

研究成果の刊行物・別刷

ガイドラインに学ぶ 循環器診療エッセンス

Guideline-Based Cardiovascular Medicine ; Its Essence for Practitioners

編集◎増山 理【兵庫医科大学主任教授】



ガイドライン、
活かしていますか？

ガイドラインを **目でみて捉え、**
要点を絞り **効率よく吸収、**
症例で **実地診療に活かす**

スッキリ捉えて、実地に活かす。ガイドラインの取扱説明書！

弁膜症(大動脈弁狭窄症)

山本一博

関連するガイドライン

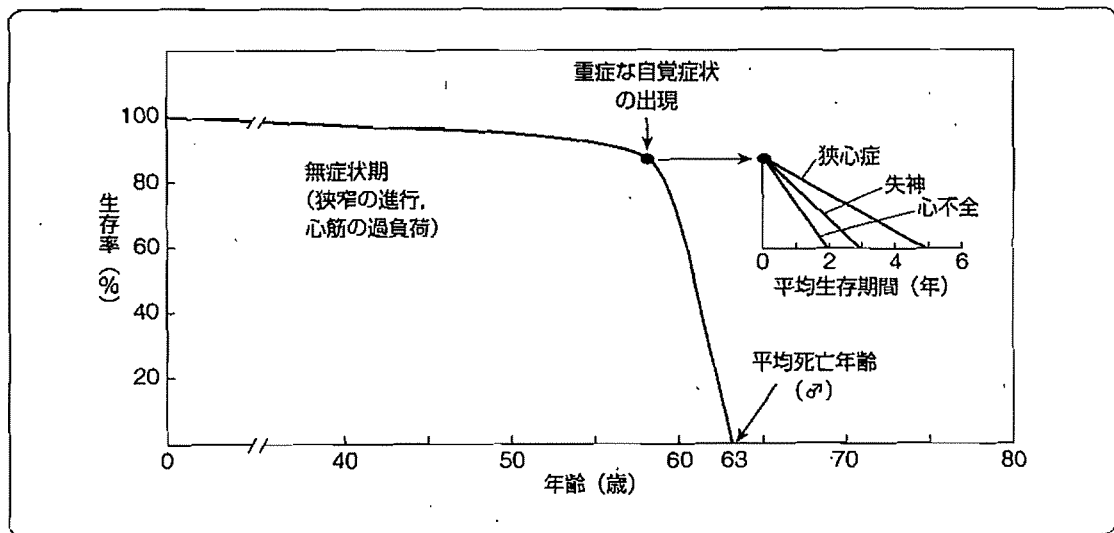
- 日本循環器学会ほか：弁膜疾患の非薬物療法に関するガイドライン(2007年改訂版)
- ESC Guidelines on the management of valvular heart disease, 2007
- 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease

欧州では、有意な弁膜症と診断される中で大動脈弁狭窄症が最も頻度が高く全体の30%強を占める。弁置換術などの侵襲的な治療を受けた患者の中に占める大動脈弁狭窄症の割合はさらに増加し40%を超え、成人の弁膜症の中で手術対象となる患者数の第一位となっている。大動脈弁狭窄症は先天性二尖大動脈弁のような先天的要因による場合と、リウマチ熱のような後天的要因による場合がある。公衆衛生の発達などによりリウマチ熱に基づく弁膜症患者数はわが国では激減した。しかしながら、昨今、これまで弁膜症の範疇で論じられていなかった大動脈弁変性症に基づく大動

脈弁狭窄症が増加し、今では大動脈弁狭窄症の80%以上を占めている。これは60歳前後より加齢とともに急激に増加することから、高齢化社会を迎えるわが国でも大きな問題となっている。

大動脈弁狭窄は、無症状の間は平均死亡率が1%/年であるが、症状が出現すると予後は急激に悪化する(図1)。したがって高度大動脈弁狭窄症患者については注意深い経過観察と、適切な時期での手術施行が求められる。本項では、日米欧のガイドラインに沿って、大動脈弁狭窄の診療アプローチについて概説する。

[図1] 大動脈弁狭窄症の自然歴

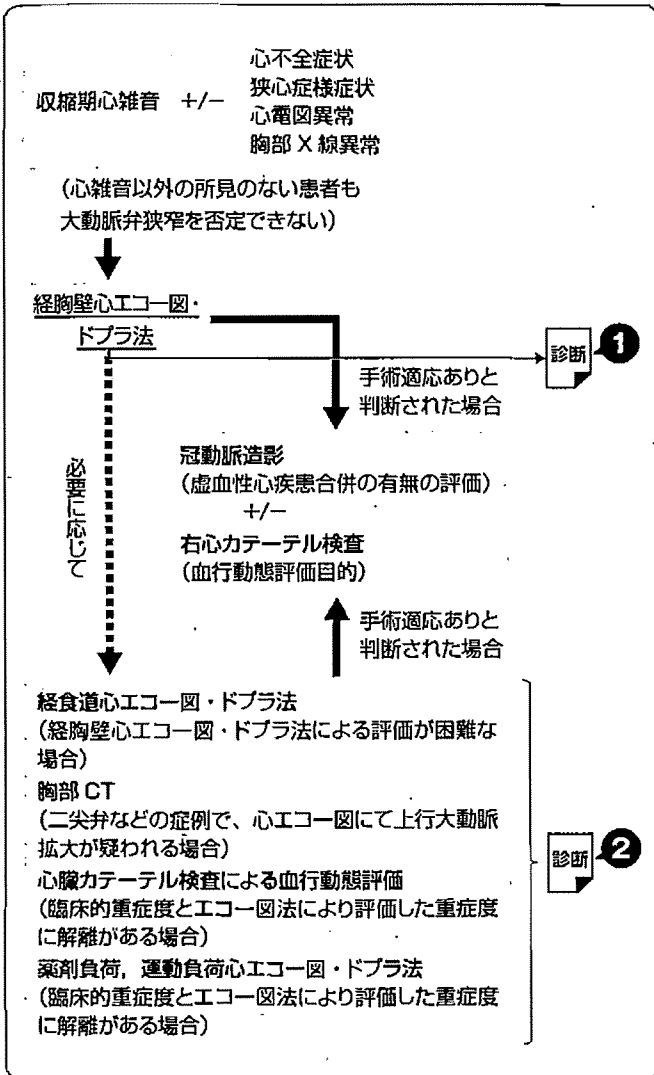


(日本循環器学会ほか：弁膜疾患の非薬物療法に関するガイドライン(2007年改訂版))

診断・管理のまとめ

聴診を含む身体所見の収集は当然のことながら、自覚症状の注意深い聴取が重要

[図2] 心臓突然死の原因と不整脈の関係



大動脈弁狭窄を疑うきっかけは聴診所見である

胸骨右縁第2肋骨あたりに最強点を有する収縮期雑音を聴取する。ただし、大動脈弁閉鎖不全を伴うことも少なくなく、場合によっては大動脈弁閉鎖不全により一回拍出量が増加し相対的大動脈弁狭窄による収縮期雑音を聴取している可能性もある。したがって、胸骨左縁第3~4肋間あたりで拡張期雑音の有無をチェックする。また、他の弁膜疾患、とくに僧帽弁疾患を合併している場合もあるため、注意深い聴診は診断の基本である。

問診を含む基本的データの評価が重要

◎確定診断は心エコー図・ドブラ法で行うが(診断1)、重症度、手術の要否、合併症の有無などを評価する上で、問診や身体所見、心電図や胸部 X 線は重要である。
◎心不全症状や狭心症様症状を認め、これが大動脈弁狭窄に基づく判断された場合は手術適応となる。したがって詳細な問診は必須である。ただし、「心不全症状」は特異性を欠くため、心不全の存在を示唆する身体所見の有無を確認することも重要である(詳細は心不全の項を参照)。

◎大動脈弁狭窄では、他の疾患を合併することも少なくない。先天性二尖大動脈弁に伴う上行大動脈瘤は比較的高頻度に認める(診断2)。変性性大動脈弁狭窄は高齢者に多いため、狭心症や陳旧性心筋梗塞など冠動脈疾患、あるいは慢性閉塞性肺疾患の合併例が少なくない。したがって胸部 X 線、心電図のチェックという循環器診療の基本を怠ってはならない。

◎なお、大動脈弁狭窄に伴い胸部 X 線にて左第4弓の突出を認めることはあるが、特異的所見ではない。胸骨右縁第二肋骨あたりに収縮期雑音を聴取する症例の心電図にて左室肥大所見、ST-T 波形のストレインパターンを認める場合は、より強く大動脈弁狭窄を疑うが、大動脈弁狭窄に特異的心電図変化ではない。心電図や胸部 X 線で大動脈弁狭窄の診断を行うことは困難である。



