

Appendix A. (Continued)

	19		9.0± 2.0	1.5± 0.3
Cryolife	21		6.6± 2.9	1.7± 0.4
<i>Stentless</i>	23		6.0± 2.3	2.3± 0.2
	25		6.1± 2.6	2.6± 0.2
	27		4.0± 2.4	2.8± 0.3
Edwards Duromedics	21	39.0± 13		
<i>Bileaflet</i>	23	32.0± 8.0		
	25	26.0± 10.0		
	27	24.0± 10.0		
Edwards Mira	19		18.2± 5.3	1.2± 0.4
<i>Bileaflet</i>	21		13.3± 4.3	1.6± 0.4
	23		14.7± 2.8	1.6± 0.6
	25		13.1± 3.8	1.9
Hancock	21	18.0± 6.0	12.0± 2.0	
<i>Stented porcine</i>	23	16.0± 2.0	11.0± 2.0	
	25	15.0± 3.0	10.0± 3.0	
Hancock II	21		14.8± 4.1	1.3± 0.4
<i>Stented porcine</i>	23	34.0± 13.0	16.6± 8.5	1.3± 0.4
	25	22.0± 5.3	10.8± 2.8	1.6± 0.4
	29	16.2± 1.5	8.2± 1.7	1.6± 0.2
	17-19		9.7± 4.2	4.2± 1.8
	19-21			5.4± 0.9
	20-21		7.9± 4.0	3.6± 2.0
	20-22		7.2± 3.0	3.5± 1.5
Homograft	22	1.7± 0.3		5.8± 3.2
<i>Homograft valves</i>	22-23		5.6± 3.1	2.6± 1.4
	22-24			5.6± 1.7
	24-27		6.2± 2.6	2.8± 1.1
	26	1.4± 0.6		6.8± 2.9
	25-28			6.2± 2.5
	19	40.4± 15.4	24.5± 9.3	
Intact	21	40.9± 15.6	19.6± 8.1	1.6± 0.4
<i>Stented porcine</i>	23	32.7± 9.6	19.0± 6.1	1.6± 0.4
	25	29.7± 15.0	17.7± 7.9	1.7± 0.3
	27	25.0± 7.6	15.0± 4.5	
Ionescu-Shiley	17	23.8± 3.4		0.9± 0.1
<i>Stented bovine pericardial</i>	19	19.7± 5.9	13.3± 3.9	1.1± 0.1
	21	26.6± 9.0		
	23		15.6± 4.4	
Labcor Santiago	19	18.6± 5.0	11.8± 3.3	1.2± 0.1
<i>Stented bovine pericardial</i>	21	17.5± 6.6	8.2± 4.5	1.3± 0.1
	23	14.8± 5.2	7.8± 2.9	1.8± 0.2
	25	12.3± 3.4	6.8± 2.0	2.1± 0.3
Labcor Synergy	21	24.3± 8.1	13.3± 4.2	1.1± 0.3
<i>Stented porcine</i>	23	27.3± 13.7	15.3± 6.9	1.4± 0.4
	25	22.5± 11.9	13.2± 6.4	1.5± 0.4
	27	17.8± 7.0	10.6± 4.6	1.8± 0.5
MCRI On-X	19	21.3± 10.8	11.8± 3.4	1.5± 0.2
<i>Bileaflet</i>	21	16.4± 5.9	9.9± 3.6	1.7± 0.4
	23	15.9± 6.4	8.6± 3.4	1.9± 0.6
	25	16.5± 10.2	6.9± 4.3	2.4± 0.6
	23		10.4± 3.1	2.2± 0.3
Medtronic Advantage	25		9.0± 3.7	2.8± 0.6
<i>Bileaflet</i>	27		7.6± 3.6	3.3± 0.7
	29		6.1± 3.8	3.9± 0.7
Medtronic Freestyle	19		13.0± 3.9	
<i>Stentless</i>	21		9.1± 5.1	1.4± 0.3
	23	11.0± 4.0	8.1± 4.6	1.7± 0.5
	25		5.3± 3.1	2.1± 0.5
	27		4.6± 3.1	2.5± 0.1

