

厚生労働科学研究費補助金
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業
(小児疾患分野)

先天性心疾患における大血管狭窄に対する
カテーテルインターベンションによる
拡大術の短・長期予後に関する多施設共同研究
(H15 一小児 一002)

Multi-institutional Study on the Immediate and
Long-term Results of Catheter Intervention
for the Congenital Great Vessel Stenosis

平成15年度研究報告書

平成16年3月

主任研究者 越 後 茂 之
(国立循環器病センター)

目 次

I	まえがき	1
II	研究組織	2
III	総括研究報告	3
IV	分担研究報告	
1	肺動脈狭窄、大動脈縮窄に対するカテーテルインターベンションによる 拡大術の後方視的検討	30
2	未手術大動脈縮窄ステント治療における血行動態の評価 (正常大動脈症例との検討)	39
3	内科的ステント留置術と外科的ステント留置術	55
4	末梢血管狭窄に対するカテーテルインターベンションにおける血管内 エコーカテーテルによる血管三次元構築の有用性についての検討	77
5	大動脈弁狭窄、大動脈縮窄に対するバルーン拡大術の 中長期遠隔成績に関する研究	100

まえがき

先天性心疾患の中で大きな部分を占める肺動脈狭窄や大動脈縮窄など大血管狭窄に対するカテーテルインターベンションは、多用される傾向にあるが、その予後や適応など未だ解明されていない課題や曖昧に処理されている問題点が少なくない。今までに報告されてきた後方視的検討やカテーテルインターベンションを施行する医師の経験に頼って、拡大術の適応の決定や手技の選択をしているのが現状である。

本研究では、肺動脈や大動脈などの大血管狭窄を持つに小児に対してバルーンまたはステントによる血管拡大術を施行し、バルーンとステントの選択基準、使用バルーン径やステント径と短・長期予後との関係、合併症などを前方視的に綿密に検証することによって、これらに対するカテーテルインターベンションのエビデンスに基づく治療指針を作成することを目的としている。

前方視的研究を行うにあたって、全国の中心的小児心疾患医療期間である19施設からの参加同意を得て共同研究ネットワークを形成した。

最終決定した研究プロトコールでは、片側性肺動脈分岐部狭窄については、バルーン形成術とステント拡大術を無作為割付介入研究によって比較検討することにした。まず、全症例に初回のバルーン形成術を行い、無効例について6か月後に無作為割付を実施してバルーン形成術またはステント拡大術を行う。他の肺動脈狭窄、大動脈縮窄、大静脈狭窄については、各施設の基準にしたがってバルーン形成術またはステント拡大術の前方視的観察研究を行う。以上の、プロトコールに基づいて他施設共同研究を開始した。

総括研究については、十研究プロトコール、及びデータシートと検査チェックシートを掲載し、このほか各分担研究者の研究を報告する。

国立循環器病センター小児科 越後茂之

研 究 組 織

主任研究者

越後茂之 国立循環器病センター 臨床栄養部長（小児科部長）

分担研究者

石川司朗 福岡市立こども病院 第一内科部長

石澤瞭 国立成育医療センター 第一専門診療部長

中西敏雄 東京女子医科大学 循環器小児科助教授

小林俊樹 埼玉医科大学 小児科講師

黒江兼司 兵庫県立こども病院 小児科部長

中村好一 自治医科大学 公衆衛生学部門教授

先天性心疾患における大血管狭窄に対する
カテーテルインターベンションによる拡大術の
短・長期予後に関する多施設共同研究

主任研究者 越後茂之 国立循環器病センター 小児科

研究要旨

先天性心疾患の中で大きな部分を占める肺動脈狭窄や大動脈縮窄など大血管狭窄に対するカテーテルインターベンションは、外科手術と比較するとはるかに低侵襲であるため、施行数が増加しているが、その予後や選択すべき手技など、十分解明されていない問題点が少なくない。

本研究の目的は、肺動脈や大動脈などの大血管狭窄を持つ小児に対してバルーンまたはステントによる血管拡大術を施行し、バルーンとステントの選択基準、使用バルーン径やステント径と短・長期予後との関係、合併症などを前方視的観察研究や無作為割付研究によって綿密に検証し、これらに対するカテーテルインターベンションのエビデンスに基づく治療指針を作成することにある。本研究によって、肺動脈狭窄や大動脈狭窄を持つ広範囲な先天性心疾患患者に対して安全且つ適切な治療が可能になり、長期予後の改善と QOL の向上に大いに貢献すると考える。

現在までのところ、国内外から大血管狭窄に対するバルーンやステントの報告はみられるが、両者の比較や手技選択を含めた統合的研究は全くなく、前方視的研究など明確なエビデンスに基づく治療指針は提示されていない。これに対して本研究の特色は、1) 前方視的研究、2) 多施設共同研究、3) バルーンとステントとの統合的比較検討、4) 統計専門家による厳密な分析などである。

