

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22500437

研究課題名(和文)慢性心不全における下肢陽圧負荷心エコー法の臨床的有用性の確立

研究課題名(英文)Clinical application of preload stress echocardiography with leg-positive pressure in patients with chronic heart failure

研究代表者

山田 博胤(YAMADA, Hirotsugu)

徳島大学・大学病院・講師

研究者番号：40380084

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：慢性心不全を呈する様々な心臓病患者において、安静時および下肢陽圧負荷時に心エコードプラ法で得られる僧帽弁口血流速波形から、安静時に偽正常化パターンを呈する群(PN)、安静時は弛緩異常パターンで下肢陽圧時にも弛緩異常パターンのままの群(安定IR)あるいは偽正常化パターンに変化する群(不安定IR)に分類して予後を観察したところ、不安定IR群の予後はIR群より不良で、PN群と同等であった。慢性心不全患者における下肢陽圧負荷心エコー検査は、予後不良な症例の判別に有用である。

研究成果の概要(英文)：Preload stress echocardiography was applied with leg-positive pressure (LPP) in patients with mild heart failure. Patients were classified into 3 groups based on transmitral flow velocity pattern: restrictive or pseudonormal (PN) at rest, impaired relaxation (IR) at rest and during LPP (stable IR), and IR at rest and PN during LPP (unstable IR). All-cause cardiac event rate was higher in unstable IR than in stable IR, and was similar in PN group. Event-free survival was lower in unstable IR than stable IR. Preload stress echocardiography provides additional prognostic information in mild heart failure patients beyond conventional echocardiographic parameters.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：心エコードプラ法 慢性心不全 僧帽弁口血流速波形 左室拡張末期圧 左室拡張不全 予後

1. 研究開始当初の背景

左心不全の発症には左室拡張能が大きく関与することが周知となり、心エコー・ドプラ法を用いて得られる僧帽弁口血流速波形のパターンは、心不全患者においてその予後の推定に有用とされている。しかしながら、僧帽弁口血流速波形は同一患者においても、様々な要因に影響されることが判明しており、安静時の一時点での評価では不十分である。心臓の前負荷あるいは後負荷は、僧帽弁口血流速波形にダイナミックに影響する。したがって、前負荷変動時の僧帽弁口血流速波形を評価することで、さらに詳細な左室拡張能の評価が可能となり、鋭敏な予後推定因子となる可能性がある。

前負荷を増大させるためには、急速輸液を行えばよいが、侵襲的かつ非可逆的であり、ルーチンの心エコー検査時には施行が困難である。心エコー検査時に前負荷を増大させるため、両下肢の挙上が用いられることがあるが³、負荷の程度を調節できないこと、負荷量が定量的でないこと、仰臥位での心エコー検査が強いられることなどの限界がある。

2. 研究の目的

下肢陽圧負荷 (LPP) 心エコー法を用いて前負荷増大時の僧帽弁口血流速波形の変化を評価することが、慢性心不全患者の予後推定に有用であることを確認し、LPP 心エコー法の臨床的有用性を確立すること。

3. 研究の方法

心エコー検査前 1 ~ 2 カ月間で NYHA 心機能分類に変動がない、症状の安定した慢性心不全患者を対象とする。心不全の重症度は、NYHA 心機能分類が Ⅱ 度または Ⅲ 度の患者とする。観察開始時の年齢は、20 歳以上 80 歳

未満。性別、入院・外来は問わない。

除外基準：(1)中等度以上の弁狭窄あるいは弁逆流を病態の主体とする患者、(2)重篤な不整脈(持続性心室頻拍、心房細動など)、徐脈あるいは Ⅱ 度以上の高度房室ブロックのある患者、(3)観察開始 3 か月以内または観察期間中に冠動脈形成術または冠動脈バイパス術を施行した患者、(4)心臓手術後の患者、(5)文書による同意が得られない患者、(6)その他、担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者。

全例で通常の間胸壁心エコー・ドプラ検査に加えて、LPP を行い、負荷前と負荷中に血圧、心拍数および各種心エコー・ドプラ指標(僧帽弁口・肺静脈血流速波形、僧帽弁輪運動速波形)を計測する。主な計測項目は、僧帽弁口血流の拡張早期波高(E)および心房収縮期波高(A)、肺静脈血流速波形の拡張期波高(PVD)および収縮波高(PVS)、僧帽弁輪運動速波形の拡張早期波高(e')および心房収縮収縮期波高(a') E/A E/e' 、三尖弁輪運動速度および三尖弁輪移動距離である。

