

## 肺動脈狭窄に対する治療指針 図12

- 1) 第一選択は、最狭部の270-500%径のバルーン
- 2) 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。



- ・ 拡大率50%未満。
- ・ 片側性末梢肺動脈においては、患/健側血流比が0.4以下。  
再バルーン（大口径、高耐圧、高耐圧、カッティングバルーン）、  
ステント留置術施行。



## 図13

### 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。

上記の基準に加えて、下記の条件を満たすこと

- ・ 他に合併心疾患がない。
- ・ 大動脈弓低形成でない。
- ・ 狭窄部位から動脈の分岐がない。
- ・ 狭窄部に強い屈曲がない。

# 大動脈縮窄に対する治療指針

## 図14

体重によって第一選択の手技が異なる。

- 1) 体重 $\geq 40\text{kg}$  : ステンント。
- 2) 体重 $< 40\text{kg}$  : 横隔膜位大動脈径未満、  
且つ最狭部の30%未満のバルーン。

・ 有効でない場合 :

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、(ステント留置術)・施行。

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)  
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おけるステント留置術に関する研究

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

#### 研究要旨

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についてステント留置術の短・中期予後を分析し、その予後を悪化させる要因であるステント内の内膜増殖と、その対応策を検討した。

末梢肺動脈狭窄に対するステント留置直後の狭窄病変最小血管内径は  $3.8 \pm 1.8\text{mm}$  から  $7.0 \pm 1.9\text{mm}$  へと有意に拡大した ( $P < 0.001$ )。またフォローアップ時に過剰な内膜増殖による再狭窄を来していた例はバルーン再拡張しており、結果としてステント内最小血管内径は最終フォローアップ時に  $7.2 \pm 1.8\text{mm}$  と維持されていた。末梢肺動脈狭窄に対するステント留置は、バルーン再拡大を繰り返していく必要があるが、中期予後は良好と考える。しかし、発育過程にある患儿達が成人の体格になる迄十分に再拡大を続けられるかどうかについては、今後も経過観察して行く必要がある。

大動脈縮窄に対するステント留置術によって、圧較差は  $37 \pm 20\text{mmHg}$  から  $6 \pm 8\text{mmHg}$  へと減少し ( $P < 0.001$ )、フォローアップ時に  $7 \pm 10\text{mmHg}$  から  $10 \pm 11\text{mmHg}$  へと軽度増加した。大動脈縮窄に対するステント留置術は、短期的には極めて有効な方法である。また、身体の成長がほぼ終了した患者の場合は大動脈径が大きく、このためステントで拡大した縮窄部径も大きいので、内膜増殖の影響は限定的であり、良い適応になる。異型大動脈縮窄に対する予後については、内膜増殖のため繰り返し再拡大が必要になるなど課題が多い。

末梢肺動脈狭窄における留置直後のステントと対象血管のなす角度が大きいほど留置6-12 か月後の対象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。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、対象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、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る。

#### A. 研究目的

カテーテルインターベンションは、  
1) 身体的苦痛が少ない、2) 入院期間が短い、3) 費用が少ない、4) 傷跡が残らない、などの利点があり、すでに外科手術に代わる第一選択の治療法になった手技もある。

狭窄血管の拡大には、カテーテルインターベンションの手技として、バルーン血管形成術またはステント留置術を行うが、それぞれ利点と欠点を持っている。バルーン血管形成術の利点としては、繰り返し拡大術を施行できることであり、欠点としては、狭窄の拡大が不十分な場合がしばしばみられ、狭窄部位理想的な血管径まで拡大することが困難な症例が少なくないことである。ステントによる肺動脈の拡大術では、利点としては多くの場合十分な血管径まで拡大することができるが、欠点としてステントの再拡大を行っても留置したステントの最大拡大径には限度があって、一定の径以上には拡大できないこと、また内膜増殖によって内径が狭小化することなどである。これは、成長期にある小児にとっては、身体の成長とともにステント径が相対的に必ず狭小化することを意味する。しかし、救命の目的や、分枝部肺動脈の拡大がなければ将来発育が見込めない低形成の肺動脈の成長を期待して、有効でないバルーン血管形成術に代えてステント留置術を選択せざるを得ないことが少なくない。

本研究の目的は、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

ベンションについてステント留置術の短・中期予後を分析し、その予後を悪化させる要因であるステント内の内膜増殖と、その対応策を検討することである。

#### B. 研究方法

##### インターベンションの手技

ステント留置術は、ステントをバルーンにマウントし、ガイドワイヤーに沿って進め、狭窄部位に挿入してバルーンを開大してステントを開き、狭窄部を内側からステントで支えるようにして拡大する(図1)。肺動脈狭窄に対しては、大腿静脈から挿入することが多いが、大腿静脈が閉塞している場合は、内頸静脈からアプローチする。大動脈縮窄では、通常は大動脈から挿入する。

##### 評価項目

##### (1) 肺動脈狭窄

末梢肺動脈狭窄に対してステントを留置し且つフォローアップカテーテル検査を行った先天性心疾患 20 例の 32 狭窄病変を対象とした。32 病変の①最小血管内径、②病変部収縮期圧較差、③増殖内膜最大厚、④右室/大動脈収縮期圧比、⑤肺血流シンチグラムでの健側/患側比、および⑥合併症に関してステント留置前から、留置直後、フォローアップ時、および最終フォローアップ時迄の変化を検討した。

##### (2) 大動脈縮窄

8 狭窄部位のステント前と直後の圧較差の変動と、6 狭窄部位の中期予後の分析では、圧較差のほか内膜増殖について

も検討した。

### (3) 内膜増殖

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 病変を分析した。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 歳 から 18 歳 (中央値 8 歳)、ステント留置時の体重は 7.8 kg 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象血管がなす角度 (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 か月後の対象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。統計学的分析では  $p < 0.05$  を有意な差とした。

## C. 研究結果

### 1) 短・中期予後

### (1) 肺動脈狭窄

ステント留置時の年齢と体重はそれぞれ 0.8-18 歳 (中央値 6.5 歳), 6.8-43.3kg (中央値 17.9kg)。フォローアップ期間は 6-36 か月 (中央値 21 か月)、フォローアップ検査回数は 1-4 回 (平均 2.4 回) であった。平均 2.4 回のフォローアップ時に 32 病変全てが少なくとも 1 回以上バルーン再拡張をしていた (24 病変は計 1 回, 8 病変は計 2 回)。

#### ①狭窄病変最小血管内径

ステント留置直後狭窄病変最小血管内径は  $3.8 \pm 1.8\text{mm}$  から  $7.0 \pm 1.9\text{mm}$  へと有意に拡大した ( $P < 0.001$ )。またフォローアップ時に再狭窄または過剰な内膜増殖を来していた例はバルーン再拡張しており、結果としてステント内最小血管内径は最終フォローアップ時に  $7.2 \pm 1.8\text{mm}$  と維持されていた (図 3)。

#### ②病変部収縮期圧較差

病変部収縮期圧較差はステント留置前の  $42 \pm 16\text{mmHg}$  から留置直後の  $15 \pm 12\text{mmHg}$  へと有意に減少し ( $P < 0.001$ )、最終フォローアップ時にも  $15 \pm 13\text{mmHg}$  と維持されていた (図 4)。

