

第80回東京女子医科大学学会総会

シンポジウム「東京女子医大 小児医療の最前線！— “なおらない” から “なおる！” へ—」

Part 1

(2) こどもの心臓病のカテーテル治療

東京女子医科大学病院循環器小児科

スギヤマ ヒサシ
杉山 央

(受理 平成27年2月23日)

The 80th Annual Meeting of the Society of Tokyo Women's Medical University
Symposium "The Frontier Pediatric Practice at Tokyo Women's Medical University"

Part 1

(2) Catheter Intervention for Congenital Heart Disease

Hisashi SUGIYAMA

Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women's Medical University Hospital

Balloon atrial septostomy was developed by Dr. Rashikind in 1966, and it was the first catheter intervention performed in the clinic. Subsequently, various catheter interventions were developed. Catheter interventions are beneficial in children with congenital heart disease because they are less invasive, and result in low mortality and morbidity. Presently, congenital defects such as atrial septal defect can be treated using nitinol wire devices such as the Amplatzer device. Catheter interventions are used as first-line therapy in patients with patent ductus arteriosus, atrial septal defect, and pulmonary valve stenosis. In the future, percutaneous pulmonary valve replacement or percutaneous mitral valve repair will be introduced in Japan.

Key Words: catheter intervention, congenital heart disease, balloon angioplasty, Amplatzer device

はじめに

小児の心臓カテーテル治療の歴史は、1966年 Rashikind が完全大血管転位の乳児に対してカテーテルによる心房中隔裂開術を開発したことから始まる。冠動脈に対するバルーン治療が1970年代に始まったことから考慮すると、先天性心疾患に対するカテーテル治療はカテーテル治療の歴史の中で最も早い時期から行われたことになる。それ以降、動脈管開存 (patent ductus arteriosus : PDA) に対するカテーテル治療を始め、多くのカテーテル治療法が開発されて臨床に用いられるようになっていく。小

児のカテーテル治療の特徴として、①カテーテル治療のみで根治性がある手技、②手術との組み合わせで治療をする補助的な役割を担う手技、③心臓術後の遺残循環障害に対する治療とに分けられる。複雑心奇形の場合は複数回の手術が必要であり、ほとんどがカテーテル治療のみでは根治できないため、しばしば心臓手術の前後で手術リスクを軽減させるために施行したり、手術回数を減らす目的で行われる。

従来、先天性心疾患はこどもの心臓病を意味することが多かったが、現在、小児期に複雑心奇形の手術をした患者はさまざまな術後遺残循環を抱えなが

ら成人期に達している。そのため、カテーテル治療も次第に成人年齢が対象となることも多く、新生児期から成人期そして老年期まで幅広い年齢層が対象となる。また、先天性心疾患の疾患の多様性から手技自体も多様であり、低頻度・多種類のカテーテル治療手技という特徴をもつ。これらのことが、手技の習熟や教育・伝承の困難になる要因となり、さらに医療経済的に新規デバイスの開発が進みにくいという問題点につながる。

1. 日本の小児カテーテル治療の現況

現在、日本では年間約 4,000 件の小児・先天性心疾患に対するカテーテル治療が行われている¹⁾(日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会データ)。最も多いカテーテル治療はバルーン血管形成術で全体の約 30% である。対象血管は末梢肺動脈狭窄が最も多く²⁾³⁾、他に大動脈縮窄⁴⁾、体静脈狭窄などがある。バルーン肺血管形成術の有効率は 60~80% 前後と必ずしも高くないが⁵⁾、超高耐圧バルーン、カッティングバルーンなどの登場により有効率は高くなることが期待されている⁶⁾。バルーン血管形成術が無効な場合や困難な場合はステント留置術を考慮することになるが、日本での施行件数は年間 50~70 例程度とさきわめて少ない。この理由として末梢血管に適応があるステントが限られていることが主な理由とされるが、ほかに小児に対するカテーテル治療施設の集約化が遅れていること、医師、患者双方に保守的、保存的な治療を好む傾向が強いことなどがあげられる。このような状況を鑑みて、2014 年から医師主導型治験として新しいステントの治験が始まっており、わが国でも複数のデバイス選択が可能になれば、さまざまな血管狭窄に対してステント留置が普及すると期待される。バルーン弁形成術も頻度の高い治療手技であり、特にバルーン肺動脈弁形成術は第 1 選択の治療とされている⁷⁾。一方、大動脈弁狭窄で弁閉鎖不全がほとんどない例に限り、カテーテル治療が選択されることが多い。

