

PS stent 径の変化:経過観察

図 7

(後方視的検討)

$n=40$

Pre $4.4 \pm 1.6\text{mm}$

Post $7.7 \pm 1.7\text{mm}$

F/U $7.7 \pm 1.9\text{mm}$

$p < 0.0001$

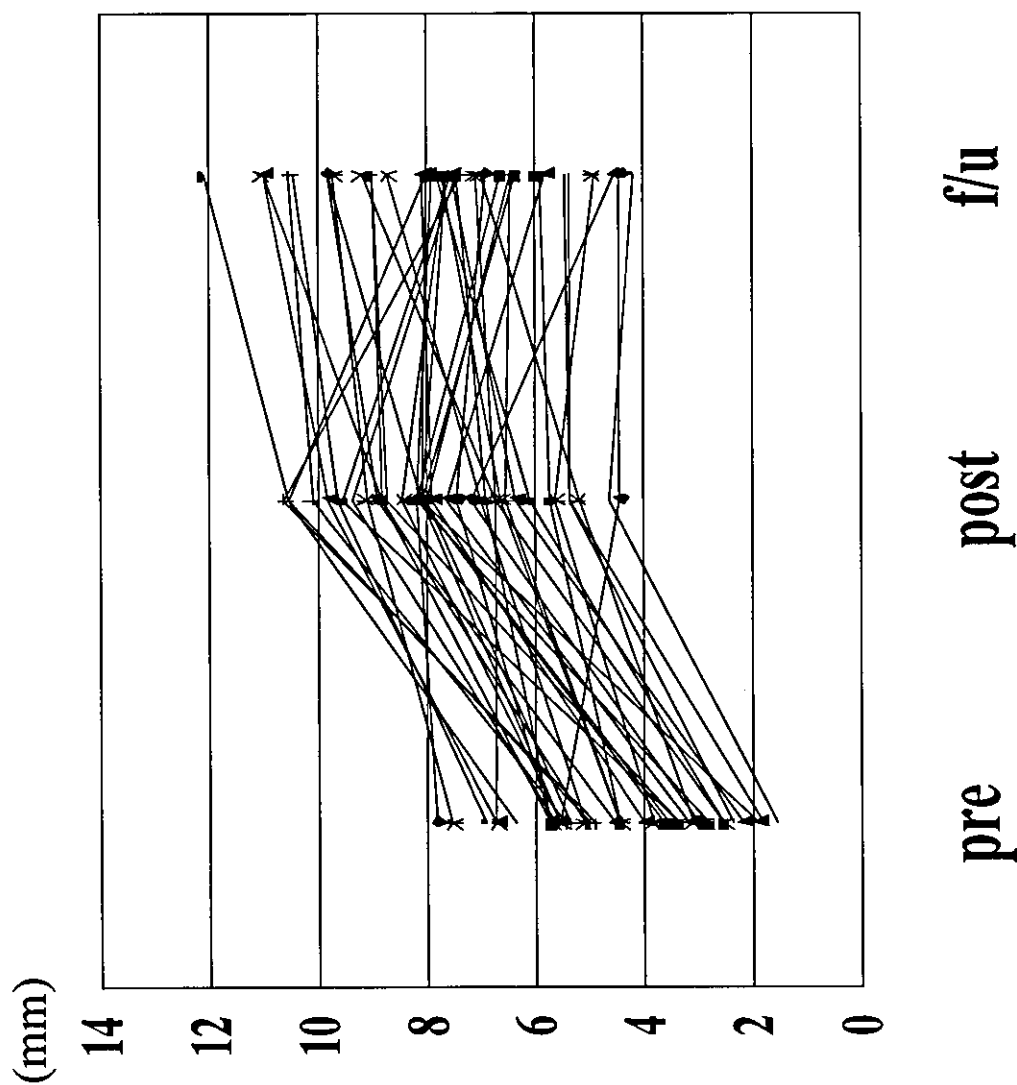
内膜 $0.9 \pm 0.6\text{mm}$

Post: $195 \pm 72\%$

F/U: $194 \pm 76\%$

50%以上の径の増加
がF/Uで得られた部位

26部位(65%)



CoA balloon 圧較差の変化:前後 図8

(後方視的検討)

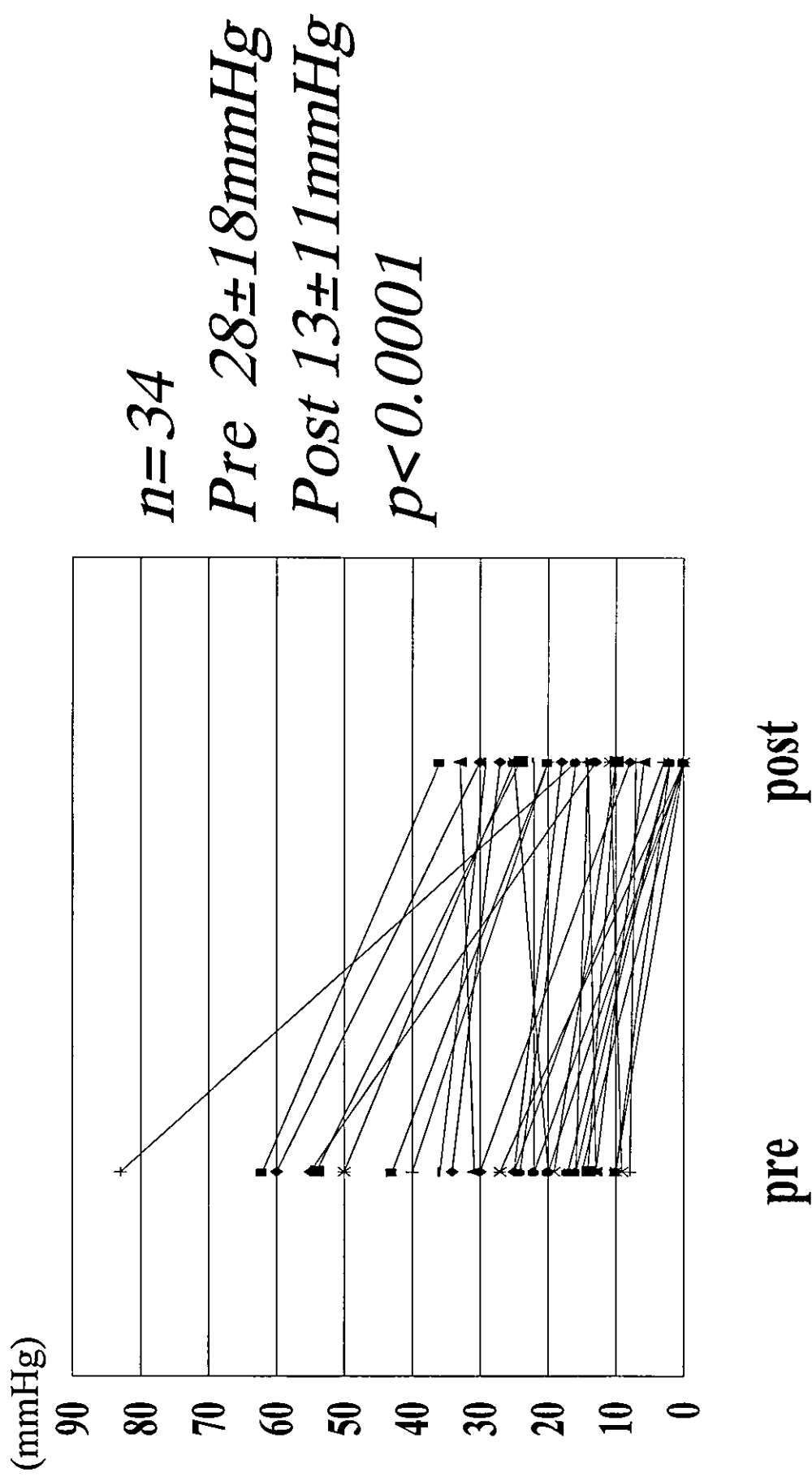


図 9

CoA balloon 圧較差の変化:経過観察

(後方視的検討)

