

大動脈ステントグラフト治療の実施基準

石丸 新

要 旨：胸部および腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準の作成経緯と実施基準管理委員会による運用の現況について述べた。ステントグラフトの薬事承認以降、1,700例以上の腹部大動脈瘤が治療され、機器関連死亡の報告はない。この結果は、本邦に導入されたステントグラフト治療が、諸外国で経験されてきたlearning curveを描くことなく安全確実に実施されていることを示し、実施基準策定の妥当性を証明している。(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 235-241)

Key words: stent graft, aortic aneurysm, guideline, practice standard, credential

はじめに

厚生労働省は2006年7月に米国製ステントグラフト Zenith AAA[®](Cook Medical Inc., Bloomington, Indiana)を薬事承認した。これが保険償還された2007年は、本邦における腹部大動脈瘤の治療体系が大きく変貌する端緒となるステントグラフト元年として永く記憶に残るであろう。欧米では既に一般医療であるとはいえ、これまで手作り治療が行われてきた本邦において、ようやく本格導入された企業製造ステントグラフトはまさに新規治療機器であり、今後の展開に大きな期待が寄せられている。

日本血管外科学会は以前より、ステントグラフト治療について安全性を担保しつつこれを普及させるために実施ガイドラインの作成を進めてきた。のちに、製品の薬事承認を契機として学会試案をもとに「腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準」が策定され、その管理運用を目的としたステントグラフト実施基準管理委員会が関連11学会の協力を得て発足した。当該委員会は胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準の作成にもかわり、2008年6月より書類審査を開始している。

本稿では、胸部および腹部大動脈瘤のステントグラフト実施基準について、その作成の経緯と運用の現況について述べる。

新規治療機器の導入とlearning curve

ステントグラフトによる大動脈瘤治療の臨床経験は、1988年にウクライナ(元ソビエト連邦)のVolodosらによって初めて誌上報告され¹⁾、1991年に発表されたParodiらの英文論文²⁾によって世界的に注目を浴びることとなった。その後数年間にわたる手作り時代を経て、1996年頃より腹部大動脈瘤治療用の製品が開発され、ヨーロッパやオーストラリアを中心に使用されるようになった。この間、多くの臨床経験をもとに改良が加えられ、1999年には第二世代のステントグラフト二機種、Ancure[®](Guidant ES Corp., Menlo Park, CA)とAneuRx[®](Medtronic AVE Corp., Santa Rosa, CA)が初めて米国食品医薬品局(FDA)の認可を受けた。ステントグラフトの導入が遅れていた米国では、FDAの認可とともに多くの施設で血管内治療が行われるようになり、実施施設数が急増する一方でエンドリークや動脈瘤破裂などが多発した。これを受けてFDAはPublic Health Notification³⁾において、治療選択基準の遵守と合併症報告の徹底を勧告した。また、この時期に製造企業が機器の不具合を隠蔽していたことが発覚し、アメリカで最初に認可されたAncure[®]が製造中止となった。のちにサンフランシスコ連邦裁判所は、Guidant社の子会社であるEndo Vascular Technologies社が、FDA承認後19カ月間に販売した7,600本のうち2,628

Table 1 ステントグラフト実施基準管理委員会を構成する11学会

日本脈管学会
日本循環器学会
日本心血管カテーテル治療学会
日本インターベンショナルラジオロジー (IVR) 学会
日本血管外科学会
日本静脈学会
日本心臓血管外科学会
日本血管内治療学会
日本心血管インターベンション学会
日本人工臓器学会
日本胸部外科学会