本研究の目的は、先天性心疾患における肺動脈や大動脈などの大血管狭窄に

対して行われているバルーンやステント用いたカテーテルインターベンションについて、バルーンとステントの選択、使用バルーン・ステント径と短・長期予後並びに合併症等との関係を綿密に比較検証することによって、これらに対するカテーテルインターベンションの適応、使用器具の選択についてのエビデンスに基づく治療指針を作成することにある。本研究によって、侵襲が少ない手技による安全且つ効果的な治療が可能になり、長期予後の改善と QOL の向上に大きく貢献すると考える。さらに、大血管に対するカテーテルインターベンションが第一選択の治療法として定着すれば、入院期間の短縮などによって、医療経済にも大きく貢献すると考える。

研究目的

近年、心血管カテーテルインターベンションが先天性心疾患を中心とする小児心疾患の領域でも施行されるようになり、外科手術に比べて肉体的苦痛が非常に少なく創傷が残らない、入院期間が短く治療費が少額などのメリットがあるため、疾患によっては外科手術に代わる治療法として定着しつつある。

先天性心疾患における血管狭窄は、成人例の冠動脈疾患と異なって、肺動脈狭窄や大動脈狭窄など大血管の狭窄が主体である。肺動脈狭窄は、単独あるいは複雑心疾患の合併症として広く認められ、先天性心疾患では非常に大きなウェイトを占めている。また、術後の再狭窄例も多数みられ、手術後の癒着によって外科的に狭窄部位まで到達することが非常に困難な場合や肺内肺動脈狭窄例で外科手術が不能な症例などでは選択の余地無くカテーテルインターベンションが唯一の治療法となる。大動脈縮窄についても、単独あるいは複雑心疾患の合併症として未手術例および術後再狭窄例が多数存在し、これらに対してカテーテルインターベンションが行われている。このほか、大静脈狭窄に対するステント留置術も行われる。現在、大血管狭窄に対するカテーテルインターベンションは多用される傾向にあるが、手技や使用バルーン及びステント径の選択などは、後方視的臨床研究の結果やインターベンション施行者の経験に頼って行われており、その予後や適応など解明されていない課題や曖昧に処理されている問題点が少なくない。

本研究の目的は、先天性心疾患における肺動脈や大動脈などの大血管狭窄に対して行われているバルーンやステント用いたカテーテルインターベンション

について、バルーンとステントの選択、使用バルーン・ステント径と短・長期予後並びに合併症等との関係を綿密に比較検証することによって、これらに対するカテーテルインターベンションの適応、使用器具の選択についてのエビデンスに基づく治療指針を作成することにある。本研究によって、侵襲が少ない手技による安全且つ効果的な治療が可能になり、長期予後の改善と QOL の向上に大きく貢献すると考える。さらに、大血管に対するカテーテルインターベンションが第一選択の治療法として定着すれば、入院期間の短縮などによって、医療経済にも貢献は大きいと考える。

研究方法

大血管の狭窄に対するバルーンやステントを用いた拡大術の報告は、国内外で多数みられるが、これらには多施設共同研究はほとんど無く、前方視的検討は皆無であり、バルーン及びステントの治療成績についての比較分析は全くない。また、狭窄の程度、長さ、形態、年齢などからバルーン又はステントのいずれを選択するかの基準、最も効果が期待でき且つ合併症の発生が少ない使用バルーン径の選択基準、血管内に留置するステントサイズとその開大に用いるバルーン径などについての明確な結論はなく、したがって治療指針の提示もない。

本研究は、1) 疾患によって無作為割付研究または前方視的観察研究を行う、2) 約20施設による多施設共同研究によって短期間に多数の症例のデータを集積し結果に客観性を持たせる、3) バルーンによる大血管狭窄の拡大と血管内ステントによる大血管狭窄の拡大の双方の検討比較から両者の得失を総合的に評価する、4) 分担研究者が所属する公衆衛生学教室の医療統計学専門家による客観的且つ厳密な統計処理を行うなど、今までの研究にない特色を持つ。

疾患あるいは疾患の状態によって、無作為割付研究または前方視的観察研究を行う。

研究計画

本研究は、肺動脈狭窄、大動脈縮窄、大静脈狭窄の患者を対象としてバルーンまたはステントによるカテーテルインターベンションの有効性について前方

視的に短・長期予後を分析評価するものである。

本研究実施にあたり、本邦における小児カテーテルインターベンションの中核的6医療施設を中心として、全国を網羅する18施設からなる多施設共同研究ネットワークを形成する。研究プロトコルにおいては、疾患の種類や疾患の状態によって無作為割付研究または前方視的観察研究を行うかの基準、カテーテルインターベンションを行う適応、狭窄血管に対するバルーンかステントのいずれを選択するかの基準、狭窄部の血管径に対する使用バルーン径の選択基準、検査項目と検査を行う時期などを決定する。また、手技の成功、不成功の判断基準を設定する。主な検討項目は、血管造影による狭窄部径と圧較差である。さらに可能な症例には、血管内エコーにて血管内径や内膜の肥厚の程度を分析する。このほか、心エコー検査を施行して狭窄部の径や流速の経時的変動を検討する。片側の肺動脈狭窄症例については、肺血流シンチによる左右肺血流比を測定して、狭窄の解除とそれの伴う血流量増加ならびに末梢肺血管の成長の有無や増加の程度を分析する。

