

図2 急性Stanford A型大動脈解離の治療方針決定のフローチャート(文献²⁾より改変引用)

A型大動脈解離における心合併症予防の標準術式は、胸骨正中切開下のエントリー切除を含めた上行大動脈人工血管置換術であり、大動脈弓部にエントリーがある場合には原則として弓部まで置換する。大動脈基部に解離が及んで弁逆流や心筋虚血を来している場合には、基部置換や冠状動脈バイパスも考慮する。遠位側吻合は通常偽腔を閉鎖するべく断端形成してから行う。

なお、マルファン症候群では上行大動脈にエントリーがある場合でも全弓部置換の併施をルーチンとしている施設もあるが、東京大学心臓外科では、緊急手術においては救命を第一と考えて可能な限り低侵襲な手術を目指し、マルファン症候群であってもエントリーが上行大動脈にあれば上行大動脈までの置換にとどめ、基部も自己弁温存は考慮せずに人工弁付人工血管を用いた置換手術(ベントール手術)を選択している。

②急性Stanford B型大動脈解離

急性Stanford B型大動脈解離はA型解離よりも予後が良く、嚴重な降圧安静管理のもとで内科的治療が選択されることが多い^{1,2)}。マルファン症候群においてもその基本方針に変わりはない。ただし、破裂や切迫破裂、下肢虚血および臓器虚血、治療抵抗性の疼痛を来した症例では緊急の外科的手術もしくは血管内治療の適応となる。特に重篤な腸管の循環不全から壊死腸管の切除が必要となる例が5%前後にみられるとされ、その場合の治療成績は極めて不良である。

2) 大動脈瘤破裂・切迫破裂

大動脈瘤が破裂すれば、ほとんどの例は病院にたどり着く前に死亡する。救急室へ収容できたとしても診断がついてから緊急手術まで「分」のオーダーが生死を分けると言ってもよい。大動脈瘤の切迫破裂も急性期死亡率の非常に高い重篤な病態であり、切迫破裂と診断された場合には緊急手

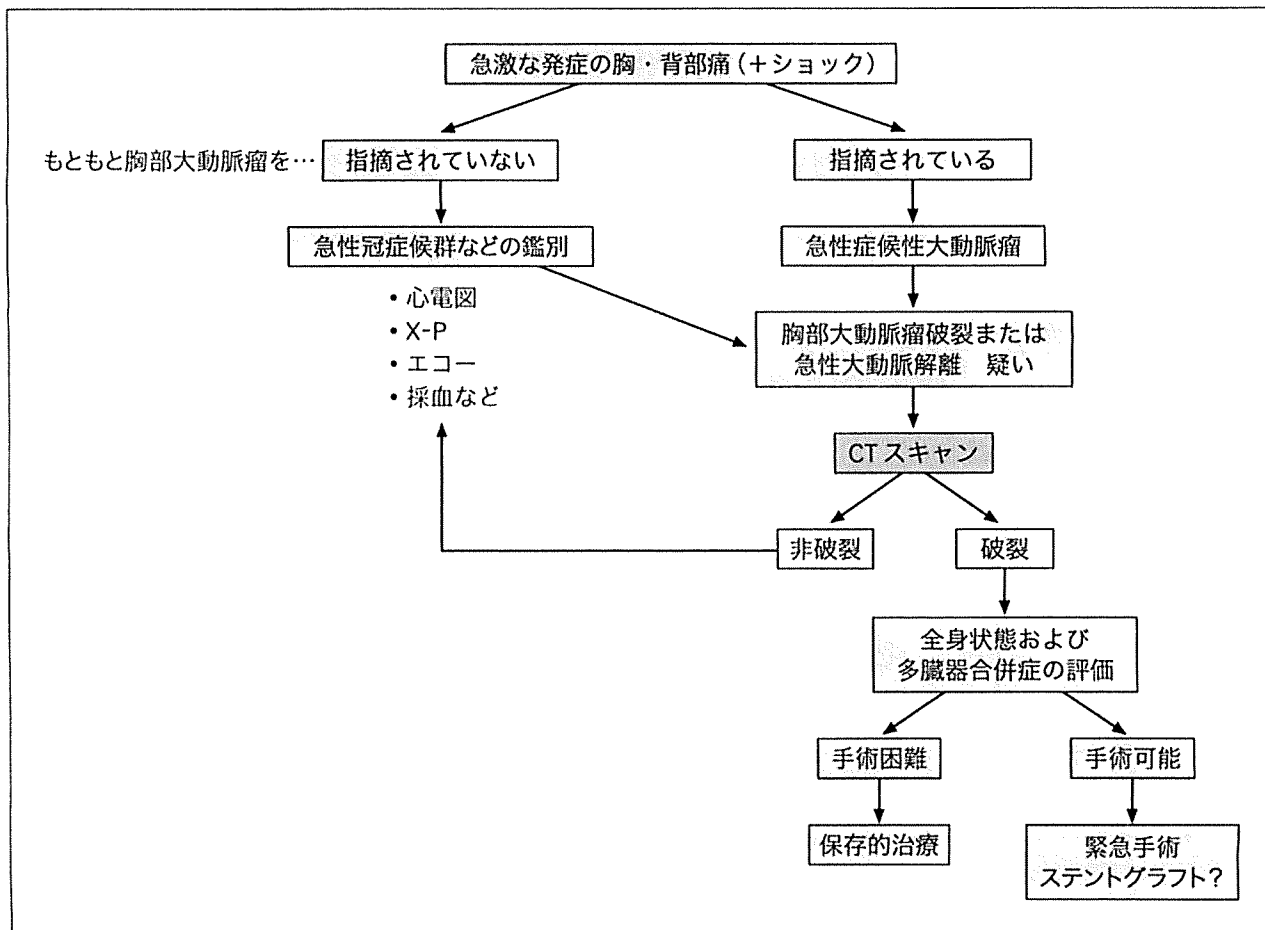


図3 胸部大動脈瘤破裂の診断フローチャート(文献¹⁾より転載)

術の適応となる。

胸部大動脈瘤破裂および腹部大動脈瘤破裂の診断フローチャートを示す(図3, 4)¹⁾。

手術は破裂部位の人工血管置換となるが、近年は胸部下行大動脈瘤、腹部大動脈瘤の破裂症例で緊急経カテーテル的ステントグラフト挿入によって比較的侵襲で救命しえた報告もみられる。マルファン症候群におけるステントグラフト治療は反復する外科手術を避ける意味から積極的に施行する施設もあるが²⁾、内膜の脆弱性や術後の頻回のX線撮影によるフォローの必要性などから議論の余地がある。現時点ではその長期成績に関してデータの蓄積が乏しい。

2. 慢性大動脈解離, 真性大動脈瘤

マルファン症候群の場合には非マルファン症候群よりも大動脈径の拡大スピードが速いことを念頭に、CTなどによる画像検査の頻度を増やす必要がある。基部以外の胸部大動脈瘤(上行～弓部

～下行)に対しては、非マルファン症候群では60mmだが、マルファン症候群では50mm程度から外科的介入を考慮する。大動脈基部の拡大(大動脈弁輪拡張症)については別項でも論ずるが、45mmを手術適応としている。

慢性Stanford B型大動脈解離症例で人工血管吻合部位に解離が残存している場合、偽腔をつぶすように断端を形成して吻合するか、解離内膜を放置して真腔側は全層、偽腔側は外膜のみと吻合する、所謂double-barrel法で吻合するかの選択は症例毎に検討を要する。一般には、解離残存部から起始する主要分枝が全て真腔起始であれば断端形成が選択されるが、開存する分枝に偽腔起始のものがあれば、double-barrel法を考慮する。

