

原 著

動脈管依存性肺循環の先天性心疾患に対する 動脈管ステントの現状

鈴木 康太, 金 成海, 石垣 瑞彦, 佐藤 慶介,
芳本 潤, 満下 紀恵, 新居 正基, 田中 靖彦
静岡県立こども病院循環器科

Current Status of Ductal-Stenting as the First-Stage Palliative Strategy for Congenital Heart Disease with Duct-Dependent Pulmonary Circulation

Kota Suzuki, Sung-Hae Kim, Mizuhiko Ishigaki, Keisuke Sato,
Jun Yoshimoto, Norie Mitsushita, Masaki Nii, and Yasuhiko Tanaka
Department of Cardiology, Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka, Japan

Background: The Blalock-Taussig shunt (BTS) is the standard first-stage surgical palliative treatment for congenital heart disease with duct-dependent pulmonary circulation (CHD-DPC). Although ductal-stenting (DS) is rarely performed, it is feasible and safe for patients with a high perioperative risk.

Method: We retrospectively investigated four patients who underwent DS for CHD-DPC at our hospital. The data of patients who underwent DS and BTS ($n=76$) for CHD-DPC were analyzed. Then, an intergroup comparison of perioperative complications and mortality rates was performed.

Results: All patients successfully underwent DS. After DS, two patients required medical treatment for heart failure secondary to increased pulmonary perfusion. After 1 month, re-in-stenting was performed due to in-stent restenosis. One patient developed total occlusion at the approach site of the right femoral artery (FA). Therefore, balloon-expandable stents were deployed into the FA. With regard to prognosis, one patient underwent the bidirectional Glenn procedure and was waiting to undergo the Fontan procedure. Moreover, two patients underwent the Rastelli procedure. One patient with trisomy 18 was discharged. The perioperative complication and mortality rates were higher in patients who underwent BTS with extra-cardiac anomaly or chromosomal abnormalities than in those who underwent DS.

Conclusion: DS is an effective first-stage palliative strategy for patients with a high perioperative risk. Moreover, DS can be further improved by optimizing the stent size and approach site.

Keywords: congenital heart disease, patent ductus arteriosus, duct-dependent pulmonary circulation, ductal-stenting, shunt

背景: 動脈管依存性肺循環の先天性心疾患 (congenital heart disease with duct-dependent pulmonary circulation: CHD-DPC) に対する初回の姑息的治療は, Blalock-Taussig 短絡術 (Blalock-Taussig shunt: BTS) が主流であり, 動脈管ステント留置術 (ductal-stenting: DS) はまだ少数ではあるが, 周術期のリスクが高い症例に対しては有効な治療法であると考えられる.

方法: 当院で CHD-DPC に対し DS を施行した 4 症例を対象に, 診療録から後方視的に検討した. また, 同疾患群に対し BTS を施行した 76 症例と, 周術期合併症や死亡率に関して比較検討を行った.

結果: DS は全症例で成功した. 合併症として 2 例で治療直後に高肺血流性心不全のため内科的治療を

2020 年 3 月 13 日受付, 2020 年 7 月 7 日受理

著者連絡先: 〒420-8660 静岡県静岡市葵区漆山 860 静岡県立こども病院循環器科 鈴木康太

doi: 10.9794/jspccs.36.294

要し、1か月後にステント狭小化のためステント内再留置を行った。1例でアプローチ部の右大腿動脈で閉塞をきたし、ステント再留置の際に大腿動脈のバルーン拡張も追加した。予後に関して、両方向性 Glenn 手術に到達し現在 Fontan 型手術待機中が1例、Rastelli 手術到達が2例。18トリソミーを伴った1例で在宅移行が可能となった。BTS 症例のうち、心外先天異常や染色体異常を有する群では、DS 症例と比較して周術期合併症の発生率や死亡率が高い傾向にあった。

考察：周術期リスクが高い症例に対する初回の姑息的治療として、DS は有効な選択肢と考えられる。ステントサイズやアプローチの選択などの最適化により、さらなる成績向上の余地がある。

背景

動脈管依存性肺循環の先天性心疾患 (congenital heart disease with duct-dependent pulmonary circulation: CHD-DPC) に対する初回の姑息的治療は、現在 Blalock-Taussig 短絡術 (Blalock-Taussig shunt: BTS) が主流であるが、近年動脈管ステント留置術 (ductal-stenting: DS) が増加傾向である^{1,2)}。その治療成績も BTS と同等であり、ICU 滞在日数や左右肺動脈の均等な発育などに関しては、DS が有意に好成績であるという報告がなされている^{3,4)}。今後本邦でも DS の対象がさらに拡大することが予想されるが、その適応や手技・デバイスの選択に統一した見解はなく、各施設が独自の基準で行っているのが現状である。

方法

2007年10月から2019年8月に当院で CHD-DPC に対し DS を施行した4症例を対象に、DS の適応と手技、およびその予後について、診療録から後方視的に検討した。また、上記の期間中 CHD-DPC に対し BTS を施行した76症例と、周術期合併症や死亡率について比較検討を行った。なお、DS を施行するにあたり、当院倫理審査委員会において承認を得た (倫理委員会承認番号: 27)。

統計学的検討

統計学的解析には EZR (Ver. 1.41) を使用した。連続変数は、平均±標準偏差もしくは中央値 (第1四分位点-第3四分位点) で示した。群間の比較は、連続変数に対して Mann-Whitney U 検定を、カテゴリー変数に対して Fisher の正確確率検定を行った。 $p < 0.05$ を有意と判断した。

結果

4 症例のまとめ (Fig. 1)

今回の検討の対象とした4症例の患者背景 (時期、

基礎心疾患、心外先天異常、年齢、体重)、動脈管のサイズ、使用デバイス、アプローチ、合併症および最終到達状態を Table 1 に示す。施行時年齢は日齢 29~生後 11 か月 (中央値日齢 58)、全例女児、体重は 3.1~5.1 kg (中央値 3.45 kg) であった。基礎心疾患は、肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損 (Pulmonary atresia/ventricular septal defect: PA/VSD)、両大血管右室起始・肺動脈閉鎖 (Double-outlet right ventricle/pulmonary atresia: DORV/PA)、完全大血管転位・心室中隔欠損・肺動脈狭窄 (Transposition of great artery/Ventricular septal defect/Pulmonary stenosis: TGA/VSD/PS)、心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖 (Pulmonary atresia with intact ventricular septum: PA/IVS) が各1例だった。奇形症候群に伴う多発形成異常、不安定な肺動脈順行性血流、左前下行枝 (Left anterior descending coronary artery: LAD) 離断を伴う著明な類洞交通 (Sinusoidal communication: SC)

