

原 著

## 積極的に Primary Norwood 手術を選択した治療戦略での Fontan 手術到達への手術成績の検討

林 秀憲<sup>1,2)</sup>, 杉本 晃一<sup>1)</sup>, 土田 勇太<sup>1)</sup>, 吉井 剛<sup>1)</sup>, 近藤 真<sup>1)</sup>, 木村 純人<sup>3)</sup>,  
峰尾 恵梨<sup>3)</sup>, 北川 篤史<sup>3)</sup>, 安藤 寿<sup>3)</sup>, 石井 正浩<sup>3)</sup>, 宮地 鑑<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>北里大学心臓血管外科

<sup>2)</sup>和歌山県立医科大学心臓血管外科

<sup>3)</sup>北里大学小児科

### Primary Norwood Operation Strategy for Hypoplastic Left Heart Syndrome and its mid-term outcome up to the Fontan Operation

Hidehiko Hayashi<sup>1,2)</sup>, Koichi Sugimoto<sup>1)</sup>, Yuta Tsuchida<sup>1)</sup>, Tsuyoshi Yoshii<sup>1)</sup>,  
Shin Kondo<sup>1)</sup>, Sumito Kimura<sup>3)</sup>, Eri Mineo<sup>3)</sup>, Atsushi Kitagawa<sup>3)</sup>,  
Hisashi Ando<sup>3)</sup>, Masahiro Ishii<sup>3)</sup>, and Kagami Miyaji<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Kitasato University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

<sup>3)</sup>Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, Tokyo, Japan

**Background:** Bilateral pulmonary artery banding for patients with Hypoplastic Left Heart Syndrome (HLHS) prevails as the first palliation in Japan, however, concerns remain about the long-term outcomes. Primary Norwood operation, nevertheless, has advantages such as fewer inter-stage palliations. This study's goal is to review the mid-term results of primary Norwood operations up to the Fontan operations and to analyze risk factors.

**Methods:** Sixteen consecutive patients with HLHS (male/female: 6/10) were included from October 2004 to May 2014. Of those, fifteen patients underwent the primary Norwood operations. Survival was assessed by the Kaplan–Meier method and compared between groups using the Mantel–Cox log-rank test. A Cox regression model was used for risk factor analysis.

**Results:** Estimated survival rate was 69% at one year and 56% at three years after the Norwood operations. Prior to Fontan operations, palliations were performed in  $2.5 \pm 0.8$  times. Hazard ratio for death of genetic disorder/malformation and heterotaxy was 14.03 (95% CI, 1.17–167.8,  $p=0.037$ ) and 18.66 (95% CI, 1.43–244.4,  $p=0.026$ ), respectively. Nine patients (9/16=56%) achieved Fontan operations. All survivors after the Fontan operations except one patient who suffered from protein-losing enteropathy, are in NYHA class 1.

**Conclusion:** The strategy of primary Norwood operation for patients with HLHS was feasible up to the Fontan operation with fewer inter-stage palliations, except for genetic disorder and heterotaxy. More investigations are required to justify the operational strategy for genetic disorder and heterotaxy patients.

**Keywords:** Norwood operation, Hypoplastic Left Heart Syndrome, Fontan operation, congenital heart disease

2017年1月13日受付, 2017年4月10日受理

著者連絡先: 〒641-0012 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1 和歌山県立医科大学第一外科 林 秀憲

doi: 10.9794/jspccs.33.197

**背景:** 左心低形成症候群 (HLHS) では近年初回に両側肺動脈絞扼術が姑息術として行われるようになったが, 遠隔期の問題が指摘されている. 初回手術として積極的に Norwood 手術を行い, Fontan 手術に至る中期遠隔成績と危険因子を解析した.

**方法:** 2004 年 10 月から 2014 年 5 月までに HLHS 等の症例に対し Norwood 手術を受けた連続する 16 名に対し後方視的解析を行った.

**結果:** 1 例を除く 15 例に初回 Norwood 手術を行った. Norwood 手術後 1 年生存率は 69%, 3 年生存率は 56% であり, 遺伝子異常 ( $p=0.037$ ), Heterotaxy ( $p=0.026$ ) が死亡の危険因子であった. BCPS 後  $1.0 \pm 0.5$  年で, 全例が Fontan 手術に到達した.