欠損孔を閉鎖したり、血管を塞栓する手技としては、Amplatzer™ septal occluder を用いた経皮的心房中隔欠損閉鎖術が年間約 900~1,000 件と手術に匹敵する治療数になっている¹⁾。心房中隔欠損(atrial septal defect: ASD)においては、その約 70~80% でカテーテル治療が可能とされており⁸⁾、人口および罹患率から考慮すると将来的には年間 1,200~1,500 件の ASD カテーテル閉鎖術が行われるようになると推測されている。PDA に関しては、未熟児動脈管

を除くと、ほぼカテーテルで治療可能であり、小さい動脈管にはコイル、やや太い動脈管には Amplatzer™ duct occluder が使用される。未熟児、新生児の動脈管はインドメタシナトリウム等の薬物的閉鎖により手術を回避できる例が多いが、薬物抵抗性の動脈管に対して開胸による動脈管結紮術に替わる新しいカテーテル治療器具の開発が期待される。その他、異常血管、動静脈瘻に対してコイル塞栓術やバスキュラー・プラグによる塞栓術の件数が増加している。

2. カテーテル治療が行われる主な疾患とその実際

1) 肺動脈狭窄に対するバルーン肺動脈形成術

1983 年に Lock ら⁹⁾による動物実験での肺動脈狭窄に対するバルーン血管拡張術(balloon angioplasty: BA)の報告以来、BA は肺動脈主幹部、末梢性肺動脈、大動脈、腎動脈、大静脈を対象として施行されている²⁾³⁾。Blalock-Taussig (BT) シャントなどの人工血管、Rastelli 術後などの人工導管、homograft に対しても試みられることがある。肺静脈狭窄に対する BA は短期効果のみであり有効性に乏しい。2009 年日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会アンケートによると、アブレーションを除くインターベンション件数 2,668 件のうち 830 件(31%)、Amplatzer™ septal occluder を除いたインターベンション件数 2,034 件のうち 41% を占める¹⁾。ステント留置数は 87 件と約 10 倍の差があり、欧米に比較して BA の比率が高い。これは日本では入手可能なステントの種類が限られていること、成長を考慮するとステント留置が躊躇されること、人口あたりの施設数が多く技術的に比較的容易な BA が好まれること、等が原因と考えられる。

病態：狭窄にはいくつかの原因が考えられその病態を把握しておくことが必要である。①術後瘢痕狭窄：肺動脈狭窄で最も頻度が高い。BT シャント術後、主要体肺動脈側副血行路の肺血管統合術後、大動脈縮窄術後などがある。②血管組織の低形成、過形成等の組織学的な狭窄：William's syndrome や Allagile syndrome の末梢性肺動脈狭窄、大動脈縮窄、腎動脈狭窄などがある。③屈曲狭窄：肺動脈分枝部に屈曲による組織の折れ込みによって狭窄が生じる。Fallot 四徴症術後左肺動脈狭窄が代表的である。④血管等の周囲組織からの圧迫狭窄：完全大血管転位術後 Le Compte 手技による肺動脈分枝部における大動脈の後方から圧迫狭窄、血腫などによる

