

## ■ 症例報告 ■

## 上心臓型総肺静脈還流異常症の垂直静脈狭窄に対し薬剤溶出性ステントを用い良好な開存を得られた右側相同の一例

中野 克俊<sup>1,2</sup>, 平田 陽一郎<sup>1</sup>, 笠神 崇平<sup>1</sup>, 進藤 考洋<sup>1</sup>, 清水 信隆<sup>1,2</sup>, 犬塚 亮<sup>1</sup>, 平田 康隆<sup>3</sup>, 安東 治郎<sup>4</sup>, 岡 明<sup>1</sup>

## Drug Eluting Stent Implantation for Vertical Vein Stenosis in a Patient with Right Isomerism and Total Anomalous Pulmonary Venous Connection

Katsutoshi Nakano<sup>1,2</sup>, Yoichiro Hirata<sup>1</sup>, Takahira Kasagami<sup>1</sup>, Takahiro Shindo<sup>1</sup>, Nobutaka Shimizu<sup>1,2</sup>, Ryo Inuzuka<sup>1</sup>, Yasutaka Hirata<sup>3</sup>, Jiro Ando<sup>4</sup>, and Akira Oka<sup>1</sup>

doi: 10.20599/jpic.1.24

■ 要 約 ■ 垂直静脈狭窄を伴う上心臓型総肺静脈還流異常症，単心室の新生児に対して，狭窄部位に薬剤溶出性ステント（Drug Eluting Stent: DES）を留置した。狭窄部の前後径は市販されているDESの径より大きく脱落の危険があったが，事前に過拡張実験を行った結果，最適であると判断したResolute (Medtronic) 4mm×15mmを選択し，過拡張を行って留置することで破損や脱落をきたすことなく手技を終了した。留置後の心臓カテーテル検査でステント内狭窄を認めず，月齢4に総肺静脈還流異常症修復術を施行した。予後不良群に対する，垂直静脈狭窄にDESを留置し，成長を待ち体重増加を図る戦略は，選択肢の一つとして考慮すべきである。

■ Abstract ■ We implanted a drug eluting stent (DES) for vertical vein stenosis in a neonate with right isomerism and total anomalous pulmonary venous connection. Prior to procedure, we carried out an ex vivo experiment of stent over-dilatation, as the adjacent vertical vein diameter was larger than maximal DES diameter available. Based on the experiment, we chose Resolute 4.0×15 mm and over-dilated it up to 4.5 mm. The procedure was completed uneventfully. Intravascular ultrasound study performed 2 months after the procedure revealed no significant in-stent stenosis. The patient successfully underwent total anomalous pulmonary venous connection repair at 4 months of age. Implantation of DES for vertical vein stenosis may provide effective palliation in the management of right isomerism.

■ Key words ■ total anomalous pulmonary venous connection, vertical vein stenosis, drug eluting stent, over dilatation, in-stent stenosis

## 背 景

垂直静脈に狭窄を有する総肺静脈還流異常症を合併した単心室症例に対して，新生児期に修復術を施行した場合の死亡率は高い<sup>1-3</sup>。近年では姑息的治療として狭窄部に対してステントを留置し，新生児期の修復術を回避す

る戦略が報告され，予後の改善が期待されているが，Bare Metal Stent (BMS) では再狭窄が高率に起こると報告されている<sup>4,5</sup>。

市販されているDESは，本来冠動脈治療用であり，最大4.0mm径である。今回事前に体外拡張実験を行い安全性の確認を行い，4.0mm径のDESを4.5mmに過拡張する

<sup>1</sup> 東京大学医学部小児科

<sup>2</sup> 国立成育医療研究センター循環器科

<sup>3</sup> 東京大学医学部心臓外科

<sup>4</sup> 東京大学医学部循環器内科

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, University of Tokyo

<sup>2</sup> Division of Cardiology, National Center for Child Health and Development

<sup>3</sup> Department of Cardiovascular Surgery, University of Tokyo

<sup>4</sup> Department of Cardiovascular Medicine, University of Tokyo

Received May 30, 2016; Accepted May 30, 2016

ことでステント内狭窄をきたさず、有害事象もなく、良好な経過を得ることができた症例を経験したので報告する。

**症 例**

日齢0 女児 主訴：チアノーゼ

現病歴：胎児期より単心室，肺動脈狭窄，総肺静脈還流異常症が疑われていた。在胎38週，出生体重3583g, Apgar score 8点（5分後）で出生し，東京大学医学部附属病院NICUに入院となった。

