

フォンタン型手術を終了した左心低形成症候群患児の臨床像

中島 弘道¹⁾, 池田 弘之¹⁾, 岡嶋 良知¹⁾, 村田 明²⁾
渡辺 学²⁾, 佐藤 一樹²⁾, 藤原 直²⁾, 青墳 裕之¹⁾

Key words :

左心低形成症候群, Norwood手術,
フォンタン型手術

千葉県こども病院循環器科¹⁾, 心臓外科²⁾

Outcome of Patients with Hypoplastic Left Heart Syndrome after Fontan Procedure

Hiromichi Nakajima,¹⁾ Hiroyuki Ikeda,¹⁾ Yoshitomo Okajima,¹⁾ Akira Murata,²⁾
Manabu Watanabe,²⁾ Kazuki Satou,²⁾ Tadashi Fujiwara,²⁾ and Hiroyuki Aotsuka¹⁾

Departments of ¹⁾Cardiology and ²⁾Cardiac Surgery, Chiba Children's Hospital, Japan

Background: In hypoplastic left heart syndrome (HLHS), a Fontan-type procedure is usually performed following stage-1 palliative surgery such as the Norwood procedure. Fontan survivors of HLHS have been rare in Japan until recently; therefore, the mid-term prognosis of these patients remains unclear. This study investigated the outcome of Fontan survivors with HLHS.

Methods: Five (M: F = 4: 1) of 7 survivors among HLHS patients treated by the Norwood procedure completed total cavopulmonary connection (TCPC). At the mean age of 6.5 years (mean follow-up period after TCPC, 4 years), perioperative history, surgical course, catheter findings, and current functional class were assessed in these 5 patients.

Results: Mean pulmonary arterial pressure was 9.8 mmHg (mean), cardiac index was 3.3l/min/m², and right ventricular ejection fraction was 61% in HLHS patients after TCPC. These data were almost the same as those of non-HLHS Fontan survivors. Two patients were followed without medication, one with an extracardiac conduit received anticoagulants, one received an anticonvulsant, and the remaining patient was an inpatient owing to protein-losing enteropathy. All but one (the inpatient case) were in good medical condition and were considered NYHA functional class I. Two patients were mentally retarded with a history of low birth weight, severe perioperative acidosis, and hypoplastic ascending aorta.

Conclusions: Patients with HLHS who survived TCPC had excellent postoperative cardiac function and achieved a fair quality of life. Of the five survivors, two who had a severe clinical condition during the neonatal period developed mental retardation.

要 旨

背景：左心低形成症候群(HLHS)に対してはNorwood手術などの一期手術後にフォンタン型手術が行われるが、わが国ではフォンタン型手術後の生存例は少なく、予後も不明である。

目的：フォンタン型手術を終了したHLHS症例につき、現状を評価することを目的とし、治療経過との関連についても検討した。

対象、方法：当院のNorwood術後のHLHS生存例は現在7例だが、このうちtotal cavopulmonary connector(TCPC)を終了した5例を対象とした。現在の平均年齢6.5歳、TCPC術後平均経過年数4年、男児4例、女児1例であった。術後カテテル検査による心機能、現在の医療生活状況を評価し、新生児期の状態や手術経過との関連についても検討した。

結果：カテテル検査では平均肺動脈圧は9.8mmHg、心係数3.3l/min/m²、右室拡張末期容積対正常130%、右室駆出率61%で、HLHS以外のフォンタン型手術後の計測値と有意差はなかった。内服薬継続中は3例であり、1例は心外導管のため抗凝固剤服用、1例は抗痙攣剤服用、1例は蛋白漏出性胃腸症で長期入院治療中であり向心臓病薬その他を内服中であった。入院中の1例を除きNYHA分類はIであった。2例に知的障害がみられたが、いずれも出生体重が比較的小さく新生児期のアシドーシスがあり大動脈径の細い患児であった。

結語：当院でTCPCを終了したHLHS患児の心機能は良好で、血行動態の観点からみた生活状況は1例を除き良好であったが、知的障害が5例中2例にみられ問題点の一つと思われた。いずれも新生児期術前状態が重症の患児であったが、知的障害との関連性については今後の検討が必要である。

