

## 総 説

# 高齢者大動脈弁狭窄症の治療戦略

中 島 博 之, 加 賀 重 亜 喜, 白 岩 聡, 本 田 義 博,  
葛 仁 猛, 榊 原 賢 士, 鈴 木 章 司

山梨大学大学院 総合研究部医学域 外科学講座第二教室

**要 旨：**わが国では高齢者の大動脈弁狭窄症 (Aortic Stenosis; AS) は増加傾向にある。AS に対しては内科療法が奏功せず、外科的な大動脈弁置換術 (Surgical Aortic Valve Replacement; SAVR) が唯一の確立した治療法である。SAVR は開胸や、人工心肺装置による体外循環、心停止という操作が必要でそれだけ侵襲は大きくなる。高齢者では併存症や、加齢による耐術性の低下だけでなく、外見上の雰囲気などによっても SAVR のリスクが実際以上に過大に見積もられ、手術が検討されないことすらありうる。近年フレイルという概念が提唱され、スコア化によりさらに適正なリスク評価が期待されている。また SAVR の侵襲を回避すべく経カテーテル的大動脈弁置換術 (Transcatheter Aortic Valve Implantation; TAVI) がわが国でも導入され、治療の選択肢が広がった。今のところ解剖学的な条件など制約も多く、また遠隔成績も不明なために適応はハイリスク症例に限られているが、症例数の蓄積やデバイス、手技の洗練により成績は今後も向上し、高齢者 AS 治療の一翼を担うと予想される。

**キーワード** 大動脈弁狭窄症, 大動脈弁置換術, 経カテーテル大動脈弁置換術, 高齢者, フレイル

## はじめに～高齢者に増加する大動脈弁狭窄症

我が国は世界に冠たる長寿国である。厚生労働省が発表した最新版の簡易生命表 (平成 27 年) によると、男性の平均寿命は 80.79 歳で世界第 4 位、女性は 87.05 歳で世界第 2 位となっており、香港に首位の座を明け渡したものの年々着実に延びてきている。寿命が延びるに従い、高齢者人口も増加しており、毎年敬老の日前に発表される総務省の人口推計でも平成 28 年 9 月現在、65 歳以上の高齢者人口は 3461 万人、また 80 歳以上の人口は 1045 万人となっている。

ところで心臓の弁は 24 時間休むことなく圧

のストレスに晒されており、一般に加齢により心臓弁膜症の罹患率が増加することが報告されている<sup>1)</sup>。例えば中等度以上の大動脈弁狭窄症は 75 歳以上では 2.8% に認めるとされる。したがって、今後も高齢者の心臓弁膜症の患者数は確実に増加すると考えられる。心臓弁膜症の中でも大動脈弁狭窄症 (Aortic Stenosis; 以下 AS) は内科療法が奏功せず、大動脈弁置換術 (Aortic Valve Replacement; 以下 AVR) が唯一の根本治療法である。AVR は基本的に開胸操作、人工心肺装置の使用が必要となり、高齢者、中でも 75 歳以上の後期高齢者となると全身諸臓器の予備能も低く、また併存症も多いために手術適応に躊躇することが時にあるのもまた事実である。今回、高齢者大動脈弁狭窄症の治療戦略について概説する。

### SAVR の手術方法

ここでは外科的な AVR を後述の TAVI と対比するために SAVR (surgical AVR) と表現する。胸骨正中切開を行って開胸し、人工心肺装置による体外循環下に、大動脈を遮断して心筋保護液を注入して心停止とする。大動脈基部を切開して狭窄をきたした大動脈弁を切除、人工弁により置換する。人工弁は機械弁と生体弁があるが、高齢者には生体弁を使用することが一般的である。但し径 19 mm や 21 mm という狭小弁輪に生体弁を縫着する場合、縫着輪の幅の分だけ弁口面積が狭くなるために、人工弁-患者不適合 (Patient-Prosthesis Mismatch; 以下 PPM) を生じることがある。そのため術前の患者の体表面積から PPM が懸念される症例では、弁輪拡大術を施し 1~2 サイズ大きな人工弁を用いる必要がある。あるいは複合開心術などで長時間の心停止時間を回避したい場合は苦肉の策として、外径に対して有効弁口面積のより大きい機械弁 (SJM Regent 弁, ATS360AP 弁等) を用いることがある。最近では生体弁であってもより弁口面積の大きいデザインのいわゆる心膜外巻き弁 (Trifecta 弁, Crown 弁) が開発されたため、高齢者に機械弁を用いる頻度はさらに減少した。

