

心房細動例に関する身体運動時における左室回転運動の動態および運動耐容能との関係：2次元スペクトルトラッキング心エコー図法による評価

氏名 内田 耕資

所属 山口大学大学院医学系研究科

応用医工学専攻 器官病態内科学講座

平成26年3月

目次

第1章 緒言	3
第2章 目的	5
第3章 方法	5
第4章 結果	12
第5章 考察	19
第6章 結語	25
第7章 謝辞	26
第8章 参考文献	27

第1章：緒言

近年、MRIによる心筋 tagging 法や2次元スペックルトラッキング心エコー図法といった技術により、左室の回転運動を正確、非侵襲的かつ再現性をもって定量化することが可能となった¹⁻²⁾。解剖学的に心筋束線維はらせん状の配置をとっており、収縮期に心尖部は反時計方向に、心基部は時計方向に回転して左室の“ねじれ”を生み出す³⁻⁴⁾。拡張期には、左室は“ほどけ”て、収縮期に蓄えられた弾性エネルギーを放出する⁵⁻⁶⁾。この“ほどけ”は主に等容拡張期に起こり、左室内の圧勾配とそれによる左室の能動的な血液吸引 (suction) を生み出す⁷⁾。このような左室メカニクスの身体運動時における振る舞い、運動耐容能への影響について洞調律例ではいくつかの研究がなされ、徐々に明らかになりつつある。これらの中には安静時ないし運動負荷時の心エコー図指標と運動耐容能との関連を示した報告も含まれており⁸⁻¹⁰⁾、Notomiらは組織ドプラー法を用いて、健常例で左室のねじれが増強すると左室内圧勾配も増強されることを¹¹⁾、また Doucendeらは左室のねじれやほどけが身体運動強度に応じて増加し、これらが主に心尖部の回転運動により生み出されていることを¹²⁾、各々報告している。そして、等容拡張期の左室内圧勾配を増強する上で、左室の回転運動は重要な役

割を担っており、特に心拍数が上昇して拡張期が短縮する身体運動時に正常な左室充満圧を維持する上で欠かせないメカニズムであることが示唆されている。

一方、心房細動（AF）患者においては、心エコー図指標と運動耐容能との関連性についてはほとんど解明されていない。AFは日常的によく目にする不整脈であり、日本における有病率は0.56%とされる¹³⁾。さらに、AFは運動耐容能の低下や重篤な心不全の危険因子でもあり¹⁴⁻¹⁶⁾、運動耐容能の低下は予後やQOLと関連している¹⁷⁻¹⁸⁾。Leeらは標準的な安静時心エコー図法により、運動耐容能と安静時の拡張早期僧房弁通過血流速度—拡張早期僧帽弁輪速度比（E/e'）との間に有意な相関があることを示している¹⁹⁾。しかし、左室回転運動の身体運動時における振る舞いや、その運動耐容能との関係について、洞調律例では明らかになりつつあるものの、AF例においては過去に報告がなく、依然未知のままである。

第 2 章：目的

AF 例の左室回転運動が洞調律例と同様に運動時に増加し、その運動時増加量が運動耐容能と相関することを検証した。

第 3 章：方法

対象は心肺運動負荷試験目的で当施設に紹介された患者で、経胸壁心エコー図検査にて左室駆出率が 50%以上、AF の既往があり、スクリーニング期間中に AF 以外の調律をみとめなかった連続 63 例であった。次のものは除外した：1) AF 以外の調律（洞調律を含む）、2) 心エコー図の画質が不良で解析困難、3) 高度の弁膜症、4) COPD 等の肺疾患、5) 運動負荷中に虚血所見を示したもの。対象例の全例において、患者が従来使用していた内服・外用薬（アンギオテンシン変換酵素阻害薬、 β 遮断薬、カルシウム受容体拮抗薬、利尿剤、アンギオテンシン受容体拮抗薬等を含む）は継続した。

本研究では、上記対象患者に対して運動負荷心エコー図検査（ESE）、心肺運動負荷試験（CPX）、B-type natriuretic peptide（BNP）測定を行い、それらを比較して仮説の検証を行った。本研究のプロトコールを図 1 に示す。なお、本研究は山口大学病院の治験審査委員会の承認のもとに施行され、各患者から書面に

