

## 《原 著》

# 健常者の左室拡張早期充満の加齢による変化と 左室局所の不調和充満の関与について

古谷 雄司\* 矢野 雅文\*\* 油木 賢一\*\* 山田 裕篤\*\*  
山岸 隆\* 尾崎 正治\* 楠川 禮造\*

**要旨** 健常者の左室拡張早期充満の加齢による変化と左室局所の不調和充満の関与を検討するため、健常者 48 名 (15~73歳) を対象に、安静時心プール検査を行った。左室を拡張末期像の面積重心を中心に 4 分割し、中隔部、心尖部および側壁部につき Time-activity curve とその一次微分曲線を作成し、Peak filling rate (PFR) と左室全体の収縮末期より各局所の PFR までの時間 (Time to peak filling rate (TPFR)) の年齢による変化について、左室全体および各局所につき検討した。加齢により左室全体の PFR は低下し、局所の TPFR の差が大きいほど、左室全体の PFR は低下した。局所の TPFR の加齢による変化には差があり、心尖部、中隔部では、加齢とともに TPFR は増加するが、側壁部では年齢によらず一定であった。以上より、加齢により側壁部と心尖部、中隔部の間の拡張早期充満の生理的不協調性 (Physiologic asynchrony) が増加し、それが左室全体の PFR の低下の一因となっているものと考えられた。

## I. はじめに

加齢により心機能が変化することが知られている<sup>1-5)</sup>。この変化は、contraction phase と relaxation phase で差があり、安静時には収縮期機能は良く保たれるにもかかわらず、拡張早期充満率および量は低下するとされている<sup>1-13)</sup>。冠動脈疾患<sup>14-18)</sup>、肥大型心筋症<sup>19)</sup>では、この拡張早期充満の障害に、左室局所の不調和な動きが関与していることが示されている。最近、加齢に伴う拡張早期充満の低下にも、この不調和充満が関係しているとする報告があるが、左室局所の動きに一定のパターンはなかったと述べられている<sup>13)</sup>。

今回、加齢による左室拡張早期充満の低下に、不調和充満が関係しているか否か、および、関係

しているとする一定のパターンがあるか否か、について検討した。

## II. 対象と方法

対象は、胸痛、動悸等を主訴として来院し、理学所見、胸写、心電図、心エコー、運動負荷心筋シンチより心疾患を有しないと判断した 48 名 (15~73歳、平均  $47 \pm 15$  歳、男性 34 名、女性 14 名) である。血圧 140/90 mmHg 以上を高血圧とし除外した。10 名には心臓カテーテル検査も施行し異常を認めなかった。

方法は、925 MBq~1.11 GBq (25~30 mCi) の  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA を静注し、平衡に達した 10 分後より両心室のよく分離できる左前斜位 40~60 度、頭側に 15 度傾けた位置よりシンチカメラ (Ohio Nuclear VIP 410S) を照準し、平衡時心プールイメージングを施行した。イメージ収集は心電図同期マルチゲート法を用い、イメージ処理装置 (Ohio Nuclear VIP 450) に収納した。収集直前に 100 心拍より平均 R-R 間隔を求め、 $\pm 10\%$  以上の R-R 間隔のデータは、不整脈心拍として除外

\* 山口大学医学部第二内科

\*\* 国立浜田病院

受付：元年 9 月 14 日

最終稿受付：元年 12 月 19 日

別刷請求先：山口県宇部市小串 1144 (☎ 755)

山口大学医学部第二内科

古谷 雄司

した. 平均 R-R 間隔を 25 等分し, 第一フレームを拡張末期像とし, ライトペンを用い左室に関心領域を設定した. 既報のように, 左室を面積重心を中心として 4 分割し, 中隔部 (SEP), 心尖部 (Ax), 側壁部 (LAT), 心基部とした<sup>14)</sup>. 左室収縮末期像にて, 左室全体, 中隔部, 心尖部, 側壁部のおおののバックグラウンドを定めて補正し, 左室全体 (GLB) および各局所の容量曲線と一次微分曲線を求めた. 収縮末期は一次微分値が, ゼロとなる時点とした. なお, 心基部は評価の対象から除外した (Fig. 1).

左室機能の指標として, 以下のものを求めた (Fig. 2).

#### A. 収縮期指標

- (1) 駆出率 (EF)
- (2) 拡張末期容積で補正した最大駆出速度 (PER)
- (3) 心電図 R 波より収縮末期までの時間 (TES)

#### B. 拡張期指標

- (1) 拡張末期容積 (EDV), 一回心拍出量 (SV) および PER で補正した最大充満速度 (PFR)
- (2) 左室全体の収縮末期より PFR までの時間 (TPFR)

#### C. 局所の不調和壁運動 (asynchrony) の指標<sup>14,20)</sup>

- (1) 左室全体の TES に対する中隔部, 心尖部, 側壁部の TES の時間のズレの絶対値の総和 ( $\Delta T_{ES}$ )
- (2) 左室全体の TPFR に対する中隔部, 心尖部, 側壁部の TPFR の時間のズレの絶対値 (おのの  $\Delta T|GLB-SEP|$ ,  $\Delta T|GLB-Ax|$ ,  $\Delta T|GLB-LAT|$ ) の総和 ( $\Delta T_{PFR}$ )

### III. 結 果

心拍数は加齢により変化せず, 収縮期血圧は, 加齢により上昇したが, 拡張期血圧には有意の相関がなかった (Table 1).