#### ③右室/大動脈圧比

右室/大動脈圧比は留置前の  $0.75 \pm 0.23$  から留置直後の  $0.50 \pm 0.13$  へと有意に減少し ( $P = 0.034$ )、最終フォローアップ時にも  $0.51 \pm 0.11$  と維持されていた (図 5)。

#### ④肺血流シンチグラム

肺血流シンチグラムでの健側/患側比は留置前の  $4.6 \pm 2.9$  から留置直後の  $1.6 \pm 0.9$  へと有意に減少し ( $P = 0.008$ )、

最終フォローアップ時にも  $1.7 \pm 1.0$  と維持されていた (図 6)。

#### ⑤増殖内膜最大厚

ステント留置 6 か月後の新生内膜最大厚の平均は  $1.2 \text{mm} \pm 0.6 \text{mm}$  であった。バルーン再拡大により、内膜厚は減少しており、最終フォローアップ時最大厚の平均は  $1.1 \pm 0.5 \text{mm}$  であった (図 7)。

#### ⑥合併症

ステント留置時および再拡大時に死亡した外科的処置を必要とした例はなかった。留置時に喀血が 2 例に、喀血と肺鬱血を 1 例に認めた。留置後一過性の左腕神経叢麻痺が 1 例に認められた。

以上の結果から、留置されたステントは内径減少あるいは再狭窄を来した場合でも再拡張によって十分に拡大されており、これらの結果は以前に欧米で報告されたデータを支持する。尚、検討した病変のうち先行バルーン拡張術が無効であったものは 18 病変あった。これら 18 病変全てに対してステント留置は有効であった。

#### (2) 大動脈縮窄

ステント留置時の年齢と体重はそれぞれ 0.1-28 歳 (中央値 19.1 歳), 2.8-54.8 kg (中央値 32.4 kg) であった。

#### ①病変部収縮期圧較差

大動脈縮窄では、身体の成長がほぼ終了した患者や、心不全治療の緊急処置としてステントが使用された。8 例の検討では、ステント留置術によって圧較差は  $36 \pm 20 \text{mmHg}$  から  $6 \pm 8 \text{mmHg}$  へと減少し ( $P < 0.001$ ; 図 8)、フォローアップ時 (中

央値 20 か月) は  $7 \pm 10 \text{mmHg}$  から  $10 \pm 11 \text{mmHg}$  へと軽度増加した (図 9)。ステント留置直後は、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たが、大動脈炎症候群後の異型大動脈縮窄については、経過観察後にステント内の内膜の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。

#### ②合併症

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が、1 例に外腸骨動脈断裂がみられた。

#### 2) 内膜増殖とステント・対象血管のなす角度

①留置直後ステントと対象血管のなす角度は平均  $23 \pm 14^\circ$  , ②留置 6-12 か月後対象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。①と②の間には、比較的高い正の相関関係が認められた ( $\gamma = 0.81$ ,  $n = 84$ ,  $p < 0.001$ ; 図 10)。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 箇所にも分類しても、同様にそれぞれ有意であった (図 11)。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は有意ではないが、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 12)。

#### D. 結論

末梢肺動脈狭窄に対するステント留置

は、バルーン再拡大を繰り返していく必要があるが、右室圧の軽減および肺血流不均衡の是正の点からみると、その中期予後は良好と考える。重篤な合併症としてステント留置時の喀血と肺鬱血が1例に認められたが、死亡例や外科治療が要した例はなく、経験ある施設では合併症による危険性は高くないと考える。しかし、発育過程にある患児達が成人の体格になる迄十分に再拡大を続けられるかどうかについては、今後もフォローアップして行く必要がある。

大動脈縮窄に対するステント留置術は、短期的には極めて有効な方法である。また、身体の成長がほぼ終了した患者の場合、大動脈径が大きいためステントで拡大した縮窄部の径も大きくなるので、内膜増殖の影響は限定的である。したがって、これらの症例は良い適応になる。また、ステントによる縮窄拡大のほかには心不全治療の有効な手段がない患者についても、緊急処置としてステントが使用されるべきである。ただ、異型大動脈縮窄に対する予後については、内膜増殖のため繰り返し再拡大が必要になるなど課題が多い。

末梢肺動脈狭窄における留置直後のステントと対象血管のなす角度が大きいほど留置6-12か月後の対象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。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。また、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。したがって、末梢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、第一に対象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。

#### E. 参考文献

- 1) McGoon DC, Kincaid OW. Stenosis of branch pulmonary arteries: Surgical repairs. *Med Clin North Am* 1976; 48: 257-263
- 2) Trant CA Jr, O'Laughlin MP, Ungerleider RM, et al. Cost-effectiveness analysis of stents, balloon angioplasty, and surgery for the treatment of branch pulmonary artery stenosis. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 339-344
- 3) Lock JE, Castaneda-Zuniga WR, Fuhrman BP, et al. Balloon dilation angioplasty of hypoplastic and stenotic pulmonary arteries. *Circulation* 1983; 67: 962-967
- 4) Ring JC, Bass JL, Marvin W, et al. Management of congenital stenosis of a branch pulmonary artery with balloon dilation angioplasty. *J Thorac*



Cardiovasc Surg 1985; 90: 35-44

5) Gentles TL, Lock JE, Perry SB. High pressure balloon angioplasty for branch pulmonary artery stenosis: Early experience. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 867-872

6) Bush DM, Hoffman TM, Rosario JD, et al. Frequency of restenosis after balloon pulmonary arterioplasty and causes. Am J Cardiol 2000; 86: 1205-1209

7) O'Laughlin MP, Perry SB, Lock JE, et al. Use of endovascular stents in congenital heart disease. Circulation 1991; 83: 1923-1939

8) Fogelman R, Nykanen D, Smallhorn JF, et al. Endovascular stents in the pulmonary circulation. Clinical impact on management and Medium-term follow up. Circulation 1995; 92: 881-885

9) Rosales AM, Lock JE, Perry SB, et al. Interventional catheterization management of perioperative peripheral pulmonary stenosis: Balloon angioplasty or endovascular stenting. Cathet Cardiovasc Intervent 2002; 56:272-277

10) Shaffer KM, Mullins CE, Grifka RG, et al. Intravascular stents in congenital heart disease: Short-and long-term results from a large single-center experience. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 661-667

11) Duke C, Rosenthal E, Qureshi SA. The efficacy and safety of stent

redilatation in congenital heart disease. Heart 2003; 89: 905-912

12) McGoon DC, Kincaid OW. Stenosis of branch pulmonary arteries: Surgical repairs. Med Clin North Am 1976; 48: 257-263

13) Lock JE, Castaneda-Zuniga WR, Fuhrman BP, et al. Balloon dilation angioplasty of hypoplastic and stenotic pulmonary arteries. Circulation 1983; 67: 962-967

14) Ring JC, Bass JL, Marvin W, et al. Management of congenital stenosis of a branch pulmonary artery with balloon dilation angioplasty. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 90: 35-44

15) O'Laughlin MP, Perry SB, Lock JE, et al. Use of endovascular stents in congenital heart disease. Circulation 1991; 83: 1923-1939

