

Review

【特集：治療戦略の考え方と成績】

内臓心房錯位症候群に伴う機能的単心室に対する外科治療： 共通房室弁形成

帆足 孝也, 市川 肇

国立循環器病研究センター小児心臓外科

Surgery for Functional Single Ventricle Associated with Heterotaxy Syndrome: Common Atrioventricular Valve Repair

Takaya Hoashi and Hajime Ichikawa

National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Common atrioventricular valve regurgitation in functional single ventricle associated with heterotaxy syndrome and pulmonary venous obstruction should be repaired to achieve Fontan operation and improve life prognosis. Common atrioventricular valve repair consists mainly of bivalvation with edge-to-edge suturing of both bridging leaflets and bridging strip, combined with cleft suture, commissuroplasty, or partial annuloplasty. Valve replacement was occasionally performed, but the therapeutic effect remains controversial. Valve repair is preferred to be performed therapeutically or prophylactically at the timing of bidirectional Glenn. During the past decade, outcomes have improved along with the development of diagnostic technologies. However, the outcomes of valve repair before bidirectional Glenn are still dismal. Thus, the development of a small-caliber tissue-engineered heart valve with growth potential, increasing heart or heart/lung transplantation, and further improvement of repair technique per se are required.

Keywords: heterotaxy, common atrioventricular valve, surgery

内臓心房錯位症候群に伴う機能的単心室における共通房室弁逆流は、フォンタン到達と遠隔生存のため、肺静脈狭窄と共に克服すべき課題である。共通房室弁形成は主として両共通尖の edge to edge 縫合とあるいは bridging strip を用いた 2 弁口化に、裂隙閉鎖や交連形成、部分弁輪縫縮を組み合わせで行われる。弁置換はやむなく選択される場合があるが、その治療効果に関しては議論の余地がある。治療的/予防的弁形成共に両方向性グレン手術との同時手術として行われる傾向にある。弁形成の成績は診断技術の進歩と相まってここ 10 年で向上しているが、両方向性グレン以前に介入を要する逆流に対する治療成績は未だ不良である。成長力のある小口径人工弁の開発、移植医療の普及とともに、更なる形成技術の向上が望まれている。

はじめに

初期には左右対称である心臓原基が、胚の段階での左右軸決定の障害により心房形態が左右とも右心房（右側相同心：right atrial isomerism）、左心房（左側相同心：left atrial isomerism）であることに象徴され

る内臓心房錯位症候群を発現する¹⁾。約 85% で肺と腹部臓器の左右相同を伴うため前者は無脾症候群、後者は多脾症候群とも称される。特殊な体・肺静脈還流形態、多くの場合単一の房室弁（共通房室弁）形態、（主として右室型の）機能的単心室形態、特徴的な心内刺激伝導路形態と、時に体循環流出路の狭窄/閉鎖を主

な表現型とする²⁾。ほとんどの右側相同心、多くの左側相同心では段階的フォンタン治療戦略に則って治療を進めるが、生命予後とフォンタン循環の質は肺静脈還流路狭窄と房室弁逆流の合併により損なわれる³⁾。そこで本稿では内臓心房錯位症候群に伴う機能的単心室に対する外科治療のうち、特に共通房室弁逆流に焦点を当てその治療戦略と成績について概説する。

単心室における共通房室弁逆流

肺体直列循環であるフォンタン循環は、房室弁逆流による有意な心房圧上昇により直接フォンタン経路圧上昇を来し、循環破綻へと転帰する。段階的フォンタン治療戦略における各段階においても、初期単心室血行動態では更なる心容量負荷の、両方向性グレン循環ではフォンタン循環同様のグレン経路圧上昇の原因となり生命予後を損なう。正常2心室循環における体心室房室弁（僧帽弁）逆流は重症度を増すことで低心拍出と肺うっ血による二次性肺高血圧を来すが、機能的単心室における房室弁逆流はこのようにより軽症でも直接的で深刻な循環不全を体心室機能不全が末期的となる前に引き起こす。

単心室共通房室弁逆流外科治療

後にも述べるように単心室共通房室弁逆流外科治療は共通房室弁弁尖縫合による2弁口化、交連・裂隙閉鎖による逆流部位の直接修復に、二次的に拡大・開大した弁輪の部分縫縮が基本術式となると考えている。体心室機能低下を伴う、形成の根治性に乏しい逆流に対して当施設では救命のため弁置換術を選択するが⁴⁾、治療効果は限定的である。