3. マルファン症候群における大動脈解離の特徴

マルファン症候群患者では血管壁の脆弱性からDeBakey II型解離よりもDeBakey I型解離の頻

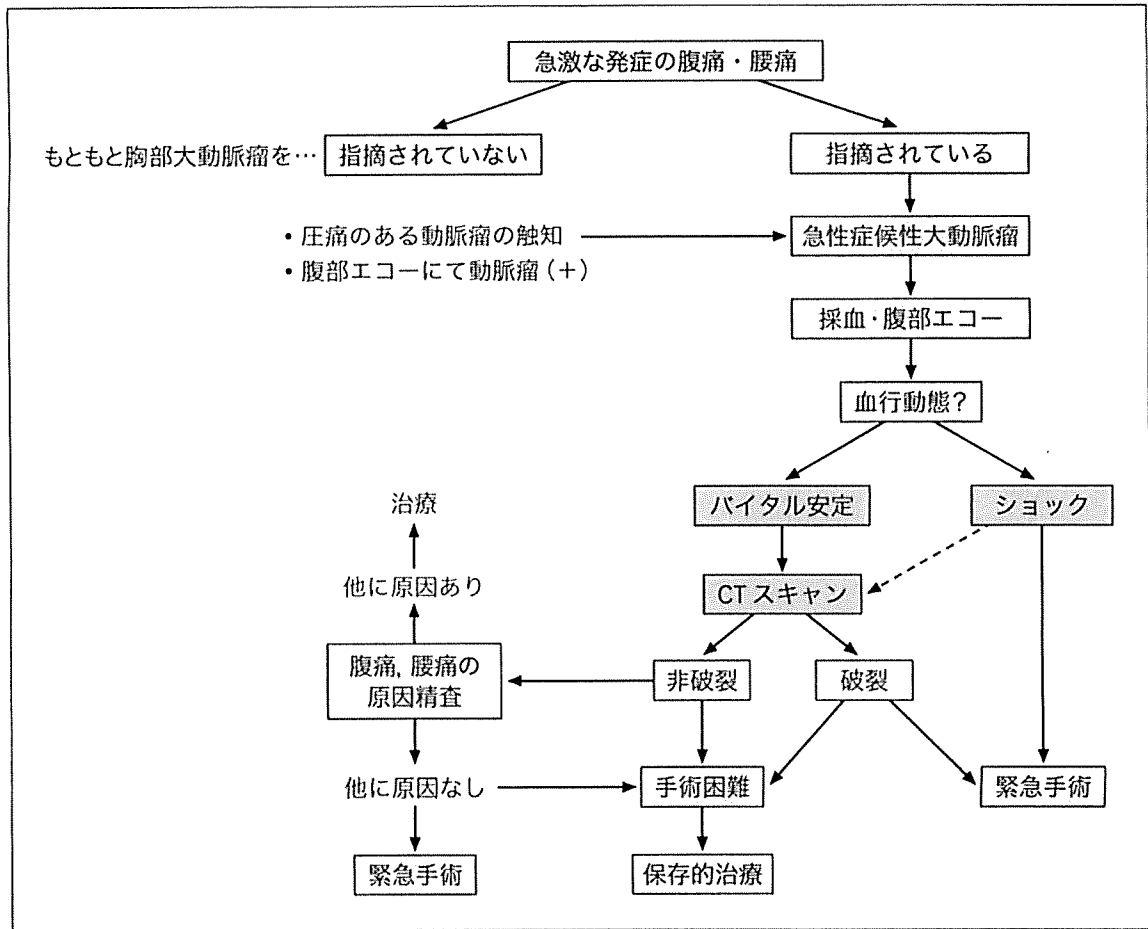


図4 腹部大動脈瘤破裂の診断フローチャート(文献⁹⁾より転載)

度が高く、またリエントリー、すなわち解離の原因となった内膜亀裂とは別の真腔-偽腔間交通が多数存在して偽腔が血栓化せずに開存することも多い。加えて、外科手術の際に断端形成して人工血管を吻合しても、脆弱な内膜に suture leak を生じて残存解離の血栓化の妨げとなることもある。これらの要因から、上行大動脈置換術後であっても遠位大動脈には解離が残存し、偽腔の血栓化も不良でしばしば慢性期に瘤化する。これが前述したように一部の施設においてマルファン症候群の急性 Stanford A 型大動脈解離で弓部置換の併施が標準とされている理由であろう。いずれにせよ、マルファン症候群の心血管病変に対する外科的介入は複数回におよぶことが稀ではなく、数回に分けて胸部～腹部大動脈がすべて人工血管置換される症例も散見される。次回手術の可能性を想定した治療戦略・術式選択は、次の手術における mortality, morbidity を改善する一つの大

きな鍵となる。

心臓病変

1. 大動脈弁輪拡張症および大動脈弁逆流

大動脈弁輪拡張症はマルファン症候群に高頻度にみられる疾患で、洋梨状の基部形態を呈し、バルサルバ洞径に比して上行大動脈は拡張がみられないことも多い。その名称とは裏腹に弁輪そのものの拡張は軽度であることもしばしばであるが、弁輪径が拡大している場合は大動脈弁逆流の合併が多くみられる。バルサルバ洞径の拡大が解離・破裂の危険を増大させるので、予防的に大動脈基部置換手術を施行する。大動脈弁逆流の進行による心拡大傾向・心不全症状がみられる場合も外科的治療の対象となる。

大動脈基部置換術の手術適応は、非マルファン症候群ではバルサルバ洞径 55 mm 程度とされるが、マルファン症候群では 45 mm と早期の介入

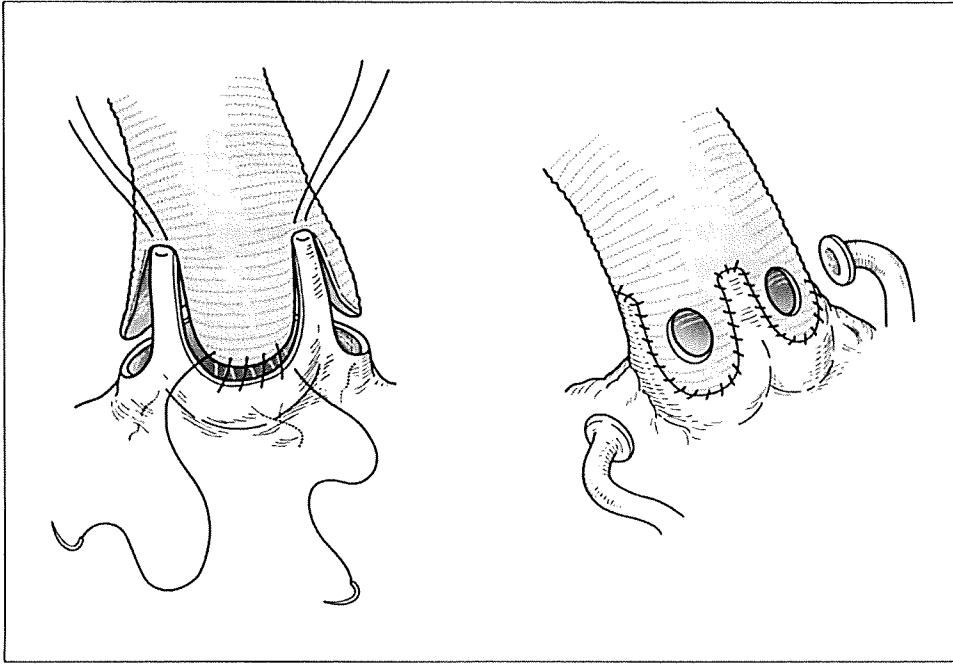


図5 Remodeling 法

バルサルバ洞の形に合わせてグラフトに切り込みを入れ、底部から連続縫合したのち、グラフトの側壁に穴をあけて冠状動脈を再建する。(文献⁹⁾より引用)

が望ましい。さらに本人に解離・破裂の既往やこれらの家族歴がある場合には、成績の安定している施設においては40 mmから手術を考慮して良いし、また年5~10 mm以上の速度で拡大する場合も破裂のリスクが高いとみなして手術適応とされ得る⁹⁾。

近年では、大動脈弁の性状が保たれている場合には、積極的に自己弁温存大動脈基部置換手術 (valve-sparing aortic root replacement; VSARR) を施行する施設が増えてきている^{5~7)}。この術式はワルファリンの内服を避けたい患者が良い適応であるが、マルファン症候群患者は若年者が多く、特に妊娠・出産を希望する女性マルファン症候群患者は、ワルファリン内服に伴う合併症や人工弁にまつわるその他の欠点から解放される意味でも、最もVSARRに適した患者群と考えられる。東京大学心臓外科では、自己弁温存が可能であれば、術後成績もこれまでのところ良いことから、手術リスクの低い若年マルファン症候群患者の場合にはバルサルバ洞径40 mmから適応としている。

VSARRの手術成績は年々向上しているが、マルファン症候群患者においては、Remodeling法よりもReimplantation法が一般には推奨される(図5, 6)^{8~12)}。これはReimplantation法が弁輪

部を人工血管との吻合で補強するために遠隔期の弁輪部拡大予防効果に優れると考えられることによる。また、弁逆流の再発・進行や、その結果としての再手術での大動脈弁置換の必要性などの観点からは、大動脈弁逆流が進行する前に、すなわち弁変性が高度になる前に自己弁温存手術を行うほうが、長期成績が優れていることが知られている^{7,13)}。

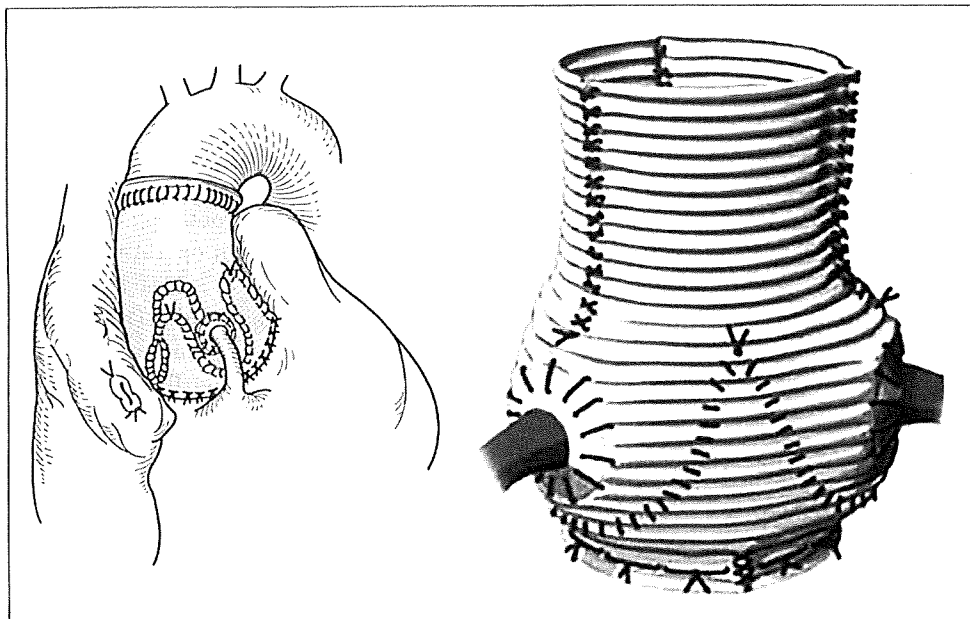
東京大学心臓外科でVSARRを受けた60名強のうちマルファン症候群の女性は26名にのぼる。このうちの多くが術後数カ月目以降ワルファリンフリーで生活し、3名が術後に妊娠・出産を経験している。VSARRはマルファン症候群患者のよりよい生活の質に貢献していると考えられる。

