# 特集

高齢者医療の現状と展望 ―各領域のトピックス―

## 高齢患者の麻酔管理・周術期管理

獨協医科大学医学部 麻酔科学講座 大谷 太郎 濱口 眞輔

#### はじめに

手術は高齢者にとってその後の日常生活動作や生命予 後に大きな影響を及ぼすことになるものとなるため,周 術期に麻酔科医に果たす役割は大きい.

2015年における日本の平均寿命は、男性が80.75歳、女性が86.99歳となり、65歳以上の高齢者人口は3461万人、総人口に占める割合は27.3%にまで上昇していることが報告されている。また、一般的に麻酔のリスクが高まるといわれている80歳以上の人口は1045万人で、今後もさらに増加することが人口動態調査によって示されている。したがって、麻酔科医はこれまで以上に高齢者の麻酔、老年麻酔について習熟していく必要性が高まっている。

高齢者は、加齢に伴う複数の基礎疾患、侵襲に対する 防御能の低下、生理機能などの変化による薬物動態の変 化などの各々が特有の病態を呈し、予備能などが異なる ため、術前にその病態や予備能を十分に評価しておく必 要がある.

#### 加齢による生理機能の変化について

#### A. 循環器系の変化

加齢によって左室壁は肥厚して心肥大や高血圧となる。また、心臓や血管は硬化し、動脈壁の硬化で血管コンプライアンスが減少すると、左室は増加した血管壁圧に抵抗して血液を送り出さねばならなくなるので、圧負荷が増加することで心筋は肥大する。心肥大が生じると、心筋の硬化と拡張障害が生じ、左室拡張障害は高齢者の心不全の約半数と関連すると言われている。しかし、意外にも左室収縮能が保たれている高齢者も多く、心不全を呈する高齢者の約40%では左室駆出率は軽度低下ないし正常であることが報告されている1)。拡張機能不全は心臓超音波検査(以下、心エコーとする)での評価が重要となるが、早期では見逃されることも多いので注意を要する。

加齢によって不整脈も生じやすくなり、心筋活動電位の伝導経路に生じる線維化とその細胞数の減少によって洞不全症候群、房室ブロック、脚ブロックなどの不整脈が増加する。また、心房細動の発生率は80歳以上の約10%に及び、多くの高齢者の手術では、術後に心房細動あるいは上室性不整脈が新たに発症するリスクが高まる。新規の心房細動では、凝血塊形成と血栓塞栓のリスクを減らすために24時間以内の洞調律復帰が重要となる。

#### B. 呼吸器系の変化

65歳以上の周術期死亡の約40%に術後呼吸器合併症が関与しているとの報告もあるため<sup>2)</sup>,加齢に伴う生理学的変化を十分に理解する必要がある.肺実質では,弾性繊維の配列の乱れと架橋の変化によって弾性が減少する.また,コンプライアンスが増加し肺の弾性収縮力は低下し,加齢による肺胞数の低下は1秒量,残気量の増加.経皮的動脈血酸素飽和度の低下をもたらす.

#### C. 肝機能の変化

高齢者では、肝の合成能や排泄能、肝細胞の再生能、 生体防御反応、酵素活性やアルブミン産生能の低下が認 められる。また、薬物やアルコール、肝炎ウィルスなど により肝障害を併発するリスクも高い。

肝臓の容量は年齢とともに減少し、肝血流量は20~40%減少する.この血流減少は肝臓での薬物代謝に影響し、肝血流の減少によって酸化・還元・加水分解を行う第一相の機能が低下して薬物代謝が遅延する.チトクロムP450の代謝酵素濃度も減少し、薬物の肝代謝はさらに遅延する.しかしながら、肝臓は予備能力が高いため、高齢者でも肝機能が良好に維持される場合も多い.

#### D. 腎機能の変化

加齢により腎臓の大きさと重量は減少し、腎皮質の重量は80歳で20~25%減少する. 糸球体も加齢によって

減少し、若年成人の糸球体の半分が80歳までに消失または非機能性となる。腎の機能的単位であるネフロンの数も加齢により減少し、残存ネフロンは代償性に大きくなるものの10~30%が80歳までに硬化して機能しなくなる。

#### E. 神経系の変化

加齢に伴い神経細胞や神経線維数が減少し、大脳萎縮により脳重量は減少する。また、局所的に脳血流が減少して脳代謝や神経伝達物質の活性が低下することによって、認知機能や情動反応などの高次脳機能は減退していく.