### SAVR の手術適応

日本循環器学会のガイドライン<sup>2)</sup>では、症状を伴う高度 AS の症例および症状がなくとも左室機能が EF で 50% 以下に低下した症例はクラス I で AVR が推奨されている。無症状であっても運動負荷により症状が出現したり血圧が低下する症例、同様に無症状であっても弁口面積が  $0.6 \text{ cm}^2$  未満であったり、大動脈弁通過血流速度が  $5.0 \text{ m/s}$  を超えるような超重症の症例はクラス IIb での推奨となる。ちなみに欧州のガイドライン<sup>3)</sup>では運動負荷で症状出現例はクラス I に、超重症例はクラス IIa に分類されている。以上の推奨は年齢とは関係ないの

で、高齢者の場合は併存症によるデータベースからのリスク評価 (STS スコア, Euro スコア, Japan スコア等)、さらには本人の体力、家族や社会背景などを勘案しながら総合的に評価し、手術のメリット、デメリットを十分に考慮して適応を決定することとなる。

### SAVR の手術成績

AS に対して AVR を施行した症例のうち 75 歳以上の高齢者について、2005 年 1 月から 2015 年 2 月までに筆者の前任地で経験した 88 例と 2015 年 3 月から 2016 年 10 月までに当院で経験した 24 例を併せて合計 112 例で検討した。手術手技としては単独 AVR が 53 例、冠動脈バイパス術 (CABG) を併施したものが 25 例、僧帽弁との複合手術 (MVR など) が 22 例、その他 12 例であった。患者背景としては慢性腎不全により維持透析にあったものが 5 例、再手術が 11 例、緊急手術は 5 例であった。術後の主な合併症を 37 例に認めた。脳梗塞は術後 ADL に影響を及ぼすものであるが、5 例に合併した。うち 2 例は回復が早く独歩退院可能であった。3 例はリハビリ目的の転院が必要であったがその後自宅へと独歩退院した。心関連では徐脈により永久ペースメーカー植え込み術が必要となったものは 4 例、再開胸止血術が 4 例、晩発性心嚢水貯留によりドレナージ手術を要したのが 5 例であった。感染関連では肺炎が 2 例、胸骨骨髓炎などの創部感染が 3 例、その他の感染が 3 例であった。これらの合併症により 1 例を術後 30 日以内に失い (早期死亡 1/112 0.9%), 転院先も含めての在院死亡は早期死亡例も含めて 3 例 (3/112 2.7%) であった。

### TAVI の手術方法と適応

TAVI とは Transcatheter Aortic Valve Implantation の略であり、経カテーテル大動脈弁置換術と訳される。TAVR (Transcatheter Aortic Valve Replacement) と呼ばれることもある。

人工心肺は用いず心拍動下に、カテーテルを用いて生体弁を植え込む。生体弁はステントと組み合わさって折り畳まれている。これをカテーテルにより弁輪部に挿入し、バルーンで拡張して固定する仕組みである。アプローチとしては大腿動脈経路が多いが、動脈が細くて通過が困難な場合は肋間の小開胸部から心尖部を経由するアプローチが採られる。侵襲はやや大きくなるが、人工心肺を使用する侵襲を回避することができるのは同様である。TAVI は大腿動脈経路でも心尖部経路でも歴史が浅いために遠隔成績が不明であること、発生すれば致命的となる合併症もあることから、適応についてもガイドライン<sup>4)</sup>では通常の SAVR が手術不可能（クラス I）あるいはハイリスク（クラス IIa）と判断される症例に限るとされている。しかし最近では手術手技の洗練、デバイスの改良などにより TAVI の安全性は向上しており、中間リスクであっても症例によっては TAVI が選択されることも増加する傾向にある。

### TAVI の手術成績

重症の AS 症例を対象とした TAVI のランダム化比較試験の術後 5 年までの成績が PARTNER Trial<sup>5,6)</sup> として報告されている。まず SAVR がハイリスクと評価されたグループ（コホート A）での TAVI と SAVR の比較では、術後 1 年でも 5 年でも全死亡率、脳卒中または一過性脳虚血発作の発症率に差を認めなかった。次いでさらにリスクが高く（予測死亡率 50% 以上）、従来の SAVR が不可能と評価されたグループ（コホート B）では TAVI と従来治療群（バルーン拡張術を含む）が比較され、全死亡率は術後 1 年（31% vs 51%）でも 5 年（72% vs 94%）でも TAVI 群の方が優位に低かった。以上の PARTNER Trial は Edwards 社製の人工弁 SAPIEN を用いた TAVI の遠隔成績であるが、現在用いられている SAPIEN 3 は改良を重ねられて、術後 30 日の短期ではあるが SAPIEN よりも良好な成績が示されており<sup>7)</sup>、