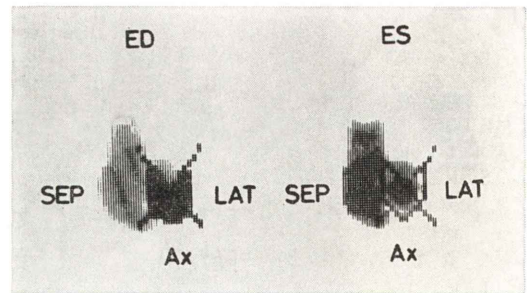


Fig. 1 The LV region of interest at end-diastole (ED) was divided into four regions at the geometric center of the area. The background correction was estimated in each of the septal (SEP), apical (Ax), lateral (LAT) and global LV regions of interest obtained at end-systole (ES).

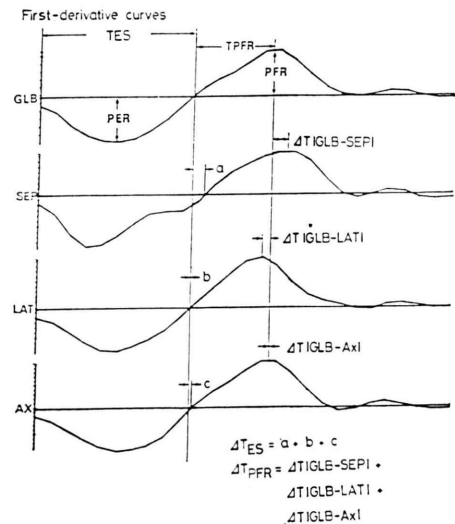


Fig. 2 The first-derivative curves of LV global (GLB) and the three quadrants (SEP=septal, LAT=lateral, Ax=apical). TES=time to end-systole; PER=peak ejection rate; PFR=peak filling rate; TPFR=time to peak filling rate;  $\Delta T_{ES}$ =sum of the absolute values of the regional time differences at the global end-systole;  $\Delta T_{PFR}$ =sum of the absolute values of the regional time differences at the global peak filling rate;  $\Delta T|GLB-SEP|$ =absolute time difference from global peak filling rate to septal peak filling rate;  $\Delta T|GLB-Ax|$ =absolute time difference from global peak filling rate to apical peak filling rate;  $\Delta T|GLB-LAT|$ =absolute time difference from global peak filling rate to lateral peak filling rate.

**Table 1** Effects of age on indexes of left ventricular function

	Correlation with age (r)
HR (bpm)	0.08
Systemic blood pressure (mmHg)	
Systolic	0.31*
Diastolic	0.16
Global LV systolic function	
EF (%)	-0.01
PER (EDV/s)	0.03
TES (ms)	0.14
Global LV diastolic function	
PFR	
(EDV/s)	-0.42**
(SV/s)	-0.48†
PFR/PER	-0.47†
TPFR (ms)	0.41**
Regional LV asynchrony	
$\Delta T_{ES}$	0.23
$\Delta T_{PFR}$	0.37**

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , † $p < 0.001$ .

LV=left ventricle; EF=ejection fraction;

EDV=end-diastolic volume; SV=stroke volume.

Other abbreviations as Fig. 2.

### 1. 収縮期機能

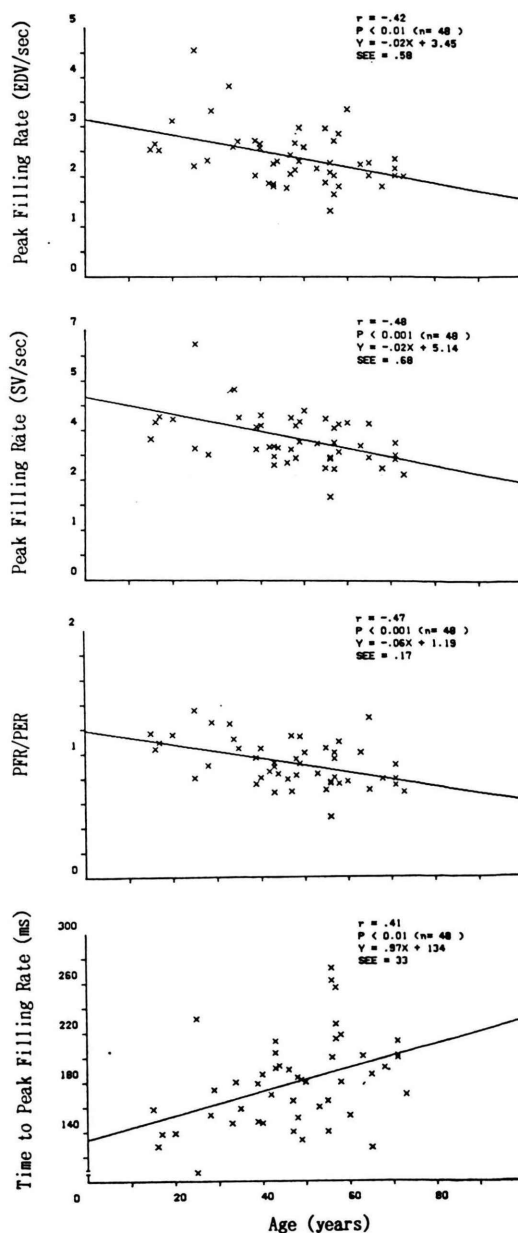
EF, PER, TES は加齢により, 有意の変化を示さなかった ( $r = -0.01$ ,  $r = 0.03$ ,  $r = 0.14$ ) (Table 1).

