

frozen elephant trunk法開発の経緯とその後の普及について

森之宮病院大動脈治療センター心臓血管外科

加藤 雅明

Masaaki KATO



1. はじめに

著者は1994年に現在のfrozen elephant trunk法(FET)を開発、臨床応用し、1996年にcase seriesとして論文報告した¹⁾。本稿では、FET開発の経緯と現在の普及に至るまでの長い道のりについて説明する。

2. FET開発の経緯

著者は、1990年から取り組んでいたB型大動脈解離に対するカテーテル治療(TEVAR)の動物実験を経て²⁾、1993年1月に世界最初のB型大動脈解離に対するTEVARの臨床応用を開始した³⁾。しかし、この臨床開始直後から動物実験では経験しなかったtype I aエンドリークに悩まされた。臨床におけるB型解離のエントリーは、左鎖骨下動脈から距離のない遠位弓部の屈曲部に存在することが多く、屈曲対応能のない当時の自作ステントグラフトではデバイスの小弯側にbird beakが発生し、これがtype I aエンドリークを発生させる原因となっていた(図1a)。

このステントグラフト中枢側における接合不良の問題点を解決するため、人工血管(ステントグラフト)中枢側の接合を“ステント”から“縫合に戻す”ことを思いついた。この「人工血管中枢は縫合で、末梢はステントで大動脈に接合(図1b)」という考え方がFETの原点となったわけである。外科医にとってこの中枢接合を“縫合に戻す”ことはある意味自然な発想なのであるが、この発想がすんなり現実化したのには次の3つの理由がある。

1つ目は当時、著者が行っていたステントグラフト治療

の目的が、「カテーテルでステントグラフトを大動脈に移植する」ことではなく、「B型解離のprimary entryを低侵襲で閉鎖する」ことだったこと、2つ目は弓部大動脈治療においてLarmi法の施行経験があったこと⁴⁾、3つ目は著者の指導医が突然異動になったこと、である。

1990～1997年当時の著者は、自らのライフワークとして「B型大動脈解離治療のパラダイムシフト」に取り組んでおり、これは発症後数年で偽腔拡大をきたすであろうuncomplicated B型大動脈解離(現在はhigh risk B型大動脈解離とされる⁵⁾)に対し、発症早期にprimary entryを閉鎖する低リスク治療を開発することであった。つまり、ステントグラフトを用いたカテーテル治療=TEVARにこだわっていたわけではなく、低リスクでエントリーを閉鎖できればどのような方法でもよかったわけである。未だ偽腔が拡大していないB型大動脈解離発症早期にエントリーを閉鎖することで、胸部の偽腔のみならず、胸腹部・腹部の偽腔にも良好な運命をもたらすことを著者は確信していたが、従来、降圧安静治療がスタンダードとされた患者群に一定の侵襲治療を加えるため、そのエントリー閉鎖において高リスクな治療は避け、低侵襲・低リスク治療の方法としてTEVARを開発したのである。しかし、臨床応用開始とともに、前述のようにステントグラフト中枢のbird beakとtype I aエンドリークに悩まされ、これを解決するため、中枢側のみ“縫合”という方法に変えたのがFETであった。果たして、低体温体外循環、下半身循環停止などを伴うFETが低侵襲・低リスクであるか否かは後の議論となるが、当時の著者はこのFETが十分に弓部領域の治療リスクを低減できると考えていた。

2つ目がLarmi法の施行経験であるが、Larmi法は1974年にDr. Larmiがarch translocation法として提案した術式⁶⁾、頭頸部3分枝を上行大動脈などからバイパスで再建

