

Review

〈スペシャリストシリーズ：1. 臨床現場で思考する心血管機能レビュー〉

心室拡張障害の病態と診断

早瀬 康信

徳島大学病院 小児科・地域小児科診療部

Pathophysiology and Diagnosis of Ventricular Diastolic Dysfunction

Yasunobu Hayabuchi

Department of Pediatrics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

Although many events in clinical pediatric cardiology require the evaluation of the pathophysiology of heart failure, accurate measurement and evaluation of diastolic function, which is an important aspect of hemodynamics, remain difficult. Ventricular diastolic function can be classified into early diastolic relaxation and late diastolic stiffness. Early ventricular diastolic relaxation is affected by the viscoelastic and restorative forces of the contracted myocardium (elastic recoil), myosin and actin inactivation of contraction (active relaxation), and preload reflected in the atrial pressure. The increase in ventricular stiffness in late diastole is related to titin isoforms and collagen production in myocardial interstitial tissues, and these factors also contribute to early diastolic elastic recoil and restoring force. This review explains the importance of understanding the pathophysiology and components of ventricular diastolic function using the concept of pressure phase plane and pressure-volume loop, in addition to the evaluation of diastolic function by echocardiography.

Keywords: diastolic function, ventricular relaxation, echocardiography, elastic recoil, time constant

小児循環器の臨床現場において心不全の病態評価を要する場面は多いが、血行動態の重要な部分を占める拡張能を正確に測定評価することは簡単ではない。心室の拡張障害は拡張早期の弛緩能低下と拡張後期の Stiffness 上昇（コンプライアンス低下）に分類される。心室拡張早期の弛緩能は、収縮した心筋の弾性力・復元力による Elastic recoil、ミオシンとアクチンによる収縮の不活化である Active relaxation、心房圧に反映される前負荷 Preload に影響を受ける。拡張後期の心室 Stiffness 上昇は、タイチンの Isoforms や心筋間質組織のコラーゲン増生が関与するが、一方でこれらは拡張早期の Elastic recoil・Restoring force を形成する因子でもある。本総説では心エコー検査を中心とした拡張能の評価に加えて、Pressure phase plane (PPP)、Pressure-Volume loop (P-V loop) を駆使した心室拡張能の病態把握の重要性を解説していく。

はじめに

心機能は収縮能と拡張能に大別される。駆出率などの収縮能障害の指標は心機能評価の中心に位置付けられ、従来から心不全の重症度や治療・予後との関連性が示されている¹⁻³⁾。しかし、心不全症例の約半数では駆出率が保たれていることが明らかにされ、拡張能障害による慢性心不全 (heart failure with preserved

ejection fraction: HFpEF) として注目されている⁴⁻⁶⁾。

このような状況から、拡張能障害の病態解明、評価、診断の重要性が近年認識されつつあるが、現在のところ拡張障害を示す単一の独自指標はなく、いくつかの指標を組み合わせて複雑な評価を行っている⁷⁾。

本総説では心室拡張の正常様式と機序を解説したのち、左室拡張障害の評価方法について説明する。拡張早期の Elastic recoil・Restoring force は、良好な収縮期

の駆出および拡張末期における Stiffness・拡張末期圧と密接に関連している。さらに、拡張早期の弛緩におけるサルコメアの Active relaxation と心筋の Elastic recoil とを分別する評価方法などに関して解説していく。

心周期のなかの心室拡張能

拡張期は等容性拡張期、急速流入期、緩徐流入期、心房収縮期に時相として区別される。このなかで心室の拡張能は主として拡張早期における弛緩と拡張後期における Stiffness の2つの要素に分類される。弛緩能という用語はしばしば拡張能と混同されることがあるが、拡張早期における心筋・心室の弛緩に限定されるものであり、拡張能の一時相の機能である。

弛緩能とは等容性拡張期から始まる心室心筋が伸展して心室圧を降下させる能力とされる。弛緩能は収縮末期の心筋に蓄えられた弾性エネルギー・復元力である Restoring force による Elastic recoil, および収縮タンパク（ミオシンとアクチン）の不活化によ

るサルコメアの弛緩である Active relaxation, 心房圧に反映される前負荷 Preload の3要因に影響を受ける (Fig. 1)⁷⁾。これら以外に両心室の相互作用と同期, 心膜による拘束, 心房収縮などが拡張期の心機能に影響を与える。サルコメアの弛緩は ATP を消費して収縮タンパクの結合を解離させる能動的なプロセスであり, ミトコンドリアにおける ATP 合成や筋小胞体 (sarcoplasmic reticulum: SR) による Ca^{2+} の再取り込みなどが関わっている^{8,9)}。細胞質内に遊離した Ca^{2+} の再取り込みには筋小胞体の網状部分に存在する筋小胞体 Ca^{2+} ポンプ (sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase 2a: SERCA2a) が大きく関与しており, さらに心筋細胞膜上に存在する Ca^{2+} ATPase および Na^+/K^+ ポンプ (sodium-calcium exchanger) が細胞外へ排出する。これらの働きにより細胞内 Ca^{2+} 濃度が低下して Ca^{2+} がトロポニン C から解離し, トロポミオシンによるアクチン・ミオシンの結合障害から弛緩へと繋がっていく。ホスホランバン (phosphorlamban: PLB) は SERCA2a を調節する蛋白であり, PLB がリ

