



Title	左心室肥大を想定した計算力学モデルによる心筋ストレッチと収縮エネルギーの評価と新規臨床指標の提案
Author(s)	森下, 孝臣
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/88092">https://doi.org/10.18910/88092</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

左心室肥大を想定した計算力学モデルによる  
心筋ストレインと収縮エネルギーの評価と  
新規臨床指標の提案

令和 4 年 3 月

森下 孝臣

左心室肥大を想定した計算力学モデルによる  
心筋ストレインと収縮エネルギーの評価と  
新規臨床指標の提案

博士(工学)論文提出先  
大阪大学大学院基礎工学研究科

令和 4 年 3 月

森下 孝臣

# Evaluation of myocardial strain and contractile energy in the left ventricular hypertrophy using a mathematical model and proposal of new clinical indicators

Takaomi Morishita

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is diagnosed when the left ventricular ejection fraction (LVEF) is over 50% in the presence of heart failure symptoms. The prevalence of HFpEF, which accounts for half of all patients with heart failure, has increased worldwide, as has the overall prevalence of heart failure. Despite numerous experimental observations regarding HFpEF, myocardial dynamics have not yet been fully clarified, particularly regarding the relationship between myocardial strain distribution and myocardial energy. To address this issue, we numerically investigated radial distribution of myocardial strain during a cardiac cycle with fixed internal volume at the end of the systolic and diastolic phases under different mechanical conditions, such as those involving myocardial thickness and elasticity of myocardial fibers. This model was taken into account that active contractile stress along the myocardial fiber direction depends on membrane potential change. Numerical results showed that both radial and circumferential strains decreased as wall thickness increased, which reflected cardiac hypertrophy, but that myocardial work became larger than that observed with thin ventricular walls. Further, the change in left ventricular diastolic internal pressure caused circumferential strain, while fiber stiffness contributed to radial strain. Furthermore, the contraction potential energy correlated well with circumferential strain.

Although cardiac strains have been used as a practical mechanical indicator to estimate cardiac functions, the measurement is still some difficulties due to operator proficiency and special equipment such as echocardiography and magnetic resonance imaging (MRI). Hence, a modified indicator that can be calculated more easily at the bedside is therefore needed to estimate cardiac function based on cardiac morphology. We proposed the modified ejection fraction (mEF), which is the product of the LVEF and the contractility percentage of the internal volume within the epicardium, as an indicator to estimate strain. Calculated peak circumferential strains and contraction potential energy were better estimated by mEF than LVEF. The mEF are also consistent with those obtained in 7 previous clinical studies. The mEF may be a useful and practical indicator of the reduced contraction potential energy of the local myocardium and of heart failure, regardless of imaging modalities and vendors.

第1章 緒言	1
1.1 心臓の構造	1
1.2 心臓の電氣的活動	2
1.3 心臓病の近年の動向	3
1.4 臨床での心壁運動検出方法	6
1.5 本研究の目的と論文構成	8
第2章 心筋収縮のモデリングおよびその検証	9
2.1 はじめに	9
2.2 方法	9
2.2.1 心臓モデル	
2.2.2 心臓収縮変形に対する支配方程式	
2.2.3 立方体モデルにおける異方性弾性変形の例	
2.2.4 心臓収縮変形におけるエネルギー	
2.2.5 理想的な厚肉円筒モデルでの微小変形における考察	
2.3 本研究に用いた厚肉円筒モデルの検証	24
2.3.1 はじめに	
2.3.2 左室駆出率0%の条件下でのストレインの検証	
2.3.3 左室低駆出率の条件下でのストレインの検証	
2.3.4 壁厚によるストレインの変化	
2.4 まとめ	27
第3章 一定の駆出率における心筋ストレインに対する左心室肥大と心筋スティフネスの影響	28
3.1 背景	28
3.2 方法	28
3.3 結果	29
3.3.1 正常の左心室壁厚と拡張期圧における心周期にわたる計算結果	
3.3.2 心肥大心筋や拡張期圧上昇下, 左室駆出率低下における一心周期にわたるストレイン	
3.3.3 左室壁厚による心筋ストレインの変化	
3.3.4 左室拡張期圧による心筋ストレインの変化	
3.3.5 局所線維座標系におけるストレインの変化	
3.3.6 左室壁厚, 拡張末期圧, 左室駆出率におけるエネルギーの変化	
3.4 考察	49
3.5 まとめ	51
第4章 心機能の駆出率指標の修正: シミュレーションと臨床データによる円周方向ストレインとの検証	52

4.1 背景	52
4.2 方法	52
4.2.1 新規心機能指標の定義	
4.2.2 修正駆出率 $mEF$ と円周方向ストレインとのシミュレーションおよび臨床データ においての比較	
4.3 結果	55
4.4 考察	57
4.5 まとめ	58
第5章 結言	59
付録 その他パラメーターセットにおけるストレイン時間経過および分布	60
謝辞	120
参考文献	121
発表論文リスト	127

## 第1章 緒言

### 1.1 心臓の構造

心臓は、連続した律動的な収縮拡張により血液循環を行うポンプの役目を担う重要な組織である。その拍動のリズムは成人で70回/分で、生涯にわたり30億回絶え間なく活動している。心臓から拍出される一回量は約70mL/回で、1分間で約5Lもの血液が全身に送られる。心臓から送り出される血液は全身に張り巡らされた血管を通り、細胞に酸素や栄養素を送り代謝の結果生じた二酸化炭素や老廃物を運び去っている。

心臓は左心房、左心室、右心房、右心室の4室にしきられており、心房と心室、心室と動脈の間には4つの弁があり血流の逆流を防ぐ役割を担っている。左心室と左心房の間は僧帽弁、左心室と大動脈の間は大動脈弁と呼ばれている。左心室の1周期を心筋が収縮した時から以下に説明する。僧房弁、大動脈弁が閉じた状態で血液はどこへも流出せず、心室内圧のみが高まり心室の容積は変わらない。この期間を(I)等容収縮期という。収縮が続き心室内圧が大動脈圧よりも高くなると、大動脈弁が開く。心室収縮は続き心室内圧と大動脈圧とはほぼ等しく、血液は急速に大動脈へ流れ出し心室の容積は急激に減少する。その後心室の弛緩が始まるが、心室内圧は大動脈圧よりもわずかに高く僧帽弁は閉じたままで、ゆっくりと血液は大動脈に送り出される。この期間を(II)駆出期という。その後、心室内圧が大動脈圧以下となり大動脈弁が閉じる。僧帽弁と大動脈弁の両弁が閉じているので心室の容積は変わらず、心室の弛緩にもなって心室内圧のみが急速に低下する。この期間を(III)等容拡張期という。やがて左心室内圧が左心房内圧以下となると僧帽弁が開く。血液は急速に左心房から左心室へと流入し、左心室の容積は急激に増加する。そして最後に心房が収縮する。このとき僧帽弁は開いており心房内圧と心室内圧はほぼ等しく、心房の収縮のために心房内圧のほうがわずかに高くなる。心房収縮によって心室に流入する血液の量は正常心臓ではごくわずかである。この期間を(IV)心室充満期という。

心房と心室は、共に血液を受け入れたのち送り出すという中空の構造をしているが、左心室壁は右心室壁より3倍の壁厚があり、心房壁は左右ともに心室壁よりもはるかに薄い。これは、心臓の様々な部位のなかでも、全身に血液を送り出すポンプとしての機能を担っているのが主に左心室だからである。

心筋は、骨格筋と同じ横紋筋であるが、骨格筋は随意筋で多核の細胞でできているのに対して、心筋は細長い核が細胞の中心部にある単核の細胞でできており、不随意筋である。成人の心臓では体積比で約75%を心筋細胞が占め、残りを血管平滑筋細胞や線維芽細胞などが占める。心筋細胞は横径10~20 $\mu\text{m}$ 、長さ20~150 $\mu\text{m}$ の類円柱状を呈し、数本までの短枝を出す。その本幹と分枝は筋鞘に包まれ、それぞれの末端は介在板を通じて隣接する細胞と連絡する。心筋細胞内には、細胞容量の約40~50%を占め、細胞の長軸にほぼ並行して存在する筋原線維や、心筋小胞体、細胞容量の約25~33%を占めて心筋が要求するエネルギーの大部分をまかなっているミトコンドリアなどが含まれ、これらの構成要素が協調して、周期的な収縮と弛緩の繰り返しを可能にしている。筋原線維はさらに細いアクチン分子(太さ5nm、長さ1 $\mu\text{m}$ )と太いミオシン分子(太さ10nm、長さ1.5 $\mu\text{m}$ )で構成されている。それぞれのアクチンは3本のミ

オシンの中点に存在し、また1本のミオシンを中心にすれば、6本のアクチンが取り囲んでいる。筋原線維の構成単位はザルコメアと呼ぶが、このザルコメアにはアクチンのみからできているI帯、ミオシンの長さに一致するA帯とA帯の中央にアクチンが存在しないH帯がある。このようにアクチンとミオシンとがお互いに位置を変えることによって収縮する。また、筋原線維は化学エネルギーを機械エネルギーに変換している。化学エネルギーとしてアデノシン三リン酸 (Adenosine triphosphate; ATP)を消費している。生理学的条件下ではATPの産生は酸素の供給に依存するため、ATPの消費量は酸素消費量に比例する。

また左心室は大きなエネルギーを産み出し、極めて効率的に血液を駆出されるように、心筋線維は心筋内において場所ごとに配向を変化させている(LeGrice et al., 1995)。一般に、左室心筋は、内層斜走筋、中層輪状筋、外層斜走筋の3層により構成されている。外層心筋は右上方の心基部線維輪から左下方の方向に長軸面を斜めに下行し、心尖部でラセン状に走行して心渦を形成したあと、反転して内層心筋となり、再び斜めに上行して線維輪に戻る(Sengupta et al., 2007)。一部の心筋線維は中層心筋として円周方向を走行する。たとえば、左室の心基部と心尖部の中間においては、外層斜走筋は左ねじ方向 $-60^\circ$ に走行し、内層斜走筋は右ねじ方向 $60^\circ$ に走行することになり、中層輪状筋はほぼ水平に走行する(Streeter et al., 1969)。心筋は、線維方向に垂直なシート方向よりも線維方向で1.8倍の弾性を持つことから異方性を有する。組織の伸び率に対してコーシー応力は下に凸の顕著な非線形の挙動を認める。負荷時と除荷時では挙動は異なることから粘性を有する (Sommer et al., 2015)。

## 1.2 心臓の電氣的活動

心筋細胞の細胞膜には電氣的な活動が起こっており、これが心臓を規則正しくかつ協調性を持って収縮させる働きをしている。この電氣現象は活動電位によって引き起こされている。

活動電位とは、脱分極による細胞の興奮、つまり細胞の電位が一時的に正から負になる膜電位の一連の反応のことを言う。心筋細胞の細胞膜にあるイオンチャネル働きによって細胞の内と外でナトリウム、カリウムなどのイオン濃度勾配が生じ、細胞内は負に帯電する。このときの電位の差を静止膜電位といい、細胞の内外に電位差が生じていることから分極という。この分極状態からナトリウムチャネルが開口し、ナトリウムイオンが細胞内に流入することで電位は正になる。閾値に達すると活動電位が生じる。これを分極の状態が解消するので、脱分極という。活動電位は心筋収縮の引き金としての役目とともに、心臓の自動拍動の源となり、また各部の心筋を収縮させる働きをする。カルシウムチャネルは細胞の電位変化を感知し、チャネルを開口させカルシウムイオンを細胞内に流入させ、活動電位を長く保つ。よって神経細胞とは異なり、脱分極状態を長く保ちプラトーとなる。その後はカリウムチャネルが開口し、細胞内のカリウムイオンが細胞外へ流出することで細胞内の電位は再び負となる。これを再分極という。心筋細胞は、脱分極-再分極のサイクルによって細胞内の電位を変化させて、収縮と拡張を繰り返す。

活動電位は上大静脈と右心房の境界部の筋層内に埋もれている洞結節で始まる。洞結節は自動的に起こる興奮によって心拍動の調律が支配されており、他の組織より興奮間隔が狭いためヒト心筋全体のペースメーカーとなる。副交感神経および交感神経が調節していて、毎分70

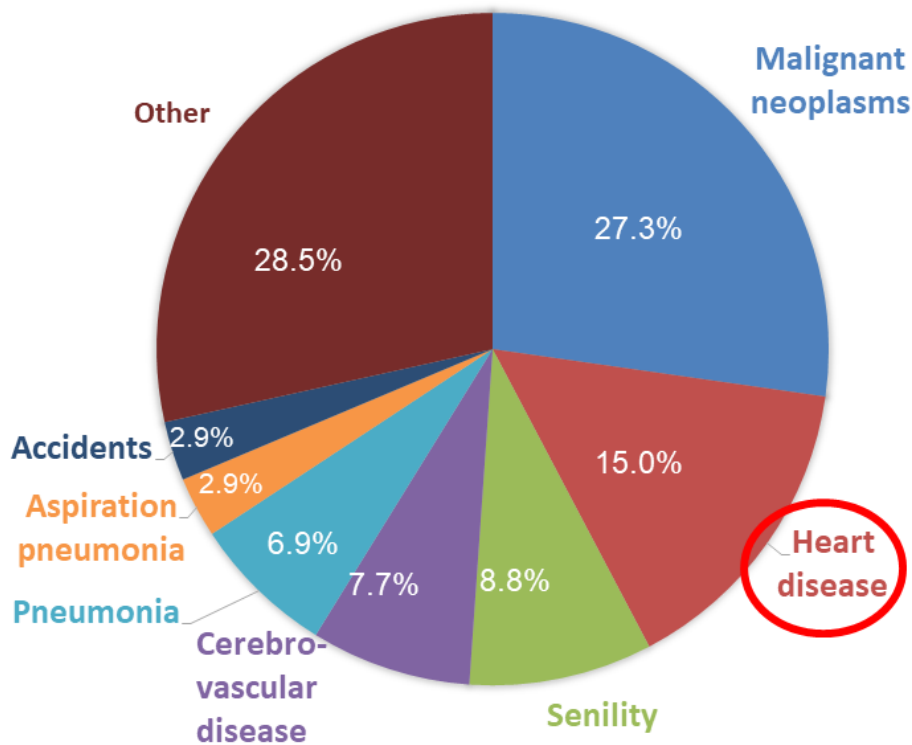
(50-90) の頻度で興奮波を出しており、約 1m/s で心房壁を伝って、心房中隔の後近くの冠状静脈口付近にある房室結節に達する。その後、ヒス束、プルキンエ線維と呼ばれる、特殊心筋を早い速度で伝わり、心内膜側全体より心外膜側全体に向けて固有心筋（作業筋）に伝わるという経過をたどる。この一連の挙動によって、心室全体が同期した収縮を起こし、ポンプとしての効率を高めている。心筋細胞は介在板を通じて細胞同士が枝分かれして結合し、複雑な三次元的網を作っているために一つの細胞が興奮すればその興奮は次々と隣の心筋細胞に広がる。よって、心筋線維方向はそれに垂直な方向に比べて活動電位の伝導速度は速い。

### 1.3 心臓病の近年の動向

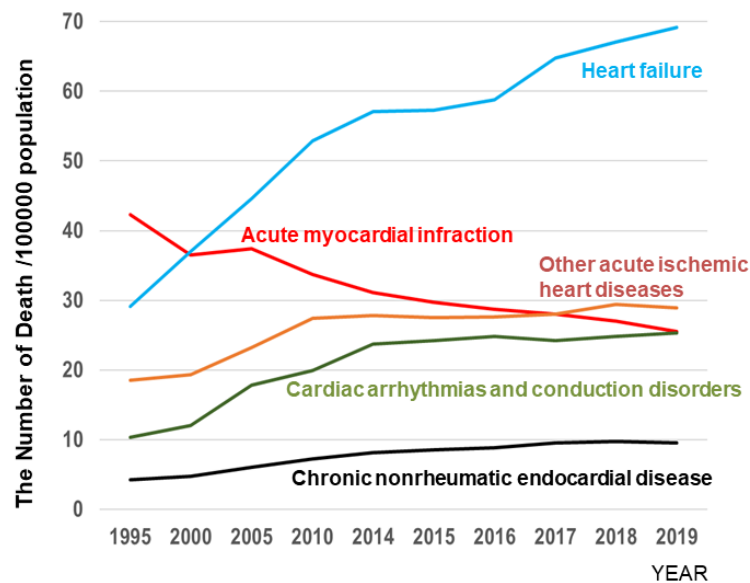
心不全とは、心臓の異常による頸静脈圧上昇などを伴う呼吸困難、浮腫、疲労感などの症状を呈し心拍出量の低下、心内圧の上昇をきたす臨床症候群と定義されており、状態に主眼を置いている(Ponikowski et al., 2016)。心不全は心腔内に血液を充満させ、それを駆出するという心臓の主機能のなんらかの障害が生じた結果出現するため、心外膜や心筋、心内膜疾患、弁膜症、冠動脈疾患、大動脈疾患、不整脈、内分泌異常など、さまざまな要因により引き起こされる。図 1 に厚生労働省による 2019 年の日本における死因別死亡数を示す。近年老衰が増加して死因の 3 位を占めるようになってきたが、心疾患は約 15% を占め、心疾患による死亡は長年悪性新生物（癌）に次ぎ 2 番目に多い。図 2 に心疾患の近年の心疾患死亡率について示す。心疾患の中でもカテーテル手技の発達によって心筋梗塞で急死する人は減少傾向にあるが、その他の虚血性心臓病や不整脈で死亡する人や、そして何より心不全の死亡者が年々増加している。

心不全を説明するために拡張期と収縮期の左室容積の比で表される左室駆出率（Left ventricular ejection fraction; LVEF）が伝統的に使用されている。LVEF が 40%以下に低下して起こる心不全を駆出率が低下した心不全（Heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF といい、心機能が低下していることが明確であり、心不全状態をよく表している。以前は治療の対象は、HFrEF が主であった。一方、駆出率の保たれた心不全 Heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF）の人口は近年になって世界中で増加傾向であり(Owan et al., 2006)、HFrEF を超えている (Tsao et al., 2018) 。これは、HFrEF に用いる薬剤は多数あることに比べ、HFpEF の余命を改善するエビデンスを有する薬剤は利尿薬と一部の糖尿病薬であるからとされている(Cleland et al., 2006; Massie et al., 2008; Ahmed et al., 2006; van Veldhuisen et al., 2009; Solomon et al., 2019) 。HFpEF 患者は入院率が高く、予後が不良であるため(Brucks et al., 2005)、HFpEF の力学的変化を理解することは、HFpEF の診断精度を高めるだけでなく、新しい治療法の開発にもつながる可能性がある。HFpEF の基礎病態は、心房細動などの不整脈や冠動脈疾患、糖尿病、脂質異常症などがあげられるが、最も多い原因は高血圧症である(Lee et al., 2009)。LVEF は保っているのに心不全症状を起こすのは一見不思議な感じである。HFpEF の機序として以前は拡張不全の一種として認識されていた(Zile et al., 2004)。しかし近年では、次のようなマイクロからマクロにかけての多因子相互作用で心不全に至るとされている(Lam et al., 2018)。(1) ミオシン重鎖アイソフォームの変化 (Nakao et al., 1997)、コラーゲンとタイチンの恒常性の変化 (Zile et al., 2015)、細胞外空間における線維性タンパク質の有害な蓄積 (Haynes et al., 2016)などの細胞や細胞外の構造変化、(2) エネルギー代謝異常、炎症の惹起、(3)左心室肥大 (Left ventricular hypertrophy; LVH)、

左心室スティフネスの増加，左心室拡張期内圧の上昇，(4) 溢水や肺うっ血を起こし心不全に至る．LVH は，心室心筋量の増加として定義される HFpEF の最も一般的な心筋構造変化である (Heinzel et al., 2015; Lorell et al., 2000)．LVH とは，心重量の増加であり必ずしも壁厚の増加を伴うわけではないが，心臓に何らかの負荷がかかり，左室壁応力が上昇すると，代償機転として心肥大が生じる．圧負荷後に心筋細胞内で生じる情報伝達系については，培養心筋細胞を用いた研究により多くの知見が得られている．心筋細胞に伸展刺激を加えると，C キナーゼ，さらに MAP キナーゼと活性化され，核内で Jun 蛋白をリン酸化することにより収縮蛋白遺伝子の発現が亢進し，心肥大が形成される．しかし，心肥大はこのような直線的なカスケードのみを介して起こる単純な現象ではなく，アンジオテンシンII (AT-II)，カテコラミンなどの液性因子，トランスフォーミング増殖因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ; TGF- $\beta$ ) やインスリン用成長因子(insulin-like growth factor-I; IGF-I) などの増殖因子，インターロイキン(IL-6)などのサイトカインも影響を与えていることが明らかとなっている．



**FIGURE 1.** The causes of death in Japan. (Vital Statistics in Japan: Ministry of Health, Labour and Welfare 2019). Heart disease accounts for about 15% and has been ranked second after cancer for many years.



**FIGURE 2.** The trends in cardiac death rates in Japan (Vital Statistics in Japan: Ministry of Health, Labour and Welfare 2019). While the numbers of people from acute myocardial infarction decrease, the number of deaths from chronic ischemic heart diseases and arrhythmias, and above all, the number of deaths from heart failure is increasing significantly.

HFpEF の診断基準として、さまざまなものが種々の論文により提起されているが、(1) 臨床的に心不全症状を呈し、(2) LVEF が正常もしくは保たれている、すなわち 50%以上である、(3) ドプラ心エコー法もしくは心臓カテーテル検査で左室拡張能障害が証明されている、の 3 点を基準として考えるのが現在では標準的である (Paulus et al., 2007)。左室が大動脈に駆出する血液量に相当する流入血液量を、拡張期に左房から受け入れる機能が拡張能である。拡張能は大きく、拡張早期の流入を規定する左室弛緩能と、拡張中期から後期の血液の流入を規定する左室スティフネスとに分けられる。左室心筋障害による拡張能障害のみならず、右室拡大、収縮性心膜炎、心タンポナーデなどに基づく圧迫により左室拡張、流入が制限される場合もある。左室拡張能の指標としては、左室弛緩の指標である左室弛緩時定数、左室スティフネスの指標であるスティフネス定数がゴールドスタンダードとされている。しかし、その計測には左室圧記録が必須となり、繰り返して経過追跡を行うことが困難である。現在、拡張能評価法として広く用いられている心エコーは、直接的に拡張能を評価しておらず、拡張能障害のために二次的に生じている左室充満圧・左房圧の上昇や形態変化、あるいは拡張能障害の原因となる組織学的変化の有無などを評価している。このため、単一で拡張能を評価しうる指標はなく、左室流入血流速度波形の E 波と僧帽弁輪部速度波形の e'波のピーク速度の比 E/e'、左房容積係数、三尖弁逆流速度などの指標を組み合わせ、総合的に判断することが重要である (Nagueh et al., 2016)。拡張能障害があると診断した場合には左室収縮能が低下している例に準じて左房圧の推定を行う。心臓 MRI (Magnetic Resonance Imaging) は、正確性と再現性の点から、左右心室の形態と駆出率、左室心筋重量の測定においてもっとも信頼度の高い検査である。検査に要する時間・費用と画像解析における専門性を考慮し、心エコーによる評価が困難な場合に、その代替

として用いることが多い。また、MRI でガドリニウム造影を行った際の遅延像が、心筋線維化に一致して認められる。遅延像の分布様式は、心サルコイドーシスや肥大型心筋症、心アミロイドーシスなどの基礎心疾患の診断に有用な情報、虚血性または非虚血性心筋症の鑑別、心筋バイアビリティの評価に有用である(Karamitsos et al., 2009)。また心臓 CT でも、冠動脈の解剖学的形態を評価し、虚血性または非虚血性心筋症の鑑別の診断に対する高い特異性を有する。その他画像検査として、専門性はより高くなるが、各医学検査であるシンチグラフィや陽電子放出断層撮影なども診断に用いられる。

#### 1.4 臨床での心壁運動検出方法

ここでは、臨床での測定方法、心臓超音波、心筋 MRI での検出方法について比較しながら述べる。

超音波とは、周波数が 0.02 MHz 以上の高周波数の音波であり、超音波診断装置は生体内での反射を利用して体内の情報を得ている。プローブから体内に超音波を送出し、音響インピーダンスに差のある組織間で反射した音波の信号を検知するため、反射の強弱を輝度変換して組織を画像化している。波長は超音波装置の分解能に影響する重要な因子である。短波長であれば分解能は向上するものの散乱と吸収により超音波の生体内での減衰が大きい。一方、長波長であれば超音波が到達しにくくなるため、深部の観察が困難となる。現在の心臓超音波診断装置では通常中心周波数 2.0~7.5 MHz の周波数振動子が用いられている。比較的高いサンプリングレートを有しており (60 フレーム/秒)、速い運動をとらえることに優れ、短時間で測定が終了し、またリアルタイムで画像を取得でき一刻を争う診断に有効である。加えて超音波ビーム方向に空間分解能が高く、比較的小さな病変の抽出も可能である。しかしながら、プローブを接触させて測定するため、超音波ビームに垂直の方向には、反射信号がないため画像処理をおこなっても任意の断面を得ることは困難である。また乳房、皮下脂肪、肋骨や肺などの解剖学的な位置から観察困難な患者および観察困難な心筋部位が存在する。

連続波ドプラ法は、連続的な超音波を送出し、反射された信号の送出波の周波数と反射波の周波数の差、すなわちドプラシフトをフーリエ変換し波形表示する方法である。非常に高速な動きを捉える事が出来、血流測定に優れる反面、距離分解能はない。一方、パルスドプラ法は、断続的な超音波を送出し、目的とする部位からのドプラシフトを取り出して解析・波形表示する方法である。パルスドプラ法の解析はパルス繰返し周波数に依存するために高速運動があるとエイリアシングが発生し捉える事が出来ないものの、特定部位の低速の動きの検出に優れる。この情報を広範囲にわたりカラーに変換し、二次元画像上に重ね合わせながらリアルタイムで表示する方法をカラードプラ法という。パルスドプラ、カラードプラともに断続的に超音波を送出し任意に指定した距離や範囲における運動をパルス反射法によってそれぞれフーリエ変換波形・カラー表示している。

画像を目視で評価していると客観性が保たれないため、局所心筋の動きを自動解析する組織ドプラ法が開発されてきた。組織ドプラ法は心筋速度に合わせた 20 cm/s 以下に速度レンジを設定し、血流信号などの高速度信号はローパスフィルタによって除去している。これにより心筋運動速度を計測できる。ストレインとは対象物の 2 点間の距離の変化の程度を示す指標であ

り、ある時間  $t$  における特定の二点間の長さの変形前の長さ（局所心筋では拡張末期の心筋長）に対する変化の割合として表される。心筋収縮においてストレインは心筋線維の収縮の程度の指標とされる。組織ドプラは局所心筋速度を求める方法であり、空間微分をして、ストレインの時間変化を算出してから、そのストレインの時間変化を時間積分して、ストレインを算出するか、もしくは局所心筋速度を時間積分して変位距離を求めてから、その変位距離を空間微分してストレインを算出する。これらによって求めた収縮期ストレインは虚血性心疾患の収縮能の定量的指標として有効であるものの (Edvardsen et al., 2002), 超音波送出方向に平行な速度しか計測することができないため、例えば短軸像を撮影した時には、中隔や側壁は超音波送出方向に対して、心筋が平行に移動しないため、計測することができないといった原理的な問題点がある。

一方、スペックルトラッキング法は変形を計測し壁運動を評価する。二次元エコーは超音波の干渉パターンは心筋内に強い、高い信号強度の輝点を作り出す。一見ランダムに見える輝点の分布は、本来の心筋組織性状を正確に反映しないことからスペックルそのものの価値は見出されてこなかったが、比較的安定しており、かつ各部分において特有のパターンをもつことが判明した。この輝点を各心筋領域識別のための指紋として用い、個々の輝点の移動を追跡することで、各微小心筋領域の位置変化を追跡するのがスペックルトラッキングであり現時点での臨床の主流である。トラッキングを用いた心筋虚血の評価は組織ドプラより精度が高い。またこの技術を立方体テンプレートに応用することにより、三次元トラッキングを行うことも可能である。二次元と違って、心収縮により対象スペックルが関心領域から逸脱することがないため、再現性に優れる。例えば左室内容積では二次元計測では MRI より小さくなるのが一般的であるが、三次元計測では MRI と同等の左室容量変化曲線を描く (Nesser et al., 2009)。一方、二次元に比べてサンプリングレートが 1/3 程度となり、ストレインの時間変化は二次元のものより小さく算出されるので注意が必要である。

MRI は核磁気共鳴を利用した断層撮影技術であり、MRI の画像化には、静磁場、高周波磁場 (RF 磁場)、傾斜磁場の 3 種類の磁場を用いている。静磁場方向でプロトンは磁気モーメントを発生する。そこに RF 磁場を照射すると、磁化は励起される。励起された磁化は緩和して過程で信号を外部に放出するために観測、画像化が可能である。矢状断面、横断面、冠状断面など任意の断面を描出することが可能であり、時間空間分解能はやや劣るものの、測定者の技術にあまり依存せず、客観性が保たれ、再現性も高いので、形態学的解析においてはスタンダードなものとなる。心筋標識 MRI は、空間選択的な高周波パルスにより心筋に標識を付加することで、非侵襲的に心筋壁運動評価を可能にする方法で、現在 MRI ではストレイン評価法として一般的である。この技術の応用として特定領域の磁化を事前に操作することで、心筋組織を線状あるいは格子状に標識する。長年客観性を保つストレイン計測として臨床研究に使用されてきたが、この標識は 1 心拍程度で緩和されてしまうために、撮影条件に制約がかかる。

また最近では通常のシネ MRI 画像をそのままスペックルトラッキングと同様のアルゴリズムで行う feature tracking 法も行われているが、ソフトウェア間のばらつきや測定画像の種類、サンプリングレートによって計測値が異なるなどスペックルトラッキングを MRI に援用するには問題が多い。

以上の利点欠点を，表 1 にまとめた．

**Table 1** The comparison between clinical imaging to measure mechanical myocardial indicators.

	Echocardiography	MRI
Sampling rate (time resolution )	○ (20-60 frame/s)	△ (10-20 frame/s)
Spatial resolution	○ (Beam direction)	△
Measurement time	○	△
Real time imaging	◎	△
Measurement direction	△ (Some limitations)	○(Free)
Objectiveness	△	◎
Reproducibility	△	◎
Harmfulness	◎	◎

## 1.5 本研究の目的と論文構成

心不全，特に HFpEF の病態生理は複雑であるため，その力学的背景を正確に描写することは実験計測だけからでは困難である．そのため，数値シミュレーションによるモデル解析が有効であり，心筋局所にかかる応力などから病態に関するより正確な理解が得られるのではないかと期待する．そこで，*in silico* 上で心臓収縮を再現する必要があり，開発した計算力学モデルの検証が重要となる．そこで，本研究の目的は，心筋収縮シミュレーションにより，HFpEF に特徴的な心筋コンフォメーション，LVEF，心内体積，心内圧とストレインの関係を明らかにし，心不全の診断に有効な指標を提案すること，とする．具体的には，厚肉円筒モデルを用いた心筋収縮過程を有限要素解析し，LVEF が上昇しているにも関わらず円周方向ストレインが減少するという HFpEF の病態に関する力学的背景を説明する．その後，心肥大の影響を考慮した EF(modified EF, mEF)を新たに定義し，HFpEF の診断に有効な指標であるかどうかについて検証する．

次章では，本研究で用いた心収縮のモデリングについて詳述し，理想的に微小変形した場合の理論計算から求めた応力と比較検討を行いモデルの妥当性を検証する．第 3 章では，次章で構築した心筋収縮モデルを用いて，一定の LVEF，拡張期体積においての心筋ストレインに対する左心室肥大と心筋スティフネスの影響について考察する．第 4 章では，第 3 章から得た知見から，LVEF より一歩進んだ心不全に関連する簡便な指標を新たに提案し，シミュレーション結果や臨床データと指標とを比較しその妥当性を検証する．第 5 章でまとめを示す．

## 第2章 心筋収縮のモデリングおよびその検証

### 2.1 はじめに

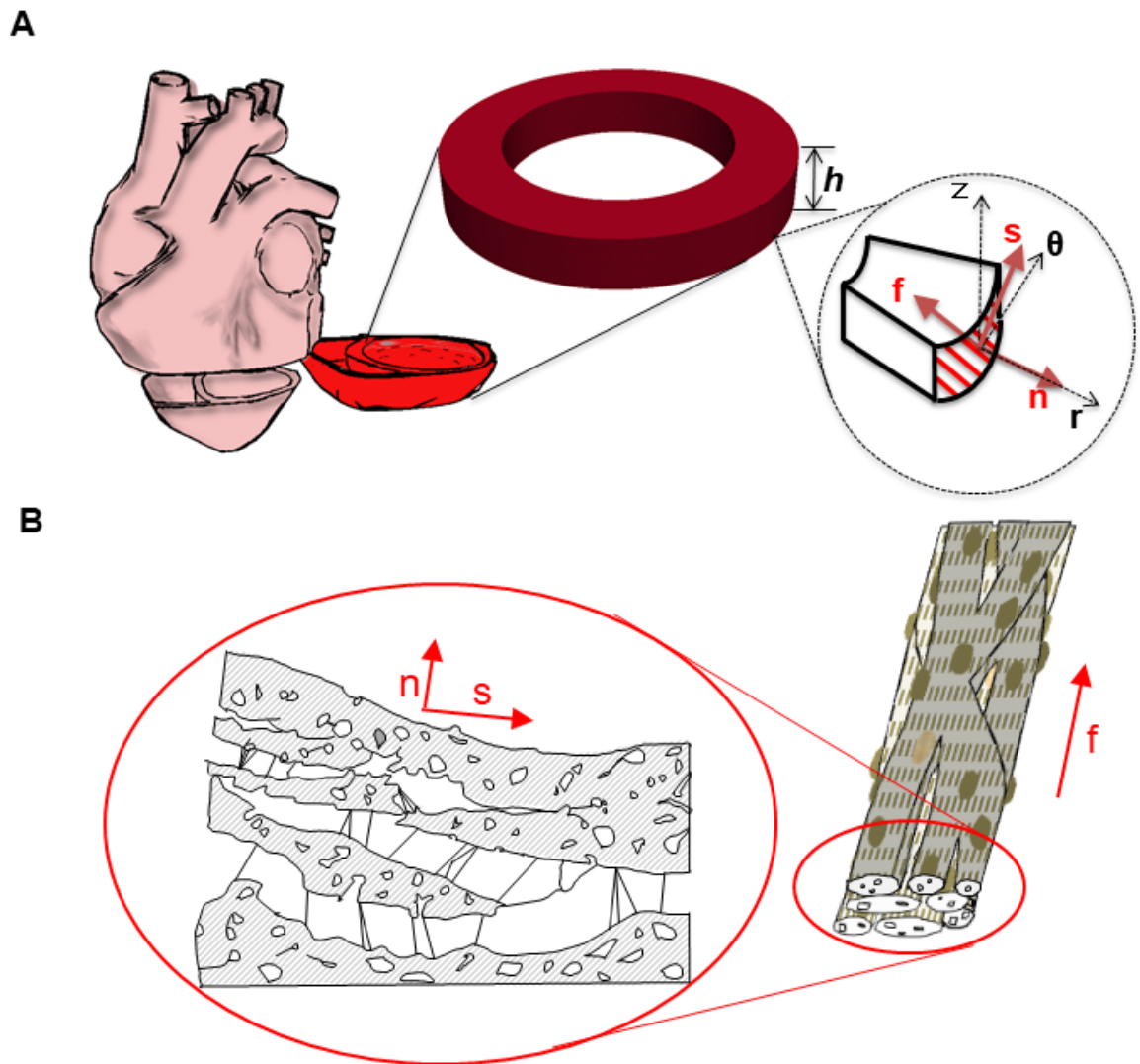
この章では、主に心筋内部の局所および平均ストレインおよび収縮などのエネルギーを明らかにするための心筋簡易モデルについて詳述する。このモデルは左心室心筋を粘性-超弾性体としてモデル化し、心筋電位、心筋内電位伝播、心筋収縮応力、僧房弁および大動脈弁の開閉、大動脈弾性に応じた心内血圧変動を考慮した。有限要素法を用い、異なる心筋壁厚、心筋ステイフネスおよび拡張期血圧に対する左心室壁の収縮をシミュレーションした。

しかしながら、全てのモデルパラメーターを計測事実に基づいて決定することは不可能であることから、いくつかのパラメーターは、実現象から推測できる妥当な値を採用した。本章末には、理想的な条件のもと、微小変形シミュレーションを行い、結果を理論値と比較した結果について述べる。

### 2.2 方法

#### 2.2.1 心臓モデル

本研究では、簡単のために心筋の一部断面の単純形状モデルとして、高さ 40 mm の厚肉円筒心筋モデルを用いた。評価に対しては、図 3A に示すように無負荷状態において中央 10 mm(重心から円筒方向に $\pm 5$  mm)に位置している心筋における値を用いており、円筒の上下方向(図 3A の右枠内における z 方向)断面における境界の影響を小さくしている。これは一般的な心筋体積に比較して 1/8 程度を評価することとなる。なお、図 4A に示すように心筋モデルの内直径を  $d_{in}$  (mm)、心筋壁厚を  $t_{wall}$  (mm)とした。左心室壁は非等方的構造をしている。図 3A の右枠内に心筋線維の局所座標系を示す。図 3B に示すように、心筋線維は層状構造を有している。心筋線維方向は  $f$  で示す。心筋線維方向に垂直で心筋線維層に平行な方向は、シート方向  $s$  で示す。心筋線維方向  $f$  とシート方向  $s$  の両方に垂直な方向を、 $n$  で示されるシート法線方向と定義する。第一章で述べたように、心筋線維は、左室の心基部と心尖部の中間においては、外層斜走筋は左ねじ方向 $-60^\circ$ に走行し、内層斜走筋は右ねじ方向  $60^\circ$ に走行することになり、中層輪状筋はほぼ水平に走行する(Rormer et al., 2007)。よって、本研究モデルでは Shavik らの研究(Shavik et al., 2017)にならい、図 4A に示すように、らせん角度は内膜面では  $60^\circ$ 、外膜面では $-60^\circ$ 傾いて線形的に変化させた(Moulton et al., 2017)。なお便宜上、心内膜側から、心外膜側までを等厚で 10 分割し、その領域における値を平均した値を用いた。最内側を心内膜側における値、最外側を心外膜側における値と定義した。なお、厚肉円筒断面の半径方向、円周方向を図 4B に示したように定義し、これらの方向におけるストレインをそれぞれ半径方向成分 $E_{rr}$ および円周方向成分 $E_{\theta\theta}$ と定義した。



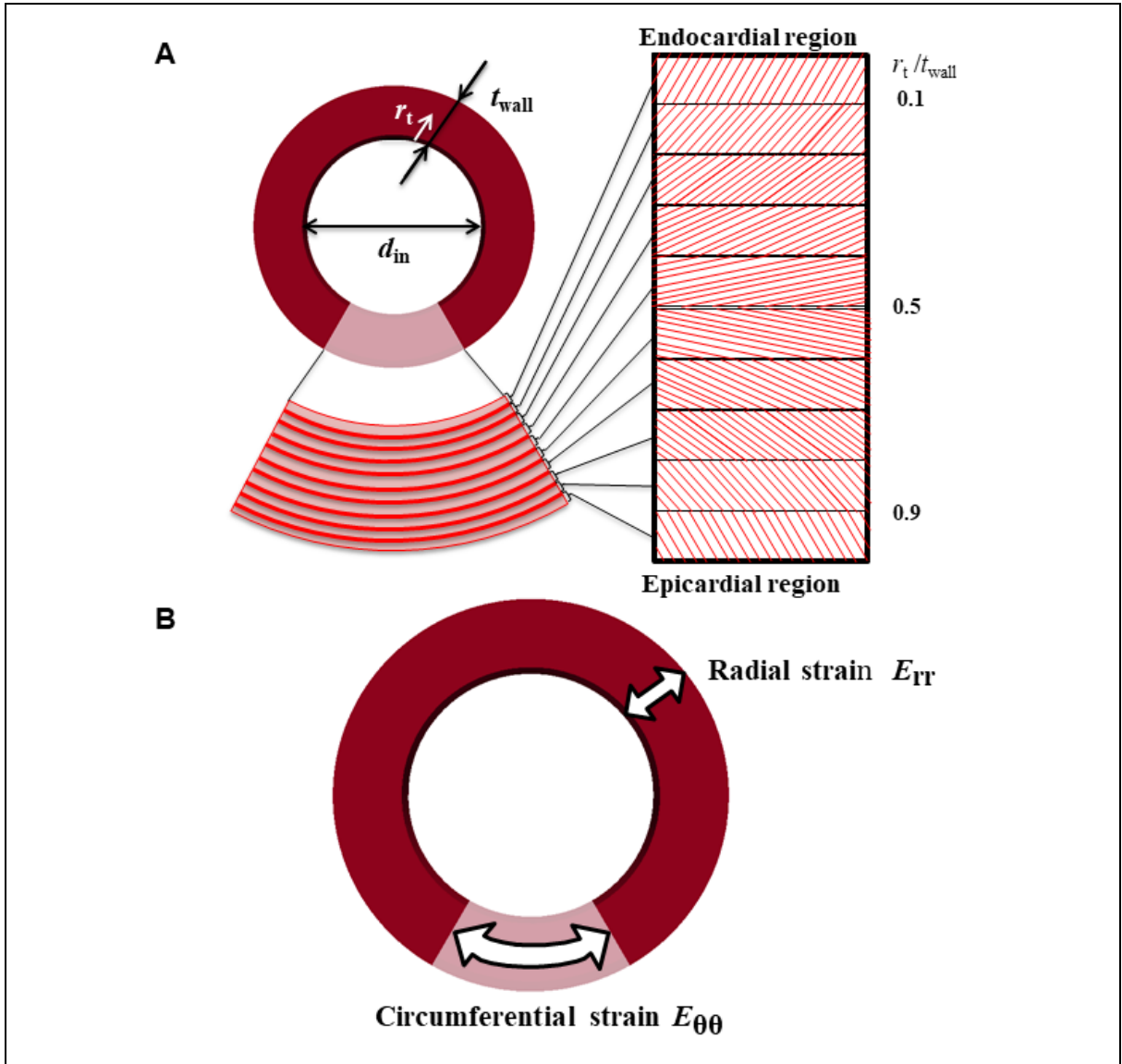
**FIGURE 3A.** The left ventricular wall model: a thick-walled cylinder with height  $h = 10$  mm. The fiber, sheet, and sheet-normal directions (Lagrangian forms) are characterized by  $f$ ,  $s$ , and  $n$ , respectively. **B.** The transverse surface of myofiber. Myofiber tissue has a stacked layered structure. The mean number of myocytes per myofiber layer is 3 or 4. Perimysial collagen fibers connect adjacent muscle layers. The fiber direction is indicated by  $f$ . The direction perpendicular to the  $f$  and parallel to the myocyte layer was defined as the sheet direction which indicated by  $s$ . The direction perpendicular to both of these directions is defined as the sheet-normal direction which indicated by  $n$ .

### 2.2.2 心臓収縮変形に対する支配方程式

心臓収縮変形に対する支配方程式は、以下の(1a)式で表される質量保存則と(1b)式で表される運動量保存則である。

$$\rho J = \rho_0 \quad (1a)$$

$$\rho \frac{dv}{dt} = \nabla \cdot \sigma \quad (1b)$$



**FIGURE 4A.** Fiber orientations from the top view in the anterior wall. The helix angle varied linearly from 60 degrees at the subendocardium to -60 degrees at the subepicardium on cardiac short axis tomography. The endocardial and epicardial regions are defined by  $r_t / t_{\text{wall}} < 1/10$  and  $r_t / t_{\text{wall}} \geq 9/10$ , respectively, where  $r_t$  is the distance from the endocardial surface. The cross-sectional orientation of each regional fiber is also illustrated. **B.** Local and volume-average Green-Lagrange strain tensor  $E$ . Radial component of strain shows  $E_{rr}$  and circumferential component of strain shows  $E_{\theta\theta}$ . Radial and circumferential direction are shown in the figure.

ここで、 $\mathbf{v}$ は速度ベクトルで、変位ベクトル $\mathbf{u}$ の物質微分である。 $J = J(\mathbf{u})$ は体積変化率（ヤコビアン）で変形勾配テンソル $\mathbf{F}$ の行列式である（すなわち $J = \det(\mathbf{F})$ ）。 $\rho_0$ ,  $\rho$ はそれぞれ基準配置, 現在配置における質量密度である。 $\boldsymbol{\sigma} = \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{u}, \mathbf{v})$ はコーシー応力テンソルであり、以下のように定義する。

$$\boldsymbol{\sigma} = \boldsymbol{\tau} - p\mathbf{I} + \mathbf{H} + \mathbf{T}, \quad (2)$$

ここで、 $\boldsymbol{\tau} = \boldsymbol{\tau}(\mathbf{u})$ は非等方性弾性応力、 $p = p(J(\mathbf{u}))$ は等方性圧縮応力、 $\mathbf{I}$ は単位テンソル、 $\mathbf{H}$ はアクティブな収縮応力、 $\mathbf{T} = \mathbf{T}(\mathbf{u})$ は粘性応力である。受動的な非等方性弾性応力 $\boldsymbol{\tau}$ は、以下の式で表す。

$$\boldsymbol{\tau} = \frac{1}{J} \mathbf{F} \cdot \mathbf{S} \cdot \mathbf{F}^T, \quad (3a)$$

$$\mathbf{F} = \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \mathbf{X}} = \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{X}} + \mathbf{I}, \quad (3b)$$

$$\mathbf{x} = \mathbf{X} + \mathbf{u}, \quad (3c)$$

ここで、 $\mathbf{F}$ は変形勾配テンソル、 $\mathbf{S}$ は第2ピオラ-キルヒホッフ応力テンソルであり、 $\mathbf{X}$ は参照座標、 $\mathbf{x}$ は現座標をあらわす。ここで $\mathbf{S}$ は以下のようにあらわされる。

$$\mathbf{S} = \frac{\partial W}{\partial \mathbf{E}}, \quad (4a)$$

$$\mathbf{E} = \frac{1}{2} (\mathbf{F}^T \mathbf{F} - \mathbf{I}), \quad (4b)$$

ここで、 $\mathbf{E}$ はグリーン・ラグランジュ・ストレインテンソルである。ここでCostaらの提案した体積変化に対するストレインエネルギー密度関数 $W$ (Costa et al., 2001)を用いる。

$$W = \frac{C_0}{2} (\exp(Q_F) - 1), \quad (4c)$$

$$Q_F = c_{ff} E_{ff}^2 + c_{ss} E_{ss}^2 + c_{nn} E_{nn}^2 + 2c_{sn} E_{sn}^2 + 2c_{fs} (E_{fs}^2 + E_{fn}^2), \quad (4d)$$

である。 $E_{ff}$ など添え字がついているのは、グリーン・ラグランジュ・ストレインテンソル $\mathbf{E}$ の心筋局所座標系 $(\mathbf{f}, \mathbf{s}, \mathbf{n})$ での成分量であることを表す。 $\mathbf{f}, \mathbf{s}, \mathbf{n}$ は前述の図3A右枠内における心筋線維方向、シート方向、シート法線方向である。 $c$ は物質定数であり、心筋線維方向、シート方向、シート法線方向、およびそのせん断方向についてそれぞれ(Guccione et al., 2001)の値を基本的には用いた。

左心室の微圧縮性を考慮し、体積変化に対し生じる応力 $p$ を

$$p = -K_v (J - 1), \quad (5)$$

とした。 $K_v$ は体積弾性率を示し、ここではShimらの値(Shim et al., 2012)を適用した。

心筋壁の粘性により生じる応力 $\mathbf{T}$ をニュートン粘性が成り立つと仮定して

$$\mathbf{T} = \eta \left[ \nabla \mathbf{v} + \nabla \mathbf{v}^T - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \mathbf{v}) \mathbf{I} \right], \quad (6)$$

と定義する。ここで、 $\eta$ は粘性係数である。

心筋収縮に関連するアクティブな収縮応力 $\mathbf{H}$ は、心筋線維方向に働く。単純マクスウェル型モデル(Sermesant et al., 2006)に倣い心筋電位に対する関数

$$\mathbf{H} = H_{\text{act}} \mathbf{e}_f \mathbf{e}_f, \quad (7a)$$

$$\frac{d}{dt} H_{\text{act}} = \frac{\gamma H_0 \phi - H_{\text{act}}}{T_g + \gamma T_r}, \quad (7b)$$

と定義した．ここで， $\mathbf{e}_f$ は心筋線維方向に対する単位ベクトル， $H_{act}$ は現座標における収縮応力， $T_g$ と $T_r$ は電位-力学連関の時定数パラメーター， $\gamma$ はカットオフ関数で，後述する0から1に規格化された心筋電位変数 $\phi$ が0.5以上の時1，0.5未満の時0とした． $H_0$ は収縮応力の大きさであり，以下の式に示される，拡張末期容積あたりの1回拍出量の差として定義される設定した左室駆出率(LVEF)を達成するように変化させる．

$$LVEF = \frac{V_{in,dia} - V_{in,sys}}{V_{in,dia}}, \quad (8)$$

ここで， $V_{in,dia}$ は，拡張末期左心室容積， $V_{in,sys}$ は，収縮末期左心室容積である．簡単のために，乳頭筋，腱索などの構造物による1回拍出量への寄与を無視した．

心筋電位モデルは，簡単のために2つのパラメーターで表現できるアリエフ・パンフィロフモデル(Aliev et al., 1996)を採用した．心筋内電位伝播は，フィッツヒュー・南雲モデル(FitzHugh 1961; Nagumo et al., 1962))を改変した．

$$\frac{d}{dt}\phi = \nabla \cdot (\mathbf{D} \cdot \nabla \phi) - (k\phi(\phi-1)(\phi-a) + \psi)T_\phi, \quad (9a)$$

$$\frac{d}{dt}\psi = -\varepsilon_0(k\phi(\phi-a-1) + \psi)T_\phi, \quad (9b)$$

ここで $\phi$ は脱分極状態を1，再分極状態を0とした心筋電位変数であり， $\psi$ は再分極に関する変数である．心内膜全体の膜電位を刺激したことを表現するのに，心筋周期初期(5 ms)において $\phi$ を1に設定した． $\mathbf{D}$ は異方的拡散係数テンソルで

$$\mathbf{D} = d_0(\mathbf{a}_f \mathbf{a}_f + r(\mathbf{I} - \mathbf{a}_f \mathbf{a}_f)), \quad (10)$$

ここで， $d_0$ は拡散係数， $r$ は心筋線維方向に直交する方向に対する心筋線維方向の電位伝播速度比である．

心周期は，収縮期と拡張期に分けられ，第一章で説明したように収縮期は，等容収縮期(I)と駆出期(II)，拡張期は等容拡張期(III)と心室充満期(IV)の大きく4つに分けることができる．心内膜表面に対する心内圧 $P_{in}$ は次のように計算した．(I)等容収縮期には以下の式によって計算した．

$$\frac{d}{dt}P_{in} = K_b \frac{d}{dt} \frac{V_{in}}{V_{ref}} \quad (11)$$

ここで， $V_{ref}$ は拡張末期体積， $K_b$ はペナルティー係数である． $K_b$ は血液の圧縮率に相当するが，計算の安定性から，十分大きい値で代用している．大動脈弁の開口が70 mmHgで開始すると仮定し，大動脈弁開口後は(II)駆出期に移行し，心内圧は以下のような2要素ウィンドケッセルウインドケッセルモデルによって求めた．

$$C \frac{dP_{in}}{dt} + \frac{P_{in} - P_v}{R} + 8 \frac{dV_{in}}{dt} = 0 \quad (12)$$

ここで， $C$ は動脈コンプライアンス， $R$ は末梢血管抵抗， $P_v$ は静脈圧を表す．(III)等容拡張期は $dV_{in}/dt$ が0になったときに開始することとし，心内圧は(11)式によって求めた．ただし，心内圧は $V_{ref}$ を収縮末期体積としている．そして心内圧が $P_d$ に達した時，(IV)心室充満期が開始し，一定の圧力 $P_d$ のまま周期を終了する．

心内圧条件は，外向きの単位法線ベクトル  $\mathbf{n}$  を用いて力密度  $-P_{in}\mathbf{n}$  によって表され，その他の表面には圧力は与えなかった．すなわち

$$\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\sigma} = -P_{in}\mathbf{n} \quad \text{心内膜面} \quad (13a)$$

$$\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\sigma} = 0 \quad \text{他の表面} \quad (13b)$$

とした．ここまで説明した基本となる定数パラメーターは表 2 にまとめた．

**Table 2** Material parameters. Referenced papers are also listed in the table. The parameter values in the pressure terms were chosen to achieve a physiologically relevant pressure-volume response.

Passive stress		Active stress		Pressure term	
$\rho_0$	$1.053 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$ [Vinnakota et al., 2004]	$T_g$	$50 \text{ ms}^{-1}$	$K_b$	$2.2 \times 10^3 \text{ kPa}^{-1}$
$c_0$	$0.88 \text{ kPa}$ [Guccione et al., 2001]	$T_r$	$150 \text{ ms}^{-1}$	$C$	$5 \text{ mL/kPa}^{-1}$
$c_{ff}$	$18.48$ [Guccione et al., 2001]	$k$	$8$ [Aliev et al., 1996]	$R$	$0.1 \text{ kPa} \cdot \text{ms/mL}^{-1}$
$c_{ss}$	$3.58$ [Guccione et al., 2001]	$a$	$0.15$ [Aliev et al., 1996]	$P_v$	$1 \text{ kPa}^{-1}$
$c_{mn}$	$3.58$ [Guccione et al., 2001]	$\epsilon_0$	$0.01$ [Sermesant et al., 2006]		
$c_{fs}$	$1.63$ [Guccione et al., 2001]	$T_\phi$	$0.4 \text{ ms}^{-1}$		
$c_{sn}$	$3.58$ [Guccione et al., 2001]	$d_0$	$0.44 \text{ cm}^2/\text{s}^{-1}$		
$K_v$	$10 \text{ MPa}$ [Shim et al., 2012]	$r$	$0.25$ [Sermesant et al., 2006]		
$\eta$	$300 \text{ Pa} \cdot \text{s}^{-1}$				

心肥大, 左室拡張期圧の症状, 心筋ステイフネス上昇(Zile et al., 2004)が HFpEF の特徴である．左室駆出率を一定にするには, 心筋ステイフネスは一定にして, 心筋形態を変える方法と, 心筋形態は一定にして心筋ステイフネスを変化させる方法の 2 つの方法が考えられる．よって, 本研究は壁厚 (Wall thickness; WT) モデルと線維ステイフネス (Fiber Stiffness; FS) モデルの 2 つのモデルを提案した．WT モデルでは, 一定の線維弾性係数  $c_{ff}$  の下で, 収縮応力がない状態での内径  $d_{in}$  と心筋壁厚  $t_{wall}$  を, 心内圧を 5, 10, 20, 40 mmHg にそれぞれかけた上で拡張末期の心内径が 45 mm, 心壁壁厚 8, 12, 16 mm になるように, パラメーターを事前シミュレーションで決定した．一方, FS モデルでは,  $d_{in}$  と  $t_{wall}$  は一定の下, 線維弾性係数  $c_{ff}$  を変化させ, 拡張末期径を 45 mm で一定とした．詳細なパラメーターは表 2 に示した．ここで, WT# および FS# の # は, パラメーターセット番号を示している．

(1a), (1b) 式は, 2 次の 10 節点連続ガラーキン型四面体有限要素を使用した離散化モデルを構成する．節点と要素の数についても表 3 に示した．

**Table 3** Parameters for two different cardiac model series: in LVH model, the myocardial thickness  $t_{\text{wall}}$  in the free state changed under fixed fiber elasticity  $c_{\text{ff}}$ , while in fiber stiffness model, the fiber elasticity was modified under specific myocardial thickness and internal diameter  $d_{\text{in}}$ . In both models, the initial (free state) thickness  $t_{\text{wall}}$  was determined so that the end-diastolic diameter and myocardial thickness in the end-diastolic phase were 8, 12, and 16 mm. The numbers of nodes and elements in the cardiac models are also shown.

