

先天性心疾患に伴う末梢性肺動脈狭窄に対する ステント留置の中期予後

北野 正尚¹⁾, 矢崎 諭¹⁾, 木村 晃二²⁾, 富田 英^{1)*}
八木原俊克³⁾, 越後 茂之¹⁾

Key words :
ステント, 末梢性肺動脈狭窄

国立循環器病センター小児科¹⁾, 放射線科²⁾, 心臓血管外科³⁾,

*現 札幌医科大学小児科

Mid-term Results of Endovascular Stents for Peripheral Pulmonary Artery Stenosis in Congenital Heart Disease

Masataka Kitano,¹⁾ Satoshi Yazaki,¹⁾ Koji Kimura,²⁾ Hideshi Tomita,^{1)*}
Toshikatsu Yagihara,³⁾ and Shigeyuki Echigo¹⁾

Departments of ¹⁾Pediatrics, ²⁾Radiology, and ³⁾Cardiovascular Surgery, National Cardiovascular Center, Osaka,

*Department of Pediatrics, Sapporo Medical College, Hokkaido, Japan

Background: There is limited information on the long-term effects of stenting for peripheral pulmonary artery stenosis (PPS) in congenital heart disease (CHD). The purpose of this study was to retrospectively review the mid-term efficacy and safety of endovascular stents for PPS in CHD.

Methods and results: Between September 1997 and December 2003, 20 patients with CHD underwent 32 stent implantations for PPS and several follow-up catheterizations in this center. The median follow-up interval and mean follow-up time were 21 months (range, 6 to 36 months) and 2.4 times (range, 1 to 4 times), respectively. All 32 lesions were re-dilated one or more times at follow-up catheterizations. At stent implantation, the median age of this group was 6.5 years (range, 0.8 to 18 years), the mean minimum lumen diameter increased from 3.8 ± 1.8 to 7.0 ± 1.9 mm ($p < 0.001$), the mean systolic pressure gradient across the stents decreased from 42 ± 16 to 15 ± 12 mmHg ($p < 0.001$), the mean systolic pressure ratio of right ventricle/aorta decreased from 0.75 ± 0.23 to 0.50 ± 0.13 mmHg ($p = 0.034$), and the mean unaffected/affected ratio of lung perfusion scintigram decreased from 4.6 ± 2.9 to 1.6 ± 0.9 . The results of all four parameters varied little at the last follow-up catheterization after several re-dilations of the stents. The complications included hemoptysis ($n = 3$), pulmonary edema ($n = 1$), and paralysis of brachial plexus ($n = 1$).

Conclusions: Although endovascular stenting for PPS in CHD requires repeated re-dilations, its mid-term result is regarded as effective from the standpoint of right ventricular pressure reduction and the correction of imbalance in pulmonary blood flow.

要 旨

背 景：先天性心疾患(CHD)に伴う末梢性肺動脈狭窄(PPS)に対するステント留置の長期予後は不明である。

方 法：1997年9月～2003年12月に当センターでPPSに対しステントを留置し、かつフォローアップ(F/U)カテーテル検査を行ったCHD 20例の32狭窄病変に関して後方視的に検討した。

結 果：F/U期間は中央値21カ月。留置直後狭窄部内径は 3.8 ± 1.8 mmから 7.0 ± 1.9 mmへ拡大，病変部圧較差は 42 ± 16 mmHgから 15 ± 12 mmHgへ減少，右室/大動脈圧比は 0.75 ± 0.23 から 0.50 ± 0.13 へ減少，肺血流シンチグラム健側/患側比は 4.6 ± 2.9 から 1.6 ± 0.9 へ減少した。平均2.4回のF/Uカテーテル時に平均1.2回バルーン再拡張され，最終F/Uカテーテル時にこれらの因子はすべて維持されていた。

