

博士論文

新たな観点からの
心エコー法による
心機能の推定法の開発

李 政哲

要旨

心エコー図法の重要性は血行動態の推定と、解剖の異常の検知にある。

血行動態に関して【研究1:心エコー法での右房圧の推定に関する研究】を行い、

解剖に関して【研究2:心イベント予測因子として知られる左房容積と関連する臨床指標を包括的に検証する研究】を行った。

研究1は東大病院で右心カテーテルを施行した患者を基に、研究2では東大検診部受診者を基に行った。研究1では、右房圧上昇の有無と心エコーによる推定とを受信者動作特性 (Receiver Operating Characteristic, ROC) 曲線を作成することで評価し、従来のガイドラインと当研究対象患者では乖離があることを、研究2では線形重回帰モデルを用いて、左房容積は左室拡張能、肥満、貧血とは独立に関連していることを示した。

目次

序文	3
(研究1: 日本人における下大静脈超音波検査による右房圧の評価)	8
方法	8
結果	11
考察	13
(研究2: 無症状患者における左房容積の決定因子)	18
方法	18
結果	22
考察	24
結語	28
参考文献	30
図表	46

序文

循環器診療において心エコー図法はもっとも大事な検査の一つである。臨床における心エコー図法の重要性は主に、血行動態の推定と、解剖の異常の検知にある。たとえば、右房圧は、肺高血圧症での予後規定因子である¹ことが知られているが、右心カテーテルによる直接的な右房圧の測定は、右心カテーテルによる不利益が多く判明した昨今^{2,3}、あまり行われなくなっている。そこで非侵襲的な方法での右房圧の推定が臨床において重要であり、心エコー法での推定は臨床的に重要な項目の一つである。右房圧の心エコー法での推定に関しては、これまで欧米でまとめられたガイドライン⁴があるが、日本人を対象にこの妥当性はこれまで検討されていない。そこで、私は日本人でこのガイドラインが妥当であるかについて、検討した(研究1: 日本人における下大静脈超音波検査による右房圧の評価)。

もう一つの心エコー図法の大事な役割である、解剖の異常の検知であるが、たとえば、左室収縮能の低下⁵⁻⁷といった解剖学的指標のいくつかは、心イベント予測因子であることが知られている。左房拡大も、心イベント予測因子であることが Framingham study などのコホート研究において⁸⁻¹⁰以前より知られている。左房容積は、生理学的には左室充満圧の影響

を強く浮け、同様に左室充満圧の影響を受ける左室拡張能の解剖学的な指標として一般に認識されている^{10, 11}。しかし、加齢に伴い左室拡張能は悪化する一方で、左房拡大が生じないこと^{12, 13}が報告されるなど、左房容積と左室拡張能の関係は対応する単純な関係ではなく、より複雑な関係であるのではないかと考えられている。しかし、これまで左房容積の影響因子に関して包括的な検討をおこなった研究はない。そこで私は、左房容積の影響因子について研究を行った。(研究2:無症状患者における左房容積の決定因子)

(研究1:日本人における下大静脈超音波検査による右房圧の評価)

右房圧 (Right atrial pressure, RAP) は、血管内ボリュームの状態を反映し、右心疾患のある患者では圧が上昇するため、その評価は重要である。右房圧の直接的な測定がゴールドスタンダードであった。しかし、集中治療室での右心カテーテルの使用に関して、予後を改善しないことだけでなく医療経済的にも慎重な使用が必要であるという報告²がなされて以降、中心静脈カテーテル留置に伴う感染による不利益や、稀ではあるものの致死的であることが多い右心カテーテル留置に伴う合併症³などの理由から現在の診療では右房圧の測定に右心カテーテルを行うことが減ってきている。

そのため、非侵襲的な手法による右房圧の推定がこれまでより診療を行う上で重要となってきた。その方法として超音波によるRAPの評価があるが、これは患者の血行動態評価において臨床で汎用されている方法であり、肺動脈圧の非侵襲的評価にも用いられる。これまで、RAPの評価に用いられる下大静脈 (Inferior vena cava, IVC) において、超音波パラメータの精度を評価した複数の研究をもとに¹⁴⁻¹⁹、IVC径 (IVCD) および吸気虚脱に基づくRAP評価のためのガイドラインが欧州心エコー図学会ならびに米国心エコー図学会により作成されている⁴。このガイドラインに基づき、本邦の日常診療においてもRAPは、IVCDおよびその呼吸性変化を用いて評価している。しかしながら、これらのデータのすべてが、米国および欧州の患者集団に由来するものであり、人種の違いが心機能に影響を与える可能性²⁰⁻²²を考慮すると、それぞれの人種間におけるIVCエコーパラメータに関して研究をすることは極めて重要である。現在までに、IVCエコーに関して成人日本人を対象とした研究は存在しない。また、成人日本人において、IVCエコーパラメータからRAPの上昇を評価するためのカットオフ値は、いまだ明らかではない。このことから、本研究では、右心カテーテル検査 (right heart catheterization, RHC) を受けた日本人の患者におけるIVCのエコー画像を

評価し、現在日常診療で用いられている米国・欧州のガイドラインが本邦でも妥当であるかについて検討をした。

(研究2:無症状患者における左房容積の決定因子)

健常人における左房の大きさは、心房細動の発症、心不全の発症、脳梗塞の発症、全死亡などの心血管イベントを予測する因子であることが以前より知られている⁸⁻¹⁰。また、ともに左室充満圧を反映することから左房容積(left atrial volume, LAV)は、左室拡張不全(diastolic dysfunction)の解剖学的な指標とされている^{10, 11}。しかしながら、左室拡張不全が加齢とともに進行する一方¹³で、左房容積は加齢の影響を受けないことが近年報告され^{12, 13}、従来いわれている左室拡張不全と左房容積の関係性は見直す必要がある。また、生理学的にも左室拡張不全は計測時の左室充満圧の指標であるのに対して、左房容積は時間的に累積した左室充満圧の指標ともいえ、左房容積は単純な左室拡張不全の解剖学的指標というよりは寧ろ、左室拡張不全を含む様々な臨床指標と複合的に関連する可能性がある。しかし、これまで左房容積がどのような因子と関連があるのかについて、心不全、心房細動、脳梗塞の発症と関連した指標を用いた包括的で十分な検討を行った研究はない。そこで、私は、左房

容積が左室拡張不全を含んだどのような因子と関連があるかについて健康人の臨床データをもちいて横断研究の手法で調査した。

(研究1)

方法

東京大学のCoronary Angiography and the Intervention Database Systems (CAIRS) (2005年1月から稼働)は、患者背景データ、薬物処方データ、および検査データを含んだ臨床データベースとリンクをしている心臓カテーテルを受けた患者の体系的なデータベースである。本研究では、この東京大学のCAIRS²³からデータを使用した。本研究では、データベース内の待機的RHCに関するすべての記録を分析し、総勢1,172名からの患者データを得た。血行動態評価時に20歳以上、および血行動態評価から24時間以内にIVCの超音波画像が得られた患者を分析に含めた。なお、人工呼吸器に依存する患者は、IVC径が陽圧換気の強い影響を受けるため除外した。その結果、369名の患者が最終的な分析に含められた。この観察研究は、東京大学の施設内倫理委員会によって承認されている(#2650)。

RHCに関しては、カテーテル検査室において経験豊富な心臓病専門医が、flow-directed肺動脈カテーテルを用いて行われた。中心静脈アクセスを得た後、カテーテルを右心房に進め、出力を適切にゼロ化しキャリブレーションを行った後、RAPを記録した。RAPは5~10回の心周期にわたっ

て取得し、標準的な血行動態ソフトウェア(QP-400G、日本光電、東京都新宿区)を用いてRAP平均値を計算した。左右の心室機能評価およびIVCのサイズ測定のために設定した胸骨傍、心尖、および肋骨下ウィンドーを用いて、標準的な心エコー画像診断が行われた。患者を仰臥位にして、右心房弁口から約0.5~3.0 cm遠位に位置する肝静脈との接合部のすぐ近位側で、終末呼気のIVCDを測定した。スニッフテスト後の最大IVCD (IVCDmax)および最小IVCD (IVCDmin)を測定し、これらの値は呼吸性変化率を決定するために使用された:

$$(IVCDmax - IVCDmin) / IVCDmax$$

データ解析

すべてのエコーでのIVC測定は、体表面積(body surface area, BSA)で除算することでインデックス化した。RAPの上昇はこれまでの先行研究と同様に、RAP > 10 mmHgで臨床的有意と定義した。RAP上昇を予測するための最適なカットオフ値を決定するため、RHCにより測定した各IVCパラメータについてROC曲線を作成した。これらのIVCパラメータのカットオフ値を用いて、RAP上昇(> 10 mmHg)の感度、特異度、陽性的中率(positive predictive value, PPV)および陰性的中率(negative predictive value,

NPV)を計算した。また、本被験者におけるRAP評価の精度を計算するために、ガイドライン⁴に示されるカットオフ値を試験した。統計的解析は、Stata ver. 12 (StataCorp、College Station、米国テキサス州)を用いて行った。

結果

本研究では、RHC施行後24時間以内に適切なエコー画像診断検査を受けた369名の患者を対象とした。52名は、RHCおよびIVC超音波検査を同日に受けた。RHCの適応の内訳は心臓移植レシピエント(15.7%)、肺高血圧症疑い(30.0%)、鬱血性心不全(67.8%)、および成人先天性心疾患(0.5%)であった。RAP上昇の患者を含む対象患者のうち、重度の三尖弁逆流(TR)例はなかった。右心カテーテルから24時間以内に心エコーを施行していた透析患者はいなかった。369名の患者のうち、368名(99.7%)が軽微もしくは軽度のTRで、1名(0.3%)が中等度のTRだった。IVCパラメータ、RAP平均値および患者特性を表1に示す。また、RHCで測定されたRAP平均値の分布を、図1に示す。患者の半数以上が、RAP < 5 mmHgであった。

