

低充填量生体適合性人工心肺導入によるNorwood型手術成績の向上

宮地 鑑¹⁾, 宮本 隆司¹⁾, 井上 信幸¹⁾
 中畑 弥生²⁾, 木村 純人²⁾, 石井 正浩²⁾

北里大学医学部心臓血管外科¹⁾, 小児科²⁾

Key words :

Norwood procedure, miniaturized cardiopulmonary bypass, biocompatible coated circuits, systemic inflammatory response, modified ultra-hemofiltration

Less Invasive Cardiopulmonary Bypass System for Norwood Procedure

Kagami Miyaji,¹⁾ Takashi Miyamoto,¹⁾ Nobuyuki Inoue,¹⁾ Yayoi Nakahata,²⁾ Sumito Kimura,²⁾ and Masahiro Ishii²⁾

Departments of ¹⁾Cardiovascular Surgery, ²⁾Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Background: In neonates, cardiopulmonary bypass (CPB) is associated with a capillary leak caused by inflammatory response, which results in an increase in total body water (systemic edema) after CPB. In 2003, we established a modified cardiopulmonary bypass system, using a low priming volume (minimum: 140 ml), and biocompatible poly-(2-methoxyethylacrylate) (PMEA) coated circuits. This study was designed to reveal that our bypass system reduced the perioperative systemic inflammatory response in neonates who underwent the Norwood procedure.

Methods: Between June 2000 and December 2006, 16 consecutive patients who underwent the Norwood procedure were retrospectively reviewed. There were 7 patients with the conventional bypass system (with a priming volume of more than 200 ml and without coated circuits, Group I) and 9 patients with a modified bypass system (Group II). Data on operative mortality, postoperative peak C-reactive protein (CRP), peak white blood cell count (p-WBC), and body weight gain (percentile of body weight, %BWG) were compared for the two patient groups.

Results: There was a tendency that operative mortality in Group I was greater than that in Group II (Group I: 42.9% vs Group II 11.1%, $p = 0.15$). Peak CRP and %BWG in Group I were significantly greater than those in Group II (CRP: 11.1 ± 7.0 vs. 3.6 ± 3.3 mg/dl, $p < 0.05$, %BWG: 6.2 ± 5.8 vs. $1.4 \pm 4.8\%$, $p < 0.05$).

Conclusions: The miniaturized PMEA-coated circuits reduced the perioperative inflammatory response, resulting in reduced postoperative systemic edema. The surgical results of the Norwood procedure have improved using this less invasive bypass system.

要 旨

目的：われわれの施設ではNorwood型手術成績向上のため、低充填量生体適合性人工心肺を導入するとともに手術方針を転換した。新たな手術方針による成績向上を低充填量生体適合性人工心肺の低侵襲性の観点から検討した。

対象と方法：2000年6月より2006年12月までに当院で施行されたNorwood型手術16例を対象とした。2003年9月以前の7例(前期：I群)と以後の9例(後期：II群)とに分けた。I群では心拍動下にNorwood型手術を施行。II群では低充填量でpoly(2-methoxyethylacrylate) (PMEA) coatingされた人工心肺回路を導入，大動脈再建を心停止下に施行した。人工心肺充填量はI群215ml，II群153mlであった($p < 0.01$)。両群間で手術成績と術中の体重増加率(%BWG)と術後3日間のCRP(mg/dl)最高値(p-CRP)を比較検討した。

結果：手術死亡はI群が7例中3例(42.9%)に対してII群が9例中1例(11.1%)であった。人工心肺時間I群：236 ± 63分 vs II群：178 ± 38分， $p < 0.05$ ，%BWG I群：6.2 ± 5.8% vs II群：1.4 ± 4.8%， $p < 0.05$ ，p-CRP I群：11.1 ± 7.0 mg/dl vs II群：3.6 ± 3.3 mg/dl， $p < 0.05$)はいずれも有意にI群が大きかった。

結論：低充填量生体適合性人工心肺の導入によって，Norwood型術後の炎症性反応は軽減し全身浮腫も明らかに軽度であった。低充填量生体適合性人工心肺は低侵襲と考えられ，その導入により心停止下の確実な手術が可能となり，結果的に手術成績は向上した。

