

Rashkind 閉鎖栓を使用した動脈管開存閉鎖術の長期予後

(平成 11 年 12 月 27 日受付)

(平成 12 年 4 月 24 日受理)

国立循環器病センター小児科¹ 同 放射線診療部² 現 新潟大学医学部小児科³

矢崎 諭^{1,3)} 小野 安生¹⁾ 新垣 義夫¹⁾
神谷 哲郎¹⁾ 木村 晃二²⁾ 越後 茂之¹⁾

key words: 動脈管開存, Rashkind PDA occlusion system, カテーテルインターベンション

要 旨

Rashkind 閉鎖栓を用いて動脈管開存閉鎖術を施行した 13 例について, 76 から 123 カ月(平均 104 カ月)の経過観察を行い長期予後を評価した. 閉鎖術は 1989 年 5 月から 1991 年 6 月に施行し, 対象症例の動脈管最小内径は 1.9 から 7.7 mm (3.3 ± 1.6 mm)であった. 観察期間中の完全閉鎖は 10 例(77%)で 3 例(23%)において短絡が残存した. 完全閉鎖が確認された時期は, 閉鎖術後 1 年以上が 5 例, 最長で 94 カ月であり, 遠隔期に残存短絡が消失する症例の存在が明らかになった. これらの症例では術後早期に左室容量負荷は軽減していた. 合併症として, 2 例に左肺動脈狭窄, 1 例に一過性の溶血を認めた. また, 閉鎖栓アームの破損を 3 症例における 5 本に認めたが臨床的な問題が生じた例はなかった. 本法は短絡残存率は高いものの, 長期的な安全性が確立された優れた治療法であると考えられた.

はじめに

Rashkind PDA occlusion system は 1989 年から本邦における臨床試験が開始され, 1991 年に厚生省に承認申請がなされている^{1)~4)}. しかし, 1999 年現在本邦では未だ臨床使用を認可されていないのが現状である. 一方, 動脈管開存に対するカテーテル治療としてコイル閉鎖術が登場し⁵⁾, 操作技術が比較的容易であること, 完全閉鎖率が高いことなどから, 内径が中程度以下の動脈管に対するコイル閉鎖術は本邦において急速に普及している.

Rashkind PDA occlusion system を用いた動脈管閉鎖術の成績は世界では 1 万例に上る臨床経験からある程度既知のものとなっている⁶⁾. しかし, 本邦においては上述の経緯から, 臨床試験に関連した若干の成績が明らかにされているのみで⁷⁾, 試験の成績は術後 6 カ月から 1 年程度の比較的短期間のものにとどまっております. 今回我々は Rashkind PDA occlusion system の臨床試験の一部として, 当セ

ンターにおいて同システムを用いて動脈管閉鎖術を施行した症例の長期的成績を後方視的に検討した.

方 法

1989 年 5 月から 1991 年 6 月に Rashkind PDA occlusion system を用いた動脈管閉鎖術(以下 Rashkind 法)を当センターにおいて実施した 13 例(男 2 例, 女 11 例)を対象とした. 施行時の年齢は 1 歳 7 カ月から 11 歳 5 カ月(中央値 6 歳 6 カ月), 体重は 8.2 kg から 36 kg(中央値 18 kg)であった. 動脈管は最小内径が 1.9 から 7.7 mm(3.3 ± 1.6 mm, mean \pm SD), 形態は漏斗型が 11 例, 管型, 窓型が各々 1 例であった. 動脈管による左右短絡は肺体血流量比で 1.18 から 3.21 (1.98 ± 0.66)であり, 他の短絡を有する心奇形の合併はなく, 外科治療を要しない軽度の僧帽弁逆流を 5 例で合併していた. 肺高血圧(平均肺動脈圧が 20 mmHg を超えるもの)は 5 例にみられた. 初回留置後の残存短絡が多い 3 例に 2 回目の留置術を施行した. その時期は初回から 6 カ月後が 1 例, 1 年 4 カ月後が 2 例であった. 使用した閉鎖栓は 17 mm が 5 例, 12 mm が 5 例, 17 mm 2 個が 1 例, 17 mm+12 mm が 1 例, 12 mm 2 個が 1 例であった(表 1).