機能的単心室の房室弁形成は、

- 背側から腹側へ向けて弁が開くため、（正中心、右胸心を伴う場合は特に）視野の展開・逆流の再現に苦慮する
- 治療段階によって変化する通過血流量を考慮した弁口を確保する必要がある
- 幼少期の弁尖の脆弱性を考慮し、また将来の成長を阻害しないため、治療段階に応じて行いうる形成手技が異なる
などが問題となる。心臓弁形成過程の未熟性から生じる共通房室弁はこれに加えて
- 弁組織、弁化組織の先天的異常が（複数）伴いうる⁵⁾
ため、その弁予後は他の弁に比べ不良である。

外科治療の実際

現在著者らの施設で行っている弁形成について述べる。

共通房室弁の展開、観察

心停止中の形成手技の成否は水テスト（water injection test）によって確認されることから、上述の如く術前画像評価と同様の逆流が水テストによって再現される視野の展開が必要となる。弁にねじれやゆがみが生じないように、心室全体を rotate させるため、心尖側の心室の剥離は完全に行う。以下上下大静脈は共に右側、心尖が左側である右側相同心を例に述べる。右側右心房に切開をおくと、弁の右側は思いの外心房切開の近くに存在することになり、同部は心房切開の足側を心内鉤で軽くけん引するだけで展開できる。一方弁の左側、頭側は心房内部から大動脈基部を腹側へへうや僧帽弁鉤を使い挙上することで展開されるが、弁全体を一望できる視野で弁を正面視することはできず、したがって固定した視野での修復作業は不可能である。患児の体格が小さければ一層この傾向は強い。

屈曲させた延長チューブを接続したシリンジで、順行性心筋保護液ルートを解放しながら晶液性心筋保護液を心室内へ注入する。へうと鉤のけん引の角度と程度を調整しつつ、時に心室前面を軽く圧迫しながら、逆流点の再現に努める。逆流の観察にデンタルミラーが有効なこともあるが、鏡面像を頭の中で再構築することは難しい。

弁逆流は各弁尖における prolapse（逸脱）、tether（可動制限）、と gap（隙間）が原因だが、結果として生じる逆流は2弁尖の接合部より3弁尖以上の接合部（中央と表されることが多い）が高頻度に起点になる。この逆流に対する上記3要素の関与を、弁と弁下構造の観察を行い明らかにする。神経鉤や心内鉤を用いて弁尖の裂隙、交連の形成度合、腱索の伸長・短縮や癒合、異常二次腱索の存在と、乳頭筋の付着部位や分化の程度を確認する。

両方向性グレン以前の弁形成＝救命を目的とした逆流増悪の予防

この時期に介入を要する逆流を合併した症例の予後は不良である。弁は構造自体の先天的異形成、低形成の要素が強い。明らかな裂隙や交連での接合不良があれば弁尖縫合による裂隙閉鎖や交連形成を行うが、そのような場合は稀で、かつこの時期の弁尖縫合は脆弱な弁組織の断裂を来す恐れがあるため、適応は

慎重を期する必要がある。通常中央に存在する最強の逆流起点での弁尖接合の改善と、弁輪の前後方向への開大を抑制する目的で bridging strip を用いた 2 弁口化を行う⁶⁾ (Fig. 1)。因みに、本文献で紹介している共通前後尖の弁尖縫合、遺残心房中隔組織を用いた bridging は、前者のみでは断裂の、後者は逆流起点との alignment が必ずしも一致しないため現在行っており、7-0 ポリプロピレン糸の単結節による前後の弁尖縫合に加えて、幅 3mm の短冊状に trimming した thin wall ePTFE graft を、弁輪そのものに縫着して 2 弁口化する方法に行きついている。

