

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  
(H14 —小児—002)

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

平成14年度～平成16年度総合研究報告書

平成17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	総合研究報告書	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おけるステント留置術に関する研究	42
2	未手術大動脈縮窄ステント治療に関する研究	61
3	内科的ステント外科的ステント留置術に関する研究	78
4	大血管狭窄病変に対するバルーン拡大術に関する研究	83
5	末梢性肺動脈狭窄病変に対するカテーテル治療 拡張性を向上させる要素に関する研究	98
6	脱落・迷入 Palmatz Large stent の対処方法について 経験と体外実験による検討	117

## まえがき

近年、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、非常に苦痛が少ない、入院期間が短い、手術による傷跡が残らない、などの長所があり、小児患者にとって大きな福音となっている。実際、肺動脈弁狭窄に対するバルーン弁形成術などは、外科手術に代わる治療法として定着しており、動脈管開存のコイル閉鎖術や経カテーテル心房中隔欠損も同様に今後第一選択の治療法として定着するものと考えられる。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についても、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。

本研究では、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ならびに後方視的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。前方視的研究および後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。

3年間にわたる共同研究によるデータ集積と分析から、最終年度の成果として、末梢肺動脈狭窄ならびに大動脈縮窄に対するカテーテルインターベンションの適応基準と治療指針を作成した。今後、この治療指針を参考にし、より安全且つ効果的な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によって、小児心疾患患者のQOLが向上することを期待する。

主任研究者

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                      葉山ハートセンター                      副院長

中村好一                      自治医科大学                      公衆衛生学部門教授

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・小児疾患臨床研究事業)  
総合研究報告

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

主任研究者 越後茂之 国立循環器病センター 小児科部長

#### 研究要旨

近年、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、外科手術に比べて多くのメリットがあるため、肺動脈弁狭窄など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、肺動脈狭窄や大動脈縮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認められ、先天性心疾患では非常に大きなウェートを占めている。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。大血管狭窄に対するカテーテルインターベンションと他の先天性心疾患に対するカテーテルインターベンションとの大きな相違点は、大血管の拡大にはバルーンとステントという異なる手技があり、それぞれ相反する長所と短所を持っていることである。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外科手術と比較するとはるかに低侵襲であるため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経験に頼っており、その予後やバルーンとステントのいずれを選択すべきかなど、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縮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、後方的的検討のほか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

動脈狭窄や大動脈縮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) 前方視的研究ならびに後方視的研究、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。

本研究にあたっては、本邦における小児循環器医療の中核である主任研究者及び分担研究者が所属する6施設を中心に、大血管に対するカテーテルインターベンション施行実績を考慮して、小児循環器医療を実施している他の13施設から共同研究者としての参加を得て、併せて19施設による全国を網羅した多施設共同治療ネットワークを形成した。研究班での討論を経て前方視的研究においては、片側性の肺動脈狭窄については無作為割付研究を実施し、他の疾患については観察研究を行うこととした。

3年間にわたる共同研究によるデータ集積と分析から、末梢肺動脈狭窄ならびに大動脈縮窄に対するカテーテルインターベンションの治療指針を作成した。末梢肺動脈狭窄に対するカテーテルインターベンションの指針では、第一選択の治療法はバルーン血管形成術であり、直後の血管造影で有効でないと判断した症例については、数か月の経過観察後に血管造影や肺血流シンチ（片側性末梢肺動脈）を施行して再評価を行い、引き続き改善が認められない症例に対して、初回より大口径のバルーン、耐圧に優れたバルーン、カッティングバルーン、あるいはステントを用いて、インターベンションを再施行することが適切とした。大動脈縮窄に対するカテーテルインターベンションの治療指針では、対象患者の体重によって第一選択の治療法を分けている。体重40kg以上の患者については、ステント留置術によるインターベンションを最初から行うことが適切とした。体重40kg未満の患者について、まずバルーン血管形成術を施行し、直後の血管造影で有効でないと判断した症例については、数か月の経過観察後に血管造影や圧較差を評価し、改善が認められない症例に対して、バルーン血管形成術あるいはステント留置術によるカテーテルインターベンションを再施行するか、外科手術を行うことを推奨した。

