

## 〔特別企画 福島県近代医学教育 150 年顕彰記念シンポジウム総説〕

## 循環器領域における高齢化と先進医療

—— 高齢者心不全の治療戦略 ——

竹石 恭知

福島県立医科大学附属病院長

(受付 2022 年 10 月 5 日 受理 2022 年 10 月 5 日)

## A treatment strategy of elderly patients with heart failure

Yasuchika Takeishi

Fukushima Medical University

**要旨：**高齢化に伴い、心不全患者が増加している。治療の進歩にもかかわらず死亡率は高く、また医療コストは高額である。心不全の原疾患は様々であるが、高齢者に多い心臓弁膜症と心アミロイドーシスを中心に最新の治療について概説する。大動脈弁狭窄症に対して、経カテーテル的大動脈弁植え込み術（TAVI）が行われている。身体への負担が少ないため、開胸外科手術のリスクが高い症例にも治療可能で、入院期間は短く、早期に社会復帰できる。僧帽弁閉鎖不全症もカテーテルで治療できるようになった。心アミロイドーシスも高齢者に多く、極めて予後が不良な疾患である。近年、トランスサイレチン型に対する核酸医薬を含む新しい治療法が開発され、大規模臨床試験で効果が示された。難治性心疾患に対する先進医療を広く普及させ、心疾患死亡率の低下を目指したい。

**索引用語：**心不全、大動脈弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症、アミロイドーシス

**Abstract :** The number of patients with heart failure (HF) has been rapidly increasing with aging. Despite the recent advancement in medical therapy, mortality rates of heart failure remain still high, and the hospitalization cost of HF is a significant concern worldwide. This article has focused on valvular heart diseases and cardiac amyloidosis, which are leading causes of HF in the elderly population. Several randomized trials have demonstrated that transcatheter aortic-valve implantation (TAVI) reduces mortality in high-risk patients with severe aortic stenosis. Additionally, transcatheter mitral-valve repair (TMVr) improves clinical outcomes in patients with HF who have mitral regurgitation due to left ventricular dysfunction. Transcatheter approach is much less invasive and can be performed in high-risk patients who are not candidates for surgical replacement. Furthermore, after transcatheter treatments, patients can be discharged and returned to a normal life earlier than surgical procedures. Recently, two novel therapeutic agents are available for cardiac amyloidosis. Randomized clinical trials have shown that tafamidis and patisiran reduce all-cause mortality in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. With these advanced medical treatments, our goal is to reduce cardiovascular mortality in Fukushima.

**Key words :** heart failure, aortic stenosis, mitral regurgitation, amyloidosis

## 緒 言

我が国では未曾有の高齢化が進んでいる。循環器疾患、中でも心不全は高齢者に多い疾患であり、高齢者心不全の患者が著増しており、循環器内科医はこれを「心不全パンデミック」と呼んでいる。一方、低侵襲治療は医学全般の潮流であるが、循環器領域においても近年の進歩は著しい。本稿では、高齢者心不全の現況について、そして心不全の原因として代表的な三疾患の最新治療について概説する。

### 1. 心不全パンデミック

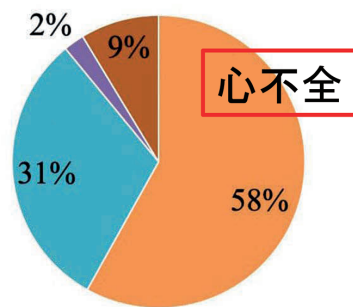
心不全はあらゆる心疾患に共通の終末像である。世界で心不全患者は6千万人を超えており<sup>1)</sup>、がん患者の5倍以上<sup>2)</sup>、また65歳以上の入院理由の第一位である<sup>3)</sup>。そして心不全は5年以内の死亡率が約50%と予後の悪い疾患である。日本循環器病学会のデータベース(JROAD-DPC)を解析すると(図1)、循環器疾患による入院患者で最も多いのが心不全(58%)であり、心筋梗塞(31%)の約2倍となっている<sup>4)</sup>。入院費用で最も多いのも心不全(44%)であり、高額な医療コストが問題となっている。また、福島県立医科大学附属病院循環器内科に過去10年間に入院した心不全患者2,971名の約7割が