$P_d$ : Left ventricular diastolic pressure (mmHg),  $t_{\text{wall}}$ : Myocardial thickness in free state (mm),  $d_{\text{in}}$ : Internal diameter in free state (mm),  $c_{\text{ff}}$ : Fiber elasticity,  $N_{\text{no}}$ : Number of nodes,  $N_{\text{el}}$ : Number of elements,  $t_{\text{dia}}$ : Diastolic myocardial thickness (mm),  $d_{\text{dia}}$ : Diastolic internal diameter (mm)

Wall-thickness (WT) model: The model of changing myocardial thickness in the free state

Index	WT1	WT2	WT3	WT4	WT5	WT6	WT7	WT8	WT9	WT10	WT11	WT12
$P_d$	5	10	20	40	5	10	20	40	5	10	20	40
$t_{\text{wall}}$	8.46	8.68	8.94	9.22	12.68	13.06	13.52	14.07	16.88	17.39	18.02	18.72
$d_{\text{in}}$	38.52	36.41	34.52	32.88	39.00	36.57	34.31	32.23	39.22	36.54	33.94	31.65
$c_{\text{ff}}$	18.48											
$N_{\text{no}}$	6046				8802				12746			
$N_{\text{el}}$	9895				13690				19281			
$t_{\text{dia}}$	8.04	8.05	8.01	7.93	12.05	12.06	12.01	11.97	16.04	16.03	15.97	15.96
$d_{\text{dia}}$	44.94	44.93	44.97	45.05	44.93	44.90	44.96	45.02	44.91	44.94	45.01	45.05

Fiber stiffness (FS) model: The model of changing fiber direction elasticity

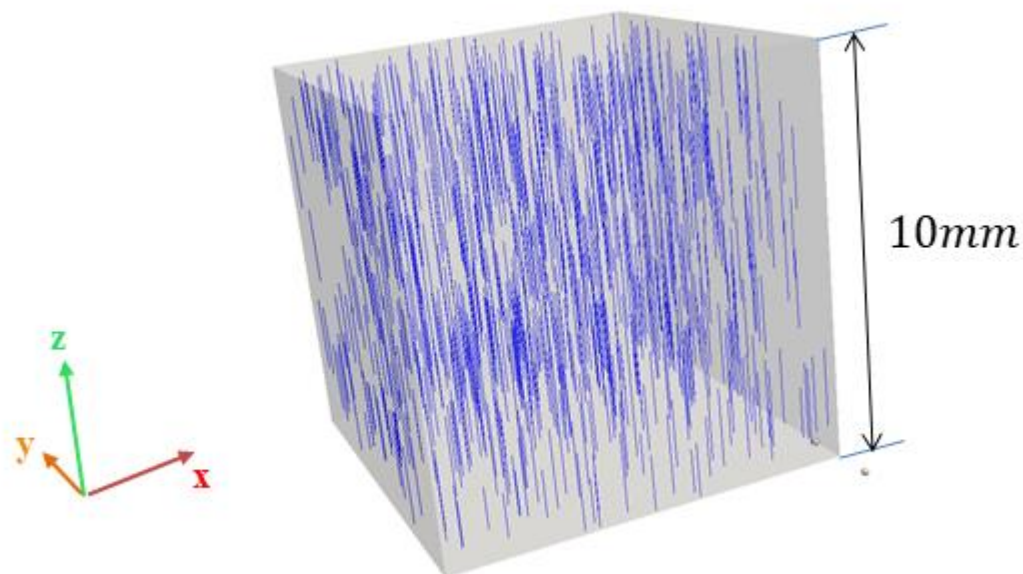
Index	FS1	FS2	FS3	FS4	FS5	FS6	FS7	FS8	FS9	FS10	FS11	FS12
$P_d$	5	10	20	40	5	10	20	40	5	10	20	40
$t_{\text{wall}}$	8.46			12.68			16.88					
$d_{\text{in}}$	38.52			39.00			39.22					
$c_{\text{ff}}$	18.48	33.43	54.67	80.00	18.48	38.21	58.23	117.1	18.48	40.85	74.25	163.4
$N_{\text{no}}$	6046				8802				12746			
$N_{\text{el}}$	9895				13690				19281			
$t_{\text{dia}}$	8.04	7.97	7.88	7.77	12.05	11.86	11.61	11.41	16.04	15.71	15.42	15.01
$d_{\text{dia}}$	44.94	45.00	44.99	45.08	44.93	44.95	45.59	44.97	44.91	45.10	45.05	45.01

節点の変位 $\mathbf{u}$ は、ラグランジュトラッキング  $\mathbf{v} = d\mathbf{u} / dt$  によって逐次更新した。心筋電位伝播モデル (9a), (9b) 式は陽的 2 段階ルンゲクッタ法を使用し、逐次充進した。(5)式の等方性圧縮性圧力項  $p$  はオイラー陰解法によって、また粘性項  $\mathbf{T}$  はクランク-ニコルソン法によって離散化され、他の項はオイラー陽解法によって離散化した。時間間隔  $\Delta t$  は 0.01 ms である。(7b)式において  $H_0$  が変更されない条件で、前収縮に比較して一回拍出量の差が 0.1%以下になるまで

シミュレーションを繰り返し、最後の収縮でのデータを分析した。安定した収縮が得られるには3~6サイクルを要した。

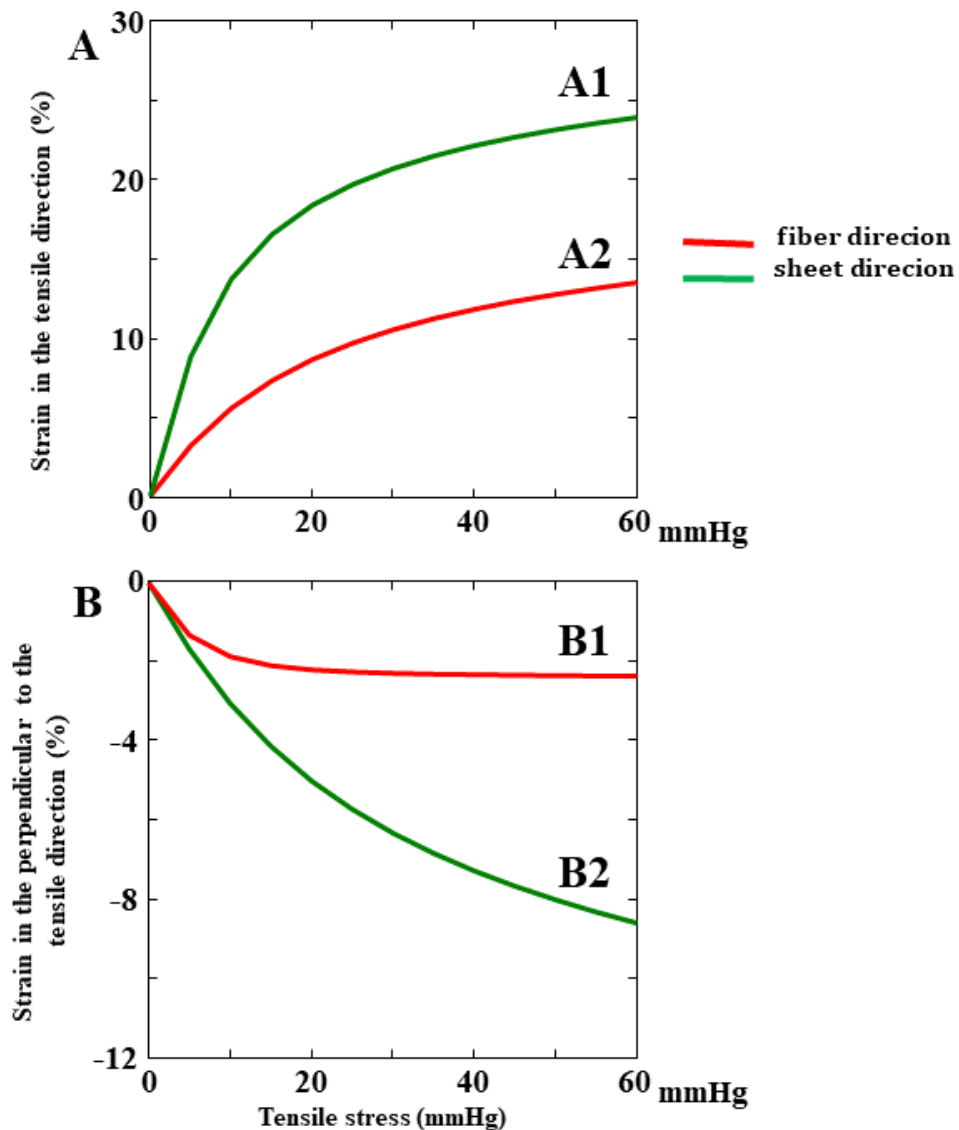
### 2.2.3 立方体モデルにおける異方性弾性変形の例

ここでは簡単に異方性弾性の影響を調べるために、図5に示すような一辺が10 mmの立方体モデルについて解析を行う。異方性として、全ての節点に対してZ方向に線維方向(f), X方向にシート方向(s), Y方向にシート法線方向(n)の極性を有するものとした。



**FIGURE 5.** The cube model with one side 10 mm. All fiber are orientated to z axis.

この立方体モデルについて、Z方向およびX方向に対し、引張応力を平衡状態に達するまで(800ms経過するまで)印加した。応力は0-60 mmHgで5mmHgきざみとした。その際のグリーン・ラグランジュ・ストレインテンソル  $\mathbf{E}$  の引張方向成分とその垂直成分を求めた。その結果を図6Aおよび図6Bに示す。曲線A1は、引張応力がシート方向に作用するときの引張方向(シート方向)のストレイン、曲線B1は、引張方向に垂直な方向(線維方向)のストレインである。同様に曲線A2は、引張応力が線維方向に作用するときの引張方向(線維方向)のストレイン、曲線B2は、引張方向に垂直な方向(シート方向)のストレインである。



**FIGURE 6.** The strain (A) in the fiber direction and (B) in the perpendicular to the fiber direction with respect to the tensile stress of the cube model. A1 and B1 are in the case of the tensile stress are worked in the sheet direction. A2 and B2 are in the case of the tensile stress are worked in the fiber direction.

心筋弾性の非線形性を反映し、引張方向でも、引張方向に垂直な方向でも、応力が少ないときには大きなストレイン変化があり、応力が大きくなるにつれてストレイン変化は小さくなることがわかる。また心筋の異方性を反映し、線維方向で引張、圧縮ともに変位しにくいことがわかる。これらの結果は、心筋の引張試験の実験結果と適合する(Sommer et al., 2015).

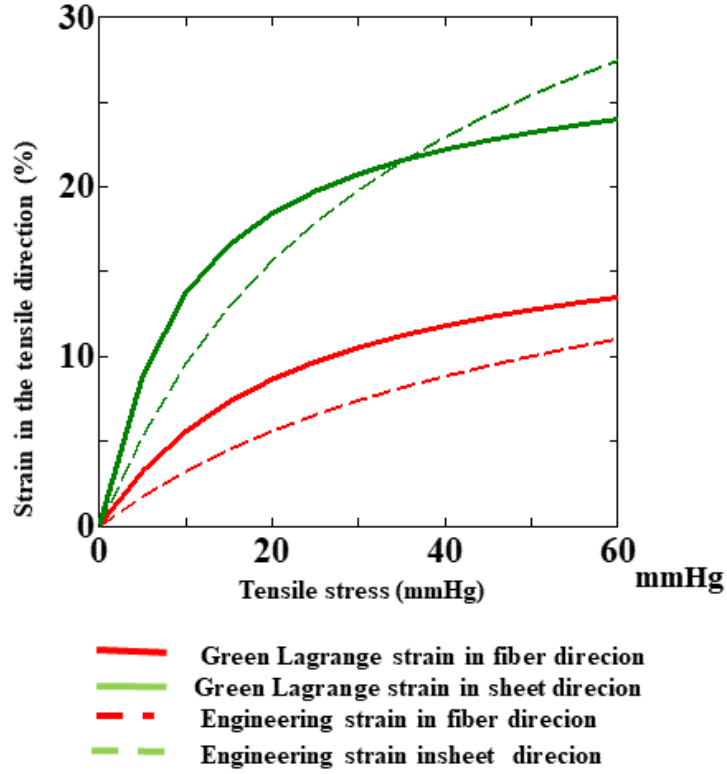


FIGURE 7. The Green Lagrange strain and engineering strain in the tensile direction of the cube model.

なお、エコーなどの臨床においては、ストレインは工学ひずみが用いられる (Gorcsan et al., 2011). 立方体の変形から求められる、工学ひずみを算出し、図 6A に重ねたものを図 7 に示す. 実線がグリーン・ラグランジュ・ストレインであり、破線が工学ひずみである. 本論では主に、グリーン・ラグランジュ・ストレインで議論を行うが、実際の臨床データとは概ね一致するものの、差があることに注意を払う必要がある.

#### 2.2.4 心臓収縮変形におけるエネルギー

$\rho$  を現領域  $\Omega$  で積分すると、発散定理より、

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} \rho dv = \frac{d}{dt} \int_{\Omega} \left[ \frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{v}) \right] = 0 \quad (14)$$

よってそれぞれの点で単に

$$\frac{d\rho}{dt} + \rho \nabla \cdot \mathbf{v} = 0 \quad (15)$$

が成り立つ. ここで(1b)式の両辺に $\mathbf{v}$ をかけると

$$\frac{d}{dt} \left( \frac{1}{2} \rho v^2 \right) + \nabla \cdot \mathbf{v} \left( \frac{1}{2} \rho v^2 \right) = \nabla \cdot (\mathbf{v} \cdot \boldsymbol{\sigma}) - \nabla \mathbf{v} : \boldsymbol{\sigma} \quad (16)$$

ここで $v$ は心筋全体の速度スカラーである. 以上から以下の式が得られる

$$\rho v \cdot \frac{dv}{dt} = \rho \frac{d}{dt} \left( \frac{1}{2} v^2 \right) = \frac{d}{dt} \left( \frac{1}{2} \rho v^2 \right) - \frac{dv}{dt} \left( \frac{1}{2} v^2 \right) = \frac{d}{dt} \left( \frac{1}{2} \rho v^2 \right) + \nabla \cdot \mathbf{v} \left( \frac{1}{2} \rho v^2 \right) \quad (17)$$

(16) 式を  $\Omega$  で積分すると、左辺は

$$\begin{aligned}
& \int_{\Omega} \frac{d}{dt} \left( \frac{1}{2} \rho v^2 \right) d\mathbf{x} + \int_{\Omega} \nabla \cdot \mathbf{v} \left( \frac{1}{2} \rho v^2 \right) d\mathbf{x} \\
&= \int_{\Omega_0} \frac{d}{dt} \left( J \left( \frac{1}{2} \rho v^2 \right) \right) - \frac{dJ}{dt} \left( \frac{1}{2} \rho v^2 \right) d\mathbf{X} + \int_{\Omega} \nabla \cdot \mathbf{v} \left( \frac{1}{2} \rho v^2 \right) d\mathbf{x} \\
&= \int_{\Omega} \left( \frac{1}{2} \rho v^2 \right) d\mathbf{x}
\end{aligned} \tag{18}$$

ここで  $\int_{\Omega} d\mathbf{x} = \int_{\Omega_0} J d\mathbf{X}$  ということに注意する.  $\Omega_0$  は参照座標  $\mathbf{X}$  の参照領域である.

同様に右辺は

$$\begin{aligned}
& \int_{\Omega} \nabla \cdot (\mathbf{v} \cdot \boldsymbol{\sigma}) d\mathbf{x} - \int_{\Omega} \nabla \mathbf{v} : \boldsymbol{\sigma} d\mathbf{x} \\
&= \int_{\Gamma_p} (\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\sigma}) \cdot \mathbf{v} d\mathbf{x} - \int_{\Omega} \nabla \mathbf{v} : \boldsymbol{\sigma} d\mathbf{x} \\
&= \int_{\Gamma_p} P_{in} \mathbf{n} \cdot \mathbf{v} d\mathbf{x} - \int_{\Omega} \nabla \mathbf{v} : \boldsymbol{\sigma} d\mathbf{x}
\end{aligned} \tag{19}$$

よって, 次のエネルギー収支の式を得る

$$\dot{W}_k = \dot{W}_{ext} - \dot{W}_e - \dot{W}_a - \dot{W}_v \tag{20}$$

ここで,  $\dot{W} = dW/dt$  は, 以下に定義される, 運動エネルギー  $W_k$ , 外部エネルギー  $W_{ext}$ , 弾性エネルギー  $W_e$ , 心筋収縮エネルギー  $W_a$  および粘性エネルギー  $W_v$  の時間変化である.

$$\dot{W}_k = \frac{d}{dt} \left( \int_{\Omega} \frac{1}{2} \rho v^2 d\mathbf{x} \right) \tag{21a}$$

$$\dot{W}_{ext} = - \int_{\Gamma_p} P_{in} \mathbf{n} \cdot \mathbf{v} d\mathbf{x} \tag{21b}$$

$$\dot{W}_e = \int_{\Omega} \nabla \mathbf{v} : \boldsymbol{\tau} d\mathbf{x} \tag{21c}$$

$$\dot{W}_a = \int_{\Omega} \nabla \mathbf{v} : \mathbf{H} d\mathbf{x} \tag{21d}$$

$$\dot{W}_v = \int_{\Omega} \nabla \mathbf{v} : \mathbf{T} d\mathbf{x} \tag{21e}$$

(21b)–(21d) 式より, 時刻  $t$  における各エネルギーは

$$W_{ext} = \int_0^t \dot{W}_{ext} dt = - \int_0^t \int_{\Gamma_p} P_{in} \mathbf{n} \cdot \mathbf{v} d\mathbf{x} dt \tag{22b}$$

$$W_e = \int_0^t \dot{W}_e dt = \int_0^t \int_{\Omega} \nabla \mathbf{v} : \boldsymbol{\tau} d\mathbf{x} dt \tag{22c}$$

$$W_a = \int_0^t \dot{W}_a dt = \int_0^t \int_{\Omega} \nabla \mathbf{v} : \mathbf{H} d\mathbf{x} dt = \int_{\Omega} U_{a,con} d\mathbf{x} \tag{22d}$$

ここで,  $U_{a,con}$  は心筋収縮ポテンシャルエネルギーと定義する.

心筋収縮に関する第 2 ピオラ-キルヒホッフテンソル  $\mathbf{S}_{act}$  は,  $\mathbf{e}_f^R$  を参照座標系の線維方向の単位ベクトルとすると,  $\mathbf{e}_f = \mathbf{F} \mathbf{e}_f^R$  であるので, (7a)式も用いて,

$$\begin{aligned}
\mathbf{S}_{act} &= J \mathbf{F}^{-1} \cdot \mathbf{H} \cdot \mathbf{F}^{-T} = J H_{act} \mathbf{F}^{-1} \cdot \mathbf{e}_f \mathbf{e}_f \cdot \mathbf{F}^{-T} \\
&= \frac{J H_{act}}{\mathbf{e}_f^R \cdot \mathbf{F}^T \cdot \mathbf{F} \cdot \mathbf{e}_f^R} \mathbf{e}_f^R \mathbf{e}_f^R = \frac{J H_{act}}{\lambda_f^2} \mathbf{e}_f^R \mathbf{e}_f^R
\end{aligned} \tag{23}$$

ここで、 $\lambda_f$  は線維方向ストレッチである。  $E_{ff}$  は  $\mathbf{E}$  の線維方向成分 ( $E_{ff} = \mathbf{e}_f^R \cdot \mathbf{E} \cdot \mathbf{e}_f^R$ ) であるので (4b) 式と (23) 式から

$$\lambda_f^2 = \mathbf{e}_f^R \cdot \mathbf{F}^T \cdot \mathbf{F} \cdot \mathbf{e}_f^R = 2E_{ff} + 1 \quad (24)$$

である。超弾性体の定義より、結局  $U_{a,con}$  は、

$$\begin{aligned} U_{a,con} &= \int_0^{\mathbf{E}} \mathbf{S}'_{act} : d\mathbf{E} = \int_0^{E_{ff}} \frac{JH_{act}}{(\lambda'_f)^2} dE'_{ff} \\ &= \frac{JH_{act}}{2} \ln(2E_{ff} + 1) \end{aligned} \quad (25)$$

となり、ポテンシャルエネルギーは線維方向のストレインに関連することが分かる。

### 2.2.5 理想的な厚肉円筒モデルでの微小変形における考察

ここでは、自己収縮要素のある厚肉円筒モデルについての、理想的な系における考察を行う (沢ら, 1987)。図 8A は内半径  $r_a$ 、外半径  $a_r a$  の厚肉円筒の内周に圧縮応力(内圧)  $P_1$  が作用している様子を示す。すなわち、 $a$  は内半径に対する外半径の比である ( $a > 1$ )。図 8A 右に示すように厚肉円筒内部の半径方向が  $dr$ 、周方向が  $d\theta$  の微小要素を考える。ここで、簡単のため、半径方向にも円周方向にも応力が対称に働くこととした。すなわち、せん断応力はかからないことに注意が必要である。図 8B に示すように微小要素にかかる応力は半径方向の応力  $\sigma_r$ 、円周方向の受動的応力  $\sigma_\theta$ 、円周方向にかかるアクティブな収縮応力  $\alpha$  と表す。ここで、半径方向には収縮応力はかからないものとし、どの微小要素においても  $\alpha$  は一定値とした。この条件において、半径方向の力のつり合いから次式が成り立つ。

$$\left(\sigma_r + \frac{\partial \sigma_r}{\partial r} dr\right) (r+dr)d\theta - \sigma_r r d\theta - 2(\sigma_\theta - \alpha) \sin\left(\frac{d\theta}{2}\right) dr = 0 \quad (26)$$

$d\theta$  は微小であるので、 $\sin\left(\frac{d\theta}{2}\right) \doteq \frac{d\theta}{2}$  と近似し、展開すると

$$\sigma_r dr d\theta + r \frac{\partial \sigma_r}{\partial r} dr d\theta + \frac{\partial \sigma_r}{\partial r} (dr)^2 d\theta - (\sigma_\theta - \alpha) dr d\theta = 0 \quad (27)$$

さらに高次無限小の第 3 項を省略し、 $r dr d\theta$  で割る。また、 $\frac{\partial \sigma_r}{\partial r} = \frac{d\sigma_r}{dr}$  であることから

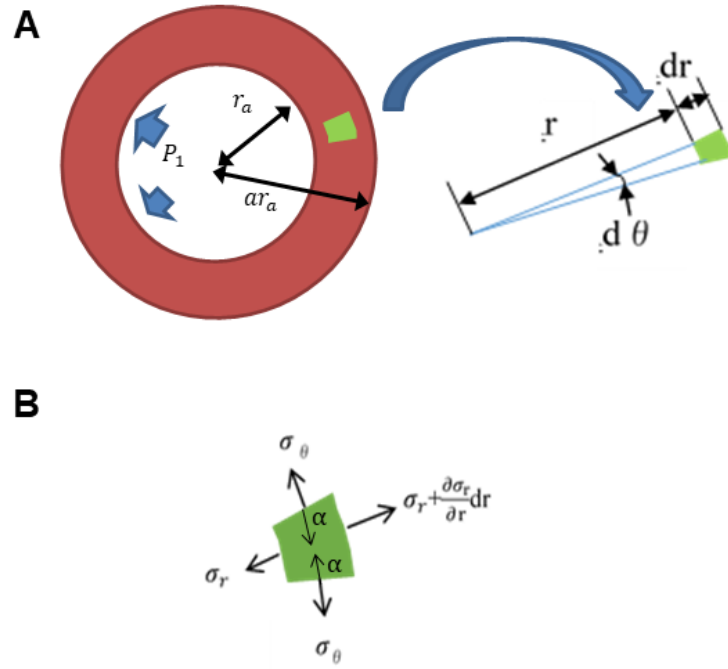
$$\frac{d\sigma_r + \sigma_r - \sigma_\theta + \alpha}{dr} = 0 \quad (28)$$

さらに、半径方向ストレイン  $\varepsilon_r$  および円周方向ストレイン  $\varepsilon_\theta$  は、半径方向弾性係数を  $E$ 、ポアソン比を  $\nu$  とすれば

$$\varepsilon_r = \frac{\sigma_r}{E} + \left(-\nu \frac{\sigma_\theta}{E}\right) = \frac{1}{E} (\sigma_r - \nu \sigma_\theta) \quad (29a)$$

$$\varepsilon_\theta = \frac{\sigma_\theta}{E} + \left(-\nu \frac{\sigma_r}{E}\right) = \frac{1}{E} (\sigma_\theta - \nu \sigma_r) \quad (29b)$$

内側面の半径方向変位を  $u$  とおくと  $\varepsilon_r = \frac{\partial u}{\partial r} = \frac{du}{dr}$ 、 $\varepsilon_\theta = \frac{u}{r}$  なので、応力に対して書き直すと、



**FIGURE 8A.** Short axis cross section of a thick cylinder with inner radius  $r_a$  and outer radius  $ar_a$ . Internal pressure  $P_1$  acts on the internal surface. Green indicates micro region in the radial direction  $dr$  and the circumferential direction  $d\theta$  in the thick cylinder. The radius to the micro region is  $r$ . **B.** The stress applied to the micro region is expressed as the stress  $\sigma_r$  in the radial direction, the passive stress  $\sigma_\theta$  in the circumferential direction, and the active stress  $\alpha$  applied in the circumferential direction.

$$\sigma_r = \frac{E(\varepsilon_r + \nu\varepsilon_\theta)}{1-\nu^2} = \frac{E}{1-\nu^2} \left( \frac{du}{dr} + \nu \frac{u}{r} \right) \quad (30a)$$

$$\sigma_\theta = \frac{E(\varepsilon_\theta + \nu\varepsilon_r)}{1-\nu^2} = \frac{E}{1-\nu^2} \left( \frac{u}{r} + \nu \frac{du}{dr} \right) \quad (30b)$$

(28)式に(30a), (30b)式を代入すると,

$$\frac{E}{1-\nu^2} \left\{ \frac{d^2u}{dr^2} + \nu \left( -\frac{u}{r^2} + \frac{1}{r} \frac{du}{dr} \right) \right\} + \frac{E}{r(1-\nu^2)} \left\{ \left( \frac{du}{dr} + \nu \frac{u}{r} \right) - \left( \frac{u}{r} + \nu \frac{du}{dr} \right) \right\} = -\frac{\alpha}{r} \quad (31)$$

これを変形すると

$$r^2 \frac{d^2u}{dr^2} + r \frac{du}{dr} - u = -\frac{1-\nu^2}{E} \alpha r \quad (32)$$

この微分方程式を解くと

$$u(r) = C_1 \frac{1}{r} + C_2 r + \frac{1}{2} \alpha \frac{1-\nu^2}{E} r \ln r \quad (33a)$$

$$\sigma_r = \frac{E}{1-\nu^2} \left\{ -(1-\nu) \frac{C_1}{r^2} + (1+\nu) C_2 \right\} + \frac{1}{2} \alpha (\ln r + \nu \ln r + 1) \quad (33b)$$

$$\sigma_\theta = \frac{E}{1-\nu^2} \left\{ (1-\nu) \frac{C_1}{r^2} + (1+\nu) C_2 \right\} + \frac{1}{2} \alpha (\ln r + \nu \ln r + \nu) \quad (33c)$$

$$\varepsilon_r = -C_1 \frac{1}{r^2} + C_2 + \frac{1}{2} \alpha \frac{1-\nu^2}{E} (\ln r + 1) \quad (33d)$$

$$\varepsilon_\theta = C_1 \frac{1}{r^2} + C_2 + \frac{1}{2} \alpha \frac{1-\nu^2}{E} \ln r \quad (33e)$$

ここで,  $C_1, C_2$  は積分定数である. 境界条件は, 心内膜表面 ( $r = r_a$ ) において  $\sigma_r = -P_1$ , 心外膜表面 ( $r = ar_a$ ) で  $\sigma_r = 0$  であるため, 積分定数  $C_1, C_2$  は以下のようになる.

$$C_1 = \left( \frac{1+\nu}{E} \right) \frac{a^2 r_a^2}{a^2-1} \left\{ P_1 - \frac{1}{2} \alpha (1+\nu) \ln a \right\} \quad (34a)$$

$$C_2 = \left( \frac{1-\nu}{E} \right) \left\{ \frac{P_1}{a^2-1} - \frac{1}{2} \alpha (1+\nu) \left( \frac{a^2 \ln a}{a^2-1} + \ln r_a \right) - \frac{1}{2} \alpha \right\} \quad (34b)$$

ここで, (34a), (34b) 式を(33)の各式に代入すると, それぞれ以下の式となる.

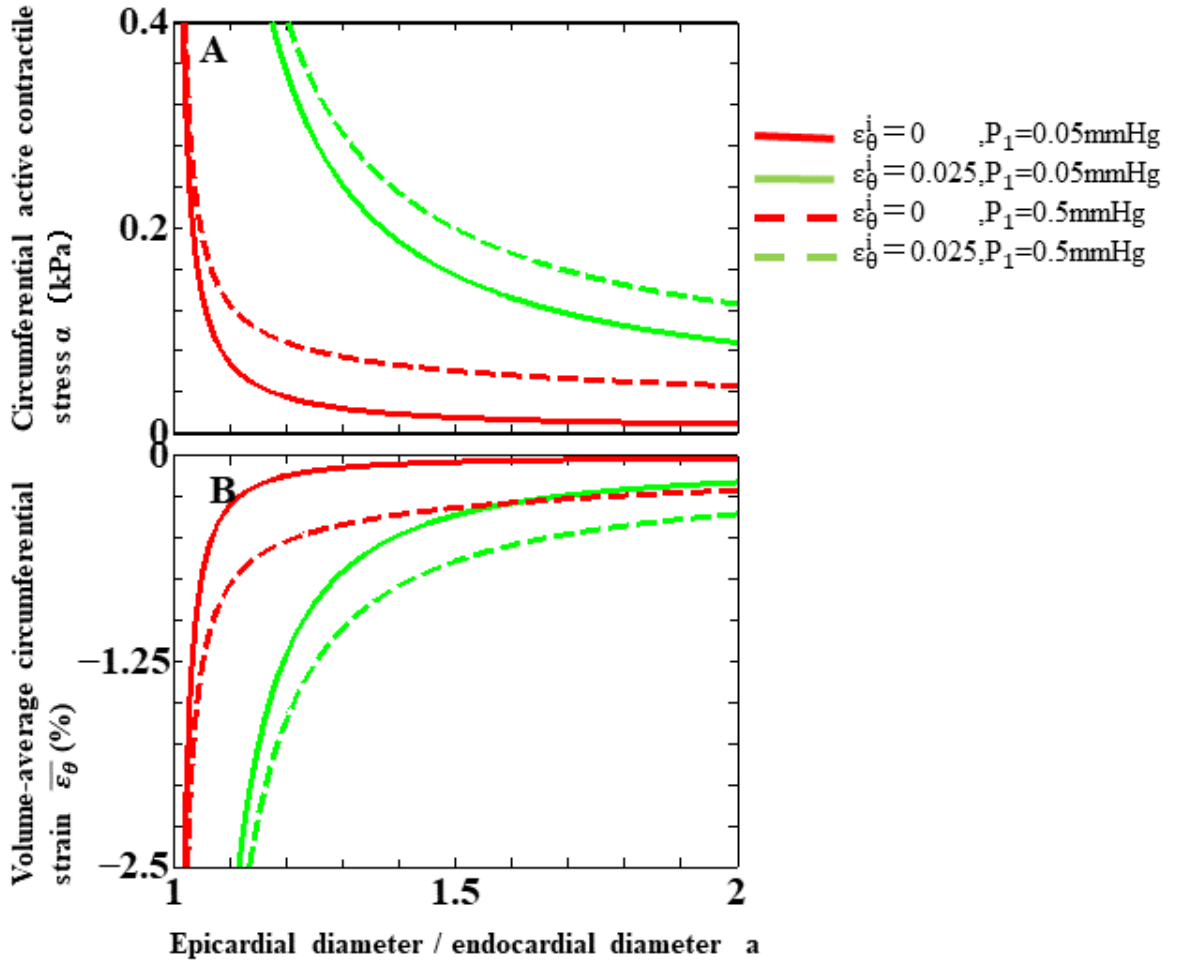
$$\begin{aligned} u(r) = & \left( \frac{1+\nu}{E} \right) \frac{a^2 r_a^2}{a^2-1} \frac{P_1}{r} + \left( \frac{1-\nu}{E} \right) \frac{P_1}{a^2-1} r + \left( \frac{1+\nu}{E} \right) \frac{a^2 r_a^2}{a^2-1} \left\{ -\frac{1}{2} \alpha (1+\nu) \ln a \right\} \frac{1}{r} \\ & + \left( \frac{1-\nu}{E} \right) \left\{ -\frac{1}{2} \alpha \left[ (1+\nu) \left( \frac{a^2 \ln a}{a^2-1} + \ln r_a \right) + 1 \right] \right\} r + \frac{1}{2} \alpha \frac{1-\nu^2}{E} r \ln r, \end{aligned} \quad (35a)$$

$$\sigma_r = \frac{P_1}{a^2-1} \left( 1 - a^2 \frac{r_a^2}{r^2} \right) + \frac{1}{2} \alpha (1+\nu) \left[ \frac{a^2 r_a^2}{a^2-1} \ln a \cdot \frac{1}{r^2} - \frac{a^2 \ln a}{a^2-1} + \ln \frac{r}{r_a} \right], \quad (35b)$$

$$\sigma_\theta = \frac{P_1}{a^2-1} \left( 1 + a^2 \frac{r_a^2}{r^2} \right) + \frac{1}{2} \alpha (1+\nu) \left[ -\frac{a^2 r_a^2}{a^2-1} \ln a \cdot \frac{1}{r^2} - \frac{a^2 \ln a}{a^2-1} + \ln \frac{r}{r_a} \right] - \frac{1}{2} \alpha (1-\nu), \quad (35c)$$

$$\begin{aligned} \varepsilon_r = & -\frac{1}{a^2-1} \frac{P_1}{E} \left\{ a^2 (1+\nu) \frac{r_a^2}{r^2} - (1-\nu) \right\} \\ & + \frac{\alpha}{2E} \left\{ \frac{a^2}{a^2-1} \ln a \cdot (1+\nu)^2 \frac{r_a^2}{r^2} + (1-\nu^2) \left( 1 - \frac{a^2}{a^2-1} \ln a - \ln \frac{r_a}{r} \right) - 1 + \nu \right\} \end{aligned} \quad (35d)$$

$$\begin{aligned} \varepsilon_\theta = & \frac{1}{a^2-1} \frac{P_1}{E} \left\{ a^2 (1+\nu) \frac{r_a^2}{r^2} + (1-\nu) \right\} \\ & + \frac{\alpha}{2E} \left\{ -\frac{a^2}{a^2-1} \ln a \cdot (1+\nu)^2 \frac{r_a^2}{r^2} - (1-\nu^2) \left( \frac{a^2}{a^2-1} \ln a + \ln \frac{r_a}{r} \right) - 1 + \nu \right\} \end{aligned} \quad (35e)$$



**FIGURE 9.** Ideal (A) circumferential active contractile stress  $\alpha$  and (B) volume-average circumferential strain  $\bar{\varepsilon}_\theta$  for the ratio of epicardial diameter to endocardial diameter  $a$  at  $P_1 = 0.05$  mmHg, 0.5 mmHg, endocardial circumferential strain  $\varepsilon_\theta^i = 0$  (Ejection fraction 0%),  $\varepsilon_\theta^i = -0.0025$  (Ejection fraction 0.5%). Elastic modulus  $E$  is 24.34 kPa and Poisson's ratio  $\nu$  is 0.5. As the wall thickness increases, circumferential active contractile stress that accomplishes the same circumferential active contractile stress decreases, and the absolute value of volume-average circumferential strain decreases.

$\alpha$  が一定の時は,  $\frac{1}{a^2-1} \frac{1}{E} \left\{ a^2(1+\nu) \frac{r_a^2}{r^2} + (1-\nu) \right\} > 0$  であるので,  $P_1$  が大きくなればなるほど,  $\varepsilon_\theta$  が大きくなる. つまり  $\varepsilon_\theta$  が負の値であれば,  $P_1$  が大きくなれば  $\varepsilon_\theta$  の絶対値が小さくなることがわかる. また, 心内膜表面 ( $r = r_a$ ) において,  $\alpha = \frac{P_1 \{ a^2(1+\nu) + 1 - \nu \} - \varepsilon_\theta E (a^2 - 1)}{(1+\nu)a^2 \ln a + \frac{1}{2}(a^2 - 1)(1-\nu)}$  である. よって心内膜側

円周方向ストレイン  $\varepsilon_\theta^i$  が 0 になるためには,  $P_1^0 = \frac{\alpha}{a^2(1+\nu) + 1 - \nu} \left\{ (1+\nu)a^2 \ln a + \frac{1}{2}(a^2 - 1) \right\}$  と

計算できる. 逆に  $\alpha = \frac{P_1 \{ a^2(1+\nu) + 1 - \nu \} - \varepsilon_i E (a^2 - 1)}{(1+\nu)a^2 \ln a + \frac{1}{2}(a^2 - 1)(1-\nu)}$  を加えた時の  $\varepsilon_\theta$  は,  $P_1 \neq 0$  のとき

$$\varepsilon_{\theta} = \frac{P_1}{E} \left[ \frac{a^2}{a^2-1} (1+\nu) \frac{r_a^2}{r^2} + \frac{1}{a^2-1} (1-\nu) \right. \\ \left. + \frac{a^2(1+\nu)+1-\nu-\varepsilon_i E(a^2-1)/P_1}{2(1+\nu)a^2 lna+(a^2-1)(1-\nu)} \left\{ -\frac{a^2}{a^2-1} lna \times (1+\nu)^2 \frac{r_a^2}{r^2} - (1-\nu^2) \left( \frac{a^2}{a^2-1} lna + \ln \frac{r_a}{r} \right) - 1 + \nu \right\} \right] \quad (36)$$

心筋断面面積を  $S$ 、 $\varepsilon_{\theta}$  のストレインの面内平均を  $\bar{\varepsilon}_{\theta}$  とおくと、 $\bar{\varepsilon}_{\theta} = \int_{r_a}^{ar_a} 2\pi r \varepsilon_{\theta} / S$  であるので、整理すると、

$$\bar{\varepsilon}_{\theta} = \frac{P_1}{E} \left[ \frac{2a^2}{(a^2-1)^2} (1+\nu) lna + \frac{1}{a^2-1} (1-\nu) + \frac{a^2(1+\nu)+1-\nu-\varepsilon_i E(a^2-1)/P_1}{2(1+\nu)a^2 lna+(a^2-1)(1-\nu)} \left\{ -\frac{2a^2}{(a^2-1)^2} (lna)^2 \times (1+\nu)^2 - \right. \right. \\ \left. \left. (1-\nu^2) \left( \frac{a^2}{a^2-1} lna - \ln(a-1) + \frac{1}{2} \right) - 1 + \nu \right\} \right] \quad (37)$$

となる。例えば、 $E = 24.34$  kPa、 $\nu = 0.5$ 、 $P_1 = 0.05$  mmHg、 $0.5$  mmHg、 $\varepsilon_0^i = 0$  (すなわち LVEF 0%)、 $\varepsilon_0^i = -0.0025$  (すなわち LVEF 0.5%) における各  $a$  に対する  $\alpha$ 、 $\bar{\varepsilon}_{\theta}$  の関係を図 9 に示す。この条件下では、 $a$  が大きくなる (すなわち壁厚が大きくなる) につれて、同じ LVEF を呈する  $\alpha$  は小さくなり、 $\bar{\varepsilon}_{\theta}$  の絶対値は小さくなる。

## 2.3 本研究に用いた厚肉円筒モデルの検証

### 2.3.1 はじめに

本研究で用いた 40 mm の厚肉円筒心筋モデルが理論と整合するか検証を行った。心臓形状モデルは図 3A した厚肉円筒形で内直径を 45 mm、心筋厚は主に 12 mm ( $r_a=22.5$  mm,  $a = 1.533$ ) を用い、厚みを変化させた。厚みに対する影響も検討するため 8 mm ( $a = 1.356$ ), 16 mm ( $a = 1.711$ ) のものも検討した。計算は圧力を加えてから、ストレインの変動が 0.1 秒あたり 0.2% 以下となり十分定常状態に達していると考えられた 2 秒後の半径方向および円周方向ストレインで評価した。

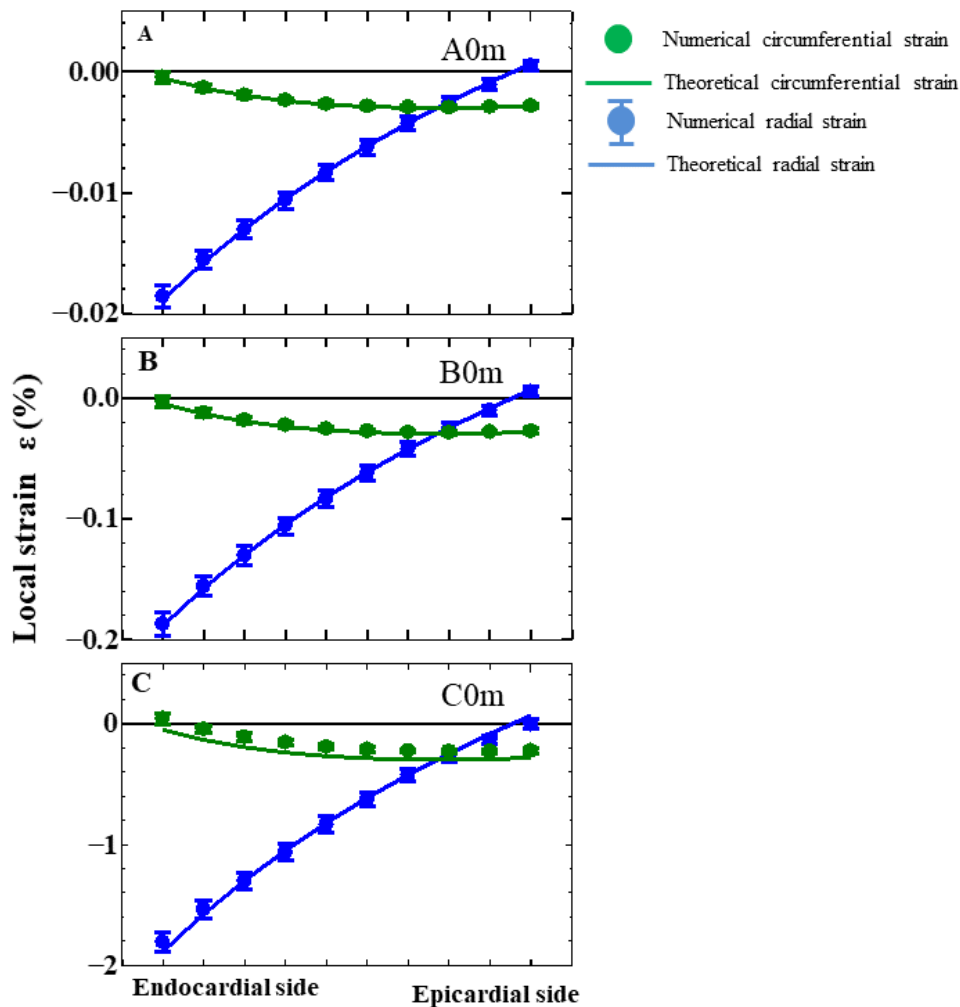
**Table 4** Internal pressure  $P_1$ , active contractile stress  $\alpha$  and wall thickness  $t_{\text{wall}}$  for model validation. Theoretical ejection fraction (tEF) is also shown.

Index	A0m	B0m	C0m	A0.5m	A5m	B0.5m	B5m	A0.5s	A0.5l
$P_1$ (mmHg)	0.05	0.5	5	0.05	0.05	0.5	0.5	0.05	0.05
$\alpha$ (kPa)	0.0145	0.145	1.45	0.0591	0.4601	0.190	0.5910	0.0694	0.0528
$t_{\text{wall}}$ (mm)	12	12	12	12	12	12	12	8	16
tEF (%)	0.0	0.0	0.0	0.5	5.0	0.5	5.0	0.5	0.5

なお、半径方向に領域を 10 分割し、それぞれに対し平均および標準偏差を求めた。弾性係数  $E$  は 24.34 kPa、ポワソン比  $\nu$  は 0.5 に固定した。心内圧とアクティブな収縮応力は表 3 に示した。同時に理論上想定される左室駆出率を表 4 に記載した。

### 2.3.2 左室駆出率0%の条件下でのストレインの検証

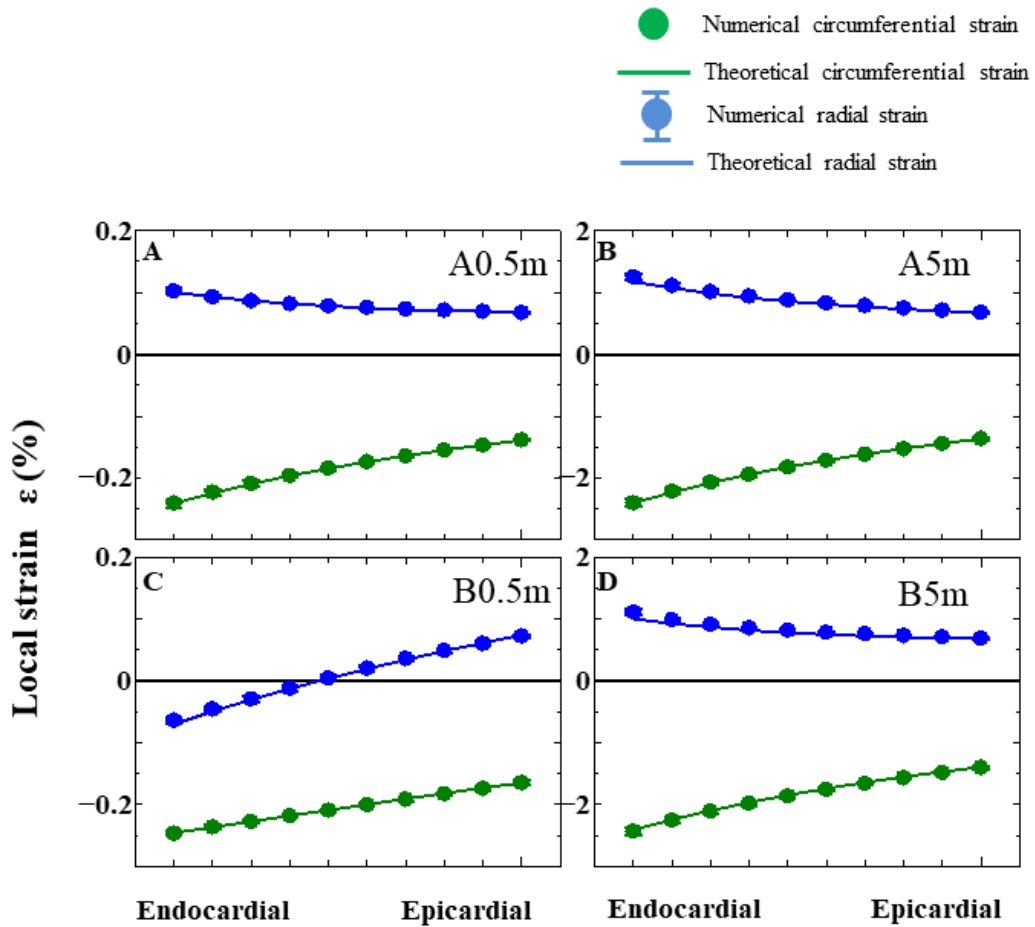
左室駆出率が0%になる場合（表3におけるA0m, B0m, C0m）において、心内圧 $P_1$ とアクティブな収縮応力 $\alpha$ を変化させて、計算を行った結果について述べる。局所の円周方向および半径方向のストレインの半径方向分布を図10に示す。マーカーがシミュレーションで得られた計算結果、曲線が(36)式から導かれる理論値である。A0m(心内圧が0.05 mmHg)とB0m(心内圧が0.5 mmHg)の計算結果は理論値とよく一致したことから、計算結果の妥当性が示された。しかしながら、C0m(心内圧が5 mmHg)では、特に円周方向ストレインの計算結果が理論値より5%程度高い値を示した。平衡点に達していない可能性を考慮して、計算を100秒まで延長させたが、理論値と一致することはなかった。これは、心内圧が5 mmHg以上では微小変形の仮定が成立せず、せん断ひずみが無視できないことを示している。



**FIGURE 10.** Radial distribution of local circumferential and radial strains by various internal pressure and active contractile stress when left ventricular ejection fraction is 0% (A) Internal pressure is 0.05mmHg and active contractile stress is 0.0145kPa(A0m) (B) Internal pressure is 0.5mmHg and active contractile stress is 0.145kPa(B0m) (C) Internal pressure is 5mmHg and active contractile stress is 1.45kPa(C0m). Elastic modulus  $E$  is 24.34 kPa and Poisson's ratio  $\nu$  is 0.5.

### 2.3.3 左室低駆出率の条件下でのストレインの検証

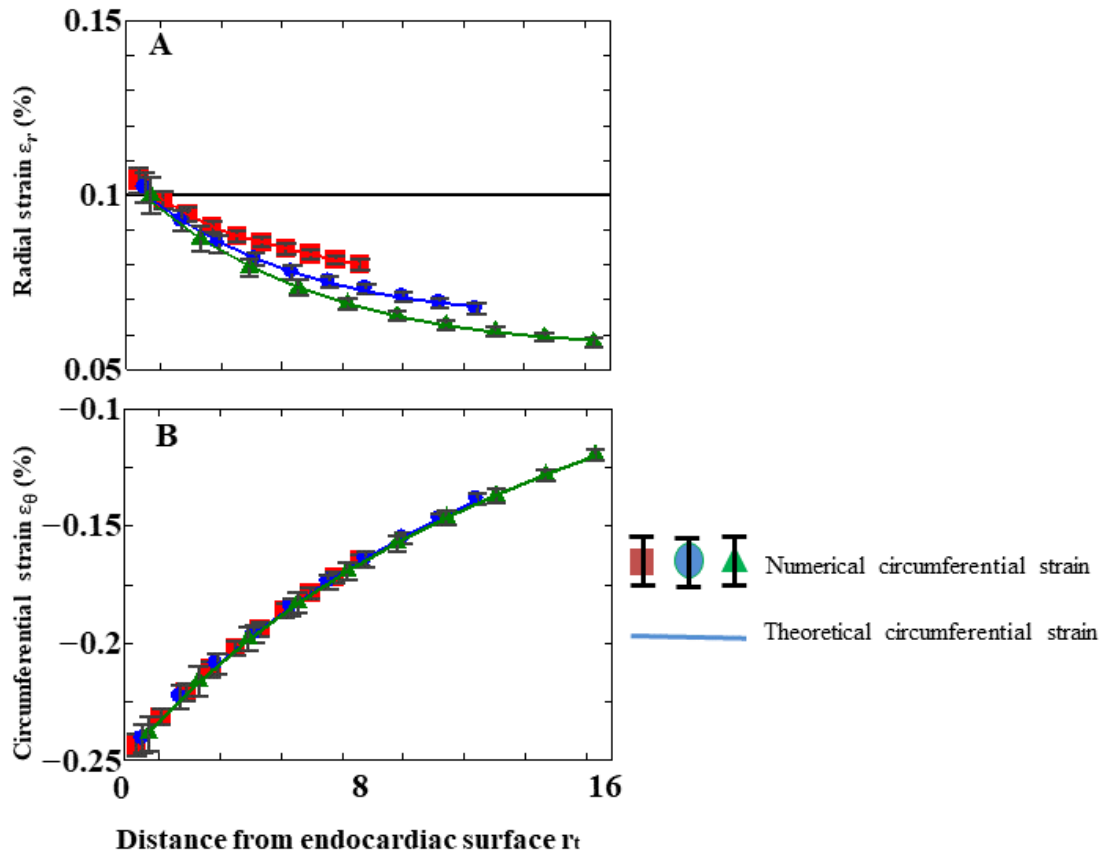
微小変形の仮定が成立する心内圧が 0.05, 0.5 mmHg の条件で, LVEF が 0.5%, 5% になる場合(表 3 に置ける A0.5m, A5m, B0m, B0.5m)の局所の円周方向および半径方向のストレインの半径方向分布を図 11 に示す. 図 10 と同様に, マーカーがシミュレーションより算出した計算値で, 曲線が(36)式から導かれる理論値である. A0.5m, B0.5m(左室駆出率が 0.5%)は計算値と理論値はよく一致したものの, A5m, B5m(左室駆出率が 5%) 特に半径方向ストレインは, 計算結果が理論値より 10%程度高い値を示した. 図 10 と同様に, 左室駆出率が 5%の条件では微小変形の仮定が成り立たない大変形を行っており, せん断ひずみを無視している可能性が考えられ, 注意が必要である.



**FIGURE 11.** Radial distribution of local circumferential and radial strains by various internal pressure and active contractile stress at relatively low left ventricular ejection fraction (LVEF). (A) Internal pressure is 0.05mmHg and active contractile stress is 0.0591kPa (A0m) (B) Internal pressure is 0.05mmHg and active contractile stress is 0.4601kPa (A5m) (C) Internal pressure is 0.5mmHg and active contractile stress is 0.190kPa (B0.5m) (D) Internal pressure is 0.5mmHg and active contractile stress is 0.5910kPa (B5m). Theoretically, LVEF is assumed to be 0.5% in Figures 8A and 8C and 5% in Figures 8B and 8D. Elastic modulus  $E$  is 24.34 kPa and Poisson's ratio  $\nu$  is 0.5.

### 2.3.4 壁厚によるストレインの変化

壁厚によるストレインの変化を検証するために、計算値と微小変形理論値が一致する条件下で（心内圧が 0.05 mmHg、左室駆出率が 0.5%）、壁厚が 8 mm、12 mm、16 mm の条件で計算を行った。心外膜径-心内膜径比に対する、局所の円周方向および半径方向のストレインを図 12 に示す（表 3 の A0.5s, A0.5m, A0.5l）。図 10 と同様にマーカーがシミュレーションより算出した値で、曲線が(36)式から導かれる理論値である。壁厚が 8 mm、16 mm の条件においても、計算値と理論値は一致した。加えて、円周方向ストレインは、壁厚に関係なく、心内膜半径に対する位置により一定の値となることが分かった。



**FIGURE 12.** Local radial (A) and circumferential (B) strains for the distance from endocardiac surface. Internal pressure is 0.05 mmHg and assumed left ventricular ejection fraction is 0.5%. Closed square indicated 8mm, closed circle indicated 12mm and closed triangle indicated 16mm of myocardial thickness.

