

原 著

新生児・乳児早期の症候性動脈管開存症に対する カテーテル治療の有効性と安全性

宗内 淳¹⁾, 落合 由恵²⁾, 渡邊 まみ江¹⁾, 杉谷 雄一郎¹⁾, 松岡 良平¹⁾, 土井 大人¹⁾,
江崎 大起¹⁾, 山本 順子¹⁾, 横田 千恵¹⁾, 大村 隼也¹⁾, 川口 直樹^{1,3)}, 大野 拓郎³⁾,
清水 大輔⁴⁾, 山口 賢一郎⁵⁾, 高橋 保彦¹⁾

¹⁾ 独立行政法人地域医療機能推進機構 九州病院小児科

²⁾ 独立行政法人地域医療機能推進機構 九州病院心臓血管外科

³⁾ 大分県立病院小児科

⁴⁾ 産業医科大学病院小児科

⁵⁾ 独立行政法人国立病院機構 小倉病院小児科

Transcatheter Closure in Symptomatic Neonates and Young Infants with Patent Ductus Arteriosus

Jun Muneuchi¹⁾, Yoshie Ochiai²⁾, Mamie Watanabe¹⁾, Yuichiro Sugitani¹⁾, Ryohei Matsuoka¹⁾,
Hiroto Doi¹⁾, Hiroki Ezaki¹⁾, Junko Yamamoto¹⁾, Chie Yokota¹⁾, Junya Ohmura¹⁾, Naoki Kawaguchi^{1,3)},
Takuro Ohno³⁾, Daisuke Shimizu⁴⁾, Kenichiro Yamaguchi⁵⁾, and Yasuhiko Takahashi¹⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Kyushu Hospital, Community Healthcare Organization, Fukuoka, Japan

²⁾ Cardiovascular Surgery, Kyushu Hospital, Community Healthcare Organization, Fukuoka, Japan

³⁾ Department of Pediatrics, Oita Prefectural Hospital, Oita, Japan

⁴⁾ Department of Pediatrics, Occupational and Environmental Health University Hospital, Fukuoka, Japan

⁵⁾ Department of Pediatrics, Kokura Medical Center, Fukuoka, Japan

Background: We aimed to study the efficacy and safety of transcatheter closure of the ductus among neonates and young infants with patent ductus arteriosus (PDA).

Patients and Methods: Of 25 subjects with PDA, we compared the adverse events in 15 patients who underwent transcatheter closure and 10 patients who underwent surgical closure.

Results: Age (115 days, range 6–212) and weight (4.20 kg, 1.62–8.79) at procedure, pulmonary to systemic flow ratio (3.54, 1.06–8.08), mean pulmonary arterial pressure (28 mmHg, 12–60), and ductal diameter (4.3 mm, 1.1–8.8) did not significantly differ between the groups. Within the transcatheter closure group, we used Amplatzer™ Duct Occluder (ADO) in 8, ADO-II in 1, and Amplatzer™ Vascular Plug-II (AVP-II) in 6 patients. Complete occlusions were attained in all but 2 patients, following successful surgical closure. There were 4 major adverse events in the transcatheter closure group (1 device migration, 2 transfusions, 1 pneumonia) and 3 major adverse events in the surgical closure group (1 chylothorax, 1 respiratory failure, 1 coarctation), which did not differ between the groups. There were no deaths related to either procedure.

Conclusions: transcatheter closure is feasible, but the risks of major adverse events were noteworthy.

Keywords: congenital heart disease, catheter intervention, surgery, complication

2019年11月7日受付, 2020年2月6日受理

著者連絡先: 〒806-8501 福岡県北九州市八幡西区岸の浦 1-8-1 独立行政法人地域医療機能推進機構 九州病院小児科 宗内 淳
doi: 10.9794/jspccs.36.133

背景：新生児・乳児早期の動脈管開存症（PDA）に対するカテーテル治療の有効性と安全性について検討する。

対象と方法：新生児・乳児早期（生後6か月以下）の症候性 PDA25 例中、カテーテル治療 15 例と外科治療 10 例に関して、臨床経過と合併症に関して後方視的に比較検討した。

結果：日齢 115 日（6～212），体重 4.20 kg（1.62～8.79），肺体血流比 3.54（1.06～8.80），平均肺動脈圧 28 mmHg（12～60），PDA 径 4.3 mm（1.1～8.8）であり 2 群間差はなかった。カテーテル治療群の使用デバイスは Amplatzer™ Duct Occluder (ADO) 8 例，ADO-II 1 例，Amplatzer™ Vascular Plug-II (AVP-II) 6 例であった。カテーテル治療群では術前リスクの高い症例（人工呼吸管理 4 例，肺出血 3 例など）が目立った。カテーテル治療群のうち 2 例は技術的困難なため断念し外科治療となった。重大合併症はカテーテル治療群 4 例（デバイス脱落 1 例，輸血 2 例，術後肺炎 1 例）に対して外科治療群 3 例（乳び胸 1 例，呼吸不全 1 例，大動脈縮窄 1 例）であり，2 群間に有意差はなかった。

結語：新生児・乳児早期 PDA に対するカテーテル治療は外科治療と遜色ない有効性・安全性であり，高リスクな症例に対しても実施することが可能である。カテーテル治療と外科治療の利点を考慮し慎重な適応選択が望ましい。

