

原 著

高齢者大動脈弁狭窄症例における大動脈弁石灰化度と 頸動脈動脈硬化病変との関連に関する検討

長崎 治能

Correlation Between Calcific Aortic Valvular Changes and Atherosclerosis in Carotid Arteries in Elderly Patients with Aortic Stenosis

Harutaka Nagasaki (Division of Cardiology, Saitama Medical School, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan)

To examine the association among the sclerotic and calcified changes in the aortic valve, atherosclerotic changes in carotid arteries and cardiovascular risk factors in the elderly patients (>60 years old) with aortic stenosis (AS) < 1.5 cm² (aortic valve area), 49 consecutive patients (average 75.5 years old, 23 male and 26 female) were prospectively studied. The degree of calcification of the aortic valve was classified into four groups as follows, group I; no calcification, group II; mildly calcified (small isolated spots), group III; moderately calcified (multiple larger spots), and group IV; heavily calcified (extensive thickening and calcification of all cusp). We quantitatively evaluated the carotid atherosclerosis by using carotid ultrasonography. The upper limit of normal for the IMCT (intima-media complex thickening) was defined as 1.0 mm, and lesions with an IMCT \geq 1.1 mm were defined as atheromatous plaques. The traditional cardiovascular risk factors (smoking, hypertension, total cholesterol and HDL-cholesterol, diabetes) and high-sensitivity CRP and fibrin were simultaneously assessed. All patients had the calcified aortic valve. The patients in group III (n=22) and IV (n=18) were 81% of patients studied. Twenty-three (66%) of 35 patients who underwent carotid ultrasonography had atheromatous lesions. There was no significant correlation between calcific aortic valve changes and stenotic severity in this series. Although the increased LDL-cholesterol level, decreased HDL-cholesterol level and increased HbA1c% were significantly associated with severity of atherosclerotic changes in carotid arteries, they were not correlated with the severity of calcific aortic valvular changes. In conclusion, severity of calcific valvular changes in the elderly patients with aortic stenosis were not associated with cardiovascular risk factors, but carotid atherosclerosis was significantly correlated with them. These results suggest the difference in pathogenesis and development between calcific changes in aortic stenosis and carotid atherosclerosis in the elderly populations.

Keywords: calcific aortic valvular changes, atherosclerosis in carotid arteries, aortic stenosis, cardiovascular risk factors

J Saitama Med School 2004;31:67-72

(Received November 28, 2003)

I. はじめに

大動脈弁狭窄症の主な原因として、先天性、リウマチ性、硬化石灰化がある。65歳以上の大動脈弁狭窄症の90%は、三弁性の弁硬化石灰化によるものであり、高齢者の増加に伴いその絶対数も増えつつある¹⁾。高齢者の大動脈弁狭窄症の原因は、大動脈硬化病変が大動脈側の弁側に起こり、進行して大動脈弁の硬化石灰化

が生じながら進行していくとの説もあるが、その機序は不明である²⁻⁴⁾。一方、最近の研究により、動脈硬化は炎症の関与が大であることが明らかにされた⁵⁾。

本研究では、弁の硬化石灰化の重症度は、全身の動脈硬化病変と相関するとの仮説を立て、大動脈弁の硬化石灰化度および血行動態上の重症度と、中動脈である頸動脈（総頸動脈の分岐部を含む遠位部から近位部6 cm）の硬化病変との関連を検討した。同時に、動脈硬化危険因子と大動脈弁硬化石灰化の重症度および頸動脈動脈硬化重症度との関連も解析した。

II. 対象と方法

対象者：60才以上で、大動脈弁口面積 1.5 cm^2 以下である、外来通院中の患者49例(男性23例,女性26例,平均年齢75.5歳)を対象とした。先天性の2尖弁による大動脈弁狭窄症は除外した。対象例の中には、症状はあるが高齢のため手術適応でない例、他の合併症のため手術できない例、本人や家族が手術を拒否している例も含まれた。これらの例において、NYHA分類、既往歴、心臓超音波検査所見、頸動脈超音波検査所見、動脈硬化の危険因子(総コレステロール値、中性脂肪値、HDL-コレステロール値、LDL-コレステロール値[Friedewaldの式から算出した]、空腹時血糖値、HbA1c値、血清fibrin値、高感度CRP値)、投与薬について調べた。

