

老人性大動脈弁石灰化進行の機序に関する検討

Progression of Senile Aortic Valve Calcification : Echocardiographic and Clinical Assessment

澤田 準
竹内 伸子
青木 啓一
渡辺 熙
古田 昭一
加藤 和三

Hitoshi SAWADA
Nobuko TAKEUCHI
Keiichi AOKI
Hiroshi WATANABE
Shoichi FURUTA
Kazuzo KATO

Abstract

Factors involved in the progression of senile aortic valve calcification were evaluated by analyzing the clinical and echocardiographic characteristics of patients older than 69 years with senile aortic valve calcification. The patients were divided into three groups; group 1 : 46 male and 40 female patients with calcification of one cusp and almost normal pliability of three cusps, group 2 : 48 males and 55 female patients with calcification of two or three cusps, mildly reduced pliability of calcified cusps, and aortic valve area (AVA) ≥ 2.0 cm², group 3 : 26 male and 31 female patients with calcification of two or three cusps, significantly reduced pliability of calcified cusps, and AVA ≤ 1.5 cm².

There were no significant differences in age, weight, height, left ventricular dimension, or left ventricular wall thickness between these three groups. For male patients, the end-diastolic maximum left ventricular outflow tract dimensions (LVOT) in groups 1, 2, and 3 were 20 ± 2 mm, 19 ± 2 mm ($p < 0.01$ vs group 1), and 17 ± 3 mm ($p < 0.001$ vs group 1, $p < 0.01$ vs group 2), respectively. For female patients, the LVOTs of groups 1, 2, and 3 were 18 ± 2 mm, 16 ± 2 mm ($p < 0.001$ vs group 1), and 16 ± 2 mm ($p < 0.001$ vs group 1), respectively. Reduction in LVOT was not associated with left ventricular hypertrophy or decrease in dimension of aortic annulus. In female patients, the frequency of mitral annular calcification of group 3 was 61% [$p < 0.05$ vs group 1 (35%), $p < 0.01$ vs group 2 (25%)]. In male patients, the frequency of hypercholesterolemia was 69% in group 3 [$p < 0.05$ vs group 1 (41%)].

We concluded that changes in velocity and/or direction of left ventricular outflow due to reduction in left ventricular outflow tract dimension may accelerate the progression of senile aortic valve calcification.

Key Words

aortic valve stenosis, aging, atherosclerosis (calcification), echocardiography

はじめに

大動脈弁の石灰化は高齢者にしばしば認められる変化であり、高齢者の大動脈弁狭窄の原因としては老人性大動脈弁石灰化が最も多いことが知られている^{1,2)}。しかし老人性大動脈弁石灰化がすべて大動脈弁狭窄にまで進行するわけではないことから、老人性大動脈弁石灰化が進行するためには、大動脈弁に石灰化を生じる

要因の他に、石灰化を進行させる要因が必要であると考えられる。老人性大動脈弁狭窄例においては、狭窄が進行した段階では高齢のため手術が困難となっている場合もあり、石灰化が進行しやすい例を早期に検出することは、手術時期を判断するためにも重要である。老人性大動脈弁石灰化が進行する機序に関しては、弁の機械的損傷 (wear-and-tear) であるという説^{1,3)}、冠動脈疾患⁴⁾ や僧帽弁輪石灰化⁵⁾ との関連から動脈硬化

心臓血管研究所：〒106 東京都港区六本木 7-3-10

The Cardiovascular Institute, Tokyo

Address for reprints : SAWADA H, MD, The Cardiovascular Institute, Roppongi 7-3-10, Minato-ku, Tokyo 106

Received for publication September 5, 1994; accepted November 7, 1994

性病変とする説などがあるが、いずれも根拠に乏しい。またCa代謝異常⁶⁾ですべての老人性大動脈弁石灰化の機序を説明することも困難である。

本研究では、大動脈弁石灰化の程度が異なる症例の特徴を比較することにより、老人性大動脈弁石灰化を進行させる要因を抽出し、その意義について検討する。

対象と方法

対象は70歳以上の老人性大動脈弁石灰化例246例である。1弁尖が石灰化しているが弁尖の可動性がほぼ正常であった男46例、女40例を第1群、2弁尖以上が石灰化しているが弁尖の可動性低下が軽度で断層像で大動脈弁の十分な開口を認め、大動脈弁口面積が 2.0 cm^2 以上あった男48例、女55例を第2群、2弁尖以上の石灰化と石灰化した弁尖の明らかな可動性低下を認め、弁口面積 1.5 cm^2 が以下であった男26例、女31例を第3群とした。男女とも年齢、体重、身長に群間差は認められなかった(Table 1)。

