

透析患者における大動脈弁狭窄症

藤井秀毅

神戸大学大学院医学研究科腎臓内科腎・血液浄化センター

key words : 大動脈弁狭窄症, 心血管疾患, 石灰化, 透析患者, 経カテーテル的大動脈弁置換術

要 旨

透析患者における重要な問題は心血管疾患であり, これらの患者の生命予後を改善させるためには, 心血管疾患に対する対応を考えることが必要となってくる。そのなかでも心不全, 冠動脈疾患が多く認められる病態であるが, 心不全の原因ともなりうる弁膜症も重要な病態である。弁膜症のなかでも透析患者で高頻度に認められるのが大動脈弁狭窄症であり, しばしば頭を悩ませることが多いと思われる。この病態に関連するのが石灰化であり, 透析患者では特に石灰化が進行しやすいリスクが揃っている。このリスクのなかでも非透析患者においても重要なものと考えられている。加齢, 炎症, 高リン血症が透析患者では大きな問題であり, 実際に非透析患者に比べて透析患者では大動脈弁狭窄症の進展が有意に早いことが知られている。その他, 透析患者特有の臨床的特徴があり, 非透析患者とは分けて考える必要があると思われる。治療に関しても, 保存的治療による進展抑制, また根治的治療としては大動脈弁置換があるが, 後者に関してはその適応, タイミングを考えるのが透析患者では重要でありかつ難しい。透析患者の大動脈弁狭窄症は慎重に管理していく必要があると考えられる。

はじめに

透析患者の主要な死亡原因は, 心血管疾患 (cardiovascular disease; CVD) であることが知られている。2018 年末の日本透析医学会の統計調査のデータでは,

透析患者の全死亡における CVD 死亡の割合は約 30% であると報告されており, その詳細としては, 心不全が 23.5%, 脳血管障害が 6.0% と報告されており, 心不全, 心筋梗塞, 脳血管障害を合わせた CVD 死亡は 33.1% であったと報告されている¹⁾。

透析患者では, 透析導入時にすでに CVD を有していることが多いとされており, 過去の我が国の報告では無症状の透析導入患者の約 50% がすでに冠動脈に有意狭窄を有していると報告されている^{2,3)}。また, 米国のデータにおいても, 透析患者において最も頻度の高い CVD は, 冠動脈疾患, 心不全, 末梢血管疾患であると報告されている⁴⁾。これらのことからわかるように, 透析患者においては CVD の存在は常に意識されるべきである。また, もっとも頻度の高い CVD であるのは心不全であるが, この発症には原因がある。

冠動脈疾患の存在を考えるのは重要であるが, 次に考えなければならないのは弁膜症, 特に大動脈弁狭窄症の存在である。大動脈弁狭窄症は, 一般人口と同様に透析患者においても最も多い弁膜症である。重度の大動脈弁狭窄症を認める割合についても, 65 歳以上の一般人口で 1.0~2.0% に対し, 末期腎不全患者では 3.3% と有意に高いことが知られている⁵⁾。透析患者では, CVD の特徴が非透析患者と異なることが知られており, 大動脈弁狭窄症に関しても, 病態, 診断, 治療において透析患者という視点から考える必要がある。

1 弁石灰化の病態機序について

大動脈弁狭窄症の進行において, 重要な病態は石灰

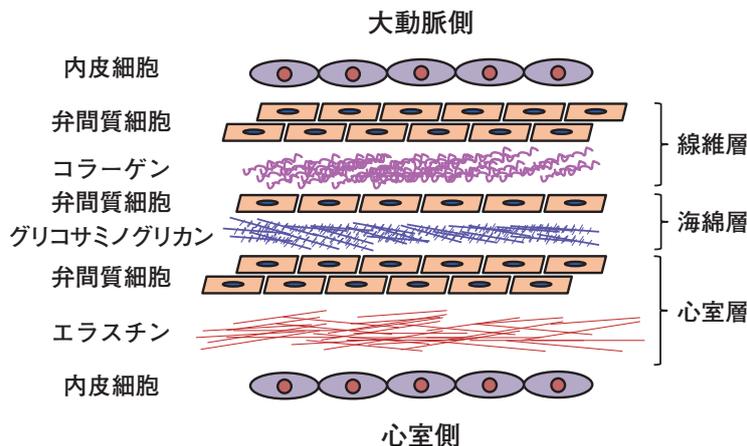


図1 大動脈弁の組織学的構造
 (文献6より引用)