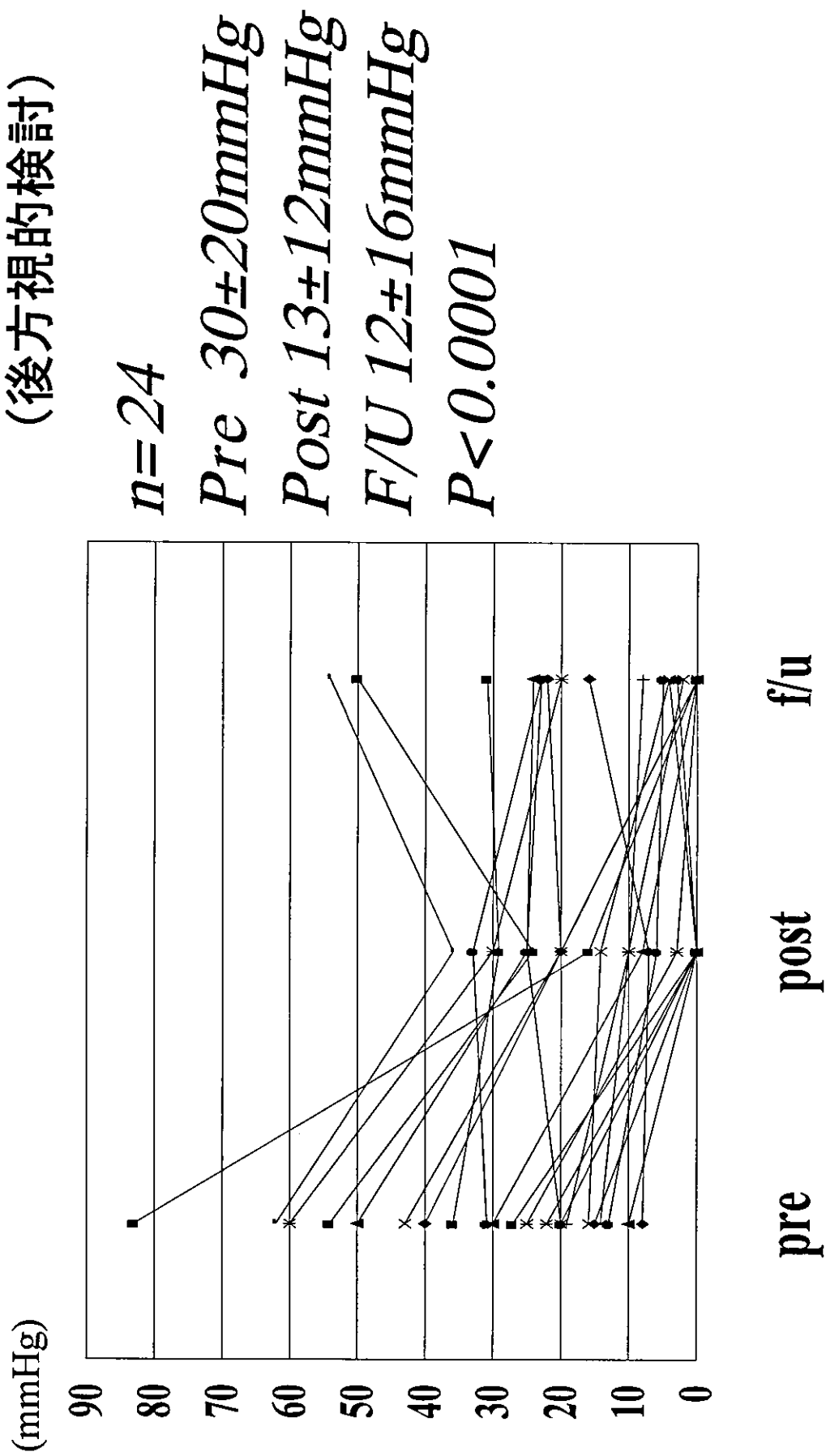


図10

CoA stent 圧較差の変化:前後

(後方視的検討)