#### A. 研究目的

先天性心疾患は、心臓の構造異常を中心とする疾患であるため、元来外科的にこれを修正してきた。しかし近年、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1)非常に苦痛が少ない、2)入院期間が短い、3)手術による傷跡が残らない、4)治療費が少額などのメリットがあるため、肺動脈弁狭窄に対するバルーン弁形成術などは、外科手術に代わる治療法として定着しており、動脈管開存のコイル閉鎖術や経カテーテル心房中

隔欠損も同様に今後第一選択の治療法として定着するものと考えらる。

先天性心疾患における血管狭窄は、冠動脈疾患が大部分を占める成人例と異なり、肺動脈狭窄や大動脈縮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多数の患者に認められ、先天性心疾患では非常に大きな部分を占めている。また、外科手術によって狭窄の修復を行ったにもかかわらず、術後の再狭窄が生じる場合が多数あり、しかも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など外科手術が不能な症例では、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て、外科手術に代わる第一選択の治療法としてバルーン血管形成術やステント留置術を施行する施設が少なくない。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、手技としてバルーンを用いるのかあるいはステントを選択するのか、この他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決して豊富とは言えない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を用いたカテーテルインターベンションについて、選択した手技や使用バルーン・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、初回のカテーテルインターベンションによって効果が認められなかった症例などに対する治療方針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、さらに全国の小児循環器医療施設において比較的均一な治療が行われる基盤が形成され、長期予後の改善とQOLの向上に大きく貢献すると期待される。これによって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し、入院期間の短縮や手技料の低減などによって、医療経済的にも大きく貢献する可能性があると考えらる。

## B. 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

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。さらに、初回のカテーテルインターベンションによって効果が認められなかった症例についての、再カテーテルインターベンションについての検討も十分ではない。

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ほか、あわせて後方視的研究も実施する、2) 19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比較検討から両者の得失を総合的に評価する、4) 公衆衛生学教室に所属する医療統計学専門家である分担研究者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。

### C. 研究計画

本研究は、肺動脈狭窄または大動脈縮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あるいは後方視的に短・長期予後を分析評価するものである。

#### 1) 多施設共同研究ネットワーク

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19施設からなる多施設共同研究ネットワークを形成した。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、前方視的研究のプロトコールにおいては、原則として

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・検査のプロトコール(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前方視的研究を行った。

#### 2) 評価項目

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倫理面への配慮を測定して、狭窄の解除とそれに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。また、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。

#### 3) 年次計画

3年間の研究についての年次計画は以下のとおりである。

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ール作成の資料とする。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、研究プロトコールを完成し、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、前方視的および後方視的研究から得られた結果をもとに、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。

#### 4) 倫理面への配慮

本研究の実施にあたり、研究対象患者が15歳未満の小児の場合は保護者に対して、15歳以上20歳未満の場合は患者ならびに保護者に対して、20歳以上の場合は本人に対して研究内容について十分な説明を行い、承諾があった患者についてのみ前方視的研究の対象とする。尚、対象者が15歳未満の小児の場合は、理解可能であればできるだけ本人にも詳しい説明を行って同意を得るように努力する。研究では、患者の人権に十分配慮し、プライバシーを保護するほか安全に対して可能な限りの対策をとる。

### D. 研究結果

#### 1. カテーテルインターベンションの成績

後方視的研究については、主任研究者の施設を中心にデータを集計した。前方

視的検討では、大血管狭窄に対するカテーテルインターベンションの施行実績に基づき全国の19施設を選択して形成した多施設共同研究ネットワークからデータを集積して分析した。

#### 1) 末梢肺動脈狭窄

##### (1) バルーン血管形成術

後方視的検討において、末梢肺動脈狭窄の50狭窄部位に対するバルーン血管形成術では、末梢肺動脈の狭窄部径は $4.2 \pm 2.1\text{mm}$ からバルーン血管形成術直後に $5.9 \pm 2.7\text{mm}$ へ増加し、形成術前の $145 \pm 29\%$ になった。狭窄部径が50%以上増加した狭窄部位は19例38%であった(図1)。狭窄部径の50%以上の増加を有効例とすると、バルーン血管形成術直後の結果では、十分な径の増加が得られた狭窄部は多くなかった。