右側相同心における房室結節は前後いずれにも存在し得、sling も形成され得る。Slow/Fast pathway のブロックや脚ブロックによる単心室内収縮不同期は特に頻脈時の心収縮低下を引き起こす。そのため strip の縫着に関しては 6-0 ポリプロピレン糸のマットレス縫合を弁輪そのものに掛けるようにしている。後方（足側）を固定し、strip を前方（頭側）へ撮子でけん引しながら逆流点上を通過し、正確に向かい合う弁輪部を見定めて、無理なく届く長さで固定する。この strip の長さの基準は曖昧だが、通常 5mm 弱になり、これで狭窄を来すことはない。汎用性の高い方法ではあるが、本術式で弁逆流を完全に制御できない症例も少なくなく、効果は限定的である⁷⁾。

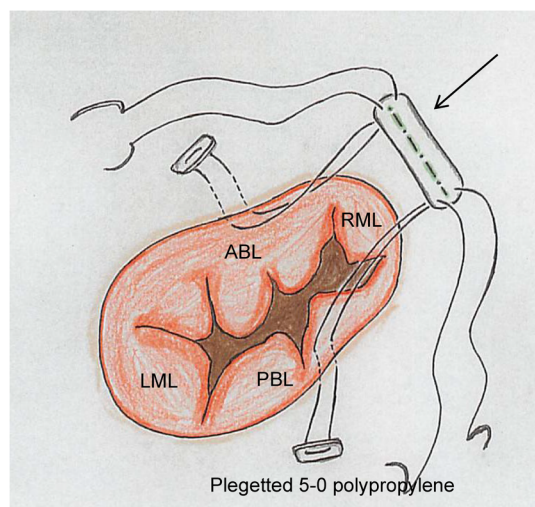


Fig. 1 Bivalvation with 3mm in width ePTFE bridging strip (black arrow). ABL: anterior bridging leaflet, PBL: posterior bridging leaflet, LML: left mural leaflet, RML: right mural leaflet.

両方向性グレンとの同時手術としての弁形成

この段階での共通房室弁形成が最も治療効果が高い。通過血流量の観点から正常僧帽弁口までの弁口面積低減が許容されることと、弁組織の脆弱性が解消し、縫合に懸念がなくなるため、複数の手技を組み合わせた積極的な形成が可能となるからである。加えて、両方向性グレンによる心室の容量負荷軽減は共通房室弁逆流を軽減しないため、フォンタンまでに弁逆流が増悪しその適応を逸する症例を認めるため、現在は中等度以下の逆流でも、軽度でなければこの時期に介入している。前後尖の弁尖縫合と bridging strip による 2 弁口化を行う。これのみで高い逆流抑制効果が得られる場合があるのは事実で、各弁葉の発達が比較的良好な場合と考えられる。側性のある gap の残存に対しては同部での裂隙閉鎖、交連形成、弁尖縫合を 6-0 ポリプロピレン糸の結節縫合で行う。主たる弁口となった側の中央の逆流に対し、側方弁輪の部分縫縮を 4-0 pleget 付きネスポーレン糸で行う。Tether に関する異常腱索や単一乳頭筋が疑われる場合は切除や split を行うが、弁化組織異常に対するこの時期の評価と外科治療は確実性に乏しいように感じる。

フォンタンとの同時手術としての弁形成

フォンタン後の心拍出量は 5 年ほどかけて正常の 7 割まで低下することから、この時期の弁形成では正常僧帽弁口の 7 割までの弁口面積低減が許容されると考えている。画像による弁の形態評価がより詳細となるため、6-0 ポリプロピレン糸の結節縫合による各 gap の解消に加え、術中観察と合わせて prolapse や tether に弁下構造異常が関与していると判明した場合、異常腱索の切除や CV4 または 5 による人工腱索作成も有効となる。房室伝導障害を考慮しつつ、部分弁輪縫縮を 4-0 pleget 付きネスポーレン糸で行う。

治療成績

文献を経時的に追うことで、歴史と現在地、今後の展開について考えてみる。

単心室における共通房室弁形成の開始と術式の工夫

1989 年に天理よろず病院の大北らによる 12 歳と 9 歳の右側相同心に対する、両側両方向性グレン手術と共に行ったリングを用いた弁輪縫縮の症例報告が検索し得る文献としては最初の共通房室弁形成ということになる⁸⁾。その後 1994 年に榊原記念病院の龍野らが 8 歳と 9 歳の児に対する共通前後尖の直接縫

