

200926013B

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19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 山本 一博

平成22（2010）年 3月

# 目 次

## I. 総合研究報告

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) 大阪大学医学部附属病院倫理委員会承認通知書

臨床計画書

患者説明文書

同意書の書式

登録データ一覧表

データ登録システム説明書

全体会議記事録

UMIN臨床試験登録システムへの登録内容

JASS案内ポスター等

JASSホームページのトップページ

学会発表抄録

----- 10

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 109

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 112

総合研究報告書

日本人における動脈硬化性大動脈弁膜疾患の発症・進展予防に関する研究

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

## 研究要旨

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

本多施設共同調査研究は、後向き調査研究と前向き調査研究より構成し、前向き調査研究では、後向き調査研究のデータ欠損を補い、かつ後向き調査研究では評価し得なかった指標も追跡する。初年度にあたる平成19年度は、参加施設の倫理委員会でのプロトコール承認、データ登録システム確立など試験体制構築を終え症例登録を開始した。後向き調査研究の登録症例数は目標の500例に対し775例の登録を行った。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  $\geq 2.0$  m/s

調査項目

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

### 2) 前向き調査研究

対象

50才以上で、登録時に心エコー検査にて大動脈弁の変性変化または狭窄所見（後向き調査研究と同じ基準）を認め、外来追跡可能な症例300例。リウマチ性心疾患、大動脈弁位人工弁置換術あるいは大動脈弁形成術後、その他主治医が不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「大動脈弁硬化が進行した群」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「大動脈弁硬化」の進行の程度の間を関連を検討し、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弁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, Akahori H, Matsumoto M, Ohyanagi M, Mitsuno M, Miyamoto Y, Masuyama T, Increased serum neopterin in patients with nonrheumatic aortic valve stenosis *Int J Cardiol* (in press)
- 3) 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)
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Kume T, Okura H, Kawamoto T, Watanabe N, Hayashida A, Neishi Y, Miyamoto Y, Imai K, Yamada R, Yoshida K : Clinical implication of energy loss coefficient in patients with severe aortic stenosis diagnosed by Doppler echocardiography. *Circ J* 2008 72(8): 1265-1269, 2008
- 8) Imai K, Okura H, Kume T, Yamada R, Miyamoto Y, Kawamoto T, Watanabe N, Neishi Y, Toyota E, Yoshida K : C-Reactive Protein Predicts Severity, Progression, and Prognosis of Asymptomatic Aortic Valve Stenosis. *Am Heart J* 2008; 156: 713-8

## 2、学会発表

第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

第73回日本循環器学会学術集会（平成21年3月）

### 一般演題

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

2) 赤堀宏州、辻野 健、江角 章、若林可奈、

内藤芳郎、川端正明、中尾伸二、合田亜希子、川口美里、吉田千佳子、松本実佳、坂田泰史、山本一博、増山 理

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

第56回日本心臓病学会学術集会（平成20年9月）

### 一般演題

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

第72回日本循環器学会学術集会（平成20年3月）

### 一般演題

1) 若林可奈、辻野 健、合田亜希子、中尾伸二、内藤芳郎、大塚美里、松本実佳、吉田千佳子、李正明、江角 章、坂田泰史、山本一博、大柳光正、増山 理

Diabetes mellitus is an accelerator of aortic stenosis.

2) 若林可奈、辻野 健、合田亜希子、中尾伸二、内藤芳郎、大塚美里、松本実佳、吉田千佳子、李正明、江角 章、坂田泰史、山本一博、大柳光正、増山 理

Angiotensin converting enzyme inhibitor slows the progression of aortic stenosis in hypertensive patients.

