

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

日本人における動脈硬化性大動脈弁膜疾患の発症・進展予防  
に関する研究

(H19—循環器等（生習）—一般—015)

平成20年度 総括研究報告書

主任研究者 山本 一博

平成21（2009）年 3月

# 目 次

I. 総括研究報告		
	日本人における動脈硬化性大動脈弁膜疾患の発症・進展予防に関する研究	1
(資料)	全体会議記事録	
	学会発表抄録	7
II. 研究成果の刊行に関する一覧表		17
III. 研究成果の刊行物・別刷		19

総括研究報告書

日本人における動脈硬化性大動脈弁膜疾患の発症・進展予防に関する研究

主任研究者 山本 一博 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター 特任教授（常勤）

研究要旨

わが国でも、欧米と同様に大動脈弁硬化を指摘される患者数は急速に増加している。高齢者の大動脈弁硬化は16%もの高頻度で大動脈弁狭窄に移行し、病態が悪化すると治療の第一選択は大動脈弁位人工弁置換術となるが、高齢患者の手術リスクは高く、手術対象患者の増加は医療費増大にもつながる。本研究は、日本人高齢者における大動脈弁硬化の背景因子と本病態の経年変化の解析から、発症進展予知に結びつく指標と進展促進要因を探索し一次予防法の確立を目指すと同時に、発症後の病態進展阻止に結びつく薬剤を見出し、治療介入指針を確立することを目的とする。

本多施設共同調査研究は、後向き調査研究と前向き調査研究より構成し、前向き調査研究では、後向き調査研究のデータ欠損を補い、かつ後向き調査研究では評価し得なかった指標も追跡する。初年度にあたる平成19年度は、参加施設の倫理委員会でのプロトコール承認、データ登録システム確立など試験体制構築を終え症例登録を開始した。後向き調査研究の登録症例数は目標の500例に対し775例の登録を行った。今年度、後向き調査研究のデータ解析を行ったところ、軽症の大動脈弁変性患者では、非進行例に比し進行例ではアンジオテンシン受容体拮抗薬服用率が低く、ワーファリン服用率が高かった。高度の大動脈弁変性患者では、非進行例に比し進行例では女性が多く、血中ヘモグロビン値が低かった。いずれの群においても、動脈硬化の進展と関連があるとされる脂質異常症や糖尿病の有無は弁病変の進行と関連がなかった。前向き調査研究については平成21年2月28日現在で、今年度末の登録目標症例数の200例を大きく上回る283例の登録を終えた。

#### 分担研究者（所属機関・職名）

- ・増山 理：兵庫医科大学医学部内科学循環器内科 教授
- ・中谷 敏：大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻機能診断科学 教授
- ・吉田 清：川崎医科大学医学部循環器内科 教授
- ・木佐貫 彰：鹿児島大学医学部保健学科臨床看護学 教授
- ・尾辻 豊：産業医科大学医学部第2内科 教授
- ・赤阪 隆史：和歌山県立医科大学医学部循環器内科 教授
- ・大手 信之：名古屋市立大学大学院心臓・腎高血圧内科学 准教授
- ・平野 豊：近畿大学医学部附属病院臨床検査部 准教授
- ・山本 秀也：広島大学病院循環器内科 講師
- ・寒水 孝司：大阪大学臨床医工学融合研究教育センター 特任准教授（常勤）

#### A、研究目的

従来、弁膜症はリウマチ熱に基づく弁変性が主因であった。しかし、わが国の社会経済状態の向上により国民の栄養状態等が良好となり、その頻度は大きく減少した。逆に、人口の高齢化が加わり、動脈硬化性疾患の亜型とされる大動脈硬化（変性）病変が急増し、先進国では弁膜症の新カテゴリーとして注目されている。大動脈硬化に関する疫学データは海外でも少ないが、欧米の報告では大動脈硬化は高齢者のうち74歳以下で

25%、84歳を超えると48%と高頻度に認め、心血管死のリスクを50%増大させる。さらに、高齢者の大動脈硬化は16%もの高頻度で大動脈狭窄に移行するため、高齢大動脈狭窄患者数も増加している。

大動脈狭窄となると、胸痛、失神、心不全症状などを呈し、このような自覚症状を有する大動脈狭窄の治療は弁置換手術が第一選択である。しかし、高齢者の手術リスクは高い。さらに高齢者における本疾患の増加は、高齢者全体の生活の質の低下、介護する家族の肉体的、精神的、経済的負担増、そして国全体の医療費増大をもたらす。治療が手術療法に限られる中で有効な対処法は、本病態の進展速度を予知する検査手段を見出し高リスク群を特定し予防的介入を行う、あるいは病変が軽度の段階での内科的治療介入による進展防止ないし遅延である。対象の多くが高齢者であることを考慮すると、進展を阻止できずとも遅延を図り、存命中を無症状のレベルに抑え手術を回避できれば、超高齢化社会を迎えるわが国では、社会福祉、医療経済の両面において十分に意義がある。

大動脈硬化は動脈硬化病変の範疇に入れられているが、一般的な動脈硬化との共通点や相違点については不明な点が多い。本研究は、後向き調査研究と前向き調査研究より構成され、日本人における大動脈硬化の経年変化を観察し、発症と進展に結びつく背景因子、進展を予測する検査項目を明らかとし、さらには進展阻止に結びつく治療薬を見出すことを目的としている。また調査研究結果を演繹した実験的検討を行い、本病態の発

症メカニズムを検討する。高脂血症治療薬のスタチン製剤、降圧薬のアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬などでは、pleiotropic効果により大動脈硬化進展を阻止ないし遅延することが期待されている。これら市販薬から有効な薬剤が見出されれば、結果を容易に社会還元でき、引き続き介入試験の実施も可能である。大動脈硬化は、患者本人はもとより、患者をかかえる家族、そして日本全体の福祉および経済的な問題であり、本研究結果は、先進国でもトップとなる平均寿命を達成しえたわが国の福祉行政に最も強く求められる高齢者の生活の質の改善と医療費削減に大きくつながり、さらには高齢者をかかえる家族の負担減にも結びつく。

