

成人先天性心疾患の心血管機能 第2報： 至適血行動態を目指した左心低形成症候群の治療戦略

齋木 宏文^{1,2)}, 榎田 聖子^{1,3)}, 栗嶋 クララ^{1,4)}, 金 晶恵¹⁾, 築 明子¹⁾,
岩本 洋一¹⁾, 石戸 博隆¹⁾, 増谷 聡¹⁾, 先崎 秀明¹⁾

¹⁾ 埼玉医科大学総合医療センター小児循環器

²⁾ メイヨークリニック循環不全研究室

³⁾ 榊原記念病院循環器小児科

⁴⁾ いわき市立総合磐城共立病院

Report from the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Research Committee on Cardio-Vascular Function in Adult Patients with Congenital Heart Disease: Treatment Strategy for Hypoplastic Left Heart Syndrome Based on the Cardiovascular Pathophysiology

Hirofumi Saiki^{1,2)}, Seiko Kuwata^{1,3)}, Clara Kurishima^{1,4)}, JohnHey Kim¹⁾, Akiko Yana¹⁾,
Yoichi Iwamoto¹⁾, Hirotaka Ishido¹⁾, Satoshi Masutani¹⁾, and Hideaki Senzaki¹⁾

¹⁾ Division of Pediatric Cardiology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Saitama, Japan

²⁾ Circulatory failure laboratory, Division of Cardiovascular diseases, Mayo Clinic, MN, USA

³⁾ Division of Pediatric Cardiology, Sakakibara Heart Institute, Tokyo, Japan

⁴⁾ Division of Pediatrics, Iwaki Kyouritsu Hospital, Fukushima, Japan

Hypoplastic left heart syndrome has been considered to be one of the most challenging congenital heart diseases with a high mortality. Early postoperative mortality after the first stage intervention has dramatically improved due to advances in perioperative management and surgical technique. Nonetheless, mid- and long-term mortality and morbidity are still suboptimal, and improvement of quality of life including neurodevelopmental outcome remains to be accomplished. This syndrome has both intrinsic and acquired cardiovascular functional abnormalities, constructing a complex pathophysiology that needs to be understood. In this review, we summarize and discuss cardiovascular pathophysiological characteristics inherent to this unique syndrome.

Keywords: Hypoplastic left heart syndrome, bilateral pulmonary arterial banding, Fontan circulation, pathophysiology, outcome

左心低形成症候群は、最近まで救命率が著しく低い最重症先天性心疾患のうちのひとつであったが、周術期管理の改善と外科手術の向上に伴い、術後早期の生命予後は飛躍的に改善した。しかしながら、早期のみならず、中長期生命予後の更なる改善の余地があり、精神神経発達を含めたより高い生活の質の向上には今尚課題が残されている。本疾患群は、先天的な心血管機能異常に加え、我々が手を加えた結果にも起因する心血管機能異常を包含し、きわめて複雑な病態を形成しうる。本稿では HLHS 患者が、胎児期から Fontan 型修復を経て成人する過程に内在する循環動態の特徴に関し、これまでの治験をもとに考察し、左心低形成症候群の更なる予後改善の方策を科学したい。

2016 年 6 月 10 日受付, 2017 年 4 月 21 日受理

著者連絡先: 〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981 埼玉医科大総合医療センター 総合周産期センター 小児循環器 先崎秀明
doi: 10.9794/jspccs.33.269

はじめに

左心低形成症候群 (HLHS) は左心室から大動脈近位部に至る解剖学的低形成を特徴とする疾患群であり、狭義には僧帽弁・大動脈弁から近位大動脈低形成とこれらと関連する左室内腔低形成、広義には大動脈弁下から大動脈弁および近位大動脈低形成を伴う単心室疾患が該当する。長期生存には Norwood 手術による大動脈再建術が必須であり、最重症先天性心疾患の一つと考えられてきたが、病態生理の理解とあいまった周術期管理の改善に伴い、術後早期の生命予後は飛躍的に改善した。しかしながら、一方で、長期的な生命予後・発達予後は未だ改善の余地が多分にあるのも現実である。我々は、日本小児循環器学会学術委員会における成人先天性心疾患の心血管機能に関する研究委員会の課題の一つとして、本疾患の動脈管に依存する特異な血行動態と、大動脈に大規模な再建術を加える特徴に着目して、左心低形成症候群の生命および神経学的予後は血管および心室の特徴に影響を受けると仮説を立て検討を重ねてきた¹⁻³⁾。HLHS 循環に内在する循環の問題点は、短期的には変動する容量負荷・圧負荷・チアノーゼ、長期的には弁および心血管機能異常・凝固免疫機能異常・中枢神経循環障害・末梢臓器機能不全など、複数の他の先天性心疾患の特徴を統合した病態が基本である。したがって、それぞれの治療段階における本疾患の循環管理は他の心内構造異常における治療指針の bottom line にもなっているといえよう。本稿では HLHS 患者が、胎児期、新生児期から Fontan 型修復を経て成人する過程に内在する循環動態の脆弱性を総括し、これらに対するエビデンスに基づいた対策を討論したい。

左心低形成症候群の予後

左心低形成症候群は全先天性心疾患の 2~3%、すなわち 10,000 出生に対しおよそ 2~3 人が出生する⁴⁾。Gordon らはカリフォルニア州の死亡統計を用いて HLHS の死亡率が 2000 年代に入って顕著に低下したことを報告している⁵⁾。また Karamlou らもアメリカの複数施設の入院症例のデータを用いて、1990 年代には 86% という著しく高い死亡率が、2000 年代には 24% にまで劇的に低下したと報告し、Norwood 手術普及の成果であると考察している⁶⁾。しかしながら、Norwood 術後の生存退院率上昇に対して、その後 Glenn, Fontan と向かう interstage での死亡率の高さが、全体の生存率を下げていることも報告され、Norwood 術