## 2.4 まとめ

本章では、心臓収縮におけるストレインを記述するために心筋形状、心筋電位および伝播、電位に関連した収縮応力を数理モデル化し、厚肉円筒モデルを用いた心筋収縮シミュレーションを行った。計算で得られた円周方向及び半径方向のストレインは、微小変形の下では理論値と良好な一致を示すことがわかった。

## 第3章 一定の駆出率における心筋ストレインに対する左心室肥大と心筋ステイフネスの影響

### 3.1 背景

心不全症状の存在下で左心室駆出率が 50%を超え、拡張機能の障害が認められると、HFpEF と診断される。しかしながら、非侵襲的に拡張能の評価を簡単に行うにはいまだ困難な側面がある。そこで、心エコー検査や磁気共鳴画像診断 (Magnetic resonance imaging; MRI) などの臨床画像技術が拡張機能の評価に有用とされている。なぜなら、これらの画像測定により、HFpEF 心筋では左室心肥大とともに、左室壁心筋収縮期における円周方向および長軸方向ピークストレインは減少を検出しているためである (Kraigher-Krainer et al., 2014; Morris et al., 2012; Su et al., 2014)。しかし、一定の LVEF であるということは、心内膜での心筋ストレインは同じということであり、心筋ストレインがどのように減少するかは不明である。

コンピューターシミュレーションによる先行研究は、心筋ストレインおよび心筋動態をよく再現している。心筋ストレインが心肥大および LVEF と強く関連し (MacIver et al., 2015)、彼らの共同研究者は、HFpEF は収縮期カルシウムレベルを低下するが、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換体欠乏のために拡張期カルシウムレベルを上昇することを示した (Adeniran et al., 2015)。また Shavik らは、心筋ストレインは LV 収縮性だけでなく LV 負荷条件、特に後負荷の変化に対しても敏感であることを発見した (Shavik et al., 2017)。後 2 つの研究は病理学的原因または詳細な血行動態について深い洞察が得られたため、とても興味深い。しかし、これらの研究では、異なる LVEF および異なる拡張期圧下で心筋ストレインを評価している。LVEF や拡張期圧はどちらもストレインに直接影響を加えるので、同じ LVEF においても心不全を呈する主要な力学的要因は依然として不明である。したがって、本章の目的は、収縮末期および拡張末期の心内容積を固定した場合の、心筋ストレインの分布および収縮エネルギーを明らかにすることである。一定の LVEF において、種々の心筋壁厚、心筋ステイフネス、拡張末期圧の下での心筋ストレインを評価するために、有限要素法を使用して、心筋電位の変化、心筋線維方向を考慮した粘性-超弾性としてモデル化された左室壁収縮シミュレーションを行った。

### 3.2 方法

本研究では前章で詳述した図 3A に示した厚肉円筒モデルで、表 2 に示した壁厚モデルと線維ステイフネスモデルの 2 つの心筋モデルを用いた。左室駆出率は 35%、50%、65% の 3 ケースを選択した。評価は式 (4b) で表されるグリーンラグランジュ・ストレインテンソル  $\mathbf{E}$  を  $xyz$  座標系から  $r\theta z$  座標系にテンソル変換し、半径方向成分  $E_{rr}$  および円周方向成分  $E_{\theta\theta}$  を評価した。さらに、局所座標  $fsn$  系にテンソル変換し、線維方向成分  $E_{ff}$ 、シート方向成分  $E_{ss}$  およびシート法線方向成分  $E_{mm}$  の各ストレイン値について心筋全体平均と、図 4A で示した半径方向に 10 分割した各領域についての平均を求めた。最内側領域のストレイン値を心内膜側のストレイン値、最外側領域のストレイン値を心外膜側ストレイン値と定義した。エネルギーについては評価心筋全体について式(22b)で表される外部エネルギー  $W_{\text{ext}}$ 、式(22c)で表される弾性エネルギー  $W_e$ 、

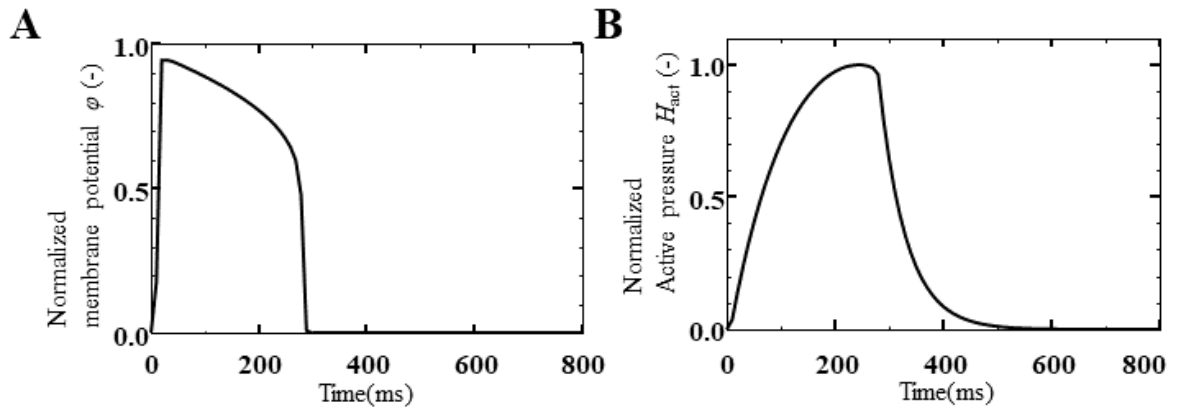
式(22d)で表される心筋収縮エネルギー $W_a$ , 式(25)で表される心筋収縮ポテンシャルエネルギーの心筋全体平均 $\langle U_{a,con} \rangle$ を評価した.

### 3.3 結果

#### 3.3.1 正常の左心室壁厚と拡張期圧におけるの心周期にわたる計算結果

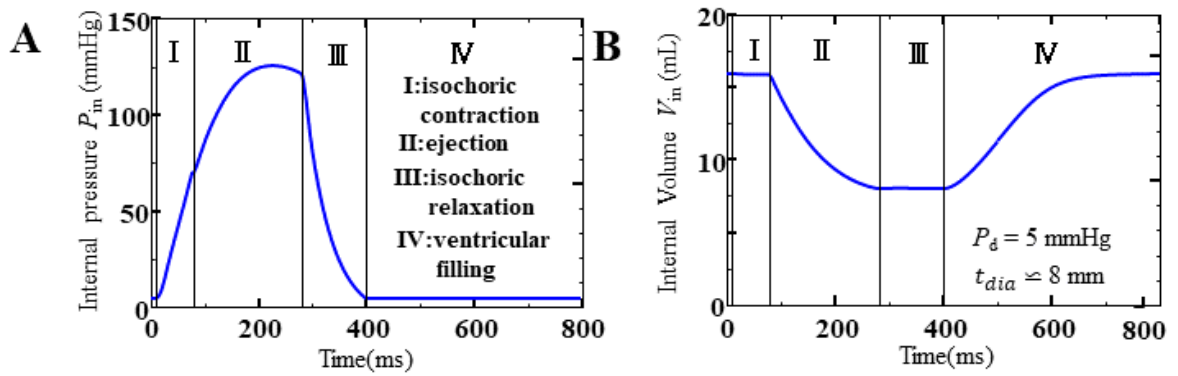
正常の左心室壁厚と拡張期圧に相当するモデル WT1 ( $d_{in} = 38.52$  mm,  $t_{wall} = 8.46$  mm,  $P_d = 5$  mmHg) での LVEF50%における 1 心周期の心筋電位 $\phi$ を図 13A に示す. 2 つの変数と 2 つの式からなる単純な方程式であるが, 初期のナトリウム電流からなるオーバーシュート, それに続くプラトー, および減衰が生理学的観点からみても良好に再現されている(Nerbonnex et al., 2015).

式(7a)で表されるアクティブな収縮応力の最大値により規格化した収縮応力の振幅 $H_{act}$ を図 13B に示す. 心筋電位上昇に遅れて, 心筋収縮力のピークが現れ, その後減衰していく特徴などが再現されている(Gao et al., 1995)



**FIGURE 13.** Representative time histories of (A) the normalized transmembrane potential  $\phi$  and (B) the normalized contractile stress due to the myocardial fiber  $H_{act}$

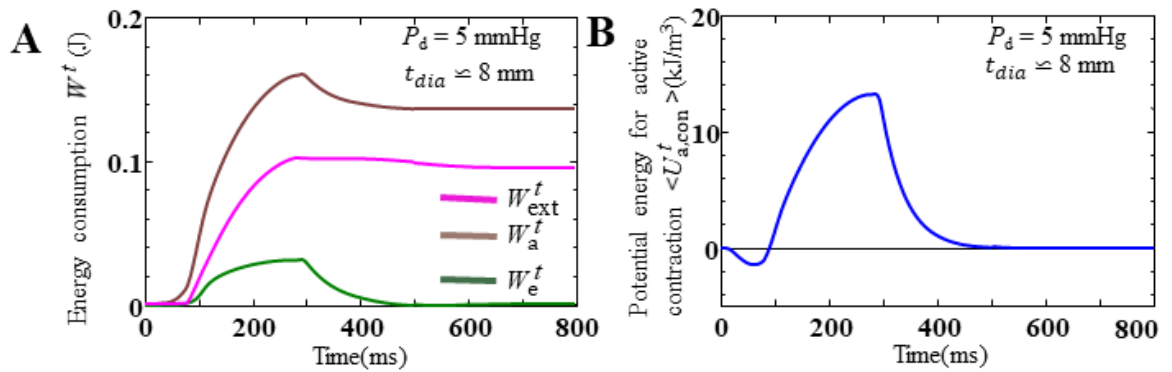
式(11), 式(12)および  $P_d$  で求められる  $P_{in}$  を図 14A に, 左心室容量  $V_{in}$  を図 14B にそれぞれ示す. 等容収縮期 (I) の持続時間は約 70 ms, 駆出期 (II) の持続時間は約 200 ms, 等容拡張期 (III) の持続時間は約 120 ms であった. 収縮期の  $V_{in}$  の値は, 拡張期の  $V_{in}$  の値の 50% に達した (約 16mL).



**FIGURE 14.** Representative time histories of (A) the internal pressure  $P_{in}$  and (B) the internal volume  $V_{in}$  acting on the endocardial surface for  $P_d = 5$  mmHg.

正常の左心室壁厚と拡張期圧に相当するモデル WT1 の LVEF50%における外部エネルギー  $W_{ext}$ 、弾性エネルギー  $W_e$ 、心筋収縮エネルギー  $W_a$  の 1 周期にわたる時間経過を図 15A に示す。心臓の形状が 1 心拍周期で最初の状態に戻ったため、 $W_e$  が心周期の終末において最初の状態である 0 になる。心周期の終末においての  $W_{ext}$  の値が 1 心拍で血液に行った仕事であり、心周期の終末においての  $W_a$  の値が 1 心拍に要する心筋収縮エネルギーである。

心筋全体平均の心筋収縮ポテンシャルエネルギー  $\langle U_{a,con} \rangle$  の 1 周期にわたる時間経過を図 15B に示す。式 (25) に示す通り、基本的には  $H_{act}$  に関連する指標であるので、立ち上がりこそ負の値をとるものの、 $H_{act}$  が減衰することに伴い、 $\langle U_{a,con} \rangle$  も減衰することがわかる。

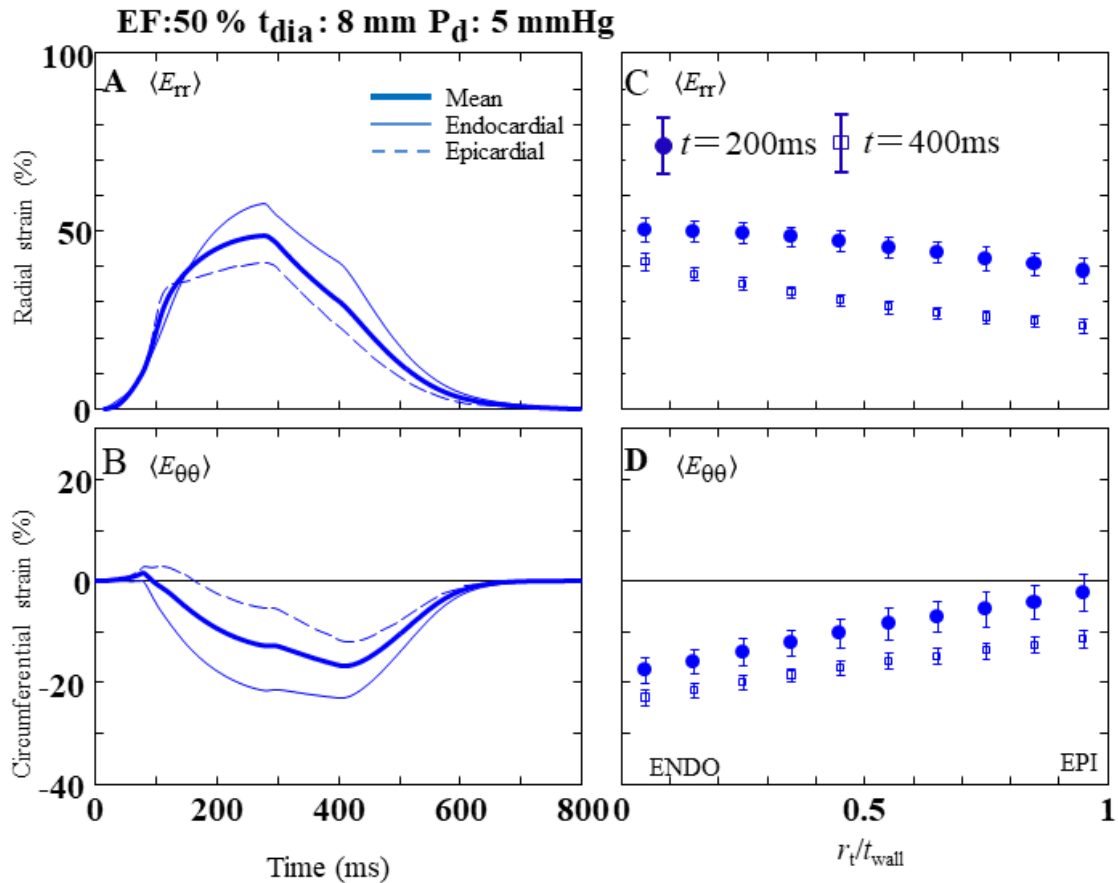


**FIGURE 15.** Representative time histories of (A) the external work on the inner pressure  $W_{ext}^t$ , the myocardial contraction work  $W_a^t$ , and the elastic potential  $W_e^t$  and (B) the volume-average potential energy for the active contraction  $\langle U_{a,con} \rangle$  over a cardiac cycle  $T_p$  (diastolic and systolic phases) for  $t_{dia} \approx 8$  mm and  $P_d = 5$  mmHg.

### 3.3.2 心肥大心筋や拡張期圧上昇下、左室駆出率低下における一心周期にわたるストレイン

正常の左心室壁厚と拡張期圧に相当するモデル WT1 の LVEF50%における半径方向ストレイン  $E_{rr}$  および円周方向ストレイン  $E_{\theta\theta}$  の心筋体積平均の 1 周期  $T_p$  にわたる時間経過を図 16A および 16B の太線で、心内膜領域を細線で、心外膜領域を破線でそれぞれ示す。  $E_{rr}$  は、収縮初期に

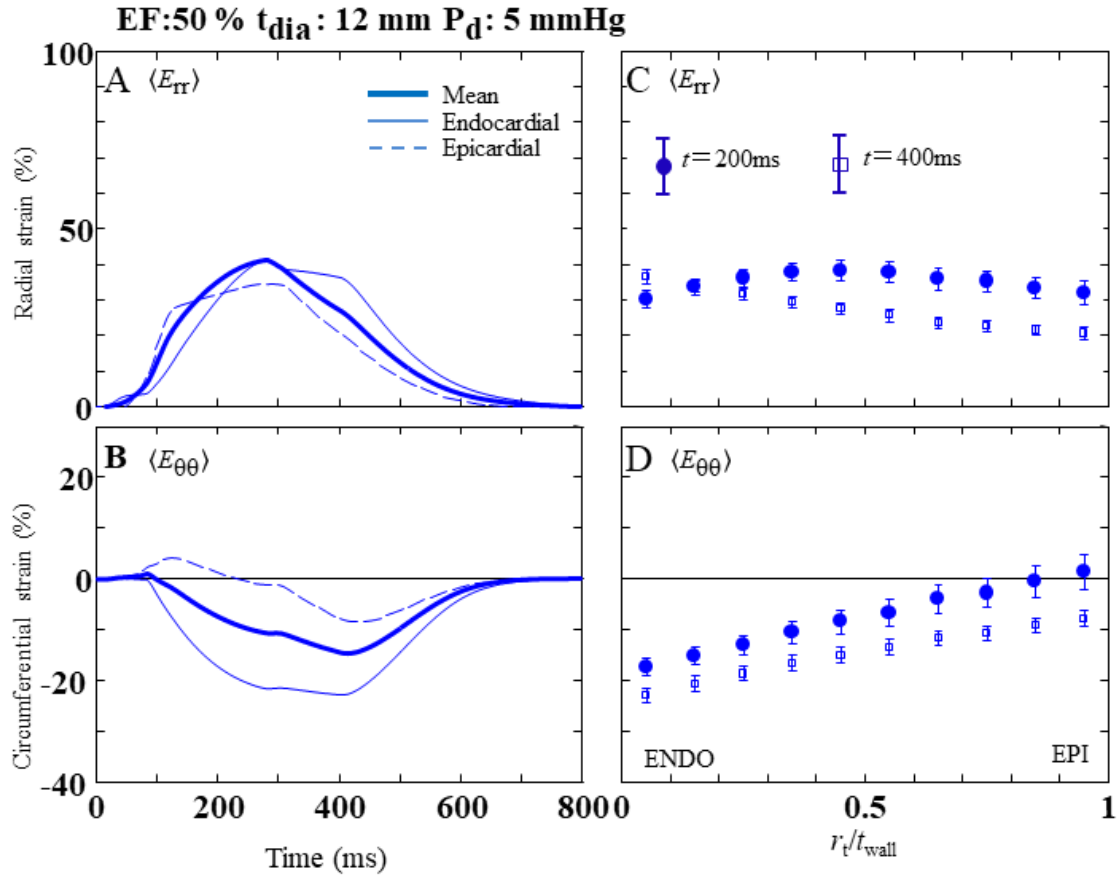
増加し、 $t = 300$  ms 付近でピーク約 50%に達し、元の 0 に戻る (図 16A). 一方、 $E_{\theta\theta}$ は基本的に減少し、 $t = 400$  ms 付近でピーク約-18%に達し、元の 0 に戻る (図 16B). これらの結果は $d_{\text{dia}} \approx 45$  mm で得られたが、EF50%のものとして $d_{\text{dia}} = 40$  mm 及び 50 mm としても、それぞれのストレインはほとんど変化しなかった ( $d_{\text{dia}} \approx 45$  mm の結果に対する相対誤差は 1%未満). 図 16C および図 16D は、代表的な収縮期 ( $t = 200$  ms) および拡張初期 ( $t = 400$  ms) での $E_{rr}$ 、 $E_{\theta\theta}$ の半径方向に 10 分割した分布である. ここで、 $r_t/t_{\text{wall}} < 0.1$  は心内膜側、 $r_t/t_{\text{wall}} \geq 0.9$  は心外膜側を示す. 正常モデルにおいては一部収縮初期の $E_{rr}$ を除き、ほぼ全ての時相で $E_{rr}$ も $E_{\theta\theta}$ も絶対値は心内膜側で最大になり、心外膜側で最少になる.  $E_{rr}$ は拡張早期より収縮期で大きくなるが(図 16A, 16C),  $E_{\theta\theta}$ の絶対値は収縮期より拡張早期の方がより大きい (図 16B, 16D). 円周方向ストレインのピーク時間が収縮末期と必ずしも一致しないため、30%の健常心筋で大動脈弁閉鎖後に円周方向ひずみのピークが現れていても不思議ではない (Voigt et al. 2003).



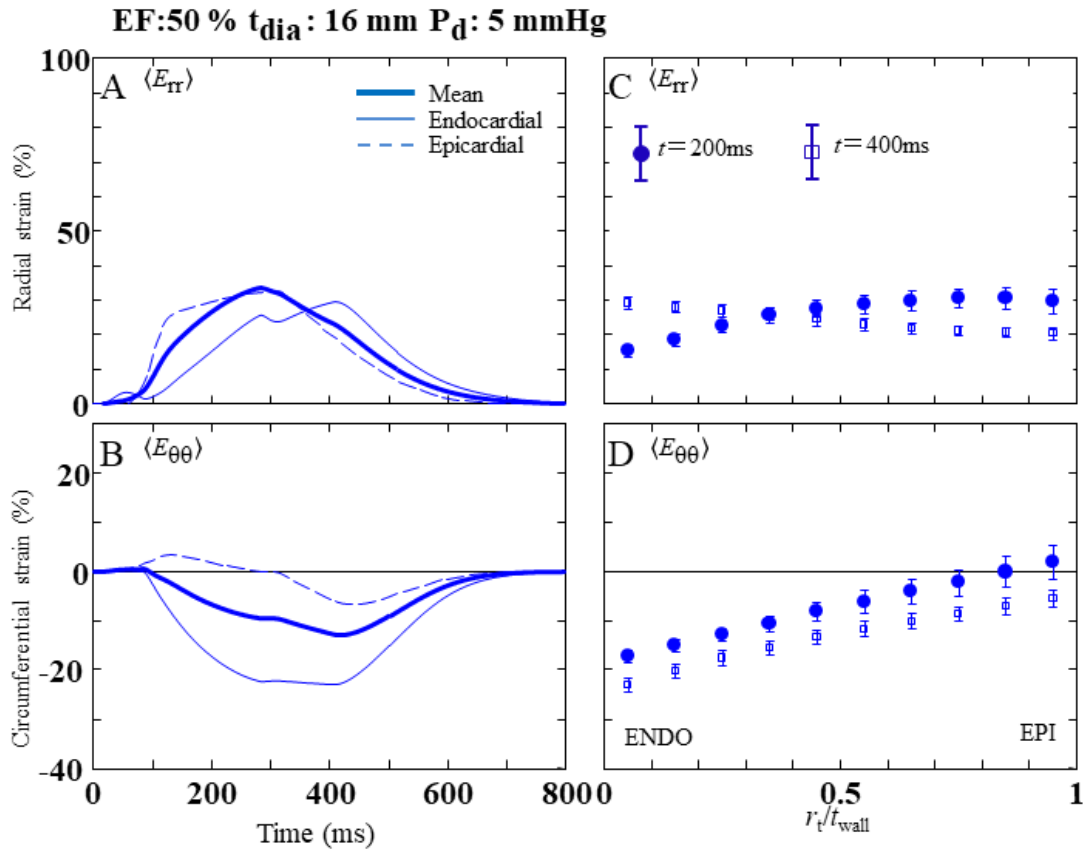
**FIGURE 16.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8$  mm and  $P_d = 5$  mmHg (model WT1) at 50% LVEF. Solid bold lines are the volume-average strain, solid thin lines are the endocardial strain, and dashed lines are the epicardial strain. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction in model WT1, where strains in the systolic ( $t = 200$  ms) and diastolic ( $t = 400$  ms) phases are represented by closed circle and opened square, respectively. The standard deviation of each strain are also displayed.

### 3.3.3 左室壁厚による心筋ストレインの変化

次に、心肥大心筋のストレインについて述べる。図 17 に  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  (WT5) の、図 18 に  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  (WT9) の LVEF 50%における半径方向および円周方向ストレイン  $E_{rr}$ ,  $E_{\theta\theta}$ を示す。注目すべきことに、 $E_{\theta\theta}$ は全周期にわたって絶対値は心内膜側で最大になり、心外膜側で最少になるものの、 $E_{rr}$ は収縮期の多くの部分でこの原則より外れる。

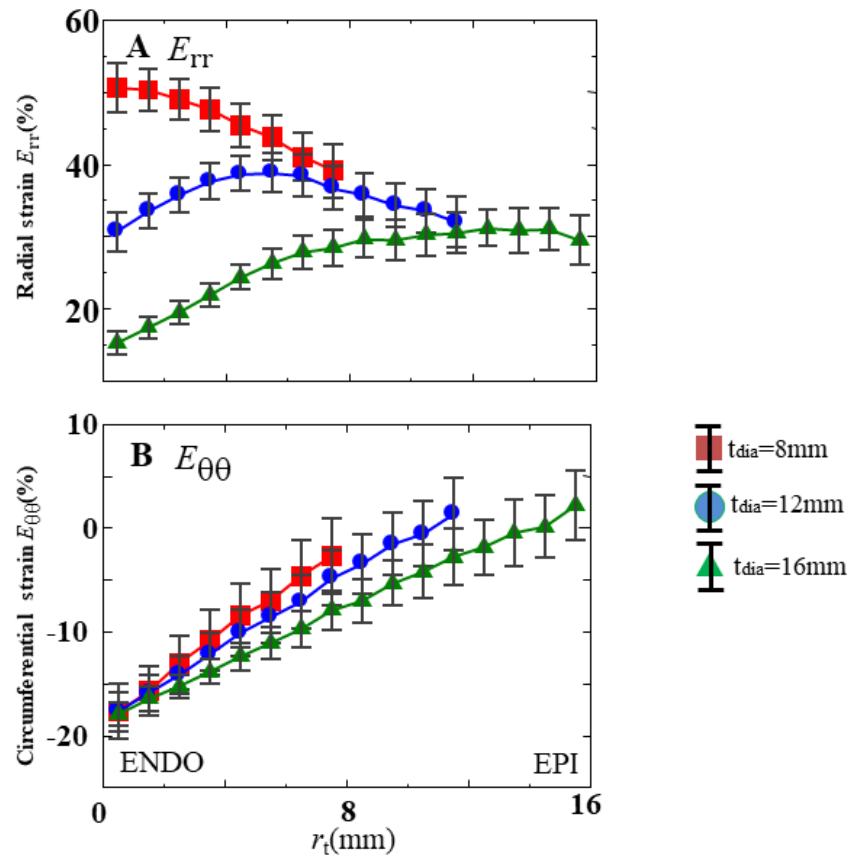


**FIGURE 17.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 5 \text{ mmHg}$  (model WT5) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction, where strains in the systolic ( $t = 200 \text{ ms}$ ) and diastolic ( $t = 400 \text{ ms}$ ) phases are also represented. The legend is similar to Figure 13.

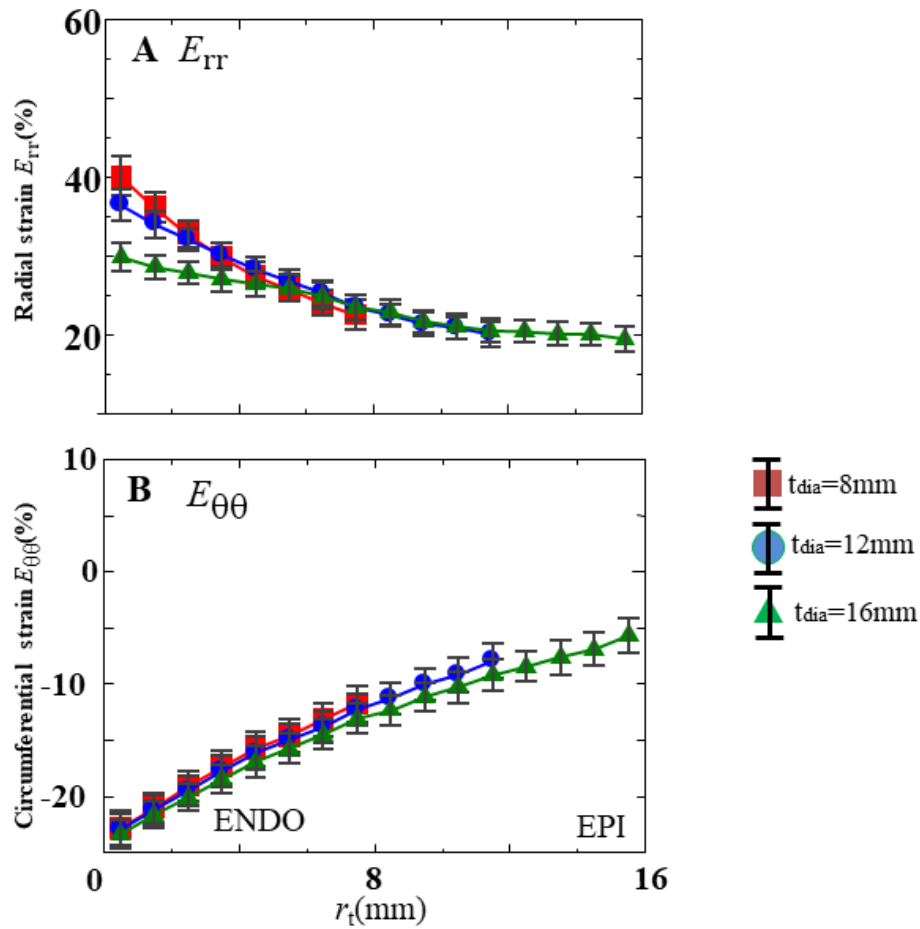


**FIGURE 18.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 5 \text{ mmHg}$  (model WT9) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction, where strains in the systolic ( $t = 200 \text{ ms}$ ) and diastolic ( $t = 400 \text{ ms}$ ) phases are also represented. The legend is similar to Figure 13.

ここで、正常の3つの代表的な収縮期 ( $t = 200 \text{ ms}$ ) および拡張初期 ( $t = 400 \text{ ms}$ ) での  $E_{rr}$ ,  $E_{\theta\theta}$  の心臓中心からの半径を横軸にして書き直した分布図を図19および図20にそれぞれ示す。図19において、 $|E_{rr}|$  は心内膜側で最大、心外膜側で最少になっていない。 $|E_{\theta\theta}|$  については、心内膜側で最大、心外膜側となっているが、各壁厚で同じ半径でも同じ値を示しているわけではない。一方、拡張初期の図20においては、 $|E_{rr}|$  も  $|E_{\theta\theta}|$  も、心内膜側で最大、心外膜側で最少となっており、同じ半径位置でほぼ同じ値をとっている。すなわち、収縮期では収縮応力は働き続けており、ストレイン分布はパラメーターセットによって様々に変化するが、拡張早期については収縮応力がほとんど0となっているため、どのパラメーターセットにおいても同じストレイン分布をとる。特に  $E_{\theta\theta}$  については半径位置に応じてほぼ一定の値に定まることが示唆され、指標として優れている可能性を示した。また、本計算の条件のような遠心性に肥大した場合においては、拡張早期の円周方向ストレインの体積平均の絶対値  $|\langle E_{\theta\theta} \rangle|$  が減少する。なぜならば、心外膜側の  $|E_{\theta\theta}|$  が低下しているためである。



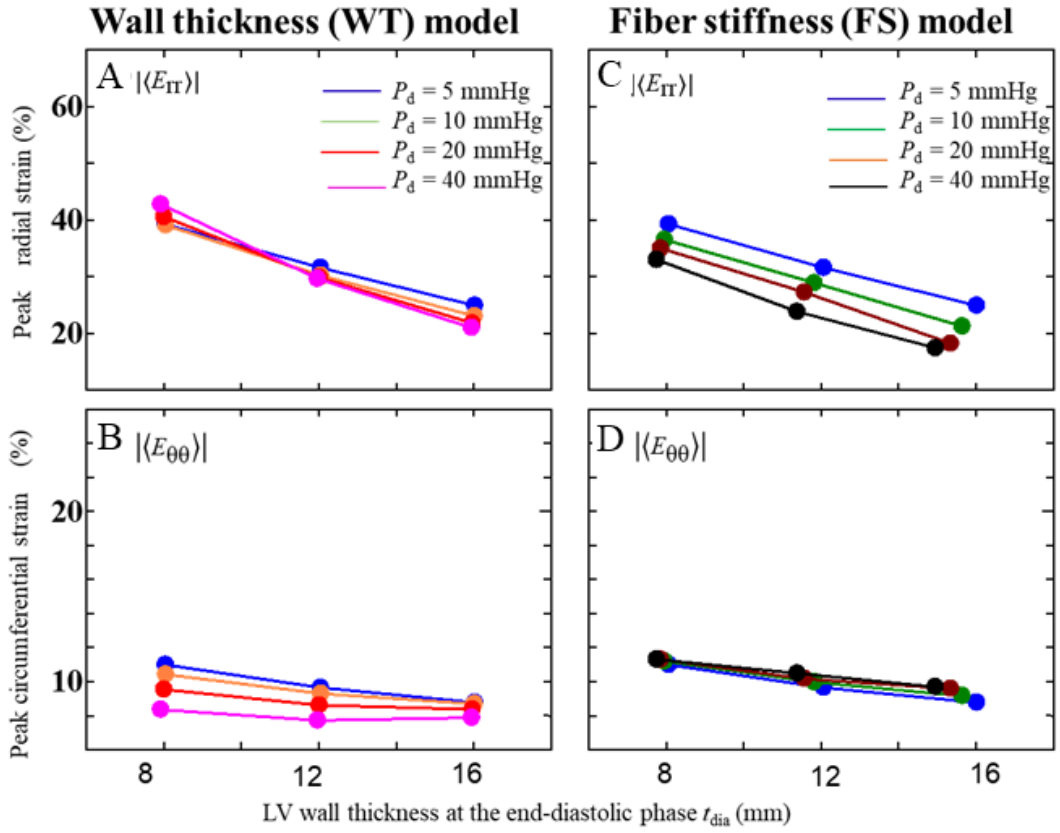
**FIGURE 19.** Local radial (A) and circumferential (B) strains along transmural length  $r_t$  at systolic phase ( $t=200\text{ms}$ ). Internal pressure is 5 mmHg and assumed LVEF is 50%. Closed square indicated 8mm (WT1) , closed circle indicated 12mm (WT5) and closed triangle indicated 16mm (WT9) of myocardial thickness , respectively. The standard deviation of each strain is also displayed.



**FIGURE 20.** Local radial (A) and circumferential (B) strains along transmural length  $r_t$  at early diastolic phase ( $t=400\text{ms}$ ). The legend is similar to Figure 16.

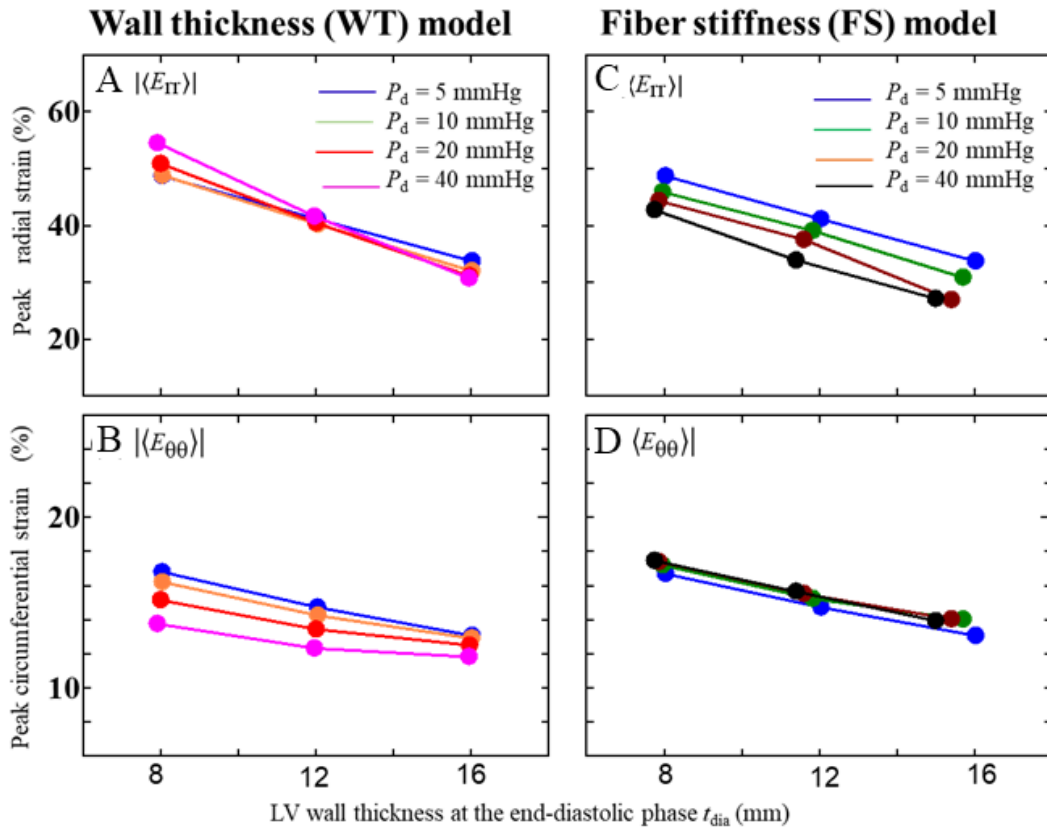
図 21 に LVEF 35%, 図 22 に LVEF 50%, 図 23 に LVEF 65% の場合の, 拡張末期における各心筋壁厚 ( $t_{\text{dia}} \approx 8\text{ mm}, 12\text{ mm}, 16\text{ mm}$ ) に対してピーク  $|E_{rr}|$  (A, C) およびピーク  $|E_{\theta\theta}|$  (B, D) を示す. ピーク  $|E_{\theta\theta}|$  が現れる時間は, すべてのパラメーターセット依らず拡張早期であった. また, WT モデル (A, B), FS モデル (B, D) 両モデルにおいて壁厚が増加すると, ピーク  $|E_{\theta\theta}|$  は減少した.

EF:35 %



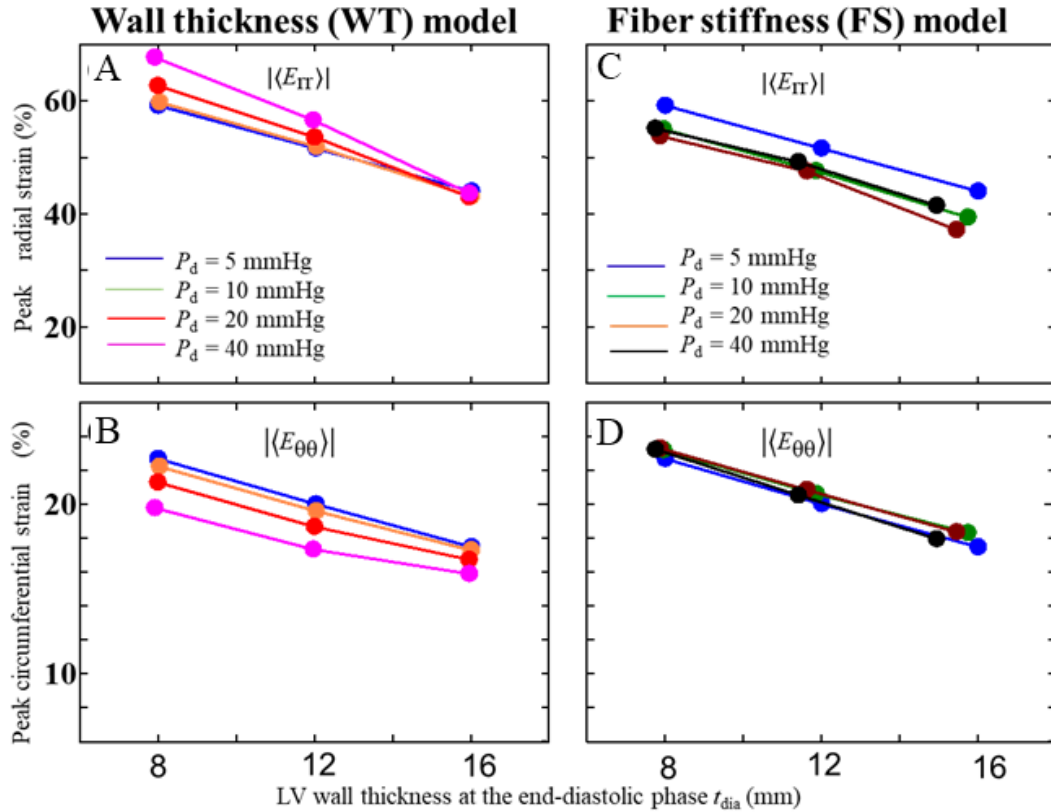
**FIGURE 21.** (A) (C) The magnitude of the peak radial strain  $|\langle E_{rr} \rangle|$ , (B) (D) the peak circumferential strain  $|\langle E_{\theta\theta} \rangle|$  as functions of LV wall thickness in the end-diastolic phase with  $t_{dia}$  in the wall thickness model (A)(B) and in the fiber stiffness model (C)(D) at 35% LVEF.

EF:50 %



**FIGURE 22.** (A) (C) The magnitude of the peak radial strain  $|\langle E_{rr} \rangle|$ , (B) (D) the peak circumferential strain  $|\langle E_{\theta\theta} \rangle|$  as functions of LV wall thickness in the end-diastolic phase with  $t_{dia}$  in the wall thickness model (A)(B) and in the fiber stiffness model (C)(D) at 50% LVEF.

EF:65 %



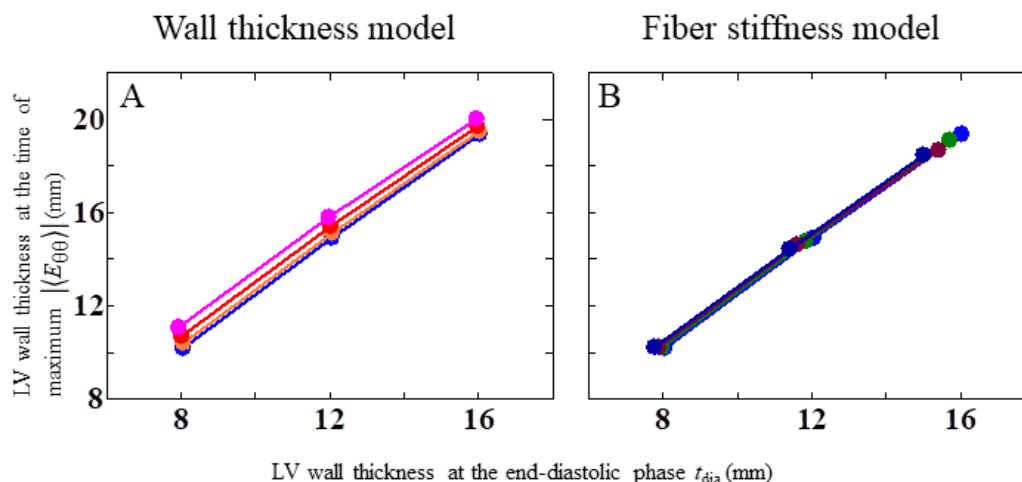
**FIGURE 23.** (A) (C) The magnitude of the peak radial strain  $|\langle E_{rr} \rangle|$ , (B) (D) the peak circumferential strain  $|\langle E_{\theta\theta} \rangle|$  as functions of LV wall thickness in the end-diastolic phase with  $t_{dia}$  in the wall thickness model (A)(B) and in the fiber stiffness model (C)(D) at 65% LVEF.

### 3.3.4 左室拡張期圧による心筋ストレインの変化

次に、拡張期圧が上昇した場合のストレインについて述べる。WT モデルでは図 21A-23A に示すようにピーク  $|\langle E_{rr} \rangle|$  は同じ駆出率および壁厚で比較したとき、LVEF が 50%(図 22A)の  $t_{dia} = 8$  mm および LVEF が 65%(図 23A)の  $t_{dia} = 8$  mm, 12mm の場合には拡張期圧が上昇することによってピーク  $|\langle E_{rr} \rangle|$  は高くなる傾向があった。これらのパラメーターセット群を付録 WT で確認すると、 $|\langle E_{rr} \rangle|$  がピークのとときに既に、心内膜側で最大、心外膜側で最少になっている。しかし、大部分は  $|\langle E_{rr} \rangle|$  がピークのとときは一定の傾向が得られていないので、全体的には明確な傾向はない。一方、図 21B-23B に示すようにピーク  $|\langle E_{\theta\theta} \rangle|$  は同じ駆出率および壁厚で比較したとき、拡張期圧が上昇することによって低下した。これは、図 24A に示すように、拡張期圧が高いパラメーターセットは拡張期圧が低いパラメーターセットに比べ、拡張早期で遠心性に肥大していることとなるため  $|\langle E_{\theta\theta} \rangle|$  が減少する。

HFpEF 心筋のスティフネスは高いと考えられるため (Zile et al., 2015), FS モデルでも、ピークストレインを調べた。同じ駆出率および壁厚で比較したとき、図 21C-23C に示すように、線維スティフネス (または LVDP) が増加するにつれて  $|\langle E_{rr} \rangle|$  は減少した。付録 FS で確認すると、FS モデルでは  $|\langle E_{rr} \rangle|$  がピークのとときに、心内膜側で最大、心外膜側で最少の分布になるの

で、心筋のスティフネスが、 $|E_{rr}|$ に反映されている。また、図 21D-23D に示すように、線維スティフネスが増加するにつれて $|E_{\theta\theta}|$ は同じままである。これは、図 24B に示すように、拡張期圧が変化しても拡張早期において壁厚が変わらないためと考えられる。

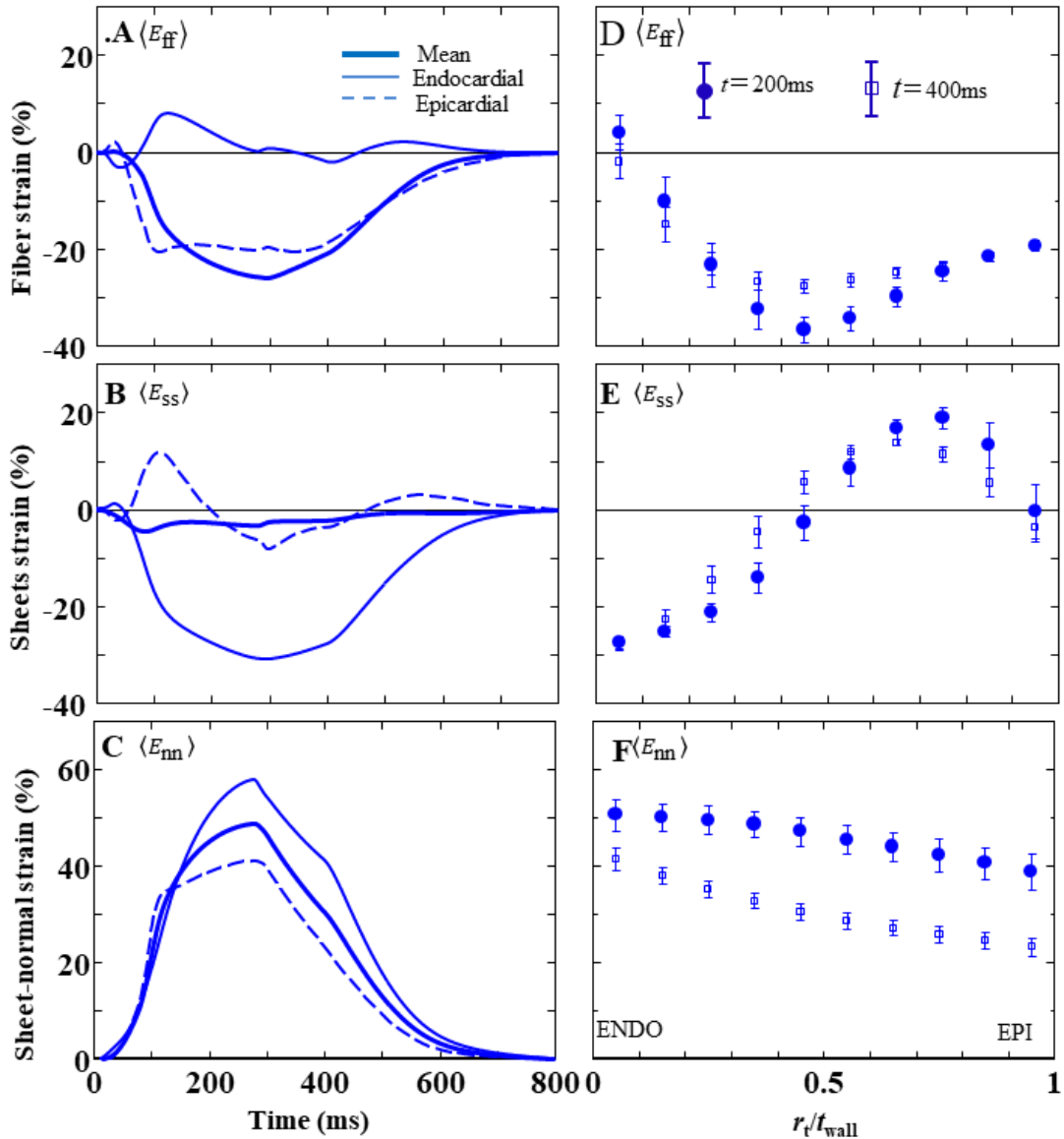


**FIGURE 24.** LV wall thickness at the time of maximum  $|E_{\theta\theta}|$  as functions of LV wall thickness in the end-diastolic phase with  $t_{dia}$  in (A) the wall thickness model and (B) the fiber stiffness model.

### 3.3.5 局所線維座標系におけるストレインの変化

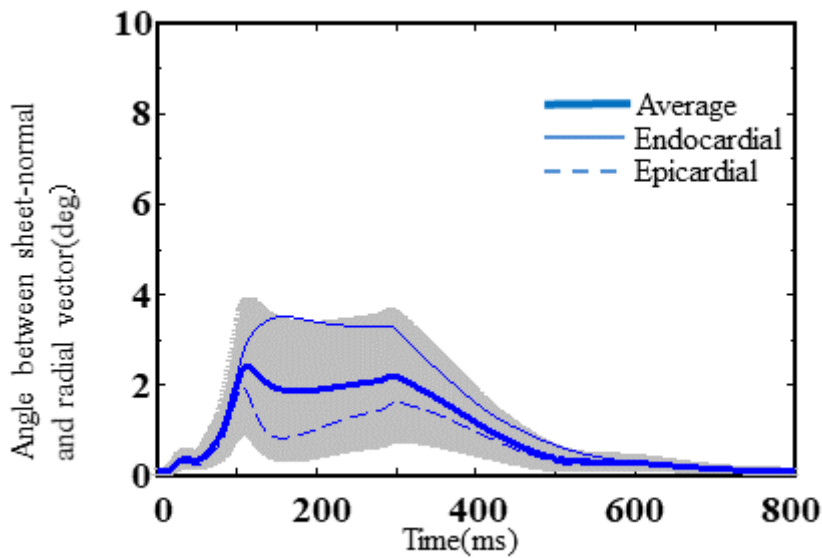
ストレインはテンソル座標変換することにより局所線維座標系に変換することもできる。正常の左心室壁厚と拡張期圧に相当するモデル WT1 の LVEF50%における線維方向ストレイン $E_{ff}$ 、シート方向ストレイン $E_{ss}$ 、およびシート法線方向ストレイン $E_{nn}$ の心筋体積平均の1周期 $T_p$ にわたる時間経過を図 25A-25C の太線で、心内膜領域を細線で、心外膜領域を破線でそれぞれ示す。またそれぞれ 200ms と 400 ms の半径方向に沿った $E_{ff}$ 、 $E_{ss}$ および $E_{nn}$ を図 25D-25F に示す。 $E_{ff}$ は、収縮初期に減少し、 $t = 300$  ms 付近でピーク約-25%に達し、元の0に戻る(図 25A)。 $E_{ss}$ は1周期をとおして0付近である(図 25B)。 $E_{nn}$ は収縮初期に増加し、 $t = 300$  ms 付近でピーク約50%に達し、元の0に戻る(図 25C)。図 25D-25F は、代表的な収縮期( $t = 200$  ms)および拡張初期( $t = 400$  ms)での $E_{ff}$ 、 $E_{ss}$ および $E_{nn}$ の半径方向に10分割した分布である。ここで、図 16と同様に $r_t/t_{wall} < 0.1$ は心内膜側、 $r_t/t_{wall} \geq 0.9$ は心外膜側を示す。正常モデルにおいては一部収縮初期を除き、ほぼ全ての時相で $E_{nn}$ 絶対値は心内膜側で最大になり、心外膜側で最少になる。しかしながら、 $E_{ff}$ 、 $E_{ss}$ については、どの時相についても、半径方向に対して単調減少や単調増加の傾向は認められなかった(図 25D, 25E)。全ての心筋領域に同じ収縮応力を加えているが、心筋中部で最も線維方向に収縮するといった分布が得られた。また、円周方向ストレインの絶対値は最大でも25%程度であるが、局所の心筋ストレインで観察すると、40%近くまで収縮している線維領域があることがわかる。

EF:50 %  $t_{\text{dia}}$ : 8 mm  $P_d$ : 5 mmHg



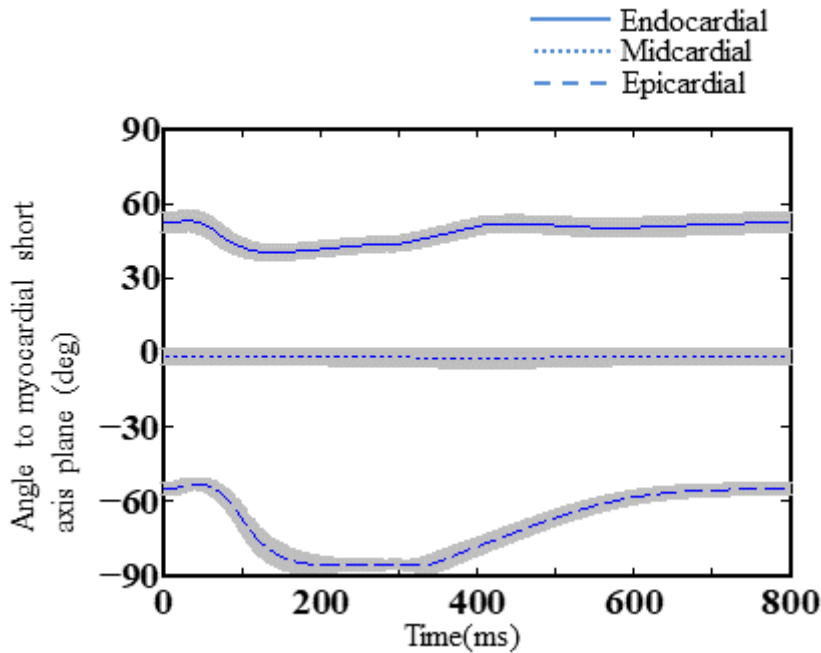
**FIGURE 25.** Time history of (A) fiber strain  $\langle E_{ff} \rangle$ , (B) sheets strain  $\langle E_{ss} \rangle$  and (C) sheet-normal strain  $\langle E_{nn} \rangle$  during a cardiac cycle  $T_p = 800$  ms for  $t_{\text{dia}} = 8$  mm and  $P_d = 5$  mmHg (Model WT1). Those transmural strains at systolic phase ( $t = 200$  ms: closed circle) and diastolic phase ( $t = 400$  ms: opened square) are also shown in (D), (E) and (F).

ここで図 16A と図 25C, 図 16C と図 25F を見比べてみると半径方向と局所線維のストレインの推移は類似している. よって半径方向ストレインはは他の $E_{ff}$ ,  $E_{ss}$ よりも $E_{nn}$ に敏感であるといえる. 図 26 に 1 周期の全ての時間においての, 全体座標での半径方向と局所座標でのシート法線方向のなす角度を示した. 全ての時間で 2 つの方向のなす角は 4 度以下ということがわかる. つまり, 半径方向ストレインはほぼ局所心臓線維座標系のシート法線方向ストレインから構成されるといった.



**FIGURE 26.** The angle between the sheet-normal and radial vectors. The solid thin line shows the angle in the endocardial region. The solid bold line shows the area-average angle. The dashed line shows the angle in the epicardial region. The gray region indicates the standard deviation for all regions.