Appendix A. (Continued)	20	34.4± 13.1	17.1± 5.3	1.2± 0.5
	21	26.9± 10.5	14.1± 5.9	1.1± 0.2
Medtronic Hall	23	26.9± 8.9	13.5± 4.8	1.4± 0.4
Single tilting disc	25	17.1± 7.0	9.5± 4.3	1.5± 0.5
	27	18.9± 9.7	8.7± 5.6	1.9± 0.2
	21		14.2± 5.0	1.4± 0.4
Medtronic Mosaic	23	23.8± 11.0	13.7± 4.8	1.5± 0.4
Stented porcine	25	22.5± 10.0	11.7± 5.1	1.8± 0.5
	27		10.4± 4.3	1.9± 0.1
	29		11.1± 4.3	2.1± 0.2
Mitroflow	19	18.6± 5.3	13.1± 3.3	1.1± 0.2
Stented bovine pericardial	19		27.4± 8.8	
	21	27.5± 3.1	20.5± 6.2	
Monostrut Bjork-Shiley	23	20.3± 0.7	17.4± 6.4	
Single tilting disc	25		16.1± 4.9	
	27		11.4± 3.8	
	21	28.8± 6.0	13.7± 1.9	1.4± 0.7
Prima	23	21.5± 7.5	11.5± 4.9	1.5± 0.3
Stentless	25	22.1± 12.5	11.6± 7.2	1.8± 0.5
	21	37.4± 12.8	20.4± 5.4	1.3± 0.5
Omnicarbon	23	28.8± 9.1	17.4± 4.9	1.5± 0.3
Single tilting disc	25	23.7± 8.1	13.2± 4.6	1.9± 0.5
	27	20.1± 4.2	12.4± 2.9	2.1± 0.4
Omniscience	21	50.8± 2.8	28.2± 2.2	0.9± 0.1
Single tilting disc	23	39.8± 8.7	20.1± 5.1	1.0± 0.1
	23	32.6± 12.8	22.0± 9.0	1.1± 0.2
Starr Edwards	24	34.1± 10.3	22.1± 7.5	1.1± 0.3
Caged ball	26	31.8± 9.0	19.7± 6.1	
	27	30.8± 6.3	18.5± 3.7	
	29	29.0± 9.3	16.3± 5.5	
	19	30.1± 4.5	16.7± 2.0	1.4± 0.1
Sorin Bicarbon	21	22.0± 7.1	10.0± 3.3	1.2± 0.4
Bileaflet	23	16.8± 6.1	7.7± 3.3	1.5± 0.2
	25	11.2± 3.1	5.6± 1.6	2.4± 0.3
	19	36.5± 9.0	28.9± 7.3	1.2± 0.5
Sorin Pericarbon	21	28.0± 13.3	23.8± 11.1	1.3± 0.6
Stentless	23	27.5± 11.5	23.2± 7.6	1.5± 0.5
St. Jude Medical	19	28.5± 10.7	17.0± 7.8	1.9± 0.1
Haem Plus	21	16.3± 17.0	10.6± 5.1)	1.8± 0.5
Bileaflet	23	16.8± 7.3	12.1± 4.2	1.7± 0.5
	19	20.6± 12	11.0± 4.9	1.6± 0.4
St Jude Medical Regent	21	15.6± 9.4	8.0± 4.8	2.0± 0.7
Bileaflet	23	12.8± 6.8	6.9± 3.5	2.3± 0.9
	25	11.7± 6.8	5.6± 3.2	2.5± 0.8
	27	7.9± 5.5	3.5± 1.7	3.6± 0.5
	19	42.0± 10.0	24.5± 5.8	1.5± 0.1
	21	25.7± 9.5	15.2± 5.0	1.4± 0.4
St Jude Medical Standard	23	21.8± 7.5	13.4± 5.6	1.6± 0.4
Bileaflet	25	18.9± 7.3	11.0± 5.3	1.9± 0.5
	27	13.7± 4.2	8.4± 3.4	2.5± 0.4
	29	13.5± 5.8	7.0± 1.7	2.8± 0.5
	21	22.6± 14.5	10.7± 7.2	1.3± 0.6
St Jude Medical	23	16.2± 9.0	8.2± 4.7	1.6± 0.6
Stentless	25	12.7± 8.2	6.3± 4.1	1.8± 0.5
	27	10.1± 5.8	5.0± 2.9	2.0± 0.3
	29	7.7± 4.4	4.1± 2.4	2.4± 0.6

