

原 著

## 本邦における心室中隔欠損に対する 経皮的カテーテル閉鎖術の可能性

浅田 大<sup>1,3)</sup>, 富田 英<sup>2,3)</sup>, 藤井 隆成<sup>2,3)</sup>, 樽井 俊<sup>2,3)</sup>, 宮原 義典<sup>2,3)</sup>, 石野 幸三<sup>2,3)</sup><sup>1)</sup> 京都府立医科大学小児科<sup>2)</sup> 昭和大学小児循環器・成人先天性心疾患センター<sup>3)</sup> 昭和大学横浜市北部病院循環器センター

### Percutaneous Transcatheter Closure of Ventricular Septal Defects in Japan

Dai Asada<sup>1,3)</sup>, Hideshi Tomita<sup>2,3)</sup>, Takanari Fujii<sup>2,3)</sup>, Suguru Tarui<sup>2,3)</sup>,  
Yoshinori Miyahara<sup>2,3)</sup>, and Kozo Ishino<sup>2,3)</sup><sup>1)</sup> Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan<sup>2)</sup> Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital, Tokyo, Japan<sup>3)</sup> Cardiovascular Center, Showa University Northern Yokohama Hospital, Kanagawa, Japan

**Background:** Percutaneous transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects (PMVSD) is becoming increasingly common. However, in Japan, surgical closure is the only curative treatment currently available.

**Methods:** We retrospectively analyzed the age, weight, and laboratory data of patients with VSD who had been evaluated at our department between September 2007 and August 2016. Using eligibility criteria for safe closure based on previous reports, we identified the patients eligible for percutaneous closure with the Amplatzer duct occluder I (ADO I) were identified.

**Results:** Of the 359 patients included in the study, VSD in 102 patients spontaneously closed and that in 121 patients required surgical closure. VSD in 136 patients did not close and the patients were followed-up without closure. Of these 136 patients, 101 had PMVSD, of whom 21 met eligibility criteria for percutaneous closure using the ADO I.

**Conclusion:** Our results suggest that among the patients who were followed-up without closure, a certain percentage of patients meet the criteria for percutaneous closure. Numerous patients with VSD may benefit from minimally-invasive percutaneous closure if it is introduced in Japan.

**Keywords:** ventricular septal defect, transcatheter closure, Amplatzer duct occluder I, complete atrio-ventricular block

**背景：**膜様部心室中隔欠損（PMVSD）に対する経皮的カテーテル閉鎖術の報告が増加しているが、現在日本における治療方法は外科手術のみである。

**方法：**2007年9月～2016年8月に当科で診療を行ったVSD患者の年齢、体重、検査データを後方視的に検討し、Amplatzer duct occluder I (ADO I)による経皮的閉鎖術の適応基準を満たす症例を抽出した。適応基準は、過去の報告を参照し、安全に閉鎖できると考えられる基準を設定した。

**結果：**計359名のVSD患者のうち、自然閉鎖を102名に認め、121名に外科手術による閉鎖を行い、現在も閉鎖していない136名の経過観察を続けていた。経過観察を続けている136名のうちPMVSD

2018年7月23日受付、2019年2月18日受理

著者連絡先：〒602-8566 京都市上京区河原町通り広小路上る梶井町465 京都府立医科大学小児科 浅田 大

doi: 10.9794/jspccs.35.119

を 101 名に認め、ADOI による閉鎖基準を 21 名が満たしていた。

**結論：**経過観察されている症例の中にも経皮的閉鎖の適応を満たす患者は一定の割合で存在すると考えられ、低侵襲治療である経皮的閉鎖術が本邦へ導入されれば、多くの患者が恩恵を受ける可能性がある。

## 背景

先天性心疾患に占める心室中隔欠損 (VSD) の割合は約 30% と最多で、心エコーの発展により 1,000 出生中 50 人に認めると指摘されている<sup>1)</sup>。VSD は膜様部、流入部、肉柱部、流出部の 4 型に分けられ、アジア人は欧米に比し流出部型が多いが、その中でも膜様部心室中隔欠損 (PMVSD) が多くを占める。大動脈弁の 3 分の 1 以下である小欠損は容量負荷とならず治療の必要はないとしているが、中～大欠損の VSD は肺血流が増加するため治療介入が必要となり、乳幼児期を無事乗り越えても容量負荷が残るものは閉鎖の適応がある<sup>2,3)</sup>。

