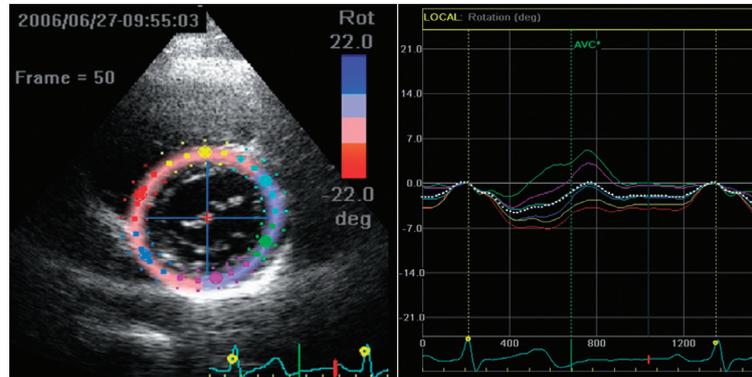


Fig. 16 Apical and basal left ventricular rotation curves (top and bottom, respectively) including 6 curves from 6 different segments using 2-dimensional speckle-tracking imaging in a patient with pericardial defect.

する上で貴重な情報を提供することが期待されている。

現在までに、左室の torsion は心筋収縮の増強（運動、カテコラミンの投与）、生理的加齢、高血圧、大動脈弁狭窄、肥大型心筋症などの左室肥大などにより増大し⁶⁴⁻⁶⁶、逆に左室収縮不全例では低下すること⁶⁷が知られている。しかしながら、一方では torsion が走行の異なる心内膜側および心外膜側両心筋に関連した収縮に依存することから⁶⁸、算出された値が多くの因子に影響されることも事実である。

たとえば、torsion の増大する機序としては、心内膜側心筋の虚血・線維化により心内膜側心筋の短縮が低下し、相対的に心外膜側心筋の短縮が大となること、左室肥大は左室中心から左室壁の心内膜側と心外膜側までの半径の差をより大にすることから心外膜側心筋の短縮がより強調されること、torsion が左室長径によっても影響を受けることなどが報告されている^{65,66,69}。

また左室の torsion がほとんどみられない状況下（左側心膜完全欠損）において（**Fig. 16**）、左室駆出率、左室壁の長軸、円周および重心方向における収縮期と拡張期の strain および strain rate は正常群に比べて有意差を認めなかったとの報告がある⁷⁰。これらの結果は、心膜（pericardium）が左室の torsion に重要な役割を果たすこと、および左室の有意な torsion が存在しなくても、左室局所心筋の収縮・弛緩が保たれていれば左室ポンプ機能を維持できることを支持する所見として興味深い。

従って左室の torsion は、左室から血液を“効率よく”駆出することに対して重要な役割を果たすが、“有効”な駆出に対して不可欠か否かについては今後のさらなる検討が必要であろう。

一方、左室の untwisting は左室心筋の弛緩（relaxation）と密接な関係のあることが知られている。Untwisting rate

が年齢あるいはtauと有意な相関を示すこと、カテコラミンの投与によりuntwistingが強調されること、肥大型心筋症では運動時におけるuntwistingの速度が増大しないこと、などの報告⁷¹⁻⁷³⁾は、untwistingが等容弛緩期から拡張早期にかけての左室壁の弛緩を反映することを示唆するものである。

心内膜側心筋の弛緩は大動脈弁閉鎖の少し前に心尖部から心基部に拡がり、一方、心外膜側心筋の弛緩は大動脈弁閉鎖後から拡張早期にかけて心基部から心尖部に拡がる。その結果として生じるtransmural gradientが、左室壁のactive recoilに伴うsuction効果に大きく貢献しているとの報告もある⁷⁴⁾。

左心不全の予後を予測する指標は？

通常、慢性左心不全は一部の例を除いて進行性であることから、その予後は不良であることを特徴とする。従って、心不全の予後を予測する場合、心不全の進展を規定する因子を見出すことが重要である。心筋は心筋細胞と間質組織により構成され、前者の肥大、変性は主として収縮不全を進行させ、後者のコラーゲンの増加は主として拡張不全を引き起こす。この心不全の病態を臨床的に応用したのが、Forresterら¹⁾による左室収縮能(縦軸)と肺うっ血(横軸)を指標とした重症度分類と考えてよい。

左室ポンプ機能を反映する駆出率は、軽度～中等度の慢性心不全例では予後規定因子になりうるが、より重症例(NYHA III～IV)においてはあまり重要視されていない。このような背景から、左室が硬くなることによる肺静脈-左房系の肺うっ血の重症度が予後を予測する因子として注目され、事実、従来の血流ドプラ法^{30,31)}および最近の組織ドプラ法⁷⁵⁾を用いた拡張期指標から心不全の予後を推定しようとする報告が数多くみられる。