後循環の不安定性が指摘されてきた^{7,8)}。右室-肺動脈シャントで肺血流供給を調節・安定させる Norwood 手術変法や、両側肺動脈絞扼術を準備手術とした二期的 Norwood 手術を行う戦略が検討されたが、その interstage mortality に対する予防効果はきわめて制限的であり^{7,9-11)}、最終的には在宅モニタリングの有効性が高かったという報告も、Norwood 術後循環に内在する不安定性を浮き彫りにしているといえよう¹²⁾。

また HLHS の児では、正常小児と比較し、あるいは他の単心室疾患と比較しても、精神発達予後が不良であることも多く報告されている¹³⁻¹⁵⁾。術式の影響は最小限とされる一方^{13,16)}、HLHS に合併する遺伝疾患の影響¹⁶⁾や胎内での脳循環の影響¹⁷⁾以外にも、初回手術後入院期間の長さとの関連が報告され¹³⁾、新生児期急性期の手術侵襲を含めた脳循環不全が、発達や認知機能に影響を与えている可能性が考えられる。さらに、10 歳以降の中期的発達を指標とした検討でも発達遅滞が指摘されており¹⁴⁾、これらは術後早期だけでなく、Fontan 循環到達後にも神経発達遅滞を引き起こす中枢循環障害が併発している可能性も示唆する。成人の検討では心不全や心拍出量低下が認知機能に強く影響することが示されており^{18,19)}、先天性心疾患児で脳血流調節のメカニズムを検討した我々の研究でも、6 歳時点の発達は、中枢神経系循環維持機構が強く動員されている症例、すなわち脳血流動員予備能が低下している症例において不良であった²⁰⁾。したがって、術後心血管機能不全、循環不全の影響を反映した中枢神経循環の不安定性が脳機能発達に及ぼす影響は、これまでほとんど着目されていなかったが、今後、精神発達に寄与する因子として、新たに認識されるべきものであり、適切な発達あるいは心疾患修復後の catch-up には、脳血流維持をも考慮した循環管理が非常に重要な役割を持つと推察される。Norwood 手術前後に関わらず、中枢神経循環と冠循環は大動脈の近接した部分（頸動脈・冠動脈）から栄養されることを考慮すると、大動脈近位部循環の安定は冠循環改善・中枢神経循環改善を介して最終的に生命・神経予後改善に繋がらうと思われる。左心低形成症候群では循環そのものの不安定性を念頭に置きつつ、いかに中心動脈から冠・頸動脈に向かう血流を最適化するかが肝要であろう。

新生児期から乳児早期における 段階的治療選択の重要性

出生早期の HLHS 循環では肺循環と冠動脈・中枢

神経循環を含む体循環の大部分が肺動脈から分配されることに加え、肺動脈と体循環をつなぐ動脈管の性質によって更に修飾を受ける。このことは体循環、冠動脈循環維持の代償に需要を大きく超過した肺循環血液量と肺鬱血が連動する機能構造を意味し、それに伴って容易に呼吸仕事が増大することを意味する。しばしば用いられる窒素吸入療法は低酸素吸入と高めの血中二酸化炭素レベルを保つことによって必要な換気量を保ちながら肺泡内酸素濃度を下げ、肺血管抵抗を高く保つことによって体循環血液量確保を目指す治療である²¹⁾。十分な利尿が得られれば代謝性アシデミアと多呼吸を予防でき、それによって呼吸仕事の抑制にも貢献する。また二酸化炭素濃度の維持は脳への酸素供給も改善する。一方で、肺血管抵抗を高く維持しても肺血流過多が前提にある管理が継続するため、最終的には児の予後を悪化させる可能性が報告されている²²⁻²⁴⁾。したがって一旦胎児循環から新生児循環への適応に成功すれば、可及的速やかに成長可能な循環の確立への舵を切る必要がある。Norwood手術のほか^{25, 26)}、両側肺動脈絞扼術(Bil-PAB)を介した二期的Norwood手術^{11, 27, 28)}、更にはBil-PAB後数か月を経て一期的に部分的右室バイパス手術まで完了するNorwood-Glenn手術を選択することができるが、前述のように、これまでの検討では術式にかかわらず、長期的生命予後、神経学的予後は大きな影響を受けないことが報告された^{9, 13, 29)}。ただし低出生体重児や消化管奇形などのハイリスク児においてはBil-PABの有用性が示唆されている³⁰⁾。我々は人工心肺を避けることができるBil-PABおよびHybrid手術が新生児期Norwood手術に比した明確な低侵襲性を特徴とするにもかかわらず予後に差がないことに疑問を持ちBil-PABの問題点を検討した¹⁾。

Norwood手術と両側肺動脈絞扼術

まずはじめに、左心低形成症候群の胎児における循環を考えると、両側肺動脈絞扼術の循環特性がよく理解できる。そもそも正常の胎児循環におけるductal Archと大動脈峡部の存在は、動脈管を通る酸素飽和度の低い右室からの血流が、ductal Archによりスムーズに下半身に向かい、かつ、大動脈峡部によりさらにその血流動態が担保され、逆に左室からの酸素飽和度の高い血流は大動脈峡部の存在により、より選択的に冠・脳循環に行くように設定された実に絶妙な構造となっている。重要なことに、左室からの血流が脳に向かわない大動脈弁閉鎖や、向かいづら大動脈狭窄を伴う左心低形成症候群の冠・脳循環において

は、このductal archと大動脈峡部の構造がかえって、動脈管からの血流が向かうのを妨げる構造となり、脳循環にとってはきわめて不利な状況を生み出していることを理解する必要がある。実際に、これまで多くの研究者が、左心低形成症候群の脳循環は胎児期から異常であることを示唆している^{17, 31-33)}。たとえば、左心低形成症候群では、脳の発達と密接な関係をもつ出生時頭囲が他の先天性心疾患と比較して、有意に小さいことや^{33, 34)}、胎児エコーにおける脳血管血流パターンの異常などが明らかとなっている^{32, 34)}。我々も、胎児循環におけるコンピュータシミュレーションにおいて、胎児期における左心低形成症候群の脳循環障害の主因は、酸素飽和度の低い血流が脳を還流することよりも、脳血流量低下自体であることを解明した³⁾。左心低形成症候群（特に大動脈順行性血流が少ないもの）における両側肺動脈絞扼術は、基本、この脳、冠循環が不足する胎児循環を維持することを意味するゆえに、両側肺動脈絞扼術後は、なおも脳、冠循環にとってつらい循環であるかは容易に推察できよう。