よる説明の下で同意を得て行われた

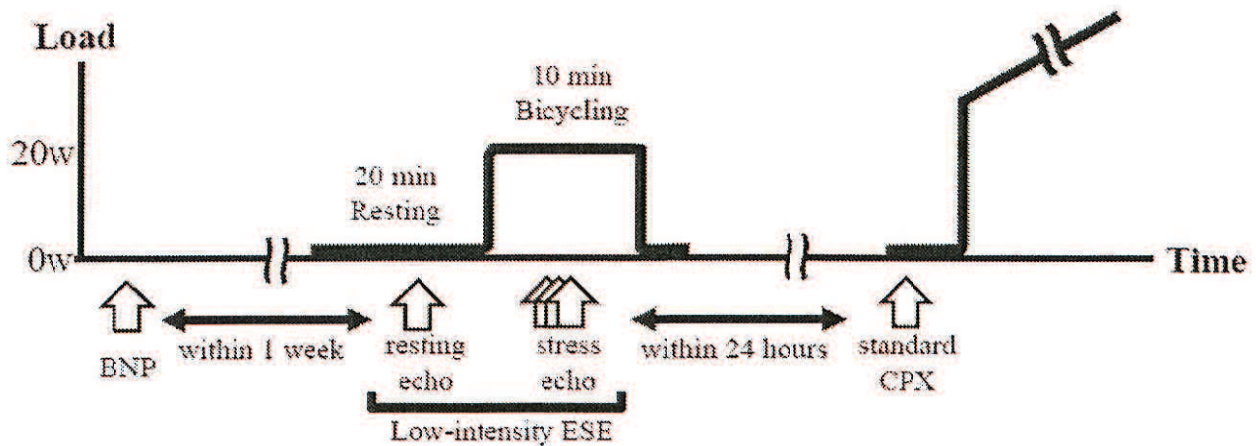


図1. 研究プロトコール。略語は本文を参照。

1) 運動負荷心エコー図検査 (ESE)

全症例で ESE を施行した。患者を半側臥位エルゴメータ装置 (Echo Stress Table 750EC, LOAD, Groningen, Netherlands) に横たえて、20 分間の安静の後、20W×50rpm の固定負荷量で 10 分間のエルゴメータ運動を行った。安静時および運動負荷時に 2 次元断層心エコー図、Doppler 心エコー図を撮像し、また血圧も測定した。

心エコー図の撮像には商用の心エコー図装置 (Vivid E9, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) を使い、各データはオフラインでの解析のためにハードディスクに 5 心拍分保存され、平均された。2 次元断層心エコー図では、2 次

元スペックルトラッキング法による解析のために左室心尖部および心基部の短軸像を撮像し、また modified Simpson 法による LVEF、拡張末期左室容積係数 (LVEDVI)、収縮末期左室容積係数 (LVESVI) や、area-length 法による左房容積係数 (LAVI) の計測等のため心尖部アプローチ像も撮像した。また、傍胸骨長軸像より Penn の式²⁰⁾等を用いて左室平均壁厚 (RWT) や左室重量係数 (LVMI) を求めた。次に、サンプルボリュームを僧帽弁尖に置いてパルス Doppler 心エコー図により拡張早期経僧帽弁血流速度(E)ならびに同減衰時間 (DT) を求めた。拡張早期僧帽弁輪速度 (e') は組織 Doppler 法により心尖部 4 腔像でサンプルボリューム (3-5mm) を側壁側僧帽弁輪に置いて計測し、これらから E/e'を算出した。各変数において、運動時変化率 (Δ) を次式のように算出した。

$$\text{運動時変化率 } (\Delta) = (\text{運動時変数} - \text{安静時変数}) / \text{安静時変数} \times 100 (\%)$$

次に 2D speckle tracking 法によるオフライン解析について述べる。本法は断層像上の心筋スペックルをパターンマッチング法によってフレームごとに追跡する手法であり、断層像上の任意の点の動く方向、その速度、移動距離、さらにこれらに基づき任意の方向への心筋の伸び縮み程度を評価することが出来る²¹⁾。具体的には、2次元スペックルトラッキング解析ソフト(EchoPac, GE

Medical Systems, Princeton, NJ)を用いて、2次元断層像心エコー図による左室心尖部・心基部短軸像から、左室心尖部および心基部における、収縮期の回転角度 (Rot(deg)。心尖部側から見て反時計方向を正方向とする)、その時間微分である回転速度 (sRotR(deg/s))、そして拡張早期の回転速度 (eRotR(deg/s)) を、安静時および運動負荷時の各々で一心拍毎に求めた (図2)。得られたデータは連続5心拍で平均した。また、各変数において、運動時変化率 (Δ) を