別刷請求先: (〒951 8510) 新潟市旭町通 1 番町 757

新潟大学医学部小児科 矢崎 諭

表 1 Rashkind 法施行例

症例	年齢	性別	身長 (cm)	体重 (kg)	診断	動脈管形態	最小内径 (mm)	Qp/Qs	肺動脈圧 (mmHg)
17mm 閉鎖栓									
1	1y8m	F	75	10	PDA, MR, PH	管型	3.4	3.21	64/28 43
2	4y11m	F	106	16	PDA, PH	漏斗型	2.3	1.88	31/12 20
3	5y11m	M	111	19	PDA	漏斗型	3.1	2.08	26/10 18
4	9y3m	F	124	27	PDA, MR, PH	漏斗型	3.1	1.30	31/19 21
5	10y6m	F	135	27	PDA	漏斗型	4.0	1.18	22/10 15
12mm 閉鎖栓									
6	2y1m	F	81	9.4	PDA, MR	漏斗型	2.5	2.47	28/12 15
7	6y3m	F	107	18	PDA	漏斗型	2.3	1.7	19/5 11
8	6y6m	M	113	18	PDA	漏斗型	2.3	1.18	19/7 13
9	9y10m	F	129	25	PDA	漏斗型	1.9	1.79	19/10 15
10	11y5m	F	136	36	PDA	漏斗型	2.5	2.05	24/11 17
17mm + 17mm									
11	1y7m	F	72	8.2	PDA, MR, PH	窓型	7.7	3.0	64/33 47
(2 回目)	2y2m	-	81	11	-	-	5.6	1.72	74/51 63
17mm + 12mm									
12	3y	F	81	9.8	PDA, MR, PH	漏斗型	4.5	2.49	43/25 35
(2 回目)	4y4m	-	93	13	-	-	-	1.81	42/26 34
12mm + 12mm									
13	6y8m	F	117	21	PDA	漏斗型	2.2	1.43	20/14 16
(2 回目)	8y1m	-	123	25	-	-	2.4	1.35	16/8 11

術後の経過観察は治験のプロトコールに則り、術後 1 週間、1 カ月、3 カ月、6 カ月、1 年で聴診による心雑音の確認と心エコー検査を実施し、術後 1 カ月、1 年で胸部 X 線検査を実施した。術後 1 年以降は、およそ 6 カ月から 1 年間隔で聴診による心雑音の確認、心エコー検査、胸部 X 線検査等を適宜実施した。ただし、一部に術後数年以上経過してからの観察間隔が 2 年以上開いた症例があった。残存短絡の有無は心エコー検査によるカラーフローマッピングで判定した。対象症例の経過観察期間は、76 から 123 カ月(平均 104 カ月) であった。

統計学的検討

左室拡張末期径の経時変化では paired t test を用い、残存短絡および左肺動脈狭窄の有無と動脈管最小内径、体表面積との関連については Mann-Whitney U test を用いた。すべての検定において p<0.05 を有意と判定した。

結 果

治療成績

観察期間中に短絡が完全に消失したものは 10 例 (77 %)、短絡が残存したものは 3 例 (23 %) であった。短絡が残存した 3 例のうち 1 例 (症例 12) では初回留置から 97 カ月の時点でコイル閉鎖術を施行して閉鎖を得た。完全閉鎖した 10 例中、短絡消失が確認された時期は術後 1 カ月までが 3 例、1 カ月から 1 年までが 2 例、1 年以上経過した後が 5 例であった。なお、追加留置を実施した 3 例のうち、31 カ月目に閉鎖が確認された症例 13 では、2 回目の留置を起点として閉鎖に要した期間を計算し、コイル閉鎖術を受けた症例 12 はその時点で残存短絡についての観察は打ち切りとした (図 1)。