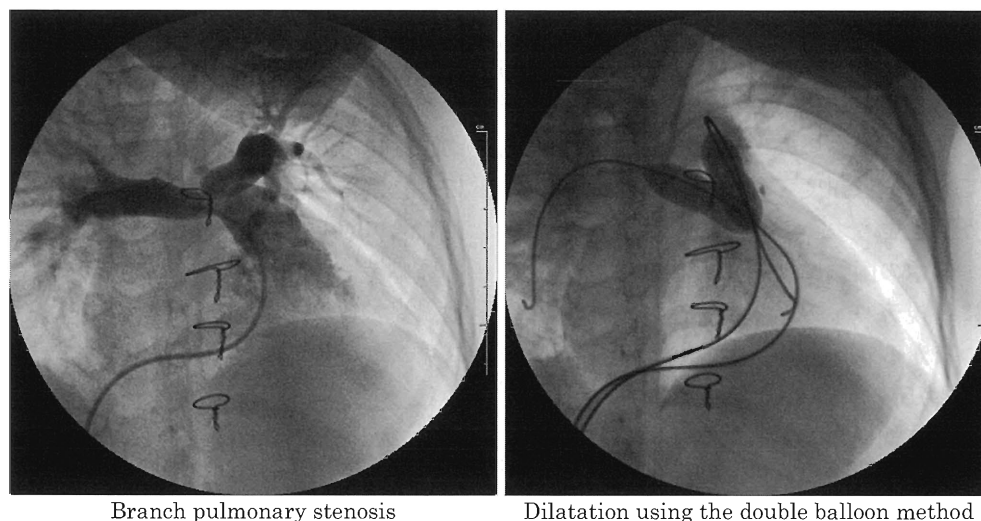


Fig. 1

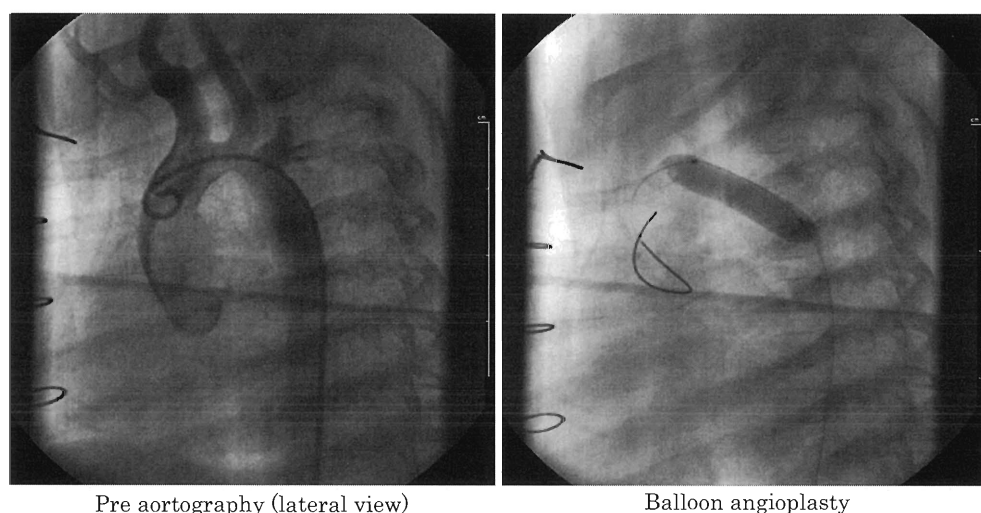


Fig. 2

conduit 狭窄, 左肺静脈の大動脈からの圧迫狭窄, 主肺動脈による左冠動脈主幹部への圧迫狭窄などがある。腎動脈狭窄は組織学的には fibromuscular dysplasia による中膜肥厚が多い。大静脈では右上肺静脈還流異常における Williams 手術術後の上大静脈狭窄, Mustard 手術, Senning 手術による心房内ルート狭窄がみられる。临床上, 血管狭窄は単一の要因で起きているものは少なく複合的要因であることがほとんどである。バルーン血管形成術の効果機序としては肥厚した内膜, または中膜の一部から全層にわたる亀裂により拡張する。治療後経過に内膜は修復されるため長期的な問題は少ない。合併症としては術後狭窄では血管周囲組織が癒着しているため血管外漏出の危険は少ないが, 血管壁の中膜全層および外弾性板まで亀裂が生じた場合, 外膜および血管