緒 言

心不全症状や左心系容量負荷，肺高血圧を合併する動脈管開存症（PDA）の治療として，外科手術（結紮・クリッピング・離断術）と経カテーテル動脈管閉鎖術が選択される。PDA に対する外科治療の有効性・安全性は確立されたものであるが，出血，反回神経麻痺，乳び胸，偽性瘤，創部感染などの合併症を生じる可能性があるため，より低侵襲であるカテーテル治療の積極的導入が望まれる^{1,2)}。本邦における経カテーテル動脈管閉鎖術において，1990～2000 年代前半においてはコイル塞栓術が主流であり，症候性 PDA に対しては複数個コイルによる閉鎖なども行われていたが³⁾，2009 年に Amplatzer™ Duct Occluder (ADO) (Abbott Laboratories; Chicago, IL) が医薬品医療機器総合機構（PMDA）により承認され PDA に対するより積極的なカテーテル治療が普及する契機となった。現在では Amplatzer™ Duct Occluder-II (ADO-II) や Amplatzer™ Duct Occluder-II-Additional Size (ADO-II-AS) のバリエーションも登場している (Fig. 1)。

先天性心疾患の外科治療およびカテーテル治療は，それぞれ日本胸部外科学会および日本先天性心疾患インターベンション学会（JCIC）（旧日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会）/日本心血管インターベンション治療（CVIT）学会主導のもとデータベース作成にあたり治療件数が集計され，PDA では外科治療約 560 件/年，カテーテル治療約 590 件/年である。また ADO を使用した経カテーテル動脈管閉鎖術に関しては，JCIC/CVIT 両学会主導により術者教育システムを導入し，カテーテル閉鎖治療実施のための厳密な施設基準と術者基準を設け，安全な治療普及に努めている⁴⁾。その安全性の観点から，2009 年導入以降，ADO を使用した経カテーテル動脈管閉鎖術の適応項目に「生後 6 か月以上，体重 6 kg 以上」という条項が含まれていたが，2016 年 11 月以降その条項は撤廃され，新生児・乳児早期の症候性 PDA に対するカテーテル治療が本格化することとなった。また本邦では ADO-II-AS が未承認であるため，形状の類似した Amplatzer™ Vascular Plug-II (AVP-II) (Fig. 1D) が適応外使用されてきた経緯がある⁵⁾。加えて 2019 年より ADO-II が市販され，現在本邦ではコイ

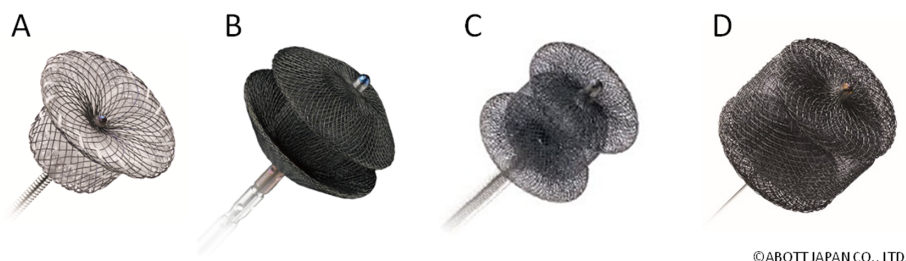


Fig. 1 The family of Amplatzer occluders to close the ductus

(A) Amplatzer Duct Occluder, (B) Amplatzer Duct Occluder-II, (C) Amplatzer Duct Occluder-II-Additional Size, (D) Amplatzer Vascular Plug-II.

ル, ADO, ADO-II, AVP-II が使用可能である. 当院においても, 新生児・乳児早期 (生後 6 か月以下) の PDA (未熟児 PDA を除く) に対して積極的にカテーテル治療を導入してきたが, 本邦における治療効果や安全性に関する報告は少ない. そこで自験例を対象として PDA カテーテル閉鎖術の有効性と安全性に関して, 外科治療と比較検討した.

対象と方法

対象

本研究は院内倫理委員会で承認されている (承認番号 662). 1998 年 4 月から 2019 年 3 月までに治療を行った新生児・乳児早期 (生後 6 か月以下) の症候性 PDA 患者のうち, 未熟児 PDA を除く 25 例 (女児 14 例) を対象とした. 症候性 PDA とは呼吸障害・哺乳不良・体重増加不良等の心不全症状や左心容量負荷または肺高血圧症等を合併しているものとした. 2015 年以前は外科治療を第一選択としていたが, 2016 年以降はカテーテル治療を第一選択とし, カテーテル治療が技術的に困難な症例を外科治療の対象とした. 卵円孔開存と心房中隔欠損 (小欠損) 以外の心血管合併症を有する例は対象から除外した. 心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症に対する肺動脈弁穿通による肺動脈弁形成術を実施後に PDA による心不全に至った 1 症例は対象に含んだ.

カテーテル動脈管閉鎖術の実際

JPIC 学会による PDA 閉鎖栓治療マニュアルおよび先天性心疾患, 心臓大血管の構造的疾患に対するカテーテル治療のガイドライン (日本循環器学会 2014 年版) に準じて治療を遂行し^{4,6)}, 全例治療前に保護者からの同意を取得した. AVP-II を使用したカテーテル PDA 閉鎖術に関しては院内倫理委員会承認のもとで実施した (承認番号 432). チアミラルまたはミダゾラムによる静脈鎮静下に局所麻酔を併用し心臓カテーテル室において治療を実施した. 大腿静脈より 5Fr シースを挿入し, バルーンアンギオグラフィックカテーテル (ガデリウス・メディカル株式会社, 東京) を使用して右心カテーテル検査を行い, 肺動脈圧測定および Fick 法による肺体血流比を算出した. また大腿動脈より 4Fr シースを挿入してビッグテールカテーテル (メディキット株式会社, 東京) また NIH カテーテル (ガデリウス・メディカル株式会社, 東京) により大動脈造影を行った. 新生児では左心カテーテルを回避するため肺動脈より経動脈管的に大動脈造影を