ROC曲線に基づき、IVCパラメータの全てについて、RAP上昇に有用な検出能が示された(表2)。すべてのパラメータのうち、IVCDminおよび呼吸性変化率はROC曲線下面積 (area under the curve, AUC)が最も大きかった。IVCDmaxにも確かに予測値能は認められたが、AUCはIVCDminおよび呼吸性変化率よりもいくぶん小さかった。RAP上昇の検出については、すべての変数が妥当な感度および特異性を示した。RAP > 10

mmHgを検出するためのIVCの最大直径カットオフ値は19 mm(感度75%、特異度78%)、呼吸性変化率カットオフ値は30%(感度75%、特異度83%)であった。代表的なROC曲線を図2に示す。どちらのカットオフ値も、これまでのガイドラインに示された数値よりも小さかった。表4は、本研究で得られた日本人患者とBrennanらの研究¹⁴で示された西欧人患者のデータの比較である。欧米の患者と比較して、本研究における日本人患者は、患者背景(性別およびRHC適応症)が類似していたのに対し、BSA、IVCDmax、呼吸性変化率およびRAPのいずれも低かった。

「IVCD > 21 mm および呼吸性変化率 < 50%の組合せにより RAP 上昇(> 10 mmHg)」を予測する従来のガイドライン⁴で使用されたカットオフ値を、本研究の対象に適用したところ RAP 上昇は十分に予測することができなかった。(表3)通常のRAP(ガイドラインにおける0~5 mmHg)に対する感度、特異度、PPVおよびNPVは、それぞれ、38.6%、74.2%、73.8%、および39.1%であった。RAP 上昇(ガイドラインにおける10~20 mmHg)の場合は、感度、特異度、PPV および NPV はそれぞれ 60.0%、92.0%、30.0%、97.6%であった。

考察

本研究による主要な発見は、RAP > 10 mmHgを検出するためのIVCDmaxおよび呼吸性変化率のカットオフ値が、従来の報告と比較して本研究の日本人患者のほうが小さいということである。

従来のガイドライン⁴は、IVCパラメータからRAPを推定するために、西欧人被験者を対象とした研究¹⁴⁻¹⁹に基づいて開発されたものであるが、これまでのガイドラインの基準値は本研究の日本人患者ではうまくあてはまらなかった。本研究では、ガイドラインが日本で妥当であるか否かを検討するために、これまでに報告されている研究の中で最大数の患者を対象とした。結果は、ROC曲線分析に基づいて決定した最適なIVCパラメータ(表2)と比較して、満足なものではなかった。ガイドラインで予測したRAPと実際のRAP値の不一致は、本研究対象患者におけるRAPの低圧に偏った分布によって説明することができる(表4、図1)。本研究対象患者のほとんどは、肺高血圧症疑いの患者を含め、うっ血性心不全および心疾患を持っていたため、彼らのRAPは比較的高いだろうと予想された。しかしながら、本研究対象患者の半数以上においてRAPは正常であった。本研究対象患者におけるRAPは予想よりも低かったが、患者の血行動態評価は待機的に行って

おり、臨床的に安定していた。表1に示すように、心拍出量は保たれ、IVCDは虚脱しておらず、本研究対象患者が脱水であった可能性は低い。本研究で得られた相対的に低いRAPは、Iwamotoら¹⁵により報告された先天性心疾患の日本の子どもたちに関する既存のデータを裏付けるものである。従来の報告と比べてRAPが低いこと^{16, 19, 24}は、人種差が一つの要因であるかもしれないが、他の要因としては急性心不全の急性期にRHCを行うことがConnorsらの報告以降²臨床現場において一般的ではなくなったことがあげられる。つまり、従来の報告では急性の心不全患者がおもな対象患者であり、今研究では、肺高血圧症や弁膜症などの慢性の心不全患者が主な対象患者であり、その結果、従来の報告よりも血行動態が落ち着いている患者が多いということが考えられる。

本研究は、IVCのIVCDminおよび呼吸性変化率がRAP上昇を予測する上で、IVCパラメータの中ではAUC 0.86と、もっとも精度が高いパラメータであり、これまでのデータ^{14, 16}と一致した。日本人を対象にした今研究では、RAP上昇を検出するためのIVCDmaxおよび呼吸性変化率のカットオフ値が、以前に報告された値よりも小さかった。表4に示すように、本研究のRAP平均値は、過去の研究における被験者のものよりも低かった。IVCDmaxが小さいことはRAPが低いことを反映している可能性があるが、体

表面積でIVCDmaxとIVCDminを除いた値は、Brennanら¹⁴の報告した数値よりわずかに大きかった(表4)。そしてこれらの結果は、日本人のIVCは西欧諸国の被験者のIVCよりコンプライアンスが高い(すなわち、より低い圧力で拡張することが容易)ことを示唆する。本研究被験者では、RAPがより低いにもかかわらず、IVCDにおける呼吸性変動が低かったが、その理由は明らかではない。ひとつには、本研究の患者の体格がこれまでの報告された対象患者(主に欧米人)に比して小さく、腹腔内圧が低かった可能性があり、これによりIVC変動が抑制された可能性もある。

臨床的意義

RAPは血行動態評価のために必要であるだけでなく、肺動脈圧の推定にも必要な要素でもある²⁵。RAP測定の第一選択は侵襲的なモニタリングであるが²⁶、侵襲的モニタリングは、感染の問題や、医療経済的な理由から近年、使用が限定されており、臨床現場では正確で非侵襲的なRAP評価が求められている。本研究での対象患者において、既存のガイドライン⁴を使用したRAP上昇の非侵襲的評価は、うまくあてはまらなかった。また、IVCコンプライアンスおよびRAPの分布は、これまでの研究とは大きく異なっていた。その

差異の可能性には、患者背景の違いとしての人種差や、侵襲的検査がより行われなくなった時代背景の差異が考えられる。本研究をふまえて、現在の診療に有益であるようなRAPの非侵襲的評価のために新たな基準を開発する必要がある。IVCエコーと右心カテーテルの同時測定を行い、より一般性を担保するために多施設間で、前向きに行う研究が必要である。

研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、心エコー検査およびRHCが同時に行われなかった。ガイドラインにも引用されているNaguehらの研究¹⁸と同様にRHCは心エコー検査施行後24時間以内に行われたが、RAP評価のためのIVCパラメータの解釈は同時での計測でないため限界がある。本研究は、IVCパラメータを用いたRAP上昇の検出においてこれまで報告された最大数の患者を対象とし、適切なカットオフ値を決定するためにROC曲線分析を使用した。IVCのサイズとRAPを同時に測定することができなかったため、RAP評価のための新しい基準を提示する程度までの確実なデータが得られなかった。透析患者は対象患者に含まれておらず、透析によるIVCの大幅な変化はなかったが、心不全治療によるIVCの変化が今回

の分析に考慮されておらず、心不全患者が全体の 60%を占めていることを鑑みると、結果に大きく影響した可能性が否定できない。第二に、本研究は単一施設での報告であり、診断手順、特に心エコーの測定に関して、施設固有のバイアスを除外することはできない。また、心エコー撮像法は施設内で標準化されているとはいえ、sonographer 間のばらつきを、解析で考慮していない。本研究対象患者群では、心臓移植レシピエントおよび肺高血圧症が疑われる患者割合が比較的高かった。最後に、肺高血圧症において多くの場合観察される重度の三尖弁逆流症 (TR) の患者はいなかった。過去の研究²⁷で報告された通り、肺高血圧症は、常に重篤な TR を含むとは限らない。また、TR の重症度および肺高血圧症の重症度の間食い違いがあることも多い。さらに、患者のすべてが、血行動態のおちついた状態での心エコー検査であった。これらのことが、本研究対象患者において重度の TR が認められなかった理由である可能性がある。

(研究2)

方法

東京大学検診部では、年1回の健康診断を希望者におこなっている。患者背景データ、および検査データは匿名化されたうえでデータベース化されている。これらのうち、2009年7月から2012年7月までの連続1148例を対象とした。そのうち、心エコー評価時に重症弁膜症がなく、陳旧性心筋梗塞のなく、かつ左室収縮能が50%以上で、心エコーの画像が十分に評価できた507人、807例を分析した。なお、この観察研究は、東京大学施設内倫理委員会によって承認されている(# 2650)。

心エコーによる心室機能評価および測定は、胸骨傍、心尖、および肋骨下ウィンドーを用いて、標準的な撮像法で通常的心エコーならびにドップラー心エコーを行った。

目的変数 説明変数

すべてのエコーでの左房容積は、体表面積 (body surface area, BSA) で除算することでインデックス化し(LAV index, LAVI)し²⁸,これを目的変数とした。説明変数としては、これまで繰り返し左房容積との関連性が指摘されている

左室拡張能に加え、左房容積の拡大は心不全のリスク因子であることから、心不全の予後予測因子を採用した。心不全患者における予後予測モデルの一つに、Seattle Heart Failure Model (8)がある。これは PRAISE1 trial²⁹ (1125 人の心不全患者)の患者コホートを用いて、つくられた model でその後、前向きに 5 つの臨床試験 (心不全患者 9942 人、17307 人年のフォロー) で有効性が証明されたモデルである。このモデルを参考に臨床指標を選択した。さらには、これまで LAVI との関連を指摘されている臨床指標を採用し、年齢、性別、肥満指数、高血圧、喫煙状況、糖尿病、lab data として、ヘモグロビン値、血清尿酸値、血清総コレステロール値、血清ナトリウム値、血清クレアチニン値、血清鉄値、エコーデータとして、左室拡張能、左室収縮能、左室重量係数とした。左室重量は、

