

医療技術の名称	小児の右室流出路再建に用いる人工血管
対象疾患、使用目的	先天性心疾患に対する修復手術における右室流出路形成、ないし再建、自己肺動脈弁を用いた大動脈基部置換術（ロス手術）における右室流出路再建、ホモグラフトや弁付き人工血管を用いた右室流出路再建術後の弁機能不全に対する再手術における補填材料として用いる
検討医療機器名 （医療機器名・ 開発者名）	Contegra （メドトロニック株式会社）
外国承認状況	1999年10月29日、EU CEマーク取得 2003年11月21日、米国 HDE承認
<p>【対象医療機器の概要】</p> <p>CONTEGRA[®] Pulmonary Valve Conduit は3つの弁尖からなる静脈弁と若干径の大きい弁洞を有する異種（ウシ）頸静脈である。弁輪部と交連位にポリエステル被覆されたポリプロピレン製リング2つで支持されたリングサポート付モデルと、支持体が全くないリングサポートなしモデルがある。両モデル共、内径12 mm、14 mm、16 mm、18 mm、20 mm、22 mmのサイズがあり、全長は10～12.8 cmである。</p> <p>滅菌工程としては最終的に1%グルタルアルデヒド及び20%イソプロピルアルコールを含有した滅菌液を用い、使用前まで同液内に保存・包装されている。</p>	
<p>【対象疾患について】</p> <p>肺動脈閉鎖や狭窄を有する先天性心疾患</p> <p>ファロー四徴症（年間の修復手術件数、約450件）、総動脈幹症（同、約30件）、そして肺動脈閉鎖・狭窄症と心室中隔欠損を合併する完全大血管転位症、両大血管右室起始症、修正大血管転位症（同、約250件）など、修復手術に際して、右室から肺動脈に至る心室流出路再建を必要とする先天性心疾患が対象疾患になる。</p> <p>肺動脈閉鎖や高度の肺動脈弁狭窄を伴う疾患における右室流出路再建に際しては、適切なサイズの右室流出路と良好な機能の弁を同時に再建する必要がある。また、肺動脈狭窄により適切な肺動脈弁サイズや弁機能が得られない場合には、機能的な肺動脈弁を再建する必要がある。</p>	

手術時の患者の体格により、適切なサイズを選択する必要がある。

自己肺動脈弁を用いた大動脈基部置換術（ロス手術）

大動脈弁疾患に対して、自己肺動脈を採取して大動脈弁位に置換するロス手術は、自己肺動脈弁が大動脈弁としても良好な機能が期待できるため、代用置換弁として用いる術式である。特に小児では大動脈弁位の絶対的サイズが狭小であるという致命的な問題や、成長に伴って相対的狭小化を生じるといった大きな欠点を有しているため、人工弁の使用が行えず、自己肺動脈弁の置換は、大変有用な術式となっている。しかし、肺動脈弁を切除したあとの右室流出路再建には、人工弁などの補填材料が必要になるため、ロス手術を行う大動脈弁疾患も対象となる。この場合も、手術時の体格により、適切なサイズを選択する必要がある。（年間の手術件数、約 50 件）

右室流出路再建術後の弁機能不全に対する再手術

先述の肺動脈閉鎖や狭窄を有する先天性心疾患の修復手術に際して、同種肺動脈弁・大動脈弁（ホモグラフト）、異種生体弁付き人工血管などを用いた右室流出路再建が過去に行われた例において、弁機能不全が生じたり流出路狭窄が進行した場合には、再手術として右室流出路再建が必要になる。先天性心疾患の手術成績が向上し、このような修復手術の長期生存例が蓄積されつつあり、対象は年々増加傾向にある。（年間の手術件数、約 70 件）

米国 FDA では、年間症例（Prevalence として）4000 人未満として HUD(Humanitarian Use Device)としての認可を受けている。我が国においても、本医療機器の対象患者数は 700～1,000 名／年程度と推定される。

【医療上の有用性について】

現在、多くの先天性心疾患に対する修復手術が可能になり、良好な手術成績が得られるようになってきている。その進歩の中で、弁付き導管の開発は複雑な疾患における右室流出路再建を可能にし、手術適応の拡大をもたらした。

