

学位論文題名

Left ventricular diastolic dysfunction  
in chronic aortic dissection.

(慢性大動脈解離における左室拡張機能障害に関する研究)

学位論文内容の要旨

[Background and Objectives]

In chronic aortic dissection, compression of the true lumen by the expanded false lumen may be a cause of left ventricular afterload elevation, which may result in diastolic dysfunction. We compared the left ventricular diastolic function by echocardiography between those patients who had double-barrel descending aortic dissection and those who did not.

[Methods]

Twelve patients (mean age:  $61 \pm 12$  years) with chronic type-B aortic dissection were enrolled in this study. Patients in group I had double-barrel aortic dissection that had expanded the patent false lumen and narrowed the true lumen ( $n=7$ , 58.3%) and those in group II had a wider-caliber true lumen with a thrombosed false lumen ( $n=5$ , 41.7%). We evaluated the left ventricular diastolic function with the transmitral flow pattern (E and A waves) with the pulsed Doppler method and flow propagation velocity (FPV) with color M-mode Doppler images, and classified its severity into grade-I (abnormal relaxation), grade-II (pseudonormalization) and grade-III (restriction).

[Results]

There was no significant difference between the groups in age, number of females and Marfan syndrome, previous proximal aortic operations, and atherosclerotic risk factors such as smoking, hypertension, diabetes mellitus, or hyperlipidemia. Coronary angiography or stress cardiac scintigraphy was performed for all patients preoperatively. One patient in each group had ischemic heart disease, and there was only one case with renal failure (serum creatinine  $> 2.0$ ) in group II. Furthermore, ascending and total arch replacement for type-A aortic dissection had been performed for one case in group II. There was no history of proximal aortic dissection present in any of the other subjects. The short-axis minimum dimension of the true lumen calculated by computed tomography scanning at the level of the right pulmonary artery was  $10.7 \pm 2.1$  mm and  $37.6 \pm 9.3$  mm in group I and group II, respectively. ( $p=0.002$ ) The preoperative antihypertensive medications were also similar and the systolic and diastolic blood pressures were not significantly different. The ankle brachial pressure index was normal in both groups.

All patients in group II suffered grade-I diastolic dysfunction, with an E/A of less than 1.0. By contrast, four of the seven patients in group I had grade-II diastolic dysfunction, with an FPV/E of less than 0.6 and a pseudonormalized ( $>1.0$ ) E/A ratio ( $p=0.081$ ). Consequently, the E/A ratio was higher in group I than in group II ( $1.16 \pm 0.39$  vs  $0.68 \pm 0.18$ :  $p<0.05$ ).

[Discussion]

The association between arterial disease and LV systolic dysfunction has been well characterized. However, the clinical significance of diastolic LV dysfunction has not been highlighted until recently, and little is known about the association between the aortic pathology and diastolic LV dysfunction. We evaluated the diastolic filling pattern in the patients of chronic double-barrel aortic dissection by echocardiography. The results suggested that they had left ventricular diastolic dysfunction.

Pulsed Doppler measurement of transmitral flow such as DT, IRT, and E/A has been widely used to assess the left ventricular relaxation abnormality. However, pulsed Doppler-derived indexes are affected by multiple factors, such as alterations of loading conditions. The abnormality of left ventricular relaxation is concealed in patients with more severe diastolic dysfunction because the transmitral flow pattern is pseudonormalized by an increased atrioventricular pressure gradient (grade-II). In these patients, pulsed Doppler-derived indexes show poor correlations with invasive variables of left ventricular diastolic properties. Recently, FPV measured by color M-mode Doppler echocardiography has been used as an index of ventricular relaxation. The FPV strongly correlates with left ventricular peak negative dP/dt and minimal pressure. Furthermore, the ratio of component velocity E over the FPV during early filling, by correcting for the effect of left ventricular relaxation, provides a better estimate of pulmonary wedge pressure or left ventricular end-diastolic pressure than standard transmitral Doppler flow properties.

We divided the study population into two groups according to the presence of a patent false lumen. In the double-barrel aorta, the true lumen is compressed by an expanded false lumen. Therefore, we hypothesized that the left ventricular afterload is higher in group I than group II, although we did not prove it by direct measurement of central aortic pressures or the augmentation index. Mottram et al. reported that arterial compliance is an independent predictor of diastolic dysfunction in patients with hypertensive heart disease and should be considered a potential target for intervention in diastolic heart failure. Similarly, if we can correct the diastolic dysfunction by surgical intervention to enlarge the true lumen, diastolic heart failure can be an operative indication for type-B dissection.

It is well established that LV relaxation is often abnormal in the hypertensives with or without LV hypertrophy, suggesting that abnormal relaxation may be an early response to cardiac overload caused by hypertension. In an experimental study using pressure-overloaded rats, Kuwahara et al. found that transforming growth factor (TGF)- $\beta$  played a causal role in myocardial fibrosis and diastolic dysfunction through fibroblast activation after pressure overload. The fibrosis began even before the cardiomyocyte grew in diameter. In our study population, diastolic dysfunction was observed without an increase of left ventricular wall thickness. Our result is in accordance with the report by Kuwahara et al, suggesting that diastolic dysfunction may precede clinical LV hypertrophy.