カテーテルインターベンション前の狭窄部径と長さ、圧較差、使用したバルーン径やステント径、バルーンかステントのいずれを選択したか、施行後に使用した抗血小板薬や抗凝血薬の投与の有無や種類などと、短・長予後や合併症との関連についての前方視的な統計学的分析を自治医大公衆衛生教室で行う。これらの成果から、エビデンスに基づく大血管狭窄に対するカテーテルインターベンションに関する適応基準及び治療指針を作成する。

初年度は、短期間に大血管狭窄に対するカテーテルインターベンションの後方視的データを分析して、早急に研究プロトコルを作成の資料とする。また、全国を網羅する共同研究ネットワークを形成する。

第2年度は、研究プロトコルを完成し、施行施設の倫理委員会に臨床研究実施の承諾を得て患者登録を行い、無作為割付研究または前方視的観察研究を開始する。

第3年度は、長期予後を含む全てのデータの集積と分析を行い、この結果をもとに大血管狭窄に対するカテーテルインターベンションのエビデンスの基づいた治療指針を作成する。

研究結果

主任研究者の施設が中心になって集計してきた全国の小児に対するカテーテルインターベンションの実績を踏まえ、目標達成のために本邦における小児心疾患の中核的6医療施設を中心に、2001年における大血管狭窄に対するカテーテルインターベンションの施行実績に基づき18施設を選択して、多施設共同研究ネットワークを2002年度に形成した。これらの施設に所属する主任・分担研究者ならびに研究協力者による検討を経て、対象疾患の一部に対しては無作為割付研究を行い、他は前方視的観察研究を実施することにした。本年度は、大血管狭窄に対するカテーテルインターベンションの本邦での現況をも考慮してプロトコルを完成させた。プロトコルでは、片側性肺動脈狭窄については初回のバルーン血管形成術の無効例に対して無作為割付を行い、再バルーン血管形成術群とステント留置群に2分して、心臓カテーテル検査、肺血流シンチ、心エコー検査などで短・長期予後を分析する。片側性以外の肺動脈狭窄、大動脈縮窄、大静脈狭窄については、各共同研究参加施設の基準にしたがってバルーン血管形成術またはステント留置術を行い、心臓カテーテル検査、肺血流シンチ、心エコー検査などで経過観察して、短・長期予後を検討することに決定した。これらの治療・検査のフローチャート（図1，2）とプロトコル（資料1）、チェックシート（資料2）、データシートを完成しそれぞれの疾患に対する無作為割付研究または前方視的観察研究を開始した。

参考文献

- 1) Lock JE, Castaneda-Zuniga WR, Fuhman BP, Bass JL: Balloon dilatation angioplasty of hypoplastic and stenotic pulmonary arteries. *Circulation* 1983; 67:962-967
- 2) Lock JE, Bass JL, Amplatz K, Fuhman BP, Castaneda-Zuniga WR: Balloon dilatation angioplasty of aortic coarctations in infants and children. *Circulation* 1983; 68:109-116
- 3) O'Laughlin MP, Perry SB, Lock JE, Mullins CE: Use of endovascular stents in congenital heart disease. *Circulation* 1991; 83:1923-1939
- 4) McCrindle BW, Jones TK, Morrow WR, Hagler DJ, Lloyd TR, Nouri S, Latson LA: Acute results of balloon angioplasty of native coarctation versus recurrent aortic obstruction are equivalent. *Valvuloplasty and*