TMFの偽正常化あるいは拘束型波形は、左室充満圧や左房圧の上昇に伴う「肺うっ血」を示唆する所見であることはよく知られている^{76,77)}。従って、収縮不全例においてはTMFのE/Aが大となるにつれて、またE波の減速時間(DT)が短縮するにつれて「左室がより硬くなる」ことを意味し、その予後は不良であると報告されている^{30,31)}。またこれらのTMF波形が減負荷療法などにより弛緩異常パターンに変化する(reversible)か否か、換言すれば変化しない(irreversible)例の予後は不良であるとの意見もある²⁷⁻²⁹⁾。しかしな

がら、これらの指標が適用されるのは前負荷予備能に余裕のない収縮不全心であり、肥大心などポンプ機能の保たれている例においては役に立たないことを考えておくべきである^{22,26)}。

PVFを用いて左心不全の予後を評価する場合、左房の破綻度を反映するPVS₂(リザーバー機能)とPVA(ブースターポンプ機能)に注目すればよい。前者ではPVS₂/PVD<1(blunted PVF)⁷⁸⁾が、後者ではPVFのPVAとTMFのAの持続時間の差 ≥ 30 msec⁷⁹⁾が心事故死を予測する重要な指標であると報告されている。しかしながら、肺静脈-左房-左室連関の非可逆的な破綻度から考えると、PVFのPVS₁、PVS₂、PVAがいずれも著しい減高を示し、肺静脈から左室への血流が導管機能(PVDの増高)にのみ依存するパターンを認めた場合を予後不良と判断すべきである⁹⁾。

Naguehら⁴³⁾が提唱したE/Ewは収縮不全例のみならず、ポンプ機能が保たれている肥大心においても左房圧あるいはLVEDPと良好な正相関を示すことが報告されている^{80,81)}。このE/Ewが心不全の予後を規定する因子として重要であるとする報告は多い^{81,82)}。一方、本質的に左房は拡大、すなわちリモデリングすることにより左室充満圧(あるいは左房圧)を調節しているという観点から考えると、心不全の真の意味での予後を予測することに対しては、左房のリザーバー機能よりもブースターポンプ機能の破綻度がより重要となることは明らかである^{59,83)}。

心尖部アプローチによる左室長軸断層図において、左室後壁中央部と僧帽弁後尖弁輪部における運動速波形を記録すると、左室後壁の心房収縮期波(Aw)はLVEDPと、僧帽弁輪のAwは平均肺動脈楔入圧(左房圧)とより良好な正相関を示すとの報告がある⁸⁴⁾。すなわち、左室壁および僧帽弁輪の収縮期波(Sw)および拡張早期波(Ew)は、どのような病態においても両者はほとんどparallelに変化するが、Awに関しては必ずしも左室壁と僧帽弁輪の運動速度が一致しない病態がある(Fig. 17)。

Sohnら⁸⁵⁾は、TMFが拘束型波形を示す例にバルサルバ操作を行い、僧帽弁輪のAwが5 cm/sec以下の例ではTMFが弛緩異常波形に改善しないことを報告している。従って僧帽弁輪運動速波形におけるAwは、左室拡大不全心の予後、すなわち肺うっ血の重症度を規定する因子として重要であり、Awが5 cm/secより小さい例では予後が不良である⁸⁶⁾。

一方、左房サイズは左室拡張機能異常の歴史を反映し、

ちょうど糖尿病における HbA_{1c}にたとえられる⁸⁷⁾。左房拡大の機序としては、左室充満圧あるいは左房圧の上昇が不可欠である。これに加えて、心房収縮を欠如する心房細動の合併や機能的僧帽弁逆流の出現が、可逆的な左房の拡大を示す解剖学的リモデリング、さらには左房心筋の変性や間質の線維化により非可逆的な左房拡大を示す組織学的リモデリングをもたらし、これらの種々の条件の組み合わせにより左房は多彩な「顔」をみせる。

前述の血流および組織ドプラ指標が比較的短期間 (short-term) のLVEDPあるいは左房圧を反映するのに比べて、左房サイズは過去から現在まで (long-term) の「左室拡張機能異常の歴史」を物語る指標であるとの意見が多い。それではこの左房サイズを用いて各種病態の予後を推定することは可能であろうか?という問いに対して、現在までの諸家の報告をみる限り答えは「yes」である⁸⁸⁾。

その中で興味ある報告を紹介すると、1) 高齢者 (65歳以上) の isolated diastolic heart failure 例では左房容積係数 $\geq 32 \text{ ml/m}^2$ は最初の心不全発症を予測する重要な因子である⁸⁹⁾、2) 肥大型心筋症における左房径 $> 48 \text{ mm}$ は心事故死に対する独立した予測因子である⁹⁰⁾、3) 左房容積係数 $> 32 \text{ ml/m}^2$ は急性心筋梗塞後の死亡を予測する強力な因子である⁹¹⁾、4) 拡張型心筋症における左房容積係数 $> 68.5 \text{ ml/m}^2$ は強力な心事故予測因子である⁹²⁾、などの結果が得られている。

