

200926013A

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21年度 総括研究報告書

研究代表者 山本 一博

平成22（2010）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

----- 8

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。2年目の平成20年度に後向き調査研究のデータ解析を行い、観察開始時に高度の大動脈弁変性を有する患者を見ると、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、左室形態がより求心性であった。特定の薬剤と進行の有無には関連は認められなかった。観察開始時に軽症の大動脈弁変性を有するあるいは大動脈弁に石灰化を認めない患者を見ると、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、ワルファリン服用率が高かった。いずれの群においても、脂質異常症、糖尿病、高血圧などの生活習慣病の有無は弁病変の進行と関連がなかった。また、前向き調査研究に登録された一尖以上に石灰化を有する患者では冠動脈疾患の合併は36%、脳血管障害の合併は9%にすぎなかった。これらの結果は、1) 大動脈弁変性は動脈硬化と同一の病態ではない、2) すでに進行している高度大動脈弁石灰化症例では弁石灰化の程度が高度になるほど進行が速い、3) 軽症例ではアンジオテンシン受容体拮抗薬に進行阻止効果が期待される一方、ワルファリン服用患者では進行が速いこと、が示唆された。これらの結果は、2010年3月に開催された第74回日本循環器学会学術集会のシンポジウムで発表し、また論文としても公表した（Hypertens Res 2010 ;33(3):269-74）。前向き試験の患者登録数は3年間で300例の目標を大幅に上回り372例となった。今後3年間、前向き試験に登録した患者の経過を追跡し、後ろ向き試験で示された結果の再現性を含め、検討する予定である。

研究分担者（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弁硬化（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。大動脈弁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弁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、高齢者の大動脈弁硬化は16%もの高頻度で大動脈弁狭窄に移行するため、高齢大動脈弁狭窄患者数も増加している。

大動脈弁狭窄となると、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弁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。

大動脈弁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弁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効果により大動脈弁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。大動脈弁硬化は、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、本研究成果は、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、その他主治医が不相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度 ≥ 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、その他主治医が不相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」の進行の程度の関連を検討し、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。平成20年度、後向き調査研究のデータ解析を行ったところ、過去の心エコー検査時点で高度の大動脈弁変性を有する患者では、進行例では非進行例に比し女性が多く、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。過去の心エコー検査時点で軽症の大動脈弁変性を有するあるいは弁石灰化を有さない患者では、進行例では非進行例に比しアンジオテンシン受容体拮抗薬服用率が低く、ワル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。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、糖尿病、高血圧などの生活習慣病の有無は、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22年3月31日の登録期間終了時点で、登録目標症例数の300例を大きく上回る372例の登録を終えた。前向き調査研究には一尖以上で大動脈弁石灰化を有する患者のみ登録されており、その合併症を見ると、高血圧が78%程度と高く、次いで脂質異常症が56%、糖尿病は29%であった。冠動脈疾患の合併は36%、脳血管障害の合併は9%であった。

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、モデル動物開発を試みている。後向き調査研究において、糖尿病、高血圧、脂質異常症、腎機能障害などの合併率が高度の大動脈弁変性を有する患者で軽症例に比し高かったことから、これらの因子を組み合わせることでモデル動物となりえるか否かを検討したが、これらの因子だけでは、大動脈弁に明らかな変性、石灰化は来たさないことが判明した。

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生活習慣病が病変の進行促進因子には含まれなかった。また、前向き調査研究の登録症例の合併症を見ても、大動脈弁に石灰化を有する患者で冠動脈疾患合併率は36%、脳血管障害合併率は9%と高くない。また、モデル動物作成過程で、脂質異常症、糖尿病、高血圧などの動脈硬化のリスク因子を有するだけでは大動脈弁の変性を来たさないことも明らかとなった。これらの点は、本病態は動脈硬化とは異なることを示しており「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。海外では男性の方が病態の進行と関係する傾向にあるとの報告がある中で、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。これまでに海外で行われた介入試験では、対象はすべて高度な大動脈弁石灰化を有した症例のみで、薬剤治療による介入は病態の進行を遅延させる効果はないという結果となっている。本研究の後向き調査研究でも、高度の大動脈弁変性を有する患者では、進行の有無と特定の薬剤の間に関連を認めておらず、海外の介入試験の結果と合致する。一方、本研究の後向き調査研究の結果、軽症段階であれば、アンジオテンシン受容体拮抗薬により病態の進行を遅延させることができる可能性が示され、これは臨床現場に有意義な情報となりうる。さらに、近年は心房細動などによる血栓塞栓症予防目的で広く使用されているワルファリンに弁石灰化促進効果が認められることも示され、このような患者を診療する上で、重要な留意点と考えられる。