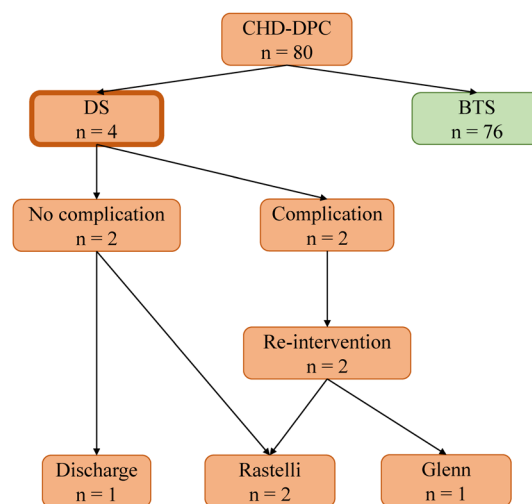


Fig. 1 Clinical course of overall 39 patients who underwent their first palliation during the study period and summary of 4 patients who underwent DS

BTS: Blalock-Taussig shunt, CHD-DPC: congenital heart disease with duct-dependent pulmonary circulation, DS: ductal-stenting

Table 1 4 cases profiles of DS from 2007 to 2019

Case No.	1	2	3	4
Year	2007	2014	2017	2019
Diagnosis	PA/VSD	DORV/PA	TGA/VSD/PS, SCA	PA/IVS, SC, LAD interruption
Extracardiac complications	Pulmonary & renal hypoplasia	18 trisomy	None	Low body weight infant
Age (days)	62	345	29	53
Body weight (kg)	3.6	4.8	5.1	3.1
PDA size (mm) (Ao/PA/length)	4.0/3.9/12.4	4.3/3.7/16.7	3.1/2.3/8.5	6.4/2.8/15.5
Device	Driver 3.0×9+3.0×12	Multi-link8 4.0×12	Integrity 3.5×9	Multi-link8 3.0×18
Approach	RCCA cutdown	LCCA puncture	LCCA puncture	RFA puncture
Complications	None	None	High flow	High flow RFA occlusion
Re-intervention	None	None	Stent in stent	Stent in stent
Prognosis	Rastelli	Discharge	Rastelli	Glenn

BAS: balloon atrium septostomy, DORV: double outlet right ventricle, DS: ductal stenting, LAD: left anterior descending coronary artery, LCCA: left common carotid artery, PA/IVS: pulmonary atresia with intact ventricular septum, PA/VSD: pulmonary atresia with ventricular septal defect, PDA: patent ductus arteriosus, RCCA: right common carotid artery, RFA: right femoral artery, SC: sinusoidal communication, SCA: single coronary artery, TGA: transposition of great artery

など、4症例とも開心術のハイリスク例であった。アプローチは大腿動脈1例（PA/IVS）、その他3例では垂直に走行する動脈管であり、総頸動脈（うち2例は3Fr シース穿刺法）とした。DSは全症例で成功した。留置後は48時間のヘパリン点滴に引き続き、抗血小板剤およびプロスタグランジン誘導体製剤であるリマプロスト・アルファデクスの内服を継続した。合併症として、PA/IVS, TGA/VSD/PSでDS後に高肺血流性心不全のため内科的治療を要し、1か月後にはステント狭小化のため、それぞれステント内再留置を行った。PA/IVSの例では、アプローチ部の右大腿動脈で高度狭窄をきたし、ステント再留置の際に大腿動脈のバルーン拡張も追加した、その後、再び著明な高肺血流性心不全を呈し、生後3か月での両方向性 Glenn 手術で対応した。予後に関して、PA/IVSでは Glenn 手術に到達し、現在 Fontan 型手術の待機中であり、PA/VSD, TGA/VSD/PSはいずれも Rastelli 手術に到達した。18トリソミーに伴った DORV/PA では在宅移行が可能となった。

4 症例の経過

症例1は、PA/VSD、奇形症候群に伴う多発形成異常があり、肺低形成や緊張性気胸、肺出血の合併から人工呼吸管理を要し、腎低形成による代謝性アシドーシスの補正が困難で腹膜透析を導入していた。プロスタグランジン製剤に応答の動脈管の狭小化を認めたものの、開心術のリスクが高い基礎疾患と判断し、

生後2か月、体重3.6kgでDSの方針とした。右総頸動脈をカットダウンでアプローチし、屈曲したPDAにDriver™ 3.0×9.0mm（Medtronic Inc; Santa Rosa, CA）を留置した。肺動脈側へステント位置がずれ、スネアで修正困難だったため、Driver™ 3.0×12.0mm（Medtronic Inc; Santa Rosa, CA）をstent in stentで追加したところ、動脈管全体をカバーすることができた（Fig. 2）。その後の経過は良好で、生後6か月でRastelli手術に到達し、腹膜透析下に退院した。

症例2は、DORV/PA、18トリソミーで、開心術のリスクが高く生後11か月までプロスタグランジン製剤の持続投与を継続されていた。当初は積極的治療を行わない方針だったが、両親より在宅移行の希望を認め、DSを目的に他院から紹介された。生後11か月、体重4.8kgで左総頸動脈穿刺によるDSを行った。動脈管は屈曲しており、MULTI-LINK 8® 4.0×12.0mm（Abbott; Chicago, IL）を留置した（Fig. 3）。その後の経過は良好で、速やかに在宅移行が可能だった。

症例3は、TGA/VSD/PS、右室軽度低形成、単一冠動脈で、二心室修復の境界域であった。DSにより段階的に心室容量増加を促し、初回手術をRastelli手術とすることを目標とした。チアノーゼが増強したため、日齢29、体重3.3kgでバルーン心房中隔裂開術（Balloon atrial septostomy: BAS）および、左総頸動脈穿刺によるDSを施行した。動脈管は屈曲・狭窄していたが、Integrity™ 3.5×9.0mm（Medtronic Inc; Santa Rosa, CA）を留置し直線的な開大を得た（Fig. 4）。

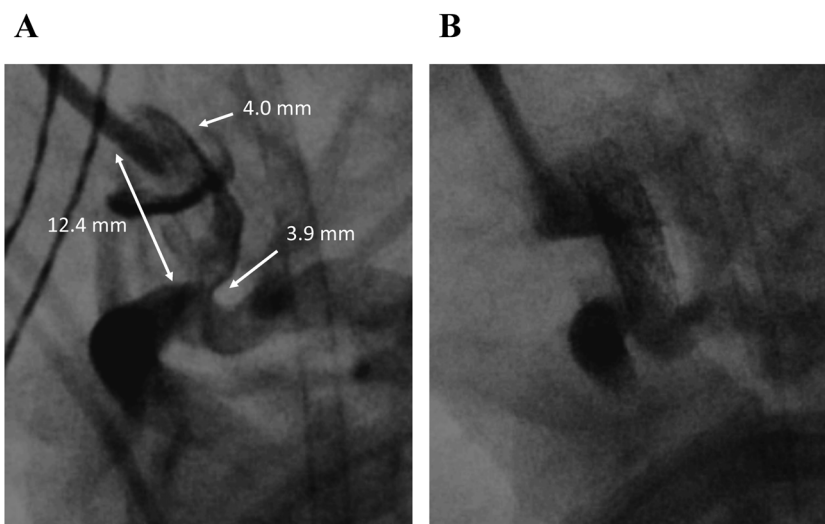


Fig. 2 Case 1: DS for PA/VSD, lung and renal hypoplasia

A) Lateral view of ductus arteriosus angiography revealed almost vertical and originating from transverse aortic arch. B) Angiography after DS. PA/VSD: pulmonary atresia/intact ventricular septum