■ 著者連絡先

森之宮病院大動脈治療センター心臓血管外科
(〒536-0025 大阪府大阪市城東区森之宮2-1-88)
E-mail. mkato3@gmail.com

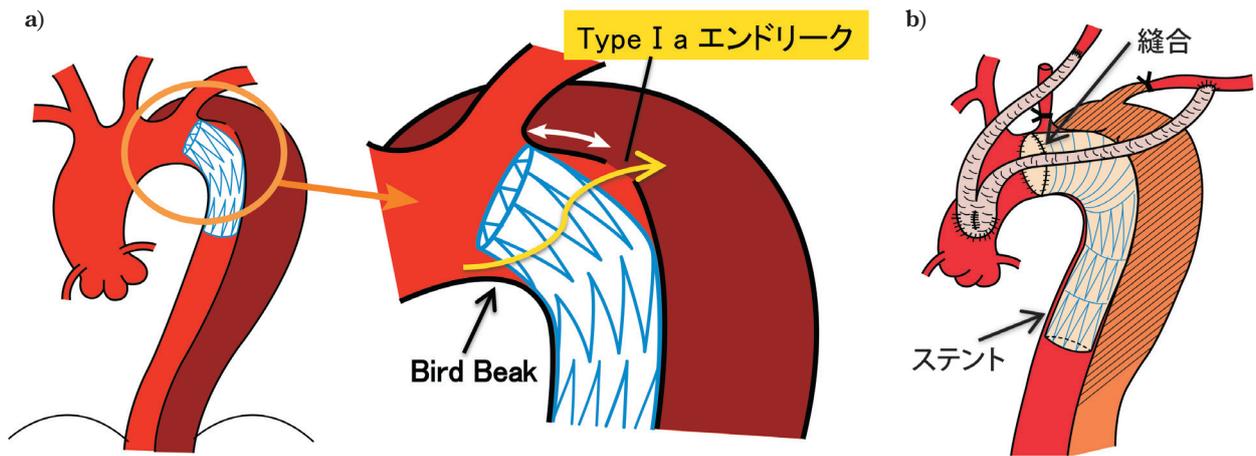


図1 1993年当時のB型大動脈解離に対するTEVAR

a) 遠位弓部小弯のbird beakの発生は、type I a エンドリークの発生につながりやすい、b)「中枢は縫合、末梢はステント」とすることで、確実にエントリー閉鎖となる。

することによって弓部大動脈瘤を下行大動脈瘤化する術式である。これにより弓部大動脈瘤手術時の補助手段（超低温下循環停止や脳分離体外循環）を簡略化（人工肺を用いない左心バイパスやシャントtubeによる下半身灌流）することができる。この術式の経験と報告⁴⁾が、1994年のFETの開発、さらには1997年のdebranching + TEVARの開発にも繋がった⁷⁾。

3つ目は著者の指導医の異動である。当時の著者の指導医は「浪速のCooley」と謳われた手術の名人で、特に大動脈疾患の手術は一流以上の成績を誇っていた⁸⁾。しかし、この手術の名人が1994年、突然著者らの元を去ることとなり、著者らは弓部大動脈と胸腹部大動脈領域の手術に困ることとなった。当時は未だ天理よろず相談所病院の上田らが開発した逆行性脳灌流法⁹⁾や、大阪大学が開発した脳分離体外循環法¹⁰⁾は一般化しておらず、著者の指導医はもっぱら超低温循環停止下のtotal arch repair（頭頸部3分枝は島状再建）か、左側開胸・単純遮断下のdistal arch repairを施行しており、当時の著者の実力では到底安全施行が不可能な術式であった。そこで当時の著者の実力で安全に弓部領域の治療が完結できる方法として、FETが最適なものとなった。FETは正中切開下に、頭頸部分枝は上行大動脈からのバイパス、あるいは上行大動脈に取り付けた人工血管分枝から再建し、弓部大動脈のrepair（人工血管移植）は正中切開で縫合が難しくなる下行大動脈吻合をステントで代用、弓部における中枢吻合のみZone 1あるいはZone 2で縫合するため、弓部手術の難易度が格段に低くなる術式である（図2）。以上のような3つの背景が重なり、著者の「外科医として素直な思いつき」が実行に移されてFETが生まれることになった。