## B、研究方法

本試験は、後向き調査研究と前向き調査研究からなる臨床調査研究と、実験的検討から構成される。

### 1) 後向き調査研究

対象

過去3年以内に、心エコー検査にて以下に記載する大動脈弁の変性変化 (a) または狭窄所見 (b) を認めた50才以上の症例500例。リウマチ性心疾患、大動脈弁位人工弁置換術あるいは大動脈弁形成術後、その他主治医が不適当と判断した症例は除外。

a) 変性変化：下記スコアにて2点以上の例

1点： 正常または石灰化を伴わない弁尖の軽度

輝度上昇のみ

2点： 軽度石灰化（一尖にのみ石灰化、他弁尖の輝度上昇の有無は問わない）

3点： 中等度石灰化（二尖に石灰化、他弁尖の輝度上昇の有無は問わない）

4点： 高度石灰化（三尖すべてに石灰化）

（参考文献：Am J Cardiol 1999;84:1044、N Engl J Med 2000;343:611）

b) 狭窄所見

大動脈弁通過血流速  $\geq 2.0$  m/s

調査項目

登録時および2-5年前の患者背景、心エコー検査データ、血液検査データを登録する（欠損データがある場合は、把握できるデータのみを登録）。また、2-5年前のデータ記録時から登録までの間における、狭心痛や失神の発現、心不全の出現ないし増悪、心血管イベントに基づく入院の有無を評価する

### 2) 前向き調査研究

対象

50才以上で、登録時に心エコー検査にて大動脈弁の変性変化または狭窄所見（後向き調査研究と同じ基準）を認め、外来追跡可能な症例300例。リウマチ性心疾患、大動脈弁位人工弁置換術あるいは大動脈弁形成術後、その他主治医が不適当と判断した症例は除外。

調査項目

登録時、およびその後1年毎に3年間、患者背景、

心エコー検査データ、血液検査データを登録する。さらに、調査期間内における、狭心痛や失神の発現、心不全の出現ないし増悪、心不全症状の推移（NYHA、SAS）、心血管イベントに基づく入院、大動脈弁位人工弁置換術ないし形成術の施行、心血管死、全死亡、登録後の投薬内容の変化についても登録を行う。

#### 本研究の統計解析と症例数設定

- 1) 対象症例を「大動脈硬化が進行した群」と「それ以外の群」に分けて、両群における試験登録時の患者背景の違いを比較し、進展予知検査項目を探索する。
- 2) 試験に参加した症例を投薬内容の違いによって分類し、投薬内容の違いと「大動脈硬化」の進行の程度に関連を検討し、有効な治療法の探索を行う。
- 3) 本研究は、患者背景データに基づいて、日本人高齢者における大動脈硬化の進展に影響する患者背景要因、進展予知に有用な検査項目、進展阻止に有効な治療薬を検討することを目的としており、日常診療下で試験を実施すること、および実施可能性の観点から前向き調査研究の目標症例数を300例に設定した。ただし、本研究では臨床仮説の構築に必要な医学・統計学的な情報が限られているので、後向き調査研究終了時点で探索的な解析を行い、前向き調査研究の目標症例数の妥当性を検討するとともに、必要であれば目標症例数を再設定する。

#### 症例登録

後向き調査研究ではH19年度での目標症例数の登録を行なう。前向き調査研究では、H19-21年度の3年間で目標症例数の登録を目指す。

#### 3) 実験的検討

調査研究から明らかとなった本病態の関与因子が、病態の原因か修飾因子か、どのような過程を経て発症するかなどを検討する。まず、モデル動物開発から着手する。

#### (倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に基づき、被験者の人権、安全性および福祉に関する配慮を行い、「疫学研究に関する倫理指針」にのっとり行う。後向き調査研究は、倫理委員会の承認のもとにデータ収集を行う。前向き調査研究では、倫理委員会承認のもとに、患者には本試験への参加前に説明文書を用いて以下について説明し、患者本人の自由意思による同意を文書で得る。1) 試験の参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと、2) 試験の参加に同意した場合でも、随時これを撤回できること、3) 試験の目的および方法、4) 予期される成果、5) 人権の保護に関し必要な事項。なお、後向き調査研究、前向き調査研究のいずれにおいても、患者プライバシー保護を図るため、識別コードの活用等により患者の特定化を避け、発表の際にも患者プライバシー保持に努めるものとする。

実験的検討については、「動物実験等の実施に関する基本指針」を遵守して行う。

### C、研究結果

初年度にあたる平成19年度は、参加施設の倫理委員会でのプロトコール承認、データ登録システム確立など試験体制構築を終え症例登録を開始した。後向き調査研究の登録症例数は目標の500例に対し初年度のうちに775例の登録を行った。今年度、後向き調査研究のデータ解析を行ったところ、軽症の大動脈弁変性患者では、非進行例に比し進行例ではアンジオテンシン受容体拮抗薬服用率が低く、ワーファリン服用率が高く、元々僧帽弁逆流の程度が強かった。高度の大動脈弁変性患者では、非進行例に比し進行例では女性が多く、血中ヘモグロビン値が低く、左室径が小さい傾向にあった。いずれの群においても、動脈硬化の進展と関連があるとされる脂質異常症や糖尿病の有無は、弁病変の進行と関連がなかった。前向き調査研究については平成21年2月28日現在で、今年度末の登録目標症例数の200例を大きく上回る283例の登録を終えた。

このような臨床的調査研究から明らかとなった本病態の関与因子が、病態の原因か修飾因子か、どのような過程を経て発症するかなどを実験的に検討するために、モデル動物開発に着手している。