僧帽弁尖に肥厚石灰化などの病変を認めず、大動脈弁尖が3尖で、弁尖に幅3mm以上の輝度増加を認め、交連が癒着していない状態を老人性大動脈弁石灰化とした。なお大動脈弁置換術を行ったのは第3群の2例であり、いずれも非リウマチ性病変であることが確認された。

大動脈弁口面積は、左室流出路を円筒形と仮定して収縮中期の左室流出路断面積を求め、ドップラー法により流速の時間積分値を計測し、連続の式により計算した。拡張終期から収縮期にかけて観察した左室流出路短軸像は円形に近く、左室流出路を円筒形と仮定することによる誤差は少ないと判断した。

拡張終期傍胸骨左室長軸像において、心室中隔左室側面と上行大動脈のなす最小角度(心室中隔大動脈角)、左室流出路径、大動脈弁輪径、Valsalva洞径、およびValsalva洞より5mm遠位における大動脈径を計測した(Fig. 1)。

75g糖負荷試験により糖尿病と診断された例、糖尿病治療例、空腹時血糖が 120 mg 以上の例を糖尿病とした。収縮期血圧 150 mmHg 以上、拡張期血圧 90 mmHg 以上および高血圧治療例を高血圧とした。血清総コレステロール値 220 mg/dl 以上、HDLコレステロール値 40 mg/dl 以下および高脂血症治療例を高脂血症とし

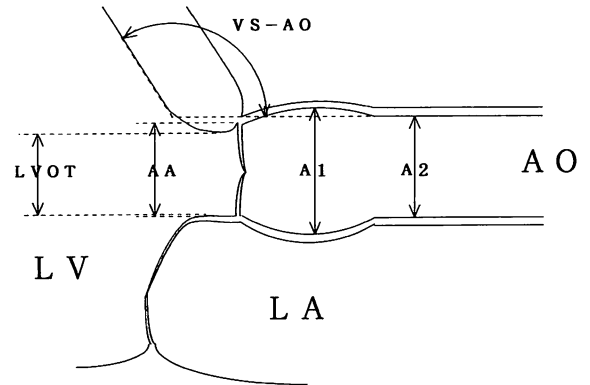


Fig. 1 Echocardiographic measurements

Measurements were obtained at the end of diastole.

LV=left ventricle; LA=left atrium; AO=ascending aorta; LVOT=dimension of left ventricular outflow tract; AA=dimension of aortic annulus; A1=dimension of the sinus of Valsalva; A2=aortic dimension, 5 mm distal to the sinus of Valsalva; VS-AO=angle between ventricular septum and ascending aorta

た。Body mass index が22を超えた場合を肥満と判定した。

頻度の比較には χ^2 検定、計測値の群間比較には分散分析とmodified *t*-testを用い、いずれも両側検定で $p < 0.05$ の場合を有意とした。

結 果

男では左室流出路径が第1群 20 ± 2 、第2群 19 ± 2 、第3群 $17 \pm 3\text{ mm}$ で、3群間に差を認めた。内径短縮率は第1群 0.40 ± 0.08 、第2群 0.38 ± 0.09 に対し、第3群は 0.34 ± 0.11 と第1群より減少していた(Table 2)。高脂血症が第1群(41%)より第3群(69%)に多く認められた(Table 1)。

女では左室流出路径が第1群で $18 \pm 2\text{ mm}$ であったのに対し、第2群 $16 \pm 2\text{ mm}$ 、第3群 $16 \pm 2\text{ mm}$ で、ともに第1群より減少していた。Valsalva洞より5mm遠位における大動脈径は第2群($28 \pm 4\text{ mm}$)より第3群($31 \pm 4\text{ mm}$)で増大していた。僧帽弁輪石灰化は第1群(35%)、第2群(25%)より第3群(61%)に多く認められた。左室流出路において幅が3mm以上あった大動脈弁逆流は、第1群(30%)より第3群(58%)に多く認められた(Table 2)。