現在日本における VSD に対する治療方法は外科治療のみであるが、Amplatzer PMVSD occluder を用いた、PMVSD に対するカテーテル閉鎖が 2003 年 Bass らにより初めて報告されて以来、近年海外では経皮的カテーテル閉鎖術の報告が増加している<sup>4)</sup>。筋性部心室中隔欠損を閉鎖する Amplatzer Muscular VSD Occluder は、外科的閉鎖が困難な筋性部 VSD を適応としてすでに FDA の承認を得ており、2011 年の AHA による Scientific Statement でも体重 5 kg 以上で、有意な血行動態的異常を伴う筋性部 VSD に対し、カテーテル治療の推奨レベルは class IIa とされている<sup>5)</sup>。しかし、Amplatzer PMVSD occluder を用いたカテーテル治療は、治療後の完全房室ブロック (CAVB) の発生が問題となり、米国でも未だ認可されていない<sup>6)</sup>。

CAVB への対策として、肺動脈側のディスクを有しておらず大動脈側のディスクも Amplatzer PMVSD occluder に比べ小さい Amplatzer duct occluder I (ADO I) を用いることで、ヒス束を圧迫せず治療後の CAVB の発生が予防できる可能性があり、Lee らは PMVSD を有する 21 例に ADO を用いた VSD 閉鎖術を施行し、永続性の CAVB を 1 例も生じなかつたと報告している<sup>7)</sup>。2009 年に本邦でも ADO が導入され、入手できるようになった<sup>8)</sup>。

以上の知見より、ADO による PMVSD 閉鎖術は少ない侵襲で安全に施行できる治療法と考えられ、CHD の中で最も頻度の高い PMVSD に対するカテーテル治療の安全性および有効性が検証できれば、VSD

に対する新たな低侵襲治療となる可能性があり、患者の利益は大きい。今回我々は、潜在的に ADO による経皮的閉鎖術の適応となり得る PMVSD の頻度を検討した。

## 方 法

2007 年 9 月～2016 年 8 月に昭和大学横浜市北部病院循環器センターで診療を行った VSD 患者の年齢、体重、検査データ（経胸壁心エコー、心臓カテーテル、心電図）を後方視的に検討し、ADO 閉鎖術の適応基準を満たす PMVSD 症例を抽出した。本研究における ADO による PMVSD 閉鎖適応基準は、過去の論文を参照し、また、VSD に対するカテーテル治療を多数実施している術者の意見から合併症なく閉鎖できる基準として、我々は以下のように設定した<sup>2,7,9,10)</sup>。

### 適応基準

- 1) 心エコー上左室容量負荷を認める：四腔断面像で右心系に比べ明らかな左心系の拡大を認め、左房/大動脈径比  $\geq 1.2^{11)}$ 、エコー上の肺体血流比  $\geq 1.5$ 、M-mode で計測した左室拡張末期径 (mm)  $\geq 1.2 Z\text{-score}^{12)}$  のうちいずれか 1 つを満たす
- 2) 右室側欠損孔径 7 mm 以下
- 3) 体重 10 kg 以上