(資料)

大阪大学医学部附属病院倫理委員会承認通知書

臨床計画書

患者説明文書

同意書の書式

登録データ一覧表

データ登録システム説明書

全体会議記事録

UMIN臨床試験登録システムへの登録内容

J A S S案内ポスター等

J A S Sホームページのトップページ

([http://www.sact.co.jp/jass\\_top.html](http://www.sact.co.jp/jass_top.html))

学会発表抄録

平成 19年 1 月23 日

山本 一博 殿

大阪大学医学部附属病院長

## 臨 床 研 究 許 可 書

貴殿より申請のありました下記の臨床研究について、研究を行うことを承認しましたので通知します。

なお、今後、当該臨床研究にかかわる重要な知見もしくは事情の見落としまたは出現により、承認内容通りの実施が危険ないし問題であることが明らかとなった場合には実験の停止、修正等の措置をとることがあり得ることを申し添えます。

### 記

受 付 番 号	061155
承 認 番 号	07010
課 題 名	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)
主任研究者所属	医学系研究科 循環器内科講座 特任助教授
主任研究者氏名	山本 一博

第3号様式

受付番号	061155
------	--------

平成19年 1月10日

大阪大学医学部附属病院長 殿

大阪大学医学部附属病院  
臨床研究倫理審査委員会委員長  
吉峰 俊樹

## 審 査 結 果 通 知 書

課 題 名 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)

主任研究者 医学系研究科 循環器内科講座 特任助教授

所属職氏名 山本 一博

上記申請課題について委員会で稟議審査し、平成19年 1月10日付けで、下記の通り判定しましたので通知します。

記

判 定	賛 成
条 件	なし
少数意見	特記すべき意見なし

# 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 (Japanese Aortic Stenosis Study)*

### — 研究計画書 —

#### 研究責任者

大阪大学臨床医工学融合研究教育センター/大学院医学系研究科循環器内科

特任教授 山本一博

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻機能診断科学講座 教授 中谷 敏

兵庫医科大学循環器内科 教授 増山 理

#### 機密保持に関するお願い

本計画書は、本試験運営委員会の知的所有物です。従って、本運営委員会からの文書による事前の許可なく、第三者に本計画書に関する情報を開示または漏洩しないようお願いいたします。

# 実施計画書

## 1. 研究課題

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

## 2. 研究背景および目的

現在、本邦では急速な高齢化に伴う医療財政の逼迫が深刻化しており、医療現場においても包括化診療報酬体系の導入等、質の高い医療を保持するとともに、医療費を抑制していくことが急務となってきている。限られた医療財源をより有効に活用するためには実地臨床に即した evidence-based medicine (EBM) の垂範が叫ばれて久しいが、日本人を対象とした臨床研究データは、未だ十分とは言い得ない。

わが国では高齢化人口増大とともに、食生活の欧米化、生活習慣病の蔓延にともない、動脈硬化性疾患が増加している。心臓における動脈硬化性疾患としては虚血性心疾患のほかに心臓弁膜硬化病変、特に大動脈弁狭窄症が最近10年ぐらいの間に急増しており、先進国においては新たな弁膜症のカテゴリーとして注目されている。本病態は次第に進展し、胸痛、失神、心不全などを惹起し、重症化すると外科的治療しかなく、高齢者にとっては大きなリスクを負うことになる。そこで、本病態進展の背景因子を解析し、軽度の病変の段階での介入、あるいは高リスク群への予防的介入により発症や進展が抑制されれば、その社会的意義は大である。

本病態は動脈硬化性病変の亜型としてとらえられているが、一般的な動脈硬化と全く同じ病因、病態として理解していいか、いまだ十分な臨床的データがない。また、近年の超音波検査装置の普及に伴い、軽症の大動脈弁硬化症が多く検出されるが、そのような症例に対して、大動脈弁狭窄症の重篤化を阻止しうる治療手段が確立していない。近年は、降圧薬、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬などに、本来の目的に加えた pleiotropic 効果が認められることが動物実験などにより示されており、基礎疾患に対する治療に加え、大動脈弁硬化に対して有効性を有する薬剤が見出せれば、社会福祉的にも、医療経済的にも意義は大である。

本研究は、心臓超音波検査にて大動脈弁硬化症を指摘された高齢患者を対象とした多施設共同調査研究で、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を明らかとし、追跡データの蓄積から、有効な治療法を見出すことを目的とする。本研究結果はわが国における EBM 確立に寄与するものと考えられる。