16) Gentles TL, Lock JE, Perry SB. High pressure balloon angioplasty for branch pulmonary artery stenosis: Early experience. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 867-872

17) Fogelman R, Nykanen D, Smallhorn JF, et al. Endovascular stents in the pulmonary circulation. Clinical impact on management and Medium-term follow up. Circulation 1995; 92: 881-885

18) Ing FF, Grifka RG, Nihill MR, et al. Circulation. Repeat dilation of intravascular stents in congenital heart defects. Circulation 1995; 92: 893-897

- 19) Trant CA Jr, O'Laughlin MP, Ungerleider RM, et al. Cost-effectiveness analysis of stents, balloon angioplasty, and surgery for the treatment of branch pulmonary artery stenosis. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 339-344
- 20) Shaffer KM, Mullins CE, Grifka RG, et al. Intravascular stents in congenital heart disease: Short-and long-term results from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 661-667
- 21) Bush DM, Hoffman TM, Rosario JD, et al. Frequency of restenosis after balloon pulmonary arterioplasty and causes. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1205-1209
- 22) Wentzel JJ, Krams R, Schuurbiens JCH, et al. Relationship between neointimal thickness and shear stress after Wallstent implantation in human coronary arteries. *Circulation* 2001; 103: 1740-1745
- 23) McMahon CJ, El-Said HG, Grifka RG, et al. Redilation of endovascular stents in congenital heart disease: factors implicated in the development of restenosis and neointimal proliferation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 521-526
- 24) Schneider MB, Zartner P, Duveneck K, et al. Various reasons for repeat dilatation of stented pulmonary arteries in paediatric patients. *Heart* 2002; 88: 505-509
- 25) Rosales AM, Lock JE, Perry SB, et al. Interventional catheterization management of perioperative peripheral pulmonary stenosis: Balloon angioplasty or endovascular stenting. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2002; 56:272-277
- 26) Tomita H, Yazaki S, Echigo S, et al. Late neointimal proliferation following implantation of stents for relief of pulmonary arterial stenosis. *Cardiol Young* 2002; 12: 125-129.
- 27) Duke C, Rosenthal E, Qureshi SA. The efficacy and safety of stent redilatation in congenital heart disease. *Heart* 2003; 89: 905-912
- 28) Hanratty CG, Murrell M, Khachigian LM, et al. Low flow promotes intimal hyperplasia. Comparison with lumen loss in balloon-injured and uninjured vessels and the effects of the antioxidant pyrrolidine dithiocarbamate. *Atherosclerosis* 2004; 177: 269-274
- 29) Kitano M, Yazaki S, Echigo S, et al. Steep stent's angle to the reference vessel promotes neointima. *Congenital Cardiology Today*. 2005;3/Issue 11:1-5.
- 30) 北野正尚, 矢崎諭, 越後茂之, 他. 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

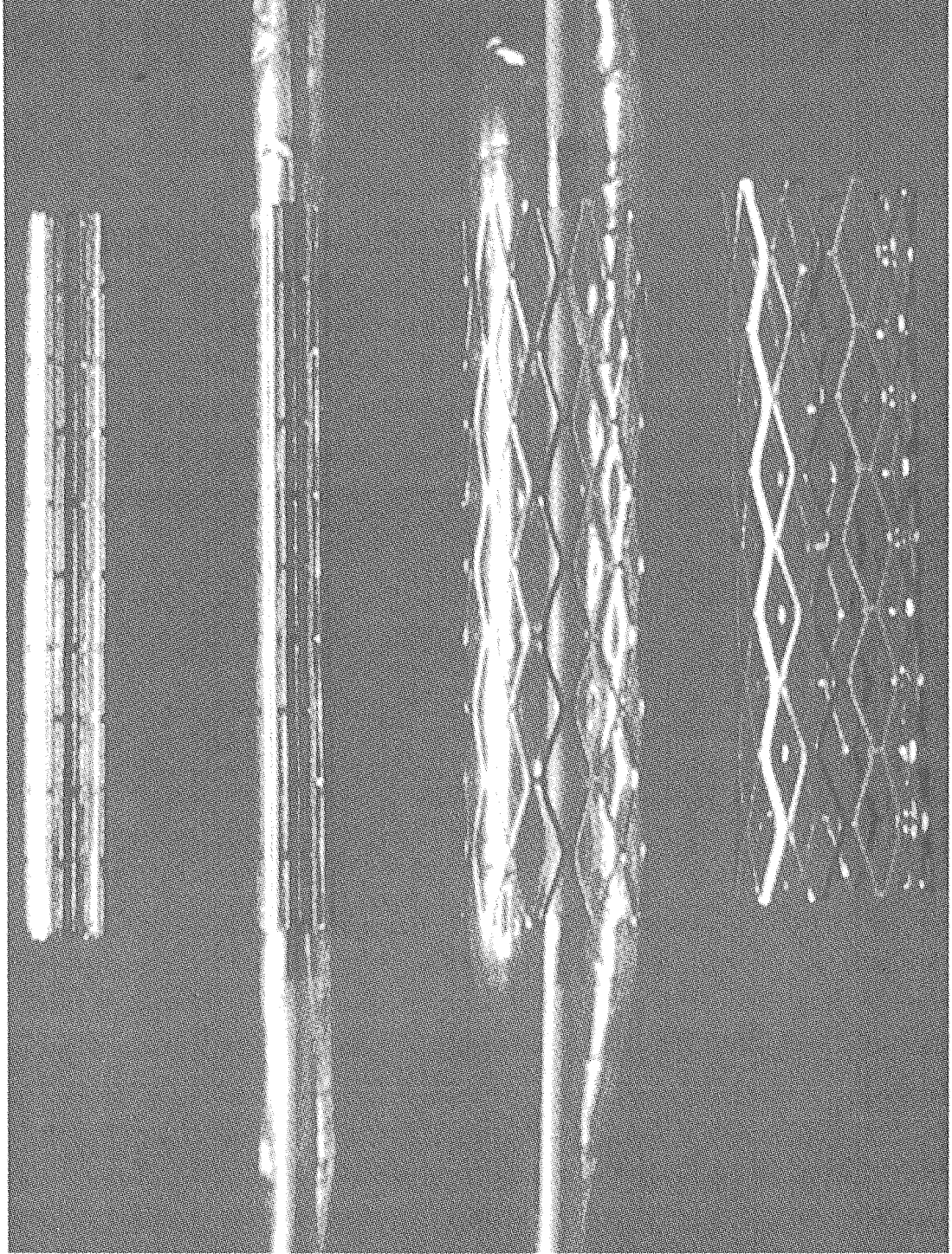
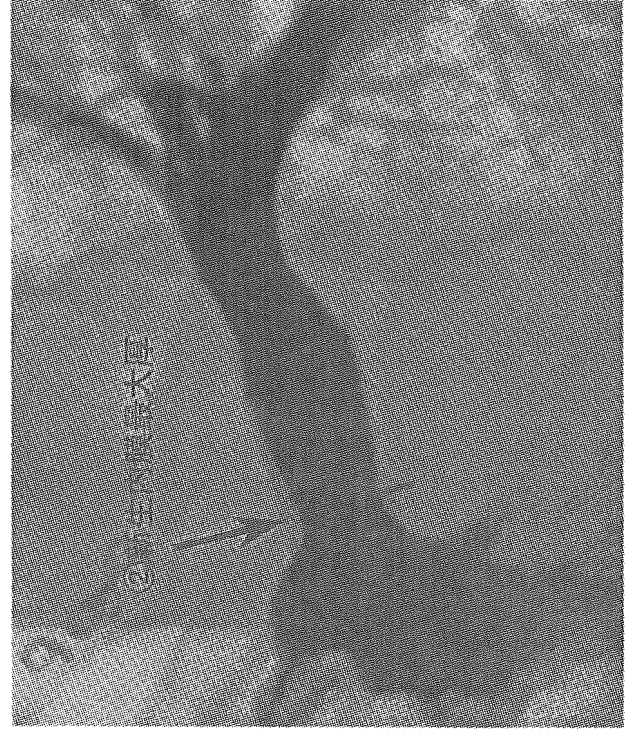
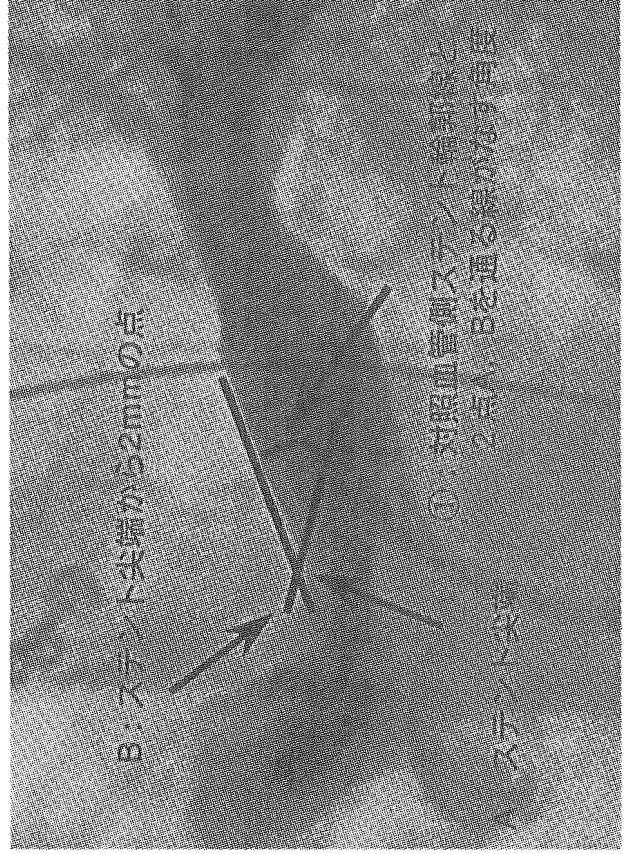
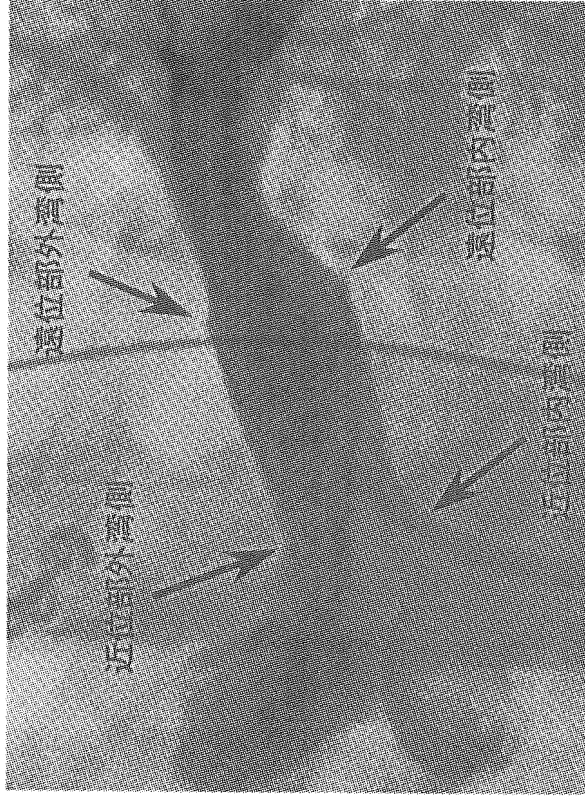


