

見られる因子として、高齢、男性、LP(a)およびLDL高値、高血圧の既往、喫煙があげられている一方で、糖尿病、HDL値、中性脂肪値、冠動脈疾患歴などは無関係であることも明らかとされている<sup>[6]</sup>。変性が進行すると石灰化を来し、これが狭窄を招く大きな要因となるが、石灰化と関連する因子は性差（男性）のみで、年齢、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙は無関係であった<sup>[7]</sup>。ただし、これらはcross-sectional studyであり、あくまでも大動脈弁変性や石灰化に付随している因子を指摘しているにすぎず、弁変性の原因を特定することはできない。

そこで、前向き観察研究の結果を見ると、年齢、男性、LDL高値が弁変性をきたす危険因子で、高血圧、喫煙、糖尿病、冠動脈疾患、CRPはいずれも無関係であった<sup>[4]</sup>。さらに変性症から狭窄症への移行の危険因子は年齢と男性だけであり、脂質異常症も危険因子ではなかった<sup>[4]</sup>。

狭窄症に移行した後、その進行に関する因子を見ると、年齢や性差さえ関係なく、大動脈弁の病変が進行すればするほど、さらに進行が加速されることを示すデータが得られている<sup>[8-10]</sup>。

これらの結果から判断すると、少なくとも大動脈弁変性と動脈硬化は異なる病態である。

遺伝的要因については、変性性大動脈硬化とNOTCH1の変異の関連が指摘されている<sup>[11]</sup>。NOTCH1の異常によりHrt抑制が出来なくなり、Osteoblastへの分化が促進されると考えられている。

## 治療

当初、大動脈弁変性と動脈硬化に共通点が多いと考えられていたこともあり、動脈硬化病変に有効と考えられている薬剤の効果が検討された。最も期待されていた薬剤はスタチンであり、いくつかの後ろ向き試験では有効性を示唆するデータが得られている。しかしながら、すでに大動脈弁狭窄に移行してしまっている大動脈弁変性患者が対象ではあるが、スタチンの効果を前向きに検討したSALTIRE試験<sup>[12]</sup>、スタチンとEzetimibeの併用効果を見たSEAS試験<sup>[13]</sup>、いずれも有効性は示されなかった(図2)。SEAS試験では虚血性心疾患イベントは低下させていることから、これらの結果は大動脈弁変性に基づく大動脈弁狭窄病変の進行抑制にはスタチンは無効であることを示すとともに、大動脈弁変性と動脈硬化は異なる病態であることをあらためて裏付けている。ただし、これらは大動脈弁狭窄に移行している患者を対象として得られた結果に過ぎず、大動脈弁狭窄を伴っていない弁変性の段階からの治療介入の有効性を否定するデータではない。

アンジオテンシン変換酵素の発現が病変のある大動脈弁でのみ観察され、変性病変のある弁に存在する線維芽細胞のみアンジオテンシン受容体を認めることから、アンジオテンシン変換酵素阻害薬にも有効性が期待されている。これまでは後ろ向き研究の結果しか得られておらず、O'Brienらは有効性を示唆し<sup>[14]</sup>、Rosenhekらは無効と結論している<sup>[15]</sup>。しかし、いずれも後ろ向き試験の結果であることから、今後、前向き試験の実施が待たれる。

## 人種差

循環器疾患の病態には人種差が指摘されているが、大動脈弁変性にも人種差が認められるようである。欧米のデータを見るとAfrican-Americanは弁変性の出現、あるいは弁狭窄

への移行リスクが低い<sup>[4]</sup>。したがって、我々日本人において、欧米で得られた結果をそのまま演繹することは許容されない、と考えるべきである。現在、厚生労働科学研究費のもと日本循環器学会の後援を得て、日本人を対象として大動脈弁変成、狭窄の危険因子を明らかとすべく「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 (JASS)」が行われており ([http://www.sact.co.jp/jass\\_top.html](http://www.sact.co.jp/jass_top.html))、その結果が待たれる。

## 5、おわりに

高齢化社会の到来とともに問題化している疾患の1つが大動脈弁変性とこれに基づく大動脈弁狭窄である。その病態はいまだ解明されておらず、治療手段（進行阻止手段）も明らかではない。これまでの欧米の疫学調査の結果を見ると、いったん大動脈弁変性が大動脈弁狭窄に移行すると、加速度的に病態が進行し、患者背景因子の影響は少なくなるようである。したがって、内科的に介入しうる病期は大動脈弁狭窄発症前のステージではないかと考えられる。

また病態に人種差の存在が強く示唆されており、今後、日本人におけるエビデンスが蓄積され、弁置換術を必要とする患者を減少させる指針が導き出されることが望まれる。

## 参考文献

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.* 2003; 24:1231-1243.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368:1005-11.
3. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341:142-147.
4. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, Gottdiener JS, Cushman M, Psaty BM, Otto CM, Griffin BP. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: The Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50:1992-1999.
5. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Peña-Silva R, Heistad DD. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52:843-850.
6. Stewart B, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29:630-634.
7. Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V, Weiß S, Huster J, Dronskowski R, Langebartels G, Autschbach R, Zerres K, Weber C, Hanrath P, Hoffmann R. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur. Heart J.* 2004; 25:514-522.
8. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95:2262-2270.
9. Bahler RC, Desser DR, Finkelhor RS, Brener SJ, Youssefi M. Factors leading to progression of valvular aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84:1044-1048.
10. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343:611-617.
11. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, Grossfeld PD, Srivastava D. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005; 437:270-274.

12. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352:2389-2397.
13. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjærpe T, Wachtell K, Willenheimer R. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359:1343-1356.
14. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, Nasir K, Takasu J, Shavelle DM, Wu AH, Zhao XQ, Budoff MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165:858-862.
15. Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, Schemper M, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110:1291-1295.



## 図説

図1、一般住民における中～高度大動脈弁疾患の頻度。加齢とともに、動脈弁疾患患者の頻度は増加する。(文献2より引用)

図2、大動脈弁狭窄症に対するコレステロール低下療法の効果 (SEAS 試験)。一次エンドポイントはAS ないし動脈硬化に基づくイベント：心血管死、AVR、AS 進行による心不全、非致死性心筋梗塞、UA による入院、PCI、CABG、非出血性脳卒中。Ezetimibe と Simvastatin を用いたコレステロール低下療法の有効性は認められなかった。(文献13より引用)

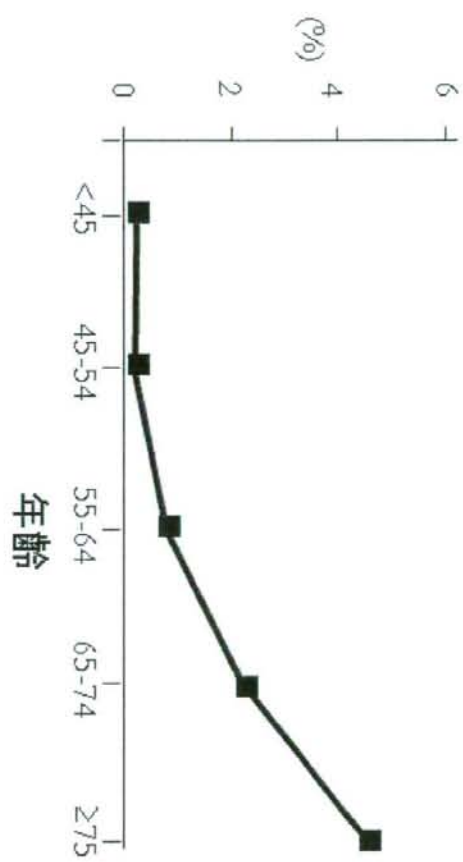


圖 1

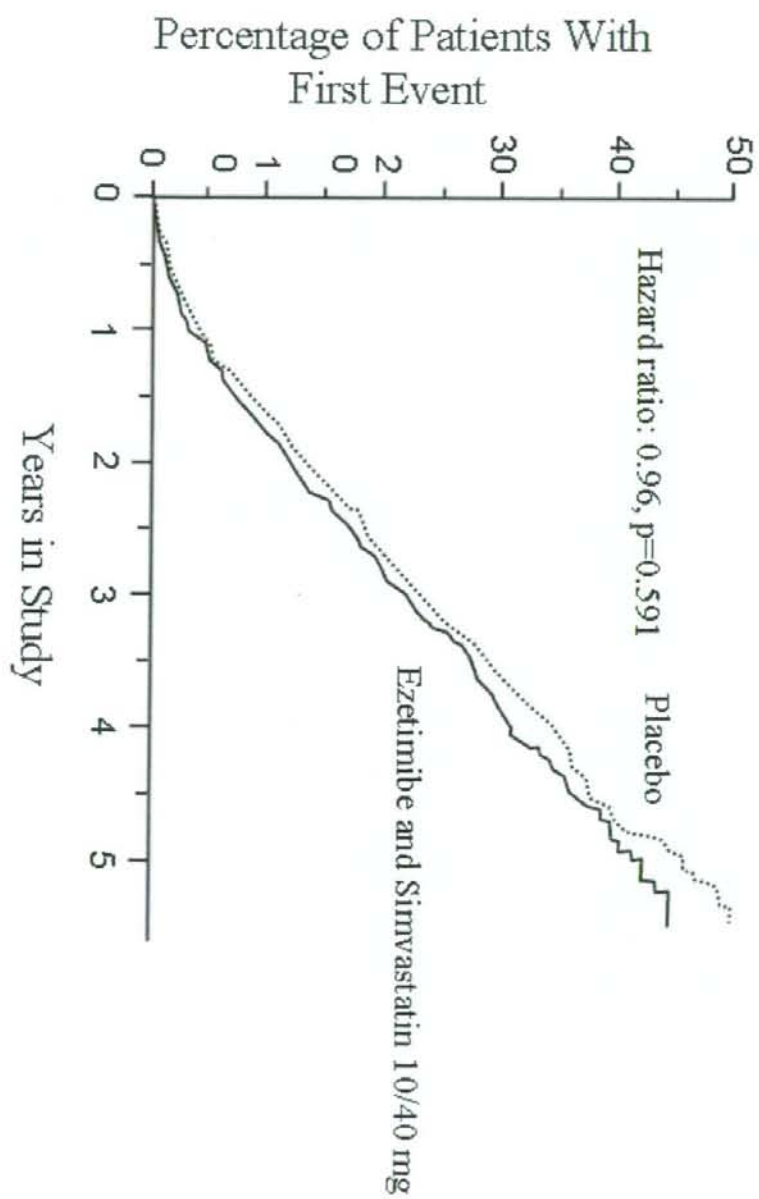


图2