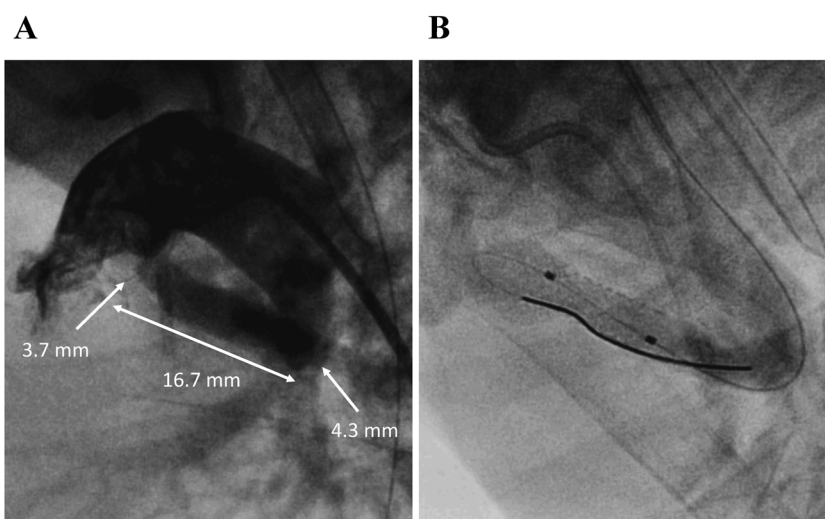


Fig. 3 Case 2: DS for DORV/PA, 18 trisomy

A) Lateral view of "straight" ductus arteriosus angiography revealed originating from thoracic aorta. B) Angiography after DS. DORV/PA: Double-outlet right ventricle/pulmonary atresia

治療後は経皮的酸素飽和度 (SpO_2) が 70% から 90% に上昇し、高肺血流性心不全に対する内科的治療後に退院した。その後、体重増加に伴い SpO_2 が再び 70% 台まで低下したため、生後 3 か月、体重 5.1 kg でステント追加の方針とした。体格の成長に伴い、動脈管へのアプローチは右大腿動脈から右室経由で順行性に到達した。MULTI-LINK 8® 4.0×12.0 mm (Abbott; Chicago, IL) を追加し、 SpO_2 は 81% に上昇した。ステント追加により、段階的な心室、特に右室容量の増加 (日齢 3→生後 8 か月: 心胸郭比 0.51→0.63, 右室拡張末期面積係数 $15.9\text{cm}^2/\text{m}^2 \rightarrow 23.2\text{cm}^2/\text{m}^2$) が達

成できたため (Fig. 5), 生後 8 か月、体重 6.4 kg で Rastelli 手術に到達した。

症例 4 は、心エコー検査にて、PA/IVS、右室低形成、SC の発達が著明と診断されていた。プロスタグランジン製剤の持続投与で管理し、心房間交通の狭小化のため、日齢 22 に static BAS を行った。その際の冠動脈造影で、LAD 離断と SC からの側副血行路を認めた。また、static BAS 中に心電図上、II・III・aVF 誘導で一過性に ST 上昇が出現し、右室流入血流の減少による冠還流低下が原因と考えられた。加えて、啼泣時にショックをきたした既往もあり、顕

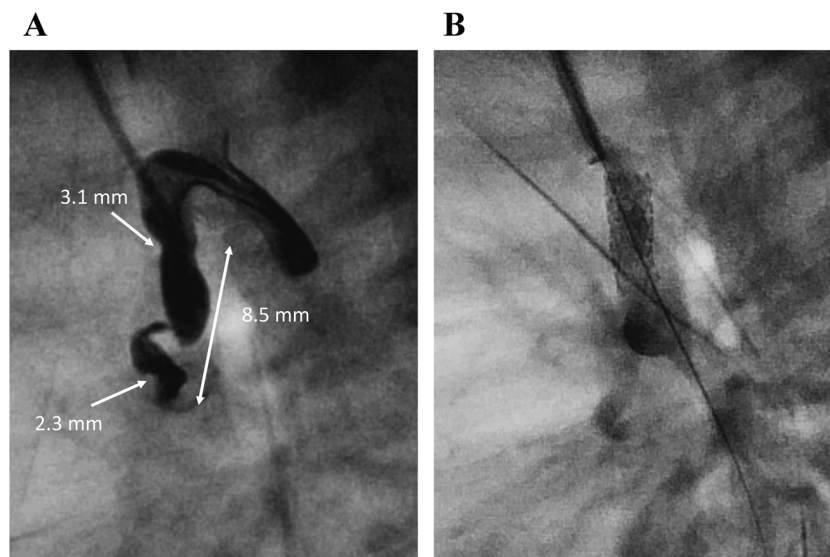


Fig. 4 Case 3: DS for TGA/PS

A) Lateral view of ductus arteriosus angiography revealed vertical and tortuous ductus arteriosus originating from transverse aortic arch. B) Angiography after DS. PS: pulmonary artery stenosis, TGA: transposition of great artery

