

硬化性大動脈弁狭窄症の臨床的検討

— 背景因子, 予後, 予防薬について —

なが み はる ひこ
長 見 晴 彦

キーワード：硬化性大動脈弁狭窄症, 生活習慣病, 骨粗鬆症,
アンジオテンシン変換酵素阻害剤

要 旨

今回, 硬化性大動脈弁狭窄症 (AS) 自験46例につき臨床的検討を加えた。NYHA 分類により軽症例 (36例) と重症例 (10例) に分類し背景因子, 臨床経過を検討した。硬化性 AS は高齢者に多く糖尿病, 高脂血症, 高尿酸血症などの生活習慣病罹患例, 高血圧症例, 骨粗鬆症例が多くその etiology は動脈硬化と石灰化関連因子が重要であった。また大動脈末梢動脈疾患合併例, 胸腹部大動脈壁石灰化例, 悪性疾患既往例や悪性疾患の新規発症例が多い特徴があった。3年以上の長期経過観察した46例中12例 (26.0%) に心事故が発生した。またアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) が心事故発生を有意に抑制した。硬化性 AS は一般診療所に潜在的に受診している可能性が高く, 生活習慣病罹患患者や骨粗鬆症例は特に AS の存在を確認する必要があり, その治療は大動脈弁置換術 (AVR) のみが有効であるが手術適応は厳密にすべきだと思われた。

はじめに

大動脈弁狭窄症 (AS) は従来リウマチ性, 先天性を原因とし, 島根県でも心臓外科領域では1970年代後半から1980年代にかけてはリウマチ性弁疾患の手術が大半を占めていた。しかし, 近年欧米で加齢を基礎とする硬化性 AS が増加し, 1990年代から多数の報告が見られるようになった¹⁻³⁾。必然的に心臓外科領域でも大動脈弁置換術 (AVR) 施行例が増加し, その etiology に関する研究も進み, 大動脈弁硬化が他の血管の動脈硬化と同じプロセスにより惹起される事が明らかに

なった⁴⁾。一方, 本邦では従来より硬化性 AS の頻度が低く, 硬化性 AS に対する AVR は比較的少なかったが, ここ数年硬化性 AS の報告例が増加し欧米を追随する傾向である。本邦は国立社会保障・人口問題研究所の人口推計予想によれば10年後に60歳以上が32.8%を占め, 急速に超高齢化社会を迎える。このため動脈硬化を病因とする硬化性 AS は今後, 循環器領域の非常に重要な臨床疾患になると想定される。従来の欧米の報告¹⁻³⁾では65歳以上の硬化性 AS の平均年齢は66歳から72歳程度と本邦報告例よりも若い印象を受ける。2006年の ACC/AHA の弁膜症ガイドライン⁵⁾によれば AVR の手術適応は有症状の重症 AS, あるいは無症状でも50%未満の左室駆出率を有する患者と定義されている。しかしこのガイドライン

Haruhiko NAGAMI

長見クリニック

連絡先: 〒699-1311 雲南市木次町里方633-1

は欧米の硬化性 AS の平均年齢が低い地域で有効であっても、本邦のように高齢患者が多い地域でそのまま活用できない。現段階で AS の有効な治療法が大動脈弁置換術 (AVR) のみである以上、高齢者の場合、仮に重症度で手術適応を満たしても、年齢や合併症を理由に適応外となったり、手術自体が高齢を理由に患者から拒否されるなど AVR の時期、可否に関し重症度のみで判定できない様々な要因が存在する。このような観点から今回、当院で経験した硬化性 AS の臨床的検討を行なったので報告する。

対象・方法

対象は2006年4月1日から2008年12月31日の2年6ヶ月間に当院で経験した硬化性 AS 46例である。硬化性 AS の診断は①65歳以上②大動脈弁硬化と開放制限③大動脈弁の癒合が無いか軽微④聴診所見⑤エコー施行例では大動脈弁圧較差が25 mmHg 以上⑥リウマチ性、先天性は除外し可能な限り大動脈弁圧較差 (AVPG) と大動脈弁口面積 (AVA) を算出した。さらに全例の患者背景、使用薬剤、臨床経過、心事故 (心臓死、心不全、狭心痛、失神) の有無、予後を調査した。2006年の ACC/AHA 弁膜症ガイドラインでは大動脈弁を通過する血流ジェット流速が 4 m/s (=64 mmHg) 以上が重症と定義されているが、今回は全対象に対して AVPG や AVA を測定した訳ではないため New York Heart Association