結 論：CHDに伴うPPSに対するステント留置は再拡張が可能であり，右室圧軽減と肺血流左右不均等は正から中期予後は良好と評価される。

平成16年8月13日受付

別刷請求先：〒365-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

平成17年1月17日受理

国立循環器病センター小児科 北野 正尚

背景

先天性心疾患(CHD)に伴う末梢性肺動脈狭窄(PPS)に対する治療は挑戦の繰り返しである。外科治療の場合、肺門部より末梢にはアプローチが困難であること、および5年後の再狭窄率が50~60%もあることから^{1,2)}、1980年代前半から経皮的経カテーテル的バルーン血管形成術(PTA)が積極的に行われるようになった^{3,4)}。しかし高耐圧バルーンを用いたとしても、成功率は良くても72%であり⁵⁾、また再狭窄例が少なからず存在する(再狭窄率10~35%)⁶⁾。このようにrecoilを来す狭窄病変や低形成病変に対しては血管内ステントが有効であり^{7,8)}、同様の病変に対しては当センターでも1997年以降積極的にステント留置を行ってきた。先天性心疾患に伴うPPSに対するステント留置の短期成績は良好であるが、対象が成長過程にある小児であるので、その長期予後はいまだ明らかではない。今回先天性心疾患に伴うPPSに対するステント留置の中期予後を後方視的に検討した。

方法

対象は1997年9月1日~2003年12月31日に当センターでPPSに対してステントを留置し、かつフォローアップ(F/U)カテーテル検査(6~12カ月後, 12~18カ月後, 24~36カ月後に分類)を行ったCHD 20例の32狭窄病変。32病変の最小血管内径(血管造影による)、病変部収縮期圧較差、新生内膜最大厚(血管造影による)、右室/大動脈圧比、肺血流シンチグラムでの健側/患側比、および合併症に関してステント留置前から、留置直後、F/U時、および最終F/U時までの変化をそれぞれ検討した。ステント留置部圧較差に関しては留置前と最終F/U時でその改善度を右主肺動脈群、左主肺動脈群、肺動脈分葉枝群の3群間で比較検討した。またとの相関について検討した。

統計解析手段は、 χ^2 、 F 、 t の比較にはpaired t -testを、 χ^2 の3群間の比較にはtwo-way repeated-measures analysis of varianceを、またとの相関分析にはピアソンの相関係数を用い、いずれも $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

結果

20症例の詳細は男性9例、女性11例。ステント留置時の年齢と体重はそれぞれ0.8~18歳(中央値6.5歳)、6.8~43.3kg(中央値17.9kg)。F/U期間は6~36カ月(中央値21カ月)、F/U検査回数は1~4回(平均2.4回)。基礎疾患はファロー四徴術後6例、ファロー四徴・肺動脈閉鎖術

後3例、ファロー四徴・肺動脈閉鎖・主要大動脈肺動脈側副血管術後6例、大血管転位術後1例、三尖弁閉鎖・心室中隔欠損・Glenn術後1例、単心室・肺動脈閉鎖・Fontan術後1例、先天性PPS 2例。症例のNIHA分類は全例とも1度であった。

ステント留置部位別病変数をTable 1に、ステント留置部位/ステントの種類・個別別病変数をTable 2に示す。ステント留置の適応基準は「右室/大動脈圧比が0.7以上、狭窄部収縮期圧較差30mmHg以上、または肺血流シンチグラムでの健側/患側比が2.5以上の3つのうちいずれか1つを満たし」、かつ「バルーン拡張術が無効であった、もしくは狭窄病変がlong-segmentalまたはhypoplasticなためバルーンによる拡張が困難と判断されたもの」である。当センターでの留置ステント再拡大の基準は「圧較差増大あるいは関連血管よりも10%以上の内径減少があった場合」である。平均2.4回のF/U時に32病変すべてが少なくとも1回以上バルーン再拡張されていた。

抗凝固に関しては、ステント留置術中は初回にヘパリン50~100U/kgを静注し、以後ヘパリン25~50U/kgを1時間ごとに追加静注した。ステント留置後2日間は活性化全凝固時間(activated coagulation time: ACT)を150~200秒に調節するようヘパリンの持続点滴を行った。以後6カ月間アセチルサリチル酸3~5mg/kg/日の内服を行い、必要があれば国際標準化比(international normalized ratio: INR)1.5を目標にワーファリンの内服を併用した。

1. 狭窄病変最小血管内径

ステント留置直後、狭窄病変最小血管内径は 3.8 ± 1.8 mmから 7.0 ± 1.9 mmへと有意に拡大された($p < 0.001$)。またF/U時に再狭窄または過剰な内膜増殖を来していた例はバルーン再拡張されており、結果としてステント内最小血管内径は最終F/U時に 7.2 ± 1.8 mmと維持されていた(Fig. 1)。造影像から、再狭窄の原因はほとんどが新生内膜増殖であり、2病変はむしろrecoilのためと判断された。