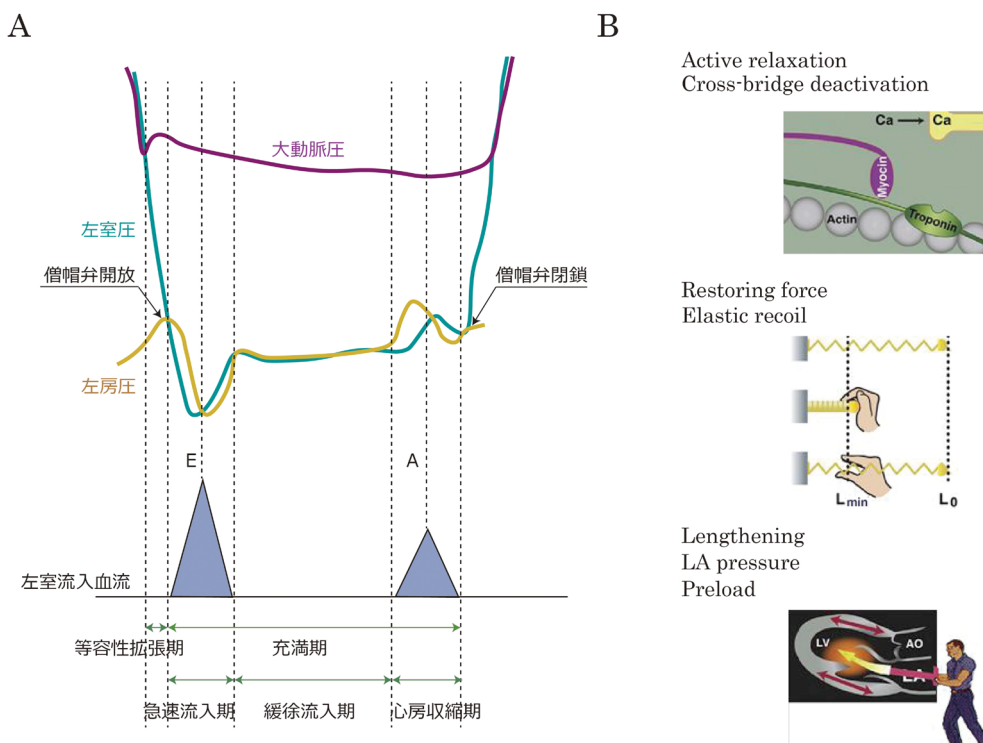


Fig. 1 左室拡張期における血行動態の決定要因

(A) 拡張期における左室圧, 左房圧, 左室流入血流を示した。(B) 心室弛緩に影響を与える3要因である Active relaxation (Cross-bridge deactivation), Restoring force (Elastic recoil), Lengthening (LA pressure, Preload) を示している。拡張早期の弛緩期には左室流入血流 E 波が形成され, 心房収縮によって A 波が形成される。拡張早期に左室圧が左房圧を下回ると僧帽弁が開放し, E 波が出現する。その後, 左室圧が左房圧を上回るタイミングで E 波の最高速度に達する。左室圧が左房圧を上回っている間, E 波は減速して下降脚を形成する。A 波形成に関しても同様であり, 左房圧が左室圧を凌駕している間は A 波上行脚, 左房圧が左室圧を下回ると A 波下降脚となる。Panel B modified from Nagueh SF, et al. [ref. 7] with permission.

ン酸化されると SERCA2a による筋小胞体への Ca^{2+} 取り込みが促進される。また、 Ca^{2+} はカルモジュリンと結合し、 Ca^{2+} /カルモジュリン依存性蛋白質キナーゼ II (CaMKII) やカルシニューリンを活性化し、リアノジン受容体 (ryanodine receptor: RyR), PLB, SERCA2a などのリン酸化を介して Ca^{2+} ハンドリングの調節を行っている⁸⁻¹¹⁾。

心室筋の弛緩後に心房-心室間の圧較差による血液流入が生じて心室はさらに受動的に拡張する。この受動的拡張は心筋細胞と細胞外マトリクスによって形成される心筋 Stiffness (コンプライアンスの逆数) によって規定される。すなわち、拡張不全には心筋細胞のエネルギー代謝や心筋サルコメア、 Ca^{2+} ハンドリング、細胞外マトリクス制御など様々な機能異常が関与している。さらに、これらの状態に影響を与える要因として心臓を含む全身性の炎症、代謝異常、低酸素血症、冠微小循環障害などが背景にあることも示唆されている^{12, 13)}。

心エコー検査による左室拡張能評価

左室拡張障害の最も簡便で非侵襲的な検査方法は経胸壁心エコー検査である。そのなかでも左室流入血流のドプラ所見を観察することが第一段階となる。左室流入血流は左室流入血流拡張早期波 (E 波)、心房収縮期波 (A 波) から構成される。左室圧が左房圧を下回ると僧帽弁が開放して E 波が出現し、その血流速度は加速して E 波上行脚となる。その後、左室圧と左房圧が等しくなるタイミングで E 波の速度は最高に達する。その後、左室圧が左房圧を上回っている間、E 波は減速して下降脚を形成する (Fig. 1)。つま

り、左房-左室間の圧較差 (力) は血流の方向や速度を直接決定するのではなく、血流の加速度を変化させているのである。この事象は、ニュートンの運動第 2 法則 ($F=ma$; F : 物体に加わる力, m : 物体の質量, a : 物体の加速度) の概念を考慮すると理解しやすい。A 波形成に関しても同様であり、左房収縮により左房圧が左室圧を凌駕している間は血流速度に加速を与えるため、A 波は上行脚を形成し、左房圧が左室圧を下回ると A 波は減速傾向を示し下降脚となる。

心エコー検査による拡張能障害の診断と重症度評価は成人領域では一般化しつつある。Fig. 2 に米国心エコー図学会、欧州心臓病学会から提示されている成人の左室拡張不全の診断方法を示す⁷⁾。心エコー検査から得られた左室流入血流 E 波および A 波、僧帽弁輪部拡張早期運動速度 (e')、三尖弁逆流速度、左房容積係数 (left atrial volume index: LAVI) を組み合わせて総合的に診断する。左室駆出率が正常である症例におけるアルゴリズム (Fig. 2A) および左室充満圧推定のアルゴリズム (Fig. 2B) が示されているが、人種間の相違、性別、年齢や体格、心拍数による正常値の補正が必要である。また、小児の正常値は十分に用意されておらず、このアルゴリズムを基本として肺静脈血流速波形や左室流入血流伝搬速度も参考にして、さらに病態を考慮しながら診断をすすめていく必要がある⁷⁾。

左室拡張機能障害の初期は弛緩障害を反映した E 波低下によって特徴づけられる。また、左室弛緩の遅延は左室流入に必要な時間も延長させ (deceleration time: DT の延長)、代償的に A 波が増高し、E/A 比が低下する。拡張能障害が進行すると左室 Stiffness 上昇を反映し、左室拡張末期圧が上昇することにより A 波は減高し、左房圧上昇により拡張早期の左房-

