

左心低形成症候群の外科治療戦略と成績

中野 俊秀, 角 秀秋, 深江 宏治, 園田 拓道
 朴 範子, 檜山 和弘, 橋 剛

福岡市立こども病院心臓血管外科

Key words :

HLHS, long-term results, surgical strategy, Norwood operation

Surgical Strategy and Results for Hypoplastic Left Heart Syndrome

Toshihide Nakano, Hideaki Kado, Koji Fukae, Hiromichi Sonoda, Noriko Boku,
 Kazuhiro Hinokiyama and Tsuyoshi Tachibana

Department of Cardiovascular Surgery, Fukuoka Children's Hospital, Fukuoka, Japan

Background: Surgical results for patients with hypoplastic left heart syndrome (HLHS) have been improving, however, the long-term results are not satisfactory.

Methods: We retrospectively reviewed our surgical strategy and results for 80 HLHS patients treated in the last 10 years. For the first palliation, 62 patients underwent Norwood operation, and 18 patients had bilateral pulmonary artery banding.

Results: Up to now, 31 patients have completed and 11 patients await Fontan operation. Inter-stage death occurred in 22 patients, and the actuarial survival rate was 51% at 5 years. Freedom from right heart bypass operation was 42% and 39% at 3 and 5 years, respectively, and it decreased significantly in the last 5 years.

Conclusion: With progressive improvements in operative technique and perioperative management, together with individualized surgical strategies, the surgical results for HLHS have improved. For further improvement in outcome, thorough perinatal care and aggressive efforts to decrease inter-stage mortality are necessary.

要 旨

左心低形成症候群(hypoplastic left heart syndrome : HLHS)の外科治療成績は向上しているが、その遠隔期成績はいまだ満足のいくものではない。過去10年間に当院で外科治療を行ったHLHS 80例において外科治療戦略の変遷と結果を検討した。初回姑息手術としてNorwood手術を62例に、両側肺動脈絞扼術を18例に行った。現在までに31例がFontan手術に到達し、11例が待機中である。手術間死亡を22例で認め、累積生存率は5年で51%であった。右心バイパス手術非到達率は3年で42%、5年で39%で、後半の5年間では有意な低下を示した。術式、周術期管理法の改良と各症例の特徴に合わせた治療戦略の選択でHLHSの治療成績は向上してきたが、今後のさらなる成績向上のためには周生期管理の徹底と手術間死亡を減らす努力が必要である。

はじめに

左心低形成症候群(HLHS)の治療成績は向上しているが、Fontan手術到達率はいまだ満足できるものではない。当院では術式、周術期管理法にさまざまな改良を加え、治療成績向上の努力を続けてきた。当院でのHLHSに対する治療戦略の変遷と成績を振り返り、今後の展望を検討した。

対 象

1995年から2004年までの10年間に当院にて外科治療を行ったHLHS 80例を対象とした。

治療戦略の変遷(Fig.1)