2. 僧帽弁逸脱症および僧帽弁逆流

マルファン症候群の僧帽弁は粘液腫様変性が特徴的で、前・後尖共に逸脱が多く、その頻度は約90%と高率である。弁逆流の合併も多く、また僧帽弁位の感染性心内膜炎が比較的多いことも指摘されている。僧帽弁逸脱とそれに伴う僧帽弁逆流に対し、外科的介入が必要となることがしばしばある。また、二次性に三尖弁逆流が高度で外科治療を要することもある。

手術介入の時期については通常の弁膜症に対する適応と同様に考慮して良いが、若年患者が多い

図6 Reimplantation 法
 a: バルサルバ洞を含めて人工血管を基部にかぶせて弁輪部を縫着し、バルサルバ洞壁を人工血管内側に連続縫合固定したのち、グラフトの側壁に穴を開けて冠状動脈を再建する¹⁰⁾。b: バルサルバ洞状のふくらみを持たせることで自己大動脈弁の動きが自然になることから、バルサルバ洞を再現するいくつかの変法が発表されている。(文献^{9),11),12)}より引用)



a|b

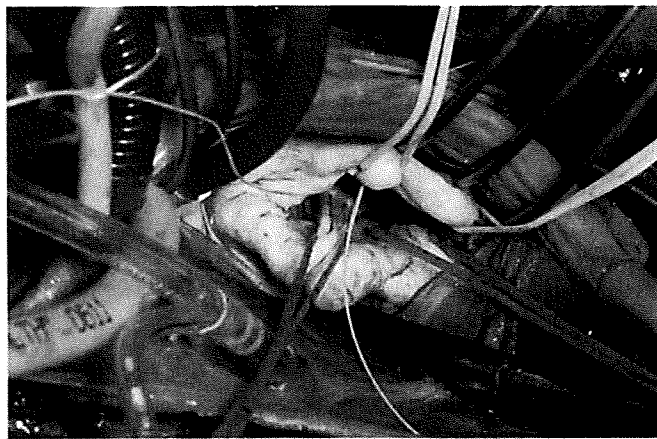
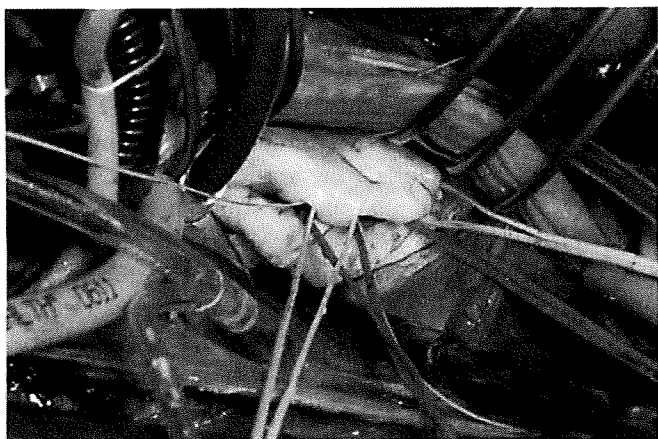
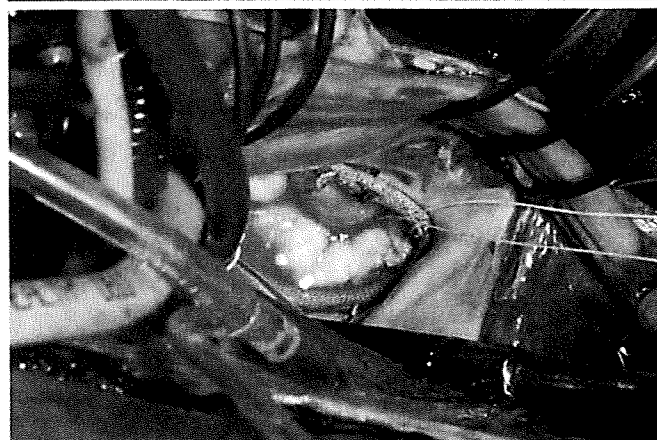


図7 僧帽弁両尖逸脱による高度僧帽弁逆流で手術適応となった32歳男性の術中所見
 a, b: 著明な僧帽弁逸脱。黄色のテープは前尖に、青のテープは後尖の腱索にかけられている。
 c: Carpentier-Edwards physio-ring 34 mm 縫着と人工腱索11本で逆流は消失した。(文献⁹⁾より引用)

a|b
 |c



ことから、可能であれば弁輪縫縮を伴う弁形成が望ましい。しかし、マルファン症候群の僧帽弁は前尖・後尖ともに全体が大きく逸脱を来していることも多いため、弁形成に際しては多数の人工腱

索を立てる覚悟が必要になる(図7)。

3. 心筋の異常および不整脈

大動脈病変への介入が適切に行われると、心病変が予後に与える影響が大きくなると考えられ

る。マルファン症候群患者における心不全は、多くの症例において弁膜症の進行により心拡大を来した結果と考えられるが、心筋組織にもフィブリリンが発現しており、弁膜症が僅かないし軽度であつても心拡大がみられ左室収縮能が低下することがあるといわれている。また、伝導ブロックも少なくなく、僧帽弁逸脱～僧帽弁逆流と心室性不整脈による突然死との関連が示唆されている。僧帽弁逸脱、僧帽弁逆流、左室径拡大がみられる症例で心室性不整脈による突然死のリスクが高いとの報告や、心臓血管手術を受けた後に医療機関で定期的にフォローされているマルファン症候群患者の死因の第1位は、解離や破裂ではなく、致死性不整脈であつたとの報告もある¹⁴⁻¹⁶⁾。

おわりに

近年、マルファン症候群患者の生命予後はこの疾患に対する遺伝子を含む研究の発達および心血管病変に対する外科治療の発達により、飛躍的に改善してきた。現在でも新しい知見が報告されつつあり、ホットな疾患であるともいえる。しかし、患者のなかにはマルファン症候群という概念を知らず、大動脈弁輪拡張症などの心血管病変の進行を見逃し、解離・破裂を発症して命を失う患者もまだ数多くいるのが現実である。

東京大学医学部附属病院では2005年度より「マルファン症候群専門外来」を開設してマルファン症候群患者の生命予後と生活の質改善のための治療と情報の提供に努めている。今後もデータの蓄積とともに、マルファン症候群に対する理解・研究が深まるものと期待される。

文献

- 1) 日本循環器学会(編): 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン. *Circ J* 70(Suppl IV): 1569-1646, 2006
- 2) 浅野 満, 大北 裕: 急性大動脈解離の手術. *CIRC Up-to-Date* 2: 48-58, 2007
- 3) Akin I, Kische S, Rehders TC, et al: Current role of endovascular therapy in Marfan patients with previous aortic surgery. *Vasc Health Risk Manag* 4: 59-66, 2008
- 4) 細田 寛, 高本真一: マルファン症候群. *Circulation Visual Best* 心臓血管外科テクニク II, 大血管疾患編(四津良平総監修), メディカ出版, 大阪, pp12-20, 2009
- 5) Cameron DE, Alejo DE, Patel ND, et al: Aortic root replacement in 372 Marfan patients: evolution of operative repair over 30 years. *Ann Thorac Surg* 87: 1344-1349, 2009
- 6) Patel ND, Weiss ES, Alejo DE, et al: Aortic root operations for Marfan syndrome: a comparison of the Bentall and valve-sparing procedures. *Ann Thorac Surg* 85: 2003-2010, 2008
- 7) Cameron DE, Vricella LA: Valve-sparing aortic root replacement in Marfan syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 103-111, 2005
- 8) 安達秀雄: イラストレイテッド大動脈瘤手術. 金原出版, 東京, pp51-58, 1999
- 9) Takamoto S, Nawata K, Morota T: A simple modification of 'David-V' aortic root reimplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 30: 560-562, 2006
- 10) 伊藤 翼, 大坪 諭: 大動脈弁温存手術. 心臓血管外科手術書(小柳仁他編), 先端医療技術研究所, 東京, pp124-128, 2002
- 11) Demers P, Miller DC: Simple modification of "T. David-V" valve-sparing aortic root replacement to create graft pseudosinususes. *Ann Thorac Surg* 78: 1479-1481, 2004
- 12) Settepani F, Bergonzini M, Barbone A, et al: Reimplantation valve-sparing aortic root replacement with the Valsalva graft: what have we learnt after 100 cases? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 9: 113-116, 2009
- 13) Miller DC: Valve-sparing aortic root replacement in patients with the Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125: 773-778, 2003
- 14) Yetman AT, Barnemeier RA, McCrindle BW, et al: Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol* 41: 329-332, 2003
- 15) Jeremy RW, Huang H, Hwa J, et al: Relation between age, arterial distensibility and aortic dilatation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 74: 369-373, 1994
- 16) Ulgen MS, Biyik I, Karadede A, et al: Relation between QT dispersion and ventricular arrhythmias in uncomplicated isolated mitral valve prolapse. *Jpn Circ J* 63: 929-933, 1999