### 除外基準

- 1) 大動脈弁と欠損孔上縁の距離が 3 mm 以下に近接
  - 2) 大動脈弁右/無冠尖逸脱 (R/NCCP) を認める
  - 3) 欠損孔が流出路/流入路へ進展している
  - 4) 中等度以上の弁逆流<sup>11,13)</sup>、心電図異常を認める
- 左室容量負荷における左室拡張末期径に関しては、左室拡張末期容積の計算に Teichholz 法が用いられることが多く、この計算式は拡張末期径を 3 乗して求めたため、1.2 Z score 以上であれば拡張末期容積が正常の 150% 以上あり有意な容量負荷がかかっていると考え設定した。使用する閉鎖栓のサイズは、欠損孔右室側の計測値 +1～2 mm の肺動脈側デバイス径を持つ ADO を選択することを想定した<sup>9)</sup>。これは ADO の大動脈側ディスクを左室側に、肺動脈側ディスクを右室側に留置して閉鎖を行うが、欠損孔が 7 mm までで

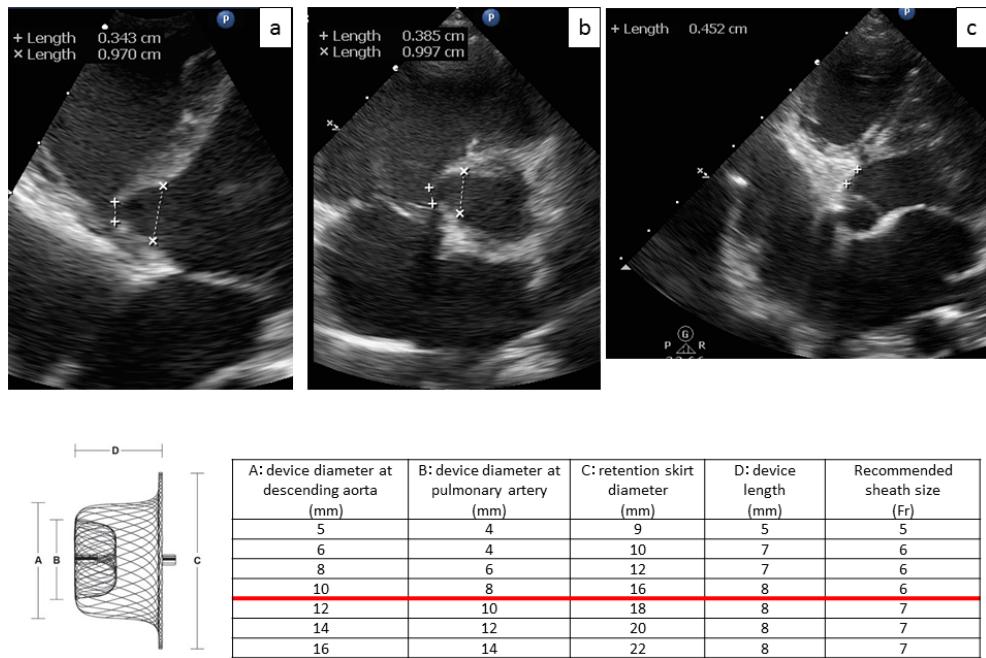


Fig. 1 PMVSD size in TTE

a: 4-chamber view with membranous porch. b: short-axis view. c: aortic rim in apical 5-chamber view. We measured both LV side and RV side of VSD. LV; left ventricle, RV; right ventricle, PMVSD; perimembranous ventricular septal defect, TTE; transthoracic echocardiogram

あれば 10/8までのサイズで収まり、デリバリーシステムは 6Fr と Low profile であることより設定した。また、経皮的閉鎖の合併症として CAVB や大動脈弁、三尖弁逆流が知られているが、ADO10/8 は retention skirt が 3mm であり、大動脈弁と欠損孔上縁が 3mm 以内に近接するものや、すでに有意な心電図異常を認めるもの等は除外した。本研究における実際の計測方法と ADOI に関して Fig. 1 に示す。VSD の大きさは経胸壁エコー (TTE) を用いて複数断面から左室側と右室側を計測し、最も大きく計測される右室側の径を基に ADO のサイズを決定した<sup>9)</sup>。また AHA の statement で、筋性部 VSD を閉鎖する Amplatzer Muscular VSD Occluder は体重 5kg 以上に推奨されていることから<sup>5)</sup>、合併症軽減のため安全域を取り 10kg に設定した。