表1 大動脈弁狭窄症進展に関連する因子

リスク因子
1. 加齢
2. 糖尿病
3. 炎症
4. 脂質異常
5. ミネラル骨代謝異常 (CKD-MBD)
6. 喫煙
7. 高血圧
8. 酸化ストレス
9. レニン-アンジオテンシン系
10. 二尖弁
11. 遺伝的素因
12. シェアストレス

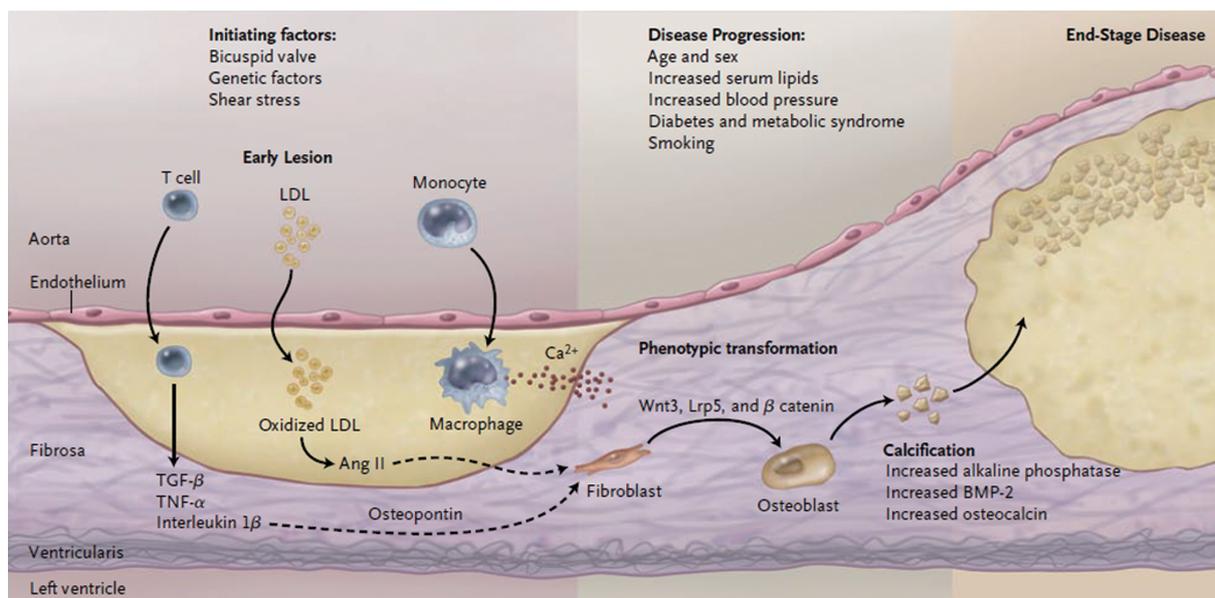


図2 大動脈弁石灰化進行のメカニズム
 (文献7より引用)

化の進行である。透析患者において、血管石灰化および心臓弁石灰化 (cardiac vascular calcification; CVC) は高頻度に認められる病態であり、臨床的にも重要な問題である。

大動脈弁の組織学的構造は、血管の構造とは多少異なり、大動脈側および心室側の両面が内皮細胞に覆われていることがわかっている (図 1)⁶⁾。血管では内膜、中膜、外膜の三層構造からなることが知られているが、大動脈弁は大動脈側から心室側にかけて、線維層、海綿層、心室層の三層構造からなる。臨床的には、いくつかの大動脈弁石灰化のリスク因子が知られており、これらの存在が病態を進展させるとされている (表 1)。早期では、内皮下に酸化 LDL が蓄積し、レニン-アンジオテンシン系の活性化、炎症系サイトカインの増加を伴い、T リンパ球やマクロファージが侵入してくる。これらの刺激が弁組織の基質の変化や弁石灰化に関係する蛋白の発現、シグナルの活性化をきたし、弁の変性、石灰化は進行していく。

弁間質細胞の一つである線維芽細胞が、血管における血管平滑筋細胞と同様に、骨芽細胞様細胞に形質転換すると報告されている (図 2)⁷⁾。そして、カルシウムの蓄積が進行し、大動脈弁狭窄症は進展していくと考えられている。実際、大動脈弁の組織の解析において、弁組織内に骨細胞様細胞や破骨細胞様細胞が認められたことや⁸⁾、alkaline phosphatase (ALP)、osteopontin (OPN)、osteocalcin (OC)、bone morphogenetic proteins (BMPs)、Runx2/Cbfa1 などの骨関連蛋白や遺伝子の発現が有意に亢進していたことが報告されている⁹⁾。