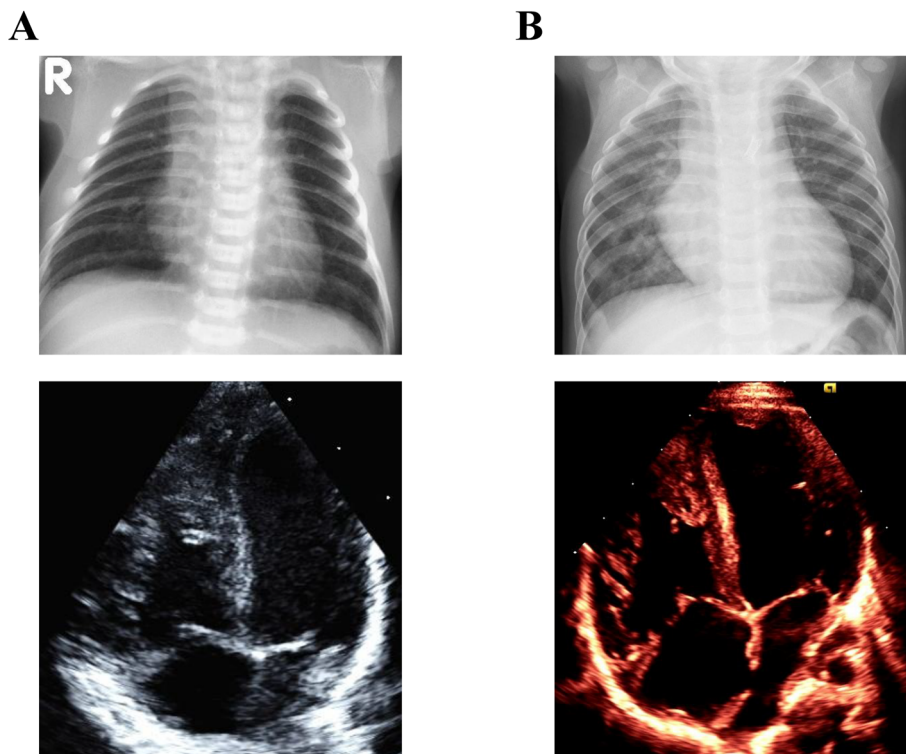


Fig. 5 Case 3: Chest X-ray and four chamber view of two-dimensional transthoracic echocardiography

A) pre first DS (day 3): CTR is 51% and RVEDAI is 15.9 cm²/m². B) pre Rastelli procedure (8 month): CTR is 64% and RVEDAI is 23.2 cm²/m². CTR: cardio-thoracic ratio, RVEDAI: right ventricular end-diastolic area index

著な右室依存性冠循環 (Right ventricle dependent coronary circulation: RVDCC) が示唆された。これらの所見から、周術期の心筋虚血のリスクが高いと判断し、初回の姑息的治療として DS を選択した。日齢

53, 体重 3.1 kg で DS を施行した。本症例の動脈管は大動脈弓遠位部からやや横走する形態であり、右大腿動脈アプローチとした。Parent Plus 30[®] (メディキット株式会社; 東京) から、LEONIS Mova HF[™] (住友

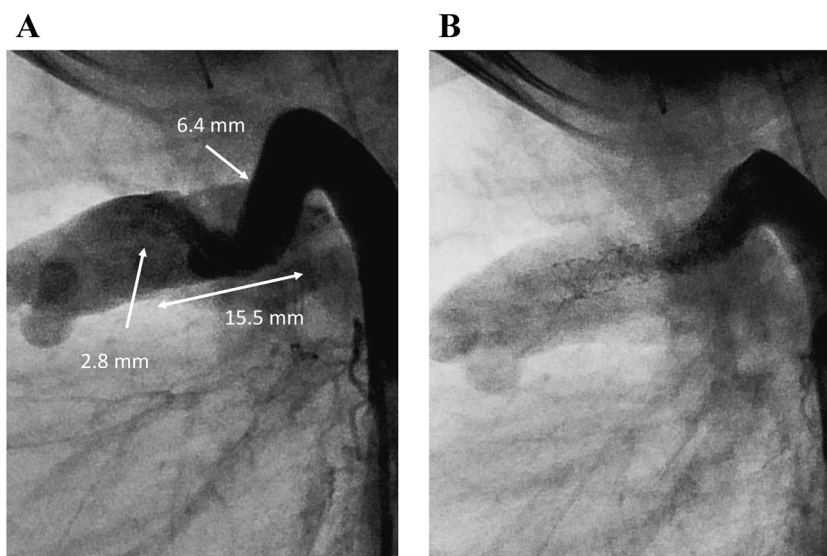


Fig. 6 Case 4: DS for PA/IVS

A) Lateral view of ductus arteriosus angiography revealed mild tortuous and obtuse insertion into the thoracic aorta.
B) Angiography after DS. PA/IVS: pulmonary atresia with intact ventricular septum

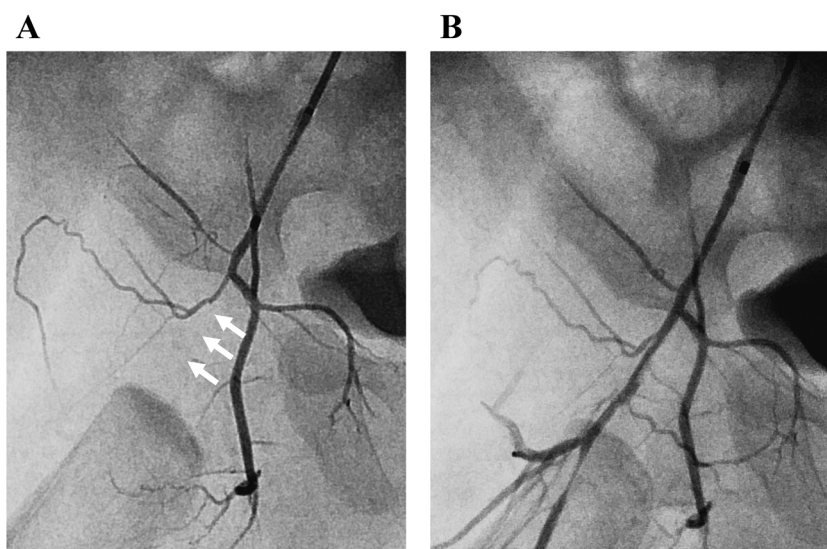


Fig. 7 Percutaneous transluminal angioplasty for the right femoral artery

A) White arrows show the occluded right femoral artery at the puncture point of the previous procedure. B) Recanalized right femoral artery.

ベークライト；東京）と 0.014 inch GT wire™（テルモ株式会社；東京）で動脈管を通過し肺動脈に到達した。その後 0.014 inch Flexi wire™（Boston Scientific; Malborough, MA）に入れ替え、主肺動脈内で反転した状態で安定させ、MULTI-LINK 8® 3.0×18.0mm を留置し 21 atm（3.4mm）まで後拡張した。確認造影で、ステントは若干肺動脈側に偏位していたものの、肺動脈の狭窄を認めず手技を終了した（Fig. 6）。DS 後、高肺血流性心不全は軽度で SpO₂ 85%程度で

安定していたが、右大腿動脈触知不良を認めていた。DS 後 3 週間ほどで、上気道炎を契機に SpO₂ が 70% 台に低下し、心エコーで新生内膜肥厚によると思われる、軽度のステント内狭窄（In-stent restenosis; ISR）を認めたため、日齢 71、体重 3.5kg でステント追加の方針とした。確認造影で、前回留置したステント位置は ISR に伴い前方への偏位が自然に是正され適正化していた。左大腿動脈からアプローチし、MULTI-LINK 8® 4.0×15.0mm を留置し、大動脈側