周囲組織が血圧により遠心性に拡張し仮性動脈瘤が生じる。カテーテル治療後の再狭窄は中膜から平滑筋細胞が遊走, 増殖して内膜, 中膜の線維性肥厚をきたすことで生じるとされている。治療適応は一般に肺動脈主幹部では圧較差 30 mmHg 以上または右室収縮期圧/左室収縮期圧(大動脈収縮期圧)0.6 以上である。分岐部末梢性肺動脈狭窄では, 健側肺が代償するため圧較差は参考にとどめ(圧較差 15 mmHg 以上), 造影による形態, 肺血流シンチグラム(右/左肺血流を算出し左肺動脈狭窄は 2.5 以上, 右肺動脈狭窄は 0.5 未満)を勘案して適応を決める(Fig. 1)。第 2 分枝以降の末梢の肺動脈狭窄に対しては, 多発性で右室圧上昇に寄与していると考えられたり, 残存肺血管床の確保が必要と考えられる病態で形態的に BA が有効であると推測される病変に対

して適応がある。大動脈縮窄に対しての治療適応は圧較差 20 mmHg 以上とされているが、形態的な狭窄が明らかで左室壁の肥厚がみられたり、トレッドミル運動負荷試験で収縮期血圧 200 mmHg を超えるような症例には圧較差にかかわらず適応となる (Fig. 2)。未手術の大動脈縮窄に対する BA の適応は controversial である。また、大静脈への適応は圧較差、形態、症状を勘案して総合的に判断する。

2) 大動脈縮窄に対するバルーン血管形成術

大腿動脈の過度の損傷を避けるためシースはなるべく小口径が望ましく、ダブルバルーン法を使うことが多くなる。ワイヤーは J 型またはピグテイル形状にカールをつけ血管損傷を防ぎ、望ましくない冠動脈への誤挿入などに注意しながら挿入する。循環動態への影響を最小限にするため in/deflation のすべての操作は 10~15 秒以内とする。合併症として動脈瘤の発生が危惧されるため、外科との十分な討議をして適応を決定することが必要であり、体重 25 kg 以上であれば BA よりステント留置を考慮する。

成績：肺動脈狭窄に対する成功を最狭窄部径の 50% 以上の拡張または圧較差の 50% 以上の減少と定義すると、成功率は 50~60% であると報告されている⁹⁾。2009 年日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会アンケートによると肺動脈狭窄 88%、大動脈縮窄術後 87% となっている¹⁾。成功の定義の違いがあるため比較できないが、前述基準を厳格に適用すると実際の成功率は 60~80% と推測される。

3) 血管狭窄性病変に対するステント留置術

先天性心疾患に対するステント留置術は 1980 年代後半から実施されている。肺動脈狭窄に対する使用実績が最も多く、次いで大動脈縮窄、大静脈狭窄などに使用される。ステントが留置された部位は成長しないことから、成長途上の小児において通常バルーン血管形成術が第 1 選択の治療として実施される。しかし、狭窄率が小さい病変、長い範囲にわたる狭窄病変、elastic recoil を呈する病変などではバルーン血管形成術の効果は十分ではなく、狭窄の解除にはステント留置術が不可欠となる病変が存在する。日本では肺動脈狭窄に使用できるステントが限られているため施行数が少ないが、現在プラチナ素材のステントの治療が進行中であり将来の導入が期待される。

4) 心房中隔欠損 (atrial septal defect : ASD)

ASD は全先天性心疾患の約 6~10% を占める。家族性の発生を示す例も報告されており遺伝性の症候

群の一部として発生するものもある。ASD は欠損部位により二次孔型 (卵円窩近傍での欠損)、一次孔型 (心房中隔の前下方面での欠損)、静脈洞型 (上大静脈または下大静脈近傍での欠損) に分類される。大きな短絡がある場合、右房および右室に圧負荷がかかり、肺動脈高血圧、肺血管抵抗の上昇、右心室の肥大をきたす。さらに加齢により高齢者は心房細動が発生することがある。適切な時期に治療しないと肺血管抵抗の上昇により心房間でのシャント方向が右-左となり Eisenmenger 症候群を発症することがある。