我々は実際に、血中二酸化炭素濃度等の呼吸条件は大きな変動はない条件で、脳動脈血流波形を超音波ドップラーを用いて両側肺動脈絞扼術前後で比較・検討してみた¹⁾。体循環を動脈管を経由した血流で維持していた術前には、脳梁周囲動脈、中大脳動脈血流は拡張期にも維持されていたにもかかわらず、両側肺動脈絞扼術後早期から脳梁周囲動脈近位部血流の正常波形からの逸脱、中大脳動脈拡張期血流の途絶・逆流を認める症例を散見した(Fig. 1)。これらの症例の術後安定期におけるカテーテル検査データは、同時期のNorwood症例と比較して下肢側動静脈酸素飽和度較差が同様であったのに対し(Bil-PAB $26.7 \pm 8.5\%$, Norwood $25.9 \pm 6.4\%$, n.s.)、中枢神経側動静脈酸素飽和度は有意な較差拡大を認め(Bil-PAB $33.3 \pm 8.1\%$, Norwood $23.6 \pm 8.1\%$, $p=0.009$)、術後早期と同様に著明な脳血流量低下を示唆した(検査時Hb値Bil-PAB $14.4 \pm 1.8 \text{ g/dL}$, Norwood $14.4 \pm 1.6 \text{ g/dL}$)。更に両側絞扼術後期間が長くなるにつれ、中枢神経側血流量の低下は顕著となり、Norwood術後循環と比較して、Bil-PAB循環では術後3か月の経過観察でおよそ30%、半年で50%の脳血流減少が示唆された。また、Norwood術後脳血流は心拍出量増加に伴って増加する傾向が認められる一方、Bil-PAB症例では体循環側拍出量増加に伴って有意に減少した。これらは遠位大動脈から大動脈弓に明らかな形態的狭窄と圧較差がない症例に限定した検討結果であり、仮に狭窄があれば更に脳血流低下に拍車をかけると推定される。Fig. 1

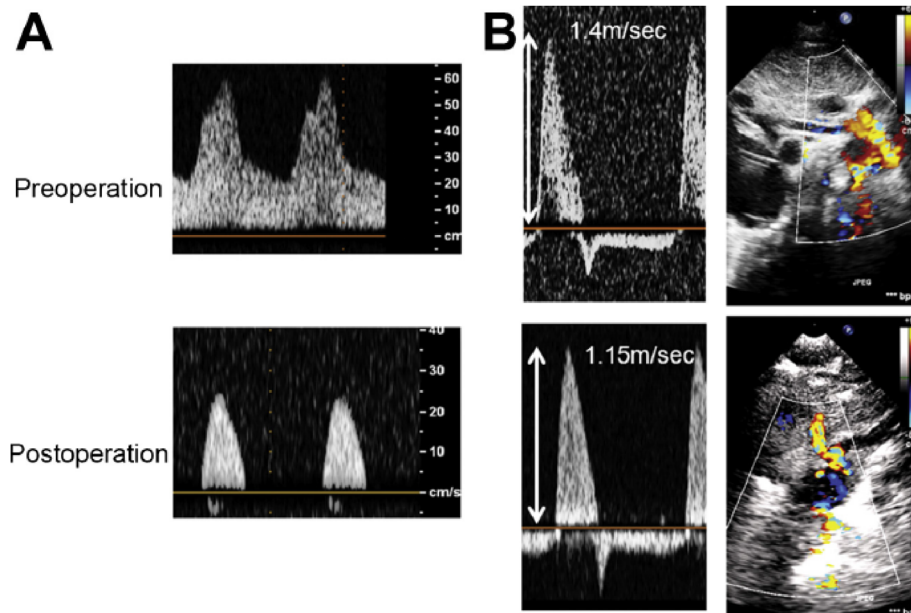


Fig. 1 A: Representative blood flow waveform in mid-cerebral artery before and after bilateral pulmonary arterial banding. Representative mid-cerebral arterial blood flow pattern before and after operation were shown. As compared to preoperative blood flow, systolic blood flow was markedly suppressed and diastolic blood flow was blunted. B: Blood flow pattern in aortic isthmus before and after bilateral pulmonary banding. Representative blood flow pattern of aortic isthmus before and after bilateral pulmonary banding is shown. As compared to preoperative blood flow pattern, systolic velocity and time duration was suppressed, and diastolic reverse flow was rather increased, suggesting decreased net cerebral blood flow in this case

に示す大動脈峡部血流波形の特徴からは、諸家の報告にもあるように^{35,36)}、絞扼による前負荷低下と後負荷上昇が相まっての心室1回拍出量の著明な減少が収縮期頭部側血流の減少に関わり、さらに拡張期には下行大動脈から肺動脈への引き込み血流が減少することによって下行大動脈から大動脈峡部へ向かう血流方向の慣性力の低下とともに頭部の autoregulation からの逸脱が原因として推察されるが、この病態の詳細なメカニズムは更に検討を要する。この知見は長時間の人工心肺手術を要する Norwood 手術後の中期神経予後が、人工心肺を要さない両側肺動脈絞扼術と差がないことを論理的に説明するうえで非常に重要である。

一方、両側肺動脈絞扼術後の遠位大動脈狭窄による上行大動脈-大動脈弓間血流不足に対する対策として考案された主肺動脈-無名動脈間 reverse shunt は、BiPAB の中枢神経血流低下・冠血流低下のデメリットを補填する可能性があるが、banding の抵抗や血管拡張薬の使用によって拡張期 steal が増加する可能性も考慮しておく必要があるかもしれない²⁰⁾。Baba らが少数症例の後方視的検討で示したように、統計学的

