

Review

日本小児循環器学会高尾賞受賞記念論文

フォンタン術後患者の QOL 向上をめざして： 経時的な病態観察から学ぶ

大内 秀雄

国立循環器病研究センター 小児循環器科 成人先天性心疾患科

Seeking a Better Quality of Life for Patients after the Fontan Operation: Lessons Learned from Serial Assessment of Fontan Pathophysiology

Hideo Ohuchi

Departments of Pediatric Cardiology and Adult Congenital Heart Disease,
National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

The Fontan operation has certainly changed the quality of life in patients with congenital heart disease with functionally single ventricle, and the perioperative survival has dramatically improved owing to recent medical advances and modifications of the surgical technique. The postoperative course of these patients varies widely with relatively high morbidity and mortality compared with the course of patients in whom congenital heart disease has been treated with other types of definitive repairs. However, long-term management strategies of these patients have not yet been established because of a lack of information on the entire postoperative course of the unique hemodynamics and insufficient understanding of the pathophysiology of this type of heart failure. Our institute has developed a unique approach to overcome these clinical problems and has tried to provide these patients with better medical care using precise serial comprehensive assessments of the pathophysiology, including hemodynamics, cardiopulmonary exercise testing, hepatorenal conditions, and even metabolic abnormalities. Thanks to these daily practices, we have clarified some of the complicated heart failure pathophysiology to some extent, and some patients have benefited from these results. However, additional complications have emerged as these patients aged and raise many questions.

Keywords: Fontan, hemodynamics, prognosis, heart failure

フォンタン手術は単心室循環患者の QOL や生命予後を著しく改善したが、その術後病態は極めて多様で、他の先天性心疾患患者術後に比べ予期しない入院や死亡の頻度は依然として高い。最近の医療の進歩によりフォンタン手術の成績が格段に改善したが、術後遠隔期の高い臨床事故予防や軽減に向けた治療管理戦略がほとんど確立できていない。その高頻度の事故の背景には特異な循環の病態把握がいまだ不十分であることに加え、この特異な循環不全病態の長期予後（一生）の全容が不明である現状がある。我々の施設ではフォンタン術後患者の長期予後改善を目指し、定期的な血行動態評価、心肺運動負荷試験、さらには糖代謝や肝腎機能評価といった総合的な評価を継続している。これらの試みで、心血管機能に加え、多臓器機能を含めたフォンタン病態が徐々に明らかとなりつつある。しかし、一方で様々な新たな病態が明らかになっている現状がある。

2015 年 11 月 23 日受付, 2016 年 1 月 28 日受理

著者連絡先: 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1 国立循環器病研究センター 小児循環器科 成人先天性心疾患科 大内秀雄
doi: 10.9794/jspccs.32.141

はじめに

単心室血行動態の最終修復であるフォンタン手術後患児が増加し、その多くは成人期を迎えようとしている。その特異な血行動態に由来する病態は循環器疾患領域を超え、肝腎、消化器、代謝、内分泌異常といった多臓器障害を伴うことは明らかとなってきた。手術後早期の小児期と術後遠隔期の成人期では、その病態が刻々と変化し、したがって、その管理法もこれら病態に沿った対応、戦略でなければならない。これら患者では非心臓関連の臨床事故発生の頻度が他の先天性心疾患術後患者に比較し高いことが明らかとなりつつあるが、その病態の詳細はいまだ不明な点が多い。したがって、患者の最終的な生活 QOL 向上には、この特異な循環に関連する心血管系に加えて、多臓器システムを含んだ複雑な病態の把握することが重要となってきた。

フォンタン術後成績の変遷：フォンタン患者の増加

フォンタンの術後成績は世界的に著明に改善しており¹⁾、当院での成績も例外ではない²⁾。術式の工夫や周術期の管理向上といった医療水準の向上がフォンタン術後の生命予後改善に大きく寄与している (Fig. 1)。しかしながら、総肺静脈還流異常、房室弁閉鎖不全、心機能低下などはいまだに予後悪化の危険因子であるが、臓器錯位症候群の成績も向上しもはや危険因子とならない時代となっている (Fig. 2)。さらに、APC の遠隔期の不利な点を除くべく TCPC 転換術が施行されてきた。しかしながら、最近では術後 30 年を超える症例が増加しつつあり、当初は予測し

なかった様々なフォンタン循環の不都合な側面が目立つ症例が増加している現状に直面している。

フォンタン患者の身体活動能力：運動負荷試験との出会い

心肺機能の維持は術後 QOL 向上に極めて重要である。心肺運動負荷試験 (CPX) は、この総合的な心肺機能評価法として極めて優れている。心肺機能は生体の様々なシステムを動員した結果であり、心血管の重症度評価に優れ、予後と密接に関わっている³⁾ (Fig. 3)。

CPX が心肺能力評価に有用であることの一つに最高酸素摂取量 (peak VO₂) を測定することが含まれる。自覚的最大の負荷が必要であり、重症患者での最大

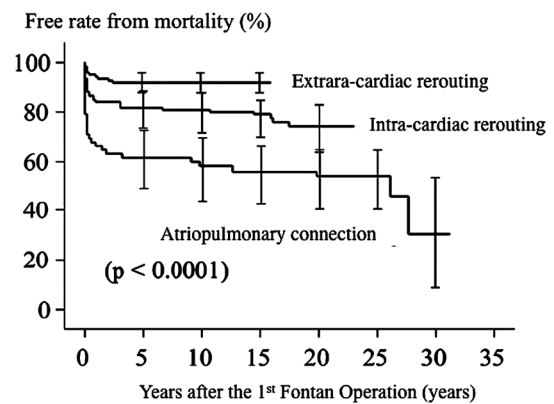


Fig. 1 The Kaplan-Meier survival-rate curves for all types of Fontan operations (i.e., atriopulmonary connection, intra-atrial rerouting, and extracardiac rerouting)

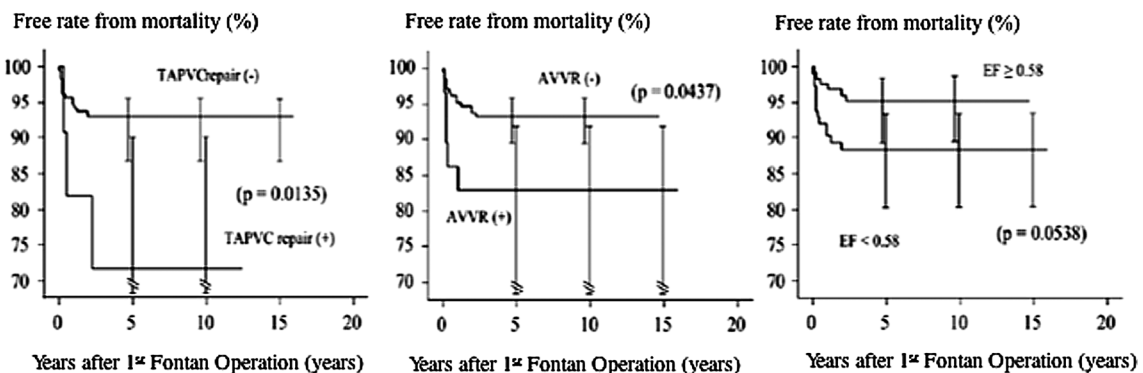


Fig. 2 Effect of (left) repair of a total anomalous pulmonary vein connection (TAPVC) and (middle) atrioventricular valve repair (AVVR) at the time of the Fontan operation, and (right) of a low ejection fraction (EF) of the systemic ventricle inpatients with a Fontan operation with. The patients with a Fontan operation done with extracardiac rerouting (right) were divided into two groups according to the median value (0.57) of their ejection fraction. The vertical bars represent 95% confidence intervals