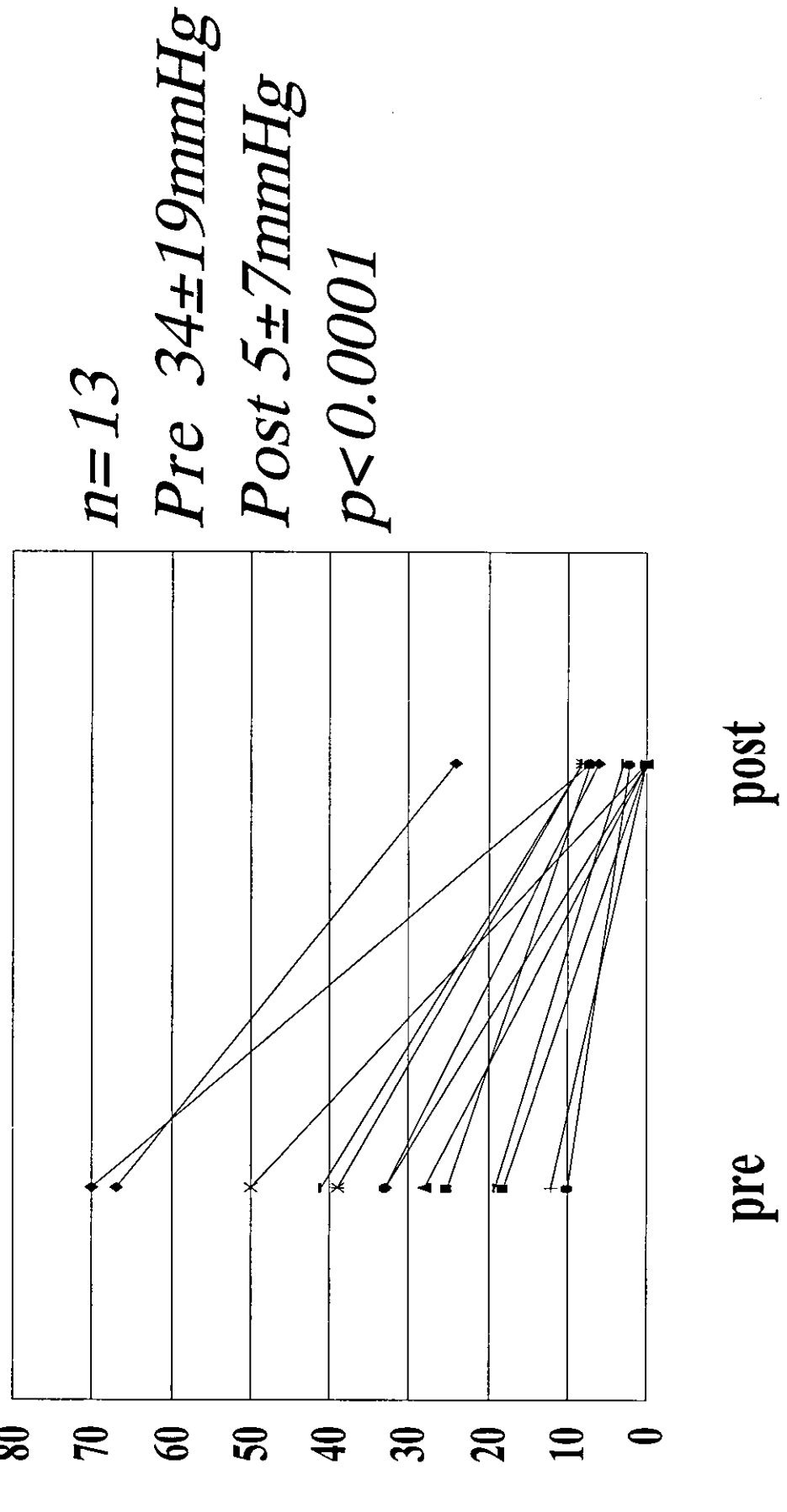


図11

CoA stent 圧較差の変化:経過観察

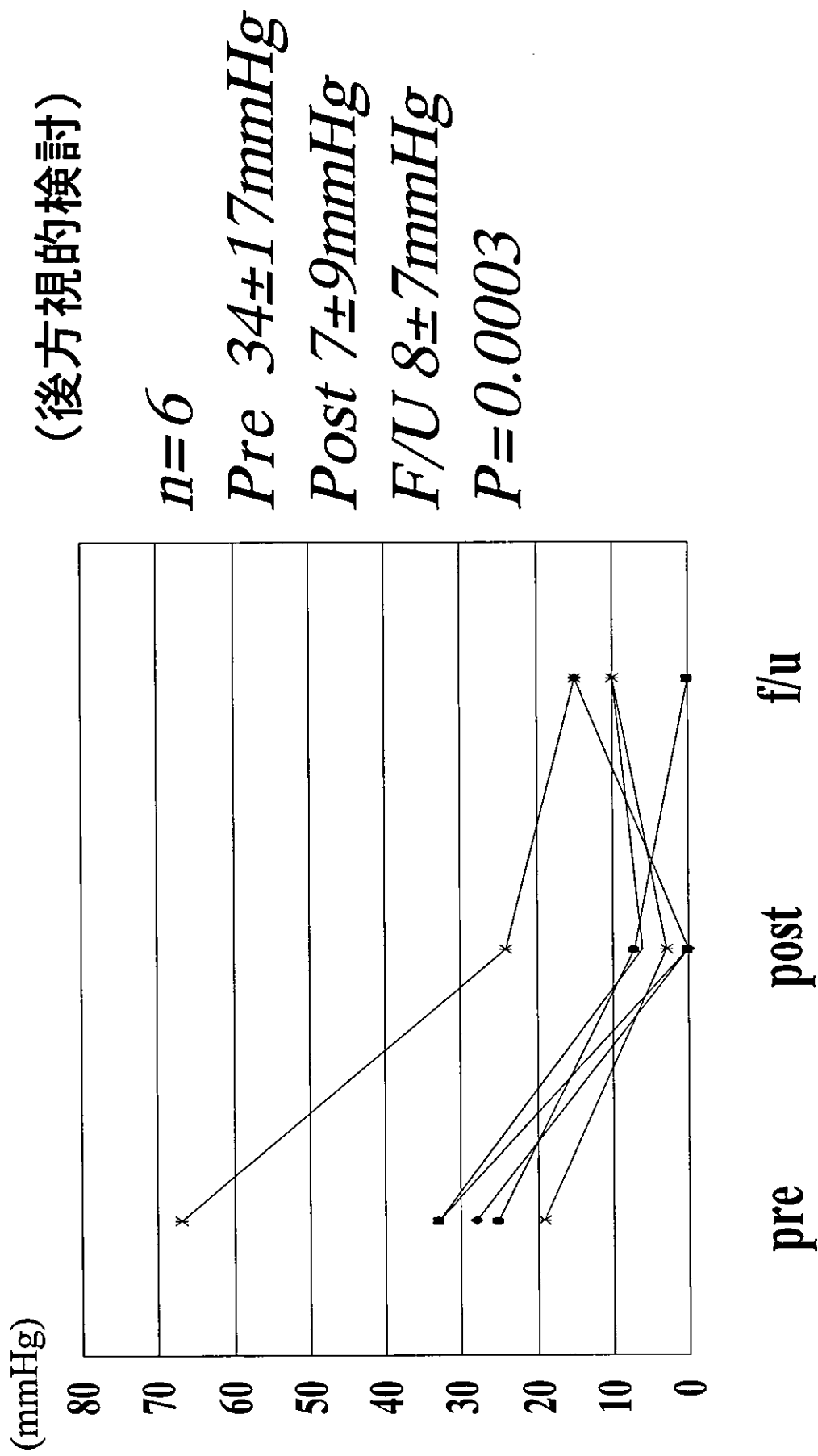


図12

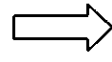
肺動脈狭窄に対する インターベンションの適応

- ・ 右室収縮期圧が左室の70%以上
- ・ 片側肺動脈狭窄では、患/健側
血流比が 0.4以下
- ・ 外科手術より有利
- ・ 外科手術の適応がない
- ・ (強い屈曲がない)

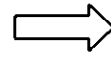
肺動脈狭窄に対する治療指針 図13

- ・ 第一選択は、最狭部の270-500%径のバルーン
- ・ 有効でない場合：

数か月程度の経過観察後に再造影を施行



拡大50%未満（肺血流比シンチ0.4未満）



バルーン（サイズアップ、高耐圧、
カッタイング）、ステント

図14

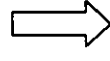
大動脈縮窄に対する インターベンションの適応

- ・ 圧較差が20mmHg以上
- ・ 狭窄部位から動脈の分岐がない
- ・ 大動脈弓低形成でない
- ・ 他に合併心疾患がない
- ・ (強い屈曲がない)

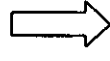
大動脈縮窄に対する治療指針

- ・ 体重 $\geq 40\text{kg}$: ステント
- ・ 体重 $< 40\text{kg}$: バルーン $<$ 横隔膜位Aoの100%
且つ最狭部の $\leq 300\%$ の径