E、結論

本研究の後向き研究の成果、および前向き調査研究に登録された患者背景の解析により、

- 1) 大動脈弁変性・石灰化と動脈硬化は同一の病態ではない。
 - 2) 大動脈弁変性の程度により、病態の進展に寄与する因子は異なる。
 - 3) 重症例では、病態が進展してしまっている患者ほど進展が速く、特定の薬剤の服用の有無は進展速度に影響を与えない。
 - 4) 軽症例ではアンジオテンシン受容体拮抗薬が進展を抑制し、ワルファリンは進展を促進する。
 - 5) 生活習慣病そのものは、病態の進展への関与は強くない。
- 以上のことが示された。

現在進行している前向き調査研究で、これらの結果の再現性が確認できれば、大動脈弁変性・石灰化発症の高リスク群の検出と予防、さらには大動脈弁狭窄の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。アンジオテンシン受容体拮抗薬はすでに市販されており、本研究の結果を容易に社会還元できる。最終的には、日本人患者における診療ガイドライン作成に寄与することが期待される。

F、健康危険情報

なし

G、研究発表

1、論文発表

- 1) Yamamoto K, Yamamoto H, Yoshida K,

Kisanuki A, Hirano Y, Ohte N, Akasaka T, Takeuchi M, Nakatani S, Ohtani T, Sozu T, Masuyama T. Prognostic factors for progression of early- and late-stage calcific aortic valve disease in Japanese: The Japanese Aortic Stenosis Study (JASS) Retrospective Analysis Hypertens Res 2010 ;33:269-74

2) Naito Y, Tsujino T, Wakabayashi K, Matsumoto M, Ohyanagi M, Mitsuno M, Miyamoto Y, Hao H, Hirota S, Okamura H, Masuyama T. Increased interleukin-18 expression in nonrheumatic aortic valve stenosis. Int J Cardiol 2009 [doi:10.1016/j.ijcard.2009.01.022](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.01.022)

3) Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, Okuda S, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. The mechanism of distinct diurnal variations of renin-angiotensin system in aorta and heart of Spontaneously Hypertensive rats. Clin Exp Hypertens 2009;31:625-38

4) Kume T, Okura H, Kawamoto T, Watanabe N, Neishi Y, Hayashida A, Tanemoto K, Yoshida K. Impact of energy loss coefficient on left ventricular mass regression in patients undergoing aortic valve replacement: preliminary observation. J Am Soc Echocardiogr 2009 ; 22:454-457

5) Gottdiener JS, Grayburn PA, Khandheria BK, Levine RA, Marx GR, Miller Jr. FA, Nakatani S, Quinones MA, Rakowski H, Rodriguez LL, Swaminathan M, Waggoner AD, Weissman NJ, Zabalgoitia M. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound. J Am Soc Echocardiogr 2009;22:975-1014

2、学会発表

第74回日本循環器学会学術集会（平成22年3月）

シンポジウム

山本一博、山本秀也、吉田 清、木佐貫 彰、平野 豊、大手信之、赤阪隆史、竹内正明、中谷敏、寒水孝司、増山 理 Angiotensin receptor blockers prevent the progression of calcific aortic valve disease at the early stage; - Japanese Aortic Stenosis Study (JASS)-

一般演題

竹田泰治、坂田泰史、真野敏昭、上村大輔、玉置俊介、大森洋介、塚本泰正、相澤芳裕、白川幸俊、島村和男、倉谷 徹、澤 芳樹、山本一博、小室一成 The endovascular stent graft raises vascular stiffness and changes cardiac structure within a very short term

(資料)

全体会議記事録
学会発表抄録

2009年JASS全体会議

- ◆日時 : 9月18日 (金) 18:00~18:20
- ◆会場 : ロイトン札幌/2F/クリスタルルームA
- ◆主席者
 - 今井孝一郎 (川崎医科大学循環器内科)
 - 尾辻 豊、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)
 - 山本 秀也、宇都宮 裕人 (広大)
 - 平野 豊 (近大)
 - 中谷 敏、山本一博 (阪大)