心臓超音波検査：断層超音波検査法およびドプラ心エコー法をおこなった。使用装置として、HEWLETT PACKARD SONOS5500を使用した。検査中にvideoを撮影し、そのvideoを2人の経験のある観察者による合議性で弁の石灰化を4段階に評価(I群；石灰化なし、II群；小さく孤立する石灰化、III群；点在する石灰化、IV群；弁全体が肥厚し全体の石灰化)した⁶⁾。連続波ドプラ法から、最大流速値を測定し、簡易ベルヌーイの式から大動脈弁口前後の圧較差を計算した⁷⁾。また、パルス・ドプラ法による連続の式から弁口面積を求めた。

頸動脈超音波検査：頸動脈、特に総頸動脈分岐部は動脈硬化の好発部位であり、同部の動脈硬化度の評価は全身の動脈硬化度推定の指標となる。7.5 MHzのプロブを用いると、体表に近い血管の内膜中膜複合体厚(intima-media complex thickening; IMCT)や0.1-0.3 mm程度の局所的なプラークも描出可能である。IMCTが1.0 mm以下までを正常とし、1.1 mm以上を呈する箇所を動脈硬化性病変(プラーク)と定義した⁸⁾。またプラークを有さない頸動脈においては、IMCTの最も厚い部位を測定した。血管エコーの結果よりplaque score (PS)を算出し、動脈硬化の指標として用いた。これは分岐部を含む遠位部から近位部にかけての6 cmに渡って左右頸動脈を評価することにより、頸動脈分岐部近辺の動脈硬化度を総合的に定量化する評価法である(Fig. 1)。IMCTが1.1 mm以上の部位を異常肥厚と評価し、厚み(mm)を計測した。それらを左右の血管で総計し、PSを算出し個人の動脈硬化度の値とした。頸動脈硬化度を、PS値5未満を軽度、5以上を高度の2段階に分類した⁸⁻¹¹⁾。

統計学的解析は、併存率や頻度の比較を χ^2 検定、平均値の比較をunpaired t-test、相関関係の検定にはPearsonの相関係数を用いて、 $p < 0.05$ を有意とした。

III. 結果

1. 患者背景

患者背景をTable 1に示した。平均年齢は75.5歳、男女比は1:1で、多くの例が、動脈硬化危険因子を有していた。これら症例にみられた主な危険因子の併存率は、高血圧症67%、高脂血症28%、糖尿病26%、喫煙歴46%、虚血性心疾患20%、脳血管障害の既往8%であった。このうち、動脈硬化危険因子を、3因子有するものが9例、4因子以上を有する例が7例認められた。

2. 大動脈弁硬化石灰化度と弁狭窄重症度

本研究の対象症例は、大動脈弁口面積 1.5 cm^2 以下の症例であるが、これらの例における弁の硬化石灰化度と大動脈弁口最大流速には関連が認められなかった(Table 2)。弁硬化石灰化度が高度例では、弁口面積が減少する傾向がみられたが、統計学的には有意でなかった。

3. 大動脈弁の硬化石灰化度と動脈硬化危険因子の関連

心臓超音波検査の結果、全例において弁の石灰化が確認された。その程度から、I群はなし、II群9例(18.3%)、III群22例(44.8%)、IV群18例(36.7%)に分類された。II群とIII+IV群の2群に分類し、動脈硬化危険因子との関連を検討した(Table 2)。III+IV群

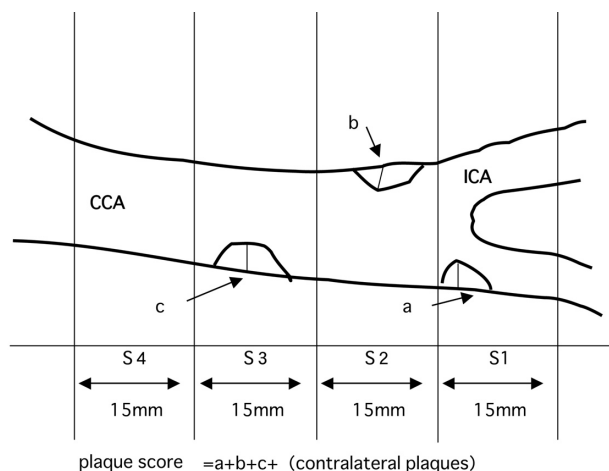


Fig. 1. Diagram of evaluation of carotid atherosclerosis. The cervical carotid artery was evaluated using a 7.5-MHz duplex type probe. Plaque score was computed by summing maximum thickness in millimeters of plaques in each segment on both sides ($a+b+c$ +contralateral plaques). S1, region of internal carotid artery (ICA) <15 mm distal to its bifurcation from common carotid artery (CCA); S2, region of ICA and CCA <15 mm proximal to bifurcation; S3, region of CCA >15 mm and <30 mm proximal to bifurcation; S4, region of CCA >30 mm proximal to bifurcation below flow divider. Length of individual plaques was not considered in determining plaque score. Modified from the references ⁸⁻¹⁰⁾.