1. 体外循環法

Norwood手術において1998年より従来の選択的脳還流法¹⁾に胸部下行大動脈送血法を併用し、大動脈弓形成中も中等度低体温、高流量で全身循環を行っている(ポン

平成18年2月28日受付
 平成19年5月9日受理

別刷請求先：〒810-0063 福岡市中央区唐人町 2-5-1
 福岡市立こども病院心臓血管外科 中野 俊秀

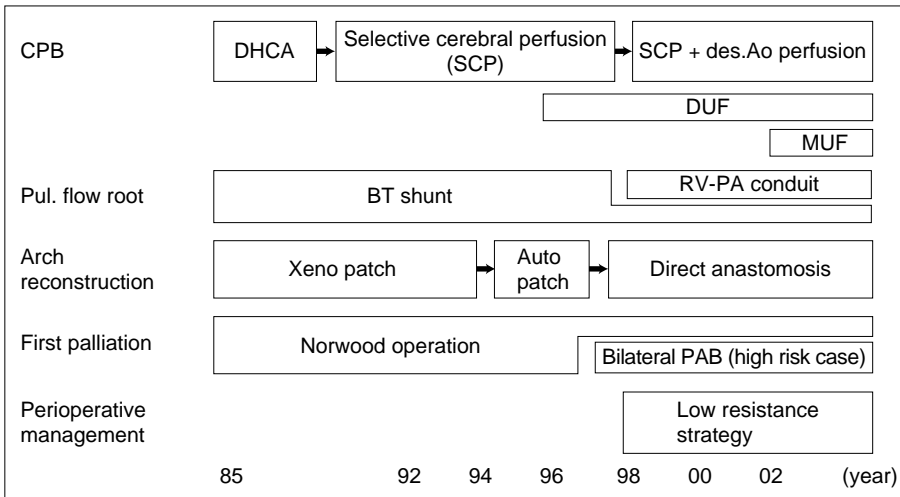


Fig. 1 Changes in management of hypoplastic left heart syndrome. CPB: cardiopulmonary bypass, DHCA: deep hypothermic circulatory arrest, des.Ao: descending aorta, DUF: dilution ultrafiltration, MUF: modified ultrafiltration, PAB: pulmonary artery banding

プ流量：179.2 ± 2.6ml/kg/min，直腸温：29.8 ± 0.1度³⁾。送血ラインに流量計を付け上半身と下半身の血流分布を持続モニターし，また最近では近赤外分光法 (INVOS)で脳循環および腹部臓器 (腎臓)循環を術中持続モニターしている。また1996年に術中のdilution ultrafiltrationを，2002年よりmodified ultrafiltrationを開始した。

2. 術式

Norwood手術において1997年より直接吻合による大動脈弓再建を，また1998年より右室 - 肺動脈導管法 (RV-PA 導管法)を導入した。1997年よりハイリスク症例に対する初回姑息手術として両側肺動脈絞扼術 (両側PAB)を開始した。

3. 周術期管理

心不全症状の進行前の早期の外科的介入を原則としているが，術前の高肺血流のコントロールとして人工呼吸器管理や窒素ガス添加療法を行うことがある。術後管理法として1998年よりnitric oxideや血管拡張剤で体，肺血管抵抗を積極的に下げ，術後の血行動態を安定化させる“low resistance strategy”による周術期管理を導入した³⁾。

結 果

1. Norwood手術

初回姑息手術としてNorwood手術を62例 (BTシャント法21例，RV-PA導管法41例)に施行した。手術時年齢および体重はBTシャント群18.4 ± 19.7生日，2.8 ± 0.4kg，RV-PA導管群11.9 ± 5.4生日，2.8 ± 0.4kgであった。BTシャントのサイズは3mmが5例，3.5mmが13例，4mmが3例で，RV-PA導管のサイズは5mmが22例，6mmが

19例であった。Norwood手術の手術死亡 (術後30日以内)は12例 (19%)で，手術死亡率はBTシャント群 (19%)とRV-PA導管群 (20%)で差はなかった。死因は低酸素血症および肺高血圧クリーゼ5例 (総肺静脈還流異常症を合併した1例と術前高度の狭小心房間交通を認めた4例)，出血2例，心不全 (+感染)4例，不整脈1例であった。

2. 両方向性グレン手術

Norwood術後の39例が到達した (BTシャント法12例，RV-PA導管法27例)。手術時年齢はBT群4.1 ~ 28.9カ月，中央値8.3カ月，RV-PA群4.0 ~ 11.9カ月，中央値7.1カ月，術前のPA index (mm²/M²)はBT群151.4 ± 57.4，RV-PA群173.0 ± 73.6，動脈血酸素飽和度はBT群79 ± 7%，RV-PA群77 ± 7%であった。同時施行手術はASD拡大3例，肺動脈形成15例，三尖弁形成9例，上行大動脈形成2例で，肺動脈形成術の頻度が高かった。1例がグレン吻合をtake downしたのち低酸素血症と肺高血圧症で死亡，また遠隔期死亡を4例 (右室機能不全)に認めた。