左室拡張障害の進展は左房サイズの拡大を来とし、いずれかの時期においては心房細動を招来することは周知である。従って、心房細動が出現すること自体、その病態の予後は不良であると考えてよい。一般に、心房細動時において心機能指標を計測する場合、連続する数心拍の平均値をとる、RR間隔が比較的安定した数心拍の平均値をとる、先行RR間隔と先々行RR間隔の比が1となる時相の値をとる、など一定の見解が得られていない。さらに頻脈性心房細動例においては、その計測値の信頼性に関して疑問をもたざるを得ない。たとえば、任意の数心拍の平均値 (この計測自体問題がある) を用いて、TMFのE波の減速時間 (DT) $< 160 \text{ msec}$ であれば平均肺動脈楔入圧 $\geq 18 \text{ mmHg}$ ⁹³⁾ を、またE/Ew ≥ 11 であれば平均肺動脈楔入圧 $\geq 15 \text{ mmHg}$ ⁹⁴⁾ を推定できるとの報告もある。

ここで、この“一定しない”RR間隔を逆に利用して、左房充満の心拍ごとの変化から肺うっ血の重症度を評価でき

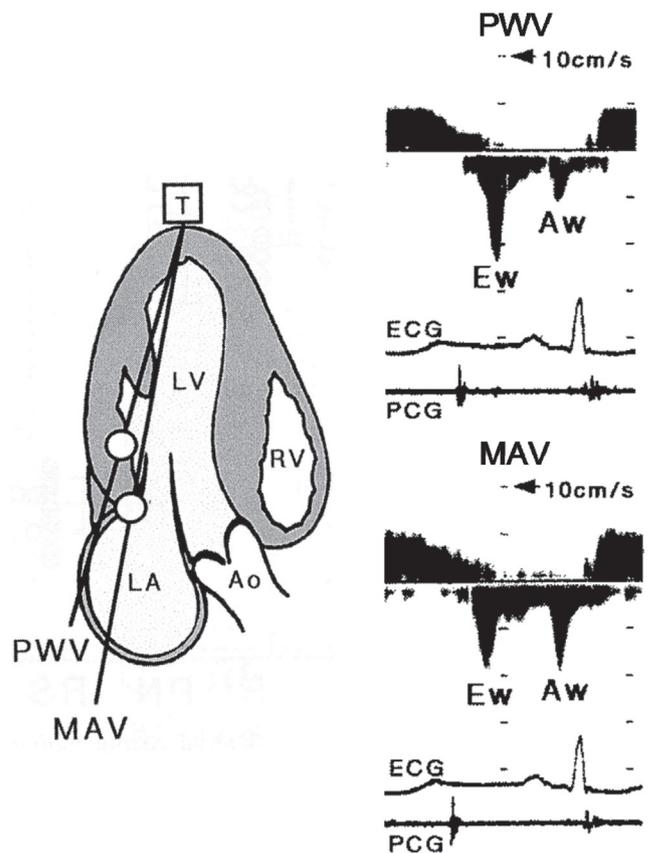


Fig. 17 Sample recording of the motion velocity patterns of the left ventricular posterior wall (PWV) and mitral annulus of the PW site (MAV) by pulsed tissue Doppler imaging in the apical long-axis view of the LV (left), and PWV and MAV patterns in a patient with LV systolic dysfunction (right). The peak atrial systolic wall motion velocity (Aw) is greater in the MAV than in the PWV. T: transducer, LV: left ventricle, RV: right ventricle, LA: left atrium, Ao: ascending aorta, Ew: peak early diastolic wall motion velocity, ECG: electrocardiogram, PCG: phonocardiogram.

るという考え方がある⁹⁵⁾。すなわち、左房充満を反映するPVFのPVS₂と先行RR間隔の関係を検討することにより、肺静脈-左房-左室連関の破綻度を推測しようとする試みである。例えば若年で、左室機能に異常を認めない孤立性心房細動例では、左室への流入のほとんどは急速流入期に終了しているため、左房への充満、すなわちPVS₂は比較的保たれており、かつ先行RR間隔によってもほとんど影響を受けない (Fig. 18)。

一方、肥大型心筋症、心筋梗塞症、拡張型心筋症、心アミロイドーシスなどの心筋疾患では、いずれもPVS₂の平均

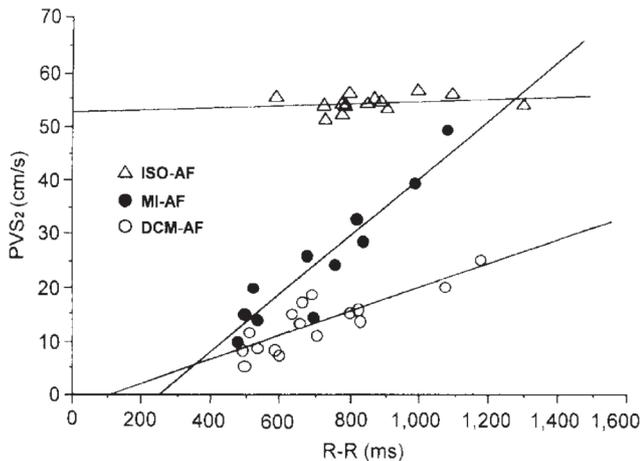


Fig. 18 Correlations between the peak second systolic forward pulmonary venous flow velocity (PVS_2) and the preceding R-R interval in 3 patients with atrial fibrillation. ISO-AF: a young patient with isolated atrial fibrillation, MI-AF: a patient with myocardial infarction and atrial fibrillation, DCM-AF: a patient with dilated cardiomyopathy and atrial fibrillation.