には有意でないものの神経学的合併症の頻度が高い傾向はあり、中枢神経系微小血栓・塞栓の可能性を解決できることが前提と考えられる³⁷⁾。

我々の報告に追従し、循環 simulation を用いた Bil-PAB における循環特性が相次いで報告された³⁸⁻⁴⁰⁾。これらはいずれも Bil-PAB における体-肺循環バランスの維持、中枢・冠循環維持の至適範囲が狭いことを明らかにしたものであり、厳密な絞扼手術が実施されれば適切な運用の可能性のあるものの、成長を視野に入れた安定した循環維持が困難な可能性を示唆していた。重要なことに、これらの報告では動脈管に stent 留置を併用した (Hybrid 手術) 場合に ductal arch 中枢側に生じる impedance mismatch について言及されていない。次のセクションではこの動脈管 stent の功罪について議論する。

Bil-PAB における動脈管 stent の功罪

動脈管を維持する戦略として動脈管ステントと PGE1 持続静注が選択されうる。動脈管ステントはそもそも細い血管をステントの支持圧を用いて押し広げ

Table 1 Hemodynamics and mode for maintaining ductus arteriosus in Hypoplastic Left Heart Syndrome

	PGE1 (n=6)	Stent (n=6)	p value
Heart rate (bpm)	139±7.0	132±7.8	0.21
Qp/Qs	1.3±0.6	1.7±0.5	0.25
Cardiac index (L/min/m ²)	3.7±0.66	2.7±0.28	0.028
Systolic pressure (mmHg)	64±8.3	80±8.4	0.018
Mean pressure (mmHg)	45.8±7.5	56.6±5.9	0.045
Pulse pressure (mmHg)	24.3±3.2	32.5±8.3	0.11
PG isthmus (mmHg)	6.7±2.1	6.0±10.4	0.92
PG ductus (mmHg)	0	0.8±1.8	0.30
Systemic resistance	11.1±2.8	18.0±2.8	0.015
Systemic SV Index (mL/m ²)	30.2±10.5	20.9±2.0	0.089
Total SV Index (mL/m ²)	59.2±13.8	55.9±8.1	0.66
Systemic Ea (mmHg/mL)	2.3±0.8	3.9±0.6	0.010
Total Ea (mmHg/mL)	1.1±0.2	1.5±0.1	0.011

ることから、ステント留置部位の血管は血管径が保たれることの代償に血管壁の動作範囲におけるコンプライアンスが低下する。特に、本来完全閉鎖する性質を持つことを考慮するとステント留置部の血管コンプライアンスは進行性に低下すると推定される。このようなステント留置に伴う非連続的血管特性はインピーダンスミスマッチとなって結果的に拍動抵抗異常をきたしうる⁴¹⁾。HLHSの主心室が後負荷に対して脆弱な右心室であることを考慮すると、その適切な運用は極めて重要であろう。我々はHLHSにおける動脈管ステントは血行動態的に不利であるという仮説を立て検証を試みた。HLHSにおいて同時期に動脈管をステントにより維持した6例とPGE1静注により維持した6例を比較をTable 1に示す。ステント留置例は実効動脈エラストランス(Ea)で示される心室後負荷が有意に高く、心拍出量が低かった。また、心筋酸素供給と心筋仕事のバランス、すなわち相対的虚血を示すsubendocardial viability ratio (SEVR, Fig. 2A)^{2, 42)}、全身循環血流量に対する中枢神経循環血流量比率を示すoxygen balance indexはステント留置群でいずれも有意に低かった¹⁾(Fig. 2B)。したがってステント留置症例では心筋血流供給、中枢神経循環血流供給がステント留置を伴わないBil-PAB症例よりも更に低下し、一方で心筋仕事は有意に増加することによって心拍出量低下とともに心筋仕事非効率を惹起することがわかった。したがって、現時点では動脈管ステントと両側肺動脈絞扼術を併用する術式は中枢神経循環に対して、あるいは冠動脈循環に対して明らかな負の影響があり、特殊な状況下においてのみ許容されと考えられる。すなわち後負荷増強に適応しにくい右心室にstent留置によって更に負担をかけることが総合的な戦略の中で不可避であるかどうか、十分な検討が必要である。

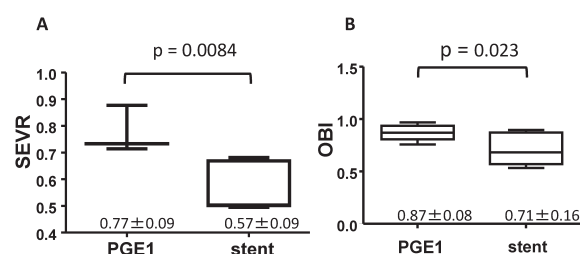


Fig. 2 A: Mode of PDA (Patent Ductus Arteriosus) maintenance and SEVR (subendocardial viability ratio). As compared to patients with PGE1 continuous infusion, myocardial oxygen demand-supply balance as indicated by SEVR was markedly impaired in patients whose PDA was maintained by ductal stent. B: Mode of PDA maintenance and Oxygenation balance index. As compared to patients with PGE1 continuous infusion, oxygenation ratio of upper body to the lower body was markedly suppressed in patients implanted with stent. As cardiac output in patients implanted with stent is lowered, unfavorable oxygenation discrepancy between upper body and lower body is considered to be further enhanced

近年、短期間に限定して Bil-PAB を行い、迅速に Norwood 手術を行う治療戦略を採用する施設が増えてきている^{43, 44)}。この戦略は長期の Bil-PAB とステント留置のそれぞれに伴う中枢神経系・冠動脈系へのダメージを最小限に留め、かつ不必要な肺動脈変形などを避ける⁴⁵⁾、非常に合目的な治療戦略と考えられる。