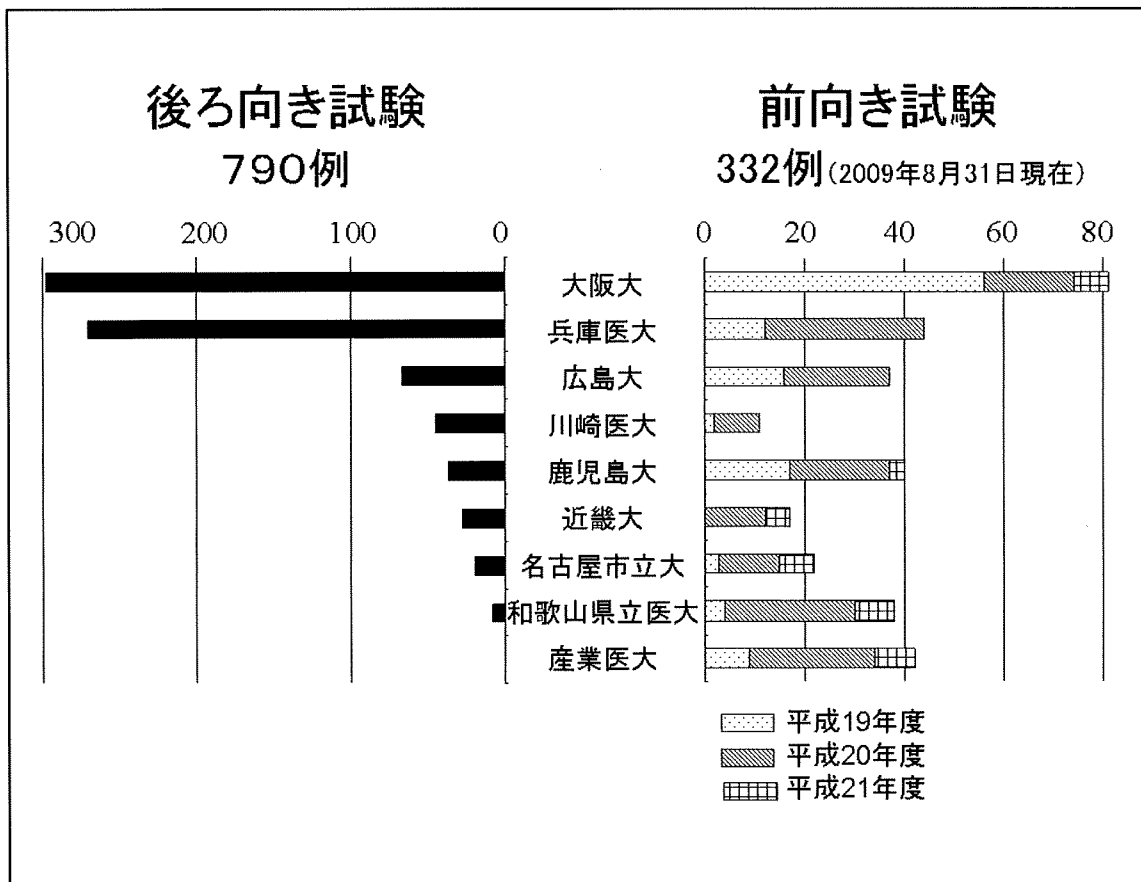
◆議事内容

1、データ登録状況

平成21年8月31日現在

後ろ向き：775例（除外規定抵触患者を除外）

前向き：332例（目標360例）



2、検討事項

- ・平成22年3月31日で、例え360例に到達していなくても、登録終了とするか？

平成22年3月31日までに360例の登録を達成することを目指す。万一到達していなくても、登録終了とする。一方、平成22年3月31日までに360例の登録に到達しても、平成22年3月31日まで登録は続ける

3、後ろ向き試験

- ・2010年の日循シンポジウムに採択
- ・論文はHypertens Resに投稿中

4、新たな観察研究

- ・ワーファリン服用患者での大動脈弁石灰化病変の進行頻度
- ・ワーファリン服用患者での大動脈弁石灰化病変の進行阻止効果がARBに認められるか

以上に関する検討を行うための観察研究を開始するための検討に入っていることを報告。

5、その他

追跡データの入力に漏れている症例がないか、確認作業をすべきとの意見をいただき、山本がデータセンターに確認作業を行うこととなった。

The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society

March 5 – 7, 2010 (Friday – Sunday)

Toru Kita, M.D., Ph.D.

Congress Chairperson

The 74th

Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society

Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

Kyoto International Conference Center

Takaragaike, Sakyo-ku, Kyoto 606-0001, Japan

Phone: +81-75-705-1234 Fax: +81-75-705-1100

Grand Prince Hotel Kyoto

Takaragaike, Sakyo-ku, Kyoto 606-8505, Japan

Phone: +81-75-712-1111 Fax: +81-75-712-7677

Congress Chairperson's Office

Department of Cardiovascular Medicine,

Graduate School of Medicine, Kyoto University

54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

Phone: +81-75-752-3448 Fax: +81-75-752-3466

E-mail: jcs74@kuhp.kyoto-u.ac.jp

URL: <http://www2.convention.co.jp/jcs2010/>

were imaged by MRI and sacrificed 30 minutes after intraventricular administration of the antibody-conjugated magnetoliposomes. Subsequently, the aortic sections were imaged by using laser-scanning confocal fluorescence microscopy. **Results:** The localization of antibody-conjugated magnetoliposomes correlated with the areas of macrophage staining. Additionally, there was obvious overlap of the fluorescent areas and single strand DNA staining in the lipid rich necrotic core. **Conclusion:** The anti-PTX3 antibody conjugated magnetoliposomes may aid in the detection of high macrophage content and lipid rich necrotic core associated with vulnerable plaques.