値は正常に比べて減高し、さらに PVS_2 波高と先行RR間隔の関係が有意の正相関を示す。この中でも、左室収縮不全例において左房筋に器質的異常を認める例、あるいは左房のFrank-Starling 機序が限界に達した例ではその傾斜がより小となり、肺うっ血の重症化を示唆する傍証となる。

現在、isolated diastolic heart failureは収縮不全例と同じく予後が不良であると考えられている^{96,97}。日常臨床においてよく遭遇する疾患、例えば高血圧、糖尿病、肥満、高脂血症（あるいは脂質異常症）などのcommon diseaseにおいて、単独でdiastolic heart failureを来たす頻度はおよそ10%以下である。このような病態においては、通常、TMFは $E/A < 1$ 、すなわち弛緩異常波形を示すことが多く、少なくともdiastolic heart failureを来たすためには、Table 2に示すような因子が重複していることが必須であり、特に高齢、女性、高血圧は重要な規定因子となりうる⁹⁸。

しかしながら、TMFが $E/A < 1$ の状態、将来diastolic heart failureになることを予測することは至難の業である。近年、左房サイズ、左室心筋重量、心筋strain imaging法による左室心筋の収縮期および拡張早期strain rate、動脈の弾性がその予測指標として注目されている^{99,100}。一方、心筋線維化の抑制や電気的リモデリングを是正できるRA

Table 2 Risk factors for isolated left ventricular diastolic heart failure.

1. advanced age
2. female gender
3. hypertension
4. diabetes
5. obesity
6. dyslipidemia
7. arterial stiffness
8. coronary artery disease

系抑制薬¹⁰¹や、pleiotropic effectの期待できるstatin¹⁰²による早期介入は、将来のdiastolic heart failureへの進展を阻止できる可能性があり期待したい。

最後に、「左室拡張不全」という病態を正しく診断するための手順について、代表的な実例を提示しておくので参考にされたい¹⁰³ (Fig. 19)。

おわりに

左室機能不全を「血流と壁運動の不整合 (mismatch)」という視点から概説した。血流ドプラ法による僧帽弁口血流速度波形 (TMF) と肺静脈血流速度波形 (PVF) から血流情報^{6,9}を、また組織ドプラ法や心筋strain imaging法を用いて左室心筋の壁運動情報^{60,104,105}を把握することが可能である。

臨床的に左室機能不全を評価する場合、収縮不全あるいは拡張不全のいずれにおいても、左室の硬さ (stiffness) による影響がいかほどに左房、肺静脈、肺、さらには右心系へと波及するかを理解することが重要であり、必ずしも左室心筋の収縮能あるいは拡張能についてのgold standardを求めているものではない¹⁰⁶。

このような臨床的見地に立てば、従来のMモードおよび断層心エコー法から得られる心腔径・容積や左室心筋重量に加えて、血流および組織ドプラ法や心筋strain imaging法、さらには総合的心機能指標であるTei index¹⁰⁷やbrain natriuretic peptide (BNP) を用いることにより、左室機能不全を「実際の (practical)」に評価することは十分に可能であると思われる¹⁰⁸。

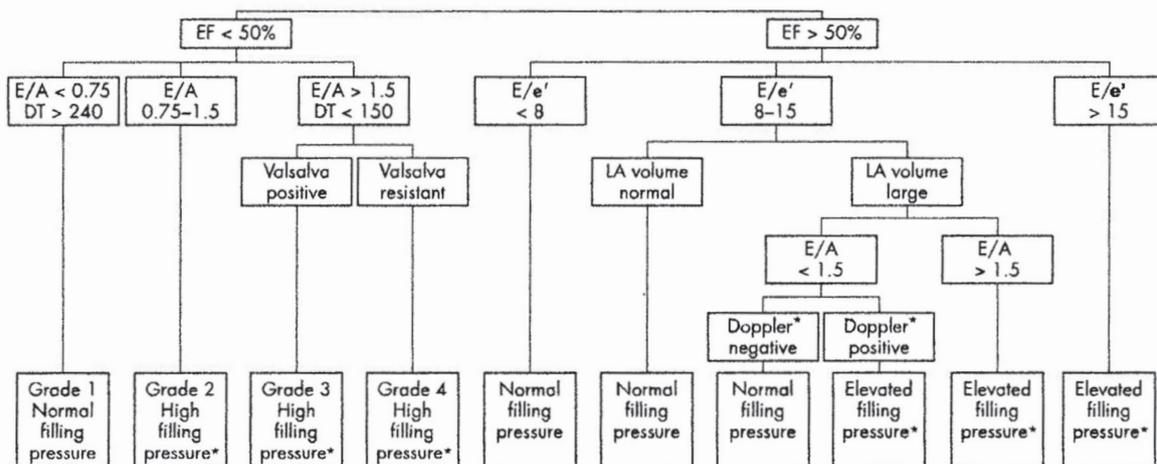


Fig. 19 Screening assessment for diastolic left ventricular function and filling pressures (quoted from reference #103).