### D、考察

社会の高齢化の進行とともに、一時期減少傾向にあった弁膜症患者数が増加する傾向を示している。その主たる原因が、大動脈弁の変性による大動脈弁狭窄症の増加にある。加齢とともに発症頻

度が増加することや、その変性の組織学的所見から「動脈硬化性」大動脈弁狭窄患者とも呼ばれることがある。しかしながら、本研究の後向き調査研究の結果をみると、脂質異常症、糖尿病、高血圧など動脈硬化と深い関連が示されている疾患が病変の進行促進因子には含まれなかった。この点は、本病態は動脈硬化とは異なることを示唆しており「動脈硬化性大動脈弁膜疾患」という呼称は誤りであると考えられる。

海外のデータをみると、黒人と白人で発症頻度に差異がある。したがって、本病態には人種差が影響する可能性があり、日本人におけるデータが必要である。海外のデータでは男性の方が病態が進行する傾向にあるとする報告がある中で、本研究の後向き調査研究結果を見ると、女性において進行する傾向があり、これは人種により病態促進因子が異なることを示唆している。

さらに、本研究の後向き調査研究結果を見ると、軽度弁変性患者における病態促進因子と、高度弁変性患者における病態促進因子が異なっている。したがって、今後病態の特徴を明らかとし、有効な予防あるいは治療法を検討していく上で、弁変性症の進行度別に評価することが必要と考えられる。

### E、結論

本研究の成果により、大動脈弁硬化発症の高リスク群の検出と予防が可能となる、あるいは発症初期段階での有効な治療介入法が明らかとなれば手術件数減少に結びつき、EBMの確立に加え高齢社

会における社会福祉向上と医療費抑制に繋がる対策を供すると考える。すでに市販されている薬剤の中から日本人の大動脈硬化の予防、あるいは大動脈弁狭窄症への移行阻止に有効な薬剤が見出されれば、結果を容易に社会還元できる。本研究は、日本人における大動脈硬化に対する診療ガイドライン作りに大きな貢献しうるエビデンスを供すると期待できる。

## F、健康危険情報

なし

## G、研究発表

### 1、論文発表

1) Kume T, Okura H, Kawamoto T, Watanabe N, Hayashida A, Neishi Y, Miyamoto Y, Imai K, Yamada R, Yoshida K : Clinical implication of energy loss coefficient in patients with severe aortic stenosis diagnosed by Doppler echocardiography. Circ J 2008 72(8): 1265-1269, 2008

2) Imai K, Okura H, Kume T, Yamada R, Miyamoto Y, Kawamoto T, Watanabe N, Neishi Y, Toyota E, Yoshida K : C-Reactive Protein Predicts Severity, Progression, and Prognosis of Asymptomatic Aortic Valve Stenosis. Am Heart J 2008; 156: 713-8

### 2、学会発表

第56回日本心臓病学会学術集会（平成20年9月）

江角 章、辻野 健、若林可奈、合田亜希子、中尾伸二、松本実佳、吉田千佳子、内藤芳郎、大塚美里、川端 正明、佐古田 剛、坂田泰史、山本一博、大柳光正、増山 理 高血圧症例における大動脈弁狭窄進行の規定因子

第73回日本循環器学会学術集会（平成21年3月）

1) 大谷朋仁、坂田泰史、竹田泰治、上村大輔、玉置俊介、大森洋介、真野敏昭、山本一博、  
Different contribution of diabetes mellitus to the progression of aortic valve calcification and valvular stenosis

2) 赤堀宏州、辻野 健、江角 章、若林可奈、内藤芳郎、川端正明、中尾伸二、合田亜希子、川口美里、吉田千佳子、松本実佳、坂田泰史、山本一博、増山 理

Strict blood pressure control is useful for preventing the progression of mild aortic stenosis in hypertensive patients



(資料)

全体会議記事録  
学会発表抄録

2008 年 JASS 全体会議

- ◆日時 : 9月8日(月) 18:30~19:00
- ◆会場 : G408(東京国際フォーラム)