ベースラインの僧帽弁口血流速波形が左室弛緩障害パターン($E < A$)である場合、LPPによりE A 両波高が増大し $E < A$ のパターンが変わらない例を安定 IR 群、E 波が増高、A 波が減高し $E > A$ パターンに変化する例を不安定 IR 群に分類する。一方、ベースラインの僧帽弁口血流速波形が $E > A$ である場合、LPPによりE 波が増高しA 波が減高する例をPseudonormal 群に分類する。主要評価項目は総死亡または心不全の急性増悪による入院、2 次的評価項目は心不全死、心エコー・ドプラ法により評価する左室拡張能、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の血漿中濃度とする。

4. 研究成果

安定期の洞調律の心不全患者 270 例を対象とした。うち 21 例では、心臓カテーテル検査と同時に心エコー・ドプラ検査を施行し、LPP 負荷前後の各種指標を比較した。負荷前の TMF は、235 例が弛緩障害(RF)パターン、35 例が偽正常化(PN)パターンを示した。RF パターン例に対して LPP を行い、負荷中も RF パターンであった例を安定 IR 群(n=161)、負荷により PN パターンに変化した例を不安定 IR 群(n=74)に分類した。この 3 群について、その後の死亡、心事故(心臓死、急性心不全、急性心筋梗塞、脳卒中)について観察を行った。LPP に伴う重症合併症は生じなかった。LPP により心拍数、血圧、左室径、左室圧下行脚の時定数(τ)には有意な変化がなかったが、左室拡張末期圧(LVEDP)および pre-A 圧は LPP により有意に増大した。また、TMF の拡張早期波高(E)は有意に増大したが、MAV の拡張早期波高(e')は変化しなかった。左室径、左室駆出率、E、 e' には安定 IR 群と不安定 RF 群の間に差がなかったが、不安定 IR 群の E/ e' 、左房容積指数は安定 RF 群と比べて有意に大で、MAV の心房収縮期波高は有意に小であった。観察期間内に、心臓死 4 例、急性心不全 39 例、急性心筋梗塞 7 例、脳卒中 4 例が発生した。不安定 IR 群の全心事故および急性心不全回避率は、安定 IR 群に比べて有意に劣っており、PN 群のそれとほぼ同等であった。これらの結果から、TMF が RF パターンを呈する軽症心不全患者において、LPP 負荷時の TMF の反応性は予後を規定する因子であり、LPP を用いた“前負荷ストレス心エコー法”は臨床的に有用な方法であると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

1. Hara T, Kishi-Tanaka K, Iwase T, Yamada H, Akaike M, Sata M. Utility of lower limb positive pressure test for diagnosis of diastolic heart failure: a case report. J Med Invest. 2014, in press. 査読あり
2. Yamada H, Kusunose K, Nishio S, Bando M, Hotchi J, Hayashi S, Takayuki I, Yagi S, Yamaguchi K, Iwase T, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M. Preload Stress Echocardiography for Predicting the Prognosis of Patients With Mild Heart Failure. 2014 J Am Col Cardiol 2014 in press. 査読あり

[学会発表](計 15 件)

1. Yamada H, Nishio S, Hayashi S, Hotchi J, Bando M, Hirata Y, Tomofuji T, Sata M. Effect of Aging and Gender on Tricuspid Annular Motion Velocities and Displacement. ASE 2013 scientific session American Society of Echocardiography, June 30-July 3, 2013. Minneapolis Convention Center (USA, Minneapolis)
2. Nakagawa M, Yamada H, Nishio S, Hayashi S, Hotchi J, Bando M, Hirata Y, Tomofuji T, Sata M. Clinical Significance of Mitral L-wave in Patients with Atrial Fibrillation and Preserved Ejection Fraction. ASE 2013 scientific session American Society of Echocardiography, June 30-July 3, 2013. Minneapolis Convention Center (USA, Minneapolis)
3. Hayashi S, Yamada H, Hotchi J, Nishio S, Bando M, Hirata Y, Sata M. Assessment of Optimal Method for Analysing Left Atrial Strain using Speckle Tracking Imaging. ASE 2013 scientific session American Society of Echocardiography, June 30-July 3, 2013. Minneapolis Convention Center (USA, Minneapolis)