- angioplasty of congenital anomalies (VACA) registry investigators. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1810-1817
- 5) Brzezinska-Rajszys G, Qureshi SA, Ksiazek J, Zubrzycka M, Kosciesza A, Kubicka: Middle aortic syndrome treated by stent implantation. *Heart* 1999; 81:166-170
 - 6) Tomita H, Kimura K, Kurosaki K, Okada Y, Watanabe K, Yasuda K, Hasegawa S, Hayashi G, Ono Y, Yagihara T, Echigo S et al: Stent implantation for aortic coarctation complicating the Norwood operation in a 48-day old baby. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001; 54:239-41
 - 7) Nakanishi T: Balloon dilatation and stent implantation for vascular stenosis. *Pediatric International* 2001; 43: 548 – 552
 - 8) Tomita H, Yazaki S, Kimura K, Ono Y, Yamada O, Ohuchi H, Yagihara T, Echigo S: Potential goals for the dimensions of the pulmonary arteries and aorta with stenting after the Fontan operation. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2002; 56:246-253
 - 9) Tomita H, Yazaki S, Kimura K, Ono Y, Yamada O, Yagihara T, Echigo S: Late neointimal proliferation following implantation of stents for relief of pulmonary arterial stenosis. *Cardiol Young* 2002; 12:125-129
 - 10) Hoshina M, Tomita H, Kimura K, Ono Y, Yagihara T, Echigo S: Factors determining peripheral pulmonary artery stenosis remodeling in children after percutaneous transluminal balloon angioplasty. *Cir J* 2002; 66:345-346
 - 11) Tomita H, Yazaki S, Kimura K, Hayashi G, Fujita H, Okada Y, Watanabe K, Kurosaki K, Ono Y, Yagihara T, Echigo S: Balloon angioplasty of postoperative coarctation in the transverse arch in infants: Protecting the common carotid artery. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2003; 60:529-533
 - 12) Tomita H, Yazaki S, Kimura K, Watanabe K, Hatakeyama K, Ono Y, Echigo S: Acute recoil of stents used for great vessel stenosis complicating congenital heart disease *Cardiol Young* 2003; 13:519-

資料 1

厚生労働省科学研究費補助金「先天性心疾患における大血管狭窄に対するカテーテルインターベンションによる拡大術の短・長期予後に関する多施設共同研究」

研究プロトコール

作成：2003年5月18日
一部修正：2004年3月12日

片側肺動脈分枝狭窄（無作為介入研究）

患者選択

I. 選択基準

左右肺動脈分岐部から第一分枝（第一分枝を含む）までの片側の単分枝狭窄で、以下のいずれかに当てはまる症例

- ・肺動脈狭窄に起因する右室圧の上昇（収縮期右室/左室 or 体血圧比 ≥ 0.70 ）。
- ・狭窄部での収縮期圧較差 $\geq 30\text{mmHg}$ 。
- ・造影上、最狭窄部 \leq 参照血管径の50%。
参照血管径は狭窄前後でほぼ一定の径となっている部分のうち小さな方とする。
- ・肺血流シンチで患側/健側比 ≤ 0.4 。

注：狭窄の形態、基礎疾患、de novo か術後（心内修復、姑息術ともに）例かなどについては問わない。

II. 除外基準

下記の項目のいずれかに当てはまる症例

- ・第一分枝より末梢または肺動脈弁上狭窄。
- ・多枝病変。
- ・両側のFVが閉塞しており、頸静脈の径が9Fのロングシースを留置するのに十分でない場合（用いるロングシースによっても異なるが通常 $\leq 4\text{mm}$ ）。
- ・側枝を避けてステント留置をすることが困難な病変。
- ・フォンタン型術後およびグレン術後例。
- ・大動脈肺動脈間に有意な短絡がある症例。
- ・体重10kg未満。
- ・当該部位に対するステントおよび1年以内のバルーン拡大術施行例。

無作為割付研究ならびに観察研究

I. 選択基準にあてはまる患者全例に対しバルーン拡大術(PTA)を行う。

- 1) 初回 PTA 直後の造影または6か月後の肺血流シンチにて、PTA が有効と判定された例については観察研究を行う。
- 2) 初回 PTA 直後の造影または6か月後の肺血流シンチにて、PTA の効果が不十分と判定された例を自治医大公衆衛生教室にて無作為介入割付をして、ステントまたは再PTAを行う(再インターベンション)。
- 3) 無作為介入割付を行う時期については、初回 PTA 直後の造影後あるいは6か月後の肺血流シンチの結果判明後のいずれであってもよい。但し、肺血流シンチにて初回 PTA が有効と判断された場合や、再インターベンション時のカテーテル検査の結果、初回 PTA 前と比較して有効基準を満たした場合は、再インターベンションの対象から除外して観察研究を行う。

以後は後述する F/U プランに従って 36 か月後まで経過観察する。

II. 初回 PTA 有効群

1) 初回の PTA 直後のカテーテル検査で有効と判断した症例は、PTA 後6か月で肺血流シンチとカテーテル検査をおこなう。

・ 6か月後の肺血流シンチとカテーテル検査の結果：

i) 6か月後の肺血流シンチで改善がみられ、カテーテル検査の結果 PTA の効果が持続している場合は、PTA から 18 か月後に肺血流シンチ、36か月後に肺血流シンチとカテーテル検査を行う。

ii) 6か月後の肺血流シンチに改善が見られないが、カテーテルデータおよび造影上 PTA の効果が持続した場合、または造影上再狭窄が認められた場合は、PTA から18か月後および36か月後に肺血流シンチとカテーテル検査を行う。

