

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）
分担研究報告

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

「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）」

分担研究者 小林 俊樹 埼玉医科大学助教授
増谷 聡 埼玉医科大学助手

研究要旨

大動脈縮窄は軽症で心不全等の症状が無くても放置すると上半身の高血圧を誘発し、脳血管や眼底血管の動脈硬化を促進し若年期より眼底出血や頭蓋内出血の原因となり、生命の危機や大きな障害を残しその後のQOLに影響を及ぼす。治療後に残存狭窄が残ると安静時は高血圧が改善したように見えても活動時に高血圧が出現し、十分な治療結果が残せない。この合併症を予防するため、成長発達がほぼ終わり、大動脈径がこれ以上に太くなる可能性の低い特に未手術の年長児に対して、残存血圧差の消失を目標とした縮窄部に対するステント留置を試みた。しかし仮に圧差が消失しても、硬い金属でできたステントを血管に留置することにより血管壁が硬くなり、拍動血流の拍動伝達に影響を及ぼし、手術症例より活動時の高血圧が遷延するのではないかと意見もある。このために、我々は年齢的に近似した軽症心疾患で大動脈に異常を認めない症例群をコントロールとしてステント留置症例の心機能評価及び血管特性の評価を行い、比較検討を行った。その結果、ステント留置前では増加している後負荷に対応した異常な反応を示していた症例が、ステント留置の遠隔期にはコントロール群とほぼ同等のレベルまで改善していたこと

の遠隔期にはコントロール群とほぼ同等のレベルまで改善していたことが判明した。このことはドブタミン負荷時にも改善を示していた。また拍動血流の拍動伝達の指標となる、下行大動脈の拍動成分もステント留置前は著しい低下を示していたが、ステント留置の遠隔期にはコントロール群と同レベルまで改善しており、ステントの影響は見られなかった。以上のことより大動脈縮窄に対するステント留置は遠隔的にも手術と同等の治療効果が残せ、至適な根治的治療と考えられたために報告する。

A. 研究目的

大動脈縮窄は胸部の下行大動脈に狭窄を持つ疾患であり、重症であると下半身に必要な血流を供給することが不可能なために、新生児期より生理的な動脈管の狭小化から閉鎖への過程で、心不全や腎不全を合併して致命的な経過をとる。軽症の症例では乳児期や小児期に心不全等の症状を合併せずに経過し、診断が遅れる症例も見られる。しかし軽症で無症状であろうとも、体血圧をコントロールするもっとも主要な臓器である腎臓を有した下半身が低血圧に陥る。このためにレニン・アンギオテンシン活性が上昇し、結果として縮窄部より中枢側の上半身に高血圧が合併するようになる。年少児より高血圧を合併し経過するために、早期より脳血管に高血圧性血管病変が出現し進行する。このために放置すると頭蓋内出血や眼底出血を合併する¹⁻²⁾。治療に際しわずかでも残存狭窄を残すと、安静時の高血圧は消失したように見えても、運動時・労作時を中心に高血圧は残存し血管病変の進行を予防することは困難である^{3,4)}。昨年、これ以上の大幅な成長が無いと推察される年長症例に対してステント留置を行いその有用性について報告を行った。3例中の2例では上下肢にて血圧格差が消失した。大動脈縮窄に対するステント留置に対しては、安静時の圧格差が消失しても金属のステントが留置されるためにその部位の大動脈壁が硬くなり、拍動流の拍動エネルギー伝達に影響をおよぼし、それが高血圧の原因になるのではないかとの意見が一部にある。これら影響の有無を調べるために、カテーテル検査上で圧差が消失した1例と残存圧格差を持つ1例に対して、ステント留置前、直後、遠隔期の心臓カテーテル検査の際に、心機能解析と血管特性に対して分析を行い、各パラメーターがステントの留置前後でどの様に変化したかを分析した。また年齢が近似し大動脈に病変を認めない軽症心奇形症例にも同様の解析を行い、これを正常コントロール群とした。コントロール群とステント留置症例の間で各パラメータについて比較検討を行い、ステント留置が高血圧の誘因となるか否かについて検討を行ったために報告する。

B. 研究対象

症例 1

12歳 女児、身長 149.5cm、過去にバルーン血管形成術が行われたが、残存狭窄が強度のためにステント留置が行われた。5ヶ月後に Follow up の心臓カテーテル検査が行われた。

症例 2

13歳 男児、身長 155cm、初回治療としてステント留置が行われ、ステント留置の12ヵ月後に Follow up の心臓カテーテル検査が行われた。各検査時の引き抜き圧格差を表 1 に示す。