軽度から中等度の大動脈弁狭窄症および重症の大動脈弁狭窄症のいずれの患者においても、高度の大動脈プラークを持つ群のほうが進行が速く、イベント発症も多いことがわかっている¹⁰⁾。我々の検討の結果では、高度の頸動脈硬化性病変と高リン血症を有する透析患者で特に弁石灰化が進行しやすい可能性があることがわかった (図 3)¹¹⁾。これらのことからわかるように、弁石灰化の進行には、プラーク形成、そして各種因子の影響が重要な役割を果たしていると考えられる。

軽度から中等度の大動脈弁狭窄症および重症の大動脈弁狭窄症のいずれの患者においても、高度の大動脈プラークを持つ群のほうが進行が速く、イベント発症も多いことがわかっている¹⁰⁾。我々の検討の結果では、高度の頸動脈硬化性病変と高リン血症を有する透析患者で特に弁石灰化が進行しやすい可能性があることがわかった (図 3)¹¹⁾。これらのことからわかるように、弁石灰化の進行には、プラーク形成、そして各種因子の影響が重要な役割を果たしていると考えられる。

2 弁石灰化の臨床的特徴

大動脈弁狭窄症の一般的な臨床的リスク因子は表 1 に示すとおりであるが、透析患者では特に骨ミネラル代謝異常、加齢がリスクを大きくすることが考えられる。その理由としては、透析患者は CVC を進展させるその他の多数のリスク因子も有しているからである。

CVD 既往のない非透析患者を対象とした研究においても、血清カルシウム濃度、血清副甲状腺ホルモン濃度、血清 25(OH) Vit.D 濃度は弁石灰化と関係しなかったが、血清リン濃度は有意な関係を認めたと報告されている¹²⁾。また、非透析患者と透析患者を対象とした研究では、透析患者では年齢と大動脈弁開口面積に有意な相関関係を認めたと報告がある¹³⁾。我々の検討でも、透析導入時の患者において、60 歳未満と 80 歳以上で CVC の程度を比較すると、80 歳以上の患者において有意に大動脈弁石灰化は高度であったが、僧帽弁石灰化には差がなかった¹⁴⁾。これらのことから、高リン血症、加齢は透析患者において、さらに重要な因子であると考えられる。

推測できるように、透析患者においては血管石灰化と同様に CVC は非常に高頻度に認められる。米国のデータでは、大動脈弁石灰化の有病率は 65 歳以上の一般成人では 21~29% に対して、末期腎不全患者では 30~55% と報告されている⁵⁾。我々の検討では、透析導入患者 96 名の CVC を調べると、これらの患者の 51.5% が大動脈弁の石灰化を有し、30.3% が僧帽弁の石灰化、18.0% で僧房弁輪の石灰化、そして、

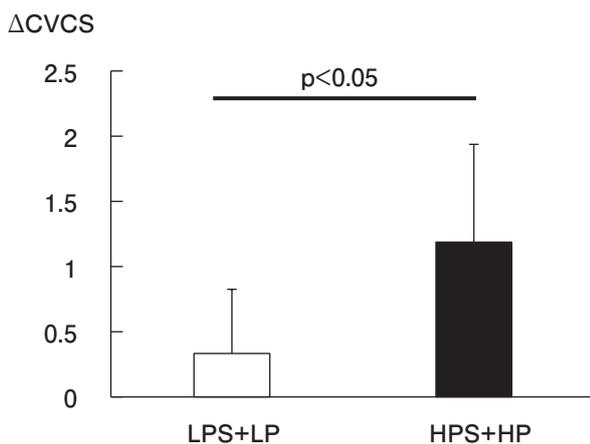


図 3 動脈硬化および血清リン濃度による弁石灰化の進行度

高度の頸動脈硬化性病変と高リン血症を有する透析患者で特に弁石灰化が進行しやすく、頸動脈硬化性病変が軽度で血清リン濃度が低めの患者では、弁石灰化の進行が有意に軽度であった。LPS+LP: プラークスコア低値+血清リン濃度低値群, HPS+HP: プラークスコア高値+血清リン濃度高値群, ΔCVCS: 弁石灰化スコアの変化

(文献 11 より引用)

表 2 透析導入時の石灰化の頻度

石灰化	頻度 (%)
CACS>0	81.8
CACS>400	42.4
大動脈弁	51.5
僧帽弁	30.3
僧房弁輪	18.0
心臓弁のいずれか	62.1

文献 15 より.