## 結 果

2007 年 9 月～2016 年 8 月に当科で診療を行った VSD 患者の内訳を Fig. 2a に示す。計 455 名のうち 359 名をフォローアップできた。自然閉鎖を 102 名に認め、121 名に外科治療による閉鎖を行った。また自然閉鎖を認めない 136 名の経過観察を続けている。外科治療を行った群と、経過観察を続けている群で、

PMVSD 患者はそれぞれ 69 名、101 名であった。これら PMVSD 患者に対し、ADO による閉鎖が上記基準で可能かどうかを検討した結果を Fig. 2b に示す。外科治療群では、ADO 閉鎖の適応と考えられた症例はわずか 6 例であったのに対し、経過観察群では 21 例 (20.8%) が ADO 閉鎖の適応と考えられた。この 21 例は、有意な容量負荷があると考えられるが、右室・肺動脈圧の上昇はなく治療時期に関して検討中、もしくは自然縮小を期待し経過観察を続けていた。外科治療群での非適応は、体重が小さい、欠損孔が大きいことが主な理由であり、経過観察群での非適応は欠損孔が小さく左室容量負荷を認めないことが主な理由であった。

## 考 察

本論文は单一施設の結果ではあるが、経過観察されている PMVSD 患者の 20.8% に経皮的閉鎖の適応となる可能性があることを示した。

VSD は、左室の容量負荷はないか軽く肺動脈圧は正常である小欠損、左室の容量負荷を認め、右室や肺動脈圧は正常より高いことが多いが通常左室圧の 2/3 以下であり、欠損孔の大きさは大動脈弁口より小さい中欠損 (restrictive VSD)、右室圧は左室と等圧かそ

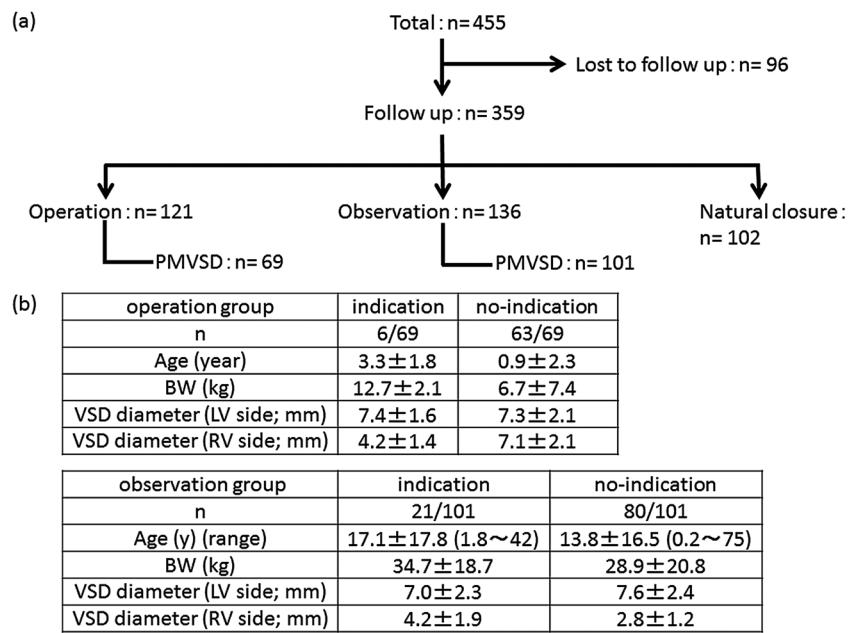


Fig. 2 The number of candidates for transcatheter occlusion

Of 359 VSD patients, 102 showed spontaneous closure, 121 underwent surgical closure, and 136 were followed up without closure. Of the 121 patients followed up after surgical closure, 69 had PMVSD, of which only 6 met the eligibility criteria for percutaneous closure using ADO I. Of the 136 patients followed up without closure, 101 had PMVSD, of which 21 met the eligibility criteria for percutaneous closure using ADO I. ADO; amplatzer duct occlude, RV; right ventricle, VSD; ventricular septal defect