Two-dimensional and Doppler echocardiographic variables can be used to readily classify diastolic function.

*In general, high filling pressures should be confirmed with multiple parameters (that is, E/e' , E/Vp , A-dur difference, response to Valsalva manoeuvre, tricuspid regurgitation velocity, etc).

文 献

- 1) Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977; 39: 137-145.
- 2) Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks C, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984; 54: 778-782.
- 3) Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565-1574.
- 4) 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* 1982; 46: 92-102.
- 5) Nishimura RA, Appleton CP. "Diastology": beyond E and A. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 372-374.
- 6) Oki T. State of the art: "diastology" research 1998. *J Med Invest* 1998; 45: 9-25.
- 7) Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *Circulation* 2005; 112: e154-e235.
- 8) Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Lack of relationship between Doppler indices of diastolic function and left ventricular pressure transients in patients with definite diastolic heart failure. *Am Heart J* 2004; 148: e12.
- 9) Oki T, Oishi Y, Tanaka H, Emi S, Mizuguchi Y, Ishimoto T, Nagase N, Ara N. Renewed interest in left atrial function: what do we need to evaluate clinically? *J Echocardiogr* 2005; 3: 60-75.
- 10) Kuecherer HF, Kusumoto F, Muhiudeen IA, Cahalan MK, Schiller NB. Pulmonary venous flow patterns by transesophageal pulsed Doppler echocardiography: relation to parameters of left ventricular systolic and diastolic function. *Am Heart J* 1991; 122: 1683-1693.
- 11) Iuchi A, Oki T, Fukuda N, Tabata T, Manabe K, Kageji Y, Sasaki M, Hama M, Yamada H, Ito S. Changes in transmitral and pulmonary venous flow velocity patterns after cardioversion of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1996; 131: 270-275.
- 12) Oki T, Tabata T, Yamada H, Fukuda N, Abe M, Onose Y, Wakatsuki T, Iuchi A, Ito S. Assessment of abnormal left atrial relaxation by transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow velocity. *Clin Cardiol* 1998; 21: 753-758.
- 13) Kuecherer HF, Muhiudeen IA, Kusumoto FM, Lee E, Moulinier LE, Cahalan MK, Schiller NB. Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow. *Circulation* 1990; 82: 1127-1139.
- 14) Moyoshi H, Oishi Y, Mizuguchi Y, Ishimoto T, Nagase N, Fujimoto T, Iuchi A, Oki T. Relation of atrial function to ventricular filling during preload reduction in normal subjects: combined analysis of atrioventricular and venous flow velocities. *J Echocardiogr* 2007; 5: 48-54.
- 15) Oki T, Fukuda N, Iuchi A, Tabata T, Kiyoshige K, Fujimoto T, Manabe K, Yamada H, Ito S. Changes in left ventricular inflow and pulmonary venous flow velocities dur-