图 1

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。



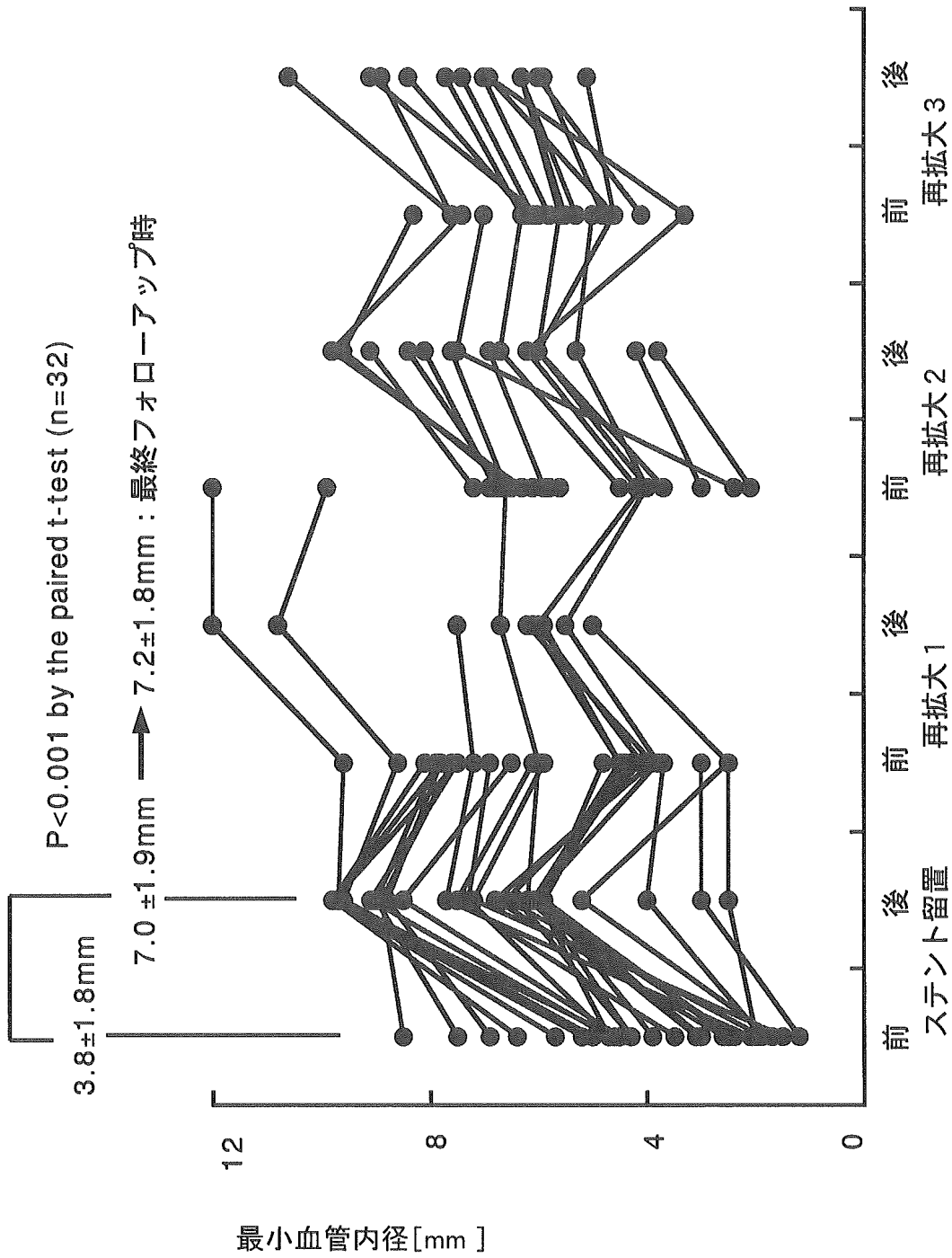


図3. ステント留置前後およびステント再拡大前後での最小血管内径の変化



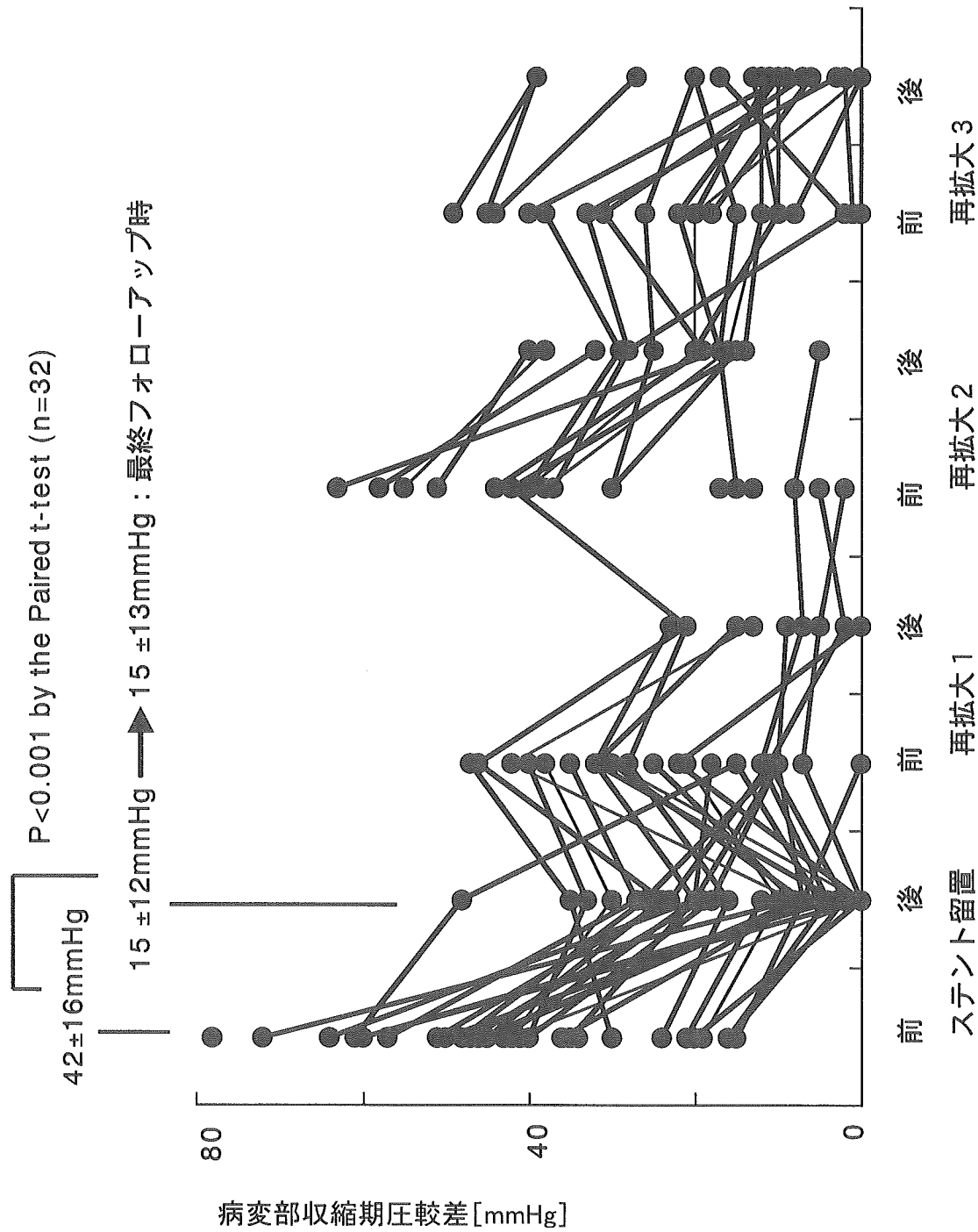