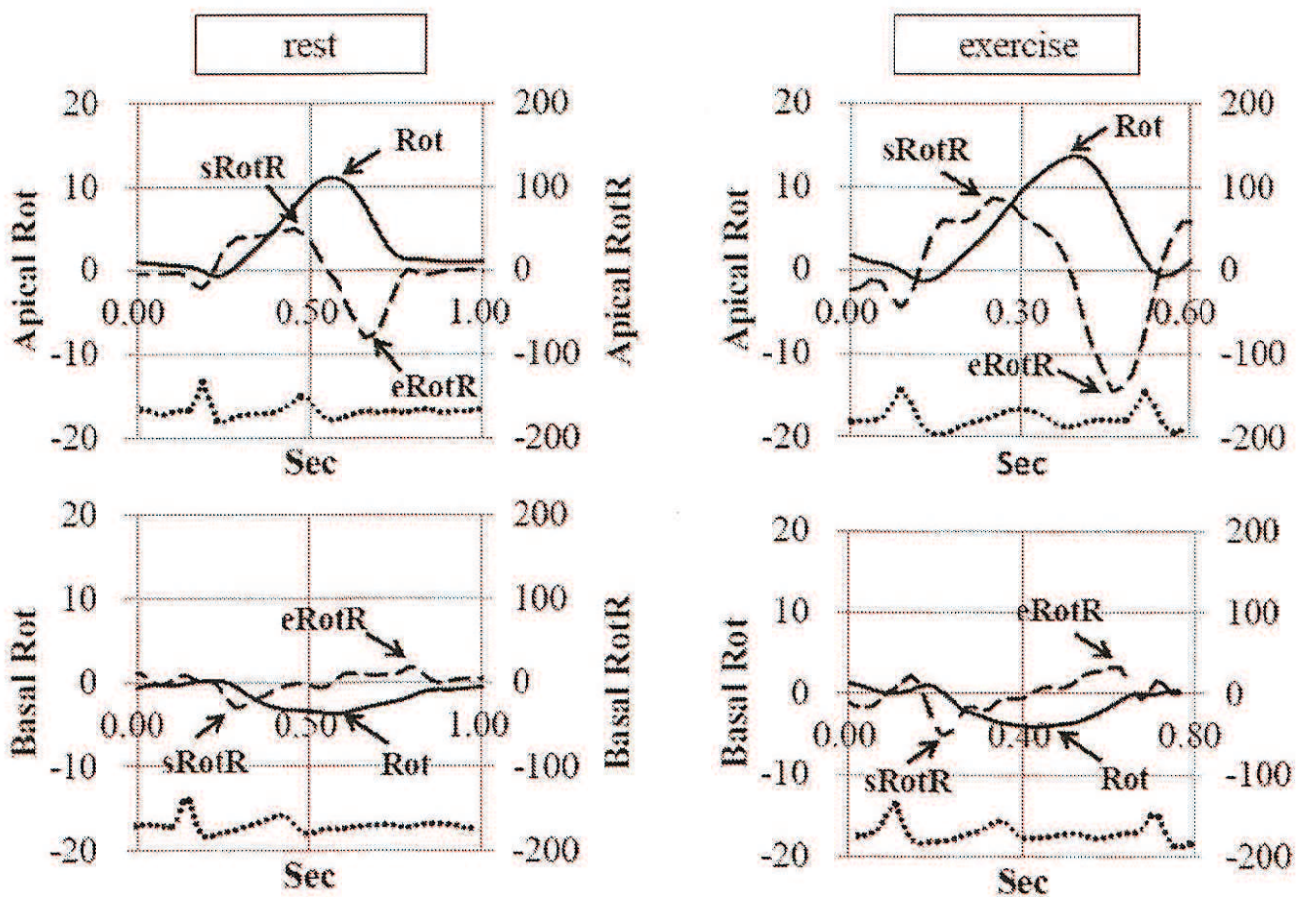


図2. 心尖部および心基部における Rot (実線)、RotR (破線) および心電図波形 (点線) の典型例。安静時 (左) と運動時 (右)。略語は本文を参照。

前述のとおり算出した。

2) 心肺運動負荷試験 (CPX)

全症例で、ESE から 24 時間以内に、呼気ガス分析法による標準的な症候限界性心肺運動負荷試験を、アップライト型エルゴメータを用いて施行した。検査は ESE の結果を知らされていない 2 名の循環器医が症候限界まで負荷がかかるように施行しており、検査中の血圧、心拍数、12 誘導心電図も記録された。安静時および運動負荷時の酸素消費量、二酸化炭素排泄量等を連続的に計測し、実測最高酸素摂取量 (PeakVO₂) を求めた。また、Itoh らが報告した²²⁾、日本人の健常成人における年齢・性別調整後の予測最高酸素摂取量を以下の式で求めた。

$$\text{予測最高酸素摂取量 (男性)} = -0.272 \times \text{年齢(年)} + 42.29 \text{ (ml/min/kg)}$$

$$\text{予測最高酸素摂取量 (女性)} = -0.196 \times \text{年齢(年)} + 35.38 \text{ (ml/min/kg)}$$

これらの値から予測最高酸素摂取量比 (%peakVO₂) を以下のように求めた。

$$\text{予測最高酸素摂取量比 (%peakVO}_2\text{)} =$$

$$\text{実測最高酸素摂取量 / 予測最高酸素摂取量} \times 100 (\%)$$

3) BNP 測定

63名中49名において、ESEの1週間以内に末梢血検体より血漿BNPを測定した。血液検体は速やかに専用試験管内に保存され、血漿BNP値は高感度酵素免疫測定法(TOSOH II BNP Assay Kit; Tosoh, Tokyo)にて計測した。

4) 再現性評価

心尖部および心基部のRotの再解析のために、計10点のデータをランダムに選択した。検者内誤差を評価するために観察者1が1週間以上の間隔をあけてこれらのデータを再解析した。また、観察者1の解析結果を知らされていない観察者2もこれらのデータを解析し、検者間誤差を評価した。再現性は **mean absolute percent error** (2者の測定値間の差の絶対値を、2者の測定値の平均値で除したものを総データ数で平均したもの) で評価した。

5) 統計解析

得られた結果は平均値±標準偏差の形式で表記した。統計解析は SPSS Statistics 19(IBM, New York City, NY)で行った。群間の比較には、連続変数の場合は対応のないt検定あるいはMann-WhitneyのU検定を、カテゴリ変数の場合はカイ2乗検定を用いた。群内の比較には対応のあるt検定を用いた。単変