早期 Norwood 手術に伴う問題点と予後

ここまで Norwood 手術後循環と Bil-PAB 循環の比較を総括し、Norwood 循環における循環の優位性を明らかにしてきた。しかしながら Norwood 手術は新生児期に行う手術としては侵襲性の高い術式であり、competitive factor である周術期のリスクを統合して生命・神経学的予後への影響を論じることが肝要である。

同時期に治療を行われた症例の同一施設における Norwood と Hybrid (Bil-PAB+ductal stent) 症例間の生存率比較が 2 施設から報告され、いずれも初回介入から stage II 以降までの死亡・移植回避率は差がないと結論している^{46,47)}。また北米の多施設研究 (1,728 患者, 100 施設) では Hybrid 手術の非調整院内死亡率 30% に対して Norwood 手術 15% と Norwood 手術後死亡率が低かった。予想された通り Hybrid 手術症例に重症例が多かったが、加えて Hybrid 手術の high-user 施設 (50% 以上が Hybrid) は大半が HLHS の low volume 施設であり、かつそれらの施設における Norwood に関連した死亡率が極めて高いことが明らかとなった (16% vs 43%)⁴⁸⁾。最近になり、Hybrid 手術の低い死亡率 (Fontan 到達前死亡率 14%⁴⁹⁾、術後短期死亡率 19% であったものが約 60 例の経験を経て 4% に低下⁵⁰⁾ が報告された。いずれも年間 10~15 例の Hybrid 手術を 10 年以上継続している high volume 施設であり、更にこのような learning curve を示す施設が極めて例外的であることが editorial comment で強調されている⁵¹⁾。これらの知見は本疾患の管理における learning curve の重要性を強く示唆するものであり、わが国の小児循環器医療がどちらの治療の learning curve を早期に終えることができるかも重要な decision making のポイントとなると考えられる。

発達予後に関しては直接両者を比較した報告は我々が知る限り存在しない。しかしながら Norwood 術後のメタアナリシスでは発達が生存率の上昇に並行して著明に改善し、正常発達に近づいていることが示された⁵²⁾。また Norwood 術中中枢神経酸素飽和度をモニターした研究では中央値 4.5 歳時の経過観察で概ね正常下限 (full-scale IQ, 94±11; verbal IQ, 97±13; performance IQ, 93±9) の発達が示唆され、中枢神経酸素供給の安定化が更に発達予後を改善する可能性があることが報告されている^{52,53)}。Norwood 手術のシャント方法 (RV-PA または BT シャント) を比較する前方視的多施設共同試験の subanalysis で 14 か月時の発達は遅延しているものの多くは手術そのものよりも

遺伝性疾患・患者背景・治療施設の surgical volume などの患者背景に起因し、手術以外の部分で管理方法の改善が必要と報告されている⁵⁴⁾。Norwood 手術時期に関する検討では MRI で評価する脳白質異常の頻度、死亡率、致死的事件を避けるためにできるだけ早期の Norwood 循環の確立を推奨している²²⁻²⁴⁾。したがって Bil-PAB の血行動態的 disadvantage とは関係なく、通常リスクの症例に対して Norwood 手術をあえて遅らせるロジックがなくなりつつあり、同時にこれらの evidence は high volume 施設への症例集約や本稿で示すような循環動態に合致した周術期管理・術後循環管理の追及によって更に発達予後を改善できることを示唆する。次の項ではこの Norwood 循環の問題点について概説する。

Norwood 手術後大動脈血管特性

Norwood 術後循環における冠血流の脆弱性

大動脈再建手術では肺動脈根部に加え、本来の大動脈を冠動脈の一部として使用することにより新大動脈基部径と大動脈弓・横隔膜レベル下行大動脈間に口径差ができる。我々はこの部位に遺残した狭窄が収縮期心室仕事増大と拡張期圧低下に関与し、冠血流循環にとって不利な血行動態を構成する可能性を指摘したが⁵⁵⁾、更に大動脈弓再建に伴う長い縫合線が大動脈硬化と関わっていれば実際に明確な狭窄がなくても冠および中枢神経循環を増悪させる可能性があると考えた。この仮説を検証するため Norwood 術後の SEVR を微小短絡疾患など心負荷が極めて軽微と考えられる二心室循環症例 (コントロール) および拡張期動脈血が肺動脈に steal される肺動脈閉鎖+体肺動脈短絡症例と比較検討した²⁾。肺動脈血流が右室肺動脈導管によって維持される Norwood 変法症例 (肺動脈への steal がない) における SEVR はコントロールよりも有意に低値を示し、更に肺動脈閉鎖+体肺動脈シャント症例と比較してもなお有意に低下していた (Fig. 3)。このことは Norwood 術後の大動脈そのものが心室仕事に比した冠動脈血流維持が困難な特性を持つことを示し、同じく中枢動脈から血流供給を受ける中枢神経循環についても同様の傾向が推測された。多変量解析を用いて更に解析したところ、明らかな大動脈圧較差がなくても大動脈における新大動脈弁と血管径の口径差が SEVR の有意な決定因子であったことから、Norwood 術後の大動脈には上行大動脈血流を保持しにくいメカニズムが内在していることが示唆された。本検討では SEVR は心血管系線維化を惹起

するレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系, 心不全マーカーであるナトリウム利尿ペプチド (ANP, BNP) と強い相関を示し (Fig. 4), 大動脈形態不良は長期間にわたり心機能, 血管機能の低下, 更には予後に影響を与える可能性が示唆された. 左心低形成における冠動脈の病理学的検討では, 冠血管微小血管形成不全が報告されており⁵⁶⁾, 良好な大動脈再建と SEVR の適正化の重要性は言うまでもない. SEVR は

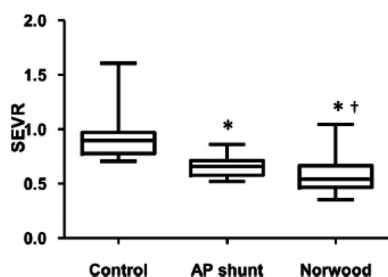


Fig. 3 Subendocardial viability ratio (SEVR) in patients with Norwood, pulmonary atresia with atriopulmonary shunt and control

As compared to control, myocardial oxygen supply demand balance as indicated by SEVR was unfavorable both in patients after Norwood procedure and patients with pulmonary atresia and aorto-pulmonary shunt. After adjusting for heart rate, SEVR in Norwood patients was further unfavorable than that in AP shunt. As SEVR does not account for contribution of coronary stenosis, myocardial perfusion might be further impaired in case subclinical coronary stenosis exists.

