

## Left Ventricular Suction during Exercise was Associated with Exercise Capacity in Patients with Heart Failure Regardless of Ejection Fraction

Shingo Tsujinaga<sup>1</sup>, Hiroyuki Iwano<sup>1</sup>, Miwa Sarashina<sup>1</sup>, Taichi Hayashi<sup>1</sup>, Takashi Yokota<sup>1</sup>, Michito Murayama<sup>2</sup>, Ayako Ichikawa<sup>3</sup>, Masahiro Nakabachi<sup>3</sup>, Shinobu Yokoyama<sup>3</sup>, Hisao Nishino<sup>3</sup>, Satoshi Yamada<sup>1</sup>, Toshihisa Anzai<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University

<sup>2</sup> Diagnostic Center for Sonography, Hokkaido University Hospital

<sup>3</sup> Division of Clinical Laboratory and Transfusion Medicine, Hokkaido University Hospital

**Background:** Exercise intolerance is an independent predictor of all-cause mortality in heart failure patients regardless of left ventricular (LV) ejection fraction (EF). In normal conditions, LV suction augments early diastolic intra left ventricular pressure difference (IVPD) and maintains or even increases diastolic filling during exercise, resulting in higher exercise capacity. However, the impact of LV suction during exercise on exercise capacity in heart failure patients has not been fully elucidated.

**Methods:** The cardiopulmonary exercise testing and exercise-stress echocardiography were performed in 47 heart failure patients ( $60 \pm 16$  years old, ischemic etiology 17%) within 7 days. Peak oxygen uptake ( $VO_2$ ) was measured by a respiratory gas analysis with an upright bicycle ergometer as a parameter of exercise capacity. Apical 4- and 2-chamber views and color M-mode Doppler image of LV inflow were obtained at rest and peak exercise. LV EF was measured by method of disks. The early-diastolic IVPD from mitral annulus to the LV apex was determined using color M-mode Doppler data to integrate the Euler equation as a parameter of LV suction.

**Results:** LV EF was  $39 \pm 15\%$  at rest in overall heart failure patients; 27 patients had a reduced LV EF ( $<40\%$ , HFrEF), whereas 20 patients had a relatively preserved LV EF ( $\geq 40\%$ , HFpEF). Peak  $VO_2$  was lower in HFrEF than in HFpEF ( $16 \pm 5$  vs  $20 \pm 6$  mL/kg/min,  $P < 0.05$ ). IVPD at rest was also lower in HFrEF than in HFpEF ( $1.6 \pm 1.0$  vs  $2.6 \pm 1.0$  mmHg,  $P < 0.05$ ). During exercise, LV EF (HFrEF:  $30 \pm 9\%$  to  $33 \pm 13\%$ , HFpEF:  $54 \pm 12\%$  to  $63 \pm 15\%$ ) and IVPD (HFrEF:  $1.6 \pm 1.0$  to  $3.1 \pm 1.4$  mmHg, HFpEF:  $2.6 \pm 1.0$  to  $5.2 \pm 2.7$  mmHg) were significantly increased in both groups ( $P < 0.05$  for all). In overall patients, IVPD at peak exercise significantly correlated with peak  $VO_2$  ( $R = 0.70$ ,  $P < 0.01$ ), whereas IVPD at rest did not. LV EF at peak exercise also correlated with peak  $VO_2$  ( $R = 0.36$ ,  $P < 0.05$ ). In a multivariable analysis, IVPD at peak exercise determined peak  $VO_2$  independently from LV EF (IVPD:  $\beta = 0.67$ ,  $P < 0.01$ ; LV EF:  $\beta = 0.03$ , NS). Moreover, similar findings were observed even in either types of heart failure (Table).

**Conclusion:** LV suction at peak exercise was closely associated with whole-body exercise capacity in heart failure patients regardless of LV EF.

### **Correlations of IVPD and LV EF at peak exercise to Peak VO<sub>2</sub>**

	HFrEF				HFpEF			
	Univariable		Multivariable		Univariable		Multivariable	
	R	P value	$\beta$	P value	R	P value	$\beta$	P value
IVPD	0.71	<0.01	0.51	0.02	0.67	<0.01	0.67	<0.01
LV EF	0.60	0.01	0.27	NS	0.02	NS	0.07	NS

**慢性心不全患者において運動時の左室サクシオンは左室駆出率の程度に関わらず運動耐容能と関連する**

辻永真吾<sup>1</sup>、岩野弘幸<sup>1</sup>、更科美羽<sup>1</sup>、林 大知<sup>1</sup>、横田 卓<sup>1</sup>、村山迪史<sup>2</sup>、市川絢子<sup>3</sup>、中鉢雅大<sup>3</sup>、横山しのぶ<sup>3</sup>、西野久雄<sup>3</sup>、山田 聡<sup>1</sup>、安斉俊久<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 北海道大学大学院 循環病態内科学

<sup>2</sup> 北海道大学病院 超音波センター

<sup>3</sup> 北海道大学病院 検査・輸血部

**【背景】** 運動耐容能の低下は左室駆出率 (LVEF) 低下の有無にかかわらず心不全の重要な予後規定因子である。健常では、運動時の拡張早期左室内圧較差 (IVPD) の増大が左室充満の保持に寄与するが、心不全における運動時 IVPD の意義は十分に検討されていない。そこで、LVEF が低下した心不全 (HFrEF) と比較的保持された心不全 (HFpEF) の各々で、運動時 IVPD と運動耐容能との関連について検討した。