*Modified from Rajani et al.¹²⁶

Appendix B. Normal Doppler Echocardiography Values for Prosthetic Mitral Valves*

Valve	Size	Peak gradient (mm Hg)	Mean gradient (mm Hg)	Peak velocity (m/s)	Pressure half-time (ms)	Effective orifice area (cm ²)
Biocor <i>Stentless bioprosthesis</i>	27	13 ± 1				
	29	14 ± 2.5				
	31	11.5 ± 0.5				
	33	12 ± 0.5				
Bioflo pericardial <i>Stented bioprosthesis</i>	25	10 ± 2	6.3 ± 1.5			2 ± 0.1
	27	9.5 ± 2.6	5.4 ± 1.2			2 ± 0.3
	29	5 ± 2.8	3.6 ± 1			2.4 ± 0.2
	31	4.0	2.0			2.3
Bjork-Shiley <i>Tilting disc</i>	23			1.7	115	
	25	12 ± 4	6 ± 2	1.75 ± 0.38	99 ± 27	1.72 ± 0.6
	27	10 ± 4	5 ± 2	1.6 ± 0.49	89 ± 28	1.81 ± 0.54
	29	7.83 ± 2.93	2.83 ± 1.27	1.37 ± 0.25	79 ± 17	2.1 ± 0.43
	31	6 ± 3	2 ± 1.9	1.41 ± 0.26	70 ± 14	2.2 ± 0.3
Bjork-Shiley monostrut <i>Tilting disc</i>	23		5.0	1.9		
	25	13 ± 2.5	5.57 ± 2.3	1.8 ± 0.3		
	27	12 ± 2.5	4.53 ± 2.2	1.7 ± 0.4		
	29	13 ± 3	4.26 ± 1.6	1.6 ± 0.3		
	31	14 ± 4.5	4.9 ± 1.6	1.7 ± 0.3		
Carbomedics <i>Bileaflet</i>	23			1.9 ± 0.1	126 ± 7	
	25	10.3 ± 2.3	3.6 ± 0.6	1.3 ± 0.1	93 ± 8	2.9 ± 0.8
	27	8.79 ± 3.46	3.46 ± 1.03	1.61 ± 0.3	89 ± 20	2.9 ± 0.75
	29	8.78 ± 2.9	3.39 ± 0.97	1.52 ± 0.3	88 ± 17	2.3 ± 0.4
	31	8.87 ± 2.34	3.32 ± 0.87	1.61 ± 0.29	92 ± 24	2.8 ± 1.14
	33	8.8 ± 2.2	4.8 ± 2.5	1.5 ± 0.2	93 ± 12	
Carpentier- Edwards <i>Stented bioprosthesis</i>	27		6 ± 2	1.7 ± 0.3	98 ± 28	
	29		4.7 ± 2	1.76 ± 0.27	92 ± 14	
	31		4.4 ± 2	1.54 ± 0.15	92 ± 19	
	33		6 ± 3		93 ± 12	
Carpentier- Edwards pericardial <i>Stented Bioprosthesis</i>	27		3.6	1.6	100	
	29		5.25 ± 2.36	1.67 ± 0.3	110 ± 15	
	31		4.05 ± 0.83	1.53 ± 0.1	90 ± 11	
	33		1.0	0.8	80	
Duromedics <i>Bileaflet</i>	27	13 ± 6	5 ± 3	1.61 ± 0.4	75 ± 12	
	29	10 ± 4	3 ± 1	1.40 ± 0.25	85 ± 22	
	31	10.5 ± 4.33	3.3 ± 1.36	1.38 ± 0.27	81 ± 12	
	33	11.2	2.5		85	
Hancock I or not specified <i>Stented bioprosthesis</i>	27	10 ± 4	5 ± 2			1.3 ± 0.8
	29	7 ± 3	2.46 ± 0.79		115 ± 20	1.5 ± 0.2
	31	4 ± 0.86	4.86 ± 1.69		95 ± 17	1.6 ± 0.2
	33	3 ± 2	3.87 ± 2		90 ± 12	1.9 ± 0.2
Hancock II <i>Stented bioprosthesis</i>	27					2.21 ± 0.14
	29					2.77 ± 0.11
	31					2.84 ± 0.1
	33					3.15 ± 0.22
Hancock pericardial <i>Stented bioprosthesis</i>	29		2.61 ± 1.39	1.42 ± 0.14	105 ± 36	
	31		3.57 ± 1.02	1.51 ± 0.27	81 ± 23	
Ionescu-Shiley <i>Stented bioprosthesis</i>	25		4.87 ± 1.08	1.43 ± 0.15	93 ± 11	
	27		3.21 ± 0.82	1.31 ± 0.24	100 ± 28	
	29		3.22 ± 0.57	1.38 ± 0.2	85 ± 8	
	31		3.63 ± 0.9	1.45 ± 0.06	100 ± 36	