残存短絡を来す要因を検討すると、短絡残存群の動脈管最小内径は完全閉鎖群に比べて有意に大きかった (p=0.035)。両群間の体表面積には有意な差はなかった

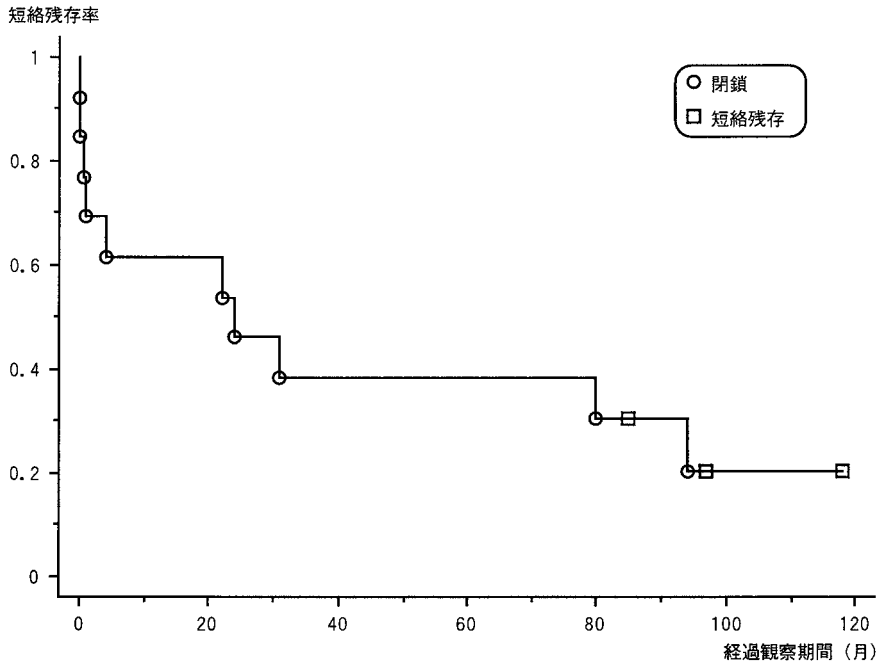


図1 Rashkind 法施行後の短絡残存率の経時変化

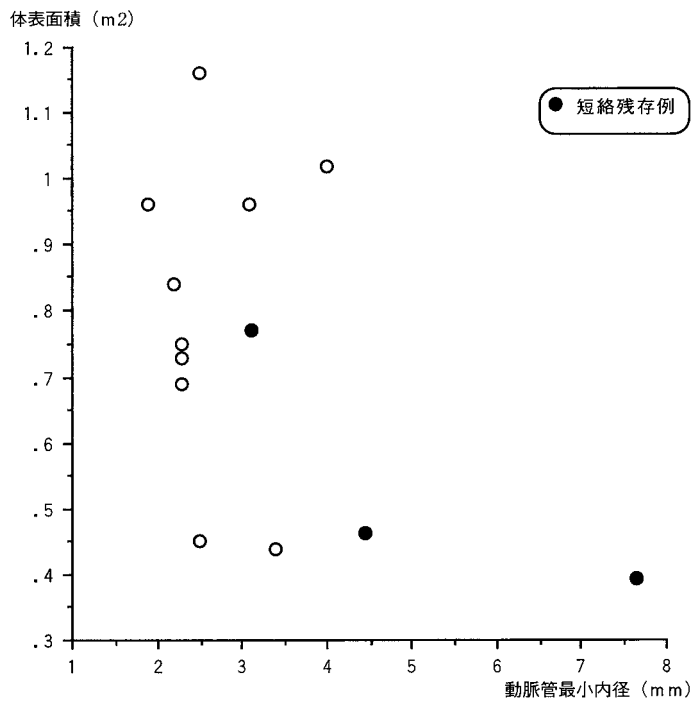


図2 短絡残存の有無別の動脈管最小内径と体表面積の散布図

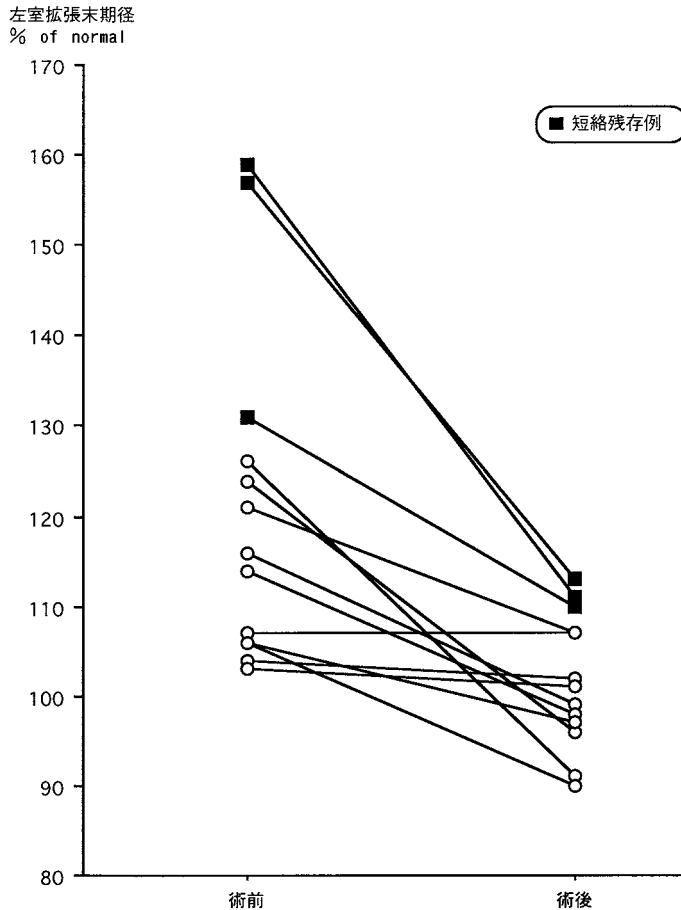


図3 対象全例のRashkind法前と最終観察時の左室拡張末期径の変化

が、動脈管最小内径が大きく体表面積の小さい症例に短絡が残存する傾向がみられた(図2)。

容量負荷についての検討では、対象全例においては、左室拡張末期径の正常予測値に対する割合は、術前の $121 \pm 19\%$ (mean \pm SD) に比べ、術後の観察期間の最終時点で $102 \pm 8\%$ と有意に低下しており($p=0.0006$)、容量負荷は大きく軽減していた(図3)。短絡残存例においても、症例3: 131% 110%、症例11: 157% 113%、症例12: 159% 116%と容量負荷は軽減しており、それに伴う臨床症状も改善していた(表2 図3)。同様に心臓カテーテル検査のFick法による肺体血流量比(Qp/Qs)も術前後で症例3: 2.08 1.15 症例11: 3.0 1.18 症例12: 2.49 1.07と低下していた(表1 表2)。術後1年以上の遠隔期に完全閉鎖した5例の容量負荷の推移をみると、心臓カテーテル検査のFick法に

よる肺体血流量比と心エコー検査による左室拡張末期径の両者が、ともに術後の早い時期での容量負荷の軽減を示していた(図4)。

術前5例に肺高血圧を認めたが、術後の心臓カテーテル検査では、短絡残存例も含めて5例とも肺高血圧はみられなかった。

合併症

