

EL2-2

胸部外科この10年の進歩：左心低形成

帆足 孝也

所属 国立循環器病研究センター小児心臓外科

【要旨】

左心低形成症候群(HLHS)および類縁疾患に対する初回開心準備手術である Norwood 手術における肺血流路としての右室-肺動脈シャント(RVPA)は、Norwood 自身によって1981年に初めて報告されているが、大阪府立母子センターの岸本らがそれを復刻、1992年から1999年の連続7例における術後30日死亡ゼロという良好な成績を1999年に発表、その後岡大の佐野らが世界に広め、現在 Sano shunt とも呼ばれるようになったことは、私達次世代の小児心臓外科が記憶に留めておくべき史実である。この RVPA の、BT シャント変法(MBT)に対する優位性を示すべく多数の研究がなされてきたが、北米東部を中心とした15施設で2005年から2008年に行った MBT 275例、RVPA 274例を比較した前向き無作為化試験(Single Ventricle Reconstruction Trial)では、12か月までの追跡期間では死亡・心移植回避率はRVPA群が勝るものの平均32か月までの追跡ではその優位性は消失する事が2010年に報告された事は、本疾患治療におけるこの10年間に得られた最も重大なエビデンスであった。

もう一つのこの10年間の trend として、1993年に Leeds の Gibbs らによって報告された両側肺動脈絞扼と動脈管ステント留置(原法では併せて心房中隔ステント留置)による hybrid stage I palliation(HS1P)が、広義に動脈管ステント留置に代わる prostaglandin E2 持続投与の modification も含み high risk 症例に限らず本邦で広く行われ、2004年から2010年の間にノーウッド手術の本邦における在院死亡率が40.0%から15.6%と劇的に改善した事に貢献しているとの日本胸部外科学会学術調査の解析結果が2017年に報告された。

しかし北米 20 施設で形成する Congenital Heart Surgeons' Society は 2005 年から 2014 年に行った RVPA 222 例、MBTS 232 例および HS1P 110 例を傾向スコアマッチングの上で比較、術後 4 年生存率で HS1P の優位性は示せておらず(RVPA に対しては劣性)、2kg 以下の低出生体重児においてのみ HS1P は生存率の向上に寄与したと 2017 年に報告している。

【本文】

左心低形成症候群(hypoplastic left heart syndrome : HLHS)に対する外科治療

● 1981: Norwood 手術の報告

ノーウッドの幕開けは JTCVS に Norwood 自身が報告した 1978 年からの 2 年間における 16 例の報告でした[1]。手術時年齢は中央値 4 日、8 例、50%の生存退院を経て、観察期間内にフォンタン待機生存 3 例という当時としては良好な結果です。ここに示すように、既に肺血流路として RV-PA 弁付き導管を用い、conduit の clipping で肺血流路を調節した 3 例が含まれていますが、この 3 例と初期の RV-Ao shunt の 3 例を経て、Norwood 自身は大動脈再建+SP shunt に最も手ごたえを感じたようです。

● 1990 年台: Norwood + mBTS の治療成績向上

このノーウッド+SP shunt は、1990 年台になって初めてその再現性を示される、標準化されます。1996 年に *annals of surgery* に発表された Michigan からの報告では、1990 年から 1995 年の 6 年間に Norwood を行った 158 例での、在院死亡 24.1%、標準リスクの 127 例に限ると 14%、1 年の累積生存 80%、5 年で 69%でした[2]。既にこの時点で今日とほぼ同等の成績を残しているわけです。大動脈再建における技術的困難さはこの時点で既に解消されたと述べられており、また 2.5kg 未満の症例には original BT を用いるなど、あくまでも体肺動脈短絡を肺血流路とし、その血流量の調節に細心の注意を払ったとも述べています。

● 1993: 両側肺動脈絞扼 + 動脈管ステント留置 + BAS (or surgical septectomy)= hybrid stage I palliation (HS1P)の報告

一方、この当時はまだその他大勢の施設におけるノーウッドの成績は依然として著しく不良であり、comfortable care の選択も少なからずなされていたと言われていています。その代

替治療としての一つ目、両側肺動脈絞扼 + 動脈管ステント留置 + BAS (or surgical septectomy)、所謂今日の hybrid stage I palliation (HS1P)は 1993 年に報告されました。フランスは Leeds の Gibbs らが british heart journal に 4 例の新生児 HLHS に対し循環停止下に外科的 ASD 拡大 2 例、BAS2 例に両側肺動脈絞扼と動脈管ステント留置を試み、2 例の生存退院を得たと報告しました[3]。