Appendix B. (Continued)

Ionescu-Shiley low profile	29		3.31 ± 0.96	1.36 ± 0.25	80 ± 30	
<i>Stented bioprosthesis</i>	31		2.74 ± 0.37	1.33 ± 0.14	79 ± 15	
Labcor-Santiago pericardial	25	8.7	4.5		97	2.2
<i>Stented bioprosthesis</i>	27	5.6 ± 2.3	2.8 ± 1.5		85 ± 18	2.12 ± 0.48
	29	6.2 ± 2.1	3 ± 1.3		80 ± 34	2.11 ± 0.73
	18			1.7	140	
Lillehei- Kaster	20			1.7	67	
<i>Tilting disc</i>	22			1.56 ± 0.09	94 ± 22	
	25			1.38 ± 0.27	124 ± 46	
	27			1.4	78	
Medtronic- Hall	29			1.57 ± 0.1	69 ± 15	
<i>Tilting disc</i>	31			1.45 ± 0.12	77 ± 17	
	29		3.5 ± 0.51	1.6 ± 0.22		
Medtronic Intact Porcine	31		4.2 ± 1.44	1.6 ± 0.26		
<i>Stented bioprosthesis</i>	33		4 ± 1.3	1.4 ± 0.24		
	35		3.2 ± 1.77	1.3 ± 0.5		
	25		6.9	2.0	90	
Mitroflow	27		3.07 ± 0.91	1.5	90 ± 20	
<i>Stented bioprosthesis</i>	29		3.5 ± 1.65	1.43 ± 0.29	102 ± 21	
	31		3.85 ± 0.81	1.32 ± 0.26	91 ± 22	
	23		8.0			
	25		6.05 ± 1.81	1.77 ± 0.24	102 ± 16	
Omnicarbon	27		4.89 ± 2.05	1.63 ± 0.36	105 ± 33	
<i>Tilting disc</i>	29		4.93 ± 2.16	1.56 ± 0.27	120 ± 40	
	31		4.18 ± 1.4	1.3 ± 0.23	134 ± 31	
	33		4 ± 2			
	25	11.5 ± 3.2	5.3 ± 2.1			1.9 ± 1.1
On-X	27-29	10.3 ± 4.5	4.5 ± 1.6			2.2 ± 0.5
<i>Bileaflet</i>	31-33	9.8 ± 3.8	4.8 ± 2.4			2.5 ± 1.1
	25	15 ± 3	5 ± 1	2 ± 0.2	105 ± 29	2.2 ± 0.6
Sorin Allcarbon	27	13 ± 2	4 ± 1	1.8 ± 0.1	89 ± 14	2.5 ± 0.5
<i>Tilting disc</i>	29	10 ± 2	4 ± 1	1.6 ± 0.2	85 ± 23	2.8 ± 0.7
	31	9 ± 1	4 ± 1	1.6 ± 0.1	88 ± 27	2.8 ± 0.9
	25	15 ± 0.25	4 ± 0.5	1.95 ± 0.02	70 ± 1	
Sorin Bicarbon	27	11 ± 2.75	4 ± 0.5	1.65 ± 0.21	82 ± 20	
<i>Bileaflet</i>	29	12 ± 3	4 ± 1.25	1.73 ± 0.22	80 ± 14	
	31	10 ± 1.5	4 ± 1	1.66 ± 0.11	83 ± 14	
	23		4.0	1.5	160	1.0
	25		2.5 ± 1	1.34 ± 1.12	75 ± 4	1.35 ± 0.17
St Jude Medical	27	11 ± 4	5 ± 1.82	1.61 ± 0.29	75 ± 10	1.67 ± 0.17
<i>Bileaflet</i>	29	10 ± 3	4.15 ± 1.8	1.57 ± 0.29	85 ± 10	1.75 ± 0.24
	31	12 ± 6	4.46 ± 2.22	1.59 ± 0.33	74 ± 13	2.03 ± 0.32
	26		10.0			1.4
	28		7 ± 2.75			1.9 ± 0.57
Starr- Edwards	30	12.2 ± 4.6	6.99 ± 2.5	1.7 ± 0.3	125 ± 25	1.65 ± 0.4
<i>Caged ball</i>	32	11.5 ± 4.2	5.08 ± 2.5	1.7 ± 0.3	110 ± 25	1.98 ± 0.4
	34		5.0			2.6
Stentless quadrileaflet bovine pericardial	26		2.2 ± 1.7	1.6	103 ± 31	1.7
<i>Stentless bioprosthesis</i>	28			1.58 ± 0.25		1.7 ± 0.6
	30			1.42 ± 0.32		2.3 ± 0.4
Wessex	29		3.69 ± 0.61	1.66 ± 0.17	83 ± 19	
<i>Stented bioprosthesis</i>	31		3.31 ± 0.83	1.41 ± 0.25	80 ± 21	