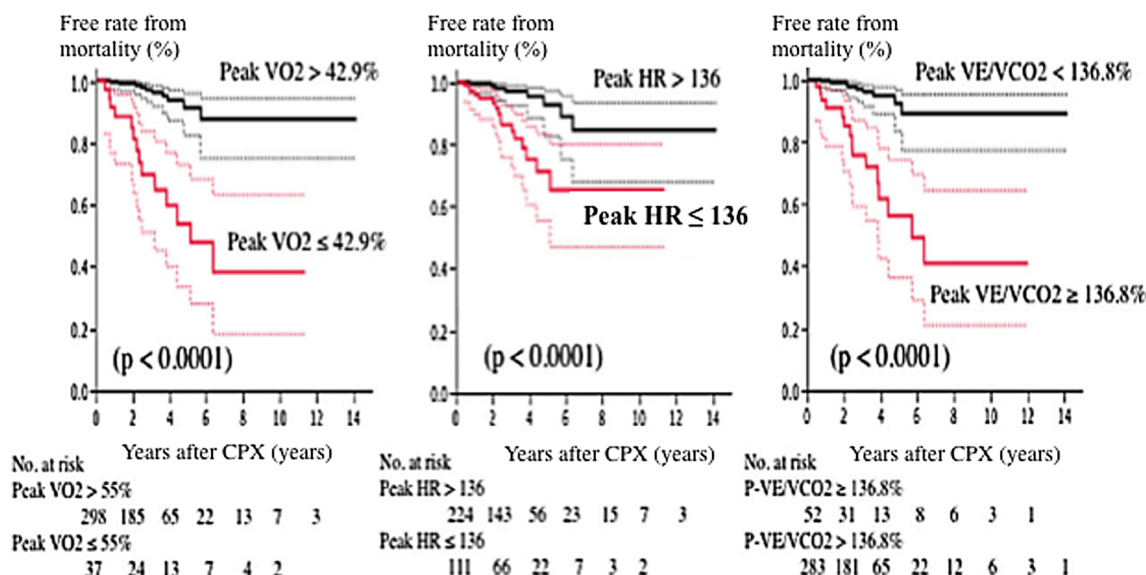


Fig. 3 The Kaplan-Meier free rate of all-cause mortality curves (upper figures) were stratified by the cutoff values of %predicted peak oxygen uptake (VO2) (left), peak heart rate (HR) (middle), and %predicted peak ventilatory equivalent for carbon dioxide production (VE/VCO2) (right)

負荷の懸念から亜最大で心肺能力を知る指標が求められた。この指標の一つが嫌気性代謝閾値 (AT) であり、この決定に有用な運動負荷プロトコルの開発を試み臨床的有用性を報告した⁴⁾。このプロトコルは重症患者や小児にも適用可能で AT の検出率も高い。生体では AT の運動強度以上で代謝性アシドーシスの進行により乳酸やカテコラミンが上昇することから持続した運動が困難とされている。したがって、AT 時の運動強度以下での運動が心不全悪化や不整脈誘発が少ないとされ、この運動強度でのいわゆる心臓リハビリテーションが推奨されている。実際には CPX で AT レベルの心拍数を求め運動処方することとなる。我々はこのような AT レベルの運動強度による心臓リハビリテーションの有効性を報告している⁵⁾。

はたして、この CPX が他の二心室修復後 CHD 患者とフォンタン術後患者との大きな相違を特色づけ、どのようにその評価、診療に情報を提供できるだろうか？

他の CHD 患者の心不全との類似性：心不全患者での CPX 指標の異常の共通点は心拍数応答低下、血圧上昇異常、peak VO2 低下、そして換気応答異常が主である。これらに疾患特異性はなく、心不全病態に依存し、したがってこれら指標はフォンタン患者と他の CHD 術後患者を区別しない。特異なフォンタン患者での CPX の予後推定の役割に一定の限界が報告された⁶⁾。しかし、これら CPX 指標はフォンタン循環の心不全病態と強く関連し、したがって予後予測因子と

しての役割は大きく、フォンタンでも同様であることを我々が初めて示した⁷⁾ (Fig. 3)。

他の CHD 患者の心不全との違い：フォンタン循環を特色づける病態として高い中心静脈圧 (CVP)、低心拍出量に加えて、軽度な低酸素血症がある⁸⁾。低酸素血症は通常的心不全患者には見られない病態でフォンタン患者を特色づける一つと言える。二酸化炭素換気当量 (VE/VCO2) 上昇や換気量と二酸化炭素排泄量 (VCO2) の傾き (VE/VCO2 slope) で表現される換気亢進は心不全患者で見られる共通の病態であるが、一般の二心室修復での換気亢進の機序は肺鬱血を反映した肺コンプライアンスの低下に起因する rapid-and-shallow 呼吸による死腔率増加に加えて中枢性の二酸化炭素感受性亢進によるとされる⁹⁾。フォンタン患者でも一般心不全患者と同様に換気亢進はみとめられるが¹⁰⁾、これら患者との大きな相違は低酸素血症が換気亢進に大きく関与していることにある⁸⁾ (Fig. 4)。したがって、フォンタン術後患者での VE/VCO2 slope の心不全重症度との関連は peak VO2 に比べ劣るのが一般的と言える。換気量と VO2 の関係を示す Oxygen uptake efficiency slope (OUES) などのフォンタン術後患者の換気指標の解釈についても同様に十分に注意する必要がある¹¹⁾。

フォンタン術後の経過：何故事故が多い？

他の CHD 術後患者に比べ術後死亡を含めた合併症が多く、術後経過に伴いその頻度は増加することが多

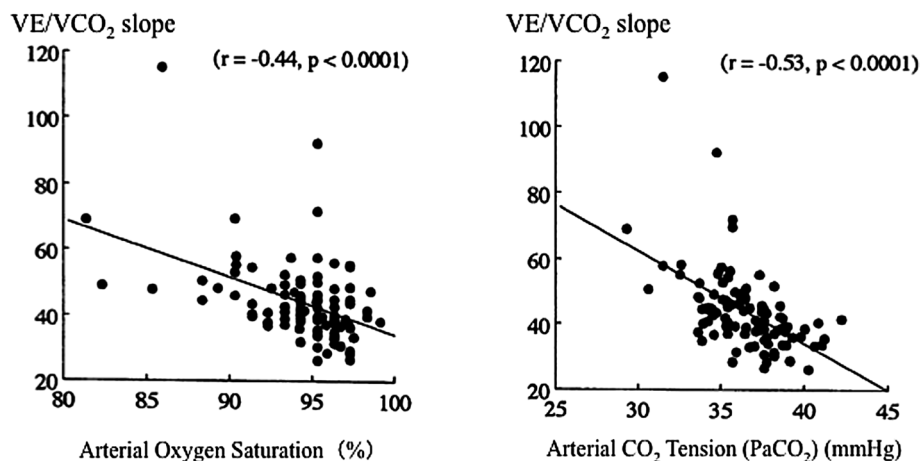


Fig. 4 Relationships between the ratio of change in minute ventilation to that in carbon dioxide production from warm-up to peak exercise (VE/VCO₂ slope) and resting arterial saturation (left) and carbon dioxide tension (PaCO₂) (right)

く報告されている¹²⁻¹⁴⁾。これらの事実はフォンタン循環の限界を示すものであるが、その原因は明確でないのが現状である。限界の原因について以下の病態について検討してきた。