2. 病変部収縮期圧較差

病変部収縮期圧較差はステント留置前の 42 ± 16 mmHgから留置直後の 15 ± 12 mmHgへと有意に減少し($p < 0.001$)、最終F/U時にも 15 ± 13 mmHgと維持されていた(Fig. 2)。また右主肺動脈群、左主肺動脈群、肺動脈分葉枝群の3群間でステント部圧較差の改善度に有意な差は認められなかった($p = 0.89$, Fig. 3)。

Table 1 Location and number of lesions

Location	Number
Right branch pulmonary artery	8
Left branch pulmonary artery	17
Lobar segment	7
Right upper lobar segment	2
Right lower lobar segment	4
Left lower lobar segment	1

Table 2 Implant location, type and number of stents, and number of lesions

	Palmaz Large 1 piece	Palmaz Large 2 pieces	Corinthian IQ 1 piece
RPA	5	2	1
LPA	13	1	2
LS	6	–	1

RPA: right branch pulmonary artery, LPA: left branch pulmonary artery, LS: lobar segment

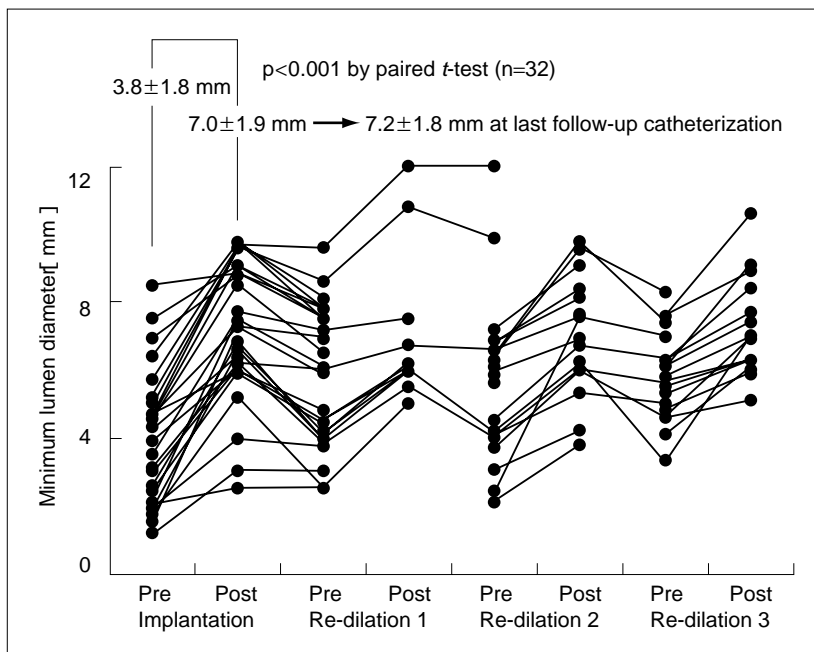


Fig. 1 Minimum lumen diameters of the stents before and after stent implantation and re-dilatation.

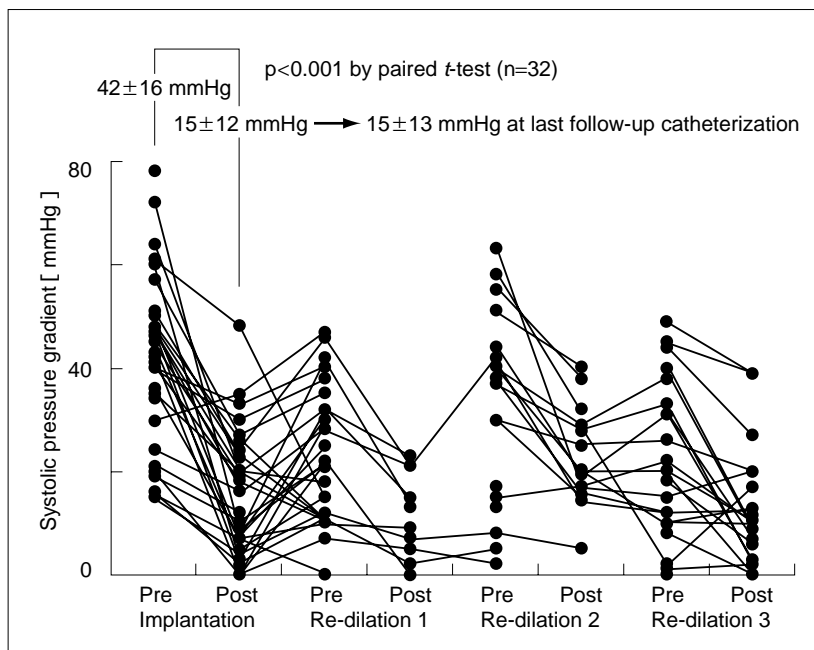


Fig. 2 Changes in systolic pressure gradients across the stents after stent implantation and re-dilatation.