*modified from Rosenhek, et al.¹³⁹

特集

心臓弁膜症の診断と治療—update—(その1)

変性性大動脈弁狭窄症と
動脈硬化*山本一博**
大谷朋仁**

Key Words : aortic stenosis, aging, ethnic difference

はじめに

かつては弁膜症の原因としてリウマチ熱が主流を占めていた。しかしながら、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、一時期、循環器疾患における弁膜症の位置づけは低下していた。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問題がいくつかクローズアップされており、その中の一つが大動脈弁変性症とこれに基づく大動脈弁狭窄症である。本稿では、この病態に関する現段階での知見について触れる。

疫学

欧州のデータによると、有意な弁膜症と診断される中でもっとも頻度が高いものが大動脈弁狭窄症であり、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、現在、成人の弁膜症の中で手術対象となる患者数の第1位は大動脈弁狭窄症である¹⁾。大動脈弁狭窄症の頻度は60歳前後から加齢とともに急激に増加する(図1)²⁾。その原因をみると、かつて主流であったリウマチ熱は10%程度で、80

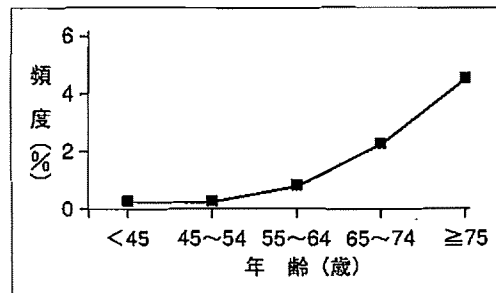


図1 一般住民における中～高度大動脈弁疾患の頻度加齢とともに、動脈弁疾患患者の頻度は増加する。(文献²⁾より引用)

%以上の患者が弁変性症に基づいている。65歳以上の高齢者を対象とした疫学調査をみると、大動脈弁変性を29%に、大動脈弁狭窄を2%に認める³⁾⁴⁾。さらに追跡調査を行うと、大動脈弁に異常を認めない高齢者にも5年間で44%の高率で大動脈弁変性をきたし、1%で大動脈弁狭窄を発症する。大動脈弁変性を認めた症例のうち9%が5年の間に大動脈弁狭窄に移行している。

現在、大動脈弁狭窄症に対する治療方針は、自覚症状の出現などを認めると弁置換術が第一選択となる。この病態が加齢とともに頻度が増加することもあり、高齢化社会の到来とともに弁置換術を受ける患者に占める高齢者の割合は増加している。いったん自覚症状が出現すると薬物療法によるコントロールには限界があるこ

* Degenerative aortic valve disease and atherosclerosis.