行った. 大動脈造影により PDA の肺動脈側径, 大動脈側径, 長さを計測し, PDA 形態を Krichenko 分類 (K 分類) に基づき分類した⁷⁾. K 分類 A 型あるいは E 型では主として ADO を使用し, C 型では AVP-II を使用した. 肺動脈からのアプローチを基本とし, 先端孔カテーテル (アンギオグラフィックカテーテルまたはマルチパーパス型カテーテル) を親カテーテルとして, 0.035 inch ガイドワイヤー (Radifocus Stiff wire™, テルモ株式会社, 東京) または 0.018 inch ガイドワイヤー (Thruway™, Boston Scientific; Marlborough, MA) を肺動脈から PDA を通して大動脈へ挿入した. デバイスサイズに応じたガイディングシース (ADO であれば Torqvue™ Guiding Sheath: Abbott 社製, AVP-II であれば Flexor™ Ansel Guiding Sheath: Cook Medical Incorporated; Bloomington, IN または Destination™ Guiding Sheath: テルモ社製) に交換し, 透視画像を確認しながらデバイスを展開・留置した. 肺動脈や大動脈への突出・狭窄を生じていないことを造影や心エコーにより十分確認し, デバイスを離脱した (Fig. 2). 閉鎖留置後は大動脈造影, 新生児では経卵円孔左心カテによる左室造影で確認した. 治療翌日, 治療後 1 か月, 3 か月, 6 か月に胸部 X 線撮影と心エコー図検査を実施して心負荷軽減と遺残短絡・狭窄病変の有無を確認した (Fig. 3).

外科治療の実際

全例全身麻酔下で実施した. 右側臥位で左第 3 または 4 肋間を左後側方開胸し動脈管へアプローチした. 動脈管を注意深く剥離後, 1-0 絹糸により一重または二重結紮した. 体重 5 kg 以上では離断した. カテーテル治療群と同様に治療翌日, 治療後 1 か月, 3 か月, 6 か月に胸部 X 線撮影や心エコー図検査により心負荷軽減と遺残短絡などの有無を確認した.

評価項目

治療時の患者背景に加え, 人工呼吸管理を含めた治療前合併症の有無, 手技時間 (治療開始から終了まで) を診療録より後方視的にデータを入手し, カテーテル治療群と外科治療群で比較検討した. 治療後の合併症等に関して重大合併症と軽度合併症に分類した. 重大合併症は, 死亡または侵襲的治療を必要とするものとし, デバイス脱落・遊走, 追加治療を必要とする遺残短絡病変または狭窄病変, 輸血を伴う出血を含めた. 軽度合併症は, 追加治療を必要としない遺残短絡または狭窄病変, 呼吸器管理に関連した合併症, 感染症, 血管アクセスの合併症とした.

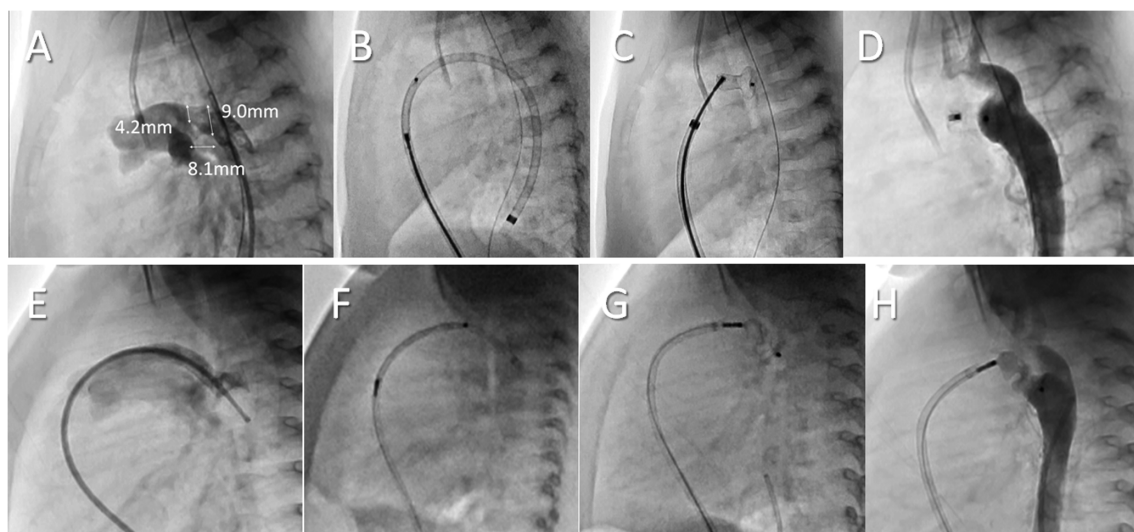


Fig. 2 Two cases of infants with patent ductus arteriosus who underwent transcatheter closure

Upper: A 2-month-old, 3.8-kg boy with patent ductus arteriosus (Krichenko type A) presented pulmonary hemorrhage due to excessive pulmonary blood flow. The diameter of the ductus, the ratio pulmonary to systemic blood flow and the pulmonary arterial pressure were 4.2mm, 8.2 and 48/25 (37) mmHg, respectively (A). A device (arrow) was introduced through a guiding sheath that was placed from the pulmonary artery to the descending aorta (B). Amplatzer Duct Occluder 8/6mm was deployed (C). An aortogram after the device closure showed no shunt (D). Lower: A 6-month-old, 6.3-kg girl with patent ductus arteriosus (Krichenko type C) presented heart failure and pulmonary hypertension. An aortogram showed the ductus diameter of 5.2mm (E). A device (arrow) was introduced through a guiding sheath that was placed from the pulmonary artery to the descending aorta (F). Amplatzer Vascular Plug-II 8mm was deployed (G). An aortogram after the procedure showed complete closure (H).