65歳以上であった。

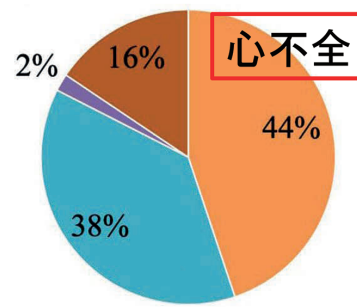
### 2. 大動脈弁狭窄症のカテーテル治療

心不全の原因疾患は心筋梗塞、心筋症、弁膜症、不整脈、先天性心疾患、薬剤性など様々あるが、大動脈弁狭窄症は高齢者に多い疾患で、年齢と共に有病率が上昇する<sup>5)</sup>。65歳以上の大動脈弁狭窄症の有病率は2~4%と言われ、福島県内にも潜在患者が約1~2万人いると推測されている。大動脈弁狭窄症は、大動脈弁の変性によって開放制限が起こり、左心室への圧負荷によって心機能が低下し、心不全をきたす<sup>6)</sup>。原因としては加齢性、リウマチ性、先天性(主に二尖弁)などがあるが、現在では80%以上が加齢性である。胸痛、失神、息切れが主な症状で、息切れ、すなわち心不全を発症した場合の生存期間は約2年と予後不良な疾患である<sup>7)</sup>。聴診で診断可能だが、重症度評価に最も有用なのが心臓超音波検査であり、重症の場合は手術適応となる。手術には開胸して行う外科的大動脈弁置換術と経カテーテル的大動脈弁植込み術(Transcatheter Aortic Valve Implantatio, TAVI)がある。外科手術ができる症例では開胸して大動脈弁置換術を行うが、超高齢者や肝機能、腎機能あるいは呼吸機能が低下して外科手術リスクの高い症例ではTAVIを選択する<sup>8)</sup>。

### 年間入院患者数



### 年間入院費用



疾患	N/year	Total cost (\$)/year
心不全	102,828	1,187 million
急性冠症候群	55,140	1,023 billion
肺血栓塞栓症	4,114	51 billion
大動脈瘤/解離	15,150	423 billion

図1. 我が国の心血管疾患の入院患者数と入院費用  
日本循環器学会のデータベース(JROAD-DPC)を解析した。年間の入院患者で最も多いのは心不全であり(左)、また年間の入院費用も心不全が最も多い(右)。文献4より改変・引用。

TAVI 施行時（自験例）の画像を図 2 に示す。折り畳んだ人工弁をカテーテルで大動脈弁口部に挿入し、バルーンで拡張し弁留置を行う（図 2A）。弁留置後に大動脈造影を行い、正しい位置に弁が固定されていること、血流のリークが無いことを確認して終了する。TAVI 前後の胸部 X 線を比較すると、入院時両側に胸水を認めたが、TAVI 後に胸水は消失し、心陰影は縮小した（図 2B）。

福島県立医科大学循環器内科では 2018 年暮れに第一例目の TAVI を行い、2022 年 9 月までに 200 症例を超える TAVI を行った。平均年齢は 84 歳で、90 歳以上の超高齢者が 10 数名含まれている。現在では入院から退院までの平均在院日数が約 10 日、手技時間は 60 分程度にまで短縮している。全例で大動脈弁留置に成功し、1 例が術後に死亡したが、非虚血性腸間膜壊死（NOMI）によるもので、病理解剖を行った結果、心臓や大動脈弁に問題はなかった。脳梗塞 4 例が発生しているが、いずれも軽度でリハビリによって軽快した。

一般的に若年では開胸外科手術を行い、高齢者では TAVI を選択する。また、フレイル、全身状態不良、開胸手術が困難な場合は TAVI を選択する。必ず内科と外科、麻酔科でハートチーム・カンファレンス

を行い、一人一人の患者さんについて協議し治療方針を決定している。TAVI の開始当初は外科手術ができない症例、手術リスクが高い症例を適応としていたが<sup>8)</sup>、その後多施設共同試験の結果、TAVI の優位性が確認されたことから中程度リスクの症例まで適応が拡大された<sup>9)</sup>。図 3 は低リスクの重症大動脈弁狭窄症患者における TAVI と外科的弁置換術を比較したものだが、術後 1 年での全死亡、脳卒中、再入院は TAVI で少ないことが証明され<sup>10)</sup>、この結果、2021 年 4 月から低リスク症例にも TAVI の適応拡大となった。

TAVI は術後の合併症が少なく、低侵襲で早期に社会復帰が可能な治療法であり、今後さらに普及させていきたいと考えている。

### 3. 僧帽弁閉鎖不全症のカテーテル治療

僧帽弁閉鎖不全症は、心不全の原因として大動脈弁狭窄症と並ぶ代表的弁膜症である。僧帽弁の閉鎖が不十分なために、収縮期に血流が左心室から左心房へ逆流する疾患で、左心室への容量負荷により心不全を来す。診断と重症度評価には聴診と心臓超音波検査が有用である。カラードップラー画像ではモザイク状の血流が収縮期に左心房へ逆流する。