左室心筋重量 (g) =

$$0.8 \times \{1.04 [(心室中隔壁厚 + 左室拡張末期径 + 左室後壁厚)^3 - (左室拡張末期径)^3]\} + 0.6$$

の Devereux らの式³⁰を用い、左室重量係数は左室重量を体表面積で除したもの^{31, 32}とした。

左室拡張能の評価としては、米国心エコー図学会のガイドライン(9)に従って、僧帽弁口血流速波形から拡張早期波(E波)、心房収縮期波(A波)を計測し、さらに組織ドップラー法を用いて中隔側の僧帽弁輪運動速波形波(e'波)を計測した。それらよりE/A, e', E/e'を計算した。そのうえで、ガイドライン³³に従い、左室拡張能のグレード分けをおこなった。高血圧の定義は降圧薬の内服もしくは来院時の血圧が140/90 mmHg以上、糖尿病の定義は内服もしくは来院時のHbA1cが6.5%以上とした。

解析

変数で連続変数であるものは、平均と標準偏差を求め、カテゴリー変数に関しては、その数量と全体に占める割合を計算した。複数回東大検診部を受診している健診受診者がおり、検出力の増加を目的にこれらの反復データも解析に含めた。そのため、同一患者内相関を考慮にいれ、一般化推定方程式 (Generalized estimating equations)を用いた回帰分析を行っている。左房容積係数の分布は図3のように、左に歪んでいることから、(left-skewed) 自然対数をとったlog LAVIを目的変数とした。log LAVIの分布を図4に示した。説明変数は、心不全や、心房細動のリスクである、性別、年齢、喫煙(現在すっている、過去吸っていた、吸ったことがない)、高

血圧、糖尿病、飲酒習慣(週五回以上飲む、週1回以上飲む、飲まない)、
BMI(Body mass index)、左室駆出率、左室重量係数、左室拡張能グレード、採血値としてはヘモグロビン値、血清クレアチニン値、血清総コレステロール値、血清尿酸値、血清ナトリウム値、血清鉄値を用いて補正した多変量線形回帰分析を行った。統計的解析は、IBM SPSS statistics 22 (IBM, Buffalo, NY, USA)を用いて行った。

結果

解析対象者の特性は表 5 にまとめた。対象者は、平均年齢が 60 歳で 55% が男性であった。そのうち 24.4% が高血圧、5.2% が糖尿病患者であり、50.8% に左室拡張不全を認めた。健診クリニック受診者が対象であり、値はほぼ正常であった。ただし、前日より空腹の状態での採血をしているので、採血値は軽度の脱水であった。左房容積係数 LAVI の分布を図 3 に示した通り外れ値を認めた。その自然対数をとった \log LAVI の分布(図 4)を描いたところより正規分布に近かった。図 5 に左室拡張能、と左房容積係数 (\log LAVI) の関係を示した。左室拡張能グレード II 以上で、有意に左房容積係数の拡大を認めた。また、図 6 に BMI と左房容積係数 (\log LAVI) との関係を示した。BMI が大きくなるにつれ、左房容積が大きくなる傾向がある。これまでの報告と同様に加齢とともに、拡張能指標である E/A は低下する傾向を示した。一方で左房容積係数は、加齢と一定の関連はなかった。重回帰分析を行う前に、まず、左房容積が左室拡張不全の単純な解剖学的指標であるかどうかを判断することを目的に、 \log LAVI と DD のみの 2 変量モデルと、多変量モデルの adjusted R squared を計算した(図 7)。2 変量モデルでは 0.086 であるのに対して、多変量モデルでは 0.17 で

あった。つまり、左房容積係数は左室拡張能の単純な解剖学的指標ではなかった。次に、目的変数を \log LAVI とした 2 変量解析を行い、その後、重回帰分析を行った。2 変量回帰分析において、左房容積係数は年齢、高血圧、肥満、グレード II 以上の左室拡張能不全貧血、鉄不足が有意に左房容積係数と関連があった。重回帰分析の結果は、肥満、grade II 以上の左室拡張不全、貧血、が有意に左房容積係数の拡大と関連があった。また、喫煙者は非喫煙者に比して左房容積が大きい傾向があった。(表 6)

多重共線性の確認のため、variance inflation factor を計算し、すべて 10 以下であったことから、このモデルは左房容積係数の関連をみるうえで、許容できるモデルと判断した。

考察

今回の研究で、左房容積と重要な臨床指標の関係についてはじめて包括的に検討をし、左房容積係数の増加に、独立に中等度以上の左室拡張能障害、肥満、貧血が独立に関連していることがわかった。

これまで、左室拡張障害が左房容積と関連があることは種々の報告^{10-12, 28, 34}で言われており、今回の結果とも一致する。これまでは、2変量解析による報告ではあるが、左室拡張能 grade I では、左房は増大せず、左室拡張不全 grade II 以上で左房が増大するとされていた¹²。今研究でも、これまで同様の結果で、さらに、他の臨床指標と独立に、grade II 以上の左室拡張不全が左房容積の増大に関連することがわかった。左房容積は加齢とともに増加する^{35, 36}と信じられていたが、近年否定的な結果が^{12, 13}報告されている。今研究では、2変量解析において、加齢とともに左房容積係数は増大したが、多変量解析で補正をすると、加齢は有意に左房容積係数の増大と関連がなかった。今研究では肥満が左心房拡大と関連があることを先行研究³⁷同様示した。ただし、先行研究では、左房の大きさを左房径で評価しており、現在からみると方法論が不十分であり²⁸、その意味で今研究には新規性がある。貧血、左室肥大、血清ナトリウムとの関連を指摘し

た報告³⁸では、左房拡大に大きな影響を及ぼす左室拡張不全が説明変数に含まれていない。今研究ではこれらの研究をふまえて、包括的に左房径と関連のある因子に関して評価することができた。

生理的には左室充満圧は左室拡張能に反映され、その蓄積した効果は左室容量に反映されるという二者の関係がある。これと、今研究で示された左房容積と左室拡張能の関係は矛盾しない。また、今研究では高血圧患者において2変量解析においては左房容積拡大と関連があったが、左室拡張能を含めた多変量解析においては、その関連は消失した。これは、左室拡張能が高血圧などの冠血管リスク因子に強い影響を受ける³⁹ことを鑑みると、高血圧が左室拡張能の低下に寄与し、その結果左房拡大につながっているということが今研究から示唆される。

これまで、心不全患者において心室肥大⁴⁰、貧血⁴¹⁻⁴³、肥満⁴⁴は予後不良のリスク因子として知られている。左房拡大が、心不全の発症ならびに全死亡の予後因子⁸⁻¹⁰であることから、左房拡大と、貧血、肥満が独立に関連があるという、今回の結果はこれまでの知見と矛盾しない。肥満患者では左心拡張能の低下による左室充満圧の上昇⁴⁵⁻⁴⁷することがこれまで報告されているが、肥満それ自体により血管容量が増加し、左室拡張能

の低下を介さず、左室充満圧が上昇する。これらの複合的要素により、肥満患者において左房拡大をきたしたと考えられる。

臨床的意義

左房容積は左室拡張能の解剖学指標¹¹とこれまで考えられてきた。今回の研究は、左房容積の拡大は左室拡張能の低下のみでは説明できないことを示した。さらに、容積負荷だけではなく、肥満や貧血により左房拡大が生じることを示唆した。これまで、心房細動患者において、肥満と左房拡大が有意に関連していることが報告されている⁴⁸が、今回の研究で肥満患者において心房拡大が心房細動発症前から起きていることを示した。重症僧房弁閉鎖不全症患者において、僧房弁手術により、僧房弁逆流が減少し、左房への圧負荷が軽減した症例で、術後に左房の大きさの縮小が起きることがこれまで報告されている^{49, 50}。これらの報告は、拡大した心房筋が縮小する能力があることを示唆する。それならば、今回の研究結果から演繹すると、肥満の解消や、貧血の補正することにより、左心房の拡大が改善される可能性が示唆され、さらには左房の拡大に続発する心血管イベント、たとえば心房細動といったイベントを、これらの介入により未然に予防する可能性がある。左房拡大への肥満の意義をみるためには、たとえば、心房細動の

発症をイベントとした、肥満介入のランダム化比較試験を行うことがよいと思われる。

研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、横断研究であることから、左房容積や、左室拡張能心、その他エコー検査および臨床指標に関する因果関係は不明である。第二に単施設での研究であり、心エコー測定において施設固有のバイアスを除外することはできない。第三に健診クリニックでの測定であり、一般に比較し健康志向の高い対照群での測定である。第四に心エコーの測定値に人種間に差がある²²が、本研究では主に日本人での測定であった。

結語

研究1は、日本の成人におけるRAP上昇の推定に対するIVCパラメータの精度を評価した最初の研究である。RAP > 10 mmHgを検出するためのIVCの最大直径カットオフ値は19 mm(感度75%、特異度78%)、呼吸性変化率カットオフ値は30%(感度75%、特異度83%)であった。どちらのカットオフ値も、過去に欧米諸国の患者について報告された数値よりも小さかった。すべてのIVCパラメータについて陰性的中率は良好だった。研究1では、日本の患者においてRAP上昇を検出するためには、既存のガイドラインではうまくあてはまらなかった。理由としては対象患者の体格差や人種差にくわえ、時代背景の違いによる患者背景の差異に起因している可能性がある。さらに、本研究は、日本人におけるRAPの非侵襲的評価のために新たな基準が開発されるべきであることを示唆している。