### 2. 拡張期機能

拡張末期容積, 一回心拍出量および PER で補正した PFR は, 加齢により有意に低下した ( $r = -0.42$ ;  $p < 0.01$ ,  $r = -0.48$ ;  $p < 0.001$ ,  $r = -0.47$ ;  $p < 0.001$ ) (Table 1, Fig. 3). 収縮末期より PFR までの時間ある TPFR は, 有意に延長した ( $r = 0.41$ ;  $p < 0.01$ ) (Fig. 3).

### 3. 局所の不調和壁運動の指標

収縮末期における不調和壁運動の指標である  $\Delta T_{ES}$  は, 加齢により有意の変化を示さなかった ( $r = 0.23$ ) (Table 1, Fig. 4). 一方, 拡張早期の指標である  $\Delta T_{PFR}$  は, 加齢により増加した ( $r = 0.37$ ;  $p < 0.01$ ) (Table 1, Fig. 5). 次に, この  $\Delta T_{PFR}$  と PFR との関係を見ると, PFR (EDV/sec), PFR (SV/sec) および PFR/PER と  $\Delta T_{PFR}$  の間に, おのおの  $r = -0.40$ ;  $p < 0.01$ ,  $r = -0.45$ ;  $p < 0.01$ ,



**Fig. 3** LV peak filling rate, peak filling rate/peak ejection rate (PFR/PER) and time to peak filling rate plotted in relation to age. Peak filling rate and PFR/PER decreased and time to peak filling rate increased as functions of age. EDV=end-diastole volume; SV=stroke volume.

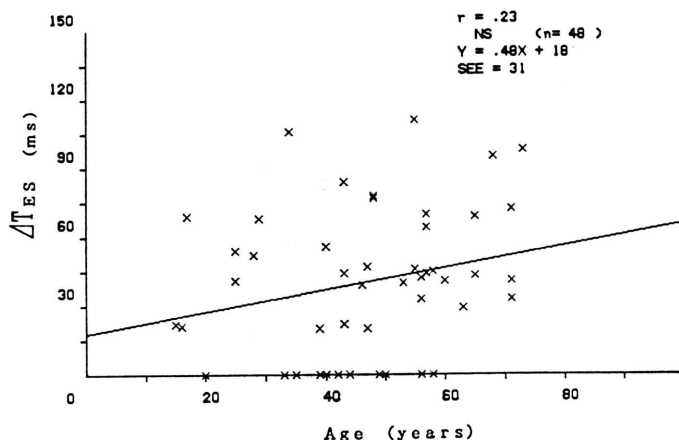


Fig. 4 Influence of age on regional LV systolic asynchrony ( $\Delta T_{ES}$ ). The sum of the absolute values of the regional time differences at the global end-systole ( $\Delta T_{ES}$ ) did not vary with age.

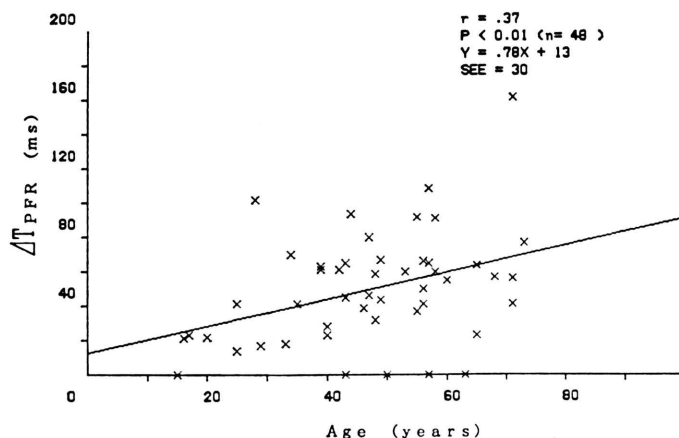


Fig. 5 Influence of age on regional LV early diastolic asynchrony ( $\Delta T_{PFR}$ ). The sum of the absolute values of the regional time differences at the global peak filling rate ( $\Delta T_{PFR}$ ) increased significantly with advancing age.

$r = -0.51$ ;  $p < 0.001$  の有意の負の相関関係を認めた (Table 1, Fig. 6).

#### 4. 不調和充満の生じ方

左室全体の収縮末期より左室全体および各局所の PFR までの時間にみると、側壁部 ( $163 \pm 33$  ms) が最も早く、続いて左室全体 ( $179 \pm 36$  ms)、心尖部 ( $184 \pm 38$  ms) となり、中隔部 ( $195 \pm 35$  ms) が最も遅かった (Fig. 7).