**結論:** 初回 Norwood 手術は遺伝子異常や Heterotaxy を除き有効な治療戦略であった. 同病態への治療方針は再考の余地がある.

## 背 景

左心低形成症候群 (HLHS) の外科治療は近年めざましい進歩を遂げた<sup>1)</sup>. 初回姑息術として両側肺動脈絞扼術が行われるようになった. 両側肺動脈絞扼術により救命率が向上したものの, PGE<sub>1</sub> 長期投与の合併症, その後 Fontan 手術に至るまで肺動脈の発育の問題点, および複数回の手術介入が必要な点など遠隔期の問題が指摘されている<sup>2)</sup>. 初回姑息術を Norwood 手術, 両側肺動脈絞扼術のどちらにするべきかの議論は未だ結論づけられてはいない. 当院では初回手術として積極的に Norwood 手術を行う方針としている. primary Norwood 手術から Fontan 手術までの中期遠隔成績を示し, 危険因子の解析を行うのが本研究の目的である.

## 方 法

2004 年 10 月から 2014 年 5 月までに左心低形成症候群等で当院にて Norwood 手術を受けた連続する 16 名 (男 6 名: 女 10 名) を対象とし後方視的解析を行った (Table 1). 15 番染色体部分欠損と診断された生後 34 日目の患児 1 例に初回手術として両側肺動脈絞扼術を施行し, 術後 91 日に Norwood 手術を施行した. 15 例に primary Norwood 手術を施行した (Fig. 1). Norwood 手術の新大動脈再建は homograft や人工血管を使用せず自家組織のみで行った<sup>3,4)</sup>. 全例で右室-肺動脈導管を 5mm もしくは 6mm Expanded Polytetrafluoroethylene (ePTFE) tube graft を用いて作成した. また全例に高流量選択的脳灌流 (High-Flow Regional Cerebral Perfusion (HFRCP)) を用いた<sup>4)</sup>. 1 例のみ下行大動脈送血も併用した. 診断は HLHS が 13 例, unbalanced AVSD, TAPVC cardiac type, 大動脈弓離断 (IAA) type C がそれぞれ 1 例ずつであった. 16 例中 8 例に遺伝子異常または心外形態異常, Heterotaxy を認めた. Norwood 手術施行時

の年齢, 体重, 同時手術の有無, 平均人工心肺時間, 遮断時間, 下半身阻血時間を評価した.

Cox Proportional Hazard Model を用いて死亡に対する危険因子の解析を行った. Kaplan-Meier により生存曲線を描き生存率を解析した.

## 結 果

Norwood 手術時日齢は平均 8 日 (1~124 日), 体重は  $2.8 \pm 0.4$  kg, 平均 Aristotle Score は 16.5 であった. Norwood 手術の際, 11 例に ASD 拡大術を, 1 例に両側肺動脈形成術を同時に行った. Norwood 手術の平

Table 1 Sixteen consecutive patients who undertook Norwood operations (male/female: 6/10) were included from October 2004 to May 2014. Six patients with Genetic Disorder/Malformation or Heterotaxy were included

Variables	Total=16
Gender (M/F)	6/10
Age at Norwood (days)	7±7.4
Body Weight (kg)	2.8±0.4
Aristotle Score	18.1±2.5
Diagnosis	
HLHS	13
Unbalanced AVSD	1
TAPVC cardiac type	1
IAA type C	1
Shone's complex	2
Polysplenia	1
Asplenia	1
Genetic disorder, malformation	6
Turner synd.	1
21-trisomy	1
Kabuki synd.	1
15th chromosome partial deletion	1
Others	2