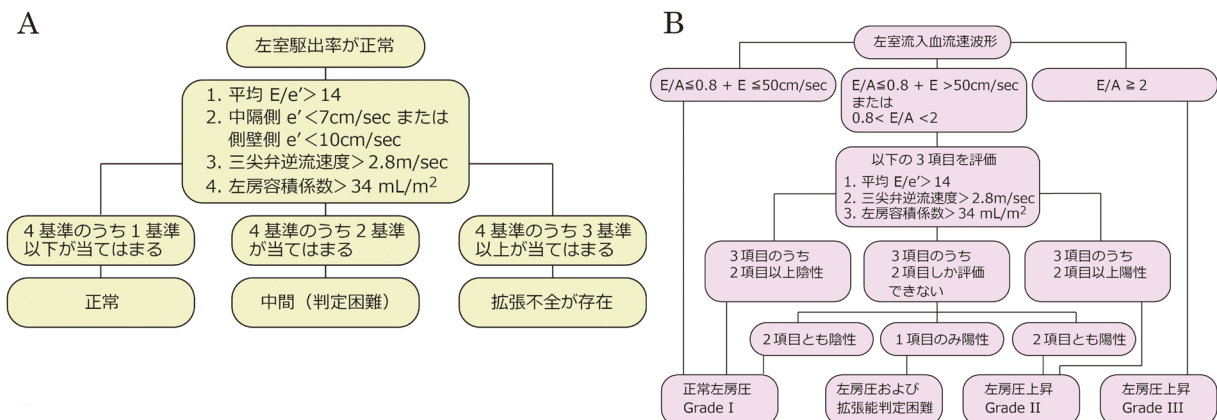


Fig. 2 左室拡張不全の診断アルゴリズム

(A) 左室駆出率が正常である症例における左室拡張障害の診断アルゴリズム。 (B) 左室充満圧推定のアルゴリズム。 Figure modified from Nagueh SF, et al. [ref. 7] with permission.

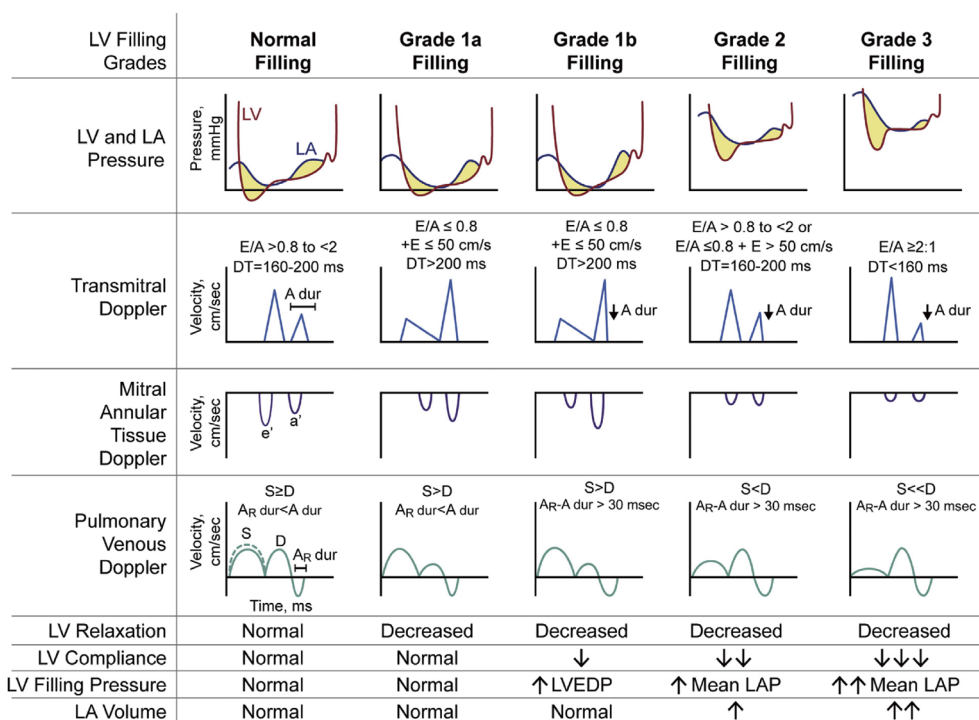


Fig. 3 左室拡張障害 Grade と心エコー検査所見

左室充満圧上昇の各 Grade における左室圧、左房圧波形、左室流入血流、僧帽弁輪部運動速度、肺静脈血流、左室弛緩能、左室コンプライアンス、左室充満圧、左房容積。Figure modified from Silbiger JJ [ref. 18] with permission.

左室圧較差が増大することから E 波が増高し、E/A 比の増加が認められる（偽正常化パターン）。正常パターンと偽正常化パターンを見分ける方法として、Valsalva 負荷で前負荷を急激に軽減させることにより E/A 比の変化をみる方法がある。正常左房圧の場合は E 波、A 波ともに減高するため E/A 比は変化しないが、左房圧が上昇している偽正常化パターンでは E 波が大きく減高するため E/A 比は低下する。なお、左房圧が非常に上昇した拘束性パターンでは、Valsalva 負荷をかけても E/A 比は変化しない¹⁴⁻¹⁶⁾。組織ドプラから得られる拡張早期波 e' 波は心尖部四腔像の中隔側と側壁側の両方での計測が推奨されている⁷⁾。e' 波高は心臓カテーテル検査により得られる左室弛緩能のゴールドスタンダードとされる左室時定数（time constant: tau, τ ）と相関し、左室充満圧上昇は E/e' と相関することが報告されている¹⁷⁾。三尖弁逆流速度は肺動脈収縮期圧・左房圧を推定することができるために左室拡張障害の診断に使用されるが、肺動脈や肺実質の疾患がある場合には実際の左房圧よりも高値となることに注意が必要である。慢性的な左房圧上昇により左房拡大を来す。左房容積係数（LAVI）は心尖部四腔像と二腔像の二断面で収縮末期の時相で Simpson 法または area-length 法により計測する。心

房細動や徐脈を認めるアスリートでは左室拡張能が正常であっても拡大を認めることがあるため注意を要する。Fig. 3 に左室拡張不全による左室充満圧と左房圧上昇と左室流入血流、僧帽弁輪部運動速度、肺静脈血流と左室弛緩、左室 Stiffness、左房容積の関係をまとめて提示した^{18, 19)}。