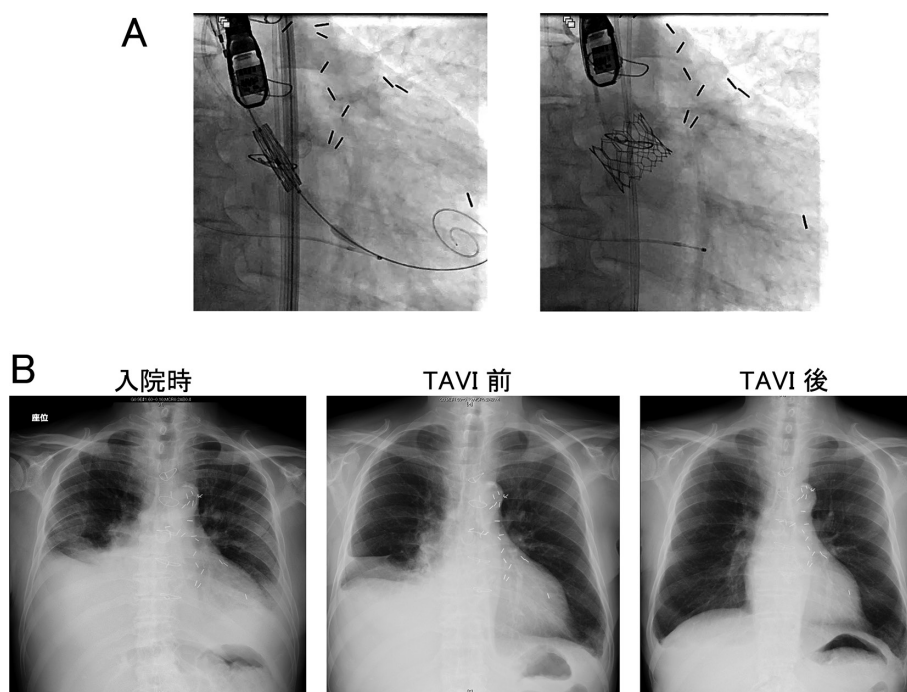


図 2. TAVI 施行前後の透視画像と胸部 X 線の変化

経食道心エコーをモニター下で大動脈弁口部に生体弁 SAPINE3 26 mm をカテーテルで挿入し、高頻度ペーシング中にバルーンで弁を拡張し、適正な位置に留置する (A)。

入院時には著明な心拡大と両側胸水を認め、ドブタミンで加療後、TAVI を行った。TAVI 施行後、心拡大と胸水は改善した (B)。B 型ナトリウム利尿ペプチドの値は入院時 2,615 pg/mL であったが、TAVI 後には 278 pg/mL へ低下した。

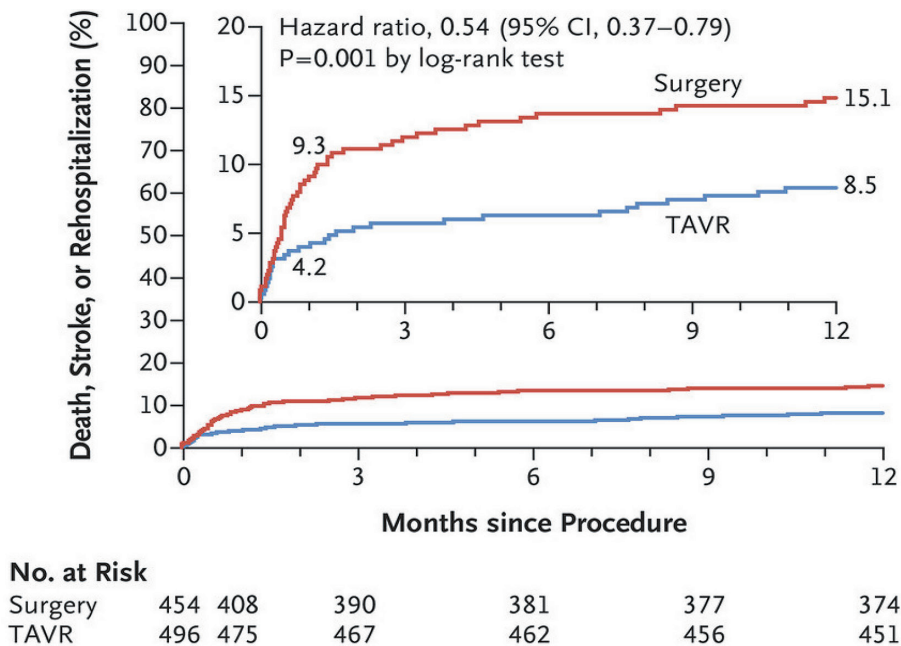


図3. 手術低リスクの重症大動脈弁狭窄症患者における TAVI と外科的弁置換術の比較  
手術低リスク症例を対象に TAVI と外科的弁置換術を比較した。術後1年での全死亡、脳卒中、再入院は TAVI で少ないことが明らかになった。文献 10 より改変・引用。TAVR：経カテーテル的大動脈弁植込み術