合による edge to edge repair での 2 弁口化の、程なく近畿大学附属病院の奥らが 6 歳の児に対する共通前後尖の縫合に ePTFE グラフトから作成した strip による bridging を加えた 2 弁口化の、1995 年には神奈川県立こども医療センターの高山らが 19 か月と 26 か月の右側相同心児に対し共通前後尖弁尖に 3mm 幅のテフロンテープを直接縫着するタイプの 2 弁口化の、弁形成をそれぞれ報告している⁹⁻¹¹⁾。1997 年にはライブツィヒの van Son らが、いずれも両側両方向性グレンを併施した共通弁尖間の心膜パッチ閉鎖による形成を 3 例で行い、その有効性を示している¹²⁾。ちなみに文献上ミラノの Alfieri による僧帽弁に対する edge to edge repair, いわゆる Alfieri stitch の報告は 1995 年になる¹³⁾。

これら年長児に対する共通房室弁形成の症例報告が散見されるなか、1995 年に福岡こども病院の角らが 1988~94 年の間に、心房錯位に伴う共通房室弁逆流に対して部分弁輪縫縮か二弁口化を主体とした弁形成を計 18 例に行った経験を報告した¹⁴⁾。このシリーズでは初回 palliation と同時手術として弁に介入した 6 例が含まれているが、二弁口化の手技的有用性と、両方向性グレンに先立って介入を要する共通房室弁逆流の難治性を示した。

救命およびフォンタン適応獲得のための共通房室弁形成

段階的フォンタン治療戦略が確立し、左心低形成に対する外科治療成績も向上し始めた 21 世紀に入ると、単心室房室弁逆流の制御はよりクローズアップされるようになる。2007 年の榊原記念病院の安藤らの報告では、21 例の心房錯位を含む 26 例の共通房室弁と、23 例の三尖弁に対する房室弁形成の経験から、先の龍野らが報告した共通前後尖の直接縫合による edge to edge repair の有用性を追認した¹⁵⁾。ここでは 21 例が両方向性グレンと同時手術として、18 例が両方向性グレン以前に房室弁への介入を要しており若年での共通房室弁逆流に対して本法が効果的に用いられることを示したが、その一方中期遠隔期には 50% 以上で中等度以上の弁逆流を再発しており、依然共通房室弁逆流の恒久的な制御が困難であることも示している。2010 年に静岡こども病院の太田らは、25 例の心房錯位に伴う中等度以上共通房室弁逆流に対し弁形成 (leaflet apposition と称する edge to edge repair と Kay stitch による commissuloplasty を主とした) を試みその制御を得た 17 例のフォンタン到達と生命予後が良好であった一方で、逆流を制御しえなかった、ま

たは再発した例の予後は不良であったと報告している¹⁶⁾。心室機能が維持された症例の弁逆流を制御し得た場合、弁逆流を伴わない症例と同等の生命予後が期待できることはトロント小児病院の本浄らが 2011 年に発表した、共通房室弁 16 例を含む 57 例の単心室房室弁形成例に対する研究でも示されている¹⁷⁾。その反面、心室機能低下例では形成により弁逆流の制御を得たとしてもその生命予後の改善に乏しい現実もある。メルボルン王立小児病院の Wong らが 2012 年に発表した、24 例の共通房室弁を含む 76 例の単心室房室弁外科治療の報告では三尖弁、僧帽弁に比し共通房室弁例での生命予後は不良で¹⁸⁾、心房錯位と房室弁逆流はフォンタン到達後でもそれぞれが独立した生命予後危険因子であること¹⁹⁾ からもうかがえるように、本疾患群に対する治療成績は満足できるものではなかった。

共通房室弁形成の最近

最後にここ 10 年間の本疾患群治療に関する知見をまとめる²⁰⁾。術式としては、東京女子医大の内藤らは 103 例の共通房室弁を含む 192 例の弁形成における、De Vega に準じた弁輪縫縮の有効性をあくまでもフォンタンとの同時手術として 2013 年に報告している²¹⁾が、上述の如く edge to edge による弁尖縫合と/または bridging strip を用いた 2 弁口化を日本国内のみならず⁶⁾、中国の阜外病院、メルボルン王立小児病院、あるいはドイツ心臓センターミュンヘンが行っており²²⁻²⁴⁾、これに局所逆流改善の手技を組み合わせる形成方法が現在も主流と考えられる。予防的/治療的弁形成共に両方向性グレンとの同時手術が時期としては最適で、これは心室容量負荷減少による逆流軽減に期待できるからではなく、許容される弁口面積の削減度合いが多いため積極的な形成手技が可能となるからである²⁵⁾。治療対象は重度、あるいは中等度以上の有意な逆流から、軽度を上回る逆流へと拡大を求める向きもある^{26, 27)}。