入院時現症：体温36.9°C，脈拍138回／分，呼吸数48回／分，血圧 72/34mmHg, SpO<sub>2</sub> 80%。口唇と爪床にチアノーゼを認めた。心音は収縮期駆出性雑音を認め，陥没呼吸や多呼吸は認めなかった。胸部X線写真（Fig. 1）では右胸心，心胸郭比52%，肺門部に軽度のうっ血像を認めた。心臓超音波検査で右側相同，右室型単心室，肺動脈狭窄，単心房，共通房室弁を認め，全ての肺静脈は左房に還流せず共通肺静脈腔を形成し，上行する垂直静脈を経て無名静脈に流入し，その無名静脈は左側上大静脈を経由し，心房に流入していた。上心臓型総肺静脈還流異常症と診断した。垂直静脈は肺動脈と接する部位で狭窄しており，連続波ドップラーで最大血流速度が1.5m/sであった。造影CT検査（Fig. 2）で，垂直静脈の狭窄部は，最狭部2.3mm，狭窄部全長14mm，前後の血管径は6.0mmであった。

出生直後の呼吸状態は安定していたが，日齢1よりSpO<sub>2</sub> 70%（室内気）と低下し，多呼吸や陥没呼吸も出現した。垂直静脈狭窄に伴う肺うっ血の進行による呼吸障害と診断した。右側相同に伴う総肺静脈還流異常の症例で新生児期の修復は予後不良と報告されており，カテーテルインターベンションによる狭窄部へのステント留置を行う方針とし，また留置するステントは再狭窄のリスクが少ないことを期待し，DESを選択した。また，過去に報告されているように<sup>11)</sup>，垂直静脈狭窄部にDESを留置し肺静脈狭窄を軽減し成長を待ち，総肺静脈還流異常症修復術と同時に

Glenn術を行う方針とした。DESが適応外使用であることに関して，患者家族に説明し同意を得た。

造影CTから狭窄部前後の血管径は6.0mmであったが，市販されているDESは本来冠動脈用であり径4.0mmが最大径である。そのため事前に体外で4種のDESに対して6mmおよび7mmバルーンを用いて過拡張実験を行い，安全性の確認と短縮率を評価した（Fig. 3）。いずれのステントも過拡張により短縮を認めたが，破損はなかった。短縮



Fig. 1 入院時胸部X線写真  
右胸心，心胸郭比 52%，肺門部うっ血。

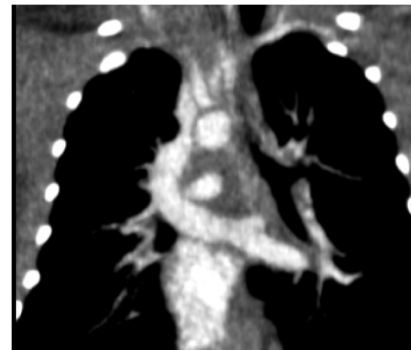


Fig. 2 入院時の造影胸部CT画像  
垂直静脈の狭窄部径は2.3mmと計測された。

	Nobori® (3.5/24)	Promus® (4.0/20)	Resolute (4.0/22)	Xience® (3.5/23)
Normal dilation	24.8mm	20.19mm	22.44mm	23.24mm
6mm balloon	23.39mm (94.3%)	15.28mm (75.6%)	20.78mm (92.6%)	22.60mm (97.2%)
7mm balloon	23.10mm (93.1%)	13.96mm (69.1%)	19.65mm (87.5%)	cannot be expanded

Fig. 3 体外での各薬剤溶出性ステントの過拡大実験の結果

率の大きかったものはPromus® (Boston Scientific)であり、Nobori® (Terumo)は短縮率が最も小さかった。当時Noboriはφ3.5mmが最大径であったため、φ4.0mmで短縮率がそれほど変わらないZotarolimus 溶出性ステントであるResolute (Medtronic)を選択した。狭窄部の全長は12mmであり、Resolute径4.0mm×15mmを使用することとした。