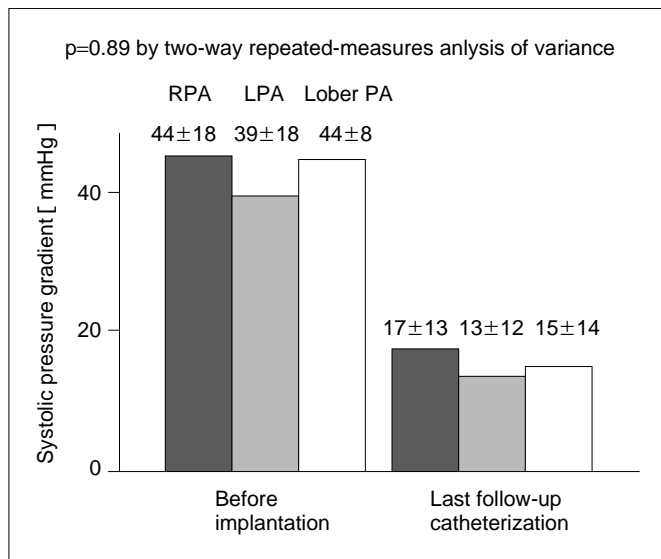


Fig. 3 Changes in systolic pressure gradients across the stents among three groups before stent implantation and at the last follow-up catheterization. RPA: right branch pulmonary artery group, LPA: left branch pulmonary artery group, Lobar PA: lobar branch pulmonary artery group

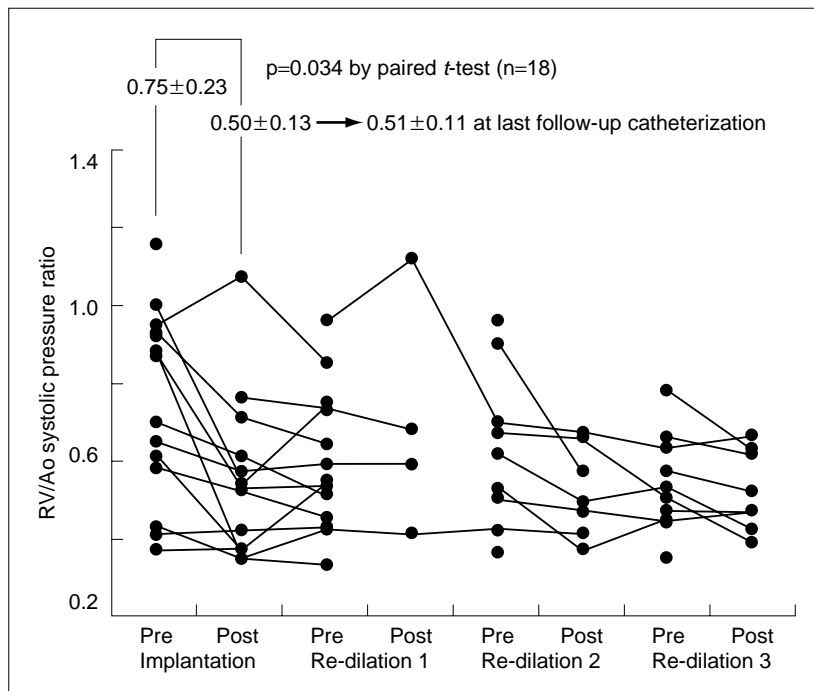


Fig. 4 Changes in RV/Ao systolic pressure ratios after stent implantation and re-dilation. RV: right ventricle, Ao: aorta

3. 右室/大動脈圧比

右室/大動脈圧比は留置前の 0.75 ± 0.23 から留置直後の 0.50 ± 0.13 へと有意に減少し($p = 0.034$), 最終F/U時にも 0.51 ± 0.11 と維持されていた(Fig. 4).

4. 肺血流シンチグラム

肺血流シンチグラムでの健側/患側比は留置前の 4.6 ± 2.9 から留置直後の 1.6 ± 0.9 へと有意に減少し($p = 0.008$),

最終F/U時にも 1.7 ± 1.0 と維持されていた(Fig. 5).