2017 年の静岡こども病院の今井らの報告では、両方向性グレン以降に共通房室弁に介入を要した症例の予後は、弁逆流を伴わない例に対し非劣性であり²⁸⁾、2021 年のオランダ・ベルギー多施設研究では、心房錯位合併は半数以下、総肺静脈還流異常合併は 6 分の 1 以下であるものの、共通房室弁治療介入の既往は最早生存の危険因子ではなく、フォンタン到達の抑制因子でもなかった²⁹⁾。更にオーストラリア・ニュージーランドフォンタンレジストリーと、フォンタン遠隔期予後に関するメタ解析によれば、フォンタ

ン術後遠隔期生存率は、心房錯位とそれ以外で差を認めていない^{30,31)}。これらの結果から更に早期の、更に積極的な弁治療介入へと向かうのは時期尚早だが、診断技術・術後管理の進歩と相まっての治療成績向上がうかがわれ勇気づけられる。一方で出生後直ちに治療を要する肺静脈狭窄と共に、両方向性グレン以前に治療を要する共通房室弁逆流は変わらず最重症例であり³²⁾、移植医療の普及と成績向上³³⁾、(成長力のある)房室弁位小口径人工弁の開発³⁴⁾とともに、更なる試行錯誤は続く。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

引用文献

- 1) Yamagishi H: Left-right axis determination of the body and heterotaxy syndrome. *Pediatr Cardiol Card Surg* 2018; **34**: 99–104
- 2) Shiraishi I, Ichikawa H: Human heterotaxy syndrome: From molecular genetics to clinical features, management, and prognosis. *Circ J* 2012; **76**: 2066–2075
- 3) Yagihara T: Treatment of heterotaxy syndrome. *Pediatr Cardiol Card Surg* 2011; **27**: 163–167
- 4) Nakata T, Hoashi T, Shimada M, et al: Systemic atrioventricular valve replacement in patients with functional single ventricle. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2019; **31**: 526–534
- 5) Uemura H, Ho SY, Anderson RH, et al: The nature of the annular attachment of a common atrioventricular valve in hearts with isomeric atrial appendages. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; **10**: 540–545
- 6) Misumi Y, Hoashi T, Kagisaki K, et al: Long-term outcomes of common atrioventricular valve plasty in patients with functional single ventricle. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; **18**: 259–265
- 7) Kido T, Kawata H, Iwai S, et al: Clinical standard for valve area after common atrioventricular valve plasty for a single ventricle. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; **25**: 727–733
- 8) Okita Y, Miki S, Kusuhara K, et al: Annuloplasty reconstruction for common atrioventricular valvular regurgitation in right isomerism. *Ann Thorac Surg* 1989; **47**: 302–304
- 9) Tatsuno K, Suzuki K, Kikuchi T, et al: Valvuloplasty for common atrioventricular valve regurgitation in cyanotic heart disease. *Ann Thorac Surg* 1994; **58**: 154–157, discussion, 156–157
- 10) Oku H, Iemura J, Kitayama H, et al: Bivalvulation with bridging for common atrioventricular valve regurgitation in right isomerism. *Ann Thorac Surg* 1994; **57**: 1324–1326
- 11) Takayama T, Nagata N, Miyairi T, et al: Bridging annuloplasty for common atrioventricular valve regurgitation. *Ann Thorac Surg* 1995; **59**: 1003–1005
- 12) Van Son JAM, Walther T, Mohr FW: Patch augmentation of regurgitant common atrioventricular valve in univentricular physiology. *Ann Thorac Surg* 1997; **64**: 508–510
- 13) Fucci C, Sandrelli L, Pardini A, et al: Improved results with mitral valve repair using new surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; **9**: 621–626, 626–627
- 14) Kado H, Shiokawa Y, Asou T, et al: Surgical results of valvuloplasty for common atrioventricular valve regurgitation in single ventricle. *Kyobu Geka* 1995; **48**: 606–610
- 15) Ando M, Takahashi Y: Long-term functional analysis of the atrioventricular valve in patients undergoing single ventricle palliation. *Ann Thorac Surg* 2011; **92**: 1767–1773, discussion, 1773
- 16) Ota N, Fujimoto Y, Hirose K, et al: Improving results of atrioventricular valve repair in challenging patients with heterotaxy syndrome. *Cardiol Young* 2010; **20**: 60–65
- 17) Honjo O, Atlin CR, Mertens L, et al: Atrioventricular valve repair in patients with functional single-ventricle physiology: Impact of ventricular and valve function and morphology on survival and reintervention. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **142**: 326–335