では、年齢、収縮期血圧、大動脈弁圧較差、空腹時血糖値、高感度CRP値、fibrin値、IMCTがⅡ群より高い傾向があったが、中性脂肪値のみが有意に高値であった。Ⅱ群で、大動脈弁口面積および最大流速値、総コレステロール値、HDL-コレステロール値がⅢ+Ⅳ群より高い傾向がみられたが、統計学的には有意ではなかった。LDL-コレステロール値は、Ⅲ+Ⅳ群でⅡ群より高値であったが、有意差は認められなかった。

Table 1. Clinical Characteristics of the Patients

Aortic stenosis(AS)		n=49
Male		n=23
Female		n=26
Age,y.		75.5±7.7
Hypertension	n=33	67%
Hyperlipidemia	n=14	28%
Diabetes mellitus	n=13	26%
Smoking	n=23	46%
IHD	n=10	20%
Old CVD	n=4	8%

IHD:ischemic heart disease

CVD:cerebrovascular disease

4. 大動脈弁狭窄度と動脈硬化危険因子との関連

大動脈弁口最大流速および大動脈弁口面積と総コレステロール値、HDL-コレステロール値、糖尿病の有無等の動脈硬化危険因子との関連は認められなかった。

5. 大動脈弁硬化石灰化度と頸動脈動脈硬化度との関連

頸動脈に1.1 mm以上のプラーク病変を認めた症例は、頸動脈超音波検査を施行できた35例中23例(66%)で、平均最大IMCTは 1.5 ± 0.8 mmであった。PS値から、頸動脈硬化軽度群17例、重症群18例に分けた。大動脈弁硬化石灰化が高度なⅢ+Ⅳ群の28例中16例(57.3%)、Ⅱ群の7例中2例(28.5%)に、重症の頸動脈硬化病変を認めたが、両者間には有意な関係はみられなかった(Table 3)。また、大動脈弁狭窄の血行動態上の重症度の指標である大動脈弁口面積、大動脈弁圧較差および弁硬化石灰化度の重症度(群分類)にも、両群間で差は認めなかった。

6. 大動脈弁狭窄度と頸動脈動脈硬化度との関連

大動脈弁口最大流速および大動脈弁口面積で評価した大動脈弁狭窄度の評価と頸動脈IMCTとPSとの関連は認められなかった。

7. 頸動脈硬化度と動脈硬化危険因子との関連

頸動脈硬化高度群は軽度群に比して、空腹時血糖値、HbA1c値は有意に高値で、HDL-コレステロール値は有意に低値で、両群間で統計学的差が認められた。

Table 2. Clinical Characteristics of the Patients with Aortic Valve Calcification in Group II and Group III, IV

	Group II	Group III and IV	p-value
Male/Female	4/5	19/21	n.s.
Age,y.	73.3±8.0	75.6±7.8	n.s.
Hypertension	44.4%	72.5%	n.s.
Hyperlipidemia	37.5%	28.9%	n.s.
Diabetes mellitus	25.0%	28.2%	n.s.
Smoking	44.4%	47.5%	n.s.
IHD	12.5%	23.6%	n.s.
Old CVD	12.5%	7.8%	n.s.
AVA,cm ²	0.93±0.28	0.81±0.26	n.s.
Peak velocity,m/sec	3.69±1.01	3.66±0.98	n.s.
Pressure gradient,mmHg	52.5±35.4	57.3±30.8	n.s.
Systolic BP,mmHg	131±77.8	135±13.7	n.s.
T-cho,mg/dl	198±32.1	192±35.2	n.s.
TG,mg/dl	75±23.8	109±43.8	0.04
HDL-cho,mg/dl	56.5±18.7	49.2±16.2	n.s.
FBS,mg/dl	106±35.3	120±54.8	n.s.
HbA1c%	5.3±0.5	5.6±1.2	n.s.
Hight-sensitivity CRP, μ g/dl	75±58.1	140±120.2	n.s.
Fibrin,mg/dl	362±63.5	379±86.0	n.s.