1 経胸壁心エコー図・ドプラ法による評価

大動脈弁における収縮期圧較差のみを評価するのでは不十分である。

[表1] 大動脈弁狭窄症の定量的評価のために経胸壁心エコー図・ドプラ法で記録、計測すべき項目

項目	記録	計測
左室流出路径	<ul style="list-style-type: none"> ・傍胸骨長軸像 ・拡大モード ・血液と組織の境界が鮮明となるようゲインの調節 	<ul style="list-style-type: none"> ・内縁から内縁 ・収縮中期 ・大動脈弁近傍で大動脈弁に平行に測定、あるいは流速計測部位で測定 ・径は断面積計算に用いる
左室流出路血流速	<ul style="list-style-type: none"> ・パルスドプラ法 ・心尖部長軸像ないし5腔断面像 ・サンプルボリュームは大動脈弁の左室側に置き、適切な波形がえられるように慎重に左室流出路方向に移動させる ・血流速波形が画面上で最大となるよう、ベースラインとスケールを調整 ・sweep speedは100mm/s ・フィルタは低く設定 ・狭帯域シグナルとなるような血流速波形の記録 	<ul style="list-style-type: none"> ・最大流速 ・速度時間積分値 (time-velocity integral)
大動脈弁狭窄ジェット流速	<ul style="list-style-type: none"> ・連続波ドプラ法 ・心尖部、傍胸骨右縁、胸骨上窩など複数のアプローチサイトから記録を試みる ・適切な血流速波形がえられるように、ゲインを下げる、フィルタを上げる、ベースラインとスケールを調整する ・タイムスケールを延ばしグレースケールを調整 ・血流速波形が最大に表示されるようにベースラインとスケールを調整 	<ul style="list-style-type: none"> ・最大血流速 ・ノイズを避け、きれいな記録 ・血流速波形の外縁をトレースして速度時間積分値 ・血流速波形のトレースから平均圧較差 ・最大血流速が記録できたwindowを報告に記載
弁の形態	<ul style="list-style-type: none"> ・傍胸骨長軸および短軸像 ・拡大モード 	<ul style="list-style-type: none"> ・弁尖部、弁組織rapheの有無の確認 ・弁の可動性、交連部の癒合 ・弁石灰化

(EAE/ASE et al: Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice, J Am Soc Echocardiogr 22: 1-23, 2009より抜粋)

[表2] 大動脈弁狭窄症の重症度

	軽度	中等度	高度
連続波ドプラ法による最高血流速度 (m/s)	< 3.0	3.0~4.0	≥ 4.0
簡易ベルヌーイ式による収縮期平均圧較差 (mmHg)	< 25	25~40	≥ 40
弁口面積 (cm ²)	> 1.5	1.0~1.5	≤ 1.0
弁口面積係数 (cm ² /m ²)	-	-	< 0.6

(日本循環器学会ほか: 循環器超音波検査の適応と判断ガイドライン, 2005)

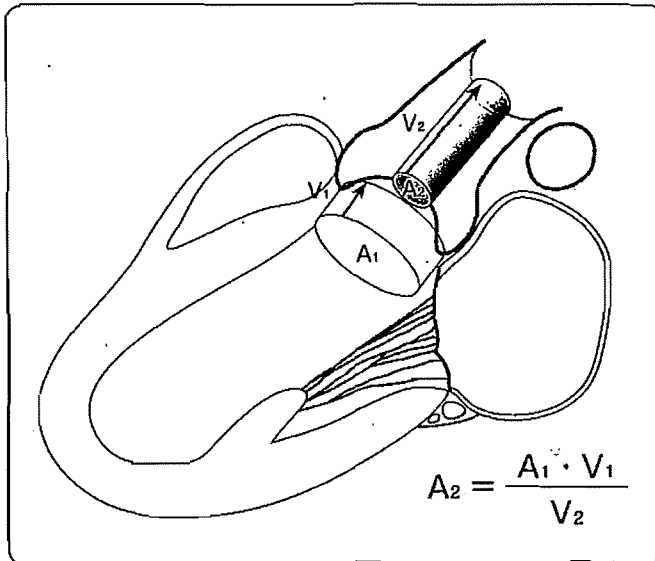
多面的評価が必要

連続波ドプラ法を用いて大動脈弁における最大圧較差、平均圧較差を簡易ベルヌーイ式を用いて求めるのみでは不十分。大動脈弁狭窄の原因の同定とともに(二尖弁、弁変性症など)、弁口面積(連続の式やトレース法)、左室形態(左室拡大の有無、左室肥大の程度など)、左室機能(左室駆出率、拡張動態など)などを評価することが求められる。

大動脈弁狭窄の心エコー図・ドプラ法のデータに基づく重症度評価

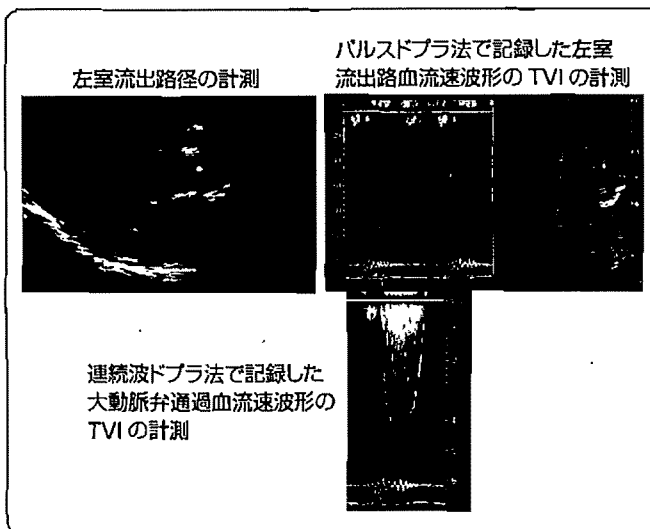
心エコー図・ドプラ法により求められる検査データを用いて、客観的な重症度評価を行い、自覚症状と合致するか否かを判断する。注意を要するのは、左室収縮機能が低下を始めた場合である。圧較差は弁口面積と通過血流量で規定されるため、左室収縮機能が低下して心拍出量が低下すると、弁口面積の重症度に比し圧較差が低くなる。したがって弁口面積算出を合わせて行う必要がある。その一方で算出された弁口面積が重症度を過大評価する可能性もある。これは弁通過血流が減少し、血流による大動脈弁開放を十分に行えていないことが原因である。左室駆出率が正常下限ないし低下している症例では、早めに専門医に紹介することをお勧めする。

【図3】連続の式による弁口面積の計算



A: 断面積, V: 血流速度
 (EAE/ASE et al: Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice, J Am Soc Echocardiogr 22: 1-23, 2009)

【図4】連続の式による弁口面積計算の実記録



TVI: 時間速度積分値

連続の式による大動脈弁口面積算出

弁口面積を求める際には、連続の式を用いた方法が推奨される。連続波ドプラ法を用いて大動脈弁通過血流速度波形を記録し、そのtime-velocity integral (TVI) を計測する。次に、パルスドプラ法を用い、サンプルボリュームを大動脈弁下に置き、通過血流速度波形のtime-velocity integral (TVI) を計測する。そして2Dエコー法のズーム機能を用いて大動脈弁下の直径を計測し、正円と仮定してその断面積 (A₁) を求める。これを用いて図に示す式にしたがって、大動脈弁の弁口面積 (A₂) を求める。これは、各断面における通過血流量は等しいという原則に基づいて導き出された大動脈弁の弁口面積算出方法である。

トレース法による大動脈弁口面積算出も

ドプラ法によるtime-velocity integral測定は、超音波ビームと血流が平行の状態に記録できれば問題ないが、そのような記録が困難な症例も少なくない。したがって、できるだけトレース法による弁口面積計測もあわせて行うことをお勧めする。トレース法でも、大動脈弁短軸像の描出が困難、弁尖の石灰化が強いなどのため弁の辺縁の識別が困難、など問題を有する症例も少なくないが、連続の式により求めた弁口面積の妥当性を検討するうえで参考となる。

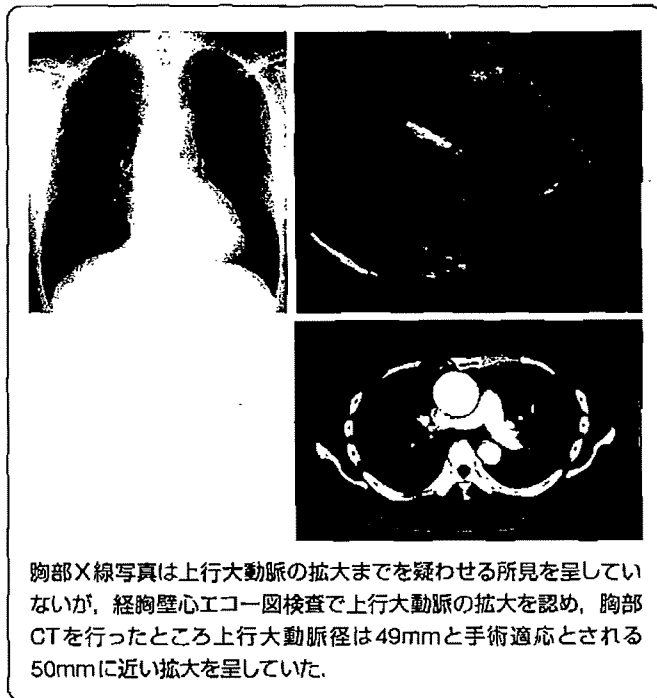
(日本循環器学会ほか: 循環器超音波検査の適応と判断ガイドライン, 2005)