量線形回帰分析を用いて、%peakVO₂と臨床指標および心エコー図指標との関係を評価した。%peakVO₂と有意な相関を示した全ての指標（ただし安静時の指標を除く）について、ステップワイズ法により多変量線形回帰分析に組み込み、%peakVO₂の独立規定因子を求めた。すべての統計において、 $p < 0.05$ を有意とした。

第 4 章：結果

1) 臨床背景

前述の登録規定、除外規定に則り計 63 名の患者を対象とし、34 名が除外された。内訳は、解析画質不良例が 1 名、発作性 AF 例が 30 名、頻発する心室性期外収縮が 3 名であった。その結果、計 29 名が研究継続の対象となった。

全対象患者の臨床背景（既往疾患、内服薬、CPX 指標を含む）、ベースラインの心エコー図指標を表 1 に示す。 $\%peakVO_2$ の中間値は 71.8% であり、この値により対象患者は運動耐容能保持群 ($\%peakVO_2 \geq 71.8\%$ 、15 名) と運動耐容能低下群 ($\%peakVO_2 < 71.8\%$ 、14 名) に二分した。 $\%peakVO_2$ の平均値は、運動耐容能保持群で $95.0 \pm 17.5\%$ 、運動耐容能低下群で $61.3 \pm 9.9\%$ であった。

運動耐容能保持群では、BMI 値が有意に高く (23.7 ± 2.6 vs 21.5 ± 2.7 , $P < 0.05$)、BSA 値も類似の傾向を示した (1.74 ± 0.17 vs 1.63 ± 0.16 , $P = 0.09$)。一方、BNP、安静時心拍数、収縮期血圧、左室拡張末期径、左室駆出率、左室重量係数、左房容積係数、高血圧ないし糖尿病の罹患率、あるいは β 遮断薬の使用率において、二群間に有意差は見られなかった。

表 1. 臨床背景とベースラインの心エコー図指標

	全群 (n=29)	運動耐容能保持群 (n=15)	運動耐容能低下群 (n=14)
Sex (M/F)	23/6	13/2	10/4
Age (year)	62 ± 13	67 ± 7	58 ± 17
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 2.8	23.7 ± 2.6	21.5 ± 2.7†
BSA (m ²)	1.68 ± 0.18	1.74 ± 0.17	1.63 ± 0.16
既往			
HT	15	7	8
DM	2	1	1
DL	7	5	2
内服薬			
β-blockers	12	5	7
ACE-I / ARB	11	5	6
CCB	9	4	5
BNP (pg/mL)	155 ± 119	145 ± 100	166 ± 142
peakVO ₂ (mL/kg/min)	19.5 ± 5.3	22.6 ± 4.1	16.0 ± 4.2†
%peakVO ₂ (%)	78.7 ± 22.2%	95.0 ± 17.5	61.3 ± 9.9†
HR (bpm)	80 ± 17	81 ± 19	79 ± 16
Systolic BP (mmHg)	127 ± 19	126 ± 19	128 ± 20
LVDd (mm)	45 ± 5	44 ± 6	45 ± 5
LVEDVI (mL/m ²)	33 ± 9	31 ± 6	35 ± 11
LVESVI (mL/m ²)	13 ± 5	12 ± 3	14 ± 6
LVEF (%)	62 ± 5	62 ± 5	62 ± 5
MWT (mm)	10 ± 2	11 ± 2	10 ± 2
RWT	0.47 ± 0.13	0.50 ± 0.13	0.45 ± 0.13
LVMI (g/m ²)	94 ± 15	96 ± 16	92 ± 14
LAVI (mL/m ²)	49 ± 15	46 ± 11	53 ± 18

†: P < 0.05 (vs. preserved %peakVO₂ group); BMI: body mass index, BSA: body surface area, HT: hypertension, DM: diabetic mellitus, DL: dyslipidemia, ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin II receptor antagonist, CCB: calcium channel blocker, BNP: B-type natriuretic peptide, peakVO₂: the peak oxygen consumption, %peakVO₂: %predicted peak oxygen consumption, HR: heart rate, BP: blood pressure, LVDd: left ventricular end-diastolic diameter, LVEDVI: left ventricular end-diastolic volume index, LVESVI: left ventricular end-systolic volume index, LVEF: left ventricular ejection fraction, MWT: mean wall thickness, RWT: relative wall thickness, LVMI: left ventricular mass index, LAVI: left atrial volume index.

2) ESE における心エコー図指標

安静時および運動時における血行動態ならびに心エコー図の指標を表 2 に示す。運動耐容能保持群、運動耐容能低下群の両群において、運動に伴い、収縮期血圧、心拍数、E、e' は増加し、DT は減少したが、LVEDVI や心基部の Rot 関連指標には有意な変化は見られなかった。一方、運動耐容能保持群においてのみ、心尖部の Rot 関連指標は増加し、LVESVI は減少した。また、E/e' は運動耐容能低下群でのみ増加した。安静時において、心基部 Rot は運動耐容能保持群で運動耐容能低下群よりも小さく (4 ± 2 vs. 6 ± 2 degrees, $p < 0.05$)、心尖部 Rot についても同様の傾向が見られた (12 ± 6 vs 14 ± 5 , $P = 0.36$)。運動耐容能保持群では心尖部の sRotR、eRotR は運動耐容能低下群よりも有意に大きかった (127 ± 41 vs 86 ± 27 , 151 ± 55 vs 111 ± 38 , respectively; all $p < 0.05$)。さらに、心尖部の Δ Rot、 Δ sRotR、 Δ eRotR もまた運動耐容能保持群で有意に大であった (47 ± 66 vs -11 ± 18 , 54 ± 63 vs 5 ± 26 , 45 ± 44 vs 4 ± 7 , respectively; all $p < 0.05$)。