数か月程度の経過観察後に心カテを施行



残存圧較差 $\geq 20\text{mmHg}$



再バルーン、外科手術、（ステント）

厚生労働科学研究費補助金
(小児疾患臨床研究事業)
分担研究報告書

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

ステントと対照血管がなす角度と新生内膜増殖の関係に関する研究
(先天性心疾患に合併した末梢性肺動脈狭窄に留置されたステントでの検討)

主任研究者 越後 茂之 国立循環器病センター 小児科部長
北野 正尚 国立循環器病センター 小児科医師

研究要旨

血管に留置されたステント内面に生じる新生内膜は増殖が強いとしばしばステント再狭窄の原因となる。今回の先天性心疾患に合併した末梢性肺動脈に対して留置されたステントに生じる内膜に関する検討を行った。研究の結果ステントと対照血管がなす角度が強いほど周囲に新生内膜が厚く増殖することが明らかになった。局所的な新生内膜増殖を減らすためには対照血管の走行に対してできる限り角が生じない様ステントを留置するのが有利である。このためには、後拡張を目的とした、血管形状に合ったバナナ型の高耐圧バルーンの開発が望まれる。

A. 背景・研究目的

先天性心疾患に合併した末梢性肺動脈狭窄に対して留置されたステントの短期および中期予後は良好である。しかし成長に伴う相対的な内径の減少、周囲組織からの圧迫によるステントの変形・狭窄、または新生内膜増殖による内腔減少等のためにしばしばステントの再拡張が行われている¹⁻⁷⁾。新生内膜増殖に関しては留置されたステントの内径が小さいこと自体が内膜増殖の危険因子の一つであることを報告した^{7, 8)}。一方、ステントと対症血管に、あるいはステント体部にあ

る程度の角が存在するとその周囲に新生内膜がより厚く増殖する印象がある(図1)。そこで今回は先天性心疾患に合併した末梢性肺動脈狭窄に留置されたステントにおいて、ステントと対照血管がなす角度と新生内膜増殖の関係を後方視的に検討した。

B. 研究方法

対象は1997年9月1日から2004年10月31日の間に国立循環器病センターで左または右中心肺動脈にステントが留置され、かつ6-12か月後にフォローアップ

カテーテル検査が施行された 21 例, 30 病変である。基礎疾患の内訳は肺動脈閉鎖, 主要大動脈肺動脈側副血管を含むファロー四徴術後 14 例, 大血管転位術後 2 例, 他 5 例である。Fontan 術後と Glenn 術後例は除外した。ステント留置時の年齢は 0.8 から 18 歳 (中央値 8 歳), ステント留置時の体重は 7.8 から 77 kg (平均 24 kg) である。30 病変において血管造影像による①ステント留置直後のステントと対照血管がなす角度 (ステントの内湾側近位部, 内湾側遠位部, 外湾側近位部, および外湾側遠位部の 4 箇所があり得るが, オーバーインフレーションがある場合は計測できない), ②留置 6-12 か月後の対照血管側に生じたステント内新生内膜最大厚 (前記のごとく 4 箇所あり得る), ③留置直後のステント内最小血管内径, ④留置 6-12 か月後の新生内膜最大厚, および⑤留置 6-12 か月後の新生内膜最小厚を計測し (図 2), ①と②, ③と④, および④と⑤の相関関係を検討した。血管造影像はできる限り拡張期相で, 右肺動脈の場合は右前斜位 0-30° かつ頭位 0-40°, 左肺動脈の場合は左前斜位 10-40° かつ頭位 0-40° を用い, この範囲外で撮影された病変は除外した。相関分析では $p < 0.05$ を有意とした。

C. 研究結果

①留置直後ステントと対照血管のなす角度は平均 $23 \pm 14^\circ$, ②留置 6-12 か月後対照血管側ステント内新生内膜最大厚は平均 $0.7 \pm 0.5\text{mm}$ であった。図 3 に示すように①と②の間には, 比較的高い正の相関関係が認められた ($\gamma = 0.81, n = 84,$

$p < 0.001$)。①と②の相関関係は検討部位をステント内湾側近位部, 内湾側遠位部, 外湾側近位部, そして外湾側遠位部の 4 箇所に分類しても, 同様にそれぞれ有意であった (図 4)。③留置直後のステント内最小血管内径と④留置 6-12 か月後の新生内膜最大厚には統計学的に有意ではないが, ③が小さいと④が厚くなる傾向があった ($p = 0.055$)。一方, ③と⑤留置 6-12 か月後の新生内膜最小厚には有意な負の相関関係 ($\gamma = 0.74, n = 30, p < 0.001$) が認められた (図 5)。

D. 考察

平面投影像で計測した角度①や内膜厚②は真のものではなく, 誤差が生じている。しかし撮影方向をある程度一定にして集積した二者に比較的高い正の相関が認められていることから, これらの誤差の影響は殆どなく, 留置直後のステントと対照血管のなす角度が大きいくほど留置 6-12 か月後の対照血管側に生じるステント内新生内膜はより増殖すると判断される。

同様にステント体部に角が存在する場合にもその周囲に局所的な内膜増殖をきたすと推察される。図 6 にファロー四徴術後, 右肺動脈狭窄に対してステントが留置された 1 例を示す。図は留置 12 か月後の造影像である。ステントが 3 個留置されているが, ステント②と③の重合部の内湾側でステント②の先端が内転しており, その周囲に局所的な内膜増殖がみられる。バルーンカテーテルによるステント再拡張によって再狭窄は改善している。

図5に表されているようにステント留置直後のステント内最小血管内径が小さいほど留置 6-12 か月後の新生内膜はより厚く増殖している。留置直後ステント内最小血管内径に対して留置 6-12 か月後新生内膜最小厚には有意な負の相関関係が認められるが、留置 6-12 か月後新生内膜最大厚には有意な関係が認められない事実について考えると、後者の場合はオーバーインフレーションやステントに存在する角のために局所的に増殖した内膜層の影響が強くてたために相関関係が有意とならなかったと推察される。

以上のごとくステントにある程度以上の角が存在するとその周囲に局所的な内膜増殖が生じる。本研究は後方視的なものであり、症例の殆どで血管内エコー検査等が行われておらず、局所的な内膜増殖の詳細なメカニズムの検討はできていない。しかし、成人の冠動脈に留置されたステントの研究によると、応力が小さい部位ほどより内膜が増殖している⁹⁾。またウサギの頸動脈に留置されたステントの研究では、血流量が少ない部位ほどステント内膜が厚く増殖している¹⁰⁾。これらの結果を考え合わせると、ステントに角（屈曲）が存在する場合、角の周囲に働く応力は小さくなるので、結果として周囲に局所的な内膜増殖が生じると推察される。このメカニズムに関しては今後の研究課題とする。

E. 結 論

以上の結果から、末梢性肺動脈に留置されたステントに生じる内膜を最小限に抑えるためには、第一に対照血管径が小

さい血管（特に 6mm 未満）にはできる限りステント留置をせず、カッティングバルーン等の他の手段で対応するようにする。第二にステントを留置する場合はできる限り肺動脈の形状に合致するように留置するのが有利であり、このためには後拡張を目的としたバナナ型の高耐圧バルーンの開発が望まれる。