症例12の2回目の留置後に血尿、貧血(Hb 8.0 g/dl)、LDHの上昇(1,080 IU/l)がみられたが、特に治療を受けることなく軽快し、一過性の溶血によると考えられた。症例1と症例12に左肺動脈狭窄を認めた。最終観察時点での心エコー検査による左肺動脈血流速度は症例1: 2.2 m/s、症例12: 1.9 m/sで、症例12では左肺動脈内に突出する閉鎖栓のアームが観察された(図5)。術後の心臓カテーテル検査による主肺動

表2 Rashkind 法施行例の経過

症例	観察期間 (月)	短絡消失の 確認時期	左室拡張末期径 (術前 %normal)	左室拡張末期径 (術後 %normal)	Qp/Qs (術後)	左肺動脈狭窄 (血流速度)	合併症・その他
17mm 閉鎖栓							
1	123	4 カ月	124	96	-	+(2.2m/s)	-
2	112	22 カ月	114	98	-	-	アーム破損 2 本
3	85	残存	131	110	1.15	-	閉鎖栓の大きな移動
4	92	2 週間	116	99	-	-	アーム破損 1 本
5	85	1 カ月	104	102	-	-	アーム破損 2 本
12mm 閉鎖栓							
6	106	1 日	126	91	-	-	-
7	90	直後	103	101	-	-	-
8	117	80 カ月	121	107	-	-	-
9	111	94 カ月	106	90	-	-	-
10	76	24 カ月	107	107	-	-	-
17mm + 17mm							
11	118	-	157	-	1.72	-	-
(2 回目)		残存	154	113	1.18	-	-
17mm + 12mm							
12	166	-	159	-	1.81	-	-
(2 回目)		残存	133	116	1.07	+(1.9m/s)	一過性の溶血
12mm + 12mm							
13	114	-	106	-	1.35	-	-
(2 回目)		31 カ月	105	97	-	-	-