神経伝達系では、加齢に伴ってドパミン、セロトニン、GABA、ノルアドレナリン、特にアセチルコリン系の神経伝達物質の合成は減少する<sup>3</sup>.

加齢に伴い、神経伝達物質の受容体や代謝酵素も減少することから、神経伝達機能や薬物反応が変化する. また、加齢によって触覚、温度覚、深部覚、聴覚、視覚を含むほとんどすべての刺激閾値が増加し、知覚に関する機能が鈍麻する.

85歳以上の高齢者では、約半数に有意な認知機能障害がみられ手術後3か月までに、60歳以上の患者の10~15%に術後認知機能障害が認められる<sup>4</sup>. 高齢者に多く認められる術後せん妄は、術前の認知機能や身体機能が低下している高齢患者に発生頻度が高いことも知られている。

#### 術前評価及び術中管理と予後予測について

#### A. 術前診察の注意点

高齢者は、老化による臓器機能およびその予備能の低下、組織の脆弱性、適応能力の低下のために、周術期に予期せぬ合併症を発症することがあり、偶発症による周術期死亡症例も若年者に比べて高い、そのため、手術適応や術式の選択は慎重に行われなければならない。しかし、現在、高齢者に対する手術の判断やリスクの評価に一定の基準はなく、それぞれの施設で個々の対応しているのが現状であるため、横断的な研究に基づく高齢者の周術期安全管理の確立が望まれている。

#### B. 併存疾患と耐術能

高齢者は、心血管系や中枢神経系、糖尿病など併存疾患を有する場合が多く、併存疾患は術後合併症を左右する重要な因子となることが知られている。しかし、これらの疾患に対して、高齢者は自覚症状が乏しい場合も多く、潜在的な見逃さないためには、家族や介護者からの詳細な病歴聴取も必要となる。

手術に際して、手術の侵襲が加わる重要臓器の予備能 や併存疾患の状態などから、手術に対する予備能を術前 に評価する際には、高齢者の耐術能については個人差が 大きいため、暦年齢よりも日常生活動作などから全身状 態を総合的に判断することが望まれる.

心肺機能低下などの重篤な合併症の存在のために標準 術式を行っても生命の危険が予想される場合、縮小手術 や姑息的手術への変更や、化学療法や放射線治療などへ の代替を考慮するなどを迫られることもある。

#### C. 高齢者の薬物動態・薬力学

高齢者は、薬物代謝に関連する腎機能・肝機能の低下に加えて、体内水分量の減少、血清アルブミンの低下が加齢とともに顕著となる。体内水分量の減少は分布容積の減少につながり、静脈内に投与された薬物の血中濃度は若年者に比して高くなる。そのため、高齢者では投与量を減少しても目標血中濃度が得られることが多い。また、加齢によって心拍出量が低下しているために組織の血液量は減少し、コンパートメント間の移行が少なくなるために薬物の分布に要する時間が長くなる。このため、血液中に薬物が留まる時間が長くなるので、血中濃度も高値を維持することになる。

薬物の効果発現には、血漿タンパク質との結合が影響する. 血漿タンパク質と結合していない薬物が標的臓器に移行して薬理作用を発揮するが、この薬物は肝臓で代謝されて尿中に排泄される. 腎臓において非結合型薬物は、糸球体で濾過されて尿細管から分泌されるが、未変化体として尿中に排泄される薬物の糸球体での濾過は高齢者では低下するため、排泄時間が延長するために、結果として半減期が延長する. このように、高齢者では薬物の吸収・分布・代謝・排泄などに多くの変化が生じるので薬物の有害作用が生じやすく、使用時には減量するなどの注意が必要となる.

#### D. 認知機能障害とその対策, 術後合併症

記憶障害,失語,失行,失認,遂行機能障害などの認知機能障害は,認知症の中核症状として知られている. 厚生労働省による2010年の本邦65歳以上における認知症の全国有病率は15%であり,有病者数は439万人と推定されている.

