

Insights into the mechanism of paradoxical low flow-low pressure gradient severe aortic stenosis: its association with reduced oxygen consumption by the whole body

Takeshi Onoue¹, Mai Iwataki¹, Masaru Araki¹, Akihiro Isotani², Hiromi Umeda², Shota Fukuda¹, Yasufumi Nagata¹, Yuki Tsuda¹, Shinichi Shirai², Masaaki Takeuchi³, Yutaka Otsuji¹

¹ Second Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, School of Medicine

² Department of Cardiology, Kokura Memorial Hospital

³ Department of Laboratory and Transfusion Medicine, University of Occupational and Environmental Health, School of Medicine

Background: Mechanism of reduced stroke volume index (SVi) in paradoxical low flow-low pressure gradient (PLFLPG) aortic stenosis (AS) remains unclarified. Guyton et al. demonstrated that SVi is determined by whole-body oxygen consumption (VO₂) as opposed to cardiac function in many subjects, including patients with heart disease. We hypothesized that a reduced SVi in PLFLPG AS is associated with reduced whole body VO₂. This study investigated relationships between VO₂, SVi and AS severity in patients with AS to examine the association between reduced VO₂ and PLFLPG AS.

Methods: In 59 patients (24 men, mean age 78±7 years) with severe AS (AVA<1.0 cm²), SVi, AS severity and type were evaluated by echocardiography, and VO₂ was measured by the fraction of O₂ in expired gases. Control subjects without AS and cardiac disease included 30 patients (13 men, mean age of 70±6 years).

Results: The SVi and VO₂ were significantly decreased in 20 patients with PLFLPG AS compared to those in 39 patients with non-PLFLPG AS (30±4 vs 41±7 ml/m² and 2.4±0.5 vs 3.0±0.5 ml/min/kg, p < 0.01, respectively). The SVi to VO₂ ratio was not different between PLFLPG AS, non-PLFLPG AS and controls (13.1±2.6 vs 13.6±2.1 vs 13.0±2.2, n.s.). The SVi was independently correlated with VO₂ (R = 0.74, p<0.01) but not with AVA. Control group also showed similar relations compared to patients with AS (R=0.75, p<0.01). In patients with severe AS, reduced SV was primarily associated with reduced VO₂ by multivariable analysis (Standardized β = 0.68, p<0.01). Categorized PLFLPG AS was also significantly associated with reduced VO₂ (p<0.001).

Conclusion: PLFLPG AS is associated with reduced O₂ consumption by the whole body, which offer insights into the mechanism of PLFLPG AS and potential derivation of novel treatments.

奇異性低流量低圧較差重症大動脈弁狭窄症の発症機序:全身の酸素消費量低下の役割

尾上武志¹、岩瀧麻衣¹、荒木優¹、磯谷彰宏²、梅田ひろみ²、福田祥大¹、永田泰史¹、津田有輝¹、白井伸一²、竹内正明³、尾辻豊¹

¹ 産業医科大学 第2内科学

² 小倉記念病院 循環器内科

³ 産業医科大学病院 臨床検査輸血部

【目的】 奇異性低流量低圧較差(PLFLPG) 大動脈弁狭窄症(AS)の一回拍出量(SV)低下は、AS の結果と推定されるが証明されていない。本来心拍出量(CO)は、心機能ではなく全身からの需要(=酸素消費量:VO₂)が主に決定し、高度心不全例でのみ低下した心機能が SV や CO を決定する。そこで我々は「PLFLPG AS における SV・CO 低下は、AS 重症度ではなく VO₂ の低下で主に決定される」という仮説を考えた。本研究の目的は「VO₂ が AS 症例の SV・CO に与える影響を検討し、PLFLPG AS における SV 低下の因子を明らかにすること」である。

【方法】 重症 AS 59 症例(男性 24 例、年齢 78±7 歳)を対象として、心エコー法より SV 等 AS 関連項目を計測し、呼気ガス分析より VO₂ を求めた。また、AS や心疾患のない 30 例(男性 13 例、年齢 70±6)をコントロール群とした。

【結果】 PLFLPG AS 群 20 名はその他の AS 群 39 名と比較し、SV と VO₂ は有意に低下していたが (30 ±4 vs 41 ±7 ml/m² and 2.4 ±0.5 vs 3.0 ±0.5 ml/min/kg, p < 0.01)、SV と VO₂ の比は PLFLPG AS 群、その他の AS 群、コントロール群で差を認めなかった(13.1 ±2.6 vs 13.6 ±2.1 vs 13.0 ±2.2, n.s.)。AS 群において SV は VO₂ と有意に相関し (R=0.74, P<0.001)、コントロール群も同様であった(R=0.75, P<0.001)。多変量解析の結果、重症 AS 症例の SV 低下は VO₂ 低下と最も強い関連性を認めた(Standardized β = 0.68, p<0.01)。

【結論】 PLFLPG AS における CO・SV の低下は AS 重症度ではなく、全身の VO₂ 低下で主に規定される。

質疑応答

質問 1:

PLFLPG AS における SV 低下は AS の後負荷が由来している可能性はないのか？

応答 1:

本研究で後負荷と関連ある指標として大動脈弁口面積、平均圧較差、左室内圧を求めましたが、それらの指標の増悪と SV 低下に関連は認めませんでした。別の研究になりますが、高圧較差を呈した後に PLFLPG AS となった症例の割合は 5% 未満とほとんど認めません。このことから PLFLPG AS の症例は後負荷に対して代償できているものの、後負荷以外の影響で SV が低下しているものと推察されます。

質問 2:

HFpEF との合併で PLFLPG AS が生じるのではないか？

応答 2:

定義によっても異なりますが、HFpEF は心拍出量低下は必須ではありません。また、HFpEF を含めた心臓の病気が心拍出量を低下させている場合は、非代償性心不全の状態であり、酸素消費量に対する心拍出量の比は低下するはずですが、本研究ではコントロールと差がなかったことから、PLFLPG AS の SV 低下は心臓以外の要因が大きいと考えられます。

質問 3:

心拍出量低下と全身の酸素消費量低下はどちらが原因でどちらが結果なのか？

応答 3:

本研究では因果関係まで証明する事はできませんでした。しかし、SV が低下している心不全症例は交感神経が活性化し全身の代謝は亢進しているため、SV 低下が酸素消費量低下を引き起こす可能性は低いと考えます。