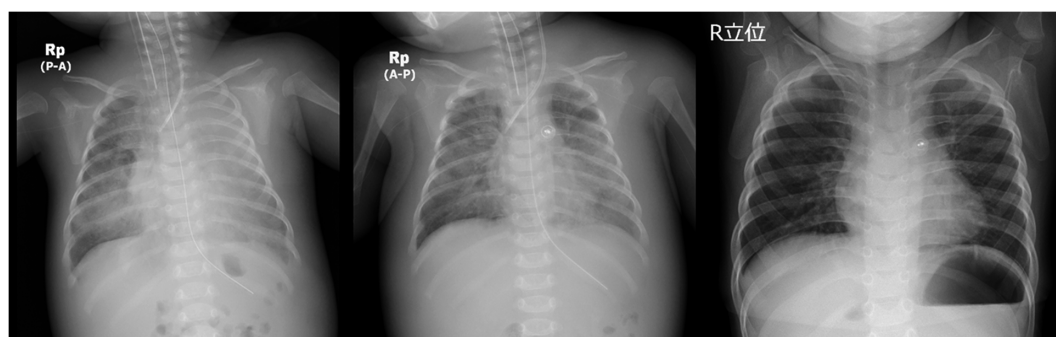


Fig. 3 Serial changes in chest X-ray findings in a 2-month-old boy with patent ductus arteriosus who underwent transcatheter closure (Fig. 2, Upper panels)

A preprocedural X-ray showed groundglass pattern on the bilateral lung are due to pulmonary hemorrhage (Left). On the next day of the procedure, pulmonary opacification was improved (Center). 3 months later, chest-Xray showed almost normal finding (Right).

統計

数値は中央値（最小値-最大値）で表記した。統計解析はマイクロソフト社オフィスエクセルのアドオンソフトであるエクセル統計（株式会社エスミ、東京）を使用した。2群間比較は連続変数に関してはMann-Whitney U検定を、非連続変数に関しては χ^2 乗検定またはFisher正確検定により比較し、 p 値<

0.05を統計学的有意とした。

結 果

対象患者25例中、カテーテル治療は15例（女児10例）、外科治療は10例（女児4例）であった。治療日齢115日（6～212）、治療時体重4.20kg（1.62～

Table 1 Comparison between patients with transcatheter closure and those with surgical closure

	Catheter closure <i>n</i> =15	Surgical closure <i>n</i> =10	<i>p</i> value
Gender, female	10	4	
Gestational age, weeks	38 (25–40)	38 (36–41)	0.662
Birth weight, kg	2.75 (0.64–3.22)	3.00 (1.70–3.49)	0.128
Chromosomal anomaly	Trisomy 21: 7	Trisomy 21: 4	0.534
		Loeys–Dietz syndrome: 1	
Age at procedure, days	125 (13–212)	86 (6–129)	0.165
Weight at procedure, kg	4.20 (2.88–8.79)	4.07 (1.62–6.18)	0.471
PDA diameter (pulmonary), mm	4.3 (1.1–5.8)	4.4 (2.7–8.8)	0.677
Qp/Qs	3.6 (1.1–8.8)	3.5 (1.5–6.6)	0.891
Mean PA pressure, mmHg	28 (16–60)	28 (12–38)	0.796
Krichenko classification	A: 7, C: 6, E: 2	A: 4, C: 5, E: 1	
Risks at procedures	Respiratory support: 4 Pulm hemorrhage: 3 DIC: 1 Anemia: 1 Infection: 1 RDS: 1	Respiratory support: 2 Infection: 1	
Procedural time, min	103 (65–143)	74 (49–100)	0.033*
Procedural success	13	10	
Major AE	4	3	0.601
	Device migration: 1 Transfusion: 2 Pneumonia: 1	Chylothorax: 1 Respiratory failure: 1 Coarctation: 1	
Minor AE	Acute leakage: 3 (Late leakage: 0) Thrombocytopenia: 2 LPAS: 1	Acute leakage: 1 (Late leakage: 0) Atelectasis: 2	
Duration of postprocedural admission, days	4 (2–8)	12 (9–30)	0.095

Qp/Qs; the ratio of pulmonary to systemic blood flow, PDA; patent ductus arteriosus, PA; pulmonary artery, AE; adverse event, DIC; disseminated intravascular coagulopathy, RDS; respiratory distress syndrome, LPAS; left pulmonary arterial stenosis, Asterisk means statistical significance.

8.79), 肺体血流比 3.54 (1.06–8.80), 平均肺動脈圧 28 mmHg (12–60), PDA 径 4.3 mm (1.1–8.8), K 分類 A 型: 11 例, C 型: 12 例, E 型: 3 例であった. 各群での患者背景, PDA 形態, 治療, 合併症に関して Table 1 に示す. カテーテル治療群と外科治療群における比較では, 性別, 出生週数, 出生体重に関して有意差はなかった. また染色体異常はトリソミー 21 をそれぞれ 7 例と 4 例に合併していたが有意差はなかった ($p=0.534$). 外科治療群では 1 例が Loeys-Dietz 症候群であった. 外科治療群において, 7 例では結紮, 3 例では離断した. 治療日齢 [125 日 (13–212) vs 86 日 (6–129), $p=0.165$] と治療時体重 [4.20 kg (2.88–8.79) vs 4.07 kg (1.62–6.18), $p=0.471$] に関しては 2 群間で有意差はなかった.