3. 現在の普及に至るまで

FETは1995年、本邦における人工臓器学会ならびに米国心臓病学会などでの発表の後、1996年に和文誌としては日本人工臓器学会誌¹¹⁾に、英文誌としては『Circulation』に掲載された¹⁾。その後、一定の反響を得て本邦の多くの施設でFETが施行されたが、複数の施設から脊髄神経障害が高率に発生するとの報告が相次いだ^{12)~14)}。著者の施設でその発生がなかったわけではないが、報告されるほど高率・重症ではなく、本法習熟過程での合併症であろうと考えていたこと、またその報告が相次いだ時点で、著者はdebranching + TEVARに熱心であり、debranching + TEVARにおいては脊髄神経障害が皆無であったことから、学会や論文上にて主だった抗弁は行わなかった。ただし、FETにおける脊髄神経障害に関する相談を受けた先生方にはその予防法として、麻酔におけるオピオイド使用の制限、体外循環中の温度管理（下半身循環停止時には直腸温20~24℃）、術中術後の血圧管理（高め）、distal archにおけるデバイス（人工血管）屈曲の予防、脊髄側副血行の灌流（鎖骨下動脈や内腸骨動脈血流の確保）、high risk症例における術前spinal drainageの施行、などの注意点を個別にお知らせしていた。しかし、これらの注意点はそのすべてに根拠がなく、「私はこうしている」類のものだったため、学会や論文上で公表すべきものではなかった。その結果、本邦におけるFETの普及が限定的なものになってしまったものと著者は考えていた。

一方で海外（特に中国と欧州）では2000年頃から、FET専用デバイスの開発とともにFETが大きく普及し、弓部大動脈治療のnew technologyとして高く評価された^{15),16)}。

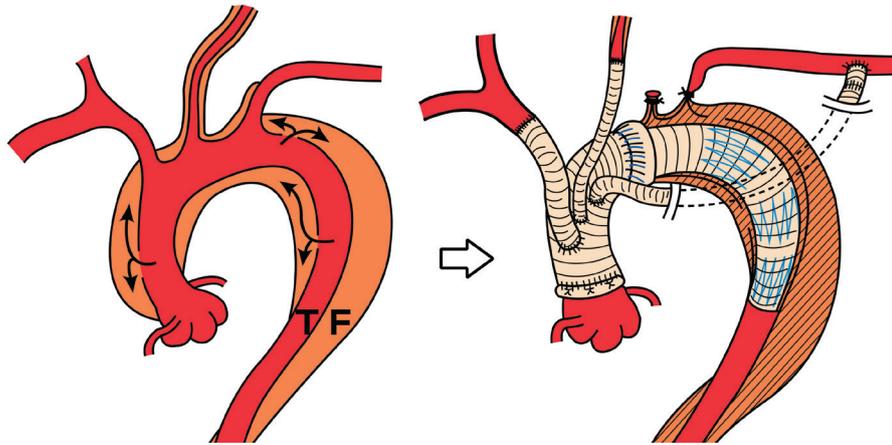


図2 A型大動脈解離に対するFETを用いたtotal arch repair

このような海外での普及に押される形で、本邦においてもメーカー製造デバイスの開発が株式会社ウベ循環研（現在は日本ライフライン株式会社に吸収合併）において画策され、相談を受けた著者がこの開発に深く関与することとなった。デバイス開発に際し、著者はデバイスに関するいくつかの基本的なrequirementsをメーカーにお願いしたが、そのすべてが完全に満たされたわけではなかった。しかし、早期上市を第一義と考え、多くの妥協とともにデバイスは完成、著者が当時所属していた埼玉医科大学での基礎実験の後、治験申請に至った。この治験申請においても、治験スタイルやその費用に関し、高い壁に直面したが、なんとかこれもクリアし、いよいよ臨床試験となった。そして、長きにわたる臨床試験（治験）の後、ついにこのデバイス「J Graft Openステントグラフト」は2014年に薬事承認を得ることとなる。

臨床使用が可能となるや否や、FETの施行症例数は著者の予想を大きく上回り、増加の一途を辿った。著者は、FETが普及しないのは「脊髄神経障害の発生率が高いから」とばかり考えていたが、「箱出しのデバイスがある」ことで一挙に症例数が増えたのには大きな驚きを覚えた。医療の世界における普及や標準化には「製品となった医薬品、医療機器」の存在がどれほど重要なのか、ということを知ることになった。それは「より良い医療のためには苦勞を厭わず」という著者のそれまでの硬直した姿勢を、考え直す大きなきっかけにもなった。

著者が、本稿を通して人工臓器学会の諸氏に伝えたいことは、「良い研究・開発の産物」が普及・標準化を得るためにはその出口戦略（薬事承認や上市）を含めた『モノ作り』を考える必要がある、ということ、そしてそのためにはメー