5. 新生内膜最大厚

ステント留置 6 カ月後の新生内膜最大厚の平均は $1.2\text{mm} \pm 0.6\text{mm}$ であった. バルーン再拡大直後には全病変で内膜厚が減少しており, 最終F/U時最大厚の平均は $1.1 \pm 0.5\text{mm}$ であった(Fig. 6). ステント留置直後のステント内最小血管内径と留置後 6 ~ 12カ月の新生内

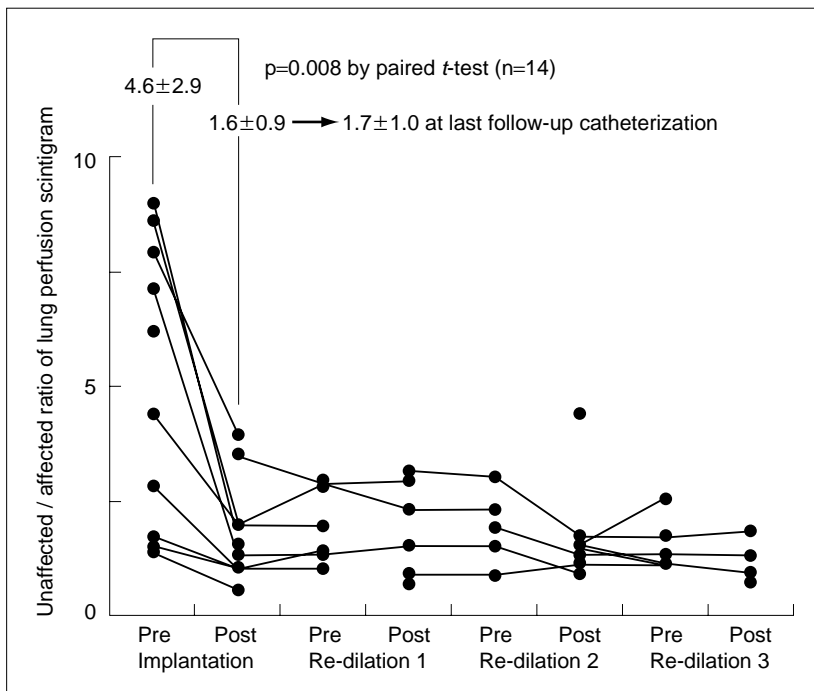


Fig. 5 Changes in unaffected/affected lung perfusion ratios after stent implantation and re-dilation.

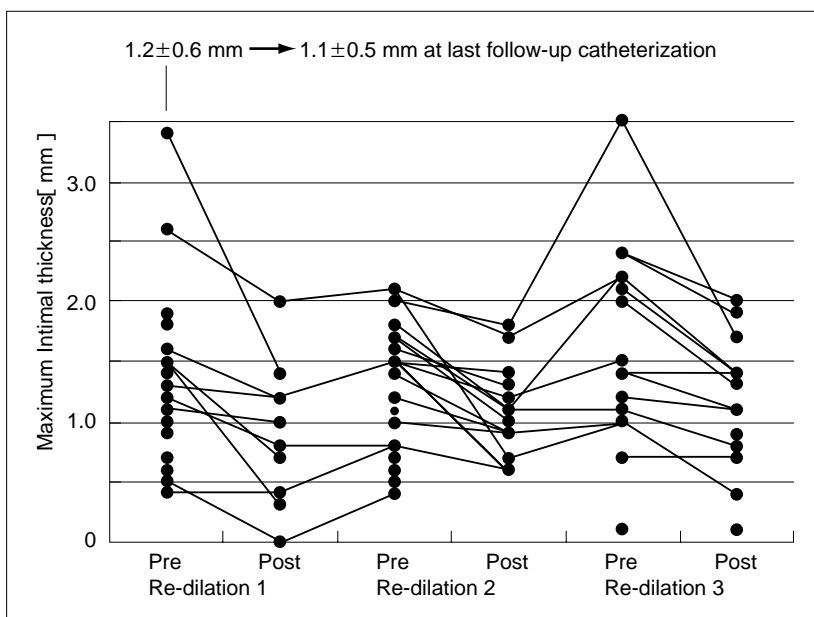


Fig. 6 Changes in maximum intimal thicknesses after stent re-dilation.