Elastic recoil と Active relaxation

拡張早期の左室弛緩における心室特性には、収縮した心筋の復元力による Elastic recoil、ミオシン・アクチンの不活化に伴うサルコメアの弛緩による Active relaxation があり、主にこの 2 つの要素が弛緩能を規定する（Fig. 4）。左室拡張早期における筋小胞体による Ca^{2+} の再取り込みに伴う細胞内 Ca^{2+} 濃度低下・心筋収縮の弛緩・左室圧降下は指数関数的（Exponential decay）であり、この変化を時定数で示すことは合理的であることが端的に理解される²⁰⁻²³⁾。拡張早期の $dP/dt_{\min}$ における圧（圧降下が最も急峻なときの圧）を P_0 、時定数を τ 、 $t=\infty$ で最終的平衡に至った圧を P_{∞} とすると左室圧 $P(t)$ は次のような式(1)で示される²⁰⁾。

$$P(t) = (P_0 - P_{\infty})e^{-t/\tau} + P_{\infty} \quad (1)$$

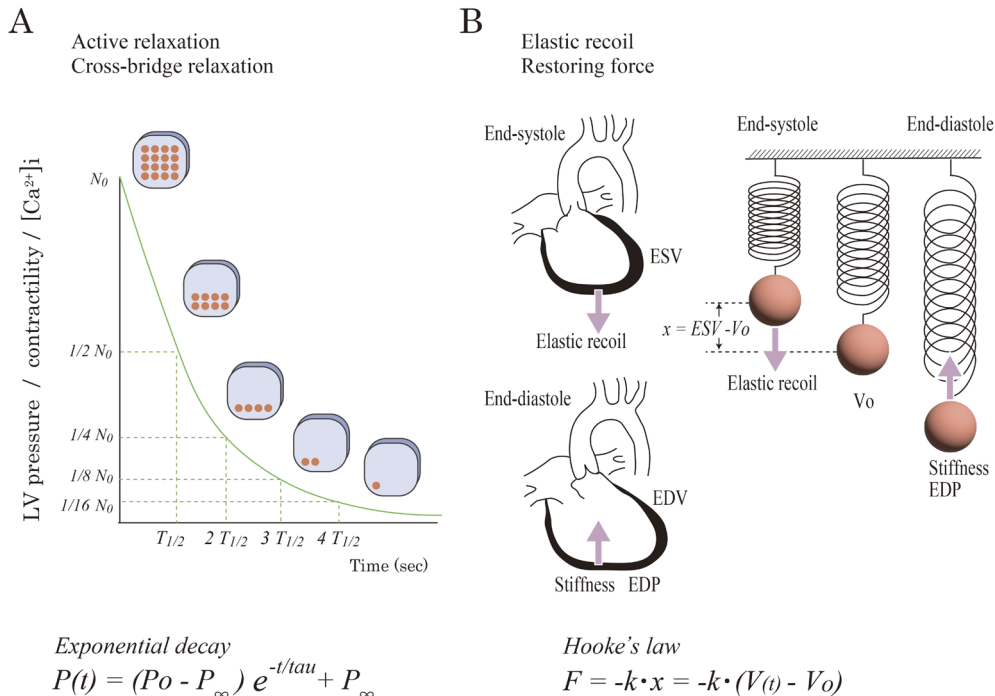


Fig. 4 心室弛緩における Active relaxation および Elastic recoil

(A) Active relaxation, Cross-bridge relaxation を模式的に示した。サルコメアの弛緩である Active relaxation は筋小胞体による Ca^{2+} の再取り込みなどが関わっているため Exponential decay を示し、圧降下は時定数を反映する。(B) Elastic recoil, Restoring force を模式的に示した。収縮末期の心筋には伸びて自然長に戻ろうとする復元力 Restoring force による Elastic recoil が生じる。逆に拡張末期には自然長よりも伸展しているため、縮もうとする弾性力が生じる。これが Stiffness であり、拡張末期圧 (EDP) を生じさせる。これらの弾性力はバネ・サルコメアの自然長にあたる平衡容積を V_0 とするとフックの法則から Restoring force (F) = $-kx = -k(V(t) - V_0)$ が成り立つ。

収縮末期の心筋は、バネを縮めたときに生じるのと同様に粘弾性力（伸びて自然長に戻ろうとする復元力）が生じる。この力は Restoring force と呼ばれ、Elastic recoil を生じさせる。拡張末期には逆にバネは自然長よりも伸展しているため、縮もうとする粘弾性力が生じる^{24, 25)}。これによって規定されるのが Stiffness であり、拡張末期圧 (EDP) を生じさせることになる。バネ・サルコメア・心筋の自然長にあたる心室容積を V_0 (平衡容積)、心周期で変化する心室容積を $V(t)$ とするとフックの法則 (Hooke's Law) から Restoring force (F) は以下の式(2)のように示され、 $V(t) = ESV$ のときに Restoring force が最大値となる (k ; バネ定数, ESV ; 収縮末期容積)²⁶⁾。

$$F = -k \cdot x = -k \cdot (V(t) - V_0) \quad (2)$$

さらに、拡張早期の心室圧変化は減衰振動の運動方程式に従い、以下の式(3)のように Restoring force が圧変化の加速度に影響を与えていることが示されている^{24, 25, 27)}。

$$\frac{d^2 P}{dt^2} + \frac{1}{\mu} \cdot \frac{dP}{dt} + E_k (P_0 - P_\infty) = 0 \quad (3)$$

この式の第1項は慣性・加速度、第2項は粘性抵抗・摩擦力、第3項は復元力を担う成分である。 μ は減衰率の逆数であり、時定数 τ に相当する。 E_k は心室のばね定数と重量に基づく心室特性の係数であり、Restoring force を示すパラメーターとなる。等容性拡張期の心室圧はこれら3つの相互作用によって制御されている。