その他の心エコー図所見、動脈硬化の危険因子、心筋梗塞の頻度などには男女とも群間差を認めなかった。

Table 1 Clinical data of patients studied

Gender	Male			Female		
	1	2	3	1	2	3
No. of patients	46	48	26	40	55	31
Age (yrs)	78±5	78±5	79±5	78±4	78±5	79±6
Weight (kg)	61±9	62±10	60±10	51±9	49±9	47±8
Height (cm)	162±6	163±5	161±7	150±5	149±6	148±6
MI: n (%)	8 (17)	13 (27)	6 (23)	4 (10)	7 (13)	7 (23)
Hyperlipidemia : n (%)	19 (41)	28 (58)	18 (69)*	18 (45)	33 (60)	17 (55)
Hypertension : n (%)	26 (57)	28 (58)	14 (54)	17 (43)	34 (62)	17 (55)
Smoking : n (%)	33 (72)	38 (79)	19 (73)	8 (20)	19 (35)	8 (26)
DM : n (%)	5 (11)	12 (25)	4 (15)	3 (8)	6 (11)	6 (19)
Hyperuricemia : n (%)	11 (24)	19 (40)	9 (35)	3 (8)	5 (9)	3 (10)
Obesity : n (%)	30 (65)	35 (73)	17 (65)	20 (50)	29 (53)	16 (52)
Alcohol : n (%)	30 (65)	32 (67)	15 (58)	5 (13)	14 (25)	5 (16)

Data is indicated as mean ± standard deviation.

**p*<0.05 vs group 1.

Group 1 : patients with calcification of one cusp and almost normal pliability of calcified cusp

Group 2 : patients with calcification of two or three cusps and aortic valve area ≥ 2 cm²

Group 3 : patients with calcification of two or three cusps and aortic valve area ≤ 1.5 cm²

MI = myocardial infarction; Hyperlipidemia = serum total cholesterol ≥ 220 mg/dl, HDL-cholesterol ≤ 40 mg/dl, or under treatment; Hypertension = systolic pressure ≥ 150 mmHg, diastolic pressure ≥ 90 mmHg, or under treatment; Smoking = history of smoking; DM = diabetes mellitus or fasting blood glucose ≥ 120 mg/dl; Hyperuricemia = serum uric acid ≥ 7.4 mg/dl; Obesity = body mass index > 22; Alcohol = history of alcohol abuse

Table 2 Echocardiographic characteristics of patients studied

Gender	Male			Female		
	1	2	3	1	2	3
No. of patients	46	48	26	40	55	31
LVDd (mm)	47±7	47±6	47±6	43±5	43±5	43±5
LVDs (mm)	28±8	29±7	32±9	24±4	26±6	26±6
VSTh (mm)	11±2	11±2	11±2	10±2	10±2	11±1
PWTh (mm)	10±1	10±1	10±2	10±1	10±1	10±2
FS (%)	40±8	38±9	34±11* ²	44±7	40±9	40±9
LAD (mm)	37±9	37±7	39±6	37±7	38±8	40±11
LVOT (mm)	20±2	19±2* ²	17±3* ^{2,*3}	18±2	16±2* ³	16±2* ³
LVOT/LVDd (%)	44±7	41±5* ¹	37±5* ^{1,*3}	43±7	37±5* ³	36±6* ³
LVOT/AA (%)	98±7	92±8* ³	85±10* ^{3,*3}	93±10	84±8* ³	81±8* ³
AA (mm)	20±2	20±1	20±2	19±2	19±2	19±2
A1 (mm)	35±3	34±3	34±3	31±4	31±3	31±3
A2 (mm)	31±4	30±3	31±4	30±4	28±4	31±4* ²
VS-AO (degree)	111±10	112±9	113±11	105±15	107±14	111±11
MAC : n (%)	7 (15)	8 (17)	9 (35)	14 (35)	14 (25)	19 (61)* ^{2,*1}
AR : n (%)	17 (37)	22 (46)	13 (50)	12 (30)	21 (38)	18 (58)* ¹
LVH : n (%)	2 (4)	1 (2)	2 (8)	3 (8)	4 (7)	2 (6)
SS : n (%)	5 (11)	0 (0)	0 (0)	5 (13)	9 (16)	1 (3)

Data is indicated as mean ± standard deviation.