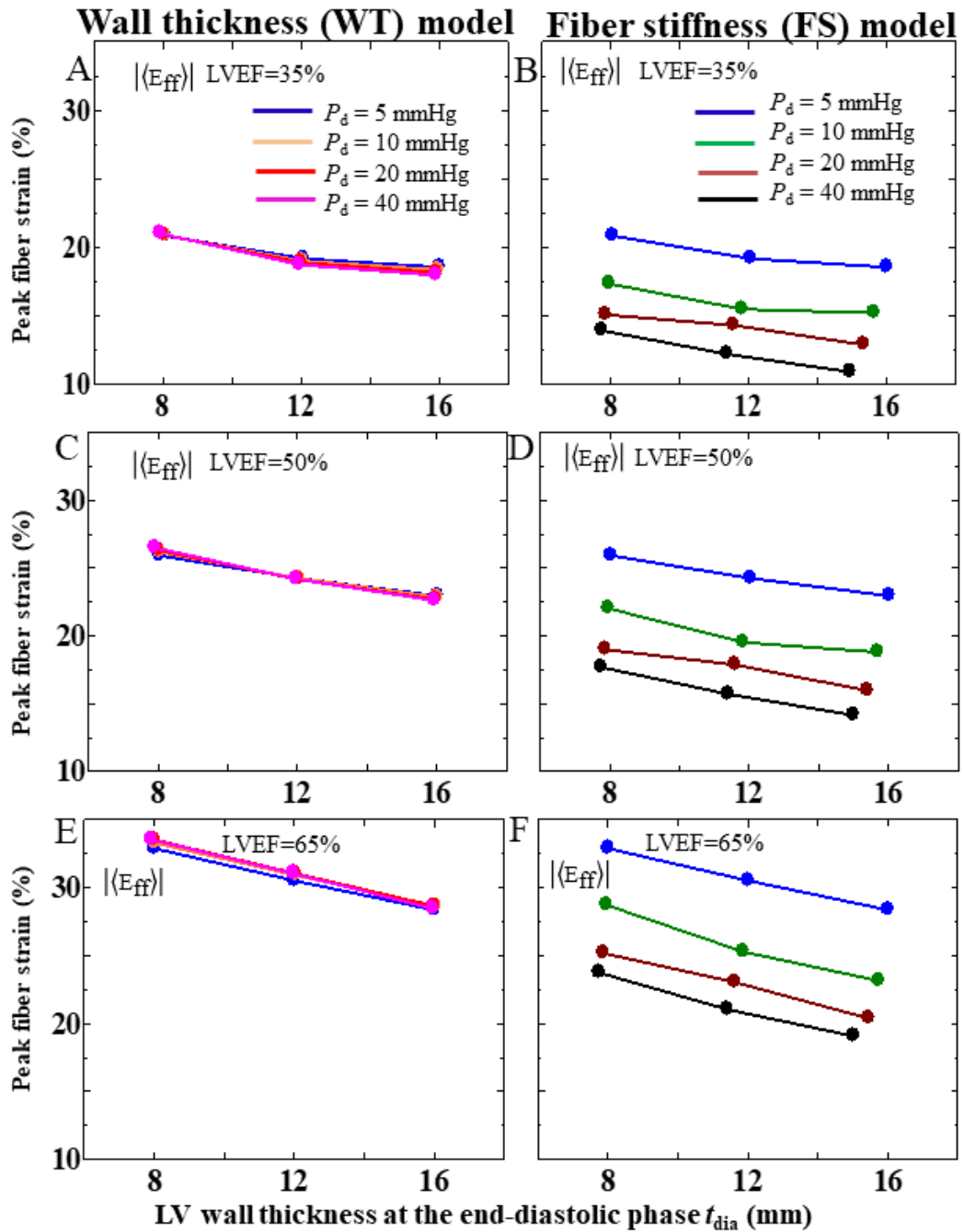
一方、線維方向ストレイン $E_{ff}$ やシート方向ストレイン $E_{ss}$ は円周方向ストレイン $E_{\theta\theta}$ と類似していない。強調しておきたいことは、図 25A に示すように局所線維方向ストレインは収縮期にピーク時間を迎えているのに対し、円周方向ストレインはそれより遅れて、拡張初期にまで及んでいることである。前段で、半径方向ストレインはほぼ局所心臓線維座標系のシート法線方向ストレインから構成されることが分かったので、 $E_{\theta\theta}$ は $E_{ff}$ と $E_{ss}$ 、そしてせん断ひずみ $E_{fs}$ から構成されることとなる。つまり、収縮期の心中部～心外膜領域の $E_{ss}$ の正の値は、 $E_{ff}$ の負の値を打ち消すことが推測された。図 27 に一心周期にわたって 3 領域（心内膜, 心中部, 心外膜領域）での心筋短軸面に対する線維がなす角度をそれぞれ示した。心外膜側では収縮期に長軸方向に線維が配向する。正常モデル（WT1）のみ示したが、他のパラメーターセットにおいても同様の結果を得る。したがって、円周方向ストレインのピーク時間は常に局所ストレインのピーク時間に一致するとは限らない。



**FIGURE 27.** The angle on the myocardial short-axis plane over the cardiac cycle in three layers. The solid thin line shows the angle in the endocardial region (defined as  $r_t/t_{\text{wall}} < 1/10$ ). The dotted line shows the angle in the central myocardial region (defined as  $4/10 \leq r_t/t_{\text{wall}} < 5/10$ ). The dashed line shows the angle in the epicardial region (defined as  $r_t/t_{\text{wall}} \geq 9/10$ ), where  $r_t$  is the distance from the endocardial surface. The gray region indicates the standard deviation.

図 28 に LVEF 35%, 50%, 65% の場合の, 拡張末期における各心筋壁厚 ( $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}, 12 \text{ mm}, 16 \text{ mm}$ ) に対してピーク  $|E_{\text{ff}}|$  を示す. WT モデル (A, C, E), FS モデル (B, D, F) 両モデルにおいて壁の厚さが増加すると, ピーク  $|E_{\text{ff}}|$  は LVDP とは無関係に減少した.

次に, 拡張期圧が上昇した場合のストレインについて述べる. WT モデルではピーク  $|E_{\text{ff}}|$  は同じ駆出率および壁厚で比較したとき, 全体的にはほとんど変化は認められない. 一方, FS モデルでは, 同じ駆出率および壁厚で比較したとき, 線維ステイフネスが増加するにつれて  $|E_{\text{ff}}|$  は減少した.



**FIGURE 28.** The magnitude of the peak fiber strain  $|\langle E_{ff} \rangle|$  over one cardiac cycle at the end-diastolic phase  $t_{dia}$  for different  $P_d$  ( $= 5, 10, 20,$  and  $40$  mmHg), and for different LVEFs: (A, B) 35%, (C, D) 50%, and (E, F) 65%. The results were obtained with WT model (A, C and E) and with FS model (B, D and F).

この傾向は、ピーク  $|\langle E_{rr} \rangle|$  と同様の傾向がある。そこで、ピーク  $|\langle E_{rr} \rangle|$  とピーク  $|\langle E_{ff} \rangle|$  の相関を図 29 に示す。ある程度の正の相関を認めるものの、相関係数  $r^2$  は 0.73 程度であり、指標としては適さなかった。

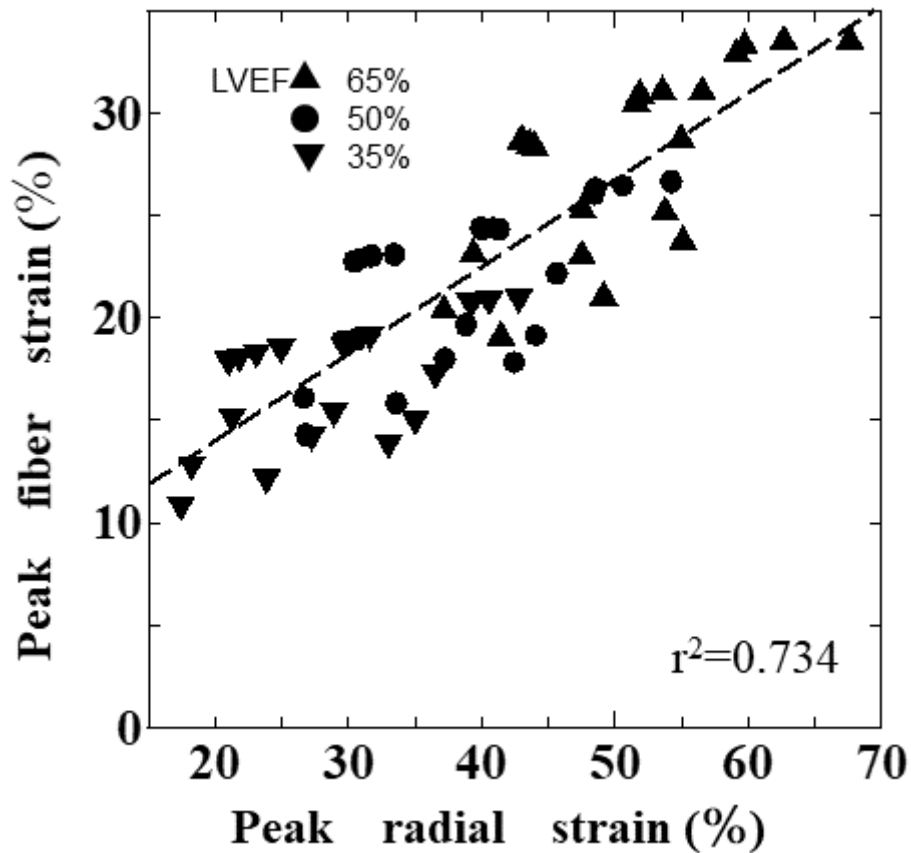
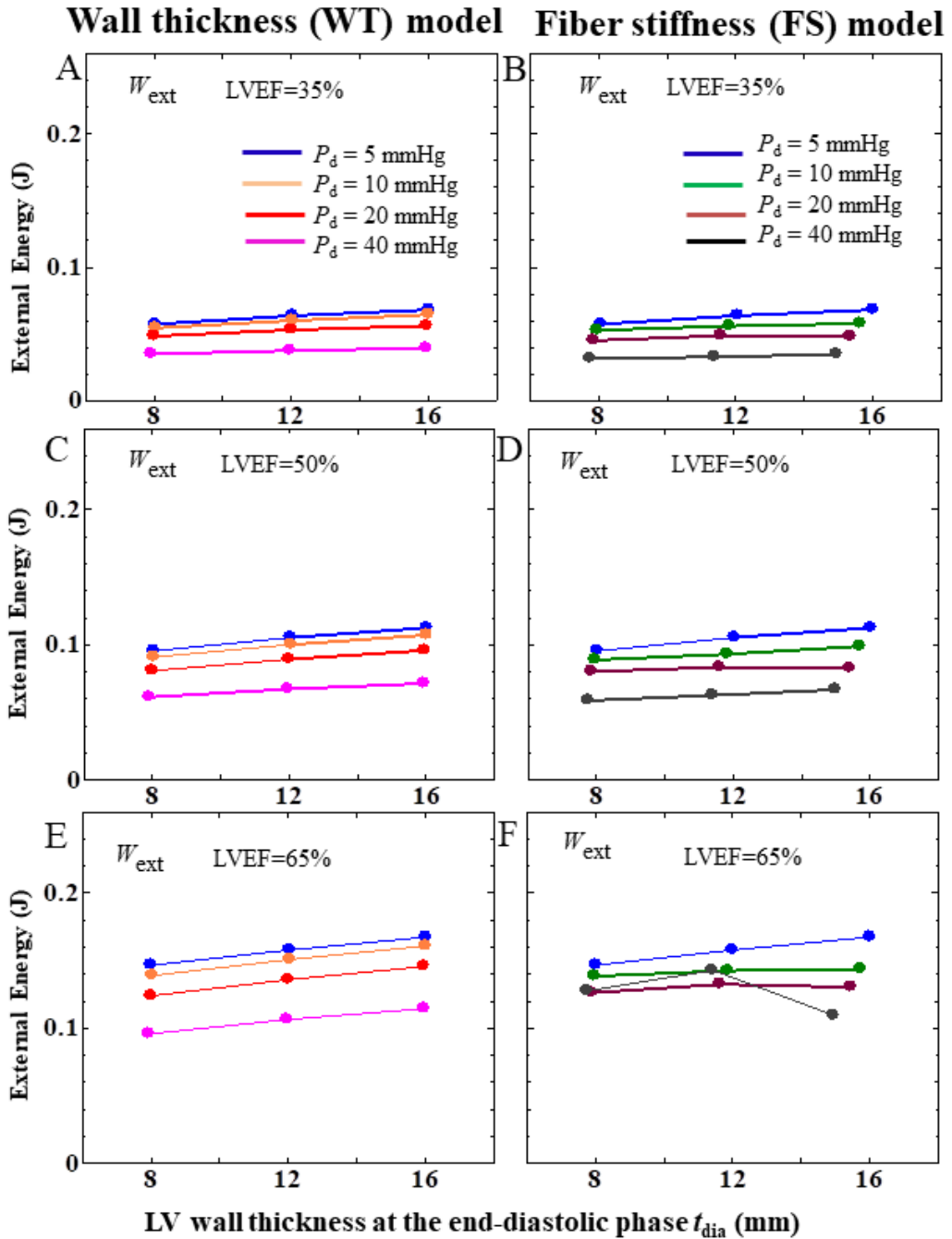


FIGURE 29. The peak fiber strain of  $\langle E_{ff} \rangle$  as functions of the peak radial strain. The shapes and colors show the ejection fraction and the diastolic pressure, respectively.

### 3.3.6 左室壁厚, 拡張末期圧, 左室駆出率におけるエネルギーの変化

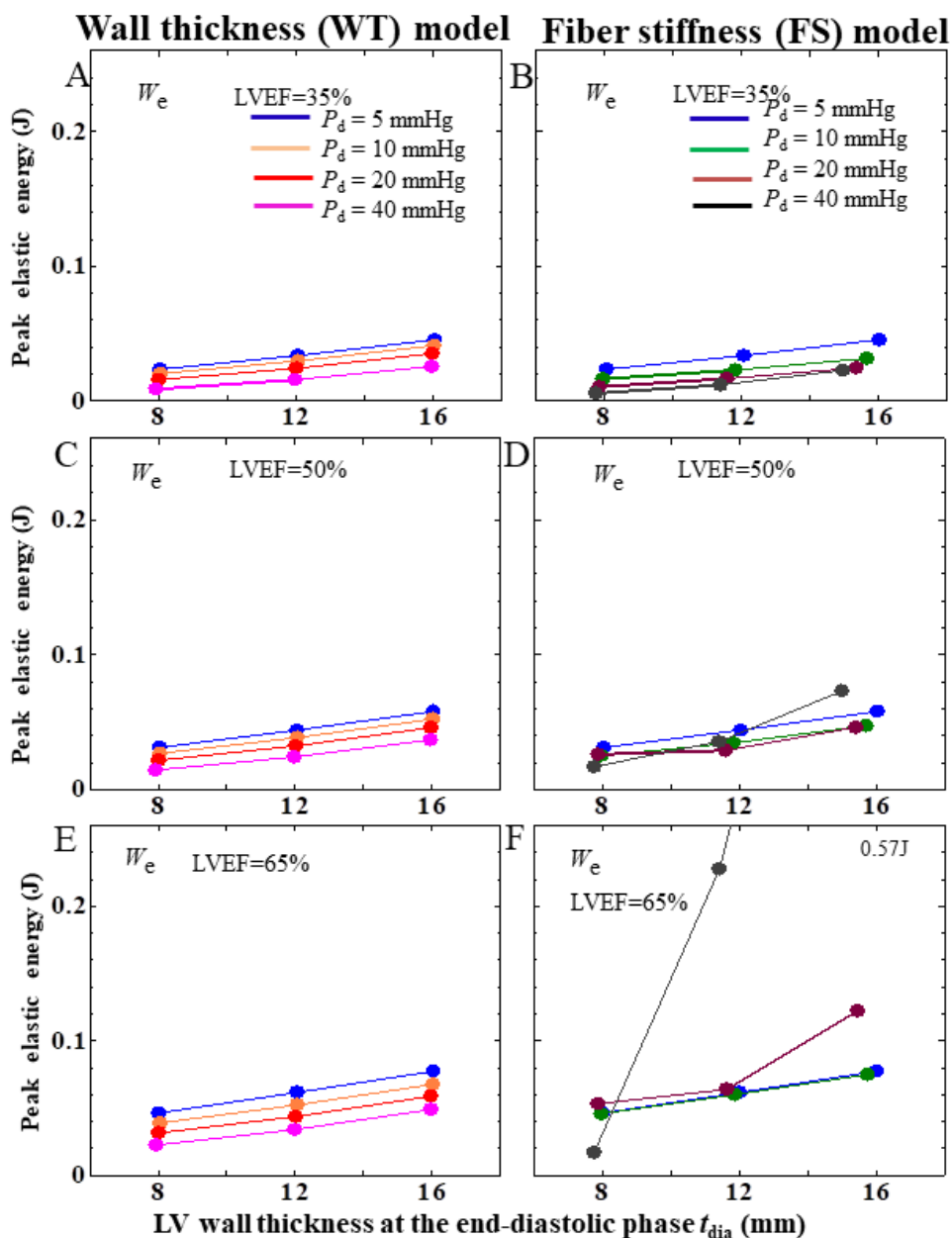
図 30 に心筋の外部エネルギー  $W_{ext}$  を示す.  $W_{ext}$  は, LVEF が増加するにしたがって増加する. また  $W_{ext}$  は, 壁の厚さが増加するにつれてほぼ同じかわずかに増加する. そして  $W_{ext}$  は, 特定の壁厚では, LVDP が増加するにつれてやや減少した. この傾向は WT モデルでも FS モデルでも同様であった. 一般に, 圧力-体積曲線に囲まれた面積分だけ心筋は外部に仕事をしている (Suga et al., 1987). 本研究の計算条件上, 心内腔体積変化は 35%, 50%, 65% に固定しており, 同 LVEF では, 収縮期圧力プロファイルも大きな変化はなく, LVEF が大きくなれば  $W_{ext}$  が増大するのは自明の理で, 拡張期圧力が高いほど, 圧力-体積曲線に囲まれた面積は小さくなるので,  $W_{ext}$  が減少する.



**FIGURE 30.** The external energy  $W_{\text{ext}}$  on the internal pressure over one cardiac cycle at the end-diastolic phase  $t_{\text{dia}}$  for different  $P_d$  ( $= 5, 10, 20,$  and  $40$  mmHg), and for different LVEFs: (A, B) 35%, (C, D) 50%, and (E, F) 65%. The results were obtained with WT model (A, C and E) and with FS model (B, D and F).

図 31 に心筋の最大弾性エネルギー  $W_e^{\text{max}}$  を示す。  $W_e^{\text{max}}$  は、LVEF が増加するにしたがって増加する。また  $W_e^{\text{max}}$  は、壁厚が増加するにしたがって増加する。そして、特定の壁厚では  $W_e^{\text{max}}$  は、LVDP が増加するにつれてやや減少した。最大弾性エネルギーは心筋の変形能に相関する。LVEF が大きいとより変形することは直感通りである。また、心筋重量が大きければ変形に必要なエ

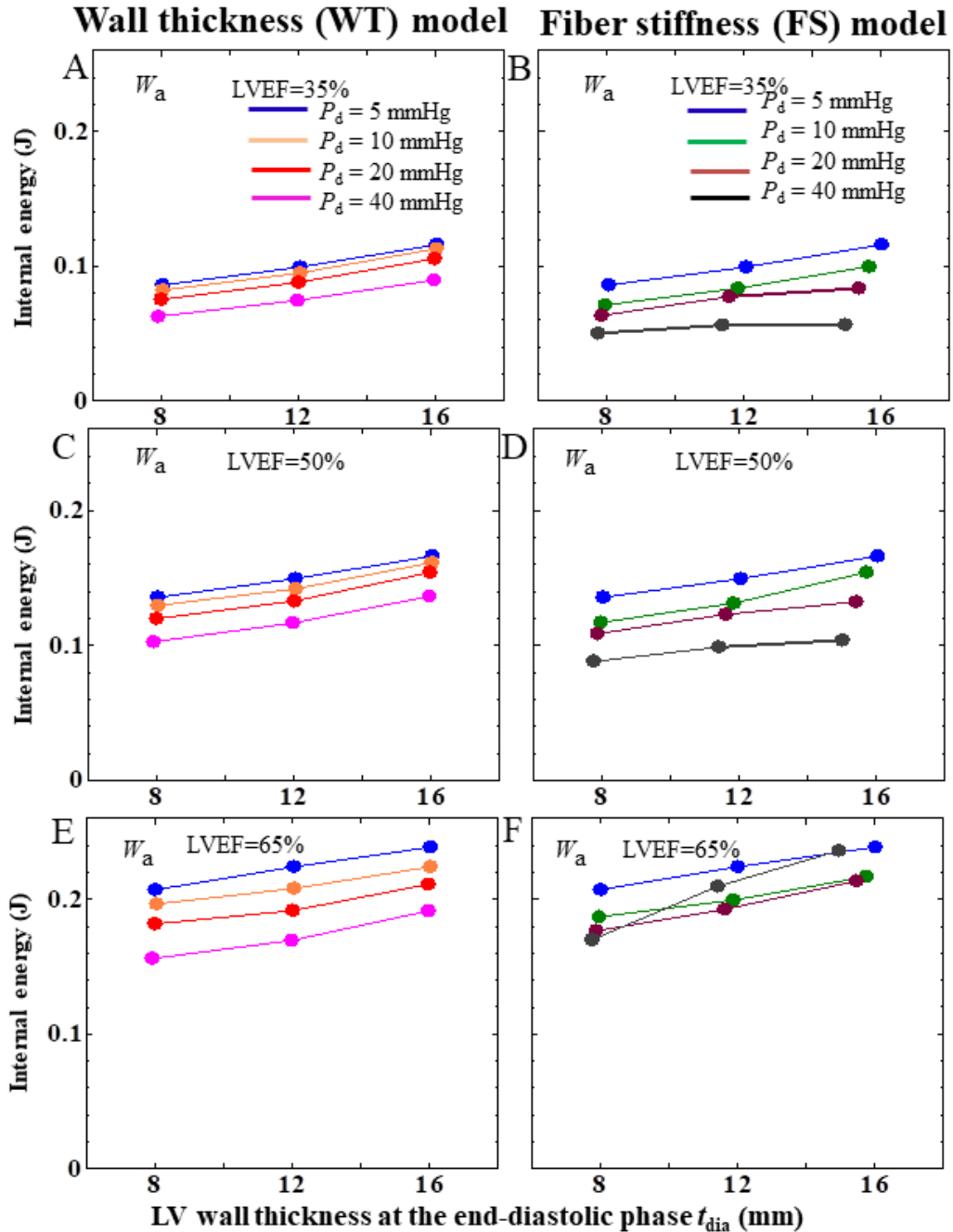
エネルギーも増加し、また、LVDP が高く、 拡張末期で心筋線維が伸展していれば、アクティブな収縮エネルギーが低い状態でも駆出が確保できることが推察された。ただし、FS モデルの LVEF 50%で LVDP 40 mmHg, LVEF 65%で LVDP 20 mmHg 及び 40 mmHg ではこの傾向に反し、収縮すると大きな弾性エネルギーを蓄える。これらの条件は、より心筋が硬い状況を表しており、収縮自体に大きなエネルギーを必要としている。



**FIGURE 31.** The peak elastic energy  $W_e^{\max}$  over one cardiac cycle at the end-diastolic phase  $t_{\text{dia}}$  for different  $P_d$  ( $= 5, 10, 20,$  and  $40$  mmHg), and for different LVEFs: (A, B) 35%, (C, D) 50%, and (E, F) 65%. The results were obtained with WT model (A, C and E) and with FS model (B, D and F).

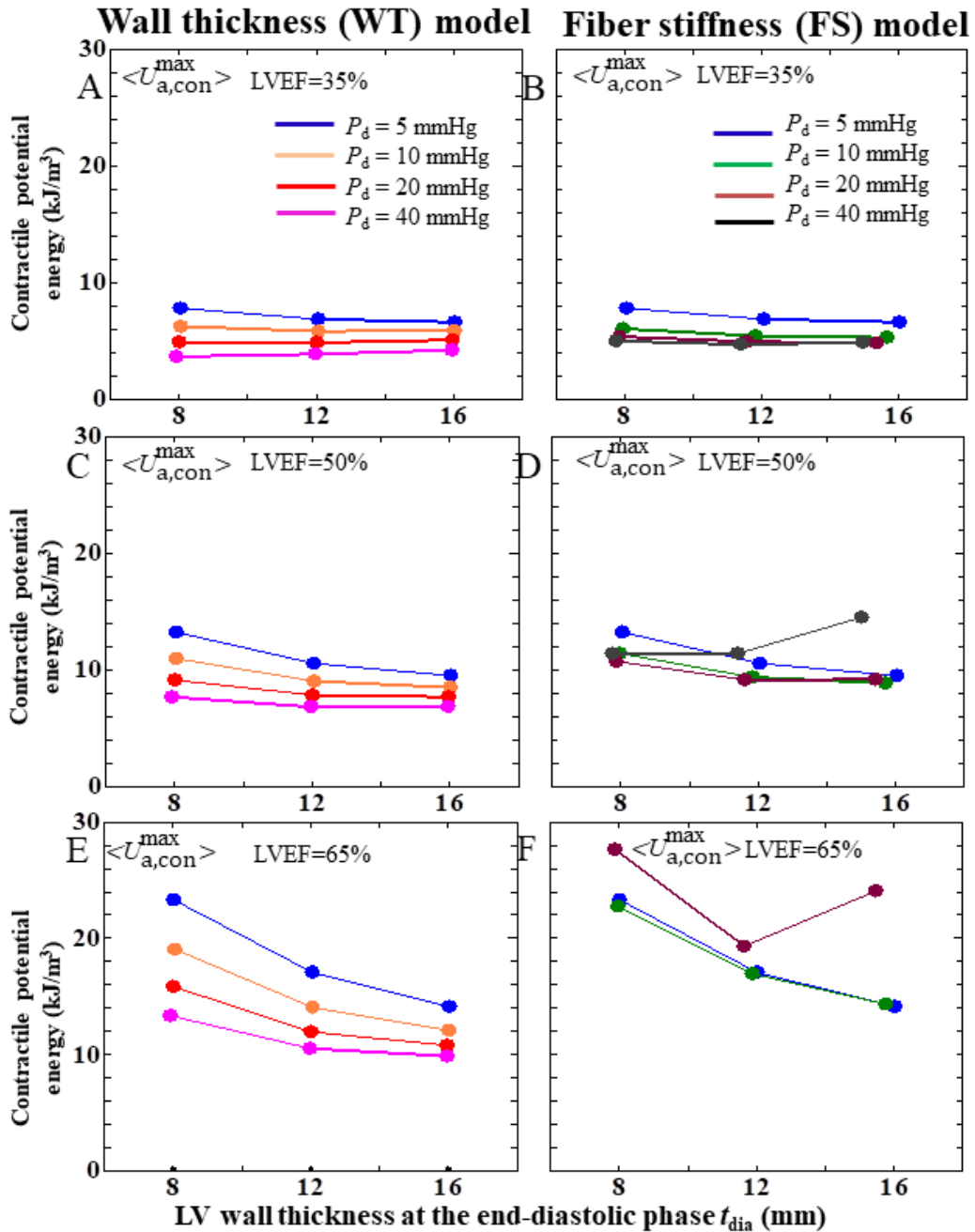
図 32 に心筋収縮エネルギー  $W_a$  を示す。  $W_a$  は、 LVEF が増加するにしたがって増加する。 また壁厚が増加するにつれて増加する。そして、特定の壁厚では、LVDP が増加するにつれてやや

減少した。心筋の運動エネルギーはこれらのエネルギーに比べ無視できるほど小さいので、 $W_a$  は、 $W_e^{\max}$  と  $W_{\text{ext}}$  と同様の傾向を有する。ただし、FS モデルの LVEF 65% で壁厚 12 mm, 16 mm の LVDP 40 mmHg ではこの傾向に反し、大きな心筋収縮エネルギーを必要とした。これらの系は前段で述べたように大きな弾性エネルギーを有するのでより多量の心筋収縮エネルギーを必要とするためである。



**FIGURE 32.** The Internal energy  $W_a$  of the myocardium over one cardiac cycle at the end-diastolic phase  $t_{\text{dia}}$  for different  $P_d$  ( $= 5, 10, 20,$  and  $40$  mmHg), and for different LVEFs: (A, B) 35%, (C, D) 50%, and (E, F) 65%. The results were obtained with WT model (A, C and E) and with FS model (B, D and F).

図33に心筋収縮ポテンシャルエネルギーの心筋全体平均の一心拍での最大値( $\langle U_{a,con}^{max} \rangle$ )を示す。 $\langle U_{a,con}^{max} \rangle$ は、LVEFが増加するにしたがって増加する。壁厚が増加すると心筋全体のエネルギー $W_a$ は増加したが、 $\langle U_{a,con}^{max} \rangle$ は減少する。そして、特定の壁厚では、LVDPが増加するにつれてやや減少した。ただし、収縮するのに多くの弾性エネルギーを必要とするFSモデルのLVEF 50%でLVDP 40 mmHg、またLVEF 65%でLVDP 20 mmHg及び40 mmHgでは、正常状態に比べて極端に大きなポテンシャルエネルギーを必要とした。



**FIGURE 33.** The volume-average contraction potential energy  $\langle U_{a,con}^{max} \rangle$  in the cardiac cycle at the end-diastolic phase  $t_{dia}$  for different  $P_d$  ( $= 5, 10, 20,$  and  $40$  mmHg), and for different LVEFs: (A, B) 35%, (C, D) 50%, and (E, F) 65%. The results were obtained with WT model (A, C and E) and with FS model (B, D and F).

なお、FS モデルの LVEF 65% で LVDP 40 mmHg のパラメーターセットにおける  $\langle U_{a,con}^{max} \rangle$  は図 25F から除外している (壁厚 8 mm, 46.4 kJ/m<sup>3</sup>; 壁厚 12 mm, 72.2 kJ/m<sup>3</sup>; 壁厚 16 mm, 142.0 kJ/m<sup>3</sup>)。

### 3.4 考察

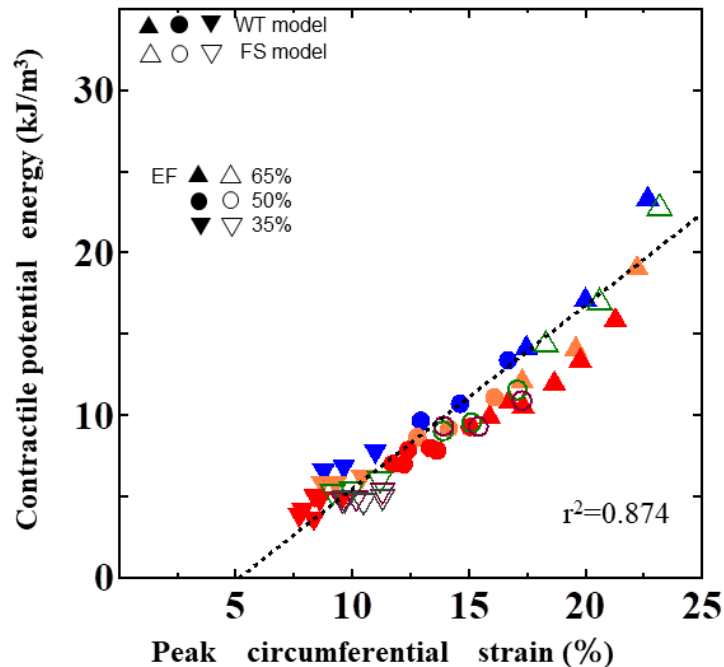
拡張機能障害を伴う心不全 (HFpEF) に関する多くのシミュレーションが行われているが (Adeniran et al., 2015; MacIver et al., 2015; Shavik et al., 2017), 先行研究では心内容積や LVEF が一定でないため、LVEF が維持されておりながらストレインが減少するメカニズムの説明は未だ不十分といえる。また、HFpEF の心筋ストレインはエネルギーの観点から常に厳密に議論されているわけではない。この問題を解明するために、心肥大を厚肉円筒としてモデル化し、LVDP や心筋線維化を変化させ、拡張末期容積を 45 mm, LVEF を 35%, 50%, 65% に固定して心筋ストレインを求めた。

壁厚が増加するにつれて、半径方向および円周方向のピークストレインが減少した (図 21-23)。これは先行の臨床研究結果 (Kraigher-Krainer et al., 2014; Morris et al., 2012) と定性的に一致しており、モデル解析から心肥大と弾性の増加がピークストレインの減少の原因であることを示唆した。しかし、この結果は静的に心筋の圧縮を考えないで変形させたときの研究結果 (MacIver et al., 2015) でも概算が可能である。例えば、LVEF50% で心内膜 ( $r_t=0$ ) での収縮末期の円周方向ストレイン  $|E_{\theta\theta}|$  は、LV 壁厚に関係なく 25% になり、半径が大きくなるにしたがって小さくなる。実際、心外膜領域で計算された  $|E_{\theta\theta}|$  は、壁厚が大きいパラメーターセットで小さくなった (図 20)。これらの結果は、 $|E_{\theta\theta}|$  が最大になるのが、どのパラメーターセットにおいても拡張早期であり、どのパラメーターセットでも同様のストレイン分布を呈するから成立するものと考えられた。一方で、半径方向ストレインは収縮期に最大になるので、パラメーターセットによっては応力を加えて時間が十分に立った状態と異なる分布を呈するため、一定の傾向が得られなかったものと推察する。それでも、FS モデルでは比較的安定していたため、線維スティフネスが大きいほど、ピーク  $|E_{rr}|$  が低下する傾向がある。これらの考察からも、動的にストレインを分析することによって、静的分析では得られない結果を得ることができた。

HFpEF の力学的心筋のエネルギー消費を理解することは有用である。心肥大により、ほぼ同様の外部エネルギーに対し (図 30)、局所の心筋収縮ポテンシャルエネルギーは低下する (図 33) もの、心筋全体の収縮エネルギーは増加する (図 32)。心筋への圧力過負荷は、核内の修飾遺伝子の転写を促進し、ザルコメアとコラーゲンを増加させることが知られている。本結果は、心肥大が不十分な収縮力を補う役割を果たしているという知見と一致する (Lorell et al., 2000)。また、心肥大は潜在的に心筋収縮エネルギー枯渇による心不全を引き起こす可能性を示唆している (Ingwall et al., 2000)。

また、FS モデルの LVEF 50% で LVDP 40 mmHg、LVEF 65% で LVDP 20 mmHg 及び 40 mmHg のパラメーターセットでは、収縮に大きな弾性エネルギーを必要とし (図 31)、心筋局所でも極端に大きなポテンシャルエネルギーを必要とし (図 33)、全体的にも大きな心筋収縮エネルギーを必要とした (図 32)。これらの心筋弾性が極端に高くなるパラメーターセットにおいては、心不全心筋で収縮力が高くなることは実際には考えにくく、心筋スティフネスが高くなると、左室収縮率が低下すると推察された。

そこで、前述のパラメーターセットを除いた残りのパラメーターセットの $|E_{00}|$ と $\langle U_{a,con}^{max} \rangle$ の関係を図 34 に示す。 $|E_{00}|$ と $\langle U_{a,con}^{max} \rangle$ は線形関係を示すことが示された(相関係数  $r^2 = 0.874$ )。式(25)で心筋収縮ポテンシャルエネルギーは線維のストレインに相関することが示されたが、円周方向ストレインにも相関することがこの図により示された。



**FIGURE 34.** The volume-average contraction potential energy  $\langle U_{a,con}^{max} \rangle$  as functions of  $|E_{00}|$ . Closed symbols indicate the wall thickness (WT) model and open symbols indicate the fiber stiffness (FS) model. The shapes and colors show the ejection fraction and the diastolic pressure, respectively.

本研究では、心筋収縮応力がどの心筋線維にも等しく作用すると仮定した。また、無負荷状態での残留ひずみを無視し、一定の心筋粘度を使用した。ただし、以前の実験的研究では、細胞レベルでの心筋収縮応力が壁内の局所において異なることが示され(Haynes et al., 2014)、以前のシミュレーション研究でも、半径方向に不均一な収縮応力を負荷することによってより効率的な心臓収縮が生じたことが示された(Dabiri et al., 2018)。また心筋粘度は、瞬間的に変化する可能性があることも知られている(Kanai et al., 2005)。したがって、アクティブな収縮応力と残留ストレインの分布が心筋ストレインにどのように影響を及ぼすのかをさらに調査する必要がある。また、本研究では心臓電位に2変数心筋電位モデル(Aliev et al., 1996; Sermesant et al. 2006)と、血行動態に2要素ウィンドケッセルモデルを採用するなど単純化しており、心筋壁に対する流体力学の影響を厳密に捉えることはできていない。たとえば、単純なマクスウェルタイプのモデルでは心筋収縮力と電位の間での遅延を完全に再現しているわけではないため、収縮期の持続時間は実際(Hodge et al., 1972)よりも短くなっている。このような収縮期の持続時間はストレイン分布への影響は少ないと思われるが、正確な流体力学的相互作用モデルによってより詳細な分析を実行する必要がある。

### 3.5 まとめ

収縮末期心内容積下で LVEF を 35%, 50%, 65% に固定した場合の心周期中の心筋ストレインのシミュレーションを行った。結果、半径方向および円周方向のストレインが壁厚の増加とともに減少し、心肥大時のストレイン減少を示した。一定の拡張期壁厚である場合には、収縮期左心室壁厚増大が円周方向ピークストレインを減少させ、線維スティフネスの増加が半径方向ピークストレインを減少させた。エネルギーの観点からも、心筋線維の機能不全が生じた際に心拍出量を維持するために拡張末期圧の上昇と心肥大の両方が起こりうることを示唆された。

## 第4章 心機能の駆出率指標の修正:シミュレーションと臨床データによる円周方向ストレインとの検証

### 4.1 背景

HFpEFの発症と進行には種々の機序があり、主要な原因の1つは心筋のエネルギー障害である。診断は、(1)臨床的心不全の特定 (Mckee et al.,1971)、(2)左心室駆出率が50%以上、(3)異常な拡張機能の3つの基準に基づく。しかし、特に拡張機能を非侵襲的に評価することは依然として困難である。心エコー検査やMRIなどの臨床画像技術を使用した以前のいくつかの研究で心肥大と、左心室壁の心筋ストレインは収縮期に減少している (Morris et al., 2012; Kraigher-Krainer et al., 2014; Su et al.,2014; Onishi et al.,2015; Tadic et al.,2019)。長軸方向ストレインは、障害心筋の指標であるMRIガドリニウム造影での遅延像と関連し (Guo et al., 2021)、また再現性が高いことから、長期入院を予測するための指標として臨床的によく使用される (Zhang et al.,2019)。一方、円周方向ストレインも長軸方向ストレインより心血管イベントをより正確に予測するなど (Cho et al.,2009)、有用なマーカーである可能性がある。しかしながら、ストレイン測定には特別な機器と熟練が必要である上、各メーカーの測定機器によってばらつくことが知られている (Takigiku et al., 2012; Farsalinos et al., 2015)。前章では、円周方向ストレインは左室駆出率と拡張期および収縮期の壁厚に関係し、収縮ポテンシャルエネルギーと関連するというを示した。したがって、本章の目的は、この相関を用い、ベッドサイドでより簡単に測定でき、どの装置で測定しても誤差が少ない、心不全の修正駆出率 (Modified ejection fraction; mEF) 指標を提案することである。そこで、前章での心筋収縮シミュレーションを特定のLVEFまたは拡張末期容積に対するさまざまな心筋壁厚、心筋ステイフネス、拡張期末期圧の下で行い、左心室壁の円周方向ストレインと収縮ポテンシャルエネルギーを評価した。これらの結果から、ストレインを推定するための指標として、LVEFと心外膜内の内部容積の収縮率の積であるmEFを提案する。mEFの結果は、臨床研究論文7編と比較し妥当性を検証する。

### 4.2 方法

#### 4.2.1 新規心機能指標の定義

心筋ストレインの代わりに、心機能を推定するための指標として以下に定義される修正駆出率 mEF を提案する。

$$\text{mEF} = \text{EF} \times \frac{V_{\text{out,dia}} - V_{\text{out,min}}}{V_{\text{out,dia}}} \quad (38)$$

$$V_{\text{out}} = V_{\text{in}} + V_{\text{m}}, \quad (39)$$

ここで、 $V_{\text{in,dia}}$ および $V_{\text{out,dia}}$ は、それぞれ拡張末期の心内膜および心外膜内の内部容積、 $V_{\text{in,sys}}$ は収縮末期での心内膜容積、 $V_{\text{out,min}}$ は、収縮期間中の心外膜内の最小内部容積、 $V_{\text{m}}$ は心筋容積である。mEFはLVEFと心外膜内の内部容積の収縮率の積である。

#### 4.2.2 修正駆出率 mEF と円周方向ストレインとのシミュレーションおよび臨床データにおける比較

新規指標 mEF と LVEF に対して WT モデルも, FS モデルも含めて前章で算出した最大体積平均円周方向ストレイン $\langle E_{\theta\theta} \rangle$ を比較した. また同時に新規指標 mEF と, 心筋収縮ポテンシャルエネルギーの心筋全体平均の一心拍での最大値 $\langle U_{a,con}^{max} \rangle$ との関連を調査した.

表 5 に示すように, 健常群と HFpEF 群に対して心エコー検査または MRI によって円周方向ストレインと心臓の形態を測定した研究に基づいて mEF の臨床的有用性を検討する.

**Table 5** Characteristics and referenced clinical indices in clinical studies.

First Author, Year	Echo/MRI	Number of subjects	Referenced clinical indices*1
1 Wang et al. 2008	Echo (GE)	Control 17, HFpEF 20	LVEDV, LVESV, LVM
2 Nguyen et al. 2010	Echo (GE)	Control 30, High LA pressure 30	LVDd, LVMi, BSA
3 Abe et al., 2013	Echo (GE)	Control 19, HFpEF 10	LVDd, LVDs, LVT
4 Hung et al 2016	Echo (GE)	Control (Healthy 40, Co-morbidity 108), HFpEF 58	LVEDV, LVESV, LVT
5 Iwano et al. 2016	Echo(Ph)	Control 31, HFpEF 50	LVEDV, LVESV, LVMi, BSA
6 Tanacli et al., 2020	MRI (Ph)	Control 20, HFpEF 20	LVEDVi, LVT*2, BSA
7 Hashemi et al., 2021	MRI (Ph)	Control 12, HFpEF 19	LVEDVi, CO, CI LVT, BSA

\*1 Describes indices other than left ventricular ejection fraction and circumferential strain.

\*2 Circumferential strain was extracted from the graph.

GE: General Electric Company. Ph: Phillips. HFpEF: Heart Failure with preserved Ejection Fraction.

LVEDV(i): Left Ventricular End Diastolic Volume (index). LVM(i): Left Ventricular Mass (index).

LVESV(i): Left Ventricular End Systolic Volume (index). LVT: Left Ventricular Thickness.

LVDd: Left Ventricular End Diastolic dimension. BSA: Body Surface Area.

CO: Cardiac Output. CI: Cardiac Index.

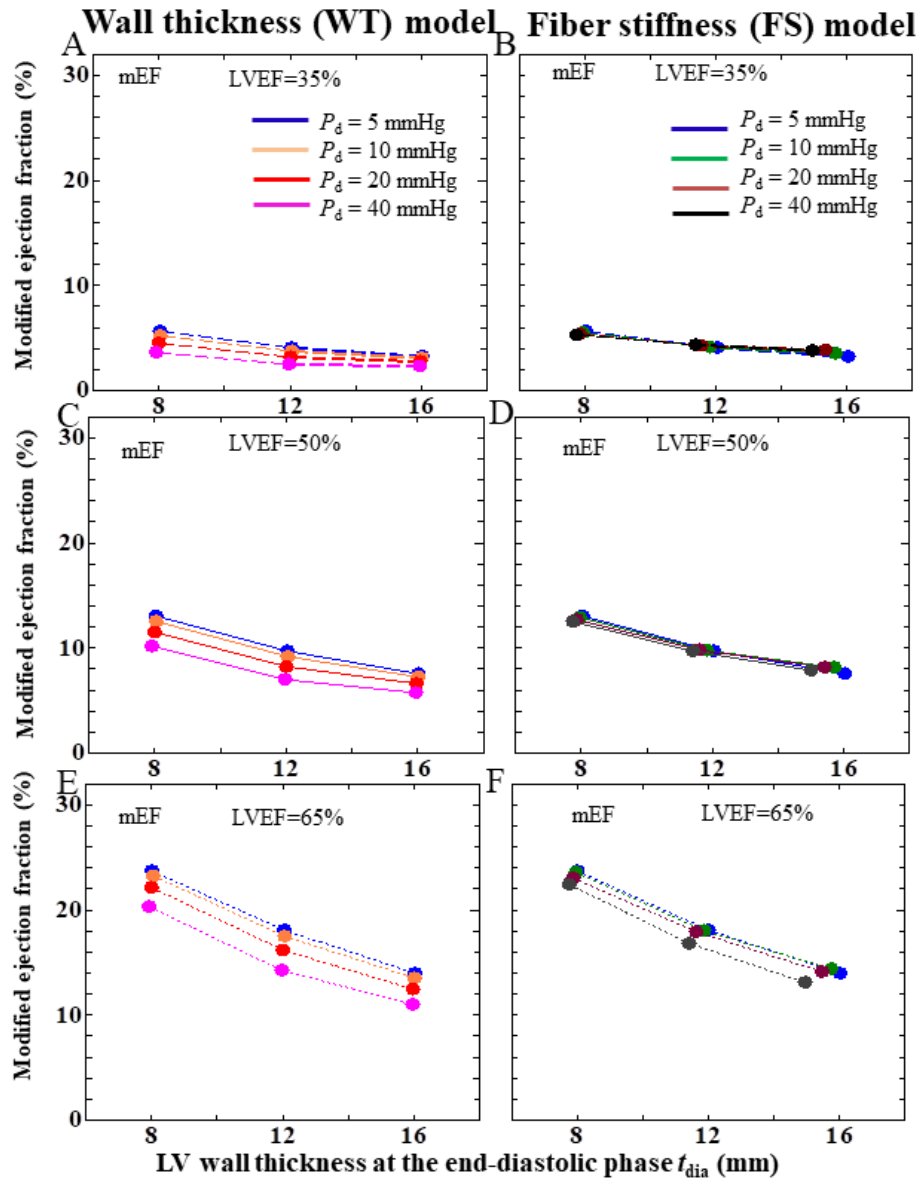
ここでは, 詳細な臨床データがないことから, 収縮期でも心筋の厚さは変化せず, 壁の厚さはすべての心筋領域で一定であると仮定する. mEF は臨床分野で一般的に使用される (40) 式の心腔体積(Teichholz et al., 1976) , (41) 式の左心室質量 (LVM) (Devereux et al., 1986) , (42) 式の体表面積 (BSA) (Du Bois et al., 1916)の式を使用して計算した.

$$V_{in,dia} = \frac{7D_{in,dia}^3}{2.4 + D_{in,dia}}, \quad (40)$$

$$\text{LVM} = 0.832[(D_{\text{in,dia}} + 2t_{\text{dia}})^3 - D_{\text{in,dia}}^3] + 0.6, \quad (41)$$

$$\text{BSA} = 7.184 \times 10^{-3} H^{0.725} W^{0.425}, \quad (42)$$

ここで、 $D_{\text{in,dia}}$ は拡張末期の左心室径であり、 $t_{\text{dia}}$ は心筋壁厚、 $H$ は身長、 $W$ は体重である。たとえば、表3の文献1 (Wang et al., 2008) では、左心室拡張末期容積、収縮末期容積、および(41)式にLVMを代入し、 $t_{\text{dia}}$ を求めることによって、 $V_{\text{out,dia}}$ および $V_{\text{out,min}}$ を算出した。

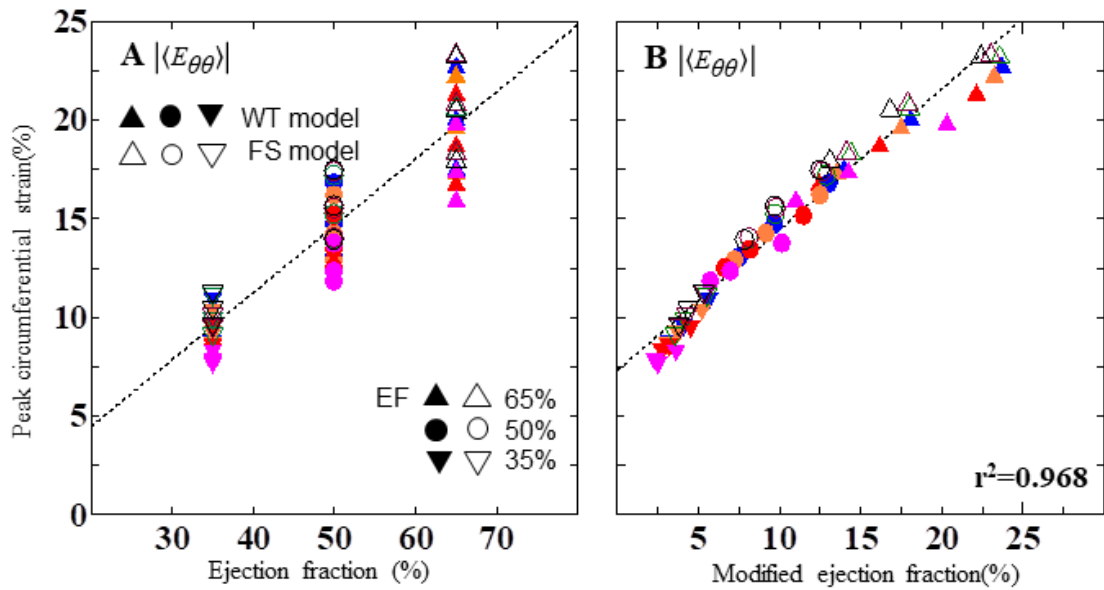


**FIGURE 35.** Modified ejection fraction mEF at the end-diastolic phase  $t_{\text{dia}}$  for different  $P_d$  (= 5, 10, 20, and 40 mmHg), and for different LVEFs: (A, B) 35%, (C, D) 50% and (E, F) 65%. The results were obtained with WT model (A, C and E) and with FS model (B, D and F).

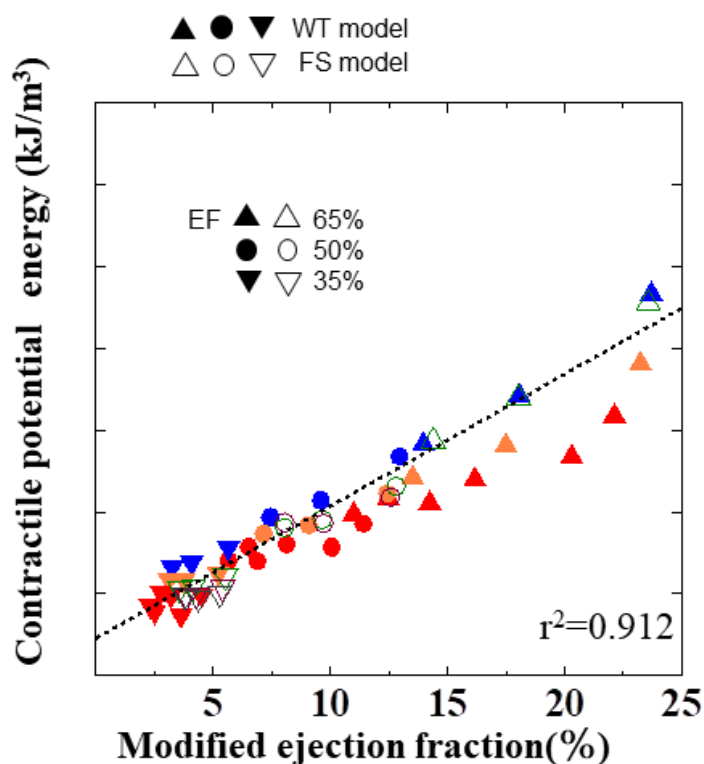
### 4.3 結果

各 LVDP における心筋壁厚に対する mEF を図 35 (A: WT モデル, B: FS モデル) に示す. mEF は, LVEF が増加するにしたがって増加する. また壁厚が増加するにしたがって減少する. そして, WT モデルでは, 特定の壁厚で, LVDP が増加するにつれてやや減少した. FS モデルでは LVDP の変化はほぼなかった. 図 18-20 のピーク  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  と同様の傾向を示しているのがわかる.

WT, FS 両モデルの全てのシミュレーションで, それぞれ LVEF と mEF に対するピーク  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  を図 36A, 36B に示す. 同じ LVEF においてピーク  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  は大きなばらつきがある (図 36A). 一方, mEF とピーク  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  は有意な相関を示した (図 36B).



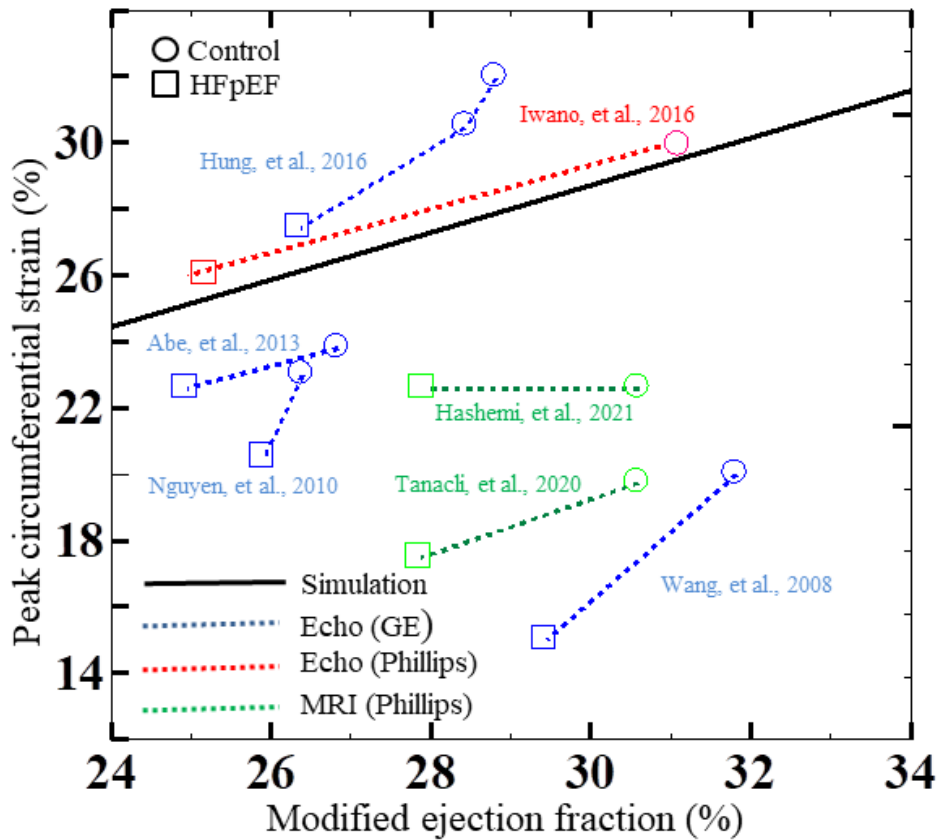
**FIGURE 36.** The peak volume-average circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  over one cardiac cycle as a function of (A) left ventricular ejection fraction (LVEF) or (B) modified ejection fraction (mEF)



**FIGURE 37.** The volume-average contraction potential energy  $\langle U_{a,con}^{max} \rangle$  as functions of modified ejection fraction (mEF). Closed symbols indicate the wall thickness (WT) model and open symbols indicate the fiber stiffness (FS) model. The shapes and colors show the ejection fraction and the diastolic pressure, respectively.