Symposium 13 (SY-13) (M)

New Strategies for the Treatment of Valvular Heart Disease

March 5 (Fri)

Room18 (Grand Prince Hotel Kyoto B2F Prince Hall 1)

13:50—15:20

Chairpersons:

Kiyoshi Yoshida

Department of Cardiology, Kawasaki Medical School, Kurashiki

Ryuzo Sakata

Department of Cardiovascular Surgery, Kyoto University School of Medicine, Kyoto

1

Role of 3D Echo for the Treatment of Valvular Heart Disease

¹Akihiro Hayashida

¹Tomoko Maehama, ¹Ken Saitou, ¹Kouichirou Imai,

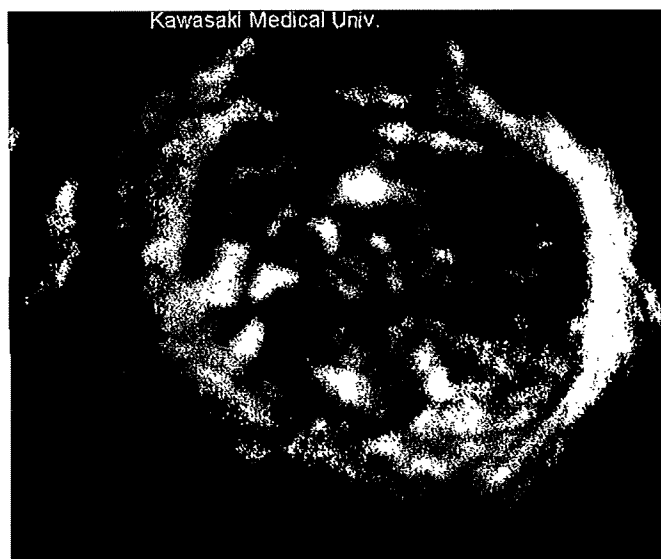
¹Rhotarou Yamada, ¹Noriko Okahashi, ¹Kikuko Obase,

¹Youji Nelshi, ¹Takahiro Kawamoto, ¹Hiroyuki Okura,

²Kazuo Tanemoto, ¹Kiyoshi Yoshida

¹Department of cardiology, Kawasaki medical school, Kurashiki, ²Department of cardiothoracic surgery, Kawasaki medical school, Kurashiki

Mitral valve repair has been applied widely in patients with mitral valve prolapse. In case of anterior leaflet prolapse, artificial chordae may be used, and of posterior leaflet prolapse, leaflet resection is mainly performed. According to the recent guideline, early surgery is appropriate for asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation (MR) with preserved left ventricular function. The likelihood of successful repair without residual MR depends on the prolapse sites and valve properties. Echocardiography is the best modality to observe cardiac function and mechanism of MR. Two-dimensional (2D) transesophageal echocardiography (TEE) improves cardiac images, however, it requires mental reconstruction to three-dimensions (3D). 3D TEE is superior to 2D TEE in spatial visualization but it has limitation in its image quality and frame-rate. In this symposium, we'll present our clinical data about the patients who had mitral valve surgery, and compare 2D to 3D echocardiography of those patients.



2

Routine Use of Bilateral Papillary Muscle Elevation for Surgical Treatment of Functional Mitral Valve Regurgitation in Dilated Cardiomyopathy

¹Minoru Ono

²Tsuyoshi Shimizu, ¹Kan Nawata, ¹Aya Saito, ¹Noboru Motomura, ¹Arata Murakami, ²Shunei Kyo

¹Department of Cardiothoracic Surgery, The University of Tokyo, Tokyo,

²Department of Therapeutic Strategy for Heart Failure, Tokyo, ³Department of Cardiovascular Surgery, Tsukuba Memorial Hospital, Tsukuba

Objectives: We have applied bilateral papillary muscle elevation (BPME) routinely to functional mitral regurgitation. Results were analyzed to confirm the stability of repair. **Patients and methods:** Fourteen patients underwent BPME. Ages ranged from 16 to 80 years. DCM was diagnosed as idiopathic in eight, ischemic in four and end-stage valve disease in two. One patient was dependent on IABP, and two patients were catecholamine-dependent. Bilateral papillary muscles were elevated towards the annuloplasty ring. Semi-rigid ring was routinely used. Ring size was 26.7mm in early 6 cases, whereas its size could be increased to 29.5mm in recent 8 cases. Concomitant procedures were CABG in four, artificial chord reconstruction in six and maze procedure in two. In seven cases with severely depressed ventricular function all procedures were performed on a beating heart. **Results:** All patients survived the surgery, and were completely followed-up for 3 to 39 months. One patient died two years after surgery due to pneumonia. MR grade was reduced from 3.2 to 0.4 immediately after the surgery, and 0.9 between 6 to 12 months. Tenting height was reduced from 11.4mm preoperatively to 4.9 mm postoperatively, and this height was unchanged until late phase. Left ventricular ejection fraction did not change (33.4% vs 33.6%). NYHA class improved dramatically from 3.4 to 1.3. **Conclusion:** Mid-term results of BPME were satisfactory. This technique enabled us to use a larger size annuloplasty ring, which may be beneficial to avoid worsening of posterior papillary muscle tethering. Larger number of cases and further follow-up are necessary to prove a durability of this technique.