2. Marfan症候群

東京大学大学院医学系研究科・医学部心臓外科

縄田 寛 高本 真一

1) 疾患の概要

概念・病理・病因^{1, 2)}

マルファン (Marfan) 症候群は、フランスの小児科医 Antoine Bernard-Jean Marfan のフランス医学会報における報告 (1896年) にちなんで命名された常染色体優性遺伝性疾患である。頻度は5,000~10,000人に1人とされるが、性別、人種によらない。約20~30%は遺伝関係が明らかではなく、新たな遺伝子変異に起因すると考えられている。

分子レベルでは、弾性線維の骨格成分であるマイクロフィブリル (microfibril) の主要構成成分であるフィブリリン (fibrillin) の異常があり、1991年に、DietzらがMarfan症候群の責任遺伝子としてフィブリリン1遺伝子 (FBN1) を同定した³⁾。これまでにFBN1遺伝子の65あるエクソンのほとんどすべてに変異が見つかっていて、その数は150以上に及ぶといわれる。遺伝子型と表現型 (phenotype) とは、必ずしも一致するわけではない。

マイクロフィブリルは弾性線維の形成に関与するが、FBN1遺伝子の変異により弾性線維の形成異常や構築異常、さらには平滑筋細胞との結合に異常が発生することが知られている。また、matrix metalloproteinase (MMP) の発現亢進による弾性線維の溶解 (elastolysis) が生じ、弾性線維の構築の異常が助長されると考えられている。大動脈は、弾性線維を豊富に有することからこれらの異常の影響を強く受け、嚢胞状中膜壊死 (cystic medial necrosis) や弾

性線維の構築の乱れなどの変化を示す。嚢胞状中膜壊死は大動脈中膜における局所的な弾性線維の消失と酸性ムコ多糖類の沈着を示す病変であり、大動脈弁輪拡張症に見られる頻度が高い。また、マルファン症候群の大動脈解離症例では、非マルファン症候群のものに比し嚢胞状中膜壊死や弾性線維の配列の異常が観察される頻度が高く、本症候群における解離の発症や進展に大きく関与している可能性が指摘されている。ちなみに、類縁疾患の一つである Ehlers-Danlos 症候群は、皮膚の間質成分を構成する膠原線維の異常とされている。

病態

マルファン症候群の特徴は、心血管病変、筋骨格異常および眼病変を合併し、遺伝性発症を示す全身性の結合織形成不全疾患である (表1)。本症候群に特徴とされる症候と遺伝性が認められるものを「典型」、満たないものを「不全型」と称することがある。

心血管病変

大動脈弁閉鎖不全 (弁の粘液変性による場合と弁輪拡張による場合があり、約60%に見ら

■表1 マルファン症候群の特徴 (文献7より引用)

骨格	高身長、長い手足、蜘蛛状指趾、側弯、漏斗胸、鳩胸、関節の過伸展
循環器系	僧帽弁逸脱、大動脈弁閉鎖不全、大動脈瘤、大動脈解離
眼症状	近視、水晶体偏位、水晶体亜脱臼、網膜剝離
その他	硬膜拡張症、自然気胸

れる), 僧帽弁逸脱 (前・後尖共に逸脱が多い) または閉鎖不全が生じ, 頻度は約90%と高率である. 大動脈では解離 (Stanford分類ではA型が多い) や瘤形成 (上行大動脈に多い) がある. また, 大動脈瘤径5 cm以上では解離の発生頻度が高くなるとされている. 大動脈基部拡張を来すと, いわゆる洋ナシ状の大動脈基部の形態を呈する (図1, 2).

大動脈基部病変は90%以上が上行大動脈までに病変が局限し, また総腸骨~内外腸骨動脈領域の拡張や, 僧帽弁位の感染性心内膜炎が比較的多いことも指摘されている.

大動脈病変への介入が適切に行われるようになると, 心病変が予後に与える影響が大きくなっていくと考えられる. 多くの心不全は弁膜症の進行によりもたらされるが, 心筋にもフィブリリンが発現しており, 弁膜症や心拡大がなくても左室拡張能が変化することがあるといわれている. また, 伝導ブロックも少なくなく, 僧帽弁逸脱~僧帽弁閉鎖不全症と不整脈による突

然死との関連が示唆されている. 心臓血管手術を受けた後に定期的なフォロー下にあるマルファン症候群患者の死因の第一位は不整脈であったとの報告もある⁴⁾.

筋骨格異常

細長い体型で身長が高く (長身), 上下肢も長い. 蜘蛛状指を呈し (図3²⁾), 胸郭変形 (漏斗胸, 図4) や脊椎側弯 (図5, 6) など呈する. 関節の過伸展, 自然気胸も見られ, 皮膚症状では皮膚線条などを認める.

眼病変

チン小帯の脆弱性による水晶体亜脱臼または偏位が特徴的 (約60%) (図7) で, 高度近視や網膜剥離も生じる.

遺伝性

家族性が約70%で, 常染色体優性遺伝である. 前出のように, 第15番染色体 (15q21) にあるFBN1遺伝子の変異によって起こるとされている. 近年, transforming growth factor β -receptor 1 遺伝子 (TGF β R1遺伝子: 第9

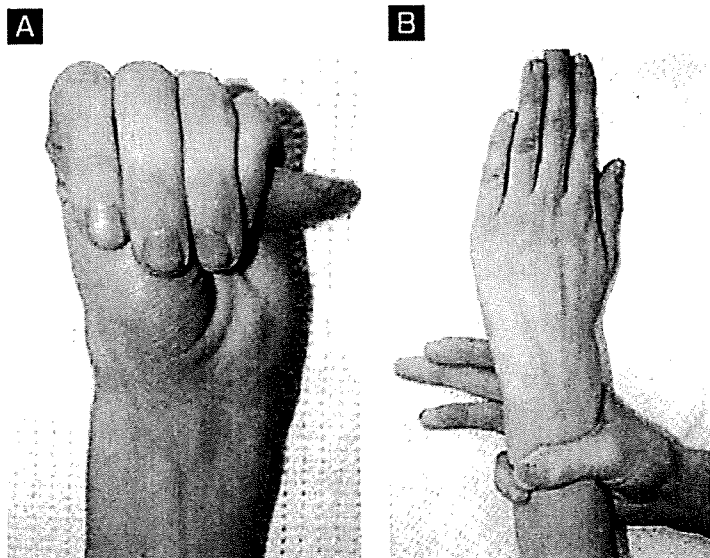


■ 図1 19歳女性, 大動脈弁輪拡張症
著明な基部の拡大を認める.



■ 図2 23歳男性の血管3DCT

心臓は描出しておらず, 巨大な膨隆部はバルサルバ洞である.



■ 図3 蜘蛛状指 (文献2より引用)

A 拇指徴候陽性：親指の爪全体が手の尺側縁よりも外に出る。

B 手首徴候陽性：手首を握ると親指と小指とが届く。



■ 図4 図2と同一患者の胸部CT

高度の胸郭変形（漏斗胸）と巨大バルサルバ洞が認められる。初診から約3週間後に、Bentall手術および胸骨つり上げ手術を同時に施行した。



■ 図5 11歳女児の胸部単純写真

高度の側弯があり、矯正手術の既往があるがプレートが回転してしまった。



■ 図6 図5と同一女児の側面像

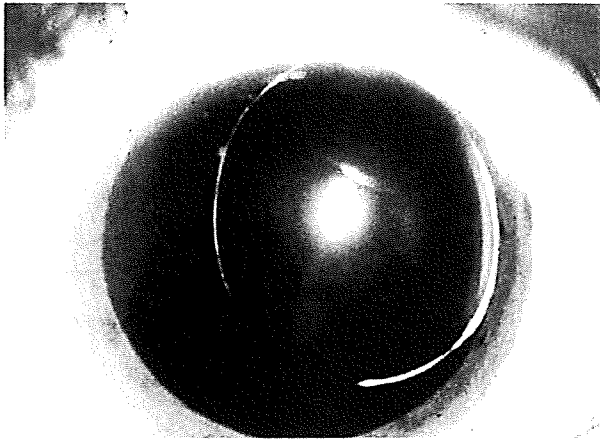
前後方向の脊椎の変形も著しい。

番染色体上) またはTGFβR2遺伝子(第3番染色体上)の遺伝子変異を有する例も指摘されている。これらはマルファン2型とも呼ばれ、眼病変の頻度が低いともいわれている。TGFβの過剰発現によりフィブリリン欠乏が惹起され

ることも分かっており、マルファン症候群の病態解明は今なお現在進行形のホットな話題である。

腰仙骨部硬膜拡張 (dural ectasia)