次に、年齢と各局所の TPFR の関係をみると、

中隔部、心尖部では、おのおの  $r = 0.29$ ;  $p < 0.05$ ,  $r = 0.30$ ;  $p < 0.05$  の相関を認めたが、側壁部では有意の相関は認めなかった ( $r = 0.11$ ) (Fig. 8). このため、左室全体の TPFR と各局所の TPFR の時間のズレの絶対値である  $\Delta T[\text{GLB-SEP}]$ ,  $\Delta T[\text{GLB-Ax}]$ ,  $\Delta T[\text{GLB-LAT}]$  と年齢との関係をみると、中隔部 ( $\Delta T[\text{GLB-SEP}]$ ,  $r = -0.11$ ), 心尖部 ( $\Delta T[\text{GLB-Ax}]$ ,  $r = 0.17$ ) では有意な相関を認めなかったが、側壁部 ( $\Delta T[\text{GLB-LAT}]$ ) では加齢によ

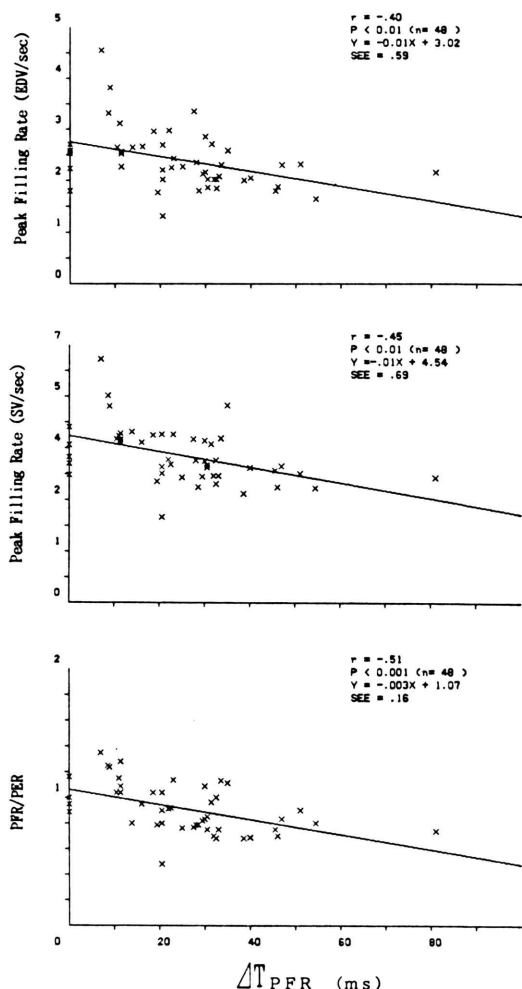


Fig. 6 Influence of regional early diastolic asynchrony ( $\Delta T_{PFR}$ ) on global peak filling rate and peak filling rate/peak ejection rate (PFR/PER). Increased diastolic asynchrony ( $\Delta T_{PFR}$ ) was associated significantly with reduced filling rate and PFR/PER.

り有意に延長していた( $r=0.53$ ;  $p<0.001$ ) (Fig. 9).

#### IV. 考 案

##### 1. 加齢による左室収縮期機能の変化

安静時の左室駆出率 (EF), 最大駆出速度 (PER), 心電図 R 波より収縮末期までの時間 (TES) は, 加齢により変化しなかった (Table 1). 従来より

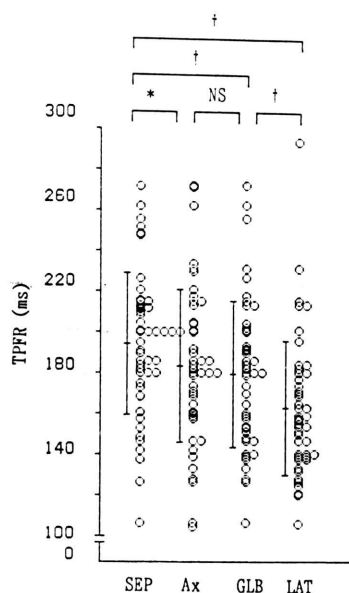


Fig. 7 Time to peak filling rate (TPFR) was significantly shorter in the lateral region, followed by the global and apical regions, and finally the septal region. Bars represent mean  $\pm$  SD. \* $p<0.01$ , † $p<0.001$ . SEP=septal, Ax=apical, GLB=global, LAT=lateral.

安静時の収縮機能は年齢に影響を受けないとされており<sup>2-5)</sup>, 今回の検討でも同様の所見であった。また, 収縮末期での不調和壁運動の指標である  $\Delta T_{ES}$  は有意の変化を示さず, 収縮末期不調和壁運動は加齢により増加しないものと考えられた (Table 1, Fig. 4).