れに近く、肺動脈への血流量は肺血管抵抗で規定される大欠損 (non-restrictive VSD) に分けられる。自然歴として、小-中欠損では1~2歳までに自然閉鎖が起こることが多いので、無症状で肺高血圧がなければ1~2歳まで経過観察する。一方自然閉鎖の起こらなかった中欠損以上はカテーテル治療の良い適応と考えられるが、乳児期早期の膜様部大欠損は適応とならない<sup>14)</sup>。本研究でも外科治療群においてカテーテル閉鎖の非適応と考えられた症例の多くは乳児期の大欠損孔であり、過去の報告と一致した。

VSDに対するカテーテル治療の歴史は、1988年にLockらがClamshell閉鎖栓を用いたVSD閉鎖を報告したことに始まり<sup>15)</sup>、2002年には膜様部欠損に対するAmplatzer PMVSD occluderの使用が報告された<sup>16)</sup>。しかし、Amplatzer PMVSD occluderによる閉鎖における最も深刻な合併症としてCAVBの発生が知られており<sup>17)</sup>、その発生原因として、①ヒス束が膜様部欠損孔の中隔の後下方を通っていること、②デバイスの2つのディスクが左室側は左脚に、右室側はヒス束に接するような形で留置され、時間が経過するに従って線維性変化がデバイスと中隔壁の間に生じ、刺激伝導系への障害を引き起こすものと考えられている<sup>18)</sup>。一方CAVB予防としてADOを用いた

PMVSD閉鎖が報告されており、これはADOデバイスの肺動脈側を右室側に留置して閉鎖を行うが、肺動脈側にはディスクがないこと、デバイスのwaistが長いため安定性に優れ、心周期に合わせての動きが少なく伝導系に干渉しにくいくこと、またデバイス自体も柔らかいことからCAVBの発生は低いと考えられる (Fig. 3)<sup>7)</sup>。またADOの大動脈ディスクが左室側に留置されるが、rimは2~3mmと短く、大動脈弁右冠尖や無冠尖に干渉しないことも大動脈弁逆流のriskを減らす利点と考えられ、さらにPMVSDはしばしば中隔瘤を形成することがあり、これはwind-sock型となり瘤内にADOを留置して閉鎖できることも、心内の他の構造物と干渉せず利点の1つである<sup>9)</sup>。以上より中隔瘤を伴ったVSDはちょうどPDAの形態と類似しており、ADOは理想的な閉鎖deviceと考えられている<sup>19)</sup>。さらに現在認可されているVSD occluderと比べデバイスが安価なことも利点の1つである<sup>10)</sup>。また、経皮的閉鎖は、人工心肺を必要とせず、大きな傷跡を残さないことから患者の心理面にも影響が少なく、患者の疼痛軽減、入院期間の短縮、ICUへの入室回避などの利点があげられる<sup>6)</sup>。

