

図11 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

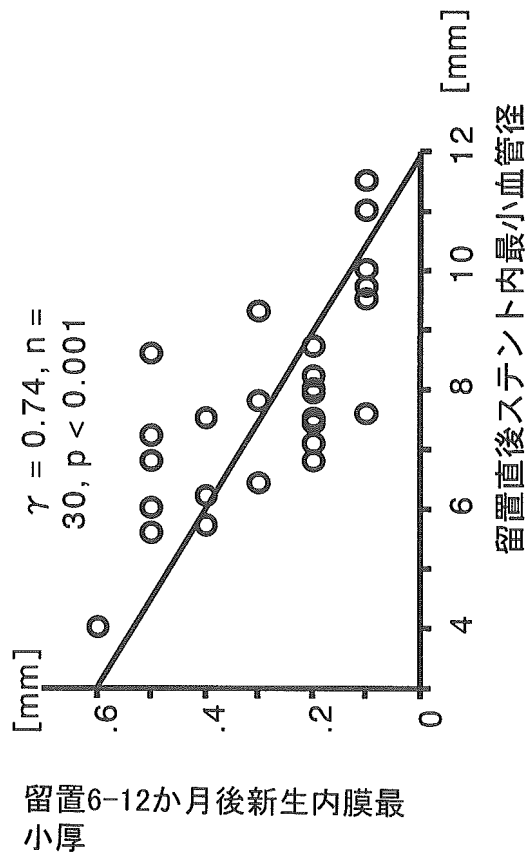
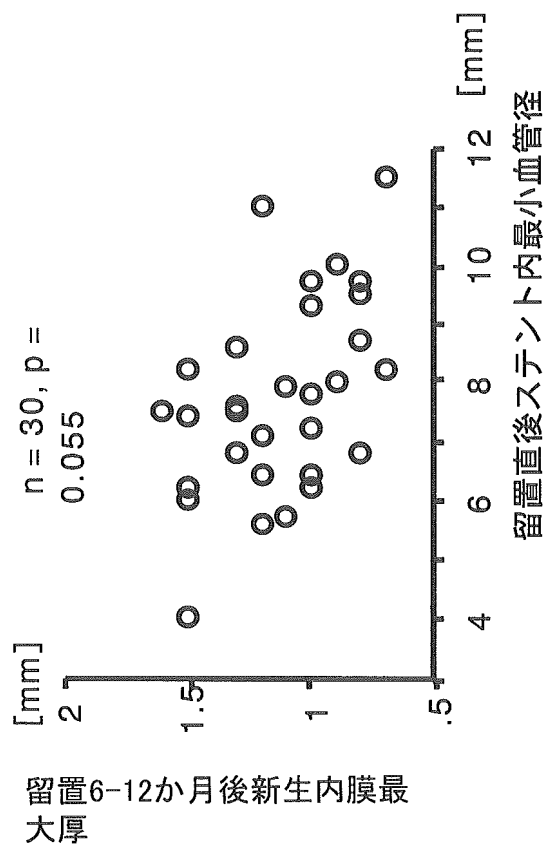


図12 留置直後ステント内最小血管径に対する留置6-12か月後新生内膜最大厚（上図）および新生内膜最小厚（下図）の関係

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

未手術大動脈縮窄に対するステント治療に関する研究

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。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、ステント留置後に血圧格差は消失した。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。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、軽症先天性心疾患症例である正常コントロール群や、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と比較検討を行った。その結果、大動脈縮窄に対するステント留置は縮窄部圧格差の消失のみならず、血管壁硬度も正常コントロール群と同じレベルまで低下させる効果を持っており、術後理想的な経過をとっている症例との比較でも低値を示しており、根治的効果の高い治療法と考えられた。

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、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^{3,4,5)}。従来は手術による縮窄解除が唯一の治療方法であったが、近年はバルーン血管形成術も行われ一定の効果を得ている。しかし、バルーン血管形成術は狭窄部血管に対して拡大目標径より大きなバルーンを用いて拡大を行い、血管内膜の断裂と剥離を部分的に起こし拡大を得る。血管壁の拡大が不十分であると血管は進展しただけで recoil をおこす。未手術の大動脈縮窄は血管の伸展性が高く recoil が起こしやすい上に、過大なバルーンサイズを使用すると、血管壁の損傷が多くなりすぎ、適切なバルーンカテーター径の選択幅が狭い。また拡大が得られた後でも狭窄部拡大後の血管壁修復過程などにより再狭窄がおこることが知られている^{6,7,8,9)}。大動脈の形態によってはバルーン血管形成術では狭窄の完全解除が困難な症例があり、また手術治療を行ったにもかかわらず、再狭窄を合併する症例も見られる¹⁰⁾。ステント留置術はバルーンカテーターに装着したステントを用いて狭窄部の血管壁を目標径まで進展して拡大し、血管の内側よりステントの形状保持力で内腔を維持するメカニズムである。ステントを特定の径以上まで拡大すると、recoil は起こさず血管の障害も最小限に納めることが可能である。肺動脈狭窄にステントを留置した症例を中心にステント内への内膜新生による狭窄は報告されているものの⁷⁾、血管の屈曲部にステントの断端が掛かるか、狭窄前後の血管径より過拡大したステン

トの断端が正常血管の内壁に傷害をあたえ過度の内膜新生が見られることが多い。大動脈縮窄では下行大動脈は屈曲しておらず、成長がほぼ終わった年長児ではステントを過拡大する必要がないために、内膜新生による最狭窄は最小限ですむと推察される^{11,12,13,14)}。このため、未手術の大動脈縮窄に対して完全狭窄解除を得る目的で、ステント留置治療を行いその有効性と根治的治療効果について検討を行った。