② 追加検査

経胸壁心エコー図・ドブラ検査では大動脈弁狭窄の評価が不十分な場合、他の合併疾患を検索する必要がある場合には、追加検査を行う必要がある。

【図5】二尖弁患者における上行大動脈拡大



経食道心エコー図・ドブラ検査、大動脈弁あるいはその周囲の形態的・機能的評価が経胸壁心エコー図・ドブラ検査で十分に行うことができない症例では経食道心エコー図・ドブラ検査を行う。

二尖大動脈弁では上行大動脈拡大を合併する率が高い

とくに二尖大動脈弁の症例では三尖大動脈弁の症例に比し、上行大動脈拡大を合併する率が高く、胸部X線写真ではその存在を示唆する所見が必ずしも得られないこともある。したがって、大動脈弁狭窄症例、とくに二尖大動脈弁症例では上行大動脈の拡大の有無を経胸壁心エコー図検査で確認する必要があり、経胸壁心エコー図検査で上行大動脈の拡大が疑われる、あるいは上行大動脈の観察が困難である症例では、CTで確認することが望ましい。

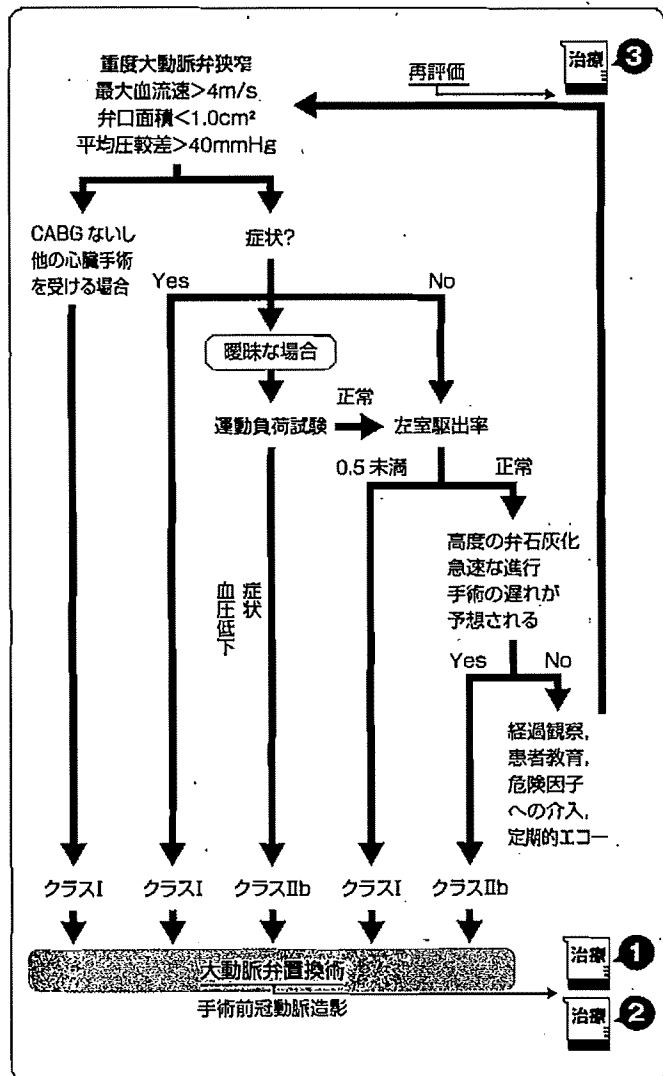
臨床的重症度と心エコー図法で評価した重症度が解離する場合

臨床的重症度と心エコー図・ドブラ法で評価した大動脈弁狭窄の重症度に解離が存在する場合(とくに、自覚症状が強いのに比し、心エコー図・ドブラ法での評価が軽度の場合)、薬剤負荷試験、運動負荷試験やカテーテル検査を行う場合がある。負荷試験は非侵襲的ではあるが、重度の大動脈弁狭窄患者に対する負荷試験は大変危険なので、十分な経験を有する循環器専門医の監視のもとで行うことが必須である。また、虚血性心疾患や肺疾患など大動脈弁狭窄以外の疾患に基づく自覚症状である可能性も念頭に置いた検査計画が求められる。

治療・管理のまとめ

手術適応の有無は外来レベルで行う検査で決定でき、カテーテル検査で手術適応の有無を決めるのではない

【図6】 重度大動脈弁狭窄管理計画



(ACC/AHA: 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 52: e1-e142, 2008より抜粋)

手術適応を決める際には自覚症状と左室駆出率が大切

心エコー図・ドブラ検査上で高度の大動脈弁狭窄については、大動脈弁狭窄に基づく自覚症状を呈している、あるいは合併する冠動脈疾患や他の弁膜疾患などに対する開胸手術を行う場合には弁置換手術の適応となる。また、無症状であっても、左室駆出率が50%未満の場合には弁置換手術の適応となる。

無症状の重度大動脈弁狭窄の経過観察

例えば心エコー図検査で重度の大動脈弁狭窄と診断されても、無症状であり左室駆出率も50%以上に保持されていれば通常は手術適応とはならず、経過観察となる。無症状の重度大動脈弁狭窄の場合の心エコー図検査の間隔は、欧米のガイドラインでは6~12ヵ月ごととされ、わが国のガイドラインでは3~6ヵ月ごととされている。この違いは保険制度の相違など、医学的問題以外の要素も影響している。

もしも大動脈狭窄に基づくと思われる症状が出現した場合は、例えば中等度大動脈狭窄の症例であっても、その時点で早急に心エコー図検査を行い、手術適応について検討する。ACC/AHAガイドラインではクラスIIbとされているが、急速に病変が進行している症例(弁通過ピーク血流速が0.3m/s/年以上の増大、あるいは弁口面積が0.1cm²/年以上の減少)は無症状であっても手術適応となる場合があり、また無症状のうちに左室駆出率が低下を始める症例もあるので、無症状の高度大動脈弁狭窄症例の定期的心エコー図検査は必須である。

ちなみに、無症状で左室駆出率低下を認めない軽度大動脈弁狭窄症例の定期的心エコー図検査の施行は1~2年ごと程度で十分であり(クラスIIb)、中等度大動脈弁狭窄症例では1年毎(クラスIIa)とされている。



1 大動脈弁狭窄に対する侵襲的治療法

有症状、左室駆出率低下などを伴う大動脈弁狭窄では、内科的治療では限界があり弁置換術という侵襲的治療が必要である。

[表3] 大動脈弁狭窄症に対する侵襲的治療法

現在、わが国で行いうる治療

- ・人工弁置換術
 - 機械弁
 - 生体弁
- ・経皮的バルーン大動脈弁切開術 (PTAC)

今後、わが国で行いうる可能性のある治療

- ・経大股動脈挿入型生体弁留置術
- ・経心尖部挿入型生体弁留置術

機械弁と生体弁

現在、手術適応のある大動脈弁狭窄症に対する治療として、大動脈弁位人工弁置換術が第一選択となる。人工弁には機械弁と生体弁がある。機械弁の方が耐久性に優れているが、ワルファリンによる抗凝固療法が必要である。生体弁は耐久性に劣るが、ワルファリンが必要なく抗血小板のみによる管理が可能である。患者の年齢など背景因子を考慮して、いずれかを選択する。

経皮的バルーン大動脈弁切開術 (PTAC)

経皮的バルーン大動脈弁切開術 (PTAC) は、急性大動脈弁閉鎖不全などの合併症を招く率が高いため、状態が不安定で大動脈弁位人工弁置換術を行うことが非常に困難な症例に対する一時しのぎとして行う場合に限る。

今後期待される治療法

今後、わが国で行いうる可能性のある治療法は、経大股動脈、あるいは経心尖部挿入型の生体弁挿入術である。すでに欧州では使用されており、開心術が困難な高リスク症例に対する代替療法として注目されている。



② 弁置換術後の抗凝固・抗血小板療法

置換弁の機能を長期にわたり保持し合併症を予防するためには、術後の抗凝固・抗血小板療法が必要である。

[表4] 弁置換術後の抗凝固・抗血小板療法

クラスI

1. 人工弁置換術後(3ヵ月未満)の症例に対するPT-INR 2.0~3.0でのワルファリン療法
2. 僧帽弁形成術後(3ヵ月未満)の症例に対するPT-INR 2.0~3.0でのワルファリン療法
3. 以下の症例(術後3ヵ月以降)に対するワルファリン療法