本研究では、外科治療群の多くは欠損孔が大きく、乳児期に治療介入が必要であり、体重も小さいため

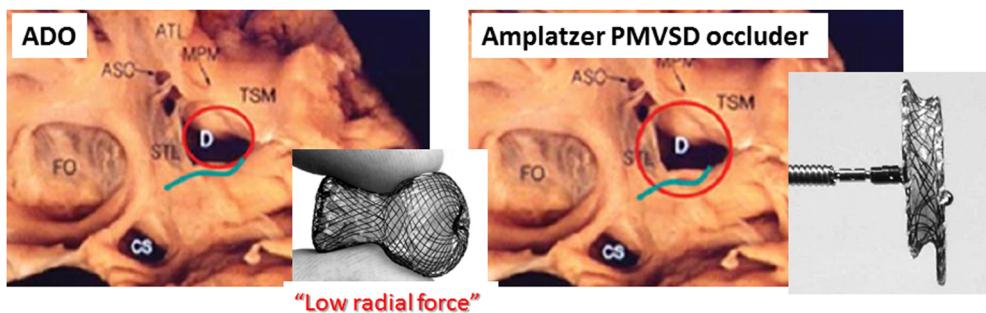


Fig. 3 Characteristic of ADO

These figures show the heart specimens from RV side. The circles reveal imaginary boundaries of ADO and Amplatzer PMVSD occluder. The green line shows the course of conduction. ADO had low radial force and no RV-side disc. These characteristics have less interference to conduction system. ADO; amplatzer duct occluder, ASC; ascending aorta, ATL; anterior tricuspid leaflet, CS; coronary sinus, D; defect, FO; foramen ovale, MPM; medial papillary muscle, PMVSD; perimembranous ventricular septal defect, RV; right ventricle, STL; septal tricuspid leaflet, TSM; trabecula septomarginalis

ADO閉鎖の適応となる症例はあまり多くないことが示唆されたが、経過観察群では幼少期に手術を必要とせず経過観察されていても、容量負荷が残存する症例は一定の割合で存在し、ADO閉鎖の良い適応となり得ることが示唆された。さらに、肺体血流比が1.5を下回る小欠損は閉鎖の必要はないと考えられてきたが<sup>20)</sup>、小欠損でも患者の死亡率に有意に影響するとの報告<sup>21)</sup>や、左室収縮・拡張機能低下を来すとする報告<sup>22)</sup>、肺高血圧のリスクに関する報告等がある<sup>23)</sup>。今回経過観察群において非適応の理由の多くは容量負荷を認めないことであったが、小欠損にも治療適応を拡大すれば経皮的閉鎖の恩恵を受ける患者が増えることが予想される。

#### 問題点

本研究の問題点として、ADOによるPMVSDの閉鎖は報告により適応に違いがあり、本研究で設定した基準がGold standardとは言えない可能性がある。また容量負荷に関しては適応基準1に4つ設けたが、いずれか1つを満たすものとし、複数の基準を満たすかは考慮していない。TTEによる画像を後方視的に検討しており心臓カテーテル検査や経食道エコーなどのデータが不足しているため、施行者によるエコーの撮り方の違いにより有意な容量負荷がどの程度であるかばらつきがあると考えられる。次に、VSDに対する治療方針は施設間の違いが大きく、今回経皮的閉鎖の適応に含めた症例の中には、施設によっては外科手術を早期に行う症例も含まれる可能性があると考えられる。一方で、自然閉鎖を認めた群で診断当初に今回設定した適応を満たしていたかどうかは検討できておらず、また経過観察群でも就学前の幼少児も含まれ、中

隔瘤を伴うものなど自然閉鎖を期待して経過を見ている症例も含まれている。今回最終フォローアップ時点の検査所見で適応の有無を判断したが、今後経過を見ていくなかで自然閉鎖した場合適応から外れるため、実際は経皮的閉鎖の適応となる割合は少な可能性がある。また今回検討した症例の中には、体格も大きく欠損孔も小さい場合、エコー上十分にaortic rimを認めたものは正確な計測がされていない症例もあり、TTE上閉鎖適応と考えられても技術的に閉鎖可能かは検討できていないことが挙げられる。以上より、本研究で経過観察群の20.8%に経皮的閉鎖の適応となる可能性があることを示したが、その中で実際経皮的閉鎖の適応となる患者数はもう少し少ないかもしれない。しかしVSDに対する経皮的閉鎖の報告は進歩しており、本邦においても適応の拡大、技術の躍進が期待される。

#### 結論

潜在的に ADO による経皮的閉鎖術の適応となり得る PMVSD の頻度を検討した。VSD に対する経皮的閉鎖術は、適応をしっかりと定めれば有効かつ安全である可能性があり、本邦への導入に期待が持たれる。

#### 利益相反

著者およびすべての共著者において日本小児循環器学会が定める利益相反に関する開示事項はない。

#### 引用文献

- 1) Scully BB, Morales DL, Zafar F, et al: Current expectations for surgical repair of isolated ventricular septal defects.