2) 初回の PTA 直後のカテーテル検査では有効と判断されなかったが6か月後の肺血流シンチで改善がみられた症例は、無作為介入割付の実施の有無にかかわらず、初回の PTA を有効として、PTA から6か月後にカテーテル検査、18か月後および36か月後に肺血流シンチとカテーテル検査を行う。

3) 初回の PTA 直後のカテーテル検査および6か月後の肺血流シンチで有効と判断されず、6か月後のカテーテル検査で有効とされた症例は、無作為介入割付後であっても、再インターベンションを中止し、18か月後および36か月後に肺血流シンチとカテーテル検査を行う。

注意：36か月に至る前に、対象とする病変に対する再介入(インターベンションまたは外科治療)をいずれの時点で行った場合であっても、PTA から6か月後、18か月後および36か月後に肺血流シンチとカテーテル検査を行う。

III. 初回 PTA 無効群

1) 初回 PTA 直後のおよび6か月後の肺血流シンチで有効でないと判断した症例は、無作為介入割付を行う。6か月後のカテーテル検査でも有効でないと判断した症例は無効群として、割付に従ってステントまたは再バルーンによる再インターベンションを行う。

2)初回の PTA から 12 か月後（再インターベンションから 6 か月後）に肺血流シンチとカテーテル検査を行う。

・肺血流シンチとカテーテル検査結果：

i) ステント留置または再 PTA の効果が持続し、肺血流シンチも改善が見られる場合は、初回の PTA から 18 か月後（再インターベンションから 12 か月後）に肺血流シンチ、36 か月後に肺血流シンチとカテーテル検査を行う。

ii) (a)カテーテル検査ではステント留置または再 PTA の効果が持続しているにも関わらず、肺血流シンチに改善が見られない場合、または、(b)カテーテル検査で再狭窄が認められた場合は、初回の PTA から 18 か月後（再インターベンションから 12 か月後）に肺血流シンチを行い必要があればカテーテル検査を追加する。36 か月後に肺血流シンチとカテーテル検査を行う。

3)再インターベンションの効果が不十分か、効果があっても再インターベンション後 12 か月に達する前に再々介入（インターベンションまたは外科治療）が必要と判断された場合は、再インターベンションから 12 か月後（初回の PTA から 18 か月後）に肺血流シンチを行い、必要があればカテーテル検査を追加する。

注意：6 か月に至る前に対象とする病変に対する介入(インターベンションまたは外科治療)、または6 か月から36 か月に至る前に再々介入をいずれの時点で行った場合であっても、PTA から6 か月後、12 か月後およびに36 か月後に肺血流シンチとカテーテル検査を行う。また、18 か月後には肺血流シンチをおこない、必要であればカテーテル検査を追加する。

IV.全症例

医学的理由から、プロトコールどおりのカテーテルインターベンションが施行できない症例や、予定外の介入が行われた症例であっても、全例初回の PTA から 36 か月後までは、可能な限り検査スケジュールに沿って経過観察を行う。

V.有効性の判定

- ・ 拡大前の最狭窄部径の 50% ≤ の径の増加があること (例: 拡大前が 3mm であれば 4.5mm 以上)、且つ参照血管径の 50% ≤ の径となること (例: 参照血管径が 10mm であれば 5mm 以上)。
- ・ 狭窄部の圧較差が選択基準となった例では圧較差が PTA 前の半分以下になること。
- ・ 肺血流シンチで患側/健側比の増加が 50%以上、且つ比が 0.4 以上。

VI.再狭窄の定義

患者選択基準に準ずる。

VII.心イベント

- ・ 当該狭窄に対する外科治療やプロトコール外のインターベンション
- ・ 当該狭窄以外に対する外科治療やインターベンション
- ・ 死亡

カテーテル治療の方法

I.PTA

バルーンカテーテルの選択

- ・ 至適拡張圧が 6 気圧以上（極力 10 気圧以上）の non-compliant または semi-compliant 高耐圧バルーンを用いる。
- ・ バルーン径は狭窄部径の 3 倍前後で 5 倍以下、参照血管径の 1.5 倍を越えないもの、バルーン長は狭窄部長の全長をカバーしうる長さのものとする。現状では径 12mm を越えるバルーンで上記の拡張圧を得ることは困難であり、ダブルバルーン法を用いる。なるべく同じ径で同じ長さのバルーンを 2 本使い、Yeager らの方法にしたがって 1 本のバルーンとした場合の換算直径を算出する。
- ・ IVUS または造影にて intimal flap が確認された場合はそれ以上にバルーンの size up は行わない。

手技に関する事項

- ・ ガイドワイヤーは Cook 社製 Amplatz Extrastiff, Amplatz-Whisker、Meditech 社製 Amplatz Superstiff など stiff type を用いる。
- ・ バルーン注入時間は一側の病変では 30 秒以内、血流の完全遮断をとまなう部位では 10 秒以内とする。