B. 研究対象

1) 対象は孤立性大動脈縮窄 4 症例、年齢的には 10 歳以上で体重は 40kg 以上の年長児、留置後に成長に伴う再拡張が必要無いと推察された症例。またステント留置に使用するロングシースは 10F-12F と太いために大腿動脈閉塞を起こす可能性がある。このために血管造影あるいは超音波検査により大腿動脈の径を測定し、ステント留置用時に用いるロングシースより太い径の大動脈を有していることを確認している。

症例 1

17 歳、70kg、171cm 男児、生来健康であったが、心雑音により外来を受診。大動脈縮窄と、狭窄のない大動脈二尖弁を合併。上半身の血圧は 143/63 mmHg であり年齢を考慮すると高血圧と考えられた。

症例 2

12 歳 女児、身長 149.5cm、小学校 4 年生時に心雑音を主訴に外来受診。バルーン血管形成術が過去に行われたが、狭窄が残存し高血圧が持続するためにステント留置が行われた。長年診断されずに放

置された結果、内胸動脈などが上半身から下半身へ血流のバイパスとして発達しており、その結果として大動脈弓から下行大動脈にかけて低形成を呈していた。このために下行大動脈上部から縮窄部にかけて計2個のステントが留置された。5ヶ月後に Follow up の心臓カテーテル検査が行われた。

症例 3

13歳 男児、身長 155cm、高血圧と心雑音より大動脈縮窄の診断を受けた。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。

症例 4

12歳 男児、身長 142cm、小学校就学時に心雑音を指摘され受診し、大動脈縮窄の診断をうけた。過去2回にバルーン大動脈形成術が行われたが、残存狭窄を有しており、軽度の大動脈弓低形成を合併していた。ステントは大動脈弓直下の下行大動脈直下の最大径まで拡大留置した。

2) 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、基礎疾患のために行われたカテーテル検査時に検査が行われた。

3) 手術治療例

16歳 男児 身長 174.5cm、肺動脈弁下型の小さな心室中隔欠損と大動脈縮窄を合併していたが、心室中隔欠損は小欠損のために乳児期早期に大動脈縮窄のみ手術的に修復し外来にて経過観察を受けていた。高血圧の合併はなかったが、大動脈弁の右冠尖が心室中隔欠損に逸脱し放置すると大動脈弁閉鎖不全に進展すると

推察され、今回手術となったが、手術前の心臓カテーテル検査時に精査が行われた。

C. 検査及び治療手技

全例でまず大腿動脈穿刺を行い通常診断カテーテルが行われた。縮窄部の引き抜き圧も含めて、各部位の血圧測定が行われた後に、活動時の血行動態を推察する目的でドブタミン負荷を行い、同様に血圧測定が行われた。ドブタミンは通常 $5 \mu\text{mg}/\text{kg}$ を10分間負荷するが、中枢部血圧の上昇が著しい例では、途中で投与が中止された。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またはミラー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引き抜き圧測定と同時に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。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 (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。

その後に大動脈造影を行い縮窄部の径と長さ、縮窄部の中枢側と遠位側の血管径を測定し、大動脈と左鎖骨下動脈や右内頸動脈の分岐位置や縮窄部との関係を慎重に観察した。当然、ステントが各分岐孔にかかる可能性が高い症例も対象より

除外された。診断カテーテルにてまず大動脈縮窄が治療適応であることを確認した後に、家族及び本人に手術を含めたバルーン血管形成術、ステント留置術の治療法及び治療に伴う危険を説明し、治療法を選択決定した。特にステントは一度拡大を始めるとカテーテル内への回収は困難で、手術による回収の可能性があることも説明を行った。大動脈壁硬度を調べる検査に関しても、大動脈縮窄症例はもちろんのことコントロール群症例にも説明を行い承諾を得て検査を行った。症例の体格や病変によって血管径が異なるために、ある程度自由に拡大目標径が変更可能であり、なおかつ拡大後に血管の recoil しようとする力に耐えうる形状保持力の強いステントが必要とされる。このためにステントは装着するバルーンカテーテルのバルーン径によって拡大目標径を変更することが可能な balloon expandable type のステントが用いられる。成人領域で使用されている self expandable type は recoil の力に耐えて内腔を維持できないために使用不可能である。本邦で拡大の対象となる下行大動脈径まで拡大可能な balloon expandable type のステントは Johnson & Johnson 社製 PALMAZ STENT のみである。通常、PALMAZ STENT を大動脈径まで拡大すると、拡大前のステント長の 1/2 程度まで短縮するために、シリーズの中でもっとも長い P3008 (拡大前の長さ 30mm) が用いられた。これより短いステントは 16mm まで拡大すると拡大径より全長の方が明らかに短くなり、限局的な狭窄部に安定固定せずに太い径を有する縮窄部

の遠位の血管に流される可能性が高くなるために使用すべきでない。

本邦で販売されている PALMAZ STENT はすでにバルーンカテーテルに装着されているが、装着されているバルーンカテーテルの直径では下行大動脈を十分な径まで拡大する事は不可能である。この為に、装着してあるステントを小さな径のバルーンカテーテルからはずして、拡大目標径を持ったバルーンカテーテルに再装着する必要がある。ステントを縮窄部まで持ち上げるときにステントが血管壁との摩擦でバルーンカテーテルより外れることを防ぐ目的で、大腿動脈よりロングシースを挿入し、大動脈縮窄部を通過させる。ロングシースは装着したステントが内腔と擦れないようにバルーンカテーテル単独で通過可能なシースより 2F 以上太い径のものを使用する。ステントを装着したバルーンカテーテルが縮窄部に到達したところで、ロングシースを引き抜きステントを下行大動脈内に露出する。試験造影によりステントの位置調整を行った後にバルーンカテーテルを拡大しステントを留置した。拡大後に再度、血行動態の評価と大動脈造影が行われ、治療の成果が評価された。太くて長いロングシースの中は大量の血液が入りその中にとどまるためにロングシース内に血栓形成を起こしやすい。このために十分なヘパリン化を行う必要がある。カテーテル終了後もロングシース穿刺部遠位の動脈拍動を注意深く観察し、同下肢の虚血症状の有無を調べる必要がある。ステント留置後は抗血小板剤の内服を行った。狭窄解除後も長時間の腎血流量低