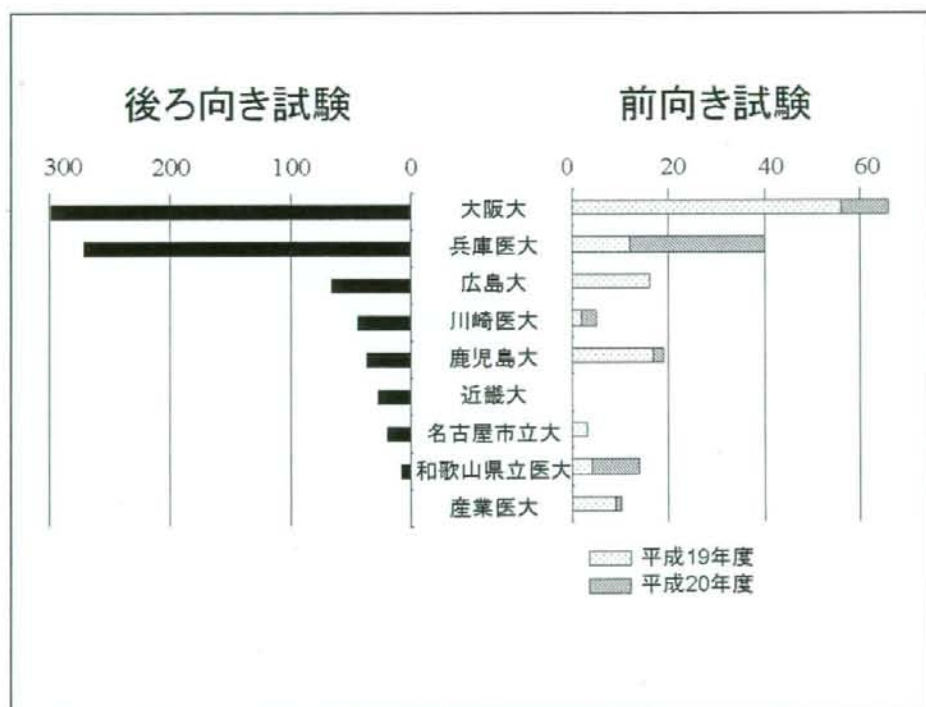
内容

1、データ登録状況

平成20年8月24日現在

後ろ向き: 775例

前向き: 173例



## 2、後ろ向き試験：病変の進行の定義

1) involve される弁数の増加ないし AS の出現：0→2 ないし 3、1→3、弁通過速度 2m/s の新規出現

2) 狭窄の進行（2 ないし 3 弁の involve ないし、元々弁通過速度 2m/s 以上）：弁通過速度が 0.3m/s/y 以上

1) と 2) の定義について、了承された。

## 3、後ろ向き試験の解析内容

1) 病変の進行と関係する因子

2) 後ろ向き登録時のデータのみを用いて弁変性患者の中で AS 発症の competing risk を調べる。

解析結果については、厚生労働省への報告会では発表したいので、研究者にはメールで結果を通知すること、了解された。

## 主席者（敬称略）

今井孝一郎（川崎医科大学循環器内科）

竹内正明（産業医科大学第2内科）

木佐貫彰（鹿児島大学）

増山 理、辻野 健（兵庫医大）

若見和明（名古屋市立大）

赤坂隆史、谷本貴志（和歌山県立医大）

國田 英司（広大）

平野 豊（近大）

中谷 敏、山本一博（阪大）

2008 年 JASS 全体会議

- ◆日時 : 3月21日(土) 18:40~19:00
- ◆会場 : リーガロイヤルホテル/2F/ゴールドンルーム

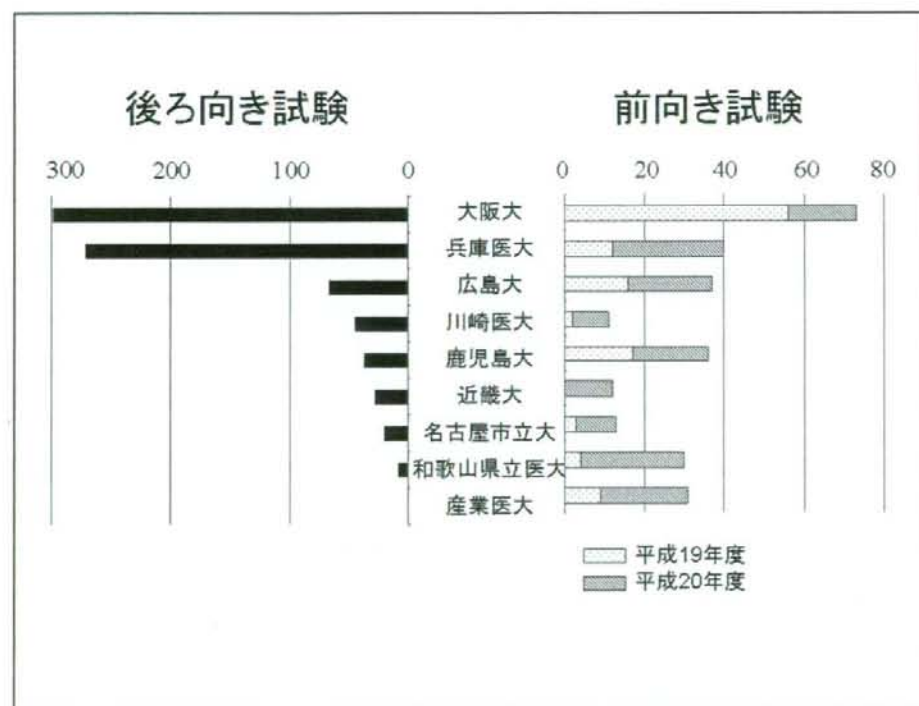
内容

1、データ登録状況

平成21年2月28日現在

後ろ向き：775例

前向き：283例



2、後ろ向き試験の解析内容

添付資料

主席予定（敬称略）

今井孝一郎（川崎医科大学循環器内科）

竹内正明（産業医科大学第2内科）

木佐貫彰（鹿児島大学）

増山 理、辻野 健（兵庫医大）

大手信之、若見和明（名古屋市立大）

赤坂隆史、谷本貴志（和歌山県立医大）

宇都宮 裕人（広大）

平野 豊（近大）

中谷 敏、山本一博（阪大）



ISSN 1882-4501



# 日本心臓病学会誌

Journal of Cardiology - Japanese Edition

第56回 日本心臓病学会学術集会  
抄録集

Abstracts of 56th Annual Scientific Session of  
the Japanese College of Cardiology  
Tokyo, Sep. 8-10, 2008

Volume 2  
Supplement I, 2008

日本心臓病学会誌

日心臓会誌  
J. Cardiol. Jpn. Ed.