### 3. 対象

#### 1) 後向き調査研究

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または狭窄所見を認め、50才以上の症例。

#### 2) 前向き調査研究

50才以上で、登録時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または狭窄所見を認め、今後、外来追跡可能な症例。

なお、後向き調査研究で対象となった症例が、引き続き、前向き調査研究の対象となる場合も可とする

### 4. 選択基準

年齢・性別：50才以上の男女で1)ないし2)に該当する症例

#### 1)変性変化(スコア)：下記スコアにて2点以上の例

- 1 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 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 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 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)

#### 2)狭窄所見

大動脈弁通過血流速  $\geq 2.0$  m/s

### 5. 除外基準

- 1 リウマチ性心疾患
- 2 大動脈弁位人工弁置換術あるいは大動脈弁形成術後。前向き試験では手術予定が決まっている症例も除外とする。
- 3 その他主治医が不相当と判断した症例

## 6. 中止・脱落基準

下記の基準により、本研究の遂行が不可能となった症例については、理由を「調査票」に記入し、事務局へFax送付する。

- 1) 患者または代諾者から本研究への参加辞退の申し出があった場合
- 2) 試験期間の途中で患者が来院しなくなった場合

## 7. 目標症例数

- 1) 後向き調査研究

500 例

- 2) 前向き調査研究

300 例

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弁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。

## 8. 試験期間

症例登録は試験開始後3年間。試験期間は、前向き調査研究において、最終症例登録後、3年間の追跡終了まで。

## 9. 試験方法

### 1) 後向き調査研究

登録時およびそれよりもさらに2-5年前の2ポイントで以下のデータを登録し、その間の推移を検討する。(欠損データがある場合は、把握できるデータのみを登録)

#### a) 患者背景

年齢、性、身長、体重、血圧、脈拍、腹囲

高血圧、糖尿病、高脂血症(高コレステロール、高中性脂肪)、喫煙歴、冠動脈疾患、腎機能障害の有無、

内服薬の内容、

心不全重症度(NYHA)

#### b) 観察項目

##### 心エコー検査

大動脈弁硬化程度(4-1に示したスコアを用いる)

大動脈弁弁口通過血流速度、弁間最大圧較差、平均圧較差

大動脈弁弁口面積

左室径、左房径、壁厚、内径短縮率(駆出率)

大動脈径

推定肺動脈圧

大動脈弁逆流、僧帽弁逆流、三尖弁逆流の程度

血液検査(RBC、Hb、WBC、Plat、FBS、HbA1c、T-cho、HDL-cho、TG、LDL、Crnn、UA、BNP等)

#### c) 他の評価項目: 2ポイントのデータ記録時期の間における以下のイベント

狭心痛、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

## 2) 前向き調査研究

登録時、およびその後1年毎に3年間、以下のデータを追跡する。

### a) 登録時の患者背景

年齢、性、身長、体重、血圧、脈拍、腹囲

高血圧、糖尿病、高脂血症(高コレステロール、高中性脂肪)、喫煙歴、冠動脈疾患、腎機能障害の有無、

内服薬の内容、

心不全重症度(NYHA、SAS)

### b) 観察項目

#### 心エコー検査

大動脈弁硬化程度(4—1に示したスコアを用いる)

大動脈弁弁口通過血流速度、弁間最大圧較差、平均圧較差

大動脈弁弁口面積

左室径、左房径、壁厚、内径短縮率(駆出率)

大動脈径(弁輪径、ST junction 径、上行大動脈径)

大動脈弁輪部石灰化

ST junction 石灰化

推定肺動脈圧

大動脈弁逆流、僧帽弁逆流、三尖弁逆流の程度

血液検査(RBC、Hb、WBC、Plat、FBS、T-cho、HDL-cho、TG、LDL、Crnn、UA、BNP、HbA1c 等)

### c) 他の評価項目

狭心痛、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)(心血管治療内容に変化がない場合)

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