心拍数を低下させて拡張期時間を確保すると改善することが知られており, 心拍数コントロールと抗アルドステロン薬などを用いた抗線維化療法の併用が治療戦略として考えられる.

また我々は機能的単心室疾患において大動脈血管拡張と大動脈硬化が進行することを報告してきた^{57,58)}. 両者は密接に関係し, ともに心室後負荷増強と拡張期圧低下を介して SEVR を低下させることが推察される. したがって Norwood 術後大動脈は SEVR 低下と心血管系線維化の悪循環を密接に関連付ける mediator であり, この点からも小児早期に行われる大動脈再建術の出来・不出来が生涯にわたって影響を与え続けることを認識する必要がある⁵⁹⁾.

Norwood 手術後遺残大動脈縮窄に対する介入

大動脈の狭窄あるいは口径差・手術侵襲に伴うインピーダンスミスマッチは拍動抵抗増加と心臓仕事に直結し, 一方で拡張期冠血流を低下させることによって心筋負荷を増強することを述べた. 特に狭窄病変の残存は心臓仕事効率を著明に増悪させる可能性があるため積極的な介入が薦められる^{55,60)}. 侵襲性の観点・術後による周囲の癒着の観点から, まずはバルーンによる治療を考慮することに異論はないと思われる. しかしながら Norwood 術後狭窄性病変は明らかな圧較差を伴わず, また口径差も比較的 mild であるためバルーン治療によって十分なバルーン径/狭窄径比率を得ることが困難なことも多い. その際にはステント留

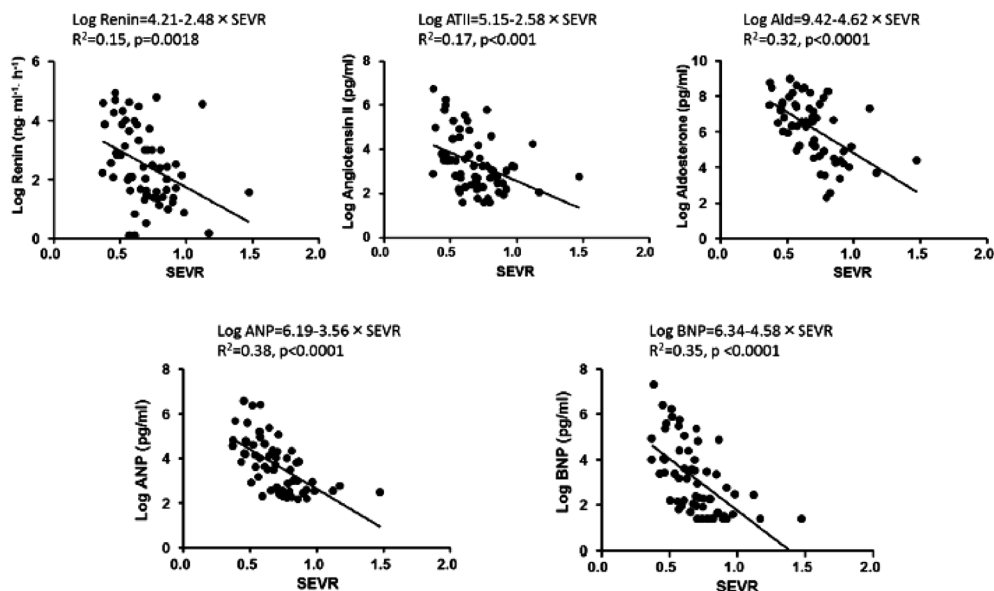


Fig. 4 The relation between subendocardial viability ratio and neurohormones

SEVR was closely and negatively correlated with the plasma levels of renin, angiotensin II, aldosterone and natriuretic peptides (ANP, BNP).

置と外科的介入を選択する必要に迫られる。近年、大動脈縮窄に対するステント留置が大動脈機能に障害を残すことが相次いで報告された⁶¹⁻⁶³⁾。ステントは形態的狭窄と圧較差解除に有効であるが、心筋肥厚の正常化には至らないこと、血管機能指標には改善がないことなどが示されている。ステントは径を拡張するもののステント外には依然狭窄していた血管がそのまま存在し、特に押し広げられることによって血管はコンプライアンスの低い範囲で仕事をするのを余儀なくされるため、この結果は当然といえる。これらの検討は時系列の観察のみであり外科的介入との比較ではないこと、非侵襲的方法を用いており、特に血管硬度指標である脈波伝播速度は正確性に疑問が残ることから単純に HLHS における大動脈縮窄に応用できるデータではないが、重要な所見である。特に HLHS の大動脈は形態的狭窄があっても圧較差は軽度であることが多く、そのような場合にはインピーダンスミスマッチを強める結果になることも考えられる。したがって我々はステント留置術の功罪を明らかにすべく、大動脈縮窄症例においてステント留置症例と外科的修復症例の術後血管機能評価をカテーテル検査を用いる方法で試みた (unpublished data)。まずステント留置前後のカテーテル検査で測定した血管硬化指標である脈波伝播速度 (PWV) は有意に上昇し、血管硬化を示唆した ($p=0.035$)。PWV は血管内径が狭いほど速くなる指標であることから、ステント留置後に著明な加速が認められたことは更に高度な血管硬化を示唆する所見である。これを外科的大動脈形成術後と比較すると、年齢、血圧などを統計学的に調整しても有意に高度な血管硬化が起きることが示唆された (vs control, $p<0.001$, vs surgical repair, $p<0.005$)。心室拍動抵抗を示す特性インピーダンスと大動脈圧較差の関係を観察すると、ステント留置前では圧較差が高いほど特性インピーダンスは高い傾向が認められたが、留置後には圧較差が低いほど特性インピーダンスが高値を示しており、ステントによる拡張度が強いほど大動脈硬化が強く起きることが示唆された。したがって更なる検討が必要ではあるが、現時点では後負荷に脆弱な右室型単心室、特に Norwood 手術後ではステント留置よりも外科的大動脈修復が推奨されるということが血管生理の側面からいえることができる。