## 195 高血圧症例における大動脈弁狭窄進行の規定因子

兵庫医科大学 循環器内科、兵庫医科大学 冠疾患科  
 大阪大学大学院 循環器内科<sup>2</sup>  
 江角 肇、辻野 肇、若林 加奈、合田 亜紀子、中尾 伸二  
 松本 美佳、吉田 千佳子、内藤 由朗、大塚 美里、  
 川端 孝正、佐古田 剛<sup>1</sup>、坂田 泰史<sup>1</sup>、山本 一博<sup>2</sup>  
 大野 光正<sup>1</sup>、増山 理

【目的】実性大動脈弁狭窄症 (AS) の機序には動脈硬化との類似点が多く、高血圧などが増悪因子と考えられている。我々は心エコー法にてASの年次変化を評価し、高血圧症におけるASの増悪因子を検討した。【方法】対象は兵庫医科大学病院において2005年2月より2007年3月までの間に心エコー検査を施行した高血圧症例のうち、自然弁での大動脈弁通過最大血流速度 (PV) 2m/s以上であり、6ヵ月以上の間隔でPVを2回以上計測し得た206例 (平均年齢71.5±9.5歳、男性100例、女性106例)。2回以上のPVの測定からこの年次変化 ( $\Delta$ PV, m/s/yr) を求めた。 $\Delta$ PVの増加に影響を及ぼす因子として性別、脂質異常症の有無、高血圧のコントロールの状態、糖尿病の有無、Body Mass Index (BMI)  $\geq 25$ の肥満の関与を後ろ向きに検討した。【結果】全体では $\Delta$ PV  $0.18 \pm 0.32$  m/s/yrであり、性差を認めなかった。脂質異常症に関しては、低HDLコレステロール血症 (<40mg/dl)、高LDLコレステロール血症 ( $\geq 140$ mg/dl)、高中性脂血症 ( $\geq 150$ mg/dl) の存在は何れも増悪因子ではなかった。高血圧のコントロールの状態は収縮期血圧140mmHg以上の不良群で $\Delta$ PV  $0.23 \pm 0.34$  m/s/yr (n=95)、良好群で $\Delta$ PV  $0.13 \pm 0.28$  m/s/yr (n=111) と、高血圧のコントロール不良は増悪因子 (P<0.05) であった。また $\Delta$ PVは、糖尿病合併例 (n=91) で非合併例に比し有意に大であった ( $0.23 \pm 0.33$  m/s/yr vs  $0.13 \pm 0.28$  m/s/yr P<0.05)。肥満の有無は増悪因子でなかった。【結論】高血圧症例において大動脈弁通過最大血流速度の年次変化からみた大動脈弁狭窄症の増悪因子は高血圧のコントロールの不良と糖尿病の合併であった。

## 196 INOUE Balloonによる重症大動脈弁狭窄症 (AS) に対する経中隔的大動脈弁形成術 (BAV) の成績

池上総合病院 ハートセンター循環器内科  
 北海道大学病院 循環器外科<sup>1</sup>、東海大学 循環器内科<sup>2</sup>  
 富山 泰史、田代 具子、並井 智明、田井 和風、坂田 秀人  
 渡辺 淳、榊原 守、松居 嘉郎、田辺 晃久<sup>2</sup>、長岡 優多  
 岡谷 真子

【目的】重症大動脈弁狭窄症 (AS) の治療としては外科的大動脈弁置換術が適応であるが、高齢や全身状態から手術の適応外となることがある。今回我々は手術適応外の重症AS症例にINOUE Balloonを用いた経中隔的大動脈弁形成術 (BAV) を80歳以上の高齢者 (数高95歳) に実施しその効果と安全性を検討した。今回の症例の中には、2度目のBAV施行が3症例含まれる。【方法】右大腿静脈から心房中隔を経て順行性に左房-左室-左室-大動脈弁-大動脈に0.032inch stiff wireを左室内にループを作って通過させ、INOUE Balloon (22-26mm) を用いて大動脈弁を拡張した。【結果】2005.10月から2008.2月までの重症AS: 16症例 (男3, NYHA4: 14)、年齢80-95 (mean 86)。BAV施行により拡張前AVP: 61.37 mmHg-拡張後AVP: 30.55 mmHgに改善した (p<0.05)、NYHAscoreも改善した (p<0.05)。平均術時間は127 min (180-90)。今回は術後鎮痛性肺炎を起こし10日に死亡した症例を1名経験した。死亡例を除いた症例の検討では心不全の増悪や呼吸器を含む合併症の悪化した症例はなく、術関連の合併症はなく、BAV後退院までの平均日数は10日であった。【考察】経中隔的BAVは高齢等の理由で手術できない重症AS症例の症状改善に有用であると考えられた。2度目のBAV施行患者3例の2nd BAVまでの期間は22-9ヶ月で、2nd BAVも合併症なく症状の改善をみた。



昭和30年4月23日第3種郵便物認可 平成21年3月1日発行(毎月一第20日発行)増刊

Official Journal of the Japanese Circulation Society

# *Circulation Journal*

**Vol.73 Supplement I**

Mikamo Lecture  
Mashimo Memorial Lecture  
Special Lectures  
Presidential Lecture  
Plenary Sessions  
Symposia  
Joint Symposia  
Controversies  
Topics  
Meet the Expert  
Roundtable Discussions  
Morning Lectures  
Presidential Program International Session  
Featured Research Sessions  
Oral Presentations  
Digital Poster Presentations  
Poster Presentations  
Japan Heart Foundation Satoh Memorial Award Lecture  
Young Investigator's Award Finalists Lectures  
Young Investigator's Award for International Students Finalists Lectures  
Late Breaking Clinical Trials  
The 8<sup>th</sup> Anti-Smoking Promotion Seminar

***The 73rd Annual Scientific Meeting  
of the Japanese Circulation Society***

***March 20-22, 2009, OSAKA***

**ABSTRACTS**

Circ J

ISSN-1346-9843



## Valvular Heart Disease / Pericarditis / Cardiac Tumor (M)

DPJ06

March 21 (Sat)

Digital Poster Presentation Room (Osaka International  
Convention Center 12F Grande Toque)

10:10-10:55

### DPJ-031

Different Contributions of Diabetes Mellitus to the Progressions of  
Aortic Valve Calcification and Valvular Stenosis

<sup>1</sup>Tomohito Ohtani,  
<sup>2</sup>Yasushi Sakata, <sup>3</sup>Yasuharu Takada, <sup>4</sup>Daisuke Kamimura,  
<sup>5</sup>Shunsuke Tamaki, <sup>6</sup>Yosuke Omori, <sup>7</sup>Toshiaki Mano,  
<sup>8</sup>Kazuhiro Yamamoto