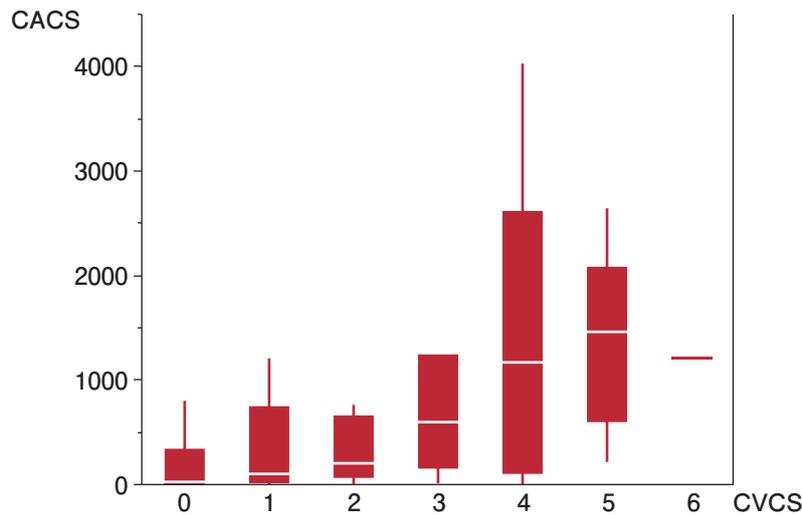


図 4 弁石灰化と冠動脈石灰化の関係

透析導入患者では、弁石灰化が高度である患者程、冠動脈石灰化の程度も強くなっていた。
CACS：冠動脈石灰化スコア，CVCS：弁石灰化スコア（文献 15 より引用）

64.6% ですすでに大動脈弁か僧帽弁いずれかの心臓弁に石灰化を認めていることがわかった (表 2)¹⁵⁾。海外の報告においても、透析患者は約半数の症例に大動脈弁に石灰化を含めたなんらかの異常を有することも報告されている¹⁶⁾。

大動脈弁石灰化の進展は大動脈弁狭窄症を進行させることが理解されているが、石灰化の存在自体が問題となることが考えられている。非透析患者において、大動脈弁狭窄症の程度にかかわらず、CVC が存在すると有意に生存率が低くなることが知られている^{17,18)}。透析患者においても、CVC の存在は、血管石灰化と同様にそれ自体が生命予後に関係することがわかっている¹⁹⁾。この理由としてはいくつかのことが考えられる。CVC を有する患者は、同じようにどこかの心血管系に石灰化病変を有し、それだけ心血管病変が進展しているということである。我々の検討でも、CVC の程度と冠動脈石灰化の程度は有意な相関を示していた (図 4)¹⁵⁾。

3 大動脈弁狭窄症の臨床的問題点

大動脈弁狭窄症のもっとも重要な臨床的問題点は、その進行に伴い、入院、死亡のリスクが上昇することにある。大動脈弁狭窄症が心臓にもたらす直接の影響としては、

- ① 心肥大・心機能低下の進展
- ② 冠動脈血流の低下
- ③ 心拍出量の低下
- ④ 左房の拡大進展
- ⑤ 大動脈拡張

の五つが考えられる (図 5)²⁰⁾。

大動脈弁狭窄症の進行とともに後負荷が増大し、心肥大が進展する。また、冠動脈血流の低下もきたすこととなり、心筋障害、心筋の線維化が進行し、心機能低下をきたすこととなる。また、これらの変化に伴い、左房負荷も増大することとなり、左房拡大をきたす。さらに弁狭窄が高度になると、心拍出が障害されるだけでなく、心肥大の進展とともに左室内腔狭小化をき