3. Fontan手術

計31例が到達。全例PTFEグラフトを用いた心外導管 total cavo-pulmonary connection法を行った。手術時年齢は28.9 ± 10.4カ月 (13 ~ 59カ月)。同時手術として三尖弁輪形成術を5例，肺動脈形成術を10例に施行し，fenestrationを3例 (10%)に行った。手術死亡はなく，遠隔期死亡を1例認めた。Fontan手術後のカテーテル検査を23例で施行し中心静脈圧11.5 ± 2.5mmHg，動脈血酸素飽和度92 ± 6%，心係数 (l/min/M²) 3.6 ± 0.7であった。Norwood手術の術式別の心係数はBT群3.5 ± 0.7，RV-PA群3.8 ± 0.7と差はなかった。

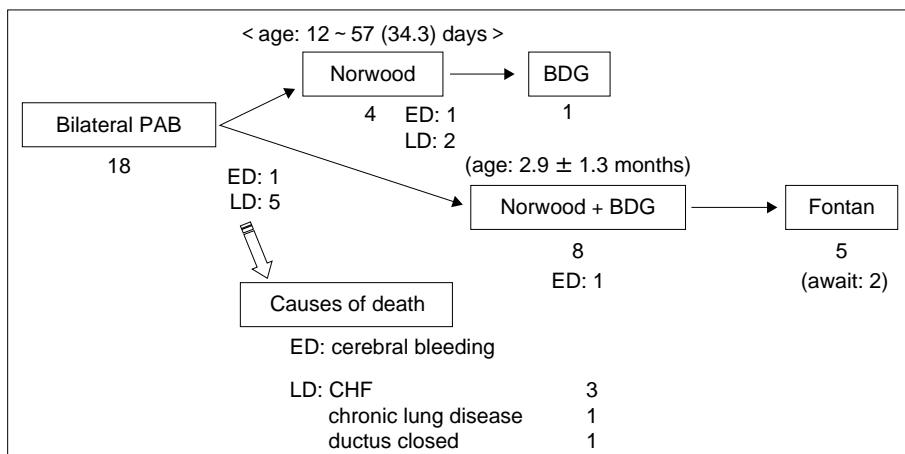


Fig. 2 Bilateral pulmonary artery banding as an initial palliation. PAB: pulmonary artery banding, BDG: bidirectional Glenn, ED: early death, LD: late death, CHF: congestive heart failure

Table 1 Interstage mortality and causes of death

Norwood - BDG n = 11		BDG - Fontan n = 4	
Causes of death			
RV failure	6	RV failure	4
Residual TR	3	Residual TR	3
AV block	2	AV block	2
Re-CoA	2		
Coronary event	1		
PVO	1		

BDG: bidirectional Glenn, RV: right ventricular, TR: tricuspid regurgitation, AV: atrioventricular, Re-CoA: recurrence of coarctation, PVO: pulmonary venous obstruction

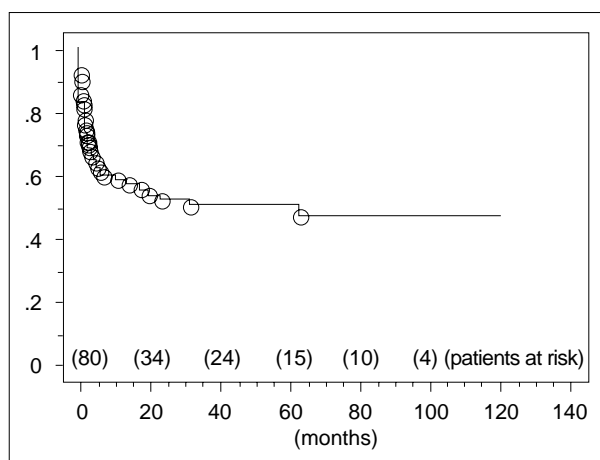


Fig. 3 Actuarial survival curve.