Pressure phase plane および P-V loop による評価

X 軸に心室圧 $P(t)$ 、Y 軸に心室圧を時間微分した dP/dt を示した位相面グラフである pressure phase plane (PPP) は、1 心周期で時計方向に1回転する形状を示し、収縮能、拡張能を視覚的に捉えることに役立つ (Fig. 5A)²⁵⁾。式(1)の両辺を時間微分すると、

$$dP/dt = (-1/\tau) \cdot P(t) + b \quad (4)$$

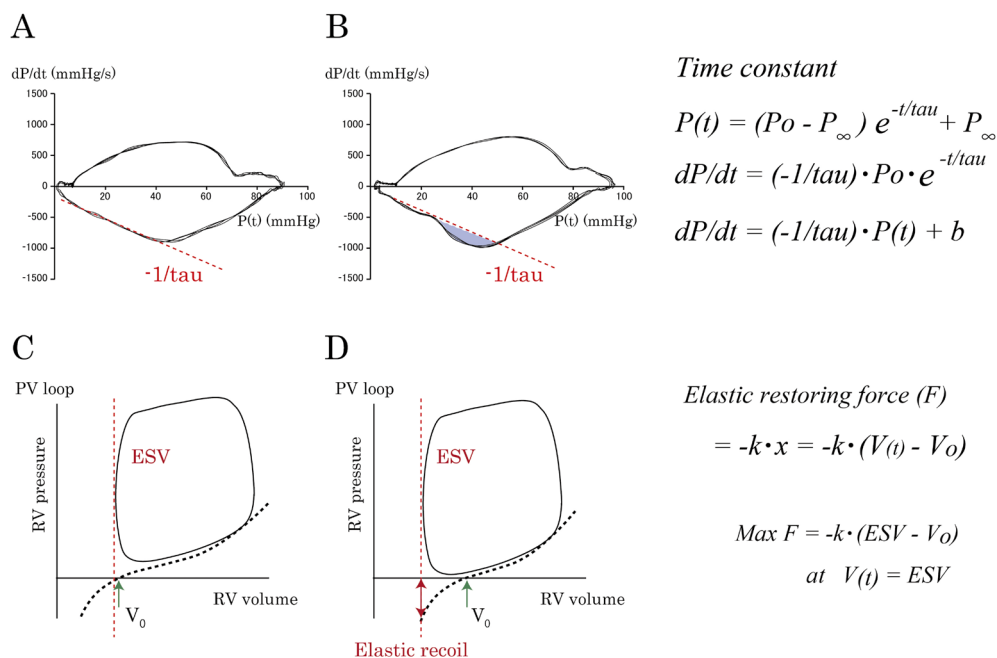


Fig. 5 Pressure phase plane (PPP) と圧容積曲線 (P-V loop) に示される弛緩能

(A) PPP における等容性拡張期の接線の傾きは、 $-1/\tau$ を示す。(B) PPP における等容性拡張期の接線よりも突出している部分 (紫色で示されている) は Restoring force・Elastic recoil の強さを反映する。(C) A の PPP を示す症例における圧容積曲線 (P-V loop) と心筋弾性のみに基づいた心室の圧容積関係を示す。 V_0 は心室が収縮も拡張もしていない状態である平衡容積を示す。収縮末期容積 (ESV) が V_0 に近い状況では Elastic recoil が強くは認められない。(D) B の症例における圧容積曲線 (P-V loop) と心筋弾性のみに基づいた心室の圧容積関係を示す。収縮末期容積 (ESV) が V_0 よりも低値である場合、Elastic recoil が生じる。 $V(t) = ESV$ のときに Restoring force が最大値 (MaxF) となる。

が成り立つ。PPP の Y 軸は dP/dt であり、X 軸は $P(t)$ であることから、PPP で示される 1 心周期のなかの等容性拡張期の部分における接線の傾きが時定数の逆数となることが理解できる。つまり、この傾きが急峻である症例では時定数が小さく、傾きが緩やかな症例では時定数が大きいこととなる。このように、得られた心室圧波形から PPP を作成すると時定数が視覚的に認識しやすい。症例によっては、この接線よりも下に突出する部分を有する PPP を示すことがある (Fig. 5B)²⁸⁾。このように時定数を示す接線よりも下に突出する部分は、サルコメアの弛緩による Active relaxation による圧降下以上に急激に弛緩が生じている部分、つまり Elastic recoil による心室圧下降を示している^{29,30)}。このような PPP による解析は、弛緩期における Active relaxation と Elastic recoil とを明瞭に分別できる方法として有用である。

Elastic recoil を生じさせる Restoring force は心室筋の自然長を示す心室容積である平衡容積 (V_0) と収縮末期容積 (ESV) との差が大きいほど増大することが考えられるため、症例毎に心臓カテーテル検査から得られる Pressure-Volume (P-V) loop 上に心筋弾性のみに基づいた心室の圧容積関係を示すと

Elastic recoil の強さが示される (Fig. 5C, D)。拡張末期容積の部位における傾きは Stiffness を反映することとなる^{26,27)}。収縮末期容積 (ESV) が平衡容積 (V_0) よりも小さくなる要因としては、収縮後期における左室から大動脈へ駆出された血液が有する慣性力 (inertia) の影響が挙げられる²⁸⁻³⁰⁾。大動脈に駆出される血液を加速させることができる駆出期前半が終了すると、左室はもはや血液に加速度を与えることはできないが、左室壁の張力を保持し、血液の流れを大動脈弁閉鎖まで維持する。すなわち、収縮後期にある速度をもって大動脈に駆出された血液は慣性力を持っている (ニュートンの運動第 1 法則)。その慣性力によって収縮後期に血液は左室から大動脈側へ送り出され、結果として左室は過収縮の状態となり、収縮末期容積はさらに小さくなる (end-systolic unloading)。すなわち、収縮後期の大動脈血流の慣性力が左室の end-systolic unloading を介して Elastic recoil の発生に寄与すると考えられている^{26,27)}。このようなメカニズムが成立するには左室の良好な収縮能に加えて大動脈のコンプライアンスが十分に低いことが必要である。これらの環境下に生じる慣性力によって収縮後期に左室から大動脈側へ血液が十分駆出される循環動態

が成立し、Elastic recoilが生じる。つまり、左室駆出率が正常であっても Elastic recoil の認められない症例では潜在的な収縮能低下や心室大血管カップリング低下が存在している可能性があり、強心剤や血管拡張剤の使用によってElastic recoilが増加すると考えられる。