(NYHA) 分類に従い軽症例 (NYHA I, II : 34例 : 男15例, 女19例) 重症例 (NYHA III, IV : 12例 : 男6例, 女6例) の2群に分類し上記を検討した。また3年以上の経過観察が可能であった46例 (男22例, 女24例) につき心事故の有無と使用薬剤 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI), アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB), β 遮断薬, カルシウム拮抗薬, 利尿薬, HMG-CoA 還元酵素阻害薬 ; スタチン) との関連について retrospective に調査した。統計的処理は患者の背景疾患の有無, 薬剤使用の有無, 心事故発生率の有無, 男女の比率は χ^2 検定を用い, 両群の平均年齢, 経過観察期間は ANOVA と student's t-test を用いて検定した。薬剤と心事故との関係は Kaplan-Meier 法にて検定し, いずれも $P < 0.05$ を有意として評価した。

結 果

1. 症例数と年齢の関係

表1に当院での新規硬化症 AS 患者の詳細を示す。年齢と症例数との関係を見ると軽症群の平均年齢は男性が 74.7 ± 5.6 歳, 女性が 79.6 ± 6.8 歳, 重症群では男性が 76.4 ± 6.9 歳, 女性が 81.7 ± 6.9 歳であり性別にみた平均年齢は両群で有意差は認めなかった。無症候例は軽症例で36例中28例 (77.8%), 重症例で10例0例であった。

2. 両群の患者背景

骨粗鬆症により骨密度の低下例, 糖尿病, 高脂

表1 硬化性大動脈弁における基礎合併疾患とその割合

	AS 軽症例 (NYHA I, II)		AS 重症例 (NYHA III, IV)				AS 全症例			
	男性 (n=16)		女性 (n=20)		男性 (n=6)		女性 (n=4)		N=46	(%)
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)		
骨粗鬆症, 骨密度低下例	8	50.0	18	90.0	3	50.0	4	100.0	33	71.7
循環器疾患 (IHD, HT, Af), 高血圧症	15	93.7	12	60.0	5	83.3	3	75.0	35	76.0
胸部又は腹部大動脈石灰化	11	68.7	12	60.0	4	66.7	2	50.0	29	63.0
糖尿病, 高脂血症, 高尿酸血症	13	81.2	8	40.0	5	83.3	2	50.0	28	60.8
大動脈末梢血管動脈疾患	5	31.2	3	15.0	2	33.3	0	0.0	10	21.7
脳血管障害 (脳梗塞, 脳出血)	3	18.7	7	35.0	1	16.7	0	0.0	11	23.9
呼吸器疾患, 喫煙歴, CKD	11	68.7	2	10.0	3	50.0	0	0.0	16	34.7
悪性疾患	5	31.2	0	0.0	1	16.7	0	0.0	6	13.0

血症, 高尿酸血症などの生活習慣病罹患例, 大動脈末梢動脈疾患合併例, 胸腹部大動脈壁石灰化例 (図1), 悪性疾患既往例や悪性疾患の新規発症例が多い傾向にあった (表1)。僧帽弁輪石灰化の合併率は両群に差がなかった。主な薬剤の使用頻度も両群で差はなかった (表2)。

3. 心事故

経過観察中, 心事故は軽症例36例中6例 (16.7%), 重症例10例中6例の (60.0%) に発生し重症例で有意に ($p < 0.01$) 高値であった。内訳は心不全が最も多く, 軽症例の33.3%, 重症例の83.8%に発症し重症例に有意に ($p < 0.01$) 発症率が高く, さらに狭心痛, 失神も重症例に多く認めた。AVRも重症例 (70.0%) で軽症例 (0%) に比し有意に ($p < 0.01$) 高値であったが, 心臓死, 非心臓死は両群で差はなかった (表2)。

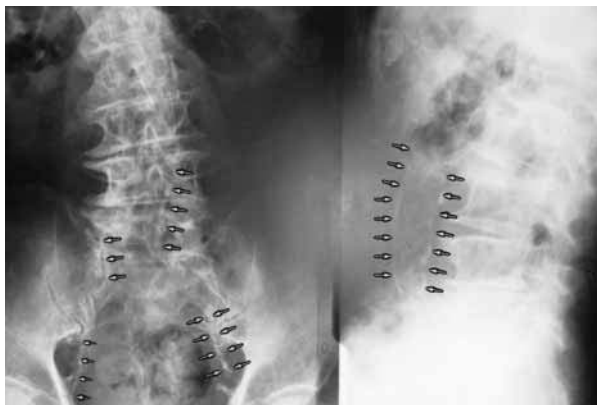


図1 硬化性大動脈弁狭窄症例の腰椎単純撮影を示す。正面像にて総腸骨動脈, 側面像にて腹部大動脈の血管壁の石灰化を示す。(→)