<sup>1</sup>The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University,  
Suita, <sup>2</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate  
School of Medicine, Suita

**Background:** Although the associations with some atherosclerotic risk factors and the progression of aortic valvular stenosis were reported, the contribution of diabetes mellitus is controversial. Moreover, factors for the progression of aortic valve calcification (AVC), main cause of valvular stenosis, are not still clarified. **Methods and Results:** We performed a retrospective analysis of 270 consecutive patients with AVC detected by echocardiography, who had also undergone echocardiographic examination 2-5 years before. Calcification grade was determined by echocardiography; Grade 0: non-calcification, 1: marked calcification of one leaflet, 2: calcification of two leaflets 3: calcification of all leaflets. Among 110 patients with Grade 0-1 at previous echo study, significant progressions of calcification (transition to Grade 3) were observed in 51 patients. The presence of diabetes was at low risk for significant progression (odds risk: 0.31, CI: 0.12-0.86,  $p < 0.05$ ). On the contrary, among the other 160 patients with Grade 2-3 at previous echo study, transvalvular velocity increased more in patients with diabetes than in those without diabetes ( $0.17 \pm 0.15$  vs.  $0.08 \pm 0.19$  m/s/year,  $p < 0.05$ ). **Conclusions:** Diabetes or medication for it is unlikely to promote AVC if it is mild. Once severe calcification occurs in aortic valves, valve stenosis is exaggerated by diabetes. These results suggest that the mechanisms underlying the progression of aortic valve disease may be different between early and advanced stages.

### DPJ-032

Improvement of Severe Anemia in Patients with Aortic Stenosis  
Complicated with Gastrointestinal Angiodysplasia (Heyde's  
Syndrome) after Aortic Valve Repair

<sup>1</sup>Tomohisa Tada,  
<sup>2</sup>Toshihiro Tamura, <sup>3</sup>Kou Ono, <sup>4</sup>Masaharu Akao, <sup>5</sup>ryuzo Sakata,  
<sup>6</sup>Toru Kita

<sup>1</sup>Cardiovascular medicine, Kyoto University Hospital, Kyoto, <sup>2</sup>Department of  
Cardiovascular Surgery, Kyoto University Hospital, Kyoto

**[Background]** Aortic stenosis (AS) complicated with gastrointestinal angiodysplasia (Heyde's syndrome) is associated with acquired type 2A von Willebrand syndrome (VWS-2A) which is characterized by the loss of the high-molecular-weight multimers of von Willebrand factor (HMW-VWF) by the shear stress of aortic valve stenosis. This hemorrhagic syndrome is rare but sometimes life-threatening anemia due to gastrointestinal bleeding from angiodysplasia for severe AS. **[Methods]** We experienced 5 cases of Heyde's syndrome received aortic valve repair (AVR) between 2005 and 2008. We analyzed significance of AS, anemia and HMW-VWF before and after AVR and investigated prognosis. **[Results]** The median age was  $77 \pm 3.5$  years old and average mean pressure gradient, and aortic valve area (AVA) was  $72.2 \pm 22.2$  mmHg, and  $0.57 \pm 0.19$  cm<sup>2</sup> before AVR. All patients had gastrointestinal hemorrhage. 2 of them presented a shock state with bleeding. Angiodysplasia and deficiency of HMW-VWF were found in 4 patients before AVR. However improvement of severe anemia (Hb  $7.1 \pm 0.84$  mg/dl vs.  $12.3 \pm 0.86$  mg/dl,  $p < 0.0001$ ) and nor-

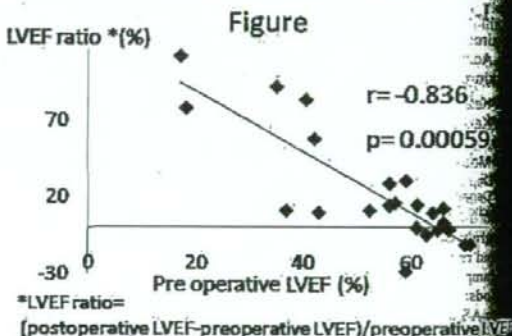
malization of HMW-VWF were observed in all patients after AVR. All patients are survived and have no major bleeding episodes until now. **[Conclusion]** Even if there was severe anemia due to loss of HMW-VWF and gastrointestinal bleeding, it was dramatically improved by AVR.

### DPJ-033

Preoperative Impaired Left Ventricular Function does not Predict  
an Insufficient Recovery Following Aortic Valve Replacement for  
Aortic Regurgitation

<sup>1</sup>Emi Maekawa,  
<sup>2</sup>Takayuki Inomata, <sup>3</sup>Tomoyoshi Yanagisawa, <sup>4</sup>Tomohiro Mizutani,  
<sup>5</sup>Takashi Naruke, <sup>6</sup>Toshimi Koltabashi, <sup>7</sup>Mototugu Nishii,  
<sup>8</sup>Ichiro Takeuchi, <sup>9</sup>Hitoshi Takehana, <sup>10</sup>Shirzo Torii,  
<sup>11</sup>Kuniyoshi Obara, <sup>12</sup>Toru Izumi  
<sup>1</sup>Department of Cardio-angiology, Kitasato University, School of Medicine,  
Kanagawa, <sup>2</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Kitasato University, School  
of Medicine, Kanagawa

**Background:** It is unclear in modern practice including beta-blocker therapy whether the left ventricle (LV) can functionally recover sufficiently after aortic valve replacement (AVR) in aortic regurgitation (AR) patients with preoperative severe LV dysfunction. **Methods & Results:** Forty-five consecutive AR patients who underwent AVR in 2001-7 were enrolled. Among clinical values, there was a significant negative correlation between the preoperative LV ejection fraction (LVEF) and the altered LVEF 1 year thereafter (Figure;  $R = -0.836$ ,  $P = 0.00059$ ). The patients with preoperative lower LVEF stratified by the preoperative value did not encounter higher perioperative and subsequent cardiovascular events for 1 year, compared with those with higher LVEF. **Conclusion:** In patients with lower preoperative LVEF, there was more improvement than those with a higher LVEF, without increased risks in AR patients following AVR.