15 atm (4.39mm), 肺動脈側 12 atm (4.0mm) で後拡張した。その後、右大腿動脈の閉塞を確認したため、0.014 inch ACS ハイトルクバランスガイドワイヤー™ (Abbott; Chicago, IL) で開通後に RX Trek 2.0×15.0mm™ (Abbott; Chicago, IL) で順次拡張した (Fig. 7)。DS 追加後、高度の高肺血流性心不全を認め、ドブタミン塩酸塩、ミルリノン、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、ジゴキシンによる心不全治療を必要とした。心不全は徐々に改善し SpO₂ 80% 前半で安定し、体重増加も順調となったが、心エコーで心内膜下の輝度上昇や腹部血管の虚血所見を認め、高肺血流の影響が疑われたため、生後 3 か月、体重 4.4kg で心臓カテーテル検査を施行した。肺体血流比 1.08 と肺血流の増加はなく、肺血管抵抗 2.8 units·m² と許容範囲であったものの、大動脈圧 95/23 (48) mmHg と脈圧の増大があり、冠動脈血流に懸念が残るため、カテーテル検査から 5 日後に両方向性 Glenn 手術を施行した。術後経過は良好で、心内膜の輝度上昇も改善し、術後 3 週間で退院となった。

BTS 症例の経過

同期間に当院で施行した BTS 単独例 (人工心肺下での肺動脈形成を含む) は 76 症例あった。そのうち、RVDCC 合併が示唆された PA/IVS、または心外先天異常や染色体異常を有する群 (H 群) は 20 症例 (26.3%)、有しない群 (L 群) は 56 症例 (73.7%) だった。心外先天異常の内訳は、多発奇形、鰓弓症候群、VATER 連合などで、染色体異常の内訳は、21 トリソミー、22q11.2 欠失症候群、47, XXX などであった。周術期合併症は、31 症例 (40.8%) にのべ 41 件 (53.9%) 認め、内訳はシャント閉塞、縦隔洞炎、反回神経麻痺、横隔神経麻痺、高肺血流性ショック、体外式膜型人工肺 (Extracorporeal membrane oxygen-

ation: ECMO) による蘇生事象、乳糜胸、脳梗塞、心筋梗塞などであった (Fig. 8)。9 症例 (11.8%) で術後予定外の再手術を要し (止血困難での再開胸を除く)、3 症例 (3.9%) が術後 90 日以内に死亡した。さらに、H 群は L 群と比較して、周術期合併症の発生率が有意に高かった (H 群: 13/20=65.0%, L 群: 18/56=32.1%, $p=0.016$)。再手術率や死亡率は H 群で高い傾向にあるものの、有意差を認めなかった (再手術率: H 群: 4/20=20.0%, L 群: 5/56=8.9%。死亡率: H 群: 2/20=10.0%, L 群: 1/56=1.8%) (Table 2)。DS 症例と H 群との比較では、有意差を認めなかったものの、合併症発生率や死亡率は DS 症例で低い傾向にあった (Table 3)。

また、PA/IVS に対する BTS 施行例は 11 症例あった。うち 9 症例は SC の発達が軽度で、人工心肺下で肺動脈形成を追加した 5 症例を含め、周術期に心筋虚血所見を認めた症例はなかった。残りの 2 症例は右室

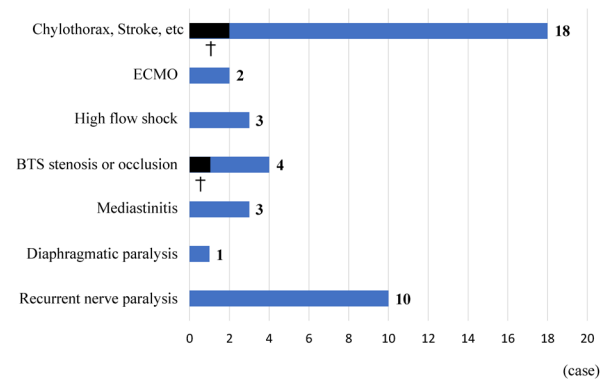


Fig. 8 Cumulative number of BTS complications for CHD-DPC in our institute since 2007 until 2019

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, †: 90 days' death from the operation date.

Table 2 Patient profiles, morbidity and mortality of BTS

	H group*	L group*	p value
N (%)	20 (26.3)	56 (73.7)	
Age of intervention (days)	60 (43–90)	43 (28–69)	0.04
Weight (kg)	3.59 (3.17–4.43)	3.68 (3.31–4.36)	>0.05
Male N (%)	12 (60.0)	35 (62.5)	
LOS days	42 (19–84)	22 (15–33)	0.008
Acute complications N (%)	13 (65.0)	18 (32.1)	0.016
Re-interventions N (%)	4 (20.0)	5 (8.9)	>0.05
Death N (%)**	2 (10.0)	1 (1.8)	>0.05

*: "H" means a group with PA/IVS-RVDCC or multiple malformations or chromosomal abnormalities, and "L" means a group without that. **: 90 days' death from the operation date. BTS: Blalock-Taussig shunt, LOS: length of stay from the operation date, PA/IVS-RVDCC: pulmonary atresia with intact ventricular septum and right ventricle dependent coronary circulation

Table 3 Comparison of patient profiles, morbidity and mortality of DS versus BTS

	DS	H group*	p value
N	4	20	
Age of intervention (days)	58 (47–133)	60 (43–90)	>0.05
Weight (kg)	3.45 (3.10–3.90)	3.59 (3.17–4.43)	>0.05
Male N (%)	0 (0)	12 (60.0)	
LOS days	38 (12–82)	42 (19–84)	>0.05
Acute complications N (%)	2 (50.0)	13 (65.0)	>0.05
Death N (%)**	0 (0)	2 (10.0)	>0.05

*: "H" means a group with PA/IVS-RVDCC or multiple malformations or chromosomal abnormalities. **: 90 days' death from the operation date. BTS: Blalock-Taussig shunt, DS: ductal-stenting, LOS: length of stay from the operation date, PA/IVS-RVDCC: pulmonary atresia with intact ventricular septum and right ventricle dependent coronary circulation

低形成が高度で、1 症例は SC の発達が著明であり、もう 1 症例は症例 4 と同様に LAD 離断を認め、両者とも RVDCC が示唆された。前者は染色体異常 (47, XXX) を合併し、人工心肺を使用せずに BTS を施行したが、術後 5 日目に啼泣をきっかけに徐脈・血圧低下をきたした。胸骨圧迫に反応なく ECMO を導入し、3 日後に離脱でき、最終的に Fontan 型手術に到達した。後者は心外先天異常や染色体異常はなく、人工心肺を使用せず手術に臨んだものの、麻酔導入時に事故抜管から心肺蘇生を要した。術中心電図では ST 変化が著明で、術後に心室中隔部の心筋梗塞が判明した。こちらも、最終的に Fontan 型手術に到達した。