膜最大厚の関係を散布図に示す (Fig. 7) . 黒丸の 1 病変は他の病変に比べると異常なほど厚く内膜増殖しており、過大なオーバーインフレーション (3mm) が内膜増殖の原因と考えられた . この 1 病変を分析から除外すると両者の間には有意な負の相関が認められた ($p = 0.024$) . 同様にステント再拡大直後のステント内最小血管内径と再拡大後 6 ~ 12 カ月の新生内膜最大厚の関係を

散布図に示すと (Fig. 8) , 両者の間にも有意な負の相関が認められた ($p = 0.025$) .

6 . 合併症

合併症を Table 3 に示す .

ステント留置時および再拡大時に死亡例も外科的処置が介入された例もなかった .

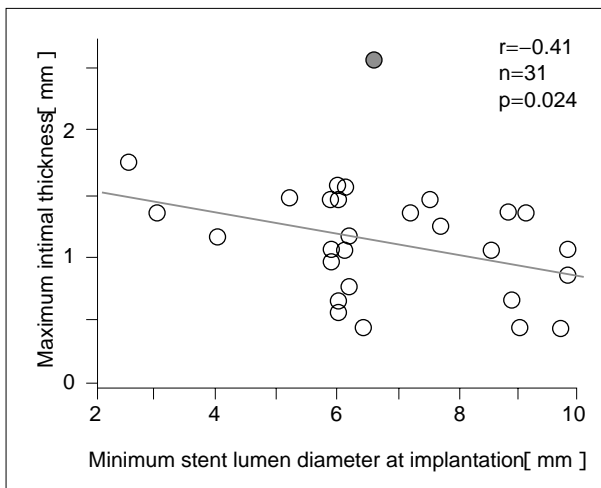


Fig. 7 Maximum intimal thicknesses 6–12 months later after stent implantation. One lesion (closed circle) was excluded from the factor analysis because extraordinary overdilation was responsible for unusual intimal proliferation.

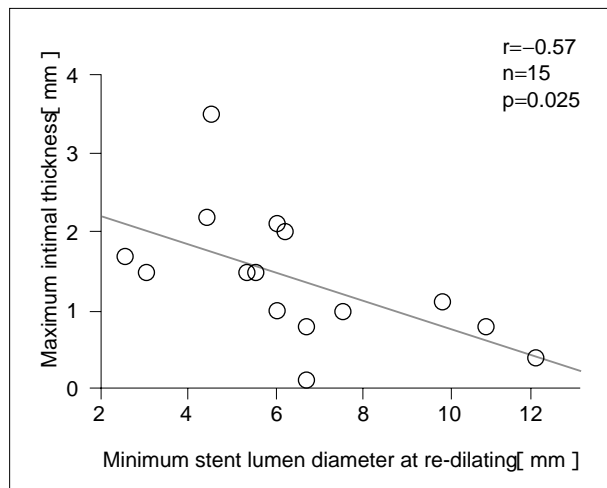


Fig. 8 Maximum intimal thicknesses 6–12 months after stent re-dilation.

留置時に喀血が3例に認められた。このうちの1例は呼吸終末陽圧呼吸 (PEEP) 5mmHgの人工呼吸管理を続け12時間後に自然に止血した。他の1例はウエッジカテテルのバルーンをインフレーションして圧迫止血することができた。また左右肺動脈分岐部に重度の狭窄があり、左主肺動脈分岐部にステントを留置した後に、喀血だけでなく肺うっ血を来した症例が1例あった。穿孔した末梢肺動脈をコイル塞栓することで気道出血は改善したが、低酸素血症と泡沫状気道内出血が持続した。13日後、右主肺動脈分岐部にもステントを留置し、低酸素血症は改善した。これら3病変のステント留置前収縮期圧較差は順に35, 61, 78mmHgであった。

5時間超の手技時間を要した1例に左腕神経叢麻痺が認められた。1カ月後自然に完全回復した。

留置時に他の分葉枝にステントがかかってしまった症例が5例あった。比較的血流が多い分葉枝の2病変は最終F/U時にも留置前と同様に開存していた。比較的血流が少なく細い分葉枝の3病変のうち、1病変はステントによる圧迫のため留置直後に閉塞、同様に圧迫を受けた2病変はそれぞれ6カ月、7カ月後のF/U時に閉塞が確認された。

留置時のバルーン破裂が1例あった。遠位部のみが拡大した状態であったためロングシース内への回収に難渋した。より短いステントを選択し、再留置できた。また留置時ステントの移動が2例あった。1例では右肺動脈へ留置しようとしたステントが近位へ移動し、回収不能となり、心外導管内に留置した。再留置時に問題は生じなかった。他の1例では留置時にステ

Table 3 Complications

Complications at implantation	Number
Pulmonary edema	1
Hemoptysis	3
Brachial plexal paralysis	1
Arrhythmia	
Sinus bradycardia	1
Paroxysmal supraventricular tachycardia	1
Stent migration	2
Balloon rupture	1
Some lobar segments covered by the stent	5
Complications at redilation	
Balloon rupture	3
Arrhythmia	
Atrial flutter	1

Note: Some numbers overlap.

