

## Heterotaxy (内臓心房錯位) の外科治療

八木原俊克

国立循環器病研究センター

## Key words:

heterotaxy, right isomerism, left isomerism, Fontan operation, biventricular repair

## Surgical Treatment of Heterotaxy Syndrome

Toshikatsu Yagihara

National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Heterotaxy syndrome, especially a right atrial isomerism, is generally associated with complex cardiac malformations, including a total anomalous pulmonary venous connection and regurgitation of the common atrioventricular valve, which had been the major surgical risk during early infancy. During latest three decades, better surgical outcomes from palliative surgery for heterotaxy syndrome were obtained due to various morphological knowledge, a developed open heart surgery system, and the development of procedures. As a result, mortality involving the modified Fontan operation dropped since the 1990s. In limited patients with well-balanced ventricles, the reasonable long-term results of biventricular repair have gradually been elucidated. Nevertheless, further improvement is needed because surgical treatment of heterotaxy is the most difficult among the congenital heart diseases.

## 要 旨

この30年あまりにおける形態学的知見の積み重ねと開心補助手段、術式開発などの進歩により、heterotaxy syndromeの主たる危険因子である総肺静脈還流異常、房室弁逆流などに対する外科治療、および最終手術としてのFontan手術で大きな成績向上がみられている。一定の条件を有する例に対するbiventricular repairについても比較的良好な長期予後が明らかになりつつある。それでも高度の心形態異常を伴うheterotaxyに対する外科治療は現在、先天性心疾患に対する外科治療の中で最も成績不良の領域であり、heterotaxyに対する治療体系を確立するためには、今後も個々の症例における心形態学的知見に基づいた詳細な把握と長期予後を含めた臨床研究、疾患概念の確立、そしてまだ十分には解明されていない刺激伝導系や冠血流路などの検索、遺伝子的探索研究などをさらに発展させる必要がある。

## はじめに

近年における診断技術、内科的・外科的治療技術、体外循環技術、および術後管理技術などの急速な進歩に伴い、多くの先天性心疾患に対する外科治療法は各種の術式開発と体系化が進み、治療成績は著明に向上した。その中でheterotaxy syndromeに対する外科治療成績も大きな改善がみられているものの、現在なお、治療成績は満足できるものではない。最大のポイントは、どの疾患群よりも個々の症例における心形態お

び病態におけるvariationが大きく、また、新生児・乳児期早期に緊急手術としての姑息的開心術が必要になる例もあり、全体を定型の手術で体系化・標準化することが困難な点にある。また、疾患群としての概念自体にも議論が残されており、個々の症例における形態と血行動態の特徴を共通のterminologyで表現することが難しい点もあげられる。同様に極めて成績不良であった左心低形成症候群に対する外科治療が近年急速に向上しつつあり、heterotaxyは現在でもやはり最も成績不良の疾患群と考えられる。本稿ではheterotaxy

2011年7月1日受付

別刷請求先：〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

2011年7月2日受理

国立循環器病研究センター小児心臓外科部長 市川 肇

に対する 30 年あまりにおける外科治療の経緯を振り返って、これまでの外科治療経験から得られた知見を交えて review したい。

## heterotaxy の定義と nomenclature

先天性心疾患と内臓異常の合併例の最初の報告<sup>1)</sup>は 1793 年にみられ、1955 年、Ivemark は脾臓の無形成を伴う心疾患を asplenia syndrome として報告している<sup>2)</sup>。また、1962 年、van Mierop らは heterotaxy を臓器の左右分化の異常に伴う右側相同(right isomerism)、左側相同(left isomerism)の概念としてとらえ<sup>3)</sup>、その後、心房、腹部臓器のみならず気管分岐にも相同があることが報告されている<sup>4,6)</sup>。それらの臓器相同間は必ずしも一致するものではなく<sup>7)</sup>、heterotaxy の疾患概念、および nomenclature に関してはいまだに議論のあるところである。

ここでは心疾患に対する外科治療を考えるうえで、heterotaxy syndrome を atrial isomerism の概念に沿って right isomerism, left isomerism と表現することにする。おおむね無脾症・多脾症は right isomerism・left isomerism に相当し、atrial situs はおおむね bronchial situs と一致すると考えられているが、atrial situs は必ずしも visceral situs や bronchial situs と完全に一致するものではなく、今後のこの領域の診断法、治療法の確率を目指すうえで、heterotaxy の可能性がある疾患に対する臨床診断に際しては、心疾患のみならず、今後もお術前には気管支と脾臓の形態を検討し、術中においては両側の心耳形態などをできるだけ内外から観察し、記録にとどめる必要がある。