4. 両側肺動脈絞扼術

重症例に対する初回姑息手術first palliationとして両側PABを18例に施行した。1例が脳出血のため手術死亡し5例が遠隔期死亡した。両側PAB後の第2期姑息手術として4例にNorwood手術(手術時年齢34.3(12~57)日)を施行し1例が手術死亡、2例が遠隔期死亡、1例が両方向性グレン手術に到達した。また8例にNorwood + 両方向性グレン手術(手術時年齢2.9 ± 1.3カ月)を施行した。8例中7例で術後24時間以内に人工呼吸器離脱し、術後の平均上大静脈圧は12.8mmHg、平均動脈血酸素飽和度は84%であった。手術死亡は1例で5例がFontan手術に到達、2例が待機中である(Fig. 2)。

5. 遠隔期成績

Norwood手術を耐術した43例のうち11例が遠隔期死亡した。また両方向性グレン手術を耐術した38例のうち4例が遠隔期死亡した。死因は多要素的であるが、有意な三尖弁逆流や房室伝導障害を伴った右心室機能不全

が多かった(Table 1)。

全症例の累積生存率をFig. 3に示す。1年で59%、5年で51%であった。また右心バイパス手術非到達率は1年で47%、3年で42%、5年で39%であった。これを時代別でみると1999年以前の5年間では1年で65%、3年で50%であったが、2000年以降の5年間では1年、3年で39%と経年的に有意な低下を示した(p = 0.03、Fig. 4)。Norwood手術における危険因子を多変量解析にて検討した結果をTable 2に示す。Norwood手術の早期死亡(術後30日以内)の危険因子は術前の人工呼吸管理と狭小心房間交通であった。また、Norwood手術の遠隔期死亡の危険因子は前出の2因子に加え胎児診断されていないことが危険因子として挙げられた。

考 察

HLHSは救命的初回姑息手術であるNorwood手術の後、両方向性グレン手術、またはhemi-Fontan手術の第2

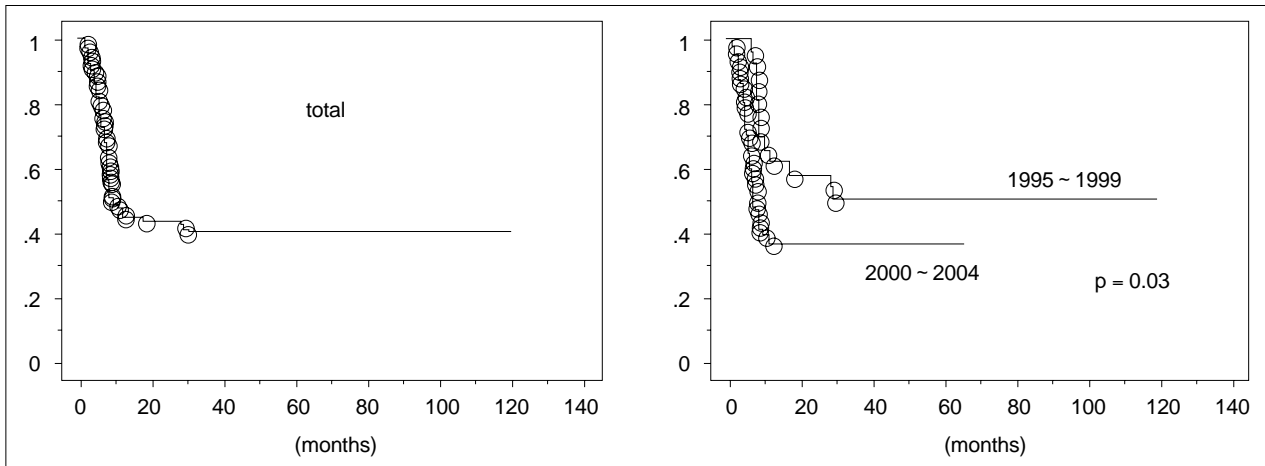


Fig 4 Freedom from right heart bypass operation.
There has been a significant decrease in freedom from right heart bypass in the last 5 years.