治療：右心系に負荷の所見がみられる場合 (一般的に肺体血流比 >1.5)、奇異性脳梗塞の既往がある場合に治療適応がある。小さな二次孔型 ASD は 2 歳頃までに自然閉鎖することがあり、残存しても奇異性脳梗塞などのリスクがない限り治療の適応にはならない。また、一次孔や静脈洞欠損はその形態からカテーテル治療の適応とはならない。二次孔型 ASD で適切な解剖学的特徴 (残存心房中隔壁) が存在する場合には、カテーテル治療が選択される^{9)~11)}。

Amplatzer™ septal occluder システムを用いたカテーテル治療は 2 枚の disc とそれを結ぶ筒が一体になったもので、ニッケル・チタン (ニチノール) 合金製の細いワイヤーを網状に編んであり、中にポリエステル製の布が挟み込んである構造をしている (St. Jude Medical 社が製造、販売)。デバイスの特徴はワイヤーが超弾性合金であり伸縮性に富んでいるため細長くした状態でデリバリーシースを通して留置することができる。わが国では 2005 年 8 月から臨床使用が開始され、日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会および日本心血管インターベンション学会で設定された施設基準、術者基準により治療が行われ、2013 年 11 月現在全国で 50 施設が認定されている。欠損孔の位置、大きさによっては閉鎖できないことがあり、事前の経食道心エコーで欠損孔およびその周囲の中隔壁の計測で適応を判断するが、二次孔欠損では全体の約 20~30% は治療困難と判定される。カテーテル治療は入院期間が手術と比較し短く、退院後ただちに社会復帰できることが大きな利点である。

成績：わが国では 2005 年開始から 2013 年 5 月まで累計 4,033 件に施行され、合併症として大動脈への浸食が 9 例、脱落が 18 例報告されているが、デバイスに関連する死亡例の報告はない。

5) 動脈管開存 (patent ductus arteriosus : PDA)

全先天性心奇形の5~10%を占め、未熟児に多くみられる。動脈管は肺動脈と大動脈の間を短絡する胎児循環遺残である。一般に、出生後動脈血酸素飽和度の上昇およびプロスタグランジン濃度の低下が起こり、これにより生後10~15時間で動脈管の閉鎖が起こるが、何らかの原因でその過程が障害されるとPDAとして残存する。血行動態的には動脈管の大きさに依存するが、動脈管が細い場合は症状が現れることはほとんどない。一方、大きい場合は大量の左右短絡を引き起こし、心不全徴候を呈することがある。大きな短絡の場合、治療が遅れると肺動脈高血圧、肺血管抵抗の上昇をきたし、最終的には右左短絡をきたしEisenmenger症候群になることがある。呼吸状態の悪化を伴う未熟児では、プロスタグランジン合成阻害薬(インドメタシナトリウム)投与による薬物的閉鎖をする。薬物が無効の場合は、外科的結紮の適応となる。乳児期以降であればPDAに対する経カテーテル閉鎖術としてFlipperコイル閉塞術、Amplatzer™ duct occluderを使用¹¹⁾することによりほとんどの例で治療可能である。

Flipperコイルは、Cook社製Detachable機能を持つ0.035インチコイルで、材質はニッケル・クロム合金(インコネル)でありMRI対応である。サイズはループ径3mm, 5mm, 6.5mm, 8mmがある。ダクロンファイバーがコイルに付着しており血栓化を促進する。後述するAmplatzer™ duct occluderの登場により複数個使用する煩雑な手技はほとんどされなくなり、最小径2mm以下で使用されることがほとんどである。日本Pediatric Interventional Cardiology学会の全国調査によると全国で年間約180~250件治療され重篤な合併症の報告はきわめて少ない¹⁾。