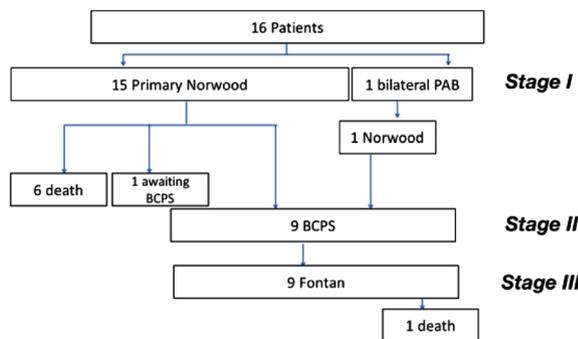


Fig. 1 One patient who was 34-day old baby and had 15th chromosome partial deletion underwent bilateral pulmonary artery banding as the first palliation, who then underwent a Norwood operation 91 days after that. Fifteen patients underwent Primary Norwood operations

均人工心肺時間は  $225 \pm 60$  分，遮断時間  $88 \pm 21$  分，下半身阻血時間  $71 \pm 16$  分であった。1例のみ人工心肺離脱できず，術後体外循環補助装置（ECMO）を必要とした。二次的胸骨閉鎖術を平均  $4 \pm 2$  日後（2～8日）に施行した。周術期16例中8例（50%）に一酸化窒素（NO）を用いて管理した。primary Norwoodを施行した15例中6例（40%）が両方向性上大静脈肺動脈シャント手術（BCPS）到達前に，平均  $132 \pm 186$  日後（10～498日）に死亡した。6例中3例に遺伝子異常/心外形態異常，Heterotaxyを認めた。Norwood手術後1年生存率は69%，3年生存率は56%であった（Fig. 2）。また遺伝子異常/心外形態異常，Heterotaxyの有無で2群に分けKaplan–Meier生存曲線を描き比較検討した。遺伝子異常/心外形態異常，Heterotaxyがある群の1年生存率，3年生存率はそれぞれ63%，38%で，遺伝子異常/心外形態異常，Heterotaxyがない群の1年生存率，3年生存率はともに75%であった。遺伝子異常/心外形態異常，Heterotaxyがない群でNorwood術後の成績は良好であったが有意差はなかった（ $p=0.149$ ）（Fig. 3）。Norwood術後1例に，術後9か月と10か月に三尖弁置換術（TVR）を施行し，2度目のTVR6か月後に死亡した。5mm PTFE tube graftを用いてNorwood手術を施行した1例で，術後2か月時に右室–肺動脈導管交換を必要とした。16例中9例（56%）がBCPSに到達し，現在1例がBCPSを待機中である。Norwood手術からBCPSまでの期間は平均  $131 \pm 33$  日（93～168日）であった。BCPS時，4例で大動脈弓部再建を，1例で右肺動脈形成術を同時に行った。BCPS術後，1例で大動脈弓に

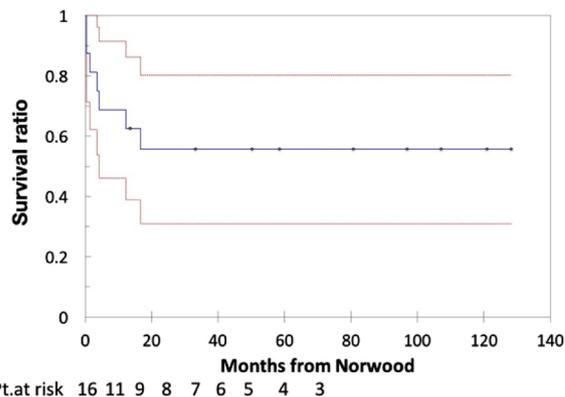
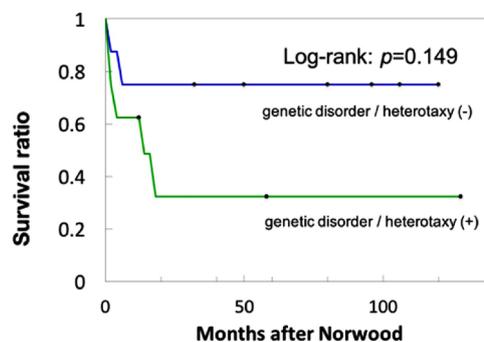


Fig. 2 Estimated survival rate was 69% at 1 year and 56% at 3 years after the Norwood operations

