

左室拡張期流入血流の規定因子に関する臨床的研究

—多変量解析法並びに下半身陽圧陰圧負荷法を用いた検討—

高橋 利之

①

論文題目

左室拡張期流入血流の規定因子  
に関する臨床的研究

—多変量解析法並びに下半身陽圧陰圧負荷法を用いた検討—

氏名 高橋利之

## 緒言

左室拡張期流入あるいは充満の指標は、臨床的には左室造影(1)、RIアンジオグラフィ(2)、ドップラー心エコー図(3)等を用いて求められ、左室拡張機能、特に左室弛緩能を評価するためにしばしば用いられてきた(1-6)。しかし、左室拡張期流入血流は拡張期左房-左室間の圧較差を駆動力として生ずるため、左室側の特性のみならず上流である左房側の特性、特に左房圧によっても強く影響される(7-9)。実際臨床例においても、左房圧の変化を考慮に入れなければ左室拡張期流入指標の変化の解釈が困難な場合があることが相次いで報告され(10-16)、さらに、心疾患患者において左房圧の変化が左室拡張期流入血流パターンの有意の変化を惹起することが陸続と報告された(17-34)。それ以後も、左房圧が左室拡張期流入の重要な規定因子であることは動物実験(35-37)、流路モデル実験(7)、コンピューター・シミュレーション(38)により確かめられた。

しかしながら、左室拡張期流入血流の指標、左房圧および左室拡張期特性の間の定量的関係については未だ不明な点が多い。特に、左室拡張期流入の個々の指標に豊富に含まれる左室拡張期特性に関する情報を引き出すためには、左房圧のレベルあるいはその変化の影響を如何に処理したらよいかについては不明である。この点は拡張期流入血流指標を臨床的に使用する際に特に問題となっているが、左房圧のレベルを補正するための具体的な方法は未だ提示されていない。

したがって本研究の目的は、心疾患患者においてドップラー心エコー図を用いて求めた左室拡張期流入血流の指標と、左房圧の代用としての肺毛細管圧及び観血的に求めた他の左室血行動態指標との間の定量的関係を明らかにすることであり、さらに左房圧のレベルを考慮にいたした新しい左室拡張期流入動態の評価法について検討することである。本研究は大別して二部より成るが、第一部(研究1)では重回帰分析法を用いて、左室拡張期流入血流指標と肺毛細管圧

あるいは他の左室血行動態指標との間の定量的関係をモデル化した。また第二部（研究II）では、静脈還流を制御することにより、比較的他の血行動態指標から独立に、かつ段階的に左房圧を変化させることが可能な下半身陽圧陰圧負荷法（17, 18, 28, 34, 39, 40）を用いて、特に左室急速流入期流入血流ピーク速度と肺毛細管圧との間の定量的関係を分析し、安静時左室機能の差異が両者の関係に及ぼす影響について検討を加えた。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象は心疾患患者23例（男22，女1例）で、平均年齢は $55 \pm 10$ 歳（平均 $\pm$ 標準偏差）であった（表1）。基礎疾患は狭心症8例，陳旧性心筋梗塞9例，拡張型心筋症4例，肥大型心筋症1例，胸痛症候群1例であり，全例に対して冠状動脈造影を含む診断的心カテーテルを施行し，診断を確定した。有意の冠状動脈病変を認めたにもかかわらず，心筋梗塞の既往が不明で，左室造影上壁運動が正常な症例を狭心症群に分類した。なお，1)急性心筋梗塞発症後1カ月以内の患者，2)重症心不全患者，3)不安定狭心症患者，4)臨牀的に有意な弁膜症を患者，5)洞調律以外の症例，は対象より除外した。対象例の心機能分類（New York Heart Association分類(41)）はI度ないしはII度であり，虚血性心疾患における狭心症の重症度（Canadian Cardiovascular Society分類(42)）に関しても，I度ないしはII度であった。対象の内19例（男18，女1例）に対しては研究I（多変量解析法）を施行し，16例（全例男）に対しては研究II（下半身陽圧陰圧負荷法）を施行した。12例の患者については両方のプロトコールによる分析を行った。いずれのプロトコールについても，全症例より事前に検査承諾書を得た。

(表1) 対象

症例 No.	年齢 (歳)	臨床診断	冠状動脈 造影所見	心機能分類		研究I No.	研究II No.
				NYHA分類	CCS分類		
1	56F	Angina	2VD(LAD+LCX)	I	I	1	/
2	65M	Angina	1VD(LAD)	I	I	2	1
3	67M	Angina	1VD(LAD)	I	I	3	2
4	71M	Angina	3VD	I	I	4	3
5	54M	Angina	1VD(LAD)	I	II	5	/
6	51M	Angina	2VD(LAD+LCX)+LMT	I	I	6	/
7	43M	Angina	3VD+LMT	II	I	/	4
8	49M	Angina	2VD(LAD+RCA)	II	II	/	5
9	57M	OMI(A, Ap)	2VD(LAD+RCA)	I	I	7	6
10	58M	OMI(A, Ap)	1VD(LAD)	I	I	/	7
11	36M	OMI(A, Ap)	2VD(LAD+RCA)	I	I	8	8
12	49M	OMI(A)	1VD(LAD)	I	I	9	9
13	47M	OMI(A, Ap)	1VD(LAD)	I	II	10	10
14	67M	OMI(A, Ap, I)	3VD	I	I	11	11
15	49M	OMI(P)	1VD(LCX)	I	I	12	12
16	52M	OMI(A, Ap)	2VD(LAD+LCX)	I	II	13	/
17	49M	OMI(I, P)	1VD(RCA)	I	I	14	/
18	49M	DCM	Normal	I	/	15	13
19	62M	DCM	Normal	I	/	/	14
20	51M	DCM	Normal	II	/	16	15
21	43M	DCM	Normal	II	/	17	/
22	54M	HCM	Normal	I	/	18	16
23	50M	CPS	Normal	I	/	19	/

F=女性; M=男性; Angina=狭心症; OMI=陳旧性心筋梗塞, ()内は梗塞の部位を示す(A=前壁; Ap=心尖部; I=下壁; P=後壁); DCM=拡張型心筋症; HCM=肥大型心筋症; CPS=胸痛症候群; 1VD=一枝病変; 2VD=二枝病変; 3VD=三枝病変; LAD=左冠状動脈前下行枝; LCX=左冠状動脈回旋枝; RCA=右冠状動脈; NYHA=New York Heart Association; CCS=Canadian Cardiovascular Society.

## 2. 研究 I: 多変量解析法による検討

### (i) 対象

本研究の対象は(表1)に示した症例のうち19例(男18例, 女1例, 平均年齢 $54 \pm 9$ 歳)である。基礎疾患は狭心症6例, 陳旧性心筋梗塞8例, 拡張型心筋症3例, 肥大型心筋症1例, 胸痛症候群1例であった。

### (ii) 血行動態指標

血行動態指標は診断的心カテーテル検査施行時に求めた。左心及び右心カテーテル法は大腿動静脈よりのアプローチにより施行した。

まず, 7Fのカテ先端型血圧計(Millar社製)を左室内に挿入し, 7Fのバルーン付き熱希釈法カテーテル(Gould社製)を肺動脈内に留置して, 左室圧と肺毛細管圧の同時記録を行った。カテーテル先端型血圧計は水銀血圧計に対して校正し, 大気圧をゼロ点とした。またバルーン付き熱希釈法カテーテルは, 水銀血圧計に対して校正したP23 Dトランスデューサー(Gould社製)に接続し, ゼロ点は前腋窩線より5 cm下に設定した。

圧データの記録には, 熱転写型記録装置(三栄測器社製)及びFM磁気テープレコーダー(ソニー・マグネスケール社製)を用いた。磁気テープ上の左室圧を, パーソナル・コンピュータシステムPacket 11e(アンリツ社製)を用いて4 msecおきにデジタル化し, 左室圧下降脚時定数を以下の二つの方法を用いて算出した。

#### (a) Weiss等の方法(43)

左室圧  $P(t)$  を次式に当てはめて時定数  $T_w$  を算出した。

$$P(t) = P_0 \cdot e^{-t/T_w} \dots\dots\dots (式1)$$

ここに,  $t$  は左室圧の一次微分が最小になる時点からの経過時間で,  $P_0$  は  $t=0$  の時点における左室圧である。

#### (b) Thompson等の方法(44)

左室圧  $P(t)$  を次式に当てはめて時定数  $T_b$  を算出した。

$$P(t) = P_0 \cdot e^{-t/T_b} + P_b \dots\dots\dots (式2)$$

ここに,  $t$  及び  $P_0$  は Weiss等の方法と同一であり,  $P_b$  は漸近線である。圧データのサンプリングは左室圧の一次微分が最小になる時点か

ら左室圧が次の拡張終期圧より5 mm Hg高いレベルに到達する時点までの間に行った。いずれの方法についても、 $P(t)$ と $t$ との間の相関係数は全症例において0.99より大であった。時定数については最低10心拍の平均値を以後のデータ解析に用いた。

左室造影に関しては、8Fのpig-tailカテーテル（USCI社製）を用いて、造影剤40 mlを13 ml/秒の速度で左室内に注入し、右前斜位30度の左室像を60 frames/秒で撮影した。左室容積はarea-length法を用いて算出し、体表面積で除して補正した。左室造影上の指標としては、左室収縮終期容積係数（LVESVI）及び駆出分画（LVEF）を以後のデータ解析に用いた。

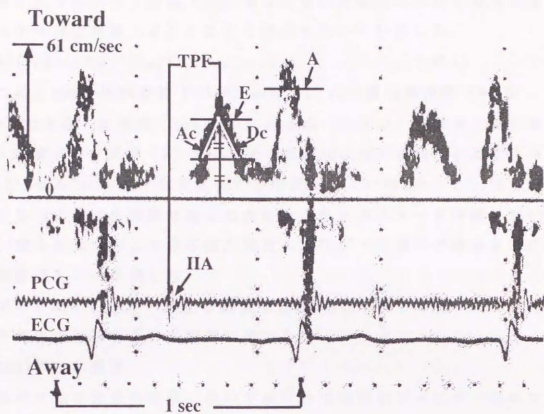
### (iii) ドップラー心エコー図

ドップラー心エコー図の記録は心カテーテル検査より24時間以内に施行した。この時間内に、胸痛発作、心不全症状の出現・増悪、心電図変化、等有意な血行動態変化を示唆するような臨床症状を呈した例はなかった。

ドップラー心エコー図の記録はカラー・ドップラー断層心エコー図記録装置SSD 880（アロカ社製）を用いて行い、使用した搬送周波数は2.5 MHz、パルス繰り返し周波数は2 kHzであった。超音波トランスデューサーを心尖部に置き、断層心エコー図上左室長軸像を描出して、カラー・ドップラー法による左室拡張期流入血流像と超音波ビームとを、両者ができるだけ平行になるように設定し、サンプル・ボリュームを拡張期僧帽弁輪の中央部に位置させた。検出されたドップラー信号は高速フーリエ変換に基づいたスペクトル分析器で処理し、ストリップ・チャート記録器SSZ-95（アロカ社製）を用いて、紙送り速度50 mm/秒で記録した。

ドップラー心エコー図由来の左室拡張期流入血流に関しては、以下のような指標の計測を行った（図1）：

$E$  = 急速流入期左室流入血流ピーク速度； $A$  = 心房収縮期左室流入血流ピーク速度； $A_c$  = 急速流入期左室流入血流加速度； $D_c$  = 急速流入期左室流入血流減速度； $TPF$  = 急速流入血流ピーク時間。