遠隔期でも改善することが期待されている。

### 考 察

75 歳以上の後期高齢者においては、大動脈弁狭窄症により日常生活に支障が出るような症状があっても、内科医は高齢という理由だけで外科医への紹介を見送ることが稀ではないのもまた事実である。Iung らは 75 歳以上の高度 AS 症例において、重症の心不全あるいは狭心痛があっても、実に 33% が手術を見送られていると報告した<sup>8)</sup>。しかし 1 年後の予後決定する因子は併存症の重症度であり、高齢という理由だけで手術を断念してはいけなと結論付けている。また Varadarajan らは 80 歳以上の重症 AS 症例において、治療法として手術群と非手術群を比較したところ、5 年生存率で手術群がはるかに良好であったと報告している<sup>9)</sup>。さらに Kang らは大動脈弁での最大流速が 4.5 m/s 以上の AS 症例を超重症と定義し、この超重症 AS 症例では、たとえ無症状であってもすぐに手術を施行した方が、ガイドラインに従って手術適応を待つよりも 6 年後の生存率が高かったと報告した<sup>10)</sup>。このため超重症 AS ではガイドラインよりも早期の手術が必要としている。また筆者の前任地での手術成績を含めた我が国の多施設共同研究においては、AS が超重症でなくても最大流速 4.0 m/s 以上の重症と評価されれば、たとえ無症状であっても早期に手術介入した方が遠隔予後は良好という結果が判明しており<sup>11)</sup>、今後はより早期手術の方向でガイドラインが改訂されると予想される。

厚生労働省の平成 27 年度の簡易生命表によると、80 歳の平均余命は男性 8.9 年、女性 11.8 年となっており、高齢者の治療方針を検討する際は平均寿命ではなく平均余命 +  $\alpha$  を念頭に、長期的視野に立った治療戦略が必要である。また日常生活に制限のない期間は健康寿命と定義されている。健康寿命については厚生労働省の発表による都道府県別のデータによると、山梨県は平成 25 年の男性が 72.52 歳、女性が 75.78

歳で男女とも日本で第一位となっている。以上より山梨県においてはたとえASにより症状が出現してもAVRにより心不全から解放され、最も健康寿命を享受できる環境にあると言っても過言ではない。

手術適応の項で述べたように、高齢者の場合は併存症や体力の低下などを評価して手術のメリットとデメリットを比較して適応を総合的に判断する必要がある。高齢者の体力には客観的な指標が乏しく、これまでは外見や問診の反応から得られる雰囲気などから漠然と判断せざるを得ないのが実情であった。近年、高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、死亡などの転帰に陥りやすい状態として、フレイル (frailty) という概念が提唱されている<sup>12)</sup>。フレイルには身体的フレイル、精神・心理的フレイル、社会的フレイルと三つの要素があるが、耐術性として手術成績に直結するのは身体的フレイルである。身体的フレイルにはCHS (Cardiovascular Health Study) indexのような評価方法も考案されており<sup>13)</sup>、今後はこうした評価を客観的なデータとして、症例ごとのより正確な手術リスクが計算可能となつて、手術適応の決定に活用できることが期待される。

手術成績については今回の自験例の検討では在院死亡率は2.8%という値であった。諸家の報告では80歳以上のデータが多いが、単独AVRでは5.0%前後<sup>14-17)</sup>、日本循環器学会のガイドライン<sup>2)</sup>では単独AVRが5~15%、AVR+CABGが10~20%というリスクとなっている。今回のシリーズではCABGやMVRなどを併施した複合開心術を半数以上含めていて、リスク補正もされておらず単純な比較は困難だが、この値であれば先述のように80歳の平均余命が男性8.9年、女性11.8年ということを考えれば、手術を受けるメリットは大きいと考えている。

SAVRのハイリスク症例に対して、体外循環や胸骨正中切開による開胸の侵襲を回避するた

めに開発された治療がTAVIである。わが国では2013年の秋に保険収載され、既に良好な成績も報告されている<sup>18)</sup>。大動脈疾患の治療においてステントグラフトが確固たる位置を占めるようになったのと同様、TAVIが大動脈弁疾患の治療にパラダイムシフトをもたらすのも確実である。山梨大学病院も実施施設の認定を受けるべく申請準備中である。