IHD:ischemic heart disease, CVD:cerebrovascular disease, AVA:aortic valve area

BP:blood pressure, T-cho:total cholesterol, TG:triglyceride, HDL-cho:high density lipoprotein cholesterol

FBS:fasting blood sugar, CRP:c-reactive protein

高感度CRP値, fibrin値, 収縮期血圧値には差はみられなかった(Table 3). 他の頸動脈硬化度の指標である最大IMCTとHbA1cとHDL-コレステロール値との間に, 弱いながら有意な相関が認められた(Fig. 2).

IV. 考 察

本研究の対象である, 大動脈弁口面積 1.5 cm^2 以下の中等度以上の大動脈弁狭窄症の全例に弁硬化石灰化病変が認められた. しかし, 弁の硬化石灰化と弁口面積との間には相関はみられなかった. 大動脈弁硬化石灰化度および狭窄重症度と動脈硬化危険因子との関連を検討したが, 統計学的には, 大動脈弁硬化石灰化度と空腹時中性脂肪値のみが有意であった.

本研究では, 大動脈弁の硬化石灰化の指標として, 心臓超音波検査で評価した石灰化scoreを用いたが, その程度と総コレステロール値等の動脈硬化危険因子には関連が見られなかった. 心臓超音波法を用いて弁硬化石灰化の有無を評価し, 病変の有無と臨床因子との関連を5200人の多数で検討したCardiovascular Health Study では, 大動脈弁石灰化の危険因子は, 年齢, 男性, 低身長, 喫煙歴, 高血圧歴, リポ蛋白(a) (Lipoprotein (a); Lp(a)) 高値が主たるもので, 他にLDL-コレステロール高値が有意なものであったとし

ている¹²⁾. また, Helsinki Aging 研究では, 年齢, 高血圧, 低body mass indexが危険因子であり, 糖尿病, 喫煙, 高コレステロール血症は関連がみられなかったことが報告されている¹³⁾. 本邦では, Lp(a) 高値が関連したとの研究結果が示されている¹⁴⁾. これらの研究は, 主として大動脈弁の病変の有無と臨床因子との関連を解析しており, 本研究とは対象例が異なると考えられる.

最近の研究では, 動脈硬化の重症度と進展のマーカーとして, 高感度CRPが注目されているが¹⁵⁾, 本研究では, 高感度CRP値および血中fibrin値と大動脈弁の硬化石灰化度との関連はみられなかった.

重症大動脈弁狭窄症であるが無症状例を対象にして, 平均約2年間, 弁狭窄進行に関与する要因を検討した研究から, 大動脈弁の中等度以上の石灰化が唯一の予測因子であることが報告されている⁹⁾. この研究では, 弁狭窄が進行して手術適応となる経過と年齢, 高血圧, 高コレステロール血症等の臨床因子とは関連がなかったとしている. この結果は, 我々の研究と同様に, その重症度に関与する要因が認められないものであった. その共通点は研究対象例が, 弁硬化のためにすでに大動脈弁狭窄症を発症した例であったことである.

Table 3. Clinical Characteristics of the Patients with Mild and Severe Carotid Atherosclerosis

	PS mild	PS severe	p-value
Male/Female	5/12	10/8	n.s.
Age,y.	73.2±0.9	76.2±6.6	n.s.
Hypertension	58.8%	83.3%	n.s.
Hyperlipidemia	41.1%	27.7%	n.s.
Diabetes mellitus	11.7%	33.3%	n.s.
Smoking	29.4%	55.5%	n.s.
IHD	23.5%	16.6%	n.s.
Old CVD	5.8%	16.6%	n.s.
AVA,cm ²	0.89±0.27	0.84±0.28	n.s.
Peak velocity,m/sec	3.57±0.99	3.63±0.79	n.s.
Pressure gradient,mmHg	54.6±31.5	52.9±25.3	n.s.
Systolic BP,mmHg	134±14.5	134±14.4	n.s.
T-cho,mg/dl	202±29.8	188±36.4	n.s.
TG,mg/dl	99.8±49.3	105.2±34.9	n.s.
HDL-cho,mg/dl	55.2±17.3	42.3±15.0	0.01
FBS,mg/dl	96.5±21.0	125.7±60.2	0.04
HbA1c%	5.0±0.6	5.6±1.1	0.01
Hight-sensitivity CRP, $\mu\text{g/dl}$	243±483	260±470	n.s.
Fibrin,mg/dl	369±83.4	379±80.2	n.s.
IMCT,mm	1.05±0.62	1.94±0.62	<0.01
Score III or IV	70%	88.8%	n.s.