Amplatzer™ duct occluderを用いた治療^{12)~15)}は動脈管を閉じるオクルーダーと呼ばれる閉鎖栓と、この閉鎖栓を動脈管までは運ぶデリバリーシステムから構成されている。閉鎖栓は、ニッケル・チタン(ニチノール)製の細いワイヤーをメッシュ状に編みこんだ円盤のような構造である(St. Jude Medical社製)。ニッケル・チタンは形状記憶合金・超弾性合金と呼ばれる金属でMRI対応である。Amplatzer™ septal occluder同様、日本Pediatric Interventional Cardiology学会および日本心臓血管インターベンション学会で設定された施設基準、術者基準により治療が行われている。2013年11月現在全国で34

施設が認定されている。1年後完全閉塞率は99.7%と良好であり、2012年末の統計で累計630件治療されている¹⁴⁾。わが国で本デバイスに関連する死亡例の報告はない。

3. 将来の展望

欧米では肺動脈弁に対する経皮的肺動脈弁留置術¹⁶⁾、僧帽弁閉鎖術に対するクリッピング術、心室中隔欠損に対するカテーテル閉鎖術など先進的な取り組みがなされており、わが国でも早期の導入が望まれる。

今後、先天性心疾患のカテーテル治療はますます領域が広がり発展してくと考えられる。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) JPIC NEWS LETTER No.21 日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会 (2010.9)
- 2) Lock JE, Castaneda-Zuniga WR, Fuhrman BP et al: Balloon dilatation angioplasty of hypoplastic and stenotic pulmonary arteries. *Circulation* **67**: 962-967, 1983
- 3) Lock JE, Niemi T, Einzigt S et al: Transvenous angioplasty of experimental branch pulmonary artery stenosis in new born lambs. *Circulation* **64**: 886-893, 1981
- 4) Singer MI, Rowen M, Dorsey TJ: Transluminal aortic balloon angioplasty for coarctation of the aorta in the newborn. *Am Heart J* **103**: 131-132, 1982
- 5) Kan JS, Marvin WJ Jr, Bass JL et al: Balloon angioplasty-branch pulmonary artery stenosis: results from the Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies Registry. *Am J Cardiol* **65**: 798-801, 1990
- 6) Sugiyama H, Veldtman GR, Norgard G et al: Bladed balloon angioplasty for peripheral pulmonary artery stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* **62**: 71-77, 2004
- 7) Kan JS, White RI Jr, Mitchell SE et al: Percutaneous balloon valvuloplasty: a new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis. *N Engl J Med* **307**: 540-542, 1982
- 8) Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS et al: Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol* **39**: 1836-1844, 2002
- 9) Harper RW, Mottram PM, McGaw DJ: Closure of secundum atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder device: techniques and problems. *Catheter Cardiovasc Interv* **57**: 508-524, 2002
- 10) Kaya MG, Baykan A, Dogan A et al: Intermediate-term effects of transcatheter secundum atrial septal defect closure on cardiac remodeling in children and adults. *Pediatr Cardiol* **31**: 474-482,

- 2010
- 11) **Knepp MD, Rocchini AP, Lloyd TR et al:** Long-term follow up of secundum atrial septal defect closure with the amplatzer septal occluder. *Congenit Heart Dis* **5**: 32–37, 2010
 - 12) **Brunetti MA, Ringel R, Owada C et al:** Percutaneous closure of patent ductus arteriosus: a multiinstitutional registry comparing multiple devices. *Catheter Cardiovasc Interv* **76**: 696–702, 2010
 - 13) **Bilkis AA, Alwi M, Hasri S et al:** The Amplatzer duct occluder: experience in 209 patients. *J Am Coll Cardiol* **37**: 258–261, 2001
 - 14) **Pass RH, Hijazi Z, Hsu DT et al:** Multicenter USA Amplatzer patent ductus arteriosus occlusion device trial: initial and one-year results. *J Am Coll Cardiol* **44**: 513–519, 2004
 - 15) **Shabbir M, Akhtar K, Maadullah et al:** Transcatheter closure of large sized patent ductus arteriosus using the amplatzer duct occlude device. *J Coll Physicians Surg Pak* **19**: 275–278, 2009
 - 16) **McElhinnery DB, Hellenbrand WE, Zahn EM et al:** Short- and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve replacement in the expanded multicenter US melody trial. *Circulation* **122**: 507–516, 2010
-