(図1) パルス・ドップラー心エコー図による左室拡張期流入血流指標の計測法。急速流入期左室流入血流のピーク速度 (E), 加速度 (Ac) 及び減速度 (Dc), 左室急速流入ピーク時間 (TPF), 心房収縮期左室流入血流ピーク速度 (A) を図に示すように計測した。詳細は本文を参照のこと。

PCG=心音図; ECG=心電図; IIA=II音大動脈成分。



流入血流速度 (V) は、ドップラー・スペクトルの中点のところで計測したドップラー偏位 ( $f_d$ ) 及び左室拡張期流入血流と超音波ビームとのなす角度 ( $\theta$ ) とにより次式を用いて計算した。

$$V = (c/2\cos\theta) \cdot (f_d/f_0) \dots\dots\dots (式3)$$

ここに、 $c$ は生体内音速 (=1560 m/秒)、 $f_0$ は搬送周波数 (=2.5 MHz) である。加速度 ( $A_c$ ) 並びに減速度 ( $D_c$ ) は、急速流入期左室流入血流ピーク速度 (E) をそれぞれ急速流入期左室流入血流速度が (1/2)E から E に加速するのに要する時間、あるいは E から (1/2)E に減速するのに要する時間で除して求めた。流入血流ピーク時間 (TPF) は II 音大動脈成分より急速流入期流入血流ピーク速度の時点までの時間間隔として計測した。

ドップラー心エコー図上の計測は連続5心拍について行い、それらの平均値を以後のデータ解析に用いた。

#### (iv) データ解析

最初に血行動態指標間、次いで血行動態指標とドップラー心エコー図由来の左室拡張期流入血流指標との間の単相関係数を算出した。さらにドップラー心エコー図指標を目的変量とし、平均肺毛細管圧および他の血行動態指標を説明変量として重回帰分析を行った。危険率5%未満を統計学的に有意であると判定した。

### 3. 研究II: 下半身陽圧陰圧負荷法による検討

#### (i) 対象

本研究の対象は (表1) に示した症例のうち16例で、平均年齢は  $55 \pm 10$  歳であった。基礎疾患は狭心症5例、陳旧性心筋梗塞7例、拡張型心筋症3例及び肥大型心筋症1例であった。左室造影上、僧帽弁逆流を認めたのは拡張型心筋症1例 (症例14) においてのみであり、その程度も Sellers I 度と軽かった。なおドップラー心エコー図法により僧帽弁逆流を検出されたのも4例 (症例5, 11, 12, 14) においてのみであり、程度も同様に軽度であった。

一部の症例においては、7Fのカテーテル先端型血圧計 (Millar社

製)を左室内に挿入し、研究Iと同一の方法を用いて左室圧下降脚時  
定数(T)を算出した。時定数については最低10心拍の平均値を以後  
のデータ解析に用いた。

(ii)血行動態測定

β遮断薬の投与は検査の1週間前までに中止し、その他の薬剤(カル  
シウム拮抗薬、亜硝酸薬等)の投与は24時間前までに中止した。

まず7Fのバルーン付き熱希釈型カテーテル(Gould社製)を鎖骨下  
または内頸静脈より挿入し、先端をバルーンの充満により肺毛細管  
楔入圧を測定出来るように肺動脈内に留置し、カテーテル近位端を  
Statham P50型圧力トランスデューサー(Gould社製)に接続した。  
さらに、23Gのポリエチレン製チューブを右上腕または橈骨動脈に挿  
入し、近位端をもう一台のStatham P50型圧力トランスデューサーに  
接続して末梢動脈圧をモニターした。圧測定のゼロ点は前腋窩線よ  
り5 cm下に設定した。圧データは患者モニター装置 Dynascope  
DS-1100(フクダ電子社製)で増幅し、熱転写式記録装置 AU-5001  
(フクダ電子社製)を用いて紙送り速度50 mm/秒で記録した。心拍  
出量の測定は熱希釈法により、心拍出量計算用コンピューターBH-1  
1(フクダ電子社製)を用いて行った。心拍出量測定は三回繰り返し、  
その平均値をデータ解析に採用した。

平均末梢動脈圧(MAP)及び一回拍出量(SV)は次式により算出し  
た。

$$\text{MAP} = (\text{SAP} + 2 \cdot \text{DAP}) / 3 \text{ (mm Hg)} \dots \dots \dots \text{(式4)}$$

$$\text{SV} = \text{CO} / \text{HR} \text{ (ml)} \dots \dots \dots \text{(式5)}$$

ここに、SAPは収縮期最大末梢動脈圧、DAPは拡張終期末梢動脈圧、  
COは心拍出量、HRは心拍数である。

(iii)心エコー図

心エコー図に関しては研究Iと同一の装置を用い、同一の設定にて  
記録を行った。Mモード心エコー図は、断層心エコー図上腱索レベ  
ルの左室短軸像を描出しながら、超音波ビームが左室内腔の中心を  
通るように設定して記録した。左室拡張終期短軸内径(LVDd)、収

縮終期短軸内径 (LVDs) を計測し、パーセント内径短縮率 (%FS) は次式を用いて算出した。

$$\%FS = [(LVDd - LVDs) / LVDd] \cdot 100(\%) \dots \dots \dots (式6)$$

ドップラー心エコー図由来の左室拡張期流入血流に関しては、研究Iと同じ5種の指標 (E, Ac, Dc, TPF, A) の計測を行った (図1)。

負荷中のMモード及びドップラー心エコー図は、超音波ビームの方向やサンプル・ボリュームの位置を可能な限り一定に保って記録した。

#### (iv) 下半身陽圧陰圧負荷法

Wolthuisらにより報告された下半身陰圧負荷装置(45)に改良を加えて特注した下半身陽圧陰圧負荷装置 (本郷医科社製) を使用した。まず被検者を仰臥位にし、腸骨稜以下の下半身を透明なアクリル製の箱の中に密閉した。電気掃除機用のポンプを用い、箱の中に室温の空気を送り込むことにより下半身に陽圧を負荷し、逆に箱の中の空気を吸引することにより陰圧を負荷した。装置内の圧力 (下半身圧) は大気圧をゼロとして、接続した水銀血圧計を用いてモニターした。

#### (v) プロトコール

上記の血行動態及び心エコー図計測並びに下半身陽圧陰圧負荷の準備が完了後、被検者には最低15分間の安静をとらせた。被検者が装置に慣れ、血行動態指標が落ちついたのを確認してから、まず装置内に送気を行い下半身圧を大気圧に対して+20 mm Hgに上昇させた。下半身圧が+20 mm Hgに安定してから3分後に、血行動態並びに心エコー図指標の記録を呼気止め下に行った。以後3分ごとに下半身圧を+10, 0, -20, -40 mm Hgと段階的に減少させ、各段階において上記指標の計測を行った。各指標の計測は連続5心拍について行い、その平均値を以後のデータ解析に用いた。本研究においては下半身圧を常により小さい値に変化させており、下半身陽圧陰圧負荷のいわゆる'下降脚'(46)において全ての計測を行ったことになる。下半身圧は装置内に送気を開始してから、あるいは装置内から脱気を開始

してから約10秒後には安定した。また血行動態及び心エコー図指標は、下半身圧を変化させてから約1分以内には定常状態に達した。なお下半身圧変化直後に、断層心エコー図上心室中隔が偏位するのが観察されたが、その変化は一過性で、数心拍後には心室中隔は元の位置に戻った。

#### (vi) データ解析

全てのデータを平均値±標準偏差として表した。下半身陽圧陰圧負荷の各種指標に及ぼす影響を解析するために、最初に二元配置の分散分析(因子1: 症例の個体差, 因子2: 下半身圧)を行い、各下半身圧の段階間に全体としての有意差が見いだされた場合には、個々の段階(+20, +10, -20, -40 mm Hg)における値と下半身圧0 mmHg時の値とをBonferroniの修正を加えたpaired t-testを用いて比較した(47)。各指標間の定量的関係の分析の為に、まず単相関係数を計算し、次いで最小自乗法を用いて回帰直線を求めた。危険率が5%未満の場合を統計学的に有意であると判定した。

## 結果

### 1. 研究I: 多変量解析法による検討

本研究の対象例の、心カテーテル検査により求めた血行動態指標及びドップラー心エコー図法を用いて求めた左室流入血流指標を(表2)に示す。

#### (i) 心カテーテル検査由来の血行動態指標間の単相関係(表3)

本研究の対象症例において、Weiss等の方法による左室圧下降脚時定数( $T_w$ )と平均肺毛細管圧(PCWP)及び左室拡張終期圧(LVEDP)との間に有意の相関関係が認められた。また、Thompsonらの方法による時定数( $T_b$ )と左室収縮終期容積係数(LVESVI)及び左室駆出分画との間にも有意の相関関係が見いだされた。さらにPCWPとLVEDPとの間、LVEFとLVESVIとの間の相関関係も有意であった。

#### (ii) ドップラー心エコー図由来の左室拡張期流入血流指標と他の血

(表2) 研究Iの対象：心カテーテル及びドップラー心エコー図所見

症例 No.	心カテーテル所見					
	LVEDP (mm Hg)	PCWP (mm Hg)	LVESVI (ml/M <sup>2</sup> )	LVEF	Tw (ms)	Tb (ms)
1	10	6	25	0.71	46	77
2	17	12	14	0.83	63	89
3	12	7	12	0.83	51	76
4	11	6	24	0.67	44	80
5	15	8	15	0.78	49	89
6	13	7	43	0.57	50	97
7	10	6	34	0.41	51	100
8	21	12	60	0.47	60	119
9	25	12	35	0.58	55	90
10	13	6	28	0.59	53	102
11	12	6	35	0.42	52	106
12	19	9	42	0.58	54	63
13	12	7	34	0.57	49	83
14	10	8	30	0.69	47	85
15	24	14	112	0.27	66	147
16	7	7	67	0.31	54	90
17	5	6	113	0.29	48	98
18	9	7	12	0.82	46	107
19	20	13	21	0.76	57	64

LVEDP=左室拡張終期圧；PCWP=肺毛細管圧；LVESVI=左室収縮終期容積係数；  
LVEF=左室駆出分画；Tw = Weiss等の方法により求めた左室圧下行脚時定数  
(時定数)；Tb = Thompson等の方法により求めた時定数。

(表2) 続き

症例 No.	ドップラー心エコー図所見						
	E (cm/s)	Ac (cm/s <sup>2</sup> )	Dc (cm/s <sup>2</sup> )	TPF (ms)	A (cm/s)	A/E	HR (beats/s)
1	33	278	164	178	38	1.15	57
2	35	277	179	216	55	1.57	55
3	43	322	192	207	55	1.27	60
4	27	298	160	169	51	1.89	75
5	39	389	195	160	42	1.08	79
6	40	296	242	203	37	0.92	60
7	30	271	181	204	53	1.75	73
8	36	289	190	211	29	0.80	54
9	54	495	393	186	40	0.75	61
10	40	255	226	203	28	0.71	56
11	24	220	164	213	57	2.37	79
12	40	459	339	164	46	1.14	64
13	30	370	123	190	44	1.48	73
14	35	267	181	203	47	1.35	54
15	34	342	246	193	32	0.96	74
16	25	209	170	184	22	0.87	63
17	26	163	163	233	59	2.27	77
18	46	392	236	179	56	1.21	71
19	61	534	395	160	44	0.73	63

E=急速流入期左室流入血流ピーク速度; Ac=急速流入期左室流入血流加速度;  
Dc=急速流入期左室流入血流減速度; TPF=II音大動脈成分より急速流入期左室  
流入血流のピークまでの時間; A=心房収縮期左室流入血流ピーク速度; HR=心  
拍数.