2例ともに他に合併奇形はなく、高血圧以外の症状は有していなかった。

コントロール群

平均年齢 10 ± 5 歳で $Q_p/Q_s \leq 1.5$ 、心不全などの症状を有しない心室中隔欠損の8例。

C 検査方法

ステントの留置前、直後と Follow up の遠隔期に通常的心臓カテーテル検査を行い、安静時の左室、上行大動脈（大動脈弁上）、下行大動脈（横隔膜レベル）の引き抜き圧測定後にドブタミン $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の負荷を行い10分後に再度引き抜き圧測定を行った。上半身血圧の上昇が著しいときには適時中止とした。血圧測定はピーキングなどの測定誤差を抑えるために、先端に圧トランスデューサーを持ったガイドワイヤーカメラカテーテルをカテーテル先端まで挿入し圧測定を行った。同時に血管特性を調べるために、ドップラーガイドワイヤーもカテーテル先端より動脈内へ突出させて血流速の変化も測定した。

大動脈近位部の壁硬度を表す characteristic impedance は圧・フローをフーリエ展開して求めた impedance modulus の2ヘルツから10ヘルツまでの平均として求めた。 $(P=P_0 + \sum P_n \sin(n\omega t + \alpha_n), F=F_0 + \sum F_n \sin(n\omega t + \beta_n), Z_n=P_n/F_n, \theta_n=\alpha_n - \beta_n, Z_0)$ ⁵⁾

縮窄部遠位大動脈への拍動エネルギーの伝達に関しては、総エネルギーは圧エネルギーと運動エネルギーに別れ、そのそれぞれに定常流に対す

る成分と拍動流成分がある。総エネルギー(TE)のほとんどを占める圧エネルギー(TPE)の中の拍動成分の割合の経時的変化を、下行大動脈にて算出した。(MPE=P0*F0, OPE=1/2 Σ Fn2Zn cos θ n, MKE= ψ F03/2A2, TKE= ψ /2A2 * (mean value of F3), ψ =1.055 g/cm3, A= area cm2) 6)

カテーテル検査中、フィリップス社製超音波診断装置 SONOS 5500 の AQ method を用いて圧測定と同時に左室断面積の経時的変化を測定し、圧左室断面積関係ループを作成した。安静時とドブタミン負荷時にバルーンカテーテルを用いて下大静脈を一過性に閉塞し前負荷を減少し圧左室断面積関係ループの変化を観察し心機能の評価を行った⁷⁾。コントロール群においても同様の検査を行い、比較検討を行った。

C. 研究成果

症例 1,2 の ステンント留置前、留置直後、遠隔期の上行大動脈圧、縮窄部圧格差を表 1 に示す。症例 1 では直後に圧格差が消失したが、遠隔期に再度出現している。縮窄が改善された上に心拍出量が増加したためと考えている。症例 2 では遠隔期に圧格差は完全に消失したために、ACE 阻害剤の投与が中止された。

症例 1 のステント前、直後、遠隔期の下大静脈閉塞による圧左室断面積ループの変化を図 1 に示す。収縮末期圧断面積関係の傾き Ees は負荷に依存しない収縮性の指標を示し、Ea の傾きは後負荷を示す⁷⁾。留置前の後負荷はコントロールに比して高いが、Ees の増大で、心室血管統合関係は正常に保たれていた。ステント前は大動脈縮窄による高負荷の増大を過収縮で補う所見と考えられた。ステント留置直後には収縮性の低下を認めており、造影剤などカテーテルによる侵襲のためと推察された。遠隔期には後負荷の増大を収縮性の増大で補う特徴的な所見が消失し正常の圧左室断面積関係ループを示していた。ドブタミン負荷への反応を図 2 に示す。ステント留置前は後負荷が高いためにドブタミンにより収縮性は増加したが、1 回拍出量はほとんど増加していない縦長の圧左室断面積関係ループとなっている。遠隔期にはコントロール群に近い

圧左室断面積関係ループとなっている。しかしドブタミンに対する反応は過大でストレス時には残存縮窄の影響で高血圧が出現すると考えられた。大動脈造影と同分析の結果から縮窄部は十分拡大しているものの、縮窄上部の下行大動脈低形成のため拡大が不十分と考え、低形成の大動脈に対してもステントの追加留置を行った。

症例2のステント前、直後、遠隔期の下大静脈閉塞による圧左室断面積関係ループ変化を図3に示す。症例1と異なり、ステント留置後より後負荷の低下、Eesの増大を認め、遠隔期ではさらに後負荷の低下、増大したEesも正常範囲となって、心室血管統合関係も正常化しており高血圧も改善している。ドブタミン負荷への反応を図3に示す。ステント留置前のドブタミン負荷では、ドブタミンにて199まで血圧が上昇しているが、Eesの増大にてもEaの増大のためやはり1回拍出量の増加につながっていない。遠隔期のドブタミンの圧左室断面積関係ループはないが、安静時の圧左室断面積関係ループの正常化に加えドブタミン負荷にても血圧の増大は軽度であり、CoAの後負荷に対する異常反応がステント留置とその後の時間経過の中で改善してきていると考えられる。