F. 参考文献

- 1) Heart. 2002 Nov; 88(5): 505-9. Various reasons for repeat dilatation of stented pulmonary arteries in paediatric patients. Schneider MB, Zartner P, Duveneck K, Lange PE.
- 2) Circulation. 1995 Aug 15; 92(4): 893-7. Repeat dilation of intravascular stents in congenital heart defects. Ing FF, Grifka RG, Nihill MR, Mullins CE. J Am Coll Cardiol. 1998 Mar 1; 31(3): 661-7.
- 3) Intravascular stents in congenital heart disease: short- and long-term results from a large single-center experience. Shaffer KM, Mullins CE, Grifka RG, O'Laughlin MP, McMahon W, Ing FF, Nihill MR.
- 4) J Am Coll Cardiol. 2001 Aug; 38(2): 521-6. Redilation of endovascular stents in congenital heart disease: factors implicated in the development of restenosis and neointimal proliferation. McMahon CJ, El-Said HG, Grifka RG, Fraley JK, Nihill MR, Mullins CE.
- 5) Heart. 2003 Aug; 89(8): 905-12. The

- efficacy and safety of stent redilatation in congenital heart disease. Duke C, Rosenthal E, Qureshi SA.
- 6) Circulation. 1995 Aug 15; 92(4): 881-5. Endovascular stents in the pulmonary circulation. Clinical impact on management and medium-term follow-up. Fogelman R, Nykanen D, Smallhorn JF, McCrindle BW, Freedom RM, Benson LN.
- 7) Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2005; 21(2): 113-120. Mid-term Results of Endovascular Stents for Peripheral Pulmonary Artery Stenosis in Congenital Heart Disease. Kitano M, Yazaki S, Kimura K, Tomita H, Yagihara T, Echigo S.
- 8) Cardiol Young. 2002 Mar; 12(2): 125-9. Late neointimal proliferation following implantation of stents for relief of pulmonary arterial stenosis. Tomita H, Yazaki S, Kimura K, Ono Y, Yagihara T, Echigo S.
- 9) Relationship between neointimal thickness and shear stress after Wallstent implantation in human coronary arteries. Wentzel JJ, Krams R, Schuurbiers JCH, Oomen JA, Kloet J, Giessen WJ, Serruys PW, Slager CJ. Circulation. 2001; 103: 1740-1745
- 10) Low flow promotes intimal hyperplasia. Comparison with lumen loss in balloon-injured and uninjured vessels and the effects of the antioxidant pyrrolidine dithiocarbamate. Hanratty CG, Murrell M, Khachigian LM, Tsao PS, Ward MR. Atherosclerosis. 2004; 177: 269-274
- G 研究発表
1/13/05 名古屋
第 16 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 研究会学術集会
ステントと対照血管がなす角度と新生内膜増殖の関係
ー先天性心疾患に合併した末梢性肺動脈狭窄例での検討ー
国立循環器病センター小児科
北野正尚, 矢崎諭, 木村晃二, 富田英, 越後茂之