## heterotaxy に対する姑息的準備手術

### 1. right isomerism

Right isomerism では多くが肺動脈閉鎖(pulmonary atresia: PA)ないし肺動脈狭窄(pulmonary stenosis: PS)を有し、完全大血管転位(complete transposition of great arteries: GA)、両大血管右室起始(double outlet right ventricle: DORV)、房室中隔欠損(atrioventricular septal defect: AVSD)ないし共通房室弁(common atrioventricular valve: CAVV)、低形成心室などを伴う単心室型房室結合異常を呈することが多い。また、半数近くが総肺静脈還流異常(total anomalous pulmonary venous connection: TAPVC)を合併例し、合併しない例でも肺静脈が共通心房の中央部に近接して位置し、共通肺静脈口を形成するなどの静脈心房結合異常がみられる。したがって、

初期手術として合併する心疾患の状態に応じた種々の姑息手術や段階的手術としての準備手術が必要になることが多い。

PA/PS 合併例には乳児期早期に BT シヤントなどの体肺動脈短絡術(systemic-pulmonary shunt: SPS)が必要になることが多いが<sup>8)</sup>、PA coarctation, non-confluent PA、主要体肺動脈側副血行路(major aorto-pulmonary collateral artery: MAPCA)などの肺動脈形態異常を伴うことも少なくなく、同時に、あるいは段階的に肺動脈再建術が必要になることがある。また、段階的 Fontan 手術の前段階として、両方向性 Glenn 手術(Bi-directional Glenn shunt: BDG)も応用される。

Right isomerism に対する外科治療で死亡に関連する二大危険因子は TAPVC と房室弁逆流であるとされている<sup>9)</sup>。特に CAVV の逆流(CAVVR)に対しては弁形成が必要になることが多く、形成手技は弁葉縫合、二弁化、弁輪縫縮など、種々の形成手技が報告されており<sup>10-12)</sup>、弁尖と弁下組織の状態によって個々に選択・応用する難しさはあるが、近年における heterotaxy の治療成績向上に大きく関与している。通常、mild 程度の逆流は Fontan 手術や BDG と同時に行えば心室容量負荷軽減効果により術後には逆流の減少ないし消失が期待できる場合もあるが、heterotaxy の CAVV は構造的に通常の AVSD と異なり、BDG や Fontan 手術後にも残存して予後不良因子になり得るので、Fontan 手術や BDG 時に弁形成を追加したほうがよいという意見が多い。また、有効な弁形成ができなかった場合は、機械弁による弁置換を行っても必ずしも Fontan 手術到達や長期予後への危険因子にはならない。通常、CAVV では大きなサイズの人工弁置換が可能ではあるが、過大な人工弁は cardiac output の少ない Fontan 循環の中では、特に安静にしている術後急性期に血栓弁を生じる危険があるので、biventricular repair の場合よりも 1 サイズ小さめを選択する。

TAPVC を伴う例では必ずしも全例が新生児・乳児期早期に TAPVC 修復術が必要になるものではないが、肺静脈閉塞を伴う場合には早期手術として対応する必要がある。通常の TAPVC と比べて肺静脈形態は多彩で、混合型も少なくなく、吻合方法には工夫を要する。また、通常の TAPVC の場合とは異なり、肺静脈と吻合する心房壁は形態的右房であるので trabecular muscle が隆盛で、muscle bridge が吻合口を跨ぐ場合もあり、術後に肺静脈狭窄を来しやすい。外側から吻合する場合でも心房壁の内側を確認しながら縫合を行い、できるだけ心房内側から吻合状態を確認することが勧められる。従来、新生児・乳児早期に姑息的開心

術として行う TAPVC 修復の成績は極めて不良であったが、近年の左心低形成症候群に対する姑息的開心術である Norwood 手術の成績向上に伴い、改善してきている。特に PA 合併例では SPS の代わりに心室-PA シヤントを応用する工夫も可能である。

## 2. left isomerism

一方、left isomerism では right isomerism と比べると軽症疾患から重症疾患までの variation が大きく、治療の必要のない例<sup>13)</sup>やペースメーカー植込み手術時に left isomerism が診断された例などもある。全体で見ると半数以上が azygos continuation を伴う下大静脈(inferior vena cava: IVC)欠損や両側上大静脈(superior vena cava: SVC)、部分肺静脈還流異常(partial anomalous pulmonary venous connection: PAPVC)や TAPVC などの静脈心房間接合異常、そして AVSD、心室中隔欠損(ventricular septal defect: VSD)などの中隔形成異常を有し、約 1/3 が TGA ないし DORV などの心室大血管接合異常を有している<sup>14)</sup>。また、特徴的に房室伝導障害が多く例でみられる<sup>15,16)</sup>。