Red line: 95% confidence interval



	16	11	8	8	8	7	7	5	5	5	4	3	2
genetic disorder / heterotaxy (-)	8	6	6	6	6	5	5	4	4	4	3	2	1
genetic disorder / heterotaxy (+)	8	5	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1

Fig. 3 The surgical outcomes of primary Norwood operations were good except for Genetic Disorder/Malformation and Heterotaxy

圧格差を認めたため術後2か月時に大動脈弓部再建術を施行した。また，3例で横隔膜縫縮術を必要とした。

BCPS後  $1.0 \pm 0.5$  年で，全例（9例）がFontan手術に到達した。primary Norwoodを行った症例のFontan手術までの心臓手術介入回数は  $2.5 \pm 0.8$  回であった。Fontan手術時のPA indexは平均  $204 \pm 90$  ( $117 \sim 380$ )  $\text{mm}^2/\text{BSA}$  であった。Fontan手術は全例PTFE 16mmを使用し，fenestrationを作成した。fenestrationのサイズは2.7mmが2例，4mmが6例，5mmが1例であった。15番染色体部分欠損と診断された1例がFontan手術後5日目に死亡した。Fontan術後  $6 \pm 2.6$  年での8名の経過は，1例に蛋白漏出性胃腸症（PLE）を認めた以外は，7名がNYHA 1度と良好であった。

## 考 察

今回の我々の研究では遺伝子異常/心外形態異常、Heterotaxyを除く症例において primary Norwood 手術は Fontan 手術までの段階的治療戦略において有効であった。HLHS に対する外科手術の歴史は 1983 年、Boston 小児病院の Norwood が初の成功例を報告したことから始まった<sup>5)</sup>。1990 年代に入り、第二期手術としての BCPS、最終手術としての Fontan 手術という段階的手術が導入され手術成績は大きく向上したが<sup>6)</sup>依然として第二期手術までの待機中の死亡が多かった。2002 年に Akintuerk らにより<sup>7)</sup>、両側肺動脈絞扼術と動脈管ステントの合併手術 (PAB/DS) について報告があり、現在では PAB/DS がハイリスク症例に対して多く行われている。

日本では、その簡便性や術後管理の容易さなどから HLHS 患者に対する初回姑息術として両側肺動脈絞扼術が広く普及した<sup>8)</sup>。ハイリスク患者の定義として以下のような報告がある。笠原ら<sup>9)</sup>は、右室-肺動脈導管を用いた Norwood 手術の危険因子として、1) 未熟児・体重 2.5kg 未満、2) 2 度以上の三尖弁逆流を挙げ、そのような症例は初回姑息術としての両側肺動脈絞扼術が成績改善に寄与すると報告している。また初回姑息術について、primary Norwood と両側肺動脈絞扼術での短期成績の比較検討は以下のようなものがある。Christopher らは 2007 年に機能性単心室に対する PAB/DS の短期成績について報告し Norwood 手術成績と比較している<sup>10)</sup>。PAB/DS を施行した症例全体の 1 年生存率は 68% であった。Salvage 症例を除いた Norwood 手術の台替治療としての PAB/DS の 1 年生存率は 80.0%、Norwood 手術の 1 年生存率が 71.4% であった。DiBardino ら<sup>11)</sup>は、HLHS 患者を標準リスク群とハイリスク群 (体重 2.5kg 以下、未熟児、中枢神経異常、多臓器不全、狭小化した心房中隔、高度な心室機能低下、高度な房室弁逆流) に分類し成績を比較している。2007~2012 年の 68 手術症例の検討でハイリスク群の Norwood 手術症例で 5 例中 3 例死亡し、生存率が低かったとしている。基本的には標準リスク患者には primary Norwood を行い、ハイリスク患者には PAB/DS を行う方針としているが、5 年生存率では primary Norwood 手術が 78.1% と高く、PAB/DS で 56.4% と低値であった。PAB/DS の成績はハイリスク症例であり単純に比較することは困難であるが、PAB/DS 術後には肺動脈の発育の問題があること、複数回の手術介入が必要となること、そして標準リスク群に対する Norwood 手術の中期成績が良