網掛けは短絡残存例 症例は 12 は 97 カ月時にコイル閉鎖術にて閉鎖した

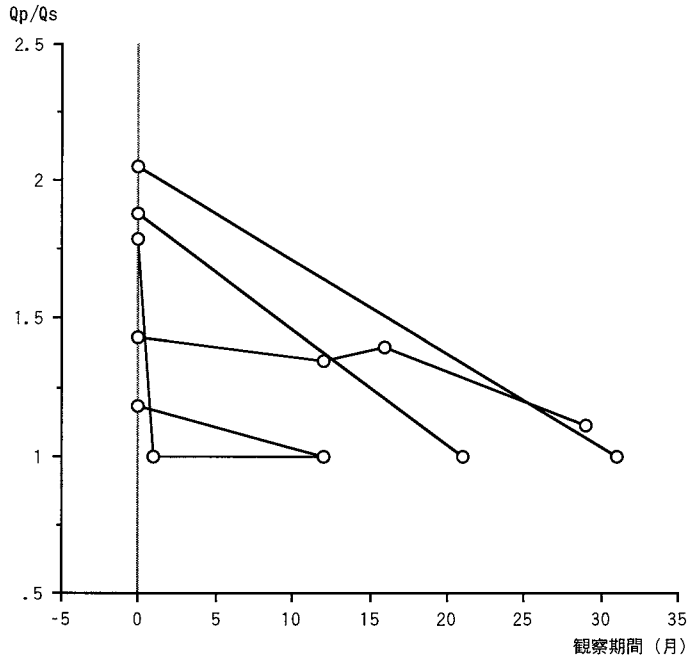
脈 左肺動脈間の収縮期圧較差は症例 1 で 20 mmHg, 症例 12 で 8 mmHg であった。

17 mm 閉鎖栓を使用した 7 例中の 3 例に計 5 本のアームの破損が確認された。単純 X 線写真の正側 2 方向撮影にて、アームが離断しているものを破損と判定した(図 6)。12 mm 閉鎖栓はアームが細く、単純写真での判定は困難であった。アームの破損により、狭窄の出現や短絡の再開通など臨床的に問題が生じた症例はなかった。破損が確認された時期は 7 から 62 カ月で、いずれも肺動脈側のアームであった。また、X 線写真上閉鎖栓の位置が大きく移動している症例が 1 例みられたが、残存短絡に変化はなかった。観察期間中に感染性心内膜炎を合併した症例はなかった。

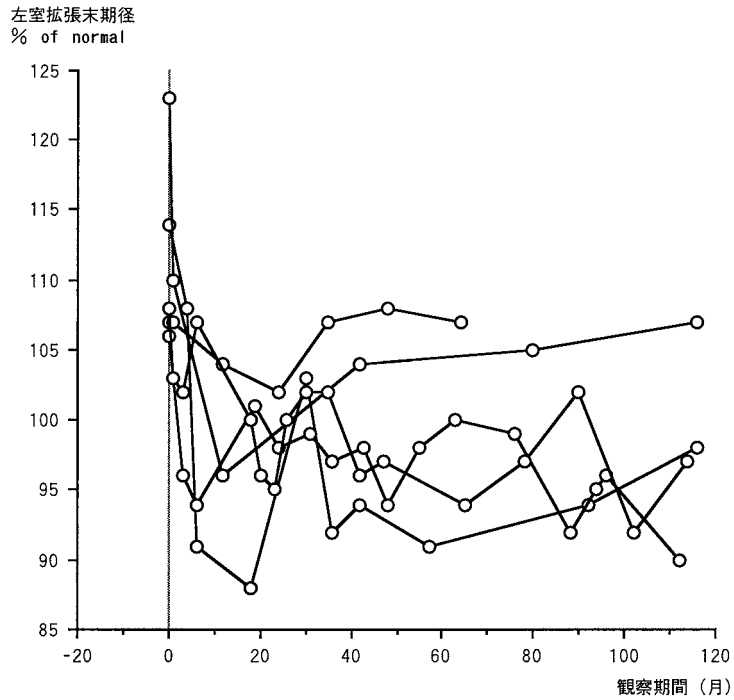
考 察

短絡の残存については、最終的に 23% の短絡残存率

であり海外での成績とほぼ同様であった⁶⁾。残存短絡を来す要因についての検討では、小池らによる術後 6 カ月以上観察した治験報告において³⁾、残存短絡を示す患者では完全閉鎖した患者に比べて、動脈管最小内径が有意に大きく、年齢、身長、体重などの体の大きさを示す要因が有意に小さかったとされている。今回の我々の検討では、短絡残存群では完全閉鎖群に比べ動脈管最小内径は有意に大きかったが、体格(体表面積)には差はみられなかった。動脈管最小内径と体重(体表面積)の散布図においては、小池らの報告では最小内径が大きく体重が少ない症例に短絡残存例が集中していたが、我々の結果でも同様の傾向を認めた(図 2)。また、Musewe らの 1 年余の経過観察においても⁸⁾、短絡残存群と閉鎖群の間で動脈管最小内径には有意差があったものの年齢と体重には有意な差はな



4 1



4 2

図4 遠隔期閉鎖例の左室容量負荷の推移
4 1 : 肺体血流量比 (Qp/Qs) の経時変化 .
4 2 : 左室拡張末期径の経時変化 .