行動態指標との間の単相関関係 (表4)

急速流入期左室流入血流ピーク速度 (E) と LVEDP, PCWP あるいは LVEF との間に有意の単相関関係が認められたが, E と時定数, LVESVI あるいは心拍数 (HR) との間には有意な単相関関係は存在しなかった。急速流入期左室流入血流加速度 (Ac) 及び減速度 (Dc) についても, LVEF との間の単相関係数が有意でない以外は E と同様の結果を示した。急速流入ピーク時間 (TPF) は時定数 Tb のみと有意の単相関関係を呈した。心房収縮期左室流入血流ピーク速度 (A) と血行動態指標との間には有意の相関関係は認められなかった。また, A/E 比は LVEDP 及び PCWP と有意に逆相関し, 心拍数と正相関した。

次に, ドップラー心エコー図由来の指標と血行動態指標との関係をより明らかにするために, 散布図を描いて検討を行った。(図2) に E と PCWP 及び Tw との関係を示したが, E と PCWP との間の関係は Tw のレベルによって, 逆に E と Tw との間の関係は PCWP のレベルによって影響されていることが明らかになった。

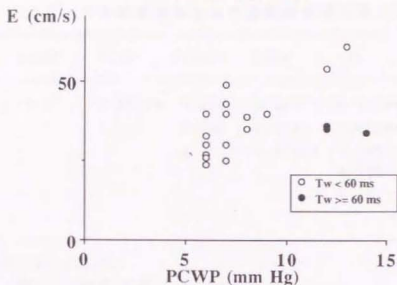
(iv) 重回帰分析による検討

ドップラー心エコー図由来の急速流入期左室流入血流指標を目的変量とし, 平均肺毛細管圧 (PCWP) を第一の説明変量 ( $X_1$ ), 左室圧下降脚時定数 (Tw あるいは Tb), 左室収縮終期容積係数 (LVESVI), あるいは左室駆出分画 (LVEF) のうちのいずれか 1 つの指標を第二の説明変量 ( $X_2$ ) として重回帰分析を行い, 次のような線形重回帰モデルの妥当性を検討した (表5)。

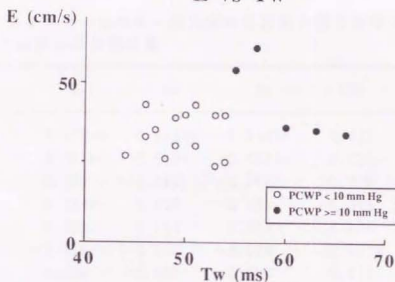
$$Y = a_1 \cdot X_1 + a_2 \cdot X_2 + c \dots \dots \dots (式7)$$

ここに,  $a_1$ ,  $a_2$ ,  $c$  は定数である。急速流入期左室流入血流ピーク速度 (E) と PCWP 及び時定数, LVESVI あるいは LVEF との間にはいずれも有意の重回帰関係 ( $r=0.658-0.738$ ) が認められ, それぞれの説明変量に対する偏回帰係数もすべて有意であった。したがって, E と血行動態指標との間の関係に関しては (式7) のような重回帰モデルによって記述可能であることが推測された。急速流入期左室流入血流加速度 (Ac) についても PCWP 及び左室血行動態指標との間に有意の重

### E vs PCWP



### E vs Tw



(図2) 急速流入期左室流入血流ピーク速度 (E) と肺毛細管圧 (PCWP: 図上) および左室圧下降脚時定数 (Tw: 図下) との対比。本研究の対象例において、EとPCWPとの間に $r=0.537$  ( $p<0.05$ )の有意の正相関を認めたが、Twが延長している症例 ( $Tw \geq 60$  ms,  $n=3$ : 黒丸) とそれ以外の症例 ( $Tw < 60$  ms,  $n=16$ : 白丸) に分けて散布図を分析すると、Tw延長群は右下方に位置しており、Tw非延長群との判別が可能であった (図上)。また、EとTwとの間には有意の相関関係は認められなかった ( $r=0.182$ , NS) が、PCWPが上昇している症例 ( $PCWP \geq 10$  mm Hg,  $n=5$ : 黒丸) とそれ以外の症例 ( $PCWP < 10$  mm Hg,  $n=11$ : 白丸) に分けて散布図を分析すると、両群間の判別が可能であった (図下)。特にPCWP上昇群においては、Twが延長するにつれてEが減少する傾向が認められた。



(表3) 心カテーテル検査由来の血行動態指標間の単相関係数

	LVEDP	PCWP	LVESVI	LVEF	Tw	Tb
LVEDP	1	0.871**	0.050	0.041	0.712**	0.142
PCWP		1	0.198	0.014	0.820**	0.438
LVESVI			1	-0.860**	0.345	0.576**
LVEF				1	0.270	-0.551*
Tw					1	0.438
Tb						1

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ .

略語は(表2)の註を参照.

(表4) ドップラー心エコー図由来の急速流入期左室流入血流指標と他の血行動態指標との間の単相関係数

	E	Ac	Dc	TPF	A	A/E
LVEDP	0.572**	0.664**	0.649**	0.111	-0.439	-0.534**
PCWP	0.537*	0.545*	0.606**	-0.115	-0.392	-0.491*
LVESVI	-0.381	-0.350	-0.082	0.378	-0.277	0.107
LVEF	0.534*	0.437	-0.163	-0.378	0.320	-0.194
Tw	0.182	0.156	0.327	0.198	-0.358	-0.337
Tb	-0.255	-0.345	-0.109	0.487*	-0.252	-0.003
HR	-0.336	-0.038	-0.224	-0.240	0.361	0.574**

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ .

略語は(表2)の註を参照.

(表5) ドップラー心エコー図由来の急速流入期左室流入血流指標を目的変量、血行動態指標を説明変量とした重回帰分析の結果

目的変量 (Y)	説明変量 (X <sub>1</sub> ) (X <sub>2</sub> )	重相関係数 (R)	自由度調整 済寄与率	重回帰式 (a <sub>1</sub> ) (a <sub>2</sub> ) (C)		
(1) E	(a) PCWP Tw	0.673**	0.385	4.01**	-1.24*	68.4**
	(b) PCWP Tb	0.658*	0.361	2.28**	-0.210*	37.3**
	(c) PCWP LVESVI	0.715**	0.450	2.17**	-0.160*	25.1**
	(d) PCWP LVEF	0.738**	0.488	1.79**	27.6**	5.58
(2) Ac	(a) PCWP Tw	0.735**	0.483	44.7**	-14.5**	710**
	(b) PCWP Tb	0.701**	0.427	24.3**	-2.35*	337**
	(c) PCWP LVESVI	0.714**	0.448	22.5**	-1.57*	197**
	(d) PCWP LVEF	0.691**	0.412	8.91**	227*	31.0
(3) Dc	(a) PCWP Tw	0.676**	0.390	27.1**	-6.39	320
	(b) PCWP Tb	0.645*	0.342	17.7**	-0.835	141
	(c) PCWP LVESVI	0.642*	0.339	17.0**	-0.512	90.5
	(d) PCWP LVEF	0.627*	0.317	15.8**	60.1	44.5

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ .

a<sub>1</sub> = 説明変量 X<sub>1</sub> に対する偏回帰係数; C = 定数項.

他の略語は (表2) の註を参照.

相関関係 ( $r=0.691-0.735$ ) が認められ、各説明変量に対する偏回帰係数はすべて有意であり、(式7)のようなモデルの妥当性が示唆された。しかし、急速流入期左室流入血流減速度 ( $Dc$ ) に関しては、説明変量  $T_w$ ,  $T_b$ ,  $LVESVI$  あるいは  $LVEF$  に対する偏回帰係数は有意ではなく、 $Dc$  に対するこれらの血行動態指標の寄与は無視できるものと考えられた。急速流入ピーク時間 ( $TPF$ ) と上記の血行動態指標との間にも有意の重相関関係は認められなかった。

## 2. 研究II: 下半身陽圧陰圧負荷法

### (i) 血行動態変化

下半身陽圧陰圧負荷時の血行動態指標の変化を(表6)に示す。平均肺毛細管圧 ( $PCWP$ ) は下半身圧の変化に平行して段階的に、かつ大幅に変化した。平均右房圧 ( $RAP$ ) も同様の変化を示した。一回拍出量 ( $SV$ ) は、下半身陰圧負荷時には有意に減少したが、陽圧負荷時には有意の変化を示さなかった。平均末梢動脈圧 ( $MAP$ ) は下半身圧が  $+20$  mm Hg 及び  $-40$  mm Hg 時のみ軽度の変化を呈した。心拍数 ( $HR$ ) は下半身圧  $-40$  mm Hg 時のみ軽度増加した。

### (ii) Mモード心エコー図指標の変化(表7)

左心室拡張終期短軸径 ( $LVDd$ ) は下半身陰圧負荷時に有意に減少し、下半身圧  $+20$  mm Hg 時に有意に増加したが、その変化は小さかった。左心室収縮終期短軸径 ( $LVDs$ ) も下半身陽圧陰圧負荷時に有意の変化を示したが、下半身圧  $0$  mm Hg 時の値に対する変化率は  $+5\%$  であった。パーセント短縮率 ( $\%FS$ ) は下半身圧  $-40$  mm Hg 時に有意に減少した以外は不変であった。

### (iii) パルス・ドップラー心エコー図指標の変化

下半身陽圧陰圧負荷時の左室拡張期流入血流パターンの変化の実例を(図3)に示す。図上段は症例12(後壁陳旧性心筋梗塞)、図中段は症例14(拡張型心筋症)であり、図下段は症例16(肥大型心筋症)である。下半身圧 ( $LBP$ ) の段階的変化に平行して、急速流入期左室流入血流ピーク速度 ( $B$ ) が段階的に変化するのが認められた。

(表6) 下半身陽圧陰圧負荷時の血行動態変化

下半身圧 (mm Hg)	+20	+10	0	-20	-40
PCWP (mm Hg)	15±5**	11±5**	8±3	5±3**	4±2**
RAP (mm Hg)	9±2**	7±2**	5±2	3±2**	3±2**
SV (ml)	80±15	81±16	77±13	67±14**	54±11**
MAP (mm Hg)	107±13**	104±11	99±10	96±11	93±12*
HR (beats/min)	67±9	65±9	66±9	67±10	72±10**

\*p<0.05, \*\*p<0.01 (vs 下半身圧 0 mm Hg)

RAP=平均右房圧; SV=一回拍出量; MAP=平均末梢動脈圧。

他の略語は(表2)の註を参照。

(表7) 下半身陽圧陰圧負荷時のMモード心エコー図指標の変化

下半身圧 (mm Hg)	+20	+10	0	-20	-40
LVDd (mm)	58±9*	57±10	56±11	53±10**	51±10**
LVDs (mm)	42±13**	41±13*	40±13	39±13*	39±13*
%FS (%)	29±13	29±13	29±13	28±12	26±14*

\*p<0.05, \*\*p<0.01 (vs 下半身圧 0 mm Hg)

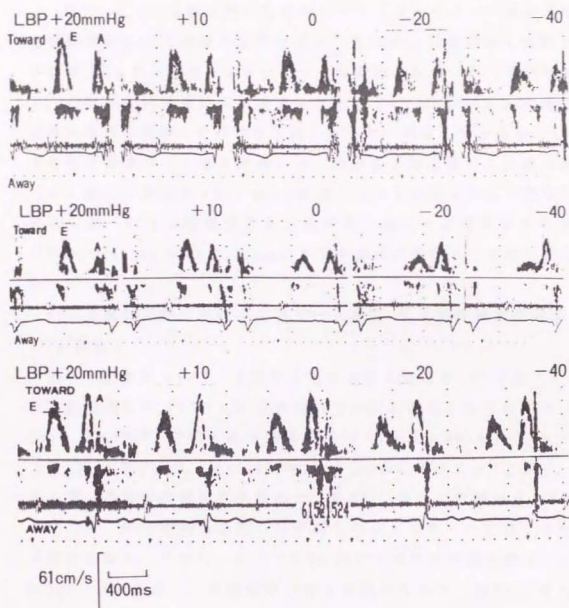
LVDd=左心室拡張終期短軸内径; LVDs=左心室収縮終期短軸内径; %FS=パーセント短軸内径短縮率。