研究2は、左房容積とその関連する臨床指標について初めて包括的に検証した研究である。左房容積は、左室拡張能だけでなく、貧血、肥満、と独立に関連があることが実証された。肥満により左室充満圧の上昇が、僧房弁閉鎖不全や左室拡張能の低下といった経路を介さず、独立に起きることが示唆された。

謝辞

本研究全般ならびに論文作成にあたってご指導いただきました、
循環器内科 小室一成先生に深く感謝申し上げます。

参考文献

1. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gomez A, Martinez-Guerra ML, Beltran M, Guerrero ML. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation*. 1994;89:1733-1744
2. Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ, Jr., Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. Support investigators. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1996;276:889-897
3. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary

hypertension in experienced centers. Journal of the American College of Cardiology. 2006;48:2546-2552

4. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the american society of echocardiography endorsed by the european association of echocardiography, a registered branch of the european society of cardiology, and the canadian society of echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2010;23:685-713; quiz 786-688
5. Epstein SE, Palmeri ST, Patterson RE. Current concepts: Evaluation of patients after acute myocardial infarction: Indications for cardiac catheterization and surgical intervention. The New England journal of medicine. 1982;307:1487-1492

6. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*. 1984;69:250-258
7. Shah PK, Maddahi J, Staniloff HM, Ellrodt AG, Pichler M, Swan HJ, Berman DS. Variable spectrum and prognostic implications of left and right ventricular ejection fractions in patients with and without clinical heart failure after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1986;58:387-393
8. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The framingham heart study. *Circulation*. 1995;92:835-841
9. Gupta S, Matulevicius SA, Ayers CR, Berry JD, Patel PC, Markham DW, Levine BD, Chin KM, de Lemos JA, Peshock RM, Drazner MH. Left atrial structure and function and clinical

outcomes in the general population. *European heart journal*.

2013;34:278-285

10. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: A population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:87-92
11. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *The American journal of cardiology*. 2002;90:1284-1289
12. AlJaroudi W, Alraies MC, Halley C, Rodriguez L, Grimm RA, Thomas JD, Jaber WA. Effect of age, gender, and left ventricular diastolic function on left atrial volume index in adults without known cardiovascular disease or risk factors. *The American journal of cardiology*. 2013;111:1517-1522

13. Daimon M, Watanabe H, Abe Y, Hirata K, Hozumi T, Ishii K, Ito H, Iwakura K, Izumi C, Matsuzaki M, Minagoe S, Abe H, Murata K, Nakatani S, Negishi K, Yoshida K, Tanabe K, Tanaka N, Tokai K, Yoshikawa J, Japanese Normal Values for Echocardiographic Measurements Project Study I. Gender differences in age-related changes in left and right ventricular geometries and functions. Echocardiography of a healthy subject group. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. 2011;75:2840-2846
14. Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, Ronan A, Shah D, Vasaiwala S, Kirkpatrick JN, Spencer KT. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2007;20:857-861
15. Iwamoto Y, Tamai A, Kohno K, Masutani S, Okada N, Senzaki H. Usefulness of respiratory variation of inferior vena cava diameter for estimation of elevated central venous pressure in children with

cardiovascular disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2011;75:1209-1214

16. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *The American journal of cardiology*. 1990;66:493-496
17. Moreno FL, Hagan AD, Holmen JR, Pryor TA, Strickland RD, Castle CH. Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *The American journal of cardiology*. 1984;53:579-585
18. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and doppler parameters of right atrial and right ventricular function. *Circulation*. 1996;93:1160-1169
19. Simonson JS, Schiller NB. Sonospirometry: A new method for noninvasive estimation of mean right atrial pressure based on two-dimensional echographic measurements of the inferior vena

- cava during measured inspiration. Journal of the American College of Cardiology. 1988;11:557-564
20. Hinderliter AL, Light KC, Willis PWt. Racial differences in left ventricular structure in healthy young adults. The American journal of cardiology. 1992;69:1196-1199
 21. Harshfield GA, Koelsch DW, Pulliam DA, Alpert BS, Richey PA, Becker JA. Racial differences in the age-related increase in left ventricular mass in youths. Hypertension. 1994;24:747-751
 22. Schieken RM, Schwartz PF, Goble MM. Tracking of left ventricular mass in children: Race and sex comparisons: The mcv twin study. Medical college of virginia. Circulation. 1998;97:1901-1906
 23. Kohro T, Iwata H, Fujiu K, Manabe I, Fujita H, Haraguchi G, Morino Y, Oguri A, Ikenouchi H, Kurabayashi M, Ikari Y, Isobe M, Ohe K, Nagai R. Development and implementation of an advanced

coronary angiography and intervention database system.

International heart journal. 2012;53:35-42

24. Nakao S, Come PC, McKay RG, Ransil BJ. Effects of positional changes on inferior vena caval size and dynamics and correlations with right-sided cardiac pressure. The American journal of cardiology. 1987;59:125-132
25. Inaba T, Yao A, Nakao T, Hatano M, Maki H, Imamura T, Shiga T, Yamazaki T, Sonoda M, Kinugawa K, Shiota T, Suzuki J, Takenaka K, Hirata Y, Nagai R. Volumetric and functional assessment of ventricles in pulmonary hypertension on 3-dimensional echocardiography. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. 2013;77:198-206
26. Thomas SS, Nohria A. Hemodynamic classifications of acute heart failure and their clinical application: - an update. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. 2012;76:278-286

27. Mutlak D, Aronson D, Lessick J, Reisner SA, Dabbah S, Agmon Y. Functional tricuspid regurgitation in patients with pulmonary hypertension: Is pulmonary artery pressure the only determinant of regurgitation severity? *Chest*. 2009;135:115-121
28. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: A population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:1036-1043
29. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective randomized amlodipine survival evaluation study group. *The New England journal of medicine*. 1996;335:1107-1114
30. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular

hypertrophy: Comparison to necropsy findings. The American journal of cardiology. 1986;57:450-458

31. Park SH, Shub C, Nobrega TP, Bailey KR, Seward JB.
Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: Correlation with autopsy and m-mode echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 1996;9:119-128

32. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ, Chamber Quantification Writing G, American Society of Echocardiography's G, Standards C, European Association of E. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group,

developed in conjunction with the european association of echocardiography, a branch of the european society of cardiology.

Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.

2005;18:1440-1463

33. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2009;22:107-133
34. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: Comparison with other measures of diastolic function. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 1995;8:37-47

35. Triposkiadis F, Tentolouris K, Androulakis A, Trikas A, Toutouzas K, Kyriakidis M, Gialafos J, Toutouzas P. Left atrial mechanical function in the healthy elderly: New insights from a combined assessment of changes in atrial volume and transmitral flow velocity. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 1995;8:801-809
36. Gardin JM, Henry WL, Savage DD, Ware JH, Burn C, Borer JS. Echocardiographic measurements in normal subjects: Evaluation of an adult population without clinically apparent heart disease. *Journal of clinical ultrasound* : JCU. 1979;7:439-447
37. Sasson Z, Rasooly Y, Gupta R, Rasooly I. Left atrial enlargement in healthy obese: Prevalence and relation to left ventricular mass and diastolic function. *Can J Cardiol*. 1996;12:257-263
38. Wang AY-M, Lu Y, Cheung S, Hiu-Shuen Chan I, Wai-Kei Lam C. Plasma sodium and subclinical left atrial enlargement in chronic

kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*.

2013;28:2319-2328

39. Fouad FM, Slominski JM, Tarazi RC. Left ventricular diastolic function in hypertension: Relation to left ventricular mass and systolic function. *Journal of the American College of Cardiology*. 1984;3:1500-1506
40. Lai CC, Sun D, Cen R, Wang J, Li S, Fernandez-Alonso C, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Impact of long-term burden of excessive adiposity and elevated blood pressure from childhood on adulthood left ventricular remodeling patterns: The bogalusa heart study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64:1580-1587
41. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:818-827

42. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: The prospective randomized amlodipine survival evaluation (praise). *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:1933-1939

43. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: Prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58:1241-1251

44. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC: Heart Failure*. 2013;1:93-102

45. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: Risk factor, paradox, and impact of weight loss. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53:1925-1932

46. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: Implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:1345-1354
47. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC. Heart failure*. 2013;1:93-102
48. Shin SY, Yong HS, Lim HE, Na JO, Choi CU, Choi JI, Kim SH, Kim JW, Kim EJ, Park SW, Rha SW, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Kim YH. Total and interatrial epicardial adipose tissues are independently associated with left atrial remodeling in patients with atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011;22:647-655
49. Antonini-Canterin F, Beladan CC, Popescu BA, Ginhina C, Popescu AC, Piazza R, Leiballi E, Zingone B, Nicolosi GL. Left

atrial remodelling early after mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Heart*. 2008;94:759-764