II.ステント

ステントとバルーンを選択

- ・ 原則として、Palmaz large size のステント（原則として P300X だが P180X も可、P120X は除く）。第一分枝の狭窄では Palmaz medium size のステント（P290X, P200X, P150X）も可。
- ・ ステントの長さは、拡大径に応じたステントの短縮を考慮して狭窄の全長をカバーするものとする。また、側枝がある場合は側枝起始部径の 20%以上をブロックしないものとする。
- ・ ステントをマウントするバルーンは PTA と同様に至適拡張圧が 6 気圧以上（極力 10 気圧以上）の non-compliant または semi-compliant 高耐圧バルーンを用いる。
- ・ バルーンの径は参照血管径と同じか+1mm 以内、長さは留置するステント長と同じか、なるべく近くてやや長いものを選択する（例えば P180X では 2cm、P300X では 3 または 4cm）。
- ・ 13mm 以上に拡大する必要がある病変の場合、このような病変に留置するステントはほとんどが P300X であるので、12mm 径で 3 または 4cm のバルーンにマウントして留置し、必要であればより大きな径のバルーンを用いて後拡張を行う方がバルーン破裂の危険が少ない。やむを得ず 13mm 以上のバルーンにマウントする場合にはバルーン長が 3cm のバルーン（Z-med, Z-med II, BIB）を用いる。

留置方法

ステントは PTA 用のバルーンにマウントされて供給されているが、拡大しようとする目標の径のバルーンカテーテルにマウントしなおす必要がある場合が多い。特に large size のステントの場合、low profile のバルーンにリマウントした方がシースサイズの点からは有利である。バルーンを損傷しないよう十分注意し、ステントがずれないように用手的にしっかり固定する。この際、決してステントに捻れを加えないようにする。挿入にともないステントがバルーンの近位側に多少ともずれることが多いので、バルーンのやや先端にマウントするのが良い。病変部の出来るだけ遠位で固定の良い部位に先端開口のカテーテルを留置し、0.035 インチの

stiff wire(Amplatz super stiff, Boston Scientific、または Amplatz extra stiff, Cook)をここに挿入する。カテーテルを抜去し、ロングシースをガイドワイヤーに沿って挿入する。P300Xステントは、バルーンにマウントした状態で外径約 3mm であり、通常は 9F のロングシースに挿入可能である。ステントを挿入したバルーンをガイドワイヤーに沿わせてロングシースに挿入し、病変部を通過させる。バルーンが露出するまでロングシースを引き抜き、確認造影を行いながらステントの留置部位を決定し、バルーンを拡大しステントを留置する。肺動脈など屈曲した経路を介するステント留置では、ロングシースの挿入が難しかったり、ロングシース内へステントをマウントしたバルーンを挿入する際にステントが近位へずれるため、留置に長時間を要することがある。前者の場合はロングシースの挿入に際し、0.038 インチの stiff wire を用いると良い。後者の場合、バルーンカテーテルをロングシースに挿入し、先端からバルーン部分が出た状態でステントをマウントした後ロングシースに引き込み、ステントをマウントしたバルーンカテーテルとロングシースを一体化したシステムをあらかじめ作製する。この際、バルーンをわずかに加圧し、ステントがバルーンからずれないようにしておくが良い。病変部の遠位に固定されたガイドワイヤーに沿ってこのシステムを挿入する。ロングシースは 9F であるので、鼠径部には 11 または 12F のシースを留置する。

III. インターベンション後の投薬

PTA またはステント留置前、後 6 時間ごとに 3 回、セファゾリン 25 mg/kg を静脈内投与する。また、ヘパリン 50-100 単位/kg/日を 48 時間持続静注する。ステント留置後は、アスピリン 3-5mg/kg/日またはジピリダモール 1-2 mg/kg/日を手技の翌日より開始し 30 か月 (12 か月での中止も可能) (F/U カテーテル終了まで) 投与する。

評価方法と F/U

I. 心臓カテーテル・血管造影

以下を PTA またはステント留置の前後に計測

- ・ 右室圧、主・左右肺動脈圧、左室圧または大動脈収縮期圧、狭窄部を介する収縮期 (右心バイパス例では平均) 引き抜き圧較差。ただし、狭窄が高度でカテーテル再挿入の困難が予想される場合は、引き抜き圧較差は必須ではない。タイミングの異なる狭窄近位と遠位の圧の差で代用する。
- ・ Fick 法による Qp, Qs, Qp/Qs。酸素消費は計算によるか実測によるかを記載する。
- ・ 右室造影での左右肺動脈の位置を参考とし、狭窄部が一番長く造影される方向での選択的肺動脈造影を行う。通常、右肺動脈では右前 25-30 度 (+頭側 25-30 度)、左肺動脈では左前 30-40 度 +頭側 30-40 度。
- ・ 選択的肺動脈造影像より収縮期における最狭窄部径、参照血管径 (狭窄前後でほぼ一定の径となっている部分のうち小さな方)、狭窄部の長さを計測する。