- ing preload alteration in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 430-435.
- 16) Oki T, Fukuda N, Iuchi A, Tabata T, Tanimoto M, Manabe K, Kageji Y, Sasaki M, Yamada H, Ito S. Left atrial systolic performance in the presence of elevated left ventricular end-diastolic pressure: evaluation by transesophageal pulsed Doppler echocardiography of left ventricular inflow and pulmonary venous flow velocities. *Echocardiography* 1997; 14: 23-32.
 - 17) Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1687-1696.
 - 18) Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, Owa M, Nakasone I, Sakakibara H, Nimura Y. Augmentation of atrial contribution to ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac flowmetry. *Am J Cardiol* 1984; 53: 586-589.
 - 19) Hees PS, Fleg JL, Dong SJ, Shapiro EP. MRI and echocardiographic assessment of the diastolic dysfunction of normal aging: altered LV pressure decline or load? *Am J Physiol* 2004; 286: H782-H788.
 - 20) Yamakado T, Takagi E, Okubo S, Imanaka-Yoshida K, Tarumi T, Nakamura M, Nakano T. Effects of aging on left ventricular relaxation in humans. Analysis of left ventricular isovolumic pressure decay. *Circulation* 1997; 95: 917-923.
 - 21) Prasad A, Okazaki K, Zadeh AA, Dijk E, Fu Q, Thomas JD, Levine BD. Abnormalities of Doppler measures of diastolic function in the healthy elderly are not related to alterations of left atrial pressure. *Circulation* 2005; 111: 1499-1503.
 - 22) Oki T, Fukuda N, Iuchi A, Tabata T, Kiyoshige K, Manabe K, Kageji Y, Sasaki M, Hama M, Yamada H, Ito S. Evaluation of left ventricular diastolic hemodynamics from the left ventricular inflow and pulmonary venous flow velocities in hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Heart J* 1995; 36: 617-627.
 - 23) Mizuguchi Y, Oishi Y, Tanaka H, Emi S, Ishimoto T, Nagase N, Kiyoshige K, Oki T. Familial hypertrophic cardiomyopathy with triphasic transmitral flow velocity. *J Echocardiogr* 2006; 4: 37-42.
 - 24) Lam CS, Han L, Ha JW, Oh JK, Ling LH. The mitral L wave: a marker of pseudonormal filling and predictor of heart failure in patients with left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 336-341.
 - 25) Goto M, Arakawa M, Suzuki T, Tanaka T, Miyamoto H, Yamaguchi M, Takaya T, Ito H, Hirakawa S. A quantitative analysis of reservoir function of the human pulmonary "venous" system for the left ventricle. *Jpn Circ J* 1986; 50: 222-231.
 - 26) Yamamoto K, Nishimura RA, Chalki HP, Appleton CP, Holmes DR, Redfield MM. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1819-1826.
 - 27) Kiyoshige K, Oki T, Fukuda N, Iuchi A, Tabata T, Fujimoto T, Manabe K, Kageji Y, Sasaki M, Ito S. Changes in left ventricular inflow and pulmonary venous flow velocities during preload alteration in dilated heart. *Clin Cardiol* 1996; 19: 38-44.
 - 28) Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, Stenner R, Sanarico M, Tavazzi L. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1222-1230.
 - 29) Temporelli PL, Corra U, Imparato A, Bosimini E, Scappellato F, Giannuzzi P. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1591-1597.
 - 30) Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994; 90: 2772-2779.
 - 31) Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 132-139.
 - 32) Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1983; 52: 137-146.
 - 33) Ohtani K, Yutani C, Nagata S, Koretsune Y, Hori M, Kamada T. High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1162-1169.
 - 34) Klein AL, Obarski TP, Stewart WJ, Casale PN, Pearce GL, Husbands K, Cosgrove DM, Salcedo EE. Transesophageal Doppler echocardiography of pulmonary venous flow: a new marker of mitral regurgitation severity. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 518-526.
 - 35) Kageji Y, Oki T, Iuchi A, Tabata T, Ito S. Relationship between pulmonary capillary wedge V wave and transmitral and pulmonary venous flow velocity patterns in various heart diseases. *J Card Fail* 1996; 2: 215-222.
 - 36) Isaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloes J, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989; 64: 66-75.
 - 37) Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, Uematsu M, Yamazaki N, Mine Y, Sano A, Hiramasa M. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 717-724.
 - 38) Oki T, Tabata T, Mishiroy Y, Yamada H, Abe M, Onose Y, Wakatsuki T, Iuchi A, Ito S. Pulsed tissue Doppler imaging of left ventricular systolic and diastolic wall motion velocities to evaluate differences between long and short axes in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 308-313.
 - 39) Palka P, Lange A, Fleming AD, Fenn LN, Bouki KP,

- Shaw TRD, Fox KAA, McDicken WN, Sutherland GR. Age-related transmural peak mean velocities and peak velocity gradients by Doppler myocardial imaging in normal subjects. *Eur Heart J* 1996; 17: 940-950.
- 40) Yamada H, Oki T, Mishiro Y, Tabata T, Abe M, Onose Y, Wakatsuki T, Ito S. Effect of aging on diastolic left ventricular myocardial velocities measured by pulsed tissue Doppler imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 574-581.
- 41) Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Thomas JD, Klein AL. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 108-114.
- 42) Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, Iuchi A, Fukuda N, Ito S. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 921-928.
- 43) Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-1533.
- 44) Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Schultheiss HP, Pauschinger M, Tschöpe C. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction. A comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation* 2007; 116: 637-647.
- 45) Onose Y, Oki T, Tabata T, Yamada H, Ito S. Assessment of the temporal relationship between left ventricular relaxation and filling during early diastole using pulsed Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging. *Jpn Circ J* 1999; 63: 209-215.
- 46) Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, Narula J, Vannan MA, Lester SJ, Tajik JA, Seward JB, Khandheria BK, Belohlavek M. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 539-551.
- 47) Streeter DD Jr, Spotnitz HM, Patel DP, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res* 1969; 24: 339-347.
- 48) Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Wang J, Belohlavek M. Biphasic tissue Doppler waveforms during isovolumic phases are associated with asynchronous deformation of subendocardial and subepicardial layers. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1104-1111.
- 49) Takayama Y, Costa KD, Covell JW. Contribution of laminar myofiber architecture to load-dependent change in mechanics of left ventricular myocardium. *Am J Physiol* 2002; 282: H1510-H1520.
- 50) Waldman LK, Nosan D, Villarreal F, Covell JW. Relation between transmural deformation and local myofiber direction in canine left ventricle. *Circ Res* 1988; 63: 550-562.
- 51) Oki T, Iuchi A, Tabata T, Mishiro Y, Yamada H, Abe M, Onose Y, Wakatsuki T, Ito S. Left ventricular systolic wall motion velocities along the long and short axes measured by pulsed tissue Doppler imaging in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 121-128.
- 52) Sohn DW, Chung WY, Chai IH, Zo JH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Lee YW. Mitral annulus velocity in the noninvasive estimation of left ventricular peak dP/dt. *Am J Cardiol* 2001; 87: 933-936.
- 53) Onose Y, Oki T, Mishiro Y, Yamada H, Abe M, Manabe K, Kageji Y, Tabata T, Wakatsuki T, Ito S. Influence of aging on systolic left ventricular wall motion velocities along the long and short axes in clinically normal patients determined by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 921-926.
- 54) Oki T, Tabata T, Yamada H, Manabe K, Fukuda N, Abe M, Onose Y, Iuchi A, Fukuda N, Ito S. Difference in systolic motion velocity of the left ventricular posterior wall in patients with asymmetric septal hypertrophy and prior anteroseptal myocardial infarction. Evaluation by pulsed tissue Doppler imaging. *Jpn Heart J* 1998; 39: 163-172.
- 55) Mishiro Y, Oki T, Yamada H, Onose Y, Matsuoka M, Tabata T, Wakatsuki T, Ito S. Use of angiotensin II stress pulsed tissue Doppler imaging to evaluate regional left ventricular contractility in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 1065-1073.
- 56) Matsuoka M, Oki T, Mishiro Y, Yamada H, Tabata T, Wakatsuki T, Ito S. Early systolic mitral annular motion velocities responses to dobutamine infusion predict myocardial viability in patients with previous myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 143: 552-558.
- 57) Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SWL. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 1195-1201.
- 58) Rakowski H, Carasso S. Quantifying diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. The ongoing search for the holy grail. *Circulation* 2007; 116: 2662-2665.
- 59) Tada T, Oki T, Abe M, Yamada H, Matsuoka M, Yamamoto T, Tabata T, Wakatsuki T, Ito S. The role of short- and long-axis function in determining late diastolic left ventricular filling in patients with hypertension: assessment by pulsed Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1211-1217.
- 60) Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1021-1029.
- 61) Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relax-