現在、手術や麻酔を受けることによって高齢患者の認知症が発症するという意見や、認知症患者の症状が増悪するという見解に関しては否定的な報告が多いが、術前から存在している認知機能障害は手術や麻酔後に生じる術後せん妄や術後認知機能障害(postoperative cognitive dysfunction: POCD)と密接に関連していることも

示唆されている5~7).

術後せん妄や POCD は高齢者ほど発症率が高く,入院期間を長期化や退院後の社会復帰の妨げとなり,周術期死亡の増加を招くという報告もあるため,術前から認知機能を把握しておくことは重要である.術後せん妄は手術を契機とした無関心や注意力低下を特徴とする先進状態の病的変化であり,術後1~2日の意識清明期の後に急激に失見当識,記憶喪失,幻覚,失語,失行,失認,遂行機能障害が現れ,症状は日内変動を伴うことが多い.通常は一過性で予後は良好であり,認知機能の低下は1週間程度で軽快する.

一方, POCD は手術・麻酔後に数週間から数か月間に亘って症状が持続する. 多くみられる症状としては, 外界認識, 適応能力, 洞察力, 環境順応, 学習能力などの障害であるが, いずれの症状も病因や実態が十分に解明されていないために, 適切な予防法は確立されていない. 重症例では危険行動を招き, 頭部打撲や骨折など二次的合併症を起こす可能性もあるため, 発症時には身体抑制や薬物療法を行うことにも説明し, 患者家族から同意を得ておく必要がある.

## 高齢者のリスク評価と手術予後 (加齢によるリスク)

#### A. 心血管リスク

血圧は、加齢とともに上昇するがその背景因子に動脈硬化の存在があり、本邦では65歳以上の高齢者の60%が高血圧を呈している。動脈硬化のために重要臓器血流の自己調節能も変化しているため、低灌流状態を避ける麻酔管理の工夫が必要となる。一方で、術中の低血圧は患者予後の悪化を招くが、低血圧に対して過度の輸液負荷で対応すると、術後にうっ血性心不全を惹起することもあるので注意が必要となる。

#### B. 呼吸器系リスクと術後呼吸器合併症

加齢に伴い呼吸筋の筋力は衰えるものの、呼吸仕事量を増加させ安静時や運動時のガス交換能は保たれる。しかし、予備能自体は低下しているので、術後人工呼吸管理を要する場合も少なくない。機械的人工呼吸はそれ自体が炎症性反応を引き起こすなど、術後肺合併症(postoperative pulmonary complications: PPCs)の原因になる。PPCs は周術期の死亡率に大きくかかわるが、全身麻酔科の手術患者の20~30%で中~高リスクのPPCsが生じたという大規模コホート研究もある<sup>8)</sup>. 重症のPPCs を引き起こし、再挿管や予期せぬ集中治療室管理に至った場合は、死亡率がPPCs を生じなかった患者に比して90倍も高くなるという報告もある<sup>9)</sup>. とく

に高齢者で PPCs が発症すると、在院日数延長や周術期の死亡率に大きく関与するので、術中呼吸管理は PPCs 回避を念頭に置いたものとなるべきである.

PPCsのリスク因子には、患者因子として加齢(65歳以上)、慢性閉塞性肺疾患、睡眠時無呼吸症候群、うっ血性心不全、一か月以内の呼吸器感染症、喫煙者、気管支喘息の既往、アルコール乱用、アルブミン低値、貧血、意識障害、BMI >27があり、手術因子として緊急手術、再手術、3時間以上の手術がある。麻酔に関わる因子としては、輸液バランス過多、一回換気量とプラトー圧が過多である呼吸器の設定や低体温などがある。したがって、周術期管理でのPPCsのリスク因子を十分に把握し、PPCsの回避を目的とした呼吸管理を計画する必要がある。

#### C. 腎リスク

高齢者では、慢性腎疾患が存在しても見かけ上の Cr 値が正常なことは少なくない. しかし、術後死亡原因に 占める急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) の割合 は高いため、できるだけ早期に発見し、治療に介入して いく必要がある. AKI の危険因子として. 動脈硬化性 高血圧や糖尿病が挙げられるが、周術期の AKI に対す る特異的な治療は存在せず、低用量ドパミンや利尿薬の 投与、ヒト心房性利尿ペプチドの投与についてもその効 果は否定的である. そのため, 危険因子と考えられる腎 毒性を持つ薬物の使用を避け、体循環を適正に保ち、 AKI の発症を予防することが重要である. ただし, AKIを回避するための過剰な輸液は、むしろ予後を悪 化させることも示唆されており, 目標志向型の輸液管理 (goal directed therapy:GDT) が AKI の発症予防に有 用であること、強心薬の併用や、術中から術後にかけて の GDT の継続が有効であるとの報告がある<sup>10)</sup>.