PS:plaque score, IHD:ischemic heart disease, CVD:cerebrovascular disease

AVA:aortic valve area, BP:blood pressure, T-cho:total cholesterol, TG:triglyceride

HDL-cho:high density cholesterol, FBS:fasting blood sugar

IMCT:intima-media complex thickening

本研究からは、大動脈弁の硬化石灰化度および狭窄重症度と頸動脈動脈硬化には、関連は認められなかった。大動脈弁硬化石灰化度と頸動脈動脈硬化の程度とを比較した研究は少なく、重症大動脈弁狭窄症例では、冠動脈疾患例よりも頸動脈動脈硬化は軽度であるとの報告がある¹⁰⁾。その原因として血圧低下がむしろ防御的に作用することが推測されている。また、大動脈弁狭窄症例の弁置換術前と術1年後に、頸動脈のIMCTを比較した研究では、術後では血管のリモデリングが起り、IMCT値は増加する結果が示されている。これは術後には血圧が上昇し、頸動脈内皮にかかる負担が増加するためIMCTが増加すると考えられている。本研究では、このような流体力学的

要因を、分析に加えていないが、頸動脈動脈硬化の初期病変に影響を与えている可能性があり、今後検討すべき点であると考えられる。

本研究から、頸動脈動脈硬化の重症度と、HDL-コレステロール低値、空腹時血糖高値、HbA1c高値とに関連がみられた。Handaらは、同様の検討から、頸部動脈硬化病変と、年齢、性別、高脂血症、糖尿病との関連を認めたが、高血圧、喫煙歴との関連性は無かったことを報告している⁹⁾。本研究の結果も、高齢者においても、脂質異常、耐糖能異常が、頸動脈硬化の危険因子であることを確認するものであった。

Pohleらは、石灰化を伴う大動脈弁狭窄症例では、LDL-コレステロール値が130 mg/dlを越えると、病変が進行しやすいことを報告した²⁾。本研究の対象例のLDL-コレステロールの平均値は121±33.9 mg/dlであり、彼らの報告にくらべると低値であった。本研究の治療的な意義を考察すると、大動脈弁狭窄症に対する有効な内科治療法がないため、やや低めのコレステロール値の例であっても、進行阻止のためのコレステロール低下療法は検討に値する治療法であると考えられる。

本研究の限界は次のような点にあると考えられる。本研究では、高齢者ですでに大動脈弁に変化が生じ弁口面積が中等度以上に減少した例を対象に、重症度と動脈硬化危険因子との関連を検討したため、重症度に影響する因子の解析となった点である。さらに、大動脈弁硬化症発症と動脈硬化危険因子との関連を検討するためには、年齢、性別を一致させた健常者をコントロールとする方法が必要である。また、大動脈弁硬化石灰化の評価を、心エコー検査を用いて石灰化度を指標として行ったが、解像力に限界があり定性的評価にとどまった。今後、治療による効果判定を行うためには、心臓超音波法を用いた弁石灰化の定量的方法、あるいは定量化が容易なEBCT (electron beam computed tomography) を用いるのがよいと考えられる¹⁾。

V. 結 語

高齢者の大動脈弁狭窄症における頸動脈の動脈硬化病変の併存率は高率であったが、大動脈弁の硬化石灰化の重症度と頸動脈病変の重症度には関連は認められなかった。大動脈弁硬化石灰化重症度には中性脂肪値が、頸動脈硬化病変の重症度には耐糖能障害と、高LDL-コレステロール値、低HDL-コレステロール値が、関連する結果が得られた。高感度CRP値は、大動脈弁硬化石灰化、頸動脈硬化の重症度と関連しなかった。本研究から、大動脈弁硬化石灰化の重症度には、伝統的な動脈硬化危険因子との関連は認められず、頸動脈のような中動脈動脈硬化とは異なる臨床因子の影響と機序が推測された。