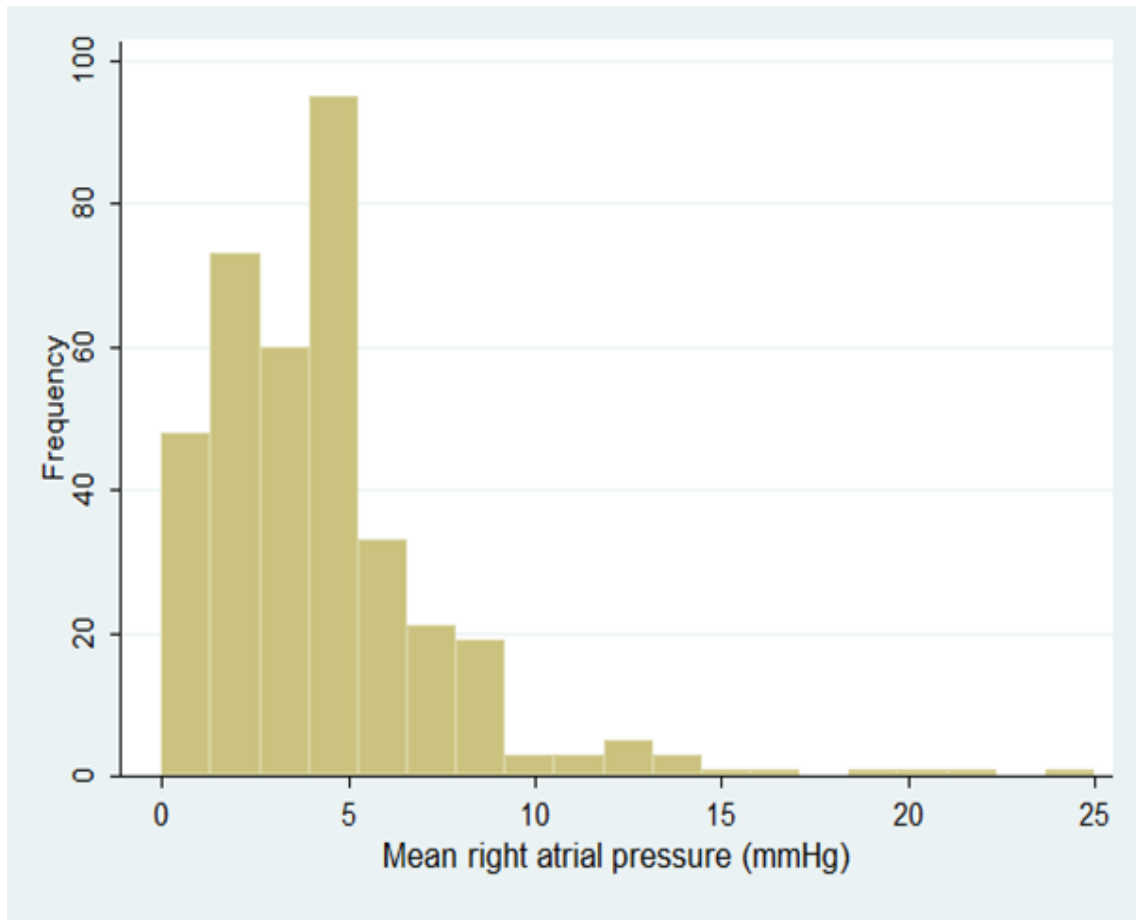
50. Le Bihan DC, Della Togna DJ, Barretto RB, Assef JE, Machado LR, Ramos AI, Abdulmassih Neto C, Moises VA, Sousa AG, Campos O. Early improvement in left atrial remodeling and function after mitral valve repair or replacement in organic symptomatic mitral regurgitation assessed by three-dimensional echocardiography. *Echocardiography*. 2014

表 1. Patient general characteristics, and echocardiographic and catheterization data

Variables	N = 369
Age, years	56 ± 16
Male	221 (59.9)
Height, cm	161.8 ± 10.3
Body weight, kg	59.1 ± 13.2
Body surface area, m ²	1.6 ± 0.2
Congestive heart failure	250 (67.8)
Pulmonary hypertension	59 (16.0)
Post heart transplantation	58 (15.7)
Congenital heart disease	2 (0.5)
Echocardiographic data	
LV end-diastolic diameter, mm	50 ± 11
LV end-systolic diameter, mm	34 ± 13
LV ejection fraction, %	60 ± 19
Left atrial diameter, mm	43 ± 9
Mitral E/A ratio	1.49 ± 0.99
Mitral deceleration time, mm/sec	195 ± 61
IVCD max, mm	16 ± 5
IVCD min, mm	9 ± 5
IVCD max/BSA, mm/m ²	10 ± 3
IVCD min/BSA, mm/m ²	6 ± 3
Percent collapse, %	44 ± 17
Catheterization data	
Heart rate, beats/min	74 ± 50
Cardiac output, l/min	4.4 ± 1.0
Cardiac index, l/min/m ²	2.7 ± 0.6
Pulmonary artery systolic pressure, mmHg	32.1 ± 19.0
Pulmonary artery diastolic pressure, mmHg	12.2 ± 7.6
Pulmonary artery mean pressure, mmHg	19.7 ± 11.6
Right atrial pressure, mmHg	4.2 ± 3.3
Normal 0-5 mmHg	241 (65.3)
Intermediate 5-10 mmHg	108 (29.3)
High 10 mmHg-	20 (5.4)

Data are expressed as the mean ± SD or as the number (percentage) of patients. BSA: body surface area, LV: left ventricular, IVCD: inferior vena caval diameter.

図1 平均右房圧の分布



右房圧のヒストグラムを示す。369 人の患者中、右房圧が 0-5mmHg であった患者は 241 人、5-10 mmHg であった患者は 108 人、10mmHg 以上であった患者は 20 人であった。

表 2.

Receiver operating characteristic curves and performance of IVC variables for predicting right atrial pressure > 10 mmHg

	AUC	Cutoff	Sen	Spec	PPV	NPV
Percent-collapse, %	0.84	0.3	75	83	20	98
IVCD max, mm	0.82	19	75	78	17	98
IVCD min, mm	0.86	12	75	80	17	98
IVCD max/BSA, mm/m ²	0.81	12	75	76	15	98
IVCD min/BSA, mm/m ²	0.86	8	80	82	20	99

AUC: area under the curve, IVCD: inferior vena cava diameter, BSA: body surface area, Sen: sensitivity, Spec: specificity, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value.

Values of Sen, Spec, PPV and NPV are expressed as %.

表 3.

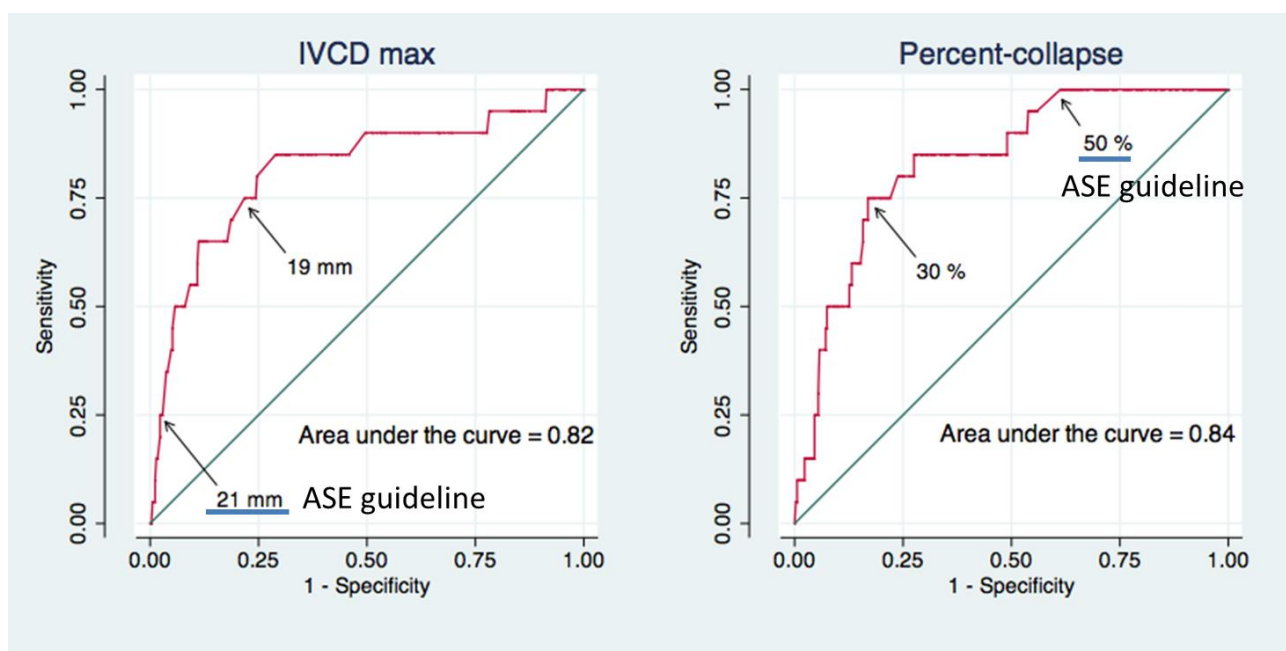
Accuracy of ASE guidelines in our population

Mean RAP, mmHg	0-5	5-10	> 10
ASE guidelines			
IVCD max, mm	≤ 21	≤ 21 or > 21	> 21
Percent-collapse, %	> 50	< 50 or > 50	< 50
Sensitivity	38.6 %	49.1 %	60.0 %
Specificity	74.2 %	50.2 %	92.0 %
PPV	73.8 %	29.0 %	30.0 %
NPV	39.1 %	70.4 %	97.6 %

RAP: right atrial pressure, ASE: American society of echocardiography, IVCD: inferior vena cava diameter, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value.

図2 IVCD maxとIVCの呼吸性変動に関する Receiver-operating characteristic (ROC)

カーブ



IVCD: inferior vena cava diameter

米国心エコー図学会 (ASE) ガイドラインのカットオフ値と、今研究でのカットオフ値を ROC カーブに示した。IVCD max での ASE ガイドラインは 21mm であるのに対して、今研究のカットオフは 19mm で、呼吸性変動 (percent-collapse)のカットオフ値がガイドラインでは 50%であるのに対して今研究では 30%であり、これまでのガイドラインと今研究の結果とは乖離を認めた。

表 4.