#### D. 神経系リスク

術後せん妄の発症の術前のリスク因子として、高齢、認知症、薬物の多剤投与、視力・聴力障害、脱水、電解質・血糖値異常、貧血(Hb 10 g/dl 以下)、心臓・整形外科手術、睡眠障害、寝たきり、アルコール多飲などが挙げられる。また、心臓手術における術後せん妄のリスク因子としては、脳血管疾患の既往、認知症(MMSE低値)、血清アルブミン値低値、うつ状態が報告されている。

#### 高齢者に多い合併症とその管理

#### A. 誤 嚥

高齢者では、咽頭周囲の嚥下に関与する筋や延髄の嚥

下中枢の機能が低下しているため、誤嚥を起こしやすい。予防として、誤嚥予防の体位保持、口腔ケア、嚥下リハビリテーションを行うべきである。カプサイシンはサブスタンス P を放出させて嚥下反射と咳反射を改善し、アンギオテンシン酵素阻害薬はサブスタンス P の分解を抑制する。アマンタジンはドパミン放出を促進することで、咳反射を改善させる作用を示す。

#### B. 脱 水

高齢者は脱水状態に陥りやすく、生理的な体液量の減少が脱水の原因となる。体重に対する全体液水分量の比率は加齢とともに減少し、幼児で75%、青年で60%であるのに対して、高齢者では50%と低下している。また、加齢によって渇中枢の機能が低下することで口渇感が減弱し、飲水量が減少する。

#### C. 心血管系合併症

心臓大血管手術以外の非心臓手術であれば,適切な深度の麻酔はストレスによる生理反応を抑制するが,心臓大血管手術では侵襲が直接的に循環器系に加わるために麻酔管理は困難であり,麻酔科医には高い診断能力と生体機能を維持,調節する技能が求められる. なおかつ,高齢者の生理的変化を系統的に理解し,経験のない事態に対しても対処できるような問題解決能力も必要とされる.

心房細動は、心臓手術後の高齢患者の30%に発生する不整脈であり、いったん発生すると循環管理が難しくなるため、これを防ぐとされるβ遮断薬やスタチン系脂質異常症治療薬は術前に休薬せず継続内服させる.

#### D. 神経系合併症

Roach ら<sup>11)</sup> は、CABG 後の神経系合併症の発生率が70 歳未満では1.8%だが、70 歳以上では6%にまで上昇することを報告しており、その発生原因としては脳塞栓が考えらている.

#### E. 腎合併症

心臓手術後の腎不全の発生頻度は、2~15%とされており、術前の腎機能障害の程度や手術手技に関連している<sup>12</sup>.

## ステントグラフト内挿術と経カテーテル的 大動脈弁留置術(TAVI)

当院においても経皮的大動脈弁留置術 (TAVI) が, 平成 27 年より始まりリスクの高い高齢者を対象として施行されている.

近年、ハイリスク群と評価された高齢者の心臓血管外科手術では、以前より低侵襲な血管内手術が施行されるようになっており、その適応は拡大している。本項では血管内手術の麻酔管理について概説する.

#### A. 腹部大動脈ステントグラフト内挿術

(endovascular aortic repair : EVAR)

EVARと開腹手術を比較したメタアナリシスによれば、EVAR群で30日死亡率や心・肺・腎合併症が少なく、入院期間も短いが、3か月を超えた後のQOLやEVAR実施2年後以降の生存率には有意差はない。また、開腹手術に耐えられないと予想される症例では、EVARを行った場合と手術をしないで経過を観察した場合を比較した検討では、EVAR群では術後4年までは大動脈関連死亡率が少なかったが、全ての原因の死亡率においては有意な差が認められなかった。これらの結果から、4年以内の年齢調整死亡率が低い高齢者に対してEVARを選択することは有益である。