Left isomerism では高肺血流量に対する肺動脈絞扼術(pulmonary artery banding: PAB)が必要になる例が少なくないが、AVSD 合併例では特に大動脈弁下狭窄を来しやすい特徴がある。また、IVC 欠損例に対する total cavo-pulmonary shunt(TCPS: Kawashima operation)<sup>17)</sup>の術後では肝静脈(hepatic vein: HV)以外の体静脈をすべて肺動脈に還流させる独特の肺血流となり、肝静脈血が肺動脈に流入しないことに起因すると考えられる肺動静脈瘻(pulmonary arterio-venous malformation: PAVM)の発生が高頻度に見られる。PAVM に対する対処として、早期の Fontan 手術への転換が勧められるが、HV-azygos vein anastomosis などの対処法が報告されている<sup>18-20)</sup>。

### heterotaxy に対する Fontan 手術

Fontan 手術の適応条件は heterotaxy の有無にかかわらず同じであり、heterotaxy では primary Fontan 手術が可能な形態と病態を有する例は稀で、多くは Fontan 手術を目指した姑息的準備手術が必要である。1980 年代頃まではもともと Fontan 手術の条件を有していた稀な例や、初期手術を耐え抜き、条件を獲得できた例のみが Fontan 手術の対象となっており、特に新生児期に初期手術が必要であった例の Fontan 到達率は数%にとどまっていた。さらに当時は Fontan 手術にたどり着いた heterotaxy に対する atrio-pulmonary

connection(APC)型手術の成績は non-heterotaxy と比較して著明に不良であった。その理由の一つとして heterotaxy における肺静脈心房接合異常があり、パッチを用いた心房分割法に起因する肺静脈閉塞が主たる要因であったと思われる<sup>21)</sup>。1988 年には de Leval らの lateral tunnel による TCPC 手術と Humes らによる心房内、あるいは心外に人工血管を用いる Fontan 手術<sup>22)</sup>が報告され、以後、Fontan 手術成績は大きく向上した<sup>23)</sup>。特に心外型の Fontan 手術は前述の心房分割による肺静脈還流障害を全く生じない点から、heterotaxy に対する Fontan 手術術式としては最適な術式と考えられる。国立循環器病研究センターで 2010 年までに行った Fontan 手術 412 例(うち heterotaxy は 136 例)で解析すると、心外型 Fontan 手術導入前における heterotaxy の生存率は non-heterotaxy に比べて有意に低値であったが、1995 年以降の導入後には差がなくなっている。しかしながら、Fontan 手術にたどり着けなかった例を含めると、non-heterotaxy に比べていまだに heterotaxy の Fontan 到達率は低値に留まっているものと推測される。近年では胎児期、新生児期に多くの心疾患の診断が可能になっているが、Fontan を目指した準備手術としての TAPVC 修復、CAVVR に対する形成術のさらなる成績向上が課題と考えられる。また、刺激伝導系に variation がある heterotaxy では、Fontan 手術における心房操作による洞結節などへの侵襲が加わる可能性があり<sup>24)</sup>、heterotaxy における電気生理学的検索も課題として残されている。

### heterotaxy に対する biventricular repair(BVR)

Heterotaxy の中でも大きさ、機能共に良好な 2 つの心室と 2 つの房室弁、ないし共通房室弁を有するものについては BVR が可能である。すでに 1960 年代から 1970 年代にかけて left isomerism 例や right isomerism に対する機能的修復手術の症例報告<sup>25-27)</sup>が散見され、1978 年には right isomerism に対する解剖学的修復手術の症例報告<sup>28)</sup>がみられる。以後、内外からいくつかの heterotaxy に対する BVR の成績に関する報告がみられ<sup>29-32)</sup>長期生存例での良好な状態も報告されている<sup>33)</sup>。