近年、僧帽弁閉鎖不全症もカテーテルで治療することができるようになった<sup>11)</sup>。経カテーテル的僧帽弁修復術 (Transcatheter Mitral Valve Repair, TMVr) と呼ばれ、クリップ (MitraCrip) で離開している僧帽弁の前尖と後尖を挟んで修復し、血液逆流を制御する。

図4の症例 (自験例) は、60歳台の女性で、過去2年間に7回の心不全増悪による入院歴がある。上段が治療前、下段が治療後の心エコー画像だが、治療前は左心室から左心房に大量の逆流がある。TMVrを行うと、左心房への逆流は減少している。胸部X線を比較すると、クリップ後、心陰影は縮

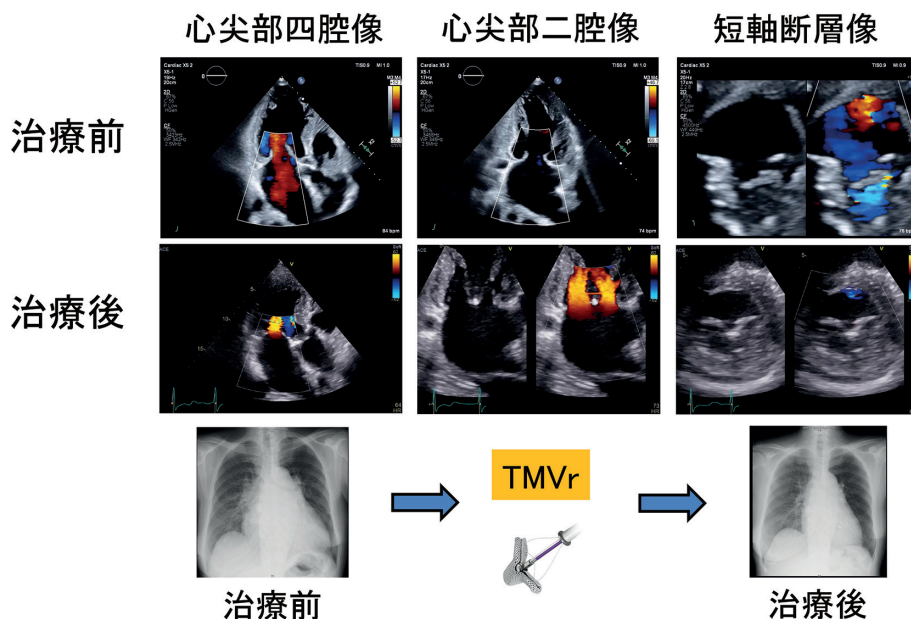


図4. 心室性機能性僧帽弁逆流症の一例  
80歳台の女性。重症僧帽弁逆流症 (MR) のため、2019年3月から2021年12月までに7回の心不全による入院歴がある。治療前に認められた左心房への逆流は、経カテーテル的僧帽弁修復術 (TMVr) 後に軽減した。治療後は胸部X線で心胸郭比は縮小、心不全は改善し経過良好で入院は回避できている。