平成14年12月5日受付

別刷請求先：〒266-0007 千葉市緑区辺田町579-1

平成15年7月28日受理

千葉県こども病院循環器科 中島 弘道

はじめに

左心低形成症候群 (HLHS) は重篤な疾患であり、新生児期にNorwood手術などの姑息手術による救命を要し、後にフォンタン型の右心バイパス手術が行われる。また心移植なども治療の手段となっている。わが国では初回手術であるNorwood手術の成績が悪かったためフォンタン型手術まで完了した生存例は少なく遠隔予後も不明である。一方欧米では心移植も含めわが国より多数の生存例を経験し、最近その予後についての報告を散見するようになってきている¹⁻⁴⁾。その中には知的予後についての懸念を報告する論文もみられる。

そこで当院においてすでにフォンタン型手術を終了し生存したHLHS症例につき、術後の現状を評価し、臨床経過、治療経過との関連について検討することを試みた。またHLHS以外の心奇形に対しフォンタン型手術を施行し生存している症例との比較も行った。

対象と方法

1. 当院のHLHSの治療成績

当院で1990年から2001年までにHLHS24例に対しNorwood手術を22例、Van Praagh手術を3例に施行した。うち1例(症例1)では、Van Praagh手術をまず行い、後にNorwood手術を行った。これらのうち17例は死亡したが7例が術後生存退院した。この7例中5例にtotal cavopulmonary connection (TCPC)を施行し全員生存している。他の2例はTCPC待機中である。

2. 対象患児 (Table 1)

今回の対象はHLHSでTCPCを終了した5例 (HLHS群) である。平均年齢は6.5歳 (3歳1カ月~11歳) で、男児4例、女児1例であった。診断は僧帽弁狭窄+大動脈弁狭窄が4例、僧帽弁閉鎖+大動脈弁閉鎖が1例である。また1例(症例4)は心内膜床欠損症を合併し、他の1例(症例5)は多脾症であった。TCPC術後平均4.0年(1年~5年10カ月)経過している。

手術経過は、初回手術は症例1にはVan Praagh手術を行い、さらにBlalock-Taussig短絡手術変法 (BT変法) を追加後二期的にNorwood手術を、他の4例には初回手術としてNorwood手術を施行した。Norwood手術に続くTCPC前の手術としてBT変法を2例に、Hemi-Fontan手術を2例に施行した。これら2回目の手術は全例乳児期に行われた。TCPCは初期の症例1のみ5歳で行っているが、残りの4例では1歳5カ月~2歳1カ月の間に終了していた。症例5のみ心外導管を使用した。他の4例は心房内トンネルによるTCPCを施行した。

これらの5例に対し後方視的に以下のことを検討した。

1) TCPC術後の心臓カテーテル検査データによる心機能評価。

2) 現在の生活および医療状況、合併症 (対象は小児であるが心不全程度の評価としてNYHA分類を使用した)。

3) 知的障害例における、新生児期初回手術までの状態 (体重、血液ガス分析) やその後の手術、TCPC前の心臓カテーテル検査データの特徴。

4) HLHS以外の心奇形で、当院で心臓手術開始後 (1990年5月) から2001年12月までにフォンタン型手術を終了し、現在も生存している症例 (non-HLHS群; 42例、平均年齢9歳11カ月、男女おのおの21例) との比較。

結 果

1. 生存例の心機能 (Table 2)

5例中4例に施行したTCPC術後カテーテル検査では平均肺動脈圧は9.8mmHg、心係数 (CI) 3.3 l/min/m²、肺血管抵抗 (Rp) 1.8単位・m²、右室拡張末期容積 (RVEDV) 対正常130%、右室駆出率 (RVEF) 61%であり良好であった。一方non-HLHS群のうちフォンタン型手術後にカテーテル検査を行った症例 (31例、平均年齢5歳1カ月) の平均は肺動脈圧10.2mmHg、CI 3.0 l/min/m²、Rp 1.8単位・m²であり有意差を認めなかった。

2. 現在の生活および医療状況、合併症 (Table 3)

合併症としては知的障害が2例 (症例1と3) に認められた。

症例1は独歩1歳10カ月と遅く、4歳時DQ4 (新版K式) であり中等度の知的障害であった。10歳時のIQはBinet式で29であり、DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) によると重度に分類される。本例での頭部CTには特に異常は認めなかった。この症例には蛋白漏出性胃腸症 (PLE) を合併している。患児はこのために6回入院治療しており、治療のため体肺側副路に対するコイル塞栓術、完全房室ブロックに対しペースメーカー植え込み、手術による心房中隔欠損作成術、さらにカテーテルによる欠損孔拡大術、ステロイド治療、ヘパリン療法などを試みた。寛解増悪を繰り返し現在も入院中である。