Left isomerism では半数以上の例で BVR が可能な心室形態条件を有していると考えられるが、洞結節機能不全によるペースメーカー植込みの危険性が高く、left isomerism の AVSD 修復手術後には subaortic stenosis の発生頻度が non-isomerism 例よりも高く、肺高血圧の発生頻度が高いとの意見もある。一方、right

isomerism では単心室型房室結合異常合併例が多いため BVR 可能な心室条件を有する例は数%以内で、特に primary definitive repair として BVR が可能な例は極めて稀である。近年では予後に関する報告もみられ、長期生存例における予後は良好とされている。近年では新生児・乳児早期に診断が可能になり、手術成績が向上した Fontan 手術を目指した治療戦略が早期からとられるようになった結果、BVR 例は減少しているものと考えられる。

国立循環器病研究センターでは開設以来、right isomerism 225 例、left isomerism 95 例、合計 335 例の heterotaxy に対する外科治療を行ってきたが、そのうち right 14 例(6%)、left 49 例(52%)に BVR を行い、そのうち right isomerism の 1 例では右室を体心室にする機能的修復手術であった。手技上、heterotaxy 全体に共通する一つの特徴として、心房心室関係に加えて、種々の variation が見られる体静脈、肺静脈形態に関連して、心房分割には静脈心房接合異常の形態に応じた個々の工夫が必要である<sup>29,31)</sup>。心室内操作では AVSD, DORV, VSD に対する手技を応用し、心室大血管関係の異常に対しては心室内血流転換や Rastelli 型手術などを応用し、5 例では double switch 様の手術を行っている。MAPCA に対する unifocalization を含む肺動脈再建を要した例<sup>34)</sup>や、common ventricle の成人例で septation で対応した例<sup>35)</sup>も含まれている。これらの right isomerism に対する BVR 例は、形態的に BVR が行える条件を十分そなえた稀な例が半数、残りの半数は乳児期早期の死亡を免れたものの肺高血圧合併などにより Fontan 手術の適応が失われた状態にあった年長児に対する challenging な手術として行った例である。Fontan 手術に向けた早期からの治療成績が向上するにつれて 1998 年以降に right isomerism の BVR 例はない。

## まとめ

今後も臨床研究としての病態解析研究は重要で、特に BVR 例と Fontan 手術例両者の長期にわたる予後研究を継続する必要がある。また、これからの heterotaxy に対する外科治療においては、なお形態学的、発生学的見地に基づいた心形態の詳細な把握と臨床記録を積み重ねるとともに、まだ十分には解明されていない刺激伝導系や冠血流路の検索、遺伝子的探索研究などをさらに発展させることも重要と考えられる。

## 【参考文献】

- 1) Abernethy J: Account of two instances of uncommon formations in the viscera of the human body. *Philosoph Trans* 1793; **83**: 59-66
- 2) Ivemark BI: Implications of agenesis of the spleen on the pathogenesis of cono-truncs anomalies in childhood: an analysis of the heart malformation in the splenic agenesis syndrome, with 14 new cases. *Acta Paediatr Scand* 1955; **44** [Suppl]: 104-110
- 3) Van Mierop LHS, Wiglesworth FW: Isomerism of the cardiac atria in the asplenia syndrome. *Lab Invest* 1962; **11**: 1303-1315
- 4) Partridge MC, Scott O, Deverall PB, et al: Visualization and measurement of the main bronchi by tomography as an objective indicator of thoracic situs in congenital heart disease. *Circulation* 1975; **51**: 188-196
- 5) Macartney FJ, Zuberbuhler JR, Anderson RH: Morphological considerations pertaining to recognition of atrial isomerism: consequences for sequential chamber location. *Br Heart J* 1980; **44**: 657-667
- 6) Sharma S, Devine WA, Anderson RH, et al: Identification and analysis of left atrial isomerism. *Am J Cardiol* 1987; **60**: 1157-1160
- 7) Van Praagh R, Van Praagh S: Atrial isomerism in the heterotaxy syndrome with asplenia, or polysplenia, or normally formed spleen: an erroneous concept. *Am J Cardiol* 1990; **66**: 1504-1506
- 8) Di Donato R, di Carlo D, Squitieri C, et al: Palliation of cardiac malformations associated with right isomerism (Asplenia syndrome) in infancy. *Ann Thorac Surg* 1987; **44**: 35-39
- 9) Anagnostopoulos PV, Pearl JM, Octave C, et al: Improved current era outcomes in patients with heterotaxy syndromes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; **35**: 871-878
- 10) Okita Y, Miki S, Kusuhaara K, et al: Annuloplasty reconstruction for common atrioventricular valvular regurgitation in right isomerism. *Ann Thorac Surg* 1989; **47**: 302-304
- 11) Oku H, Iemura J, Kitayama H, et al: Bivalvation with bridging for common atrioventricular valve regurgitation in right isomerism. *Ann Thorac Surg* 1994; **57**: 1324-1326
- 12) Ota N, Fujimoto Y, Hirose K, et al: Improving result of atrioventricular valve repair in challenging patients with heterotaxy syndrome. *Cardiol Young* 2010; **20**(1): 60-65
- 13) Debich DE, Devine WA, Anderson RH: Polysplenia with normally structured hearts. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 1274-1275
- 14) Peoples WM, Moller JH, Edwards JE: Polysplenia: A review of 146 cases. *Ped Cardiol* 1983; **4**: 129-137
- 15) Dickinson DF, Wilkinson JL, Anderson KR, et al: The cardiac conduction system in situs ambiguous. *Circulation* 1992; **59**: 879-885
- 16) Ho SY, Fagg N, Anderson RH, et al: Disposition of the