図 4 ステント留置前後およびステント再拡大前後での病変部収縮期圧較差の変化

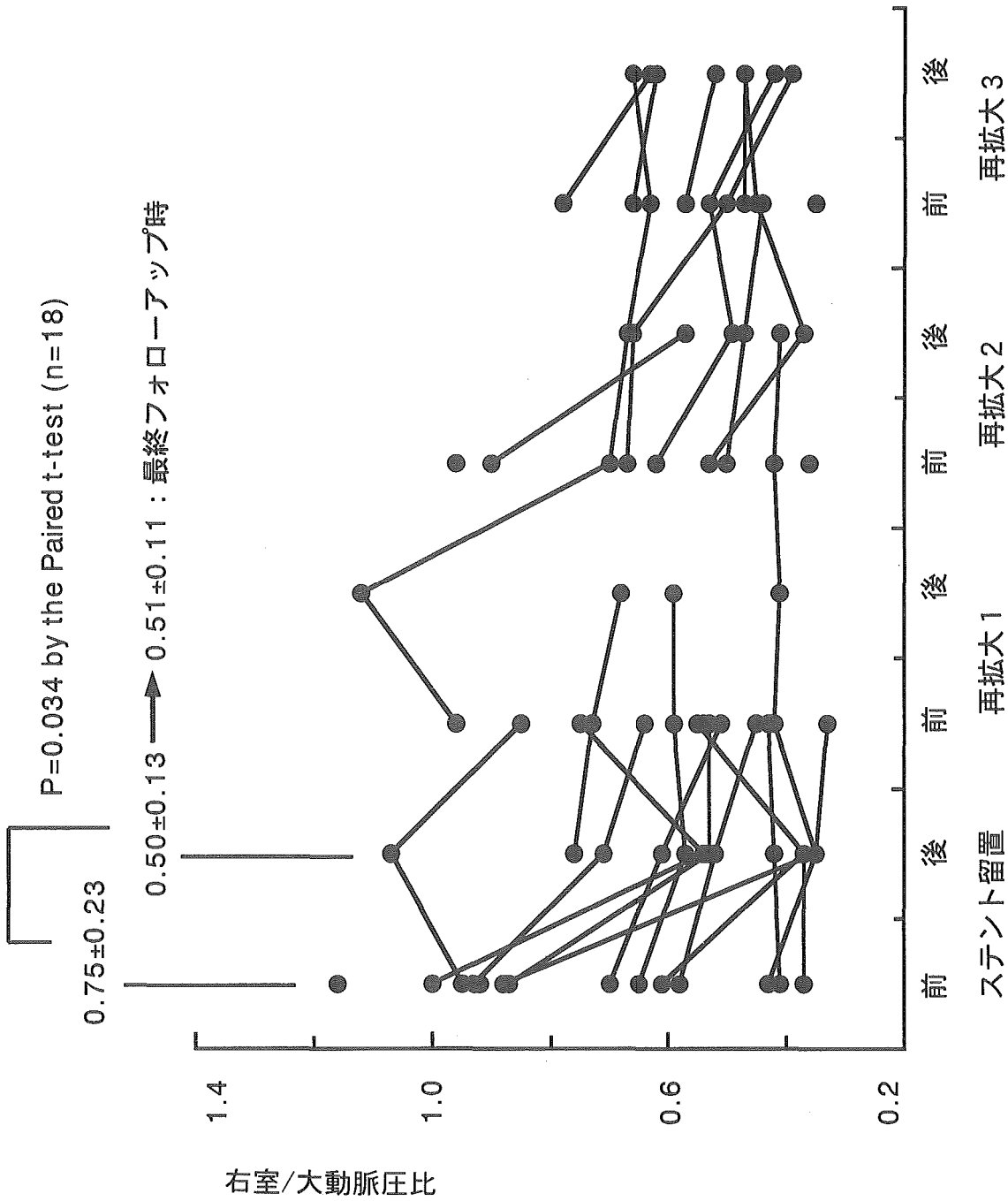


図5 ステント留置前後およびステント再拡大前後での右室/大動脈圧比の変化

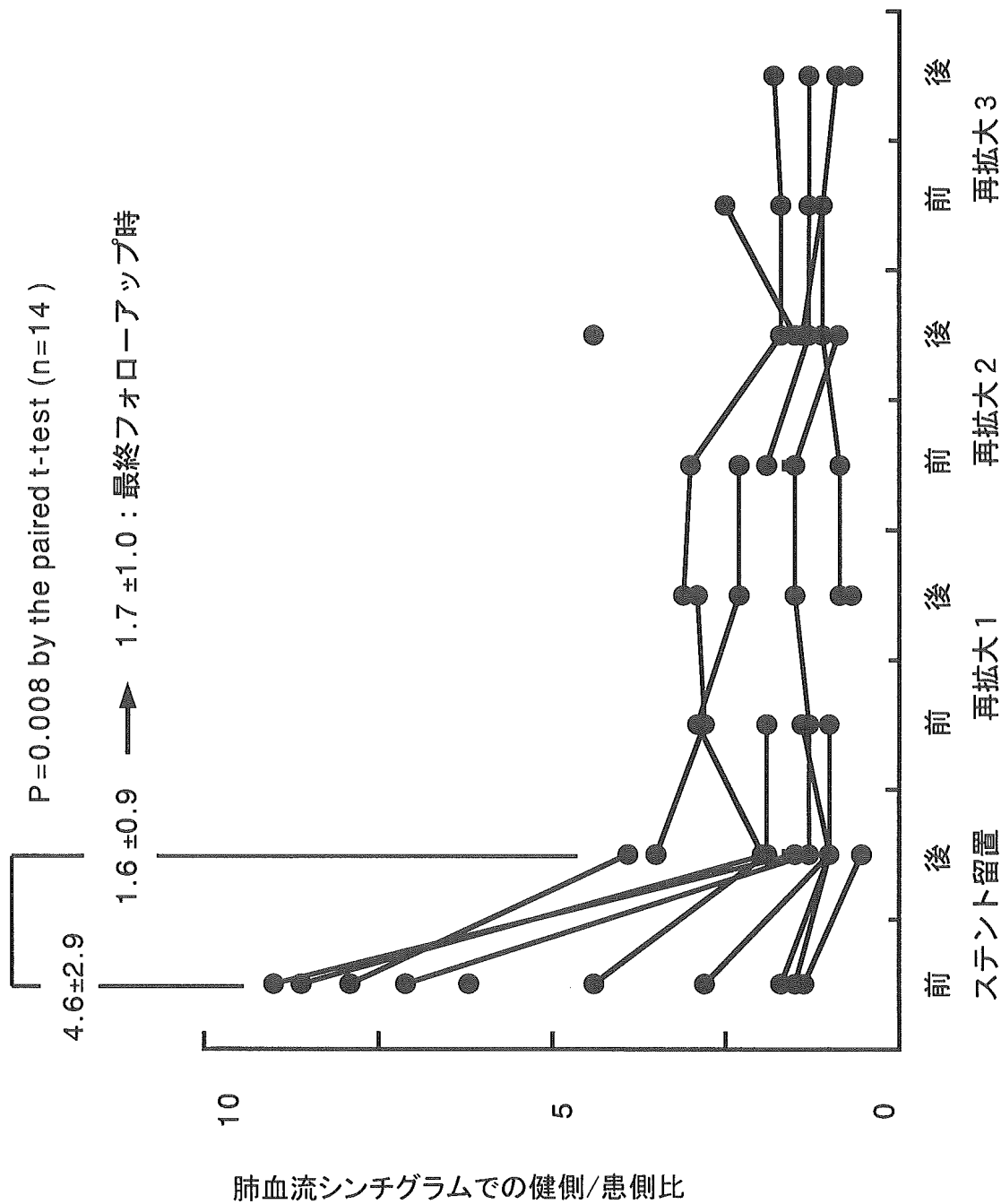