CTスキャンまたはMRI (磁気共鳴画像) で硬



■ 図7 水晶体亜脱臼

膜腔（第5腰椎付近）の拡張が指摘されている。マルファン症候群に特異度が高く、重要な所見である⁵⁾（図8）。

皮膚病変

妊娠線に似た皮膚線条を呈する。皮膚を構成するフィブリリンの異常によるものと考えられる。

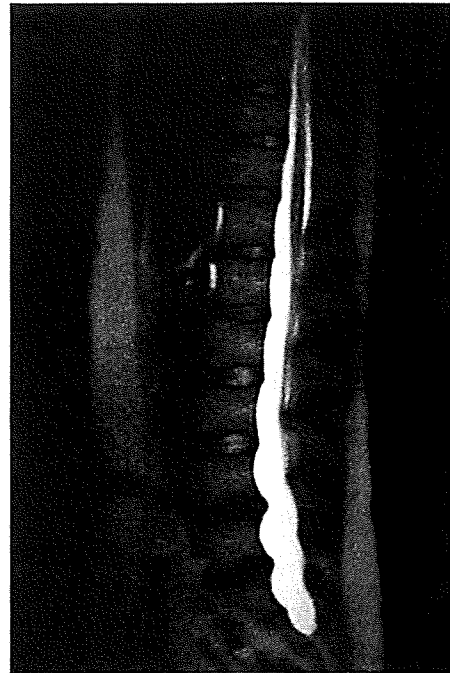
肺病変

自然気胸が多い。画像診断で肺尖部にブレブが認められることもしばしばある。

2) 診断法

マルファン症候群の診断は、複数の臓器にわたる典型的な症状を呈している場合には比較的容易であるが、表現型の幅が非常に広く、また年齢が上がるにつれて症状がはっきりしてくることが多いこと、また表現型が重複する類似疾患が数多くあることが診断を難しくすることも多い。

1986年に提唱されたBerlin診断基準に改定が加えられ、1996年にベルギーのGhentで策定されたGhent診断基準（表2⁶⁾）が知られており、同基準に準じて判定がなされる。小児や日本人には当てはまらない部分も多々あるため、さらなる改定が望まれるところであるが、現時点ではGhent基準が最新である。



■ 図8 17歳女性の腰仙部MRI T2強調画像
脳脊髄液がhigh intensity areaとして描出され、尾側に行くほど前後径が広がっている。

問診

まず、家族歴・遺伝歴の有無を調査する。

身体所見

骨格・関節・筋異常の検索を行い、両腕を広げた幅長が身長より長いことや蜘蛛状指（手首徴候= wrist sign；対側手首を握り、親指と小指が重なる、拇指徴候= thumb sign；親指を折り曲げたとき同指尖が手掌尺側端より出る）、中手骨比（metacarpal index；第2～5中手骨全長と同中央部幅の比 > 8 ）、側弯・胸郭変形の有無、皮膚線条などを観察する。扁平足もマルファン症候群によく見られる。聴診で心雑音の有無をチェックする。

各種診断手技

心電図

マルファン症候群に特徴的な心電図所見があるわけではないが、左室肥大パターンや房室ブロックが認められることもある。

■表2 マルファン症候群診断基準 (Ghent基準) (文献6より引用)

発端者

家族歴・遺伝歴に該当項目のない場合、少なくとも2臓器で大基準を満たし、もう1つの臓器の関連症状がある場合、マルファン症候群を来す変異が家系内で検出されており、1臓器で大基準を満たし、もう1つの臓器の関連症状がある場合。

発端者の家族

家族歴・遺伝歴の項目で大基準項目が1つ存在し、1臓器で大基準を満たし、もう1つの臓器の関連症状がある場合。

臓器	大基準症状 (高い診断特異性を有する症状)	小基準症状
骨格系 2つの大基準項目を満たす、もしくは、1つの大基準項目を満たし2つの小基準症状を有する場合、骨格系の関連症状ありと判断	以下の項目のうち少なくとも4項目を満たすこと ①胸胸 ②手術を要する漏斗胸 ③上節/下節比の低下、または指極 (arm span) /身長比が1.05を越す ④Walker-Murdoch手首徴候、ならびにSteinberg親指徴候陽性 ⑤20°を越す脊柱側弯、また脊椎滑り症 ⑥170°未満の肘関節の伸展制限 ⑦内踝の内旋と扁平足 ⑧放射線学的に確認されるさまざまな程度の寛骨臼突出 (進行性の侵食を伴う深い寛骨臼)	①中等度の漏斗胸 ②関節の可動性 ③齧生歯を伴う高口蓋 ④特徴的顔貌 (長頭、頬骨低形成、眼球陥凹、下顎後退、眼瞼斜下)
眼 少なくとも2つの小基準症状を有する場合、眼関連症状ありと判断	水晶体偏位	①角膜の異常な扁平化 (角膜曲率測定による) ②眼軸長の増加 (超音波により計測) ③虹彩低形成、または毛様体筋低形成による縮瞳不全
心血管系 右記の症状をどれか1つでも有する場合、心血管系関連症状ありと判断	①上行大動脈の拡張 (大動脈弁逆流の有無を問わないがバルサルバ洞の拡張がある) ②上行大動脈解離	①僧帽弁逸脱 (僧帽弁逆流の有無を問わない) ②40歳未満で原因病変がないにもかかわらず主肺動脈の拡張を認める ③40歳未満での僧帽弁輪石灰化 ④50歳未満での胸部下行大動脈あるいは腹部大動脈の拡張もしくは解離
肺 どちらか1つの症状を有する場合、肺関連症状ありと判断		①自然気胸 ②肺尖部ブレブ (bleb) (胸部X線写真撮影により確認する)
皮膚 どちらか1つの症状を有する場合、皮膚関連症状ありと判断		①大きな体重変化や妊娠、反復性ストレスによらない線状皮膚萎縮症 ②反復性ヘルニアまたは癒痕ヘルニア
硬膜	CTまたはMRIにより確認された腰仙部硬膜拡張像 (dural ectasia)	
家族歴・遺伝歴	①本診断基準を個人で満たす親、子または兄弟を有する ②マルファン症候群の責任遺伝子として知られるFBN1遺伝子の変異が存在する ③家系内の明らかにマルファン症候群と診断された人から受け継いだFBN1周辺のハプロタイプを有している (連鎖解析により確認)	

胸部・腹部X線写真

マルファン症候群の大動脈はもともと細いことが多く、左第1弓は通常より小さいこともしばしばである。また、大動脈弁輪拡張症の場合、拡張が高度であっても胸部単純写真では心陰影に隠れて分からないこともあるので、注意を要する。胸郭変形が著明なことも多い。

脊椎X線写真

胸椎から仙椎までの全長にわたるX線写真撮影を行い、側弯症の程度を評価する。

心臓超音波検査

心血管径が最も重要で、心臓超音波検査で大動脈弁や僧帽弁を観察する。マルファン症候群でしばしば見られる心臓所見は、バルサルバ洞の拡大と大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁の粘液腫様変性と前尖および後尖の逸脱、それに伴う僧帽弁閉鎖不全症である。

経胸壁心臓超音波検査に加えて、経食道心臓超音波も非常に有用である。バルサルバ洞近辺の解剖や弁の性状、僧帽弁の性状評価には経食道超音波に勝るものはなく、下行大動脈の観察にも優れている。大動脈解離が下行大動脈に及ぶ場合は、経食道超音波検査で肋間動脈を術前に同定することで、術中の所見と併せて脊椎対麻痺予防の肋間動脈再建を行うかどうかの判断材料とすることができる。

血管超音波検査では、大動脈径を計測（上行5cm、下行同様、腹部4cmで専門医へ紹介）し、解離の有無も判定する。

CT・MRI

血管径の計測には断層撮影が必須であり、CTもしくはMRIが有用である。東京大学医学部附属病院で2005年3月に開設されたマルファン症候群専門外来「マルファン外来」では、スクリーニング目的にルーチンで単純CTを胸腹から骨盤にかけて撮影する。解離が疑われたり径の拡大があったりする場合には、造影CTを追加する。マルファン症候群に特異性の高い

腰仙骨部硬膜拡張の有無は、矢状断で確認する。もともとはMRIがよいとされてきたが、近年のCTスキャンの機器の進歩で容易に矢状断、冠状断などの画像構成ができるため、放射線被曝の問題を除けば、CTで十分代用できる。若年患者で頻回の検査が必要な場合は、放射線被曝の観点からMRIが望ましい。

眼科的検査

眼科では視力検査（近視）、水晶体偏位や水晶体亜脱臼、眼圧測定、隅角検査、視神経乳頭の観察なども併せて行う。また、虹彩異常、網膜剥離の有無も重要である。

遺伝子解析

必要により遺伝子解析・分子生物学的解析も行う（インフォームド・コンセントを得ることが必須である）。

3) 治療法⁷⁾

未治療のマルファン症候群患者の平均寿命は45歳程度といわれており、その死因の90%以上が大動脈解離、大動脈破裂、あるいは心不全である。マルファン症候群患者の83%に大動脈径の拡大が、大動脈弁逆流は53%に、僧帽弁逸脱は57%に、そして僧帽弁逆流が31%に見られるという統計もある。これらの病変に対して適切な介入が行われれば、通常の人と遜色ない生活の質と寿命とを勝ち得ることが期待される。

過激な運動は制限することが望ましいと考えられるが、日常生活は病態により異なる。病態の変化に応じて判定するが、通常生活での制限を要することは少ない。具体的には、水泳やジョギングなど、体の接触を伴わないマイルドなスポーツに限定することが推奨されている。

心血管病変に対する内科的治療

内科治療としては、「血圧のコントロール」

がある。β遮断薬が大動脈径の拡大を抑制するとの報告から使用されるが、解離の予防に使用することについてはいまだ客観的評価がない。しかし、血圧の管理が必要な例では、現時点ではβ遮断薬を第一選択とする。前向き無作為試験でβ遮断薬の予後改善効果が証明されているが⁸⁾、マルファン症候群患者の生命予後を大幅に向上させたのは心血管系病変に対する外科的介入であり、大動脈基部病変に対してのBentall手術がその一つである。