1) 心室形態の影響

左室と右室の差については多くの研究がある。我々は心肺機能の側面から体心室形態の差の運動耐容能への検討を行った結果、体心室として右室は不利で、peak VO₂が低いことに加えて、右室が体心室である患者では経時的な運動耐容能の低下が観察された¹⁵⁾。しかしながら、手術年齢も大きく運動耐容能に影響することも明らかで、低酸素の解除に加えて、体心室の容量負荷軽減が早いほど運動耐容能が高い可能性が示唆されている。最近の我々の検討ではこの手術の低年齢化のためか、早期の容量負荷軽減により体心室形態による運動耐容能の差は大きくない可能性が示唆されている。一方、運動耐容能から見た手術の最適年齢については2歳までの手術が良いとされるが^{15,16)}、さらに低年齢化が良いのかはいまだ議論のあるところである。

2) 呼吸の影響

肺駆出ポンプのない肺循環のガス交換への影響を検討した報告は多い。当初より肺駆出ポンプの欠如により換気に見合う血流供給が不足し換気血流不均等が注目された^{17,18)}。一般心不全患者では鬱血肺のため一回換気量が充分でないいわゆる rapid-and-shallow呼吸を呈するが、この減少はフォンタン患者では観察されないことから、この死腔効果のみでフォンタン患者の換気亢進を説明するのは困難と考えた¹⁹⁾。欧米からの報告では呼気ガスのみの解析で異常な肺循環のガ

ス交換の検討には限界があった。そこで我々は直接、運動中の動脈ガス分析と呼気ガス分析を同時に解析することでその病態を明らかとした。すなわち、運動中の死腔率改善は対照より明らかに悪く、確かにフォンタン術後患者の換気亢進の一因であることは確認した。しかし、我々は軽度ではあるが明らかに低酸素血症を認めこれが換気亢進の大きな原因となっていることを初めて示した。この恒常的な換気亢進は軽度の動脈二酸化炭素分圧低下の原因であり、この低下は運動中の換気亢進の持続に密接に関わっていることを示した⁸⁾。したがって、VE/VCO₂ slope のフォンタン患者での重症度評価には限界があるのは当然と考えられる。しかしながら、慢性心不全の病態を併せ持つことから、成人で重要とされる中枢性の換気亢進機序も働いている可能性がある。そこで我々は二酸化炭素再呼吸法により二酸化炭素感受性を測定したところ約25%の患者、特に成人フォンタン患者で感受性亢進が確認された¹⁰⁾。すなわち、フォンタン患者の呼吸病態を知るには、一般的慢性心不全病態と特殊なフォンタン循環の組み合わせから十分に注意した解釈が必要であることを示すものであった。最近ではさらに体静脈肺静脈短絡や肝疾患の影響を考慮する必要がありさらに複雑な病態であると言える。我々はVE/VCO₂ slope と同等の意味を持つ最高負荷時の VE/VCO₂ がフォンタン患者の予後推定に有用であることを示した⁷⁾。このことは、フォンタン患者での VE/VCO₂ 上昇（換気効率低下）は肺内ガス交換異常に加えて低酸素血症をきたす病態がこの特異な循環の重症度と密接に関わっていることを示すものと考えている。

3) 術式の影響

APC が TCPC に比べその不整脈の頻度や血栓形成の面から明らかに劣り、また ECR が IAR よりその術後予後は良い傾向にある²⁰⁾。しかし、IAR と ECR の優劣は必ずしも明確でない。我々の検討では運動耐容能の面では APC と TCPC に差はなく、また、IAR と ECR にも明らかな差がないと言える^{15, 21)}。最近では心臓 MRI より流体力学的な評価が可能となりフォンタンルートのデザインと運動耐容能との関連が報告されている²²⁾。運動耐容能に対し明らかに良い影響があればそのデザインはフォンタン患者の予後に影響する可能性があり今後の発展が期待できるかもしれない。ただ、我々の施設で試みている off-pump フォンタン術は術後の臨床事故が少ない。これは、off-pump が可能であることが、房室弁操作等を必要としない元来条件の良い病態にあるのか、あるいはやはり off-pump による周術期の心筋障害の軽減が予後改善に繋がっているかは現時点では不明である。しかしながら、各術式の周術期を除いた遠隔期の成績ではその臨床事故の頻度にほとんど差がないのはやはりフォンタン循環の限界を示していると考えられる (Fig. 5)。

4) 心臓自律神経の影響：俊敏な心拍応答の欠如

一般に成人の非 CHD 患者での心臓自律神経活動 (CANA) の異常、すなわち、副交感神経活動低下と交感神経活動亢進は心不全患者の病態や重症度と密接に関連し、強力に予後と関連している^{23, 24)}。しかし、これらの事実や概念が CHD 術後患者に適用可能か否かについては不明であった。我々の検討から多くの CHD 患者では術後の CANA は異常であり、心不全の病態に加えて手術侵襲による除神経の影響が大きいことを明らかにした^{25, 26)}。特に手術回数の多い重症

患者では心拍変動 (HRV)、動脈圧受容体反射感受性 (BRS) そして心臓交換神経を評価した MIBG 所見などの CANA 指標が異常であった。これらの CANA 異常、特に HRV や BRS は副交感神経活動と密接に関連し、これら異常 (低下) は心拍応答低下に大きく影響していることを明らかにした²⁷⁾。したがって、心不全の重症度に加えて心拍応答が低下しており、無症状であるものの、これらの CANA 異常が運動耐容能低下の大きな要因となっている。さらには、洞機能異常と相まって²⁷⁾、これら患者の本来であれば頻拍で対応しなければならない脱水や低心拍出量の病態に対する循環維持機構が破綻しやすいことが推察される。

この事実はフォンタン術後にも当てはまるが、手術侵襲以上に心不全病態に加え、フォンタン循環そのものが CANA 異常の原因となっていることが推察された²⁸⁾。このフォンタン患者での CANA 異常の程度は大きく、興味深いことにこれら異常が、二心室修復された CHD 患者とは異なりフォンタン患者の臨床症状とあまり関連しないことである。例えば、HRV の高周波成分がほとんどないにもかかわらず患児は全く無症状であることはよく経験される。このような患者では何らかの病態管理で心拍数上昇が必要な場合にはアトロピンによる心拍上昇は見込めず、イソプロテレノロールやペーシング法に頼らざるを得ない。さらに、CANA 異常が強いため (例えば HRV が極端に少ないなど)、これら CANA 指標の値の幅が小さくフォンタン患者の重症度を鋭敏に反映できない可能性がある。この CANA 異常と臨床状態の乖離はこれら CANA 指標の予後との関連を見ても明らかである。二心室修復患者では HRV や BRS が成人非 CHD 患者と同様に予後推定に役立つのに比べ、フォンタン患者でのこれら指標の予後との関連はない²⁹⁾。しかし、これらの著明な異常はフォンタン循環を特色づけるものであることからさらに遠隔期での病態への関与を明らかにすることが必要と考える。

5) 心室同期性の影響：幅広い QRS は要注意

最近の心不全診療における不全心室の電気解剖学的同期性の重要性が強調されている。実際に非同期が予後悪化と関連し、再同期療法は心不全患者の予後を改善することが報告されている³⁰⁾。これらの概念は単心室患者でも同様である可能性が報告されている³¹⁾。我々は、体心室形態別の QRS 間隔の推移を調べたところ、左室型の QRS 幅が最も狭く、次いで右室、両心室型の順で拡大していることが示され、この QRS 幅は、対照ほど程度は強くないが、心室容積と密接に関連していた³²⁾。しかし、興味深いことに