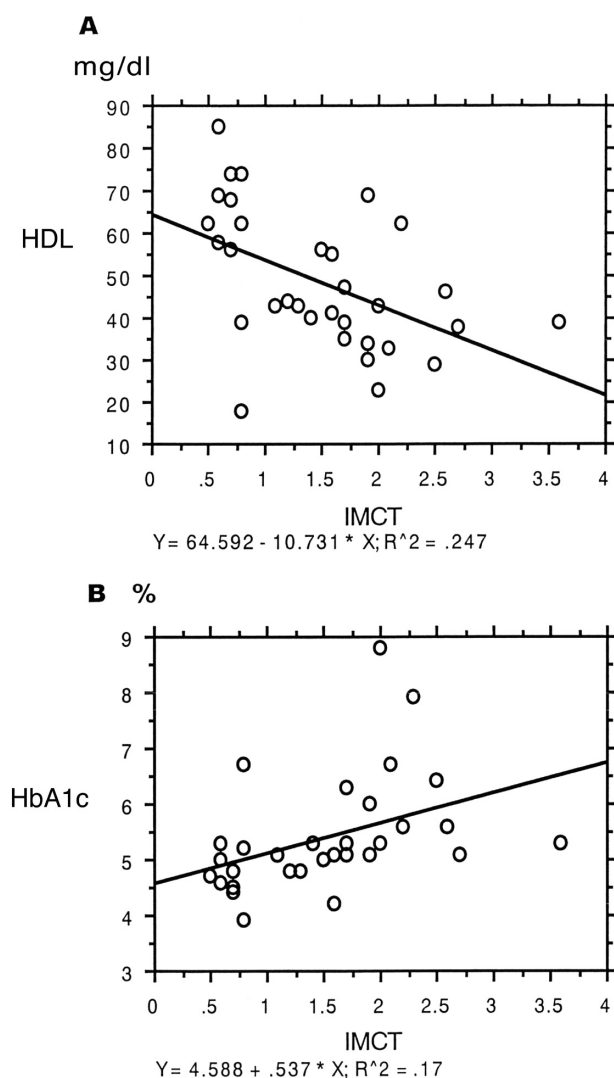


Fig. 2. A, Scatterplot of intima-media complex thickening: IMCT(x-axis) and HDL cholesterol level in mg/dl(y-axis). Bold line indicates regression line. The corresponding correlation coefficient was $r=0.24$ ($p<0.01$). B, Scatterplot of IMCT(x-axis) and HbA1c%(y-axis). Bold line indicates regression line. The corresponding correlation coefficient was $r=0.17$ ($p=0.01$).

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究のために終始ご懇篤なる御指導を賜りました、埼玉医科大学循環器内科学教室 西村重敬教授に深甚なる謝意を捧げますと共に、御協力いただいた循環器内科学教室、心臓病センター心エコー室の皆様には感謝いたします。なお、本論文の要旨の一部は第51回日本心臓病学会において発表された。

文 献

- 1) 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;341:142-7.
- 2) Pohle K, Maffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, et al. Progression of aortic valve calcification. *Circulation* 2001;104:1927-32.
- 3) Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, Obrien KD. Characterization of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis. *Circulation* 1994;90:844-53.
- 4) Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis. *Circulation* 2000;101:2497-502.
- 5) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
- 6) Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611-7.
- 7) Laskey WK, Kussmaul WG. Subvalvular gradients in patients with valvular aortic stenosis. *Circulation* 2001;104:1019-22.
- 8) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Ogawa S, Fukunaga R, et al. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990;21:1567-72.
- 9) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Kamada T. Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. *Stroke* 1995;26:1781-6.
- 10) Nagao T, Sadoshima S, Ibayashi S, Takeya Y, Fujishima M. Increase in extracranial atherosclerotic carotid lesion in patients with brain ischemia in Japan. *Stroke* 1994;25:766-70.
- 11) 福島洋行, 伊藤幹彦, 石丸新, 岩本俊彦, 高崎優. 閉塞性動脈硬化症に併存する頸動脈病変. *脈管学* 2001;41:37-41.
- 12) Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.
- 13) Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001;88:693-5.
- 14) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
- 15) Galante A, Pietroiusti A, Vellini M, Piccolo P, Possati G, Bonis MD, et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1078-82.
- 16) Irace C, Gnasso A, Cirillo F, Leonardo G, Ciamei M, Crivaro A, et al. Arterial remodeling of the common carotid artery after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis. *Stroke* 2002;33:2446-50.