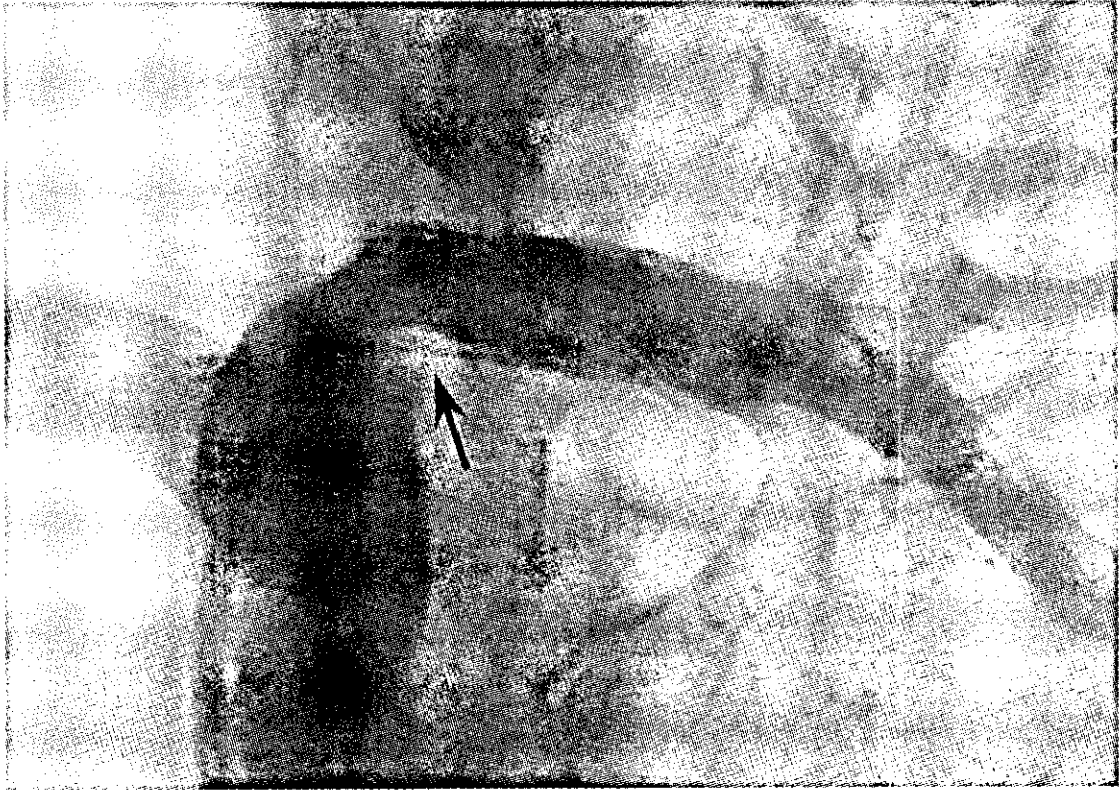
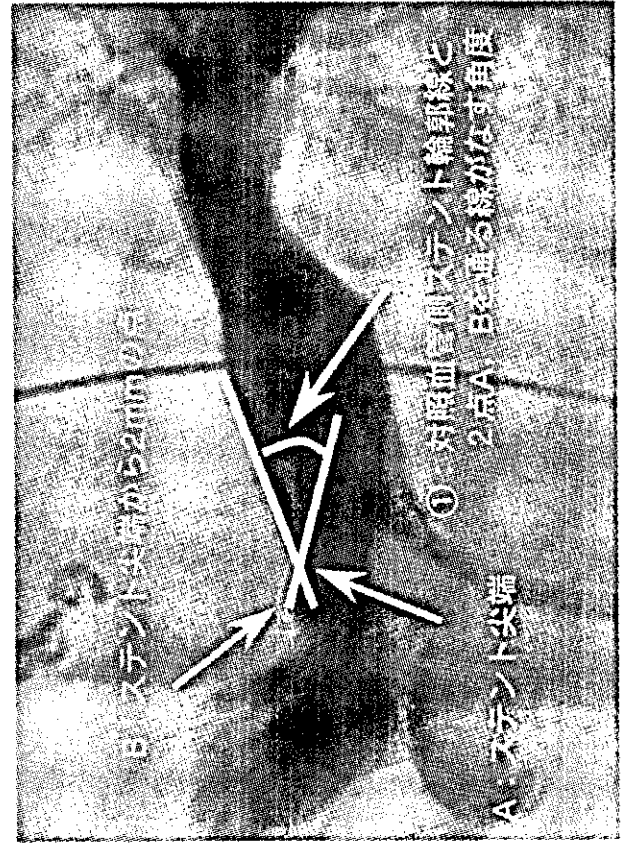
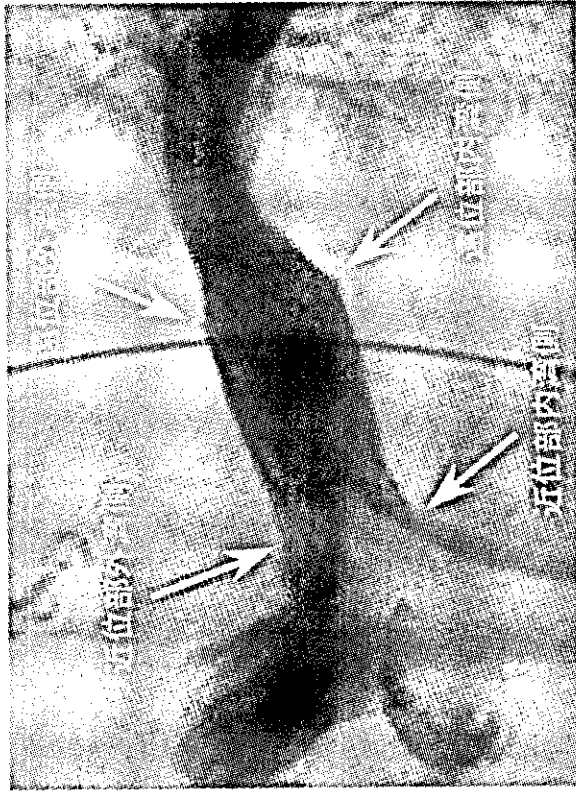
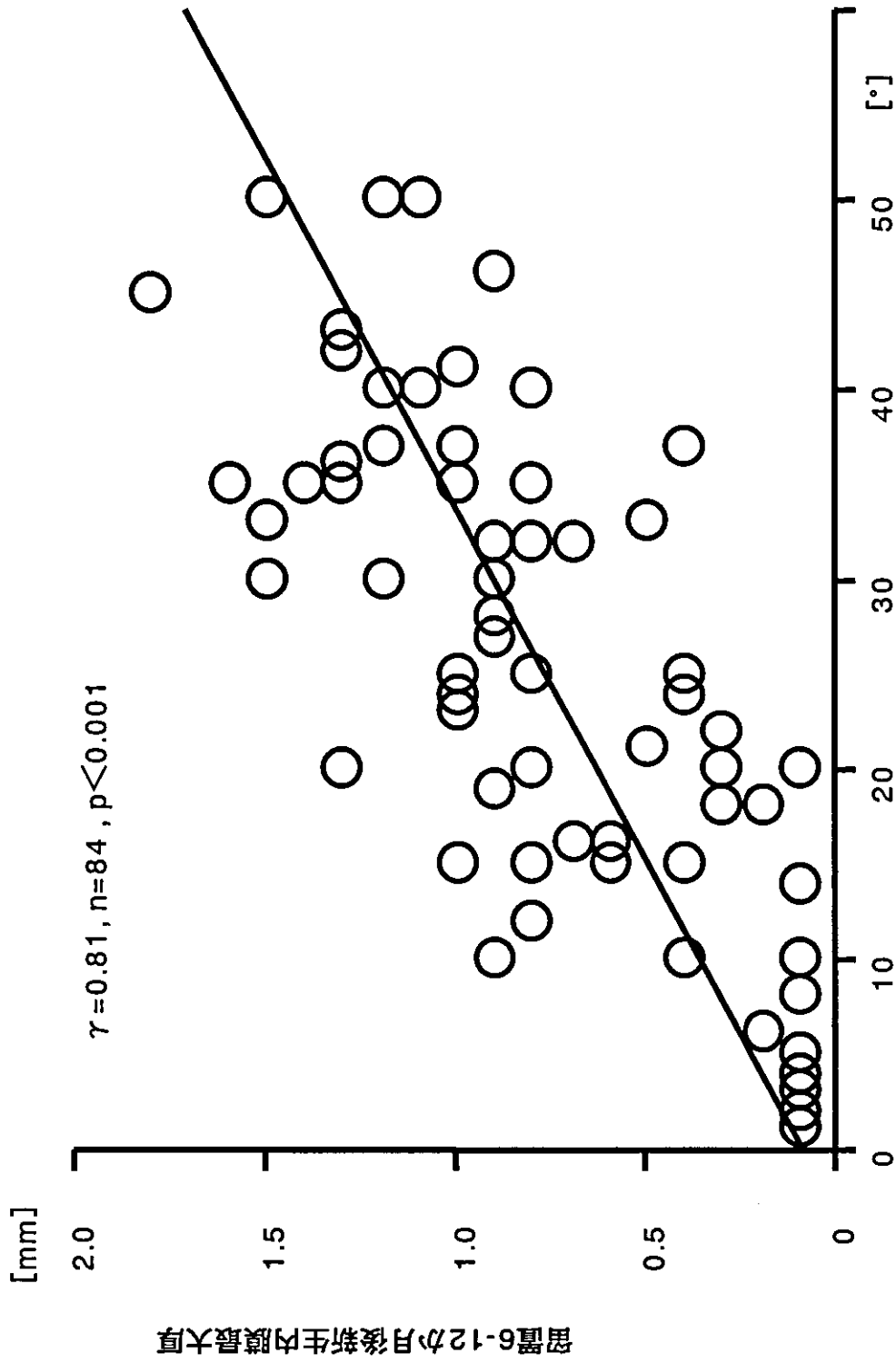


図1 ファロー四徴術後，左肺動脈狭窄ステント留置6か月後例における左肺動脈造影像。ステント内湾側近位部のステントと対照血管に角があり，周囲に限局して内膜が増殖している（矢印）。

図2 計測方法

- ①ステント留置直後のステントと対照血管がなす角度
：右上図の4箇所があり得るが、オーバーインフレーションがある場合は計測できない。左下図のごとく、ステント輪郭線と対照血管輪郭線の交点(ステント先端点A)から対照血管輪郭線上を2mm離れた点Bを結ぶ線とステント輪郭線がなす角度を計測。
- ②留置6-12か月後の対照血管側に生じたステント内新生内膜最大厚：上記のごとく4箇所あり得る。右下図のごとく計測。