##### 2. 加齢による左室拡張早期機能の変化

左室拡張早期の指標である最大充満速度 (PFR) の補正には, 一般化されたものがなく, Bonow<sup>15,21)</sup>と同様に, 拡張末期容積, 一回心拍出量および最大駆出速度 (PER) で補正した値を用いた。いずれで補正した PFR も加齢により低下しており, 特に, PER は加齢により変化しないにもかかわらず, PFR/PER は低下しており, 真の最大充満速度が低下しているものと考えられた (Table 1, Fig. 3). このことは M モード心エコー<sup>6,8)</sup>, ドップラー法<sup>9,10)</sup>, 心プール法<sup>7,11-13)</sup>にて報告されており, 従来の報告と一致した。最大充

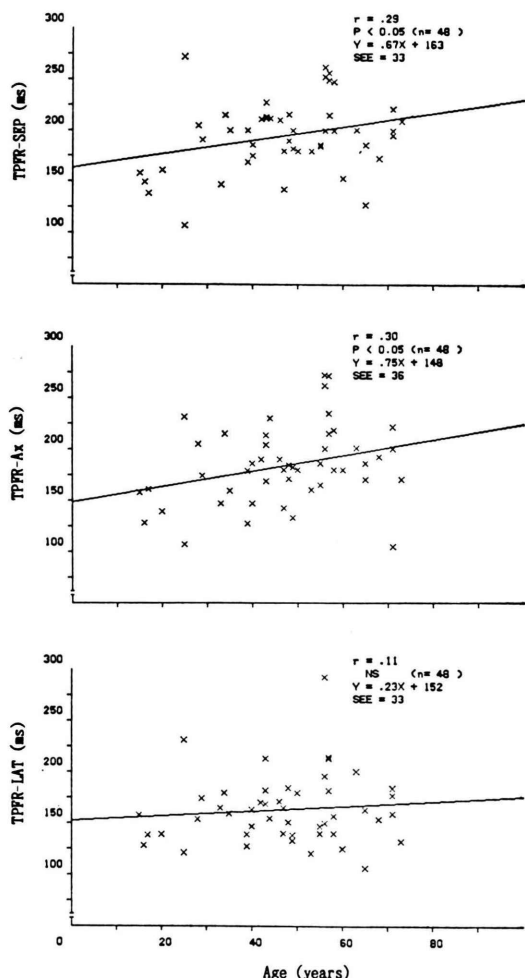


Fig. 8 Regional time to peak filling rate (TPFR) plotted in relation to age. Septal TPFR (TPFR-SEP) and apical TPFR (TPFR-Ax) increased as function of age, but lateral TPFR (TPFR-LAT) did not vary with age.

満速度の減少の原因として、加齢により心筋の collagen が、増加し心筋の固さが増し、compliance が低下すること<sup>1,3,22)</sup>、および筋小胞体への Ca 摂取率が低下するため、心筋の収縮時間が延長し左室 relaxation の低下が起こること<sup>1,2,4,23,24)</sup>が考えられている。一方、relaxation の障害に対して左房圧を増加して房室間圧較差を保ち左室拡張早期充満速度を保つように働くことが報告され

ている<sup>23-30)</sup>が、今回の検討でも示されたように、加齢により拡張早期充満速度の低下が生じることより、加齢により房室間圧較差が減少すると考えられ、relaxation の障害に対して左房圧の代償性の増加が生じていないと推定され、加齢により左房の reservoir function が低下していく可能性も考えられる。

収縮末期より最大充満速度までの時間である TPFR は加齢により延長した (Fig. 3). TPFR は time constant と相関することが報告されており<sup>28)</sup>、加齢による左室 relaxation の障害を反映する所見と考えられた。

### 3. 加齢による左室不調和充満の変化

拡張早期不調和充満の指標である  $\Delta T_{PFR}$  は加齢により増加し (Table 1, Fig. 5), 最大充満速度 (PFR) は  $\Delta T_{PFR}$  の増加とともに低下した (Fig. 6). すなわち、加齢により拡張早期充満速度は低下するが、この一因として不調和充満の増加が関与していると考えられた。同様の機序は冠動脈疾患<sup>14-18)</sup>、肥大型心筋症<sup>19)</sup>において報告されており、最近 Bonow ら<sup>13)</sup>は加齢による拡張早期充満の低下に不調和充満の増加が関与していると報告しており、その結果を支持する所見と考えられた。

### 4. 不調和充満の生じ方

収縮末期より最大充満速度までの時間である TPFR を各局所でみると、側壁部において最も早かった (Fig. 7). このように、局所において最大充満速度の生じる時相に差のあることは左室造影の解析によっても報告されている<sup>25,26)</sup>。また、Yamagishi ら<sup>27)</sup>は各局所の最大充満の生じる時相には一定の順序があり、側壁部が最も早く、続いて心尖部、中隔部となることを報告し、このパターンを physiologic asynchrony と呼んでいる。今回の検討でも、この順序になっており physiologic asynchrony が存在するものと考えられた。次に、各局所の TPFR と年齢との関係を見ると中隔部、心尖部では有意の相関が認められたが、側壁部は年齢によらず一定であった (Fig. 8). すなわち、側壁部までは年齢によらず一定に充満されるが、心尖部以降で加齢とともに充満が遅れる

