

大動脈弁狭窄における冠血流予備能低下の機序：経胸壁ドップラー法を用いた検討

Mechanisms of Impaired Coronary Flow Reserve in Patients With Aortic Stenosis : Transthoracic Doppler Echocardiographic Study

久米 輝善
赤阪 隆史
川元 隆弘
渡 邊 望
芳谷 英俊
秋山 真樹
小山 雄士
根石 陽二
和田 希美
吉 田 清

Teruyoshi KUME, MD
Takashi AKASAKA, MD, FJCC
Takahiro KAWAMOTO, MD
Nozomi WATANABE, MD
Hidetoshi YOSHITANI, MD
Maki AKIYAMA, MD
Yuji KOYAMA, MD
Yoji NEISHI, MD
Nozomi WADA, MD
Kiyoshi YOSHIDA, MD, FJCC

Abstract

Objectives. Development of left ventricular hypertrophy in severe aortic stenosis is associated with coronary microcirculatory dysfunction, as demonstrated by impaired coronary flow reserve. Recently, coronary flow reserve can be assessed noninvasively by transthoracic Doppler echocardiography (TTDE). This study assessed the relationship between coronary flow reserve obtained by TTDE and the hemodynamic parameters and left ventricular mass index in patients with aortic stenosis.

Methods. Consecutive 29 patients (15 men, 14 women, mean age 72 ± 11 years) with isolated mild to severe aortic stenosis were studied using TTDE to assess coronary flow reserve. Peak transvalvular pressure gradient across the aortic valve (peak AVG) and aortic valve area were measured by TTDE. Left ventricular mass index was measured by echocardiography.

Results. There were significant correlations between coronary flow reserve and peak AVG ($r = -0.570$, $p = 0.001$), left ventricular mass index ($r = -0.620$, $p < 0.001$), aortic valve area ($r = 0.740$, $p < 0.001$), and left ventricular rate pressure product ($r = -0.660$, $p < 0.001$). Multiple regression analysis showed that aortic valve area and peak AVG were independent factors for coronary flow reserve ($p < 0.001$, $p = 0.048$).

Conclusions. Impairment of coronary flow reserve in patients with aortic stenosis is related to aortic valve area and peak AVG, rather than the degree of left ventricular hypertrophy.

J Cardiol 2004 Apr; 43(4): 173-178

Key Words

- Aortic valve stenosis
- Coronary microcirculation (coronary flow reserve)
- Echocardiography, transthoracic

はじめに

狭心症は、重症大動脈弁狭窄症の30-40%に認めら

れる症状の一つである¹⁻³⁾。重症大動脈弁狭窄症では、左室肥大に伴って心筋内微小循環障害が生じて冠血流予備能が低下すると報告されている^{4,5)}。この冠血流

川崎医科大学 循環器内科: 〒701-0192 岡山県倉敷市松島577

Division of Cardiology, Kawasaki Medical School, Okayama

Address for correspondence: KUME T, MD, Division of Cardiology, Kawasaki Medical School, Matsushima 577, Kurashiki, Okayama 701-0192

Manuscript received November 18, 2003; revised January 21, 2004; accepted January 21, 2004

予備能の低下が、表在冠動脈に狭窄病変を伴わないにもかかわらず、重症大動脈弁狭窄症において狭心痛が生じる原因であると推測されている。これまで重症大動脈弁狭窄症における冠血流予備能の低下は、高血圧に伴う二次性心肥大や肥大型心筋症における冠血流予備能の低下と同様に、左室肥大に伴う組織変化が強く影響していると報告されていた^{6,7)}。近年、冠血流予備能の低下は左室肥大の程度よりも、むしろ左室圧・心拍数積などの左室仕事量の増加や、大動脈弁口面積の狭小化に強く影響を受けると報告されている⁸⁾。しかし、これらの報告における対象は比較的重症な大動脈弁狭窄症に限られており、軽症から中等症の大動脈弁狭窄の冠血流予備能については十分に検討されていない。近年、経胸壁ドップラー法を用いて、非侵襲的に左前下行枝の冠血流速度ならびに冠血流予備能の計測が可能となった⁹⁾。大動脈弁狭窄症における冠血流予備能の低下が左室肥大の程度よりも大動脈弁の狭小化に伴う血行動態の変化に、より強く影響を受けるのであれば、軽症から中等症の大動脈弁狭窄症でも、大動脈弁口面積や左室・大動脈最大圧較差に相関して冠血流予備能が低下すると考えられる。