4. 長期経過観察患者の心事故と薬剤の関係

3年以上の経過観察中46例中12例 (26.0%) に, 心事故が発生した。心事故と薬剤の関係についてアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE) が心事故発生を有意に ($p < 0.05$) 抑制した。3年生存率は重症例の1例 (手術死) を除き97.8%であった (表2)。

考 案

硬化性 AS の新規診断症例数は年々増加して, 他疾患にて加療中の患者, また他疾患にて新規来院患者にも偶然発見される事も多く今後, 増加が予想される¹⁻³⁾。今回の検討では患者年齢は軽症例で男78.7歳, 女80.5歳, 重症例では男76.4歳, 女81.7歳と両群とも極めて高齢であった。この年齢は本邦の平均寿命に近似し, 硬化性 AS の初回診



図2 硬化性大動脈弁狭窄症例における腹部エコーにおける four chamber view による大動脈弁の弁腹部石灰化を示す。弁 (無冠弁: NCC, 左冠弁: LCC) は石灰化肥厚し, 可動域 (pliability) が制御されている。

表2 今回検討した症例の手術例, 手術死亡例, 使用薬剤, 心事故, 3年生存率を示す

	AS 軽症例 (NYHA I, II)		AS 重症例 (NYHA III, IV)		AS 全症例					
	男性 (n=16)		女性 (n=20)		男性 (n=6)		女性 (n=4)		N (=46)	(%)
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)		
手術例	0	0.0	0	0.0	4	66.7	3	75.0	7	15.2
手術死亡例					0		1		1	2.1
ACE or ARB 使用例	13	81.2	17	85.0	5	83.3	4	100.0	39	84.7
Ca antagonist 使用例	6	37.5	6	30.0	3	50.0	3	75.0	18	39.1
心事故	3	18.7	3	15.0	4	66.7	2	50.0	12	26.0
3年生存率	16	100.0	20	100.0	6	100.0	3	75	45	97.8

断時点に生命予後が既に短い状況下にある点が示唆される。年齢以外の手術リスク因子は AS 重症度に関係なく考慮されるべきで AVR が可能か否かは各施設基準はあろうが AVR の死亡率は 5% 未満に留める必要はある。

今回の検討では重症例は軽症例に比べ、心不全が有意に多かったものの心臓死は軽症例と差がなかった。これは重症例では AVR により心臓死を抑制し得た事が寄与したと考える。従って硬化性 AS は AVR により心臓死を抑制できることから、積極的に AVR を行なう事が望まれる。しかし、高齢者主体の本邦の症例に対する手術適応条件はいまだ不明確であり、欧米での報告によれば、65 歳以上を扱った報告の平均年齢は 66 歳から 72 歳 (平均 68 歳) であった¹⁻³⁾。これらの報告を基礎に作成された 2006 年 ACC/AHA 弁膜症ガイドラインに対して、手術リスク因子が多く、高齢者の多い本邦患者にそのガイドラインをそのまま適応する事は無理である。特に 2006 年 ACC/AHA 弁膜症ガイドラインは重症かつ有症状症例を手術適応としているが、症状は主観的で、多くの高齢者は自ら症状が出現しないよう生活をしているためその評価は難しい。欧米では運動負荷試験が症状有無を見極める方法として推奨されているが⁶⁾、高齢者では運動負荷試験自体が困難な症例も多く、運動負荷試験以外の症状有無の判定法が望まれる。一般的に 80 歳未満で合併症の少ない症例では 2006 年 ACC/AHA 弁膜症ガイドラインが適応されるが、80 歳未満でも合併症が多い症例では手術可否の判定が必要である。一方 80 歳以上の場合、本人・家族の意思が明確に示され、しかも手術可能な症例は AVR を積極的に薦めるべきと考える。一方、軽症例ではさらに手術適応の慎重な検討が必要である。軽症例ではその診断時に患者が既に高齢者の場合、その後重症化して手術適応となった場合は年齢自体が危険因子となる。したがってどの軽症 AS 症例が早期に重症化するかの判断が重要となる。この点につき今回の検討によ

れば生活習慣病の有症例や骨密度の低い骨粗鬆症症例は全身の動脈硬化性変化と相俟って大動脈弁の弁膜石灰化が進行する傾向にあり (図 1)、軽症例の早期重症化に関する検討が、今後重要な臨床的研究テーマと考える。