期姑息手術を経てFontan手術を完成させるのが一般的で、各段階での手術成績も向上しているが、いまだFontan手術の到達率は満足のいくものではない。われわれは周術期管理法、手術術式や体外循環法にさまざまな工夫、改良を続け治療成績の改善に努力してきた。近年にみられるHLHSの治療成績の向上は各段階、各分野での治療技術向上の総合的な集積によるものである。

Norwood手術における術式の変化は手術成績向上の一要因である。われわれは肺血流供給路として1998年よりRV-PA導管法を導入した。RV-PA導管法の利点はBTシャント法に比べ体拡張期血圧が有意に高く⁴⁾冠血流が良好に維持でき、これにより心機能が安定することである。このためRV-PA導管法で変動の少ない術後経過が得られるようになったが、われわれの経験ではBTシャント法とRV-PA導管法で手術死亡率および累積生存率には差はなかった。RV-PA導管法の欠点として心室切開が遠隔期の心機能に及ぼす影響が懸念される。今回の検討ではFontan手術後の心係数はBTシャント群とRV-PA導管群で差はなかったが、Fontan術後でRV-PA導管法での心室収縮性の低下を示唆する報告もあり⁵⁾、今後のさらなる検討が必要である。またRV-PA導管法では導管吻合部の早期の狭窄でチアノーゼが進行する症例がある。さらに中心肺動脈の導管吻合部の狭窄が高頻度に認められ、グレン手術時に拡大形成術が必要な症例が多いのも特徴である。当院におけるRV-PA導管法の適応は低体重児(2kg以下)、上行大動脈径2mm以下、狭小心房間交通、高度三尖弁閉鎖不全や心室機能低下例としている。

また、1997年より出生後に高度の循環不全に陥り遷延する多臓器障害や血液凝固能異常、心室機能不全を伴う症例や多発奇形合併例など、Norwood手術の危険性

Table 2. Predictors for mortality after Norwood operation

	Early death (< 30 days)		Late death
Age	0.9	p-value	0.51
Body weight	0.63		0.07
Fetal diagnosis(-)	0.15		0.05*
Preoperative shock	0.44		0.078
Preoperative intubation	0.03*		0.002*
TR (> moderate)	0.21		0.56
Restrictive ASD/PVO	0.008*		0.011*

TR: tricuspid regurgitation, ASD: atrial septal defect, PVO: pulmonary venous obstruction, *: statistically significant

が非常に高い症例に対する初回姑息手術として両側PABを行っている。これは低侵襲かつ簡便に心室容量負荷が軽減できる緊急救命手術で、動脈管はプロスタグランジンE₁の継続投与やステント留置で開存させておく必要がある。両側PABの非適応として動脈管閉塞や狭小化の既往、狭小上行大動脈(2mm以下)としている。この術式は重症例の外科治療の時期と選択肢を広げられるという意味で重要な意味をもつが、すべての重症例が両側PABで救命できるわけではない。また次の第2期姑息手術として何を行うかが議論となる。われわれは両側PAB後、一見回復が得られたようにみえてもNorwood手術に耐術し得なかった症例を経験している。一方でNorwood+両方向性グレン手術を行った8例のうち7例がFontan手術完成または待機中であることから、両側PAB後の症例に対し有用な術式と考えられる。

体外循環法の進歩もNorwood手術の成績向上に大きく貢献している。われわれは大動脈弓形成を必要とする

新生児開心術では超低体温循環停止の回避を基本方針としており、選択的脳還流法¹⁾に加え、1998年より胸部下行大動脈送血を併用し循環停止の完全回避を行っている^{2,4)}。これまで下行大動脈送血に起因する合併症は認めていない。また、術中のdilution ultrafiltrationおよびmodified ultrafiltration法は術後の体幹浮腫を大きく減少させ術後管理を容易にした^{6,7)}。

Norwood手術後の死亡原因の多くは肺体血流比の急激な変化に伴う循環虚脱である⁸⁾。このため人工呼吸器操作により肺血管抵抗を高く保ち高肺血流による体循環虚脱を予防する管理法が一般的であった。一方でTweddellらは、phenoxybenzamineで体血管抵抗を下げることで肺体血流比の変動の減少と酸素運搬効率の改善が得られNorwood手術の術後急性期の血行動態が安定したと報告している⁹⁾。われわれはNorwood術後急性期において体血管抵抗のみならず肺血管抵抗も積極的に下げる管理法 (low resistance strategy) を考案し導入した³⁾。これはchlorpromazineなどの血管拡張剤とnitric oxideガス、高濃度酸素で体および肺血管抵抗を最大限に下げた状況下で肺血流をコントロールして手術を終了し、その後の術後経過においても肺および体血管抵抗の変動に伴う肺体血流比の変動を最小限に抑えるというコンセプトである。これにより術後血行動態の安定化と術後管理の簡略化を得た。