そこで本研究では、従来から検討されている重症大動脈弁狭窄に加え、軽症、中等症の大動脈弁狭窄を含めた大動脈弁狭窄症を対象に、経胸壁ドップラー法を用いて冠血流予備能を測定し、冠血流予備能と各種血行動態指標および左室心筋重量との関係について検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は経胸壁心エコー図法により左室・大動脈最大圧較差が15 mmHg以上を呈し、冠血流予備能測定同意が得られた大動脈弁狭窄連続29例(男性15例、女性14例、平均年齢72 ± 11歳)である。大動脈弁口面積が1.50 cm²以上の軽症5例、1.50 - 1.00 cm²の中等症9例、1.00 cm²以下の重症15例であった。重症の15例では冠動脈造影検査を施行した。冠動脈造影上、左前下行枝に25%以上の狭窄が認められた例や心房細動例、糖尿病例は除外した。

2. 方法

経胸壁心エコー図法(HDI 5000, Philips製)を用いて

左室・大動脈最大圧較差を測定し、連続の式により大動脈弁口面積を算出した。Modified Simpson法により左室収縮末期および拡張末期容量を測定し、左室駆出率を算出した。左室拡張末期容量から、体表面積当たりの左室拡張末期容量係数を求めた。左室心筋重量はPenn法^{10,11)}を用いて、

$$\text{左室心筋重量(g)} = 1.04 \{ (\text{拡張期心室中隔厚} + \text{左室拡張末期径} + \text{拡張期左室後壁厚}) \cdot \text{左室拡張末期径}^3 \} - 13.6$$

の計算式により算出した。左室心筋重量を体表面積で除したものを左室心筋重量係数とした。左室圧・心拍数積は、収縮期血圧に左室・大動脈最大圧較差を加えた値を最大左室収縮期圧と推定し、それに心拍数を乗じることにより算出した。左室壁応力は安静収縮期に、最大左室収縮期圧(左室収縮末期径)/左室収縮期壁厚(1 + 左室収縮期壁厚/左室収縮末期径)の計算式を用いて算出した¹²⁾。

経胸壁カラードップラー法により、左前下行枝遠位部の冠血流速度シグナルを検出し、パルス・ドップラー法により血流速度波形を記録した。安静時および経静脈的アデノシン三リン酸静注(0.15 mg/kg/min)による最大充血時に得られた拡張期時間平均冠血流速度を測定し、最大充血時/安静時拡張期時間平均冠血流速度より冠血流予備能を算出した。冠循環に影響を与えると考えられている心拍数、左室拡張末期容量係数、左室駆出率、左室壁応力、左室・大動脈最大圧較差、左室圧・心拍数積、大動脈弁口面積、左室心筋重量係数の各指標と冠血流予備能との関係を検討した。

3. 統計解析

計測値はすべて平均 ± 標準偏差で表記した。統計学的解析として2群間の比較には対応のないt検定を使用した。各変動値間の関連は直線回帰分析により検討した。心拍数、左室拡張末期容量係数、左室駆出率、左室壁応力、左室・大動脈最大圧較差、左室圧・心拍数積、大動脈弁口面積、左室心筋重量係数の8つの因子について、これらを説明因子(X)とし、従属変数(Y: 冠血流予備能)に対して重回帰分析を行った。いずれもp < 0.05を有意差の判定とした。

結 果

患者背景および血行動態指標、冠血流速度データを

Table 1に示す．左室心筋重量係数が125 g/m²以上の左室肥大は29例中18例で，左室心筋重量係数が125 g/m²未満の左室非肥大は11例であった．29例中17例で冠血流予備能は2.0以下に低下しており，冠血流予備能が正常(≥ 3.0)な症例は3例のみであった．冠循環に影響すると考えられている心拍数，左室拡張末期容量係数，左室駆出率，左室壁応力，左室-大動脈最大圧較差，左室圧-心拍数積，大動脈弁口面積，左室心筋重量係数と冠血流予備能との相関関係を検討した結果をTable 2に示す．