いことから、症例を選んで初回手術として積極的に Norwood 手術を行うことは一つの有効な戦略と考えられる。

また肺動脈に関する検討について以下の報告がある。Dave ら<sup>12)</sup>は、2014 年に HLHS 患者に対する PAB/DS の 28 例の成績を、29 例の Norwood 手術成績と比較している。PAB/DS では 39 か月間 (10~81 か月) で、86% (18/21) が肺動脈への介入を必要としたが、Norwood 手術後の症例では 58 か月 (16~128 か月) で、肺動脈への治療を必要とした割合は 31% (9/29) と、より少なかった。Fontan 手術時の PA index は PAB/DS 症例では平均 153 (56~230) mm<sup>2</sup>/BSA と小さく、Norwood 症例が平均 206 (118~406) mm<sup>2</sup>/BSA と高値であった。また、近年では血行動態が不安定で Norwood 手術を施行困難な症例に対して初回姑息術として PAB を行い、血行動態が改善後早期に Norwood 手術を施行する“rapid two-stage” Norwood 手術が広く行われているが<sup>13,14)</sup>、PAB 後はその期間にかかわらず肺動脈狭窄が起きやすいとされている。佐々木ら<sup>13)</sup>は、PAB 後平均 67 日 (15~147 日) で Norwood 手術を施行しているが、10 例中 6 例で肺動脈狭窄を認め、2 例が intervention を必要としたと報告している。また、Davies ら<sup>15)</sup>は、PAB の期間が 90 日以上の場合、高い確率で肺動脈へ介入が必要となるが、短期間でも 10% を超える症例で介入が必要となったと報告し、その原因として PAB を行うことで長期間にわたり肺動脈の成長が阻害されるというわけではなく、手術操作自体やその影響から生じる急性期の炎症により狭窄を来すためと考察している。以上より、肺動脈の発育に関しては、PAB 後早期に Norwood 手術を行う“rapid two-stage” Norwood 手術を含めて考慮しても primary Norwood の方が有利と考えられる。

なお、当院では患者個別に血流解析を行い<sup>16)</sup>、wall shear stress (WSS) や energy loss index (ELI) を求め、圧格差がなくても、WSS > 100 Pa かつ ELI > 40 W/m<sup>2</sup> を一つの基準とし、積極的に patch augmentation を行っている。今回、この基準を満たした 4 例で BCPS 時に大動脈弓部再建を同時施行したところ、術前後の WSS ( $p=0.029$ ) 及び ELI ( $p=0.049$ ) は有意に改善した。

今回、我々は連続する 15 例で primary Norwood 手術を施行した。Norwood 手術後 1 年生存率は 69%、3 年生存率は 56% であった。体重 2.5kg 未満は 4 名いたが、体重は死亡に対する有意な因子ではなかった ( $p=0.162$ )。一方、遺伝子異常/心外形態異常 ( $p=$

Table 2 Low body weight was not a significant risk factor for death ( $p=0.162$ ). Meanwhile Genetic Disorder/Malformation ( $p=0.037$ ) and Heterotaxy ( $p=0.026$ ) were significant risk factors for death

Variables	Hazard Ratio	95% CI	$p$ value
Body Weight	5.82	0.49–68.7	0.162
Genetic Disorder/Malformation	14.03	1.17–167.8	0.037
Heterotaxy	18.66	1.43–244.4	0.026

0.037) と, Heterotaxy ( $p=0.026$ ) は有意な因子であった (Table 2)。遺伝子異常/心外形態異常, Heterotaxy を除く症例では Norwood 術後の成績は良好であった (Fig. 3)。BCPS 到達後の全例が Fontan 手術に到達した。Fontan 手術時の PA index は平均  $204 \pm 90$  ( $117 \sim 380$ )  $\text{mm}^2/\text{BSA}$  で, 肺動脈への手術介入を必要としたのは 1 例のみであった。primary Norwood を行った 15 例中 8 例 (53%) の患者が Fontan 手術に到達したが, PAB を行う場合と比べ, 肺動脈への手術介入回数は少なかった。Norwood 手術を乗り越えた患者では Fontan 手術の手術成績は良好であった。