症例3では独歩可能となったのは3歳であり、知能テストは未施行であるが現在も言語理解が乏しく最重度の知的障害であり、てんかんを合併している。頭部MRIではびまん性の脳の萎縮がみられたが奇形的原因は

Table 1 Patient profile

Pt.	Age	Sex	Diagnosis	Stage I OPE	Stage II OPE		Age at TCPC	Period after TCPC
1	11 y 0 m	M	MS, AS	Van Praagh	Rt-mod B-T	Norwood	5 y 2 m	5 y 10 m
2	7 y 0 m	M	MS, AS	Norwood	Lt-mod B-T		1 y 10 m	5 y 1 m
3	6 y 0 m	M	MA, AA	Norwood	Hemi-Fontan		1 y 11 m	4 y 2 m
4	5 y 3 m	M	MS, AS, ECD	Norwood	Hemi-Fontan		1 y 5 m	3 y 10 m
5	3 y 1 m	F	Polysplenia , MS, AS, VSD	Norwood	Lt-mod B-T		2 y 1 m	1 y 0 m
Mean	6 y 6 m						3 y 0 m	4 y 0 m

MS: mitral stenosis, AS: aortic stenosis, ECD: endocardial cushion defect, MA: mitral atresia, AA: aortic atresia, B-T: Blalock-Taussig shunt, TCPC: total cavopulmonary connection

Table 2 Cardiac catheterization data

Pt.	Before TCPC				After TCPC				
	RVEDV (% normal)	RVEF (%)	PAI	Rp (unit·m ²)	RVEDV	RVEF	Mean PAP (mmHg)	Rp	CI (l/min/m ²)
1	144	62	320	1.30	135	67	8	3.0	2.43
2	231	48	313	1.43	125	48	13	1.3	3.77
3	169	58	141	1.62					
4	177	54	175	1.90	110	66	10	1.1	3.69
5	239	53	237	3.00	150	63	8	1.7	3.28
Mean	192	55	237	1.85	130	61	9.8	1.8	3.3

RVEDV: right ventricular end-diastolic volume, RVEF: right ventricular ejection fraction, PAP: pulmonary arterial pressure, PAI: PA index, Rp: pulmonary vascular resistance, CI: cardiac index

Table 3 Medical and health status

Pt.	NYHA	Limitations to activity	Follow-up	Drug	Mental retardation	Complications	Admission after TCPC	
							Times	Cause
1	III	Severe	In hospital	Diuretics, ACE inhibitor	Severe	PLE	6	PLE
2	I	None	Every 6 months	None	None	None	1	PS (balloon angioplasty)
3	I	None	Every 6 months	Anticonvulsant	Profound	Epilepsy	1	IESusp
4	I	None	Every 6 months	None	None	None	0	
5	I	Moderate	Every month	Warfarin, aspirin	None	None	0	

PLE: protein-losing enteropathy, PS: pulmonary stenosis, IESusp: infectious endocarditis (suspected)

明らかではない。本児は感染性心内膜炎を疑わせる不明熱のためTCPC術後に1回入院している。

TCPC後の身体的な合併症としては、先に述べたPLE以外に症例2において中心肺動脈狭窄が認められたが、バルーン拡大術を施行し狭窄部径が1.55倍に拡張して有効であった。

現在の服薬は、症例1のみが唯一向心臓病薬(利尿

剤、ACE阻害剤)を使用中である。症例3は抗痙攣剤を服用中である。症例5では心外導管使用のため抗凝固剤および抗血小板剤(ワーファリンおよびアスピリン)を服用しており、外傷による出血を危惧し運動制限を行っている。症例2,4の2例では内服薬は不要と判断し定期的通院のみを行っている。日常の生活状況は、症例1ではNYHA(III)と診断しているが、PLEがあるた

め浮腫などを来しやすく、純粋な心不全程度の判定は困難である。残りの4例はNYHA(1)と評価された。また症例2~4の3例はまだ就学前のため、身体的活動に関し特別に制限を行っていないが、一般的なフォンタン型手術後としての運動制限は将来行う予定である。

3. 知的障害と新生児期およびその後のデータ (Table 4)