表2. 安静時および運動時における血行動態ならびに心エコー図指標

	運動耐容能保持群 (n=15)			運動耐容能低下群 (n=14)		
	安静時	運動時	Δ(%)	安静時	運動時	Δ(%)
HR (bpm)	81 ± 19	102 ± 25*	27 ± 17	79 ± 16	107 ± 28*	36 ± 27
Systolic BP (mmHg)	126 ± 19	135 ± 21*	8 ± 10	128 ± 20	138 ± 20*	9 ± 11
LVEDVI (mL/m ²)	31 ± 6	32 ± 7	6 ± 18	35 ± 11	36 ± 11	9 ± 24
LVESVI (ml/ m ²)	12 ± 3	10 ± 3*	-12 ± 16	14 ± 6	12 ± 5	-3 ± 26
LVEF (%)	62 ± 5	69 ± 5*	10 ± 8	62 ± 5	66 ± 6*	0 ± 30
TMF E (cm/s)	84 ± 16	102 ± 22*	23 ± 19	89 ± 30	115 ± 36*	32 ± 11
DT (cm/s ²)	147 ± 38	132 ± 41*	-11 ± 13	155 ± 56	115 ± 59*	-28 ± 36
TDI e' _{lat} (cm/s)	11.6 ± 2.7	13.6 ± 2.7*	18.6 ± 18.5	11.3 ± 2.6	13.8 ± 3.0*	23.7 ± 17.5
a' _{lat}	7.6 ± 2.5	7.9 ± 2.5	5.4 ± 18.8	8.8 ± 6.0	9.5 ± 6.7*	8.1 ± 13.9
Apical Rot (deg)	12 ± 6	16 ± 6*	47 ± 66	14 ± 5	12 ± 4*	-11 ± 18 †
sRotR(deg/s)	90 ± 32	127 ± 41*	54 ± 63	85 ± 29	86 ± 27 †	5 ± 26 †
eRotR(deg/s)	-110 ± 44	-151 ± 55*	45 ± 44	-110 ± 39	-111 ± 38†	4 ± 7†
Basal Rot (deg)	-4 ± 2	-5 ± 5	49 ± 89	-6 ± 2†	-4 ± 3	-9 ± 69
sRotR (deg/s)	-47 ± 18	-54 ± 35	16 ± 47	-52 ± 17	-63 ± 36	24 ± 64
eRotR (deg/s)	54 ± 26	52 ± 24	4 ± 48	54 ± 20	56 ± 19	9 ± 30

*: P < 0.05 (vs. rest), †: P < 0.05 (vs. preserved %peakVO₂ group).

BP: blood pressure, HR: heart rate, LVEDVI: left ventricular end-diastolic volume index, E: early diastolic mitral inflow velocity, DT: deceleration time of E, A: late diastolic mitral inflow velocity, e': early diastolic mitral annular velocity, a': late diastolic mitral annular velocity, TR PG: tricuspid regurgitant pressure gradient, Rot: rotation, sRotR: peak rotation rate in systolic phase, eRotR: peak rotation rate in early diastolic phase, aRotR: peak rotation rate in atrial contractile phase, Δ: incremental ratio during exercise.

3) %peakVO₂と臨床指標および心エコー図指標との相関

単変量線形回帰分析では、心尖部および心基部の安静時 Rot (R=-0.44, p=0.02, R=-0.49, p<0.01, respectively)、心尖部の Δ Rot、Δ sRotR、Δ eRotR (R=0.72, R=0.59, R=0.66, respectively; all p<0.01) は%peakVO₂との間に有意な相関を示したが(表3)、その他の指標と%peakVO₂との間に有意な相関は見られなかった。ステップワイズ組み込み法による多変量線形回帰分析では、心尖部 Δ Rot のみが%peakVO₂の独立規定因子であり、図3に示すように両者の間には良好な相関が認められた。一方、心尖部の Δ sRotR、Δ eRotR は、%peakVO₂の独立規定因子にはなり得なかったが、図4に示すように心尖部 Δ Rot との間には良好な相関が認められた (r=0.75, r=0.81; all p<0.01)。

表 3 . %peakVO2 と相関を有する指標

指標	単変量線形回帰分析		多変量線形回帰分析	
	R	P value	β	P value
心尖部 Rot (安静時)	-0.44	0.02	-	-
Δ Rot	0.72	< 0.01	0.72	P<0.01
Δ sRotR	0.59	< 0.01	-	NS
Δ eRotR	0.66	< 0.01	-	NS
心基部 Rot (安静時)	0.49	< 0.01	-	-