手技は、気管内挿管、人工呼吸管理とし、ミダゾラム0.4mg/時による持続鎮静で施行した。右内頸静脈に6Frシースを留置し、造影にて無名静脈に流入する垂直静脈の位置を確認した後、0.014inch ATHLETE JOKERガイドワイヤー (Japan Lifeline)を共通肺静脈腔まで先進させた。血管内超音波 (IVUS: intravascular ultrasound)を用いて垂直静脈を描出した。最狭窄部の最狭窄部面積は10.8mm<sup>2</sup> (Fig. 4A)であった。造影、IVUSによりステント留置位置を決定し、前拡張は行わず、DESを留置した。ステント留置後の最狭窄部の最大径4.5mm、面積12.5mm<sup>2</sup> (Fig. 4B)まで過拡張した。さらなる再拡張を予定していたが、先進させていたガイドワイヤーが共通肺静脈腔より抜け、再びガイドワイヤーを、ステントを経由し、共通肺静脈腔に進めることができなかつたため、追加の拡張および圧測定は行わずに処置を終了した。処置中は特に合併症なく安定して経過した。処置終了後のSpO<sub>2</sub>は80%台前半 (室内気)まで改善し、垂直静脈からの連続波ドップラー法での最大血流速度はpeak 1.1 m/sと改善がみられた (Fig. 5)。術後DESのZotarolimusの副作用である、骨髄抑制や嘔吐などは認めなかつた。留置後低用量アスピリン (5mg/kg/day)に加えてヘパリン (200単位/kg/day)を用い、後にアスピリンとワルファリンの内服に変更した。

日齢が進むに伴い低酸素血症の進行を認めた。垂直静

脈からの連続波ドップラー法での最大血流速度は留置後から変化なく、胸部レントゲンでも肺うっ血像の進行はなかつたことから、肺動脈弁下狭窄の進行による肺血流量の

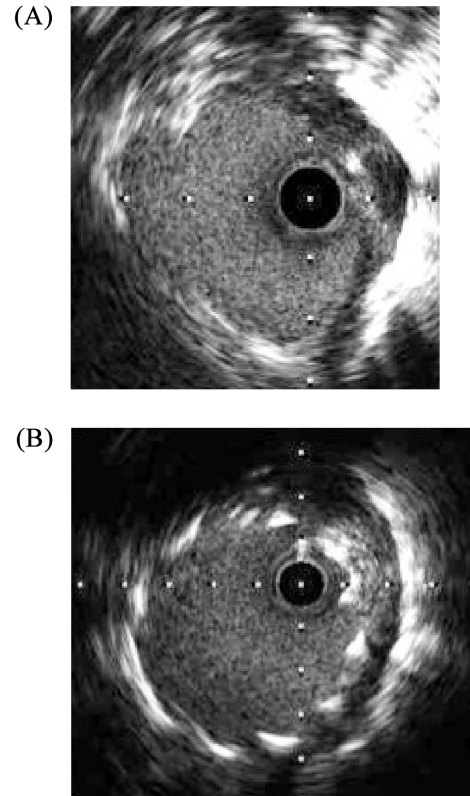


Fig. 4 治療前後の血管内超音波検査画像  
治療前の再狭窄部の内腔面積は10.8mm<sup>2</sup>(A)であったが、ステント留置後は12.5mm<sup>2</sup>(B)に拡大した。