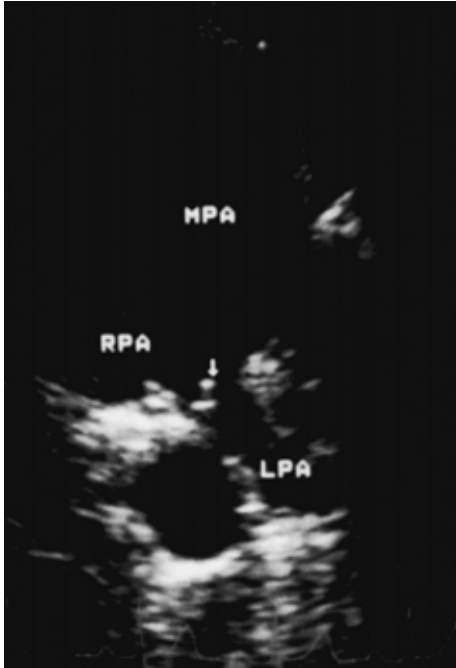


図5 症例12の術後81カ月時の心エコー図
左肺動脈内に閉鎖栓アームの突出を認め、左肺動脈血
流速度は1.8 m/s.

かったと報告している.

短絡消失時期については、術後1年の時点で短絡を認め、その後に閉鎖した症例が5例みられた。これらの症例の閉鎖が確認された時期は、症例2:22カ月(12)、症例10:24カ月(18)、症例13:31カ月(25)、症例8:80カ月(53)、症例9:94カ月(88)であり(()内は直前の観察時期)、3~4年以上経過した後に閉鎖する症例があることが判明した。術後早期の短絡の消失は、動物実験に基づいて、閉鎖栓周囲の内膜化によるといわれている。それ以降の閉鎖は、徐々に進行する周囲組織の線維化などが関係しているとされ、Kaplan-Meier法による生存分析をもとに、術後の数年間は新たに完全閉鎖する症例が少しずつ現れるであろうと述べられている³⁾。今回の我々の結果はこの仮説に一致するものであり、閉鎖栓留置後に長期間の自然経過のなかで完全閉鎖に至る症例があることが明らかになった。

一方、遠隔期閉鎖例の容量負荷は術後の早い時期で軽減しており(図4)、これに一致して臨床症状も改善していた。以上の事実からすると、短絡を残した症例においても、追加留置をせずに比較的長期にわたり経過観察するという方針が臨床の場において選択肢の一つになると考えられる。この場合、臨床症状が改善す

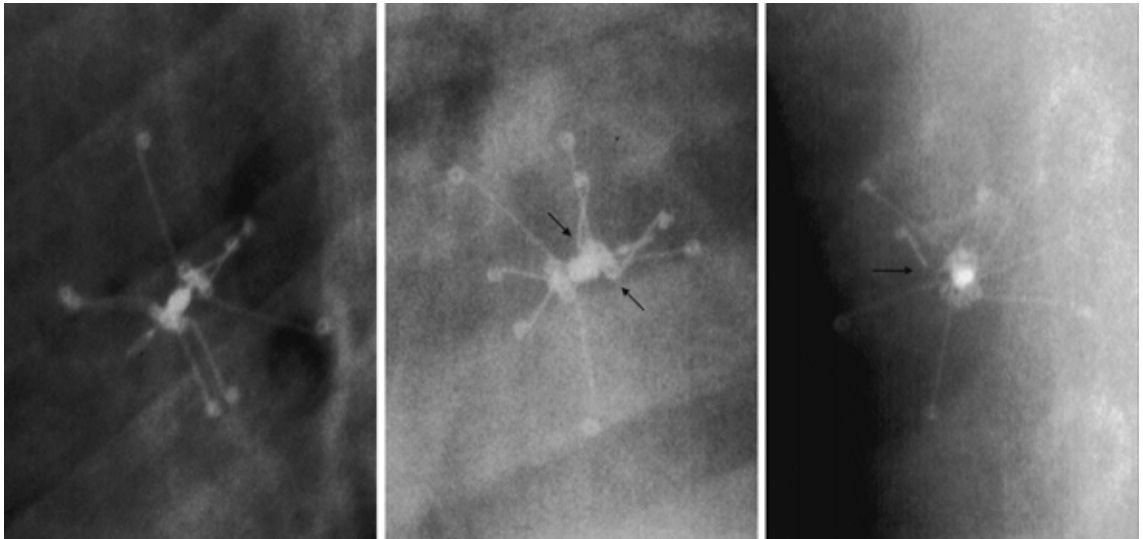


図6 症例2の閉鎖栓アームの破損を示す胸部X線写真

- 左: 術後17カ月時側面像 破損を認めない。
- 中: 術後21カ月時側面像 肺動脈側アーム2本の屈曲を認める(矢印)。
- 右: 術後21カ月時正面像 屈曲したアームの離断を認める(矢印)。