PDA 径 (肺動脈側) に対しても, カテーテル治療群 4.3 mm (1.1–5.8) に対して外科治療群 4.4 mm (2.7–8.8) であり有意差はなかった ($p=0.677$). 外科治療群のうち 8 例は術前に心臓カテーテル検査を

実施したが, 血管造影では大動脈膨大部側 PDA 径や PDA 長などの詳細な評価はされていなかった. 肺体血流比と平均肺動脈圧はそれぞれ 3.6 (1.1–8.8) vs 3.5 (1.5–6.6) ($p=0.891$) と 28 mmHg (16–60) vs 28 mmHg (12–38) ($p=0.796$) であり有意差はなかった. 治療時の児の状態として, カテーテル治療群では人工呼吸管理 4 例, 肺出血 3 例, 播種性血管内凝固症候群 1 例, 貧血 1 例, 呼吸器感染 1 例, 呼吸窮迫症候群 1 例であったのに対して (一部重複を含む), 外科治療群では人工呼吸器管理 2 例, 呼吸器感染症 1 例であった. カテーテル治療群のほうがより高リスクな症例が目立った.

カテーテル治療群 15 例における使用デバイスは, ADO 8 例, ADO-II 1 例, AVP-II 6 例であった. ADO 使用例と AVP-II 使用例に関して Table 2 に示す. 性別, 出生体重, 治療時日齢, 治療時体重, 肺体血流比, 平均肺動脈圧, PDA 径 (肺動脈側および大動脈側) に関して有意差はなかった. K 分類に関して

Table 2 Comparison between patients who underwent transcatheter closure using Amplatzer Duct Occluder and Amplatzer Vascular Plug-II

	ADO-I <i>n</i> =8	AVP-II <i>n</i> =6	<i>p</i> value
Gender, female	6	4	0.594
Gestational age, weeks	38 (25–40)	38 (25–38)	0.114
Birth Weight, kg	2.56 (2.21–3.22)	2.82 (0.64–3.14)	0.272
Trisomy 21	5	2	0.296
Age at procedure, days	107 (16–212)	118 (13–131)	0.440
Weight at procedure, kg	4.5 (2.90–6.43)	4.12 (2.88–6.27)	0.310
Systemic O ₂ saturation, %	97 (93–99)	98 (87–100)	0.423
Qp/Qs	3.5 (1.11–8.21)	3.73 (1.06–8.80)	0.371
Systolic PA pressure, mmHg	42 (22–56)	52 (38–80)	0.058
Mean PA pressure, mmHg	27 (16–38)	34 (22–60)	0.109
PDA diameter (PA side), mm	4.2 (2.4–4.7)	5 (1.1–5.8)	0.174
PDA diameter (AO side), mm	7.6 (4.6–12.0)	8.4 (4.5–9.4)	0.430
PDA length, mm	8.5 (5.7–11.2)	8.9 (5.0–13.9)	0.378
Krichenko classification	A6 C1 E1	C5 E1	
Procedural success	7	5	0.692
Procedural failure	1	1	
Procedural time, min	111 (70–143)	92 (65–134)	0.252
Fluoroscopy time, min	18 (12–38)	17 (12–29)	0.417
Duration to discharge	8 (2–35)	3 (2–64)	0.363
Major Adverse Events			0.164
Death	0	0	
Device migration	0	1	
Anemia (needs transfusion)	0	2	
Minor Adverse Events			0.164
Acute leakage/Late leakage	2/0	1/0	
LPAS	0	1	
COA	0	0	
Transient thrombocytopenia	2	0	

Values are presented as median (minimum–maximum). ADO; Amplatzer Duct Occluder, AVP; Amplatzer Vascular Plug, Qp/Qs; the ratio of pulmonary to systemic blood flow, PA; pulmonary artery, PDA, patent ductus arteriosus, AO; aorta, LPAS; left pulmonary artery stenosis, COA; coarctation of the aorta

は、ADO 使用例は A 型 6 例、C 型 1 例、E 型 1 例であったのに対して、AVP-II 使用例では C 型 5 例、E 型 1 例であった。

技術的困難のため治療不成功 2 例があった。うち 1 例目は生後 6 か月、体重 5.3 kg、PDA 径 4.7 mm (肺動脈側)/9.6 mm (大動脈側)、長さ 10.8 mm の K 分類 C 型であり、肺体血流比 3.0、肺動脈圧 36/17 (平均 26) mmHg であった。肺動脈側からのアプローチにより ADO 8/6 mm デバイスの留置を試みたが留置できなかった。翌週に PDA 離断術を実施した。2 例目は生後 3 か月、体重 4.4 kg、PDA 径 5.8 mm (肺動脈側)/8.6 mm (大動脈側)、長さ 7.6 mm の K 分類 C 型であり、肺体血流比 8.6、肺動脈圧 58/19 (平均 34) mmHg であった。AVP-II 12 mm を留置しようと試みたがデバイスがうまく収まらずに治療を断念した。留置デバイス径は PDA 最小径の 2 倍径であったにもかかわらず、PDA 自体がデバイスにより伸展しまい固

定が不安定な状態だったため、留置を断念し生後 4 か月に PDA 離断術を実施した。いずれの症例も経過は順調であった。

カテーテル治療群における治療後合併症は重大合併症 4 例、軽度合併症 5 例であったのに対して、外科治療群における術後重大合併症 3 例、軽度合併症 3 例であり、有意差はなかった ($p=0.601$)。カテーテル治療群の重大合併症としては、デバイス脱落 1 例、輸血 2 例、術後肺炎 1 例であったのに対して、外科治療群の重大合併症としては乳び胸水 1 例、術後呼吸不全 1 例、術後大動脈縮窄 1 例であった。いずれの治療群も治療に関連した死亡例はなかった。カテーテル治療が不成功であった 2 例とデバイス脱落 1 例は外科治療となったので、それらを含めた外科治療群 13 例では重大合併症 5 例 (輸血 2 例が加わる) であった。カテーテル治療群における軽度合併症は、急性期遺残短絡 3 例、一過性血小板減少症 2 例、左肺動脈狭窄 1