*¹*p*<0.05 vs group 1, *²*p*<0.01 vs group 1, *³*p*<0.001 vs group 1, *¹*p*<0.05 vs group 2, *²*p*<0.01 vs group 2, *³*p*<0.001 vs group 2.

LVDd = left ventricular end-diastolic dimension; LVDs = left ventricular end-systolic dimension; VSTh = ventricular septal thickness; PWTh = left ventricular posterior wall thickness; FS = fractional shortening; LAD = left atrial dimension; MAC = mitral annular calcification; AR = aortic regurgitation detected by color flow mapping; LVH = left ventricular hypertrophy = VSTh ≥ 13 mm and/or PWTh ≥ 12 mm; SS = sigmoid septum. Other abbreviations as in Fig. 1, Table 1.

考 察

老人性大動脈弁石灰化例においては心室中隔大動脈角が石灰化を認めない例より大であったこと、石灰化が最初に無冠尖に出現する傾向があったことから、左室流出血流方向と大動脈弁老人性石灰化の出現には関連があり、左室流出血流による大動脈弁尖の機械的損傷は老人性大動脈弁石灰化を生じる要因の一つであると推定した⁷⁾。しかし今回の検討では、心室中隔大動脈角と大動脈弁石灰化の程度に関連は認められず、左室流出血流方向と大動脈弁の位置関係は老人性大動脈弁石灰化の出現に必要な要因ではあるが、石灰化を進行させる要因ではないと考えられた。

今回、男女両方において大動脈弁石灰化の程度と関連が認められたのは、左室流出経路の減少であった。老人性大動脈弁石灰化の頻度に関する検討においても、大動脈弁口面積減少群では左室流出経路減少例の頻度が高いと報告されているが、この報告では左室流出経路減少を大動脈弁口面積を過小評価する要因としてとらえている⁸⁾。しかし今回の対象においては、ドップラー法による大動脈弁狭窄の程度と断層法で判断した大動脈弁尖の石灰化および可動性低下の程度は平行しており、左室流出経路減少により大動脈弁口面積が過小評価された可能性は低いと考えられた。女性では、第2群と第3群の大動脈弁口面積に明らかな差があるにもかかわらず、左室流出経路には差が認められなかった事実も、左室流出経路減少により大動脈弁口面積が有意に過小評価された可能性が低いことを支持するものであった。さらに大動脈弁輪径に群間差がなかったことより、左室流出経路減少に伴って大動脈弁輪径が減少したために大動脈弁口面積が減少した可能性も否定された。以上より、今回の対象における大動脈弁口面積減少は、大動脈弁尖自体の変化によるものであると判断された。

左室流出経路の減少が大動脈弁狭窄の進行や加齢に伴って生じた変化である可能性も考えられる。しかし心室中隔大動脈角、左室壁厚、左室径などに群間差がなく、第3群においても左室肥大やS字状中隔の頻度はわずかであったことなどから、左室肥大やS字状中隔などの左室形態変化のために左室流出経路が減少した可能性は否定しうると考えられた。さらに大動脈弁口面積減少が極めて軽度であった第2群においても左

室流出経路が減少していたことから、大動脈弁狭窄が生じた結果、左室流出経路が減少した可能性も低いと考えられた。今回得られた結果から、左室流出経路減少に伴って左室流出血流の速度や方向などが変化することにより大動脈弁に対する機械的負荷が増大し、弁尖が損傷を受け、石灰化が進行するという機序が推定された。

高齢で冠動脈疾患を合併している例では大動脈弁狭窄の進行が速いという報告³⁾や、動脈硬化性病変と考えられている僧帽弁輪石灰化と老人性大動脈弁狭窄の程度に関連があるとする報告⁴⁾は、老人性大動脈弁狭窄が動脈硬化性病変である可能性を示唆している。今回、男性において第3群に高脂血症例が多く認められたことから、少なくとも男性では、老人性大動脈弁石灰化の進行に高脂血症が関与している可能性は否定できなと考えられた。また女性においては第3群に僧帽弁輪石灰化が多く認められており、高齢女性では僧帽弁輪石灰化を生じる要因が大動脈弁石灰化の進行に関与している可能性が示唆された。しかし老人性大動脈弁狭窄が動脈硬化性病変であることを支持する男女共通の因子は認められなかった。また大動脈弁石灰化の有無、あるいは大動脈弁石灰化の程度と、胸部X線写真における胸部大動脈壁石灰化の有無に関連が認められなかった⁷⁾ことも、大動脈弁石灰化が全身的な動脈硬化性病変の一部である可能性よりも、局所的な因子により生じた病変である可能性を支持していると考えられた。