近年、Habashiらが、アンギオテンシンⅡ受容体Ⅰ拮抗薬であるロサルタンが、マルファン症候群モデルのマウスでの動物実験で、大動脈病変の進行を抑制ないし改善したと報告し、注目されている⁹⁾。米国ではβ遮断薬（アテノロール）とロサルタンのマルファン症候群患者での大動脈径拡大予防効果を比較する臨床試験が進行中であり¹⁰⁾、結果が注目される。

他方、弁疾患がある場合などには、感染性心内膜炎の予防や心不全の内科治療が必要なことがある。

心血管病変に対する外科的治療

マルファン症候群の心血管病変に対する外科治療は、瘤や弁膜疾患に対して適用されるが、経過観察時に時機を逸しないよう、定期的な画像診断が重要である。大動脈の治療方針として、組織の脆弱性、解離の発症や再手術の可能性などいくつかの配慮すべき事項があり、早期に積極的な手術が考慮される。

大動脈基部病変

大動脈基部置換術の手術適応は、非マルファン症例ではバルサルバ洞径55mmとされるが、マルファン症候群では45～50mmである。本人の解離・破裂の既往やそれらの家族歴がある場合には、成績の安定している施設においては45mmから手術を考慮してよいと考えられる。年5mm以上の速度で拡大する場合も、破裂の

リスクが高いと見なして手術適応とされ得る（表3）。また、大動脈弁の性状が保たれている場合には、マルファン症候群患者は若年者が多いことから、特に妊娠・出産を希望する女性に対しては、抗凝固療法に伴う合併症やそのほかの欠点を補うためにも、自己弁温存術式（Valve-sparing aortic root replacement）を選択することが患者のよりよい生活の質のために望ましいと考えられる。

自己弁温存大動脈基部置換の成績は年々向上しているが、マルファン症候群患者においては、詳細は別項に譲るが、Remodeling法よりもReimplantation法が一般には推奨される。弁逆流の再発・進行や、その結果としての再手術での大動脈弁置換の必要性などの観点からは、大動脈弁逆流が進行する前に、すなわち弁変性が高度になる前に自己弁温存手術を行う方が、長期成績が優れていることが知られている。

大動脈病変（図9, 10, 11）

マルファン症候群患者においては大動脈解離の発症率が高く、また大動脈径の拡張が見られないにもかかわらず解離を来すこともしばしばである。急性大動脈解離もしくは破裂の際の外科的治療の戦略についてはほかの疾患と同様であるが、慢性B型解離に対する手術介入時期は、大動脈基部病変の場合と同様に、非マルファン症候群患者よりも早くなる。複数回に分けて基部～上行～弓部～胸部下行～腹部と大動脈全長にわたって、人工血管置換手術を受ける症例もまれではない。将来的な再手術を想定し、各腹部分枝が真腔起始か偽腔起始かを踏まえつつ、elephant trunk法の採用、真腔吻合にするのかdouble barrel法で吻合するのかなどのきめ細かな戦略を立てることが要求される。

房室弁病変

マルファン症候群に特徴的な僧帽弁の粘液腫様変性、僧帽弁逸脱とそれに伴う僧帽弁逆流に対し、外科的介入が必要となることがしばしば

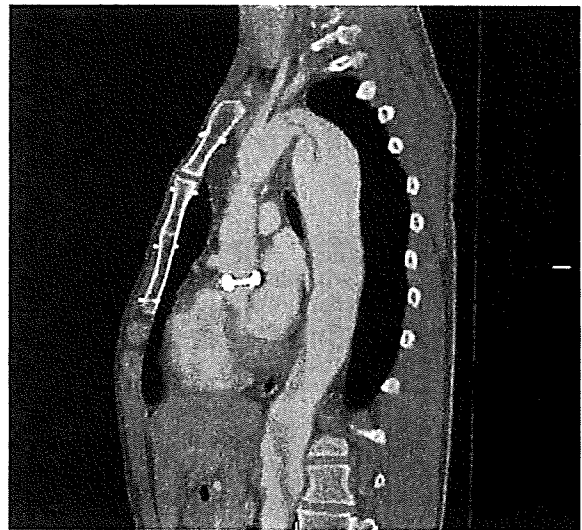
■ 表3 大動脈基部置換術の適応基準

・バルサルバ洞径	
非マルファン症候群	> 5.0~5.5cm
マルファン症候群	> 4.5~5.0cm
マルファン症候群で破裂または解離の既往・家族歴あり	> (4.0~) 4.5cm
・大動脈弁逆流の重症度には無関係	
ただし、大動脈弁逆流が重症化する前の方が自己弁温存大動脈基部置換術の予後がよい	



■ 図9 29歳男性の矢状断CT

大動脈基部はマルファン症候群特有の洋ナシ状の拡張を示し、遠位弓部より大動脈解離が見られる。解離はこの断面では胸部下行大動脈までに限局しているように見える。



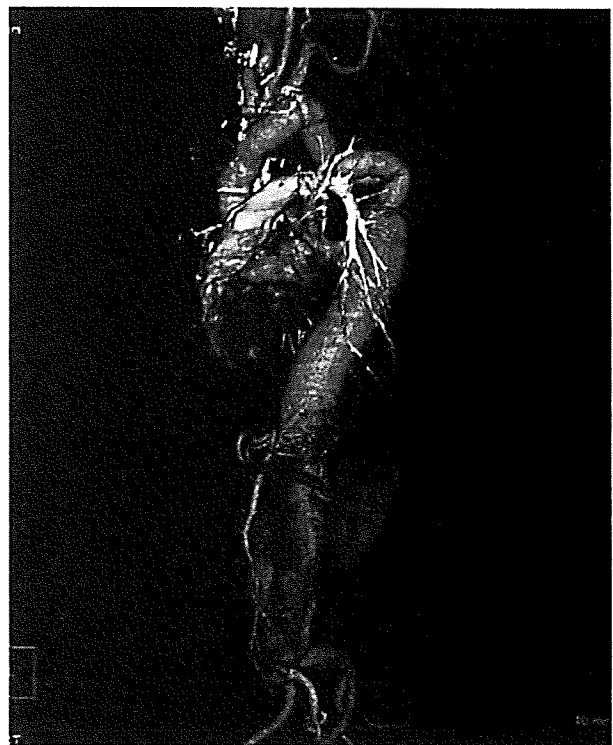
■ 図10 35歳男性、Bentall手術術後の矢状断CT

遠位弓部以遠に大動脈解離が遺残する。

ある。二次性に三尖弁逆流が高度で、外科治療を要することもある。手術介入の時期については通常の弁膜症に対する適応と同様に考慮してよいが、若年患者が多いことから、可能であれば弁輪縫縮を伴う弁形成が望ましい。しかし、僧帽弁では前尖・後尖ともに全体が大きく逸脱を来していることも多く、弁形成に当たっては多数の人工腱索を立てる覚悟が必要になる(図12)。

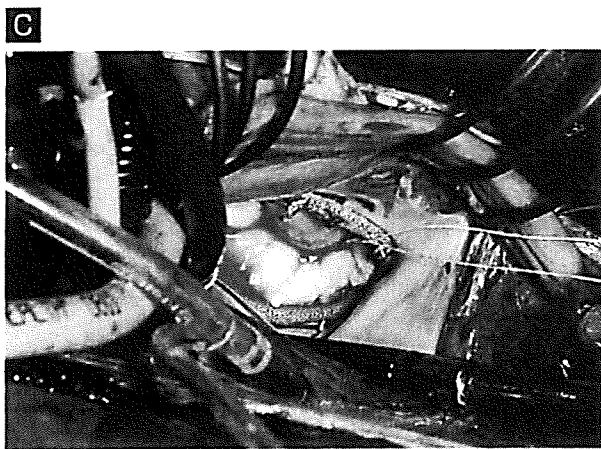
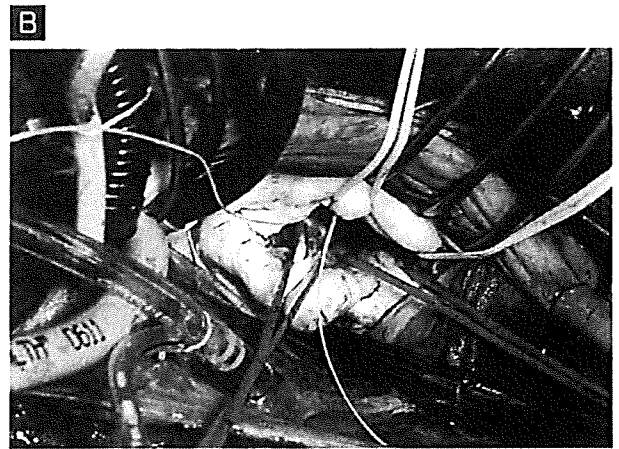
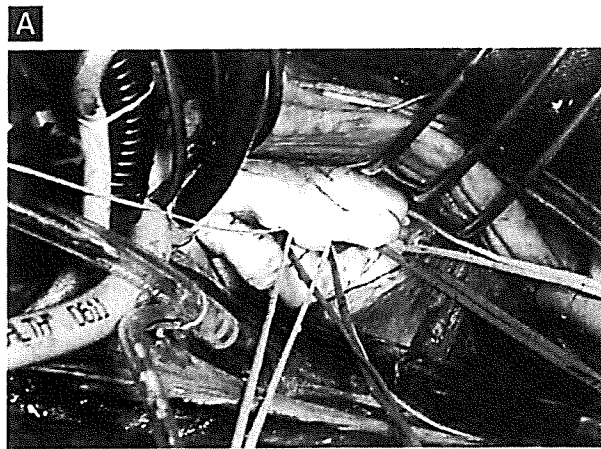
また、心血管病変以外の眼、自然気胸、胸郭変型、そのほか整形外科的問題などにも各専門医の対応が必要である。