後方視的検討で経過観察した18狭窄部位のうち、経過観察後に著明な再狭窄を認めた例はなく、この間に狭窄部の径がさらに増加した例もみられた。経過観察した狭窄部位径は、バルーン形成術前 $4.4 \pm 0.6\text{mm}$ から術直後 $6.3 \pm 0.7\text{mm}$ に拡大し、中央値12.5か月の経過観察後は $6.5 \pm 0.9\text{mm}$ とほぼバルーン形成術直後の径を維持して、この時点で8狭窄部44%が術前径の50%以上径増加した状態であった(図2)。前方視的検討では、バルーン血管形成術後6か月の時点で術前径の50%以上の拡大が認められたのは33%であった。

肺動脈バルーン血管形成術の効果が不十分な例を形成術前の状態から分析すると、1) 長い狭窄部、2) 狭窄部位が肺

動脈の屈曲部位であるため血管断面が扁平、3) 人工材料や心膜使用部位との接合部、などが多かった。また、バルーン形成術施行時に狭窄部が堅くてバルーン拡大時にウェストが消失しない場合も、効果が不十分であった。末梢肺動脈狭窄に対するバルーン血管形成術における狭窄部径に対するバルーン径の比率(200-350%)と術前の狭窄部径に対する術後径の比率について検討すると、有意な関係は認められなかった( $r=0.20$ ,  $p=0.56$ )。270%以上のバルーン径を使用した例においてのみ術前径の150%以上の径になる症例があり、その結果有効と判断される50%以上の径の増加が認められた(図3)。合併症として、肺動脈の内膜フラップ、動脈瘤、肺出血、バルーン破裂などを認めたが、死亡例はなかった。

## (2) ステンント留置術

末梢肺動脈狭窄に対する45狭窄部位のステント留置についての後方視的検討では、狭窄部径は $4.7 \pm 2.0\text{mm}$ から $8.0 \pm 1.8\text{mm}$ に拡大し、留置術前の $192 \pm 72\%$ に増加した。50%以上の増加は、28狭窄部62%であった(図4)。5狭窄部の前方視的検討では、ステント留置術直後の狭窄部平均径は $213 \pm 71\%$ で、全例において狭窄部径が50%以上増加した(図5)。

後方視的検討で経過観察した40狭窄部のうち、効果があったと判断した部位の29%において、経過観察期間後(中央値14か月)に内膜増殖などによる血管内径の20%以上の再狭窄が生じた。経過観察した40狭窄部の径は、ステント留置術前 $4.4 \pm 1.6\text{mm}$ から術直後 $7.7 \pm 1.7\text{mm}$ に拡大し、経過観察後は $7.7 \pm$

$1.9\text{mm}$ で、26狭窄部の65%において術直前径の50%以上の増加を維持していた(図6)。末梢肺動脈狭窄に対してステントを留置した症例で、バルーンによるステント再拡張を必要とする場合が少なくなかったが、それによって留置術直後の内径の維持は可能であった。

肺動脈ステント留置術の効果が不十分な例は、形成術前の状態からみると末梢血管が低形成を示し、バルーン形成術と同様に狭窄部位が堅くてバルーン拡大時にもウェストが消失しない場合であった。合併症として、ステント留置術中の脱落やバルーン破裂、ステントによって十分拡大した患側の急速な肺血流増加による肺うっ血などみられたが、死亡例はなかった。

## 2) 大動脈縮窄

### (1) バルーン血管形成術

大動脈縮窄34例に対するバルーン血管形成術の後方視的検討では、 $28 \pm 18\text{mmHg}$ から $13 \pm 11\text{mmHg}$ へと減少したが、 $20\text{mmHg}$ 以上の圧較差が残存した症例は10例29%であり、残存圧較差 $20\text{mmHg}$ 未満且つ30%以上の圧較差減少が認められて、バルーン血管形成術が有効であったと判断したのは17例50%であった(図7)。したがって、外科手術やステント留置術などの再治療が必要とされる $20\text{mmHg}$ 以上の圧較差が残存した症例が少なくなかった。前方視的検討では、2例中2例で圧較差は $20\text{mmHg}$ 未満になり、2例ともバルーン血管形成術が有効であった。