ントが遠方へ移動し、ステントの遠位端が2本の分葉枝にかかった。2本の分葉枝をバルーンで同時に再拡大し、リカバリーできた。再拡大時にバルーンが破裂した症例が3例あったが、すべて難なく回収できた。

なお、貧血のため1例で輸血が行われた(喀血と肺うっ血を来した例)。

考 察

PPSに対するPTAの効果は満足できるものではない。17~20気圧もの高圧をかけてもPTA時の成功率は72%で

あり、また成功したと判断された例の再狭窄率は35%と高い。PTAが成功するためには内膜に十分な亀裂が生じる必要があるが、肺動脈には本来弾力性があり、加えて反応性の内膜・中膜の肥大があることよりPTAに対する抵抗性が強くなると考えられている。またPTAが成功したと判断された例が再狭窄するおもな要因もrecoilのためと考えられている^{5, 6)}。

1. 急性効果

Recoilを来すためにPTAが無効な症例に対してバルーン拡張型血管内ステントはきわめて有効であり⁹⁾、狭窄部径が50%以上増大または肺血流シンチグラムでの左右比が改善または右室/大動脈圧比が33%以上減少を成功とした場合の留置時成功率は96%と報告されている⁸⁾。今回検討した病変で先行PTAが無効であったものは18病変であった。仮に「狭窄部径が50%以上増大、または狭窄部圧較差が50%以上減少」を成功とすると18病変すべてがステント留置時に成功したことになる。

本20症例のNIHA分類は全例度であり、症状・徴候が改善したかの評価は難しい。しかしステント留置直後狭窄部の圧較差減少に伴い、右室/大動脈圧比は軽減し、かつ肺血流シンチグラムでの左右比も改善しており、ステント留置の急性効果は有効と評価できる。

2. 中期効果

6~36カ月のF/U期間中平均2.4回のカテーテル検査が行われており、その間32狭窄病変は平均 1.9 ± 0.5 mmの内径減少あるいは再狭窄が認められた。これらは造影像からほとんどは内膜増殖のためと判断され、圧較差増大あるいは関連血管よりも10%以上の内径減少があった場合にはバルーン再拡大が行われていた(24病変は計1回、8病変は計2回)。その結果最終F/U時のステント内最小血管内径、ステント部圧較差、右室/大動脈圧比、および肺血流シンチグラムでの健側/患側比はいずれも留置直後とほぼ同値に維持されていた(Fig. 1, 2, 4, 5)。以上の結果より留置されたステントは内径減少あるいは再狭窄を来したとしても十分に再拡大されており、これらの結果は以前に欧米で報告されたデータを支持する^{7, 8, 10, 11)}。なお、再拡大の基準に関しては明確なエビデンスがあるわけではないが、小児の場合は肺血管床の発育をできる限り促したほうがよいと考えられること、および合併症の危険が高くないことから当センターでは10%以上の内径減少を基準としている。

3. 合併症

合併症で最も問題となったものは留置時の喀血と肺

うっ血である。喀血の原因は3例ともガイドワイヤーによる血管損傷と判断される。損傷部位が明確である場合はバルーンによる圧迫止血、コイル塞栓、カバードステント等を試みるのが一つの手段である。損傷部位が不明瞭で大出血でない場合は高めのPEEPをかけて止血を待つのも手である。

肺うっ血を来した1例では両側肺動脈分岐部狭窄が重度(圧較差78mmHg, 右室/大動脈圧比1.16)であり、かつ片側だけ先にステントを留置したために肺うっ血を来したと考えられる。このように両側の主肺動脈に狭窄が存在する場合は、両側にステントを同時に留置することにより、肺うっ血の危険を軽減できると考えられる。事実、のちにステント留置を行った両側肺動脈分岐部狭窄の2例(右室/大動脈圧比はそれぞれ0.71と0.87)では左右同時にY字形にステント留置を行い、狭窄は十分に解除されても肺うっ血は来していない。一方、右室/大動脈圧比>1の片側肺動脈狭窄症例にステントを留置した後、コントロール不能の肺うっ血を来し死亡したという報告もあり⁹⁾、重度の狭窄病変を一気に解除する場合は喀血・肺うっ血の対策を熟知してから手技に取りかかる必要がある。