- ation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr* (in press).
- 62) Notomi Y, Lysyansky P, Setser PM, Shiota T, Popovic ZB, Martin-Milklovic MG, Weaver JA, Oryszak SJ, Greenberg NL, White RD, Thomas JD. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2034–2041.
 - 63) Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JA, Torp H, Ihlen H, Smiseth OA. New noninvasive methods for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005; 112: 3149–3156.
 - 64) Stuber M, Scheidegger MB, Fischer SE, Nagel E, Steineemann F, Hess OM, Boesiger P. Alterations in the local myocardial motion pattern in patients suffering from pressure overload due to aortic stenosis. *Circulation* 1999; 100: 361–368.
 - 65) Dong SJ, Hees PS, Huang WM, Buffer SA Jr, Weiss JL, Shapiro EP. Independent effects of preload, afterload, and contractility on left ventricular torsion. *Am J Physiol* 1999; 277: H1053–H1060.
 - 66) Takeuchi M, Nakai H, Kokumai M, Nishikage T, Otani S, Lang RM. Age-related changes in left ventricular twist assessed by two-dimensional speckle tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 1077–1084.
 - 67) Fuchs E, Muller MF, Oswald H, Thony H, Mohacsi P, Hess OM. Cardiac rotation and relaxation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 715–722.
 - 68) Ingels NB Jr, Hansen DE, Daughters GT, Stinson EB, Alderman EL, Miller DC. Relation between longitudinal, circumferential, and oblique shortening and torsional deformation in the left ventricle of the transplanted human heart. *Circ Res* 1989; 64: 915–927.
 - 69) Notomi Y, Srinath G, Shiota T, Martin-Miklovic MG, Beachler L, Howell K, Ohyszak SJ, Deserranno DG, Freed AD, Greenberg NL, Younoszai A, Thomas JD. Maturation and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics. Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood. *Circulation* 2006; 113: 2534–2541.
 - 70) Tanaka H, Oishi Y, Mizuguchi Y, Miyoshi H, Ishimoto T, Nagase N, Yamada H, Oki T. Contribution of the pericardium to left ventricular torsion and regional myocardial function in patients with total absence of the left pericardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 268–274.
 - 71) Foster E, Lease KE. New untwist on diastole. What goes around comes back. *Circulation* 2006; 113: 2477–2479.
 - 72) Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, Shiota T, Deserranno D, Popovic ZB, Garcia MJ, Greenberg NL, Thomas JD. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation* 2006; 113: 2524–2533.
 - 73) Takeuchi M, Borden WB, Nakai H, Nishikage T, Kokumai M, Nagakura T, Otani S, Lang RM. Reduced and delayed untwisting of the left ventricle in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a study using two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur Heart J* 2007; 28: 2756–2762.
 - 74) Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Wang J, Jahangir A, Seward JB, Belohlavek M. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 163–172.
 - 75) Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging. A new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1903–1914.
 - 76) Ohkushi H, Asai M, Ishimoto T, Tominaga T, Fukuda N, Taoka M, Kusaka Y, Irahara K, Oki T, Niki T, Mori H. Left ventricular diastolic filling patterns in hypertrophic cardiomyopathy and myocardial infarction: studies by pulsed Doppler echocardiography and multi-gated blood pool scan. *J Cardiol* 1984; 14: 95–104.
 - 77) Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 426–440.
 - 78) Dini FL, Dell-Anna R, Micheli A, Michelassi C, Ravai D. Impact of blunted pulmonary venous flow on the outcome of patients with left ventricular systolic dysfunction secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1455–1460.
 - 79) Dini FL, Michelassi C, Micheli G, Rovai D. Prognostic value of pulmonary venous flow Doppler signal in left ventricular dysfunction. Contribution of the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1295–1302.
 - 80) Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 254–261.
 - 81) Liang HY, Cauduro SA, Pellikka PA, Bailey KR, Grossardt BR, Yang EH, Rihal CS, Seward JB, Miller FA, Abraham TP. Comparison of usefulness of echocardiographic Doppler variables to left ventricular end-diastolic pressure in predicting future heart failure events. *Am J Cardiol* 2006; 97: 866–871.
 - 82) Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, Lam PK, Sanderson JE. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 820–826.
 - 83) Fielingsdorf J, Schmidt C, Debrunner M, Tavakoli R, Genoni M, Straumann E, Bertel O, Naegeli B. Atrium-driven mitral annulus motion velocity reflects global left ventricular function and pulmonary congestion during acute biventricular pacing. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 288–293.
 - 84) Abe M, Oki T, Tabata T, Yamada H, Onose Y, Matsuoka M, Mishiro Y, Wakatsuki T, Ito S. Evaluation of the he-