3

Angiotensin Receptor Blockers Prevent the Progression of Calcific Aortic Valve Disease at the Early Stage: Japanese Aortic Stenosis Study (JASS)

¹Kazuhiro Yamamoto

²Hideya Yamamoto, ³Kiyoshi Yoshida, ⁴Akira Kisanuki,

⁵Yutaka Hirano, ⁶Nobuyuki Ohte, ⁷Takashi Akasaka,

⁸Masaaki Takeuchi, ⁹Satoshi Nakatani, ¹Takashi Sozu,

¹⁰Tohru Masuyama

¹The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University, Suita, ²Department of Cardiovascular Medicine, Hiroshima University, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima, ³Department of Cardiology, Kawasaki City University of Medical Sciences, Kurashiki, ⁴School of Health Sciences, Kagoshima University, Kagoshima, ⁵Division of Central Clinical Laboratory, Kinki University Hospital, Osakasayama, ⁶Department of Cardio-Renal Medicine and Hypertension, Nagoya City University of Medical Sciences, Nagoya, ⁷Department of Cardiovascular Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama, ⁸2nd Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, School of Medicine, Kitakyushu, ⁹Division of Functional Diagnostics, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, ¹⁰Cardiovascular Division, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya

The calcific aortic valve disease (CAVD) is the most common etiology of acquired valvular heart disease. Japanese Aortic Stenosis Study (JASS) Retrospective Analysis was designed to clarify the prognostic factors for the progression of CAVD in the Japanese. Data of 556 subjects who met the following criteria were analyzed: 1) 50 years or older, 2) markedly increased reflectivity (calcification) of any aortic valve leaflets or peak aortic jet velocity ≥ 2 m/s at the echocardiographic study between July 2004 and June 2007, 3) availability of preceding echocardiographic data to assess the progression of CAVD within 2 to 5 years. In late-stage subjects with calcification in two or three leaflets and/or aortic stenosis at the preceding echocardiographic study ($n=399$), the progression was observed in female and subjects with low hemoglobin and concentric left ventricle. There was no relation between medications and the changes in CAVD. In early-stage subjects with calcification in one or no leaflet and without aortic stenosis at the preceding echocardiographic study ($n=157$), the prognostic factors for the progression were 1) no use of angiotensin receptor blockers and 2) a use of warfarin. Hypertension, diabetes mellitus or dyslipidemia was not associated with the progression in either group. **Conclusions:** The prognostic factors for the progression of CAVD were different between

the early and late stages. Although clinical trials failed to show the beneficial effects of pharmacological interventions at the late stage of CAVD, this study suggests that the initiation of angiotensin receptor blockers at the early stage is effective. These results will be confirmed in the JASS Prospective Analysis.

4

Aortic Valve Reconstruction Using Self-developed Aortic Valve Plasty System in Aortic Valve Disease

¹Shigeyuki Ozaki

²Hisao Yoshikawa, ²Takenori Ohtsuka, ²Makoto Suzuki,

¹Takayoshi Matsuyama, ¹Hiromasa Yamashita, ¹Shin Uchida,

¹Norio Uchimura, ¹Yukinari Nozawa, ¹Isamu Kawase, ²Kaoru Sugi

¹Department of Cardiovascular Surgery, Toho University Ohashi Medical Center, Tokyo, ²Department of Cardiology, Toho University Ohashi Medical Center, Tokyo

Purpose: Aortic valve disease (AVD) are usually treated by the prosthetic valve replacement. We report our experiences to repair the AVD using aortic valve plasty technique (AVP). **Method:** Eighty patients underwent AVP for AVD. Sixty patients were aortic valve stenosis (AS), 20 patients aortic regurgitation (AR). Twenty patients were bicuspid valve, 1 patient quadricuspid valve, 2 patients annuloaortic ectasia and 2 patients infectious endocarditis. Patients characteristics is as follows; mean age: 70.6 \pm 10.5, peak pressure gradient (PG): 81.6 \pm 31.1mmHg, surgical annulus diameter: 20.7 \pm 2.8mm in echocardiography. First the leaflet are resected. If the calcified area of the valvular annulus is existed, it is removed with Cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA), and the distance between each commissure parts is measured in that case using our original apparatus for valvular leaflet plasty. The leaflet of the size corresponding to the measurement value is made with a template by the autologous glutaraldehyde treated pericardium. Each leaflet becomes a different size respectively. The annular margin of the pericardial leaflet was running sutured to the each coronary annulus. **Result:** There was no early mortality and no embolic events. Cardiac ultrasonography showed a decrease in the PG to 19.0 \pm 9.1mmHg after operation and 12.9 \pm 5.8mmHg at 1 year. Ten patients had no AR, 20 had trivial and 2 had mild at 1 year. No patient underwent reoperation for any reasons. **Conclusion:** Aortic valve reconstruction is safe and feasible to the patients in AVD. Assessment of long-term mortality and valve durability will be disclosed in the near future.