下によって生じた高血圧は残存する場合が多いために、血圧の推移を見てアンギオテンシン変換酵素阻害剤や β 遮断剤の内服が行われた。薬剤治療の終了後に根治性評価のために、24時間血圧計を用いて活動時血圧の推移を観察した症例もいる。

D. 研究成果

各症例のステント留置前後での縮窄部引き抜き圧格差を図1に示す。2例で10mmHg以下の残存圧格差を認めたが、2例とも外来での上下肢の血圧測定では圧格差を認めていない。4例前例でACE阻害剤の投与が行われた。症例3では24時間血圧測定により精神的緊張で体血圧が上昇する傾向が観察されたために、 β 遮断剤が追加された。各症例のステント留置前後の大動脈造影を図2-5に示す。全症例ともに縮窄部より中枢側の下行大動脈径まで拡大された。全例とも留置後に合併症は見られていない。手術後症例の大動脈造影を図6に示す。形態上狭窄を認めず、ドブタミン付加にても圧格差は見えて止めていない。

症例2では2個目のステント留置直後は圧格差が消失したが、再び外来にての上下肢血圧測定にて圧差を認めたため、2年後に心臓カテーテル検査が行われ、ステント留置時より発達して太くなった大動脈径にあわせてステントの再拡大が行われた。再拡大の結果圧格差は再び消失し、外来での経過観察においても上下肢の血圧差は出現していない。

検討が可能であった症例の血管壁硬度は反映する characteristic impedance の

結果を図7に示す。ステント留置症例の characteristic impedance は留置直後に著明に減少しており、follow up の心臓カテーテル検査時にはさらに減少を示し正常コントロール群と同等まで低下していた。手術後症例と比較しても同等のレベルであった。

縮窄部遠位大動脈への圧エネルギー(TPE)伝達中の経時的変化を図8に表す。解析し得た症例の結果では、ステント留置症例は characteristic impedance の変化と同じように、ステント留置直後に改善を示し、遠隔期にはさらに改善し正常コントロール群と同じレベルの値に改善を示していた。

E. 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。手術は長時間の入院を要し、年長児では側開胸の影響による上肢挙上時の痛みのために、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。

未手術の大動脈縮窄症例の血管は柔らかくて伸展性がたかい。血管内膜に裂傷を与えて拡大を行うバルーン血管拡大術では血管径よりかなり大きなバルーンを用いて拡大する必要がある。しかし過拡大を行うと、広域すぎる部分の血管に傷害を与えずぎてしまい、結果として大動脈瘤の形成を合併することがある^{7,8)}。ま

たその逆に拡大後の recoil、血管内皮の修復過程で生じる再狭窄により残存狭窄を残すこともあり、根治的治療としては不十分なこともある。しかしステントは血管壁を必要以上に過伸展することなく、必要な目標径までバルーンカテーテルによって拡大されたステントが血管内側より支えるために血管に対する損傷や recoil は最小限とすることが可能である^{9,10,11,12)}。近年、欧米では年長児の大動脈縮窄に対する第1選択はステント留置との報告が多い^{13,14)}。我々の症例2,4でも初診時の年齢から初めにバルーン血管形成術を試みた。しかし両者ともに安静時でさえも20mmHg程度の血压差が残存しており、治療結果としては満足のいくものではなく、最終的にステントによって血压差が消失し、大動脈壁硬度も低下し、遠位下行大動脈の拍動エネルギーの増加も見た。大動脈壁硬度と拍動エネルギーに関しては、正常コントロール軍と比較しても同じレベルの値を示しており、ステントの金属が大動脈壁に与える影響は無視出来るものと考えられた。手術治療症例に関しては、残存圧格差を有していると壁硬度は上昇する物の、圧格差が消失した症例に関してはステント留置症例と同様に、正常コントロール群と同等のレベルまで低下しており、治療法による遠隔の差は無く、縮窄の十分な解除が重要と推察された。

縮窄が限局的な症例は1回の治療で根治的効果を得る事が可能であったが、大動脈弓から下行大動脈の縮窄中枢部に低形成を合併している症例では、何回かに分けて段階的にステントを再拡張しなければ

いけない可能性があり、考慮して対象を選択する必要があると考えられた。

現在本邦にて使用可能なステントは balloon expandable type の Johnson & Johnson 社製 PALMAZ STENT しかない。PALMAZ STENT は一応 18-20mm 程度まで拡大が限度であり、12mm 以上に拡大するとステント長の短縮化が著しい。近年、欧米を中心に幾つかの balloon expandable type のステントが開発されている。PALMAZ STENT の欠点から全ての新しいものはステントの断端が鋭利にならないように加工されている。大動脈や大静脈に使用可能なように 20-25mm 程度までの拡大を前提として長さもより選択肢のあるものも開発されている。また非磁性体金属を用いて MRI への影響をより少なくする配慮を行っているものもある。新世代のステントが利用可能となれば、拡大中のバルーンカテーテルが鋭利なステント断端によって破裂し拡大途中で拡大不可能となったりする事故や、ステント断端の刺激による内膜新生による再狭窄も減少することが期待される。