** Kazuhiro YAMAMOTO, M.D. & Tomohito OHTANI, M.D.: 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター〔〒565-0871 吹田市山田丘2-2〕; The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University, Suita 565-0871, JAPAN

ともあり、最近では80歳以上の患者に対する手術も稀ではなくなってきた。手術成績が向上しているとはいえ手術死亡率は3%程度あり、われわれ循環器内科医としては、いかに手術適応となるレベルの手前で病態の進行をとどめることができるか、ということが大きな課題である。

動脈硬化と大動脈弁変性症

加齢とともに大動脈弁狭窄症は増加するが、ほかの弁狭窄症はそれほど頻度が増加しない。大動脈弁が大動脈に附着しており、大動脈弁狭窄症が弁変性、弁硬化・石灰化を伴うこともあり、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、本当に動脈硬化と同一視してよいだろうか？

動脈硬化にも大動脈弁変性にも酸化ストレスが関与していることを裏づけるデータが示されているが、動脈硬化病変ではreactive oxygen species (ROS) 産生亢進が主と考えられるデータが多いのに対し、大動脈弁硬化病変ではROSの消去機能が低下していることを示すデータが得られている⁵⁾。また、動脈硬化病変の出現、進行に重要な役割を果たす平滑筋細胞が大動脈弁には存在しない。疫学データを見ると、高度大動脈弁狭窄患者で冠動脈疾患を有する割合は50%程度であり、かつ冠動脈疾患を有する患者のほとんどは大動脈弁狭窄を有さないことが示されている。

次に、大動脈弁変性の危険因子について考えてみたい。弁変性を認める患者に付随してみられる因子として、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⁶⁾。変性が進行すると石灰化をきたし、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⁷⁾。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

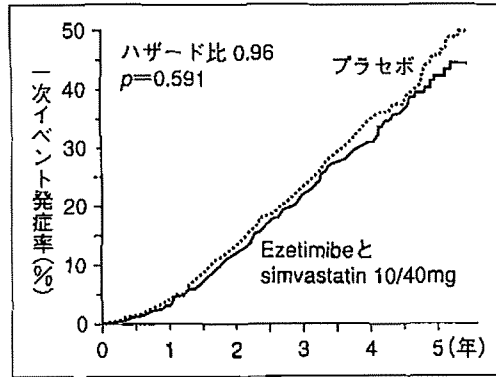


図2 大動脈弁狭窄症に対するコレステロール低下療法の効果(SEAS試験)

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¹²⁾より引用)

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⁴⁾。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⁴⁾。

狭窄症に移行したあと、その進行に関する因子をみると、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^{8)~10)}。

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、変性性大動脈弁硬化とNOTCH1の変異の関連が指摘されている¹¹⁾。NOTCH1の異常によりHrt抑制ができなくなり、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。もっと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¹²⁾、スタチンとezetimibeの併用効果をみたSEAS試験¹³⁾、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すぎず、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¹⁴⁾、Rosenhekらは無効と結論している¹⁵⁾。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。欧米のデータをみると、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¹⁶⁾。したがって、われわれ日本人において、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にすべく「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)、その結果が待たれる。

おわりに

高齢化社会の到来とともに問題化している疾

患の一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みると、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。

文 献

- 1) Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. 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.
- 2) Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005.
- 3) Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341: 142.
- 4) Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, et al. 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.
- 5) Miller JD, Chu Y, Brooks RM, et al. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 843.
- 6) Stewart B, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630.
- 7) Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V, et al. 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.
- 8) Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis : clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997 ; 95 : 2262.
 - 9) Bahler RC, Desser DR, Finkelhor RS, et al. Factors leading to progression of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1999 ; 84 : 1044.
 - 10) Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 611.
 - 11) Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005 ; 437 : 270.
 - 12) Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2389.
 - 13) Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1343.
 - 14) O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 858.
 - 15) Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004 ; 110 : 1291.

* * *