本に生じた誤作動と、12名の患者死亡についてFDAに報告しなかったことを有罪とし、9,240万ドルという高額な賠償金の支払いを命じている。FDAは2003年にも、ステントグラフトと外科手術のいずれも治療経験数の不足が死亡率に関連していることを指摘し、治療による有害事象をFDAに報告するよう注意喚起している⁴⁾。この年にZenith AAA[®]とExcluder[®](W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, Arizona)が、また2005年にはPowerlink[®](Endologix Corp., Irvine, CA)がFDA承認された。これらのステントグラフトは既存の機器にみられたいくつかの弱点を克服した、いわゆる第三世代のシステムであり、適切な適応選択や治療技術の向上と相まって安定した成績が得られるようになり今日に至っている。米国で生じたこれら一連の事態は、革新的医療技術の導入直後にみられる多様な試行錯誤と、その後一定期間を経て安定した成績に帰着する必然的なダイナミズムの過程を示しており、いわゆるlearning curve現象として捉えられる。そして現在、蓄積された多くの臨床経験をもとに機器の改良が加えられ、治療成績は外科手術との比較に耐えうる水準に到達している。

腹部大動脈瘤ステントグラフト 実施基準策定の経緯

企業製造ステントグラフトが2006年に本邦で初めて薬事承認された。米国より7年遅れての市場投入であり、これまで低侵襲治療の恩恵にあずかる機会が限られてきた患者にとっての損失は計り知れないが、一方で導入の当初から完成度の高い第三世代機器を使用できることは最大の利点である。そして、世界の潮流に遅れて治療が開始された本邦においては、既に海外で経験され

てきたlearning curveを繰り返して描くことは許されず、導入開始直後から良好な成績を上げるべく施策することが求められている。

ステントグラフトの薬事承認にあたり、日本血管外科学会は当該治療の安全かつ有効な普及を目指し、理事長諮問機関として実施基準作成委員会を設置した。同委員会は米国Endovascular Graft Committeeによるガイドライン⁵⁾や本邦で行われた多施設臨床試験のための技術修練プロトコル等を参考として実施施設、実施医および指導医からなる本邦独自の基準案を作成し、さらに広く関連学会の参画を得て合同基準とすべく、その取りまとめを総合学会である日本脈管学会に要請した。2006年5月、厚生労働省医薬食品局審査管理課より関連諸学会に対して腹部大動脈瘤用ステントグラフトの有効性および安全性の確保に関する協力依頼があった。同月、日本脈管学会の呼びかけにより、関連10学会から推薦された代表委員で構成するステントグラフト実施基準案検討委員会が開催され、腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準案が策定された。同年7月11日、企業製造ステントグラフトZenith[®] AAAが薬事承認され、翌2007年1月に特定保険医療材料として保険償還された。これに伴い、償還価格の算定に関する留意事項として「関連学会により作成された当該材料の実施基準に準拠すること」の一項が付記された。

ステントグラフト実施基準管理委員会

2006年12月、関連10学会合同の腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準運用検討委員会が開催され、実施基準の遵守にかかわる諸事項が討議された。また、今後導入される予定の胸部大動脈瘤ステントグラフトにも対応すべく、日本胸部外科学会を加えた関連11学会(**Table 1**)で

Table 2 腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準(070511) <http://www.stentgraft.jp> 参照

【施設基準】

設備機器, 人員

手術室または血管撮影室にDSA装置が常設されており, 大血管手術が可能な体制をもつこと(註1)

手術実績(註2)

腹部大動脈瘤10例を含む血管外科手術や血管内治療を年間30例以上施行していること

外科医の協力

腹部大動脈瘤破裂手術を3例以上経験している常勤外科医の迅速な対応が得られること

(外科医とは心臓血管外科専門医, 心臓血管外科専門医が所属する施設の外科専門医をいう)

【実施医基準】

研修義務

使用するステントグラフトについての研修プログラムを受講していること

基礎経験

腸骨動脈領域の血管内治療を20例以上経験していること

腹部大動脈・腸骨動脈瘤の治療(手術あるいはステントグラフト内挿術)を,

術者または助手として10例以上経験していること

使用経験

使用するステントグラフトについて指導医のもとに術者として2例の内挿術に成功していること

【指導医基準】

施行実績

術者あるいは第1助手として30例以上のステントグラフト(自作を含む)内挿術を経験していること

研修義務

使用するステントグラフトについての研修プログラムを受講していること

使用経験

術者として指導の対象となるステントグラフトを10例以上経験していること

但し, 既に他機種の指導医証明書を取得しているものは5例以上とする

学会資格

日本心血管インターベンション学会認定医, 日本心血管カテーテル治療学会認定医, 日本IVR学会専門医,

心臓血管外科専門医, 心臓血管外科専門医が在籍する施設の外科専門医, のいずれかであること

(IVR: インターベンショナルラジオロジー)