大動脈近位部の壁硬度を示す characteristic impedance の変化を図5に示す。コントロール群の平均 \pm SDに対して、CoAの2例ではいずれも高値を示していたが、ステント留置により直後より著しく低下しているのが観察された。遠隔期には更に低下していた。ステントによる縮窄解除の有効性をしめしている。残存圧差が再び現れた症例1においても、その原因が再狭窄によるものではない事が理解できる。バルーン血管形成術に比して再狭窄が極めて少ないステント留置の特性をよく表している。

拍動エネルギーを表す下行大動脈の OPE/TPE 変化と、コントロール群との比較を図6に示す。ステントの留置直後より改善を示し、遠隔期の結果はコントロール群と同等のレベルまで改善を示している。症例2において遠隔期に軽度の悪化を示している、これが残存圧格差の出現によるものなのか否かは、症例数が少なく判定は困難であった。以上の結果より金属のステントが拍動エネルギーの伝達にも大きな影響を及ぼして

いない事が理解できる。

D. 考察

年長児大動脈縮窄の最終治療目的は、運動・労作時の上半身高血圧の消失である。従来の治療法は手術であるが、手術は長時間の入院を要し、年長児では術後に切開側の上肢挙上時に痛みを訴えリハビリを必要することが珍しくない。また近年、側開胸による側彎の合併も指摘されている。カテーテル治療は入院が短期間で済み、治療の翌日から通常の活動が可能となる。リハビリの必要もなく美容的にも傷が付かず、そのメリットは大きい。現在本邦で入手可能なステントはJohnson & Johnson社製PALMAZ STENTのみで18mmから20mmまで拡大可能である。縮窄部近位の下行大動脈径が20mm以上ある時には将来的に発売されるであろう、26mmまで拡大可能な製品を待つか、手術となる。しかし数少ない経験ではあるが、20mm以上まで拡大が必要であった症例は経験していない。逆に症例1のように大動脈弓全体が低形成で、側副路が発達している症例では縮窄部を解除しても、低形成な大動脈弓の血管によって残存圧差が出現する傾向があるようであり、治療法の決定の際に考慮すべき重要なポイントと考えられた。

今回の検討のテーマは金属ステントが留置されることによる血管に対する影響についての分析であった。大動脈血流は拍動性のために血管径だけではなく、血管の硬さが拍動エネルギーの伝達に影響を与える。本来柔らかいはずの血管壁が硬化すると血管径が十分あっても高血圧の原因となるといわれている。現在のPALMAZ STENTはステンレス製であり、当然に留置された血管の硬度はステントの影響を受けることとなる。我々が検索した限りにおいては大動脈縮窄に対するステント留置の有用性についての検討では、昨年我々が行った安静時や薬物負荷時の引き抜き圧差の測定と、体血圧の推移に対するものだけである⁸⁻⁹⁾。また、手術により大動脈縮窄を修復すると、手術部位は癒痕化して硬くなるために未手術の大動脈縮窄に比較して術後再縮窄の症例においてはバルーン血管形成術の効果が高いことはよく知られた事実である¹⁰⁾。手術癒痕に

よる血管壁の硬化や、それが体血圧におよぼす影響に関して調べられたものは無い。ステント留置症例の結果が予想以上に正常血管に近い特性を持っていることが今回の検討で解ってきた。広域に剥離や縫合された手術症例よりステント留置症例の方が血管壁は柔らかい可能性もある。現在、大動脈縮窄術後症例に対して同様の検討を行う事を計画中であるが、特に問題なく経過している症例に対して心臓カテーテル検査を行う事は不可能なために、機会をみて検討を行う予定である。ステント症例においても、今回の検討は2例のみである。コントロール群も含め、3グループの症例数を増やして継続的な検討が重要である。

E 結語

年長児の大動脈縮窄に対して、ステント留置術は遠隔期もその効果は継続し、心機能の改善、高血圧の改善に対して有効であった。高い後負荷に対して異常な反応を示していた左心機能は、遠隔期にはコントロール群とほぼ同じレベルまで改善を示していた。後負荷もコントロール群と同じレベルまで改善しており、血管壁の硬度を表す指標においてもステント留置の影響は見られなかった。

年長児の大動脈縮窄に対して、ステント留置術は根治性の高い優れた治療法と考えられた。

文献

- Steinfeld L, Blumenthal S, Congenital cerebral aneurysms and coarctation of aorta. Hodes H.L, Archives Pediatrics 1959; 76: 28-43
- Campbell M, Natural history of coarctation of the aorta. British Heart Journal 1970; 32: 633-640
- Simsolos R, Grunfeild B, Gimenez M et al, Long-term systemic hypertension in children after successful repair of coarctation of the aorta. American Heart Journal 1988; 115: 1268-1273
- Sealy W.C, Paradoxical hypertension after repair of coarctation of the aorta: a review of its causes, Annals of Thoracic Surgery 1990; 50: 323-329
- 阿波彰一、循環系の調節生理学：新小児科学大系・小児循環器病学Ⅲ・中山書店1987; 50-69
- 阿波彰一、循環系の調節生理学：新小児科学大系・小児循環器病学Ⅲ・中山書店1987; 70-72
- 先崎秀明、増谷聡、小林俊樹 他、心室断面積関係による小児疾患の血行動態評価 日小循誌 2002;18:546-553
- Piechaud J.F, Stent implantation for coarctation in adults. J Interv Cardiol. 2003;16:413-8
- Duke C, Rosenthal E, Qureshi SA. The efficacy and safety of stent redilatation in congenital heart disease. Heart. 2003; 89:905-12.
- Cooper R.S, Ritter S.B, Rothe W.B, Angioplasty for coarctation of the aorta: long-term results. Circulation 1987; 75: 600-604