さらに、遺伝疾患である本症候群の性格上、患者本人および家族への精神的援助も、忘れてはならない対応の一つである。



■ 図11 40歳男性、大動脈基部置換、上行～弓部～近位下行大動脈置換術後の3DCT

残存大動脈の著明な拡張が見られる。このあと、胸腹部大動脈置換を施行した。



■ 図12 僧帽弁逸脱と高度僧帽弁逆流で手術適応となった32歳男性の術中所見

A **B** 著明な僧帽弁逸脱。黄色のtapingは前尖の前乳頭筋と後乳頭筋に、青のtapingは後尖の前乳頭筋と後乳頭筋に掛けられている。

C Carpentier-Edwards Physioring 34mm縫着と人工腱索11本で逆流は消失した。

■引用・参考文献

- 1) Robinson, P.N. et al. Marfan Syndrome : A primer for clinicians and scientists. New York, Dluwer academic/Plenum publishers, 2004.
- 2) Dean, J.C. Marfan syndrome : clinical diagnosis and management. Eur J Hum Genet. 15, 2007, 724-33.
- 3) Dietz, H.C. et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. Nature. 352, 1991, 337-9.
- 4) Yetman, A.T. et al. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome : is aortic dissection the only cause of sudden death? J Am Coll Cardiol. 41, 2003, 329-32.
- 5) Ahn, N.U. et al. Dural ectasia in the Marfan syndrome : MR and CT findings and criteria. Genet Med. 2(3), 2000, 173-9.
- 6) De Paepe, A. et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet. 62 (4), 1996, 417-26.
- 7) 日本循環器学会. 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン (2006年改訂版). 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2004-2005年度合同研究班報告). Circulation Journal. 70, Suppl. IV, 2006, 1624-7.
- 8) Shores, J. et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. N Engl J Med. 330, 1994, 1335-41.
- 9) Habashi, J.P. et al. Losartan, an AT 1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. Science. 312 (5770), 2006, 117-21.
- 10) Lacro, R.V. et al. Rationale and design of a randomized clinical trial of β -blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. Am Heart J. 154 (4), 2007, 624-31.

若年女性 Marfan 症候群患者に対する 自己弁温存大動脈基部置換術についての考察

縄田 寛 師田 哲郎*

はじめに

Marfan 症候群患者にしばしばみられる大動脈弁輪拡張症 (annuloaortic ectasia: AAE) に対する従来の標準術式は、人工弁付き人工血管を用いた大動脈基部置換手術 (Bentall 手術) であった。しかし近年では、人工弁関連合併症を回避すべく自己弁温存大動脈基部置換手術 (valve-sparing aortic root replacement: VSARR) を取り入れる施設が増えてきている。本術式に求められる成績は、Bentall 手術と同等の手術リスク (早期成績)、および少なくとも生体弁の耐用年数を上回る耐久性 (遠隔成績) である¹⁾。その一方で、挙児を希望する若年女性などの人工弁関連合併症を極力回避したい患者については、手術適応の拡大の余地がある。

本稿では、「Marfan 外来」と称する Marfan 症候群専門外来を開設している施設としての経験をふまえ、若年女性 Marfan 症候群患者に対する VSARR の適応および成績について考察する。

I. Bentall 手術の成績

諸外国から Bentall 手術の成績について報告があるが、使用人工弁が機械弁か生体弁にかかわらず、待機手術における 5 年生存率は 95% を超え、当院での 1998 年以降の成績もそれに遜色ない。その一方で、機械弁使用時には、生涯にわたる warfarin 内服に伴う出血や血栓症、食事制限、若年女性においては月経時の出血過多や催奇形性、周産期の出血コントロール困難などの問題が

ある。生体弁使用においては warfarin 内服が 3~6 ヶ月で不要となるものの、人工弁の耐久性から 5 年ないし 15 年程度の経過で再手術が必要になる。

II. VSARR の適応と成績

VSARR はこれらの人工弁にまつわる問題点を解消でき、AAE に対する新たな標準術式となる可能性がある。しかし、手技が煩雑で手術時間・人工心肺時間が長くなる傾向にある。また、Marfan 症候群患者はその特徴として支持組織の脆弱性があり、温存された自己大動脈弁の長期耐久性については現時点ではまだ議論の余地があり、今後の長期成績の報告がまたれるところである。外科的介入時期については、Marfan 症候群患者であれば Valsalva 洞径 45 mm、解離や破裂の本人既往歴あるいは家族歴を有する場合には 40 mm とするのが先進施設での現在のコンセンサスである。

III. Marfan 外来

当院では 2005 年 4 月より「Marfan 外来」と銘打った、Marfan 症候群と診断あるいは疑われている患者を対象とする専門外来を開設しており、2009 年 3 月までの 4 年間に約 320 例が新規受診した。AAE を指摘され大動脈基部置換にいたった症例は 19 例であり、うち 15 例に対し VSARR を施行した。残る 4 例のうち 2 例は Valsalva 洞径の大きさゆえに準緊急的に Bentall 手術を施行し、1 例は低心機能のために Bentall 手

キーワード：Marfan 症候群、挙児希望、自己弁温存大動脈基部置換手術、大動脈弁輪拡張症

* K. Nawata, T. Morota (講師)：東京大学心臓外科。

術を、残る1例は高度の僧帽弁逆流症の合併のため Bentall 手術+僧帽弁置換術を施行した。後述する致死性不整脈で死亡した1例を除き、全例経過良好である。

IV. 当院での若年女性 Marfan 症候群患者に対する VSARR

大動脈基部置換手術を施行するにあたって、前述の人工弁関連の問題点の影響をもっとも強く受ける群の一つが、若年ないし挙児希望の女性患者である。当院では、中等度以上の心機能低下や高度の大動脈弁の変形がなければ、VSARR を AAE に対する第一選択の術式としている。なかでも Marfan 症候群の場合には、大動脈弁輪部の術後の拡張を予防する必要性から、一般には remodeling 法ではなく reimplantation 法が選択され²⁾、これまでにわれわれは reimplantation 法の変法としての UT-modification 法を報告した³⁾。

1998年7月～2009年3月に大動脈基部置換手術を受けた55歳以下の Marfan 症候群女性患者は25例(平均年齢29.4歳)、平均 Valsalva 洞径は59mmであった。術式の内訳は Bentall 手術5例(BT群)、ホモグラフト1例、VSARR 19例(VS群)であった。BT群では手術死亡、遠隔死亡、再手術いずれもなかった。VS群では手術死亡はなく、2例が遠隔期に死亡した。1例は術後11ヵ月での致死性心室性不整脈による死亡であり、不整脈死は外科的治療後の Marfan 症候群患者におけるもっとも多い死因の一つであるといわれている^{2,4)}。もう1例は、術後35ヵ月時に残存 Stanford B型慢性大動脈解離部の破裂が原因と思われる突然死であった。VS群の平均観察期間は40ヵ月、3年生存率は91%であった。心血管イベント回避率は3年で76%であり、VS群では全例が術後3ないし6ヵ月をもって warfarin フリーとなっている。

V. 妊娠・出産と大動脈解離

周産期には、循環血漿量の増加、心拍出量の増加、血圧上昇などの諸因子により血管イベントのリスクが高まるとされている。日本循環器学会作成の「心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン」⁵⁾によれば、Marfan 症候群患者では Valsalva 洞径40mm以下であれば通常

の経膈分娩は可能であるが(レベルB)、同44mm以上の場合には妊娠の継続を推奨しないとされている。

VI. 自験例をふまえて

当院で VSARR を施行後に妊娠・出産した患者は2例である。うち1例は、Valsalva 洞径47mmの28歳時に VSARR を施行後2年あまりで妊娠したが、妊娠37週で正常径の下行大動脈にB型急性大動脈解離を発症し、解離第3病日に帝王切開で出産の後、保存的治療により軽快退院した。

また、VSARR 後ではない別の症例は、Valsalva 洞径38mmと中等度僧帽弁逆流に関して経過観察中に第2子を妊娠したが、その出産後3日目にB型急性大動脈解離を発症した。保存的治療の後にいったん退院可能であり、解離発症後85日目に僧帽弁形成術を施行した。

これらの経験をふまえ、挙児希望のある Marfan 症候群患者においては、それ自体で既往歴ないし家族歴ありと同等のリスク要因とみなし、解離の既往歴・家族歴の有無にかかわらず Valsalva 洞40mm以上をもって手術介入することを検討中である。この基準をもってすれば、前述の「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」との整合性も確保しやすいと考えられる。また、出産にあたっては心臓血管外科医のサポートを受けられる態勢で臨むことが望ましいと思われる。