カー、行政、アカデミアの方々と良好な関係を築きながら研究・開発を進める必要がある、ということである。

謝辞

FETデバイス（J Graft Openステントグラフト→Frozenix）の開発にご協力をいただいた多くの方々に感謝いたします。特にウベ循環研時代から開発、治験、薬事承認に至るまで、長きにわたり継続的な努力をいただいた桑原邦生氏、坂井正宗氏に深く感謝します。また、治験途中での企業吸収合併にもかかわらず、治験継続の決定を頂いた日本ライフライン株式会社代表取締役社長 鈴木啓介氏にも深く感謝致します。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Kato M, Ohnishi K, Kaneko M, et al: New graft-implanting method for thoracic aortic aneurysm or dissection with a stented graft. *Circulation* **94**(9 Suppl): II188-93, 1996
- 2) Kato M, Matsuda T, Kaneko M, et al: Experimental assessment of newly devised transcatheter stent-graft for aortic dissection. *Ann Thorac Surg* **59**: 908-14; discussion 914-5, 1995
- 3) Kato M, Matsuda T, Kaneko M, et al: Outcomes of stent-graft treatment of false lumen in aortic dissection. *Circulation* **98**(19 Suppl): II305-11; discussion II311-2, 1998
- 4) 加藤雅明, 大久保修和, 高野弘志, 他: 頭部分枝へのパーマネントバイパス, 及び左心バイパスを用いて弓部全置換を施行したStanford-A型解離性大動脈瘤再手術の1例. *日胸部外会誌* **41**: 145-50, 1993
- 5) Lombardi JV, Hughes GC, Appoo JJ, et al: Society for Vascular Surgery (SVS) and Society of Thoracic Surgeons (STS) Reporting Standards for Type B Aortic Dissections. *Ann Thorac Surg* **109**: 959-81, 2020
- 6) Larmi TK, Kärkölä P: Resection of aneurysm of the transverse aortic arch. New simplified technique using permanent bypass graft and extracorporeal circulation. *J*

- Thorac Cardiovasc Surg **68**: 70-5, 1974
- 7) Kato M, Kaneko M, Kuratani T, et al: New operative method for distal aortic arch aneurysm: combined cervical branch bypass and endovascular stent-graft implantation. J Thorac Cardiovasc Surg **117**: 832-4, 1999
 - 8) 加藤雅明, 大久保修和, 高野弘志, 他: 弓部大動脈瘤における外科治療: 低体温下循環停止法, 単純遮断法の有用性と妥当性の検討. 日心臓血管外会誌 **20**: 270-4, 1990
 - 9) Ueda Y, Miki S, Kusuhara K, et al: Surgical treatment of aneurysm or dissection involving the ascending aorta and aortic arch, utilizing circulatory arrest and retrograde cerebral perfusion. J Cardiovasc Surg (Torino) **31**: 553-8, 1990
 - 10) Matsuda H, Nakano S, Shirakura R, et al: Surgery for aortic arch aneurysm with selective cerebral perfusion and hypothermic cardiopulmonary bypass. Circulation **80**: I243-8, 1989
 - 11) 加藤雅明, 金香充範, 植田隆司, 他: 新しいステント付き人工血管を用いた弓部-下行大動脈瘤手術. 人工臓器 **25**: 220-3, 1996
 - 12) Miyairi T, Kotsuka Y, Ezure M, et al: Open stent-grafting for aortic arch aneurysm is associated with increased risk of paraplegia. Ann Thorac Surg **74**: 83-9, 2002
 - 13) Usui A, Fujimoto K, Ishiguchi T, et al: Cerebrospinal dysfunction after endovascular stent-grafting via a median sternotomy: the frozen elephant trunk procedure. Ann Thorac Surg **74**: S1821-4; discussion S1825-32, 2002
 - 14) Flores J, Kunihara T, Shiiya N, et al: Extensive deployment of the stented elephant trunk is associated with an increased risk of spinal cord injury. J Thorac Cardiovasc Surg **131**: 336-42, 2006
 - 15) Di Bartolomeo R, Pacini D, Armaro A, et al: Complex repair of the thoracic aorta with the E-vita open prosthesis. J Cardiovasc Surg (Torino) **49**: 825-8, 2008
 - 16) Sun L, Qi R, Zhu J, et al: Total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation: a new "standard" therapy for type a dissection involving repair of the aortic arch?. Circulation **123**: 971-8, 2011