【付帯事項】

適応判定

最初の10症例については指導医により画像診断にもとづいた適応判定やデバイス選択等の助言を受けること

画像診断

CT画像(3mm以下のスライス厚)により診断を行うこと

調査体制(註3)

追跡調査を実施すること

情報公開

ステントグラフト実施基準管理委員会は追跡調査データを解析し, 必要に応じてこれを公開する

(註1) 体制とは, 麻酔科医, 看護師, 臨床工学技士を含む

(註2) 手術実績とは, 施設として常時, 血管手術や血管内治療が行われているかの確認をいう

(註3) 調査体制とは, 安全管理と有効性の調査協力体制をいう

構成するステントグラフト実施基準管理委員会(Japanese Committee for Stentgraft Management, JCSM)を設立することで合意した。当該実施基準管理委員会(以下, 基準

管理委員会と略す)は腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準(**Table 2**)に準拠して審査手順および必要書式を作成したうえ, 2007年6月より書類審査を開始し, 合格

証明書を発行している。その後、Excluder®とPowerlink®が相次いで保険償還され、これらについても実施基準に則った審査が並行して行われている。さらに、2007年12月には胸部大動脈瘤ステントグラフトの実施基準(Table 3)が制定され、2008年6月よりその審査が開始されたところである。申請手続きおよび審査手順等については、基準管理委員会のホームページ(<http://www.stentgraft.jp/>)を参照していただきたい。

胸部大動脈瘤ステントグラフト 実施基準策定の経緯

本邦では、2008年3月に胸部大動脈瘤ステントグラフト、Gore TAG®(W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, Arizona)がFDA承認の根拠となった米国の臨床試験成績をもって薬事承認された。これに先立ち、厚生労働省医政局ならびに医薬食品局より、基準管理委員会を構成する関連11学会に対してその適正使用に関する協力依頼があった。胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準の策定にあたっては、当該機器が多施設臨床治験を経ることなく本邦に導入されたために参考となる臨床経験が乏しく、実施基準はSTS(the Society of Thoracic Surgeons)/AATS(the American Association for Thoracic Surgery)による実施医資格ガイドライン⁶⁾およびJVS(Journal of Vascular Surgery)のコンセンサス報告⁷⁾に概ね準拠するものとなった。

ステントグラフト実施基準の要点と審査状況

基準管理委員会は提出された申請書類について実施施設、実施医、指導医の各基準および付帯事項の4項目に則り審査を行っている。

(1) 腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準

1) 実施施設基準

ステントグラフト治療を実施する施設においては、術中術後の重大合併症に適切な対応をとることができる人員、設備および体制を有していなければならない。具体的には、大血管手術が可能なスタッフが確保され、一定数の血管外科手術や血管内治療が定期的に行われている環境が求められている。治療は精度の高いX線透視撮影装置を具備する外科手術室あるいは血管造影検査室で実施されなければならない。緊急外科手術ができる体制にない血管造影検査室での実施にあたっては、重大合併症の発生時には手術室への患者搬送に伴うリスクと与

えた実害について組織的責任が問われることになる。

2008年5月末現在、全国で195施設が実施施設審査に合格し、このうち指導医の審査に合格した医師が在籍している30施設が委員会ホームページにて公開された。書類不備のため再審査となる主な理由としては、腹部大動脈瘤破裂に対する手術を経験している外科医が申請施設に常勤していないことなどが挙げられる。