知的障害のある2例はそれのない3例と比較し、出生時体重は小さく、新生児期の動脈血液ガス分析でbase excessが -10mmol/l 以下の代謝性アシドーシスを認め、上行大動脈径が細く初回手術が早かったが、症例が少ないため統計学的検定は行っていない。なお初回手術の体外循環時間、TCPC前のカテーテルデータ (Table 2)、現在の経皮的酸素飽和度は両者同等であった。手術後経過としてはNorwood手術後のカテコラミン使用日数は知的障害のある症例1, 3ではおのおの16, 16日、障害のない症例2, 4, 5では13, 13, 25日であった。TCPC後では症例1, 3でそれぞれ11, 6日、症例2, 4, 5では1, 3, 7日であった。

4. HLHS以外の心奇形に対するフォンタン型手術終了群との比較 (Table 5)

HLHS群はnon-HLHS群に比べて初回手術、初回の体外循環手術ともに著しく早かった。TCPC術施行時期も早かった。また新生児期のアシドーシスは5例中2例に認めnon-HLHS群の42例中1例に比し多かった ($p = 0.0265$, Fisher検定)。知的障害は5例中2例でありnon-HLHS群の42例中5例に比べて多い傾向はあったが、Fisher検定では有意差は得られなかった。現在の酸素飽和度、NYHA分類、服薬状況にも有意差はなかった。

考 察

最近の報告ではHLHSの治療として約20~40%は新生児期に外科的治療を行っておりNorwood手術は40%程度、心移植は2~6%に施行されている⁵⁾。Norwood手術の死亡率は近年10%以下であるとの報告もあるが⁶⁾、約30~60%程度の報告が多く^{5,7,8)}予後不良の疾患群である。

Table 4 Perioperative data in newborn period
Mental retardation (+)

Pt.	BW (kg)	Acidosis	Age at 1st OPE	AAo (mm)	ECC (min)	Present SpO ₂ (%)
1	2.6	(+)	6 d	2.5	278	94
3	2.5	(+)	7 d	2	210	92

Mental retardation (-)

Pt.	BW (kg)	Acidosis	Age at 1st OPE	AAo (mm)	ECC (min)	Present SpO ₂ (%)
2	3.3	(-)	23 d	5	174	93
4	3.5	(-)	36 d	5	227	94
5	3.4	(-)	10 d	9 (Isthmus 3 mm)	236	98

BW: birth weight, AAo: diameter of ascending aorta, Acidosis: acidosis ($\text{BE} < -10\text{mmol/l}$) in neonatal period, 1st OPE: age at stage I operation (day), ECC: duration of extracardiac circulation in Norwood procedure

Table 5 Comparison of HLHS and non-HLHS patients after TCPC

	Total	NYHA 3	MR	Medication	Acidosis
HLHS (n)	5	1	2	3	2
Non-HLHS (n)	42	5	5	13	1

	Age at 1st OPE	Age at 1st ECC	Age at TCPC	SpO ₂
HLHS (mean)	16 d	2 m 1 d	2 y 6 m	94%
Non-HLHS (mean)	1 y 5 m	3 y 11 m	4 y 4 m	93%

MR: mental retardation, ECC: extracardiac circulation

小児に対する心臓移植医療の困難なわが国においては特にHLHSにおいてフォンタン型手術以降の生活状況がどのようになるのかという情報がことさら重要である。そこでまだ症例は少ないが現在生存している症例の現況を紹介することが本論の重要な目的である。

その結果は、当院で初めて救命できたがPLEのため長期入院中の症例1を除くと、NYHA分類からみた生活状況は良好であった。またHLHSのTCPC術後のカテーテルデータ、服薬状況などをnon-HLHS群のTCPC術後の状態と比較しても有意差はなかった。以上からHLHSにおいてもフォンタン型手術後に生存できた症例に関しては他疾患のフォンタン型手術例と同等の血行動態が得られ、循環動態からみれば同様の生活が可能である場合が多いといえる。

しかし、心機能ばかりでなく知能予後を含めた評価が必要であることはいうまでもない。近年フォンタン型手術を終了したHLHS患児の発達や生活状況についても言

及した報告が多くみられる¹⁻⁴⁾。Goldbergら¹⁾のように、フォンタン型手術後のウェクスラー小児知能評価尺度 (Wechsler intelligence scale for children: WISC) は平均で101, non-HLHS 107, HLHS 93.8でありHLHSの方が悪いが、両群とも正常範囲内であり大きな問題でないとしている報告もある。Mahleら²⁾は学童期のIQは86, 知的障害 (IQ70以下) はHLHS児の18%と報告し, HLHS児の神経発達には健常児や他の先天性心疾患に比し劣るとの報告が多い^{2-4, 10)}。知的異常の要因の一つとしてGlauerら⁹⁾は41例の剖検例について検討した結果, HLHSには先天的中枢神経異常の合併例が多いと報告しているが, 別の要因としては, 他の先天性心疾患に比べ重篤であり術前の心不全, アシドーシス, 低酸素が著しいことや, 新生児期に長時間の体外循環が必要なことが原因といわれている¹⁰⁾。循環停止が低いIQに関係しているとの報告もある¹¹⁾。また術前同様に術後の血行動態も不良であることが多いことも影響していると推測される。