図6 ステント留置前後およびステント再拡大前後での肺血流シンチグラムにおける健側/患側比の変化



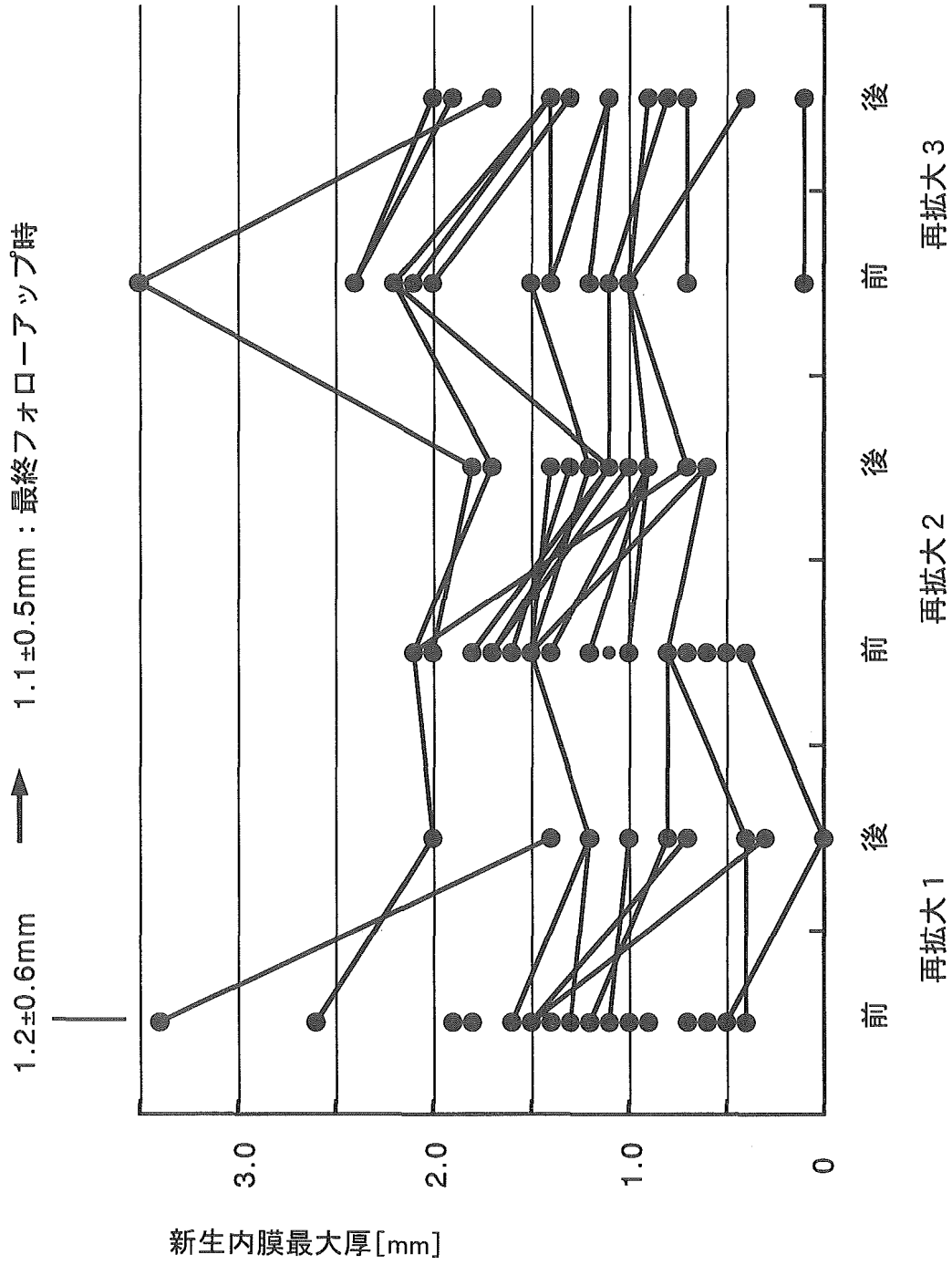


図7 ステント再拡大前後での増殖内膜最大厚の変化

図8

# CoA stent 圧較差の変化:前後

検討)