図 34 と同様に、FS モデルの LVEF 50%で LVDP 40 mmHg, LVEF 65%で LVDP 20 mmHg 及び 40 mmHg のパラメーターセットを除いた mEF と  $\langle U_{a,con}^{max} \rangle$  を図 37 に示す. 図 34 ではピーク  $| \langle E_{\theta 0} \rangle |$  と  $\langle U_{a,con}^{max} \rangle$  は線形関係を示すことが示されたが、ここでは mEF と  $\langle U_{a,con}^{max} \rangle$  と相関が示された(相関係数  $r^2 = 0.912$ ).

図 38 は、表 3 の 7 つの臨床研究の測定に基づいて概算した mEF とピーク  $| \langle E_{\theta 0} \rangle |$  の関係を示す. 同時に図 28B に示すシミュレーションで得られた回帰直線も示す. 計算された mEF とピーク  $| \langle E_{\theta 0} \rangle |$  は共に、HFpEF グループの方が健常グループよりも低くなり、測定年代や測定機器および測定会社によって絶対値は大きく変わるものの、7 研究のうち 6 つは、mEF とストレインの間に正の相関関係を示した.



**FIGURE 38.** The peak circumferential strain obtained with clinical measurements in previous studies are replotted as a function of modified ejection fraction, where circles indicate controls, and squares indicate HFpEF patients. The solid line obtained with simulation shown in Fig. 28B. The colors indicate different imaging modalities and vendors: blue indicates Echo (GE) (Wang, et al., 2008; Nguyen, et al., 2010; Abe, et al., 2013; Hung, et al., 2016), red indicates Echo (Phillips) (Iwano, et al., 2016) and green indicates MRI (Phillips) (Tanacli, et al., 2020; Hashemi, et al., 2021).

#### 4.4 考察

長軸方向のみならず円周方向ストレインは、心不全を検出するマーカーとして有用である報告がなされているが (Morris et al., 2012; Kraigher-Krainer et al., 2014; Su et al., 2014; Onishi et al., 2015; Tadic et al., 2019), ストレイン測定には特別な機器と熟練が必要であり, 各メーカーの測定機器によってばらつくことが知られている (Takigiku et al., 2012; Farsalinos et al., 2015). また, 線維方向および円周方向ストレインと収縮ポテンシャルエネルギーがよく相関していることを前章で示した. したがって, ベッドサイドでより簡単に測定でき, 通常の装置で測定しても誤差が少ない, 心不全の修正駆出率 (Modified ejection fraction; mEF) 指標を提案する.

結果, ピーク  $|E_{\theta\theta}|$  が同じ LVEF で大きく変化する (図 36A) が mEF とよく相関する ( $r^2 = 0.968$ ; 図 36B). これは前章で示したように, 主に mEF が心外膜側の円周方向ストレインの減少を反

映しているためである。さらに、 $mEF$  と  $\langle U_{a,con}^{max} \rangle$  は相関がある ( $r^2 = 0.912$ ; 図 37)。したがって  $mEF$  を測定することにより、収縮ポテンシャルエネルギーを推測できる可能性を示した。

また、 $mEF$  は、先行臨床研究のほとんどでピーク  $|E_{00}|$  と正の相関がある (図 38)。特に、LVEF がほとんど変化しない正常心筋と HFpEF 心筋のデータで、 $|E_{00}|$  との相関を見ることができる。したがって、 $mEF$  を測定することによって  $|E_{00}|$  および  $\langle U_{a,con}^{max} \rangle$  を LVEF より推定できる可能性がある。

しかしながら、特に心収縮期で壁厚が変化しないことなど  $mEF$  の計算は概算にしか過ぎないこと、左心室容積、左心室質量、体表面積の式はの経験に基づいた式であり、物理的意味に乏しいこと、比較的古い (2010 年以降) のストレインの臨床測定値は、機器測定会社によって異なる場合があるので必ずしも正確ではないことに注意が必要である。また、本解析では、前章で述べた通り、心筋壁に対する流体力学の影響を厳密に表現していない。しかし、これらの不正確性にも関わらず、 $mEF$  は画像診断法や測定機器に関係なく収縮ポテンシャルエネルギー、ひいては心不全の有用な指標となる可能性がある。今後は、心エコー検査や心臓 MRI を用いた  $mEF$  を中心とした臨床試験を実施することが望まれる。

臨床試験の例として次のようなものを提案する。(1) LVEF が保たれ、健常者や局所的壁運動低下がない弁膜疾患患者、肥大性心筋症患者、HFpEF 患者などをエントリーし、経時的にエコーまたは MRI によって、LVEF、 $mEF$  および円周方向ストレインを測定し、時間変化 (加齢や病気の進行) による各指標の変化を観察し、 $mEF$  および円周方向ストレインの有効性を検証する。(2) 高度高血圧患者や高度糖尿病患者をエントリーし、血圧、血糖の加療を行い、治療前後の  $mEF$  および円周方向ストレインを測定することによって心筋消費エネルギーの変化を検証する。

#### 4.5 まとめ

心筋ストレインの代わりに、ストレインを推定するための指標として修正駆出率 (Modified ejection fraction;  $mEF$ ) を提案した。これは、LVEF と心外膜内の内部容積の収縮率の積として定義される。シミュレーションで得られたピーク円周ストレインと収縮ポテンシャルエネルギーが、 $mEF$  と高い相関をもつことを示した。さらに、 $mEF$  は、先行の臨床実験で得られたピーク円周ストレインも推定できることがわかった。 $mEF$  は、画像診断法や測定機器に関係なく収縮ポテンシャルエネルギー、ひいては心不全の有用な指標となる可能性がある。今後は、心エコー検査や MRI を用いた  $mEF$  を中心とした臨床試験を行い、その有効性の検証を行う必要がある。

## 第5章 結言

現在、治療技術の発達により急性心筋梗塞や弁膜症に対する成績はよくなっている。一方、高血圧や糖尿病、心房細動をはじめ、老化による心不全は、年々死因として増加しており、今後は心不全を標的とした治療戦略を考える必要がある。中でも、心不全の指標として左室駆出率を臨床指標として伝統的に用いてきたが、左室駆出率が保たれている心不全（HFpEF）が増加しており、予後も決して良くない。そこで、HFpEF 患者に見られる左室駆出率が保たれた状態でおこる心筋ストレインの詳細を明らかにすることと、新規心不全指標の探索を目的として、厚肉円筒モデルを用いた心筋収縮シミュレーションを行った。

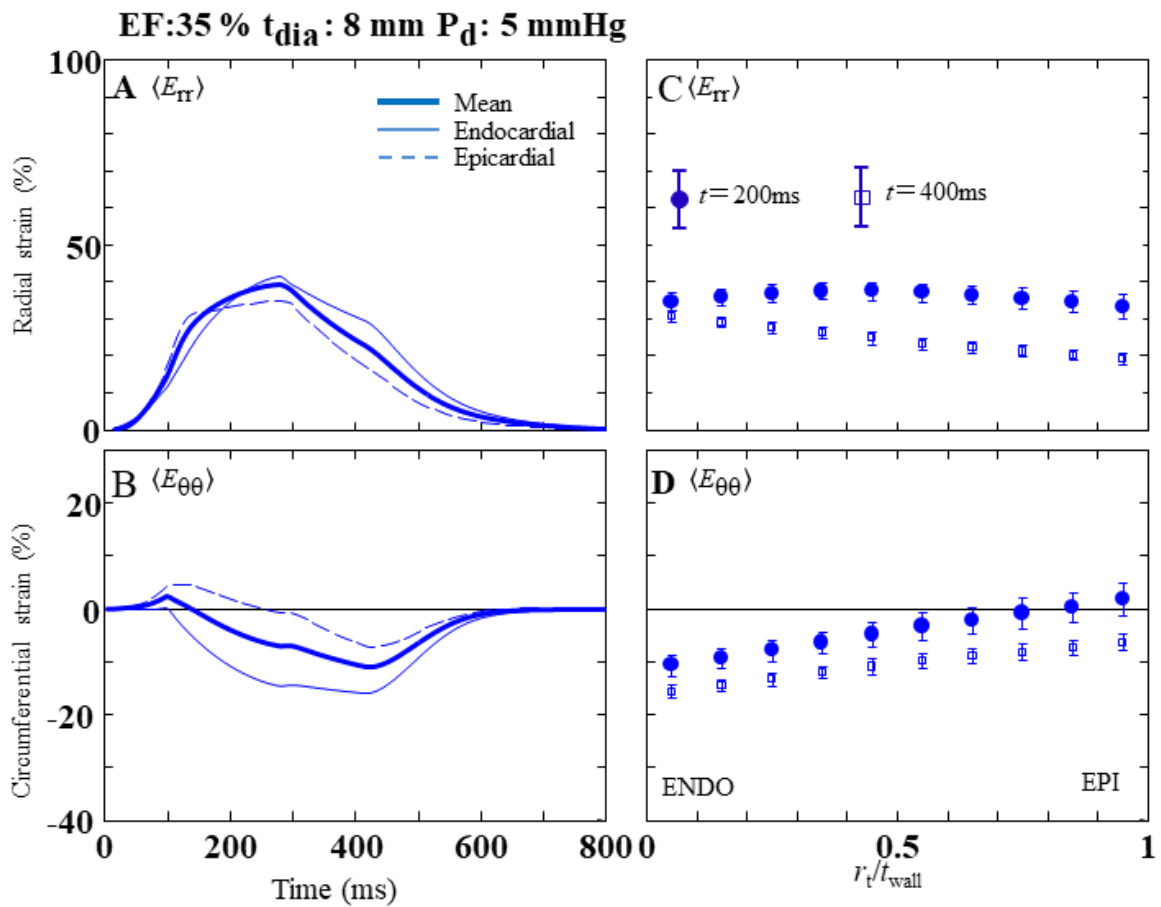
第2章では、心臓収縮におけるストレインを記述するために心筋形状、心筋電位および伝播、電位に関連した収縮応力を数理モデル化し、厚肉円筒モデルを用いた心筋収縮シミュレーションを行った。計算で得られた周方向及び半径方向のストレインは、微小変形の下では理論値と良好な一致を示すことがわかった。

第3章では、収縮末期心内容積下で LVEF を 35%、50%、65% に固定した場合の心周期中の心筋ストレインをシミュレーションした。半径方向および円周方向のストレインが壁厚の増加とともに減少し、心肥大時のストレイン減少を示した。半径方向ストレインは収縮応力が作用している収縮期にピークに達する一方、円周方向ストレインは収縮応力が作用した後である各調速機にピークに達する。よって、ピーク円周方向ストレインの方がパラメーターセットにかかわらず一定の傾向を示す。一定の拡張期壁厚である場合には、収縮期左室壁厚増大が円周方向ピークストレインを減少させ、線維スティフネスの増加が半径方向ピークストレインを減少させた。エネルギーの観点からも、拡張末期圧の上昇と心肥大の両方が、心筋線維の機能不全が生じた際に心拍出量を維持するために起こりえることを示唆された。

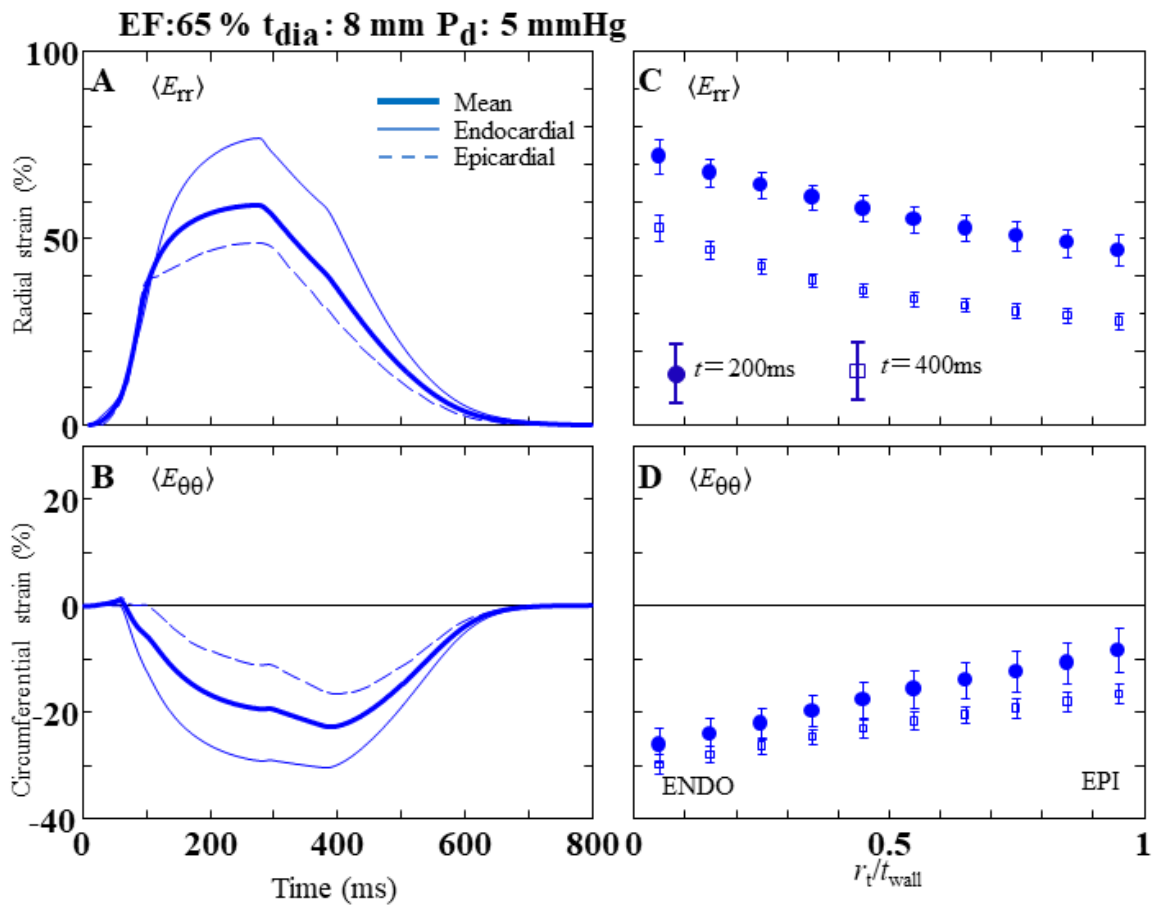
第4章では、心筋ストレインの代わりに、ストレインを推定するための指標として修正駆出率 mEF を提案した。これは、LVEF と心外膜内の内部容積の収縮率の積として定義される。シミュレーションで得られたピーク円周ストレインと収縮ポテンシャルエネルギーが、mEF と高い相関をもつことを示した。さらに、mEF は、先行の臨床実験で得られたピーク円周ストレインも推定できることがわかった。mEF は、画像診断法や測定機器に関係なく収縮ポテンシャルエネルギー、ひいては心不全の有用な指標となる可能性がある。今後は、心エコーや心臓 MRI を用いた mEF を中心とした臨床試験を行い、その有効性の検証を行う必要がある。本研究の知見が、力学的観点から心不全の病態解明に迫るバイオメカニクス研究の一助となり、臨床医学における新たな診断方法の確立と意志決定の土台となることを期待している。

## 付録 その他パラメーターセットにおけるストレイン時間経過および分布

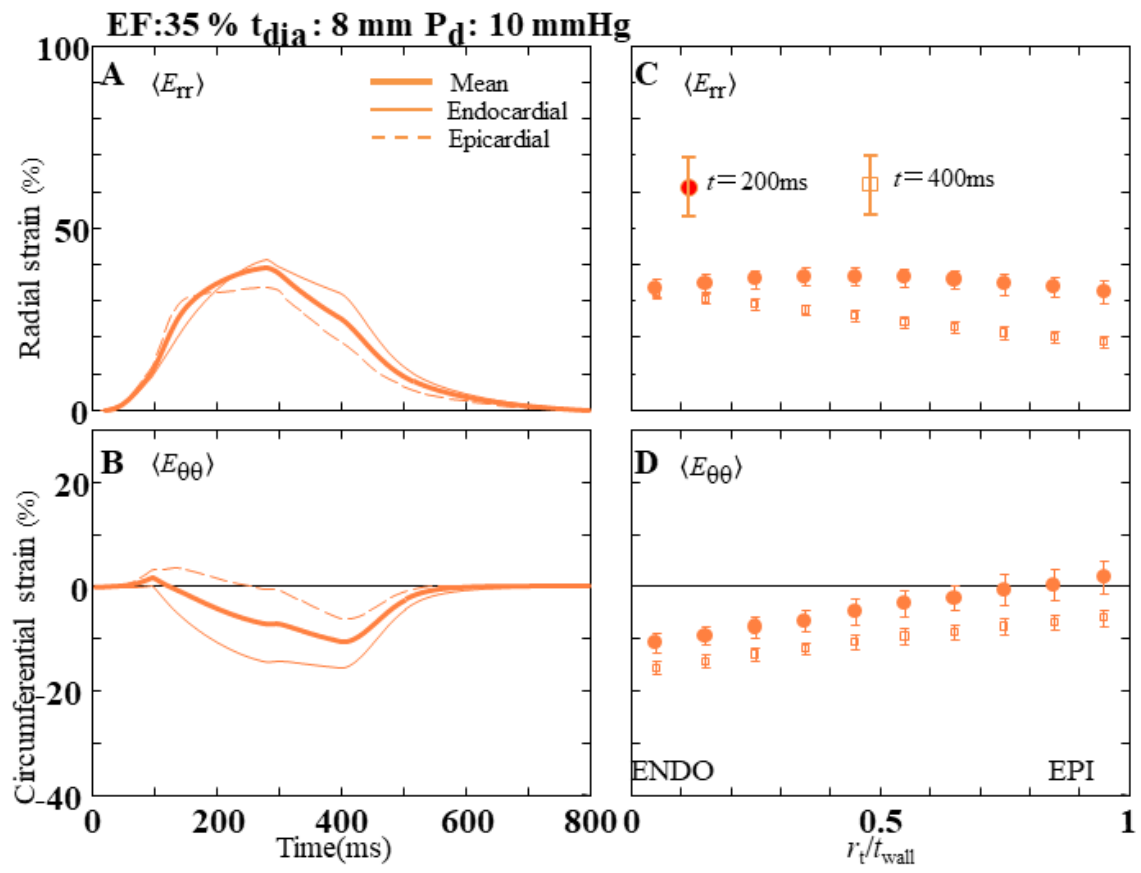
半径方向ストレイン $E_{rr}$ および円周方向ストレイン $E_{\theta\theta}$ の1周期 $T_p$ にわたる時間経過および、収縮期 ( $t = 200$  ms) および拡張初期 ( $t = 400$  ms) での $E_{rr}$ ,  $E_{\theta\theta}$ の半径方向に10分割した分布を以下に示す. 図番号はパラメーターセットのインデックスにL, M, Hをつけたものとなっておりそれぞれ, LVEFが35%, 50%, 65%に対応する. 本文中の図13と同様に, Aに半径方向ストレイン $E_{rr}$ の時間経過, Bに円周方向ストレイン $E_{\theta\theta}$ の時間経過, Cに半径方向ストレイン $E_{rr}$ の収縮期 ( $t = 200$  ms) および拡張初期 ( $t = 400$  ms) での半径方向に10分割した分布, Dに円周方向ストレイン $E_{\theta\theta}$ の半径方向に10分割した分布を示している.



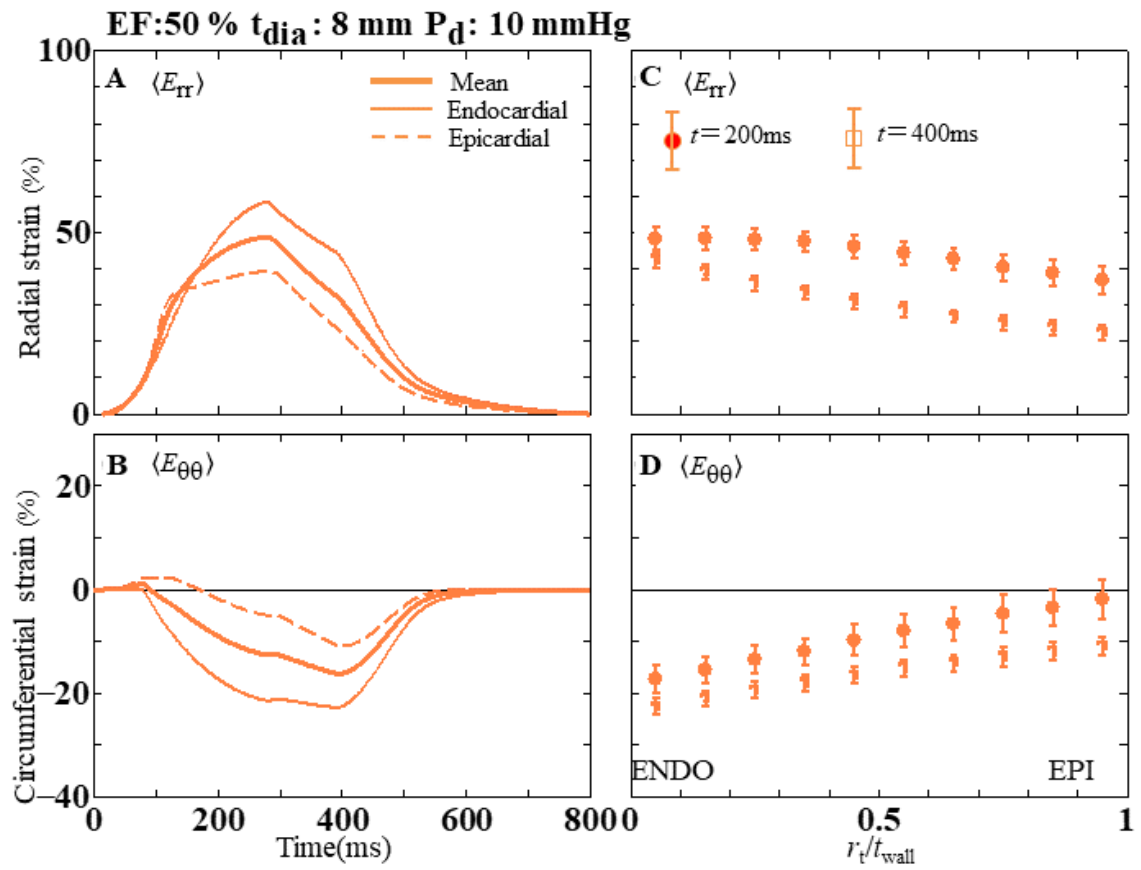
**FIGURE WT1L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{dia} \approx 8$  mm and  $P_d = 5$  mmHg (model WT1 and FS1) at 35% LVEF. Solid bold lines are the volume-average strain, solid thin lines are the endocardial strain, and dashed lines are the epicardial strain. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction, where strains in the systolic ( $t = 200$  ms) and diastolic ( $t = 400$  ms) phases are represented by closed circle and opened square, respectively. The mean and standard deviation of each strain is also displayed.



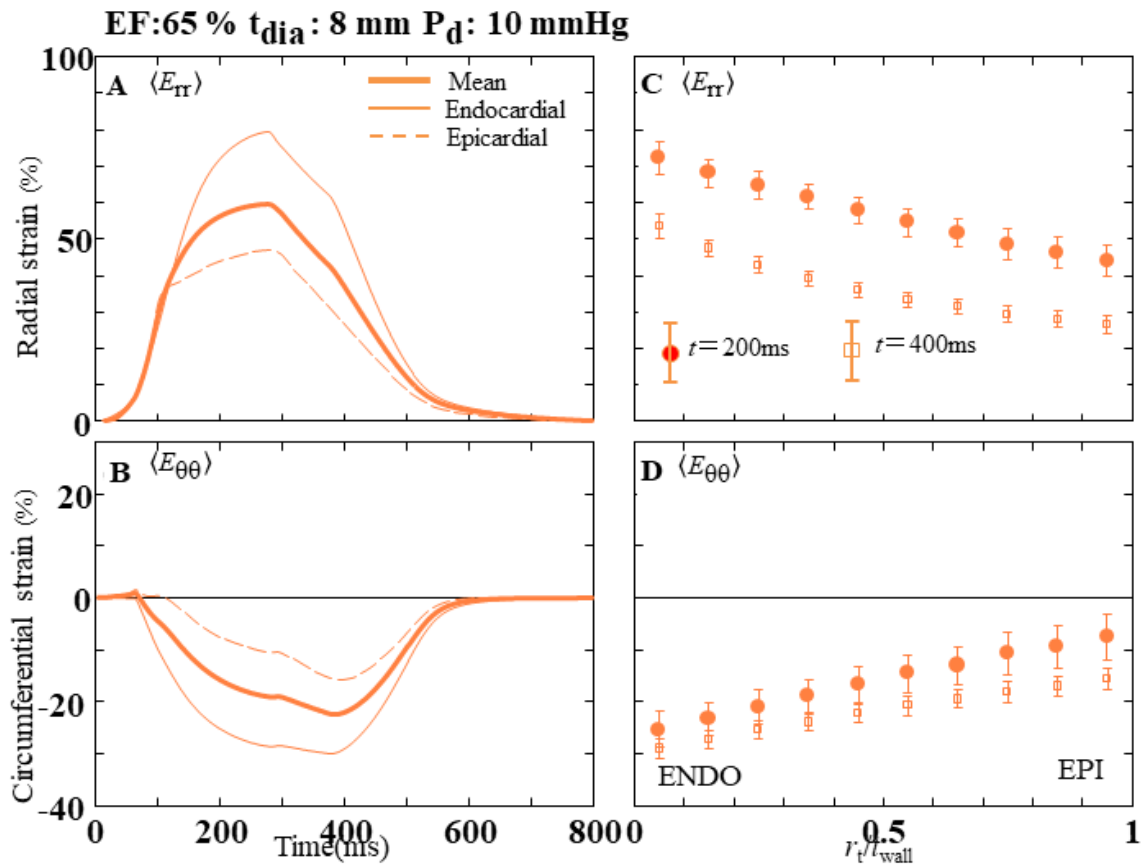
**FIGURE WT1H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 5 \text{ mmHg}$  (model WT1 and FS1) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



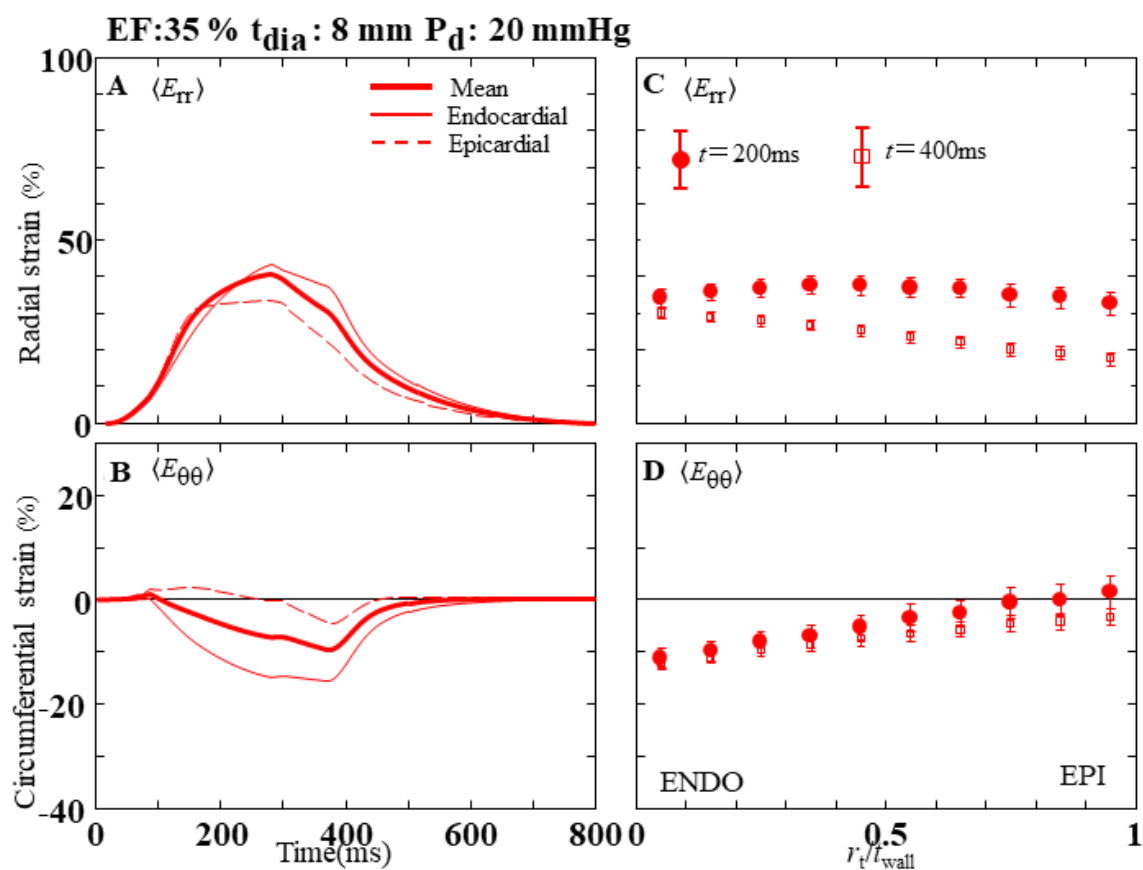
**FIGURE WT2L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model WT2) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



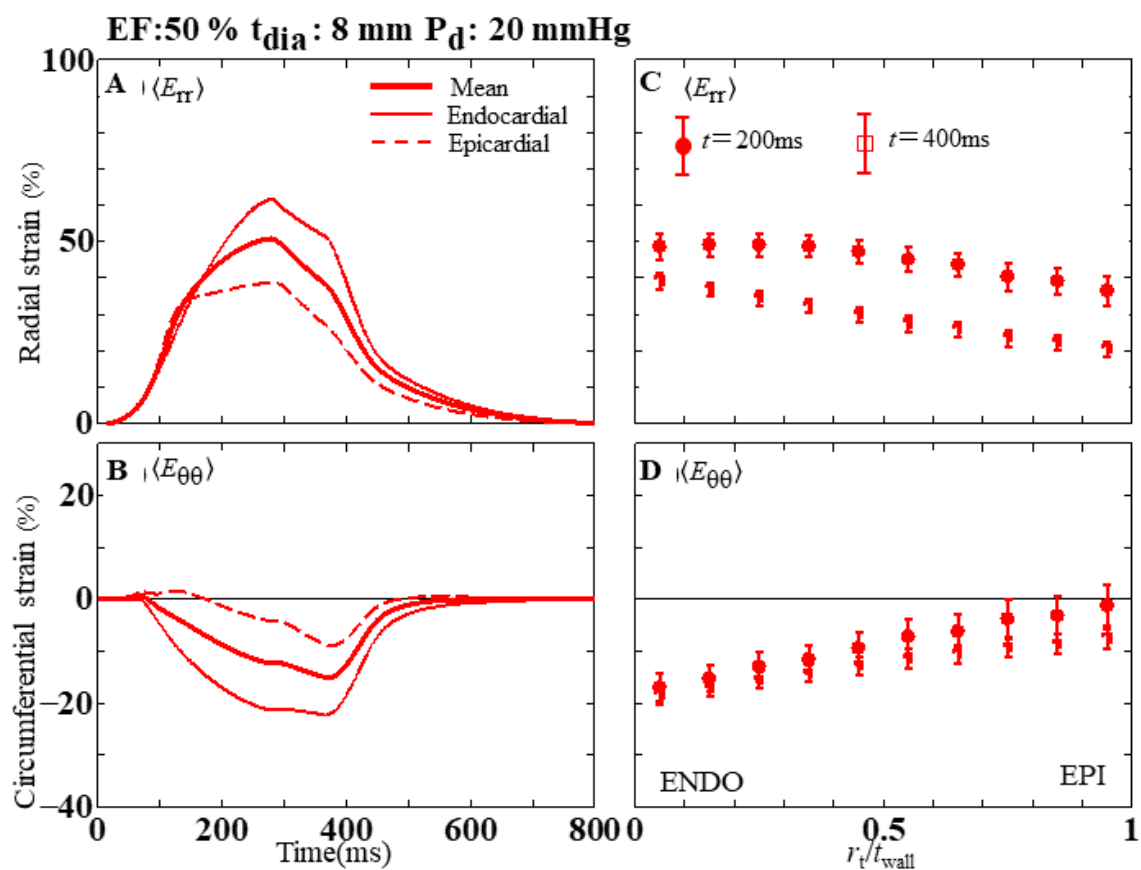
**FIGURE WT2M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model WT2) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



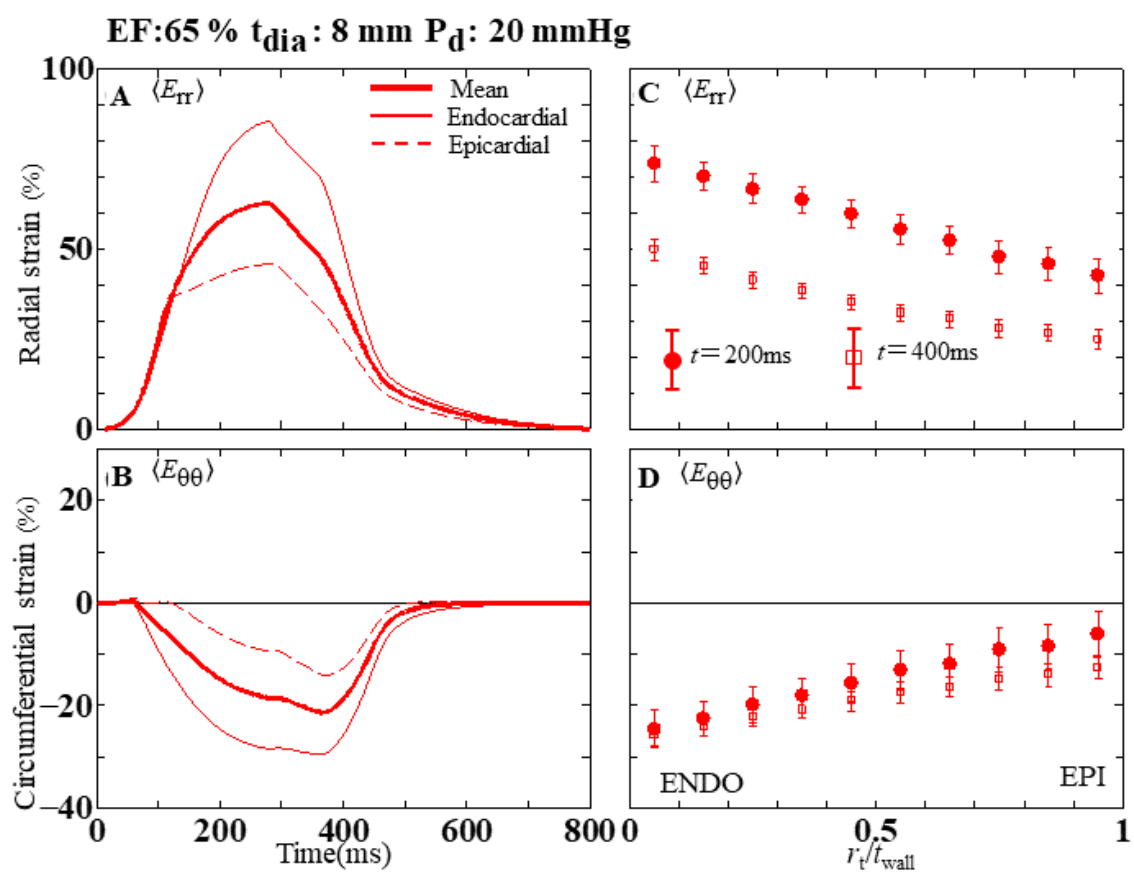
**FIGURE WT2H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model WT2) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



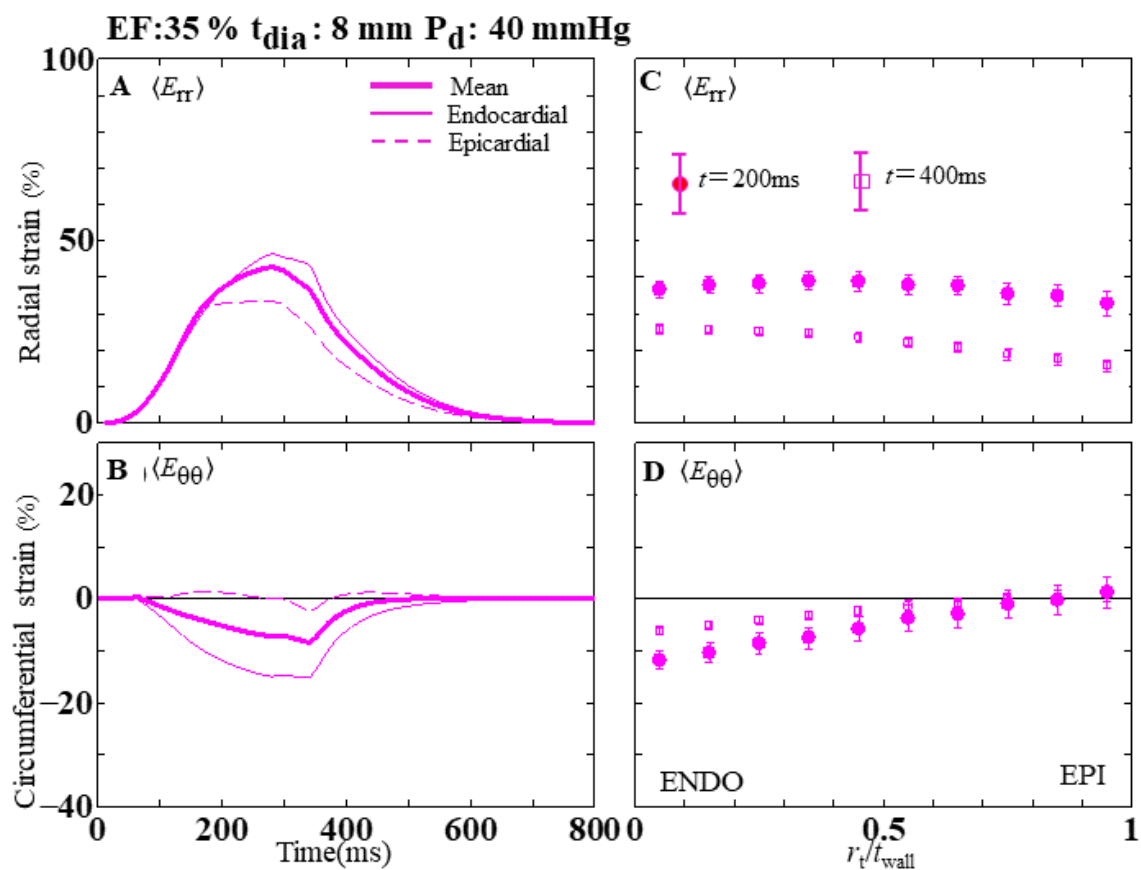
**FIGURE WT3L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 20 \text{ mmHg}$  (model WT3) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



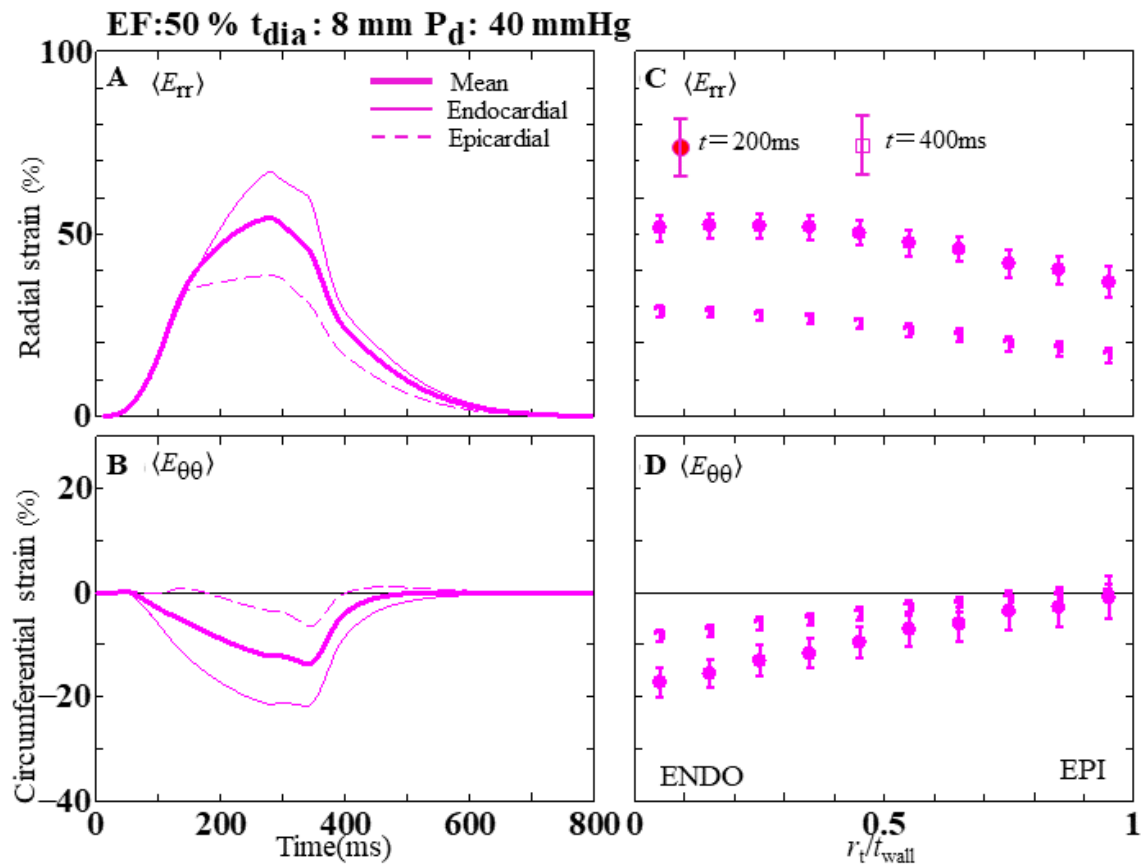
**FIGURE WT3M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 20 \text{ mmHg}$  (model WT3) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



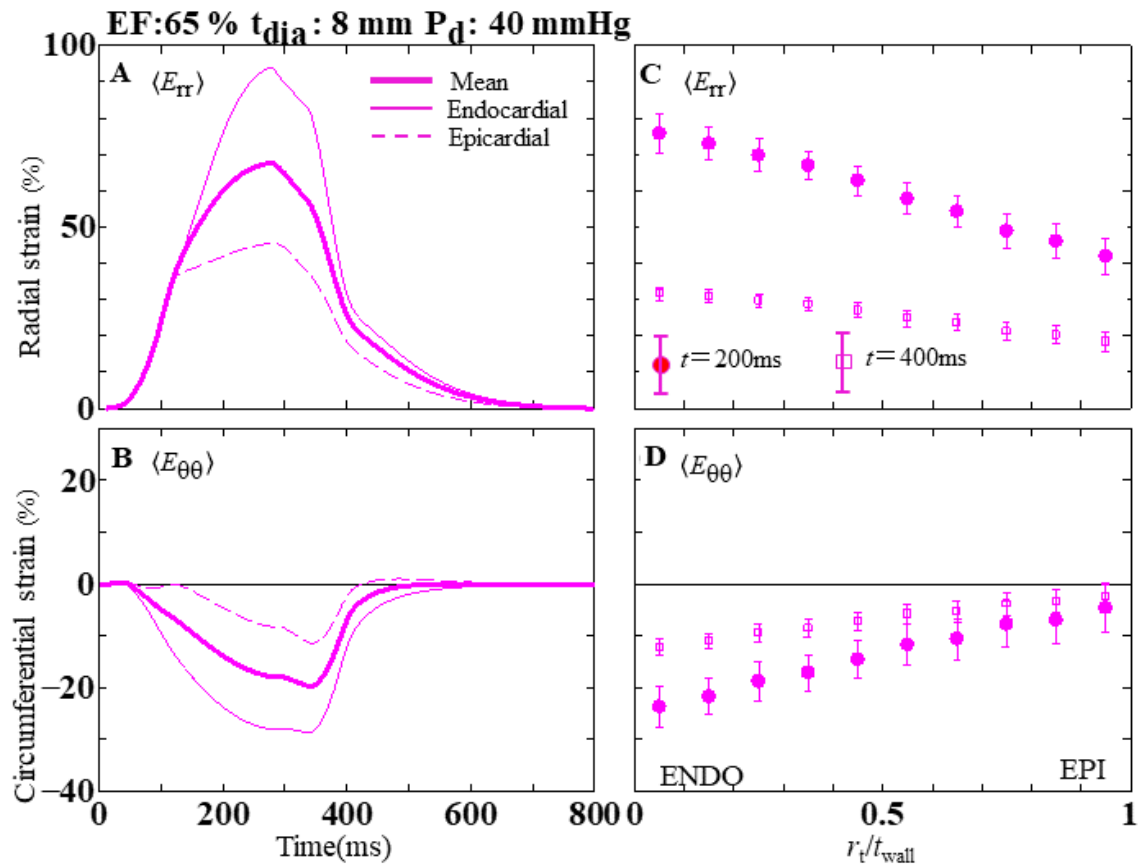
**FIGURE WT3H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 20 \text{ mmHg}$  (model WT3) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



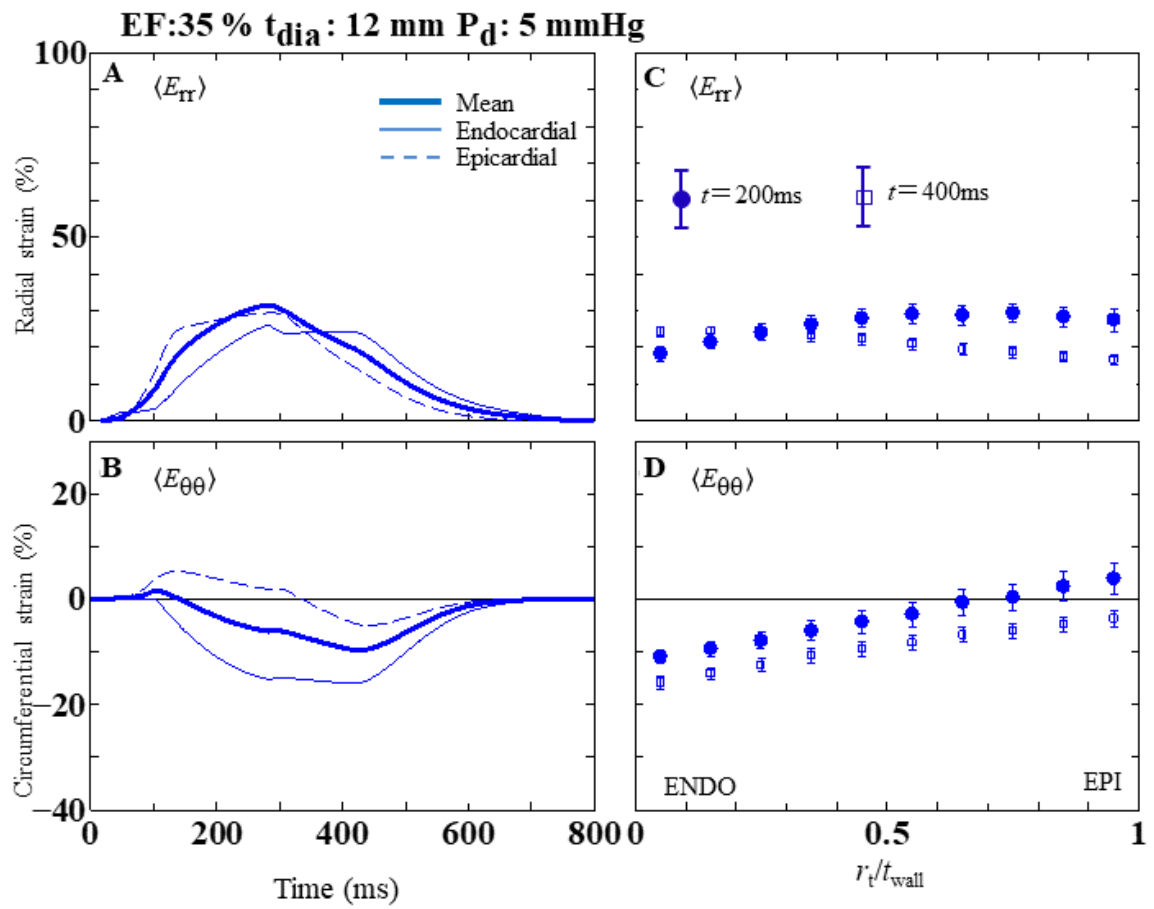
**FIGURE WT4L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 40 \text{ mmHg}$  (model WT4) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



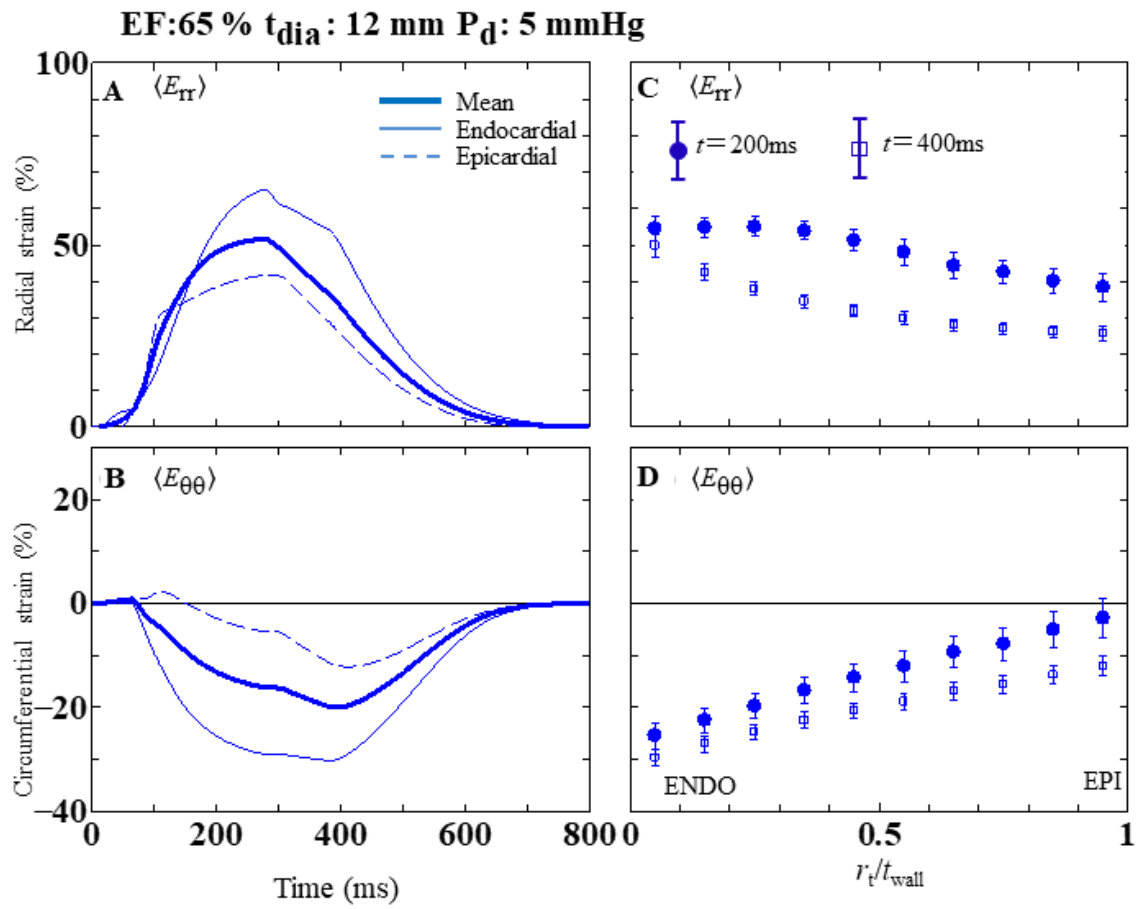
**FIGURE WT4M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 40 \text{ mmHg}$  (model WT4) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



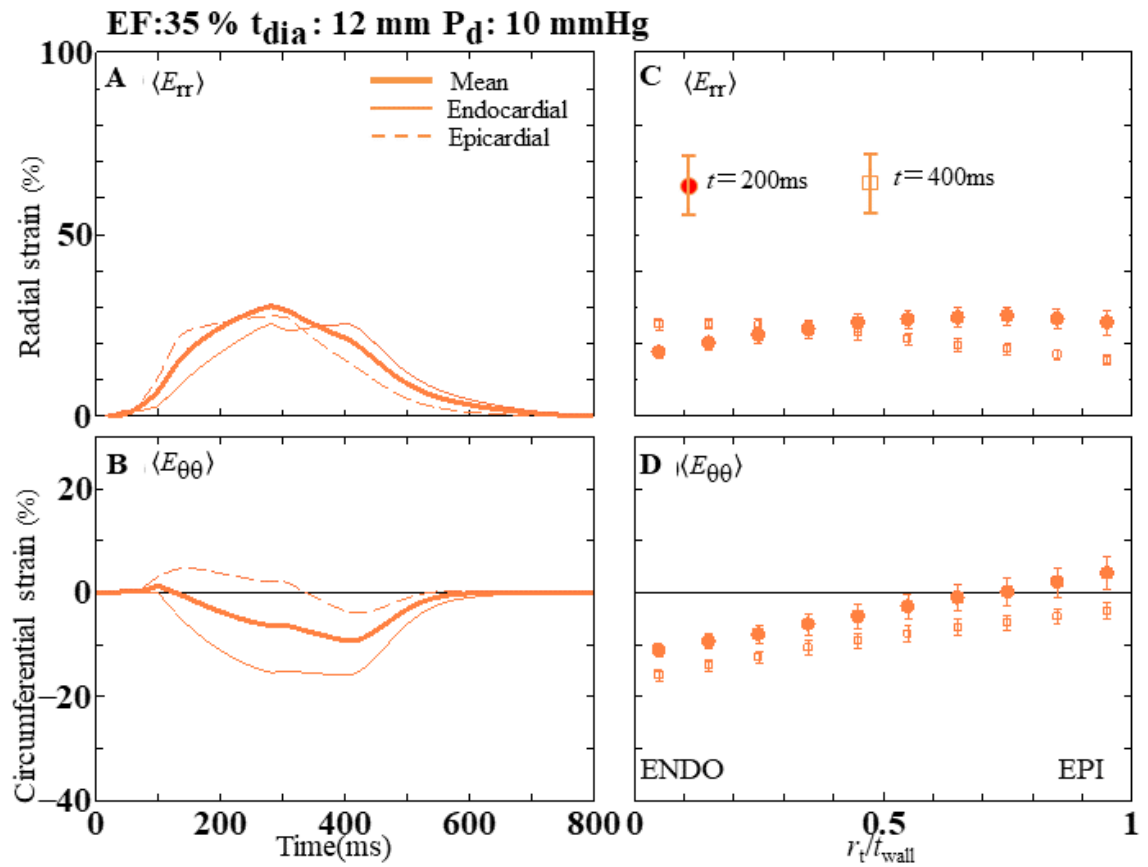
**FIGURE WT4H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 40 \text{ mmHg}$  (model WT4) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