平成19年3月29日受付
 平成19年9月28日受理

別刷請求先：〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1
 北里大学医学部心臓血管外科 宮地 鑑

Table 1 Patients' demographic data

	Group I	Group II	p-value
Age (days)	7.3 ± 6.2	10.6 ± 12.5	0.54
Body weight (kg)	2.7 ± 0.5	2.6 ± 0.4	0.65
Diagnosis (HLHS)	5/7	5/9	0.51
Priming volume (ml)	215 ± 60	153 ± 16	0.01
Aristotle score	15.7 ± 1.1	18.0 ± 2.7	0.04

HLHS: hypoplastic left heart syndrome

はじめに

本邦におけるNorwood型手術成績は2004年の日本胸外科学会集計による手術死亡率(30日以内死亡)は約35%である。右室-肺動脈導管(RV-PA conduit)が広く行われるようになったことで、手術症例数の多い施設ではめざましい成績の向上がみられている。一方で、欧米での報告が示すように¹⁾、少数症例施設の成績との格差は依然として残っているのが現状である。われわれの施設は、この6年間にNorwood型手術は16例施行されており、年間平均約2,3例程度施行している計算となる。いわゆる少数症例施設であり、手術生存率は50%程度であると報告されている¹⁾。Norwood型手術成績向上のため、2003年9月より、低充填量生体適合性人工心肺を導入するとともに手術方針を転換した。新たな手術方針による手術成績の向上を低充填量生体適合性人工心肺の低侵襲性の観点から検討した。

対象と方法

2000年6月より2006年12月までの6年6カ月の間に当院で施行されたNorwood型手術16例を対象とした。

2003年9月以降の外科治療戦略は、

早期の手術介入：日齢・体重にかかわらず患児の状態の安定しているうちにNorwood型手術を施行する。窒素吸入療法は原則として施行せず、肺血流増加による循環不全の徴候があれば、ただちに手術介入する。

低充填量生体適合性人工心肺の導入：われわれの施設では、無輸血開心術をめざして人工心肺の低充填量を積極的に行ってきた²⁾。現在、充填量は最低140mlで、人工肺と回路はpoly(2-methoxyethylacrylate)(PMEA) coatingされている。

腕頭動脈送血による脳分離体外循環：人工血管を腕頭動脈に吻合、送血路として使用。体温を25°Cまで冷却、下半身循環停止、脳分離循環で大動脈再建を施行。

心停止下大動脈再建：心筋保護液(ミオテクター®)

Table 2 Perioperative patients' data

	Group I	Group II	p-value
Procedure time (min)	413 ± 65	360 ± 52	0.09
Perfusion time (min)	236 ± 63	178 ± 38	0.038
Cerebral perfusion time (min)	40 ± 28	64 ± 11	0.061
Aortic cross clamp time (min)	0	86 ± 28	-

を使用して、心停止下に確実に大動脈再建を施行。心筋保護液は30分ごとに投与。

RV-PA conduit^{3,4)}による肺血流。自己組織のみによる大動脈再建⁵⁾。

MUF(modified ultrahemofiltration):人工心肺離脱後、MUFを全例に施行。

二次的胸骨閉鎖：術後肺血管抵抗の急激な変化に対して、RV-PA conduitのクリップ等による肺血流の調節が必要となることがある。迅速に対応するため、少なくとも術後24時間は胸骨を開放、皮膚のみ縫合閉鎖した状態で管理する。血行動態が安定して浮腫等が軽減した段階で、二次的に胸骨を閉鎖する。

一酸化窒素(NO)の投与：適切な肺血流の維持のため、術後急性期にNOを投与する。

2003年9月以前は、上記の、は施行しておらず、大動脈再建は心拍動下に施行、低侵襲人工心肺とMUFは使用していない。そこで、2003年9月以前の7例(前期：I群)と以後の9例(後期：II群)とに分けて検討した。