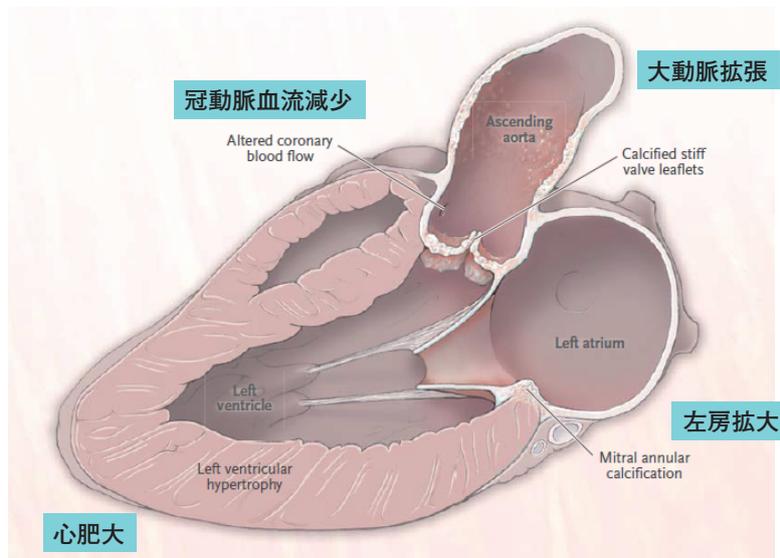


図5 大動脈弁狭窄症の心臓に対する影響
(文献20より引用改変)

たし、心拍出量の低下をきたす。また、心臓からの血液の流出スピードが増すこととなり、ジェット流、乱流を引き起こし、大動脈壁に影響を与え、大動脈の拡張をきたすこととなる。これらの変化は、狭心症、心不全、さらには突然死に関係してくる。

大動脈弁狭窄症では、無症候の間はなにもなく経過するが、一旦臨床症状が出現すると急激に死亡のリスクが高まることが知られている²¹⁾。出現する臨床症状としては、狭心症、意識消失発作、心不全が知られており、この順番で生命予後が短くなることがわかっている。大動脈弁狭窄症が進行し、それが遷延すると、心筋に対する圧負荷、心筋への血流低下が起これ、それにより心筋の線維化が進行していく。一旦、出現した心筋線維化は大動脈弁置換術後も改善せず、また、心筋線維化が高度な症例では術後も心不全の状態は改善せず、逆に悪化する症例も認められることがわかっている²²⁾。

無症候の大動脈弁狭窄症を有する患者において、心肥大の有無でイベント発症を調べたところ、心肥大を有する患者では有意にイベント発症が多いことが示されている²³⁾。イベント発症に関して、圧較差で判断した場合は高値群、低値群で有意差はなく、弁口面積または運動負荷テスト²⁴⁾で判断した場合は、弁口面積狭小化群、運動負荷テスト陽性群でおのおの有意にイベント発症が多いことが報告されている。したがって、臨床症候を見ながら適切なタイミングで手術を考えることが重要ではないかと考えられる。

さらに我が国の報告で、大動脈弁狭窄症を有する透析患者と非透析患者を比較した研究があるが、透析患者では有意に総死亡、突然死の頻度が高いこと²⁵⁾、大動脈弁の最高血流速度および弁口面積の変化が透析患者では有意に速いことが報告されている²⁶⁾。弁口面積狭窄の進行速度に関しては、報告によりばらつきがあるものの、一般人では $0.05\sim 0.1\text{ cm}^2/\text{年}$ であるとされているが、透析患者では $0.23\text{ cm}^2/\text{年}$ とそれに比してかなり速いことが知られている²⁷⁾。

4 大動脈弁狭窄症の治療戦略

大動脈弁狭窄症の病態機序から考えると、まずは保存的治療として、厳格な脂質、血圧コントロールにより動脈硬化進展を抑えること、また高リン血症のコントロールによる石灰化進展を抑制することが重要ではないかと考えられる。

脂質管理に関しては、過去にいくつかの薬物治療に関する報告が出されている。観察研究では複数の研究において、スタチンの使用が大動脈弁狭窄症の進行抑制に有意に関連したと報告されている。しかしながら、スタチンなどによる無作為ランダム化比較試験では、いずれの研究においても薬物治療による脂質降下は、大動脈弁狭窄症の進展に関して有意な影響を与えなかったという結果であった。

また、高リン血症治療に関しては、残念ながら我々の過去の研究では、カルシウム含有リン吸着薬に比して炭酸ランタンでのリンの管理は、弁石灰化進行に関

しては有意な結果は得られなかった¹¹⁾。しかしながら、セベラマーとカルシウム含有リン吸着薬を比較した研究で、セベラマー群において弁の石灰化を有意に抑制したという報告がある。血管石灰化と同じくカルシウム負荷が、弁の石灰化を進行させる可能性はあるが、我々の研究では両群ともにしっかりとしたリンのコントロールが行われており、カルシウム負荷よりも高リン血症のコントロールのほうが重要ではないかと考えられた。