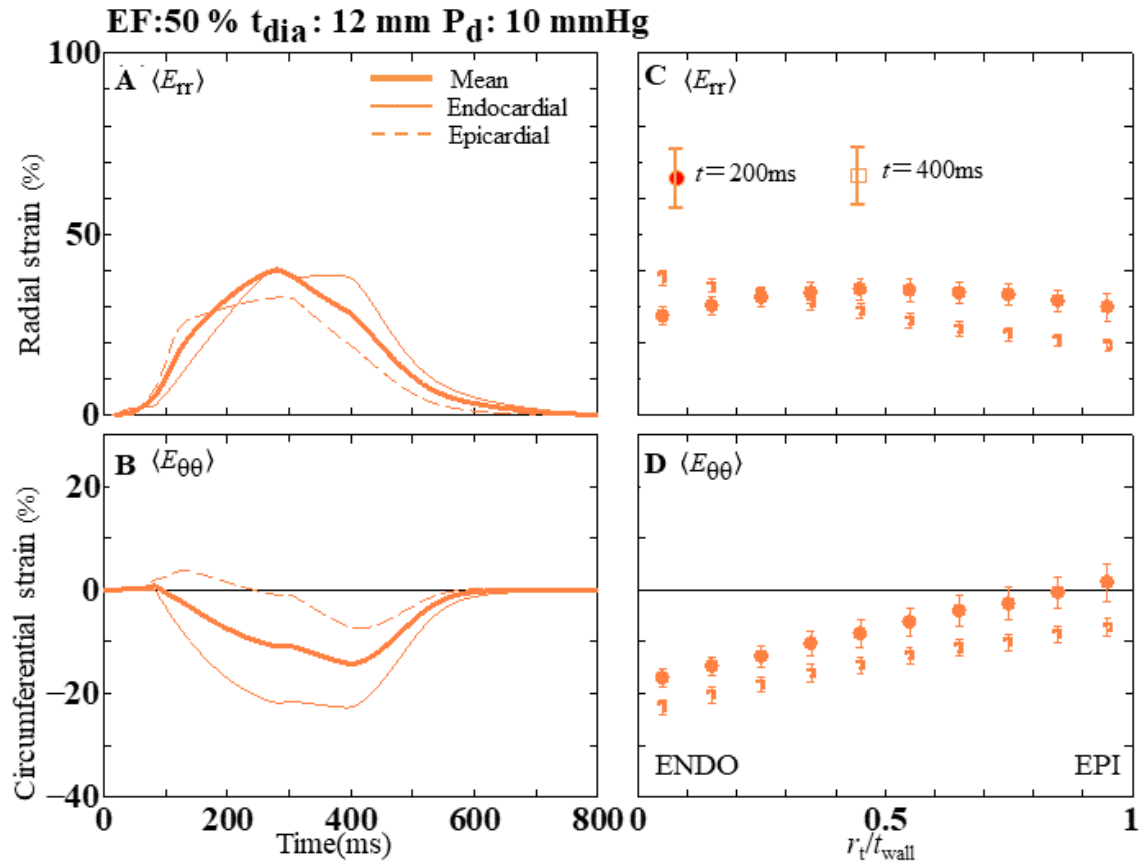
**FIGURE WT5L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12$  mm and  $P_d = 5$  mmHg (model WT5 and FS5) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



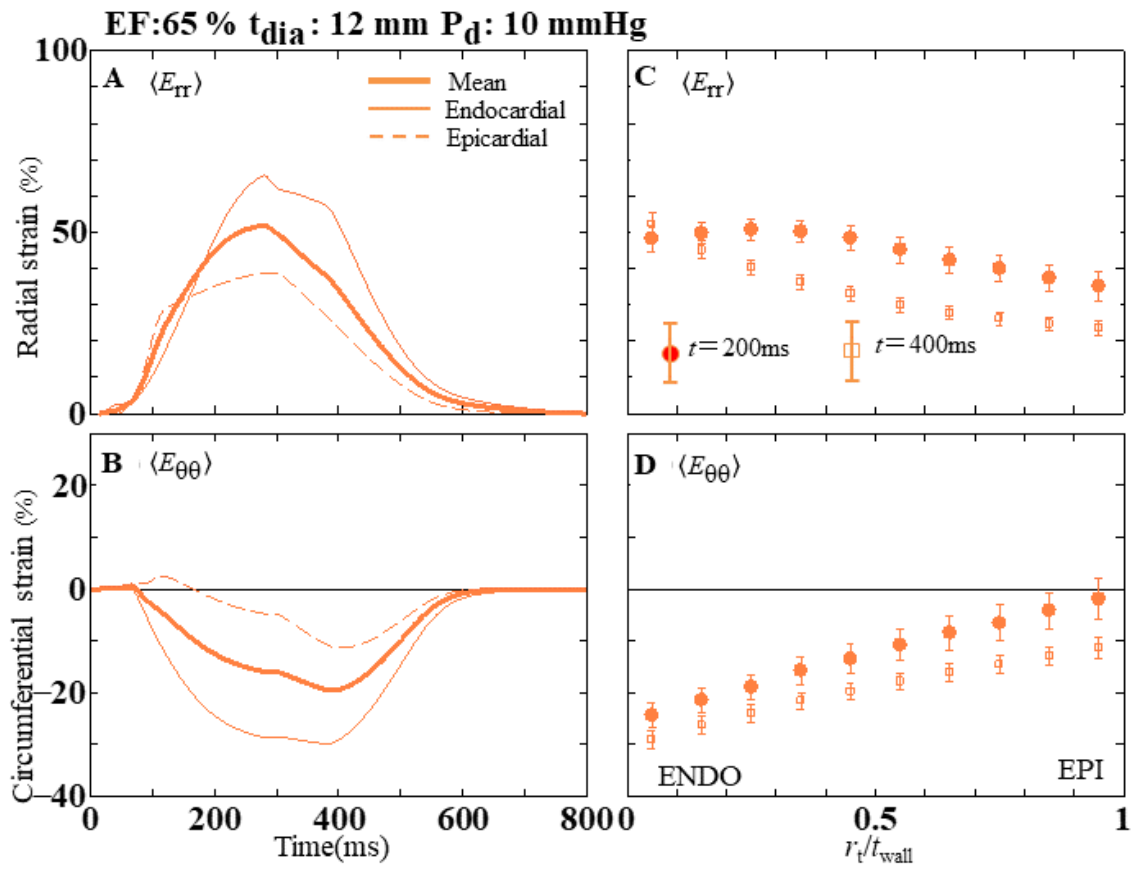
**FIGURE WT5H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 5 \text{ mmHg}$  (model WT5 and FS5) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



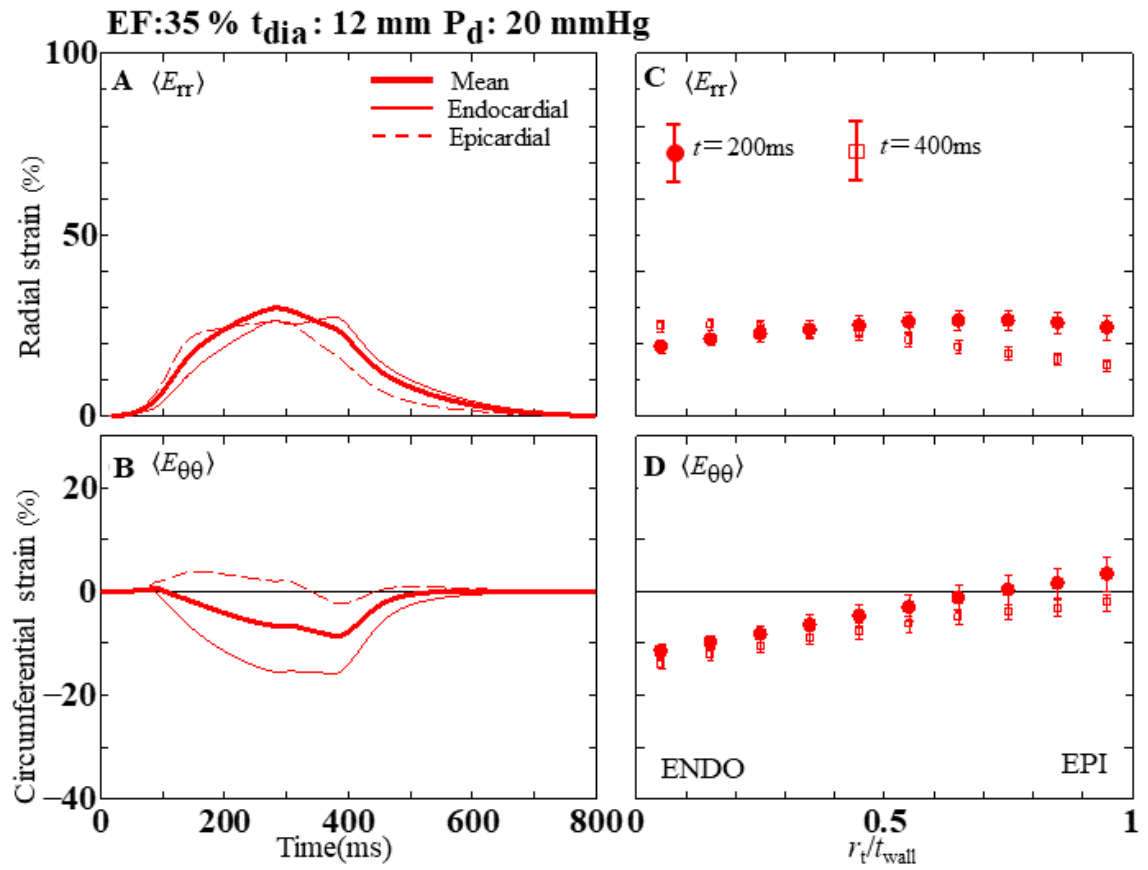
**FIGURE WT6L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model WT6) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



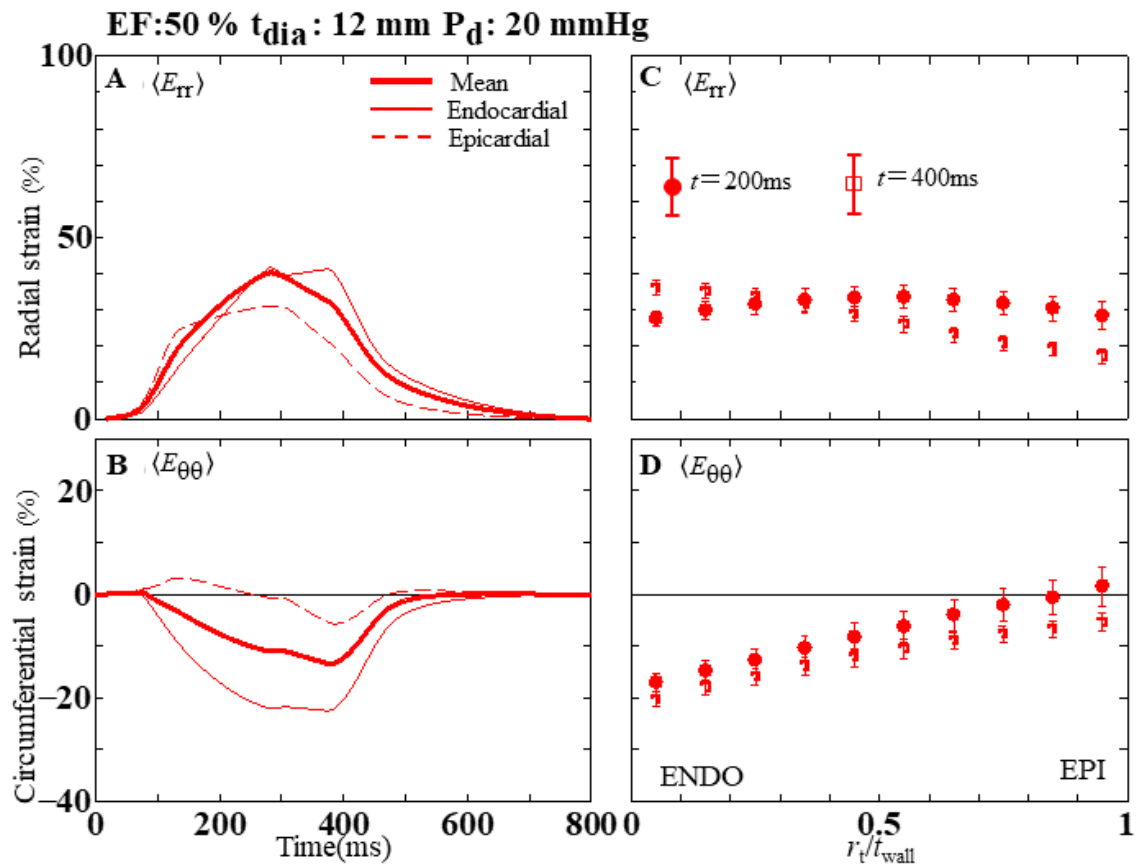
**FIGURE WT6M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model WT6) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



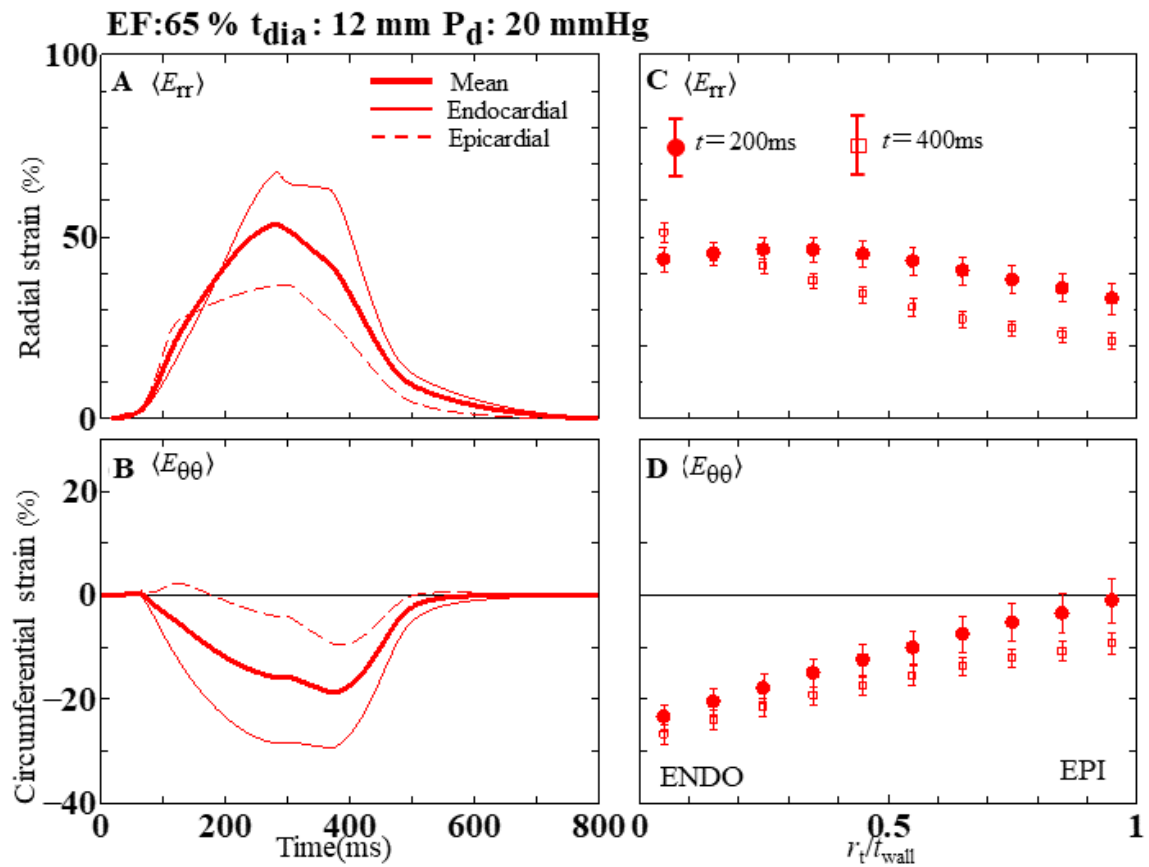
**FIGURE WT6H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model WT6) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



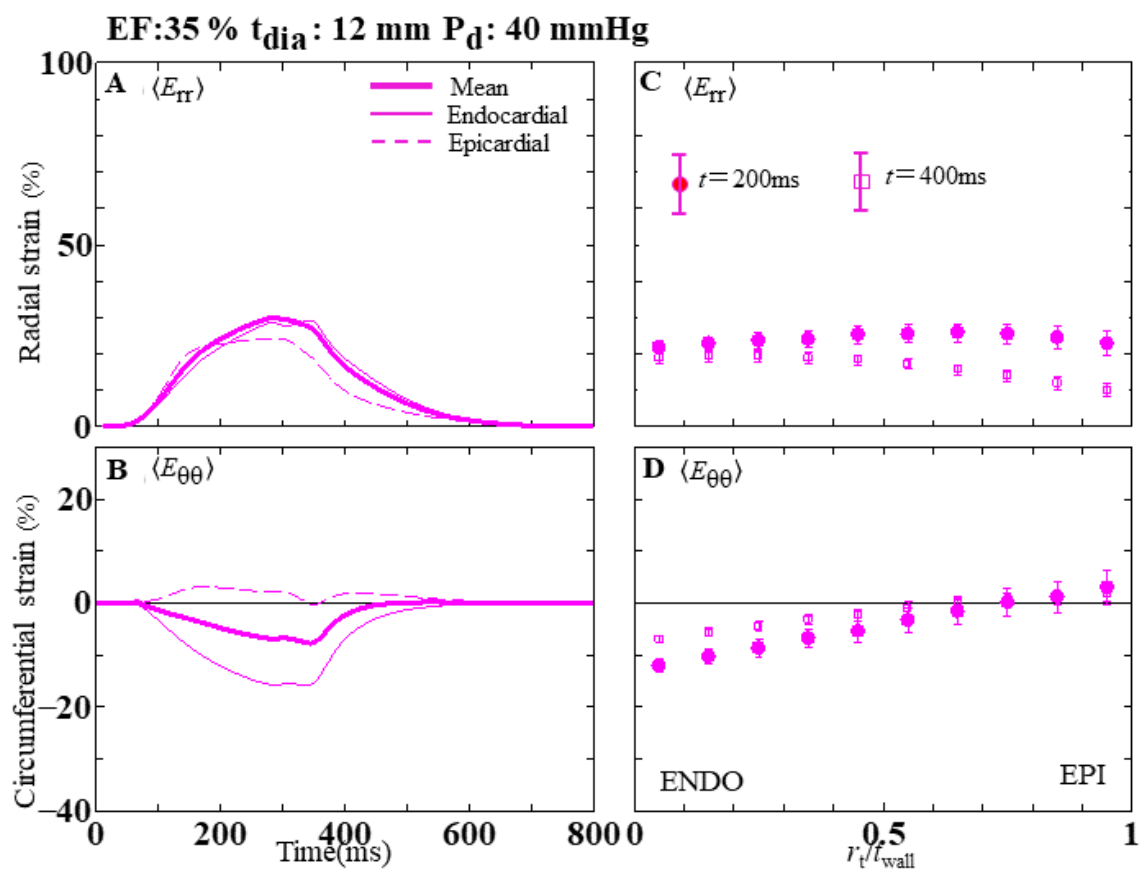
**FIGURE WT7L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 20 \text{ mmHg}$  (model WT7) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



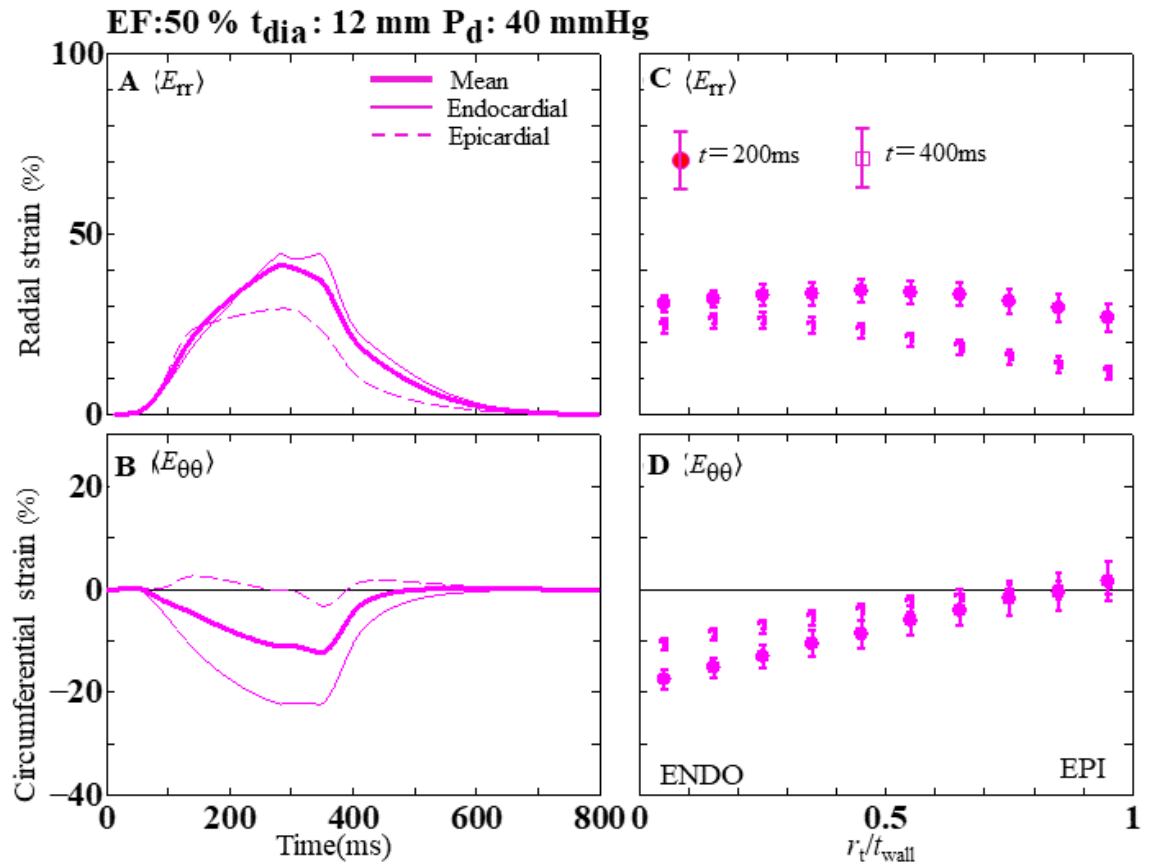
**FIGURE WT7M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 20 \text{ mmHg}$  (model WT7) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



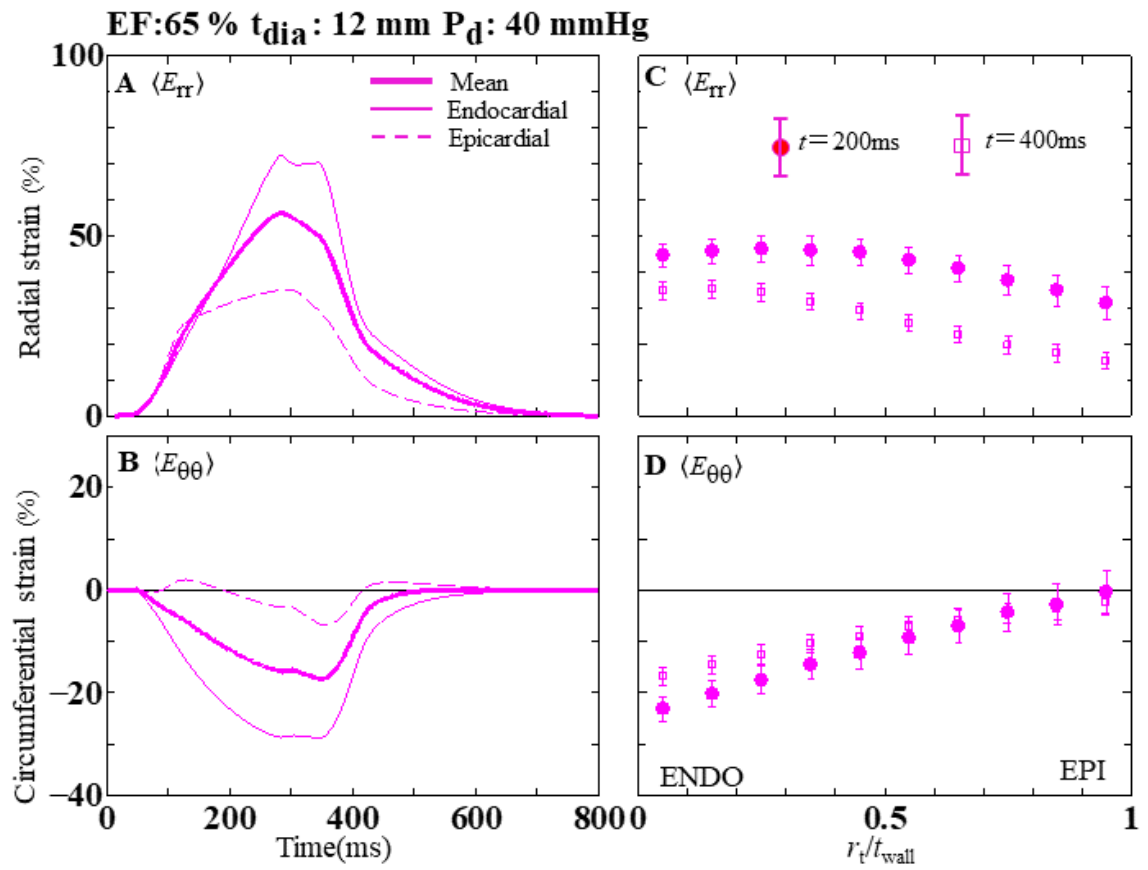
**FIGURE WT7H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 20 \text{ mmHg}$  (model WT7) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



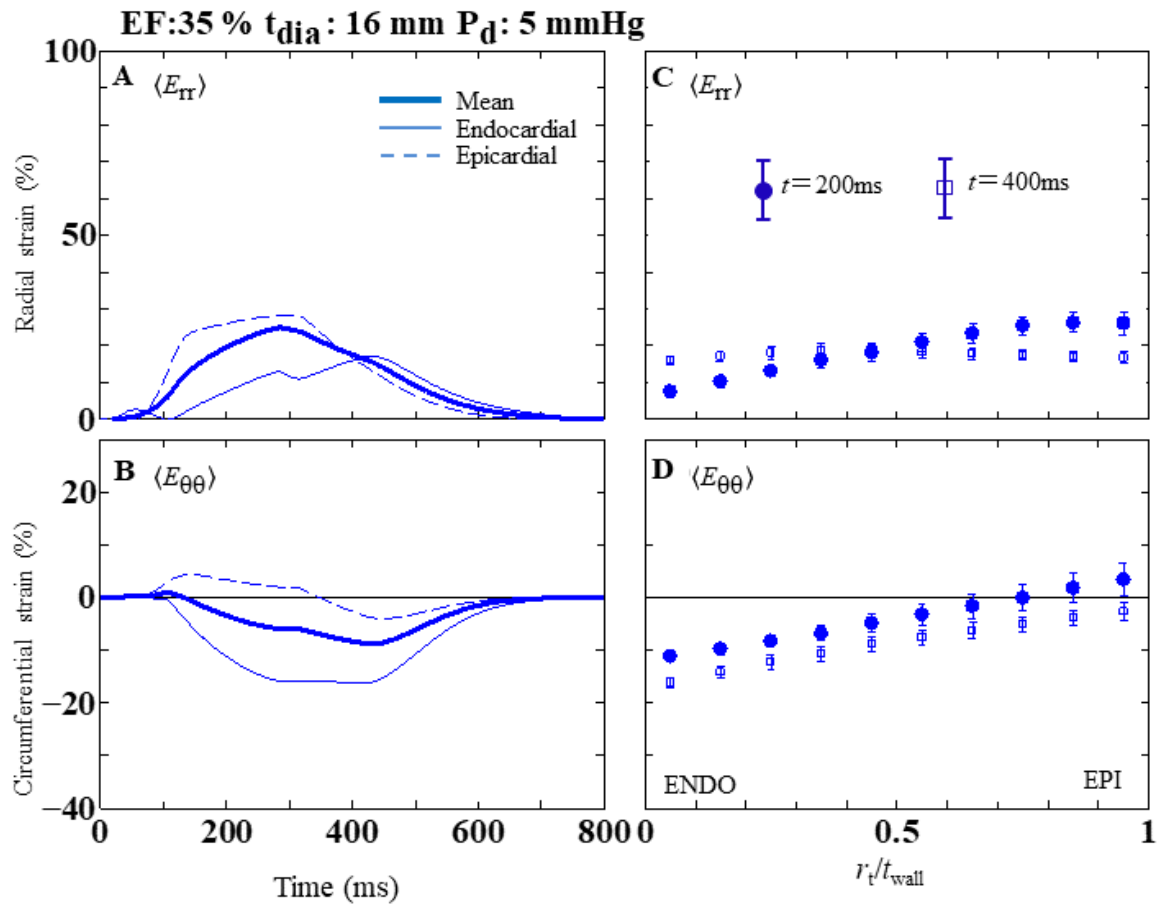
**FIGURE WT8L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 40 \text{ mmHg}$  (model WT8) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



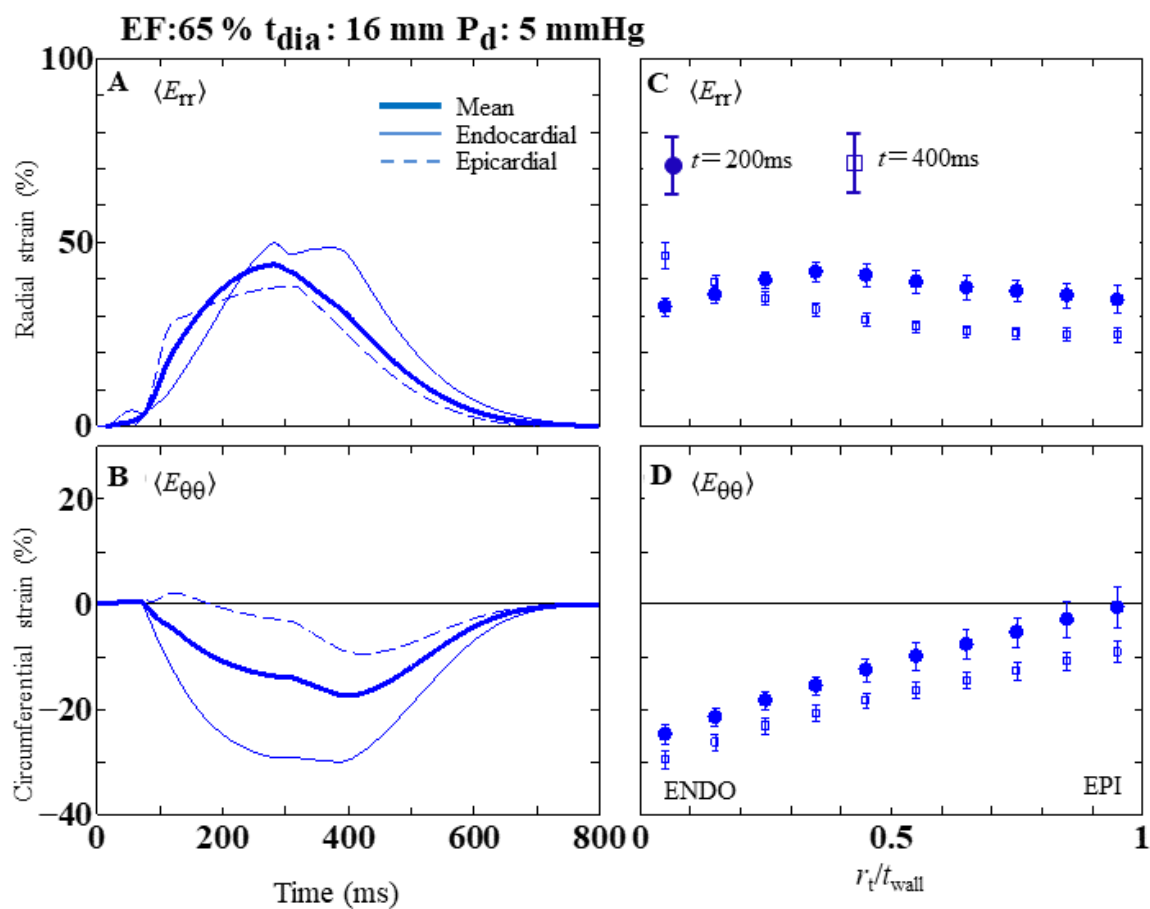
**FIGURE WT8M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 40 \text{ mmHg}$  (model WT8) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



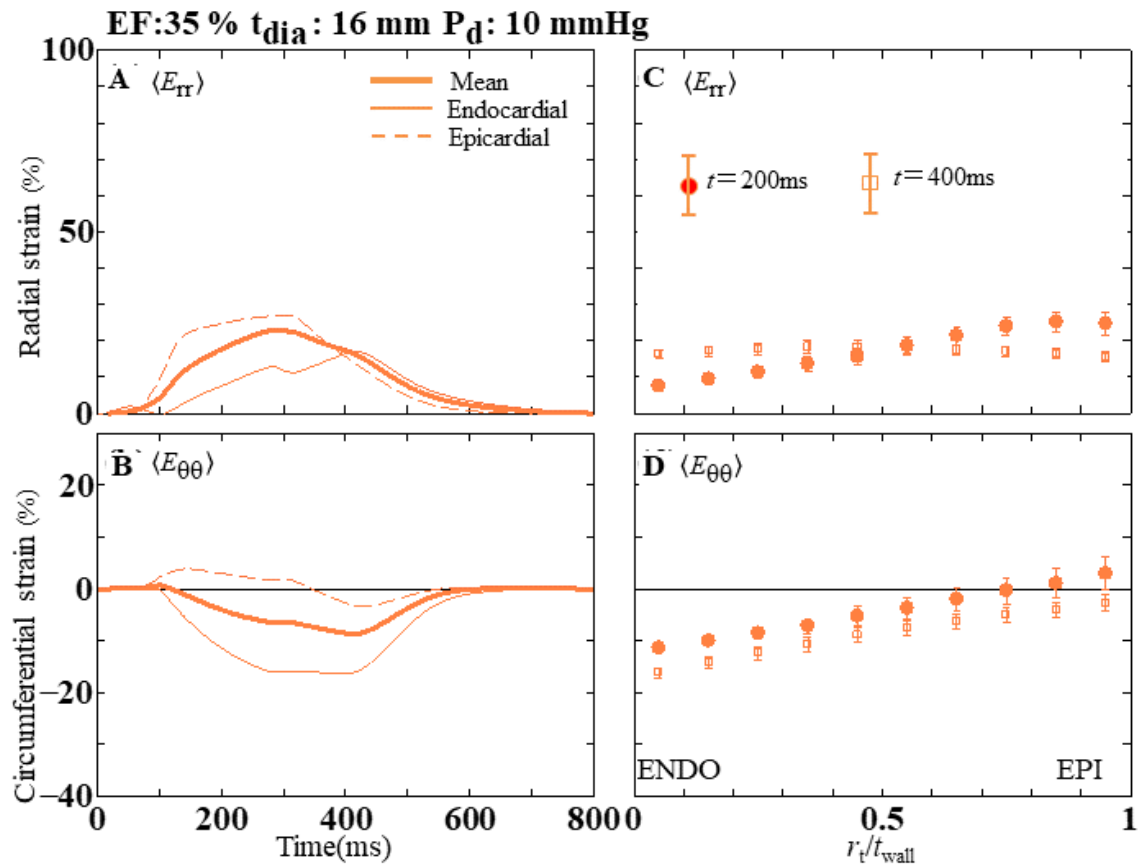
**FIGURE WT8H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 40 \text{ mmHg}$  (model WT8) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



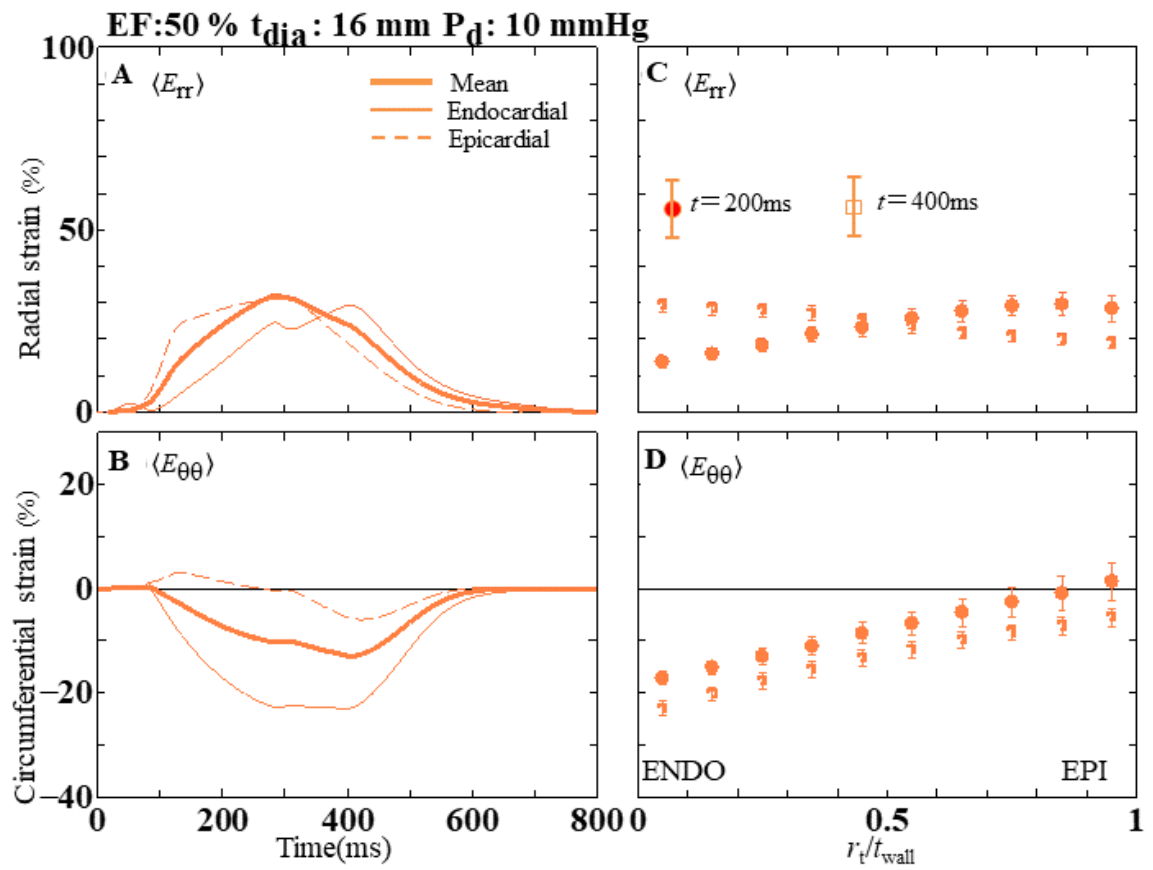
**FIGURE WT9L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 5 \text{ mmHg}$  (model WT9 and FS9) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



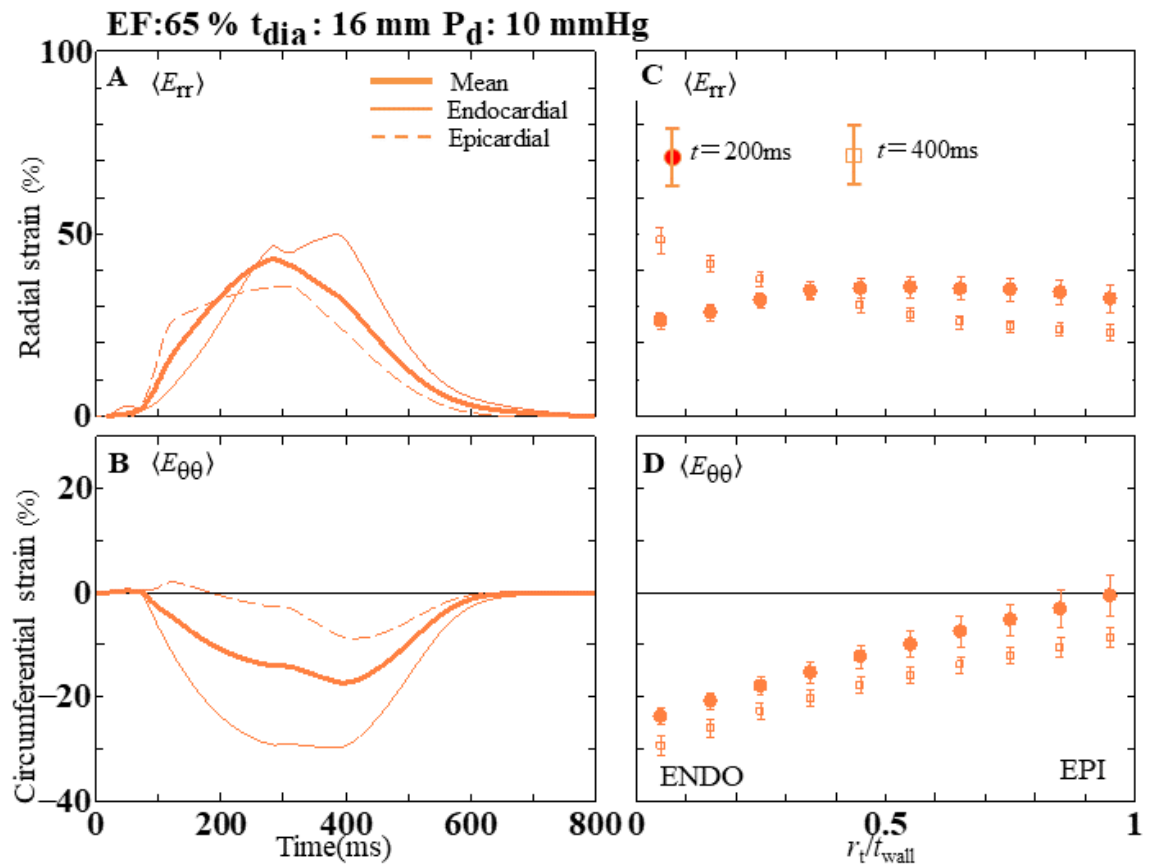
**FIGURE WT9H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 5 \text{ mmHg}$  (model WT9 and FS9) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



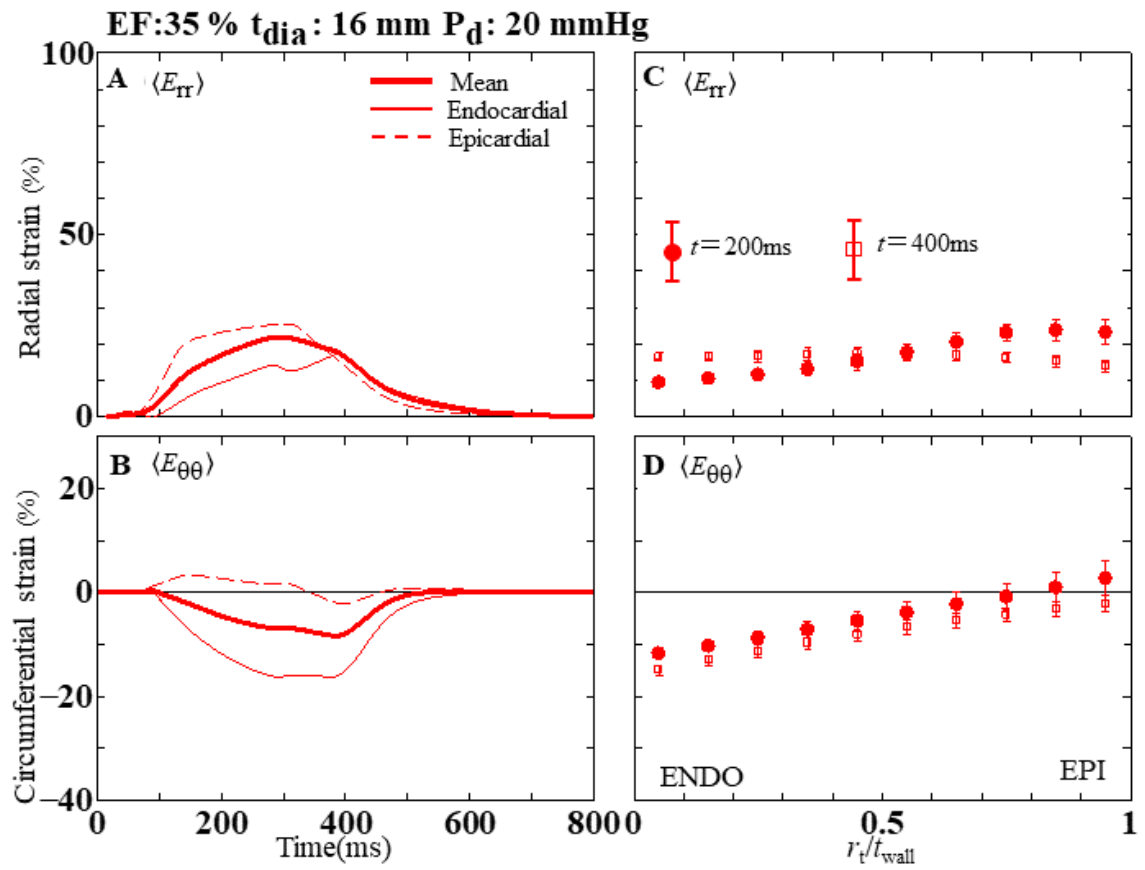
**FIGURE WT10L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model WT10) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



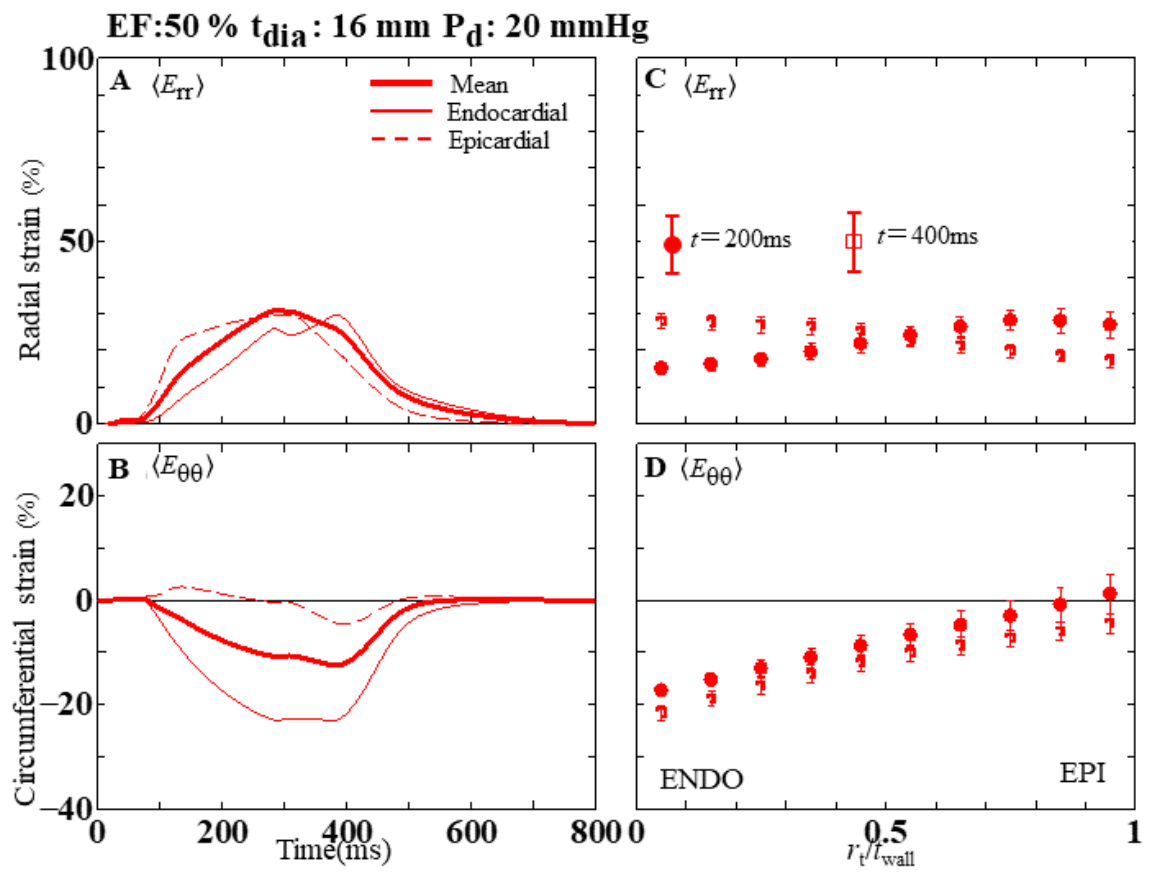
**FIGURE WT10M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model WT10) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



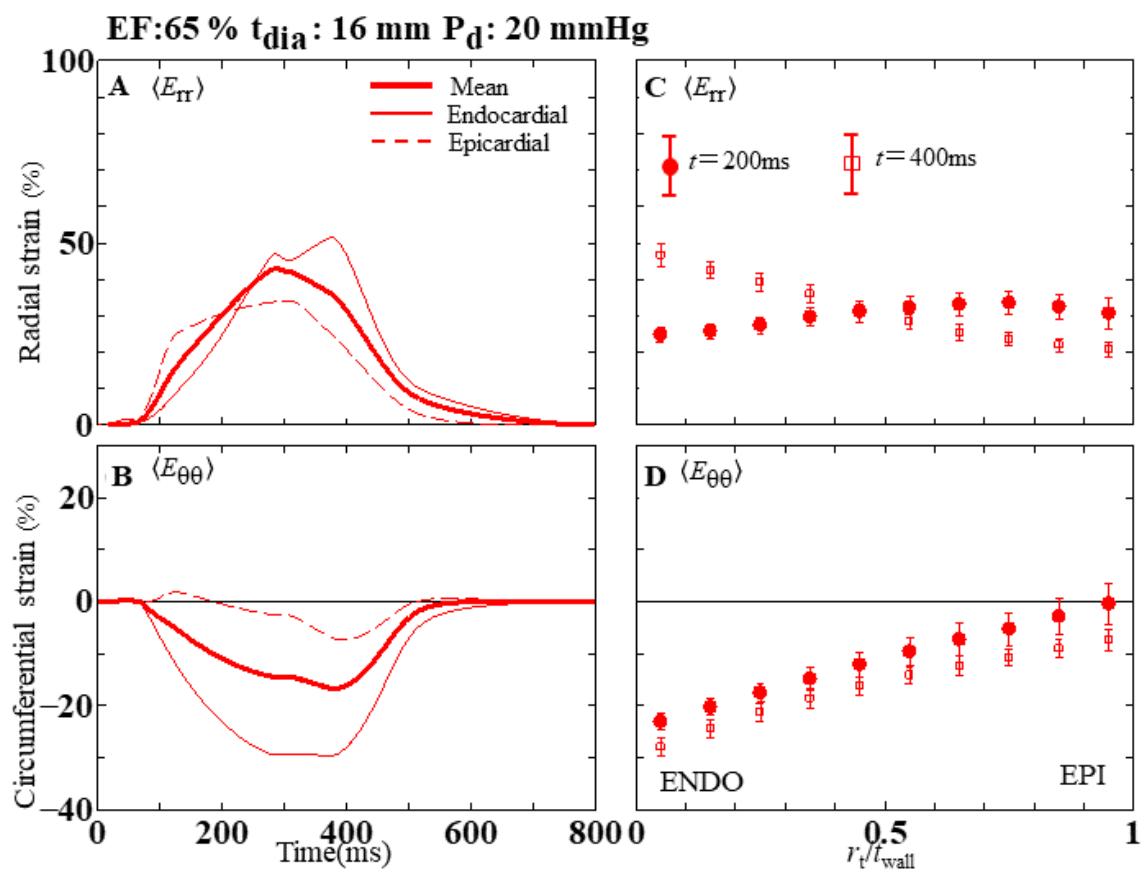
**FIGURE WT10H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model WT10) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



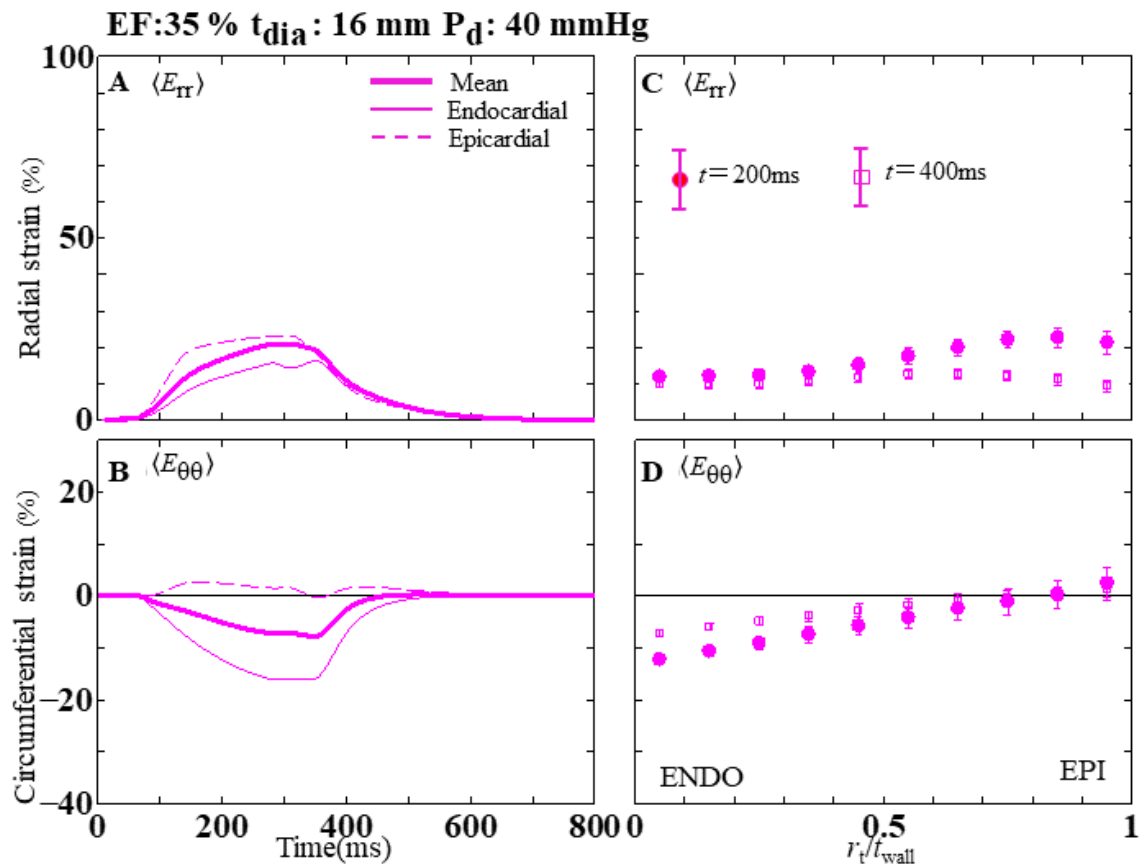
**FIGURE WT11L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 20 \text{ mmHg}$  (model WT11) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