機械弁

- AVR(二葉弁またはMedtronic Hall弁), 危険因子* なし PT-INR 2.0~2.5
- 他のディスク弁, またはStarr-Edwards弁, 危険因子なし PT-INR 2.0~3.0
- AVR+危険因子 PT-INR 2.0~3.0
- MVR+危険因子 PT-INR 2.0~3.0

生体弁

- AVR+危険因子 PT-INR 2.0~3.0
- MVR+危険因子 PT-INR 2.0~3.0

弁形成術

- 僧帽弁形成術+危険因子* PT-INR 2.0~2.5

クラスIIa

1. 適切なワルファリン療法を行っていたにもかかわらず、血栓塞栓症を発症した症例に対するPT-INR 2.5~3.5でのワルファリン投与
2. 適切なワルファリン療法を行っていたにもかかわらず、血栓塞栓症を発症した症例に対するアスピリン、またはシピリダモールの併用

クラスIII

1. 機械弁症例にワルファリンを投与しない
2. 機械弁症例にアスピリンのみ投与する
3. 生体弁症例にワルファリン、アスピリンいずれも投与しない

*危険因子 心房細動、血栓塞栓症の既往、左心機能の低下、凝固亢進状態

PT-INR: プロトロンビン時間-国際標準化比

AVR: 大動脈弁置換術

MVR: 僧帽弁置換術

(日本循環器学会ほか: 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン, 2004より抜粋)

弁置換術前

弁置換術前の大動脈弁狭窄症では、他に抗凝固あるいは抗血小板療法の適応となる疾患がなければ、ワルファリンや抗血小板薬の対象とはならない。

弁置換術後は人工弁の種類により管理方法が異なる

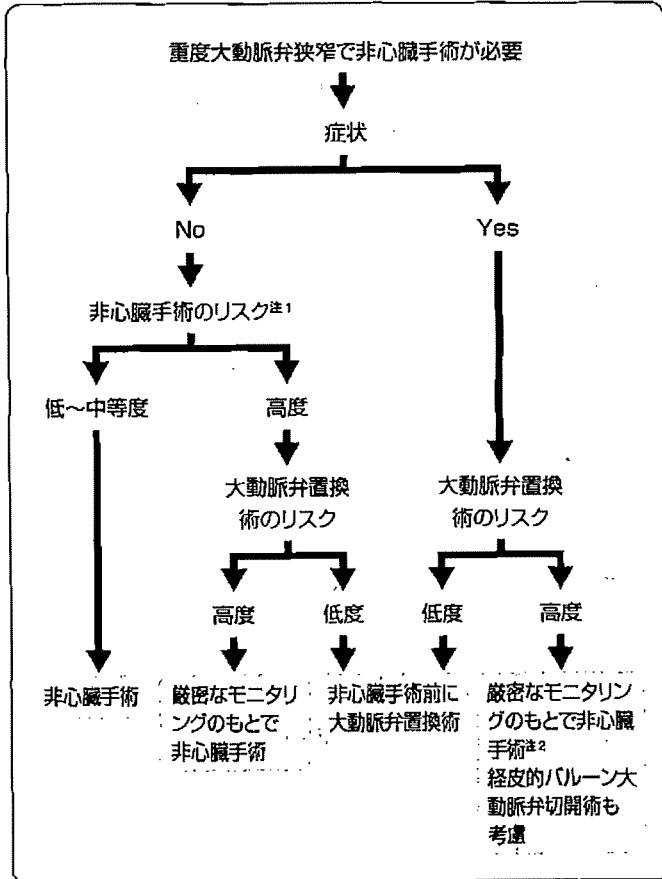
弁置換術後は、用いた人工弁の種類(機械弁、生体弁など)、心房細動や血栓塞栓症の既往の有無などにより管理方法が異なる。一般的には機械弁ではワルファリンを用い、生体弁では術後3ヵ月以内はワルファリンを、3ヵ月以降は抗血小板薬を用いる。生体弁を用いた患者であっても、ワルファリンも抗血小板薬も用いない管理は推奨されない。

治療

③ 重度大動脈弁狭窄の非心臓手術

重度大動脈弁狭窄を有する症例において非心臓手術を行う際には治療戦略決定に熟考を要する。

〔図 7〕 重度大動脈弁狭窄患者が非心臓手術を受ける際の管理計画



注1: 非心臓手術のリスク
 高度: 緊急の大手術、とくに高齢者、大動脈ないし主要血管手術、末梢血管手術、過大なる体液のシフトを伴う長時間手術
 中等度: 内臓動脈内臓刺離術、頭部と頸部の手術、腹腔内と胸腔内の手術、整形外科手術、前立腺手術
 低度: 内視鏡手術、体表手術、白内障手術、乳癌手術
 注2: 非心臓手術は、どうしても必要な場合のみ行う
 (ESC Guidelines on the management of valvular heart disease, 2007より抜粋)

各症例の症状により主治医が総合的に判断すべき

大動脈弁狭窄に基づく症状がなく非心臓手術のリスクが低から中等度の場合は、非心臓手術を行う。これ以外のケースでは、非心臓手術の対象疾患、患者の全身状態など種々の情報を考慮して、総合的な判断が必要である。弁置換後に非心臓手術を行う方が術後の血行動態管理は容易となるものの、非心臓手術の施行が遅れるため、とくに非心臓手術の対象疾患が悪性腫瘍などの場合は大きな問題となる。さらに弁置換術そのもののリスクもある(手術死亡率が2%程度)。高齢患者などでは、弁置換術と非心臓手術を短期間の間に続けて受けることが体力的に困難な場合もあり、一頃に弁置換術を先行させるほうが良好な最終治療結果に結びつくとは限らない。わかっていることは、重度大動脈弁狭窄を有する症例の非心臓手術のリスクが高いことのみであり、どのようにすればそのリスクを低下することができるかに関しては、何もエビデンスはない。左図の一般的な管理計画案を参考にしながら、個々の患者で十分に検討を行う必要がある。

弁変性性大動脈弁狭窄に対する薬物療法

成人の大動脈弁狭窄の多くを占める弁変性性大動脈弁狭窄は加齢とともに発症頻度が増加し、大動脈に付着した大動脈弁が弁変性、弁硬化・石灰化を伴うことなどから、この病態を「動脈硬化性大動脈弁硬化」と呼ぶこともあるが、動脈硬化と同一の病態ではないと考えられる。これまでに報告された臨床研究により、動脈硬化病変と弁硬化病変には、いくつかの相違点が存在することが明らかとなっている。また、近年発表された前向き臨床試験の結果を見ると、

脂質低下療法は対象患者において冠動脈イベントを減少させるが大動脈弁狭窄の進行抑制効果を示さなかった。したがって、新たな視点から本病態の解明が進み、有効な内科的治療介入指針の確立に結びつくことが待たれている。本病態には人種差の存在が示唆されており、わが国で行われている観察研究のJASS試験（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）から有益な情報がえられるものと期待される。



患者●68歳 男性

主訴●労作時息切れ

現病歴●5年前に冠動脈三枝病変による労作性狭心症のため off-pump バイパス手術を受けた。その際は、心エコー図にて大動脈弁の変性を認めるも、大動脈弁通過ピーク血流速は2.0m/s、弁口面積1.8cm²であったため、大動脈弁については加療対象としなかった。その後、近医でフォローされていたが、最近労作時息切れが出現し、次第に増悪するのとこのことで冠動脈病変の再出現が疑われ紹介受診となった。

【受診時現症】

聴診にて胸骨右縁第2～3肋間を最強点とする Levine IV / VIの駆出性収縮期雑音を聴取。拡張期雑音は聴取しえなかった。呼吸音は整。心胸郭比は53%、心電図は軽度ST低下を認めるのみであった。心エコー図検査にて左室拡大なく左室駆出率も60%であった。大動脈弁通過ピーク血流速は4.2m/s、弁口面積は0.8cm²と大動脈弁狭窄の進行を認め、大動脈弁置換術の適応と判断した。



【その後の経過】

術前の冠動脈造影にてバイパスはすべて開存しており、現段階で血行再建の適応となる病変は認めなかった。年齢を考え、生体弁を用いた人工弁置換術を施行したところ、心不全症状は軽減した。術後3ヵ月間はワルファリンとアスピリンを併用し、その後はアスピリンのみとした。



ガイドラインに基づいた診断

心不全症状と思われる自覚症状を認め、聴診にて大動脈弁狭窄を強く疑う心雑音を聴取し、心エコー図検査にて重度の大動脈弁狭窄所見を認めた(診断1-2)。冠動脈疾患の合併により症状が増強されている可能性も念頭においていたが、冠動脈造影にて新たな治療対象となる冠動脈病変を認めず、このたび出現した症状は大動脈弁狭窄に基づくものと診断された。