不完全弛緩

弛緩障害は等容性拡張期における圧降下が緩徐となり、時定数が増加するが、弛緩障害初期の Grade 1 (Fig. 3) では左室拡張末期圧は上昇せず、肺うっ血

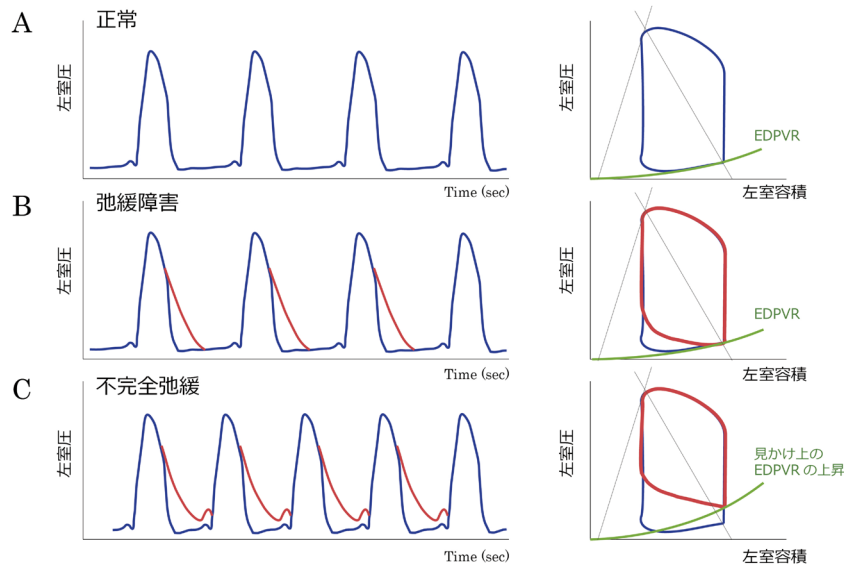


Fig. 6 不完全弛緩における左室圧波形と圧容積曲線

正常(A)と比較して、弛緩障害が生じ(B)、弛緩が遅くなると充満時間が短くなるが、拡張末期圧は変化しない。つまり、臨床症状としての1回拍出量低下、心拍出量低下、うっ血は生じていない。弛緩障害に加えて頻脈が認められる場合には完全弛緩する前に収縮が始まり(C)、見かけ上のEDPVRの上昇が認められる。この状況を不完全弛緩と呼ぶ。

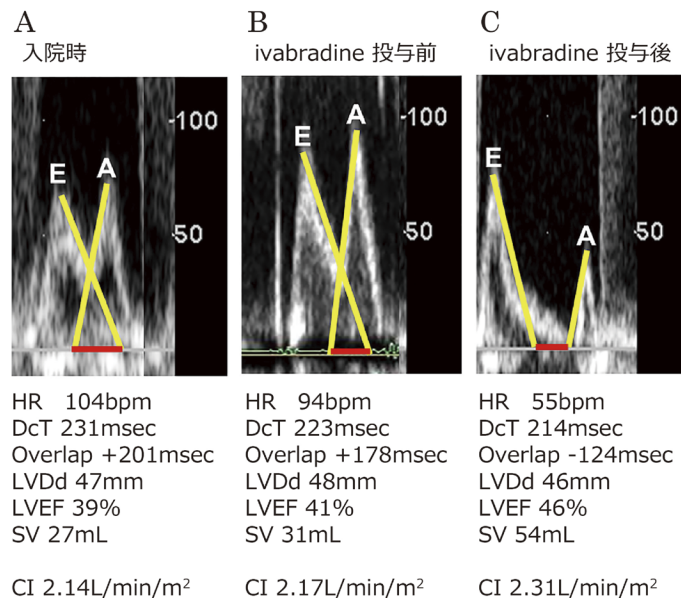


Fig. 7 イバブラジンによる E 波と A 波のオーバーラップ時間の短縮と心拍出量の増加

心不全患者における入院時(A)イバブラジン投与前(B)およびイバブラジン投与後(C)の左室流入血流を示す。入院時とイバブラジン投与前は心エコー指標に大きな変化は認められないが、イバブラジン投与後には心拍数の低下と E 波と A 波のオーバーラップ時間短縮が認められた。赤線はオーバーラップ時間を示している。DcT は経過中に大きな変化を認めなかった。DcT, deceleration time; LVDd, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; HR, heart rate; SV, stroke volume. Figure modified from Hori M, et al. [ref. 37] with permission.

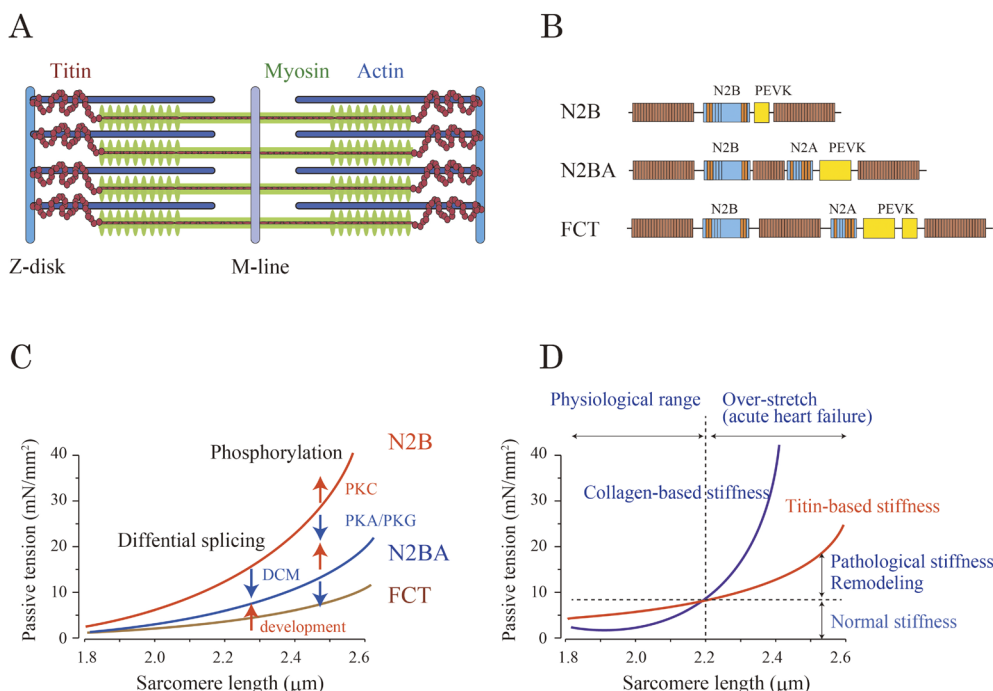


Fig. 8 Elastic recoil と Stiffness に影響するタイチン

(A) サルコメアにおけるタイチンを模式図で示す。(B) タイチンアイソフォームである N2B, N2BA, FCT を示す。(C) タイチンと受動的な心筋の硬さの関係。スプライシングにより様々な特性を持つアイソフォームが生じる。胎児心筋タイチン (FCT) から成人の N2B および N2BA アイソフォームへの切り替えにより出生後の心筋の受動的な硬さは増加する。拡張型心筋症や甲状腺機能低下症ではスプライシングが逆方向に変化する。PKA と PKG のリン酸化は受動的な硬さを減少させ、PKC のリン酸化は増加させる。(D) 心臓の受動的な硬さの主要な決定因子を示す模式図。心筋全体の Stiffness におけるタイチンとコラーゲンの相対的な寄与を示す。急性心不全では容積の増大、過伸展が生じ、サルコメアの長さが長くなるためコラーゲンの相対的な寄与が大きくなる。DCM, dilated cardiomyopathy; PEVK: Proline(P)-Glutamate(E)-Valine(V)-Lysin(K)-rich domain. Figure modified from LeWinter & Granzier [ref. 40] and Linke WA & Hamdani [ref. 41] with permission.