表 1

症例 1

	上行大動脈圧 (mmHg)	圧格差 (mmHg)
ステント留置前	141/89(114)	31
ステント留置直後	138/92(114)	7
Follow up	128/83(104)	34

症例 2

	上行大動脈圧 (mmHg)	圧格差 (mmHg)
ステント留置前	181/118(147)	57
ステント留置直後	159/99(127)	6
Follow up	134/88(110)	0

图1 Result- PA loop change of patient 1

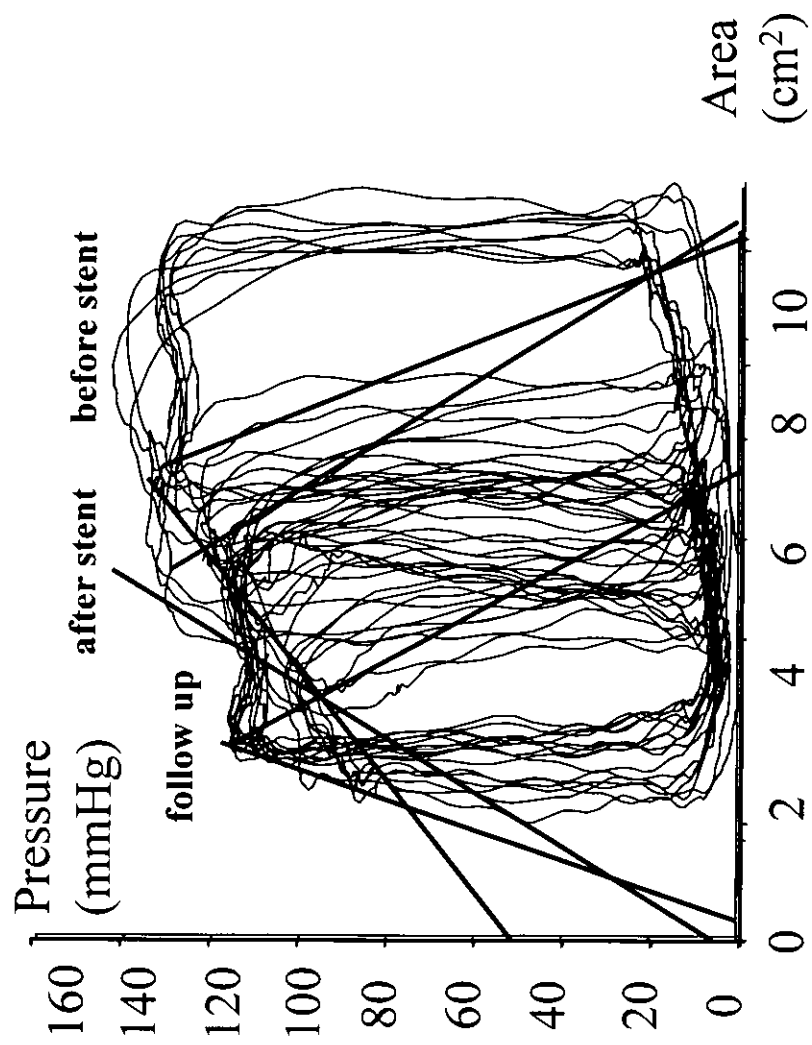


图2 Result- DOB response of patient 1

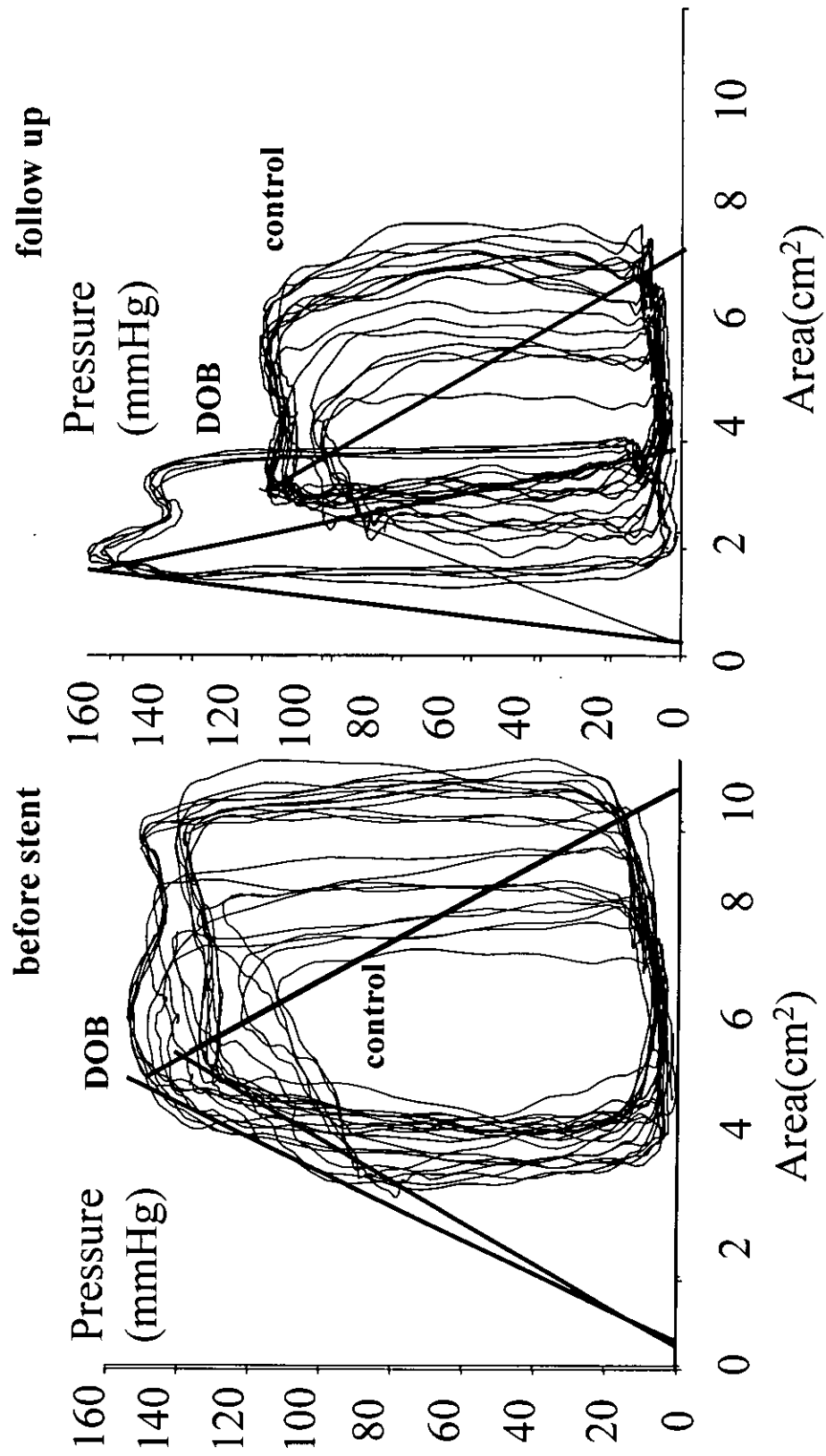
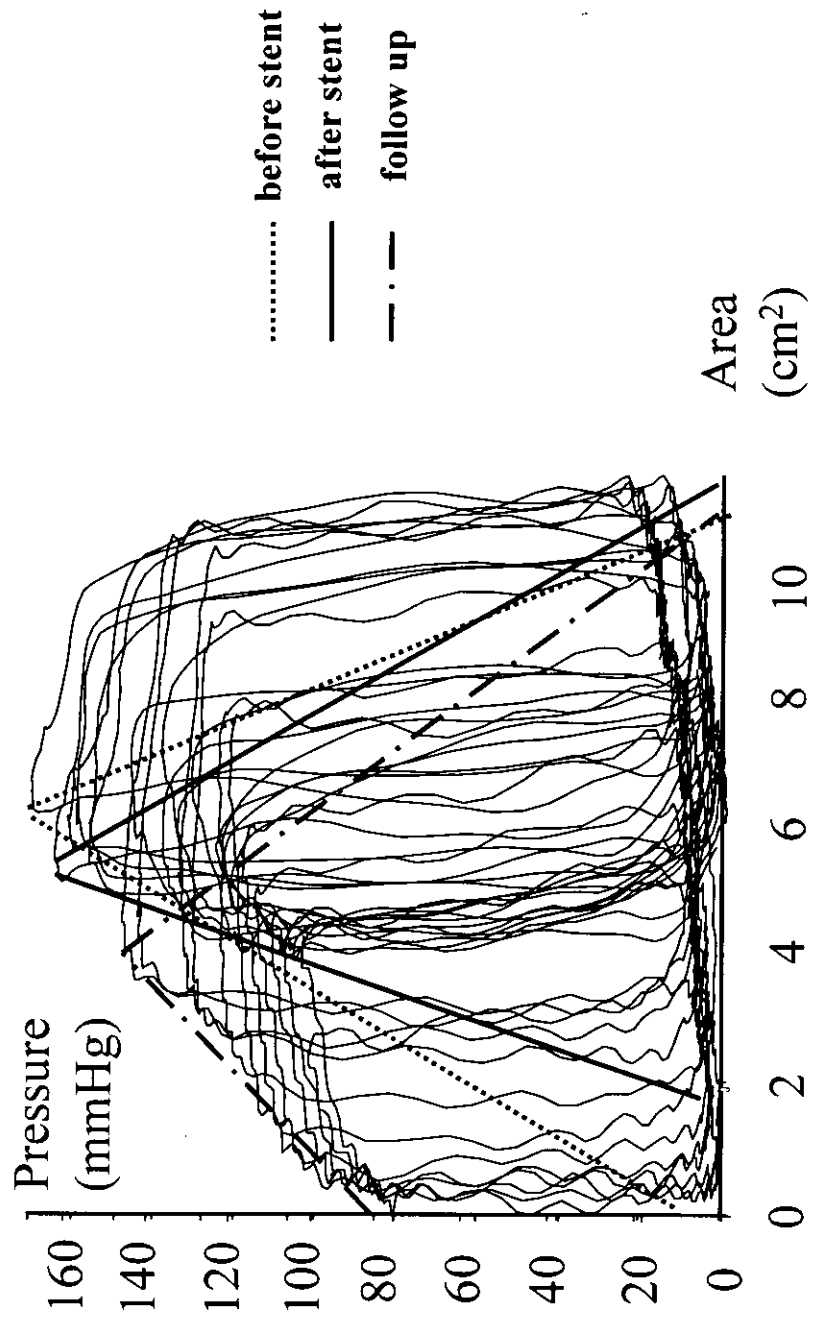