各群の術前データはTable 1のとおりである。年齢、体重、術前診断に差はなかった。人工心肺充填量はI群：平均215 ± 60 ml(190 ~ 350ml)、II群：153 ± 16 ml(140 ~ 170ml)で、有意にII群のほうが少なかった(p < 0.01)。また、手術危険性の指標であるAristotle score⁶⁾は、I群：平均15.7 ± 1.1(14.5 ~ 17.5)、II群：18.0 ± 2.7(15.5 ~ 23.5)で、有意にII群のほうが大きく、high riskであった(p = 0.04)。

両群間で手術成績として、手術死亡、胸骨閉鎖までの期間、術後挿管期間を、人工心肺の低侵襲性の指標として、術中の体重増加率(%BWG)、術後3日間の白血球数(/mm³)最高値(p-WBC)およびCRP(mg/dl)最高値(p-CRP)を比較検討した。

結 果

1. 手術成績の比較

手術時間はI群で平均413 ± 65分(305 ~ 505分)、II群

で 360 ± 52 分(280~430分)で、II群で短い傾向はみられたが有意差は認めなかった($p = 0.09$)(Table 2)。人工心肺時間は有意にII群で短かった(I群: 236 ± 63 分 vs II群: 178 ± 38 分, $p = 0.038$)。下半身阻血時間(選択的脳遺流時間)はII群で長い傾向であった。大動脈遮断時間はII群で平均 86 ± 28 分(43~115分)であった。

手術死亡はI群が7例中3例(42.9%)に対してII群が9例中1例(11.1%)であった。手術生存率はI群が57.1%に対してII群が88.9%で、II群で生存率が高い傾向がみられた($p = 0.15$, Fig. 1)。I群の死亡症例3例中、1例は人工心肺から離脱できず、残り2例はともにLOS(low output syndrome)で失った。II群の死亡例は在胎34週、2,330gで出生した早産・低体重児で、診断は大動脈弁狭窄、大動脈低形成、大動脈縮窄、心室中隔欠損であった。術前状態不良のため、日齢7に両側肺動脈絞扼術を施行した。日齢16に状態が安定したので、Norwood型手術を施行した。術直後から循環不全が遷延、術後2日目に補助循環を導入。術後5日目に離脱したが、再度循環不全を呈した。左心室容積が正常で、根治手術が可能と判断して、日齢30日にRastelli型手術を施行したが、人工心肺から離脱できず死亡した。Norwood型手術前のAristotle scoreは23.5であった。

二期的胸骨閉鎖までの期間は、I群が平均 3.8 ± 1.5 日($n = 4$)に対して、II群が 2.8 ± 0.9 日($n = 8$)で、II群で短い傾向はみられたが、有意な差はなかった($p = 0.17$)。また、術後挿管期間には両群間に有意な差はみられなかった(I群: 17.8 ± 18.9 日($n = 4$) vs II群: 11.7 ± 10.0 日($n = 8$), $p = 0.49$)。

2. 人工心肺の低侵襲性

術後浮腫の指標となる体重増加率は、I群で平均 $6.2 \pm 5.8\%$ 、II群で $1.4 \pm 4.8\%$ で、有意にI群で大きかった($p = 0.039$)(Fig. 2)。術後炎症反応の指標であるp-CRPはI群で平均 11.1 ± 7.0 mg/dl、II群で 3.6 ± 3.3 mg/dlで、有意にI群で大きかった($p = 0.012$)(Fig. 3)。p-WBCには両群間に有意な差はみられなかった(I群: $26.3 \pm 11.0 \times 1,000/\text{mm}^3$ vs II群: $22.6 \pm 13.8 \times 1,000/\text{mm}^3$, $p = 0.59$)。

考 察

左心低形成症候群およびその類縁疾患に対する第一期手術であるNorwood型手術の手術成績は向上、その生存率は80~90%との報告がみられるようになった^{7,8)}。また、RV-PA conduitが広く行われるようになったことで、本邦でも手術症例数の多い施設ではめざましい成績の向上がみられている⁴⁾。一方、2004年の日本胸部外科学会集計によるNorwood型手術生存率は約65%で、手