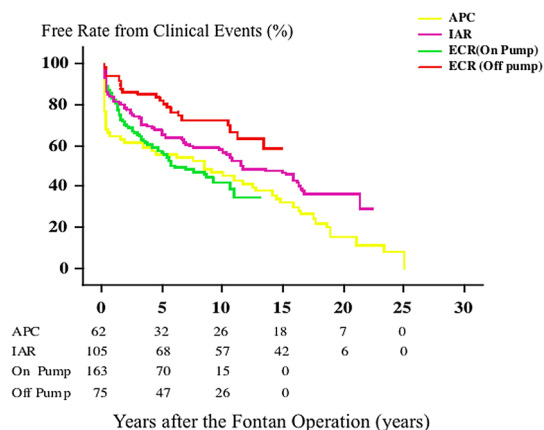


Fig. 5 Effect of type of Fontan repair on clinical events that required hospitalization

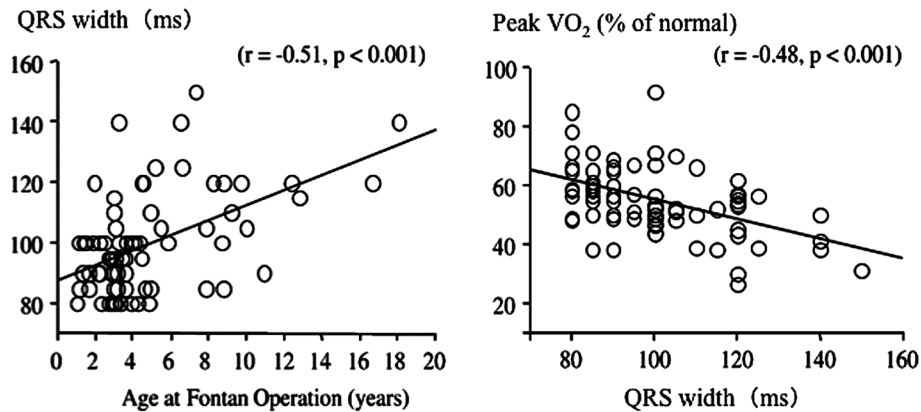


Fig. 6 Correlations between age at the time of Fontan operation and QRS width (left) and that between QRS width and aerobic exercise capacity [percent predicted peak oxygen uptake; (VO₂)] 10 years after the Fontan operation (right)

術後早期のQRS幅は術前から狭くならず不変で、更に、術後10年目のQRS幅は手術年齢と関連していた。また、QRS幅はpeak VO₂を規定している要因であることが明らかとなり^{32,33)} (Fig. 6), 術後遠隔期の心室同期性の維持には早期の心室容量負荷軽減が重要であることを示唆していた。また、QRS幅が不整脈時の血行動態破綻との関連が強く示唆された³⁴⁾。特に、成人フォンタン患者で体心室の収縮性が低下した場合には、頻拍中の血圧低下が著しく、CVP上昇や交感神経賦活と強く関わっており、フォンタン患者での体心室同期性の重要性が明らかとなった。

6) 難解な合併症

術後予後に密接に影響する合併症として、不整脈、蛋白漏出性胃腸症 (PLE), 血栓形成、肺動静脈瘻 (PAVF), 鋳型肺炎、肝機能障害、腎機能障害などがある。ここでは、その代表的な中で、PLEと血栓形成の合併症について述べたい。

a) PLE: 低心拍出量ではなく高CVPが発症の原因

術後遠隔期の4~13%に発症し、経年的に増加し、術後10および20年でPLE発症回避率は92および86%とされている³⁵⁾。我々の施設では2012年終了時に406例中26例 (6.4%) のPLEを経験した³⁶⁾。PLE発症の明確な機序は不明であるが、これまでに高CVP、炎症、そして低心拍出量がその原因と推察されてきた。また、腸管血流の低下とPLE発症との関連も注目されている。しかし、我々の術後の経時的な血行動態評価の結果から非左室型体心室に加え、術後早期の高CVP、特に12 (mmHg) 以上が唯一のPLE発症危険要因であり、また、術前の機能的片肺循環も将来のPLE発症に密接に関わっていた。しかしながら、心拍出量と将来のPLE時発症には関連

がなかった。さらに、PLE発症後の血行動態では低血圧が唯一のPLE血行動態の特色であった。これらの事実から、高い危険因子をもつ患者では、例えば片肺循環の患者へのフォンタン手術の適用は極力避けるべきであること、また、術後の高CVP、特に12 (mmHg) を超えた患者ではたとえ無症状であってもあらゆる戦略でCVP低下に務めるべきであることを示唆する。また、PLE患者では高いCVPかつ低い体血圧であることから必然的に腸管貫流圧は低下し抵抗指標 (resistive index) は悪化するの必然の結果であり腸管動脈抵抗上昇がPLEの原因であるという可能性には疑問を残す³⁷⁾。さらに、以前から指摘されているように、我々の検討からPLE患者では不整脈 (約30%) や血栓症 (約20%) 等他の合併症を併発し、発症前のフォンタン循環に問題を抱える場合が多いことが再確認された^{35,36)}。また、CVPが上昇する原因としてPAVFの存在を新たに呈示した。PAVFの存在は低酸素血症に加え、前負荷増大に繋がり、高心拍出量状態からCVP上昇をきたしPLEの原因となっている可能性を初めて示した。

PLEの予後は5年生存率が50%と極めて不良であることが報告されて以降、様々な治療法が試行されてきた。その結果、我々の成績も含め世界的にPLE発症後の予後は改善してきている。最近の血管拡張薬の進歩による発症後予後は発症後5年の死亡回避率は80%以上と改善している^{38,39)}。我々の5年生存率も約9割で10年生存率も約6割である³⁶⁾ (Fig. 7)。このことは、以前はPLE発症後寛解の得られない症例では心臓移植の対象とされたが^{40,41)}、現在では、これらの基準に再検討が必要で、加えてこのような重症な患者の遠隔期での管理が重要な課題となってきている。

b) 血栓形成：ストレス時の抗凝固が肝要

フォンタン術後患者の血栓形成はその対策を含め未解決な大きな問題である。一般的には、フォンタン循環での血栓は術後急性期や慢性期にかかわらず生じ^{42,43)}経過とともにそのリスクは増加し^{12,43)}、抗凝固剤非投与例で血栓関連の心事故が多いとされている¹²⁾。一般に血栓形成の危険因子を有する場合(血栓の存在、高CVP、低心拍出量、VV-shuntや開窓による右左短絡の存在、中等度以上の心室収縮性低下、APCでの拡大した右房、フォンタンルートに狭窄等)、心房頻拍性不整脈の既往がある場合等は積極的に抗凝固剤の投与を考慮するとされている⁴²⁾。フォンタン術後の血栓形成に関する病態を考えるうえでVirchowの3徴を考慮することは重要である。すなわち、血栓形成要因として血液組成(血栓凝固亢進)、

血管壁性状(内皮機能)、そして血流性状(鬱血、乱流)である⁴⁴⁾。一般に、フォンタン患者では止血凝固系ではアンチスロンビンやプロテインCなどの内因性抗凝固因子を含め多くの凝固因子は低下し⁴⁵⁾、内皮機能障害を反映しvon Willebrand因子は上昇し、また、血小板機能は亢進している⁴⁶⁾。加えて、フォンタン循環特有の右心系の血液鬱滞していることから血栓形成傾向にある。また、心不全病態もこれらVirchowの3徴に合致し、フォンタン患者では元来心不全を伴うことから常に念頭に置いた管理が求められる。我々の検討では、これまでと同様に術後早期と遠隔期に増加する傾向があった⁴³⁾。しかしながら、東洋系フォンタン患者では凝固系異常は西洋人と異なり出血の頻度も少なくないことが指摘されており⁴⁷⁾、このことは我々の症例にも当てはまる可能性がある。すなわち、血栓形成に比べ、喀血や脳出血の事故が比較的多く、抗凝固剤を中心とした治療には疑問の余地を残すと言える。