(表8) 下半身陽圧陰圧負荷時のドップラー心エコー図指標の変化

下半身圧 (mm Hg)	+20	+10	0	-20	-40
E (cm/sec)	42±11**	39±8*	35±7	29±7**	24±6**
A (cm/sec)	45±11*	43±10	41±11	39±10	36±11
A/E	1.2±0.5	1.1±0.4	1.2±0.4	1.4±0.5**	1.6±0.7**
Ac (cm/sec <sup>2</sup> )	426±123**	380±83**	337±92	251±71**	217±65**
Dc (cm/sec <sup>2</sup> )	270±81**	245±59*	205±56	155±42**	133±32**
TPF (msec)	180±21**	189±26**	199±25	210±29**	220±26**

\*p<0.05, \*\*p<0.01 (vs 下半身圧 0 mm Hg)

略語は(表2)の註を参照。



(図3) 下半身陽圧陰圧負荷時の左室拡張期流入血流パターンの変化。下半身圧の変化と平行して急速流入期左室流入血流ピーク速度 (E) は顕著にかつ段階的に変化したが、心房収縮期左室流入ピーク速度 (A) の変化は小さかった。上段は陈旧性心筋梗塞 (No.12)、中段は拡張型心筋症 (No.14)、下段は肥大型心筋症 (No.16) の症例に見られた左室拡張期流入血流パターンの変化を示す。

それに対し、心房収縮期流入血流ピーク速度 (A) の変化は僅かであった。

(表8) に下半身陽圧陰圧負荷時のドップラー心エコー図由来の左室拡張期流入血流指標の変化を示す。急速流入期左室流入血流ピーク速度 (E) は下半身圧に平行して、段階的に変化した。それに対し、心房収縮期左室流入血流ピーク速度 (A) は+20 mm Hgの陽圧負荷時に有意に増加した以外は不変であった。両者の比であるA/Eは下半身陰圧負荷時に有意に増加した。急速流入期左室流入血流加速度 (Ac) および減速度 (Dc) はEと同様に下半身圧に平行して段階的に変化した。II音大動脈成分より急速流入期ピーク速度までの時間 (TPF: time to peak filling) も下半身圧に平行して有意に変化した。

(iv) 急速流入期左室流入血流ピーク速度-平均肺毛細管圧関係 (E-PCWP関係)

個々の症例について、急速流入期左室流入血流ピーク速度 (E) と平均肺毛細管圧 (PCWP) と間の関係 (E-PCWP関係) を分析した (表10)。EとPCWPとの間の単相関係数 (r) は平均 $0.846 \pm 0.139$

(0.532-0.977) で、特に16例中7例ではrが0.870-0.977と高く、両者の間に高度の直線関係を認めた (図4)。残りの症例のうち8例においては、E-PCWP関係はPCWP値が高くなるとプラトーに達する傾向が見られたが、プラトー以下ではEとPCWPとの間の相関係数 (r') は0.925-1.000と高く、直線部分の存在が認められた (図5)。その他の1例 (症例1) においてはEとPCWPとの間の相関係数は低く、また直線部分も不明確であった。

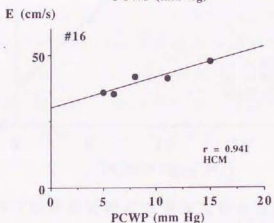
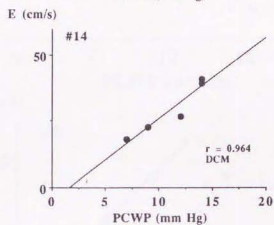
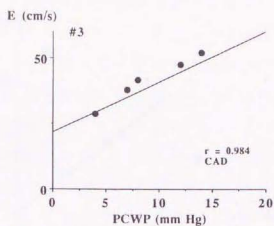
さらにE-PCWP関係の規定因子を解明するために、同関係の指標と心カテーテル由来の左室血行動態指標とを対比した。まず、E-PCWP関係の直線部分を以下のような一次式に回帰した。

$$E = a \cdot PCWP + b \dots \dots \dots \text{(式8)}$$

ここに、aは傾き、bはE軸切片である。a、bおよび下半身圧が0 mm Hgの時のE (E0) をE-PCWP関係の指標として用いた。左室血行動態指

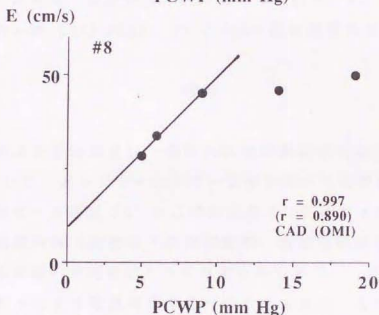
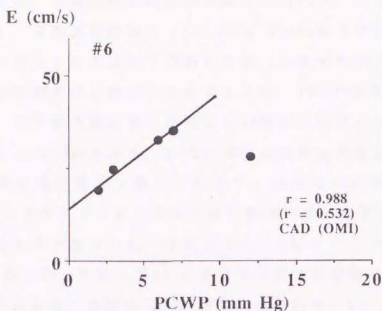
(表9) 急速流入期左室流入血流ピーク速度 (E) と平均肺毛細管圧 (PCWP) との関係 (E-PCWP関係)

症例 No.	EとPCWPとの間の 相関係数 (r)	プラトー	プラトー以下 の相関係数 (r')
1	0.580	/	
2	0.873	(-)	
3	0.777	(+)	1.000
4	0.818	(+)	0.997
5	0.984	(-)	
6	0.532	(+)	0.988
7	0.870	(-)	
8	0.890	(+)	0.997
9	0.944	(+)	0.964
10	0.933	(+)	0.937
11	0.682	(+)	0.989
12	0.977	(-)	
13	0.945	(-)	
14	0.964	(-)	
15	0.826	(+)	0.925
16	0.941	(-)	
平均値	0.846		
標準偏差	0.139		



(図4) 下半身陽圧陰圧負荷時の急速流入期左室流入血流ピーク速度 (E) と平均肺毛細管圧 (PCWP) との関係 (E-PCWP関係) ④。対象 16例中7例においては、PCWPが高いレベルまでE-PCWP関係は直線的であった。ここには代表例として、症例3 (狭心症)、症例14 (拡張型心筋症) 及び症例16 (肥大型心筋症) のE-PCWP関係を提示する。図中に示された値 ( $r$ ) はEとPCWPとの間の単相関係数である。





(図5) 下半身陽圧陰圧負荷時の急速流入期左室流入血流ピーク速度 (E) と平均肺毛細管圧 (PCWP) との関係 (E-PCWP関係) ②。対象16例中8例においてはPCWPが高いレベルではE-PCWP関係にプラトーを生じた。しかしPCWPが低いレベルではE-PCWP関係は直線的であった。ここには代表例として、症例6及び症例8 (いずれも陳旧性心筋梗塞) を提示する。図中に示された値 (r) は直線部分におけるEとPCWPとの間の単相関係数であり、全体としての単相関係数は括弧内に示してある。

標としては、左室収縮終期容積係数 (LVESVI)、左室駆出分画 (LVEF)、左室拡張終期圧 (LVEDP)、Weiss等及びThompson等の方法により算出した左室圧下降脚時定数 (それぞれTw及びTb)を用いた。解析の対象は (表10) に示すように、1) E-PCWP関係に直線部分を有し、2) 下半身陽圧陰圧負荷施行48時間以内に心カテーテル検査を施行しえた13例である。E-PCWP関係の指標と左室血行動態指標との間の単相関係数を (表11) に示す。E0あるいは直線部分の傾き (a) と心カテーテル由来の左室血行動態指標との間には有意の相関関係は認められなかった。それに対し、E切片 (b) とLVESVIとの間 (図6) 及びTwとの間 (図7) には有意の逆相関関係が認められ、bとLVEFとの間には、有意の正相関が見いだされた。bとTbとの間には有意ではないが ( $p=0.069$ ),  $r=-0.566$ の逆相関関係が認められた。

#### 考察

本研究の主要な知見は、慢性的に血行動態が安定した状態 (研究I) において、ドップラー心エコー図法を用いて記録した急速流入期左室血流ピーク速度 (E) および加速度 (Ac) は肺毛細管圧並びに左室血行動態指標 (左室圧下降脚時定数、左室収縮終期容積あるいは左室駆出分画) の両者によって規定されており、(式7) のような重回帰モデルにより記述可能であったことである。それに対し減速度 (Dc) は主に肺毛細管圧により、急速流入ピーク時間 (TPF) は主に時定数により規定されていた。また、心房収縮期左室流入ピーク速度と肺毛細管圧との間には有意の相関関係は認められなかった。急性に左房圧を変化した場合 (研究II) には、肺毛細管圧の変化と並行して急速流入期左室流入血流の指標 (E, Ac, DcおよびTPF) は有意の段階的変化を示したが、Aの変化は小さかった。個々の症例においては、Eと平均肺毛細管圧 (PCWP) との関係 (E-PCWP関係) を全体的または部分的 (PCWPが低いレベル) に直線近似することが可能であり、直線部分のE軸切片 (b) は安静時の左室血行動態指標に

(表10) E-PCWP関係の指標および血行動態指標

症例 No.	E-PCWP関係の指標			血行動態指標				
	E0 (cm/s)	a (cm/sxmmHg)	b (cm/s)	LVESVI (ml/M <sup>2</sup> )	LVEF	LVEDP (mm Hg)	Tw (ms)	Tb (ms)
2	40	2.0	15	12	0.83	12	51	76
3	42	2.2	22	24	0.74	8	/	/
5	25	2.8	14	24	0.67	11	44	80
6	33	3.1	14	34	0.42	10	51	100
7	33	1.7	23	45	0.61	8	/	/
8	45	4.1	9	60	0.47	22	60	119
9	49	1.7	32	35	0.58	27	55	90
10	35	2.1	21	28	0.59	10	53	102
11	27	3.3	11	35	0.42	12	52	106
12	40	2.9	17	42	0.58	15	54	63
13	26	3.1	-11	112	0.27	21	66	147
15	33	1.2	12	67	0.31	7	54	90
16	42	1.2	30	12	0.82	10	46	107

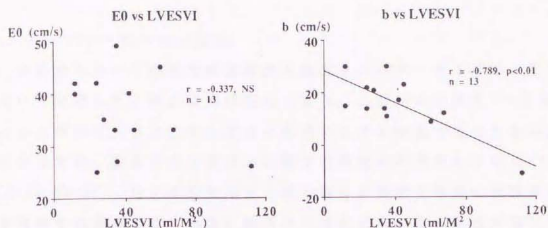
E0=下半身圧(LBP)が0 mm Hgの時の急速流入期左室流入血流ピーク速度(E)の値; a=E-PCWP関係の直線部分の傾き; b=E-PCWP関係の直線部分のE軸の切片。他の略語は(表2)の註を参照。

(表11) E-PCWP関係の指標と血行動態指標との間の単相関係数

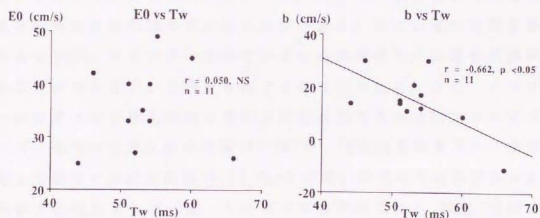
	E0	a	b
LVESVI	-0.337	0.316	-0.789**
LVEF	0.444	-0.394	0.685**
LVEDP	0.381	0.380	0.210
Tw	0.050	0.392	-0.662*
Tb	-0.242	0.312	-0.566

\* p<0.05, \*\* p<0.01.