おわりに

1) 若年女性 Marfan 症候群患者に対する VSARR の成績は現時点でおおむね満足できるもので、術後患者の多くは warfarin フリーで高い生活の質を享受しており、現に2例が帝王切開で出産した。

2) 挙児希望のある場合の手術介入は、日本循環器学会によるガイドラインも勘案し、VSARR の実績のある施設においては Valsalva 洞径40mm以上をもって適応として妥当ではないかと考える。

文 献

- 1) Miller DC : Valve-sparing aortic root replacement : current state of the art and where are we headed ? Ann Thorac Surg 83 : S736-S739, 2007
- 2) Cameron DE, Alejo DE, Patel ND et al : Aortic root replacement in 372 Marfan patients : evolution of operative repair over 30 year. Ann Thorac Surg 87 : 1344-1350, 2009
- 3) Takamoto S, Nawata K, Morota T : A simple modification of 'David-V' aortic root reimplantation. Eur J Cardiothorac Surg 30 : 560-562, 2006
- 4) Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW : Long-term outcome in patients with Marfan syndrome : is aortic dissection the only cause of sudden death ? J Am Coll Cardiol 41 : 329-332, 2003
- 5) 中澤 誠, 青見茂之, 赤木禎治ほか : 心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン, 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2003~2004 年度合同研究班報告), 日本循環器学会, 京都, p1335, 2005

SUMMARY

Valve-sparing Aortic Root Replacement for Young Female Patients with Marfan Syndrome *Kan Nawata et al., Department of Cardiothoracic Surgery, Tokyo University, Tokyo, Japan*

Annuloaortic ectasia is frequently related with Marfan syndrome, and Bentall procedure or aortic root replacement with valved conduit has been the conventional standard operation for this disease. Recently, some institutes have adopted valve-sparing aortic root replacement (VSARR) instead of Bentall procedure. Young female patients with Marfan syndrome who wishes for childbearing seem to be a group of good candidates of this type of operation, because it let them free from morbidities after artificial valve implantation. Valve-sparing operation should be taken into consideration when the size of Valsalva sinus reaches 45 mm for patients with Marfan syndrome and when it reaches 40 mm for patients with past histories or family histories of aortic dissection or aortic rupture.

Since pregnancy is one of the most serious risk factors for aortic events, Valsalva sinus of 40 mm or larger could be the new standard for surgical indication if VSARR is applicable.

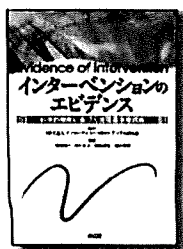
KEY WORDS

Marfan syndrome/childbearing/valve-sparing aortic root replacement/annuloaortic ectasia

*

*

*



インターベンションのエビデンス

科学的根拠に基づく循環器治療戦略 ●監修 NPO法人インターベンションのエビデンスを創る会

インターベンションは各医療者の手技の力量に頼るところも多く、エビデンスという面では十分ではなかったが、昨今は国内でも大規模臨床試験が実施されるようになってきた。本書では、インターベンションに関わる現在までの国内外の厳選されたエビデンスをレビューしながら、科学的根拠に基づいた治療法を提示し、現時点におけるこの領域の治療指針を示す。インターベンションに関わる医師やスタッフには欠かせない一冊。

■B5判・166頁 2009.7. 定価3,990円 (税込) ISBN978-4-524-26013-3

南江堂 TEL 03-3811-7239 (営業)

循環器病学

はじめに

循環器疾患は臨床医学分野の中でも、最も多数の臨床研究が進められている。もはや多数の症例を対象とした長期間にわたる臨床研究なくして、循環器病学を語れない時代となった。これは、従来の検査値をマーカーとして判断するのではなく、急性心筋梗塞や不安定狭心症の発作、生存率などの真のエンドポイントでの評価が求められるようになったことが背景として挙げられる。

2009年も多くの循環器領域における臨床研究が報告された。治療だけでなく、医療機器や治療手技についても臨床的意義が評価された。すなわち、安定狭心症に対する冠動脈インターベンションと薬物療法、あるいはバイパス手術との比較、糖尿病を合併した

冠動脈疾患における同様の検討など、日常臨床に身近な疑問に対する回答が提示されつつある。慢性心不全に関しては、β遮断薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の用量依存性、心室同期療法や補助人工心臓の臨床的意義などが報告された。不整脈領域では心房細動に対する薬物療法やカテーテルアブレーション、植え込み型除細動器による心臓突然死の一次予防効果の有無などの解析が注目される。その他、肺高血圧症における薬物療法に展開が見られる。なお、近年、日本人を対象とした臨床試験が増加していることは、注目に値する。

臨床医学の最終目的は、個別医療の実現である。心筋症やマルファン症候群では、多くの原因遺伝子が同定されたが、まだ臨床的な方針決定に利用される段階には至っていない。

東京大学大学院医学系研究科
循環器内科教授

ながい
永井 良三
りょうぞう

しかしながらゲノムの多型性に基つき、薬剤の有効性や副作用の発現を検討した報告も見られるようになった。現実的には、臨床所見やリスクの層別化によって、よりきめ細かい指導が可能である。今後は、詳細なゲノム情報と臨床情報の統合により、総合的な臨床循環器病学が発展すると予想される。

(永井 良三)

1. 冠動脈疾患

(1) 診断—冠動脈CT検査

その低侵襲性のために、我が国においても検査件数は右肩上がりに増加しているが、放射線被ばくなどの副作用を考慮した上での厳密な適応の決定など、残された問題は少なくない。単一施設からの少数患者を対象とする

検討などでは、高い診断感度と陰性適中率を報告するものが多かったが、2008年11月に、64列CTを用いた、よりreal worldに近いと考えられる多施設共同研究が報告された¹⁾。その結果では、冠動脈石灰化の少ない患者においても、CTにより50%以上の狭窄を正確に検出できる感度は85%、陰性適中率は83%に留まり、現段階では未だ冠動脈造影(CAG)の代替診断法にはなりえないことが示された。しかし、陰性適中率は検査対象の冠動脈疾患(CAD)有病率に依存するため、CADの存在するリスクが低い患者を対象に、主要な冠動脈に高度狭窄がないことを証明する場合には、高い陰性適中率が期待できると考えられる。米国心臓協会(AHA)のガイドラインでは、CADのリスクが中等度であり、狭心症状があるが、運動負荷試験ができないか明確な判定が下せないような場合の適応は問題ないとし、一方、CADを示唆する徴候や症状のない患者に、スクリーニングとして用いてはならないとしている²⁾。

最近では、検出器の多列化が進み、256列や320列の機種が使用され始めている。これらの機種では、撮像時間が短縮できるのみならず、被ばく線量の低減、造影剤使用量の節約なども期待できる³⁾。また、1心拍で冠動脈全体を撮影できる多列機種では、心房細動などの不整脈症例に対しても対応できる可能性がある。

(2) 治療

① COURAGE試験とその後のサブ解析

2007年に発表されたCOURAGE試験は、安定狭心症に対する冠動脈インターベンション(PCI)の意義を検証するものであり、我が国のCAD治療にも大きな影響を及ぼした⁴⁾。この試験は、狭心症状ないし客観的な心筋虚血の証拠があり、かつCAG上有意狭窄(1~3枝病変がほぼ3分の1ずつ)のある安定狭心症患者2287人を、十分な薬物療法にPCIを追加した群(PCI群)と、十分な薬物療法のみ(薬物群)に無作為割り付けし、中央値4.6年で追跡したものである。

結果は、両群において死亡と非致死性心筋梗塞発生率に差がなかった。両群ともに抗血小板薬、β遮断薬、スタチンなどの標準的な治療薬が90%以上の患者に投与されており、特にLDLコレステロール60~85mg/dlを目標とする積極的脂質低下療法が行われた。この結果は、積極的脂質低下療法を含む十分な薬物治療が行われるならば、安定狭心症患者の全例にPCIを追加する意義はないことを示した。特筆すべきは、薬物群においても追跡期間中に33%の患者がPCIなどの血行再建術を受けたことであり、どのような症例に血行再建術が追加されたかは明らかにされていない。

しかし、翌2008年に発表されたサブ解析により、重症の心筋虚血が証明される症例では、血行再建術を追加することにより心血管イベントを回避できる可能性が示された⁵⁾。この核医学サブ解析では、本試験に参加した2287人のうち314人に対し、治療前と治療開始後6~18カ月に心筋SPECT(single photon emission computed tomography)を行い、心筋虚血の有無を評価した。その結果、PCI群では薬物群に比較して心筋虚血領域の減少率が大きく(1.27 vs 1.05%)、虚血の改善した患者では、死亡および心筋梗塞の発生率が低かった。特に、術前の虚血領域の大きい重症例ほど、この低下率が大きかった。このサブ解析は、無作為割り付けではない上に少数の検討であるという批判はあるが、十分な薬物療法を行っても重症の心筋虚血が残存する患者においては、PCIを追加する意義があると解釈できる。

また、心筋虚血の機能的評価法として、プレッシャーガイドワイヤーが再び脚光を浴びている。この方法は、プレッシャーガイドワイヤーを病変冠動脈に挿入し、アデノシン投与下で、狭窄遠位部の冠動脈平均内圧とガイドイングカテーテルの平均大動脈圧との比であるFFR(Fractional Flow Reserve)を求めらるもので、経験的に0.80以下の場合には心筋虚血の原因になるとされる。2009年1月に発表されたFAME試験では、多枝病変患者1005人をCAG所見のみに基づいて