我々のフォンタン患者術後の抗凝固療法は原則的に心行動態不良を含めた危険因子(右左短絡遺残など)を考慮した抗凝固治療となっている。したがって、必ずしもワーファリン投与がこれら血栓形成の合併症低下に結びついていない結果であった。むしろ、ワーファリン使用例では止血関連の事故が多く、死亡率も高かった⁴³⁾(Fig. 8)。

我々の検討から、止血凝固線溶系は普段は豊富な関連因子の予備能力で異常な血栓事故が起きないように調整されていると考えられる。しかし、肝硬変患者と同様に⁴⁸⁾、感染、不整脈や手術などのストレス時に

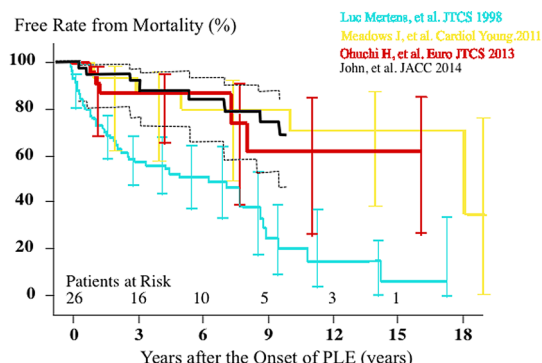


Fig. 7 The Kaplan-Meier survival curve after the onset of PLE in major institutes. The vertical lines indicate the 95% confidence interval

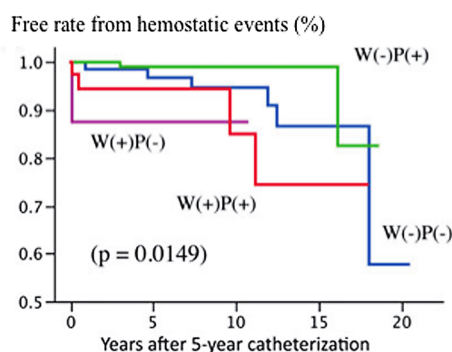
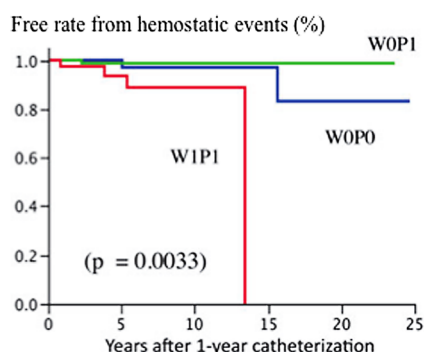


Fig. 8 The groups of W(+)P(+), W (+)P(-), W(-)P(+) and W(-)P(-) indicate patients with anticoagulant therapy with warfarin and antiplatelets, those with warfarin, those with antiplatelet and those without any anticoagulant, respectively. The Kaplan-Meier haemorrhagic event-free rate curves have been constructed in the major three sub-groups with fixed anticoagulant regimens (left) and the curves of the four sub-groups according to the four combinations of anticoagulant regimens at 5-year postoperative phases (right)

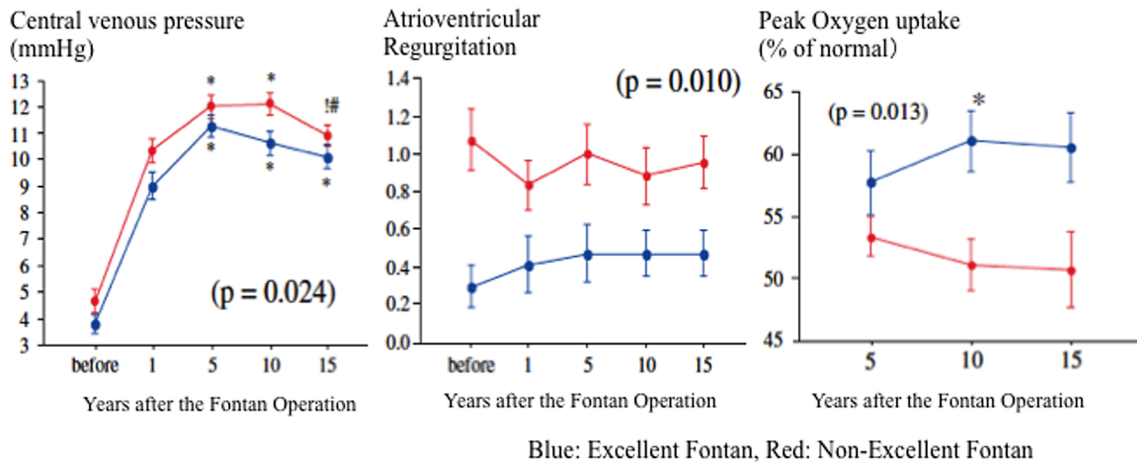


Fig. 9 Serial changes in central venous pressure, grading of atrioventricular valve regurgitation, and peak oxygen uptake (% of normal) in the excellent (blue) and non-excellent (red) long-term Fontan survivors who had undergone a complete serial assessment. The p values indicate the statistical significance of the effect of the group $\times$ follow-up years. *, !, # indicate $p < 0.05$ vs. 1, 5, and the 10 post-operative year corresponding values, respectively. Values are mean $\pm$ SE

はこれらの微妙な止血機構のバランスが崩れ、血栓形成や出血といった合併症を起こすと考えられる。したがって、今後のフォンタン術後患者の止血関連の合併症予防には患者選択と同様に患者の置かれた環境を考慮した流動的な綿密な戦略が欠かせないことを提唱した。

7) 良好なフォンタン：低 CVP、高酸素飽和度と良好な房室弁機能

フォンタン術後患者での合併症や併発する病態の割合が高いことは多く報告されてきている¹²⁻¹⁴⁾。したがって、これらの危険因子の解析結果が多く報告されているが、逆に、術後長期にわたりこれらの合併症を併発していないいわゆる“良好なフォンタン患者”が存在するのも事実である。これら患者の特色を明らかにすることでフォンタン患者の治療管理戦略の構築に有用な情報を含むと考えられる。

我々の施設ではフォンタン術後1年以降、5年ごとに心臓カテテル検査やCPXを含めた総合的術後評価を行い、その遠隔期成績向上を目指している。術後15年（術後12.6年以上経過）経過した201例中、165例が生存していた。その内91例で何らかの事故が発生し入院を要していた、すなわち、74例が事故に遭遇していなかった。その中で、我々の定義した良好なフォンタン循環の患者は47例（23%）であった⁴⁹⁾。これらの中で術後15年間すべて連続的に血行動態が評価された18例の特色は、CVPは術後5年の平均 11.3 ± 1.7 を最高に以降低下し、体心室駆出率は

53~56%と不変で、房室弁閉鎖不全がほとんどなく、動脈酸素飽和度は92~94%で推移し、Peak VO₂は58~61%と良好に維持されていた。抗血小板療薬の使用頻度は約39~60%と不変であったが、利尿剤の使用頻度は低下していた。