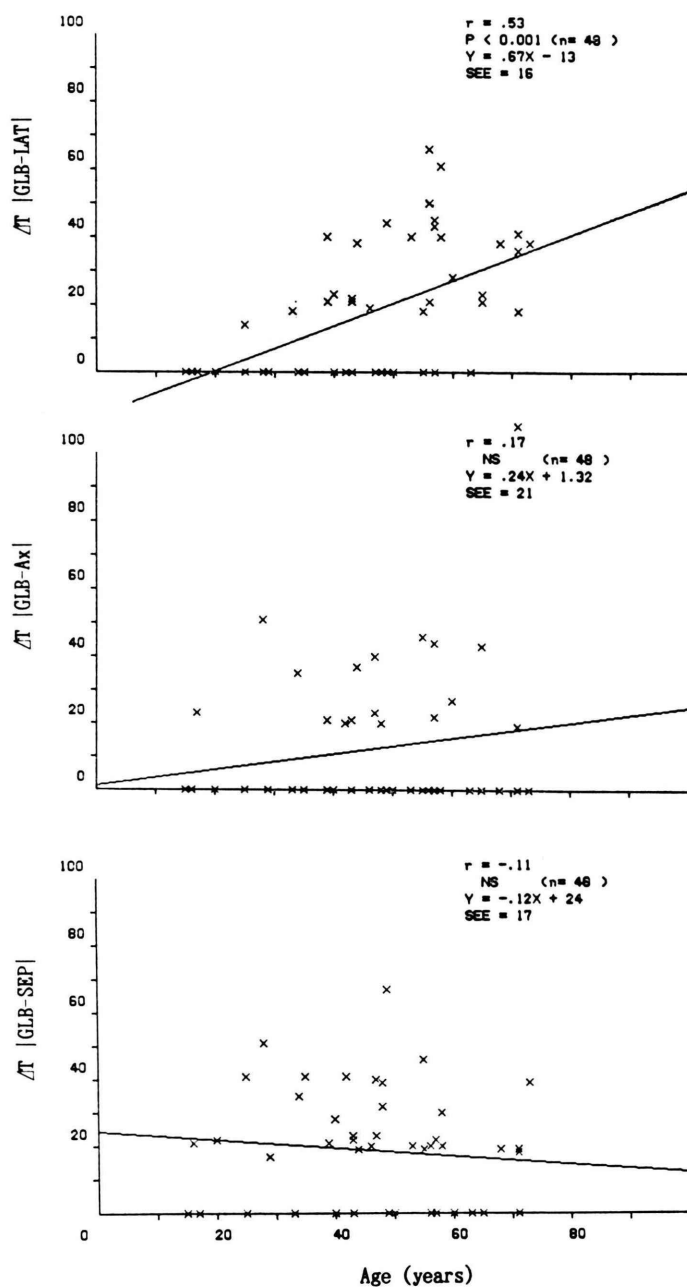


Fig. 9 Absolute time difference of the three regions ( $\Delta T|GLB-LAT|$ ,  $\Delta T|GLB-Ax|$ ,  $\Delta T|GLB-SEP|$ ) plotted in relation to age. Only the  $\Delta T|GLB-LAT|$  increased significantly with age.



ものと考えられた。拡張早期不調和充満の指標である  $\Delta T_{PFR}$  は左室全体 (GLB) と各局所の  $TPFR$  の差の絶対値の総和であるが、個々の差と年齢との関係を見ると、側壁部のみ ( $\Delta T[GLB-LAT]$ ) が加齢により有意に増加していた (Fig. 9)。つまり、左室全体および中隔部、心尖部は加齢により充満が遅くなるが、側壁部のみは年齢によらず一定に充満が生じるため、 $\Delta T[GLB-LAT]$  のみが加齢により延長するものと考えられた。

Bonow ら<sup>13)</sup> は心プール法を用い加齢による不調和充満の増加を報告しているが、その増加に局所において一定のパターンはなかったと述べている。方法において、Bonow らは心基部も評価の対象としている点、局所の収縮末期より各局所の  $PFR$  までの時間を各局所の  $TPFR$  としている点、左室内側 1/3 は除外して局所の容量曲線を作っている点などで、われわれの方法と異なり、このために一定のパターンが存在しなかった可能性も考えられるが、この相違の原因は不明で、今後の検討を要すると考えられた。

不調和充満が加齢により生じる原因として、Klausner ら<sup>25)</sup> は左室造影の解析において心尖部領域の contraction velocity と年齢との間に負の相関があったと述べており、Tyberg ら<sup>33)</sup> は動物実験にて contraction velocity と relaxation の正の相関を認めており、これらのことより、加齢により心尖部領域の relaxation が低下すると推定される。その他の要因として、局所での load, inactivation の nonuniform distribution による relaxation の違い<sup>31)</sup>、局所での stress の違い<sup>32)</sup> 等が関与していると考えられるが、われわれのデータからは明らかな原因は確定できなかった。

## V. 結 論

- 1) 左室収縮期および拡張期特性の加齢による変化を検討するために、健常者48名を対象に安静時に心プール検査を行い、左室を面積重心を中心に4分割し、左室全体、中隔部、心尖部および側壁部の容量曲線と、その一次微分曲線を作成した。
- 2) 左室収縮期の指標である駆出率 (EF)、最大

駆出速度 (PER)、収縮末期までの時間 (TES) は、加齢により変化しなかった。

3) 左室拡張早期の指標である最大充満速度 ( $PFR$ ) は、拡張末期容積、一回心拍出量、 $PER$  で補正した値を用いたが、おのおの、加齢により低下し、従来の報告と同様に加齢により左室拡張早期充満速度は低下するものと考えられた。