今回のNorwood手術における危険因子の検討では狭小心房間交通が術後死亡の有意な危険因子としてみとめられた。このような症例では胎生期より存在する肺静脈血の灌流障害が肺小動脈の低形成や中膜肥厚を引き起こし、術後の遷延する肺高血圧症、低酸素血症の原因になることが示唆されている¹⁰⁾。また、出生前胎児診断の重要性も今回の検討で明らかにされた。Norwood手術の成績向上のためには早期診断、早期治療介入が重要であり、産科と新生児科領域における胎内診断、母体搬送など周産期管理の果たす役割は大きい。しかしながら国内の主要施設に対して行ったアンケート調査によれば過去10年間のHLHS 483例のうち14%しか胎児診断されておらず、いまだ十分な普及率とはいえない。

段階的治療のなかでの術後遠隔期死亡 (手術間死亡) が多いのがHLHSの特徴であり、総合的な成績向上のためには遺残病変や術後続発症の早期発見と迅速な対処が必要である。GhanayemらはNorwood術後のhome monitoringによる患者状態の把握は患児の問題点の早期発見を可能とし、適切なタイミングでの両方向性グレン手術が手術間死亡を減少させたと報告している¹¹⁾。しかしながら両方向性グレン手術など容量負荷軽減手術後も経時的に右室機能が低下してくる症例を少なからず見受け、これ

にはHLHS特有の冠動脈分布の異常や伝導障害、三尖弁の構造異常などが関与している可能性も考えられる。小児の移植医療の普及が望めない現況では、これら慢性の心室機能不全に対する内科的治療のさらなる充実や、新たな外科的治療の発展に期待がかかるところである。

まとめ

1) 当院におけるHLHSの治療戦略の変遷と結果をまとめた。2) 術式、周術期管理法の改良と各症例の特徴に合わせた治療戦略の選択で右心バイパス手術到達率は向上してきた。3) 今後のさらなる成績向上のためには胎児診断を含めた術前管理の徹底と、手術間死亡を減らすさらなる努力が必要である。

【参考文献】

- 1) Asou T, Kado H, Imoto Y, et al: Selective cerebral perfusion technique during aortic arch repair in neonates. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1546–1548
- 2) Imoto Y, Kado H, Shiokawa Y, et al: Norwood procedure without circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 559–561
- 3) Nakano T, Kado H, Shiokawa Y, et al: The low resistance strategy for the perioperative management of the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 908–912
- 4) Imoto Y, Kado H, Shiokawa Y, et al: Experience with the Norwood procedure without circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 879–882
- 5) Tanoue Y, Kado H, Shiokawa Y, et al: Midterm ventricular performance after Norwood procedure with right ventricular-pulmonary artery conduit. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1965–1971
- 6) Wang MJ, Chiu IS, Hsu CM, et al: Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 651–656
- 7) Elliott MJ: Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1518–1522
- 8) Bartram U, Grünenfelder J, Van Praagh R: Causes of death after the modified Norwood procedure: A study of 122 postmortem cases. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1795–1802
- 9) Tweddell JS, Hoffman GM, Fedderly RT, et al: Phenoxybenzamine improves systemic oxygen delivery after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 161–167
- 10) Maeda K, Yamaki S, Kado H, et al: Hypoplasia of the small pulmonary arteries in hypoplastic left heart syndrome with restrictive atrial septal defect. *Circulation* 2004; 110(11 Suppl 1): II139–II146
- 11) Ghanayem NS, Hoffman GM, Mussatto KA, et al: Home surveillance program prevents interstage mortality after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1367–1377