良好でないフォンタン患者に比較すると、良好フォンタン患者の特色は、一貫してCVPが低く、房室弁閉鎖不全がなく、運動耐容能が良好である特色を有していた（Fig. 9）。また、興味深いことに、心拍出量、肺および体血管抵抗、体心室収縮率に差がなかった。また、臨床事故の発生しなかった唯一の独立予測因子が高い酸素飽和度、すなわち、低酸素血症がないことであった。これらから見えてくることは、術後長期にわたってQOLの高い良好フォンタン患者である条件は、房室弁機能が良く、術後早期のCVPが低く、そして低酸素血症がないことである。したがって、現時点では、これらを3つの要因に焦点を当てることで良好な長期術後経過が期待できることを示唆している。注目したいのは、体心室収縮性や肺血管抵抗がこれら良好フォンタン患者の規定要因となっていない事実である。これらの結果を念頭においた長期戦略の重要性を示唆している。

8) 新たな病態の認識

a) 耐糖能異常

心血管事故予防を意識した心血管危険因としての内臓肥満を主体とし、高血圧と糖、脂質代謝異常を併せ持つ病態であるメタボリック症候群（MS）の重要

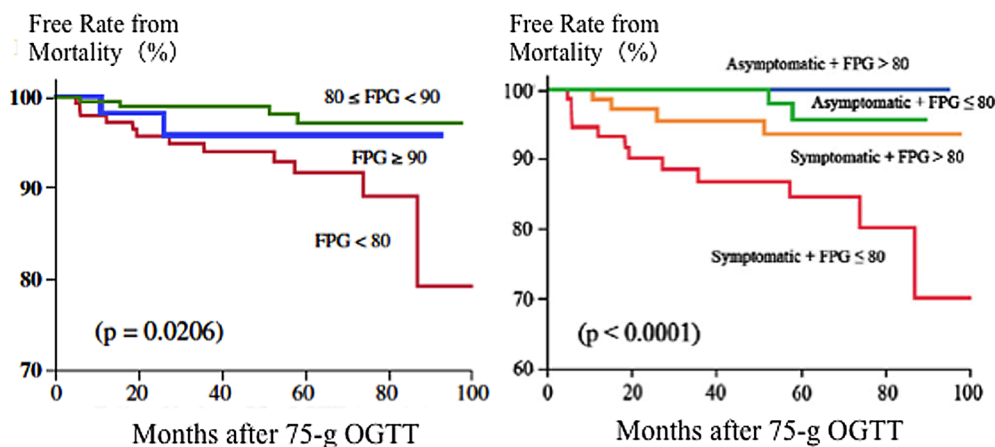


Fig. 10 The Kaplan-Meier all-cause mortality curves were stratified into 3 groups by the fasting plasma glucose level (FPG) (left) and were stratified into 4 groups based on the symptoms (symptomatic patients $\geq$ NYHA class II) (right)

性が認識されている⁵⁰⁾。MSでは、将来の心事故発生が約2倍高い⁵¹⁾。生活習慣に加えて、出生前の胎内環境、さらには出生後の成長様式がこの病態と密接に関連する⁵²⁾。すなわち、胎内発育に問題があり出生体重が小さいことが、将来の代謝異常と関連し、さらには有意に高い心事故と関連することが示唆されている。実際に低出生児体重児の小児期のインスリン感受性は低下している⁵³⁾。加えて、出生体重が小さい児が出生後早い時期の急速な体重増加、いわゆる“catch-up”は、むしろ将来の心事故増加に寄与する可能性が指摘されている^{54, 55)}。これら一連の関連はBarker仮説として提唱され⁵⁶⁾、多くの疫学研究がこの仮説を支持している。これらの背景は多臓器機能異常を有するフォンタン術後遠隔期の病態把握の一助になる可能性を示唆する。これまでに、出生体重、姑息術あるいは心室形態などの成長異常への影響に関心が向けられてきた⁵⁷⁾。体内発育異常や出生後の段階的姑息術の後に観察される手術関連や特異な循環に伴う成長異常とフォンタン手術後の“catch-up”はこれら患者の糖脂質代謝異常の背景を併せ持つことを意味する。

これらの背景を基に、我々はACHD患者、特に心不全病態に加えて肝腎機能障害の頻度の高いフォンタン術後患者の糖脂質代謝異常の有無とその臨床的意義を検討してきた。我々の成績では、フォンタン術後患者、二腔心修復術後とも対照群に比べ、高インスリン血症を示し、HbA1cは高い。しかしながら空腹時血糖はむしろ低めである^{58, 59)}。空腹時低血糖の頻度が健常者に比べ有意に高く、低酸素を有する未修復のチアノーゼ性ACHD患者に次いで多い。しかもACHD

全体の検討ではこの低血糖は死亡を含め入院を要する臨床事故と密接に関連していた⁵⁹⁾ (Fig. 10)。高頻度の低血糖による交感神経賦活やエネルギー供給不足は不整脈や心不全発症のリスクを高めることになり、これら病態の解明と対策が望まれる。一方、簡易なインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRは軽度上昇している。また、経口糖負荷試験(75g OGTT)ではフォンタン術後患者の約4割が耐糖能異常を示していた^{58, 59)}。この頻度は成人心不全患者の頻度と同等である⁶⁰⁾。さらに約15%の患者で糖尿病型を示し、これらの患者の予後不良と関連していることが示唆された⁵⁸⁾。成人心疾患に比較しフォンタン術後患者の年齢が極めて若年であることを考慮すれば、極めて高い頻度であり、今後、ますます増大するフォンタン術後患者の生活管理や治療においては着目すべき課題の一つと言える。

一方、MSに伴う耐糖能異常は脂質代謝とも密接に関わる。すなわち、過剰なブドウ糖やFFAといった中性脂肪の基質が大量に肝臓に流入し、VLDLが過剰に産生される。また、食後高血糖は、インスリン抵抗性と共にリポプロテインリパーゼ(LPL)活性を低下させ中性脂肪の異化を低下させる⁶¹⁾。一方、インスリン抵抗性によるVLDL分解が阻害され、中性脂肪に富むリポプロテインからHDL分画へのアポ蛋白やコレステロールエステルの転送が障害されHDLが減少する⁶²⁾。

成人心疾患では血清脂質異常と心事故の関連は明らかで、低HDLは高LDLとは独立した予後規定因子である⁶³⁾。興味深いことに、耐糖能異常では比較的低いLDLであっても70mg/dl以上では冠動脈疾患の

有意な危険因子である⁶⁴⁾。一方、我々の検討では、チアノーゼ性 CHD 患者の血清脂質は低く、特にチアノーゼを有する患者やフォンタン術後患者でその低下は著明である⁵⁸⁾。この脂質異常は小児フォンタン患者でも観察されている⁶⁵⁾。したがって、何らかの内因性のコレステロール代謝異常の存在を示唆する。以前より、チアノーゼ性心疾患患者の脂質異常、特に低脂質血症が指摘され冠動脈硬化の進行は少ないことが示唆されている⁶⁶⁾。したがって、フォンタン術後患者での虚血性心疾患の発症のリスクは少ない可能性がある。しかしながら、低脂質血症と心不全の予後不良との関連が示唆されることから⁶⁷⁾、これらの背景はフォンタン術後患者の栄養、免疫異常、心不全との関連も今後の重要な課題かも知れない。

b) フォンタン関連肝疾患

最近、フォンタン術後遠隔期での様々なこの特異な循環と関連した病態が明らかとなってきている。その中で最も重要な合併症が肝疾患である⁶⁸⁾。肝鬱血の長期化に伴い肝硬変やさらには肝臓癌が報告されるようになってきている⁶⁹⁾。肝臓実質の線維化の指標は確立しておらず、ウイルス性肝炎後と同様な手法での限界が示されており、特にフォンタン患者での肝臓線維化の血液学的手法を含め非侵襲的な評価は困難とされている⁷⁰⁾。したがって、現時点では肝臓癌発症に関してもその発症予測に関する知見が全くないのが現状である。また、肝硬変やそれに伴う門脈高血圧は様々な心筋や血行動態に影響し循環不全を引き起こすことが知られている⁷¹⁾。特に肝硬変を伴った患者では全身血管拡張に伴う高心拍出量を伴う心不全の存在が明らかとなりこれまでとは異なった心不全治療の構築が望まれる^{72, 73)}。