は生じない^{18, 31)}。この段階では1回拍出量、心拍出量、左室拡張末期圧は変化せず、臨床症状には大きな影響を及ぼさないと考えられる。しかし、そのような弛緩障害において頻脈が存在すると拡張末期圧の上昇が認められることがある (Fig. 6)。弛緩の遅延と頻脈による左室充満時間の短縮によって P-V loop 上では、end-diastolic pressure-volume relationship (EDPVR) が上昇する。この場合の EDPVR の変化は心筋 Stiffness の真の変化ではなく、見かけ上の上昇である。このような病態を不完全弛緩 (incomplete relaxation) と呼ぶ^{32, 33)}。拡張期充満時間の短縮は左室流入血流 E 波と A 波が癒合する傾向を示すが、この E 波と A 波のオーバーラップ時間の延長が運動能や予後、心不全の有害事象を予測するマーカーとなることが報告されている³⁴⁻³⁶⁾。また、イバブラジンによって心拍数を低下させて E 波と A 波のオーバーラップ時間を軽減させることによって不完全弛緩を改善させ、心拍出量の増加が得られた報告もある (Fig. 7)³⁷⁾。元来、小児期は成人に比して心拍数が高

く、心不全症状を有する場合などには頻脈を認めやすいため、このような病態が潜んでいないか検索する必要がある。しかし、不完全弛緩を明瞭に診断する方法は確立されておらず、ベッドサイドで経時的に評価できるモダリティの開発や指標の確立は今後の課題であると考えられる。

EDPVR は拡張後期の Stiffness 評価の代表的な指標として、負荷を変えた際の拡張末期の点からなる圧容積曲線である。EDP を拡張末期容積、V を左室拡張末期容積、 α を係数、 β は負荷非依存性の Stiffness 指標としたときに、EDPVR を $EDP = \alpha(e^{\beta V} - 1) + P_0$ に近似して求める^{1, 38, 39)}。 β はゴールドスタンダードな Stiffness 指標であり、その値が大きいほど心室が硬いことを示すが、侵襲的にもその算出は難しい。今後、臨床的にも汎用される心室 Stiffness の指標の確立が望まれる。

心室の Stiffness とタイチン

タイチンは 34,350 個のアミノ酸からなる分子量 3816kDa の巨大タンパクである。サルコメアの Z 帯から中央部まで伸びてミオシンフィラメントを両側から固定している (Fig. 8A)^{40,41)}。タイチンはバネのように働くことで張力を発生し、サルコメアの過伸展を防いで長さを規定するとともに、収縮後期には Elastic recoil を発生させて素早い弛緩を可能にするように働いている。また、タイチンのアイソフォームには短く硬い N2B と長く柔軟な N2BA があり、その比率の変化やリン酸化により弾性特性が変化し、心筋収縮や Stiffness が調節される⁴⁰⁻⁴²⁾。胎児期、新生児期には FCT アイソフォーム (fetal cardiac titin isoform) が中心であるが、発達とともに N2B・N2BA に変化していく (Fig. 8B)。正常ヒト左室では N2BA/N2B 比は約 0.6 であり、高頻拍ペースティングや拡張不全心では N2BA/N2B 比が低下し、Stiffness が上昇していると報告されている。一般的に拡張障害がある HFpEF 症例では N2BA/N2B 比は低下しており、拡張型心筋症、甲状腺機能低下症では N2BA/N2B 比が上昇しているとの報告がある (Fig. 8C)⁴⁰⁻⁴²⁾。また、HFpEF 患者では健常者と比べて心筋でのコラーゲン量の増加があり、心筋 Stiffness が上昇すると考えられている⁴³⁻⁴⁵⁾。生理的な範囲においてはタイチンが心室の Stiffness を規定しているが、急激な容量負荷、心不全においてはコラーゲンが心室の Stiffness、拡張末期圧を規定する (Fig. 8D)^{40,41)}。

結 語

本稿では、心室拡張能の病態生理と拡張障害の診断評価方法について解説した。心室弛緩は、Elastic recoil・Active relaxation・Preload から形成される。

心室拡張障害の病態生理と血行動態・力学を理解することで、収縮と拡張、弛緩と Stiffness に関する理解が深まる。将来には小児・先天性心疾患症例における拡張能評価の一般化が必要である。新たなモダリティの開発や簡便な測定方法、有用性の高い指標の確立が望まれる。