图3 Result- PA loop change of patient 2



Result- DOB response of patient 2

图4

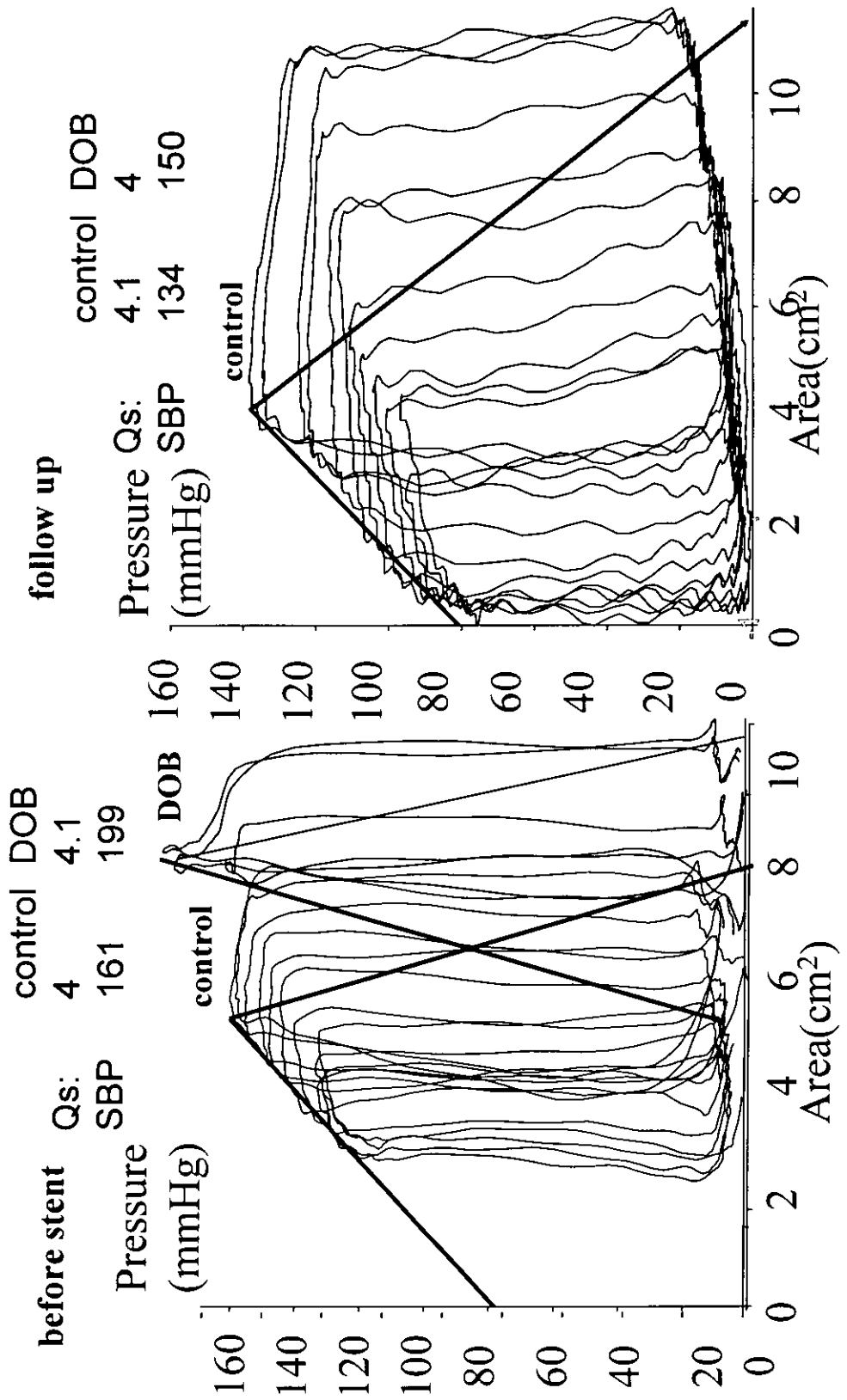