E: early diastolic mitral inflow velocity, e': early diastolic mitral annular velocity, Rot: rotation, sRotR: peak rotation rate in systolic phase, eRotR: peak rotation rate in early diastolic phase, aRotR: peak rotation rate in atrial contractile phase, Δ : incremental ratio during exercise;

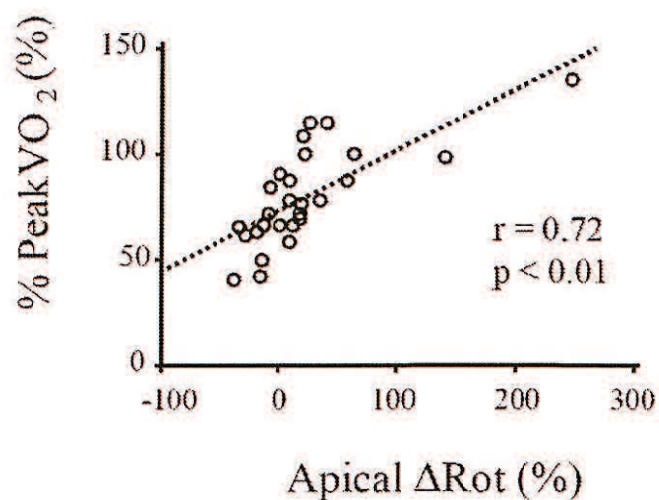


図3. 心尖部 Δ Rot と %peakVO2 との相関関係。略語は本文を参照。

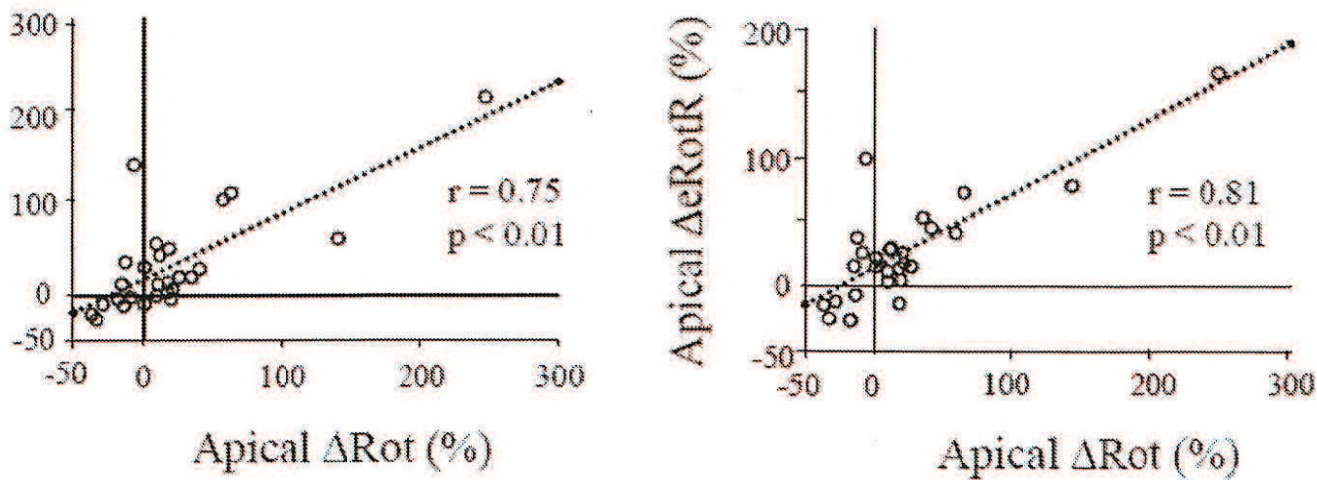


図4. 心尖部 Δ Rot と、心尖部 Δ sRotR あるいは心尖部 Δ eRotR との相関関係。
略語は本文を参照。

4) 再現性

検者間誤差、検者内誤差は心尖部 Rot でそれぞれ $18 \pm 15\%$ と $12 \pm 10\%$ 、心基部 Rot で $8 \pm 10\%$ と $9 \pm 16\%$ であった。

第 5 章：考察

本研究は、LVEF の保たれた AF 症例において、身体運動が左室の回転運動におよぼす効果、および左室の回転運動あるいはその関連指標と運動耐容能との関係を示した最初の研究である。本研究では、

(1) 運動耐容能低下群において安静時の心基部 Rot はより大きく、心尖部の ΔRot やその関連指標はより小さく、 E/e' は運動中に有意に上昇すること、(2) 心尖部の ΔRot は $\%peakVO_2$ の独立規定因子であること、(3) 心尖部の ΔRot は $\Delta sRotR$ だけでなく $\Delta eRotR$ とも強い相関を有することを示した。

運動耐容能低下群では、運動時に、 E/e' は増加したが、Rot 関連指標はいずれも増加しなかった。健常洞調律例において、Notomi らは運動時に左室のねじれの増強は左室内圧勾配の増強に関連していることを示しており、さらに肥大型心筋症例においては左室のねじれと左室内圧勾配のいずれも低下していることを示している¹¹⁾。また、Burns らは運動耐容能の保持された若年健常例では、運動耐容能の低下した高齢群と比較して、運動中の左室のねじれがより増強され