- 18) Wong DJ, Iyengar AJ, Wheaton GR, et al: Long-term outcomes after atrioventricular valve operations in patients undergoing single-ventricle palliation. *Ann Thorac Surg* 2012; **94**: 606–613, discussion, 613
- 19) Ohuchi H, Kagisaki K, Miyazaki A, et al: Impact of the evolution of the Fontan operation on early and late mortality: A single-center experience of 405 patients over 3 decades. *Ann Thorac Surg* 2011; **92**: 1457–1466
- 20) Tseng SY, Siddiqui S, Di Maria MV, et al: Atrioventricular valve regurgitation in single ventricle heart disease: A common problem associated with progressive deterioration and mortality. *J Am Heart Assoc* 2020; **9**: e015737
- 21) Naito Y, Hiramatsu T, Kurosawa H, et al: Long-term results of modified Fontan operation for single-ventricle patients associated with atrioventricular valve regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2013; **96**: 211–218
- 22) Sugimoto K, Konstantinov IE, Brizard CP, et al: Polytetrafluoroethylene bridge for atrioventricular valve repair in single-ventricle palliation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; **149**: 641–643
- 23) He F, Jiao Y, Ma K, et al: Outcomes of common atrioventricular valve repair in patients with single-ventricle physiology: Indication, timing and repair techniques. *Circ J* 2019; **83**: 647–653
- 24) Mayr B, Burri M, Strbad M, et al: Common atrioventricular valve surgery in children with functional single ventricle. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021; **60**: 1419–1427 [Epub ahead of print]
- 25) Yamagishi S, Masuoka A, Uno Y, et al: Influence of bidirectional cavopulmonary anastomosis and concomitant valve repair on atrioventricular valve annulus and function. *Ann Thorac Surg* 2014; **98**: 641–647, discussion, 647
- 26) Stephens EH, Dearani JA: Management of the bad atrioventricular valve in Fontan...time for a change. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; **158**: 1643–1648
- 27) Cetta F, Driscoll DJ: Bad atrioventricular valve, bad Fontan: Stop creating bad Fontans. *J Am Coll Cardiol* 2019; **73**: 823–825
- 28) Imai K, Murata M, Ide Y, et al: Long-term outcome of patients with right atrial isomerism after common atrioventricular valve plasty. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; **51**: 987–994
- 29) Arrigoni SC, IJsselhof R, Postmus D, et al: Long-term

- outcomes of atrioventricular septal defect and single ventricle: A multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021 [Epub ahead of print]
- 30) Marathe SP, Cao JY, Celermajer D, et al: Outcomes of the Fontan operation for patients with heterotaxy: A meta-analysis of 848 patients. *Ann Thorac Surg* 2020; **110**: 307–315
- 31) Marathe SP, Zannino D, Cao JY, et al: Heterotaxy is not a risk factor for adverse long-term outcomes after Fontan completion. *Ann Thorac Surg* 2020; **110**: 646–653
- 32) Alongi AM, Kirklin JK, Deng L, et al: Surgical management of heterotaxy syndrome: Current challenges and opportunities. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2020; **11**: 166–176
- 33) Duong SQ, Godown J, Soslow JH, et al: Increased mortality, morbidities, and costs after heart transplantation in heterotaxy syndrome and other complex situs arrangements. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; **157**: 730–740
- 34) Matsuzaki Y, Wiet MG, Boe BA, et al: The real need for regenerative medicine in the future of congenital heart disease treatment. *Biomedicines* 2021; **9**: 478