左心低形成症候群の心臓特性

HLHS 循環を支える主心室である右心室は後負荷に対して脆弱であることが知られており、特にこの傾

向は前負荷が過剰な場合に強まると考えられる⁶⁴⁾。したがって Norwood 術後には積極的に後負荷を軽減する治療を行うことが推奨されている⁶⁵⁾。また、右室を主心室とする単心室は左室と比較して運動耐用能が低く、予後不良である可能性も報告されている^{66,67)}。実効動脈エラスタンス (Ea) で示される血管特性とそれに対応する心室収縮特性 (収縮期末圧容積関係; Ees) の比である血管心室カップリング Ea/Ees は心室仕事効率と相関することが知られ、正常心ではこの比率を維持しながら循環動態が変動することが知られているが^{68,69)}、Schlangen らが conductance catheter を用いて HLHS 症例での心室圧容積関係を構築した研究においては、心不全心や Fontan 術後症例同様に低い Ees と高い Ea のために有意に高い Ea/Ees を示すことを報告しており^{60,70)}、HLHS では後負荷不適合のため心臓仕事効率が不良であると示唆される。一方、非 HLHS フォンタン症例では dobutamine 負荷によってカップリングが少ないながらも改善することが報告されているが⁷⁰⁾、HLHS 症例では逆に増悪することが報告されている。このようなカテコラミン負荷時の心筋環境増悪が右室主心室であることによるものか、前述のような再建後の血管特性あるいは先天的・後天的な微小血管障害⁵⁶⁾に起因する冠動脈血流不全によるものかは明らかにされなければならないが、HLHS は機能的単心室の中でもとりわけ予備能の低い心筋であると考えられることはできるかもしれない。したがって、循環管理においては心室血管連関を理解し、心筋仕事の最大効率化を念頭に置くことが重要であろう⁷¹⁾。

右心バイパス循環と静脈鬱血

右心バイパス術後に必然的に伴う静脈鬱血も中枢神経循環を一段と増悪させうる。頸部血管の Wave intensity を用いた Fontan 術後中枢神経循環の検討では、血管抵抗が高く、脳血流が維持されにくいことが示唆された⁷²⁾。また、心臓カテーテル検査中の下大静脈閉塞を用いた中枢神経血流量の半定量検査では Fontan, Glenn 症例において下肢の血管抵抗が増強し、これが中枢神経血流を維持する代償機構として働いていた²⁰⁾。すなわち低い心拍出量に伴って全身血管抵抗を上げ還流圧を維持する代償機構に加え、下半身血管抵抗増強を更に増強させることによって重要臓器を保護する 2 重の代償機構が働いていることが明らかとなった。低心拍出状態において全身循環と中枢神

経循環はトレードオフの関係にあり、上大静脈圧の上昇に伴い全身特に下半身血管抵抗を動員する必要が高まる。必然的に心臓は高い後負荷にさらされることとなり、特に後負荷が増強しやすい動脈特性・後負荷に脆弱な右室を主心室にもつ HLHS 症例では冠血流不全・心機能低下が影響し、更なる静脈鬱血と後負荷増強を惹起する悪循環を構築しうる。

以上から静脈うっ血を避け、血行動態的・解剖学的に最低限の心臓後負荷で循環が維持できる心臓環境を具現化できれば HLHS 患者の予後を非 HLHS 疾患の予後に近づけることができるはずである。

左心低形成症候群に対する tailor-made medication と “Super Fontan Circulation” を目指した管理

以上のように HLHS 循環における冠・中枢神経循環、心臓機能は生涯を通じて非常に脆弱であると考えられるが、ここまで見てきた循環特性を理解し、新生児期からフォンタン手術までの期間に最善の治療を考え、提供することによって HLHS 循環は“一般的な”フォンタン循環に近づけることが可能と考える。しかしながら、フォンタン手術は完全に正常心に修復する治療ではない。右心バイパス後循環共通の問題点として静脈うっ血による中枢神経血管抵抗増強とこれを代償する体血管抵抗増強は生涯継続する^{73,74)}。単一ポンプを用いて体・肺循環を回すフォンタン患者では前負荷を確保するためにリモデリングを起こした静脈機能異常と慢性的に活性化した交感神経系賦活による後負荷増強が循環の不安定性と末梢臓器障害に関与するという仮説のもと、我々は世界に先駆けて Super Fontan Circulation の概念を提唱した⁷⁵⁾。これは小児期から静脈機能を維持する治療を継続することによって、前負荷予備能を残したまま低い中心静脈圧で肺循環を回し、これを背景に体循環側後負荷増強と鬱血に起因する心腎連関を始めとした末