EVARの麻酔は全身麻酔が主流だが、患者の状態によっては全身麻酔が困難な場合もあり、局所麻酔が選択されることも少なくない、患者背景や併存疾患、予備能や耐術能を十分に評価して麻酔法を決定すべきであるが、術中の動脈瘤破裂、ステントの留置不備などによる開腹手術への変更もあるため、全身麻酔に切り替える準備は必要である。

# B. 胸部大動脈ステントグラフト内挿術 (thoracic endovascular aortic repair: TEVAR)

胸部大血管に対する血管内手術も進歩し,近年では血管造影室と同等の設備を備えた手術室でのハイブリッド 手術が導入され,複雑な動脈瘤に対してより低侵襲な手術が行えるようになった.

Kpodonu ら<sup>13)</sup> は、TEVAR を行った 249 人のうち 80 歳以上の患者とそれ以下を比較し、30 日、12 か月、24 か月で術後の対麻痺や腎機能障害、輸血量、術後出血、肺炎などの合併症は TEVAR で減少し、入院期間も短かったが、脳卒中、心筋梗塞、再治療、死亡率に差がないことを示している。とくに、下行大動脈の TEVAR では脊髄虚血に注意する必要がある。危険因子として、グラフトにカバーされる下行大動脈の領域が T6~12 であること、低血圧、腹部大動脈瘤手術の既往、高度の動脈硬化などが挙げられ、術中は脊髄灌流圧を保つために、平均動脈圧の低下や脳脊髄圧の上昇を避ける。また、脊髄圧の灌流の維持のために脊髄ドレナージを行って脳脊髄圧を 10mmHg 以下にする必要もあり、運動誘発電位 (MEP) で脊髄機能のモニタリングを行うことで

脊髄虚血の早期発見に努めることが推奨されている.

# C. 経力テーテル大動脈弁留置術 (transcatheter aortic valveimplantation: TAVI), 経力テーテル大動脈弁置換術 (transcatheter aortic valve replacement: TAVR)

高齢化社会を背景に大動脈弁狭窄(aortic stenosis:AS)患者が急増しており、それを受けて高リスク高齢患者に対する低侵襲カテーテル治療として、経カテーテル大動脈弁留置術(transcatheter aortic valveimplantation:TAVI)、経カテーテル大動脈弁置換術(transcatheter aortic valve replacement:TAVR)が国内で普及しつつある.

Nkomo ら<sup>14)</sup> の報告では、中等度以上の AS 患者は 75 歳以上の人口の5%程度と推定されている。有症状の ASの予後は不良であり、無治療の AS 患者の 75%が症 状発現から3年以内に死亡することが報告されてい る 15). 現時点でも, AS に対する標準治療は外科的大動 脈 弁 置 換 術(surgical aortic valve replacement: SAVR) であるが<sup>16)</sup>, 患者数が増加していることから, 年々手術件数は増加している17). その手術成績は手技 の改良、人工心肺技術の向上などによって向上してお り、2009年の日本胸部外科学会の報告によると30日死 亡は2.5%, 在院死亡は3.5%であった. しかし, その 一方で未治療のまま経過観察となっている有症状の重症 AS患者も多いことが報告されており、その理由として は、年齢や併存疾患のために治療できない、あるいは開 胸手術を患者が希望しないなどが挙げられている. この ような開心術を行うにはリスクが高い患者に対して、現 在では症状緩和のために投薬などの保存的な加療が行わ れているが、TAVIが登場したことによって、今後は TAVI の対象となっていき、症例数が増加する可能性が 高い.

TAVI は、開胸した後の経心尖部、または経鼠径部アプローチで、カテーテルを用いて大動脈弁に生体弁を装着する手技である。SAVR が胸骨正中切開や人工心肺の装着、心停止を要するのに対し、TAVIでは人工心肺を使用せず、心停止も要さないこと、短時間で施行可能なことから低侵襲手技と考えられている。本手技はヨーロッパで 2007 年に薬事承認された後に全世界に急速に広まり、2014 年までに累計 10 万例以上に施行されている。本邦においても、SAPIEN  $3_{\rm TM}$ (Edwards Life Sciences, California, U.S.A)が 2013 年 10 月に保険収載され、当院でも 2015 年に治療を開始している。TAVI は従来の SAVR と比較すると低侵襲であるものの、未だ発展途上であって長期予後も不確定である。重篤な合併