- 1999: 肺血流路としての右室-肺動脈導管(RVPA)の revival

もう一つの代替治療として、右室-肺動脈導管を肺血流路として用いる、所謂 Norwood RVPA が revival されたのは 1999 年の事でした。国内では依然として不良な Norwood の成績を考慮し 1992 年に大阪府立母子センターの岸本先生が異種心膜で作製した径 6mm の 3 弁付きロールを RV-PA conduit として用いて最初の手術生存を得、ここから連続 7 例が生存したことを 1999 年に JTCVS に発表しました[4]。着想と得られた結果から、BT shunt に比べ、肺血流路としての RV-PA は拡張期に体血流が steel されない分拡張期圧が維持でき、冠動脈血流を含む体循環に対して有利に働く事を考察しています。先のスライドでも示しましたが、Norwood 自身は既に肺血流路として RV-PA 弁付き導管を用い、conduit の clipping で肺血流路を調節した 3 例を報告していましたが、大動脈再建後に大きな導管を置く事は新生児では難しかった・・・と本術式の血行動態的優位性には気づいていなかったと思われます。ちなみにその 2 年後には福岡こども病院の井本先生らが横隔膜頭側からの下行送血併用下に循環停止を伴わないノーウツドの報告内で、やはり RV-PA の血行動態的優位性を追認しており[5]、続けて 4 年後には岡山大学の佐野先生らが連続 18 例の Norwood RV-PA で病院死亡 1 例、フォンタン到達と到達見込み 11 例であったと報告し、後に Sano shunt とも呼ばれるようになりました[6]。

HLHS に対する外科治療この 10 年の進歩

- 2010: RVPA vs BTS の検証 (Single Ventricle Reconstruction Trial)

さてここからが本論になります。こうして復活した Norwood RV-PA ですが、急性期の血行動態の有意性が広く認められる一方で、体心室切開の是非、初期からやや多めの体肺血流比でも生存できることによる心室容量負荷、或いはそれを考慮した場合逆に肺血管床がフォンタン循環には不足する事などが遠隔期にもたらす悪影響が懸念されており、以降の10年間に様々な報告がなされました。その一つの決着が2010年につきました。北米東部を中心とした15施設で2005年から2008年に行った MBT275 RVPA274 を比較した前向き無作為化試験(Single Ventricle Reconstruction Trial)が NEJM に報告されました[7]。Design はここに示す通りで stage II BDG 或いは hemi Fontan 後 14 ヶ月までの follow-up をエンドポイントとしています[7]。12 ヶ月の follow-up では死亡及び移植は RV-PA で 26.3%、BT で 36.4%と BT 群で有意に不良でしたが、この RV-PA の優位性は全 follow-up ではこのように $p=0.06$ と消失します。しかし BT で 25 例、RV-PA で 32 例存在した crossover 症例を考慮すると、実は累積生存はやはり RV-PA 群で有意に良好な結果でした(Fig. 1)。この RV-PA の優位性は無作為化から 12 ヶ月までに認められます(Fig. 2)。それ以降は RV-PA の問題点である心室切開や分枝肺動脈の発育不良が negative impact となると考察されています。その根拠としての解析結果ですが、まずノーウッド後の心肺蘇生、意図しないインターベンション、深刻な有害事象は BT 群に多く認めます。Stage II まで inter stage では逆に意図しないインターベンション、合併症は RV-PA 群で多くなり、stage II 後から 12 か月まででは合併症はやはり RV-PA 群で多く認めます (Fig. 3)。また心肺機能の検討では、RV-PA 群でノーウッド後の右室収縮末期容積は有意に小さく EF も良好、Stage II 前の右室拡張末期、収縮末期容積は RV-PA 群で有意に小さいものの右肺動脈系、肺動脈発育指数は RV-PA で有意に小さく、左肺動脈の近位・遠位系比は有意に大きい事が分かりました (Fig. 4)。ちなみにここに示す体重 2.5kg 未満、細い上行大動脈、肺静脈狭窄の合併、三尖弁逆流の合併、循環停止と部分脳循環、外科医の手術経験数、施設 volume は 12 か月の生

存率に影響しません。

- HS1P (PGE1 持続投与を含む)の適応と限界

次に HS1P に関してですが、その後広義に PGE1 持続投与をも含み、また bridge to stage I Norwood としての適応も獲得しつつ、high risk とは言えない症例にも行われていきます。さきに示した 1993 年の Gibbs らの報告の後、Giessen から HS1P を Norwood + BDG への bridge として行った 1998 年から 2000 年の 11 例が、2002 年の circulation に報告され [8]、生存率は 82%と良好でしたがこの時点では 6m から 3y の follow で Fontan 到達は存在しませんでした(Fig. 5)。これが後に何故か Giessen Hybrid と名称を変え[9]、続く 2001 年から 2013 年の症例を加え、stage II Norwood+BDG 施行 89 例中 81 例の生存、うち 53 例、60%がフォンタン到達、20 例がフォンタン待機という遠隔 15 年の良好な成績を報告するに至っています(Fig. 6)。また、順行性冠動脈血流の存在しない大動脈閉鎖例 58 例と、大動脈狭窄 49 例、左肺動脈狭窄に対してステント留置を行った 38 例と行わなかった 39 例の subgroup 解析ではいずれも生存率に有意差がない事も報告しています。

しかし、2015 年のトロントからの報告[10]では、2004 年から 2012 年に行った HS1P 54 例で、8 年の累積生存 59%、フォンタン後生存例 35%、肺動脈への intervention 回避率は 50%と不良であり、耐術例のうち左肺動脈の狭窄病変からフォンタン適応を外れたものが 5 例存在したと報告、さらに多変量解析で有意差を認めなかったものの単変量解析では左肺動脈サイズはフォンタン非到達の危険因子である事を報告しています (Fig. 7)。