F. 結語

年長児の大動脈縮窄に対して、ステント留置術は再狭窄や大動脈瘤などの合併を可能な限り減らしながら、開胸なしに縮窄部圧格差を消失させる事が可能な治療法であった。ステント留置前には異常値を示していた大動脈壁の硬度を示す characteristic impedance や、遠位部下行大動脈の拍動伝達エネルギーは、遠隔期には正常コントロール群と同じレベルの値まで正常化を示しており、血管壁

効果による残存高血圧の予防も十分可能
と考えられた。

文献

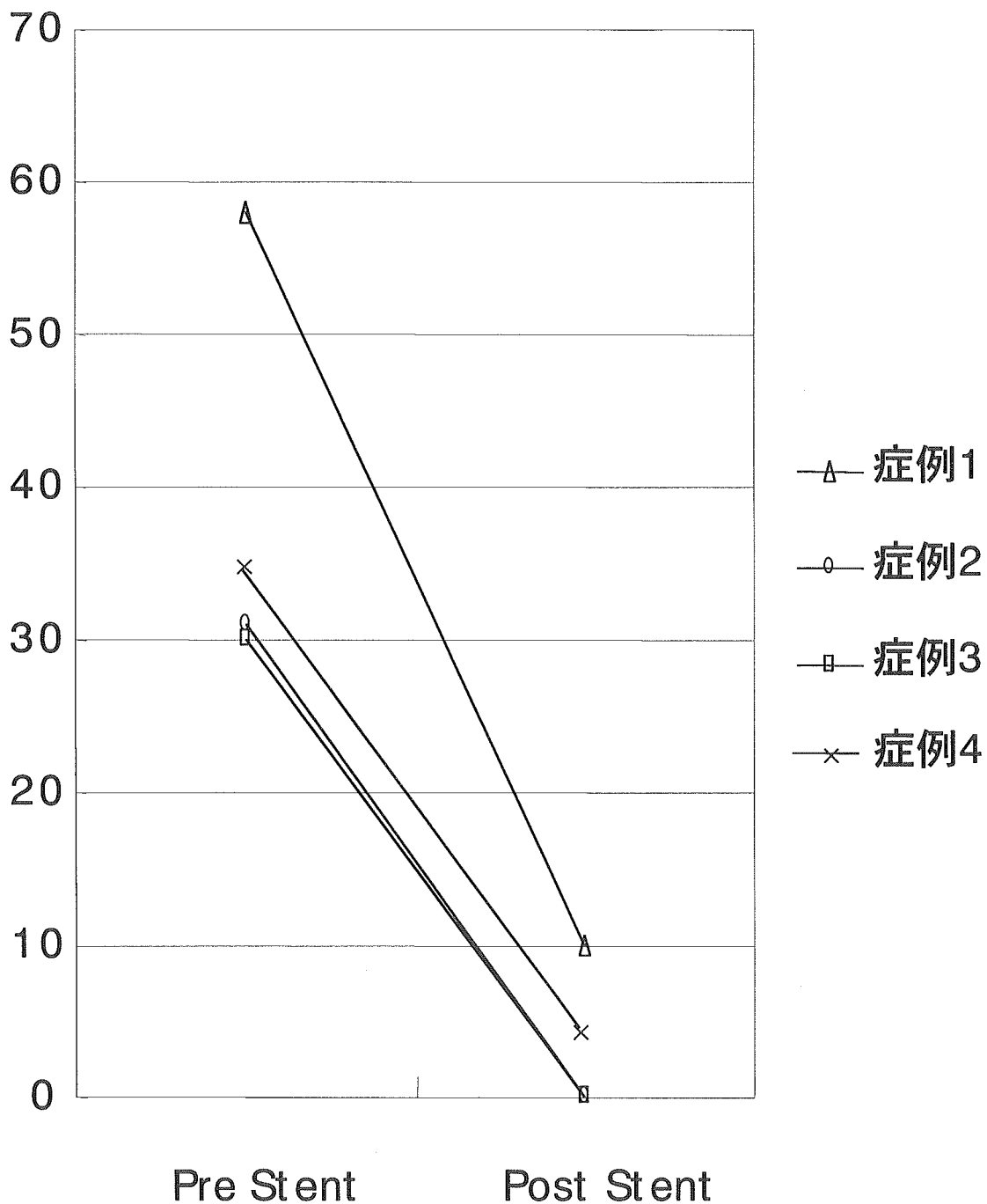
- 1) Steinfeld L, Blumenthal S, Congenital cerebral aneurysms and coarctation of aorta. Hodes H.L, Archives Pediatrics 1959; 76: 28-43
- 2) Campbell M, Natural history of coarctation of the aorta. British Heart Journal 1970; 32: 633-640
- 3) Meyer AA, Joharchi MS, Kundt G et al, Predicting the risk of early atherosclerotic disease development in children after repair of aortic coarctation. Eur Heart J. 2005; 26:617-22.
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Hornung T.S, Benson L.N, McLaughlin P.R, Intervention for aortic coarctation. Cardiology in review 2003; 10: 139-148
- 7) Cooper R.S, Ritter S.B, Rothe W.B, Angioplasty for coarctation of the aorta: long-term results. Circulation 1987; 75: 600-604
- 8) Rao P.S, Thapar M.K, Kutayli F et al, Causes of recoarctation after balloon angioplasty of unoperated aortic coarctation. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 109-115
- 9) Benson L.N, Nykanen D.G, Freedom R.M, Endovascular stent in pediatric cardiovascular medicine. J Interv Cardiol 1995; 6:767-775
- 10) Lober A, Ettetdgui J.A, Tynan M et al, Balloon aortoplasty for recoarctation following the sbclavian flap operation. Int J Cardiol 1986; 10: 57-63
- 11) Senzaki H, Kobayashi T, Koik K et al, Stent Implantation for Native Coarctation of the Aorta: Learned from a Case Involving a 17-Tear-Old Patient. Pediatr Cardiol 2000; 21:483-486
- 12) Morrow W.R, Smith V.C, Mullins C.E et al, Balloon angioplasty with stent implantation in experimental coarctation of the aorta. Circulation 1994; 89: 2677-2683
- 13) Harrison D.A, Mclaughlin P.R, Benson L.N et al, Endovascular stents in the management of coarctation of the aorta in adolescent and adult: one year

follow up. Heart 2001; 85:
561-566

- 14) Pedra CC, Fontes VF, Esteves CA
et al, Stenting vs. balloon
angioplasty for discrete
unoperated coarctation for the
aorta in adolescents and adults.
Catheter Cardiovasc Interv
2005; 64: 495-506