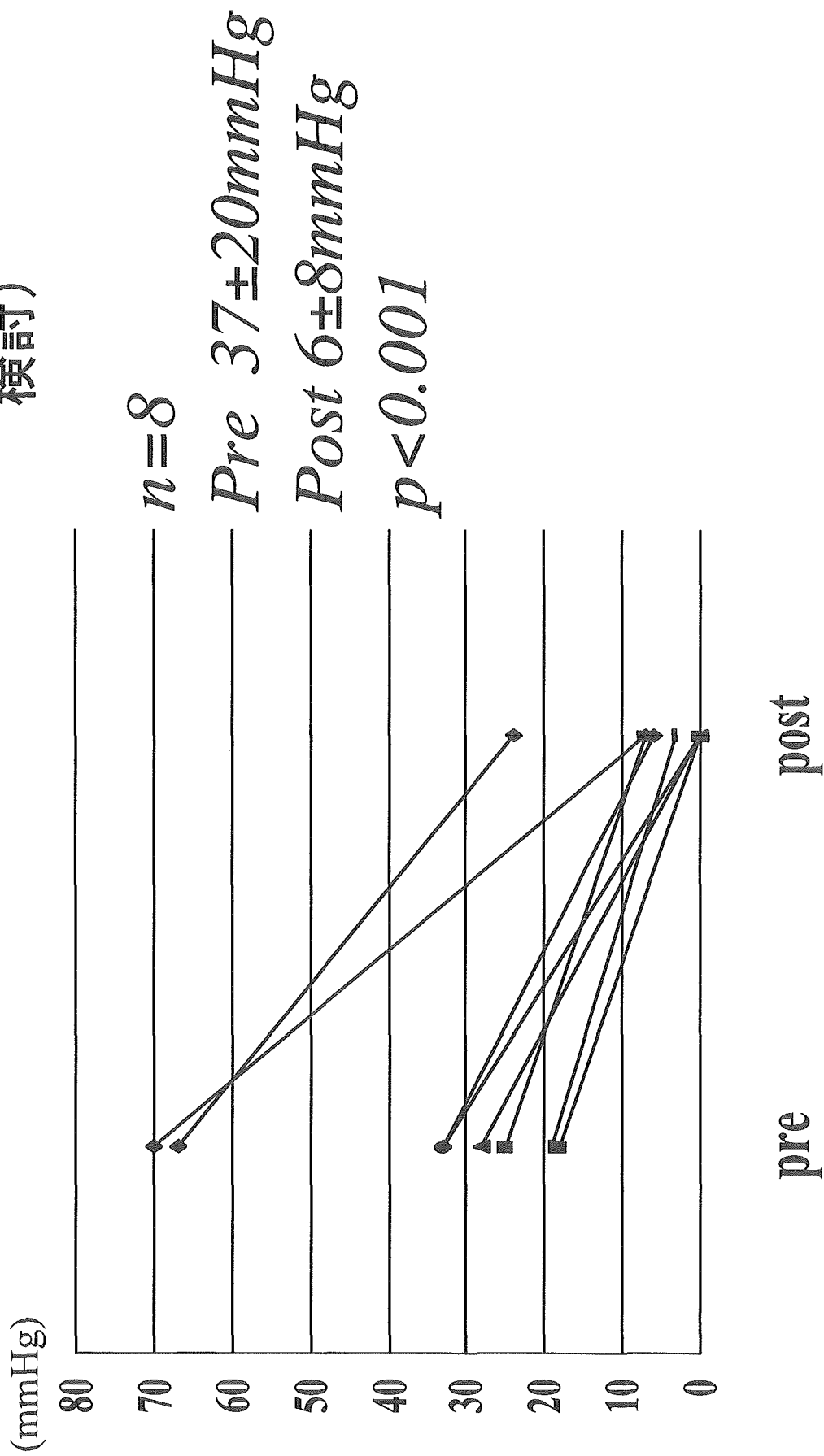
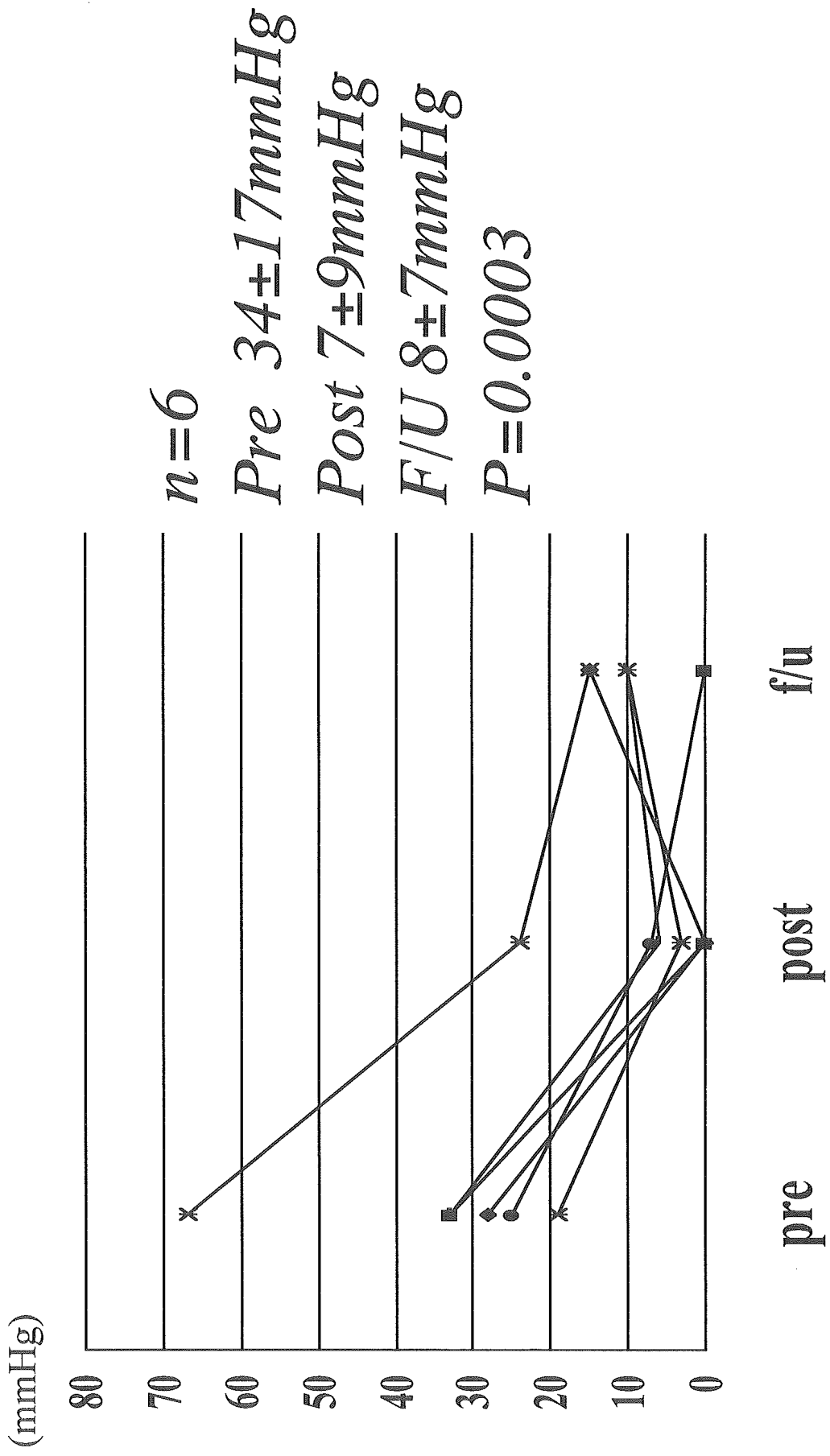
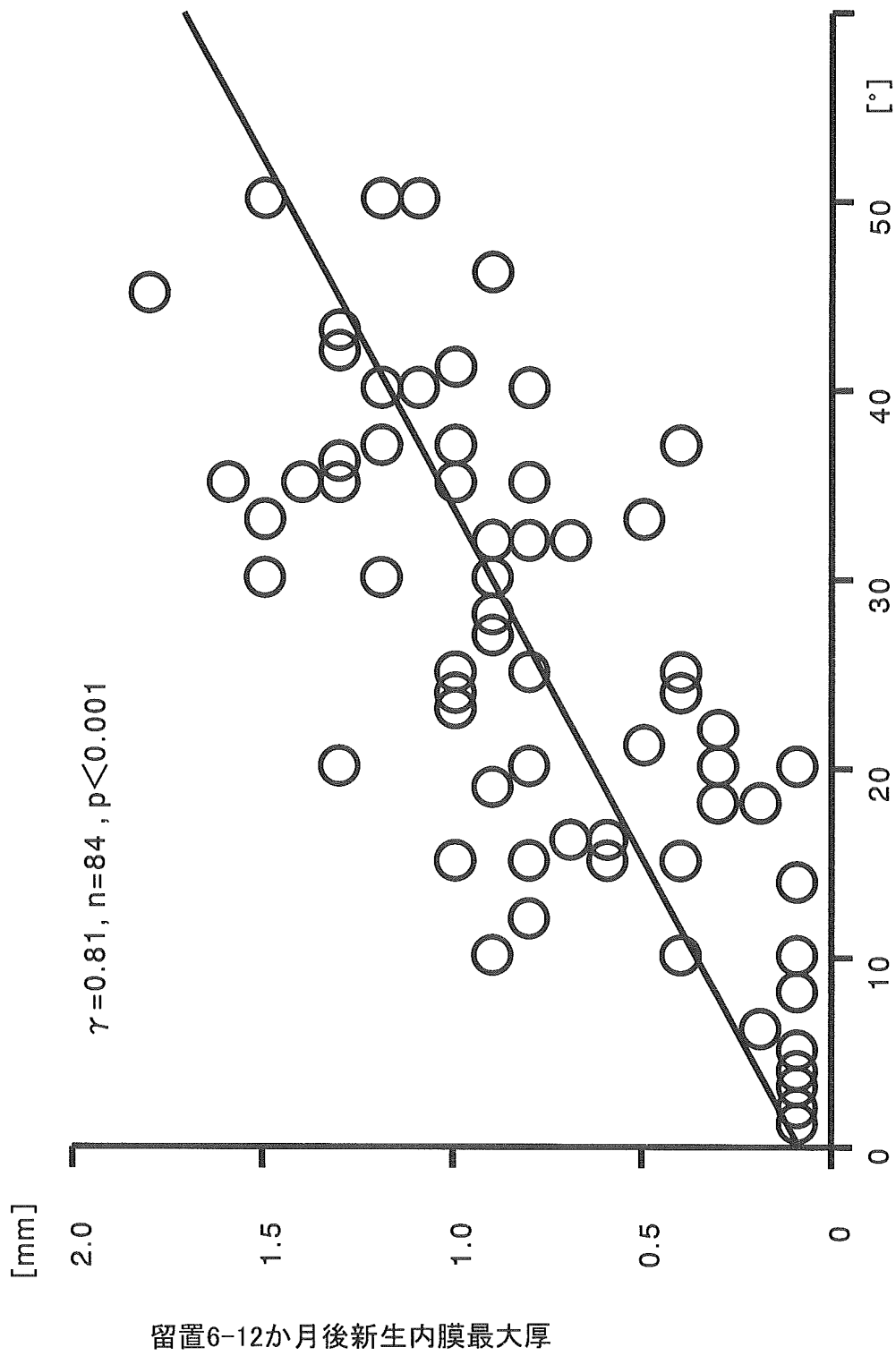


図9

# CoA stent 圧較差の変化:経過観察





留置直後ステントと対照血管がなす角度

図10 ステントと対照血管がなす角度と新生内膜増殖の関係