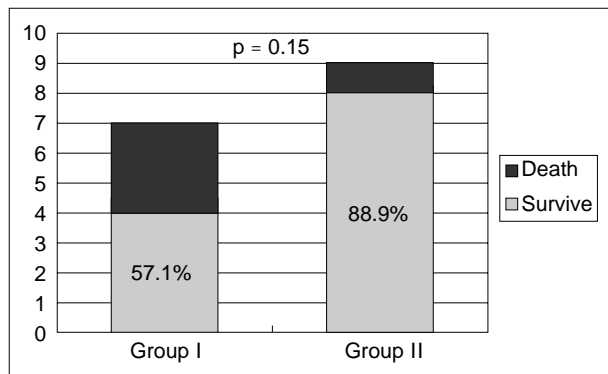


Fig. 1 Operative mortality in the two groups. There was a tendency for operative mortality in Group I to be greater than that in Group II (Group I: 42.9% vs. Group II 11.1%, $p = 0.15$).

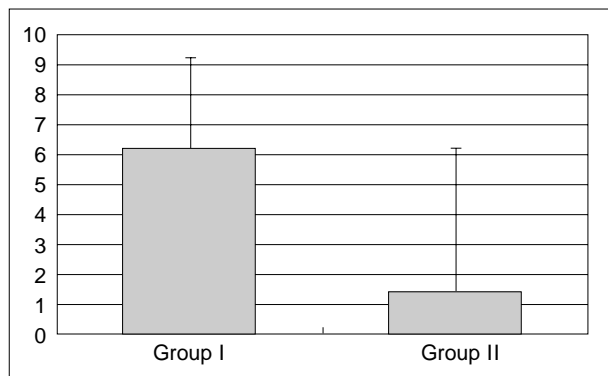


Fig. 2 Postoperative body weight gain (%BWG). %BWG in Group I was significantly greater than that in Group II (%BWG: 6.2 ± 5.8 vs. $1.4 \pm 4.8\%$, $p = 0.039$).

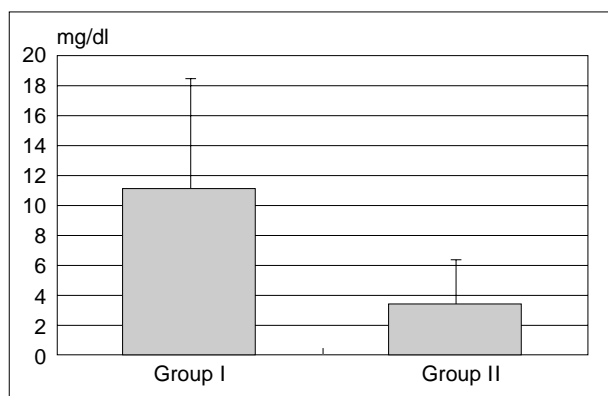


Fig. 3 Postoperative peak C-reactive protein(CRP). Peak CRP in Group I was significantly greater than that in Group II (CRP: 11.1 ± 7.0 vs. 3.6 ± 3.3 mg/dl, $p = 0.012$).

術成績の施設間格差は依然として残っているのが現状である。われわれの施設は年間平均約2,3例程度施行している典型的な少数症例施設で¹⁾、Norwood型手術成績向上のため、2003年9月より低充填量生体適合性

人工心肺を導入するとともに手術方針を転換した。

新生児や乳児では体に比して人工心肺の回路面積が成人よりも大きく、白血球をはじめ好中球が人工心肺回路に接触することで、炎症性サイトカインが多く産生される。このことが新生児開心術の手術成績に大きく関与していると考えられる。われわれの施設では、以前より無輸血開心術をめざして人工心肺の低充填量化(最低140ml)を積極的に行ってきた²⁾。接触回路面積を最小限にすることと同時に、炎症性サイトカインの産生を抑えるため生体適合性人工心肺回路の使用を開始した。この結果、後期群では術中体重増加率と術後CRPの最高値は有意に前期群より低下した。また、浮腫の軽減により二期的胸骨閉鎖までの期間も短縮された。後期群でも、人工心肺時間は平均180分、大動脈遮断時間は平均86分で、症例経験の多い大規模施設に比してかなり長い時間を要しているが、低充填量生体適合性人工心肺を使用することで、十分な時間的余裕をもって確実な大動脈再建術を施行することが可能となった。この結果、手術生存率は57.1%から88.9%に向上、手術症例数の多い施設とほぼ同等の成績を達成した。