ることを報告している²³⁾。本研究の運動耐容能低下群における結果から、運動中に Rot 関連指標が十分に増強できなければ、左室内圧勾配も十分には増強されず、左室による血流吸引が低下して左房圧が上昇し、左房圧上昇を反映する²⁴⁾とされる E/e' の上昇を招いた可能性がある。

本研究ではまた、心尖部の ΔRot が ΔsRotR のみならず ΔeRotR とも強く相関していた。心筋束は解剖学的にらせん状に配されており、心尖部は反時計方向回転を、また心基部は時計方向回転をとることで、収縮期に左室のねじれが生み出される^{3,4)}。左室のほどけは収縮期に蓄えられた弾性エネルギーを解放することで生み出されるが^{5,6)}、ほどけは主に等容拡張期に起こり、左室内圧勾配を増大することで左室による血液の吸引を生じるとされ、さらに Doucende ら¹²⁾はねじれだけでなくほどけも主に心尖部の Rot、すなわち回転運動により生み出されることを報告している。我々の研究結果は、LVEF の保たれた AF 例においても、洞調律例と同様の収縮—拡張連関の仕組みが機能している可能性を示唆している。

本研究では、安静時の心尖部 Rot および心基部 Rot は%peakVO₂と逆相関した。左室のねじれは、心内膜側線維束による負方向のねじれ成分（線維束が右手らせんの向きに配されていることによる）と心外膜側線維束による正方向のねじれ成分（線維束が左手らせんの向きに配されていることによる）を差引した正味量として決まる。後者は回転半径が大きいために前者よりも大きく、結果として左室のねじれは正方向（心尖部からみて反時計方向）となる³⁾。また、過去の心エコー図や心臓MRIによる報告では肥大型心筋症例において安静時の左室ねじれはより大きいとされており、これは左室壁厚がより厚いことで先ほど述べた心外膜側線維束の正方向のねじれ成分が増大した結果であろうと考察されている^{11, 25)}。Burnsらは運動耐容能の低下した高齢症例において、運動耐容能の保たれた若年群と比して安静時の左室ねじれは増大していると報告している²³⁾。Nakaiらも安静時の左室ねじれは加齢とともに増大することを報告しており、原因として加齢に伴う心内膜側線維束の変性による影響を推察している²⁶⁾。本研究でも運動耐容能低下群では安静時の心尖

部 Rot および心基部 Rot は運動耐容能保持群より大であった（ただし、心尖部 Rot については有意差には至らなかった）。両群間で左室壁厚や年齢に有意差は見られておらず、運動耐容能低下群では心内膜側心筋線維の変性を有していたのかもしれない。そして、より高い安静時 Rot 値は、既に安静時において減弱している左室内圧勾配や左室の吸引を代償するメカニズムなのかもしれない。その結果、運動耐容能が低下した AF 例では安静時 Rot が高値なのかもしれない。

本研究の制約として、第一に患者群が小さく、洞調律の対照群が含まれていないことが挙げられる。多変量解析の使用に際してはより大きな患者群が望ましかった。年齢と性別は運動耐容能の規定因子であるため、これらの影響を最小化するべく、臨床指標や心エコー図指標との比較対象には peakVO₂ の代わりに%peakVO₂ を用いた。第二の制約として、検者内・検者間誤差が比較的大きいという点が挙げられる。これは画質の影響が大きいと考えられるが、運動負荷心エコー図においては撮像時間やエコーウィンドウが限られて

いるために安静時心エコー図と比して画質が劣化しやすく、2次元スペクトルトラッキング解析において、心内膜のトレースや関心領域の設定に際して影響を及ぼしやすい。本研究では画質劣化をできるだけ低減すべく、過去の報告と比べて運動負荷時の負荷量を低くした。また、今回使用した二次元スペクトルトラッキング法は心尖部や心基部の位置決めにおいて厳密には対象毎にばらつきが生じうる。三次元スペクトルトラッキング法ではそのようなばらつきを避けることができるとされる。しかし、前者は後者に比して時間分解能が優れており、運動時の指標を計測対象とする本研究においては時間分解能を優先して二次元スペクトルトラッキング法を採用した。なお、本研究で用いている20W固定という低い運動負荷はAFが頻脈化するのを避けることで時間分解能の観点からも有利であったと考えられる。第三の制約として、従来の報告の多くが心尖部と心基部の回転運動から左室のねじれを求めて運動耐容能との比較対象としているのに対して、本研究では心尖部あるいは心基部の回転運動そのものを比較対象としている。これは本研究の対象が従来報告さ

れている洞調律例ではなく AF 例であり、したがって R-R 間隔が心拍毎に異なるために二次元スペクトルトラッキング法では左室のねじれ運動が求められないことによる。しかし、洞調律例の報告では左室のねじれ運動の多くは心尖部の回転運動により生み出されているとされており¹²⁾、したがってねじれ運動ではなく回転運動に注目することでも運動時の左室のメカニクスを解明できると考えた。最後に、運動負荷量が症候限界の最大負荷ではなく 20W 固定とした点が挙げられる。確かに、最大負荷時の心エコー図指標は運動耐容能との間により強い相関を示した可能性があるが、20W 固定という低負荷にもいくつかの利点がある。ひとつは運動負荷による心エコー図の画質への影響が小さい点²³⁾、また、高齢者（一般に、AF の罹患率が高く、筋骨格系の合併症も多いとされる¹³⁾）でも支障なく遂行可能な点である。実際に本研究においては全症例において運動負荷心エコー図を完遂することができた。