今回の検討には以下のような限界がある。まず個々の例における経過観察を行っていないため、左室流出経路減少と大動脈弁石灰化進行のいずれが先行したかを確認することはできなかった。また対象は循環器疾患の診断、治療を目的に受診した例が大多数であり、虚血性心疾患例が高齢者一般を対象とした場合よりも多く含まれていた可能性が高い。心筋梗塞合併例や動脈硬化危険因子保有例の頻度に明らかな差が認められなかった一因は、対象の構成にこのような偏りがあったためと考えられた。動脈硬化の危険因子については、十分な経過観察や検査が行われていない例も含まれており、動脈硬化の影響について検討するのに十分な情報は得られなかった。老人性大動脈弁石灰化が出現、進行する機序を明らかにするために、偏りのない対象を選び、大動脈弁石灰化出現以前から経過観察を

行うことが必要である。

結 論

左室流出路の減少は老人性大動脈弁石灰化を進行

させる一要因であり、その機序は左室流出血速度や血流方向の変化による大動脈弁に対する機械的負荷の増大であると考えられた。

要 約

70歳以上の老人性大動脈弁石灰化例において、大動脈弁石灰化進行の機序について検討した。大動脈弁の1尖が石灰化しているが弁尖の可動性はほぼ正常であった男46例、女40例を第1群、2尖以上が石灰化し弁尖の可動性がやや低下しているが、大動脈弁口面積が2.0 cm²以上ある男48例、女55例を第2群、2尖以上が石灰化し、弁尖の可動性の低下が明らかで、大動脈弁口面積が1.5 cm²以下であった男26例、女31例を第3群とした。

左室流出路は、第1群、第2群、第3群の値が男では20±2, 19±2, 17±3 mmで各群間に、女では18±2, 16±2, 16±2 mmで第1群と他の2群との間に差が認められた。左室径、左室壁厚、大動脈弁輪径、心室中隔大動脈角など、その他の心エコー図所見には群間差はなかった。女性においては僧帽弁輪石灰化が第1群(35%)、第2群(25%)より第3群(61%)に、男性においては高脂血症が第1群(41%)より第3群(69%)に多く認められた。

左室流出路の減少は、左室流出血速度の増大や血流方向の変化などにより大動脈弁に機械的損傷を与え、老人性大動脈弁石灰化を進行させる要因であると考えられた。

J Cardiol 1995; 25: 133-137

文 献

- 1) Roberts WC: The structure of the aortic valve in clinically isolated aortic stenosis: An autopsy study of 162 patients over 15 years of age. *Circulation* 1970; **42**: 91-97
- 2) Passic CS, Ackerman DM, Pluth JR, Edwards WD: Temporal changes in the causes of aortic stenosis: A surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; **62**: 119-123
- 3) Thubrikar MJ, Aouad J, Nolan SP: Patterns of calcific deposits in operatively excised stenotic or purely regurgitant aortic valves and their relation to mechanical stress. *Am J Cardiol* 1986; **58**: 304-308
- 4) Peter M, Hoffmann A, Parker C, Lüscher T, Burckhardt: Progression of aortic stenosis: Role of age and concomitant coronary artery disease. *Chest* 1993; **103**: 1715-1719
- 5) Nair CK, Sketch MH, Ahmed I, Thomson W, Ryschon K, Woodruff MP, Runco V: Calcific valvular aortic stenosis with and without mitral annular calcium. *Am J Cardiol* 1987; **60**: 865-870
- 6) Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM: Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med* 1987; **82**: 953-956
- 7) Sawada H, Takeuchi N, Takata H, Kato K: Influence of systolic left ventricular blood flow direction on genesis of senile calcification of the aortic valve. *J Cardiol* 1992; **22**: 457-465 (in Japanese)
- 8) Lindroos M, Kupari M, Heikkilä, Tilvis R: Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: An echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 1220-1225