小児と成人フォンタン患者の相違

最近の世界的な動向として、成人先天性心疾患 (ACHD) 患者、特に複雑 CHD 術後患者が増加している。これまでの小児期フォンタン患者の臨床像がそのまま成人期のフォンタン患者に当てはまるか否かは不明であり、小児期の治療、管理戦略が成人フォンタン患者で適用か否かは重要な問題である。我々の検討から成人フォンタン患者の予後規定要因は小児フォンタン患者と同様な指標と差のある指標の存在が明らかとなった⁷⁴⁾。すなわち、高 CVP、CPX 指標、液性因子や低ナトリウム血症などは小児と成人フォンタン患者で臨床的意義は同様であった。しかし、心室形態 (非左室型) や低酸素血症は小児期では重要な予後規定要因であったが、成人ではこれらの要因の予後との

関連は消失していたが、腎機能や呼吸機能が大きく予後に関わる要因であることが明らかとなった。また、成人フォンタン患者では男性で予後が悪いという性差が明らかとなった。さらに、興味深いのは成人フォンタン患者では高インスリン血症が予後不良と関連したが、小児では予後と関連なく、むしろ、高インスリン血症の小児で予後が良い傾向にあった。

これら臨床指標の臨床的意義がフォンタン術後経過とともに絶えず変化していくことは、フォンタン術後患者を含め他の CHD 患者においても、心臓以外の他の臓器との関連も常に考慮しながら長期管理しなければならないことの重要性を示唆する。したがって、最近の胎児および成人先天性心疾患領域の発展を鑑みると、総合的な先天性心疾患医として大きな視野に立った医療を実践することが望まれている。

おわりに

今後成人フォンタン患者が就職、結婚、出産等の社会参加する機会が多くなる。これまでのフォンタン患者の研究のほとんどが縦断的な研究で、しかも小児期に限定されていた。この点、我々の行っている継続的な病態観察が、より多くの情報を提供でき、患者の小児から成人期へ、さらには壮年期の人間形成と地域社会への参画の大きな手助けとなることを期待している。さらには、より良いフォンタン手術介入へのフィードバックを可能とするとともに、今後の運動処方や薬剤の介入試験を可能とする資料を提供する可能性を期待している。フォンタン術後遠隔期の問題は患者の成長とともに多くの不都合な問題が明らかとなりつつあるが、依然としてその全貌は不明である。今後の課題として、心血管病態と密接に関わる生活習慣病や心腎あるいは心肝連関を含めた我々の総合的な研究に加え、精神心理学的側面を加える必要がある。生涯発達医療として全人的にフォンタン患者の QOL 向上を含めた遠隔期成績改善に繋がる臨床研究を継続したいと考えている。

最後に、小児循環器の世界へのきっかけを作って頂いた旧いわき市立磐城共立病院の長井靖夫先生、常に医師や指導者としての生き様を示してくださった国立循環器病センター初代小児科部長の神谷哲郎先生、国立循環器病センターの実力をまざまざと魅せてくださった小児外科部長の八木原俊克先生、今回推薦をして頂いた新垣義夫先生、小野安生先生、国立循環器病センター解開設より日本の小児循環器をリードしてきた旧国立循環器病センタースタッフの越後茂之先生、

山田修先生，同門の先輩，同輩，後輩の先生方，生理機能検査の技師，病棟の看護師，そして，いつも支えてくれている家族に感謝しながら筆を擱きたい。

引用文献

- 1) d'Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, et al: The Fontan procedure: Contemporary techniques have improved long-term outcomes. *Circulation* 2007; **116** Suppl: I157–I164
- 2) 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
- 3) Arena R, Myers J, Guazzi M: The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev* 2008; **13**: 245–269
- 4) Ohuchi H, Nakajima T, Kawade M, et al: Measurement and validity of the ventilatory threshold in patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 1996; **17**: 7–14
- 5) 大内秀雄，加藤義弘，中島徹，ほか：小児心疾患患児の心臓リハビリテーション。日小児循環器会誌 1996; **12**: 411–419
- 6) Diller GP, Giardini A, Dimopoulos K, et al: Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *Eur Heart J* 2010; **31**: 3073–3083
- 7) Ohuchi H, Negishi J, Noritake K, et al: Prognostic value of exercise variables in 335 patients after the Fontan operation: A 23-year single-center experience of cardiopulmonary exercise testing. *Congenit Heart Dis* 2015; **10**: 105–116
- 8) Ohuchi H, Ohashi H, Takasugi H, et al: Restrictive ventilatory impairment and arterial oxygenation characterize rest and exercise ventilation in patients after fontan operation. *Pediatr Cardiol* 2004; **25**: 513–521
- 9) Yamada K, Asanoi H, Ueno H, et al: Role of central sympathoexcitation in enhanced hypercapnic chemosensitivity in patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; **148**: 964–970
- 10) Ohuchi H, Wakisaka Y, Watanabe K, et al: Impact of central hypercapnic chemosensitivity on enhanced ventilation in patients after the Fontan operation. *Int J Cardiol* 2007; **121**: 36–43
- 11) Giardini A, Specchia S, Gargiulo G, et al: Accuracy of oxygen uptake efficiency slope in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2009; **133**: 74–79
- 12) Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, et al: Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* 2008; **117**: 85–92
- 13) d'Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, et al: Redefining expectations of long-term survival after the Fontan procedure: twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. *Circulation* 2014; **130** Suppl 1: S32–S38
- 14) Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, et al: 40-year follow-up after the Fontan operation: Long-term outcomes of 1,052 patients. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**: 1700–1710
- 15) Ohuchi H, Yasuda K, Hasegawa S, et al: Influence of ventricular morphology on aerobic exercise capacity in patients after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1967–1974
- 16) Mahle WT, Wernovsky G, Bridges ND, et al: Impact of early ventricular unloading on exercise performance in preadolescents with single ventricle Fontan physiology. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1637–1643
- 17) Grant GP, Mansell AL, Garofano RP, et al: Cardiorespiratory response to exercise after the Fontan procedure for tricuspid atresia. *Pediatr Res* 1988; **24**: 1–5
- 18) Ohuchi H, Katou Y, Arakaki Y, et al: Alveolar-arterial gas tension differences during progressive exercise in patients after the Fontan operation. *Jpn Circ J* 1997; **61**: 402–412
- 19) Ohuchi H, Arakaki Y, Yagihara T, et al: Cardiorespiratory responses to exercise after repair of the univentricular heart. *Int J Cardiol* 1997; **58**: 17–30
- 20) Bossers SS, Helbing WA, Duppen N, et al: Exercise capacity in children after total cavopulmonary connection: lateral tunnel versus extracardiac conduit technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; **148**: 1490–1497
- 21) Kumar SP, Rubinstein CS, Simsic JM, et al: Lateral tunnel versus extracardiac conduit Fontan procedure: A concurrent comparison. *Ann Thorac Surg* 2003; **76**: 1389–1396
- 22) Bossers SS, Cibis M, Gijzen FJ, et al: Computational fluid dynamics in Fontan patients to evaluate power loss during simulated exercise. *Heart* 2014; **100**: 696–701
- 23) Schrier RW, Abraham WT: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; **341**: 577–585
- 24) Floras JS: Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 375–385
- 25) Ohuchi H, Suzuki H, Toyohara K, et al: Abnormal cardiac autonomic nervous activity after right ventricular outflow tract reconstruction. *Circulation* 2000; **102**: 2732–2738
- 26) Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, et al: Stratification of pediatric heart failure on the basis of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities in patients with congenital heart disease. *Circulation* 2003; **108**: 2368–2376
- 27) Ohuchi H, Watanabe K, Kishiki K, et al: Heart rate dynamics during and after exercise in postoperative congenital heart disease patients. Their relation to cardiac autonomic nervous activity and intrinsic sinus node dysfunction. *Am Heart J* 2007; **154**: 165–171
- 28) Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, et al: Abnormalities of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities relate poorly to functional status in fontan patients. *Circulation* 2004; **110**: 2601–2608
- 29) Ohuchi H, Negishi J, Miyake A, et al: Long-term prognostic value of cardiac autonomic nervous activity in postoperative patients with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2011; **151**: 296–302
- 30) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al: Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1539–1549
- 31) Enomoto Y, Aoki M, Nakamura Y, et al: Successful Fontan completion after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2012; **125**: e655–e658
- 32) Ohuchi H, Miyazaki A, Wakisaka Y, et al: Systemic ven-