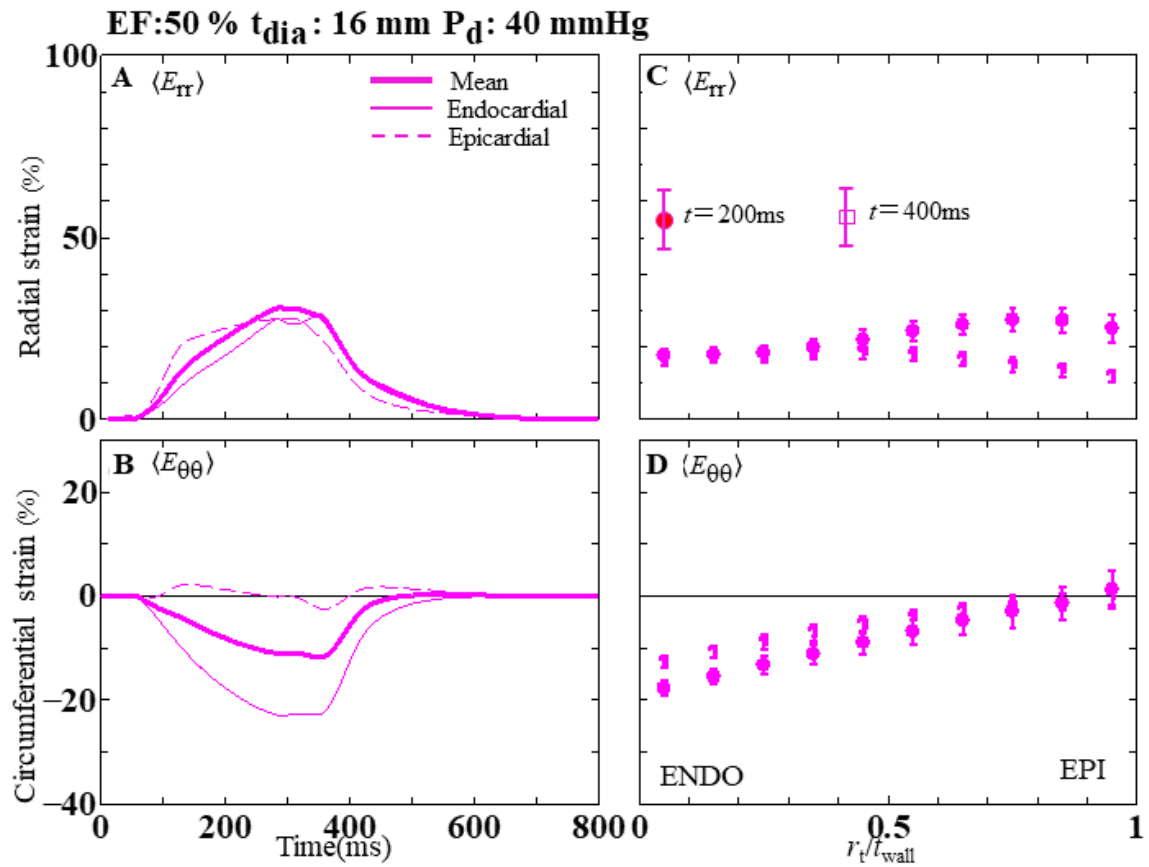
**FIGURE WT11M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 20 \text{ mmHg}$  (model WT11) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



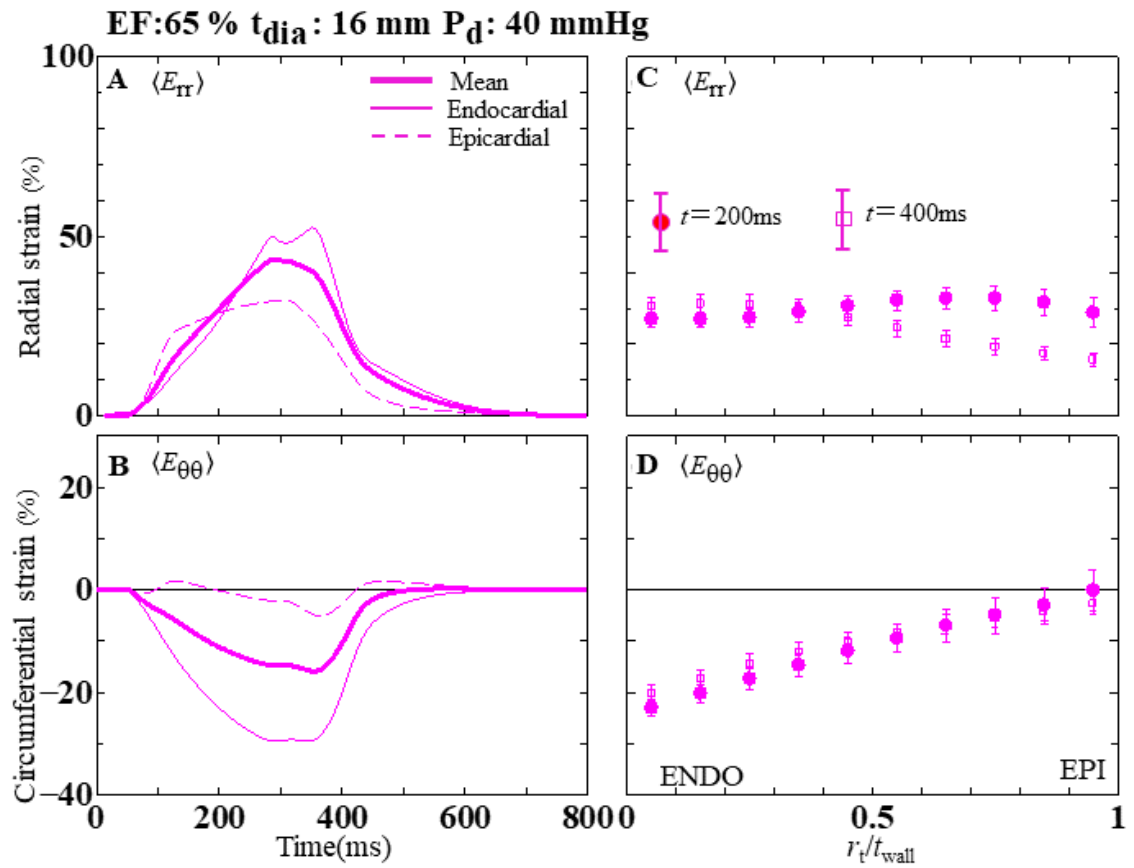
**FIGURE WT11H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 20 \text{ mmHg}$  (model WT11) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



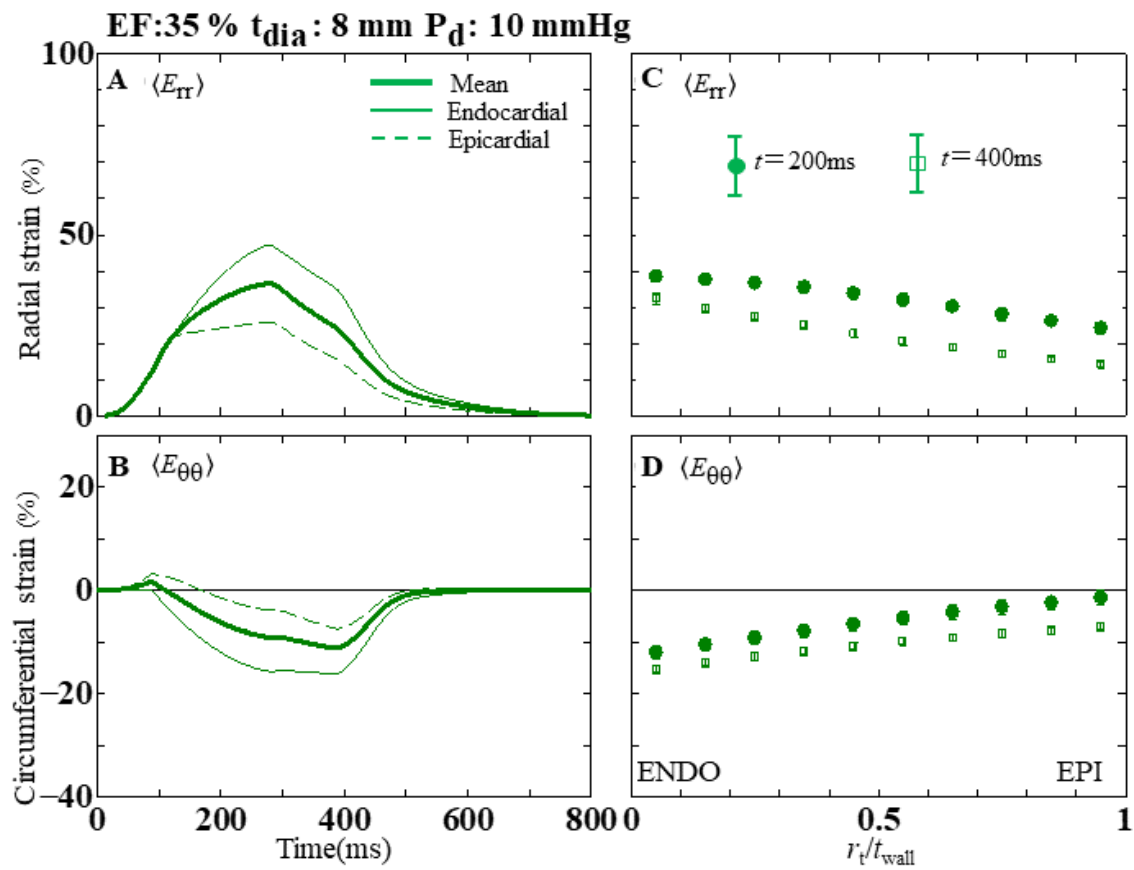
**FIGURE WT12L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 40 \text{ mmHg}$  (model WT12) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



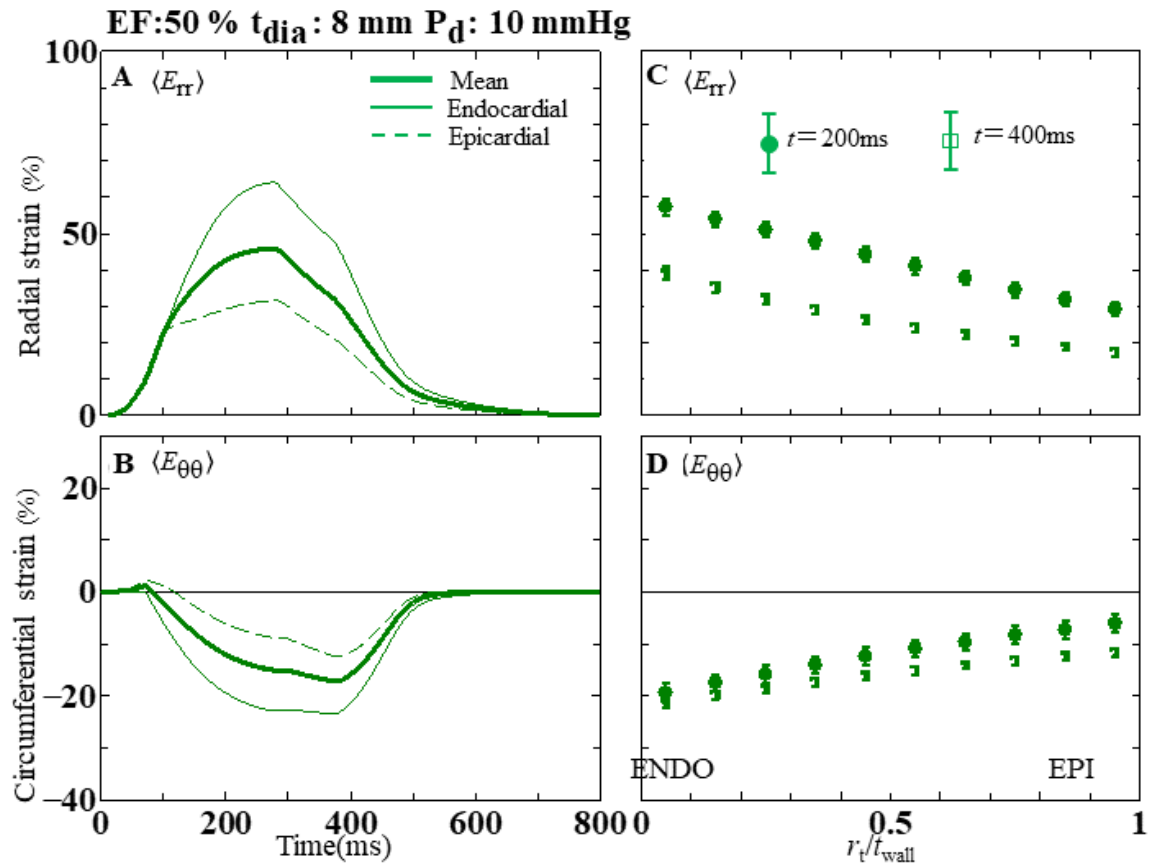
**FIGURE WT12M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 40 \text{ mmHg}$  (model WT12) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



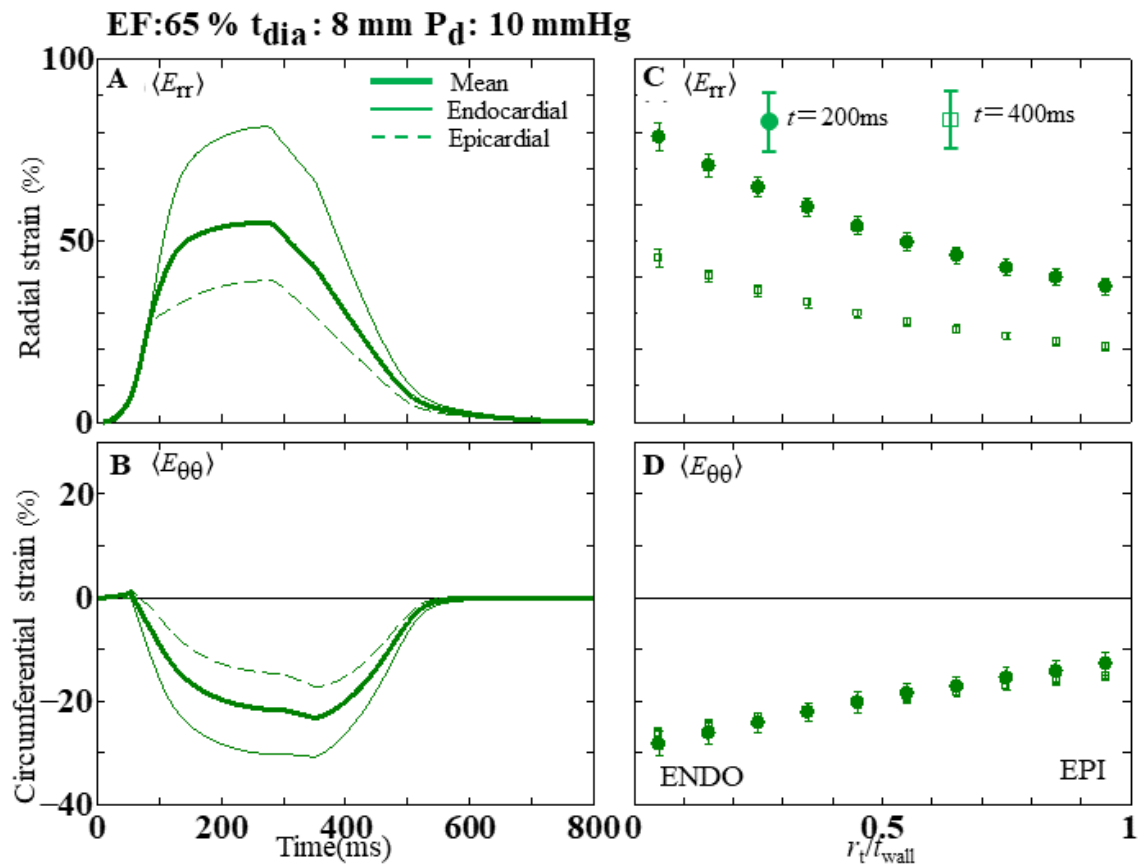
**FIGURE WT12H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 40 \text{ mmHg}$  (model WT12) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



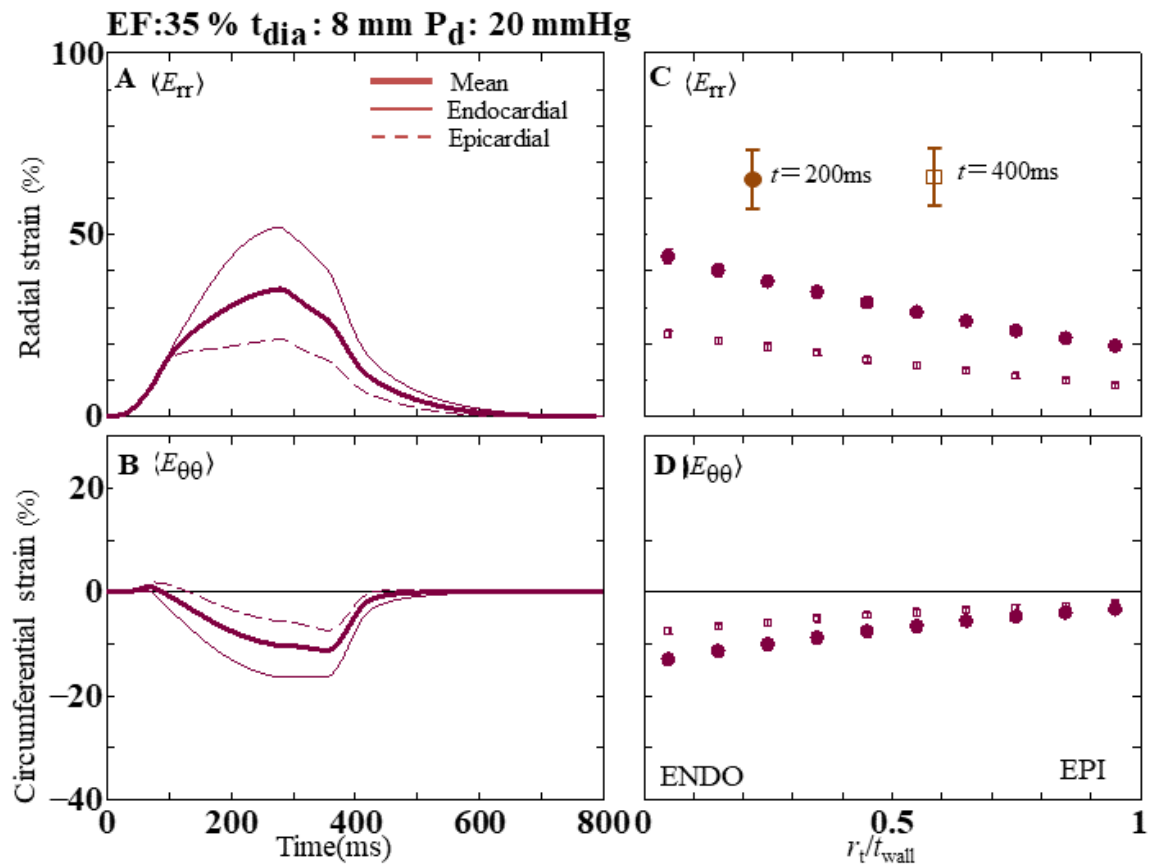
**FIGURE FS2L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model FS2) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



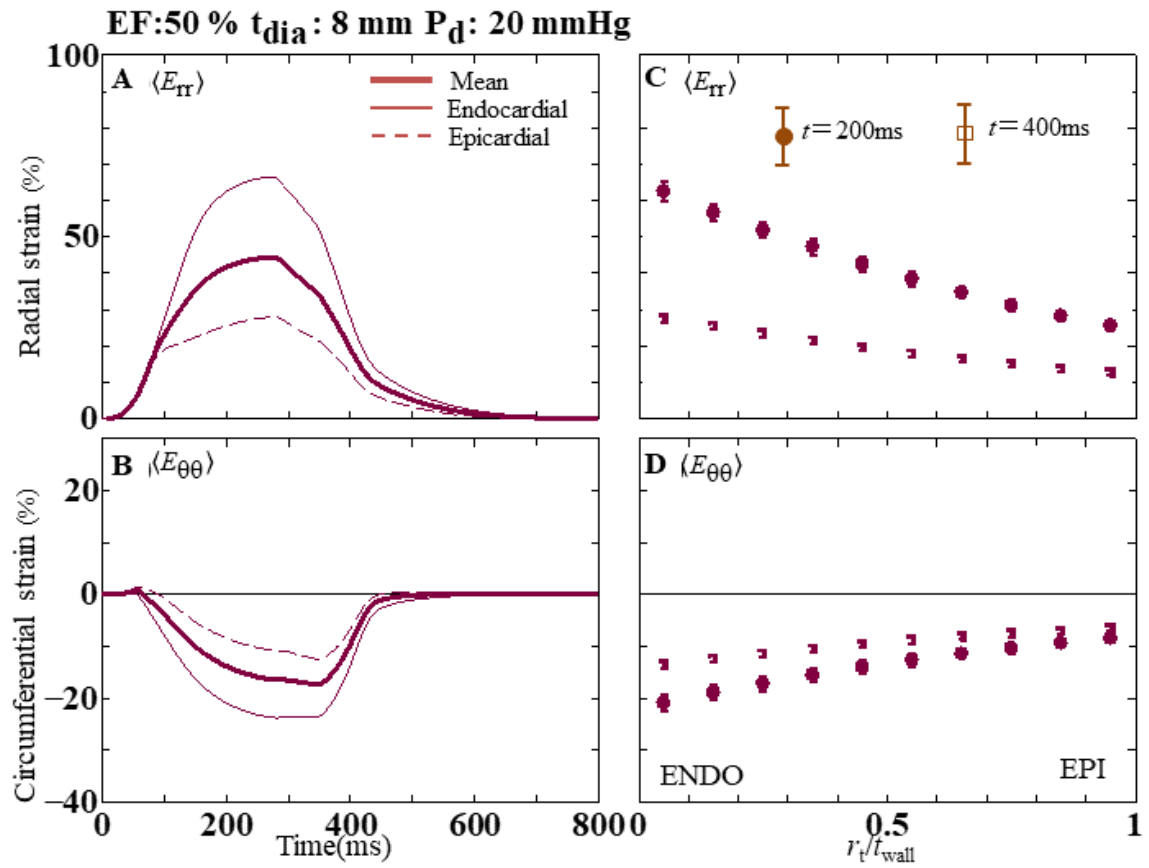
**FIGURE FS2M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model FS2) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



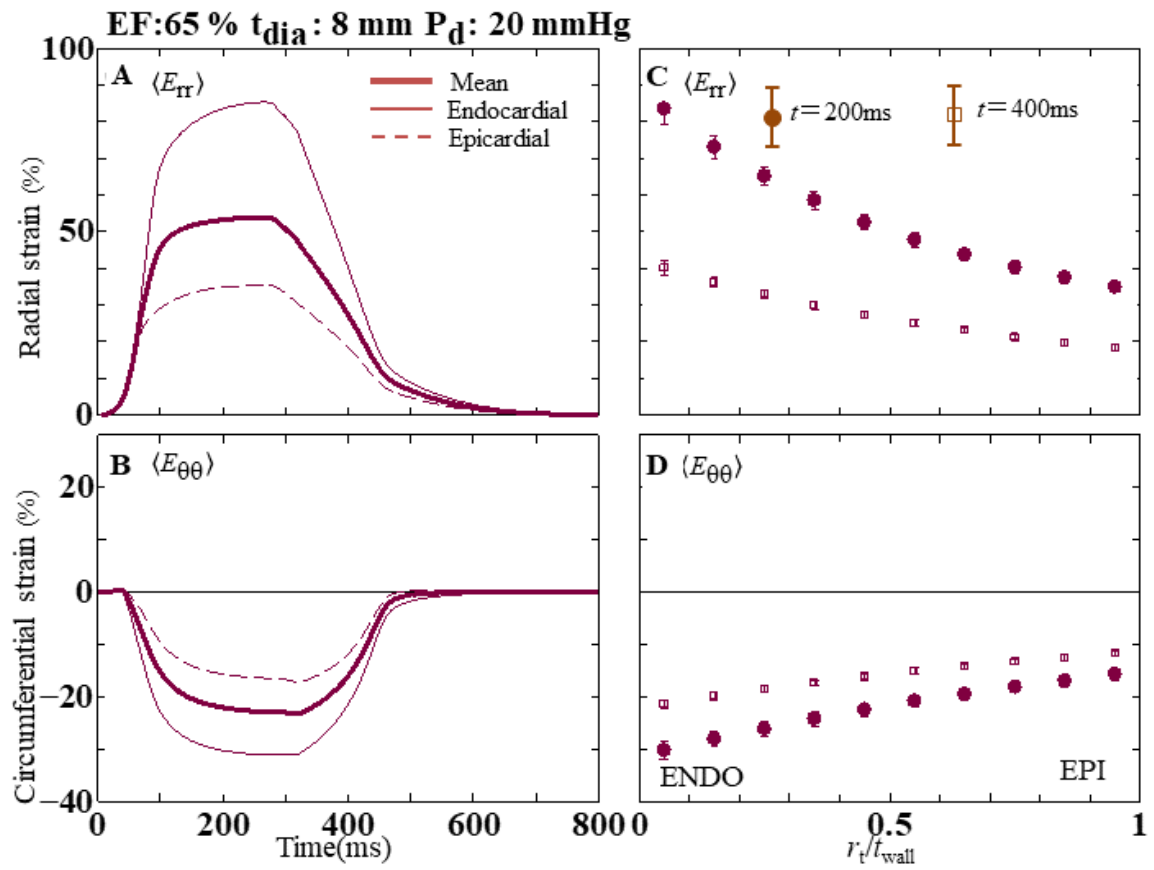
**FIGURE FS2H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model FS2) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



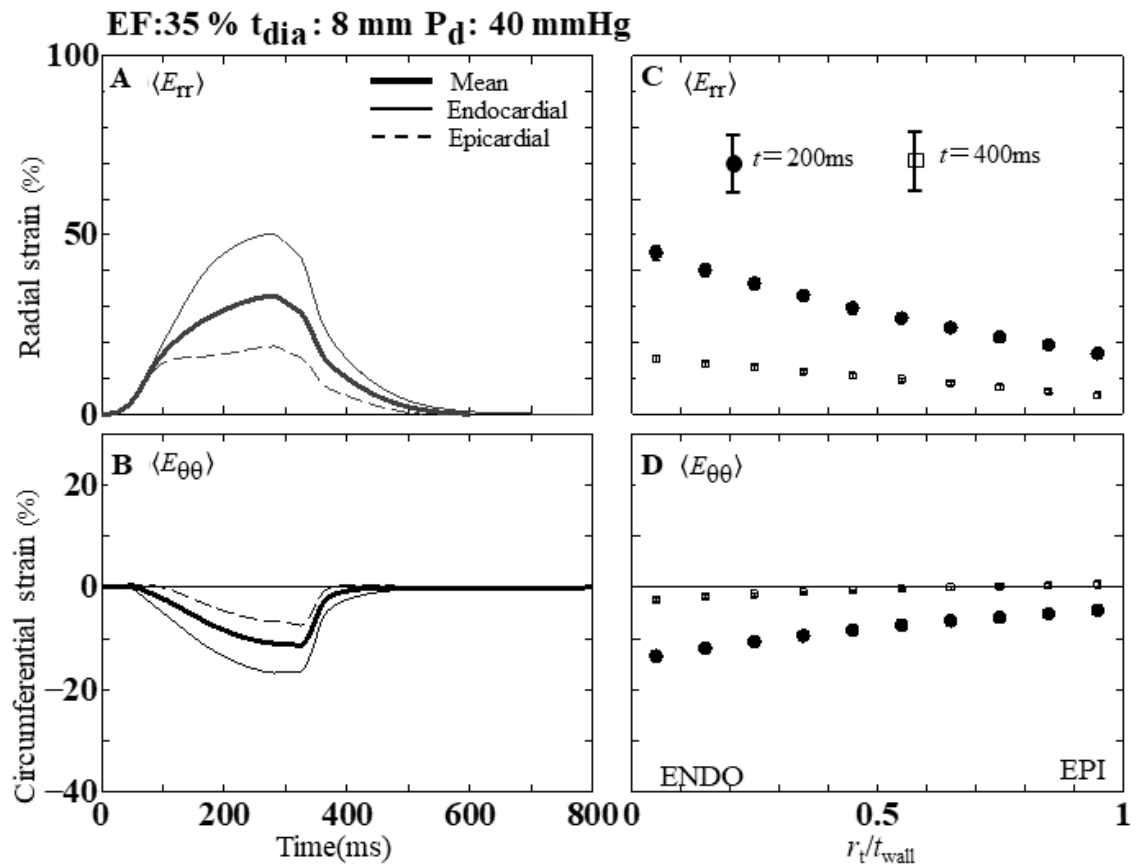
**FIGURE FS3L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 20 \text{ mmHg}$  (model FS3) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



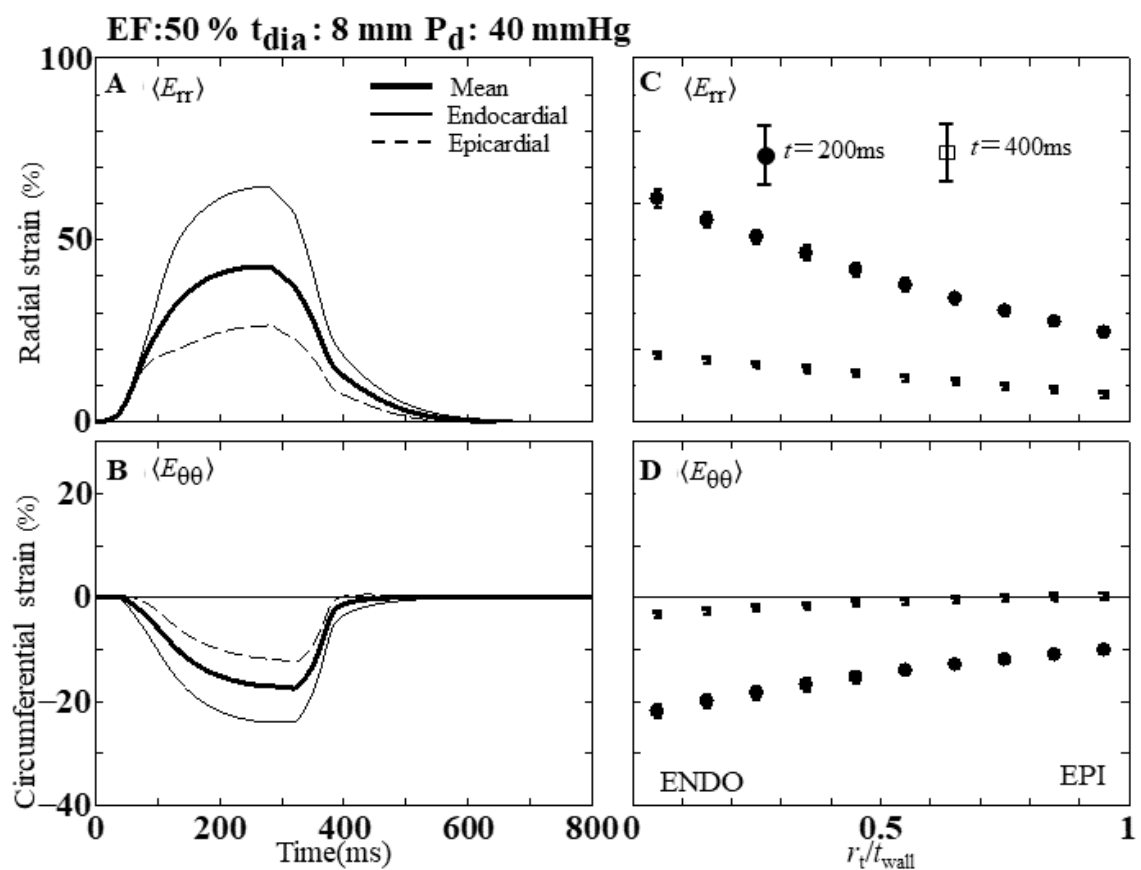
**FIGURE FS3M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 20 \text{ mmHg}$  (model FS3) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



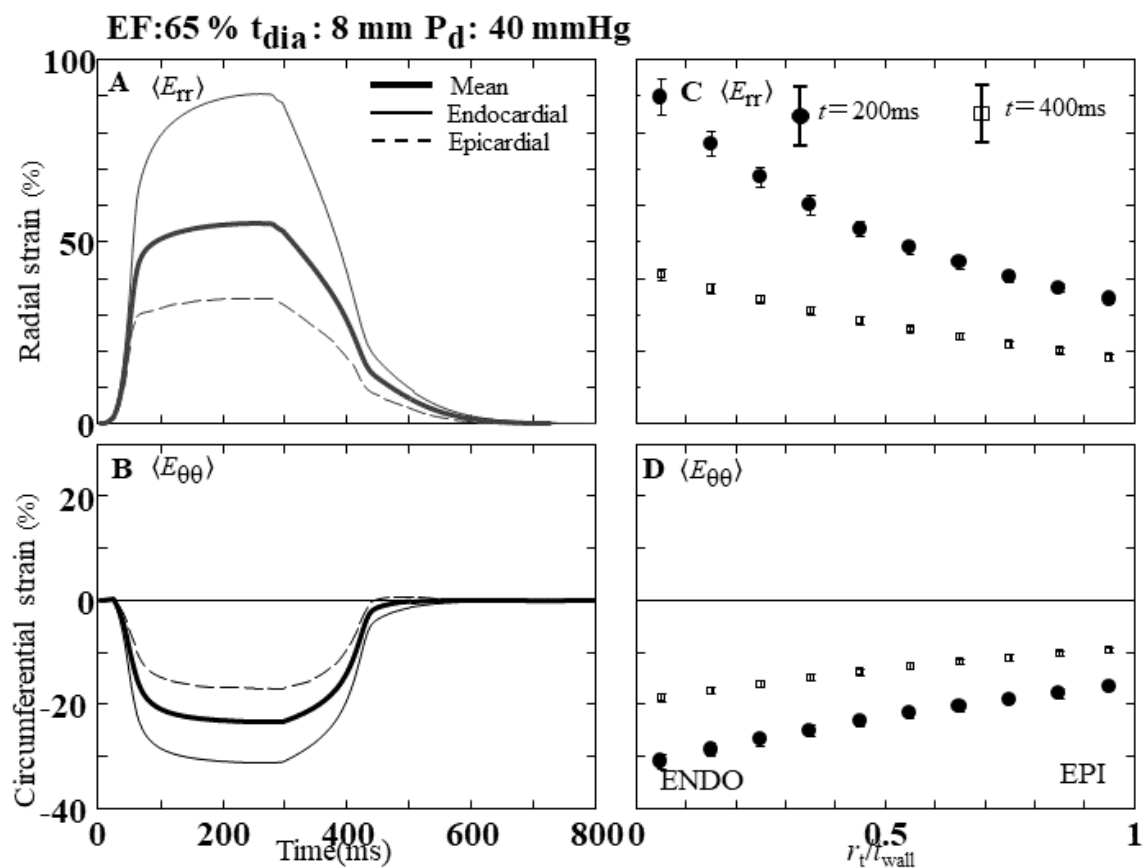
**FIGURE FS3H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 20 \text{ mmHg}$  (model FS3) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



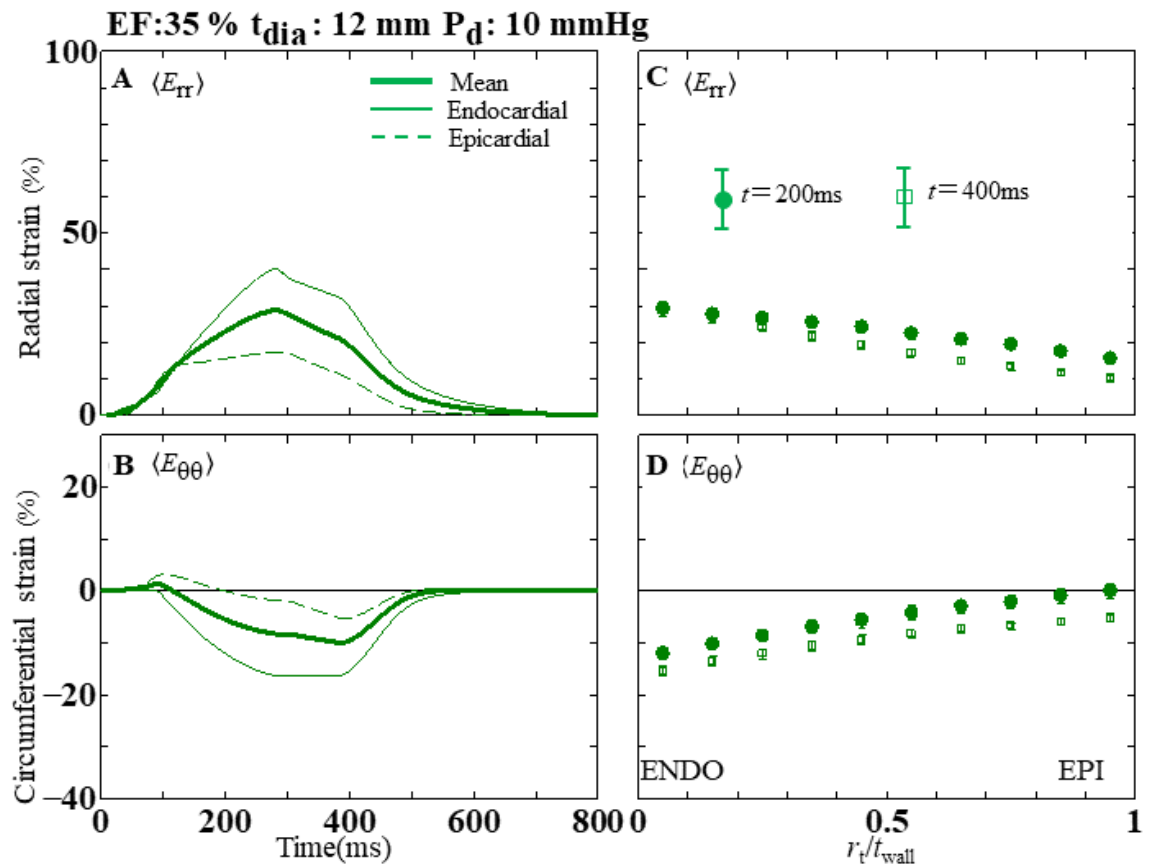
**FIGURE FS4L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 40 \text{ mmHg}$  (model FS4) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



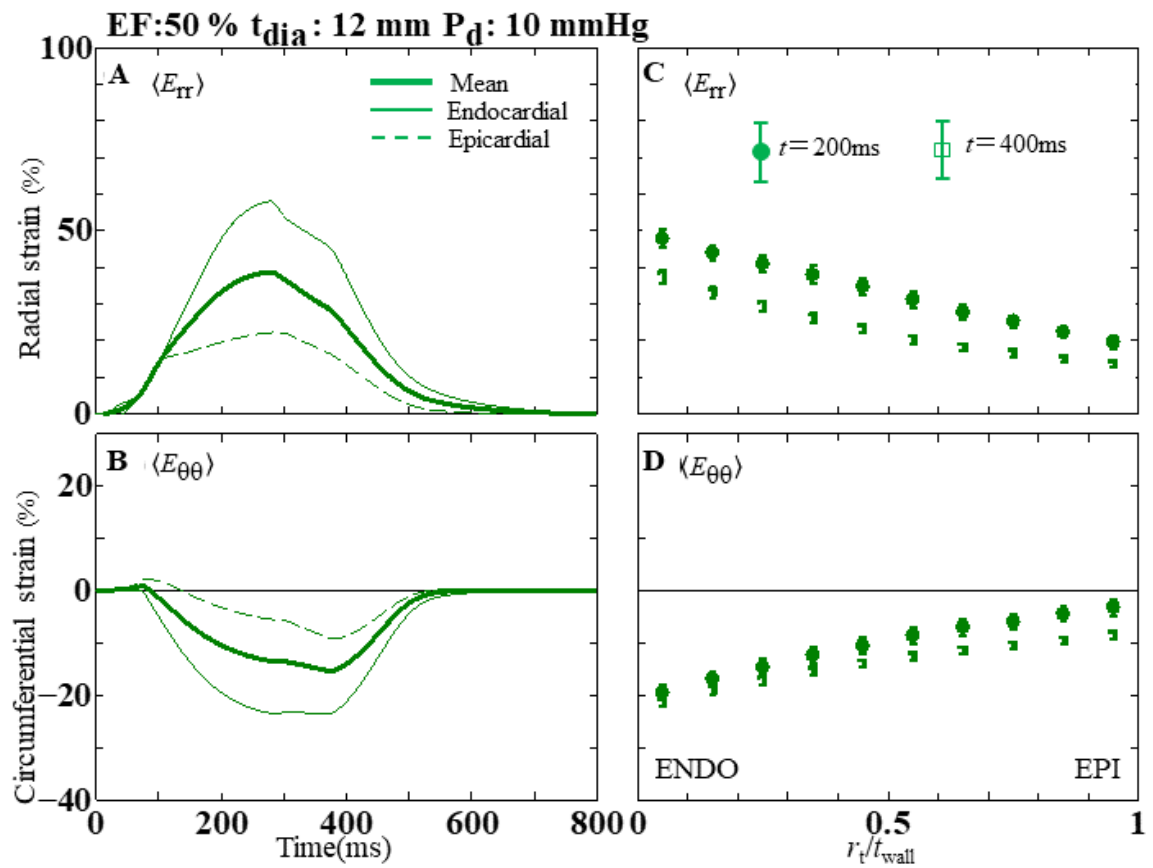
**FIGURE FS4M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 40 \text{ mmHg}$  (model FS4) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



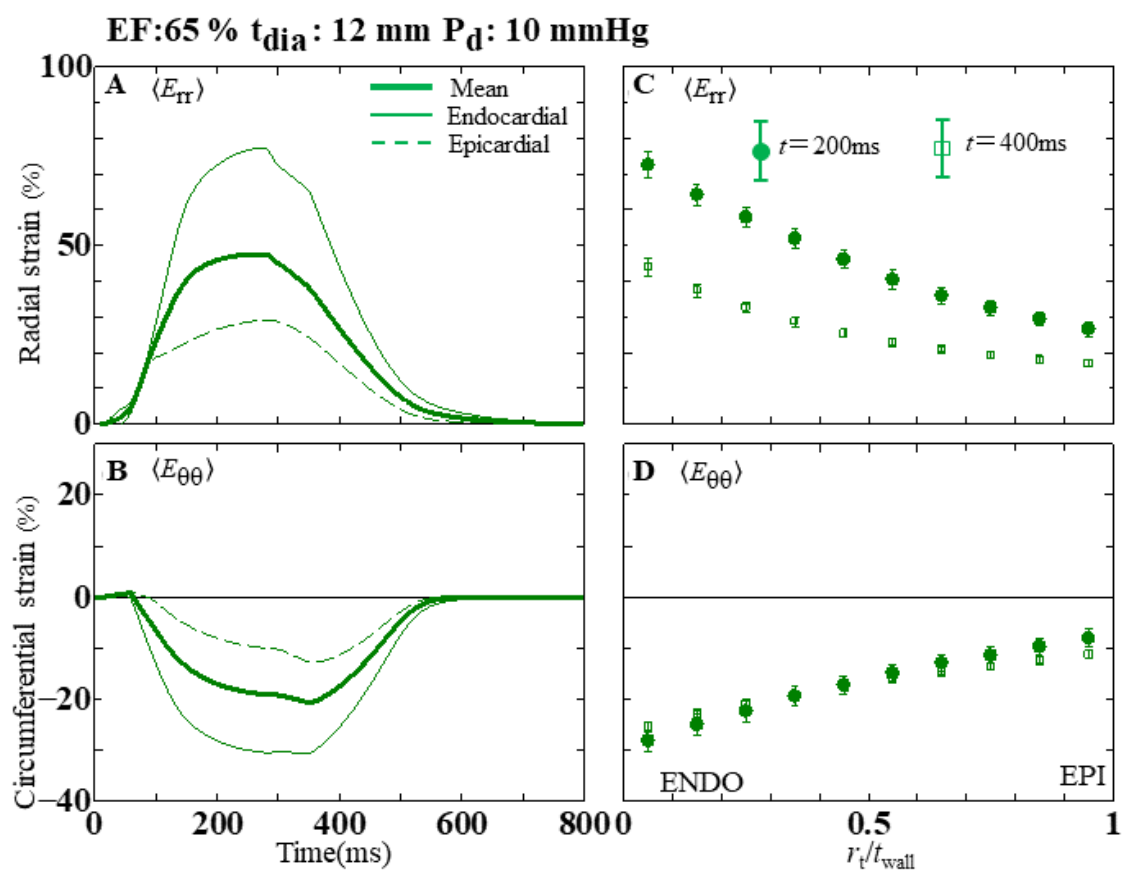
**FIGURE FS4H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 8 \text{ mm}$  and  $P_d = 40 \text{ mmHg}$  (model FS4) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



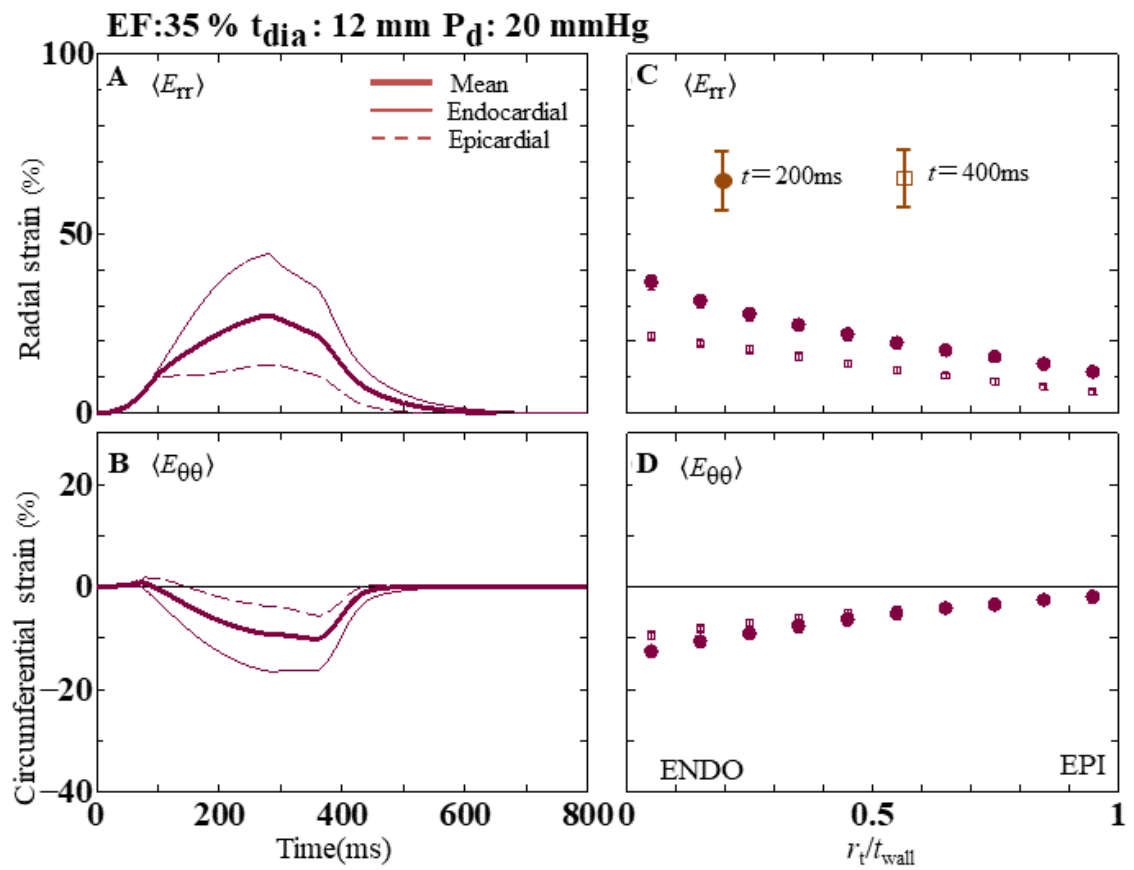
**FIGURE FS6L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model FS6) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



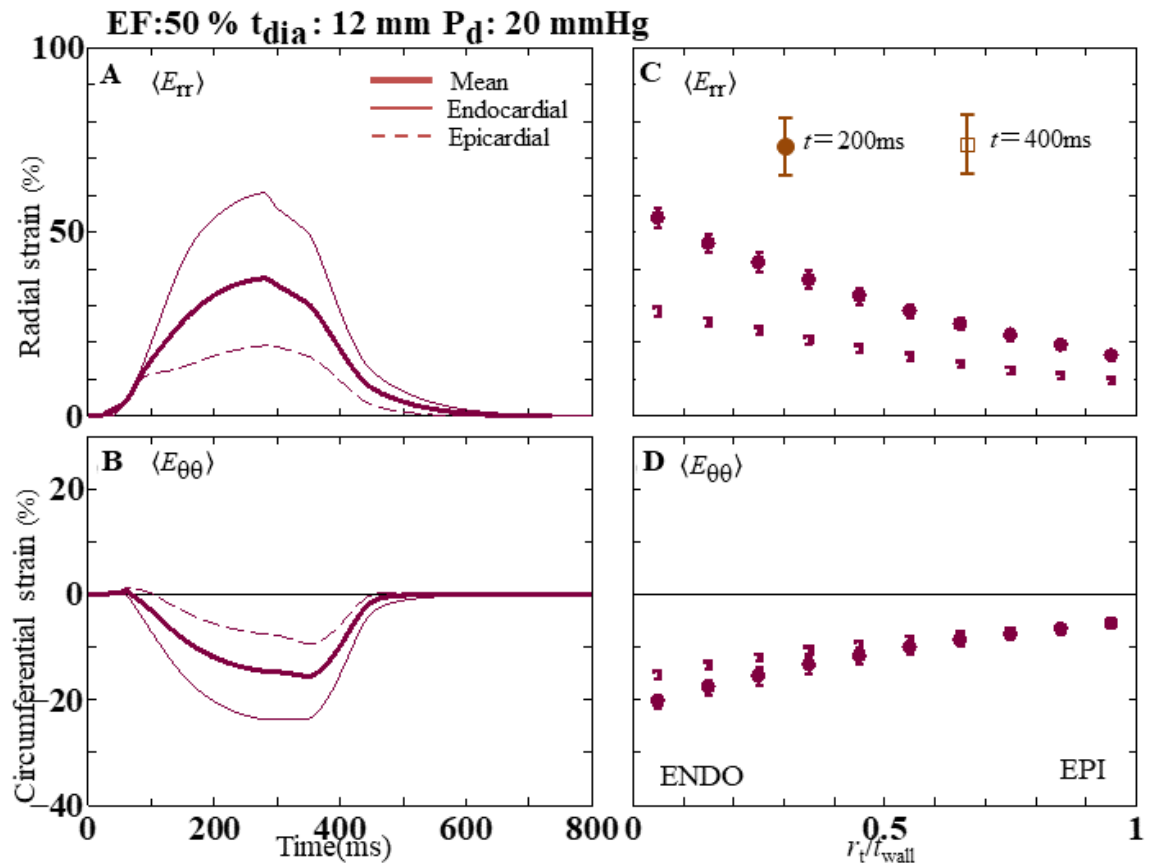
**FIGURE FS6M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model FS6) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



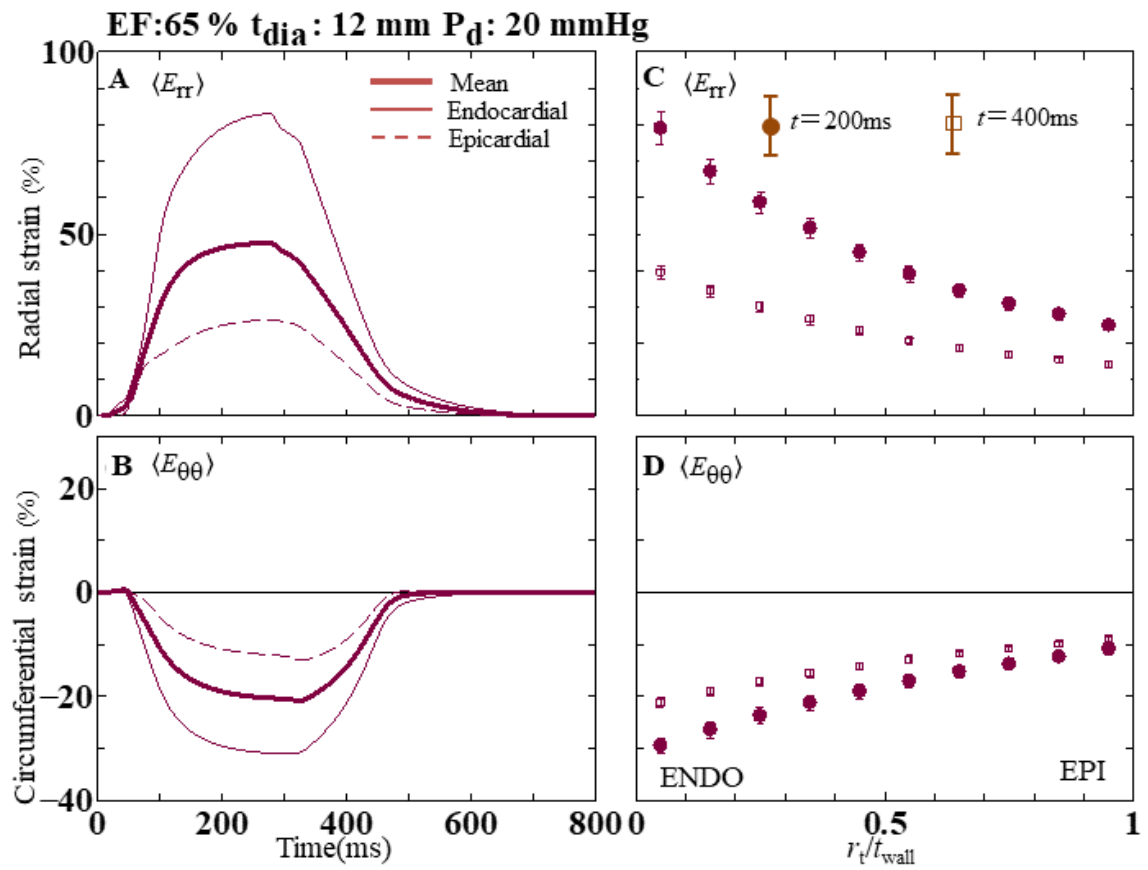
**FIGURE FS6H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12$  mm and  $P_d = 10$  mmHg (model FS6) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



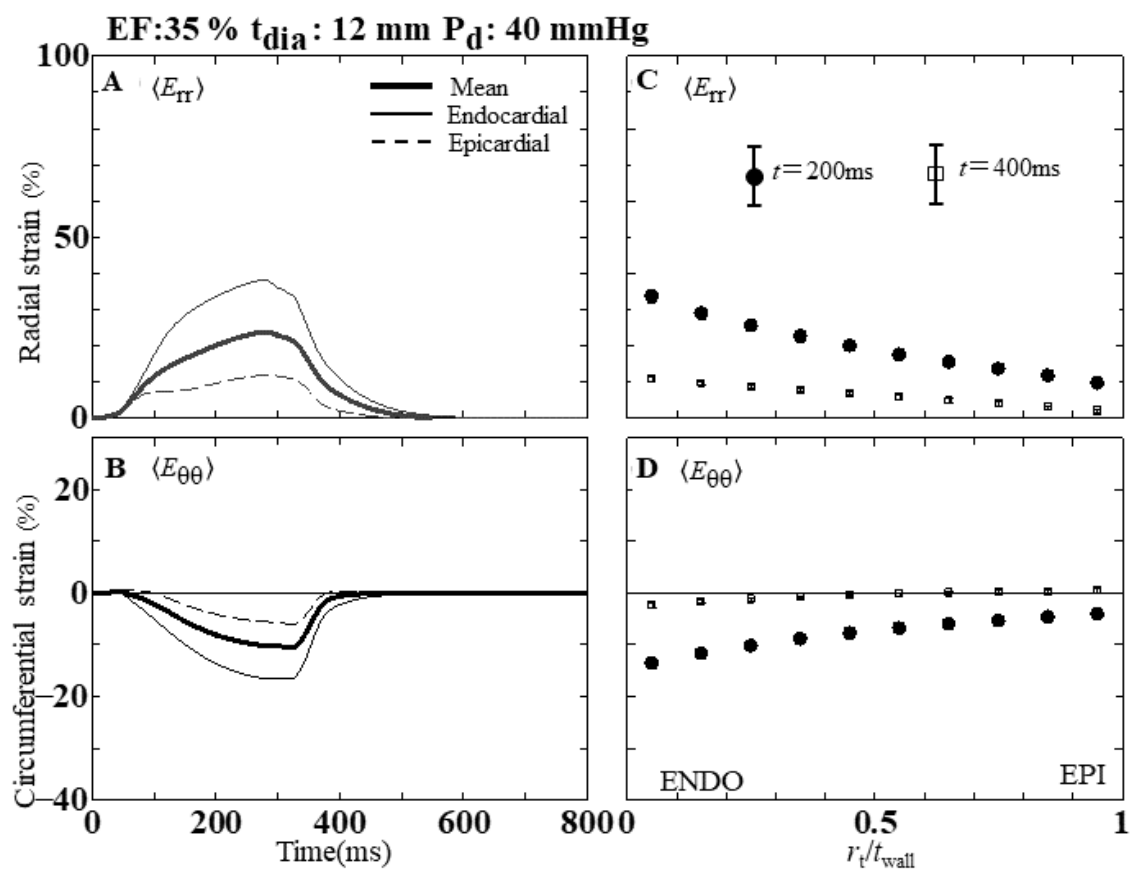
**FIGURE FS7L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 20 \text{ mmHg}$  (model FS7) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