われわれの症例においても血行動態からみたフォンタン型手術後の状態についての評価は比較的良好と思われたが, 問題点は知的障害例が5例中2例と高頻度にみられたことであった。両者の頭部画像診断では先天的要因は発見されなかったため後天的要因が推測される。この2例とも, 前述の論文¹⁰⁾でも危惧されている要因である新生児期のアシドーシスがあり重症, 初回手術の時期が早かった等の所見がみられ, これらが知的障害と関連していることが推測される。

このように知的障害の発症が術前の重症度に関係していることを考えた場合, その発症を予防する手段の一つとして出生前診断率の向上が挙げられる。Tworetzky⁷⁾, Mahle¹²⁾らは出生前診断を行ったグループは出生後診断例に比べ, 出生直後から管理を行うことにより術前のアシドーシスは少なかったと報告し, さらに手術成績も出生前診断群の方が出生後診断群より良好であると結論している。また同時にMahleら¹²⁾は神経学的に不利な出来事は出生前診断によって減少したと報告しており, わが国においても今後出生前診断率の向上により長期の知的予後に関しても改善が得られる可能性がある。

最後に, われわれの数少ない日本人の症例においても知的障害が比較的多くみられたことは, 今後HLHSの新生児期における治療方針決定 (たとえば積極的に手術治療を行うか否かの決定) に際して家族に情報として知らせるべき重要な事柄であると思われた。

結 語

当院でNorwood手術後にTCPCを終了した左心低形成

症候群5例の現状は,

1) TCPC術後のカテーテル検査により評価した心機能は良好であった。

2) 心不全程度からみた生活レベルもPLEの1例を除き良好であった。

3) 知的発達に問題のある症例が5例中2例と比較的多くみられた。2例とも先天的要因は考えにくく, 比較的出生時体重が小さく新生児期のアシドーシスや細い大動脈径を有する重篤な症例であった。

【参考文献】

- 1) Goldberg CS, Schwartz EM, Brunberg JA, et al: Neurodevelopmental outcome of patients after the Fontan operation: A comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions. *J Pediatr* 2000; 137: 646-652
- 2) Mahle WT, Clancy RR, Moss EM, et al: Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2000; 105: 1082-1089
- 3) Kern JH, Hinton VJ, Nereo NE, et al: Early developmental outcome after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 1998; 102: 1148-1152
- 4) Rogers BT, Msall ME, Buck GM, et al: Neurodevelopmental outcome of infants with hypoplastic left heart syndrome. *J Pediatr* 1995; 126: 496-498
- 5) Chang RK, Chen AY, Klitzner TS: Clinical management of infants with hypoplastic left heart syndrome in the United States, 1988-1997. *Pediatrics* 2002; 110: 292-298
- 6) Tweddell JS, Hoffman GM, Mussatto KA, et al: Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: Lessons learned from 115 consecutive patients. *Circulation* 2002; 106 (suppl 1): I82-I89
- 7) Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, et al: Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2001; 103: 1269-1273
- 8) Brackley KJ, Kilby MD, Wright JG, et al: Outcome after prenatal diagnosis of hypoplastic left-heart syndrome: A case series. *Lancet* 2000; 356: 1143-1147
- 9) Glauer TA, Rorke LB, Weinberg PM, et al: Congenital brain anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 1990; 85: 984-990
- 10) Mahle WT, Wernovsky G: Long-term developmental outcome of children with complex congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2001; 28: 235-247
- 11) Forbess JM, Visconti KJ, Hancock-Friesen C, et al: Neurodevelopmental outcome after congenital heart surgery: Results from an institutional registry. *Circulation* 2002; 106 (suppl 1): I95-I102
- 12) Mahle WT, Clancy RR, McGaurn SP, et al: Impact of prenatal diagnosis on survival and early neurologic morbidity in neonates with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2001; 107: 1277-1282