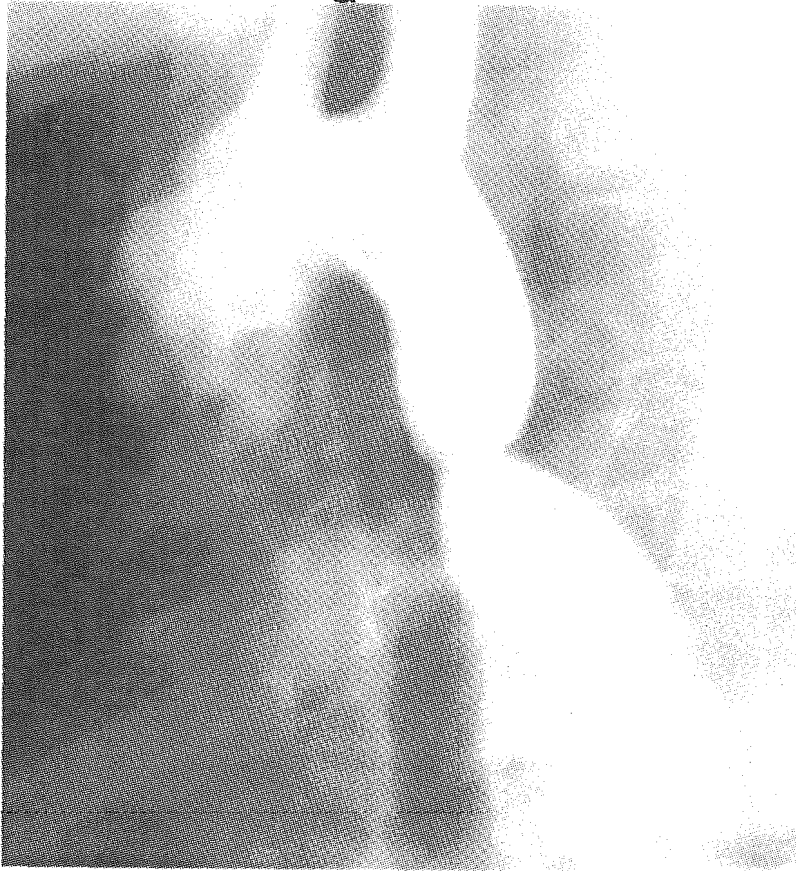
図1

収縮期引き抜き圧格差

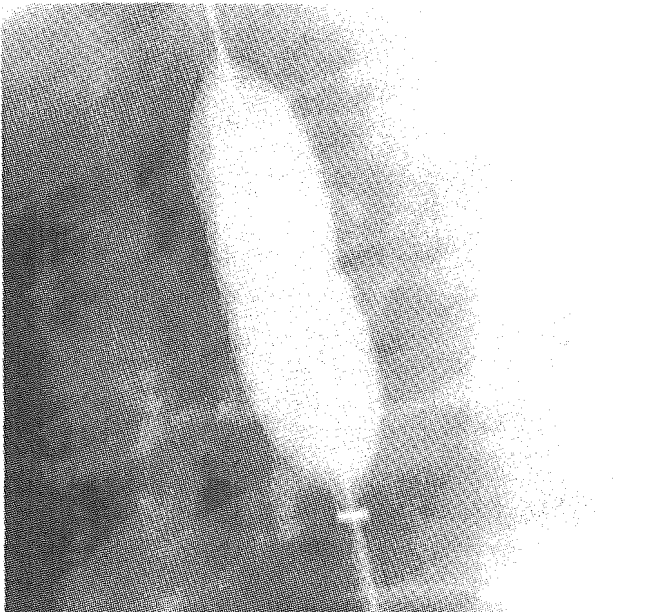


症例1
a

图2



b



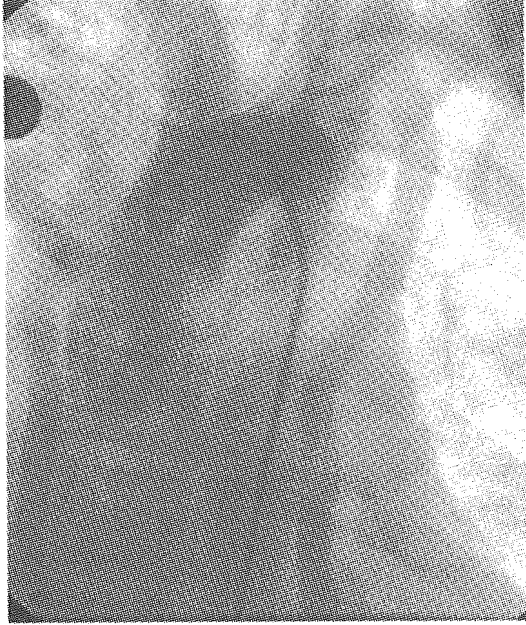
c



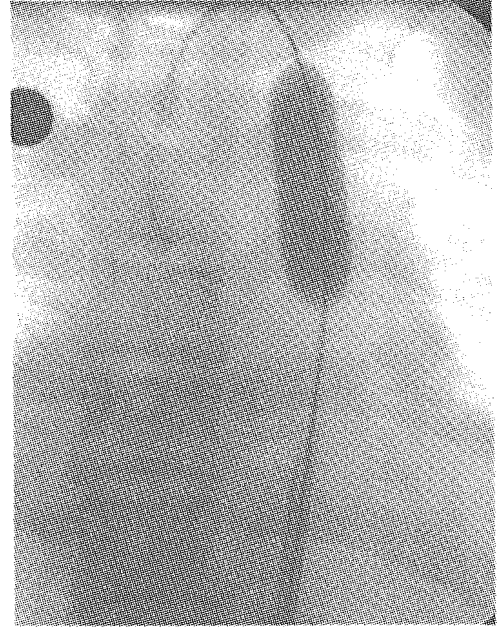
症例2

図3

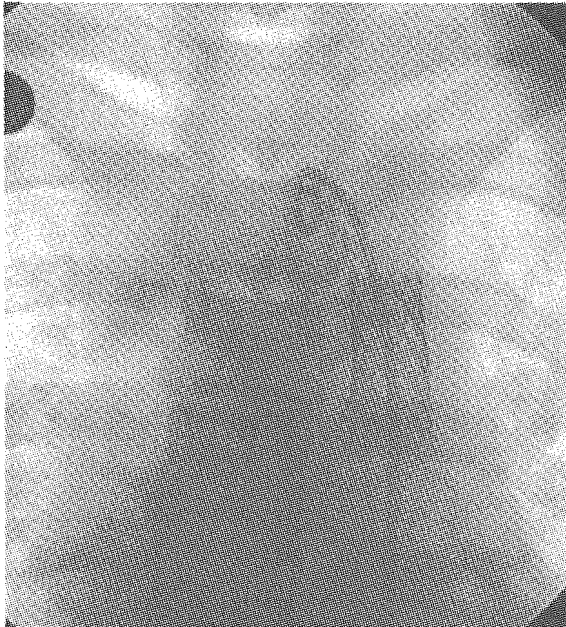
a



b



c



d