る程度に容量負荷が十分少なくなっていること、溶血などの残存短絡による合併症を示さないこと、感染性心内膜炎に十分留意することなどが必要条件と思われる。少量の短絡が残った症例のうち、どのような症例で遠隔期に治療せずに短絡が消失するかについては明らかではない。しかし、追加留置に関しては、少なくとも性急な判断をせず、適応を慎重に検討するべきであると考えられた。コイル閉鎖術においても Rashkind 法同様、少量の残存短絡は比較的短期間のうちに消失する場合が稀ではないが、逆に数カ月から1~2年経過して再疎通が生じたり、短絡量の増加を認めた報告も散見される^{9,10)}。このように短絡が変化する起序としてコイル形態の偏位などがいわれているが、確定的な見解はない。コイル閉鎖術においても我々の結果のような遠隔期の短絡消失の可能性は考えうるものと思われる。カテーテル治療においては、閉鎖手技の開始後どの時点で手技を中止するかという判断が合併症を減らすためにも極めて重要と思われる。その判断のためにも、長期的かつ密度の濃い成績の検討が不可欠と考えられた。

合併症のうち、左肺動脈狭窄は、有意な差はないものの、閉鎖栓が体格に比して大きい例にみられた。また、閉鎖栓アームの破損が3例の5本のアームにみられたが、その時期は7から62カ月とすでに閉鎖栓が内膜に覆われていると推定できる時期であり、臨床的な問題が生じたものはなかった。しかし、アームの突出による狭窄および感染性心内膜炎のリスクや閉鎖栓の移動、変形による再疎通、短絡の増加といった問題が起こる可能性は想定されるため¹¹⁾、今後特に慎重に観察すべきと考えられた。

Rashkind 法は経動脈的閉鎖法である Porstmann 法の欠点を克服するものとして、Rashkind らにより1976年から使用され、閉鎖栓の改良、ロングシースの使用など手技の工夫を重ねた結果、全世界で1万例に上る臨床経験をj得ている¹²⁾。一方本邦では Rashkind 法の臨床使用は未だ認可されておらず、動脈管開存に対するカテーテル治療としてコイル閉鎖術が広く普及している。Rashkind 法は、12 mm と 17 mm の2種類の閉鎖栓があり、各々 8 F および 11 F のシースが必要である。コイル閉鎖術に比べると太いシースが必要なこと、短絡残存率が高いこと^{6,7,13)}などから、本邦の小児循環器医にとって Rashkind 法は魅力に乏しく、また、臨床使用できないためあまり興味を引かれない術式であることは想像に難くない。しかし、コイル閉鎖

術と異なり2枚の傘で動脈管を挟む閉鎖様式は、長さのあまりない動脈管や内径の太い動脈管などにはコイルよりも有利な可能性があり、また、両者を組み合わせて使用して有用であったとする報告もある^{14,15)}。Rashkind 法は動脈管の形態に応じた閉鎖器具の選択肢の一つとしての存在価値はあるものと考えられた。今回の我々の検討では、諸外国のデータと違わず、Rashkind 法の限界として短絡残存率が高いこと、臨床的評価においては長期的に安全であることが確認された。同時に長期的経過のなかで少量の短絡が消失する症例がみられた。同事実に関する基礎的な起序の解明やより多数例での検討が、今後コイル閉鎖術も含めた動脈管開存のカテーテル治療後においてさらに進められれば、治療基準の確立や合併症を減らし成績を向上させるために有益であると考えられた。