Comparison of patient demographics between Asian and Western populations

Variable	Our study (n = 369)	Brennan et al. (n = 102)
Age, years	56 ± 16	50 ± 17
Male	221 (59.9)	56 (55)
Height, cm	161.8 ± 10.3	172 ± 11
Body weight, kg	59.1 ± 13.2	85 ± 29
Body surface area, m ²	1.6 ± 0.2	2.0 ± 0.3
Echocardiographic data		
IVCD max, mm	16 ± 5	18 ± 5
IVCD min, mm	9 ± 5	9 ± 7
IVCD max/BSA, mm/m ²	10 ± 3	9 ± 3
IVCD min/BSA, mm/m ²	6 ± 3	5 ± 4
Percent-collapse, %	44 ± 17	52 ± 28
Catheterization data		
Right atrial pressure, mmHg	4.2 ± 3.3	7.0 ± 7.1

Data are expressed as the mean ± SD or as the number (percentage) of patients. BSA:

body surface area, IVCD: inferior vena caval diameter.

表 5. Characteristics of observations

Variables			
Individual level at baseline (N = 557)			
Age		58.9	± 12.1
Male		299	(54)
Hypertension		135	(24)
Diabetes		30	(5)
BMI		23.0	± 3.3
Smoking status	Current	95	(17)
	Ex	145	(26)
	Never	317	(57)
Drinking status	>= 5 d per week	156	(28)
	Once per week	150	(27)
	no drinking	251	(45)
Exercise habit	Regularly	256	(46)
	Seldom	301	(54)
Diastolic function	DD grade III	29	(5)
	DD grade II	70	(13)
	DD grade I	183	(33)
	Normal	275	(49)
Measurement level (N = 807)			
Age		59.6	± 11.6
LVEF		71.1	± 6.2
LV mass index		83.9	± 36.9
LAVI		26.4	± 9
Diastolic function	DD grade III	44	(6)
	DD grade II	96	(12)
	DD grade I	270	(34)
	Normal	397	(49)
Hemoglobin		14	± 1.4
Creatinine		0.8	± 0.2
Total cholesterol		209.8	± 33.3
Uric Acid		5.4	± 1.4
Sodium		141	± 1.6
Serum Iron		109.5	± 38

Data are expressed as mean ± SD or n (%).

BMI, body mass index; DD, diastolic dysfunction; LVMI, left ventricular mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction;

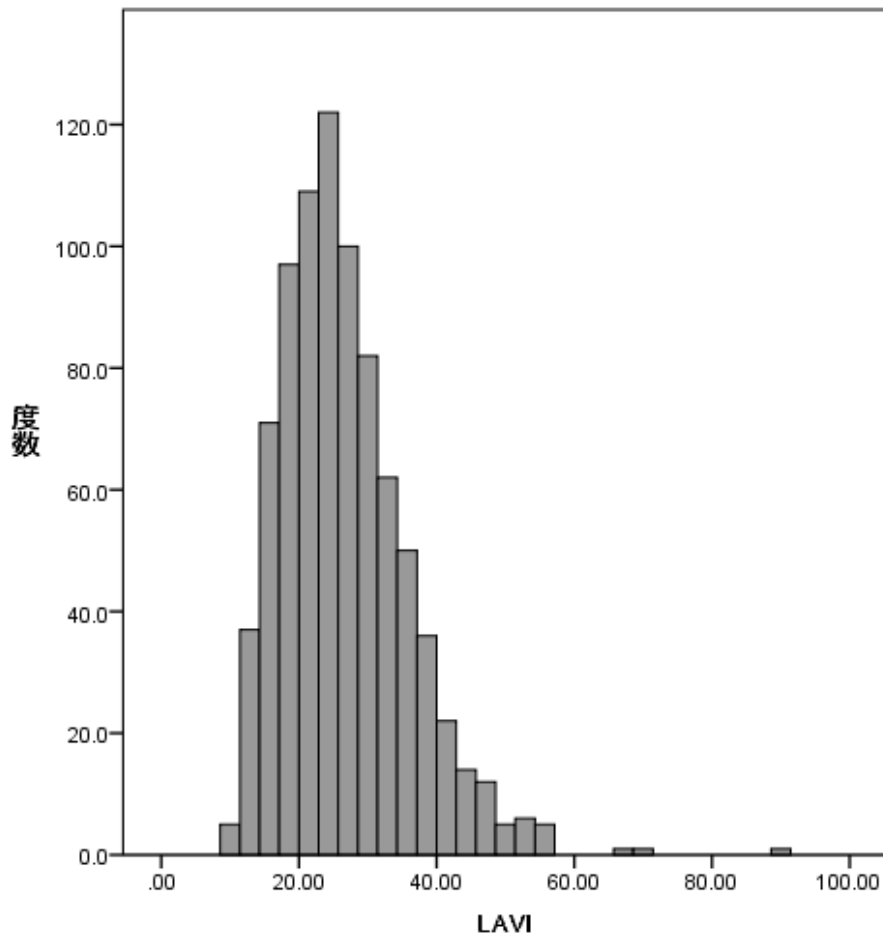
LAVI, left atrial volume index.

表 6. Determinates of LAVI: Linear regression analysis using generalized estimating equation for log LAVI adjusted with clinical variables

	Bivariate analysis				Multivariate analysis			
	β	Standard error	t statistics	p value	β	Standard error	t statistics	p value
Age	0.002	0.001	1.818	0.027	-0.00006	0.001	-0.050	0.960
Male	-0.042	0.028	-1.516	0.128	-0.003	0.040	-0.063	0.950
Hypertension	0.117	0.031	3.774	< 0.001	0.033	0.029	0.030	0.974
Diabetes	0.094	0.054	1.731	0.083	0.021	0.016	0.055	0.300
BMI	0.022	0.004	5.000	< 0.001	0.026	0.005	5.251	< 0.001
Smoking status								
Current	0.004	0.035	0.115	0.913	0.060	0.034	1.749	0.080
Ex	0.009	0.031	0.289	0.763	0.027	0.028	0.965	0.334
Never	0				0			
Drinking habit								
>= 5 day per week	-0.011	0.035	-0.318	0.753	0.00001	0.034	0.0004	1.000
Once per week	-0.026	0.030	-0.872	0.379	0.004	0.029	0.146	0.884
No drinking	0				0			
LVEF	0.001	0.002	0.500	0.721	-0.0002	0.002	-0.108	0.914
LV mass index	0.001	0.001	1.250	0.405	0.0002	0.0002	0.0005	0.361
Diastolic function								
DD grade III	0.434	0.047	9.156	< 0.001	0.368	0.056	6.620	< 0.001
DD grade II	0.198	0.040	4.987	< 0.001	0.178	0.039	4.558	< 0.001
DD grade I	0.025	0.027	0.940	0.343	0.011	0.030	0.385	0.700
Normal	0				0			
Hemoglobin	-0.037	0.009	-3.978	< 0.001	-0.044	-0.044	0.011	-3.888
Creatinine	-0.062	0.071	-0.872	0.384	-0.140	-0.119	0.084	-1.423
Serum Total cholesterol	-0.001	0.0004	-2.500	0.091	-0.0004	-0.0004	0.0003	-1.206
Serum Uric Acid	0.006	0.010	0.588	0.542	-0.007	-0.006	0.012	-0.541
Serum sodium	0.009	0.008	1.154	0.241	0.004	0.003	0.007	0.505
Serum Iron	-0.001	0.0003	-3.333	0.003	-0.0005	-0.0005	0.0003	-1.489

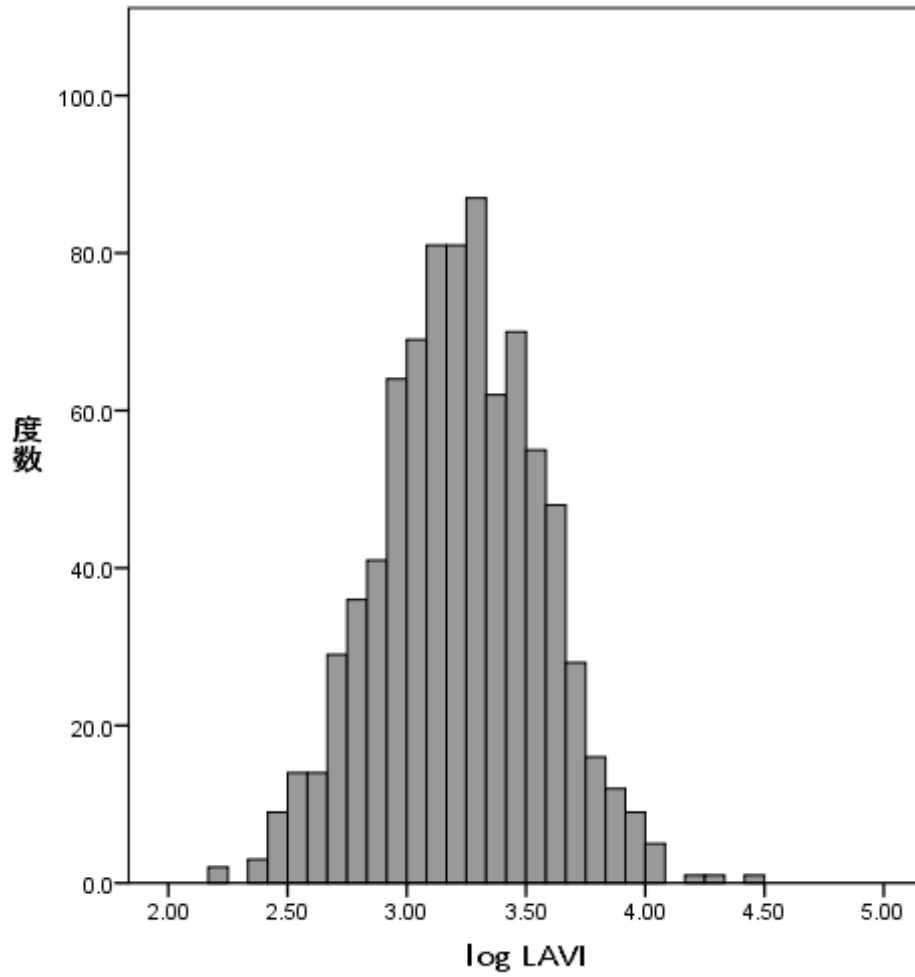
LAVI, left atrial volume index; BMI, body mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction; DD, diastolic dysfunction