また、カルシウム受容体作動薬であるシナカルセトの石灰化に対する効果を検証した研究であるADVANCE studyでは、シナカルセトと低用量ビタミンD製剤の併用療法が心臓弁の石灰化進行抑制に有効であることが示された。特に透析患者では、骨ミネラル代謝異常の管理に注意を払うことが必要であると考えられる。

積極的治療としては、カテーテル治療、手術療法がある。高齢者などの手術ハイリスク患者に対しては、重症の大動脈弁狭窄症を有する場合、経皮的バルーン大動脈形成術(percutaneous transluminal aortic valvuloplasty; PTAV)が行われていた。しかしながら、最近では経カテーテル的大動脈弁置換術(transcatheter aortic valve implantation; TAVI)が比較的安全にハイリスク患者にも施行でき、手術療法と同等に有用であることが証明され、我が国でも積極的に施行されるようになってきている。

外科的大動脈弁置換術(surgical aortic valve replacement; SAVR)は保存的治療と比べて、圧倒的にその予後を改善させることがわかっている(図6)²⁸⁾。非透析患者では、軽度の大動脈弁狭窄症では、冠動脈狭窄に対して冠動脈バイパス手術の際に同時にSAVRを施行しても生命予後は変わらないが、中等度の大動脈弁狭窄症を有する場合は、SAVRを同時に施行したほうが有意に生命予後がよいことが示されている。特に透析患者では、このような場合は、前述のように大動脈弁狭窄の進行が速いことを念頭にSAVRの施行を検討すべきではないかと考える。

SAVRの際、人工弁もしくは生体弁を選択することとなるが、弁の耐久性および患者の生命予後とその他の臨床的因子を考え、どちらかを選択することとなる。そして人工弁を選択した場合、ワルファリンを永続的に内服することとなる。前述のように、透析患者で考

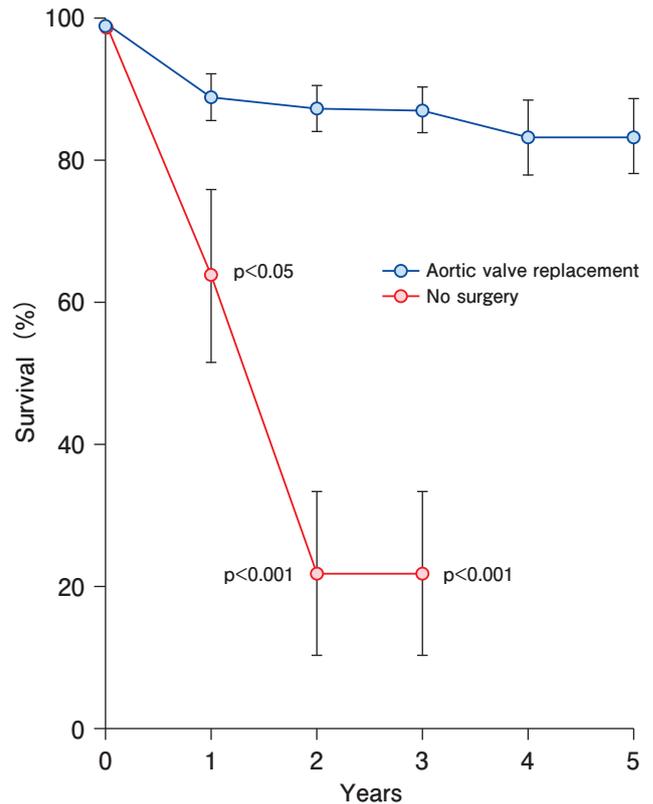


図6 外科的大動脈弁置換術と保存的治療の生命予後 (文献28より引用)

えられなければならない重要な問題は石灰化であるが、近年ワルファリンによる血管石灰化への影響が指摘されるようになってきている。ビタミンK拮抗薬であるワルファリンは、血管石灰化抑制因子であるMatrix Gla蛋白(MGP)やgrowth-arrest specific gene 6(GAS6)の活性化抑制を介して血管石灰化を進展させる可能性が考えられている。したがって、透析患者に対するSAVRの際には、石灰化のリスクをよく考えたうえでその選択を考えるべきである。