更に、2011 年の MOCHA からの報告[11]では、3D flow model によるシミュレーションで体循環、脳循環への酸素供給は HS1P 血行動態で Norwood RVPA, Norwood BT のいずれにも劣り、圧容量曲線から算出される心室機能はやはり HS1P 血行動態で Norwood RVPA, Norwood BT のいずれにも劣るとしています。動脈管を介する拡張期の盗血による悪影響が懸念されているようです(Fig. 8)。

2005 年から 2014 年に北米 20 施設で行われた、risk adjust した RV-PA222 例、BT232

例、及び HS1P11 例の比較検討では 4 年の累積生存率は RVPA76%, HS1P61%,BT60%と RVPA で有意に良好である事が 2017 年に CHSS から報告されています[12] (Fig. 9)。そして傾向スコアマッチングを行った RV-PA88 例、HS1P88 例の 4 年の累積生存は HS1P で劣性でした。一方 4 年の累積生存に関わる因子の多変量解析から体重 2kg 以下では HS1P は RV-PA に比し有効、3kg 以下までは BT に比し有効と体重の小さい場合に HS1P が選択肢になり得ると言える結果となっています (Fig. 10)。

兵庫こども病院の長谷川先生がまとめた日本胸部外科学会学術統計調査 2004 年から 2010 年までの解析結果では[13]、本邦のノーウッドの在院死亡率は 2007 年まで 40%前後と以前高率でありましたが以降改善を認め、2010 年には 15.6%まで有意に低下しています (Fig. 11)。直接の検討はなされていませんが、RV-PA の導入、および動観察期間内で新生児の肺動脈絞扼症例の増加と新生児期ノーウッド症例の減少を認める事から間接的に HS1P の先行が、それぞれ成績の改善に寄与したとコメントされています。

以上、Primary Norwood MBT を起点に RVPA、HS1P へと展開した左心低形成に対する外科治療の 10 年を振り返りました。それぞれの手術方法・治療戦略のメリット・デメリットを理解し、個々の症例に対しては柔軟に対応出来る知識と技術を習得することが、これからの小児心臓外科医に求められると予想します。御清聴ありがとうございました。

【参考文献】

1. Norwood WI, Lang P, Casteneda AR, Campbell DN. Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg. 1981;82:511-9.
2. Bove EL, Lloyd TR. Staged reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. Contemporary results. Ann Surg. 1996;224:387-94.
3. Gibbs JL, Wren C, Watterson KG, Hunter S, Hamilton JR. Stenting of the arterial duct combined with banding of the pulmonary arteries and atrial

septectomy or septostomy: a new approach to palliation for the hypoplastic left heart syndrome. *Br Heart J.* 1993;69:551-5.

4. Kishimoto H, Kawahira Y, Kawata H, Miura T, Iwai S, Mori T. The modified Norwood palliation on a beating heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118:1130-2.
5. Imoto Y, Kado H, Shiokawa Y, Minami K, Yasui H. Experience with the Norwood procedure without circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:879-82.
6. Sano S, Ishino K, Kawada M, Arai S, Kasahara S, Asai T, et al. Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:504-9.
7. Ohye RG, Sleeper LA, Mahony L, Newburger JW, Pearson GD, Lu M, et al. Comparison of shunt types in the Norwood procedure for single-ventricle lesions. *N Engl J Med.* 2010;362:1980-92.
8. Akintuerk H, Michel-Behnke I, Valeske K, Mueller M, Thul J, Bauer J, et al. Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: basis for combined Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart. *Circulation.* 2002;105:1099-103.
9. Schranz D, Bauer A, Reich B, Steinbrenner B, Recla S, Schmidt D, et al. Fifteen-year single center experience with the "Giessen Hybrid" approach for hypoplastic left heart and variants: current strategies and outcomes. *Pediatr Cardiol.* 2015;36:365-73.
10. Rahkonen O, Chaturvedi RR, Benson L, Honjo O, Caldarone CA, Lee KJ. Pulmonary artery stenosis in hybrid single-ventricle palliation: High incidence of left pulmonary artery intervention. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:1102-10.

- 1 1 . Hsia TY, Cosentino D, Corsini C, Pennati G, Dubini G, Migliavacca F; Modeling of Congenital Hearts Alliance (MOCHA) Investigators. Use of mathematical modeling to compare and predict hemodynamic effects between hybrid and surgical Norwood palliations for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 2011;124(11 Suppl):S204-10.
- 1 2 . Wilder TJ, McCrindle BW, Hickey EJ, Ziemer G, Tchervenkov CI, Jacobs ML, et al. Congenital Heart Surgeons' Society. Is a hybrid strategy a lower-risk alternative to stage 1 Norwood operation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153:163-72 .
- 1 3 . Hasegawa T, Masuda M, Okumura M, Arai H, Kobayashi J, Saiki Y et al. Trends and outcomes in neonatal cardiac surgery for congenital heart disease in Japan from 1996 to 2010. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;51:301-7.