留置直後ステントと対照血管がなす角度

図3 ステントと対照血管がなす角度と新生内膜増殖の関係

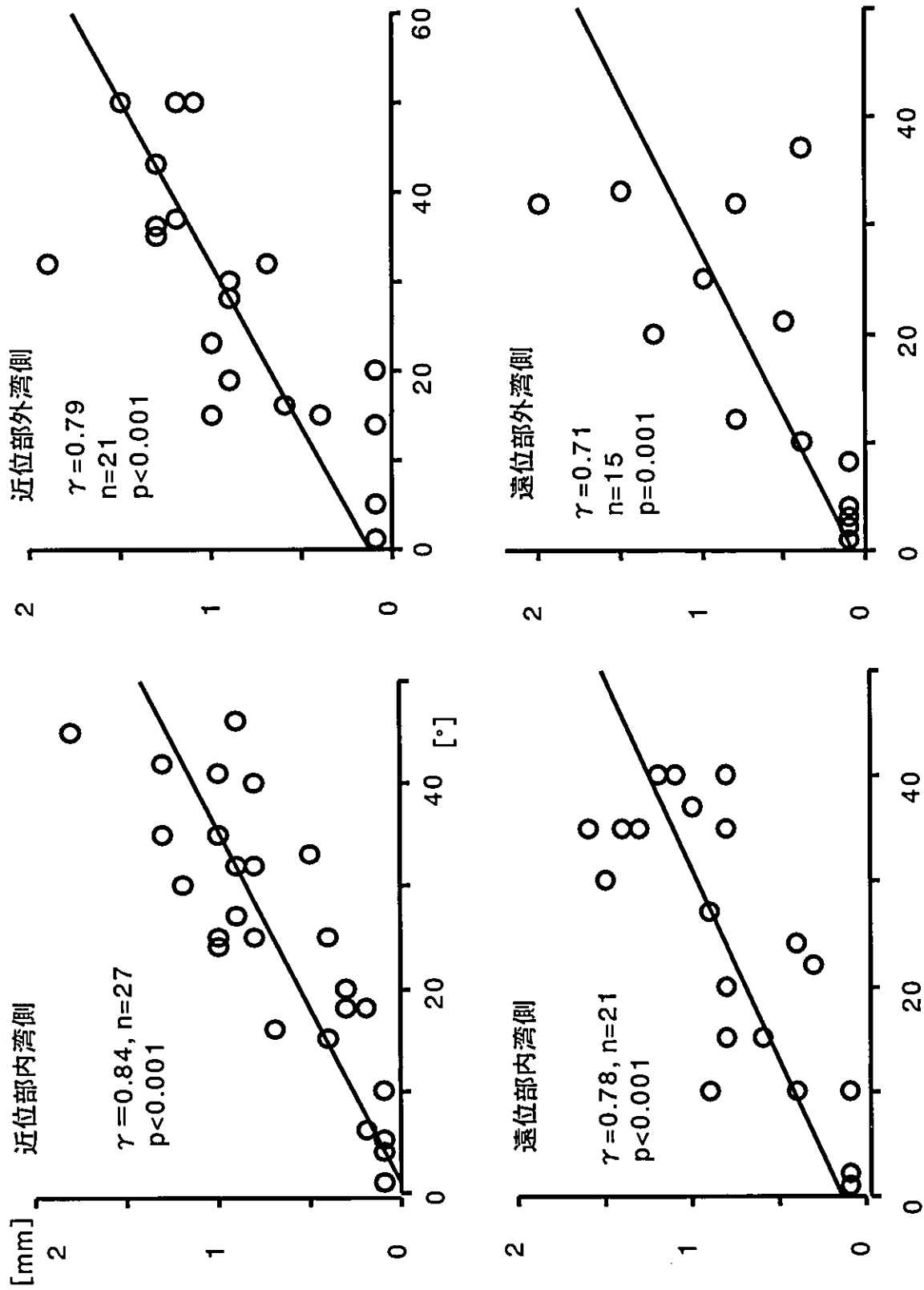


図4 各部位におけるステントと対照血管がなす角度と新生内膜増殖の関係

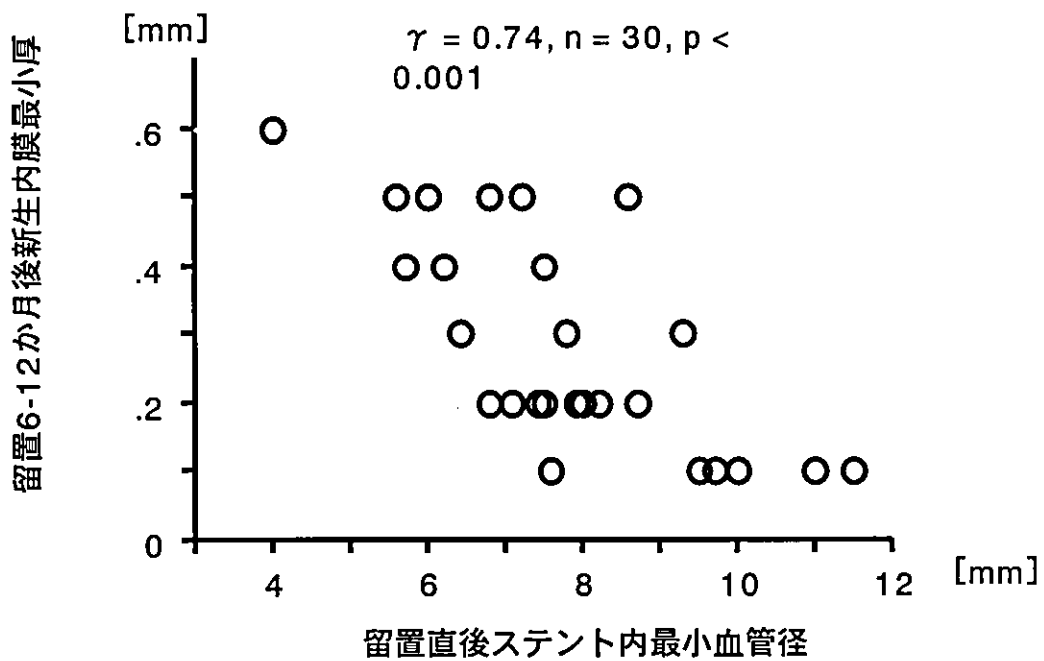
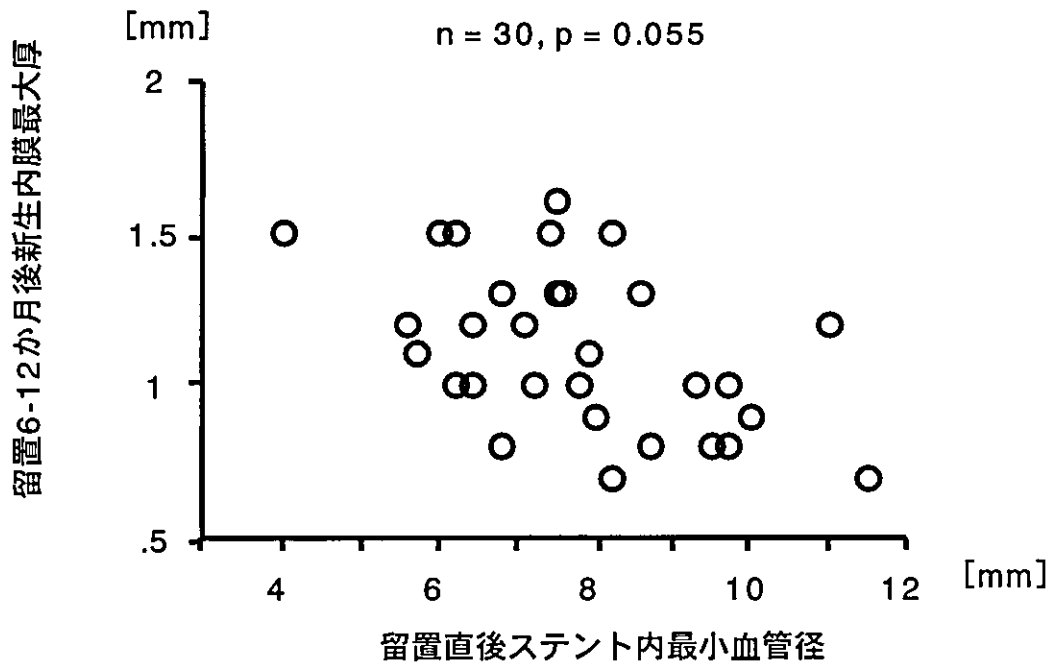