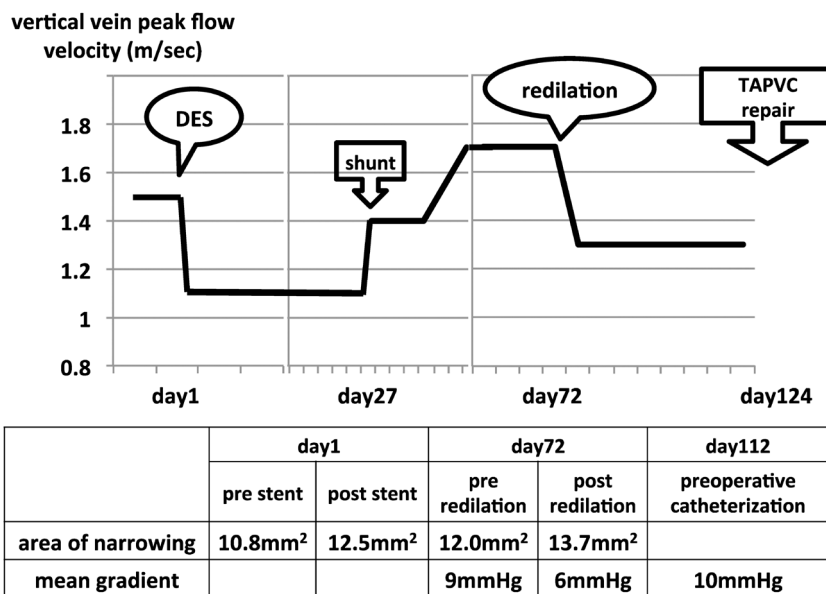


Fig. 5 臨床経過  
上段に垂直静脈の最高血流速度を示す。

低下が原因と診断し、日齢27にshunt造設術を施行した。低酸素血症は改善したが、肺血流の増加に伴い垂直静脈狭窄部の最大血流速度は緩徐に加速していった。続いて低酸素血症も再度増悪し、日齢68にはSpO<sub>2</sub> 70% (室内気)と低下、連続波ドップラーによる最大血流速度は1.7m/sと上昇した。垂直静脈狭窄の進行が疑われ、日齢72に心臓カテーテル検査を施行した。

右内頸静脈に5Frシースを留置し、0.014inch ASAHI SION blueガイドワイヤー (ASAHI INTECC) を先進させステントを通過、それをガイドにCrusade<sup>®</sup>ダブルルーメンカテーテル (カネカメディックス) をステント近くまで先進させた。Crusade<sup>®</sup>の側孔からガイドワイヤーを操作し、ステントを経由し、共通肺静脈腔内に進めた。マイクロカテーテルを用いて圧を測定。共通肺静脈腔平均圧は14mmHg、上大静脈平均圧は5mmHgであり、DESを留置した垂直静脈に9mmHgの圧較差を認めた。IVUSでは内膜の増生は認めず、測定した最狭窄部面積は前回処置後とほぼ同等 (12.0mm<sup>2</sup>)であった。DESの後拡張としてSHIDEN<sup>®</sup>6.0/20mm (カネカメディックス) を用いて、Rated Burst Pressureである14気圧まで拡張したが、ステント中央のwaistは消失しなかったが、最狭部の面積は13.8mm<sup>2</sup>に拡大していた。処置終了後に圧較差は6mmHgに低下し、垂直静脈からの連続波ドップラー法での最大血流速度は1.3m/sと改善した。

その後は状態安定して経過し、日齢112に術前評価目的に心臓カテーテル検査を施行した。肺動脈平均圧25mmHg、上大静脈平均圧10mmHg、共通肺静脈腔平均圧20mmHgで、ステント前後の圧較差は10mmHgであった。肺血管抵抗は1.17U・m<sup>2</sup>であった。Transpulmonary pressure gradientは5mmHgで肺血管抵抗も低値であったため、Glenn循環が成立すると評価し、日齢124に共通肺静脈腔-心房吻合術と同時にGlenn術を施行した。垂直静脈は無名静脈の流入部 (ステントより無名静脈側) で結紮した。ステント周囲の血管は癒着が高度で、ステントはそのまま放置した。しかしFiO<sub>2</sub> 1.0, NO 20ppm使用下でもSpO<sub>2</sub>は60%程度と低酸素血症を脱せず、Glenn循環は成立しないと判断し、Glenn吻合のtakedownとshunt (5mm Gore-tex) 再増設を行った。

術後の経過は良好で、月齢6の時点までエコー上では有意な肺静脈狭窄はきたしていない。

## 考 察

総肺静脈還流異常症に、肺静脈または垂直静脈の狭窄を合併した単心室では、新生児期に外科的修復術を施行した場合の死亡率は高く<sup>1-3)</sup>、近年では肺静脈狭窄部にステントを留置し、姑息的に出生直後の危機的状況を回避する戦略や、予後不良である新生児期の開心術を避ける戦略の報告が散見される<sup>6-9)</sup>。狭窄部に対しステントを留置する際にBMSを選択した場合、6~7mmより小径のステントを使

用すると高率に再狭窄を生じるといわれている<sup>4,5)</sup>。しかし、狭窄部やその前後の垂直静脈の径を考慮し、径7mm以下のステントを選択せざるを得ない場合がある。場合に再狭窄を防ぐためにDESを留置する報告が散見される<sup>11,12)</sup>。DESは成人領域において虚血性心疾患の冠動脈血行再建に用いられ、血管の新生内膜増殖抑制効果により、バルーン拡張やBMS留置と比較し、再血行再建術の頻度を低下させる<sup>10)</sup>。静脈系においても同様の機序から再狭窄抑制の効果が期待されており、DESを使用することでステント内狭窄が認められなかったという報告も存在する<sup>11,12)</sup>。