## 参考文献

- 1) Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, *et al.*: Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 368: 1005-1011, 2006.
- 2) 日本循環器学会: 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン (2012年改訂版) ホームページ公開のみ, 2012.
- 3) Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, *et al.*: Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*, 42: S1-S44, 2012.
- 4) 日本循環器学会: 循環器病ガイドシリーズ2014年版. 先天性心疾患, 心臓大血管の構造的疾患 (structural heart disease) に対するカテーテル治療のガイドライン, 2015.
- 5) Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, *et al.*: 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): A randomized controlled trial. *Lancet*, 385: 2477-2484, 2015.
- 6) Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, *et al.*: 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. *Lancet*, 385: 2485-2491, 2015.
- 7) Kodali S, Thourani VH, White J, Malaisrie SC, Lim S, *et al.*: Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*, 37: 2252-2262, 2016.
- 8) Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, *et al.*: Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied

- surgery? *Eur Heart J*, 26: 2714–2720, 2005.
- 9) Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG: Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: results from a cohort of 277 patients aged  $\geq 80$  years. *Eur J Cardiothorac Surg*, 30: 722–727, 2006.
  - 10) Kang DH, Park SJ, Rim JH, Yun SC, Kim DH, *et al.*: Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation*, 121: 1502–1509, 2010.
  - 11) Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, *et al.*: Initial surgical versus conservative strategies in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 66: 2827–2838, 2015.
  - 12) 大内尉義, 荒井秀典: フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント ホームページ公開のみ, 2014.
  - 13) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, *et al.*: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56: M146–M156, 2001.
  - 14) Nicolini F, Beghi C, Barbieri F, Secchi P, Agostinelli A, *et al.*: Aortic valve replacement in octogenarians: analysis of risk factors for early and late mortality, 19: 615–622, 2010.
  - 15) Thourani VH, Myung R, Kilgo P, Thompson K, Puskas JD, *et al.*: Long-term outcomes after isolated aortic valve replacement in octogenarians: a modern perspective. *Ann Thorac Surg*, 86: 1458–1464, 2008.
  - 16) Bakaeen FG, Chu D, Huh J, Carabello BA: Is an age of 80 years or greater an important predictor of short-term outcomes of isolated aortic valve replacement in veterans? *Ann Thorac Surg*, 90: 769–774, 2010.
  - 17) Ferrari E, Tozzi P, Hurni M, Ruchat P, Stumpe F, *et al.*: Primary isolated aortic valve surgery in octogenarians. *Eur J Cardiothorac Surg*, 38: 128–133, 2010.
  - 18) Sawa Y, Takayama M, Mitsudo K, Nanto S, Takanashi S, *et al.*: Clinical efficacy of transcatheter aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients: the PREVAIL JAPAN trial.

#### Therapeutic Strategy for Aortic Stenosis in the Elderly

Hiroyuki NAKAJIMA, Shigeaki KAGA, Satoshi SHIRAIWA, Yoshihiro HONDA,  
Masatake KATSU, Kenji SAKAKIBARA, Shoji SUZUKI

*Department of Surgery II, Faculty of Medicine, University of Yamanashi*

**Abstract:** The number of elderly patients who suffer from aortic stenosis (AS) is increasing in Japan. Medication is not effective in AS and surgical aortic valve replacement (SAVR) is the only established therapy even in case of the elderly. However, SAVR is invasive to some extent as it requires the procedures including wide thoracotomy, extracorporeal circulation using cardiopulmonary bypass and cardiac arrest with cardioplegia.

Not only because of various comorbidity and reduced tolerance for surgery by aging but also because of senile appearance, surgical risk is sometimes overestimated in the elderly and SAVR might not be considered as an option of therapeutic strategy. Recently, a notion of frailty was advocated and more precise risk assessment is expected by frailty scoring in the elderly patients undergoing AVR.

On the other hand to avoid the invasiveness of SVAR, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) was developed and introduced to Japan in 2013.

Although TAVI is indicated only for AS in high-risk patients as the anatomical condition is restricted and long term results are unknown for the present, in the near future with accumulated experience and refined devices and procedures, it is expected to play an important role in the treatment of AS in the elderly.

**Key words:** aortic stenosis, aortic valve replacement, TAVI, elderly, frailty