図5 留置直後ステント内最小血管径に対する留置6-12か月後新生内膜最大厚（上図）および新生内膜最小厚（下図）の関係

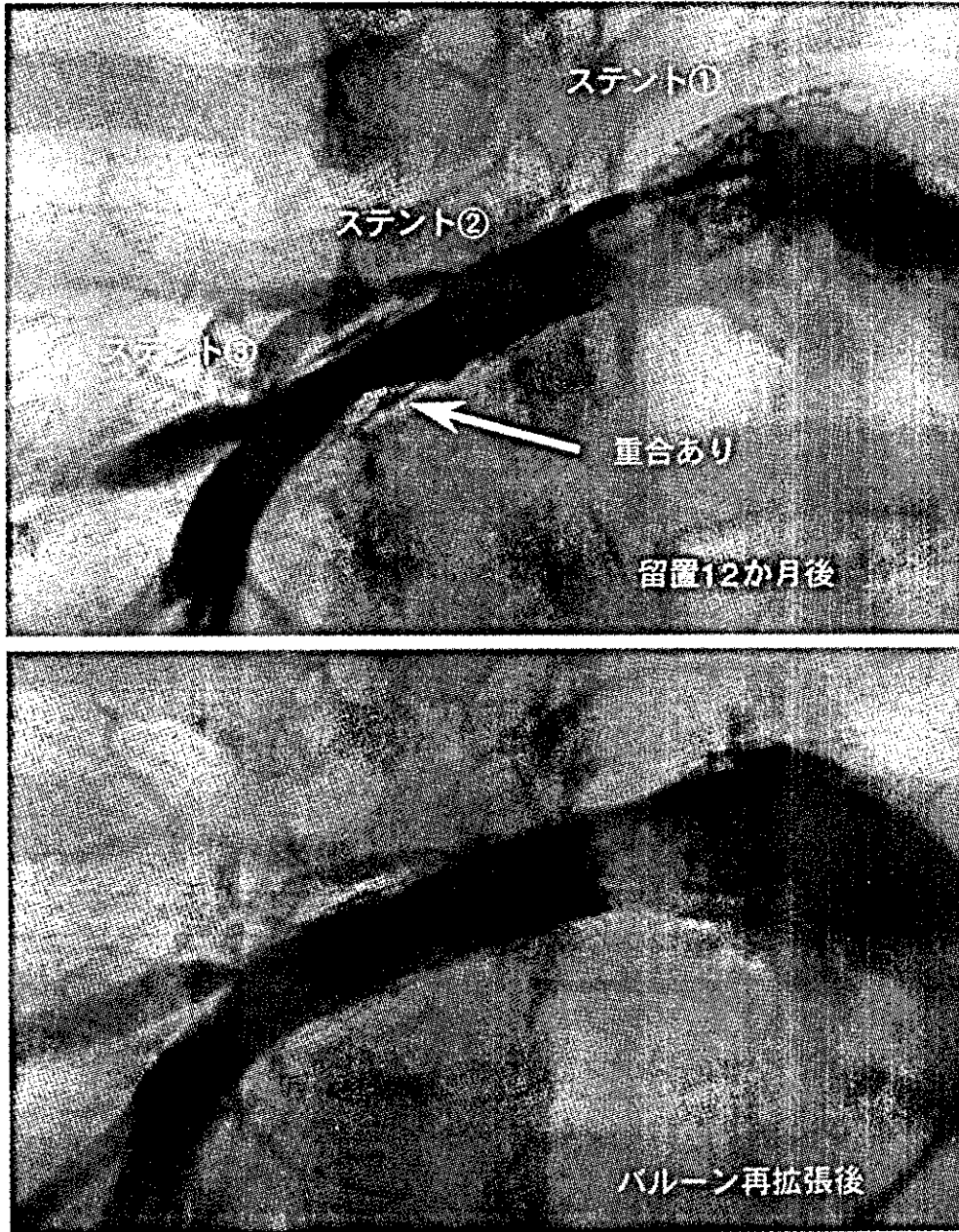


図6 ステント体部に存在する角が内膜増殖を促進したと考えられる例

厚生労働科学研究費補助金
(小児疾患臨床研究事業)
分担研究報告書

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
(手術修復症例との検討)

分担研究者 小林 俊樹 埼玉医科大学 小児科助教授
増谷 聡 埼玉医科大学 小児科助手

研究要旨

大動脈縮窄の治療目標は縮窄部前後の圧格差が10mmHg以下とされている¹⁾。しかし、安静時にはわずかな圧差であっても、活動時に血圧差が増大し高血圧の原因となることもある²⁻³⁾。また近年大動脈縮窄症例の大動脈中膜の肥厚に伴う将来的な動脈硬化の進行についても指摘されてきている⁴⁾。これまで未手術大動脈縮窄症例のステント留置による縮窄解除前後の心機能変化および、近位大動脈の血管壁硬度、末梢動脈への脈圧伝達を測定し、それが体血圧に及ぼす影響について解析を行ってきた。また大動脈には異常を有しない軽症先天性心疾患症例を正常コントロールとして、その群との比較を行ってきた。今回は乳児期早期に手術治療を行い、残存圧格差0で高血圧も有しない症例に対し同様の分析を行う機会があったために、手術症例と未手術大動脈縮窄ステント治療症例との間で比較検討を行い、遠隔期を見通した根治的治療効果に対し、比較検討を行った。

その結果、手術後症例と未手術大動脈縮窄ステント治療症例ともに、近位大動脈の壁硬度を示す characteristic impedance は正常コントロール群と比較して同等の数値を示していた。以上より未手術大動脈縮窄に対するステント留置は手術同等の効果を持った根治的治療と考えられた。

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、年長児にいた

って初めて高血圧を指摘され、それが元で診断に至る症例も少なくない。たとえ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。近年この様な病態が血管中膜の肥厚