#### [Conclusion]

It is suggested that left ventricular diastolic function is severely reduced in the patients having aortic dissection with a double-barrel and narrowed true lumen.

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 筒 井 裕 之

副 査 教 授 玉 木 長 良

副 査 教 授 松 居 喜 郎

学 位 論 文 題 名

## Left ventricular diastolic dysfunction in chronic aortic dissection.

(慢性大動脈解離における左室拡張機能障害に関する研究)

この論文主旨は現在までに報告のない大動脈解離と左室拡張機能の関連を、エコーを用いて評価し慢性大動脈解離における左室拡張機能障害を示唆する所見を得た、ということである。真腔狭小化が左室の後負荷増大を招き、左室拡張機能障害に関与していると推察された。

大動脈解離では真腔が強く圧排され、動脈のコンプライアンスが変化する可能性がある。後負荷を反映するとされる左室拡張機能を真腔狭小化例とそれ以外の症例において心エコーにて比較した。対象は2001年5月から2005年12月までに当科に手術目的にて入院した慢性期III型大動脈解離症例12例。下行大動脈の真腔が開存した偽腔により狭小化した7例(group I)と、血栓閉塞型解離で真腔狭小化のない症例5例(group II)の2群にわけ、心エコーにて左室拡張機能を比較検討した。年齢はgroup Iで $58 \pm 12$ 歳、group IIで $65 \pm 11$ 歳( $p=0.301$ )。術前右上肢収縮期血圧(mmHg)はgroup I; $129 \pm 16$ 、group II; $119.4 \pm 6$ ( $p=0.257$ )。高血圧や内服薬などの背景因子に両群間で有意差はなかった。経僧帽弁血流であるE波、A波、E/A比を測定。カラーMモードドップラにて左室流入血流伝播速度(flow propagation velocity; FPV)、FPV/E比を測定し、E/Aの正常、偽正常を鑑別した。心エコー上LVDd(mm)はgroup I; $51 \pm 5$ 、group II; $48 \pm 5$ ( $p=0.366$ )、LVEF(%)はgroup I; $65 \pm 5$ 、group II; $64 \pm 4$ ( $p=0.672$ )、左房径(mm)はgroup I; $41 \pm 4$ 、group II; $39 \pm 3$ ( $p=0.676$ )。左室拡張障害を示すtransmitral flowにおけるE/A比はgroup I; $1.16 \pm 0.39$ 、group II; $0.68 \pm 0.18$ ( $p=0.018$ )とgroup Iで有意に高値となった。一方左室拡張機能を一義的に反映する左室流入血流伝播速度(FPV)/Eはgroup IのうちE/Aが1.0以上の症例4例で測定し全例で正常の0.6を下回り、これらは偽正常化(より高度な拡張機能障害)と考えられた。狭小化真腔をもつ慢性期III型解離症例において、高度左室拡張機能障害が示唆された。大動脈疾患と左室心機能との関連に関する報告は少ないが、高血圧などの動脈硬化疾患における報告は散見される。高血圧患者において大動脈の進展性の低下が左室拡張機能障害の独立危険因子であるとの報告がある。また後負荷増大により左室収縮機能よりも早期に左室拡張機能が障害されるとする実験結果もある。以上から今回の研究では狭小化した真腔をもつ大動脈解離において大動脈の進展性が低下している、あるいは後負荷が増大している可能性が示唆された。今後はaugmentation indexなどの中心大動脈における後負荷の指標を利用して、大動脈解離で左室後負荷が増大していることを証明する必要がある。

学位論文審査のための公開発表と質疑応答では、主査の筒井教授は手術治療によりこの左室拡張機能障害が改善する可能性や、左室拡張不全そのものが大動脈解離の手術適応になる可能性に言及した(1)。副査の玉木教授は大動脈形態以外の他の血圧などの因子との相

関に言及した(2)。副査の松居教授は真腔狭小化群と非狭小化群で血圧に有意な差がないのに後負荷増大が関与していると結論することの困難さに言及した(3)。これらの質問に対して申請者は過去の論文や論文中にないデータを提示して的確に回答した。人工血管置換により真腔の拡大を達成できるのであれば、術後にゆっくりと左室拡張機能が回復する可能性があり今後手術適応になる可能性があるとは回答された(1)。大動脈解離の形態以外に拡張機能に影響する因子は検出できなかったとは回答された(2)。上肢血圧は必ずしも中心動脈の反射波を反映しないため、上肢血圧に差がないからと言って後負荷に差がないかどうかは不明であると回答された(3)。

この論文は、報告のない大動脈解離と左室心機能との関連を臨床的に検討した点で高く評価され、今後の大動脈解離疾患の診療のなかで手術適応の検討や日常の血圧管理などの一助になるのではないかと期待される。また大動脈瘤手術後に心不全に特に注意しなければならない症例が存在し、これらの症例の鑑別にも影響を及ぼす可能性がある。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。