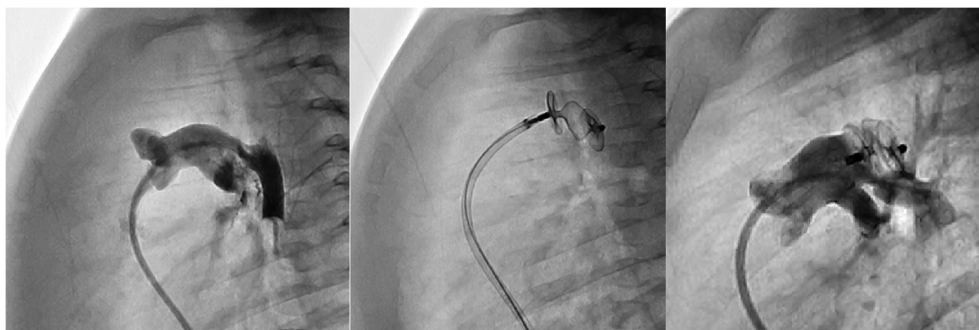


Fig. 4 A 4-month and 4.2-kg girl with Krichenko type C patent ductus arteriosus

The diameter of the ductus, the ratio pulmonary to systemic blood flow and the pulmonary arterial pressure were 5.3 mm, 3.8 and 60/18 (33) mmHg, respectively. An Amplatzer Vascular Plug-II 10 mm was deployed, but the left pulmonary arterial narrowing occurred.

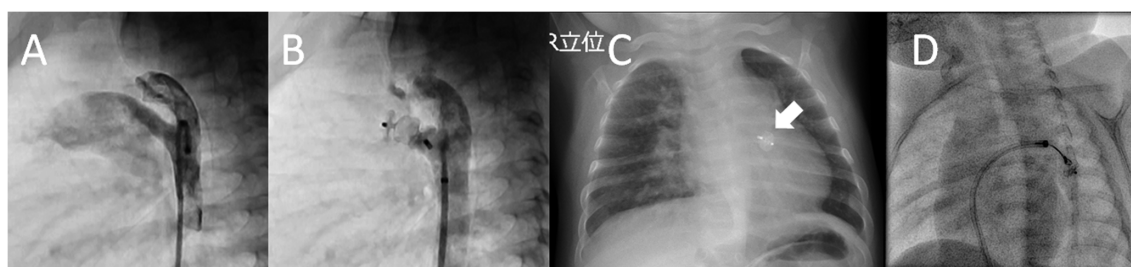


Fig. 5 A 4-month-old and 6.3-kg girl with Krichenko type C patent ductus arteriosus

The diameter of the ductus, the ratio pulmonary to systemic blood flow and the pulmonary arterial pressure were 5.2 mm, 3.66 and 80/40 (60) mmHg, respectively (A). An Amplatzer Vascular Plug-II 8 mm was successfully deployed (B), but on the next day, the device was migrated into the left pulmonary artery (C). The migrated device was retrieved percutaneously (D).

例 (Fig. 4) であったのに対して、外科治療群における軽度合併症は、急性期遺残短絡 1 例、術後無気肺 2 例あった。いずれの急性期遺残短絡も最終観察時には消失していた。血管アクセスに関する合併症もなかった。カテーテル治療群および外科治療群における最終観察期間はそれぞれ 13 か月 (2~35) vs 50 か月 (0~182) であり、治療遠隔期における外科治療群において Loey-Dietz 症候群の 1 例に遠隔期死亡があった。

デバイス脱落例を呈示する (Fig. 5)。生後 4 か月、体重 6.2 kg, PDA 径 5.2 mm (肺動脈側), 7.6 mm (大動脈側), PDA 長 10.3 mm の K 分類 C 型であり、肺体血流比 3.7, 肺動脈圧 80/40 (平均 60) mmHg であった。大動脈側からのアプローチにより AVP-II 8 mm を留置し閉鎖することができたが、翌日の胸部 X 線により左肺動脈への脱落が観察された。大腿静脈から 7Fr ガイディングシース (Flexor™ Ansel Guiding Sheath) を挿入して、スネアワイヤー (Amplatzer Gooseneck Snare™ Microkit 10 mm: コビデンジャパン社製) により把持して回収した。AVP-II 10 mm の再留置を試みたが、安定せず外れてしまうために断念

した。翌月に PDA 離断術を実施し経過は順調であった。

考 察

PDA に対する外科治療の有効性・安全性は周知であるが、より低侵襲なカテーテル治療への期待も高まる。本研究では症候性 PDA の新生児・乳児例、特に外科治療リスクが高い肺出血や DIC を合併している症例においても安全にカテーテル治療を行うことが可能であった。しかし新生児・乳児例に対する経カテーテル動脈管閉鎖術においては左肺動脈狭窄や動脈管自体の伸展性などに注意すべき症例もあると考える。

ADO を使用した経カテーテル動脈管閉鎖術に関する 2000 年代初頭の欧米からの報告では、硬いデリバリーシースを小さな右室流出路に無理な角度で挿入しなければならないことや、シースを右室流出路から下行大動脈へ通過させる時にシースが折れ曲がってしまうことがあり、技術的観点から低体重児 (<5 kg) には推奨しないとされてきた^{8,9)}。これらの問題を解決

するために ADO-II や ADO-II-AS のバリエーションが登場した。非常に軟らかいデバイスであるため小口径シースでの留置を可能としたことや、様々な形状に応じたデバイスの選択幅が広がったことで、低体重児の経カテーテル動脈管閉鎖術への可能性が広がってきた¹⁰⁾。