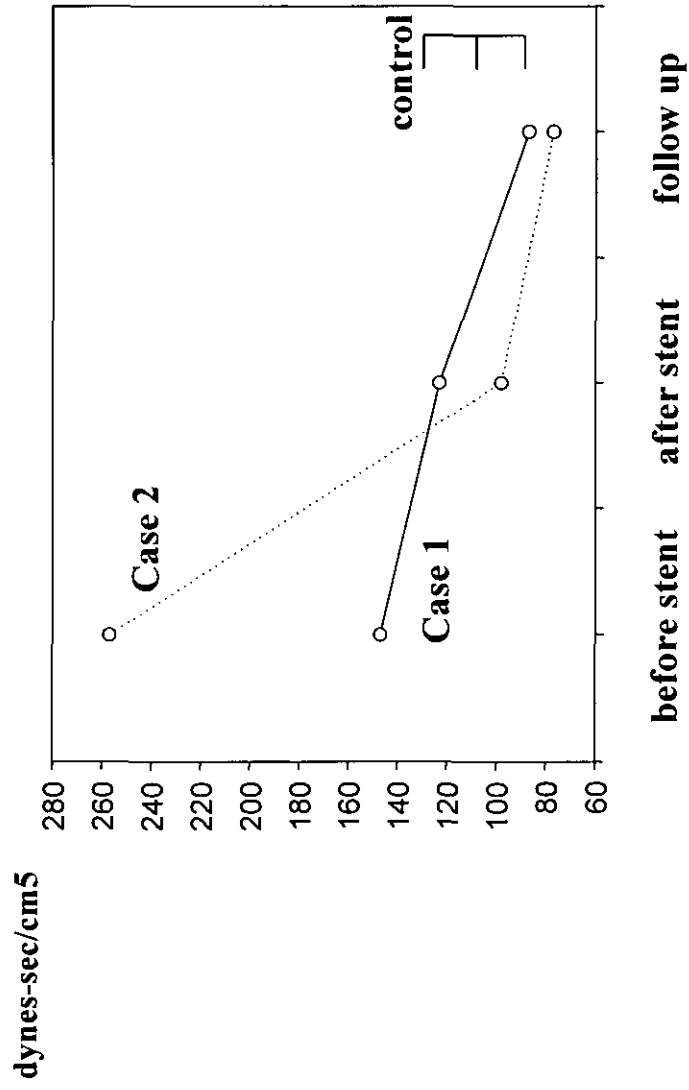
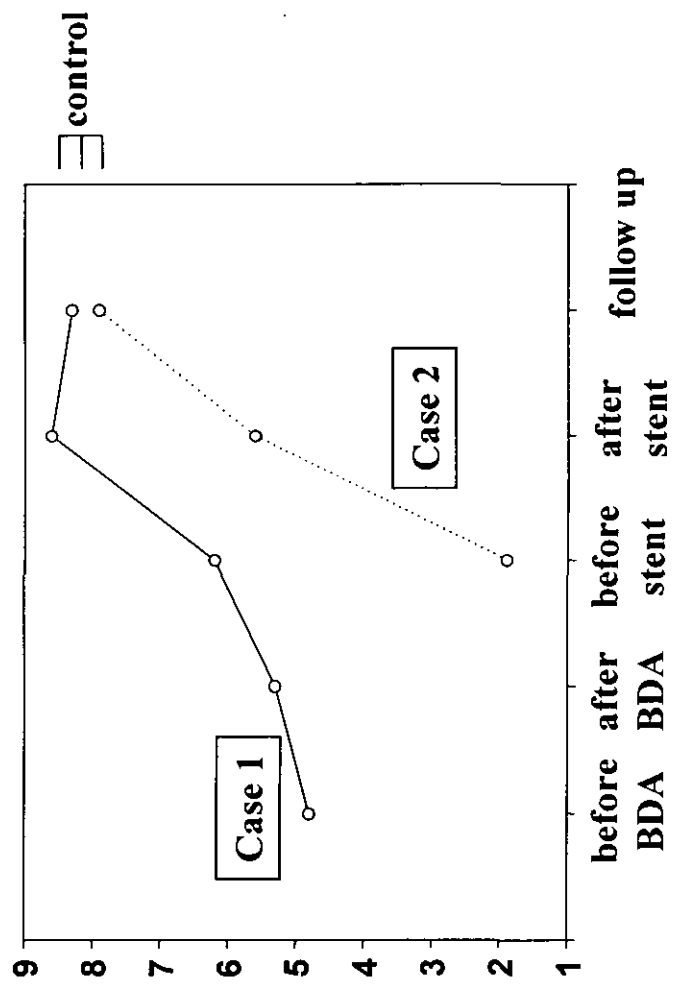