4) 収縮末期での各局所の不調和壁運動の指標である  $\Delta T_{ES}$  は、加齢により増加しなかったが、 $PFR$  の時相での各局所の不調和壁運動の指標である  $\Delta T_{PFR}$  は加齢により増加し、 $\Delta T_{PFR}$  の増加とともに  $PFR$  は低下した。加齢により不調和充満が増加し、 $PFR$  低下の一因となっていると考えられた。

5) 左室の拡張期早期充満には一定のパターンがあり、側壁部が最も早く続いて心尖部となり、中隔部が遅れており、従来の報告のように physiologic asynchrony が存在するものと考えられた。

6) 不調和充満の増加にも一定のパターンがあり、加齢により側壁部までの充満は一定であるが、心尖部、中隔部では加齢により拡張早期充満の遅れがみられ、この側壁部と心尖部、中隔部の加齢による変化の違いが、不調和充満の増加の原因となっていた。以上より、加齢により physiologic asynchrony が増加し、この増加が拡張早期充満速度の低下の一因となっていると考えられた。

本論文の要旨は第36回日本心臓病学会(東京)で発表した。

## 文 献

- 1) Gerstenblith G, Lakatta EG, Weisfeldt ML: Age change in myocardial function and exercise response. *Prog Cardiovasc Dis* 19: 5-11, 1976
- 2) Weisfeldt ML: Aging of the cardiovascular system. *N Engl J Med* 303: 1172-1173, 1980
- 3) Lakatta EG, Mitchell JHM, Pomerance A, et al: Human aging: changes in structure and function. *J Am Coll Cardiol* 10: 42A-47A, 1987
- 4) Lakatta EG: Do hypertension and aging have a similar effect on the myocardium? *Circulation* 75 (suppl 1): I-69-70, 1987
- 5) Port S, Cobb FR, Coleman RE, et al: Effect of age



- on the response of the left ventricular ejection fraction to exercise. *N Engl J Med* **303**: 1133–1137, 1980
- 6) Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FCP, Fortuin NJ, et al: Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. *Circulation* **56**: 273–278, 1977
- 7) Gerstenblith G, Fleg JL, Becker LC, et al: Maximum left ventricular filling rate in healthy individuals measured by gated blood pool scans: effect of age (abst). *Circulation* **68** (suppl III): III-101, 1983
- 8) Fifer MA, Borow KM, Colan S, et al: Left ventricular diastolic filling rate: contributions of heart rate, age, and extent of systolic shortening (abst). *Circulation* **68** (suppl III): III-101, 1983
- 9) 北畠 顕, 伊藤 浩, 浅尾雅人, 他: 断層心エコードプラー法による左室流入および駆出血流速の正常値とその経年的変化の観察. *日超医講演文集* **45**: 135–136, 1984
- 10) Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, et al: Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry. *Am J Cardiol* **53**: 273–278, 1984
- 11) Miller TR, Grossman SJ, Schectman KB, et al: Left ventricular diastolic filling and its association with age. *Am J Cardiol* **58**: 586–589, 1986
- 12) Arora RR, Machac J, Goldman HE, et al: Atrial kinetics and left ventricular diastolic filling in the healthy elderly. *J Am Coll Cardiol* **9**: 1255–1260, 1987
- 13) Bonow RO, Vitale DF, Bacharach SL, et al: Effects of aging on asynchronous left ventricular regional function and global ventricular filling in normal human subjects. *J Am Coll Cardiol* **11**: 50–58, 1988
- 14) Yamagishi T, Ozaki M, Kumada T, et al: Asynchronous left ventricular diastolic filling in patients with isolated disease of the left anterior descending coronary artery disease: assessment with radionuclide ventriculography. *Circulation* **69**: 933–942, 1984
- 15) Bonow RO, Vitale DF, Bacharach SL, et al: Asynchronous left ventricular regional function and impaired global left ventricular filling in patients with coronary artery disease: reversal after coronary angioplasty. *Circulation* **71**: 297–307, 1985
- 16) Gaasch WH: Asynchronous (segmental early) relaxation of the left ventricle. *J Am Coll Cardiol* **5**: 891–897, 1985
- 17) Kumada T, Karliner JS, Pouleur H, et al: Effects of coronary occlusion on early ventricular diastolic events in conscious dogs. *Am J Physiol* **237**: H542–549, 1979
- 18) Takeuchi M, Fujitani K, Kurogane K, et al: Effects of left ventricular asynchrony on time constant and extrapolated pressure of left ventricular pressure decay in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **6**: 597–602, 1985
- 19) Bonow RO, Vitale DF, Maron BJ, et al: Regional left ventricular asynchrony and impaired global left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: effect of verapamil. *J Am Coll Cardiol* **9**: 1108–1116, 1987
- 20) Ozaki M, Yamagishi T, Ikezono T, et al: Relation of regional asynchrony to global left ventricular systolic and diastolic function in patients with angina pectoris without previous myocardial infarction. *Jpn Circ J* **51**: 98–106, 1987
- 21) Bacharach SL, Bonow RO, Green MV, et al: Normalization of left ventricular filling rate: comparison of three techniques (abst). *J Nucl Med* **23**: p56, 1982
- 22) Lakatta EG, Yin FCP: Myocardial aging: functional alterations and related cellular mechanisms. *Am J Physiol* **242**: H927–941, 1982
- 23) Capasso JM, Malhotra A, Remily RM, et al: Effects of age on mechanical and electrical performance of rat myocardium. *Am J Physiol* **245**: H72–81, 1983
- 24) Lakatta EG, Gerstenblith G, Angell CS, et al: Prolonged contraction duration in aged myocardium. *J Clin Invest* **55**: 61–68, 1975
- 25) Klausner SC, Blair TJ, Bulawa WF, et al: Quantitative analysis of segmental wall motion throughout systole and diastole in the normal human left ventricle. *Circulation* **65**: 580–590, 1982
- 26) Yamakado T, Fukui A, Kato N, et al: Quantitative analysis of regional differences of left ventricular diastolic filling in normal subjects (abst). *Jpn Circ J* **52**: 778, 1988
- 27) Yamagishi T, Uki K, Yamauchi M, et al: Acute effects of sublingual isosorbide dinitrate on global and regional left ventricular diastolic filling in normal subjects. *Am J Cardiol* **58**: 1061–1066, 1986
- 28) Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, et al: Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* **74**: 187–196, 1986
- 29) Carroll JD, Hess OM, Hirzel HO, et al: Dynamics of left ventricular filling at rest and during exercise. *Circulation* **68**: 59–67, 1983
- 30) Yellin EL, Sonnenblick EH, Frater RWM: Dynamic determinants of left ventricular filling: an overview. *Cardiac dynamics*, Baan J, Arntzenius AC, Yellin EL, eds, Martius Nijhoff, Hague,