冠血流予備能は左室心筋重量係数($r = -0.620$, $p < 0.001$; Fig. 1), 左室圧-心拍数積, 左室-大動脈最大圧較差($r = -0.570$, $p = 0.001$; Fig. 2), 大動脈弁口面積($r = 0.740$, $p < 0.001$; Fig. 3)との間にそれぞれ有意な相関が認められた．このうち冠血流予備能を目的変数とした重回帰分析(Table 3)では，冠血流予備能は大動脈弁口面積，左室-大動脈最大圧較差との間に有意な相関が認められ，大動脈弁口面積と左室-大動脈最大圧較差が冠血流予備能に關与する最も重要な因子と判定された．また，安静時の拡張期時間平均冠血流速度と大動脈弁口面積との相関を検討した結果，大動脈弁口面積の狭小化に伴って安静時の冠血流速度が増加する傾向が認められたが，統計学的に有意ではなかった($p = 0.078$).

考 察

大動脈弁狭窄症の冠血流予備能は低下しており，単変量解析の結果，冠血流予備能と左室心筋重量係数，大動脈弁口面積，左室-大動脈最大圧較差，左室圧-心拍数積との間に有意な相関が認められた．また，冠血流予備能を目的変数とした多変量解析の結果，冠血流予備能は左室心筋重量よりも，むしろ大動脈弁狭窄の重症度指標である大動脈弁口面積，左室-大動脈最大圧較差に最も強く影響を受けていることが判明した．

これまで大動脈弁狭窄症では，高血圧に伴う二次性心肥大や肥大型心筋症のように，左室肥大に伴う心筋細胞の肥大と間質の線維化，心筋重量当たりの抵抗血管減少などの組織変化の結果，冠血流予備能が低下すると考えられていた^{6,7)}．Rajappanら⁸⁾はpositron emission tomographyによる検討において，中等症以上の大動脈弁狭窄に伴う冠血流予備能の低下は，左室肥大よ

Table 1 Hemodynamic and echocardiographic data

Age(yr)	72 ± 11(52 - 94)
Sex(male/female)	15/14
LVRPP[mmHg · beats/min]10 ³	14.5 ± 3.5(8.4 - 22.5)
LV wall stress(dyn/cm ²)	47 ± 23(16 - 109)
LVEDVI(ml/m ²)	54 ± 7(39 - 67)
LVEF(%)	59 ± 10(37 - 79)
Peak AVG(mmHg)	61 ± 34(15 - 135)
LVMI(g/m ²)	144 ± 51(72 - 238)
AVA(cm ²)	0.98 ± 0.39(0.42 - 1.70)
APV(rest)(cm/sec)	34 ± 16(11 - 74)
APV(HE)(cm/sec)	63 ± 27(29 - 124)
CFR	2.0 ± 0.7(1.2 - 3.4)

Continuous values are mean ± SD.() range.

LVRPP = left ventricular rate pressure product; LV = left ventricular; LVEDVI = left ventricular end-diastolic volume index; LVEF = left ventricular ejection fraction; Peak AVG = peak transvalvular pressure gradient across the aortic valve; LVMI = left ventricular mass index; AVA = aortic valve area; APV(rest) = time-averaged peak velocity at rest; APV(HE) = time-averaged peak velocity during hyperemia; CFR = coronary flow reserve.

Table 2 Correlation between coronary flow reserve and various parameters

	Correlation	Correlation coefficient(r)	p value
Heart rate	$y = -0.006x + 2.376$	-0.061	0.753
LVEDVI	$y = -0.037x + 3.944$	-0.317	0.078
LVEF	$y = 0.011x + 1.278$	0.177	0.340
Peak AVG	$y = -0.011x + 2.654$	-0.570	0.001
LVMI	$y = -0.007x + 2.995$	-0.620	<0.001
AVA	$y = 1.203x + 0.742$	0.740	<0.001
LVRPP	$y = -0.132x + 3.888$	-0.660	<0.001
LV wall stress	$y = -0.005x + 2.163$	-0.180	0.360

Abbreviations as in Table 1.