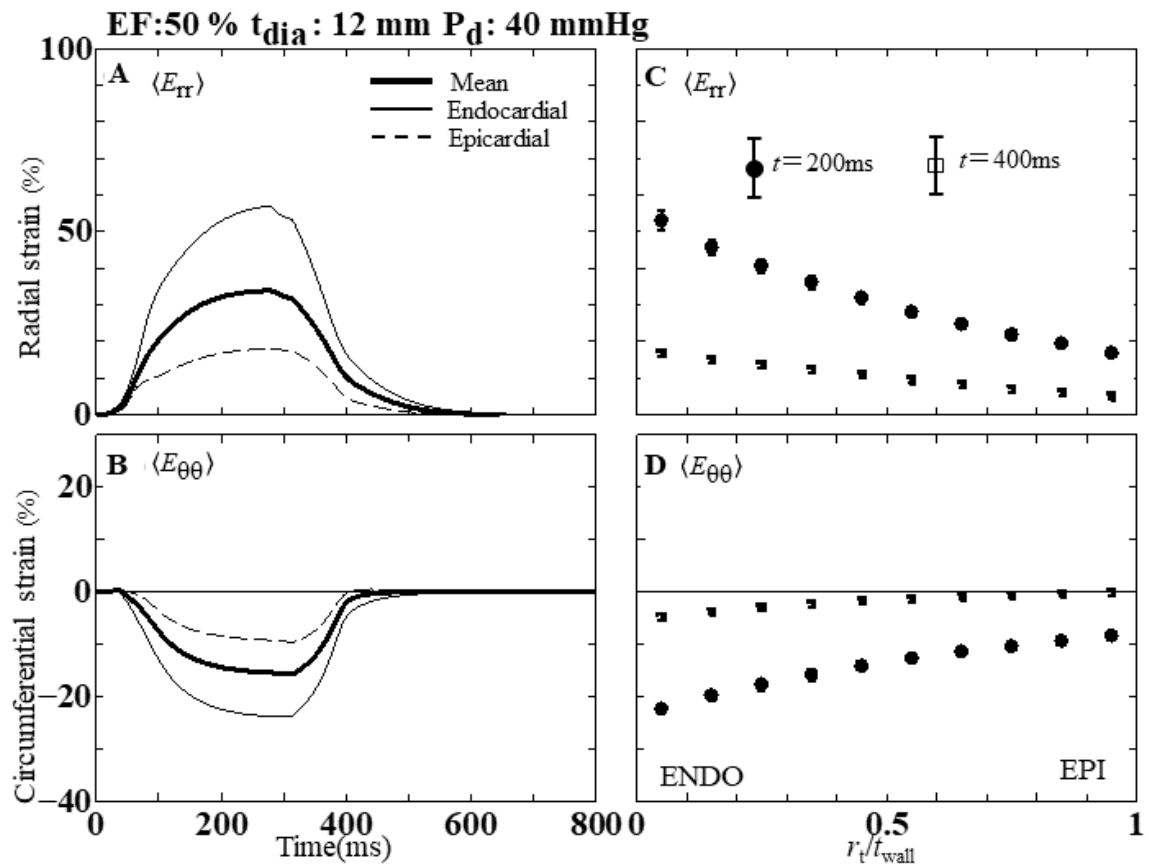
**FIGURE FS7M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 20 \text{ mmHg}$  (model FS7) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



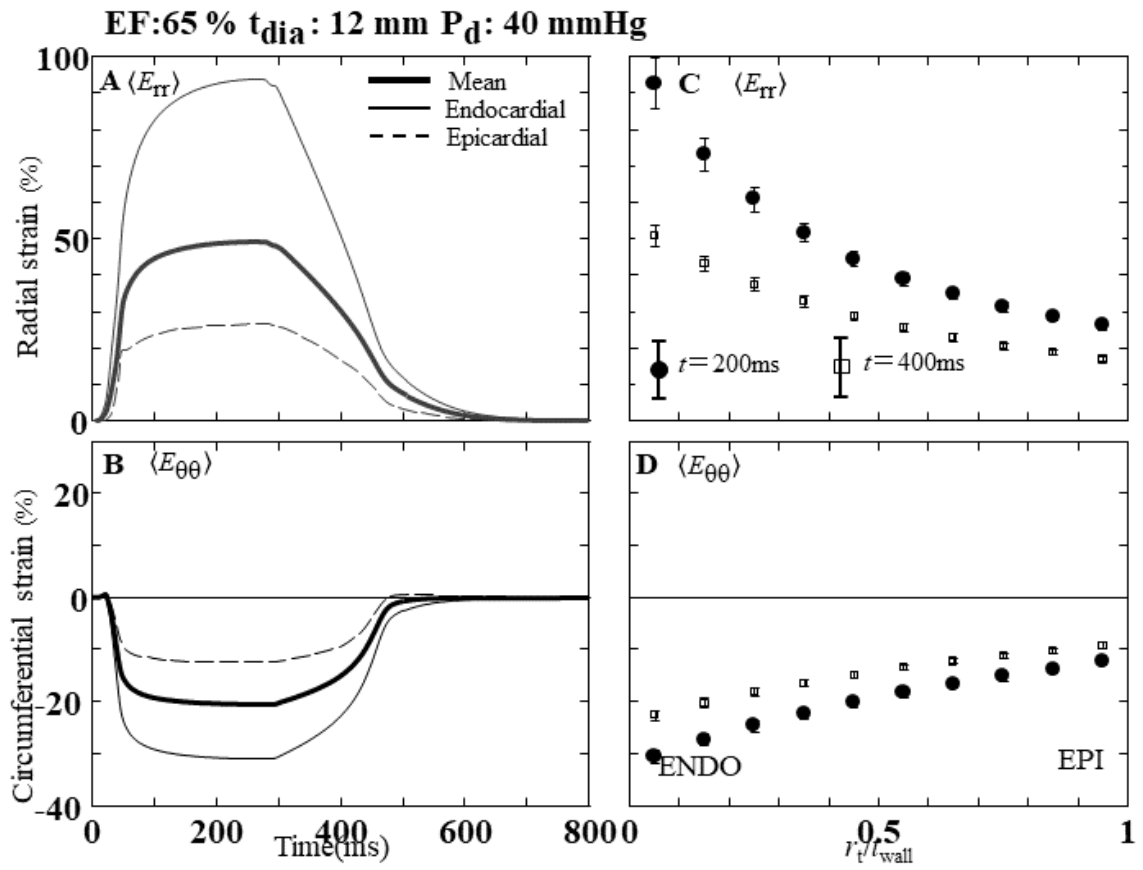
**FIGURE FS7H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12$  mm and  $P_d = 20$  mmHg (model FS7) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



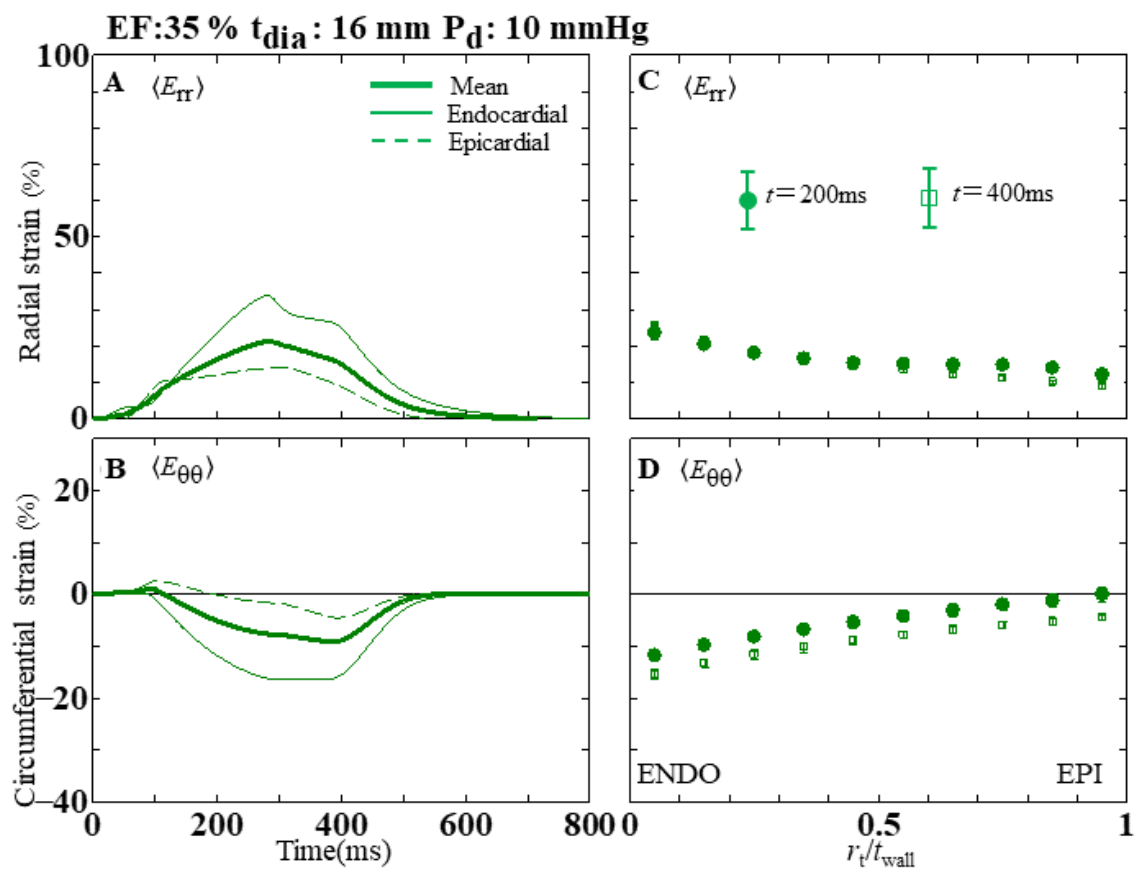
**FIGURE FS8L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 40 \text{ mmHg}$  (model FS8) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



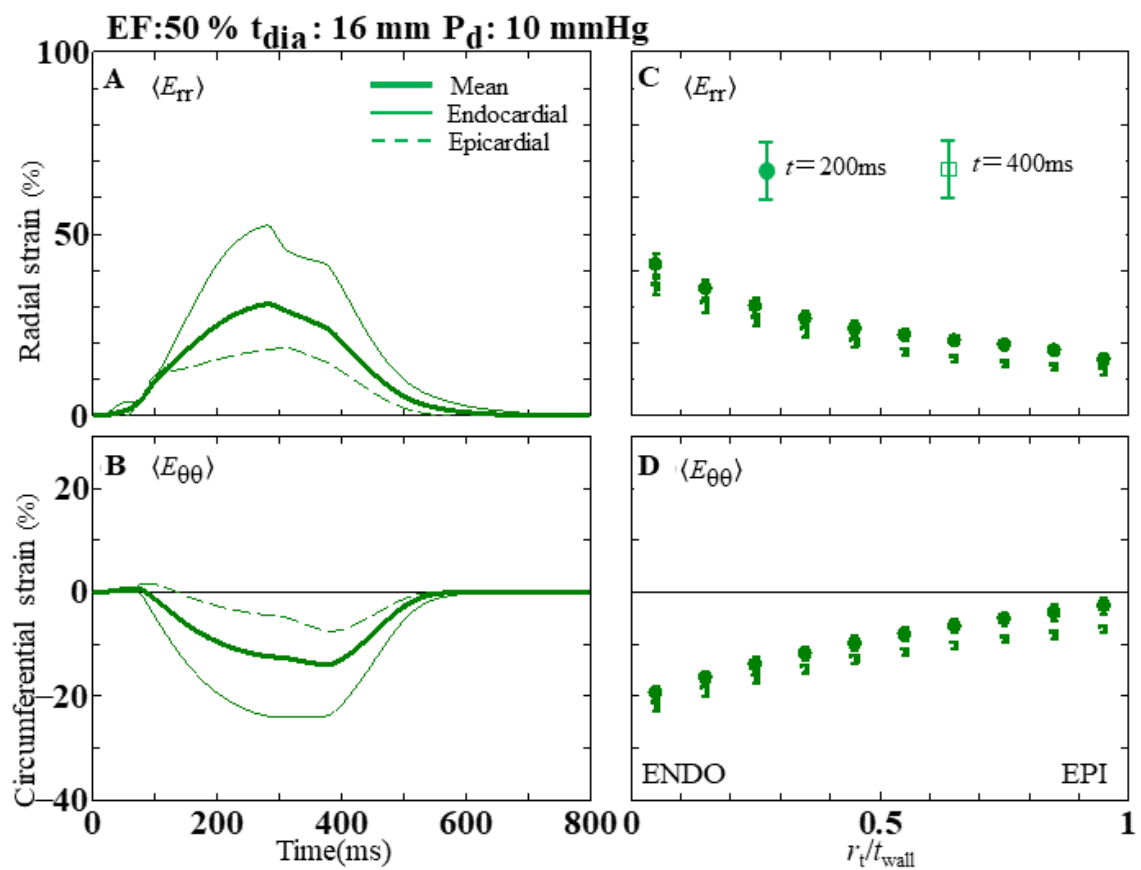
**FIGURE FS8M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12 \text{ mm}$  and  $P_d = 40 \text{ mmHg}$  (model FS8) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



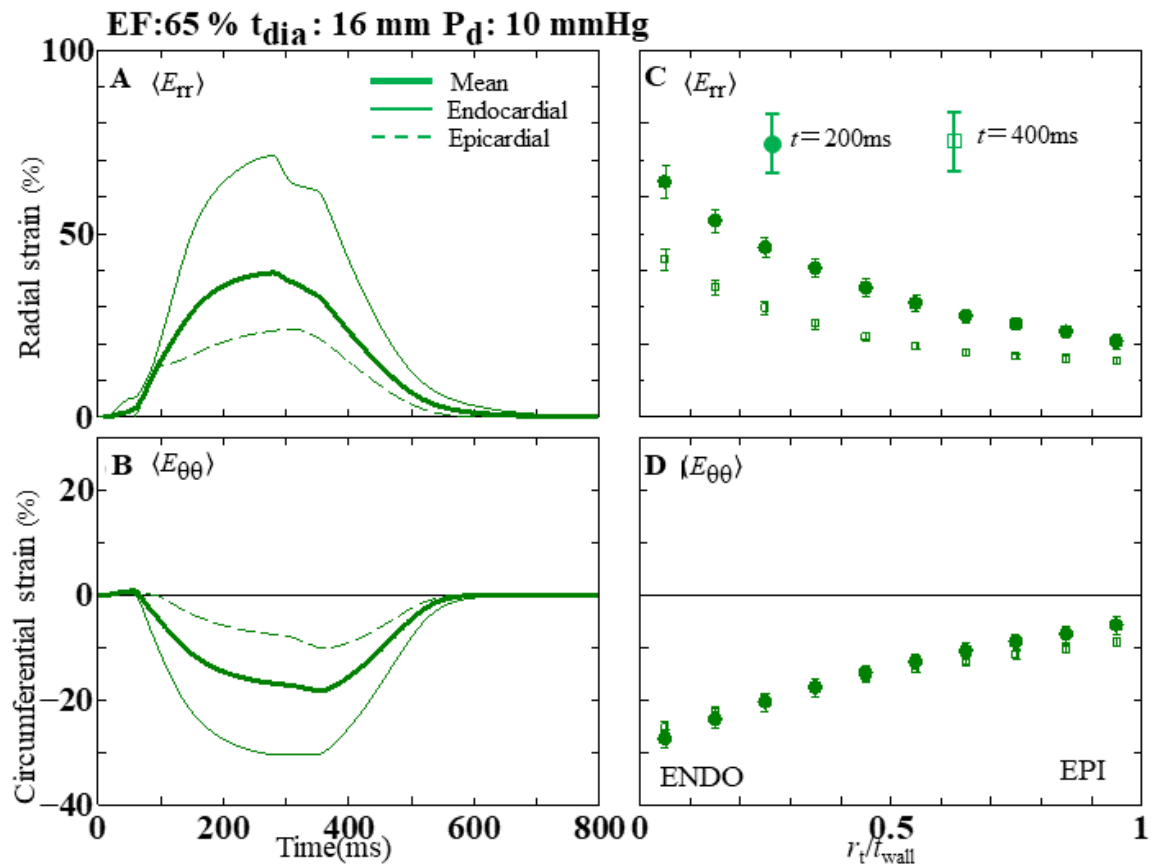
**FIGURE FS8H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 12$  mm and  $P_d = 40$  mmHg (model FS8) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



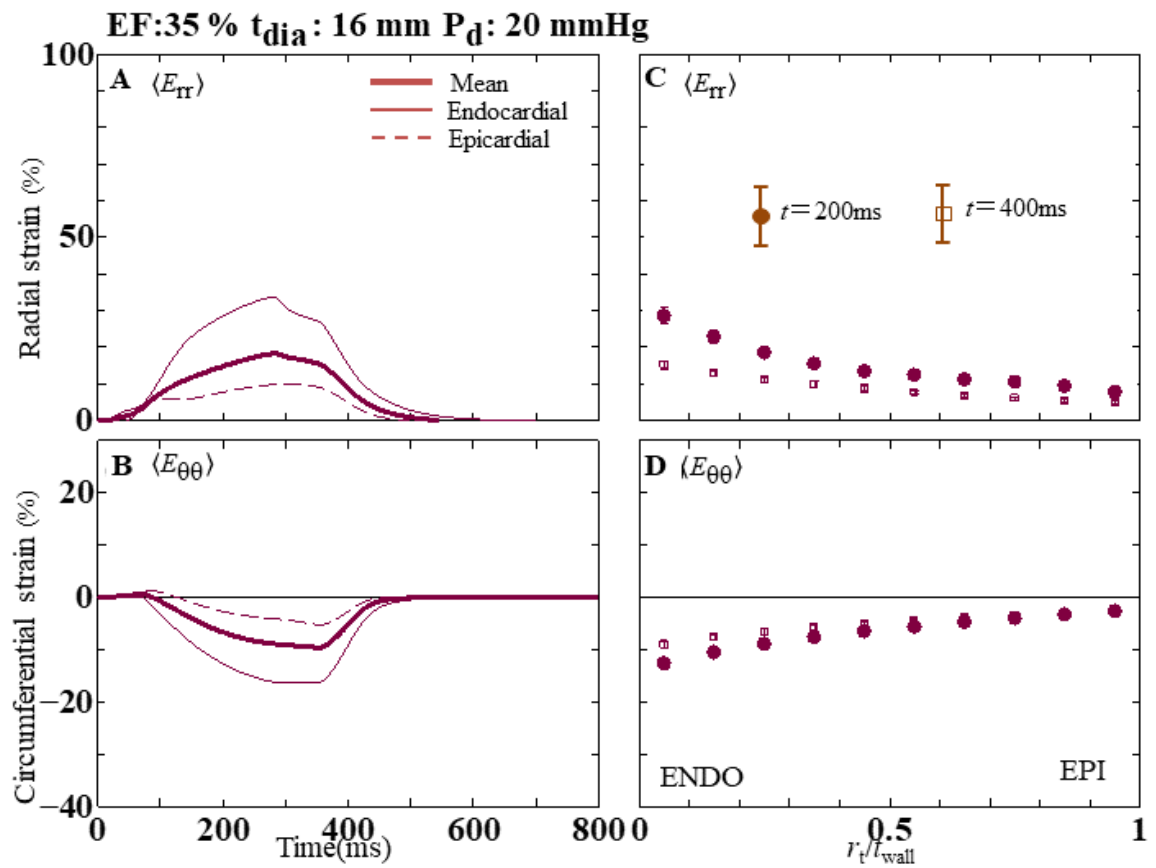
**FIGURE FS10L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model FS10) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



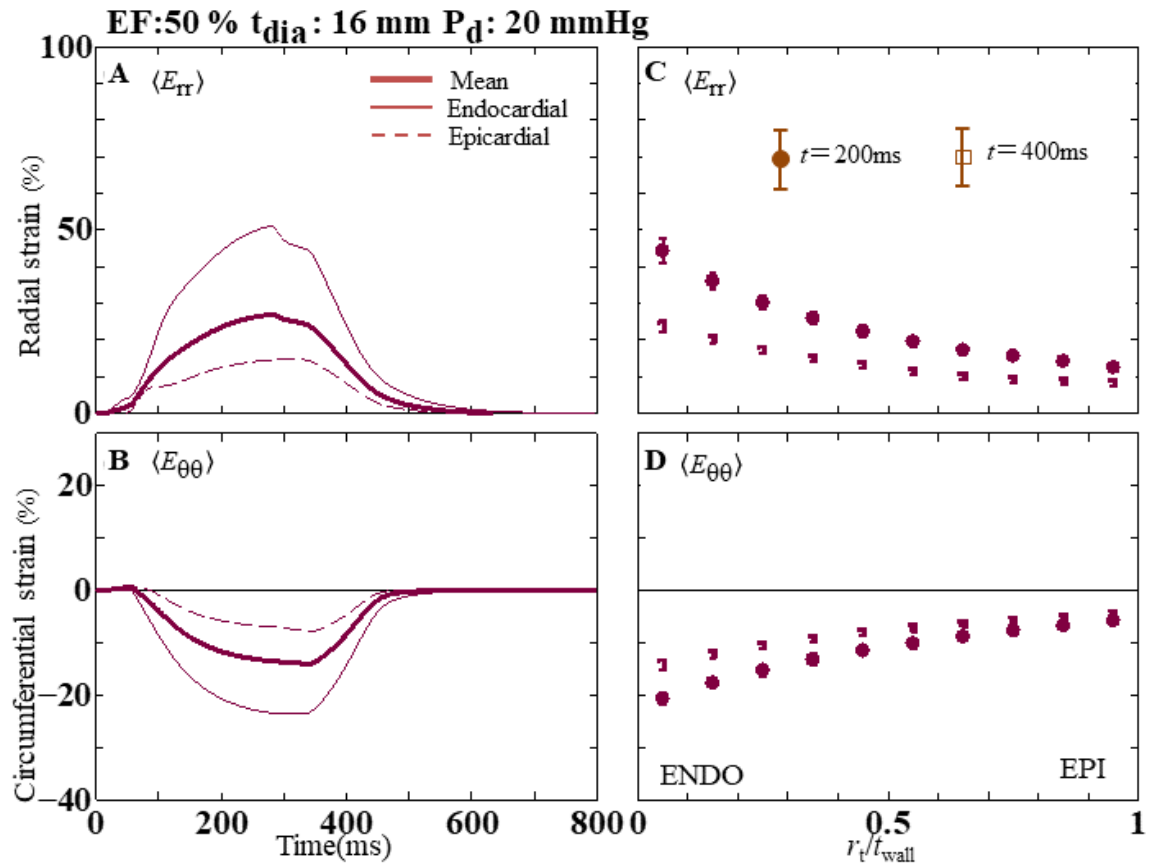
**FIGURE FS10M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model FS10) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



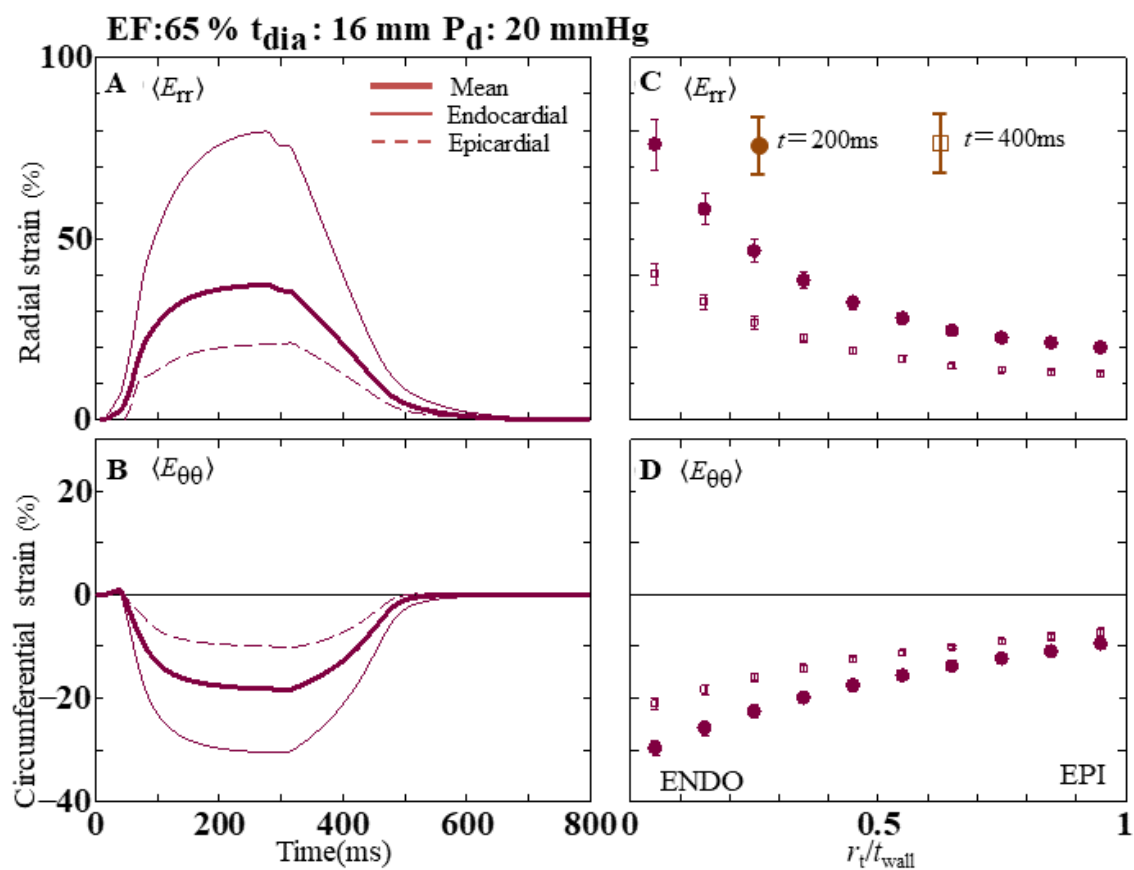
**FIGURE FS10H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 10 \text{ mmHg}$  (model FS10) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



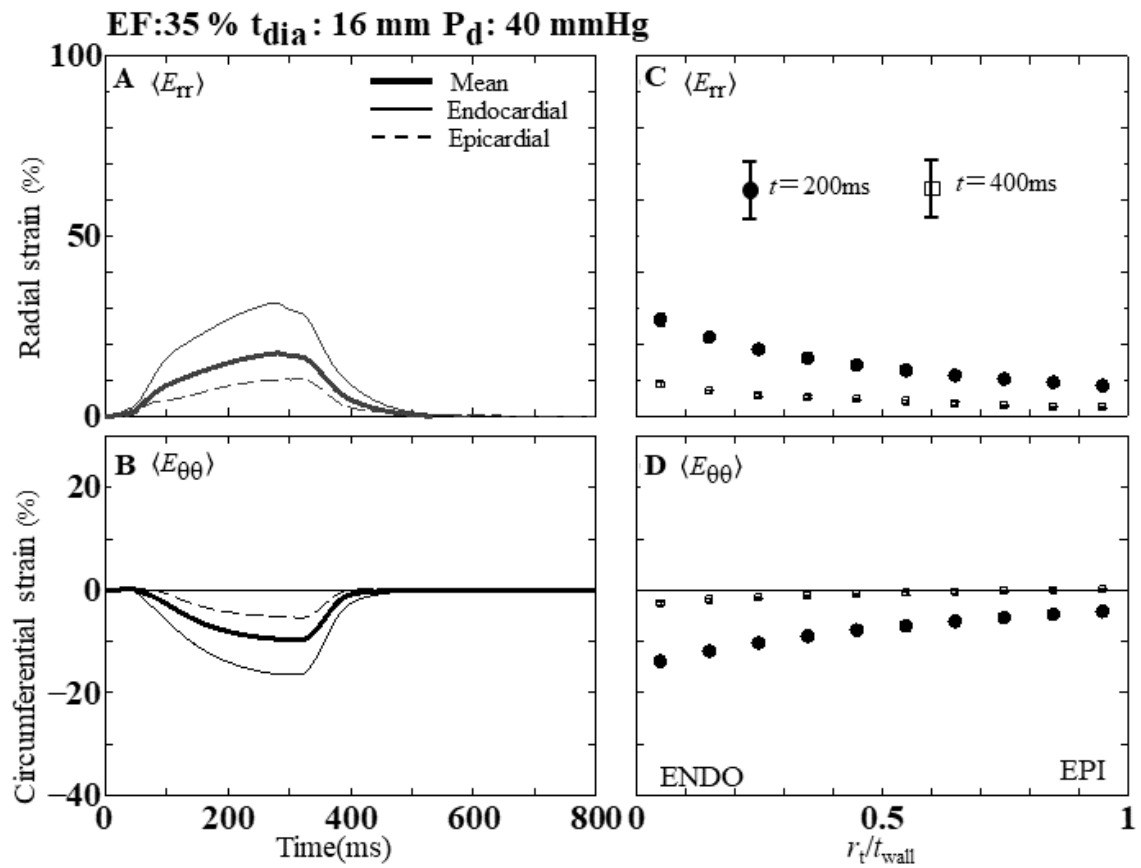
**FIGURE FS11L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 20 \text{ mmHg}$  (model FS11) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



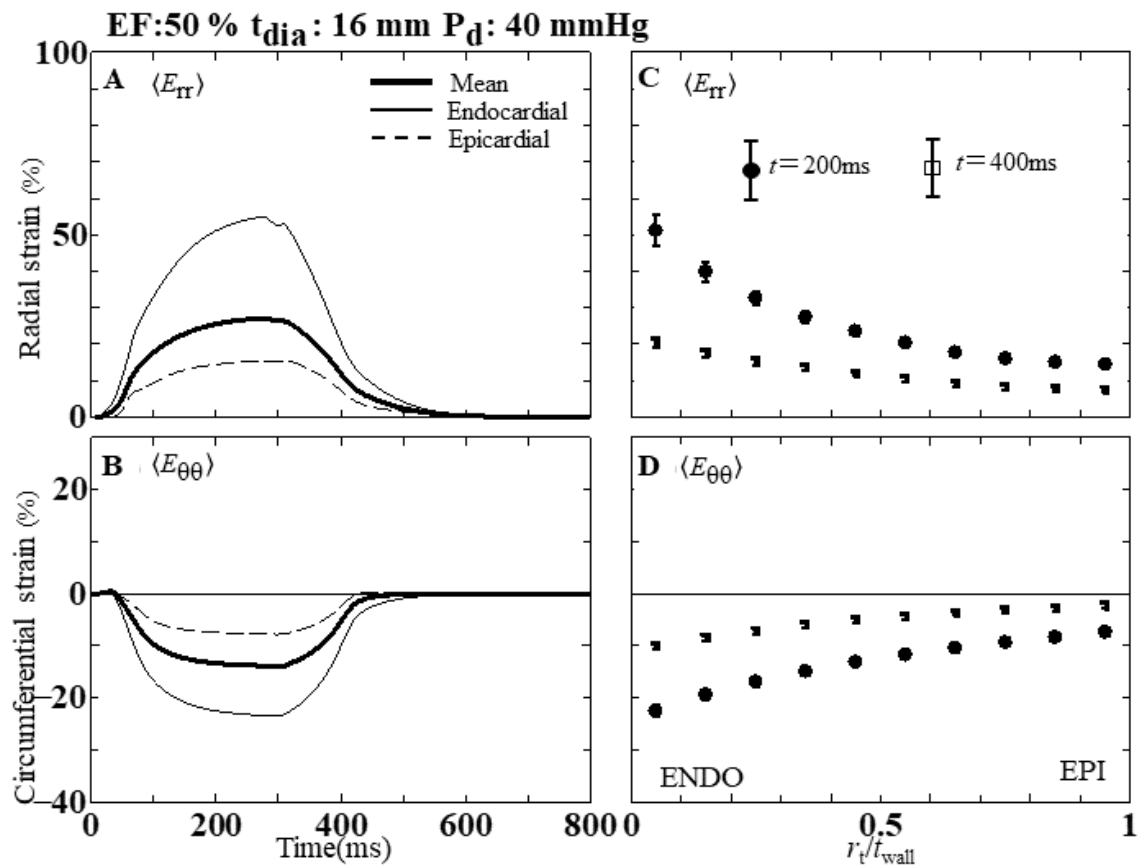
**FIGURE FS11M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 20 \text{ mmHg}$  (model FS11) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



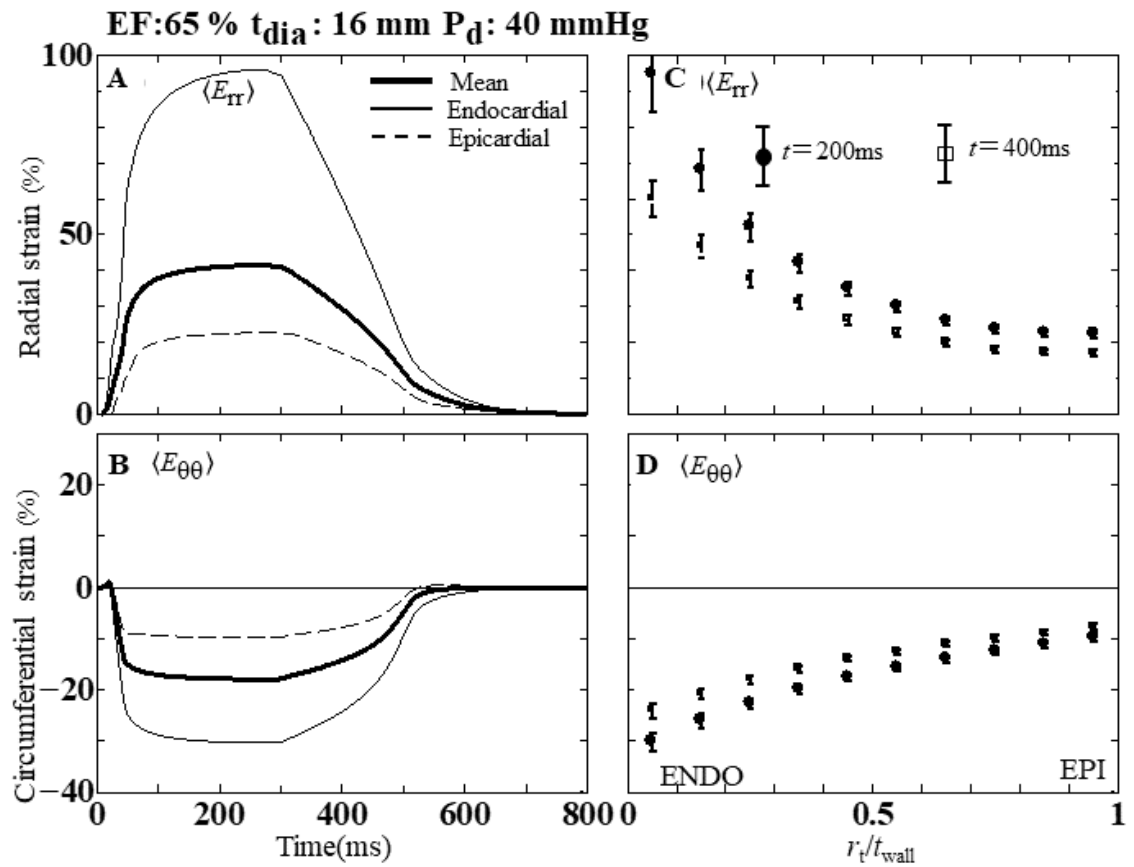
**FIGURE FS11H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16$  mm and  $P_d = 20$  mmHg (model FS11) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



**FIGURE FS12L.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16$  mm and  $P_d = 40$  mmHg (model FS12) at 35% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



**FIGURE FS12M.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 40 \text{ mmHg}$  (model FS12) at 50% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.



**FIGURE FS12H.** Time histories of the (A) radial strain  $\langle E_{rr} \rangle$  and (B) circumferential strain  $\langle E_{\theta\theta} \rangle$  during a cardiac cycle for  $t_{\text{dia}} \approx 16 \text{ mm}$  and  $P_d = 40 \text{ mmHg}$  (model FS12) at 65% LVEF. The (C) radial and (D) circumferential strains along the transmural direction. The legend is similar to Figure WT1L.

## 謝辞

博士学位論文を提出するにあたって、多くの方々のご指導とご助力をいただきました。懇切丁寧なご指導賜りました主査、大阪大学基礎工学研究科の和田成生教授に感謝いたします。工学については全く素人の私を博士学位論文作成まで辛抱強くご指導いただきました。お忙しい中副査をしていただいた、大阪大学基礎工学研究科の大城理教授、大阪大学基礎工学研究科の杉山和靖教授に厚くお礼申し上げます。又、連続体力学の複雑なプログラムについてご指導いただいた、首都大学東京の伊井仁准教授、論文の書き方、論理的思考方法についてご指導いただいた、大阪大学基礎工学研究科の武石直樹助教、貴重な議論をしていただいた大谷智仁講師にも厚くお礼申し上げます。私にとって何事にも代えがたい財産となりました。最後に、高齢にもかかわらず、大学院に進むことを賛成してくれた妻および、私用のために休みに遊ぶことを我慢してくれた子供たちに感謝します。

## 参考文献

- Abe, H., Caracciolo, G., Kheradvar, A., Pedrizzetti, G., Khandheria, B. K., Narula, J. and Sengupta, P. P., Contrast echocardiography for assessing left ventricular vortex strength in heart failure: A prospective cohort study. *Eur.Heart J. Cardiovasc. Imaging*, **14**; 1049–1060, 2013.
- Adeniran, I., D.H. MacIver, J.C Hancox, H. Zhang. Abnormal calcium homeostasis in heart failure with preserved ejection fraction is related to both reduced contractile function and incomplete relaxation: an electromechanically detailed biophysical modeling study. *Front Physiol* **6**; 78, 2015.
- Ahmed A, Rich MW, Fleg JL et al., “Effect of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure Trial. *Circulation* **114**; 397-403, 2006.
- Aliev, R.R., A.V. Panfilov. A simple two-variable model of cardiac excitation. *Chaos, Solitons, Fractals*. **7**; 293–301, 1996.
- Biering-Sørensen, T., Santos, M., Rivero, J., McCullough, S. D., West, E., Opotowsky, A. R., Waxman, A. B., Systrom, D. M. and Shah, A. M., Left ventricular deformation at rest predicts exercise-induced elevation in pulmonary artery wedge pressure in patients with unexplained dyspnoea. *Eur. J. Heart Fail.*, **19**; 101–110, 2017.
- Brucks, S., W.C. Little, T. Chao, D.W. Kitzman, D.Wesley-Farrington, S.Gandhi, Z.K. Shihabi. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol*. **95**; 603-606, 2005.
- Cho, G. Y., Marwick, T. H., Kim, H. S., Kim, M. K., Hong, K. S., Oh, D.-J. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **54**; 618-624, 2009.
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J et al., The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*, **27**; 2338-45. 2006.
- Costa, K.D., J.W. Holmes, A.D. McCulloch. Modelling cardiac mechanical properties in three dimensions. *Phil Trans R Soc A*. **359**; 1233-1250, 2001.
- Dabiri, Y., K.L. Sack, S. Shaul, P. Partho, P.P. Sengupta, J.M. Guccione. Relationship of Transmural Variations in Myofiber Contractility to Left Ventricular Ejection Fraction Implications for Modeling Heart Failure Phenotype With Preserved Ejection Fraction. *Front. Physiol.* **9**; 1003, 2018.
- Devereux, R. B., Alonso, D. R., Lutas, E. M., Gottlieb, G. J., Campo, E., Sachs, I. and Reichek, N., Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.*, **57**; 450–458, 1986.
- Du Bois, D. and Du Bois E. F., A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch. Intern. Med.*, **17**; 863–871, 1916.
- Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. **106**: 50-6, 2002.

- Farsalinos, K. E., Daraban, A. M., Unlu, S., Thomas, J. D., Badano, L. P. and Voigt, J. U., Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE inter-vendor comparison study. *J. Am. Soc. Echocardiography*, **28**; 1171–1181, 2015.
- FitzHugh, R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane, *Biophys. J.* **1**; 445–465, 1961.
- Gao WD, Atar D, Backx PH, Marban E, Relationship Between Intracellular Calcium and Contractile Force in Stunned Myocardium Direct Evidence for Decreased Myofilament Ca<sup>2+</sup> Responsiveness and Altered Diastolic Function in Intact Ventricular Muscle. *Circ Res.* **76**;1036–1048, 1995
- Gorcsan J 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol.* **58**:1401-13 2011.
- Guo, A., McGuire, C., Bergquist, P., Vargas, J. and Srichai-Parsia, M. Global longitudinal strain and global circumferential strain in relation to late gadolinium enhancement in CMR. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **77**; 1396, 2021.
- Guccione, J.M., S.M. Moonly, P. Moustakidis, K.D. Costa, M.J. Moulton, M.B. Ratcliffe, M.K. Pasque. Mechanism Underlying Mechanical dysfunction in the border zone of left ventricular aneurysm: a finite element model study. *Ann Thorac Surg.* **71**: 654-662,2001.
- Haynes, P., K.E. Nava, B.A. Lawson, C.S. Chung, M.I. Mitov, S.G. Campbell, A.J. Stromberg, S. Sadayappan, M.R. Bonnell, C.W. Hoopes, K.S. Campbell. Transmural heterogeneity of cellular level power output is reduced in human heart failure. *J. Mol. Cell Cardiol.* **72**: 1-8,2014.
- Hashemi, D., Motzkus, L., Blum, M., Kraft, R., Tanacli, R., Tahirovic, E., Doebelin, P., Zieschang, V., Zamani, S. M., Kelm, M., Kuehne, T., Pieske, B., Alogna, A., Edelmann, F., Duengen, H.-D. and Kelle, S., Myocardial deformation assessed among heart failure entities by cardiovascular magnetic resonance imaging. *ESC Heart Fail.*, **8**; 890–897, 2021.
- Heinzel, FR., F Hohendanner, G Jin, S Sedej and F Edelmann, Myocardial Hypertrophy and Its Role in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Appl Physiol (1985).* **119**: 1233–1242, 2015
- Hodges, M., BL Halpern, GC Friesinger, GR Dagenais. Left ventricular preejection period and ejection time in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* **45**: 933–942, 1972.
- Hung, C.-L., Yun, C.-H., Lai, Y.-H., Sung, K.-T., Bezerra, H. G., Kuo, J.-Y., Hou, C. J.-Y., Chao, T.-F., Bulwer, B. E., Yeh, H.-I, Shih, S.-C., Lin, S.-J. and Cury, R. C., An observational study of the association among interatrial adiposity by computed tomography measure, insulin resistance, and left atrial electromechanical disturbances in heart failure. *Medicine (Baltimore)*, **95**; e3912 2016.
- Ingwall, J.S., R.G. Weiss. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function. *Circ Res.* **95**: 135-145, 2004.
- Iwano, H., Kamimura, D., Fox, E. R., Hall, M. E., Vlachos, P. and Little, W. C., Presence and implication of temporal nonuniformity of early diastolic left ventricular wall expansion in patients with heart failure. *J. Card Fail.* **22**, 945-253, 2016.

- Kanai, H. Propagation of spontaneously actuated pulsive vibration in human heart wall and in vivo viscoelasticity estimation. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* **52**: 1931-1942, 2005.
- Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 54:1407-24, 2009.
- Kraigher-Krainer, E, A.M. Shah, D.K. Gupta, A. Santos, B. Claggett, B. Pieske, M.R. Zile, A.A. Voors, M.P. Lefkowitz, M. Packer, J.J. McMurray, S.D. Solomon; PARAMOUNT Investigators. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* **63**:447–456, 2014.
- LeGrice IJ, Smaill BH, Chai LZ, Edgar SG, Gavin JB, and Hunter PJ. Lamina structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog. *American Journal of Physiology* **269**: H571-82, 1995.
- Lam, C.S.P., A. A. Voors, R. A. de Boer, S.D. Solomon and D.J.van Veldhuisen. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur. Heart J.* **39**:2780-2792, 2018.
- Lee DS, Gona P, Vasani RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation.* **119**: 3070-3077, 2009.
- Lorell B.H., B.A. Carabello. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* **102**: 470–479, 2000.
- MacIver, D.H., I. Adeniran, H. Zhang. Left ventricular ejection fraction is determined by both global myocardial strain and wall thickness. *Int J Cardiol Heart Vasc* **7**: 113-118, 2015.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJV, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med,* **359**, 2456 -67, 2008
- Martos R, J Baugh, M Ledwidge, C O'Loughlin, C Conlon, A Patle, S C Donnelly, K McDonald. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation.* **115**:888-95, 2007
- Morishita T, Takeishi N, Ii S and Wada S. Effects of Left Ventricular Hypertrophy and Myocardial Stiffness on Myocardial Strain Under Preserved Ejection Fraction. *Ann Biomed Eng.* **2021**; 49: 1670-1687.
- Morris, D.A., L-H. Boldt, H. Eichstädt, C. Ozcelik, W. Haverkamp. Myocardial Systolic and Diastolic Performance Derived by 2-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Heart Failure With Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ. Heart Fail.* **6**: 610–620, 2012.
- Moulton, J.M., B.D. Hong, T, W, Secomb. Simulation of Left Ventricular Dynamics Using a Low-Order Mathematical Model. *Cardiovasc Eng Tech.* **8**: 480–494, 2017.
- Nakao, K, W. Minobe, R. Roden, M.R. Bristow, L. A. Leinwand. Myosin heavy chain gene expression in human heart failure. *J Clin Invest.* **100**: 2362–2370, 1997.

- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. 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.* **29**: 277-314, 2016.
- Nagumo JS, Arimoto S, Yoshizawa S, An active pulse transmission line simulating nerve axon, *Proc. IRE.* **50**, 2061–2071, 1962.
- Nerbonne JM, Kass RS. Molecular Physiology of Cardiac Repolarization. *Physiological Reviews*, **85**, 1205-1253, 2005
- Nesser HJ, Mor-Avi V, Gorissen W, Weinert L, Steringer-Mascherbauer R, Niel J, Sugeng L, Lang RM, Quantification of left ventricular volumes using three-dimensional echocardiographic speckle tracking: comparison with MRI, *European Heart Journal*, **30**, 1565-1573, 2009.
- Nguyen, J. S., Lakkis, N. M., Bobek, J., Goswami, R. and Dokainish, H. Systolic and diastolic myocardial mechanics in patients with cardiac disease and preserved ejection fraction: impact of left ventricular filling pressure. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, **23**, 1273–1280, 2010.
- Onishi, T., Saha, S. K., Delgado-Montero, A., Ludwig, D. R., Onishi, T., Schelbert, E. B., Schelbert, E. B., Schwartzman, D. and Gorcsan, J., Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **28**, 587–596, 2015.
- Owan, T.E., D.O. Hodge, R, M, Herges, S.J. Jacobsen, V. Roger. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *The N Engl J Med.* **355**: 251–259, 2006.
- Paulus, W.J., C. Tschöpe, J.E. Sanderson, F.A. Flachskampf, C. Rusconi, F.E. Rademakers, P. Marino, A. Borbély, I. Edes, M.L. Handoko, S. Heymans, N. Pezzali, B. Pieske, K. Dickstein, A.G. Fraser, D.L. Brutsaert. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* **28**: 2539-2550, 2007.
- Phan, T. T., Shivu, G. N., Abozguia, K., Gnanadevan, M., Ahmed, I. and Frenneaux, M., Left ventricular torsion and strain patterns in heart failure with normal ejection fraction are similar to age-related changes. *Eur. J. Echocardiogr.*, **10**, 793–800, 2009.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* **37**, 2129–200, 2016.
- Rohmer, D., A. Sitek, G.T. Gullberg. Reconstruction and Visualization of Fiber and Laminar Structure in the Normal Human Heart from Ex Vivo Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging (DTMRI) Data. *Invest Radiol.* **42**: 777–789, 2007.

- Sengupta, PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, Narula J, Vannan MA, Lester SJ, Tajik JA, Seward JB, Khandheria BK, Belohlavek M. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* **20**: 539- 551, 2007.
- Sermesant, M., H. Delingette, N. Ayache. An electromechanical model of the heart for image analysis and simulation. *IEEE Trans Med Imaging* **25**: 612–625, 2006.
- Shavik, S.M., S.T. Wall, J. Sundnes, D. Burkhoff, L.C. Lee. Organ-level validation of a cross-bridge cycling descriptor in a left ventricular finite element model: effects of ventricular loading on myocardial strains. *Physiol. Rep.* **5**: e13392, 2017.
- Shim, J., A. Grosberg, J.C. Nawroth, K.K. Parker, K. Bertoldi. Modeling of cardiac muscle thin films: Pre-stretch, passive and active behavior. *J. biomech.* **45**: 832-841, 2012.
- Smith, S. P., Secomb, T. W., Hong, B. D. and Moulton, M. J. Time-dependent regional myocardial strains in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Biomed Res. Int.*, **2016**, DOI:10.1155/2016/8957307, 2016.
- Solomon S.D., J.J.V. McMurray, I.S. Anand, J. Ge, C.S.P Lam, A.P. Maggioni, F. Martinez, M. Packer, M.A. Pfeffer, B. Pieske, M.M. Redfield, J.L. Rouleau, D.J. van Veldhuisen, F. Zannad, M.R. Zile, A.S. Desai, B. Claggett, P.S. Jhund, S.A. Boytsov, J. Comin-Colet, J. Cleland, H.D. Düngen, E. Goncalvesova, T. Katova, J.F. Kerr Saraiva, M. Lelonek, B. Merkely, M. Senni, S.J. Shah, J. Zhou, A.R. Rizkala, J. Gong, V.C. Shi, M.P. Lefkowitz; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* **381**:1609-1620, 2019.
- Sommer G, Schriefl AJ, Andrä M, Sacherer M, Viertler C, Wolinski H, Holzapfel GA. Biomechanical properties and microstructure of human ventricular myocardium. *Acta Biomater.* **24**:172-92,2015.
- Stampehl, M. R., Mann, D. L., Nguyen, J. S., Cota, F., Colmenares, C. and Dokainish, H. Speckle strain echocardiography predicts outcome in patients with heart failure with both depressed and preserved left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*, **32**, 71–78, 2015.
- Streeter DD Jr, Spotnitz HM, Patel DP, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res.* **24**: 339-347, 1969.
- Su M.Y., L.Y. Lin, Y.H. Tseng , C.C Chang , C.K. Wu , J.L Lin , W. Y. I. Tseng. CMR-verified diffuse myocardial fibrosis is associated with diastolic dysfunction in HFpEF. *JACC Cardiovasc Imaging.* **7**: 991.2014
- Suga H, Yasumura Y, Nozawa T, Futaki S, Igarashi Y, Goto Y., Prospective prediction of O<sub>2</sub> consumption from pressure-volume area in dog hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **252**, H1258-H1264, 1987.
- Tadic, M., Cuspidi, C., Suzic-Lazic, J., Majstorovic, A., Pencic, B. and Celic, V., Left ventricular longitudinal and circumferential strain as predictors for adverse outcome in patients with arterial hypertension. *J. Hypertension*, **37**, e6, 2019.

- Takigiku, K., Takeuchi, M., Izumi, C., Yuda, S., Sakata, K., Ohte, N., Tanabe, K., Nakatani, S. and JUSTICE investigators., Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ. J.*, **76**, 2623–2632, 2012.
- Tanacli, R., Hashemi, D., Neye, M., Motzkus, L. A., Blum, M., Tahirovic, E., Dordevic, A., Kraft, R., Zamani, S. M., Pieske, B., Dungen, H.-D. and Kelle, S., Multilayer myocardial strain improves the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.*, **7**, 3240–3245, 2020.
- Teichholz, L. E., Kreulen, T., Herman, M. V. and Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am. J. Cardiol.*, **37**, 7–11, 1976.
- Tsao, C. W., Lyass, A., Enserro, D., Larson, M. G., Ho, J. E., Kizer, J. R., Gottdiener, J. S., Psaty, B. M. and Vasani, R. S., Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC-Heart Fail.*, **6**, 678–685, 2018.
- van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M et al, Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* **53**, 2150–8, 2009
- Vinnakota K.C., J.B. Bassingthwaite. Myocardial density and composition: a basis for calculating intracellular metabolite concentrations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* **286**; H1742-9, 2004.
- Voigt JU, Lindenmeier G, Exner B, Regenfus M, Werner D, Reulbach U, Nixdorff U, Flachskampf FA, Daniel WG. Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic, and scarred myocardium. *J Am Soc Echocardiogr*, **16**; 415–423, 2003.
- Wang, J., Khoury, D. S., Yue, Y., Torre-Amione, G. and Nagueh, S. F., Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur. Heart J.* **29**, 1283–1289, 2008.
- Wang, J., Fang, F., Yip, G. W.-K., Sanderson, J. E., Feng, W., Xie, J.-M., Luo, X.-X., Lee, A. P.-W. and Lam, Y.-Y., Left ventricular long-axis performance during exercise is an important prognosticator in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Int. J. Cardiol.*, **178**, 131–135 2015.
- Zhang, K., Sheu, R., Zimmerman, N. M., Alfirevic, A., Sale, S., Gillinov, A. M. and Duncan, A. E., Comparison of global longitudinal, circumferential, and radial strain to predict outcomes after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **33**, 1315–1322, 2019.
- Zile, MR, CF Baicu, JS Ikonomidis, RE Stroud, PJ Nietert, AD Bradshaw, R Slater, BM Palmer, P Van Buren, M Meyer, MM Redfield, DA Bull, HL Granzier, MM LeWinter. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation.* **131**:1247-1259, 2015
- Zile, MR., CF Baicu and WH Gaasch, Diastolic Heart Failure — Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med.* **350**:1953-1959, 2004
- 沢 俊行 再入門・材料力学 実践編 日経 BP 社 (2007)

## 発表論文リスト

Morishita T, Takeishi N, Ii S and Wada S. Effects of left ventricular hypertrophy and myocardial stiffness on myocardial strain under preserved ejection fraction. *Ann Biomed Eng.* **49**, 1670-1687 (2021).

Morishita T, Takeishi N, Ii S and Wada S. Assessment of cardiac function using the modified ejection fraction as an indicator of myocardial circumferential strain. Submitted to *J. Biomech. Sci. Eng.*

## 学会発表リスト

森下孝臣, 伊井仁志, 和田成生. 心肥大を伴う拡張不全心の心筋収縮力に対する一考察, 第57回日本生体医工学会大会, 札幌, 2018年6月19-21日

Morishita T, Takeishi N, Ii S and Wada S. Hidden myocardial Hypertrophy on a Model of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, 10th Asian-Pacific Conference on Biomechanics Taipei, November 1-3, 2019.