文 献

- 1) Rashkind WJ, Cuaso CC : Transcatheter closure of patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol* 1979 ; 1 : 3 7
- 2) Rashkind WJ, Mullins CE, Hellenbrand WE, Tait MA : Nonsurgical closure of patent ductus arteriosus : clinical application of the Rashkind PDA Occluder System. *Circulation* 1987 ; 75 : 583 592
- 3) 小池一行, 赤木美智男, 石沢 瞭, 越後茂之, 津田悦子, 神谷哲郎, 熊手宗隆, 大石喜六, 加藤裕久, 許 俊鋭, 尾本良三 : Rashkind 動脈管閉鎖システムによる経静脈的動脈管閉鎖術 : 我が国における臨床治験。日小循誌 1991 ; 6 : 511 520
- 4) 小池一行 : Detachable PDA Coil (Cook) の普及が想起させるもの。日小循誌 1996 ; 12 : 660 662
- 5) Lloyd TR, Fedderly R, Mendelsohn AM, Sandhu SK, Beekman RHIII : Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus with Gianturco coils. *Circulation* 1993 ; 88 : 1412 1420
- 6) Tynan M : Transcatheter occlusion of persistent arterial duct : Report of the European registry. *Lancet* 1992 ; 340 : 1062 1066
- 7) 越後茂之, 黒江兼司, 須田憲治, 津田悦子, 野木俊二, 小野安生, 新垣義夫, 神谷哲郎, 木村晃二, 高宮誠, 小池一行, 石沢瞭 : Rashkind 法による経静脈的動脈管閉鎖術。心血管 1990 ; 5 : 209 217
- 8) Musewe NN, Benson LN, Smallhorn JF, Freedom RM : Two-dimensional echocardiographic and color flow doppler evaluation of ductal occlusion with the Rashkind prosthesis. *Circulation* 1989 ; 80 : 1706 1710
- 9) 西本 啓, 井埜利博, 大久保又一, 秋元かつみ, 藪田敬次郎 : 動脈管開存症に対するコイル塞栓術の

- 中期成績 . J Cardiol 1997 ; 3 : 131 136
- 10) 辰巳正純, 布施茂登, 富田 英, 千葉峻三 : 動脈管開存に対するコイル塞栓術の遠隔期に残存短絡の増加を認めた1例 : 第8回日本 Pediatric Interventional Cardiology 研究会抄録集 1997 : 88
- 11) 小池一行, 越後茂之, 熊手宗隆, 小林俊樹, 磯田貴義, 石井正浩, 石沢 瞭, 神谷哲郎, 加藤裕久 : Clamshell Septal Umbrella (Prototype) による経カテーテル心房中隔欠損閉鎖術の中期予後 . J Cardiol 1994 ; 24 : 53 60
- 12) Ali Khan MA, AL Yousef S, Mullins CE, Sawyer W : Experience with 205 procedures of transcatheter closure of ductus arteriosus in 182 patients, with special reference to residual shunts and long-term follow-up. J Thorac Cardiovasc Surg 1992 ; 104 : 1721 1727
- 13) Galal O, Moor M, Al Fadley F, Hijazi ZM : Transcatheter closure of the patent ductus arteriosus : Comparison between the Rashkind occluder device and the antegrade Gianturco coils technique. Am Heart J 1996 ; 131 : 368 373
- 14) Hijazi ZM, Geggel RL, Al Fadley F : Transcatheter closure of residual patent ductus arteriosus shunting after Rashkind occluder device using single or multiple Gianturco coils. Cathet Cardiovasc Diagn 1995 ; 36 : 255 258
- 15) 越後茂之, 黒江兼司, 須田憲治, 津田悦子, 野木俊二, 小野安生, 新垣義夫, 神谷哲郎, 小池一行, 石沢瞭 : 経静脈的動脈管閉鎖術後の残存動脈管開存に対する Rashkind PDA occlusion system による再開鎖術 . 心血管 1990 ; 5 : 511 520

Long Term Follow-up after Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus with Rashkind PDA Occlusion System

Satoshi Yazaki¹⁾, Yasuo Ono¹⁾, Yoshio Arakaki¹⁾, Tetsuro Kamiya¹⁾
Kouji Kimura²⁾ and Shigeyuki Echigo¹⁾

Department of Pediatrics¹⁾ and Radiology²⁾, National Cardiovascular Center

The clinical conditions and the findings of echocardiography and chest radiograph were investigated in 13 patients who underwent transcatheter closure of patent ductus arteriosus (PDA) using Rashkind PDA occlusion system between May 1989 and June 1991. The minimum ductal diameter was ranged from 1.9 to 7.7 mm with a mean of 3.3 mm. A complete occlusion of PDA with color flow mapping was obtained in 10 of 13 patients (77%). In 5 patients, a complete occlusion was confirmed over 12 months after the procedure. The longest duration for occlusion was 94 months. The volume overload of left ventricle was reduced immediately after procedure in these patients. Three patients who were implanted 17 mm device showed arm fracture of the device in chest radiograph, but no clinical problem was observed. Although it has relatively high residual leakage rate, the Rashkind occluder may be one of the choice for PDA treatment which has clinical safety.