後方視的検討で経過観察した24例で、

大動脈縮窄の圧較差は、術前の  $30 \pm 20\text{mmHg}$  から術直後  $13 \pm 12\text{mmHg}$  へと減少し、経過観察後は  $12 \pm 16\text{mmHg}$  であった (図 8)。術直後に圧較差が  $20\text{mmHg}$  以上残存したのは 9 例 38%であったが、経過観察後に著明な再狭窄を認めた例はなく、 $20\text{mmHg}$  以上の圧較差を認める症例は 8 例 33%であった。

バルーン血管形成術によって圧較差が十分減少しなかった症例は、長い狭窄部位や大動脈弓が低形成の場合であった。合併症には、大動脈フラップ、動脈瘤、バルーン破裂が認められたが、死亡例はなかった。

## (2) ステンント留置術

大動脈縮窄に対するステント留置術についての 13 例の後方視的検討では、術前の圧較差は  $34 \pm 19\text{mmHg}$  から術直後に  $5 \pm 7\text{mmHg}$  へと減少し、12 例 92%の症例で残存圧較差が  $20\text{mmHg}$  未満となり、これらの症例は全てステントが有効であると判断した (図 9)。前方視的検討では、9 例全例において残存圧較差が  $20\text{mmHg}$  未満かつ 30%以上の圧較差減少が得られ、ステント留置術が有効であると判断した。前方視的検討では、9 例のステント留置術後全例において残存圧較差は  $20\text{mmHg}$  未満かつ圧較差の減少は 30%以上となり、全て有効と判断した。

経過観察では、後方視的検討の 6 例のステント留置術前の圧較差は  $34 \pm 17\text{mmHg}$  から術直後に  $7 \pm 9\text{mmHg}$  へと減少し、経過観察後 (中央値 20 か月) は  $8 \pm 7\text{mmHg}$  ほぼ同じ平均値で、いずれの症例も圧較差は  $20\text{mmHg}$  未満であった (図 10)。前方視的検討では、6 か月後に再

狭窄を 3 例に認めた。ステント留置によって、大動脈壁損傷による大動脈瘤の発生を伴うことなく著明な圧較差の減少を得るが、年少児などステント内径が小さい場合は、ステント内の内膜増殖などによる著明な再狭窄が生じる症例が認められた。ステント留置術による不十分な圧較差減少例は、狭窄部が長くその一部に強い狭窄がみられる場合と狭窄部から動脈が分岐する例であった。

合併症として、末梢肺動脈狭窄例とは異なって、ステントの脱落は認められなかった。バルーンの破裂がみられたが、死亡を含めて重大な合併症を発症した症例はなかった。

## 2. カテーテルインターベンションの適応と治療指針

### 1) 末梢肺動脈狭窄

末梢肺動脈狭窄に対するカテーテルインターベンションの適応は、主任・分担・共同研究者によるデータ分析や文献的考察から、右室収縮期圧が左室の 70%以上、但し片側肺動脈狭窄では肺血流シンチによる患/健側肺血流比が 0.4 以下の症例とした。さらに、外科手術の適応がないか、又は総合的に判断して外科手術よりカテーテルインターベンションが有利な症例を適応とした (図 11)。

カテーテルインターベンション治療指針 (図 12) は、以下のとおりとした。まず、第一選択の治療法は、原則として最狭部径の 270-500%のバルーンによる血管形成術を行う。有効でない症例については、数か月の経過観察後に血管造影を行い、拡大がバルーン血管形成術前の