考 察

日本循環器学会の 2014 年のガイドラインによると、CHD-DPC のうち開心術のハイリスク症例に対する DS は、BTS の代替的な治療としてクラス IIb に位置付けられている⁵⁾。日本心臓血管手術データベース (Japan Cardiovascular Surgery Database: JCVSD) 先天性部門によると、本邦における体肺動脈短絡術は 2015 年、2016 年の 2 年間で 1179 例あり、56 例 (4.7%) が術後 90 日以内もしくは在院中に死亡した⁶⁾。当院の BTS 症例には、症例 1 のように術前から厳密な呼吸・循環管理を要する重篤な心外先天異常はなく、また、症例 2 の 18 トリソミーのように生命予後の厳しい染色体異常合併例もなかった。それにもかかわらず、H 群の死亡率 10.0% は JCVSD の報告の 2 倍以上であり、合併症発生率は DS 症例と比較して高い傾向にあった。このような背景から、基礎疾患のより重篤な症例 1 と症例 2 では DS を選択した。

症例 3 は TGA/VSD/PS で不安定な肺動脈順行性血流のため DS の適応だったが、それだけであれば BTS も選択肢であった。しかし DS であれば後拡張圧の調

整やステントの追加により段階的に肺血流量を増やし、開心術を経ずとも心室内血流転換に十分な右心室容量を達成することが可能であると判断し、最終的に DS を選択した。これにより、当初の予定どおり Rastelli 手術を初回の開心術とすることができた。

症例 4 は PA/IVS で RVDCC が示唆されたため、人工心肺を用いず BTS を行うことも検討した。しかし、BTS 症例で RVDCC が示唆された PA/IVS の 2 症例はどちらも人工心肺を用いなかったものの、啼泣をきっかけに循環不全をきたし ECMO 管理を要したり、心肺蘇生後に心筋梗塞を発症したりするなどの、RVDCC に由来すると思われる周術期合併症を認めていた。当院の BTS 症例には、人工心肺下での肺動脈形成を施行した症例も含まれているため、DS 症例との単純な比較はできないが、BTS でも肺血流コントロールや周術期管理は必ずしも容易とはいえず、侵襲度も考慮して DS を選択した。RVDCC 合併の PA/IVS に対する右室減圧は禁忌であり⁷⁾、初回手術として体肺動脈短絡術を行い、Fontan 型手術を最終姑息術とする外科治療のアルゴリズムが確立しているものの、依然冠還流低下による死亡例が認められる⁸⁾。近年、PA/IVS に対する BTS の代替治療として、DS の安全性と有効性を示した海外の報告はあるが⁹⁾、RVDCC 合併例における治療成績を比較した研究は見当たらず、今後良好にデザインされた前方視的研究が望まれる。

症例 2 は 18 トリソミーに対する DS であり、その厳しい生命予後や重度の発達遅滞により、積極的な治療が控えられてきた歴史があることから、他の 3 症例の DS とは治療介入の意味合いが異なる。近年、両親の意思を尊重し、18 トリソミーに対して積極的な治療を行う傾向がみられるが、多くは肺血流増加型の心疾患に対する姑息手術であり、BTS の報告例は非常に少ない¹⁰⁾。当院における 18 トリソミーに対する姑

Table 4 Comparison of groups with and without congestive heart failure after DS

	Y group*	N group**	p value
N	3	3	
Body weight (kg)	3.30±0.20	4.50±0.79	>0.05
DS size (mm)	3.50±0.50	3.66±0.58	>0.05
DS size/Body weight (mm/kg)	1.05±0.08	0.81±0.02	0.009

*: "Y" means a group with congestive heart failure after DS. **: "N" means a group without congestive heart failure after DS.
DS: ductal-stenting

息手術は3症例あったが、VSDが1例、DORVが2例で、いずれも肺動脈絞扼術と動脈管結紮術を施行していた。CHD-DPC合併の18トリソミーに対する積極的な心臓治療が、長期予後の改善に寄与するかはいまだ不明だが、今後は呼吸器離脱や在宅移行を目的とした治療例も増えてくると推察される。その場合、18トリソミーでは肺小動脈の形成不全や低形成の合併、呼吸機能の問題などから、Glenn手術やFontan型手術へ進むことは困難であり、BTSまたはDSが最終的な姑息治療となる可能性が高い。18トリソミーは消化器や泌尿器、中枢神経などに心外先天異常を合併することが多く、周術期リスクが高い。加えて、肺閉塞性病変が早期に進行しやすく¹¹⁾、肺高血圧の合併が多いことから、BTSの際に適切なシャント径の選択が難しい可能性がある。その点で、DSは後拡張やステント追加により、開胸を経ずに肺血流量を増加方向に調整可能であり、CHD-DPC合併の18トリソミーに対する姑息的治療として有用であると思われる。

今回の検討でDSは全例で成功したが、合併症として症例3と症例4で高肺血流性心不全をきたし、症例4の追加DS後には臓器虚血所見のため、生後3か月での早期Glenn手術を要した。BTSのシャント長と比較して、DSはステント長が短い症例が多く、同径ではBTSより血管抵抗が低く、肺血流量が増加しやすい傾向にある。体重あたりのステント径を、ステント径(mm)/体重(kg)で算出し、各症例で比較してみると、DS後に高肺血流性心不全をきたさなかった症例1(3.0/3.6=0.83)、症例2(4.0/4.8=0.83)、症例3の追加DS(4.0/5.1=0.78)に対し、高肺血流性心不全をきたした症例3の初回DS(3.5/3.3=1.06)、症例4の初回DS(3.0/3.1=0.97)、追加DS(4.0/3.5=1.14)は有意差を持って高値であり(Table 4)、症例3と症例4のステント径はオーバーサイズであったと考えられる。オーバーサイズとなった原因として、症例1や症例2では基礎疾患からDS後の体重増加がそれほど期待できなかったのに対し、症例3や症例4ではDS後の体重増加と次回手術までの期間を考慮したステン

ト径を選択する必要があったことが挙げられる。症例4の追加DS時には3.5mmのステントを選択することも検討していた。しかし、生後から2か月以上の入院で、すでに2回目のDSであり、次の介入までの期間をなるべく開けたいという狙いもあり4.0mmを選択した。結果として、高肺血流性心不全に対する治療が必要になったが、その際の早期Glenn手術も事前に検討は行っていた。RVDCC合併のPA/IVSでは、大動脈拡張期圧の低下や、心不全に伴う頻脈による拡張期時間の短縮で、冠血流が低下し心筋虚血を惹起する可能性があるため、その他のCHD-DPCと比較してオーバーサイジングにより注意が必要である。オーバーサイジング時の対応として、海外ではステント追加により内腔を厚くして肺血流を制限する報告がみられる¹²⁾。また、当院ではオーバーサイジングや圧着不全を回避するため、DS施行当日の朝にプロスタグランジン持続投与を中止し、動脈管をある程度退縮させた状態でDSを行うようにしている。