略語については(表2)及び(表10)の註を参照。



(図6) E-PCWP関係の指標と左室収縮終期容積係数 (LVESVI) との対比。下半身圧 0 mm Hg 時の急速流入期左室流入血流ピーク速度 (E0) と LVESVI との間には有意の相関関係は認められなかったが (図左), E-PCWP 関係の直線部分の E 軸切片 (b) と LVESVI との間には有意の逆相関関係が見いだされた (図右)。



(図7) E-PCWP 関係の指標と左室圧下降脚時定数 (Tw) との対比。E0 と Weiss 等の方法による時定数 (Tw) との間には有意の相関関係は認められなかったが (図左), E-PCWP 関係の直線部分の E 軸切片 (b) と Tw との間には有意の逆相関関係が見いだされた (図右)。

規定されていた。

### 1. ドップラー心エコー図法

本研究においては左室拡張期流入血流をパルス・ドップラー法を用いて記録した。本法は非侵襲的であり、心腔内の血流を‘一拍毎’にかつ瞬時に、また左室の形状に影響されずに評価することを可能にするため、数多くの左室流入に関する研究に利用されている(3,5,15-20,23-36)。特に本研究の第二部の様に左室流入動態の急性変化を観察する場合には、容易に繰り返し施行可能である本法が適している。

しかし、パルス・ドップラー心エコー図法の問題点についても考慮する必要がある。第一に、本法により直接計測可能なのは‘流速’であって‘流量’ではない。流量を算出するためには平均流速に血流が通過する部分の断面積、たとえば僧帽弁口または僧帽弁輪の面積を乗ずる必要がある(48)。ところが、心エコー図を用いた僧帽弁口または弁輪の断面積の算出法は精度が低く、かつ計算に時間を要するため(46)、ドップラー法が本来有する簡便性や、流速を直接求めることができるという利点を減ずる可能性がある。また、ドップラー法由来の左室流入血流の指標と左室造影あるいはRIアンギオグラフィ由来の左室充満の指標(48-50)や、電磁流量計を用いて直接測定した僧帽弁血流の指標(8,23,35)との間には良好な相関関係が認められたと報告されている。したがって本研究では、‘流速’指標を流量に換算せずに直接使用しても妥当であると判断した。

パルス・ドップラー心エコー図法の第二の問題点は、超音波ビームの方向やサンプル・ボリュームの位置により記録される血流パターンが変化することである(50)。本研究においてはサンプル・ボリュームの位置を僧帽弁輪部に設定したが、その理由は、1)僧帽弁輪部の流入血流の流速プロフィールは平坦であること(52)、2)僧帽弁輪部断面積の拡張期における時間的変化は僧帽弁口部に比して小さく、流速の時間的変化が比較的忠実に流量の時間的変化を反映する

と考えられること(53)、等である。また、サンプル・ボリュームの位置や超音波ビームの方向が変化すれば、記録される血流パターンが有意に変化する可能性があるが、本研究においては断層心エコー図をモニターし、可能な限りそれらの位置や方向を一定に保った。

## 2. 下半身陽圧陰圧負荷法

本研究では下半身陽圧陰圧負荷法を用いて静脈還流を制御し、左心房の指標である平均肺毛細管圧(PCWP)を変化させた。下半身陰圧あるいは陽圧負荷法は、元來重力の循環動態に及ぼす影響を検討するために考案されたものであるが(39,40)、心室の前負荷を広範囲に変化させることが可能であるため、最近では心機能曲線の作成にも利用されている(54,55)。下半身陰圧負荷は静脈内圧外圧差を拡大して下半身に血液を貯留し、いわゆるmean systemic pressure(MSP)を低下させることにより静脈還流曲線を左方に移動し、心室の前負荷を減少させる(39)。それに対し下半身陽圧負荷は、静脈内圧外圧差を縮小して下半身の血液貯留量を減らし、MSPを上昇させることにより静脈還流曲線を右方に移動し、心室の前負荷を増加させる。

筆者らは他に先駆けて、下半身陽圧陰圧負荷法を左室拡張期流入血流動態の解析に応用したが(17,18,31)、最近では他の施設からも本法を用いた左室流入に関する研究の成果が報告されている(29,33)。臨床例において左心房あるいは左室の前負荷を変化する方法としては、他にニトログリセリンの投与(20,25,27)、バルーンによる下大静脈の閉塞(19)、カフによる四肢の圧迫(34)、下肢の挙上(28)、デキストランの点滴静注(29)等の方法が用いられているが、これらの方法と比較して下半身陽圧陰圧負荷法には次のような利点がある。

- 1) 基本的に'物理的'な方法であり、薬剤負荷のように心筋や冠血管への直接作用については考慮しなくてよい。
- 2) 左心房を広い範囲にかつ段階的に変化させることが可能である。
- 3) 血液の体内分布を変化させるのみで循環血液量自体は変えない

ので、何度でも繰り返し施行可能である。

4) 負荷の程度に対して、惹起される血行動態変化の程度が比較的予測可能である。

5) 低レベル(-20 mm Hg)の下半身陰圧負荷時には、低圧受容体を介した反射のみが賦活化されるために、心室前負荷が有意に減少するのに対し、後負荷及び交感神経緊張度はほとんど変化せず、前負荷減少の影響を独立に分析することが可能である。

6) 基本的に非侵襲的な方法である。

反面、本法には下記のような問題点もある。

1) 下半身の密閉等の操作はやや煩雑である。

2) 下半身を密閉するため、大腿動静脈よりカテーテルを挿入することができない。

3) 高度の下半身陰圧負荷時(-40 mm Hg)には高圧受容体を介した反射により交感神経緊張度が増すために、血中カテコラミン濃度が上昇し(56)、心拍数が増加する。また、下半身陽圧負荷時には平均末梢動脈圧が軽度上昇するため、左室の後負荷も軽度増加する。

本研究においても、軽度の下半身陰圧負荷は左室の前負荷のみを、また高度の陰圧負荷及び陽圧負荷は前負荷と後負荷の両者を、さらに高度の陰圧負荷は交感神経緊張度をも変化させることが確かめられたが、ここでこれらの血行動態変化が左室の収縮性並びに拡張期特性に及ぼす影響について考察を加える。まず、下半身陽圧陰圧負荷の左室収縮性に対する影響に関しては佐藤による検討(55)があるが、左室収縮性の簡便な指標である左室収縮終期圧/容積比は高度の(-40 mm Hg)陰圧負荷時に軽度増加した以外は不変であった。次に、下半身陽圧陰圧負荷の左室弛緩性に対する影響に関しては、負荷中に左室圧を計測し、左室圧下降脚時定数を直接算出したとの報告はない。しかし、軽度の陰圧負荷(-20 mm Hg)時には、左室前負荷のみの孤立した変化は時定数を変えない(57)ことから、時定数は不変であると推定される。また下半身陽圧及び高度の陰圧負荷(-40 mm Hg)時には、左室前負荷のみならず後負荷も変化するため

に、時定数は陽圧負荷時には延長し、高度陰圧負荷時には短縮すると予想されるが(57)、軽度の後負荷の変化は左室圧下降脚時定数をほとんど変化させないとの臨床研究の結果(58)を参考にすると、その変化は余り大きくないと考えられる。またカテコラミン投与は左室圧下降脚時定数を短縮することが知られており(43, 58-61)、高度の下半身陰圧負荷中には血中カテコラミン濃度が上昇することから(56)、時定数が短縮する可能性がある。しかし、左室収縮性の変化が軽度であったこと(55)より類推すると、高度陰圧負荷時の時定数の短縮も軽度であると考えられる。したがって以上の考察より、下半身陽圧陰圧負荷中の左室圧下降脚時定数の変化は大きくはないものと推測される。

次に下半身陽圧陰圧負荷中の左室スティフネスの変化について考察する。下半身陽圧陰圧負荷法は上述したように基本的に物理的な負荷法であり、左室の心筋スティフネス係数自体は変化させないと考えられる。しかし、左室の拡張期圧-容積関係はcurvilinearであるため(59)、左室収縮終期容積が増加すれば左室流入は同関係のより急峻な部分で起こり、減少すれば逆により平坦な部分で起こる。すなわち、左室流入時の左室スティフネスは下半身陰圧負荷時には実質上減少し、陽圧負荷時には実質上増加する可能性がある。また、右室圧あるいは容積の変化により心室中隔が偏位すると、左室の拡張期圧-容積関係が偏位することが知られている(63)が、断層心エコー図を用いた観察では、下半身圧変化後の心室中隔の偏位は一過性で、データを採取した時点(3分後)においては、心室中隔の偏位が左室拡張期圧-容積関係に及ぼす影響は無視できると思われる。

### 3. 左室拡張期流入血流の規定因子

拡張期に左室内に流入する血流の駆動力は、左房-左室圧較差( $\Delta P$ )であり、 $\Delta P$ と流入血流量( $Q$ )との間には次のような関係が成り立つ。

$$\Delta P = L \cdot (dQ/dt) + R_c \cdot Q^2 + R_v \cdot Q \dots \dots \dots \text{(式9)}$$



ここに、Lは僧帽弁の慣性インピーダンス係数、Rcは僧帽弁の縮流抵抗係数、Rvは僧帽弁の粘性抵抗係数である(7)。実際には $Rv \cdot Q$ は $Rc \cdot Q^2$ に比べると無視できる程小さいので、(式9)を次のように変形できる(8)。

$$\Delta P = L \cdot (dQ/dt) + Rc \cdot Q^2 \dots \dots \dots (式9')$$

(式9')より明らかなように、左房-左室圧較差を規定する因子は全て左室拡張期流入血流の規定因子となる。すなわち、左房圧及び左室圧の時間的変化とそれらを規定する因子である左房並びに左室の能動的特性(弛緩速度、elastic recoil等)と受動的特性(拡張期ステイフネス)であり、これらは全て直接的、間接的に左室拡張期流入血流パターンを規定している(7-9)。

以下、左室拡張期流入血流の個々の指標ごとに、その規定因子に関する検討を加える。

(i)急速流入期左室流入血流ピーク速度(E)

左室流入血流速度がピークに達する時相においては $dQ/dt=0$ であるから(式9')より、

$$\Delta P' = Rc \cdot (PFR)^2 \dots \dots \dots (式10)$$

が導かれる。ここに、 $\Delta P'$ はピーク時相における左房-左室圧較差であり、PFRはピーク血流量である。PFR=(僧帽弁輪部断面積)・Eであるから、(式10)を

$$E = K \cdot (\Delta P')^{1/2} = K \cdot (LAP' - LVP')^{1/2} \dots \dots \dots (式10')$$

と変形できる。ここでKは、僧帽弁輪部の面積及び性状の変化に従い変化するが、簡単のため定数であると仮定する。また、LAP'およびLVP'はピーク時相における左房圧、左室圧である。(式10')よりEがピーク時相における左房圧と左室圧の差により規定されること、またEとこれらの圧との間には二次的な関係が存在することが明らかである。本研究は、慢性心疾患患者の安静時(研究I)において、Eと肺毛細管圧(PCWP)および左室圧下降脚時定数(Tw及びTb)、左室収縮終期容積係数(LVESVI)あるいは左室駆出分画(LVEF)等の左室血行動態指標との間の関係が、(式7)のような重回帰モデルで