DESは本来冠動脈治療用に開発されたもので、本邦で入手可能なものは最大径で4.0mmである。新生児であっても本症例のように大血管に近い部位の狭窄に対してはサイズが不十分である。径の大きい血管にDESを使用するためには過拡張が必要であるが、ステント破損のリスクがある。そこで今回当時本邦で入手可能であった4種類のDESに対して、事前に体外で過拡張実験を行い、Fig. 3のような結果を得た。実験において短縮率の少ないものは、Nobori<sup>®</sup> (Terumo)/Resolute (Medtronic) であり、Promus<sup>®</sup> (Boston Scientific) は比較的短縮率が大きく、Xience<sup>®</sup> (Abbott) は7.0mmで破損した。本症例においては狭窄部が限局的であり、十分な圧着ができなかった場合migrationや脱落が懸念されたため、初回の拡張でより大きく拡張し短縮率のより少ないResoluteを選択した。本症例では、初回の留置の際、ガイドワイヤーが予期せず抜去されてしまったため、4.5mmまでの過拡張しかできなかった。しかし日齢72に6mm径のバルーンで再拡張した際もwaistは消失せず、ステントは予定通りのサイズには拡張できなかった。

ResoluteはZotarolimus-eluting stentである。Zotarolimusは免疫抑制作用のあるラパマイシンの類似化合物であり、mTORと結合し細胞周期のG1期におけるタンパク合成を阻害することで、平滑筋細胞増殖を抑制する作用がある。Endeavor (Medtronic) でも使用されている薬剤で、様々な動物実験や成人領域での臨床試験のデータが蓄積されている。冠動脈血行再建において、SirolimusやPaclitaxelが使用されているDESとの比較で標的病変再血行再建術に有意差はないとされている<sup>13)</sup>。またResoluteに使用されているpolymerは、溶出期間が長く生体親和性の高いBiolinx polymerを用いており、優れた新生内膜増殖抑制効果があるとされている<sup>14)</sup>。

DESは本来成人の冠動脈用のデバイスであり、本症例のように静脈系に使用するのは適応外使用となる。乳幼児に対するDES使用については当院倫理委員会より各診療科の判断で使用してよとの判断がすでにされていたため、本症例においては小児科、心臓外科、循環器内科とのカンファレンスを経てDESによる治療を決定した。ご家族にはDESは適応外使用となることを説明し、承諾を得て使用した。

DESを冠動脈血行再建に用いる際に重大な有害事象と

しては、遅発性および超遅発性ステント血栓症がある。BMSではステント留置後1~2か月後にはステント内が新生内膜に被覆されるのに対し、DESでは薬剤によりステント内の新生内膜形成が遅延することが原因と考えられており、AHAや日本循環器学会ガイドラインでは、DES留置後少なくとも1年間の抗血小板療法2剤併用（DAPT）が推奨されている<sup>15)</sup>。小児や冠動脈以外に留置した場合の1年間のDAPTの妥当性は不明であるが、小児に対するDES使用報告例では低容量アスピリンだけではなくDAPTや抗凝固療法を併用している<sup>11,16,17)</sup>。しかしその薬剤や投与量は症例により様々である。本症例は静脈系へのDES留置であることから、留置から共通肺静脈腔-心房吻合術終了まで、低用量アスピリン（5mg/kg/day）に加えて術直後はヘパリン（200単位/kg/day）を用い、後にアスピリンとワルファリンの併用に変更した。成人で頻用されているクロピドグレルは、新生児での安全性が不明であったため使用を避けた。ステントは少なくとも留置後2か月間は血栓形成を認めず、また出血性合併症も認めなかった。

その他考慮すべき有害事象としては、溶出される薬剤による血球減少や腎機能障害などが挙げられる。Zotarolimusでの検討はないが、小児に対してDESを留置し血中濃度を含めた有害事象を検討した報告では、いずれも使用薬剤による有害事象は出現していない<sup>16,18)</sup>。本症例では血中濃度の測定は行っていないが、血球減少や肝腎機能の悪化は認めなかった。前述の報告では血中濃度の低下も速やかではあるが、体格の小さい小児や新生児に使用する場合は、慎重な観察が必要であると述べられている。

予後不良な右側相同、垂直静脈狭窄を合併した総肺静脈還流異常の新生児に対しDESを留置し、体重増加を図る戦略で治療を行った。留置後2か月後のIVUSで有意なステント内狭窄は認めず、日齢124に総肺静脈還流異常修復術を施行した。術前の過拡張実験で、最大径4.0mmのDESを径6.0または7.0mmにまで過拡張し、その安全性を確認し、より適切なステントを選択することにより有害事象なく経過した。本症例のような予後不良群に対する、垂直静脈狭窄にDESを留置し、体重増加を図る戦略は、選択肢の一つとして考慮すべきである。