ステント留置を安全に、そして速やかに行うためには、アプローチ部位の選択が重要である。主に心室・大血管関係によって、動脈管の形態と起始部は異なっており¹³⁾、当院では4群に大別している(Fig. 9)。

グループ1:いわゆる「横走る」動脈管で、胸部大動脈から起始し、胸部大動脈と動脈管がなす角度が鋭角(<90度)である。典型的には重症肺動脈弁狭窄やPA/IVSでみられる。多くが直線的だが、ときに屈曲・蛇行を伴う。

グループ2:グループ1より鈍角(90-135度)に起始し、典型的には単心室に伴う重症肺動脈弁狭窄でみられる。

グループ3:いわゆる「垂直な」動脈管で大動脈弓横走部から起始する。多くが屈曲・蛇行を伴い、典型的にはPA/VSDでみられる。

グループ4:大動脈弓と対側の腕頭動脈や鎖骨下動脈から起始する(左側大動脈弓・右動脈管または右側大動脈弓・左動脈管)。

アプローチする血管に関して、総頸動脈(Common

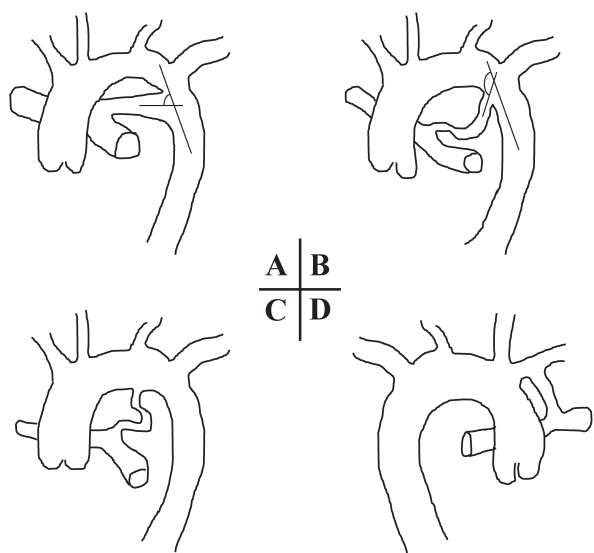


Fig. 9 Classification of the ductus arteriosus depending on the origin from the aorta and course to the pulmonary artery

A) group 1: "straight" ductus arteriosus with obtuse insertion (<90°) from the thoracic aorta. B) group 2: "intermediate" ductus arteriosus with a more angulated course (90–135°). C) group 3: "vertical" ductus arteriosus originating from the transverse aortic arch. D) group 4: ductus arteriosus arising from the innominate or subclavian artery, contralateral to the ascending aortic arch. PS: critical pulmonary stenosis

carotid artery: CCA), 腋窩動脈 (Axillary artery: AXA), 大腿動脈 (Femoral artery: FA) が主な選択肢となる。CCA はグループ 3 のような垂直に起始する動脈管に対して直線的な経路を形成でき、ステント挿入に有利と考えられる。さらに穿刺部から動脈管までの距離が短く、ロングシースへの入れ替えが不要である点も、手技を短時間で終了するために重要である。また、当院 NICU で体重 1,500g 未満の正常心構造の新生児 10 例で検討した結果、血管径は FA を 1 とした際、AXA が 1.1, CCA は 1.5–1.6 であり、CCA の穿刺の難易度が最も低いと思われる。それに対し、AXA は動脈と静脈の位置関係や血管径の問題から、動静脈瘻や狭窄の形成などの合併症が多く、避けたほうが良いと思われる。FA はグループ 1 のような横走する動脈管への挿入に適しているが、AXA 同様に CCA と比べて血管径が小さく、血管狭窄・閉塞のリスクがある点に留意する必要がある。グループ 4 の動脈管は CCA や FA からのアプローチが容易であり、DS の良い適応である。異所性鎖骨下動脈から起始する動脈管の場合も CCA や FA, AXA からアプ

チ可能だが、血管輪を形成する可能性があるため手術時に離断が必要となる。

今回の 4 症例のうち、症例 1～3 の動脈管はグループ 3 のいわゆる屈曲を伴う垂直な PDA であり、頸動脈アプローチを選択した。当院では症例 1 までは頸動脈アプローチの際にカットダウンを行っていたが、2014 年に 3Fr シースを導入したことで症例 2 からは穿刺でのアプローチに変更しており、CCA・FA の両方にアプローチ可能なセッティングとしていた。症例 4 はグループ 1 に類似した、遠位大動脈弓からやや横走する形態であり、弓部分枝との位置関係も考慮し大腿動脈アプローチを選択した。アプローチ自体は問題なかったものの、後に大腿動脈の閉塞という重篤な合併症をきたし治療介入を要した。閉塞の原因として、3.3Fr 相当の Parent Plus 30® ではダイレーターとの段差が問題となりうる。3Fr で、特に頸部アプローチを選択することで、閉塞は避けられた可能性がある。

グループ 3 のような垂直起始の動脈管では、屈曲・蛇行が強くステント長の決定に難渋する。当院では経験的に、ステントの支点となる大動脈端と肺動脈端の最短距離を基にステント長を決定しているが、単独のステントでは動脈管全体をカバーするのが困難な症例がある。大動脈端のカバーに関して、ヒト大動脈縮窄部では、通常大動脈で発現の少ないプロスタグランジン E 特異的受容体である EP4 が過剰に発現しており、その部位に一致して弾性線維が低形成となり、血管の狭窄が起こるという研究結果がある^{14,15)}。しかし、CHD-DPC の大動脈端における EP4 の発現に関する既存の報告は見当たらず、大動脈端膨大部では狭窄が進行してこないこともしばしば経験する。それに対して、肺動脈端は特に分岐部に EP4 が発現している。そのため、当院では初回の DS で肺動脈端は若干突出しても確実にカバーしているが、大動脈端のカバーは必須ではなく、なるべく短時間で手技を終了することを優先している。そして、ISR を認めた際や 2 回目の DS が必要となった際に、改めて大動脈端をカバーするようにしている。肺動脈分岐部に狭窄がある症例に対しては、狭窄が軽度な側の肺動脈にステントを留置し、もう一方の肺動脈の jail に対してサイドセルにバルーンを追加することで対応が可能である。しかし、海外の症例では合併症の報告も多いため¹⁶⁾、現時点において当院では分岐部狭窄が高度な例では BTS を選択し、その際に人工心肺下に狭窄部の動脈管組織を切除した上で肺動脈を形成する "primary central pulmonary artery plasty" を追加している¹⁷⁾。経カテーテル的にこのような分岐部狭窄症例にどう対応するかは