当センターにおける経験はないが、ステント内血栓の報告がある。Shafferらは上大静脈肺動脈吻合術後に肺動脈ステント内血栓を合併した3症例を報告している。そのうち、のちに同側肺静脈狭窄が判明した2例はステント留置部の血流量減少が血栓の原因であると、他の1例は右房内血栓の存在が原因であると考察している¹⁰⁾。Fogelmanらは左肺動脈遠位部に血栓を来した症例を報告しており、バルーンインフレーション時間が長かったことが原因と考察している⁸⁾。このようにステント留置部の血流停滞は血栓の危険を増大させるので、血流量減少がある場合は抗凝固薬が必要と考えられる。

4. 新生内膜増殖

新生内膜増殖に関しては、Fig. 7, 8の結果から留置ステント内最小血管内径が小さいこと自体が内膜増殖の一因と考えられる。しかし相関は弱く、他の要因も大きいと思われる。そのほかに新生内膜増殖の原因と考えられたものとして、オーバーインフレーションが3病変、ステント体部に屈曲が存在するものが8病変、ステントとその関連血管移行部にある程度以上の角度があるものが10病変、そしてステントがカバーする領域が不足していると考えられたものが3病変認められた。われわれは病的内膜増殖の原因としてステントとその関連血管移行部の角度やステント体部に存在する角度

に着目している。つまり、ステント内血管内腔でも急な角度が存在する部位に、より厚く内膜が増殖する印象を持っている。角度があるとそこに乱流が生じる。角度が急であるほど、またステント内血管内径が小さいほど、生じた乱流によって内膜がより強く刺激され、増殖するのではないかと推測している。これに関しては今後の検討課題としている。

結 論

CHDに伴うPPSに対するステント留置はバルーン再拡大が可能であり、右室圧の軽減および肺血流不均衡の是正の点からその中期予後は良好と評価される。重篤な合併症として、ステント留置時の喀血が3例、肺うっ血が1例に認められたが、死亡例や外科治療が必要となった例はなく、経験を積み重ねれば合併症による危険性は高くないと考えられる。発育過程にある患児が成人の体格になるまで十分に再拡大を続けられるかどうか、今後もF/Uしていかなければならない。

【参考文献】

- 1) McGoon DC, Kincaid OW: Stenosis of branches of the pulmonary artery: Surgical repair. *Med Clin North Am* 1964; 48: 1083-1088
- 2) Trant CA Jr, O'Laughlin MP, Ungerleider RM, et al: Cost-effectiveness analysis of stents, balloon angioplasty, and surgery for the treatment of branch pulmonary artery stenosis. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 339-344
- 3) Lock JE, Castaneda-Zuniga WR, Fuhrman BP, et al: Balloon dilation angioplasty of hypoplastic and stenotic pulmonary arteries. *Circulation* 1983; 67: 962-967
- 4) Ring JC, Bass JL, Marvin W, et al: Management of congenital stenosis of a branch pulmonary artery with balloon dilation angioplasty. Report of 52 procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 35-44
- 5) Gentles TL, Lock JE, Perry SB: High pressure balloon angioplasty for branch pulmonary artery stenosis: Early experience. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 867-872
- 6) Bush DM, Hoffman TM, Rosario JD, et al: Frequency of restenosis after balloon pulmonary arterioplasty and causes. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1205-1209
- 7) O'Laughlin MP, Perry SB, Lock JE, et al: Use of endovascular stents in congenital heart disease. *Circulation* 1991; 83: 1923-1939
- 8) Fogelman R, Nykanen D, Smallhorn JF, et al: Endovascular stents in the pulmonary circulation. Clinical impact on management and medium-term follow-up. *Circulation* 1995; 92: 881-885
- 9) Rosales AM, Lock JE, Perry SB, et al: Interventional catheterization management of perioperative peripheral pulmonary stenosis: Balloon angioplasty or endovascular stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 56: 272-277
- 10) Shaffer KM, Mullins CE, Grifka RG, et al: Intravascular stents in congenital heart disease: Short- and long-term results from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 661-667
- 11) Duke C, Rosenthal E, Qureshi SA: The efficacy and safety of stent redilatation in congenital heart disease. *Heart* 2003; 89: 905-912