ガイドラインに基づいた治療

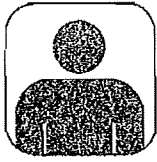
自覚症状を伴う重度大動脈弁狭窄のため、ガイドラインに基づき大動脈弁人工弁置換術が施行された(治療・管理のまとめ)。生体弁を用い血栓塞栓症の危険

因子がないことから、術後3ヵ月を経過した後はワルファリンを中止し抗血小板薬のみを用いた(治療2)。

解説

弁変性に基づく大動脈弁狭窄は、このように数年で軽度から重度に進行してしまう場合がある。本症例では高血圧や脂質異常症については冠動脈疾患患者としてガイドラインに沿った管理がなされていたため、なぜこのように急速に進行したか、その原因は不明である。昨今、聴診を含む身体所見が軽視され画像診断に頼りがちであるが、本症例のような大動脈弁狭窄の進行は聴診で疑うきっかけを得ることができる。身体所見の評価は日常診療の基本であることをわれわれは肝に銘じておくべきである。

Case 2



患者●55歳 男性

現病歴●二尖大動脈弁に基づく大動脈弁狭窄と上行大動脈瘤を認めるも無症状のため、経過観察を行っていた。1年前の心エコー図にて大動脈弁通過ピーク血流速は3.7m/s、弁口面積は1.2cm²、上行大動脈径は47mmであったが、今年心エコー図にて大動脈弁通過ピーク血流速は4.3m/s、弁口面積は1.0cm²、上行大動脈径は51mmと大動脈弁狭窄および上行大動脈拡大の進行を認めた。左室駆出率は約60%で変化を認めなかった。胸部CTでも上行大動脈径は52mmであった。

【検査所見】

大動脈弁通過ピーク血流速の増大が0.3m/s/年を上回る rapid progression を呈する重度大動脈弁狭窄であるうえに、上行大動脈径が50mmを超えたため、無症状の症例ではあるが手術適応と判断した。冠動脈造影では、有意狭窄を認めなかった。

診断 2

【その後の経過】

大動脈基部の有意な拡大を認めないことから、上行大動脈置換術と大動脈弁置換術を施行した。人工弁には機械弁を使用した。

治療 2

ガイドラインに基づいた診断

無症状の中等度大動脈弁狭窄と上行大動脈瘤を認める症例であり、1年に1回心エコー図での経過観察を行っていた(治療・管理のまとめ)。この1年間で二尖大動脈弁に合併する上行大動脈瘤の径が50mmを超えたことから、大動脈瘤として手術適応となる(大動脈瘤の項を参照)。さらに大動脈弁狭窄は rapid progression に該当する病変の進行を示して重度大動脈弁狭窄に移行した。したがって、大動脈弁狭窄に基づく症状はないものの、ガイドラインに基づき上行大動脈瘤のみならず大動脈弁狭窄についても手術適応と判断した(治療・管理のまとめ)。

ガイドラインに基づいた治療

年齢が比較的若いことから、弁の耐久性を考え機械弁(二葉弁)が用いられた。術後はワルファリン投与が

行われている(治療2)。大動脈置換術は大動脈瘤の項を参照。

解説

無症状の患者に対して、侵襲的治療の適応と判断するのは容易ではない。大動脈弁狭窄症では、例え心エコー図・ドブラ検査で重度の所見を呈していても、無症状であれば原則的には手術適応とならない。本症例は、上行大動脈瘤が手術適応の基準を満たすレベルに至ったことから、これに対する手術の際にあわせて大動脈弁置換術も行われた。二尖大動脈弁では上行大動脈瘤の合併を経験することが多く、また一般的な上行大動脈瘤に比べ二尖大動脈弁に合併する場合は早めに手術に踏み切る。したがって、二尖大動脈弁による大動脈弁狭窄患者の経過を追う場合、上行大動脈径の変化にも注意を怠ってはならない。

ORIGINAL ARTICLE

Prognostic factors for progression of early- and late-stage calcific aortic valve disease in Japanese: The Japanese Aortic Stenosis Study (JASS) Retrospective Analysis

Kazuhiro Yamamoto^{1,2}, Hideya Yamamoto³, Kiyoshi Yoshida⁴, Akira Kisanuki⁵, Yutaka Hirano⁶, Nobuyuki Ohte⁷, Takashi Akasaka⁸, Masaaki Takeuchi⁹, Satoshi Nakatani¹⁰, Tomohito Ohtani², Takashi Sozu¹ and Tohru Masuyama¹¹

Calcific aortic valve disease (CAVD) is the most common etiology of acquired valvular heart disease, and hypertension is a principal underlying disease. The Japanese Aortic Stenosis Study (JASS) Retrospective Analysis is a retrospective observational study to clarify the prognostic factors for progression of CAVD in Japanese. Data from 556 subjects who met the following criteria were analyzed: (1) ≥ 50 years old; (2) calcification in any aortic valve leaflet or peak aortic jet velocity $\geq 2 \text{ m s}^{-1}$ on an echocardiographic study performed between July 2004 and June 2007; and (3) availability of earlier echocardiographic data from within the previous 2–5 years to assess the progression of CAVD. The subjects were divided into two groups according to CAVD severity on the preceding echocardiographic examination. In early-stage subjects with calcification in one or zero leaflets who were without aortic stenosis on the preceding echocardiographic study ($n=157$), the prognostic factors for progression were the following: (1) no use of angiotensin receptor blockers (ARB) and (2) use of warfarin. In late-stage subjects with calcification in two or three leaflets and/or aortic stenosis on the preceding echocardiographic study ($n=399$), progression was observed in females and in subjects with low hemoglobin and a concentric left ventricle. There was no relation between medications and changes in CAVD. Prognostic factors for the progression of CAVD were different between the early and late stages. Initiation of ARB treatment during the early stage may be effective, and we should be vigilant about progression of CAVD in patients treated with warfarin.

Hypertension Research (2010) **33**, 269–274; doi:10.1038/hr.2009.225; published online 8 January 2010

Keywords: angiotensin receptor blocker; aortic valve; calcification

INTRODUCTION

The prevalence of calcific aortic valve disease (CAVD) increases with aging,¹ and CAVD is the most common etiology of acquired valvular heart disease in developed countries.² Hypertension is a principal underlying disease,^{3–6} and previous studies in Western countries have shown an association between several clinical factors and the presence and/or progression of CAVD.^{3,6,7} The Cardiovascular Health Study showed that African-American ethnicity was associated with lower risk of CAVD progression.⁶ Although several risk factors are shared between atherosclerotic diseases and CAVD, discrepancies in their

pathogenesis have also been identified.^{8–10} These results highlight the necessity of investigating prognostic factors for incidence and progression of CAVD in Asian populations.

The Japanese Aortic Stenosis Study (JASS) is a multicenter, hospital-based observational study that includes retrospective and prospective studies. The JASS Retrospective Analysis is a retrospective study to investigate the prognostic factors for progression of CAVD in Japanese subjects. As previous studies in Western countries suggest that prognostic factors differ according to CAVD severity,^{4,6,11} the study subjects were divided on the basis of the presence of early- vs. late-stage diseases.

¹The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University, Suita, Japan; ²Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan; ³Department of Cardiovascular Medicine, Hiroshima University, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima, Japan; ⁴Department of Cardiology, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan; ⁵School of Health Sciences, Kagoshima University, Kagoshima, Japan; ⁶Division of Central Clinical Laboratory, Kinki University Hospital, Osakasayama, Japan; ⁷Department of Cardio-Renal Medicine and Hypertension, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan; ⁸Department of Cardiovascular Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan; ⁹Second Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, School of Medicine, Kitakyushu, Japan; ¹⁰Department of Health Sciences, Division of Functional Diagnostics, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan and ¹¹Cardiovascular Division, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan

Correspondence: Dr K Yamamoto, The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University, 2-2 Yamadaoka, Suita 565-0871, Japan.

E-mail: kazuhiro@medone.med.osaka-u.ac.jp

Received 7 September 2009; revised 10 October 2009; accepted 29 November 2009; published online 8 January 2010

METHODS

Subjects

The JASS Retrospective Analysis enrolled 775 Japanese subjects who met the following criteria: (1) age ≥ 50 years old; (2) markedly increased reflectivity (calcification) of any aortic valve leaflet or peak aortic jet velocity of at least 2 m s^{-1} on an echocardiographic recording performed between July 2004 and June 2007; and (3) availability of a report or recording from an echocardiographic study performed 2–5 years back. Subjects with rheumatic valvular disease or who had undergone aortic valve replacement were excluded. In 556 of the 775 subjects, we were able to assess whether CAVD had progressed or not compared with the previous echocardiographic study. Mean follow-up duration was 2.8 years. In these 556 subjects, laboratory data from the time of the preceding echocardiographic examination were collected from the medical records. Phlebotomy was performed in the fasting or non-fasting state. The glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using an equation modified for the Japanese: $\text{eGFR (ml min per } 1.73 \text{ m}^2) = 194 \times \text{age}^{-0.287} \times \text{serum creatinine}^{-1.094}$ (if female, $\times 0.739$).¹²

This retrospective study conforms to the guiding principles for epidemiologic studies of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, and was approved by all relevant institutional ethical committees.