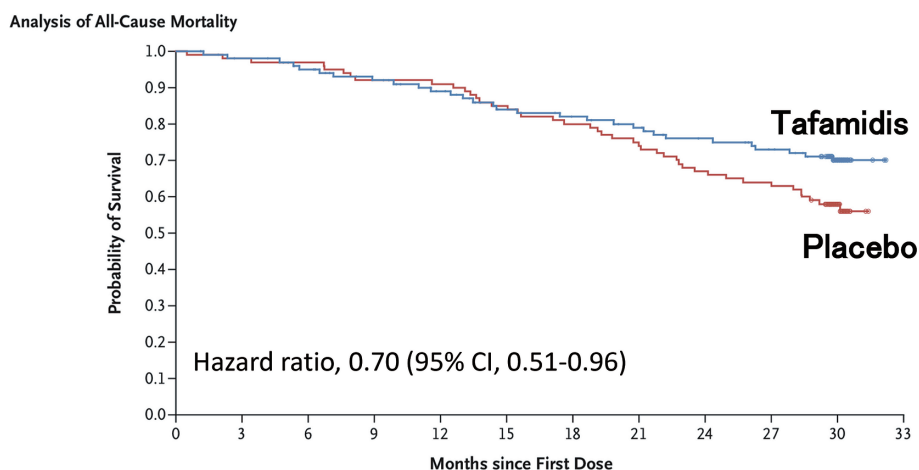


図5. トランスサイレチン型心アミロイドーシスに対するタファミジスの効果  
ATTR-ACT 試験の結果、タファミジスは野生型と変異型を含むトランスサイレチン型心アミロイドーシスの生存率を改善することが示された。文献12より改変・引用。

小している。TMV<sub>r</sub> 後、僧帽弁逆流の軽減により心不全は改善し、経過良好で、治療後は心不全による再入院はない。

#### 4. 心アミロイドーシスの新規治療薬

心アミロイドーシスも高齢者に多い疾患で、これまで根本的な治療法が無く、二年生存率が五割を切る非常に予後の悪い疾患である。80代の男性、手のしびれ、むくみ、息切れを主訴に福島県立医科大学循環器内科へ紹介となった。心電図では低電位と心室頻拍を認めた。心エコー図は両心室が肥大し、心筋のエコー輝度が上昇していた。心臓MRI画像では両心室の心内膜下にガドリニウム遅延造影があり、心アミロイドーシスが疑われた。心筋生検を行い、病理学的に検査を行ったところ Congo red 染色が陽性、トランスサイレチン (TTR) 染色も陽性であった。TTR 遺伝子変異を認めなかったため、野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (ATTR) と診断した。

TTR の4量体 (テトラマー) が加齢などで単量体 (モノマー) に単離してミスフォールディングされた TTR 単量体が凝集することでアミロイド線維が生成され、心臓をはじめとした全身の臓器に沈着し障害を来す。このモノマーをテトラマーに安定化させ、アミロイドの臓器沈着を抑制する機能を有する薬剤がタファミジス (Tafamidis) である。タファミジスがトランスサイレチン型心アミロイドーシスの生存率を改善することが、ATTR-ACT 試験によって示された (図5)<sup>12)</sup>。

またパチシラン (Patisiran) という薬剤は、TTR

メッセンジャー RNA を標的として遺伝子発現をサイレンシングし、肝臓での TTR 蛋白の産生を阻害する RNA 干渉薬で、体内組織での TTR 沈着を抑制する。パチシランは心不全入院と全死亡を抑制することが証明された<sup>13)</sup>。

これまで不治の病であった心アミロイドーシスに有効な2つの治療薬が開発され、実臨床で使用されている。

## 結 び

高齢者心不全が増加している。その原因となる大動脈弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症はカテーテルで治療可能となった。低侵襲でハイリスク患者にも施行でき、早期に退院、社会復帰が可能である。また不治の病であった心アミロイドーシスに有効な治療法が確立された。

2018年12月に脳卒中・循環器病対策基本法が成立し、この法に基づき2021年、福島県保健福祉部とともに福島県循環器対策推進計画を策定した。その目標である「循環器病による死亡率の減少と健康寿命の延伸」を目指して、最新治療法を広く普及させ、県内医療に引き続き貢献して参りたい。

## 文 献

1. Vos D, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, **390**: 1211-1259, 2017.
2. Globocan 2020. Global Cancer Observatory by World

- Health Organization (WHO). <http://gco.iarc.fr>. Accessed April 2022.
3. Maggioni AP, et al. The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database. *Eur J Heart Fail*, **18**: 402-410, 2016.
  4. Kanaoka K, et al. Hospitalization costs for patients with acute congestive heart failure in Japan. *Circ J*, **83**: 1025-1031, 2019.
  5. Eweborn GW, et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart*, **99**: 396-400, 2013.
  6. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*, **38**: 61-67, 1968.
  7. Otto CM. Timing of aortic valve surgery. *Heart*, **84**: 211-218, 2000.
  8. Smith CR, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, **364**: 2187-2198, 2011.
  9. Leon LB, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*, **374**: 1609-1620, 2016.
  10. Mack MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*, **380**: 1695-1705, 2019.
  11. Stone GW, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*, **379**: 2307-2318, 2018.
  12. Maurer MS, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*, **379**: 1007-1016, 2018.
  13. Adams D, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*, **379**: 11-21, 2018.