2) 実施医基準

ステントグラフト内挿術の実施医となるためには、腹部大動脈瘤の病態を理解し、その治療および患者管理に精通している必要がある。また、腹部大動脈-腸骨動脈領域の血管疾患に対する血管内治療の経験が問われる。これらの基礎経験を満たしたうえで、使用機器ごとに企画された研修プログラムを受講する。研修プログラムは講義、ハンズオントレーニングおよび実施症例見学で構成される。書類審査に合格し、研修を修了して初めて指導医の立ち会いのもとにステントグラフト内挿術を実施することができる。指導医により2症例の技術的成功が評価されたうえで証明書が発行される。実施医合格者は、以後の単独実施においても十分な画像診断能力と治療技術を習得するまでは指導医の指導を受けることが望ましい。

2008年5月現在、腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準の審査に合格した実施医は270名に達している。審査の過程で指摘された書類の不備として、治療経験の証明に必要な手術・手技記録に、術者あるいは実施者の署名を確認できないことがある。なかでも、血管内治療の記録はその記載書式自体が検査記録となっており、治療実施者とみられる医師の署名が検査医あるいは判定医となっていることが多い。術者あるいは実施者の署名欄がない記録用紙のほとんどが循環器内科あるいは放射線科において作成されていることから、施設として早急に書式を整備する必要がある。

3) 指導医基準

ステントグラフト治療を実施する医師を指導養成するための知識、経験と技術を有することが問われており、関連諸学会の認定医や専門医の資格が必須項目となっている。治療成績に最も影響する解剖学的適応の判断には、豊富な経験にもとづく画像診断と、使用するステントグラフトの特性を踏まえたサイズ計測が重要である。このため、術前診断画像の読影(フィルムリーディング)を適切に行う能力が求められる。また、術中合併症への

Table 3 胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準(071220) <http://www.stentgraft.jp> 参照

【施設基準】

設備機器, 人員

手術室あるいは清潔と緊急外科手術対応が確保された血管内治療室にDSA装置が常設されており, 大血管手術が可能な体制をもつこと(註1)

手術実績(註2)

胸部大動脈瘤10例を含む血管外科手術や血管内治療を年間30例以上施行していること

外科医の協力

胸部大動脈瘤破裂あるいは急性大動脈解離に対する手術を術者として5例以上経験している常勤外科医の迅速な対応が得られること

(外科医とは心臓血管外科専門医, 心臓血管外科専門医が在籍する施設の外科専門医をいう)

【実施医基準】

基礎経験

胸部大動脈瘤の治療(外科手術あるいはステントグラフト内挿術)を術者または助手として10例以上経験していること

腹部大動脈瘤10例以上あるいは胸部大動脈瘤5例以上のステントグラフト内挿術を術者として経験していること

腹部大動脈・腸骨動脈領域の外科手術を術者として5例以上経験していること※

弓部分枝動脈の外科手術あるいは血管内治療を術者として5例以上経験していること※

(※術者として経験がない場合は, 当該経験を有する医師の直接参加が得られること)

研修義務

使用するステントグラフトについての研修プログラムを受講していること

使用経験

使用するステントグラフトについて指導医のもとに術者として2例の内挿術に成功していること

【指導医基準】

施行実績

術者として20例以上の胸部ステントグラフト(自作を含む)内挿術を経験していること

使用経験

術者として指導の対象となるステントグラフトを10例以上経験していること

但し, 既に他機種(胸部用)の指導医証明書を取得しているものは5例以上とする

学会資格

日本心血管インターベンション学会認定医, 日本心血管カテーテル治療学会認定医, 日本IVR学会専門医, 心臓血管外科専門医, 心臓血管外科専門医が在籍する施設の外科専門医, のいずれかであること(IVR: インターベンショナルラジオロジー)

【付帯事項】

適応判定

最初の10症例については指導医により画像診断にもとづいた適応判定やデバイス選択等の助言を受けること

調査体制(註3)