記述可能であることを示した。これらの左室血行動態指標はすべて拡張早期の左室圧の規定因子であるために、間接的に左房-左室圧較差、ひいてはEを規定している。(式9')は二次式で、(式7)は一次式である等の相違点があるが、(式9')では左室拡張期圧そのものを変数として採用しているのに対し、(式7)では左室圧を間接的に規定している要因を変数として用いていることなどに起因するものと思われる。また、一般の臨床的並びに実験的研究においては採取できるデータの数及び範囲が限られているので、実用的には一次式に近似することが得策であることが多い(21,28)。

以下、上記の左室血行動態指標が拡張早期左室圧を規定する機序について考察を加える。

ここで、拡張期流入開始後の左室圧( $P_m(t)$ )は能動的に下降する成分( $P_a(t)$ )と血液流入を受け受動的に上昇する成分( $P_r(t)$ )との和であり、

$$P_m(t) = P_a(t) + P_r(t) \dots \dots \dots (式11)$$

と表される。右辺の項のうち $P_a(t)$ については、実用的には等容弛緩期と同一の指数関数に近似しても問題ないとされている(8,64)。ゆえに、左室圧下降脚時定数は $P_a(t)$ の重要な規定因子の一つである。

次に左室収縮終期容積が拡張早期の左室圧レベルを規定する機序としては、1)左室拡張期圧-容積曲線のどの位置から左室流入が始まるかを規定し、 $P_r(t)$ に影響を与える(8)、2)いわゆる'ventricular suction'の規定因子であり、 $P_a(t)$ に影響を与える(8,65)、3)左室圧下降脚時定数を介して間接的に $P_a(t)$ を規定する(66)、等が考えられる。しかし、本研究の対象の大部分は正常より大きなLVESVIを有しており、LVESVが'equilibrium volume'より小さい場合のみ作動するとされる'ventricular suction'が、実際の拡張期流入に寄与しているか否かは不明である。また、等容拡張期左室弛緩とsuctionの原因とされる左室壁の'elastic recoil'とは同時に起こる過程であり、両者を分離することは困難である(67)。

また、左室駆出分画(LVEF)が拡張早期左室圧に影響を及ぼす機

序としては、まず時定数あるいはLVESVIの変化を介する可能性が考えられる。本研究の対象においても実際に、LVEFとLVESVI及びTbとの間に有意の逆相関関係が認められた。しかし、左室収縮性そのものが左室拡張期流入血流パターンに直接影響を及ぼす可能性も示唆されている(68)。

ところで、下半身陽圧陰圧負荷中に観察されたEの変化はPCWPの変化にはほぼ平行しており、主に左房圧の変化により惹起されたものと考えられる。陽圧陰圧負荷中には左室前負荷の変化に伴い左室流入が左室圧-容積曲線の異なった部位で起こるために、左室流入時の左室スティフネスが変化することが推測されるが、コンピューター・シミュレーションの結果によると、左室スティフネスが上昇するとEは減少し、逆に左室スティフネスが低下するとEは増加するとされている(38)。これらの変化は下半身陽圧陰圧負荷時に実際に観察されたEの変化とは逆方向であり、左室流入が左室拡張期圧-容積関係の異なった部位で起こることは観察されたEの変化の主因ではないと考えられる。

(ii)急速流入期左室流入血流加速度 ( $A_c$ )

$A_c$ に関しては、安静時及び下半身陽圧陰圧負荷時の双方において、Eと同様の結果が得られ、 $A_c$ はEと同じ要因(左房圧及び上記の左室血行動態指標)によって規定されているものと考えられる。また、 $A_c$ とこれらの因子との間の関係も(式7)のような重回帰モデルにて記述可能であった。これらの結果は、(式9)に示すように血流加速度( $dQ/dt$ )が拡張早期左房-左室圧較差に規定されることにより、Eと同様に説明可能である。

(iii)急速流入期流入血流減速度 ( $D_c$ )

安静時の $D_c$ に関しては、PCWP及びLVEDPとの間に有意の単相関関係が認められたが、重回帰分析の結果、PCWPに他の左室血行動態指標を加えても、 $D_c$ の変動をより良く説明できるにはならなかった。

左室圧下降脚時定数と $D_c$ との間に有意の相関関係が見いだされなかったのは、動物実験のデータより左室弛緩は開始より $T_w$ の3.5倍の

時点にて終了すると報告されているが(69), 本研究の対象例のほとんどにおいて左室急速流入ピーク時間(TPF)は $T_w$ の3.5倍より長く, Dcの時相では左室弛緩過程は終了しているためであると想定される。

左室収縮終期容積に関しては, 拡張早期左室圧の受動的流入による成分 $P_r(t)$ に影響を及ぼすため, 安静時Dcの規定因子の一つであると考えられる。しかし, 今回の検討ではDcとLVESVIとの間に有意の相関関係を認めなかった。これには左室の拡張期圧-容積曲線そのものの個体差が影響している可能性があるが, 本研究においては左室の拡張期受動的特性の指標(volume elasticity等)を算出しなかったため, この点に関しては明らかにしえなかった。

ところでDcについては, 下半身陽圧陰圧負荷時に予測される左室ステイフネスの変化に伴う変化の方向(左室ステイフネスが上昇するとDcが増加する(38))と下半身陽圧陰圧負荷中に実際に観察された変化の方向とが同じであり, 負荷中に左室拡張期圧-容積曲線の異なった部位で左室流入が起こることの影響も無視できないと思われる。

#### (iv) 左室急速流入ピーク時間(TPF)

安静時のTPFと時定数 $T_b$ との間に有意な正の単相関関係が認められ, TPFが左室緩速度を反映することが示唆された。TPFと左室圧下降脚時定数との相関関係は, 動物実験(21)並びにコンピューター・シミュレーション研究(38, 70)においても明瞭に示されている。慢性心疾患患者の安静時には, TPFとPCWPとの間には有意の相関関係はなく, TPFは左房圧のレベルから比較的独立であると考えられた。それに対し下半身陽圧陰圧負荷時には, TPFはPCWPの変化に平行して段階的に変化し, 左房圧の急性変化には鋭敏であると考えられた。

#### (v) 心房収縮期流入血流ピーク速度(A)及びA/B比

安静時のA波高と他の血行動態指標との間には有意の相関関係は認められず, 本研究の結果より心房収縮期流入血流の規定因子については結論を得られなかった。下半身陽圧陰圧負荷時にもAの変化は+20 mm Hgの陽圧負荷時を除いては有意ではなく, Aに対する左房圧

変化の影響は小さいと考えられた。この所見は以前の多くの臨床的並びに実験的研究の結果に合致しているが(17-20, 23, 27-29, 31, 33, 34), A波高を規定する左房のポンプ機能が, 心房収縮期直前の左房容積(左房前負荷)の減少と心房収縮期の左室圧(後負荷)の低下が相殺しあうために, 結果的には保たれるためであると思われる。

A波と急速流入期左室流入血流ピーク速度(E)との比A/Eに関しては, PCWP及びLVEDPとの間に有意の逆相関関係が認められた。また, A/Eは下半身陰圧負荷時には有意に増加したが, 陽圧負荷時には不変であった。これらの所見は, A/E比とLVEDPとの間の関係が二相性(A/E比はLVEDPの上昇に伴い, LVEDPが低いレベルでは増加し, LVEDPが高いレベルでは減少する)であること(71)や, A/E比が拡張期最大左房-左室圧較差のレベルが高くなると圧較差に依存しなくなること(72), 等の実験データに合致している。

#### 4. 左室急速流入期流入血流ピーク速度(E)と平均肺毛細管圧(PCWP)との関係

下半身陽圧陰圧負荷時のEとPCWPの間には大部分の症例において有意の正相関関係(E-PCWP関係)が成立し, 7例では両者の関係は直線的であり, 8例では両者の関係はPCWPが高くなるとプラトーを形成する傾向が見られたが, PCWPが低いレベルでは直線的であった。左房圧を独立に変化させた時に, EまたはPeak filling rate(PFR)と左房圧(22, 23), あるいは最大左房-左室圧較差との間(72)に直線関係が成り立つことは動物実験においても認められている。

ここで理論式(式10, 10')より, PFRあるいはEと $\Delta P'$ (=ピーク時の $\Delta P$ )との間の関係は二次関数であり, 実験的並びに臨床的研究の結果(一次関数)との間に差異がある。この差異の原因としては, 1)実験的及び臨床的研究(22, 23, 72)においては左辺がピーク血流時の左房-左室圧較差ではなく, 左房圧(左房圧-左室圧交差時, またはv波高), PCWPあるいは最大左房-左室圧較差等, 他の指標である, 2)それらの研究においては左房圧の変化する範囲が小さい, 等の点

が挙げられる。上述したように、特に臨床研究においては採取できるデータの数が少ないため、一般に正確な関数型の推測が困難であり、実用上は局所的に直線近似を行わざるを得ないことが多い。

ここでE-PCWP関係にプラトーを生ずる原因について考察を加える。まず第一に、(式10')に示すようにPFRと $\Delta P'$ との関係は二次関数であり、局所の傾きは

$$dE/d\Delta P' = (1/2) \cdot K \cdot (\Delta P')^{-1/2} \dots \dots \dots (式12)$$

と表されるので、 $\Delta P'$ が大きくなるに伴い傾きは小さくなる。ここで、PCWPと $\Delta P'$ の間には高度の相関関係が存在すると想定されるので、E-PCWP関係の傾きもPCWPが高くなるにつれて減少し、プラトーを形成するようになる。コンピューター・シミュレーションの結果でも、PFRと左房-左室圧交差時の左房(PCO)との間の関係の傾きはPCOが高くなるにつれて減少することが示されている(21)。

E-PCWP関係にプラトーを生ずる第二の機序としては、下半身陽圧負荷時に左室圧下降脚時定数が延長する可能性があることが挙げられる。時定数が延長すると拡張早期の左室圧が上昇するために、左房圧が上昇しても、それに平行して左房-左室圧較差が増加しなくなる。したがって、E-PCWP関係の傾きもPCWPの上昇につれて(式12)より予想される以上の割合で減少する。実際に著者らの施設におけるイヌの実験結果では、左房圧を変化させて作成したPFR-左房圧(v波高)関係にプラトーを認めた例においては、左房圧が上昇するに伴い左室圧下降脚時定数が有意に延長していた(22)。

次にE-PCWP関係の指標の意義について考察する。本研究においては、E-PCWP関係を部分的に一次式(直線部分:式8)に近似し、傾き(a)、E軸切片(b)および下半身圧0 mm Hg時のE(E0)をその指標として採用した。これらの指標と安静時左室血行動態指標とを対比した結果、切片bと左室圧下降脚時定数Tw及び左室収縮終期容積係数(LVESVI)との間に有意の逆相関関係を、また左室駆出分画(LVEF)との間に有意の正相関関係を認めた。それに対し、傾きaあるいはE0と左室血行動態指標との間には有意の相関関係は見いださ

れなかった。

ここで、切片bと $T_w$ 、LVESVI及びLVEFとの間に有意の相関関係が認められた理由について考察する。まず統計学的には重回帰分析の結果より、Eを(式7)のようなモデルで近似できる。既に論じたように、下半身陽圧陰圧負荷中には(特にEとPCWPとの間に直線関係が成立する範囲内では)、 $T_w$ 、LVESVI及びLVEFの変化は小さいと考えられるので、(式7)と(式8)より近似的に次式を導くことができる。

$$b = a_2 \cdot X_2 + c \dots\dots\dots (式13)$$

この式はE-PCWP関係の切片bが $T_w$ 、LVESVI及びLVEF規定されることを示唆している。

また、(式10')のようにEと $\Delta P'$ との間の関係は実際には二次関数で記述されるが、局所的に直線近似したと仮定すると、

$$E = K' \cdot \Delta P' = K' \cdot LAP' - K' \cdot LVP' \dots\dots\dots (式10'')$$