症も少なからず発生することから、患者選択を慎重に行 う必要があり、患者選択の適正性を保つために適応決定 については循環器内科と心臓血管外科, 麻酔科, 集中治 療部門を含む TAVI に関するチームでの判断が必須で あろう. 現在の良好な SAVR の治療成績を考えると, 現時点での TAVI の適応は、SAVR が不可能とされた 有症状のAS患者に限定される。2014年に発表された AHA/ACC のガイドラインでは、心臓疾患を除いた場 合の生命予後が12か月以上見込まれる開心術高リスク AS 患者に対する TAVI は、Class I となっているが、 手技中・術後早期に重篤な合併症が発生するリスクが決 して低くはない。 TAVI の合併症として重篤な弁輪部破 裂, 冠動脈閉塞, 留置弁の位置異常, 脳合併症, 弁周囲 逆流、刺激伝導系障害などの起こり得る合併症を理解 し、予防あるいはチームとして迅速に対応できるように することが重要である.

#### まとめ

人口の高齢化が進み、高齢者が心臓大血管手術を受ける頻度が上昇してきている。より侵襲の少ない術式も開発されているが、手術の目的は患者のADL改善とQOL向上であり、高齢者の生理的機能の特徴を十分に理解して周術期管理を行い、合併症を防いで高齢者の健康寿命の増進を目指すことが、現在の本邦の大きな課題であろう。

#### 文 献

- 大内尉義:臓器の加齢変化と老年疾患の発症,循環器系.日本老年医学会編,老年医学系統講義テキスト第3版,西村書店,東京,pp128-130,2013.
- 2) Cartin-Ceba R, Sprung J, Gajic O, et al: The Aging Respiratory System: Anesthetic Strategies to Minimize Perioperative Pulmonary Complications. Geriatric Anesthesiology, Silverstein JH, etd, Springer, New York, USA, pp149-164, 2008.
- Crosby G: Anesthesia aging and tha brain: clinical implications of an evolving science. ASA Annual Meeting Refresher Corse Lectures 67: 1340-1352, 2006.
- 4) Jankowski CJ, Trenerry MR, Cook DJ, et al: Congnitive and function predictors and sequelae of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective joint arthroplasty. Anesth Analg 112: 1186–1193, 2011.
- 5) 北川雄一:高齢者手術患者における術後せん妄. 日本 外科系連合学会誌 **38**: 28-35, 2013.

- 6) 井出進,川真田樹人:十分な鎮痛と術中の脳血流維持で譫妄を予防する. LiSA 17:902-904, 2010.
- 7) 坂口了太, 武田純三:麻酔科医からみた高齢者手周術 期管理の注意点. 臨床外科 **67**:1110-1113, 2012.
- Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, et al Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. Ann intern Med 135: 847-857, 2001.
- 9) Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, et al: Intermediate acting non-depolarizating neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study BMJ 345: e6329, 2012.
- 10) Brienza N, Giglio MT, Marucci M, et al: Dose perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. Crit Care Med 37: 2079-2090, 2009.
- 11) Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al: Advers cerebral outcomes after coronary bypass surgery. N Engl J Med 335: 1857-1863, 1996.
- 12) Mehta RH, Eagle KA, Coombs LP, et al: Influense of

- age on outcomes in patients undergoing mitral vaive replacement. Ann Thorac Surg **74**: 1459–1467, 2002.
- 13) Kpodonu J, Preventra O, Ramaiah VG, et al: Endovascular aortic repair of the thoracic aorta in octogenarians. Eur J Cardiothorac Surg **34**: 630-634, 2008.
- 14) Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al: Buurden of valvular heart diseases: a population based study. Lancet **368**: 1005-1011, 2006.
- 15) Lester SJ, Heilbron B, Gin K, et al: The natural history and rate of progression of aortic stenosis. Chest 113: 1109-1114, 1998.
- 16) Nishumura RA, Otto CM, Bonow RO, et al: 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Asociation task force of practice guidelines. Circulation 129: e651, 2014.
- 17) Sakata R, Fujii Y, Kuwano H, et al: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2009.: annual report by tha Japanese association for thoracic surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 59:636-667, 2011.