今後の課題である。

DS 後は次回手術の際にステント除去が必要となる。今回の 4 症例中、3 症例で DS 後に動脈管結紮を行ったが、ステント除去が困難な例はなかった。動脈管結紮の際にステントが大動脈側へ突出した症例はあるが、血流制限は認めず、海外でも問題となった既存の報告はない。肺動脈側のステントは、肺動脈形成の際に除去し自己心膜またはパッチで補填するため問題とならないと思われる。

DS 後の血栓予防として、当院では DS 後 48 時間のヘパリン点滴に引き続き、抗血小板薬 2 剤（アスピリンまたはチクロピジンと、リマプロスト・アルファデクス）を使用している。リマプロスト・アルファデクスはプロスタグランジン誘導体制剤であり、当院では抗血小板作用のほか、ISR の予防および動脈管維持を期待して使用している。これまで特に下痢など副作用を認めた症例はない。

現在、国内で小児の先天性心疾患に適応を持つステントは存在せず、冠動脈や末梢血管用、胆管用のステントを流用して治療が行われている。しかし、欧米で使用されているステントの国内導入制限は持続し、特に冠動脈ステントに関してはベアメタルステント（Bare Metal Stent: BMS）自体の生産縮小、供給停止といった問題がある。BMS の代用品として、Palmaz[®] medium（Johnson & Johnson; New Brunswick, NJ）はクローズドセルでストラットが鋭角であり、サイドセルへのバルーン追加は困難である。それに対し、Express Vascular SD[®]（Boston Scientific; Marlborough, MA）はセミクローズドセルでストラットが鈍角のため、屈曲部への留置やサイドセルへのバルーン追加も可能だが、最低でも 5Fr シースが必要であり、血管アプローチをカットダウンに戻すことも検討する必要がある。さらに、免疫抑制薬の影響を懸念する必要があるが、薬剤溶出性ステントを使用する選択肢もある。今後の治療成績向上のためには、新生児から成人の幅広い体格の先天性心疾患の血管狭窄病変に対応可能な BMS の開発、ならびに保険償還が望まれる。

結 論

BTS の合併症率は低くなく、血行動態や基礎疾患から周術期リスクが高い CHD-DPC に対する初回姑息術として、DS は選択肢となりうる。DS の成績向上のためには、動脈管およびその周辺の形態を評価し、さらには循環動態を加味してステントサイズやアプローチ部位を最適化する必要があると思われる。こ

れらの経験をふまえて、今後は通常リスク症例への適応拡大が示唆される。個々の症例において、治療の進歩に合わせて、カテーテル治療と既存の外科的アプローチの利点とリスクを多職種で十分に協議の上、治療方針を決定していくことが最も重要と思われる。

利益相反

日本小児循環器学会の定める利益相反（COI）に関する開示事項はない。

著者の役割

鈴木康太は筆頭著者として論文作成を行った。

金成海は本論文におけるカテーテル治療の主術者を務め、内容に関する直接的な指導を行った。

石垣端彦は論文の重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。

佐藤慶介は論文の重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。

芳本 潤は論文の重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。

満下紀恵は論文の重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。

新居正基は論文の重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。

田中靖彦は論文の重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。

引用文献

- 1) 金 成海, 松井彦郎, 犬塚 亮, ほか: 2016 年における先天性心疾患および小児期頻拍性不整脈に対するカテーテルインターベンション・アブレーション全国集計—日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会データベース (JPIC-DB) からの年次報告—. J JPIC. 2017; 2: 43–55
- 2) 芳本 潤, 犬塚 亮, 松井彦郎, ほか: 2017 年における先天性心疾患および小児期頻拍性不整脈に対するカテーテルインターベンション・アブレーション全国集計—日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会データベース (JPIC-DB) からの年次報告—. J JPIC 2018; 3: 43–55
- 3) Bentham JR, Zava NK, Harrison WJ, et al: Duct Stenting Versus modified Blalock-Taussig shunt in neonates with duct-dependent pulmonary blood flow: Associations with clinical outcomes in a multicenter national study. Circulation 2018; 137: 581–588
- 4) Glatz AC, Petit CJ, Goldstein BH, et al: Comparison between patent ductus arteriosus stent and modified Blalock-Taussig shunt as palliation for infants with ductal-dependent pulmonary blood flow. Circulation 2018; 137: 589–601
- 5) 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本インターベンショナルラジオロジー学会, ほか: 2014 年度版 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. JCS 2014
- 6) Hirata Y, Hirahara N, Murakami A, et al: Current status of cardiovascular surgery in Japan, 2015 and 2016: A report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database. 1-congenital heart surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2019; 67: 731–735
- 7) Giglia TM, Mandell VS, Connor AR, et al: Diagnosis and management of right ventricle-dependent coronary

- circulation in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Circulation* 1992; **86**: 1516–1528
- 8) Guleserian KJ, Armsby LB, Thiagarajan RR, et al: Natural history of pulmonary atresia with intact ventricular septum and right ventricle-dependent coronary circulation managed by the single-ventricle approach. *Ann Thorac Surg* 2006; **81**: 2250–2258
 - 9) Mallula K, Vaughn G, El-Said H, et al: Comparison of ductal stenting versus surgical shunts for palliation of patients with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; **85**: 1196–1202
 - 10) Peterson R, Calamur N, Flore A, et al: Factors influencing outcomes after cardiac intervention in infants with trisomy 13 and 18. *Pediatr Cardiol* 2018; **39**: 140–147
 - 11) 田原昌博, 真田和哉, 新田哲也, ほか: 肺生検所見, 臨床経過から考える 18 トリソミーの管理. *日小児循環器会誌* 2015; **31**: 126–132
 - 12) Kim MS, Yoon JK, Kim SH, et al: The outcome of percutaneous stent implantation in congenital heart disease: experience of a single institute. *Korean J Pediatr* 2018; **61**: 187–193
 - 13) Roggen M, Cools B, Brown S, et al: Can ductus arteriosus morphology influence technique/outcome of stent treatment? *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; **95**: 1149–1157
 - 14) Yokoyama U, Minamisawa S, Quan H, et al: Chronic activation of the prostaglandin receptor EP4 promotes hyaluronan-mediated neointimal formation in the ductus arteriosus. *J Clin Invest* 2006; **116**: 3026–3034
 - 15) Yokoyama U: Prostaglandin E-mediated molecular mechanisms driving remodeling of the ductus arteriosus. *Pediatr Int* 2015; **57**: 820–827
 - 16) Peters B, Ewert P, Berger F: The role of stents in the treatment of congenital heart disease: Current status and future perspectives. *Ann Pediatr Cardiol* 2009; **2**: 3–23
 - 17) Sakamoto K, Ota N, Fujimoto Y, et al: Primary central pulmonary artery plasty for single ventricle with ductal-associated pulmonary artery coarctation. *Ann Thorac Surg* 2014; **98**: 919–926