图5

Result- Characteristic impedance



Result- OPE/TPE in DAo



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）

分担研究報告

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

「内科的ステント留置術と外科的ステント留置術」

分担研究者 石川司朗 福岡市立こども病院・第一内科部長

研究要旨

本邦でも心房中隔欠損症(ASD)患者に対する Amplatzer Septal Occluder が認可されようとしている。そこで当院における臨床応用に適応する患者の実態を調査すること。

A. 研究目的

本邦でも心房中隔欠損症患者に対し Amplatzer Septal Occluder が認可されようとしているが、現在の状況において、どの程度の患者が臨床応用の適応患者となるか調査した。

B. 研究方法

2003年1月から12月までの一年間に福岡市立こども病院心臓血管外科にて手術を行った ASD 患者42例のうち何例が適応患者となるか手術記録を元に検討した。

C. Amplatzer Septal Occluder の適応について

今回、Amplatzer Septal Occluder の適応基準は以下のように考え決定した。

- 1、 本方法はあくまで手術にとって代わる方法であるべきで、適応患者は今までの ASD の手術適応患者であること。
- 2、 margin defect に関しては、anterior margin を除く margin がすべてであること¹⁾。
- 3、 他の合併心奇形に対して外科的適応がある患者はやはり手術時に行うべきであると考え、他の合併心奇形に関してもカテーテル治療が可能な場合に限る。

D. 研究結果

ASD 患者は手術総数 413 例中 42 例 (10.2%) であった。(図 1) 男女比は 14 : 28、(図 2) 手術術式は patch closure 12 例、direct closure 30 例であった。(図 3) 対象患者 42 例中 margin defect 患者は 6 例で、anterior margin defect の患者はいなかった。(Inferior defect 5 例、Superior defect 1 例) (図 4)。また、内科的 intervention では処理不可能な合併奇形を有する患者は 3 例であった。(図 5) (奇形の内訳は部分肺静脈還流異常 2 例肺動脈弁上狭窄 1 例であった。)以上の結果から当院における Amplatzer Septal Occluder 適応患者数は 42 症例中 33 例 (78.6%) が Amplatzer Septal Occluder にて手術回避が可能と考えられた。(図 6) また、年齢分

布は図 7、体重分布は図 8 に示すと通りで、3 歳以上の患者 61.9%、体重 15kg 以上の患者は 42.9%であった。

E. 考察

本邦で Amplatzer Septal Occluder の治験が開始されて以来、ASD の患者に対する内科的 intervention による閉鎖が待たれていたが、やがて日本でも解禁される時期がやってきた。そこで、今回どの程度の患者が臨床応用の対象患者になるか検討した。今回の検討では 78.6%もの患者が対象となるが、体内に内科的に取り出すことができない異物を留置するという手技であり、適応に関しては十分なインフォームドコンセントが必要であり、全国统一の適応基準作りが必要と考えられる。また、2歳以下の患者において、成長に伴う問題があること、しばしば胸部の感染を起こすこと、心不全に対する治療が必要になることがあるという報告²⁾がみられ、現在の当院における手術適応も3歳以上としていることから、適応年齢は3歳以上、または15kg以上が妥当と考えた。

現段階における当院での適応基準は以下の通りと考えている。

1. 今までの開心術による ASD 閉鎖の適応がある。
2. 全周性に margin がある (anterior margin は除く)
3. 年齢は 3 歳以上または体重 15kg 以上である
4. 合併異常に対してもカテーテル治療が可能である
5. 施設の外科治療成績を当学会に報告し、それをもとに患者もし

くは親権者に提示すること。

6. 学会が作成した ASO 法の優位点と問題点を説明したうえで、
本法を希望した場合に限る。

以上から 42 例中 33 例 (78.6%) の対象のうち、年齢、体重を考慮した
本適応基準案を元に当院における症例数を検討すると、図 9 のように 54.8%
(23 例) が Amplatzer Septal Occluder の適応と考えた。

今後の検討課題としては、ASD を Amplatzer Septal Occluder で閉鎖した
後に、上室性不整脈や房室ブロックの問題も指摘されておることや³⁾、完全
閉塞までに 2 年の月日が掛かっていること¹⁾なども本方法の適応に当たって
は考慮しなければならない点と考えられる。

F. Reference

- 1)、Interventional occlusion of atrial septum defects larger 20 mm in diameter. Berger, F Ewert, P Danhert, I Stiller, B Nurnberg, J H Vogel, M Z Kardiol 2000 Dec; 89(12) * 1119-25
- 2)、Treatment of atrial septal defects in symptomatic children aged less than 2 years of age using the Amplatzer septal occluder. Vogel, M Berger, F Danhert, I Ewert, P Lange, P E Cardiol Young 2000 Sep; 10(5): 534-7
- 3)、Early ECG abnormalities associated with transcatheter closure of atrial septal defects using the Amplatzer Septal Occluder. Hill, S L