II. 肺血流シンチ

施行時期は F/U プラン参照。

III. 胸部レントゲン写真、心エコー

- ・ PTA またはステント留置前、後 24 時間以内、1、3、6、12、18、36 か月後
- ・ 胸部レ線は正側 2 方向
- ・ 心エコーでは断層像で収縮期における狭窄部径、参照血管径、狭窄部を介する最大血

流速度、PR の程度と流速（あれば）、TR の程度と流速（あれば）を可能な限り計測する。

IV.血液・尿検査

CBC, CRP, AST, ALT, LDH, CK, BUN, Cr, HANP, BNP 一般検尿を前、後 1 週間以内、1 か月後。

V.IVUS

PTA またはステント留置前、直後、6、18、36 か月後の F/U カテ時。

VI.MRI

PTA 前、後 1 か月以内、6、18、36 か月後（可能な症例のみ）。

IVUS の所見と対比。

介入研究の中止基準

I. バルーン施行群とステント施行群の成績に、研究継続が倫理的に問題と判断される有意差が認められる。

II. 使用手技、器具によって合併症や事故が多数発生する。

以上の場合、研究を中止する。

末梢肺動脈狭窄（観察研究）

患者選択

I. 選択基準

- ・ 肺動脈多枝狭窄、フォンタン型術後、または有意な大動脈肺動脈間短絡がある症例で、以下のいずれかを満たす。
 - 1) 肺動脈狭窄に起因する右室圧の上昇（収縮期右室/左室 or 体血圧比 ≥ 0.70 ）
 - 2) 狭窄部での収縮期圧較差 $\geq 30\text{mmHg}$ （フォンタン術またはグレン術後では平均圧較差 $\geq 5\text{mmHg}$ ）。
 - 3) 造影上、最狭窄部 \leq 参照血管径の50%の狭窄。
参照血管径は狭窄前後でほぼ一定の径となっている部分のうち小さな方とする。
 - 4) 片側性肺動脈多枝狭窄では、肺血流シンチで患側/健側比 ≤ 0.4 。
- ・ 狭窄の形態、基礎疾患、de novo か術後（心内修復、姑息術ともに）例かなどについては問わない。

II. 除外基準

- ・ 片側肺動脈分枝狭窄
- ・ 両側の FV が閉塞しており、頸静脈の径が 9F のロングシースを留置するのに十分でない場合（用いるロングシースによっても異なるが通常 $\leq 4\text{mm}$ ）。
- ・ 側枝を避けてステント留置をすることが困難な病変。

III. カテーテルインターベンションの選択方法

- ・ 上記の病変を有する全例に対し、各施設の基準にてバルーン拡大術(PTA)またはステントを行う。

IV. 有効性の判定

- ・ 拡大前の最狭窄部径の50% \leq の径の増加があること（例：拡大前が3mmであれば4.5mm以上）、且つ参照血管径の50% \leq の径となること（例：参照血管径が10mmであれば5mm以上）。
- ・ 片側性肺動脈分枝狭窄においては、肺血流シンチで患側/健側比の増加が50%以上、且つ比が0.4以上。

V. 再狭窄の定義

- I.の選択基準に準ずる。

カテーテル治療の方法

I. PTA

バルーンカテーテルの選択

- ・ 至適拡張圧が 6 気圧以上（極力 10 気圧以上）の non-compliant または semi-compliant 高耐圧バルーンを用いる。
- ・ バルーン径は狭窄部径の 3 倍前後で 5 倍以下、参照血管径の 1.5 倍を越えないもの、バルーン長は狭窄部長の全長をカバーしうる長さのものとする。現状では 12mm を越える径のバルーンで上記の拡張圧を得ることは困難であり、ダブルバルーン法が適応される。なるべく同じ径で同じ長さのバルーンを 2 本使い、Yeager らの方法にしたがって 1 本のバルーンとした場合の換算直径を算出する。
- ・ IVUS または造影にて intimal flap が確認されるまで上記の範囲で size up する。

手技に関する事項

- ・ ガイドワイヤーは Cook 社製 Amplatz Extrastiff, Amplatz-Whisker、Meditech 社製 Amplatz Superstiff など stiff type を用いる。
- ・ 分岐部病変では左右肺動脈の同時拡大（Kissing balloon 法）を原則とする。
- ・ バルーン注入時間は一側の病変では 30 秒以内、血流の完全遮断をとまなう部位では 10 秒以内とする。