図3左房容積係数の分布



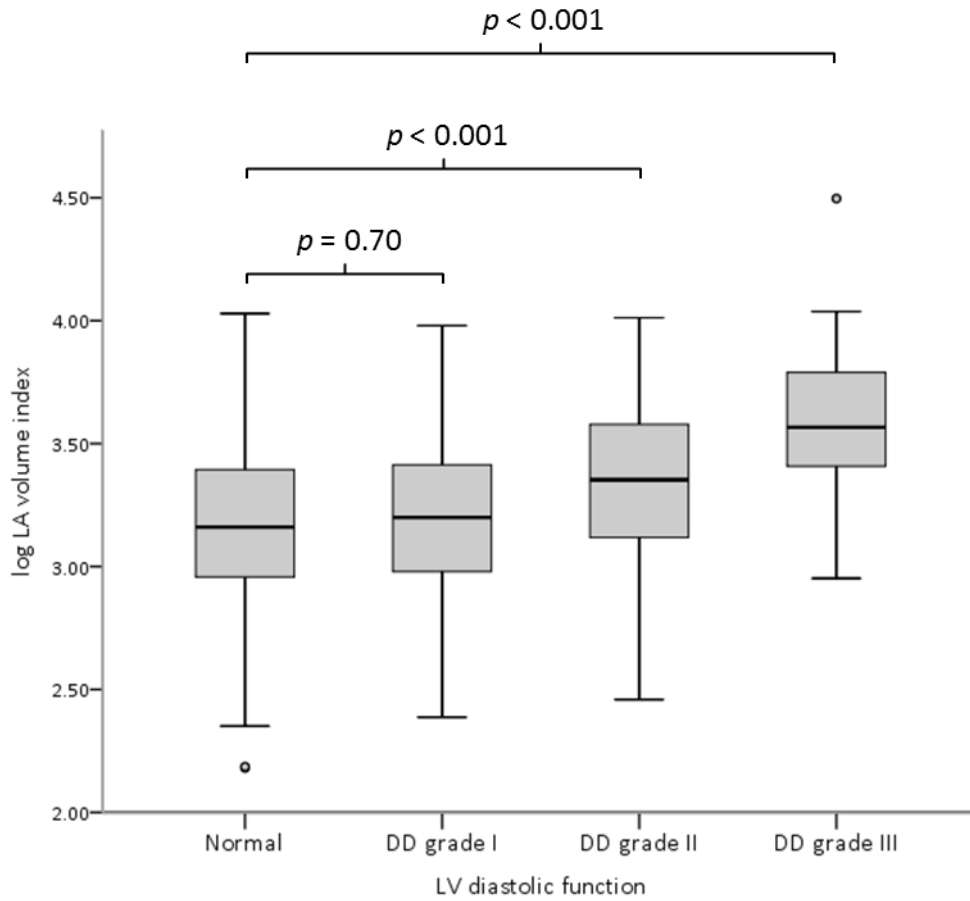
左房容積係数のヒストグラムを図にしめす。左房容積係数が60を超える外れ値を認める。

図4 左房容積係数の自然対数 log LAVIの分布



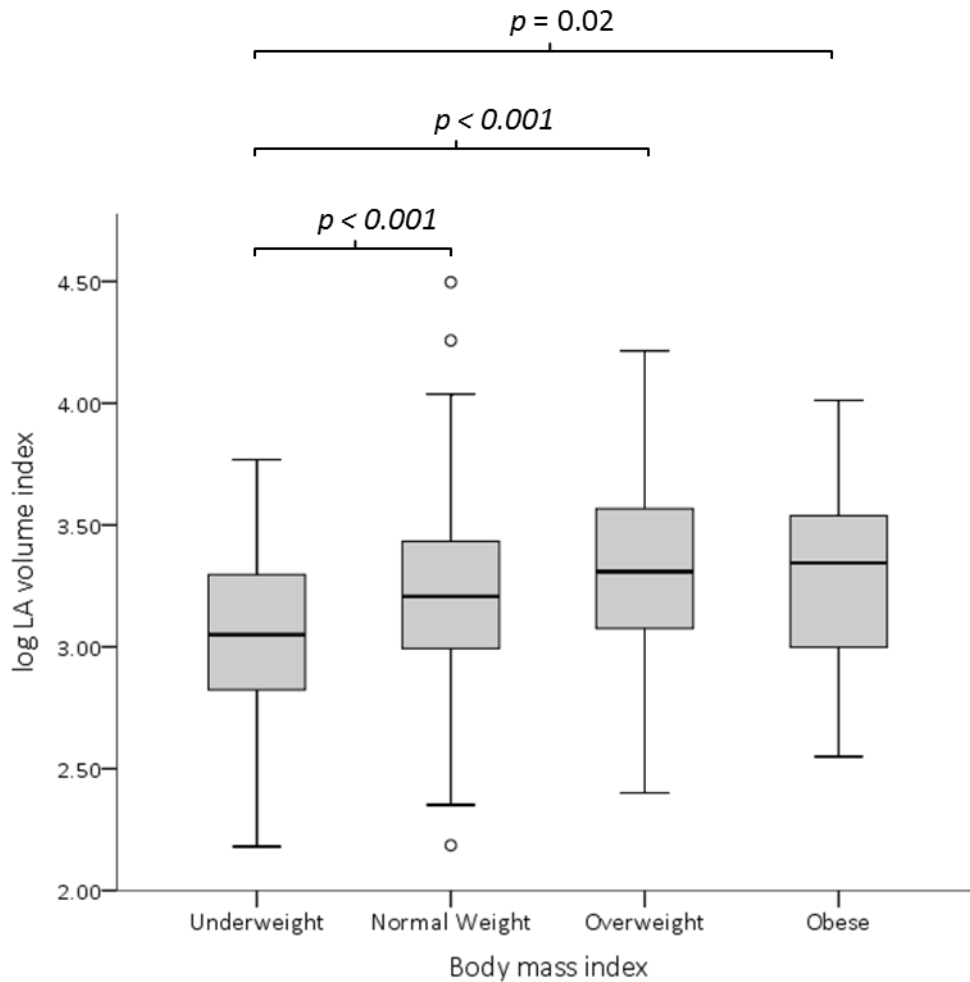
左房容積係数の分布が左に歪んでいるので、logarithmをとり正規化した。

図5 log LAVIと左室拡張能の関係



左房容積係数 (left atrial volume index, LAVI)の自然対数、Log LAVIと左室拡張能グレードとの関係を図に示した。多変量解析をしたうえでも、左室拡張能グレード (Diastolic dysfunction, DD) grade II, IIIにおいて正常左室拡張能の対象群と比して左房容積係数の拡大がみられる。

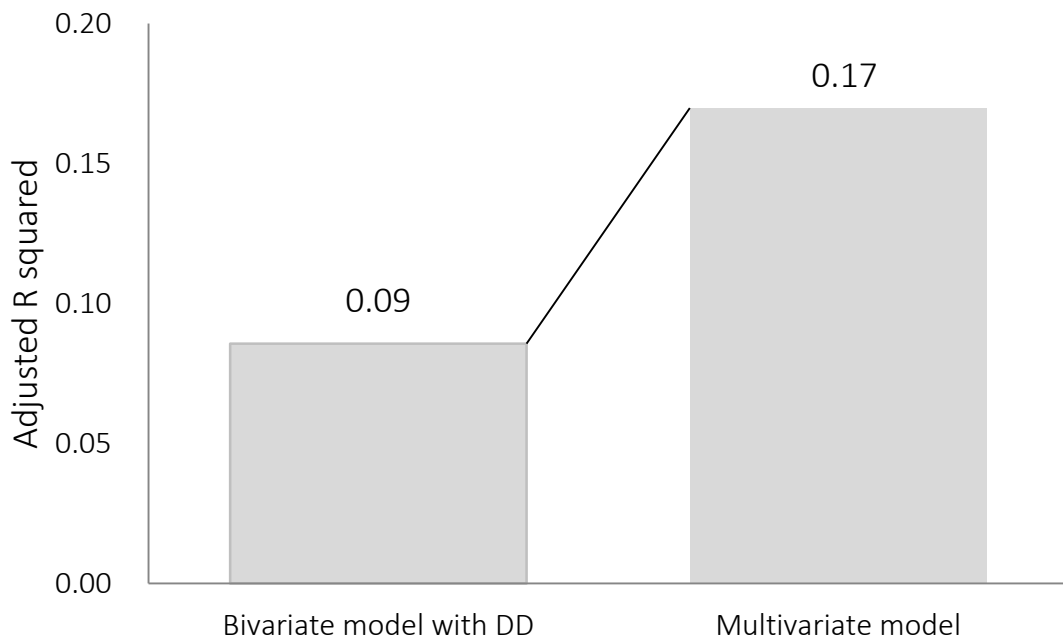
図 6 肥満指数と log LAVI の関係



左房容積係数 (left atrial volume index, LAVI) の自然対数 log LAVI と肥満係数 (body mass index, BMI) の関係を図で示した。BMI < 18.5 を underweight, 18.5 ≤ BMI < 25 を normal weight, 25 ≤ BMI < 30 を overweight, 30 ≤ BMI を obese と定義する。全体に占める割合は underweight 7.8%, normal weight 69.0%, overweight