Echocardiography and assessment of the progression of CAVD

Doppler echocardiography was conducted using commercially available echocardiographic machines as described previously.^{13,14} In the routine echocardiographic examination, measurements were conducted on-line. Ejection fraction was calculated using a modification of the method of Quinones *et al.*¹⁵ as described previously.^{13,14} In subjects with regional wall motion abnormalities, the biplane Simpsons' method was used.^{13,14} Left ventricular (LV) mass was calculated following a formula derived from data compiled by the American Society of Echocardiography¹⁶ as described previously.^{13,14} LV mass index was calculated as a ratio of LV mass to height^{2.7,14}. The number of aortic valve leaflets with calcification was evaluated by an experienced cardiologist and/or sonographer.

The 556 subjects were divided into two groups according to the degree of CAVD at the preceding echocardiography. The group with early-stage CAVD comprised subjects with calcification on one or no leaflet and peak aortic transvalvular flow velocity $< 2 \text{ m s}^{-1}$ ($n=157$).^{6,17–19} The late-stage CAVD group comprised subjects with two or three calcified aortic valves and/or with peak aortic transvalvular flow velocity of $\geq 2 \text{ m s}^{-1}$ ($n=399$). Eleven patients had bicuspid aortic valve, and all met the criteria for late-stage CAVD. As of their small number, their data were analyzed with other late-stage subjects.

Progression in the late-stage group was defined as a $\geq 0.3 \text{ m s}^{-1}$ per year rate of increase in peak aortic transvalvular flow velocity at follow-up, as described previously.^{17,20} In the early-stage group, progression was defined as the appearance of two or three newly calcified leaflets or the onset of aortic stenosis (peak aortic transvalvular flow velocity of $\geq 2 \text{ m s}^{-1}$) at follow-up.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Continuous data are summarized as mean \pm s.d. Categorical data are presented as percentages. The Student's *t*-test was used for normally distributed data, especially demographic data, and the Wilcoxon rank sum test was used for non-normally distributed data (for example, laboratory data). The χ^2 test was used for binary data (for example, use of concomitant medication). The Mantel test was applied for ordered categorical data, that is, the degree of aortic and mitral regurgitation. The significance level was fixed at 5%.

RESULTS

Subject characteristics

Baseline characteristics are listed in Table 1. Age and prevalence of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and renal insufficiency were increased in subjects with late-stage CAVD. Systolic blood pressure was higher, but diastolic blood pressure was lower in late- vs. early-stage subjects. The prescription rate of angiotensin-converting

Table 1 Subject characteristics

	All	Early stage	Late stage
<i>n</i>	556	157	399
Age (years)	73.7 \pm 9.0	71.1 \pm 8.0	74.7 \pm 9.2*
Male (%)	52.3	55.4	51.1
Body mass index (kg m^{-2})	22.5 \pm 3.4	23.0 \pm 3.2	22.3 \pm 3.4
Systolic blood pressure (mm Hg)	135 \pm 18	133 \pm 16	137 \pm 19*
Diastolic blood pressure (mm Hg)	74 \pm 11	77 \pm 12	73 \pm 11*
<i>Comorbidity (%)</i>			
Hypertension	72.8	65.6	75.7*
Diabetes mellitus	29.0	22.9	31.3*
Dyslipidemia	49.1	40.1	52.6*
Renal insufficiency	23.4	12.1	27.8*
<i>Medications (%)</i>			
Angiotensin converting enzyme inhibitor	20.5	33.8	15.3*
Angiotensin receptor blocker	30.9	23.6	33.8*
β -blocker	21.8	28.0	19.3*
Calcium channel blocker	41.7	49.0	38.9*
Warfarin	18.9	17.2	19.6
Statins	27.5	24.8	28.6
Oral hypoglycemic medications	10.8	9.6	11.3
Insulin	4.5	6.4	3.8

* $P < 0.05$ vs. early stage.

Table 2 Preceding echocardiographic data

	All	Early stage	Late stage
Left atrial dimension (mm)	41 \pm 8	40 \pm 9	41 \pm 8*
Left ventricular end-diastolic dimension (mm)	48 \pm 7	49 \pm 7	48 \pm 7
Left ventricular end-systolic dimension (mm)	31 \pm 7	31 \pm 8	30 \pm 7
Ejection fraction (%)	66 \pm 11	65 \pm 12	66 \pm 10
Left ventricular mass index ($\text{g m}^{-2.7}$)	55.3 \pm 17.2	51.2 \pm 15.7	57.0 \pm 17.6*
<i>The degree of aortic regurgitation (%)</i>			
0	37.8	52.2	32.1
I	34.4	28.7	36.6
II	21.6	16.6	23.6
III	5.8	2.6	7.0
IV	0	0	0
$P < 0.0001$ vs. early stage			
<i>The degree of mitral regurgitation (%)</i>			
0	28.2	31.9	26.8
I	50.4	47.8	51.4
II	17.3	15.9	17.8
III	3.6	3.8	3.5
IV	0.2	0.6	0
$P = 0.5567$ vs. early stage			

* $P < 0.05$ vs. early stage.

enzyme (ACE) inhibitors, β -blockers and calcium channel blockers was lower, and angiotensin receptor blocker (ARB) use was higher in subjects with late- vs. early-stage CAVD.

Data from the previous echocardiographic studies are shown in Table 2. Average left atrial dimension and LV mass index were higher

Table 3 Laboratory data at the preceding echocardiography

	All	Early stage	Late stage
Hemoglobin (g per 100 ml)	12.5±2.1	13.3±1.8	12.2±2.2*
White blood cell count (μl ⁻¹)	5885±1943	5880±1486	5887±2102
Platelet (10 ⁴ per μl)	19.8±7.6	20.8±5.5	19.4±8.3*
Serum glucose (mg per 100 ml)	114±32	107±26	117±33*
Total cholesterol (mg per 100 ml)	193±38	197±35	192±39
Triglyceride (mg per 100 ml)	123±61	117±49	126±66
Creatinine (mg per 100 ml)	1.7±2.4	1.3±2.0	1.8±2.6
eGFR (ml min ⁻¹ per 1.73 m ²)	56.9±27.3	60.8±22.4	55.3±28.8*

Abbreviation: eGFR, glomerular filtration rate.
**P*<0.05 vs. early stage.

in subjects with late- vs. early-stage disease. Aortic regurgitation was observed in more than half of subjects with late-stage CAVD, but in less than half of subjects with early-stage disease.

Laboratory data measured at the time of the preceding echocardiographic examination are shown in Table 3. Hemoglobin and platelet levels and eGFR were lower, whereas serum glucose level was higher in subjects with late- vs. early-stage CAVD.

Prognostic factors for progression of CAVD at the early and late stages

Of the 157 subjects with early-stage CAVD on the preceding echocardiographic study, progression during the follow-up period was observed in 75 subjects and was associated with the use of warfarin and nonuse of ARBs. About half of the subjects without progression were free of mitral regurgitation, but more than 80% of those with progression did have mitral regurgitation. There was no significant difference in the prevalence of atrial fibrillation between subjects with and without progression (17.8 and 22.0%, respectively). There was no association between progression and any other factors listed in Tables 1–3 (Tables 4 and 5).

Of 399 subjects with late-stage CAVD on the preceding echocardiographic study, progression during the follow-up period was observed in 73 subjects. Those with disease progression were more likely to be female, with smaller LV end-diastolic and end-systolic dimensions and lower hemoglobin levels than those without progression (Tables 4 and 6). There was no significant difference in the prescription rates of any medications listed in Table 4.

Hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and renal insufficiency were not associated with progression in subjects in either early or late stages of CAVD.

DISCUSSION

Previous studies have shown that factors such as aging, male gender, high low-density lipoprotein (LDL) levels and a history of hypertension were related to the progression of CAVD.^{4,6,20} However, prognostic factors are likely to differ between the early and late stages, and moreover, the Cardiovascular Health Study has shown the effects of ethnicity on CAVD pathogenesis.⁶ This retrospective study analyzed data from Japanese patients and showed that early-stage subjects with mitral regurgitation, nonuse of ARBs or warfarin use tended to undergo progression of CAVD. In late-stage subjects, progression was associated with female gender, small LV cavity and low level of hemoglobin. Although the prevalence of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and renal insufficiency was higher in subjects with late- vs. early-stage disease, none of these comorbidities affected CAVD progression in early- or late-stage disease.