従来は人工血管や人工弁を用いた弁付き導管が右室流出路再建に使用されていたが、一定のサイズを要する人工血管や硬い台座にマウントされた人工弁を用いるには、4～5 歳程度の年齢まで手術を待機する必要があり、適応が制限されること、柔軟性に欠ける人工布を用いた人工血管は脆弱な小児の心筋や肺動脈壁と縫合する場合の操作性、適合性に欠けること、比較的早期に再手術が必要になることなどから、現在では小児に対しては殆ど用いられなくなった。

先天性心疾患の修復手術における右室流出路再建では、各疾患の形態的特徴と個々の肺動脈形態に応じた適切な形態に再建する必要があり、使用する

人工血管は、適切な形態にトリミングして使用する必要がある。さらに、脆弱な小児の心筋や肺動脈壁と縫合する場合の操作性、適合性に優れていることが必要である。これらの観点から、弁付き導管としては、柔らかい組織を有する同種、あるいは異種組織が適していると考えられる。その中でも同種肺動脈・大動脈が最も汎用性が高い材料と考えられ、欧米では広く使用されているが、本邦ではドナーが極めて制限される状況にあるため入手が極めて困難で、特に小児に必要な小口径同種肺動脈弁は本邦では全く手に入らないのが現況である。異種組織については異種大動脈弁、あるいは異種心膜弁などのステント付生体弁、ステントなし異種大動脈弁、異種心膜などが本邦で承認されているが、小児の右室流出路再建に適したものはない。

本邦においては現在、ePTFEなどの人工材料を用いた手作りの弁付き導管や弁付きパッチを用いるか、肺動脈弁機能を犠牲にした自己組織を用いる術式で対応している。これらの方法では対処困難な新生児・乳児期早期に弁付き導管を必要とする特殊な疾患に対する対処法はなく、先天性心疾患に対する右室流出路再建方法については欧米とは大きく異なる状況にある。

Contegra は右室流出路再建に必要な強度と小児の組織に適した操作性を確保できる柔らかさを有する異種組織で形成されており、個々の心形態に合わせて適切な形に再建できるようにトリミングしやすい。また、良好な弁機能を有する3尖弁であって、通常的人工弁に比べて同じサイズのもので有効弁口面積が大きいことなど、機能的にも利点もある。さらには、各種のサイズが確保できることから患児の体格に応じた適切なサイズが選択できる点、ファロー四徴症などにおける、従来は1～2弁付パッチを用いて行われている右室流出路再建にも応用可能である点、良好な耐久性が期待できる点などから、極めて有用性の高い右室流出路再建用材料と考えられる。また、機械弁に置換した場合に比べ、長期的な抗血小板療法を行う必要がないこともメリットの一つである。

【諸外国における使用状況について】

2006年12月までに、EUにおいては1999年10月29日に承認取得後5,296個、米国においては2003年11月21日に承認取得後1,248個が販売され、その他の国でも1,564個が販売されている。

手術成績や遠隔成績について既に幾つかの報告があり、同種組織と比較して死亡率と再手術回避率については差がなく、低年齢児や小口径のもの、肺動脈側の吻合部で狭窄が残ったもので再手術までの期間が短いとする報告があるが、再手術が必要になる可能性がある点については同種肺動脈など従来から用いられている弁付き導管と同様と考えられる。

米国のHDE申請にあたって実施された治験に登録された237例に加え、

その後欧米における登録症例を加えた381例の、18歳未満の患者におけるプロスペクティブ非無作為化多施設共同治験が報告されている。対象患者は、右室流出路の再建又は機能不全のホモグラフト若しくは人工弁付きコンデュイットの置換を必要とする患者とし、除外基準はフォンタン手術又は複数の人工弁置換術を必要とする患者とされている。

植え込み時の年齢は3ヶ月未満が19.1%で、24ヶ月未満が53%、5歳未満が73%であった。全381例の患者追跡調査の累積は801.2 patients-years、フォローアップ期間中央値は、1.6年であった。最も多く使用されたサイズは12mmで、29.4%の対象患者に使用されているが、18mm、20mm、22mmもそれぞれ13.4%、6.8%、19.4%使用されていた。