TAVIは経カテーテル的に大動脈弁置換を行う治療であり、全身麻酔下での開胸手術に比して周術期のリスクは低いとされている。その症例数は各国で年々増えてきており、ハイリスク患者の標準的治療となりつつある。非透析患者では、手術適応外症例に対して、保存的治療群とTAVI群を比較した場合、TAVI施行群で有意にイベント発症率が低いこと、心不全の重症度を改善させることが示されている。また、非透析ハイリスク症例に対して、AVRとTAVIを比較した場合、イベント発症および心不全の重症度改善ともにTAVIは非劣勢であった。

慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD)に関す

表3 大動脈弁狭窄症の重症度

	弁硬化	軽症	中等症	重症	超重症
V_{max} (m/s)	≤ 2.5	2.6~2.9	3.0~3.9	≥ 4.0	≥ 5.0
mPG (mmHg)	—	<20	20~39	≥ 40	≥ 60
AVA (cm^2)	—	>1.5	1.0~1.5	<1.0	<0.6
AVAI (cm^2/m^2)	—	>0.85	0.65~0.85	<0.6	—
Velocity ratio	—	>0.50	0.25~0.50	<0.25	—

V_{max} : 連続波ドプラ法による最高血流速度, mPG: 簡易ベルヌーイ式による収縮期平均圧較差, AVA: 弁口面積, AVAI: 弁口面積係数, Velocity ratio: 左室流出路血流速/弁通過血流速
文献18より.

表4 大動脈弁狭窄症における AVR 施行の推奨

class I

1. 有症状重症 AS 患者への手術介入
2. 無症候性重症 AS で他の開心術を施行する患者への SAVR
3. 無症候性重症 AS で運動負荷試験で症状を呈する患者への手術介入
4. 無症候性重症 AS で心機能低下 ($EF \leq 50\%$) の患者への手術介入

class IIa

1. 無症候性重症 AS で運動負荷試験で有意な血圧低下を来す患者への手術介入
2. 無症候性超重症 AS ($V_{max} \geq 5 \text{ m/sec}$, $mPG \geq 60 \text{ mmHg}$, または $AVA < 0.6 \text{ cm}^2$) で、低手術リスク患者への手術介入
3. 無症候性重症 AS で AS による著明な肺高血圧 ($SBP \geq 60 \text{ mmHg}$) を認め、低手術リスク患者への手術介入
4. 無症候性中等症 AS で他の開心術を施行する患者への SAVR

class IIb

1. 無症候性重症 AS で急速に進行 ($\Delta V_{max} \geq 0.3 \text{ m/sec/year}$) する低手術リスク患者への手術介入

文献18より.

る TAVI のデータは少ない。CKD ステージ 3b 以降になると TAVI 施行のリスクが上昇することが報告されている。また、我が国の少数例のデータで、TAVI は透析患者に対しても比較的安全に行うことができたことが報告されているが、海外のデータでは、透析患者では非透析患者に比して TAVI 後の生命予後が悪いことがわかっている。さらに残念なことに、透析患者に対しては、TAVI は我が国ではまだ保険適応となっておらず、一般診療では施行することができない。

透析患者において、積極的治療を行うか否か判断に迷うことが多い。もっとも難しくかつ重要なポイントは、どのタイミングで、またどういう患者に対して外科的手術に踏み切るかである。一般的には、臨床症状の有無、大動脈弁狭窄症の重症度(表3)²⁹⁾や進行スピード、冠動脈病変や大動脈病変の有無、左室機能、患者の全身状態などで決めることとなっている(表4)²⁹⁾。症状出現前に手術するか、出現後に手術するかは意見の分かれるところであるが、透析患者では臨床症状が出現しにくいことや臨床症状の判断が難しいことが知られている。非透析患者においては狭心症、心不全症

状、失神などの臨床症状を認めると AS を持つ患者の予後は急激に悪くなることが知られているので、透析患者では特に明らかな症状がなくとも適切な判断をする必要がある。

さらに透析患者の診断において難しいのが、手術適応を決める参考となるエコー所見の解釈である。透析患者は日々体液量が増減し、評価をどのタイミングで行うかによってエコー所見が変わってしまう点である。透析前か透析後か、また、2日空きの検査か、1日空きの検査か、ドライウェイトが適切に設定されているか、体重増加がいつもに比べて多くないかなどで心エコーの結果は変わってくる。この特徴を知らずにエコーデータを見ると、その評価を誤ってしまう可能性がある。日本透析医学会のガイドラインでも述べられているように、個々の透析患者の特殊性を理解し、治療の是非を考えていく必要がある。