II.ステント

ステントとバルーンを選択

- ・ 原則として、Palmaz large size のステント（原則として P300X だが P180X も可、P120X は除く）。第一分枝の狭窄では Palmaz medium size のステント(P290X, P200X, P150X)も可。
- ・ ステントの長さは、拡大径に応じたステントの短縮を考慮して狭窄の全長をカバーするものとする。また、側枝がある場合は側枝起始部径の 20% ≤ をブロックしないものとする。
- ・ ステントをマウントするバルーンは PTA と同様に至適拡張圧が 6 気圧以上（極力 10 気圧以上）の non-compliant または semi-compliant 高耐圧バルーンを用いる。
- ・ バルーンの径は参照血管径と同じか+1mm 以内、長さは留置するステント長と同じか、なるべく近くてやや長いものを選択する（例えば P180X では 2cm、P300X では 3 または 4cm）。
- ・ 13mm 以上に拡大する必要がある病変の場合、このような病変に留置するステントはほとんどが P300X であるので、12mm 径で 3 または 4cm のバルーンにマウントして留置し、必要であればより大きな径のバルーンを用いて後拡張を行う方がバルーン破裂の危険が少ない。やむを得ず 13mm 以上のバルーンにマウントする場合にはバルーン長が 3cm のバルーン(Z-med, Z-med II, BIB)を用いる。

留置方法

ステントは PTA 用のバルーンにマウントされて供給されているが、拡大しようとする目標の径のバルーンカテーテルにマウントしなおす必要がある場合が多い。特に large size のステントの場合、low profile のバルーンにリマウントした方がシースサイズの点からは有利である。バルーンを損傷しないよう十分注意し、ステントがずれないように用手的にしっかり固定する。この際、決してステントに捻れを加えないようにする。挿入にともないステントがバルーンの近位側に多少ともずれることが多いので、バルーンのやや先端にマウントするのが良い。

病変部の出来るだけ遠位で固定の良い部位に先端開口のカテーテルを留置し、0.035 インチの stiff wire(Amplatz super stiff, Boston Scientific、または Amplatz extra stiff, Cook)をここに

挿入する。カテーテルを抜去し、ロングシースをガイドワイヤーに沿って挿入する。P300X ステントは、バルーンにマウントした状態で外径約 3mm であり、通常は 9F のロングシースに挿入可能である。ステントを挿入したバルーンをガイドワイヤーに沿わせてロングシースに挿入し、病変部を通過させる。バルーンが露出するまでロングシースを引き抜き、確認造影を行いながらステントの留置部位を決定し、バルーンを拡大しステントを留置する。

肺動脈など屈曲した経路を介するステント留置では、ロングシースの挿入が難しかったり、ロングシース内へステントをマウントしたバルーンを挿入する際にステントが近位へずれるため、留置に長時間を要することがある。前者の場合はロングシースの挿入に際し、0.038 インチの stiff wire を用いると良い。後者の場合、バルーンカテーテルをロングシースに挿入し、先端からバルーン部分が出た状態でステントをマウントした後ロングシースに引き込み、ステントをマウントしたバルーンカテーテルとロングシースを一体化したシステムをあらかじめ作製する。この際、バルーンをわずかに加圧し、ステントがバルーンからずれないようにしておくが良い。病変部の遠位に固定されたガイドワイヤーに沿ってこのシステムを挿入する。ロングシースは 9F であるので、鼠径部には 11 または 12F のシースを留置する。

分岐部病変で左右の肺動脈に留置するステントが主肺動脈に突出することを避けられない場合は、左右肺動脈への同時留置(Y-stenting)を原則とする。

III. インターベンション後の投薬

PTA またはステント留置前、後 6 時間ごとに 3 回、セファゾリン 25 mg/kg を静脈内投与する。また、ヘパリン 50-100 単位/kg/日を 48 時間持続静注する。ステント留置後は、アスピリン 3-5mg/kg/日 またはジピリダモール 1-2 mg/kg/日を手技の翌日より開始し 12 か月 (F/U カテーテル終了まで) 投与する。

評価方法と F/U

I. 心臓カテーテル・血管造影

以下を PTA またはステント留置の前後に計測

- ・ 右室圧、主・左右肺動脈圧、左室圧または大動脈収縮期圧、狭窄部を介する収縮期（右心バイパス例では平均）引き抜き圧較差。ただし、狭窄が高度でカテーテル再挿入の困難が予想される場合は、引き抜き圧較差は必須ではない。タイミングの異なる狭窄近位と遠位の圧の差で代用する。
- ・ Fick 法による Qp, Qs, Qp/Qs。酸素消費は計算によるか実測によるかを記載する。
- ・ 右室造影での左右肺動脈の位置を参考とし、狭窄部が一番長く造影される方向での選択的肺動脈造影を行う。通常、右肺動脈では右前 25-30 度(+頭側 25-30 度)、左肺動脈では左前 30-40 度+頭側 30-40 度。
- ・ 選択的肺動脈造影より収縮期における最狭窄部径、参照血管径（狭窄前後でほぼ一定の径となっている部分のうち小さな方）、狭窄部の長さを計測する。

PTA またはステント留置の 6、18、36 か月後、同様の項目を計測する

II. 肺血流シンチ

インターベンション前、6 か月後、18 か月、36 か月に施行する。