Table 4 Association of each factor with the progression of CAVD

	Early stage P-value	Late stage P-value
Age	0.8944	0.6187
Gender	0.1427	0.0311*
Body mass index	0.5917	0.4317
Systolic blood pressure	0.7145	0.5081
Diastolic blood pressure	0.8594	0.4913
Comorbidity		
Hypertension	0.3331	0.4744
Diabetes mellitus	0.2416	0.5502
Dyslipidemia	0.5380	0.8114
Renal insufficiency	0.6284	0.9579
Medications		
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	0.5699	0.4971
Angiotensin receptor blocker	0.0326*	0.4604
β-Blocker	0.4810	0.0521
Calcium channel blocker	0.6974	0.6043
Warfarin	0.0308*	0.3148
Statins	0.8156	0.4776
Oral hypoglycemic medications	0.6502	0.9641
Insulin	0.0692	0.8388
Left atrial dimension	0.1437	0.7268
Left ventricular end-diastolic dimension	0.6562	0.0144*
Left ventricular end-systolic dimension	0.4471	0.0120*
Ejection fraction	0.3298	0.3087
Left ventricular mass index	0.1241	0.9572
The degree of aortic regurgitation	0.4532	0.1558
The degree of mitral regurgitation	0.0001*	0.8057
Hemoglobin	0.3684	0.0166*
White blood cell count	0.7898	0.6567
Platelet	0.3102	0.8894
Serum glucose	0.6124	0.9110
Total cholesterol	0.6096	0.3299
Triglyceride	0.1737	0.0630
Creatinine	0.6067	0.2260
eGFR	0.8014	0.3299

Abbreviations: CAVD, calcific aortic valve disease; eGFR, glomerular filtration rate.

Prognostic factors for progression of early-stage CAVD

We have shown that the prognostic factors for progression of CAVD in Japanese subjects differ between the early and late stages, a conclusion that is compatible with previous studies of Caucasian subjects.^{4,6,11,17}

In this study, nonuse of ARBs was associated with progression in early-stage subjects. Previous studies showed that ACE and angiotensin II type I receptor were upregulated when angiotensin II was expressed in the calcified human aortic valve compared with the normal valve.^{21,22} An experimental study showed that in hypercholesterolemic rabbits, ARBs prevented lesion formation in the aortic valve, specifically preventing the accumulation of macrophages, myofibroblasts and osteoblasts, upregulation of osteopontin and ACE, and disruption of endothelial integrity.²³ Findings from these earlier studies and this study suggest that ARBs prevent progression of CAVD during the early stage. However, use of ACE inhibitors did not affect CAVD progression in this study. This may be partly explained by upregulation of chymase and ACE in the calcified aortic valve²² and by

Table 5 Prognostic factors for the progression of CAVD in subjects at the early stage

	Progression	
	+	-
1. Angiotensin receptor blocker		
Use	16.0%	30.5%
No use	84.0%	69.5%
Odds ratio 0.434 (95% CI; 0.200, 0.944), $P=0.0326$		
2. Warfarin		
Use	24.0%	11.0%
No use	76.0%	89.0%
Odds ratio 2.561 (95% CI; 1.071, 6.126), $P=0.0308$		
3. Mitral regurgitation		
0	13.3%	48.8%
I	61.3%	35.4%
II	17.3%	14.6%
III	8.0%	0.0%
IV	0.0%	1.2%
$P=0.0001$		

Abbreviations: CAVD, calcific aortic valve disease; CI, confidence interval.

Table 6 Prognostic factors for the progression of CAVD in subjects at the late stage

	Progression	
	+	-
1. Gender		
Male	39.7%	53.7%
Female	60.3%	46.3%
Odds ratio 0.569 (95% CI; 0.339, 0.954), $P=0.0311$		
2. Left ventricular end-diastolic dimension (mm)		
	46 ± 6	48 ± 7
$P=0.0144$		
3. Left ventricular end-systolic dimension (mm)		
	28 ± 5	31 ± 9
$P=0.0120$		
4. Hemoglobin (g per 100 ml)		
	11.6 ± 2.1	12.3 ± 2.2
$P=0.0166$		

Abbreviations: CAVD, calcific aortic valve disease; CI, confidence interval.

the inadequate suppression of angiotensin II production in the aortic valve by ACE inhibitors.

Warfarin use was also associated with CAVD progression. Matrix γ -carboxyglutamic acid protein is a mineral-binding extracellular matrix protein and a potent inhibitor of tissue calcification. Vitamin K antagonists such as warfarin induce the incomplete γ -carboxylation of matrix γ -carboxyglutamic acid protein and attenuate the synthesis and function of matrix γ -carboxyglutamic acid protein.²⁴ Previous observational studies in Western countries showed that aortic valve

calcifications were significantly larger in patients treated with oral anticoagulants,^{25,26} a finding that is compatible with our current data from Japanese patients. In a society with many elderly, such as in Western countries and Japan, the use of oral anticoagulants to prevent thromboembolic events has increased correspondingly with the rising prevalence of atrial fibrillation, but the effects of warfarin on the progression of CAVD were independent of the presence of atrial fibrillation in this study. We should be aware of this potential adverse effect of warfarin.

Subjects with progression of CAVD had a higher prevalence of mitral regurgitation. Jassal *et al.*²⁷ reported the close relationship between mitral annular calcification and aortic valve calcification in patients with aortic stenosis. We did not assess the effects of mitral annular calcification, but the relationship between mitral regurgitation and progression of early-stage CAVD may be partly explained by the previous finding.

Prognostic factors for progression of late-stage CAVD

This study showed that more subjects with progression of late-stage CAVD were female. A valvular origin of heart failure, such as aortic stenosis, was more common in women than in men.^{28,29} However, some studies of Caucasian patients found that male gender was a prognostic factor for the development of aortic stenosis,^{6,7} whereas others found no influence of gender.^{11,20} The effects of gender on coronary artery calcification differed even between patient cohorts from the Western countries.³⁰ It is plausible that gender influence on the incidence and progression of CAVD differs among racial groups.

The subjects with CAVD progression had a smaller LV cavity than those without progression. There was no difference in LV mass index, and our results therefore indicate that the LV cavity was more concentric in subjects with progression. Aortic valve area is altered by transvalvular flow and increases during exercise. However, exercise-induced increases are small in subjects with stiff aortic valves leading to excessive pressure overload and concentric remodeling of the LV cavity. Thus, the aortic valve of subjects with concentric LV cavity might have already been more severely injured at the time of the preceding echocardiographic study. Subjects with CAVD progression also had lower hemoglobin levels than those without progression. The enhanced shear stress associated with stenosis of the native aortic valve can theoretically induce intravascular hemolysis.³¹⁻³³ Aortic stenosis is sometimes associated with loss of high molecular von Willebrand multimers and with a greater tendency to bleed.^{34,35} Although these issues are of clinical significance only in cases of severe anemia requiring transfusion, mild anemia in our subjects may exist in part because of these mechanisms. If so, the low hemoglobin level may also indicate that aortic valve injury was more severe at the earlier echocardiographic examination in subjects with progression. Although renal insufficiency is closely related to anemia in patients with cardiovascular diseases, there was no significant difference in serum creatinine or eGFR levels between subjects with vs. without progression. These results suggest that CAVD progression is closely related to its severity at baseline in the late-stage subjects, a conclusion that is compatible with findings from previous studies.^{4,11,20} However, the mechanisms of this relationship cannot be explained by this study, and future studies are required.

Differences in comorbidities between subjects with early- and late-stage CAVD. The prevalence of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and renal insufficiency was higher in subjects with late- vs. early-stage CAVD (Table 1). This suggests that the presence of these comorbidities is related to the progression of CAVD; however, none

were found to be prognostic factors for progression in subjects in either early- or late-stage disease. This discrepancy was also observed in the Cardiovascular Health Study.^{3,6} The follow-up duration was only 2.8 years in this study, and each comorbidity may require a much longer time to affect the aortic valve. Treatment for each comorbidity during the study follow-up period might have masked its effects. In addition, although the data concerning cholesterol fractions were available for less than 70% of our study subjects, high-density lipoprotein levels tended to be high in subjects without CAVD progression compared with those with progression in both the early- and late-stage groups. This study does not necessarily rule out the effects of comorbidities, particularly those that are untreated, on incidence and/or progression of CAVD.