4. 林 修司、**山田博胤**、發知淳子、坂東美佳、西尾進、山尾雅美、鳥居祐太、平田有紀奈、添木武、佐田政隆：僧帽弁輪運動速波形と推定中心血圧を用いた左室-動脈連関の臨床的評価。第 86 回日本超音波医学会学術集会。2013.5.24-26. 大阪国際会議場（大阪府）
5. **山田博胤**。心エコー・ドプラ法の臨床～Diastology 2013～ 第 38 回日本超音波検査学会学術集会。2013.6.14-16. ひめぎんホール（愛媛県）
6. 林修司、**山田博胤**、**富田紀子**、發知淳子、坂東美佳、西尾進、玉井利奈、中川摩耶、弘田大智、平田有紀奈、山口浩司、竹谷善雄、岩瀬俊、添木武、若槻哲三、佐田政隆：僧帽弁口血流速波形が偽正常化パターンを示す左室駆出率が保持された心不全（HFPEF）と左房機能不全の鑑別。第 60 回日本心臓病学会学術集会。2012.9.14-16. 石川県立音楽堂（石川県）
7. Hayashi S, **Yamada H**, **Tomita N**, Hotchi J, Bando M, Nishio S, Tamai R, Nakagawa M, Ise T, Niki T, Yamaguchi K, Taketani Y, Iwase T, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M. Differentiation Between Hypertrophic Cardiomyopathy and Hypertensive Heart Disease Using Tricuspid Annular Motion Velocity. American Society of Echocardiography 2012, 6.30-7.3.2012. Gaylord National(USA, National Harbor)
8. Hayashi S, **Yamada H**, **Tomita N**, Hotchi J, Bando M, Nishio S, Tamai R, Nakagawa M, Hirota D, Hirata Y, Sata M. Differentiation of Left Atrial Dysfunction From Pseudonormal/Restrictive Transmitral Flow Velocity Pattern in Patients With Preserved Ejection Fraction. American Society of Echocardiography 2012, 6.30-7.3.2012. Gaylord National(USA, National Harbor)
9. 林修司、**山田博胤**、**富田紀子**、發知淳子、坂東美佳、西尾進、玉井利奈、弘田大智、平田有紀奈、佐田政隆：僧帽弁輪運動速波形を用いた左室駆出率が保持された心不全と心房機能不全の鑑別。日本超音波医学会第 85 回学術集会。2012.5.25-27. グランドプリンスホテル(東京都)
10. **Yamada H**. Transmitral Flow Velocity Pattern: Sometimes Old-fashioned Way is the Best Way.コントロバナーシー 7：拡張能の指標として何が適切か。第 76 回日本循環器学会，2012.3.16-18. 福岡国際会議場（福岡県）
11. **Yamada H**, **Tomita N**, Hayashi S, Hotchi J, Nishio S, Tamai R, Niki T, Yamaguchi K, Iwase T, Taketani Y, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M. Prognostic Value of “Preload Stress Echocardiography” in Patients with Mild Heart Failure. プレナリーセッション 6（PL6）心エコー図診断の最新の知見と新たな展開。第 76 回日本循環器学会，2012.3.16-18. 福岡国際会議場（福岡県）
12. **山田博胤**。揺さぶってはじめて分かる心機能～さまざまな負荷心エコーの臨床応用～ 第 21 回日本超音波医学会四国地方会，第 10 回四国地方会講習会 教育講演。2011.10.15, カルポート高知（高知県）
13. **楠瀬賢也**，**山田博胤**，西尾進，**富田紀子**，林修司，玉井利奈，添木武，赤池雅史，佐田政隆。特別演題企画「左室拡張機能評価法を整理して理解する」。TE-e' は左室拡張末期圧を反映する - 下肢腸圧および硝酸薬負荷を用いた検討 - 第 84 回日本超音波医学会学術集会。2011.5.27-29, グランドプリンスホテル新高輪（東京都）
14. **楠瀬賢也**，**山田博胤**，西尾進，**富田紀子**，林修司，三木淳子，仁木敏之，山口浩司，岩瀬俊，竹谷善雄，添木武，若槻哲三，赤池雅史，佐田政隆。左室内同期不全に対する前負荷の影響 拡張型心筋症における下肢腸圧負荷 3次元心エコー法を用いた検討。先

進血管エコー研究会.2011.8.20. 新阪急ホテル (大阪府)

15. Hayashi S, Yamada H, Nishio S, Tomita N, Kusunose K, Endo K, Tamai R, Bando S, Hisaoka S, Takeuchi H, Niki T, Yamaguchi K, Taketani Y, Iwase T, Soeki T, Wakatsuki T, Akaike M, Sata M. Tricuspid Annular Motion Velocity in Left Ventricular Hypertrophy: Comparison between Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy. 第 75 回日本循環器学会総会学術集会 . 2011.8.3-4, パシフィコ横浜 (神奈川県)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山田 博胤 (YAMADA, Hirotsugu)

徳島大学・病院・講師

研究者番号 : 40380084

(2)研究分担者

楠瀬 賢也 (KUSUNOSE, Kenya)

徳島大学・病院・助教

研究者番号 : 70507649

富田 紀子 (TOMITA, Noriko)

徳島大学・病院・医員

研究者番号 : 10533127