Pamukcu らは体重 2kg 未満の PDA 症例におけるカテーテル治療群 ($n=26$) と外科治療群 ($n=31$) の比較を行い、カテーテル治療群ではデバイス脱落 2 例、心タンポナーデ 1 例、大動脈縮窄 1 例であったのに対し、外科治療群では縦隔洞炎と乳び胸をそれぞれ 1 例ずつであり、合併症率と治療成功率に 2 群間に有意差はなかったと報告している¹¹⁾。本邦における新生児・乳児早期 PDA に対するカテーテル閉鎖治療の経験は、2010 年に富田らがコイル治療の経験を報告し、体重 6kg 未満では合併症頻度が高いと報告しているが¹⁾、Amplatzer 閉鎖栓に関する報告はほとんどない。本研究ではカテーテル治療 15 例と外科治療 10 例の自験例を比較検討し、カテーテル治療では脱落例を含む不成功 3 例を経験したが 12 例は閉鎖に成功した。いずれも死亡例はなかったものの、重大・軽度合併症に関しては両群同等でありカテーテル治療が必ずしも外科治療より優れているとは結論できなかった。しかし肺出血や DIC 合併例など外科治療リスクの高い症例に対しても安全にカテーテル治療を実施できたことは特筆すべきである。依然、カテーテル治療群における重大合併症は 15 例中 4 例 (27%) であり、これらの合併症を駆逐してゆく更なる努力をしてゆかなければならないだろう。

欧米諸国から、新生児・乳児期早期の Amplatzer 閉鎖栓を使用した経カテーテル動脈管閉鎖術に関したいくつかの報告がある。1995~2005 年のテキサス小児病院およびサンディエゴ小児病院からの体重 < 6kg の新生児・乳児例における PDA カテーテル治療 62 例の経験によると、使用デバイスとしてコイル 25 例、ADO 33 例、Gianturco-Grifka 閉鎖デバイス (本邦未承認) 4 例であり、コイル治療 4 例で閉鎖できなかった症例があったが、他の症例では閉鎖可能であったと報告している¹²⁾。合併症としては、大腿静脈の損傷と三尖弁逆流合併が 1 例 (体重 2.5kg)、輸血 3 例、外科治療への移行 4 例と報告している。いずれもコイル治療の時代に生じたもので ADO の登場により安全に閉鎖することが可能となり、体重 > 4kg であれば安全に治療可能であるとしている。体重 2.5~4.5kg であっても PDA の形状が K 分類 A 型あるいは部分的な狭窄があれば ADO デバイスを使用したカ

テーテル治療を第一選択としてよいと結論している。また、米国レジストリー研究 (Improving Pediatric and Adult Congenital Treatments: IMPACT) からの体重 < 6kg の PDA カテーテル閉鎖治療 747 例 (73 施設) の 5 年間の集計報告では、対象患者の PDA 径 (肺動脈側) 3.0 (2.2~3.6) mm であり、閉鎖デバイスは ADO 使用例 38%、AVP-II 使用例 36%、AVP-I 使用例 13%、ADO-II 使用例 11% であったと報告している¹⁰⁾。本研究では使用デバイスが限られるものの ADO 使用例 53%、AVP-II 使用例 40% であり IMPACT 研究と同様に AVP-II の使用割合が多かった。これは新生児・乳児期に治療を要する症候性 PDA においては K 分類 C 型の割合が多くなるため、必然的に AVP-II の使用例が多くなる傾向にあると考えられる。また IMPACT 研究では、重大合併症は 13% に生じ、デバイス脱落が 18 例 (2.4%) で最も多く、治療を必要とした不整脈 1.7%、予期せぬ手術 12%、出血事象 11% と続いた。体重 < 6kg の PDA カテーテル治療の重大合併症率は、PDA カテーテル治療全体の 5~10 倍高く、生後 30 日未満の治療例が有意に重大合併症率に関連していたと報告している。重大合併症を生じた例の 35% は体重 < 4kg であったともされ、カテーテル治療時体重が小さいほど重大合併症発症率が増加していたことも報告され、低体重児の治療では重大合併症の発症を十分認識して治療にあたるよう警鐘を鳴らしている。

本研究では、カテーテル治療群 15 例中 3 例において閉鎖できなかった症例があった。不成功例はいずれも体重 6kg 未満、K 分類 C 型の大きな PDA であり、脱落例も生後 4 か月、体重 6kg、K 分類 C 型の大きな PDA 症例であった。Baspinar らは Amplatzer 閉鎖栓による PDA 閉鎖では動脈管形状や動脈管径の詳細な評価に基づき使用デバイスを選択することが重要であるとしている¹³⁾。ADO は比較的大きな径の PDA に使用されるが、肺動脈側のリテンション・ディスクがないため、K 分類 A 型などの形態に限られ、C 型 PDA では脱落、また低体重児では大動脈側へのデバイス突出の恐れがある。そのため C 型 PDA では ADO-II または ADO-II AS の使用が考慮される。ADO-II AS は ADO-II の左右ディスクを小さくした形状となり、AVP-II に類似している (Fig. 1)。ADO-II AS は生後 6 か月未満、体重 6kg 未満などの新生児・乳児早期 PDA や C 型 PDA に適しているとされるが、完全閉塞させるためには PDA 径や長さを詳細に計測する必要がありデバイスサイズの選択が重要とされる。ADO-II は左右ディスクが大きいため

低体重児での治療では肺動脈狭窄や大動脈縮窄を生じやすいとの懸念もある。ここで本研究での脱落例に関して検討を深めたい。PDA 径に対して 160% 径の AVP-II は適切なサイズ選択であったと考えるが、留置後にデバイスが完全に拡張してしまっていることに注目したい (Fig. 5B)。これは動脈管自体の伸展性を反映していると考えられ、新生児・乳児期に特有の事象なのかもしれない。K 分類 C 型 PDA に対するカテーテル治療においてはデバイスの種類や留置方法などには更なる議論が必要であり、現時点ではそのカテーテル治療の適応選択には慎重さを要すると考えた。