合併症のため手術適応がない高齢者は、AS の増悪を少なくとも数年間抑制できれば天寿を全うできる可能性がある。このため急性心不全などの心事故を予防できる薬剤の使用が必要となる。硬化性 AS の病因は他の動脈硬化性疾患と同様の機序であるとされ、これを抑制する可能性のあるスタチンと ACEI が欧米を中心に AS の抑制薬として盛んに研究されてきた⁷⁾。Novaro ら⁸⁾はスタチンにより大動脈弁の狭窄度が軽減できたと報告したが、最近 Cowell ら⁹⁾は electron beam CT による解析でスタチン投与でも大動脈弁の石灰化スコアや大動脈弁通過血流流速は変化がなくスタチンの効果を疑問視している。一方の ACEI については Roscnhek ら¹⁰⁾によれば臨床的有用性を見い出せず、O'Brien らは electron beam CT による検討により大動脈弁石灰化が減少したと報告するなど、どの薬剤も未だ一致した結論に達していない。今回の検討によれば 3 年以上の経過を観察できた症例ではスタチンの有効性は乏しかったが、ACEI は一定期間事故発生を抑制した。しかしその機序は明らかでない。また動物実験レベルにおいてアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) が大動脈弁膜の脂質沈着、マクロファージ浸潤、大動脈弁膜の内皮障害を抑制し、さらに石灰化関連因子としてオステオポンチン、 α 平滑筋アクチン陽性筋線維芽細胞、骨芽細胞特異的転写因子 Cbfa-1 の mRNA を抑制し、さらに大動脈弁腹側の内皮細胞の内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) を促進化する点が Arishiro ら¹¹⁾により報告されている。しかし現段階では ACEI のみ有効性がある。すなわち硬化性大動脈弁には matrix-metalloproteinase が存在し弁損傷部位で線維溶解に関与し、ACEI は大動脈弁、大動脈、左室で

この matrixmetalloproteinase を抑制する点が報告されている¹²⁾。また一般的に高齢者の場合、比較的高頻度に腹部大動脈瘤と悪性疾患を合併するが、今回検討した硬化性 AS も悪性疾患との合併率が比較的高頻度であった。高齢者では一定頻度で悪性疾患は発症する訳だから硬化性 AS との合併は偶然的な事象と考えるが、硬化性 AS の経過観察中に悪性疾患が発症した場合に硬化性 AS と悪性疾患の外科的治療のいずれを優先するか、患者背景因子、手術リスクなど個々の状況に応じ判断する必要がある。いずれにせよ、本邦では高齢者硬化性 AS はもはや common disease の一種と考えるべきで、今後大規模臨床試験の検証は必

要であるが ACEI や ARB が唯一硬化性 AS に対しての病変進行を抑制する薬剤として期待できると考える。

硬化性 AS が common disease と考えるならば専門病院よりも他疾患で受診中の一般診療所において潜在的に発見される機会が多いと思われる、特に今回の検討で示した様に生活習慣病、骨粗鬆症の患者は聴診や腹部エコー用プロベがあれば four chamber view にて無冠尖、左冠尖、右冠尖の硬化性変化、pliability の低下 (図 2) を容易に診断でき早期に専門医紹介が可能になると考える。

文 献

- 1) Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 545-550
- 2) Roger VL, Tajik AJ, Baily KR, et al. Progression of aortic stenosis in adults; new appraisal using Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1990; 119: 331-338
- 3) Faggiano P, Chizzoni G, Sorgato A, et al: Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. *Am J Cardiol* 1992; 70: 229-223
- 4) Ngo MV, Gottdiner JS, Fletcher RD, et al: Smoking and obesity are associated with progression of aortic stenosis. *Am J Geriatr Cardiol* 2001; 10: 86-90
- 5) Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*; 2006; 48: e1-e48
- 6) Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, et al. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis.: role of exercise testing. *Heart* 2001; 86: 381-386
- 7) OBrien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006. 26: 1721-172
- 8) Novaro GM, Tionx IY, Pearce GL, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001. 104: 2205-2209
- 9) Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J med* 352: 2389-2397
- 10) Brower GL, Levick SP, Janicki JS. Inhibition of matrixmetalloproteinase activity by ACE inhibitors prevents left ventricular remodeling in a rat model of heart failure. *Am J Physiol HeartCirc Physiol* 2007; 292: H3057-H3064
- 11) Arishiro K, Hoshiga M, Negoro N, et al. angiotensin receptor-1blocker inhibits atherosclerotic changes and endothelial disruption of the aortic valve in hypercholesterolemic rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2007. 49: 1482-1489
- 12) Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al: Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004. 110: 1291-1295