施設として追跡調査を実施すること

情報公開

ステントグラフト実施基準管理委員会は追跡調査データを解析し, 必要に応じてこれを公開する

(註1)体制とは, 麻酔科医, 看護師, 臨床工学技士を含め, 人工心肺装置を用いた大動脈手術が可能な体制をいう

(註2)手術実績とは, 施設として常時, 血管手術や血管内治療が行われているかの確認をいう

(註3)調査体制とは, 安全管理と有効性の調査協力体制をいい, ステントグラフト実施基準管理委員会による追跡調査への協力が義務付けられる

付記: この実施基準は追跡調査の解析結果をもとに3年毎に見直すこととする

対応力は経験を重ねて初めて習得できるものであり、実施基準に挙げられた経験症例数はあくまで必要最小限の数値と解釈すべきである。

基準審査を開始した当初は、承認申請のための臨床試験に参加し多くの治療経験を有する医師および海外での実施経験者などから数名の指導医が誕生した。その後、自作ステントグラフトの使用経験を豊富にもつ医師を中心に使用機器ごとの実施医審査と技術研修が行われた結果、指導医基準合格者は現在40名を超えている。

4) 付帯事項

術前画像診断の精度がステントグラフト内挿術の成否を左右する重要なポイントとなる。実施医はその基準に合格した後も、適応判断や治療機器の選択にあたって、指導医にフィルムリーディングを依頼して参考意見を得ることを推奨する。

実施医は、自らが実施したステントグラフト内挿術の全症例について追跡調査を行い、その結果を基準管理委員会に報告しなければならない。同委員会は追跡調査の成績を解析し、安全性の確保や治療成績向上に有用であると判断された情報についてはこれを公表することができる。基準審査委員会はホームページに追跡情報登録サイトを開設し、2008年6月よりデータ収集を開始し、1カ月間に500症例以上の登録が確認されている。

(2) 胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準

1) 実施施設基準

胸部大動脈瘤の治療には比較的大口径の運搬用シースが使用され、腸骨-大腿動脈領域で血管損傷の頻度が高くなることから、術中合併症への迅速な対応が可能な体制が求められている。また、待機的に弓部分枝動脈の血行再建を併施するハイブリッド術式や運搬シースの挿入経路を確保するための腸骨動脈再建術を実施できるよう、外科手術室に準じた設備と人員の配置が必要となる。さらに、術中合併症への対応として、胸部大動脈の緊急手術を経験している心臓血管外科専門医あるいは外科専門医が常勤していなければならない。なお、外科専門医は心臓血管外科専門医が在籍する施設の常勤であることが条件である。

2) 実施医基準

ステントグラフト治療を実施するためには、胸部大動脈瘤の解剖学的特徴や病態について熟知する必要がある。外科手術の経験はそれを裏付けるものとなる。ステントグラフトによる胸部大動脈瘤もしくは腹部大動脈瘤

の治療経験もまた患者管理の実績として評価される。弓部分枝動脈再建術あるいは同部位の血管内治療はハイブリッド術式や大動脈弓部の術中合併症への対応に必要な経験である。また、シースの挿入経路確保のための腸骨動脈再建術は基本術式とされている。実施医の申請者にこれら外科手術の経験がない場合は、経験を有する外科医が治療現場に直接参加してチーム医療を行うことが必須条件となっている。

本邦で初めて薬事承認された胸部大動脈瘤ステントグラフトGoreTAG[®]は、通常行われる承認申請のための多施設臨床試験が実施されておらず、当該機器に関する豊富な治療経験を有する医師は海外経験者を除いてほとんど存在しない。この特異な現況下で治療の安全性と有効性を担保するためには、実施医の技術評価を極めて限定された範囲で行わざるを得ない。このことから、当該治療の導入当初に限り、実施医の基準を腹部大動脈瘤ステントグラフトの指導医で、胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準の基礎経験審査に合格し、かつ企業主催の研修プログラムを修了していることを条件として書類審査を開始したところである。