りもむしろ左室圧-心拍数積，大動脈弁口面積に良好な相関が認められたと報告している．そして，左室心筋の組織変化よりも大動脈弁口面積の狭小化に伴う左室内圧の上昇が，心筋内微小循環障害をきたして冠血流予備能が低下すると推測している．しかしながら，左室内圧の変化が心筋内の冠循環に及ぼす影響についての詳細はいまだ明らかではない．本研究では経胸壁ドップラー法を用いることにより，軽症から中等症の大動脈弁狭窄も含めた大動脈弁狭窄症を対象として，冠血流予備能と左室心筋重量係数，大動脈弁口面積，

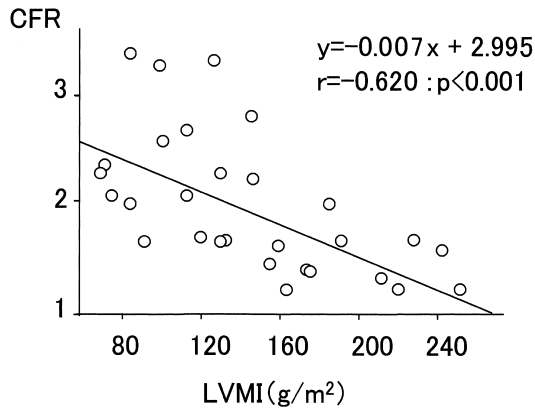


Fig. 1 Correlation between coronary flow reserve and left ventricular mass index
CFR is significantly correlated with LVMI.
Abbreviations as in Table 1.

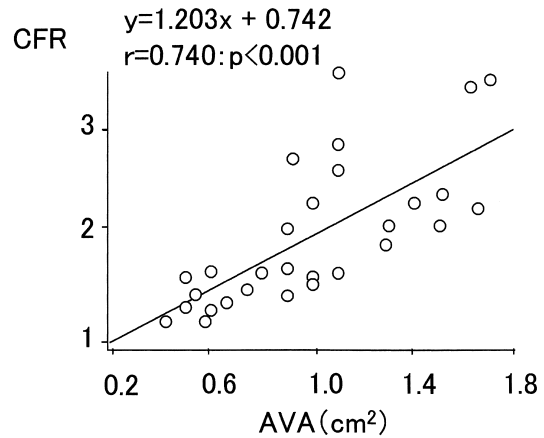


Fig. 3 Correlation between coronary flow reserve and aortic valve area
CFR is significantly correlated with AVA.
Abbreviations as in Table 1.

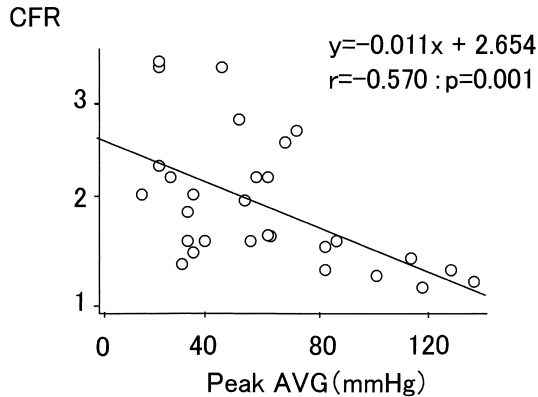


Fig. 2 Correlation between coronary flow reserve and peak transvalvular pressure gradient across the aortic valve
CFR is significantly correlated with peak AVG.
Abbreviations as in Table 1.

Table 3 Multiple regression analysis

	Regression coefficient (r)	t	p value
Heart rate	- 0.001	- 0.026	0.979
LVEDVI	0.026	1.451	0.164
LVEF	0.007	0.762	0.456
Peak AVG	0.011	2.121	0.048
LVMI	- 0.006	- 1.935	0.069
AVA	1.191	4.392	< 0.001
LVRPP	- 0.077	- 1.190	0.249
LV wall stress	- 0.011	- 1.768	0.094

Abbreviations as in Table 1.