一方で、心停止下で確実な手術を行う方針に転換したことから、MUFの導入も手術成績を向上させたものと考えられる。事実、人工心肺時間は有意に後期群で短くなっており、手術手技上の向上もまた成績向上に寄与しているであろう。本研究はretrospective studyであり、両群の手術時期も異なり、術前状態も後期群がより重症で、比較検討を行ううえで必ずしもhomogenousな対照群とはいえない点が問題である。今後、prospective randomized studyが必要であろう。

近年、risk adjusted mortalityの重要性が広く提唱され、先天性心臓手術においても、欧米を中心に手術危険性の指標であるAristotle score⁶⁾が用いられている。Norwood型手術についてもAristotle scoreを用いた手術成績の解析が報告されている⁹⁾。Aristotle scoreが20以上の症例では病院死亡率が58.8%に対して20未満では9.1%であったと報告されている。前期群ではAristotle scoreが20以上の症例はなかったが、後期群では2例が20以上(23.5と21.5)で、そのうち1症例を失った。これら2症例はいずれも術前状態不良により両側肺動脈絞扼術を選択した。手術死亡例は肺動脈絞扼術後の経過良好であったがために9日目(日齢16)にNorwood型手術を施行した。在胎週数が34週の早産児であったことに加え、肺動脈絞扼術でいったん容量負荷がとれた心室に、再度Norwood型手術により容量負荷をかけたことに無理があったものと考えられる。生存症例はAristotle scoreが21.5で

あったため、両側肺動脈絞扼術を日齢2に施行した。しかしながら術直後より上行大動脈の狭小化による心電図変化を伴う冠循環不全を呈したため、やむを得ず術翌日にNorwood型手術を施行した。術後重篤な循環不全に見舞われたが、次第に回復し生存した。現在stage IIを終了、Fontan手術待機中である。

現在、Norwood型手術成績の施設間格差は依然として存在しており、成績不良の施設ではNorwood手術そのものを施行しないで、初回手術に肺動脈絞扼術を選択する傾向もみられる。両側肺動脈絞扼術とNorwood手術の手術成績(遠隔成績を含む)の比較検討は行われているが、未だ結論は出ていない。また、われわれが経験した症例のように肺動脈絞扼術が無効な症例があることも事実であり、全例に対して肺動脈絞扼術を施行するのは問題であると思われる。われわれの提唱している低充填量生体適合性人工心肺を用いた手術方針により術前状態の良好ないわゆるstandard risk症例の手術生存率は100%(7例中7例生存)であった。Norwood型手術症例数が少なく経験の乏しい施設でも、大規模施設と同等以上の成績を達成するために低充填量生体適合性人工心肺を用いた手術方針は極めて有効であった。

結 語

低充填量生体適合性人工心肺およびMUFの導入によって、Norwood術後の炎症性反応は軽減し全身浮腫も明らかに軽度であった。低充填量生体適合性人工心肺を使用することで心停止下に確実な手術を施行することが可能となり、結果として手術成績は向上したものと考えられる。

【参考文献】

- 1) Checchia PA, McCollegan J, Daher N, et al: The effect of surgical case volume on outcome after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 754–759
- 2) Miyaji K, Kohira S, Miyamoto T, et al: Pediatric cardiac surgery without homologous blood transfusion using a miniaturized bypass system in infants with lower body weight. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 284–289
- 3) Kishimoto H, Kawahira Y, Kawata H, et al: The modified Norwood palliation on a beating heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 1130–1132
- 4) Sano S, Ishino K, Kawada M, et al: Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2004; 7: 22–31
- 5) Ishino K, Stümper O, De Giovanni JJ, et al: The modified Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome: Early

- to intermediate results of 120 patients with particular reference to aortic arch repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 920–930
- 6)Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, et al: The Aristotle score: A complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 911–924
- 7)Griselli M, McGuirk SP, Stümper O, et al: Influence of surgical strategies on outcome after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 418–426
- 8)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
- 9)Sinzobahamvya N, Photiadis J, Kumpikaite D, et al: Comprehensive Aristotle score: Implications for the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1794–1800