5

New Strategy in Tissue Engineered Valve: Development of Autologous Valved-Conduit with the Sinus of Valsalva (BIOVALVES)

¹Masashi Yamanami

³Yuki Yahata, ⁴Megumi Fujiwara, ⁵Hatsue Ueda,

³Tsutomu Tajikawa, ³Kenkichi Ohba, ²Taiji Watanabe,

²Keiichi Kanda, ⁴Masami Uechi, ²Hitoshi Yaku,

¹Yasuhide Nakayama

¹Department of Bioengineering, Advanced Medical Engineering Center, National Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, ²Department of Cardiovascular Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, ³Department of Mechanical Engineering, Kansai University, Osaka, ⁴Veterinary Internal Medicine, Nihon University, College of Bioresource Sciences, Nihon University, Kenagawa, ⁵Department of Pathology, National Cardiovascular Center, Osaka

Objectives:

As a practical concept of regenerative medicine, we address constructing autologous prosthetic substitutes by simple and safe *in vivo* tissue engineering without any use of special clean facilities nor complicated *in vitro* cell processing. We firstly developed autologous valved-conduit (BIOVALVES) with the sinus of Valsalva by this unique technique.

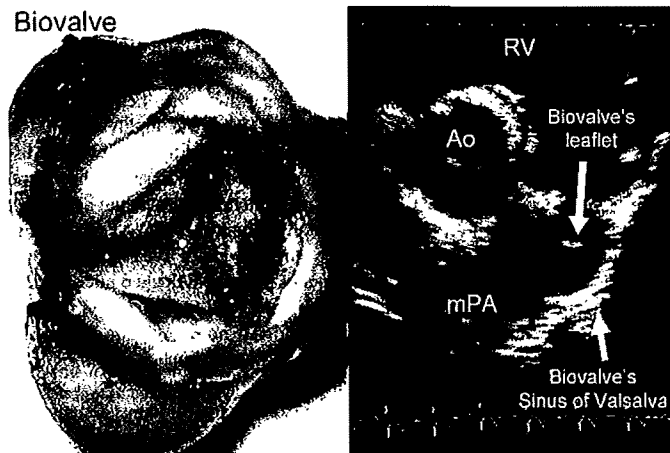
Methods and Results:

Mold for BIOVALVE organization was assembled with specially designed convex- and concave-shaped silicone rods with a small aperture of three-leaflet shape between them. The concave-shaped rod had three projections resembling the sinus of Valsalva. The molds were placed in the dorsal subcutaneous spaces of beagle dogs for 4 weeks. BIOVALVES with three leaflets inside of the conduit with the sinus of Valsalva consisting only of autologous tissues were obtained after removing the molds. The BIOVALVES were implanted to the main pulmonary arteries as allogeneic conduit-valves under CPB. Postoperative UCG demonstrated smooth movement of the leaflets for 3 months.

Conclusion:

Autologous valved conduits with the sinus of valsalva were firstly developed by utilizing the living body as a reactor for tissue organization.

Biovalve



Symposium 14 (SY-14) (H)

Lifestyle Change Strategies for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease

March 6 (Sat)

Room19(Grand Prince Hotel Kyoto B2F Prince Hall 2)

11:10–12:40

Chairpersons:

Hirotsugu Ueshima

Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Otsu

Hiroyasu Iso

Public Health, Osaka University, Osaka

1

Methods and Effects of Population Approaches for Cardiovascular Disease Prevention: The HIPOP-OHP Study

¹Katsuyuki Miura

²Tomonori Okamura, ³Hirotsugu Ueshima

¹Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Otsu,

²Division of Cardiovascular Prevention, National Cardiovascular Center, Suita,

³Lifestyle-Related Disease Prevention Center, Shiga University of Medical Science, Otsu

Although the importance of population approach has been established for cardiovascular disease (CVD) prevention, its effective methods have not been well developed for Japanese people living in Japanese lifestyles. The High-Risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-PHP) Study is a large-scale controlled trial to develop the methods of population approaches and to evaluate their effectiveness on CVD risk factors. Six worksites (2,919 participants) participated for the intervention group and other 6 worksites (3,670 participants) participated for the control group; they were followed for 4 years. Intervention includes population approaches to improve dietary habits (reduction of salt and fat intake; increase in vegetable and fruit intake; adequate energy intake; adequate alcohol drinking), to increase physical activity, and to improve environment for smoking cessation. During the follow-up period, the absolute/proportional changes in serum HDL-cholesterol were 2.7 mg/dL (4.8%) in the intervention group and -0.6 mg/dL (-1.0%) in the control group; the differences were significant ($P < 0.001$). This difference was likely to be due to the significant increase in daily walking time in the intervention group ($P < 0.001$). A low-intensity multi-component intervention program for smoking cessation targeting the worksite environment was effective; smoking cessation rate during the follow-up was significantly higher in the intervention group than the control group (12.1% vs. 9.4%, $P = 0.021$). Several population approach methods to improve dietary habits were developed especially using worksite canteens, and we observed some evidences on salt reduction. Consequently, the estimated CVD risk was substantially reduced in the intervention group. These methods are now utilized for CVD prevention in many worksites and communities in Japan.