20.7%, obese 2.5% であった。肥満指数が大きくなるにつれ、LAVIが大きくなる傾向があった。

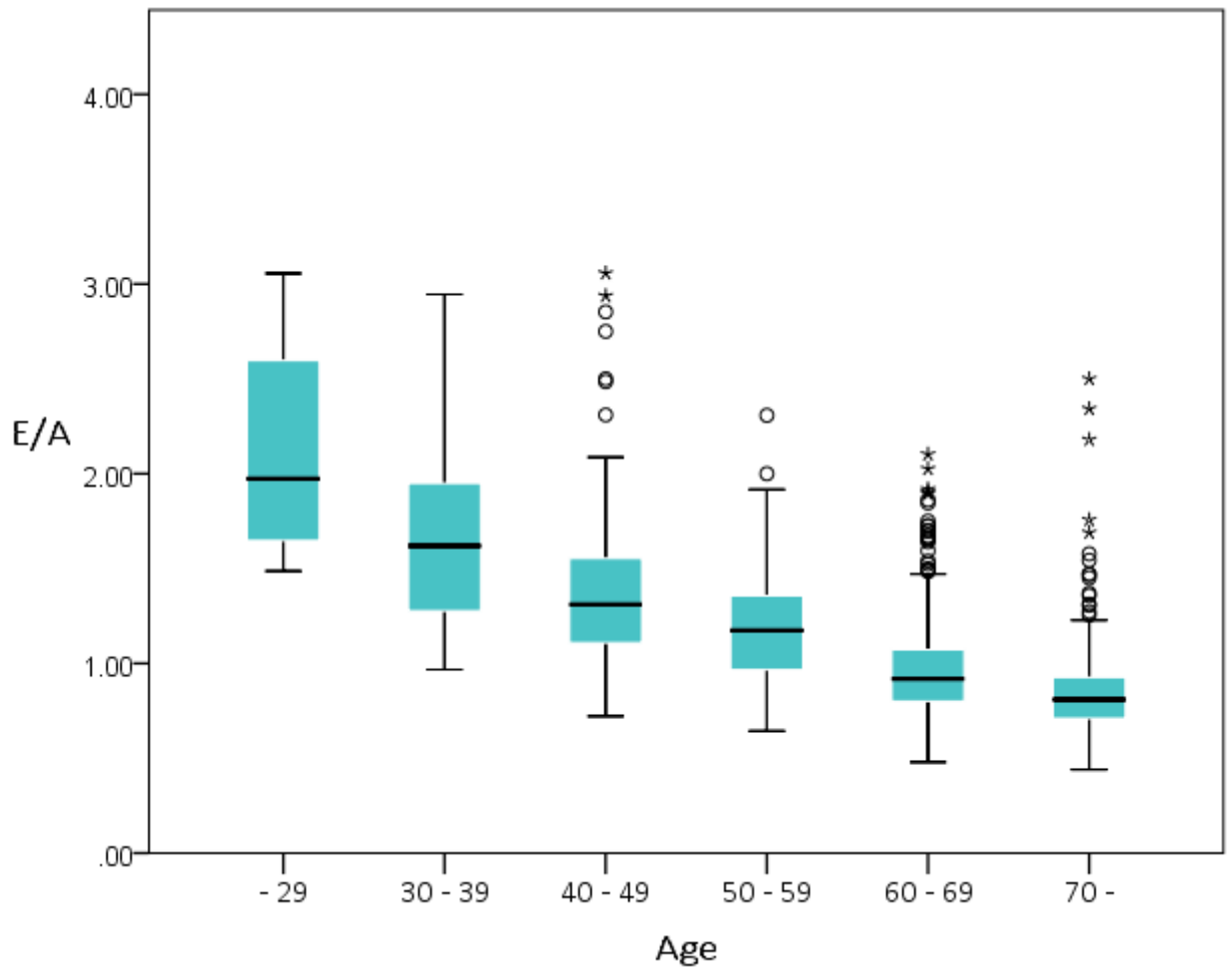
図7 2変量モデルと多変量モデルの adjusted R squared の違い



2変量モデルと多変量モデルの補正後R squared を比較した。2変量モデルは左房容積係数 (left atrial volume index, LAVI) の自然対数 \log LAVI を左室拡張能グレード (Diastolic Dysfunction, DD)で説明したモデルである。多変量モデルは \log LAVIを目的変数とし、性別、年齢、喫煙(現在すっている、過去吸っていた、吸ったことがない)、高血圧、糖尿病、運動習慣(あり、なし)、飲酒習慣(週五回以上飲む、週1回以上飲む、飲まない)、肥満指数 (Body mass index, BMI), 左室駆出率、左室重量係数、左室拡張能グレード、採血値としてはヘモグロビン値、血清クレアチニン値、血清総コレステロール値、血清尿酸値、血清ナトリウム値、血清鉄値を用いて補正したモデルで

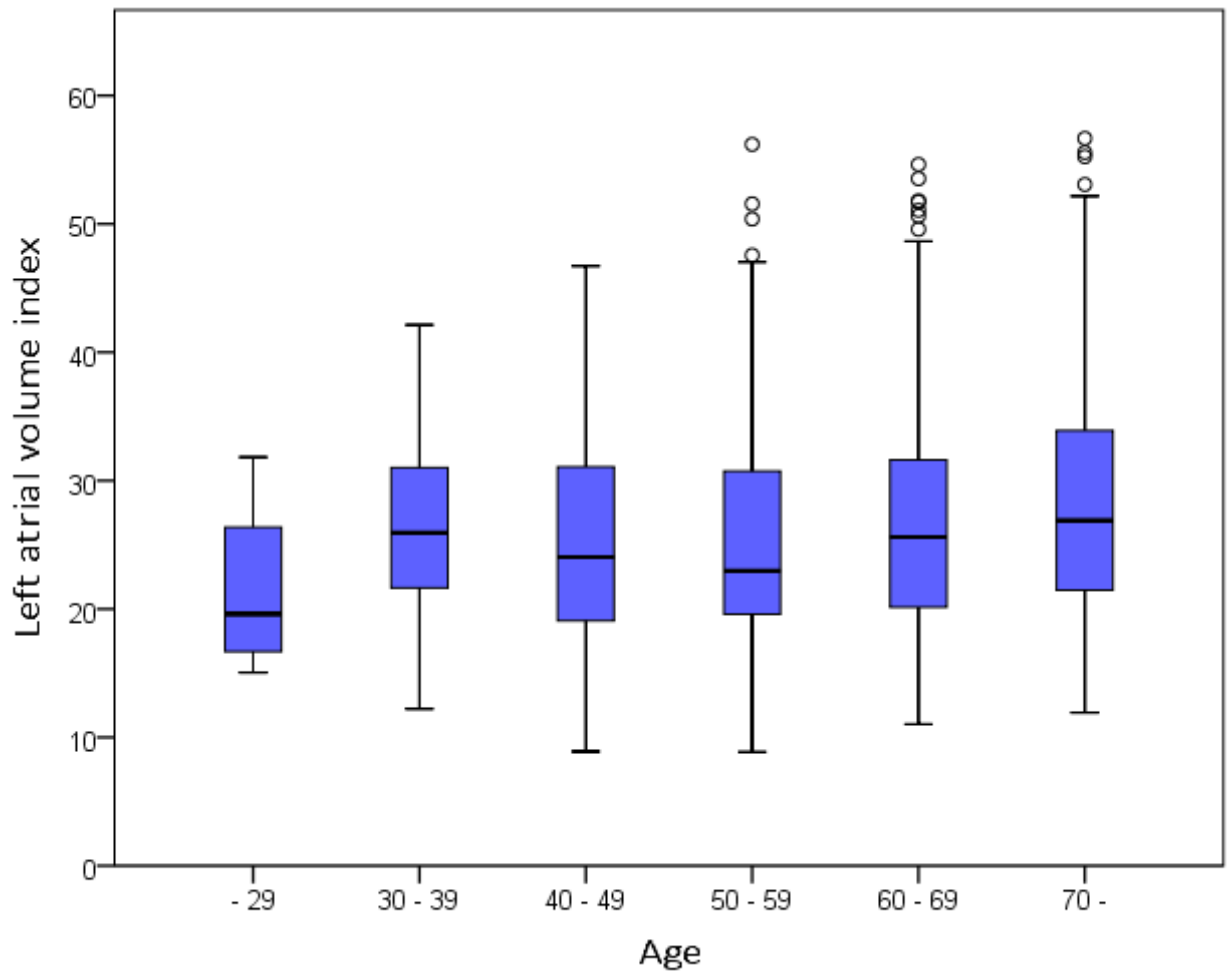
ある。多変量モデルのほうが補正後R squared が大きく、LAVIは、DDだけでは説明で
いないことを示している。

図 8 年齢と拡張能



左室拡張能の指標であるE/A と年齢の関係を示す。加齢に伴い、E/Aは低下する傾向を認めた。

図9 年齢と左房容積



左房容積係数と年齢の関係を示す。2変量解析では加齢とともに左房容積係数は有意に大きくなった。しかし、血圧や、左室拡張能グレードなどを含む多変量解析で補正をすると、加齢と左房容積係数の拡大の関係は有意でなくなった。