左室 - 大動脈圧較差などとの相関について検討することが可能であった。

その結果、従来の報告^{6,7)}どおり左室心筋重量係数と冠血流予備能との間に有意な相関が認められたが、それよりも大動脈弁口面積や左室 - 大動脈圧較差といった大動脈弁狭窄の重症度指標と冠血流予備能との間により良好な相関が認められた。これは冠血流予備能が大動脈弁狭小化に伴う血行動態の変化に強く影響を受けるとした Rajappan らの考察を支持する結果であった。大動脈弁狭窄症では大動脈弁口面積、左室 - 大動脈圧較差などの指標の重症化に伴い、心筋の酸素需要を反映する左室圧 - 心拍数積の増大、左室壁応力

の増大、左室前負荷の増大などが生じ、これら多因子の影響を受け、結果として冠血流予備能が低下するものと考えられた。

経食道心エコー図法を用いて大動脈弁狭窄症の冠血流速度を検討した報告では、大動脈弁狭窄症の安静時冠血流速度は、対照群と比較して有意に高値であったと報告されている¹³⁾。本検討においても、統計上の有意差は認められないものの、大動脈弁口面積の狭小化に伴い安静時の冠血流速度が増加する傾向が認められた。一方、反応性充血時では同様の傾向が認められず、大動脈弁狭窄における冠血流予備能の低下には安静時の冠血流速度の増加が関与している可能性が考えられた。

以上より、大動脈弁狭窄症では大動脈弁の狭小化に伴い安静時からすでに左室仕事量が増大し、安静時冠

血流速度が増加する。その一方で、反応性充血時の冠血流速度は増加せず、相対的に心筋の酸素需要に対して冠血流が不足することが大動脈弁狭窄における狭心痛発生機序の一つである可能性が考えられた。

冠動脈疾患では、心筋の酸素需要の変化よりも、主として表在冠動脈の狭窄に伴う酸素供給低下が原因で狭心痛を生じる。一方、表在冠動脈に狭窄病変を認めない大動脈弁狭窄症では、大動脈弁の狭小化に伴い左室仕事量が増加し、心筋の酸素需要が増加するために冠血流予備能が低下し、狭心痛が生じると考えられている⁴⁾。今回、軽症から中等症の大動脈弁狭窄を含めた大動脈弁狭窄症の検討によって、冠血流予備能の低下が、左室肥大よりも大動脈弁口面積や左室-大動脈圧較差などの大動脈弁狭窄の重症度指標の変化に強く影響を受けることが判明した。このことから狭心痛が出現する以前の軽症から中等症の大動脈弁狭窄症においても冠血流予備能が低下しており、今後、大動脈弁狭窄症における狭心痛と冠血流予備能との関係、あるいは大動脈弁置換術前後での冠血流予備能と狭心痛の経時的変化に関して、さらなる検討が必要であると考えられた。

本研究の限界

本研究では、経胸壁カラードップラー法を用いて左前下行枝末梢の冠血流速度シグナルを記録し、拡張期冠血流速度のみで冠血流予備能を評価した。本来、冠血流予備能は拡張期血流速度のみではなく、収縮期血流速度も含めて評価すべきであるが、大動脈弁狭窄に特徴的とされる収縮期逆流波を観察できない症例があり、収縮期冠血流速度を冠血流予備能計測に用いなかった。しかし、拡張期に比べて収縮期波は小さく、拡張期波単独でも冠血流予備能の計測に影響は少ない

と考えられた。また、無症候性の軽症大動脈弁狭窄4例では冠動脈造影を施行しなかったため、左前下行枝に狭窄病変がないことを確認できていない。しかし、これらの症例では狭心症状がなく、冠血流予備能も比較的良好である(全例冠血流予備能2.5以上で、3.0以上が3例であった)ことから表在冠動脈に高度狭窄はないと考えられた。

また、本検討では冠循環に影響を与える説明因子として心拍数、左室拡張末期容量係数、左室駆出率、左室壁応力、左室-大動脈最大圧較差、左室圧-心拍数積、大動脈弁口面積、左室心筋重量係数を用いて重回帰分析を行っている。しかしながら、左室駆出率が比較的保たれている症例を対象にしているために、各説明変数の間に強い相関がある可能性が考えられた。すなわち、大動脈弁口面積の狭小化に伴い左室-大動脈最大圧較差や左室壁応力、左室圧-心拍数積、左室心筋重量係数が増加し、結果として大動脈弁口面積が冠血流予備能に最も強く相関を認めた可能性がある。大動脈弁口面積が小さいにもかかわらず、左室収縮能が低下し左室-大動脈圧較差が小さい症例が追加されれば、大動脈弁狭窄における冠血流予備能の低下に関して、さらに詳細な検討ができると考えられた。