中等度以上の弁逆流の発生率は、術後6ヶ月目で19%、同1年目で18%、同2年目で15%、同3年目で14%、同4年目で15%であった。植え込み後の死亡は、45例あったが、このうちデバイスとの関連があるとされた症例は7例で、死亡前の中等度又は重度の肺動脈弁逆流3件、再手術後の死亡1件、心内膜炎2件、重度の弁逆流を伴う弁血栓1件、心停止・敗血症1件であった。また、植え込み後に心内膜炎、血栓症が認められ、再手術、摘出、カテーテルインターベンションを要した症例もあった。

今後、Contegraの長期的成績及び安全性を評価する目的で、臨床試験計画に基づいた患者のフォローアップが行われる予定である。

【我が国における開発状況】

以前には右室流出路用の材料として人工布を用いた人工血管に異種生体弁がマウントされた弁付き導管が承認され、使用されていたが、いずれも仕様変更に伴い製品の供給が停止し、現在は無い。

先述のごとく、本邦においては施設毎にePTFEなどの人工材料を用いた手作りの弁付き導管が作成・使用されている。

【検討結果】

先天性心疾患に対する修復手術における右室流出路形成、ないし再建、自己肺動脈弁を用いた大動脈基部置換術（ロス手術）における右室流出路再建、ホモグラフトや弁付き人工血管を用いた右室流出路再建術後の弁機能不全に対する再手術において、使用できる材料は本邦にはなく、これら重症の複雑先天性心疾患患児の救命治療成績の向上のためには、本品の早期導入が重要と考えられる。

小口径のものを必要とする小児では、耐久性に乏しいという同種弁と同様の問題点があるものの、総合的には有用性が高い。サイズが最大22mmということから、成人例での対象は多くはないと思われるが、耐久性について

は小児よりも良好であることが期待できるので、欧米に比べて体格が小さい患者が多い本邦においては、18歳未満という年齢枠の制限や、患者の余命等について、総合的に判断する必要がある。

導入するにあたっては、小児領域、特に重症の複雑先天性心疾患の右室流出路再建が主な対象になっていること、同種組織の入手が極めて困難で、他に代用材料が極めて乏しいために現場での緊急性が高いこと、構造的には新しい医療機器ではないことを考慮して、米国で実施された臨床試験成績を基に検討するのが妥当と考えられる。

ただし、本邦での予後を確認するために、一定期間の全例調査の実施を課すべきである。

Contegra は材質的にも構造上も柔軟性に富んだ材料であり、トリミングや縫合方法などについては従来の人工血管や人工弁とは異なること、小児心臓手術で使用してきた自己心膜や同種組織とは類似の操作性の特徴を有すると考えられることから、初期の段階では小児心臓手術の経験の多い施設に限定する必要性について検討すべきである。

なお、Contegra は米国産ウシ又は豪州産ウシから採取された頸静脈を使用している。頸静脈は、ウシ1頭につき2つ存在しているが、ついている弁葉は1、2又は3枚と様々であり、採取した頸静脈から製品として必要な形状、長さを有し、かつ、3弁を有する生体弁を最終製品化できる収率は0.5%と非常に低い。したがって、Contegra 1品を製造するためには、少なくとも100頭（200個の頸静脈）のウシを飼育しなければならず、医療機器原料専用にウシの農場を維持することは困難であり、食肉用のウシから採取し使用している。

ウシの標準体重は、米国産では545kg、豪州産では338g（USDA2006 Production, Supply & Demand tables）と、食肉用の豪州産ウシは、食肉用の米国産ウシに比べて小型である。豪州産ウシから採取可能な頸静脈のサイズは、12～16mmの3サイズであり、18mm以上の3サイズは入手不可能であり、かつ16mmは採取量が少ない。したがって、18mm以上の

Contegra は、米国産ウシ由来の頸静脈を原料とせざるをえない状況である。

また米国及び豪州における食用牛の一般的な飼育状況としては、飼育期間中に10～15回飼育者の変更があり、Contegra に用いられるウシのトレーサビリティは困難な状況にある。

以上のように、本品はサイズによっては米国産ウシを原料とせざるをえず、伝達性海綿状脳症の伝播のリスクが否定できないが、適応疾患の重篤性を考慮し、ウシ原産国の表示を含めた情報提供を医療関係者に対して十分行

い、リスクベネフィットを考慮して Contegra の使用を検討すること、また患者に対してもウシ原産国を含めてそのリスクについての十分なインフォームドコンセントを行った上で Contegra の使用を決定するための措置を講じることが必須であると考えます。