おわりに

透析患者における重要な合併症は CVD であり、そのなかでも大動脈弁狭窄は透析患者の高齢化に伴い、

ますます問題となっている。透析患者の病態や特殊性を考慮し、治療選択を考えることが重要であると考え³⁰⁾。

利益相反自己申告：講演料・寄付金：バイエル薬品(株)、協和キリン(株)、寄付金：中外製薬(株)より受領している。

文 献

- 1) 新田新作, 政金生人, 花房規男, 他: わが国の慢性透析療法の実況 (2018年12月31日現在). 透析会誌 2019; 52 (12): 679.
- 2) Joki N, Hase H, Nakamura R, et al.: Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 718-723.
- 3) Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, et al.: High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1141-1148.
- 4) US Renal Data System 2019 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2019.
- 5) Umana E, Ahmed W, Alpert MA: Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003; 325: 237-242.
- 6) 藤井秀毅: CKD患者の血管・弁石灰化. 日本腎臓学会誌 2018; 60(2): 133-138.
- 7) Otto CM: Calcific aortic stenosis—time to look more closely at the valve. *N Engl J Med* 2008; 359: 1395-1398.
- 8) Towler DA: Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. *Circ Res* 2013; 113: 198-208.
- 9) Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, et al.: Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003; 107: 2181-2184.
- 10) Nishimura S, Chisato I, Miyako I, et al.: Impact of aortic plaque on progression rate and prognosis of aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2018; 252: 144-149.
- 11) Watanabe K, Fujii H, Kono K, et al.: Effects of Lanthanum Carbonate on Valvular Calcification in Patients New to Hemodialysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20(1): 39.
- 12) Linefsky JP, O'Brien KD, Ronit Katz, et al.: Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification: the cardiovascular health study. *JACC* 2011; 58: 291-297.
- 13) London GM, Pannier B, Marchais SJ, et al.: Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 778-783.
- 14) Fujii H, Nakai K, Goto S, et al.: Clinical Characteristics of the Very Elderly Patients at Hemodialysis Initiation. *Intern Med* 2015; 54: 579-583.
- 15) Kitamura K, Fujii H, Kono K, et al.: Relationship between Cardiac Calcification and Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Chronic Kidney Disease at Hemodialysis Initiation. *Heart and Vessels* 2017; 32(9): 1109-1116.
- 16) Rattazzi M, Bertacco E, Vecchio AD, et al.: Aortic valve calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2968-2976.
- 17) Rosenhek R, Klar U, Schemper M, et al.: Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J* 2004; 25: 199-205.
- 18) Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al.: Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 611-617.
- 19) Raggi P, Bellasi A, Gamboa C, et al.: All-cause mortality in hemodialysis patients with heart valve calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1990-1995.
- 20) Otto CM, Prendergast B: Aortic-valve stenosis—from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med* 2014; 371: 744-756.
- 21) Ross J, Braunwald E: Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38: S61-67.
- 22) Weidemann F, Herrmann S, Störk S, et al.: Impact of Myocardial Fibrosis in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis. *Circulation* 2009; 120: 577-584.
- 23) Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, et al.: Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* 2011; 97: 301-307.
- 24) Amato M C, Moffa P J, Werner K E, et al.: Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart* 2001; 86: 381-386.
- 25) Kawase Y, Taniguchi T, Morimoto T, et al.: Severe Aortic Stenosis in Dialysis Patients. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e004961.
- 26) Ohara T, Hashimoto Y, Matsumura A, et al.: Accelerated progression and morbidity in patients with aortic stenosis on chronic dialysis. *Circ J* 2005; 69(12): 1535-1539.
- 27) Urena P, Malergue MC, Goldfarb B, et al.: Evolutive aortic stenosis in HD patients: analysis of risk factors. *Nephrologie* 1999; 20: 217-225.
- 28) Schwarz F, Baumann P, Hoffmann M, et al.: The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982; 66: 1105-1110.
- 29) 日本循環器学会/日本胸部外科学会/日本血管外科学会/日本心臓血管外科学会合同ガイドライン. 弁膜症治療のガイドライン (2020年改訂版).
- 30) 日本透析医学会: 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. 透析会誌 2011; 44: 337-425.