第 6 章：結語

左室駆出率の保たれた AF 例において、運動により左室心尖部の収縮期回転運動（正方向）、拡張期回転運動（負方向）のいずれも増強される。左室心尖部回転運動の運動時増加率は運動耐容能と相関していた。

第 7 章：謝辞

本研究を進めるにあたり、研究計画の立案、研究の遂行、結果の解析から論文作成にわたる全過程においてご指導いただいた和田靖明先生、運動負荷心エコー図検査におけるデータ計測および統計解析処理をサポートいただいた有吉亨先生、運動負荷心エコー図検査におけるデータ計測をサポートいただいた奥田真一先生、村上和華子先生、明連武樹先生、原田典子先生、心肺運動負荷試験についてご指導いただいた山本健先生、上山剛先生、運動負荷心エコー図検査についてご指導いただいた田中伸明先生、そして、研究指導から討論に至る全般にわたり指導統括いただいた矢野雅文先生に感謝致します。また、本研究を進めるにあたり、AF 症例の抽出にご協力いただいた吉賀康裕先生、心肺運動負荷試験の実施にご協力いただいた白石宏造先生、中島唯光先生、文本朋子先生に感謝致します。

参考文献

1. Buchalter MB, Weiss JL, Rogers WJ, et al. Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging. *Circulation* 1990;81:1236-44.
2. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005;112:3149-56.
3. Ingels NB, Hansen DE, Daughters GT, et al. Relation between longitudinal, circumferential, and oblique shortening and torsional deformation in the left ventricle of the transplanted human heart. *Circ Res* 1989;64:915-27.
4. Torrent-Guasp F, Ballester M, Buckberg GD, et al. Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:389-92
5. Bell SP, Nyland L, Tischler MD, et al. Alterations in the determinants of diastolic suction during pacing tachycardia. *Circ Res* 2000;87:235-40.
6. Nikolic SD, Yellin EL, Dahm M, et al. Relationship between diastolic shape (eccentricity) and passive elastic properties in canine left ventricle. *Am J Physiol*. 1990;259:H457-63
7. Notomi Y, Popovic ZB, Yamada H, et al. Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H505-13.
8. Hadano Y, Murata K, Yamamoto T, et al. Usefulness of mitral annular velocity in predicting exercise tolerance in patients with impaired left

- ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2006;97:1025-8.
9. Grewal J, McCully RB, Kane GC, et al. Left ventricular function and exercise capacity. *JAMA* 2009;301:286-94.
 10. Ha JW, Choi D, Park S, et al. Left ventricular diastolic functional reserve during exercise in patients with impaired myocardial relaxation at rest. *Heart* 2009;95:399-404.
 11. Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, et al. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation* 2006;113:2524-33.
 12. Doucende G, Schuster I, Rupp T, et al. Kinetics of left ventricular strains and torsion during incremental exercise in healthy subjects: the key role of torsional mechanics for systolic-diastolic coupling. *Cardiovasc Imaging* 2010;3:586-94.
 13. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009;137:102-7.
 14. Agostoni P, Emdin M, Corrà U, et al. Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2008;29:2367-72.
 15. De Ferrari GM, Klersy C, Ferrero P, et al. Atrial fibrillation in heart failure patients: prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. *Eur J Heart Fail* 2007;9:502-9.
 16. Singh SN, Tang XC, Singh BN, et al. Quality of life and exercise

- performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:721-30.
17. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
18. Levy T, Walker S, mason M, et al. Importance of rate control or rate regulation for improving exercise capacity and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation and normal left ventricular function: a randomised controlled study. *Heart*. 2001;85:171-8.
19. Lee SH, Jung JH, Choi SH, et al. Exercise intolerance in patients with atrial fibrillation: clinical and echocardiographic determinants of exercise capacity. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1349-54.
20. R.B. Devereux, N. Reichek. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8.
21. Murata K, Ueyama T, Tanaka T, et al. Right ventricular dysfunction in patients with Brugada-like electrocardiography: a two dimensional strain imaging study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011; doi: 10.1186/1476-7120-9-30.
22. Itoh H, Ajisaka R, Koike A, et al. Heart rate and blood pressure response to ramp exercise and exercise capacity in relation to age, gender, and mode of exercise in a healthy population. *J Cardiol*. 2013;61:71-8.
23. Burns AT, La Gerche A, MacIsaac AI, et al. Augmentation of left

- ventricular torsion with exercise is attenuated with age. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:315-20.
24. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation* 2004;109:2432-9.
25. Young AA, Kramer CM, Ferrari VA, et al. Three-dimensional left ventricular deformation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1994;90:854-67.
26. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, et al. Effect of aging on twist-displacement loop by 2-dimensional speckle tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19:880-5.
27. Wada Y, Murata K, Tanaka T, et al. Simultaneous Doppler tracing of transmitral inflow and mitral annular velocity as an estimate of elevated left ventricular filling pressure in patients with atrial fibrillation. *Circulation Journal* 2012;76:675-81.