**【方法】** 47 例の慢性心不全患者 (60±16 歳) で心肺運動負荷試験と運動負荷心エコー検査を行った。最大酸素摂取量 (peak VO<sub>2</sub>) を算出し、運動耐容能の指標とした。安静時と最大運動時で、心尖部四腔像、二腔像と左室流入血流のカラー M モードドプラ (CMMD) 像を取得した。ディスク法で LVEF を計測した。CMMD 情報をもとにオイラーの運動方程式を用いて僧帽弁輪部から左室心尖部間の IVPD を算出し、左室サクシオンの指標とした。安静時 LVEF < 40% を HFrEF、LVEF ≥ 40% を HFpEF と定義した。

**【結果】** 27 例が HFrEF、20 例が HFpEF に分類された。Peak VO<sub>2</sub> は HFrEF で HFpEF より低値であった (16±5 vs 20±6 mL/kg/min, P<0.05)。運動により LVEF (HFrEF: 30±9→33±13%、HFpEF: 54±12→63±15%) と IVPD (HFrEF: 1.6±1.0→3.1±1.4 mmHg、HFpEF: 2.6±1.0→5.2±2.7 mmHg) は両群で有意に増大した (すべて P<0.05)。全例において、安静時 IVPD は peak VO<sub>2</sub> と相関しなかったが、運動時 IVPD は peak VO<sub>2</sub> と有意に正相関した (R=0.70, P<0.01)。運動時 LVEF も peak VO<sub>2</sub> と有意に正相関した (R=0.36, P<0.05)。全例における多変量解析では、運動時 IVPD は LVEF から独立して peak VO<sub>2</sub> を規定した (IVPD: β=0.67, P<0.01; LVEF: β=0.03, NS)。さらに、HFrEF と HFpEF の各々でもその関連性は同様であった (表 1)。

**【結論】** 慢性心不全患者において運動時の左室サクシオンは LVEF の程度に関わらず運動耐容能と密接に関連した。

Correlations of IVPD and LV EF at peak exercise to Peak VO <sub>2</sub>								
	HFrEF				HFpEF			
	Univariable		Multivariable		Univariable		Multivariable	
	R	P value	β	P value	R	P value	β	P value
IVPD	0.71	<0.01	0.51	0.02	0.67	<0.01	0.67	<0.01
LV EF	0.60	0.01	0.27	NS	0.02	NS	0.07	NS

## 質疑応答

### 質問 1:

拡張早期左室内圧較差 (IVPD) の規定因子は?

### 応答 1:

左室のサクシオンは収縮末期の左室収縮によって蓄えられた弾性エネルギーが弾性反張として放出されることにより生じると考えられている。従って、左室サクシオンの指標である IVPD は拡張早期のみならず収縮期の左室の変形に関わる因子によっても規定されると考えられ、実際に、過去の報告では IVPD と左室の収縮機能および拡張機能指標との関連が指摘されている。本研究で、運動負荷心エコー図検査時に得られた安静時、最大運動時の各ステージのデータを統合し、全体および HFrEF と HFpEF で線形単回帰分析を用いて IVPD の規定因子を検討した。全体では、収縮期および拡張早期の僧帽弁輪運動速度である  $s'$ 、 $e'$  と収縮末期弾性エラストランス (Ees) が IVPD と有意に正相関し、左室拡張末期容量と左室収縮末期容量は負の相関を示した。HFrEF では、Ees のみが IVPD と有意に正相関した。一方、HFpEF では Ees に加えて  $s'$  と  $e'$  も IVPD と有意に正相関した。これらの結果から、左室の収縮性は左室駆出率 (LVEF) の程度に関わらず左室のサクシオンを規定しているが、左室の長軸方向の収縮性や弛緩は HFpEF でのみ左室のサクシオンを規定していることが示唆された。

### 質問 2:

IVPD 測定の実現性は?

### 応答 2:

運動負荷時の IVPD は約 10% の患者で運動時の心エコー画質不良のため、計測困難であり、それらの患者は除外した。また、IVPD 測定の実現性を実証するために、対象患者の中から 15 人をランダムに選出した。その各々で、安静時と最大運動時のカラー M モード心エコー像を別日に解析し、検者内誤差を評価した。安静時 IVPD の測定値間の誤差は  $0.36 \pm 0.33$  mmHg で percent variability (測定値間の誤差の絶対値を平均値で除したものは 20% であった。最大運動時 IVPD の測定値間の誤差は  $0.50 \pm 0.40$  mmHg で percent variability は 13% であった。安静時及び運動時とも許容される再現性を示した。

### 質問 3:

IVPD の臨床的意義は?

### 応答 3:

本研究の新知見は慢性心不全患者において LVEF の程度に関わらず運動時 IVPD つまり運動時の左室のサクシオンは運動耐容能と関連することを明らかにしたことである。本研究の臨床的意義は第一に、心不全患者における運動耐容能低下の機序の解明の一助になると考えられる。第二に、運動時 IVPD は心不全の治療効果予測や予後予測のための新たなマーカーになり得ることである。