ここに $K'$ は定数である。(式10'')と(式8)とを比較し、PCWPとLAP及びLVPとの関係を考慮すれば、(式8)の切片bがLVPのレベルを規定する因子に関連し、かつPCWPから独立な指標であることが推察される。ここに $T_w$ 、LVESVI及びLVEFは、上述したようにLVPの重要な規定因子であるため、bとの間にも相関関係を有するものと思われる。

切片bの他の解釈はventricular suctionに関連したものである。慢性犬を用いた実験では、左室流入を機械的に遮断すると左室内圧が陰圧になることが示されており(8,66,67)、またイヌ摘出心の僧帽弁口に電磁流量計を装着した実験では、充満圧が0であっても有意の量の左室流入が起こることが観察されているが(73)、これらの実験結果はventricular suctionに起因するものと考えられている。(式8)より切片bはPCWP、すなわち左室充満圧が0であるときに外挿した仮定の左室流入血流速度であり、その大きさはsuctionの大きさと相関する可能性がある。事実、切片bとsuctionの重要な規定因子とされるLVESVI(66)との間には有意の相関関係が認められた。しかし既に述べたように、本研究の対象において、ventricular suctionが実際に左室流入に寄与しているか否かは明らかではない。

以上のように、E-PCWP関係の直線部分の切片bは、左房圧及び左室前負荷より独立であるという特徴を有する、左室拡張期特性の新しい指標となりうる可能性があるが、その生理学的及び臨床的意義については、さらに検討が必要であると思われる。

ところで今回の検討では、E-PCWP関係の直線部分の傾きaと左室血行動態指標との間には有意の相関関係は認められなかった。それに対しイヌの実験データにおいては、Eと左房圧(23)、あるいはPeak filling rateと最大左房-左室圧較差(64)との間の回帰直線の傾きと左室圧下降脚時定数との間に正の相関関係が認められた。これらの研究結果の差異の原因は不明であるが、1)左房圧の変動範囲の相違、2)用いた指標の相違、3)対象の相違、すなわち、臨床例では時定数以外の因子である左室の受動的特性や僧帽弁口面積等の個体差が大きいこと、等の関与が考えられる。

#### 5. 本研究における限界

第一に、研究Iにおいてはドップラー心エコー図検査と心カテーテル検査とを24時間以内に行ったが、同時には施行し得なかった。瞬時の左室流入血流動態やその短期的な変化について検討を加えるためには、これらの検査は同時に施行されるべきであるが、ドップラー法を用いた左室流入動態に関する臨床研究の多くは慢性期患者の長期にわたる変化の評価を目的に行われており、このような目的においては本研究の結果の示唆するものも大であると思われる。

第二に、下半身陽圧陰圧負荷時に瞬時の左室圧並びに左房圧を測定し得ず、負荷中の左室圧やその下降脚時定数の変化を観察することができなかった。本負荷法施行時には下半身を密閉する必要があるため、大腿動脈からのカテーテル挿入は不可能であり、また上腕動脈から左室へのカテーテル挿入は本研究の目的にとって過度に侵襲的な手技であると判断された。さらに、心房中隔穿刺による左房圧の直接測定に関しても同様に、過度に侵襲的な手技であると判断された。



第三に、本研究においてはドップラー法由来の左室拡張期流入血流の指標と心カテテル由来の血行動態指標との間の相関関係を検討することにより、左室流入血流の規定因子を解明することを試みたが、指標間の相関係数や回帰直線は対象に依存して変化するため、本研究の結果を実際の臨床例に適用する際には注意が必要である。特に、本研究の対象には重症の心不全患者及び中等度以上の僧帽弁逆流を有する患者、あるいは健常者は含まれておらず、これらの症例に対しては本研究の結果をそのまま適用できない可能性がある。また、本研究において得られた指標間の相関係数は有意ではあっても、その絶対値は高くなく ( $r=0.5-0.7$ 程度)、取り上げた指標以外の要因(僧帽弁口面積、左室拡張期スティフネス等)の影響も無視できないと考えられる。

#### まとめ

心疾患患者の左室拡張期流入血流パターンの規定因子を解明するために、多変量解析法及び下半身陽圧陰圧負荷法による検討を行い、下記のような結果を得た。

1.慢性心疾患患者の安静時には、急速流入期左室流入ピーク速度(E)及び加速度( $A_c$ )は、肺毛細管圧(PCWP)並びに左室血行動態指標[左室圧下降脚時定数( $T_w, T_b$ ), 左室収縮終期容積係数(LVESVI)あるいは左室駆出分画(LVEF)]の両者により規定されており、これらの指標間の関係は次のような重回帰モデルにて記述可能であった。

$$Y = a_1 \cdot X_1 + a_2 \cdot X_2 + c$$

ここに、YはEあるいは $A_c$ ,  $X_1$ はPCWP,  $X_2$ は上記の左室血行動態指標のうちの一つで、 $a_1$ ,  $a_2$ ,  $c$ は定数である。

2.急速流入期左室流入血流減速度( $D_c$ )は主としてPCWP, 急速流入ピーク時間(TPF)は主として時定数により規定されていたが、心房収縮期左室流入血流ピーク速度(A)と有意の相関関係を呈する血

行動態指標はなかった。

3. 下半身陽圧陰圧負荷時には、急速流入期の指標 (E, Ac, Dc 及び TPF) が PCWP の変化に平行して段階的に変化したのに対し、A の変化は小さかった。

4. 下半身陽圧陰圧負荷中の E と PCWP との関係 (E-PCWP 関係) は全体的あるいは部分的 (低い PCWP レベル) に次のような一次式に近似可能であった。

$$E = a \cdot PCWP + b$$

ここで直線部分の E 軸切片 (b) は、左室血行動態指標 (Tw, LVESVI 及び LVEF) との間に有意の相関関係を有するが左房圧のレベルからは比較的独立であり、左室拡張機能を評価するための新しい指標となる可能性が示唆された。

文献

1. Hammermeister, K.E. and Warbasse, J.R.: The rate of changes of left ventricular volume in man. II. Diastolic events in health and disease. *Circulation*, 49:739, 1974.
2. Bonow, R.O., Bacharach, S.L., Green, M.V., Kent, K.M., Rosing, D.R., Lipson, L.C., Leon, M.B. and Epstein, S.E.: Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: assessment with radionuclide angiography. *Circulation*, 65:315, 1981.
3. Kitabatake, A., Inoue, M., Asao, M., Tanouchi, J., Masuyama, T., Abe, H., Morita, H., Senda, S. and Matsuo, H.: Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease. A study by pulsed Doppler technique, *Jpn. Circ. J.*, 46:92, 1982.
4. Fioretti, P., Brower, R.W., Maester, G.T. and Serruys, P.W.: Interaction of left ventricular relaxation and filling during diastole in human subjects. *Am. J. Cardiol.*, 46:197, 1980.
5. 田内 潤, 北島 顕, 浅生雅人, 森田利男, 増山 理, 井上通敏, 阿部 裕: 拡張期左室流入血流動態に及ぼす左室弛緩特性の影響:超音波パルス・ドプラー法による検討, *J. Cardiogr.*, 13:301, 1983.
6. Magorien, D.J., Shaffer, P., Bush, C., Magorien, R.D., Kolibash, A.J., Unverferth, D.V. and Bashore, T.M.: Hemodynamic correlates for time intervals, ejection rate and filling rate derived from the radionuclide angiographic volume curve, *Am. J. Cardiol.*, 53: 567, 1984.
7. Thomas, J.D. and Weyman, A.E.: Fluid dynamics model of

- mitral valve flow: description with in vitro validation, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 13:221, 1989.
8. Yellin, E.L., Nikolic, S. and Frater, R.W.M.: Left ventricular filling dynamics and diastolic function, *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 32:247, 1990.
  9. Thomas, J.D. and Weyman, A.E.: Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Physics and physiology, *Circulation* 84:977, 1991.
  10. Carrol, J.D., Hess, O.M., Hirzel, H.O. and Krayenbuehl, H.P.: Dynamics of left ventricular filling at rest and during exercise, *Circulation*, 68:59, 1983.
  11. Aroesty, J.M., McKay, R.G., Heller, G.V., Royal, H.D., Als, A.V. and Grossman, W.: Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia, *Circulation*, 71:889, 1985.
  12. Murakami, T., Hess, O.M., Hirzel, H.O. and krayenbuehl, H.P.: Diastolic filling dynamics in patients with aortic stenosis, *Circulation*, 73:1162, 1986.
  13. Lavine, S.J., Follansbee, W.P., Schreiner, D.P. and Amidi, M.: Left ventricular filling in valvular aortic stenosis, *Am. J. Cardiol.*, 57:1349, 1986.
  14. Nakamura, Y., Sasayama, S., Nonogi, H., Miyazaki, S., Fujita, M., Kihara, Y., Konishi, T. and Kawai, C.: Effects of pacing-induced ischemia on early left ventricular filling and regional myocardial dynamics and their modification by nifedipine, *Circulation*, 76:1232, 1987.
  15. Takenaka, K., Dabestani, A., Gardin, J.M., Russel, D., Clark, S., Allfie, A. and Henry, W.L.: Left ventricular

- filling in hypertrophic cardiomyopathy: a pulsed Doppler echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 7:1263, 1986.
16. Takenaka, K., Dabestani, A., Gardin, J.M., Russel, D., Clark, S., Allfie, A. and Henry, W.L.: Pulsed Doppler echocardiographic study of left ventricular filling in dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 58:143, 1986.
  17. 高橋利之, 佐藤廣, 飯塚昌彦, 芹澤剛, 大谷哲夫, 河本修身, 望月孝俊, 坂本二哉, 杉本恒明: Lower body negative pressure時の左室流入血流パターンの変化: 超音波パルス・ドブラー法による検討, *日超医論文集*, 47:729, 1985.
  18. Takahashi, T., Sato, H., Iizuka, M., Serizawa, T., Ohya, T., Mochizuki, T. and Sakamoto, T.: Left ventricular early filling is sensitive to changes in left atrial pressure: a study using lower body negative and positive pressure method, *Circulation*, 74(Suppl. 11):11-477, 1986.
  19. Leeman D.E., Feldman, D.E., Diver, D.J., Santinga, J.T. and Come, P.C.: Effects of decreases in preload on pulsed Doppler indices of left ventricular filling, *Circulation*, 74 (Suppl. 11):11-46, 1986.
  20. Choong, C.Y., Herrmann, H.C., Weyman, A.E. and Fifer, M.A.: Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in human. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 10:800, 1987.
  21. Ishida, Y., Meisner, J.S., Tsujioka, K., Gallo, J.I., Yoran, C., Prater, R.W.M. and Yellin, E.L.: Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure, *Circulation*, 74: 187, 1986.
  22. Mochizuki, T., Iizuka, M., Takahashi, T., Sato, H., Ohya,

- T., Aoyagi, T., Ma, Y.-X., Serizawa, T. and Sugimoto, T.: Analysis of the role of left atrial pressure in the regulation of left ventricular rapid filling in the dog, *Jpn. Circ. J.*, 51:933, 1987.
23. Choong, C.Y., Abascal, V.A., Thomas, J.D., Guerrero, J.L., McGlew, S. and Weyman, A.E.: Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography, *Circulation*, 78:672, 1988.
24. Appleton, C.A., Hatle, C.A. and Popp, R.L.: Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 12:426, 1988.
25. Stoddard, M.F., Pearson, A.C., Kern, M.J., Ratcliff, J., Mrosek, D.G. and Labovitz, A.J.: Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans, *Circulation*, 79:1226, 1989.
26. Stoddard, M.F., Pearson, A.C., Kern, M.J., Ratcliff, J., Mrosek, D.G. and Labovitz, A.J.: Left ventricular diastolic function: comparison of pulsed Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes in subjects with and without coronary artery disease, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 13:327, 1989.
27. Nishimura, R.A., Abel, M.D., Housmans, P.R., Warnes, C.A. and Tajik, A.J.: Mitral flow velocity curves as a function of different loading conditions: evaluation by intraoperative transesophageal Doppler echocardiography, *J. Am. Soc. Echo.*, 2:79, 1989.