結 語

大動脈弁狭窄症における冠血流予備能の低下は左室肥大の程度にも影響を受けるが、大動脈弁口面積や左室-大動脈最大圧較差といった大動脈弁狭窄の重症度指標の変化により強い影響を受ける。冠血流予備能低下の機序の一つとして、安静時から左室仕事量の増大に伴う酸素需要の増加をきたし、それが安静時冠血流速度を増加させ、冠血流予備能を低下させている可能性が考えられた。

要 約

目的: 重症大動脈弁狭窄症では、左室肥大に伴って心筋内微小循環障害が生じ、冠血流予備能が低下すると報告されている。近年、経胸壁カラードップラー法で冠動脈血流速度シグナルの記録が可能となり、非侵襲的に冠血流予備能の測定が可能となった。軽症、中等症を含めた大動脈弁狭窄症を対象に、経胸壁ドップラー法を用いて冠血流予備能を測定し、冠血流予備能と種々の血行動態指標や左室肥大の程度との関係について検討した。

方 法: 連続した29例の大動脈弁狭窄症(男性15例、女性14例、平均年齢72 ± 11歳)を対象に、左室心筋重量係数、左室-大動脈圧較差、大動脈弁口面積を経胸壁心エコー図法で測定した。経胸

壁ドプラー法を用いて左前下行枝の冠血流速度と冠血流予備能を測定した。

結 果: 冠血流予備能と左室-大動脈最大圧較差($r = -0.570$, $p = 0.001$), 左室心筋重量係数($r = -0.620$, $p < 0.001$), 大動脈弁口面積($r = 0.740$, $p < 0.001$), 左室圧-心拍数積($r = -0.660$, $p < 0.001$)との間にそれぞれ有意な相関が認められ, 重回帰分析の結果, 大動脈弁口面積と左室-大動脈最大圧較差が冠血流予備能に關与する最も重要な因子と判定された($p < 0.001$, $p = 0.048$)。

結 論: 大動脈弁狭窄症における冠血流予備能の低下は左室肥大の程度にも影響を受けるが, 大動脈弁口面積や左室-大動脈最大圧較差といった大動脈弁狭窄の重症度指標の変化により強い影響を受ける。

J Cardiol 2004 Apr; 43(4): 173 - 178

文 献

- 1) Basta LL, Raines D, Najjar S, Kioschos JM: Clinical, haemodynamic, and coronary angiographic correlates of angina pectoris in patients with severe aortic valve disease. *Br Heart J* 1975; **37**: 150 - 157
- 2) Nadell R, DePace NL, Ren JF, Hakki AH, Iskandrian AS, Morganroth J: Myocardial oxygen supply/demand in aortic stenosis: Hemodynamic and echocardiographic evaluation of patients with and without angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1983; **2**: 258 - 262
- 3) Turina J, Hess O, Sepulcri F, Kraysenbuehl HP: Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 1987; **8**: 471 - 483
- 4) Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OM: Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries: Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation* 1997; **95**: 892 - 898
- 5) Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL: Decreased coronary reserve: A mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med* 1982; **307**: 1362 - 1367
- 6) Schwartzkopff B, Frenzel H, Dieckerhoff J, Betz P, Flasshove M, Schulte HD, Mundhenke M, Motz W, Strauer BE: Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 1992; **13**: 17 - 23
- 7) Marcus ML, Harrison DG, Chilian WM, Koyanagi S, Inou T, Tomanek RJ, Martins JB, Eastham CL, Hiratzka LF: Alterations in the coronary circulation in hypertrophied ventricles. *Circulation* 1987; **75**: 19 - 25
- 8) Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ, Camici PG: Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 2002; **105**: 470 - 476
- 9) Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, Morioka S: Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998; **97**: 1557 - 1562
- 10) Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG, Laragh JH: Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; **105**: 173 - 178
- 11) Devereux RB, Reickek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; **55**: 613 - 618
- 12) Grossman W, Jones D, McLaurin LP: Wall stress and patterns of hypertrophy in the human ventricle. *J Clin Invest* 1975; **56**: 56 - 64
- 13) Omran H, Fehske W, Rabahieh R, Hagedorff A, Luderitz B: Relation between symptoms and profiles of coronary artery blood flow velocities in patients with aortic valve stenosis: A study using transoesophageal Doppler echocardiography. *Heart* 1996; **75**: 377 - 383