50%未満又は片側末梢肺動脈狭窄における肺血流シンチの患/健側肺血流比が0.4未満であれば、初回より大口径のバルーン、高耐圧のバルーン、カッティングバルーン、あるいはステントを用いて、カテーテルインターベンションを再施行する。ステントに比べて、施行直後の狭窄部径の改善が得難いバルーン血管形成術を第一選択の治療法とした理由は、バルーン血管形成術では経過観察中に狭窄部径が術直後に比して増加する症例がみられること、またステントでは留置後内膜の増殖によって著明な再狭窄を来す症例がしばしば認められることによる。末梢肺動脈狭窄のステント留置例で、大動脈縮窄と比較して高度の再狭窄を来すことが多いのは、肺動脈狭窄においてはその血管径から比較的細いステントを使用することが多く、ステント内径に比して増殖した内膜壁厚の比率が相対的に大きく、著明な再縮窄発症の可能性が高くなるためと考える。

## 2) 大動脈縮窄

大動脈縮窄に対するカテーテルインターベンションの適応は、同じく主任・分担・共同研究者によるデータ分析や文献的考察から、a) 狭窄部の圧較差が20mmHg以上、b) 狭窄部位から動脈の分岐がない、c) 大動脈弓低形成がない、d)他に治療が必要な合併心疾患がない、の条件を全て満たす例とした(図13)。

カテーテルインターベンション治療指針(図14)は、以下のとおりとした。まず、体重によって第一選択の治療法を分別した。体重40kg以上の症例につい

ては、大動脈縮窄のステント挿入に必要な径の大動脈シースを留置しても大動脈損傷の可能性は高くないと判断した。また、十分な圧較差減少を得るほか、縮窄部位の大動脈瘤や内膜フラップの発生を防止するためにも、第一選択の治療法としてステント留置術を行う。この体重であれば成人した時点でも狭窄が生じない大きいサイズのステントを留置することができる。さらに、大口径のステントであれば、内膜の増殖がみられてもステント内径に比して内膜壁厚の比率は相対的に小さく、著明な再縮窄の発症の可能性は高くないと判断した。但し、ステントに対するアレルギーを持つ患者には、バルーン血管形成術を行う。体重40kg未満の症例については、大口径ステントの大動脈挿入時に動脈を損傷する危険性が高いので、第一選択の治療法としてバルーン血管形成術を行う。バルーンのサイズは、大動脈位の大動脈径より小さく、且つ最狭部径の300%以下の径を用いる。ステント留置術は直後の圧較差減少には極めて有効な方法であるが、当然のことながらステント再拡大には限度があり、体重40kg未満では成人した時点でも狭窄が生じない太いサイズのステントを留置することができないと予想される。初回のバルーン血管形成術が有効でない症例については、数か月の経過観察後に心臓カテーテル検査を行い、残存圧較差が20mmHg以上であれば再バルーン血管形成術または外科手術を行う。ステント留置は、狭窄部が長いなど再バルーン血管形成術の効果が期待できない場合や、外科手術の既往による癒着などのた

め再あるいは再々外科手術が困難な症例に対する緊急避難的処置とするのが適切であると考え。但し、このような症例に対しては、躊躇無くステント留置を施行するのが良いと考える。

#### E. 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-Rajszyz 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 Interven 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; 13:519-525

13) Tomita H, Yazaki S, Echigo S, Kimura K, Takamuro M, Horita N, Fuse S, Tsutsumi H. Late distortion of the original Palmaz stent implanted in postoperative lesions associated with congenital heart disease. Cathet Cardiovasc Interven 2005; 47: 466-468

14) Kitano M, Yazaki S, Kimura K, Yagihara T, Echigo S. Steep stent's angle to the reference vessel promotes neointima. Congenital Cardiology Today. 2005;3/Issue 11:1-5.

15) 北野正尚, 矢崎諭, 木村晃二, 富田英, 八木原俊克, 越後茂之. 先天性心疾患に伴う末梢性肺動脈狭窄に対するステント留置の中期予後. 日本小児循環器学会雑誌 2005; 21:113-120

## 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 $\geq 0.70$ ）。
- 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。
- 肺血流センチで患側/健側比 $\leq 0.4$ 。

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もなう部位では 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。