- atrioventricular conduction tissue in the heart with isomerism of the atrial appendages: its relation to congenital complete heart block. *J Am Coll Cardiol* 1990; **20**: 905-910
- 17) Kawashima Y, Kitamura S, Matsuda H, et al: Total cavopulmonary shunt operation in complex cardiac anomalies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; **87**: 74-81
- 18) Baskett RJF, Ross DB, Warren AE, et al: Hepatic vein to the azygos vein anastomosis for pulmonary arteriovenous fistulae. *Ann Thorac Surg* 1999; **68**: 232-233
- 19) Uemura H, Yagihara T, Hattori R, et al: Redirection of hepatic venous drainage after total cavopulmonary shunt in left isomerism. *Ann Thorac Surg* 1999; **68**: 1731-1735
- 20) Ichikawa H, Fukushima N, Ono M, et al: Resolution of pulmonary arteriovenous fistula by redirection of hepatic venous blood. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**: 1825-1827
- 21) Matsuda H, Kawashima Y, Kishimoto H, et al: Problems in the modified Fontan operation for univentricular heart of the right ventricle. *Circulation* 1987; **76**: III45-52
- 22) Humes RA, Feldt RH, Porter CJ, et al: The modified Fontan operation for asplenia and poly splenia syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; **96**: 212-218
- 23) Azakie A, Merklinger SL, Williams WG, et al: Improving outcomes of the Fontan operation in children with atrial isomerism and heterotaxy syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; **72**: 1636-1640
- 24) Uemura H, Yagihara T, Kawahira Y, et al: The earliest site of atrial activation in patients with isomeric appendages. *Br Heart J* 1995; **74**: 305-309
- 25) Albert HM, Fowler RL, Glass BA, et al: Cardiac anomalies and splenic agenesis. *Am Surgeon* 1968; **34**: 94-98
- 26) Ando F, Shirotani H, Kawai J, et al: *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; **72**: 33-38
- 27) Horiuchi T, Saji K, Osuke Y, et al: Successful correction of double outlet left atrium associated with complete atrioventricular canal and l-loop double outlet right ventricle with stenosis of the pulmonary artery. *J Cardiovasc Surg* 1976; **17**: 157-161
- 28) Danielson GK, Tabry IF, Ritter DG, et al: Successful repair of double-outlet right ventricle, common atrioventricular canal, and atrioventricular discordance associated with dextrocardia and pulmonary stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; **76**: 710-717
- 29) Hirooka K, Yagihara T, Kishimoto H, et al: Biventricular repair in cardiac isomerism: report of seventeen cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **109**: 530-535
- 30) Kawashima Y, Matsuda H, Naito Y, et al: Biventricular repair of cardiac isomerism with common atrioventricular canal with aid of an endocardial cushion prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; **106**: 248-254
- 31) Koh M, Yagihara T, Uemura H, et al: *Ann Thorac Surg* 2006; **81**: 1808-1816
- 32) Vodiskar J, Clur SA, Hruda J, et al: Left isomerism: biventricular repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; **37**: 1259-1263
- 33) Ichikawa H, Sawa Y, Fukushima N, et al: Late assessment after biventricular repair for isomerism heart. *Ann Thorac Surg* 2005; 80-85
- 34) Uemura H, Yagihara T, Kawahira Y, et al: Staged uniforcalization and anatomic repair in a patient with right isomerism. *Ann Thorac Surg* 2001; **71**: 2039-2041
- 35) Yoshida M, Yagihara T, Uemura H, et al: A successful biventricular repair in an adult case with "common ventricle" and isomeric atrial appendages previously undergoing the conventional Glenn procedure. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **46**: 1177-1181