- Ann Thorac Surg 2010; **89**: 544–549, discussion, 550–551
- 2) Ghaderian M, Merajie M, Mortezaeian H, et al: Efficacy and Safety of Using Amplatzer Ductal Occluder for Transcatheter Closure of Perimembranous Ventricular Septal Defect in Pediatrics. *Iran J Pediatr* 2015; **25**: e386
  - 3) Carminati M, Butera G, Chessa M, et al: Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects: Results of the European Registry. *Eur Heart J* 2007; **28**: 2361–2368
  - 4) Bass JL, Kalra GS, Arora R, et al: Initial human experience with the Amplatzer perimembranous ventricular septal occluder device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; **58**: 238–245
  - 5) Feltes TF, Bacha E, Beekman RH 3rd, et al: Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; **123**: 2607–2652
  - 6) Butera G, Carminati M, Chessa M, et al: Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: Early and long-term results. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**: 1189–1195
  - 7) Lee SM, Song JY, Choi JY, et al: Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect using Amplatzer ductal occluder. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; **82**: 1141–1146
  - 8) 富田 英: 先天性心疾患に対するカテーテル治療—本邦への導入が期待されるdevice—. *日本小児循環器会誌* 2012; **3**: 168–173
  - 9) El Said HG, Bratincsak A, Gordon BM, et al: Closure of perimembranous ventricular septal defects with aneurysmal tissue using the Amplatzter Duct Occluder I: Lessons learned and medium term follow up. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; **80**: 895–903
  - 10) Mahimaranjaiah J, Subramanian A, Kikkeri Hemannasetty S, et al: Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects with ductal occluders. *Cardiol Young* 2015; **25**: 918–926
  - 11) Merritt TA, Harris JP, Roghmann K, et al: Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: A controlled trial. *J Pediatr* 1981; **99**: 281–286
  - 12) Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, et al: Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000; **83**: 667–672
  - 13) 鮎沢 衛: 小児の僧房弁閉鎖不全におけるカラードプロ法の所見に関する検討. *日本小児循環器会誌* 1991; **4**: 460–469
  - 14) Tzikas A, Ibrahim R, Velasco-Sanchez D, et al: Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect with the Amplatzer® membranous VSD occluder 2: Initial world experience and one-year follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; **83**: 571–580
  - 15) Lock JE, Block PC, McKay RG, et al: Transcatheter closure of ventricular septal defects. *Circulation* 1988; **78**: 361–368
  - 16) Hijazi ZM, Hakim F, Haweleh AA, et al: Catheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the new Amplatzer membranous VSD occluder: Initial clinical experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; **56**: 508–515
  - 17) Sullivan ID: Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect: Is the risk of heart block too high a price? *Heart* 2007; **93**: 284–286
  - 18) Walsh MA, Bialkowski J, Szkutnik M, et al: Atrioventricular block after transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects. *Heart* 2006; **92**: 1295–1297
  - 19) Dilawar M, Numan M, El-Sisi A, et al: Percutaneous closure of ventricular septal defect associated with tunnel-shaped aneurysm using the Amplatzer duct occluder. *Pediatr Cardiol* 2008; **29**: 366–370
  - 20) Campbell M: Natural history of ventricular septal defect. *Br Heart J* 1971; **33**: 246–257
  - 21) Otterstad JE, Eriksson J, Michelsen S, et al: Long-term follow-up in isolated ventricular septal defect considered too small to warrant operation. *J Intern Med* 1990; **228**: 305–309
  - 22) Karonis T, Scognamiglio G, Babu-Narayan SV, et al: Clinical course and potential complications of small ventricular septal defects in adulthood: Late development of left ventricular dysfunction justifies lifelong care. *Int J Cardiol* 2016; **208**: 102–106
  - 23) Soufflet V, Van de Bruaene A, Troost E, et al: Behavior of unrepaired perimembranous ventricular septal defect in young adults. *Am J Cardiol* 2010; **105**: 404–407