3) 指導医基準

腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準と同様に、実施医を指導養成するための知識、経験と技術を有することが条件である。特に、使用ステントグラフトの特性を踏まえた適切なサイズ計測ができるフィルムリーディング能力が求められる。

現時点において指導医基準合格者はなく、当分の間は海外から招聘した指導医あるいは海外にて豊富な経験をもつ医師の指導を得て10例以上の技術成功に達した実施医基準合格者が審査の対象となる。

4) 付帯事項

ステントグラフト治療の安全性と有効性を確保するための方策として、追跡調査の継続と治療成績の公開が計画されている。実施基準合格施設は、基準管理委員会による追跡調査に協力することが義務付けられており、インターネットを介した症例登録システムに参加して長期成績の報告を行う。その解析結果をもとに実施基準は3年ごとに見直される予定である。

あとがき

本邦初の企業製造ステントグラフトの薬事承認以降、これまでに1,700例以上の腹部大動脈瘤が治療されてお

り、知りうる限りにおいて当該機器に直接関連した死亡例は報告されていない。これらの症例はステントグラフト実施基準審査に合格した実施医あるいは指導医によって治療されたものである。この結果は、本邦において新しく導入されたステントグラフト治療が、諸外国においてこれまで経験されてきたいわゆるlearning curveを描くことなく、安全確実に実施されていることを示すものであり、ステントグラフト実施基準の策定根拠の妥当性を証明している。また、胸部大動脈瘤についても実施基準を適切に管理運用することによって世界水準の治療成績を挙げることができるものと確信する。

文 献

- 1) Volodos' NL, Karpovich IP, Shekhanin VE et al: A case of remote transfemoral endoprosthesis of the thoracic artery using a self-fixing synthetic prosthesis in traumatic aneurysm. Grudn Khir (Russia), 1988, 84–86.
- 2) Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD et al: Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. Ann Vasc Surg, 1991, 5: 491–499.
- 3) FDA Public Health Notification: Problems with endovascular grafts for treatment of abdominal aortic aneurysm(AAA). Health Topics. U.S. Food and Drug Administration, April 27, 2001. (www.fda.gov/cdrh/safety/aaa.html)
- 4) FDA Public Health Notification: Updated data on mortality associated with Medtronic AVE AneuRx® stent graft system. Health Topics, U.S. Food and Drug Administration, December 17, 2003. (www.fda.gov/cdrh/safety/aneurx.html)
- 5) Veith FJ, Abbott WM, Yao JS et al: Guidelines for development and use of transluminally placed endovascular prosthetic grafts in the arterial system. Endovascular Graft Committee. J Vasc Surg, 1995, 21: 670–685.
- 6) Kouchoukos NT, Bavaria JE, Coselli JS et al: Guidelines for credentialing of practitioners to perform endovascular stent-grafting of the thoracic aorta. Ann Thorac Surg, 2006, 81: 1174–1176.
- 7) Hodgson KJ, Matsumura JS, Ascher E et al: Clinical competence statement on thoracic endovascular aortic repair (TEBAR)—multispecialty consensus recommendations. A report of the SVS/SIR/SCAI/SVMB Writing Committee to develop a clinical competence standard for TEVAR. J Vasc Surg, 2006, 43: 858–862.

Practice Standard of Stent Graft Aortic Aneurysm Repair

Shin Ishimaru

Centre for Endovascular Therapy, Toda Chuo General Hospital, Saitama, Japan

Key words: stent graft, aortic aneurysm, guideline, practice standard, credential

Details concerning the draft procedure of the practice standard of stent graft repair for thoracic and abdominal aortic aneurysm and the current state of the stent graft management committee are described. Although more than 1,700 cases of abdominal aortic aneurysm have been treated since the stent graft was approved in Japan, there have been no graft-related deaths reported upto now. This outcome shows that stent graft treatment could be successfully introduced into Japan without drawing on any of the learning curves that have been experienced in other countries, and the validity of the practice standard has been proven.

(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 235–241)