### DPJ-034

The Important Factors of Left Ventricular Function after Mitral  
Valve Repair for Mitral Regurgitation

<sup>1</sup>Kazuto Yamaguchi,  
<sup>2</sup>Tomoko Tani, <sup>3</sup>Minako Katayama, <sup>4</sup>Toshikazu Yagi,  
<sup>5</sup>Natsuhiko Ehara, <sup>6</sup>Makoto Kinoshita, <sup>7</sup>Koichi Tamita,  
<sup>8</sup>Shuichiro Kaji, <sup>9</sup>Atsushi Yamamoto, <sup>10</sup>Shigefumi Morioka,  
<sup>11</sup>Yutaka Furukawa, <sup>12</sup>Yukikatsu Okada, <sup>13</sup>Kazuaki Tanabe  
<sup>1</sup>Clinical Laboratory, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe,  
<sup>2</sup>Department of Cardiology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe,  
<sup>3</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital,  
Kobe, <sup>4</sup>Division of Cardiology, Shimane University Faculty of Medicine, Izumi

**Objective:** The operative timing of mitral valve (MV) repair for mitral regurgitation (MR) had been showed in AHA/ACC guidelines. The purpose of this study was to evaluate postoperative LV function and to investigate important factors for postoperative LV function in patients with MR. **Methods:** We enrolled 160 patients (mean  $58 \pm 14$  years) with MR due to degenerative MR who underwent MV repair. Echocardiographic studies were performed before and late after MV repair (mean follow-up  $4.9 \pm 3.9$  years). We examined clinical factors as follows; hypertension (HT), hyperlipidemia, diabetes mellitus (DM) and renal dysfunction (CRF). **Results:** 26 patients revealed reduced LVEF ( $< 50\%$ , mean  $46 \pm 6\%$ ) after operation. HT was observed in 35 patients, HL in 15 patients, DM in 10 patients and CRF in 5 patients. There were no significant relationships between the clinical factors and preoperative LVEF (HT:  $p = 0.89$ , HL:  $p = 0.75$ , DM:  $p = 0.74$ , CRF:  $p = 0.82$ ). In-

## Valvular Heart Disease / Pericarditis / Cardiac Tumor 2 (M)

### OJ39

March 22 (Sun)

Room 19 (Hotel NCB 2F YODO)

13:50-15:20

### OJ-229

#### Twelve Months Following Percutaneous Mitral Valve Repair Using the Edge-to-Edge Repair with the MitraClip™ Device

Norio Tada

Saibal Kar

Department of Cardiology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, U.S.A.

**Background/Method:** Mitral valve repair, as compared to replacement, is associated with a good long-term outcome and lower mortality rate for the treatment of mitral regurgitation (MR). A percutaneous edge-to-edge repair approach with the MitraClip system (Evalve, Inc., Menlo Park, CA), inspired by Alfieri edge-to-edge repair characterized by suturing together the leading edges of central scallops of the two mitral leaflets, was studied in EVEREST I and II in North America. **Results:** 104 patients with moderate-to-severe MR (degenerative-81, functional-23) were enrolled. One or more clips (one - 62, two - 31) were deployed in 93 of 104 patients. Acute procedural success was achieved in 79 of 93 patients (85%). 20 patients underwent surgery within 1 year, and there were 1 death unrelated to the clip, and 1 stroke with complete recovery. Of the 79 patients with acute procedural success 85% had freedom from death, surgery or MR > 2+ at 1 year. There was favorable reverse ventricular remodeling demonstrated at 12 months compared to baseline. **Conclusion:** Percutaneous mitral valve repair resulted in sustained MR reduction in the majority of patients. There was favorable left ventricular remodeling as well as corresponding clinical improvement in majority of the patients. The percutaneous edge to edge mitral valve repair provides safer and less traumatic options for patients with degenerative and functional MR.

### OJ-230

#### Comparison of Regional LV Function after MVR with or without Chordal Preservation or Mitral Valve Repair: 2D-Speckle Tracking Strain Analysis

Makoto Miyake

Chisato Izumi, Shuichi Takahashi, Sumiyo Hashiwada,

Kazuya Yamao, Kouji Hanazawa, Jiro Sakamoto,

Kazuyasu Yoshitani, Makoto Motooka, Kazuaki Kaitani,

Toshiaki Izumi, Yoshihisa Nakagawa

Department of Cardiology, Tenri Hospital, Tenri, Department of Clinicopathology, Tenri Hospital, Tenri

**Background:** Chordal preservation during mitral valve replacement (MVR) has been demonstrated to preserve global left ventricular (LV) function. However, its effect on regional LV function is little known. **Methods:** We studied 27 patients who underwent mitral valve surgery and whose postoperative LV size and function were normal by conventional echocardiography. Chordae tendineae were preserved in 8 patients and resected in 10 patients during MVR. Mitral valve repair was performed in 9 patients. Radial strain and circumferential strain measured by novel 2D speckle tracking strain analysis were compared among the three groups. **Results:** There was no significant difference in LV end-diastolic dimension and LV ejection fraction. However, significantly decreased radial strain was observed in inferior wall in the group without chordal preservation compared to the group with chordal preservation (29.2 ± 10.4 % vs. 57.6 ± 30.7 %; p<0.05) and the mitral valve repair group (29.2 ± 10.4 % vs. 62.6 ± 22.6 %; p<0.005). There was no significant difference in radial strain between the group with chordal preservation and the mitral valve repair group. Circumferential strain showed no difference among the three groups. **Conclusion:** Regional LV dysfunction is present after MVR without chordal preservation even when global LV function seems normal by conven-

tional echocardiography. Chordae tendineae deserve to be preserved during MVR to maintain regional LV function as well as mitral valve repair.