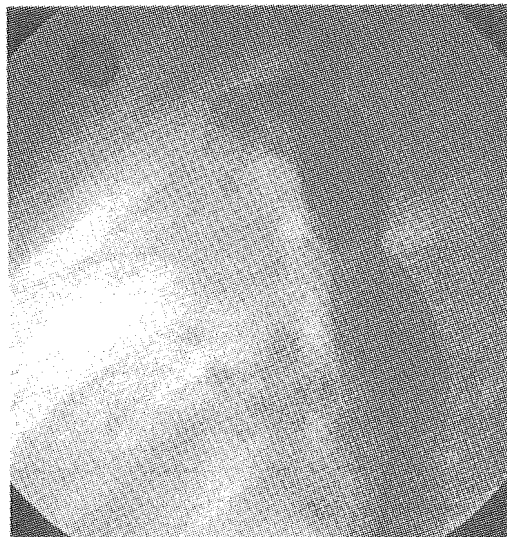
图4

症例3

a



b



c



d



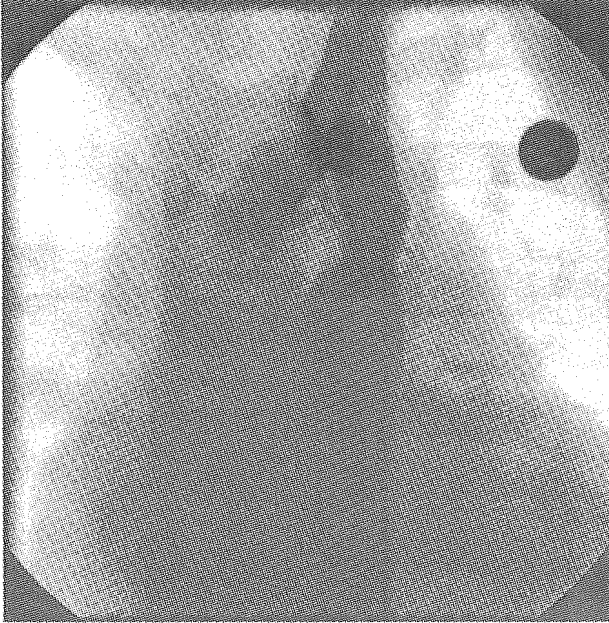
e



图5

症例4

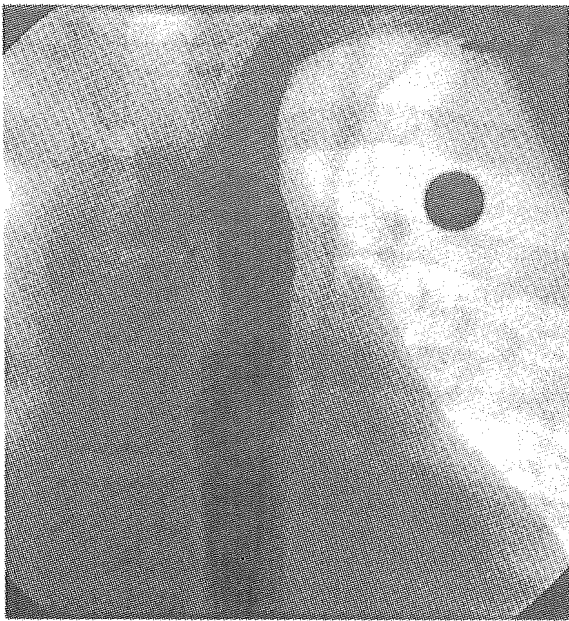
a



b



d



c



图6

手術症例

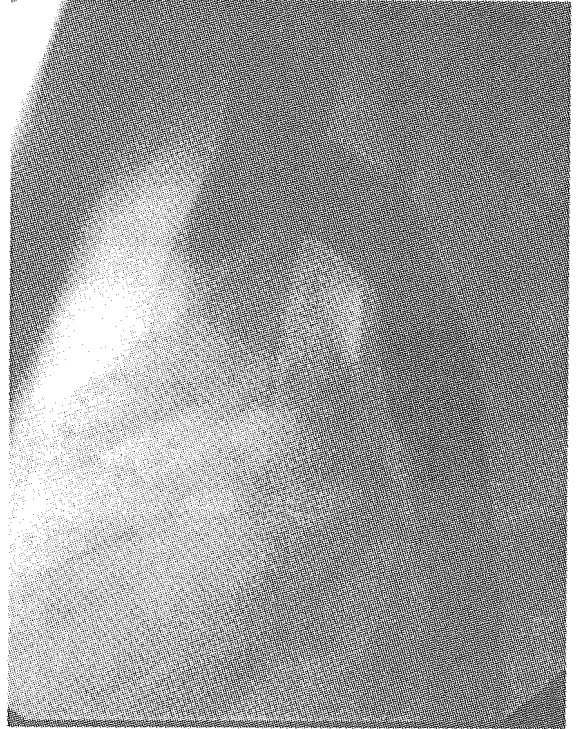
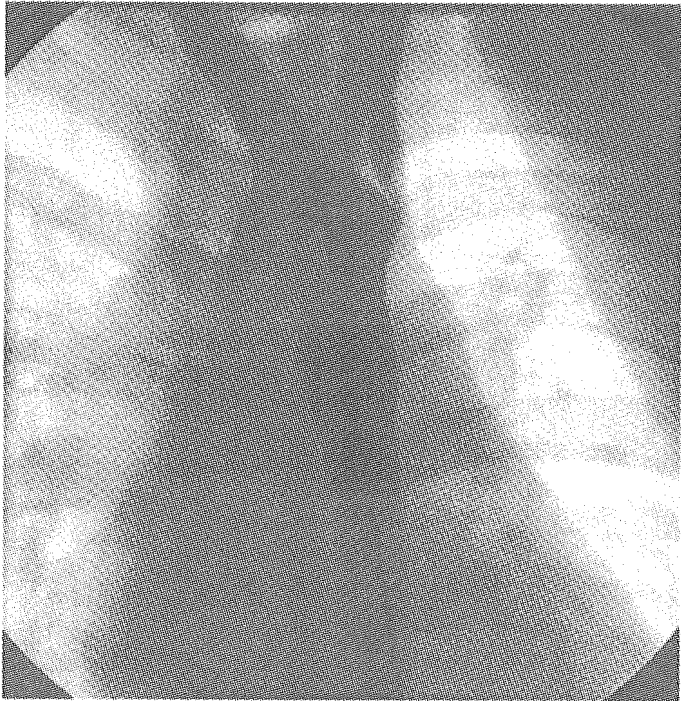