2

Total Smoking Ban in Public and Workplaces but not Specific Health Checkup and Intervention is Effective for Smoking Cessation

Chinori Kurata

Akihiko Uehara, Keiichi Odagiri

YAMAHA Health Care Center, Hamamatsu

The Japanese national screening and intervention program for metabolic syndrome (specific health checkup and intervention) are launched last year. In our institution, the results of specific health checkup and intervention including

OJ-153

The Heterogeneity of Proliferation and the Color of Neointima after Drug-eluting Stent Implantation -Observation by Angioscopy and OCT-

¹Tadateru Takayama
¹Takafumi Hiro, ¹Masafumi Akabane, ¹Yasuo Watanabe,
¹Hironori Haruta, ¹Daisuke Fukumachi, ¹Nobuaki Ishii,
¹Taro Kawano, ¹Makoto Ichikawa, ¹Daisuke Kitano, ¹Takashi Kanai,
¹Kanae Ikegami, ³Masaaki Chiku, ²Junko Hone, ³Satoshi Saitoh,
¹Atsushi Hirayama
¹Division of Cardiology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo, ²Shonan Kamakura General Hospital, Kanagawa, ³Keiai Hospital, Tokyo

Background: Drug-eluting stents (DES) are susceptible to late thrombosis due to delayed re-endothelialization, which may result in the fatal situation. Therefore, we performed a comparative serial investigation of Sirolimus-eluting stent (SES) and Paclitaxel-eluting stent (PES) using these imaging modalities Method: For 8 to 12 month (10.3 month average) follow up, 52 lesions (SES 24, PES 28) in 52 DES patients were imaged with angioscopy and OCT simultaneously. Heterogeneity index (HI) of neointima was calculated by OCT as: SD / average thickness of neointima. Results: Angioscopy showed that the grade of neointimal coverage in PES was significantly greater than that in SES (PES1.59, SES: 1.0, P<0.05). In-stent yellow grade of neointima in SES was significantly greater than in PES (SES: 1.16, PES: 0.66, p<0.05). OCT revealed the thickness of neointima in PES was much greater than in SES, however, HI was not different in both groups. (SES: 121.3±7.1µm, HI:0.89, PES: 219.9±10.4µm, 121.3±7.1µm, HI: 0.56, p=0.23). Conclusion: The neointima thickness was thinner in SES compared to PES. However, HI was comparable between SES and PES, by OCT. Furthermore, higher yellow grade of neointima were identified in SES by angioscopy, which was a possible cause for stent thrombosis. These data suggested that SES had a neointima with different tissue characteristics, which might provide different, rate of late thrombosis, rather than the heterogeneity of neointima proliferation.

spite of no differences of Rutherford class. Conclusions: Patency of AA might promise the good prognosis of CL after successful EVT.

Patency of Arcuate arteries	(A)	(B)	P value
No. of limbs (%)	106 (59.2%)	73 (40.8%)	
Rutherford 5-6 (%)	51 (51.9%)	40 (54.8%)	p= NS
pre SPP (mmHg)	32.9	27.9	p<0.05
post SPP (mmHg)	51.0	44.6	p<0.05
#MAE (%)	12 (11.3%)	18 (24.7%)	p<0.05

#MAE:Mortality and Major Amputation Rate

OJ-155

The Endovascular Stent Graft Raises Vascular Stiffness and Changes Cardiac Structure within a Very Short Term

¹Yasuharu Takeda
¹Yasushi Sakata, ¹Toshiaki Mano, ¹Daisuke Kamimura,
¹Shunsuke Tamaki, ¹Yosuke Ohmori, ¹Yasumasa Tsukamoto,
¹Yoshihiro Aizawa, ²Yukitoshi Shirakawa, ²Kazuo Shimamura,
²Toru Kuratani, ²Yoshiki Sawa, ³Kazuhiro Yamamoto, ¹Issel Komuro
¹Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, ²Department of Cardiovascular Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, ³The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University, Suita