- modynamic relationship between the left atrium and left ventricle during atrial systole by pulsed tissue Doppler imaging in patients with left heart failure. *Jpn Circ J* 1999; 63: 763-769.
- 85) Sohn DW, Kim YJ, Lee MM, Park YB, Choi YS, Lee YW. Differentiation between reversible and irreversible restrictive left ventricular filling patterns with the use of mitral annulus velocity. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 891-895.
 - 86) Yamamoto T, Oki T, Yamada H, Tanaka H, Ishimoto T, Wakatsuki T, Tabata T, Ito S. Prognostic value of the atrial systolic mitral annular motion velocity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 333-339.
 - 87) Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1206-1207.
 - 88) Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TSM. Left atrial size. Physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2357-2363.
 - 89) Takemoto Y, Barues ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, Bailey KR, Tsang TSM. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2005; 96: 832-836.
 - 90) Nistri S, Olivetto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, Conte MR, Casazza F, Galderisi M, Maron BJ, Cecchi F. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian registry for hypertrophic cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 2006; 98: 960-965.
 - 91) Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, Park SW, Bailey KR, Pellikka PA. Left atrial volume. A powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2207-2212.
 - 92) Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, Enriquez-Sarano M. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1425-1430.
 - 93) Chirillo F, Brunazzi MC, Barbiero M, Giavarina D, Pasqualini M, Franceschini-Grisolia E, Cotogni A, Cavarzerani A, Rigatelli G, Stritoni P, Longhini C. Estimating mean pulmonary wedge pressure in patients with chronic atrial fibrillation from transthoracic Doppler indexes of mitral and pulmonary venous flow velocity. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 19-26.
 - 94) Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai TH, Kim HS, Chun HG, Kim HC. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 927-931.
 - 95) Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Fukuda K, Abe M, Onose Y, Iuchi A, Fukuda N, Ito S. Evaluation of left atrial filling using systolic pulmonary venous flow velocity measurements in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 1998; 21: 169-174.
 - 96) Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-259.
 - 97) Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-269.
 - 98) Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, Döring A, Broeckel U, Riegger G, Schunkert H. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 2003; 24: 320-328.
 - 99) Mizuguchi Y, Tanaka H, Oishi Y, Miyoshi H, Emi S, Ishimoto T, Nagase N, Oki T. Predictive value of associations between carotid arterial sclerosis and left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular risk factors. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 806-812.
 - 100) Oishi Y, Mizuguchi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. Echocardiographic features of patients with congestive heart failure and preserved left ventricular pump function: a retrospective study in a selected common disease cohort. *J Echocardiogr* 2008; 6: 9-14.
 - 101) Tsang TSM, Barnes ME, Abhayaratna WP, Cha SS, Gersh BJ, Langins AP, Green TD, Bailey KR, Miyasaka Y, Seward JB. Effects of quinapril on left atrial structural remodeling and arterial stiffness. *Am J Cardiol* 2006; 97: 916-920.
 - 102) Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. Impact of statin therapy on left ventricular function and carotid arterial stiffness in patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2008; 72: 538-544.
 - 103) Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart* 2003; 89 (suppl III): iii18-iii23.
 - 104) Oki T. The role of tissue Doppler imaging as a new diagnostic option in evaluating left ventricular function. *J Echocardiogr* 2003; 1: 29-42.
 - 105) Oki T, Tanaka H, Oishi Y. A new dawn in the evaluation of left ventricular diastolic function. Diagnostic challenges of tissue Doppler imaging. In: Shah PM, editor. *Cardiac Ultrasound Today*, Arizona: Chrestomathic press; 2005 (11). p. 117-152.
 - 106) Maurer MS, Spevack D, Burkoff D, Kronzon I. Diastolic dysfunction: can it be diagnosed by Doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1543-1549.
 - 107) Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26: 135-136.
 - 108) Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 500-506.