### OJ-231

#### Strict Blood Pressure Control is Useful for Preventing the Progression of Mild Aortic Stenosis in Hypertensive Patients

Hirokuni Akahori

Takeshi Tsujino, Akira Ezumi, Kana Wakabayashi,

Yoshiro Naitoh, Masaaki Kawabata, Shinji Nakao, Akiko Goda,

Misato Kawaguchi, Chikako Yoshida, Mika Matsumoto,

Yasushi Sakata, Kazuhiro Yamamoto, Tohru Masuyama

Cardiovascular Division, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University, Osaka

**Objectives:** The aim of the study is to examine the effect of blood pressure control on the progression of mild AS in treated Japanese hypertensive patients. **Methods:** We retrospectively studied 206 consecutive treated hypertensive patients with native valves and with peak aortic flow velocity (PV) ≥ 2.0 m/sec (2.4 ± 0.8 m/s, mean ± SD) in whom 2 or more echocardiograms were done with an interval of at least 6 months in our echo lab (aged 72 ± 10 years, 106 female). The yearly changes in PV (Δ PV/y) were compared among 3 BP groups divided according to the JSH 2004 guideline; namely the normal BP group (SBP<130 mmHg), the high normal group (SBP≥130 and <140 mmHg), and the hypertension group (SBP≥140 mmHg). **Results:** There was no difference in age, gender, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, and the presence of diabetes mellitus and hemodialysis among the 3 groups. The Δ PV/y was higher in the hypertension group than in the normal BP group (the normal BP group vs. the high normal group vs. the hypertension group: 0.113 ± 0.300 m/s/y vs. 0.155 ± 0.259 vs. \*0.230 ± 0.344, \*p<0.05 vs. normal group). **Conclusions:** The SBP<130 mmHg was associated with slow progression of mild AS in treated hypertensive patients. Strict blood pressure control may retard the progression of mild AS.

### OJ-232

#### Geometric Morphology of Mitral Valve Apparatus and Severity of Mitral Regurgitation in Functional Mitral Regurgitation

Hidetoshi Yoshitani

Masaaki Takeuchi, Kyoko Okamoto, Hiromi Nakai, Kyoko Kaku,

Nobuhiko Haruki, Toshiyuki Oota, Yutaka Otsuji

Second Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu

**Background:** Mitral tenting area is known to be a major determinant for severity of mitral regurgitation (MR) in patients with functional MR. Real-time 3D transesophageal echocardiography (3DTEE) allows comparison between tenting volume and indices for MR severity. **Methods:** 3DTEE was performed in 22 patients with functional MR. From 3D full volume datasets, mitral tenting volume at mid-systole was measured using quantitative software (MVQ, QLAB, Phillips). Vena contracta (VC) area, VC width at anterior-posterior (AP) and commissure-commissure (CC) plane, and the radius of proximal isovelocity surface area (PISA) were measured from full-volume 3D color Doppler datasets at mid-systole. **Results:** Average tenting volume and VC area was 5.3 ± 2.5 ml (range: 2 to 11.6 ml) and 0.65 ± 0.49 cm<sup>2</sup> (range: 0.18 to 2.07 cm<sup>2</sup>), respectively. A significant correlation between tenting volume and VC area was noted (r=0.60, p<0.01). VC width at AP and CC plane, and PISA radius were also correlated with tenting volume (r=0.63, 0.44, 0.47, p<0.05). **Conclusions:** Mitral tenting volume could be measured by 3DTEE. Moderate correlation between tenting volume and MR severity suggests other coexisting factors also affect severity of functional MR.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山本一博	腎不全患者における心機能評価	松崎益徳、伊藤貞嘉	心腎連関を識る	文光堂	東京	2008	P. 82-86
山本一博	収縮不全と拡張不全	田邊晃久	循環器内科治療ガイドライン	総合医学社	東京	2008	P. 102-103
山本一博	心機能評価	別府慎太郎 中谷 敏 増山 理	心エコー法実践ガイド	南江堂	東京	2008	P. 35-42
中谷 敏	大動脈弁疾患	別府慎太郎 中谷 敏 増山 理	心エコー法実践ガイド	南江堂	東京	2008	P. 85-97

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kume T, Okura H, Kawamoto T, Watanabe N, Hayashida A, Neishi Y, Miyamoto Y, Imai K, Yamada R, Yoshida K	Clinical implication of energy loss coefficient in patients with severe aortic stenosis diagnosed by Doppler echocardiography	Circulation Journal	72	1265-9	2008
Imai K, Okura H, Kume T, Yamada R, Miyamoto Y, Kawamoto T, Watanabe N, Neishi Y, Toyota E, Yoshida K	C-Reactive Protein Predicts Severity, Progression, and Prognosis of Asymptomatic Aortic Valve Stenosis	American Heart Journal	156	713-8	2008
竹田泰治、山本一博	diastolic heart failureとは何か	心エコー	9	456-66	2008
竹田泰治、山本一博	肥大型心筋症と高血圧性心肥大の鑑別は心エコーで可能か？	心エコー	9	1028-36	2008
山本一博	左室駆出率が正常な心不全と拡張期心不全は同じか	呼吸と循環	57	267-75	2009

竹田泰治、 山本一博	ここまでは知ってお こう心エコー 心機 能・その他（1）	心エコー	10	78-85	2009
山本一博 大谷朋仁	変性性大動脈弁狭窄 症と動脈硬化	循環器科		In press	2009