近年は極あるいは超低出生体重児、いわゆる未熟児 PDA に関してのカテーテル治療の報告もなされている。Zahn らは未熟児 PDA 24 例 [生後 30 (5~80) 日、体重 1,249 (755~2,380) g] に対して AVP-II を使用してカテーテル閉鎖を行い、治療成功率 88%、生存退院率 96% であったと報告している¹⁰⁾。また外科的治療と比較して、呼吸器からの早期離脱などの報告もあり魅力的な治療の一つとされる^{14,15)}。しかしながら、やはりデバイス脱落や左肺動脈狭窄等の合併症率は無視できないため、その導入には慎重さを求められる。本邦でも ADO-II AS の導入とともに未熟児 PDA に対するカテーテル治療の適応拡大も検討されており今後の動向が注視される。

研究の限界

本研究では症例数が少ないため研究結果の解釈は限定的となる。後方視的研究であり、外科治療群はカテーテル治療導入以前の症例がほとんどであることを考慮すると、周術期管理等の時代変遷が交絡因子となる可能性がある。介入的研究とすることは倫理的観点から難しいため、少数例ながらも本研究の意義は大きいと考える。今後は多施設間データにより研究精度を上げてゆく必要があるだろう。

まとめ

新生児・乳児早期 PDA に対するカテーテル治療は外科治療と同等の治療成績であり、高リスクな症例に対しても実施することが可能である。しかし PDA 形態や径の詳細な評価による慎重なデバイス選択が要求される。合併症ゼロを目指した治療を行うため今後も更なるデータ蓄積を継続してゆく必要があり、JPIC 学会データベースがその大きな役割を担うと考えられる。

利益相反

宗内 淳, 落合由恵, 渡邊まみ江, 杉谷雄一郎, 松岡良平, 土井大人, 江崎大起, 山本順子, 横田千恵, 大村隼也, 川口直樹, 大野拓郎, 清水大輔, 山口賢一郎, 高橋保彦は過去 5 年間に於いて申告すべき利益相反はありません。

著者の貢献度

宗内 淳は、論文の構想、データの分析、論文の作成に関与した。杉谷雄一郎, 松岡良平, 土井大人, 江崎大起, 横田千恵, 大村隼也, 川口直樹は治療データの収集・分析に関与した。大野拓郎, 清水大輔, 山口賢一郎はフォローアップデータの収集に関与した。渡邊まみ江, 落合由恵, 山本順子はそれぞれカテーテル治療・外科治療・新生児治療に関して批判的校閲に関与した。高橋保彦は研究を総括した。

引用文献

- 1) 鎌田政博. 動脈管開存: 乳児期早期例, 低出生体重児に対するカテーテル治療の問題点. 日小児循環器会誌 2010; **26**: 180-182
- 2) Zahn EM, Nevin P, Simmons C, et al: A novel technique for transcatheter patent ductus arteriosus closure in extremely preterm infants using commercially available technology. Catheter Cardiovasc Interv 2015; **85**: 240-248
- 3) 富田 英, 上村 茂, 羽根田紀幸, ほか: 6 カ月以内の動脈管開存に対するコイル閉鎖術. 日小児循環器会誌 2010; **26**: 176-179
- 4) "PDA 閉鎖栓". Japanese Society of Pediatric Interventional Cardiology ホームページ. <http://www.jpica-meeting.org/cathe/pda.shtml> (2019 年 7 月 1 日閲覧)
- 5) 中川直美, 鎌田政博, 石口由希子, ほか: Device lag: 我が国の現状と課題. Journal of JPIC 2016; **1**: 2-12
- 6) 中西敏雄, 赤木禎治, 天野 純, ほか: 先天性心疾患, 心臓大血管の構造的疾患 (structural heart disease) に対するカテーテル治療のガイドライン (2014 年版). 循環器病ガイドシリーズ 2015; **3**: 3-120
- 7) Krichenko A, Benson LN, Burrows P, et al: Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. Am J Cardiol 1989; **63**: 877-880
- 8) Bilkis AA, Alwi M, Hasri S, et al: The Amplatzer duct occluder: Experience in 209 patients. J Am Coll Cardiol 2001; **37**: 258-261
- 9) Fischer G, Stieh J, Uebing A, et al: Transcatheter closure of persistent ductus arteriosus in infants using the Amplatzer duct occluder. Heart 2001; **86**: 444-447
- 10) Backes CH, Kennedy KF, Locke M, et al: Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus in 747 Infants <6 kg: Insights from the NCDR IMPACT registry. JACC Cardiovasc Interv 2017; **10**: 1729-1737
- 11) Pamukcu O, Tuncay A, Narin N, et al: Patent ductus arteriosus closure in preterms less than 2 kg: Surgery versus transcatheter. Int J Cardiol 2018; **250**: 110-115
- 12) Dimas VV, Takao C, Ing FF, et al: Outcomes of transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus in infants weighing < 6 kg. JACC Cardiovasc Interv 2010; **3**: 1295-1299

- 13) Baspinar O, Sahin DA, Sulu A, et al: Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in under 6kg and premature infants. *J Interv Cardiol* 2015; **28**: 180–189
- 14) Abu Hazeem AA, Gillespie MJ, Thun H, et al: Percutaneous closure of patent ductus arteriosus in small infants with significant lung disease may offer faster recovery of respiratory function when compared to surgical ligation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; **82**: 526–533
- 15) Sathanandam S, Balduf K, Chilakala S, et al: Role of Transcatheter patent ductus arteriosus closure in extremely low birth weight infants. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; **93**: 89–96