图7

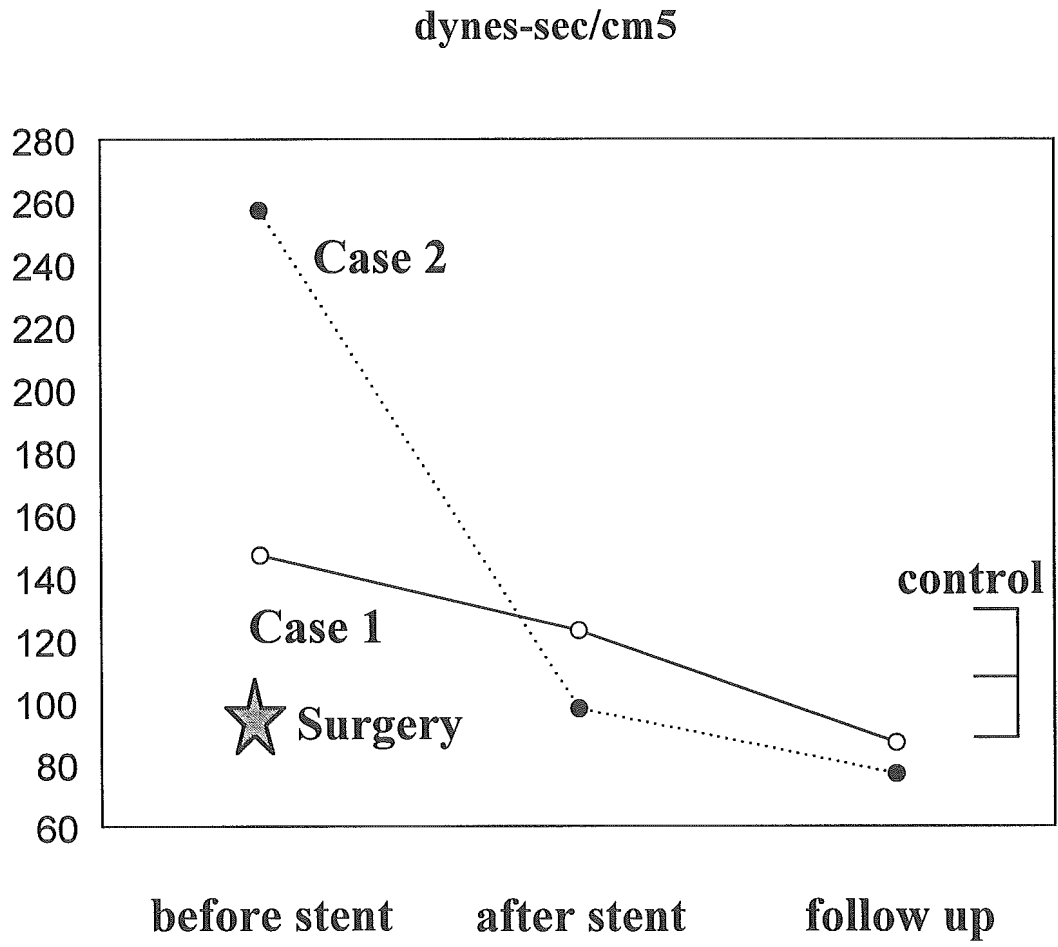
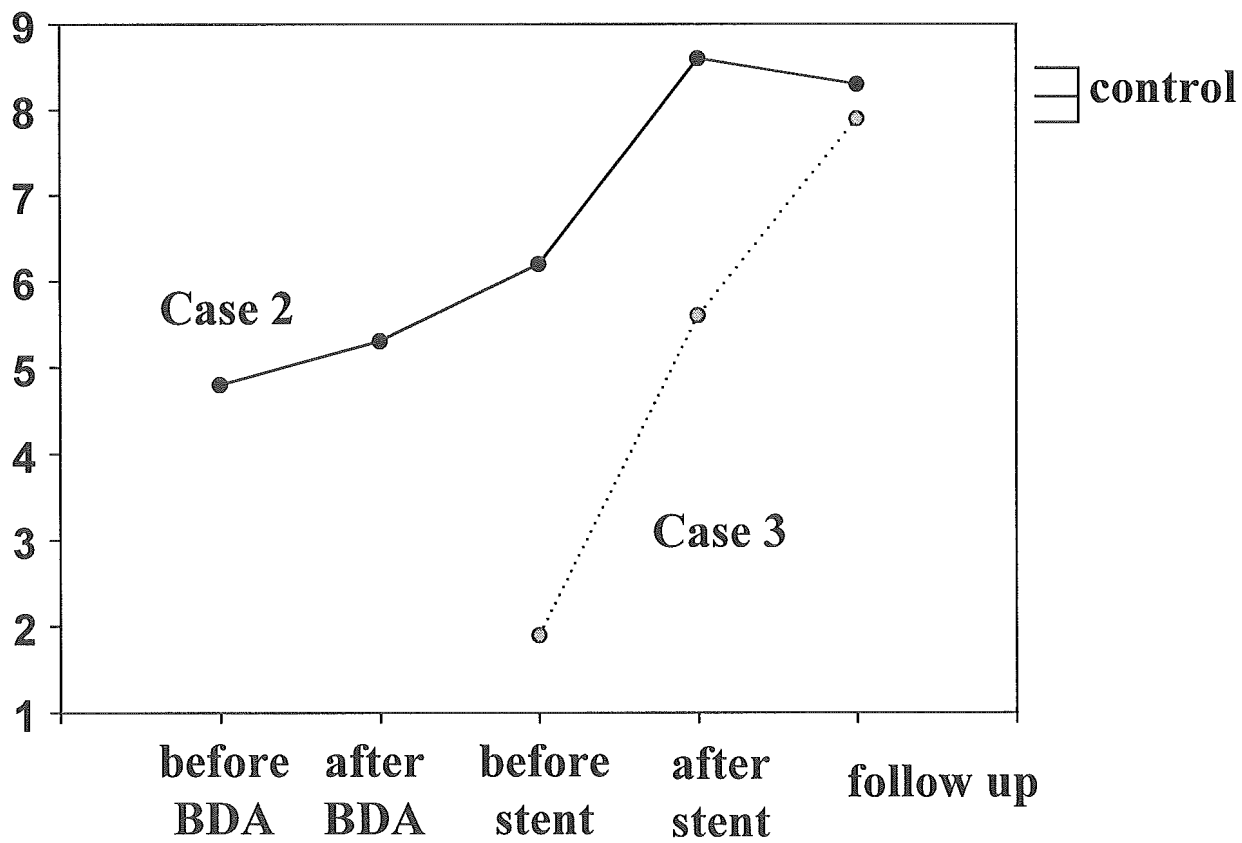


図8

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・小児疾患臨床研究事業)
分担研究報告書

内科的ステント外科的ステント留置術に関する研究

分担研究者 石川 司朗 福岡市立こども病院 第一内科部長
佐川 浩一 福岡市立こども病院 循環器科医師

研究要旨

主要体肺動脈側副血行を伴う肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損 (PA-VSD-MAPCA) に対して Rastelli 型心内修復術が行われるが、術前後肺動脈狭窄病変に対する治療手段としてカテーテルインターベンションによるバルーン拡大術が候補として挙げられる。しかし、狭窄部は非常に複雑な形態や根治術前の狭窄に対する治療法としてのバルーン拡大術やステント留置術は非常に困難であり、治療に難渋しているのが現状である。そこで外科的にステントを留置することも方法として考えられる。当院におけるバルーン拡大術の現状と、外科的ステント留置術を検討した。

また、今後日本でも行われるようになると考えられる心房中隔欠損症 (ASD) 患者に対する Amplatzer Septal Occluder の適応患者の実態調査を行った。

A. 研究目的

主要体肺動脈側副血行を伴う肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損 (PA-VSD-MAPCA) に対して Rastelli 型心内修復術が行われるが、術後にも右心室圧上昇症例が見られる。また、根治術に到達できない肺動脈の発育が不良な症例に対する治療としてのバルーン拡大術やステント留置術が選択肢として考えられるが、その手技は非常に困難である。そこで、肺動脈形成術時に外科的にステント留置するという方法が当院で行われている。PA-VSD-MAPCA に対するバルーン拡大

術と外科的ステント留置術の現状を報告する。

また、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

当院が経験した最終修復術後 50 例のうち、心臓カテーテル検査を施行した well PA 群 13 例と poor PA 群 17 例を比較検討すると、心内修復術後