28. Takagi, S., Yokota, M., Iwase, M., Yoshida, J., Hayashi, H., Sotobata, I., Koide, M. and Saito, H.: The important role of left ventricular relaxation and left atrial pressure in the left ventricular filling velocity profile. *Am. Heart J.*, 118:954, 1989.
29. Tsukamoto, T., Takeuchi, M. and Fukuzaki, H.: Effects of lower body negative pressure and volume loading on transmitral flow velocity pattern by pulsed Doppler echocardiography. *Jpn. Circ. J.*, 53:377, 1989.
30. 平井明生, 阿部敏広, 田谷光一, 栗原正人, 丘文章, 落合恒明, 藤井茂樹, 麦倉孝行, 伊吹山千晴: 経僧帽弁血流速度による左室弛緩能と左室充満動態の評価, *J. Cardiol.*, 19:1137, 1989.
31. Takahashi, T., Iizuka, M., Sato, H., Serizawa, T., Momomura, S.-I., Mochizuki, T., Kohmoto, O., Aoyagi, T., Matsui, H., Ikenouchi, H., Sakamoto, T. and Sugimoto, T.: Doppler echocardiographic-determined changes in left ventricular diastolic filling flow velocity during lower body positive and negative pressure method. *Am. J. Cardiol.*, 65:237, 1990.
32. Takahashi, T., Iizuka, M., Serizawa, T., Ohya, T., Sato, H., Kohmoto, O., Mochizuki, T., Sakamoto, T. and Sugimoto, T.: Significance of left atrial pressure and left ventricular relaxation as determinants of left ventricular early diastolic filling flow in man. *Jpn. Heart J.*, 31:319, 1990.
33. Berk, M.R., Xie, G., Kwan, O.L., Knapp, C., Evans, J., Kotchen, T. and DeMaria, A.N.: Reduction of left ventricular preload by lower body negative pressure alters Doppler transmitral filling patterns. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 16:1387, 1990.

34. Triulzi, M.O., Castini, D., Ornaghi, M. and Vitolo, E.: Effects of preload reduction on mitral flow velocity pattern in normal subjects, *Am. J. Cardiol.*, 66:995, 1990.
35. Courtois, M., Vered, Z., Barzilai, B., Ricciotti, N.A., Perez, J.E. and Ludbrook, P.A.: The transmitral pressure-flow velocity relationship: effect of abrupt preload reduction. *Circulation*, 78:1459, 1988.
36. Nishimura, R.A., Abel, M.D., Hatle, L.K., Holmes, D.R., Jr., Housmans, P.R., Ritman, E.L. and Tajik, A.J.: Significance of Doppler indices of diastolic filling of the left ventricle: comparison with invasive hemodynamics in a canine model, *Am. Heart J.*, 118:1248, 1989.
37. Cheng, C.P., Freeman, G.L., Santomoro, W.P., Constantinescu, M.S. and Little, W.C.: Effect of loading conditions, contractile state, and heart rate on early diastolic left ventricular filling in conscious dog, *Circ. Res.*, 66:814, 1990.
38. Thomas, J.D., Choong, C.Y.P., Flachskopf, F.A. and Weyman, A.E.: Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 16:644, 1990.
39. Wolthuis, R.A., Bergman, S.A. and Nicogossian, A.E.: Physiological effects of locally applied reduced pressure in man, *Physiol. Rev.*, 54:566, 1974.
40. Ahmad, M., Blomqvist, C.G., Mullins, C.B. and Willerson, J.T.: Left ventricular function during lower body negative pressure, *Aviat. Space Environ. Med.*, 48:512,



1977.

41. The Criteria Committee of the New York Heart Association: Diseases of Heart and Blood Vessels; Nomenclature and Criteria for Diagnosis, 6th ed. Boston, Little, Brown and Co., 1964.
42. Campeau, L.: Grading of angina pectoris, *Circulation*, 54:522, 1975.
43. Weiss, J.L., Fredericksen, J.W. and Weisfeldt, M.L.: Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure, *J. Clin. Invest.*, 58:751, 1976.
44. Thompson, D.S., Waldron, C.B., Juul, S.M., Naqvi, N., Swanton, R.H., Coltart, D.J., Jenkins, B.S. and Web-Poploe, M.M.: Analysis of left ventricular pressure during isovolumic relaxation in coronary artery disease, *Circulation*, 65:690, 1982.
45. Wolthuis, R.A., Hoffler, G.W. and Baker, J.T.: Improved waist seal design for use with lower body negative pressure (LBNP) devices, *Aerospace Med.*, 42:461, 1971.
46. Tomacelli, C.M., Frey, M.N.B., Kenny, R.A. and Hoffler, G.W.: Hysteresis in response to descending and ascending lower-body negative pressure, *J. Appl. Physiol.*, 63:719, 1987.
47. Wallenstein, S., Zacker, C.L. and Fleiss, J.L.: Some statistical methods in circulation research, *Circ. Res.*, 27:1, 1980.
48. Rokey, R., Kuo, L.C., Zoghbi, W.A., Limucher, M.C. and Quinones, M.A.: Determination of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: comparison with cineangiography, *Circulation*, 71:543,

1985.

49. Spirito, P., Maron, B.J. and Bonow, R.O.: Noninvasive assessment of left ventricular diastolic filling: comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 7:518, 1986.
50. Friedman, B.J., Drinkovic, N., Miles, H., Shih, W.J., Mazzoleni, A. and DeMaria, A.N.: Assessment of left ventricular diastolic function: comparison of Doppler echocardiography and gated blood pool scintigraphy, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 8:1348, 1986.
51. Gardin, J.M., Dabestani, A., Takenaka, K., Rohan, M.K., Knoll, M., Russel, D. and Henry, W.L.: Effect of imaging view and sample volume location on evaluation of mitral flow velocity by pulsed Doppler echocardiography, *Am. J. Cardiol.*, 57:1335, 1986.
52. Tayler, D.E.M. and Whamond, J.S.: Velocity profile and impedance of the healthy mitral valve, In: Kalmanson, D., eds.: *The Mitral Valve*, Edward Arnold, London, p127, 1976.
53. Ormiston, J.A., Shah, P.M., Tei, C. and Wong, M.: Size and motion of the mitral annulus in man: I. A two-dimensional echocardiographic method and findings in normal subjects, *Circulation*, 64:113, 1981.
54. Asanoi, H., Sasayama, S., Iuchi, K. and Kameyama, T.: Acute hemodynamic effects of a new inotropic agent (OPC-8212) in patients with congestive heart failure, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 9:865, 1987.
55. 佐藤廣: 前負荷の指標の相違による心機能曲線の形状の差異および定量化の試み—下半身陽圧陰圧負荷法を用いた臨床的検討,

東京医学, 95:9, 1988.

56. Graboys, T.B., Lille, R.D., Polansky, B.J. and Chobanian, A.V.: Effects of lower body negative pressure on plasma catecholamine, plasma renin activity and the vectorcardiogram, *Aerospace Med.*, 45:834, 1974.
57. Gaasch, W.H., Carrol, J.D., Blaustein, A.S. and Bing, O.H.L.: Myocardial relaxation: effects of preload on the time course of isovolumic relaxation, *Circulation*, 73:1037, 1986.
58. Starling, M.R., Montgomery, D.G., Mancini, G.B.J. and Walsh, R.A.: Load independence of the rate of isovolumic relaxation in man, *Circulation*, 76:1274, 1987.
59. Karliner, J.S., LeWinter, M.M., Mahler, F., Engler, R. and O'Rourke, R.A.: Pharmacologic and hemodynamic influences on the rate of isovolumic left ventricular relaxation in the normal conscious dog, *J. Clin. Invest.*, 60:511, 1977.
60. Gaasch, W.H., Blaustein, A.S., Andrias, C.W., Donahue, R.P. and Avitall, B.: Myocardial relaxation. II. Hemodynamic determinants of rate of left ventricular isovolumic pressure decline, *Am. J. Physiol.*, 239:H1, 1980.
61. Bahler, R.C. and Martin, P.: Effects of loading conditions and inotropic states on rapid filling phase of left ventricle, *Am. J. Physiol.*, 238:H523, 1985.
62. Noble, M.I.M., Milne, E.N.C., Goerke, R.J., Carlsson, E., Domenech, R.J., Saunders, K.B. and Hoffman, J.I.E.: Left ventricular filling and diastolic pressure-volume relations in the conscious dog, *Circ. Res.*, 24:269, 1969.
63. Ross, J., Jr.: Acute displacement of the diastolic

- pressure-volume curve of the left ventricle: role of the pericardium and the right ventricle. *Circulation*, 59:32, 1979 (Editorial).
64. Pasipoularides, A., Mirsky, I, Hess, O.M., Grimm, J. and Krayenbuehl, H.P.: Myocardial relaxation and passive diastolic properties in man. *Circulation*, 74:991, 1986.
  65. Hori, M., Yellin, E.L. and Sonnenblick, E.H.: Left ventricular diastolic suction as a mechanism of ventricular filling. *J. Circ. J.*, 46:124, 1982.
  66. Gaasch, W.H., Blaustein, A.S. and Adam, D.: Myocardial relaxation. IV.: mechanical determinants of the time constant of left ventricular pressure decline during isovolumic relaxation. *Eur. Heart J.*, 1(suppl. A):111, 1980.
  67. Yellin, E.L., Hori, M., Yoran, C., Sonnenblick, E.H., Gabby, S. and Frater, R.W.M.: Left ventricular relaxation in filling and nonfilling intact canine heart. *Am. J. Physiol.*, 250:H620, 1986.
  68. Himura, Y., Kumada, T., Kambayashi, M., Hayashida, W., Ishikawa, N., Nakamura, Y. and Kawai, C.: Importance of left ventricular systolic function in the assessment of left ventricular diastolic function with Doppler transmitral flow velocity recording. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 18:753, 1991.
  69. Weisfeldt, M.L., Fredericksen, J.W., Yin, F.C.P. and Weiss, J.L.: Evidence of incomplete left ventricular relaxation in the dog. Prediction from the time constant for isovolumic pressure fall. *J. Clin. Invest.*, 62:1296, 1978.
  70. Bayer, R. and Sideman, S.: Atrioventricular

- interactions: a theoretical simulation study, *Am. J. Physiol.*, 252:H653, 1987.
71. 宮口和彦, 小川昭三, 岩瀬正嗣, 横田充弘, 林博史: 左室流入の規定因子: 僧帽弁口血流速度様式と負荷状態との関係, *J. Cardiol.*, 20:737, 1990.
72. Weisenbaugh, T., Harlamart, E. and DeMaria, A.N.: Relation of left ventricular filling dynamics in load and compliance in patients with and without pressure-overload hypertrophy, *Circulation*, 81:101, 1990.
73. 原田和昌: Assessment of left ventricular diastolic filling by conductance catheter technique in dogs, 医学博士学位論文, 東京大学医学部, 東京, 1991.
74. Suga, H., Goto, Y., Igarashi, Y., Yamada, O., Nozawa, T. and Yasumura, Y.: Ventricular suction under zero source pressure for filling, *Am. J. Physiol.*, 251:H47, 1986.



inches  
1 2 3 4 5 6 7 8  
cm  
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

# Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM Kodak



# Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