以上より, 遺伝子異常/心外形態異常, Heterotaxy がない症例に対しては primary Norwood 手術による手術戦略が有効であることがわかった。遺伝子異常/心外形態異常, Heterotaxy に該当する症例に対しては, 救命率向上のために初回両側肺動脈絞扼術も考慮すべきとも考えられる。ただし, 症例によっては, 出生後すぐに血行動態が不安定化し, 早期に初回姑息手術に臨まなければならない場合も多く, 遺伝子検査の結果の前に手術になることもあるため今後慎重な検討が必要である。

## 結 論

中期遠隔において, primary Norwood 手術は遺伝子異常/心外形態異常, Heterotaxy を除く症例に対して Fontan 手術に至る有効な治療戦略であった。遺伝子異常/心外形態異常, Heterotaxy は死亡の危険因子であり, 今後はこれらハイリスク症例での治療戦略の検討が必要である。

## 利益相反

本論文に関連し, 開示すべき利益相反はありません。

## 引用文献

- Chen Q, Parry AJ: The current role of hybrid procedures in the stage I palliation of patients with hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; **36**: 77–83
- Sakamoto T, Harada Y, Kosaka Y, et al: Second-stage palliation after bilateral pulmonary artery bands for HLHS and its variants—Which is better, modified Norwood or Norwood plus bidirectional Glenn? *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2011; **2**: 558–565
- Bu'Lock FA, Stümper O, Jagtap R, et al: Surgery for infants with a hypoplastic systemic ventricle and severe outflow obstruction: Early results with a modified Norwood procedure. *Br Heart J* 1995; **73**: 456–461
- Miyaji K, Miyamoto T, Kohira S, et al: Regional high-flow cerebral perfusion improves both cerebral and somatic tissue oxygenation in aortic arch repair. *Ann Thorac Surg* 2010; **90**: 593–599
- Norwood WI, Lang P, Hansen DD: Physiologic repair of aortic atresia–hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med* 1983; **308**: 23–26
- Forbess JM, Cook N, Serraf A, et al: An Institutional experience with second- and third-stage palliative procedures for hypoplastic left heart syndrome: The impact of the bidirectional cavopulmonary shunt. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 665–670
- Akintuerk H, Michel-Behnke I, Valeske K: Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: Basis for combined Norwood stage I and II repair in the hypoplastic left heart. *ACC Curr J Rev* 2002; **11**: 97
- Sakurai T, Kado H, Nakano T, et al: Early results of bilateral pulmonary artery banding for hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; **36**: 973–979
- Kasahara S, Sano S: Treatment strategy toward Fontan completion in hypoplastic left heart syndrome. *Kyobu Geka* 2014; **67**: 287–293
- Caldarone CA, Benson L, Holtby H, et al: Initial experience with hybrid palliation for neonates with single-ventricle physiology. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**: 1294–1300
- DiBardino DJ, Gomez-Arostegui J, Kemp A, et al: Intermediate results of hybrid versus primary Norwood operation. *Ann Thorac Surg* 2015; **99**: 2141–2149
- Dave H, Rosser B, Knirsch W, et al: Hybrid approach for hypoplastic left heart syndrome and its variants: The fate of the pulmonary arteries. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; **46**: 14–19
- Sasaki T, Takahashi Y, Ando M, et al: Bilateral pulmonary artery banding for hypoplastic left heart syndrome and related anomalies. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **56**: 158–162
- Schmitz C, Schirrmeister J, Herberg U, et al: “rapid two-stage” Norwood operation in a child with multiorgan failure. *Pediatr Cardiol* 2009; **30**: 77–79
- Davies RR, Radtke WA, Klenk D, et al: Bilateral pulmonary arterial banding results in an increased need for subsequent pulmonary artery interventions. *J Thorac Cardiothorac Surg* 2014; **147**: 706–712
- Itatani K, Miyaji K, Qian Y, et al: Influence of surgical arch reconstruction on single ventricle workload in the Norwood procedure. *J Thorac Cardiothorac Surg* 2012; **144**: 130–138