利益相反

本稿について利益相反に関する事項はありません。

引用文献

- 1) Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH: Diastolic heart failure: Abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1953-1959
- 2) Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al: Congestive heart failure in the community: A study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; **98**: 2282-2289
- 3) McMurray JJ, Carson PE, Komajda M, et al: Heart failure with preserved ejection fraction: Clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail* 2008; **10**: 149-156
- 4) Thanaj M, Mielke J, McGurk KA, et al: Genetic and environmental determinants of diastolic heart function. *Nat Cardiovasc Res* 2022; **1**: 361-371
- 5) Maryniak A, Maisuradze N, Ahmed R, et al: Heart failure with preserved ejection fraction update: A review of clinical trials and new therapeutic considerations. *Cardiol J* 2022; **29**: 670-679
- 6) Das B, Deshpande S, Akam-Venkata J, et al: Heart failure with preserved ejection fraction in children. *Pediatr Cardiol* 2023; **44**: 513-529
- 7) Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al: Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; **29**: 277-314
- 8) Bers DM: Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 2002; **415**: 198-205
- 9) Szentesi P, Pignier C, Egger M, et al: Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} refilling controls recovery from Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release refractoriness in heart muscle. *Circ Res* 2004; **95**: 807-813
- 10) Sun B, Wei J, Zhong X, et al: The cardiac ryanodine receptor, but not sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, is a major determinant of Ca^{2+} alternans in intact mouse hearts. *J Biol Chem* 2018; **293**: 13650-13661
- 11) Blatter LA, Kanaporis G, Martinez-Hernandez E, et al: Excitation-contraction coupling and calcium release in atrial muscle. *Pflugers Arch* 2021; **473**: 317-329
- 12) Paulus WJ, Tschöpe C: A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**: 263-271
- 13) Franssen C, Chen S, Unger A, et al: Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016; **4**: 312-324
- 14) Toida T, Toida R, Yamashita R, et al: Grading of left ventricular diastolic dysfunction with preserved systolic function by the 2016 American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging Recommendations Contributes to Predicting Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. *Cardiorenal Med* 2019; **9**: 190-200
- 15) Gao C, Tao Y, Pan J, et al: Evaluation of elevated left ventricular end diastolic pressure in patients with preserved ejection fraction using cardiac magnetic resonance. *Eur Radiol* 2019; **29**: 2360-2368
- 16) Hummel YM, Liu LCY, Lam CSP, et al: Echocardiographic

- estimation of left ventricular and pulmonary pressures in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A study utilizing simultaneous echocardiography and invasive measurements. *Eur J Heart Fail* 2017; **19**: 1651–1660
- 17) Oki T, Tabata T, Yamada H, et al: Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997; **79**: 921–928
 - 18) Silbiger JJ: Pathophysiology and echocardiographic diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; **32**: 216–232.e2
 - 19) Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr., et al: Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; **289**: 194–202
 - 20) Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML: Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 1976; **58**: 751–760
 - 21) Kass DA: Assessment of diastolic dysfunction. Invasive modalities. *Cardiol Clin* 2000; **18**: 571–586
 - 22) Yellin EL, Hori M, Yoran C, et al: Left ventricular relaxation in the filling and nonfilling intact canine heart. *Am J Physiol* 1986; **250**: H620–H629
 - 23) Matsubara H, Takaki M, Yasuhara S, et al: Logistic time constant of isovolumic relaxation pressure-time curve in the canine left ventricle: Better alternative to exponential time constant. *Circulation* 1995; **92**: 2318–2326
 - 24) Chung CS, Kovacs SJ: Physical determinants of left ventricular isovolumic pressure decline: Model prediction with in vivo validation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; **294**: H1589–H1596
 - 25) Hayabuchi Y, Ono A, Homma Y, et al: Analysis of right ventricular myocardial stiffness and relaxation components in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension. *J Am Heart Assoc* 2018; **7**: e008670
 - 26) Pérez Del Villar C, Bermejo J, Rodríguez-Pérez D, et al: The role of elastic restoring forces in right-ventricular filling. *Cardiovasc Res* 2015; **107**: 45–55
 - 27) Bermejo J, Yotti R, Pérez del Villar C, et al: Diastolic chamber properties of the left ventricle assessed by global fitting of pressure-volume data: Improving the gold standard of diastolic function. *J Appl Physiol* 1985; **2013**: 556–568
 - 28) Sugawara M, Uchida K, Kondoh Y, et al: Aortic blood momentum: The more the better for the ejecting heart in vivo? *Cardiovasc Res* 1997; **33**: 433–446
 - 29) Yoshida T, Ohte N, Narita H, et al: Lack of inertia force of late systolic aortic flow is a cause of left ventricular isolated diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 983–991
 - 30) Kitada S, Kawada Y, Osaga S, et al: Left ventricular contractile performance and heart failure in patients with left ventricular ejection fraction more than 40. *Heart Vessels* 2020; **35**: 1689–1698
 - 31) Leite-Moreira AF: Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart* 2006; **92**: 712–718
 - 32) Andersen ØS, Krogh MR, Boe E, et al: Left bundle branch block increases left ventricular diastolic pressure during tachycardia due to incomplete relaxation. *J Appl Physiol* 1985; **2020**: 729–738
 - 33) Weisfeldt ML, Frederiksen JW, Yin FC, et al: Evidence of incomplete left ventricular relaxation in the dog: Prediction from the time constant for isovolumic pressure fall. *J Clin Invest* 1978; **62**: 1296–1302
 - 34) Kagami K, Obokata M, Harada T, et al: Diastolic filling time, chronotropic response, and exercise capacity in heart failure and preserved ejection fraction with sinus rhythm. *J Am Heart Assoc* 2022; **11**: e026009
 - 35) Kusunose K, Arase M, Zheng R, et al: Clinical utility of overlap time for incomplete relaxation to predict cardiac events in heart failure. *J Card Fail* 2021; **27**: 1222–1230
 - 36) Tanaka H, Yamauchi Y, Imanishi J, et al: Effect of ivabradine on left ventricular diastolic function of patients with preserved ejection fraction: Results of the IVA-PEF study. *Circ Rep* 2022; **4**: 499–504
 - 37) Hori M, Imamura T, Kinugawa K: Implication of heart rate optimization in patients with heart failure. *J Cardiol Cases* 2020; **23**: 163–165
 - 38) Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, et al: Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003; **107**: 714–720
 - 39) Rosch S, Kresoja KP, Besler C, et al: Characteristics of heart failure with preserved ejection fraction across the range of left ventricular ejection fraction. *Circulation* 2022; **146**: 506–518
 - 40) LeWinter MM, Granzier H: Cardiac titin: A multifunctional giant. *Circulation* 2010; **121**: 2137–2145
 - 41) Linke WA, Hamdani N: Gigantic business: Titin properties and function through thick and thin. *Circ Res* 2014; **114**: 1052–1068
 - 42) Linke WA: Sense and stretchability: The role of titin and titin-associated proteins in myocardial stress-sensing and mechanical dysfunction. *Cardiovasc Res* 2008; **77**: 637–648
 - 43) Krüger M, Kötter S, Grützner A, et al: Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs. *Circ Res* 2009; **104**: 87–94
 - 44) Hamdani N, Krysiak J, Kreusser MM, et al: Crucial role for Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase-II in regulating diastolic stress of normal and failing hearts via titin phosphorylation. *Circ Res* 2013; **112**: 664–674
 - 45) Borbély A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, et al: Hypophosphorylation of the Stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res* 2009; **104**: 780–786