## 引用文献

- Hancock Friesen CL, Zurakowski D, Thiagarajan RR, et al: Total anomalous pulmonary venous connection: An analysis of current management strategies in a single institution. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 596-606, discussion, 596-606
- Hoashi T, Kagisaki K, Oda T, et al: Long-term results of treatments for functional single ventricle associated with extracardiac type total anomalous pulmonary venous connection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43: 965-970
- Hashmi A, Abu-Sulaiman R, McCrindle BW, et al: Management and outcomes of right atrial isomerism: A 26-year experience. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1120-1126
- Balasubramanian S, Marshall AC, Gauvreau K, et al: Outcomes after stent implantation for the treatment of congenital and postoperative pulmonary vein stenosis in children. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 109-117
- Tomita H, Watanabe K, Yazaki S, et al: Stent implantation and subsequent dilatation for pulmonary vein stenosis in pediatric patients: Maximizing effectiveness. *Circ J* 2003; 67: 187-190
- Schranz D, Jux C, Akintuerk H: Novel catheter-interventional strategy for intracardiac connecting of total anomalous pulmonary venous return in newborns with hypoplastic left heart-syndrome prior to hybrid approach. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82: 564-568
- Kyser JP, Bengur AR, Siwik ES: Preoperative palliation of newborn obstructed total anomalous pulmonary venous connection by endovascular stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 473-476
- Kobayashi D, Forbes TJ, Aggarwal S: Palliative stent placement in vertical vein in a 1.4kg infant with obstructed supracardiac total anomalous pulmonary venous connection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82: 574-580
- Kitano M, Yazaki S, Kagisaki K, et al: Primary palliative stenting against obstructive mixed-type total anomalous pulmonary venous connection associated with right atrial isomerism. *J Interv Cardiol* 2009; 22: 404-409
- JCS Joint Working Group: Guidelines for elective percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease (JCS 2011) published in 2012—Digest version. *Circ J* 2013; 77: 1590-1607
- Wong DT, Yoo SJ, Lee KJ: Implantation of drug-eluting stents for relief of obstructed infra-cardiac totally anomalous pulmonary venous connection in isomerism of the right atrial appendages. *Cardiol Young* 2008; 18: 628-630
- Jhang WK, Chang YJ, Park CS, et al: Hybrid palliation for right atrial isomerism associated with obstructive total anomalous pulmonary venous drainage. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 282-284
- 青木二郎: DES時代の冠動脈インターベンション 次世代の薬剤溶出性ステントとその可能性. *心臓* 2009; 41: 277-284
- Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, et al: The next-generation Endeavor Resolute stent: 4-month clinical and angiographic results from the Endeavor Resolute first-in-man trial. *EuroIntervention* 2007; 3: 50-53
- 下浜孝郎, 亀田良, 阿古潤哉: 薬剤溶出性ステント留置後の抗血小板療法の現状と展望. *北里医学* 2013; 43: 105-110
- Riede FT, Schneider P, Dahnert I: Transient sirolimus serum levels after implantation of a sirolimus eluting stent in an infant. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 508-510
- Dragulescu A, Ghez O, Quilici J, et al: Paclitaxel drug-eluting stent placement for pulmonary vein stenosis as a bridge to heart-lung transplantation. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 1169-1171
- Muller MJ, Krause U, Paul T, et al: Serum levels after everolimus-stent implantation and paclitaxel-balloon angioplasty in an infant with recurrent pulmonary vein obstruction after repaired total anomalous pulmonary venous connection. *Pediatr Cardiol* 2011; 32: 1036-1039

販売名:VT PTAカテーテル 医療器承認番号:21100BZZ00509A01

PTA/バルーンカテーテル

# Gokū

カーブタイプ

ストレートタイプ

販売名:TMP PED/バルーンカテーテル 医療器承認番号:22600BZX00334000

# TMP PED

Balloon Catheter  
VALVULOPLASTY CATHETER

製造販売業者



株式会社  
東海メディカルプロダクツ

本社 〒486-0808 愛知県春日井市田楽町字更屋敷1485番地  
TEL 0568-81-7954 FAX 0568-81-7785  
URL <http://www.tokaimedpro.co.jp>