- tricular morphology-associated increased QRS duration compromises the ventricular mechano-electrical and energetic properties long-term after the Fontan operation. *Int J Cardiol* 2009; **133**: 371–380
- 33) Westhoff-Bleck M, Norozi K, Schoof S, et al: QRS duration in Fontan circulation in adults: A predictor of aerobic capacity. *Int J Cardiol* 2009; **132**: 375–381
 - 34) Ohuchi H, Miyazaki A, Watanabe T, et al: Hemodynamic deterioration during simulated supraventricular tachycardia in patients after the Fontan operation. *Int J Cardiol* 2007; **117**: 381–387
 - 35) Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, et al: Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: An international multicenter study. PLE study group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **115**: 1063–1073
 - 36) Ohuchi H, Yasuda K, Miyazaki A, et al: Haemodynamic characteristics before and after the onset of protein losing enteropathy in patients after the Fontan operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; **43**: e49–e57
 - 37) Rychik J, Gui-Yang S: Relation of mesenteric vascular resistance after Fontan operation and protein-losing enteropathy. *Am J Cardiol* 2002; **90**: 672–674
 - 38) Meadows J, Jenkins K: Protein-losing enteropathy: Integrating a new disease paradigm into recommendations for prevention and treatment. *Cardiol Young* 2011; **21**: 363–377
 - 39) John AS, Johnson JA, Khan M, et al: Clinical outcomes and improved survival in patients with protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 2014; **64**: 54–62
 - 40) Brancaccio G, Carotti A, D'Argenio P, et al: Protein-losing enteropathy after Fontan surgery: Resolution after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; **22**: 484–486
 - 41) Schumacher KR, Gossett J, Guleserian K, et al: Fontan-associated protein-losing enteropathy and heart transplant: A Pediatric Heart Transplant Study analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015; **34**: 1169–1176
 - 42) Jacobs ML, Pourmoghadam KK: Thromboembolism and the role of anticoagulation in the Fontan patient. *Pediatr Cardiol* 2007; **28**: 457–464
 - 43) Ohuchi H, Yasuda K, Miyazaki A, et al: Prevalence and predictors of haemostatic complications in 412 Fontan patients: Their relation to anticoagulation and haemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; **47**: 511–519
 - 44) Lip GY, Gibbs CR: Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 1424–1426
 - 45) Tomkiewicz-Pajak L, Hoffman P, Trojnarowska O, et al: Abnormalities in blood coagulation, fibrinolysis, and platelet activation in adult patients after the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; **147**: 1284–1290
 - 46) Kajimoto H, Nakazawa M, Murasaki K, et al: Increased P-selectin expression on platelets and decreased plasma thrombomodulin in Fontan patients. *Circ J* 2009; **73**: 1705–1710
 - 47) Cheung YF, Chay GW, Ma ES: Ethnic differences in coagulation factor abnormalities after the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol* 2006; **27**: 96–101
 - 48) Monroe DM, Hoffman M: The coagulation cascade in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2009; **13**: 1–9
 - 49) Ohuchi H, Ono S, Tanabe Y, et al: Long-term serial aerobic exercise capacity and hemodynamic properties in clinically and hemodynamically good, “excellent”, Fontan survivors. *Circ J* 2012; **76**: 195–203
 - 50) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; **112**: 2735–2752
 - 51) Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al: DECODE Study Group: Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 1066–1076
 - 52) Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, et al: Fetal origins of adult disease: Strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002; **31**: 1235–1239
 - 53) Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al: Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2053–2063
 - 54) Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, et al: Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1802–1809
 - 55) Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, et al: Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001; **322**: 949–953
 - 56) Barker DJ: Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; **311**: 171–174
 - 57) Hessel TW, Greisen G, Idorn L, et al: Somatic growth in 94 single ventricle children—comparing systemic right and left ventricle patients. *Acta Paediatr* 2013; **102**: 35–39
 - 58) Ohuchi H, Miyamoto Y, Yamamoto M, et al: High prevalence of abnormal glucose metabolism in young adult patients with complex congenital heart disease. *Am Heart J* 2009; **158**: 30–39
 - 59) Ohuchi H, Yasuda K, Ono S, et al: Low fasting plasma glucose level predicts morbidity and mortality in symptomatic adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2014; **174**: 306–312
 - 60) Swan JW, Anker SD, Walton C, et al: Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 527–532
 - 61) Coppack SW, Jensen MD, Miles JM: In vivo regulation of lipolysis in humans. *J Lipid Res* 1994; **35**: 177–193
 - 62) Howard BV: Insulin actions in vivo: Insulin and lipoprotein metabolism, in Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, et al (eds): *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 2nd ed. Vol. 1. New York: John Wiley and Sons, 1997, pp 531–539
 - 63) Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al: Treating to New Targets Investigators: HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1301–1310
 - 64) Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, et al: LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**: 830–835
 - 65) Whiteside W, Tan M, Yu S, et al: Low total, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, and non-high-density lipoprotein cholesterol levels in patients with complex congenital heart disease after Fontan palliation. *J Pediatr* 2013; **162**: 1199–1204

-
- 66) Fyfe A, Perloff JK, Niwa K, et al: Cyanotic congenital heart disease and coronary artery atherogenesis. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 283–290
 - 67) Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD: The endotoxin-lipo-protein hypothesis. *Lancet* 2000; **356**: 930–933
 - 68) Rychik J, Veldtman G, Rand E, et al: The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatr Cardiol* 2012; **33**: 1001–1012
 - 69) Asrani SK, Warnes CA, Kamath PS: More on hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure. *N Engl J Med* 2013; **369**: 490
 - 70) Wu FM, Jonas MM, Opatowsky AR, et al: Portal and centrilobular hepatic fibrosis in Fontan circulation and clinical outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2015; **34**: 883–891
 - 71) Mori M, Aguirre AJ, Elder RW, et al: Beyond a broken heart: Circulatory dysfunction in the failing Fontan. *Pediatr Cardiol* 2014; **35**: 569–579
 - 72) Hebson CL, McCabe NM, Elder RW, et al: Hemodynamic phenotype of the failing Fontan in an adult population. *Am J Cardiol* 2013; **112**: 1943–1947
 - 73) Iwakiri Y, Groszmann RJ: The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006; **43** Suppl 1: S121–S131
 - 74) Ohuchi H, Yasuda K, Miyazaki A, et al: Comparison of prognostic variables in children and adults with Fontan circulation. *Int J Cardiol* 2014; **173**: 277–283