Study limitations

There are several limitations of this study. First, this is a retrospective and hospital-based study, and thus, the selection of study subjects might be biased. The results presented here should be confirmed by prospective studies such as JASS Prospective Analysis (<https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000000842&type=summary&language=E>). Second, it is well known that the prevalence of CAVD is high in patients with chronic kidney disease, particularly those requiring hemodialysis,³⁶ but renal insufficiency and eGFR were not identified as predictive factors for progression in this study. This may be because very few hemodialysis patients participated in this study, and the follow-up period was not long enough for the renal insufficiency to exacerbate CAVD. Third, the severity of CAVD at baseline was varied even within each group, and analysis of data from the late-stage subjects suggests that whether or not CAVD progresses is closely related to its severity at baseline. If subjects were divided into more groups, the effects of the baseline severity might have been omitted, and other prognostic factors might have been unmasked. However, the number of patients with severe CAVD (peak aortic transvalvular flow velocity $> 4 \text{ m s}^{-1}$) was too small in this study to identify prognostic factors. To exclude the effects of baseline disease severity and to unmask other prognostic factors, future studies with larger number of subjects are required. Fourth, the follow-up period was not the same between subjects with and without progression in either groups. In the late-stage group, the follow-up period in subjects with progression was shorter than in those without progression. CAVD gradually progresses in general, and thus, even if the follow-up period were lengthened for subjects with progression, the classification of each subject might not be affected. In the early-stage group, the difference in the follow-up period was only 0.39 year, and thus, the effects of a difference in follow-up period were probably small even if present. Fifth, phlebotomy was not necessarily performed in the fasting state, and data concerning cholesterol fractions were unavailable in more than 30% of our study subjects. Thus, this study might not be able to make conclusive statements about the relationship between CAVD progression and dyslipidemia.

Clinical implications

Moura *et al.*³⁷ reported the attenuated progression of aortic stenosis in patients who received rosuvastatin because their low-density lipoprotein levels were $> 130 \text{ mg per } 100 \text{ ml}$ at baseline, compared with those who did not receive rosuvastatin because their baseline low-density lipoprotein was $< 130 \text{ mg per } 100 \text{ ml}$; in addition, the greater decrease in low-density lipoprotein was associated with less progression of aortic stenosis in the rosuvastatin-treated patients. Recent clinical trials failed to find beneficial effects of pharmacological lipid-lowering therapy in preventing progression of aortic stenosis in patients for

whom lipid-lowering therapy is not indicated according to current guidelines.^{19,38,39} In this study, the subset of patients with aortic stenosis fell into the cohort of subjects with late-stage CAVD, and as in the previous studies, results from this group found that use of statins or other medications had no effect on the progression of disease in the late stage. Use of statins may attenuate the progression of late-stage CAVD in patients for whom lipid-lowering therapy is indicated according to the current guidelines; however, administering statins beyond these guidelines in an effort to prevent progression of late-stage CAVD through their non-lipid-lowering effects is likely to be unjustified. Currently, there is no pharmacological therapy that is specific for late-stage CAVD.

In contrast, use of ARBs during early-stage CAVD was associated with lack of progression in this study. The prevalence of aortic stenosis is because of high CAVD in developed countries, and the only established therapeutic strategy is aortic valve replacement. This finding suggests that initiation of ARBs during early-stage disease may prevent progression of CAVD and avoid aortic valve replacement. To clarify the effects of ARBs, randomized trials should be performed.

CONCLUSIONS

Prognostic factors for progression of CAVD differed between early- and late-stage disease in a Japanese patient cohort. This study suggests that initiation of ARB treatment during the early stage is effective in preventing disease progression, and that caution is indicated in patients treated with oral anticoagulants. Female gender is predictive for disease progression during the late stage, and progression may be more rapid in patients who have a more severe aortic valve injury.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare (Tokyo, Japan). The authors are grateful to Ms Yuko Nakaie for the secretarial assistance.

Participating institutions and investigators: Hiroshima University; Yamamoto H, Utsunomiya H, Hyogo College of Medicine; Masuyama T, Tsujino T, Kagoshima University; Kisanuki A, Toyonaga K, Kawasaki Medical School; Yoshida K, Imai K, Kume T, Kinki University; Hirano Y; Nagoya City University; Ohte N, Wakami K, Osaka University; Yamamoto K, Ohtani T, Nakatani S, Sozu T. University of Occupational and Environmental Health; Otsuji Y, Takeuchi M, Wakayama Medical University; Akasaka T, Tanimoto T.

- 1 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**: 1005–1011.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 Bahler RC, Desser DR, Finkelhor RS, Brenner SJ, Youssefi M. Factors leading to progression of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1999; **84**: 1044–1048.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V, Weiß S, Huster J, Dronsowski 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 O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease; a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; **26**: 1721–1728.
- 9 Goldberg SH, Elmariyah S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**: 1205–1213.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; **53**: 982–992.
- 13 Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, Sakata Y, Mano T, Akehi N, Hori M, Lim YJ, Mishima M, Masuyama T. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 55–60.
- 14 Nishio M, Sakata Y, Mano T, Ohtani T, Takeda Y, Hori M, Yamamoto K. Difference of clinical characteristics between hypertensive patients with and without diastolic heart failure: role of diastolic dysfunction and renal insufficiency. *Hypertens Res* 2008; **31**: 1865–1872.
- 15 Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA, Nelson JG, Young JB, Winters Jr WL, Ribeiro LG, Miller RR. A new simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981; **64**: 744–753.
- 16 Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; **18**: 1440–1463.
- 17 Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A, Romeo C, Cervesato E, Pavan D, Piazza R, Huang G, Nicolosi GL. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 99–101.
- 18 Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, Applebaum RM, Kronzon I. The risk of the development of aortic stenosis in patients with benign aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 2345–2347.
- 19 Dichtl W, Alber HF, Feuchtnner GM, Hintringer F, Reinthaler M, Bartel T, Süssenbacher A, Grander W, Ulmer H, Pachinger O, Müller S. Prognosis and risk factors in patients with asymptomatic aortic stenosis and their modulation by atorvastatin (20 mg). *Am J Cardiol* 2008; **102**: 743–748.
- 20 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.
- 21 O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, Probstfield JL. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002; **106**: 2224–2230.
- 22 Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mäyränpää M, Werkkala K, Lommi J, Turto H, Kupari M, Kovanen PT. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 1859–1866.
- 23 Arishiro K, Hoshiga M, Negoro N, Jin D, Takai S, Miyazaki M, Ishihara T, Hanafusa T. Angiotensin receptor-1 blocker inhibits atherosclerotic changes and endothelial disruption of the aortic valve in hypercholesterolemic rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1482–1489.
- 24 Vermeer C. Gamma-carboxyglutamate-containing proteins and the vitamin K-dependent carboxylase. *Biochem J* 1990; **266**: 625–636.
- 25 Koos R, Mahnken AH, Muhlenbruch G, Brandenburg V, Pflueger B, Wildberger JE, Kuhl HP. Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 747–749.
- 26 Schurgers LJ, Aebert H, Vermeer C, Bultmann B, Janzen J. Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? *Blood* 2004; **104**: 3231–3232.
- 27 Jassal DS, Tam JW, Bhagirath KM, Gaboury I, Sochowski RA, Dumesnil JG, Giannoccaro PJ, Jue J, Pandey AS, Joyner CD, Teo KK, Chan KL. Association of mitral annular calcification and aortic valve morphology: a substudy of the aortic stenosis progression observation measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) study. *Eur Heart J* 2008; **29**: 1542–1547.
- 28 O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJV, Piña IL, Granger CB, Stergren J, Michelson EL, Solomon SD, Pocock S, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA. Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2007; **115**: 3111–3120.
- 29 Nieminen MS, Harjola VP, Hochadel M, Drexler H, Komajda M, Brutsaert D, Dickstein K, Ponikowski P, Tavazzi L, Follath F, Lopez-Sendon JL. Gender related differences in patients presenting with acute heart failure. Results from EuroHeart Failure Survey II. *Eur J Heart Fail* 2008; **10**: 140–148.
- 30 Erbel R, Delaney JA, Lehmann N, McClelland RL, Möhlenkamp S, Kronmal RA, Schmermund A, Moebus S, Dragano N, Stang A, Jöckel KH, Budoff MJ. Signs of subclinical coronary atherosclerosis in relation to risk factor distribution in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR). *Eur Heart J* 2008; **29**: 2782–2791.
- 31 Nevaril CG, Lynch EC, Alfrey Jr CP, Hellums JD. Erythrocyte damage and destruction induced by shearing stress. *J Lab Clin Med* 1968; **71**: 784–790.
- 32 MacCallum RN, Lynch EC, Hellums JD, Alfrey CP Jr. Fragility of abnormal erythrocytes evaluated by response to shear stress. *J Lab Clin Med* 1975; **85**: 67–74.
- 33 Jacobson RJ, Rath CE, Perloff JK. Intravascular haemolysis and thrombocytopenia in left ventricular outflow obstruction. *Br Heart J* 1973; **35**: 849–854.
- 34 Pareti FI, Lattuada A, Bressi C. Proteolysis of von Willebrand factor and shear stress-induced platelet aggregation in patients with aortic valve stenosis. *Circulation* 2000; **102**: 1290–1295.
- 35 Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003; **349**: 343–349.
- 36 Umana E, Ahmed W, Alpert MA. Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003; **325**: 237–242.
- 37 Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, Barros IM, Azevedo LF, Rocha-Gonçalves F, Rajamannan NM. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 554–561.
- 38 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.
- 39 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.