Background: The endovascular stent graft is used in the growing number of patients with thoracic or abdominal aortic aneurysm (TAA, AAA). However, its effects on vascular and cardiac function remain unclear. Methods: Echocardiographic study and the evaluation of the brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) were conducted before (pre-op) and after the endovascular stent grafting (post-op) in 36 consecutive patients with AAA or TAA. Patients were excluded if they had LV ejection fraction (EF) ≤40%, moderate-to-severe valvular diseases, aortic dissection and renal failure. Result: Post-op data were collected around 7 days after the operation. Blood pressure was decreased (pre-op:130±2, post-op:125±2mmHg, p<0.05), and baPWV (pre-op:1937±60, post-op:2104±84cm/s, p<0.05) and heart rate (pre-op:65±2, post-op:70±2bpm, p<0.05) were elevated after the grafting. There was no difference in LV end-diastolic volume, indices of transmitral flow velocity curves, a ratio of transmitral E velocity to early diastolic mitral annular velocity, and inferior vena cava dimension between pre-op and post-op status. LV mass (pre-op:157±6, post-op:164±7g, p<0.05) and left atrial volume (pre-op:48±2, post-op:53±2ml, p<0.05) significantly increased at post-op status. The changes in LV mass were positively correlated with those in baPWV (p<0.05, R=0.44). Furthermore, EF significantly decreased at post-op status (pre-op:67±1, post-op:65±1%, p<0.05). Conclusion: The endovascular stent graft raised vascular stiffness, induced LV hypertrophy, left atrial enlargement, and decreased EF within the very short term.

OJ-156

ADP Induced Platelet Aggregation after Superficial Femoral Artery Recanalization is a Predictor of Stent Restenosis

Michitaka Uesugi
 Takahito Sone, Hideyuki Tsuboi, Hiroaki Mukawa,
 Itsuro Morishima, Hiromi Sasaki, Ryota Morimoto, Yusuke Izumi,
 Toru Niwa, Toshihiko Yamamoto
 Department of Cardiology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki

Background; Thienopyridine resistance is known as predictor of restenosis after coronary intervention. However, it has not been investigated in lower extremity. Method; To evaluate platelet aggregation after superficial femoral ar-

Peripheral Circulation / Vascular Disease (Therapy) 4 (H)

OJ27

March 6 (Sat)

Room14 (Kyoto International Conference Center 5F Room 501)

14:50—16:20

OJ-154

Patency of Arcuate Arteries (AA) Influences the Prognosis of Critical Ischemic Limbs (CL) after Successful Endovascular Therapy (EVT)

Yasutaka Yamauchi
 Akira Miyamoto, Masahiro Fukuda, Naohiro Hakamata,
 Takako Akita, Ryouji Kuhara, Shingo Tezuka
 Cardiovascular Center, Kikuna Memorial Hospital, Kanagawa

Objective: We investigated the relationship between the patency of AA and the prognosis of CL after successful EVT. Methods: The 179 CL with the establishment of one straight line to pedal arteries by EVT were assigned to Group A(106 CL with patency of AA) and Group B(73 CL without patency of AA). The patency of AA was defined as both dorsal and planter arteries angiographically visualized after EVT. We compared Rutherford class, SPP before and after EVT, 1 year MAE(Mortality and Major amputation) rate between Group A and B. Results: The table showed the relationship between Group A and B. Group A had significantly lower MAE rate and higher SPP than Group B de-

Oral Presentation (Japanese)

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	弁膜症（大動脈弁狭窄症）	増山 理	ガイドラインに学ぶ循環器診療エッセンス	文光堂	東京	2009	114-125

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
Yamamoto K, Yamamoto H, Yoshida K, Kisanuki A, Hirano Y, Ohte N, Akasaka T, Takeuchi M, Nakatani S, Ohtani T, Sozu T, Masuyama T.	Prognostic factors for progression of early- and late-stage calcific aortic valve disease in Japanese: The Japanese Aortic Stenosis Study (JASS) Retrospective Analysis	Hypertens Res	33	269-74	2010
Naito Y, Tsuji no T, Akahori H, Matsumoto M, Ohyana gi M, Mitsuno M, Miyamoto Y, Masuyama T,	Increased serum neopterin in patients with nonrheumatic aortic valve stenosis	Int J Cardiol	In press		2010
Naito Y, Tsuji no T, Wakabayashi K, Matsumoto M, Ohyana gi M, Mitsuno M, Miyamoto Y, Hao H, Hirota S, Okamura H, Masuyama T	Increased interleukin-18 expression in nonrheumatic aortic valve stenosis.	Int J Cardiol	In press	doi:10.1016/j.ijcar.2009.01.022	2010

Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, Okuda S, Sakoda T, Ohyanagi M, <u>Masuyama T.</u>	The mechanism of distinct diurnal variations of renin-angiotensin system in aorta and heart of Spontaneously Hypertensive rats.	Clin Exp Hypertens	31	625-38	2009
Kume T, Okura H, Kawamoto T, Watanabe N, Neishi Y, Hayashida A, Tanemoto K, Yoshida K.	Impact of energy loss coefficient on left ventricular mass regression in patients undergoing aortic valve replacement: preliminary observation.	J Am Soc Echocardiogr	22	454-457	2009
Gottdiener JS, Grayburn PA, Khandheria BK, Levine RA, Marx GR, Miller Jr. FA, <u>Nakatani S,</u> Quinones MA, Rakowski H, Rodriguez LL, Swaminathan M, Waggoner AD, Weissman NJ, Zabalgoitia M.	Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound.	J Am Soc Echocardiogr	22	975-1014	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	65	298-301	2009