Boston, London, 1980, pp. 145–158

- 31) Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU: Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation* **69**: 190–196, 1984  
 32) Yin FCP: Ventricular wall stress. *Circ Res* **49**:

829–842, 1981

- 33) Tyberg JV, Yeatman LA, Parmley WW, et al: Effects of hypoxia on mechanics of cardiac contraction. *Am J Physiol* **218**: 1780–1788, 1970

## Summary

### Age-Related Modification of Regional Left Ventricular Filling in Normal Subjects

Yuhji FURUTANI\*, Masafumi YANO\*\*, Kenichi YUKI\*\*, Hiroatsu YAMADA\*\*, Takashi YAMAGISHI\*, Masaharu OZAKI\* and Reizo KUSUKAWA\*

\*Second Department of Internal Medicine, Yamaguchi University School of Medicine

\*\*National Hamada Hospital

Age-related reduction in global left ventricular filling has been reported. To assess how regional left ventricular filling is modified by aging, radio-nuclide ventriculography was conducted in 48 normal subjects aged 15 to 73 years. Left ventricular regional filling was assessed by dividing left ventricular region of interest into 4 quadrants, from which global (GLB), septal (SEP), apical (Ax) and lateral (LAT) time-activity curves and first-derivative curves were derived. Indexes of left ventricular systolic function at rest did not vary with age, but early diastolic filling significantly declined with age: peak filling rate normalized to end-diastolic volume (EDV/S), peak filling rate normalized to stroke volume (SV/s) and peak filling rate/peak ejection rate decreased ( $r = -0.42$ ;  $p < 0.01$ ,  $r = -0.48$ ;  $p < 0.001$ ,  $r = -0.47$ ;  $p < 0.001$ ), time to peak filling rate increased ( $r = 0.41$ ;  $p < 0.01$ ) with aging.

Early diastolic asynchrony was measured as the sum of the absolute values of the time differences from global peak filling rate to that in each of three quadrants ( $\Delta T_{\text{PFR}}$ ).  $\Delta T_{\text{PFR}}$  increased with age ( $r = 0.37$ ;  $p < 0.01$ ). Moreover,  $\Delta T_{\text{PFR}}$  correlated with

global peak filling rate (EDV/s), peak filling rate (SV/s) and peak filling rate/peak ejection rate ( $r = -0.40$ ;  $p < 0.01$ ,  $r = -0.45$ ;  $p < 0.01$ ,  $r = -0.51$ ;  $p < 0.001$ ).

Time to peak filling rate of the lateral region was the shortest ( $163 \pm 38$  ms), followed by the global ( $179 \pm 36$  ms), apical ( $184 \pm 38$  ms) and finally the septal region ( $195 \pm 35$  ms). This suggested that physiologic asynchrony with regard to the sequence of regional filling exists in resting condition in normal subjects.

Time to peak filling rate in the septal and apical regions increased with age ( $r = 0.29$ ;  $p < 0.05$ ,  $r = 0.30$ ;  $p < 0.05$ ), but that in the lateral region did not correlate with age ( $r = 0.11$ ). These regional differences correlated with increase in  $\Delta T_{\text{PFR}}$ .

Thus, aging alter left ventricular diastolic function, with reduced rate related to increased asynchronous early diastolic filling due to prolongation of time to peak filling rate in the septal and apical regions.

**Key words:** Aging, Systolic and diastolic function, Physiologic asynchrony.