梢臓器障害を積極的に回避する循環管理であり、“低心拍出と静脈鬱血・心腎連関による RAA 系賦活を介して線維化・心不全を惹起する悪循環を形成するフォンタン循環を積極介入により心血管系リモデリングを発動させない”ことをセントラル・ドグマとしている。実際に積極的な動静脈・肺血管拡張によってこれらの静的・動的血管の作動域を正常 2 心室循環のものに近づけることが Fontan 循環下においても短期的には可能であり⁷⁵⁾、この管理を迫及することによって長期的に蛋白漏出性胃腸症や遠隔期心臓機能障害など Fontan 術後症例に待ち受ける全身臓器における機能障害を軽減することが可能かどうか、検討を継続している。本邦でも EXCOR (Berlin heart) などの devise therapy や先天性心疾患に対する移植医療の導入などが進む一方、重症先天性心疾患ではカニューレションや移植免疫の問題、利用可能なドナー心、合併する中枢神経発達遅滞など多くの問題と障壁が残存している。Fontan 循環では心不全の病態構築に重要な役割を占める慢性的レニン-アンギオテンシン-アルドステロン (RAAS) 系が術後早期から強く賦活される一方で相対的ステロイド不足が認められることが明らかとなった⁷⁶⁾。このことは Fontan 心が成人心不全の発症機序として注目されている RAAS 系賦活と慢性炎症による NO bioavailability の低下、血管内皮機能障害そして引き続く微小血管障害と線維化⁷⁷⁾の影響下にあることの傍証であり、これらを予防する新たな治療・再生医療が本疾患の管理に有効な可能性がある。手術手技・周術期管理の改善、投薬・インターベンションによる心室血管カップリングの最適化による心筋循環動態の改善⁷⁸⁾にくわえ、RAAS 系賦活に拮抗的に働き NO signaling をサポートするナトリウム利尿ペプチド誘導体とその代謝阻害薬の複合薬である LCZ696⁷⁹⁾や微小循環維持に重要な役割を担う cGMP を誘導する可溶性グアニル酸シクラーゼアゴニスト⁸⁰⁻⁸²⁾、NO bioavailability の改善と抗炎症作用が期待されるスタチン⁸³⁾など心臓機能障害を予防し

Table 2 Fontan hemodynamics in patients treated with/without aggressive vasodilatation

Characteristic	Tailored therapy (n=8)	Controls (n=23)	p value
Heart rate	93.5±19.2	112.1±19.0	0.07
Central venous pressure (mmHg)	8.9±1.6	14.1±3.1	<0.001
Mean arterial pressure (mmHg)	56.1±10.1	76.1±11.3	0.002
Trans-pulmonary gradient (mmHg)	5.1±0.7	5.3±0.7	0.77
Cardiac Index (L/min/m ²)	3.8±1.3	3.7±1.2	0.75
Pulmonary/Systemic flow ratio	0.87±0.09	0.82±0.13	0.37
Pulmonary arterial resistance (R.U.M.2)	1.8±1.3	1.8±0.8	0.99
Systemic Vascular resistance (R.U.M.2)	11.7±2.5	17.4±5.6	0.01

うる新たな選択肢を駆使することによって HLHS 患者循環を Super Fontan Circulation に近づけることができれば, VAD・移植など限られたリソースに依存しない心不全管理が実現できるかもしれない。

総 括

本稿では左心低形成症候群における中枢神経循環, 冠循環の脆弱性とその対策について概説した。HLHS の治療戦略は生命予後改善に向けて発展してきたが, 更なる生命予後と QOL 改善には, 背景にある病態生理の詳細な理解への努力とその実現を基本事項として, 数ある治療戦略のなかでの取捨選択が重要な役割を占める新たなステージへと突入しているといえよう。今も我々小児循環器科医が扱う最重症疾患の一つであることは変わらないが, 外科的手技の熟練と周術期管理の改善によって, その予後の多くの部分が小児循環器科医の知識と裁量に左右される疾患へと変貌してきている。個々の患者と向き合い, 科学的な視点で診療にあたるのが, 患児にとって最善の治療を選択できるエビデンスにつながることを念頭に, 今後も試行錯誤し児の成長とともに小児循環器病学が成長していくよう鋭意努力することが肝要と思われる。

謝 辞

本研究の一部は小児循環器学会研究委員会の助成のもと施行された。

利益相反

本論文について, 開示すべき利益相反 (COI) はない。

引用文献

- 1) Saiki H, Kurishima C, Masutani S, et al: Impaired cerebral perfusion after bilateral pulmonary arterial banding in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 2013; **96**: 1382-1388
- 2) Saiki H, Kuwata S, Kurishima C, et al: Vulnerability of coronary circulation after norwood operation. *Ann Thorac Surg* 2016; **101**: 1544-1551
- 3) Sakazaki S, Masutani S, Sugimoto M, et al: Oxygen supply to the fetal cerebral circulation in hypoplastic left heart syndrome: A simulation study based on the theoretical models of fetal circulation. *Pediatr Cardiol* 2015; **36**: 677-684
- 4) Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, et al: Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr* 2008; **153**: 807-813
- 5) Gordon BM, Rodriguez S, Lee M, et al: Decreasing number of deaths of infants with hypoplastic left heart syndrome. *J Pediatr* 2008; **153**: 354-358
- 6) Karamlou T, Diggs BS, Ungerleider RM, et al: Evolution of treatment options and outcomes for hypoplastic left heart syndrome over an 18-year period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **139**: 119-126, discussion, 126-127
- 7) Ghanayem NS, Allen KR, Tabbutt S, et al: Interstage mortality after the Norwood procedure: Results of the multicenter Single Ventricle Reconstruction trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; **144**: 896-906
- 8) Azakie T, Merklinger SL, McCrindle BW, et al: Evolving strategies and improving outcomes of the modified norwood procedure: A 10-year single-institution experience. *Ann Thorac Surg* 2001; **72**: 1349-1353
- 9) Chetan D, Kotani Y, Jacques F, et al: Surgical palliation strategy does not affect interstage ventricular dysfunction or atrioventricular valve regurgitation in children with hypoplastic left heart syndrome and variants. *Circulation* 2013; **128** Suppl 1: S205-S212
- 10) Cua CL, Thiagarajan RR, Taeed R, et al: Improved interstage mortality with the modified Norwood procedure: A meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2005; **80**: 44-49
- 11) 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
- 12) Rudd NA, Frommelt MA, Tweddell JS, et al: Improving interstage survival after Norwood operation: Outcomes from 10 years of home monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; **148**: 1540-1547
- 13) Mahle WT, Visconti KJ, Freier MC, et al: Relationship of surgical approach to neurodevelopmental outcomes in hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2006; **117**: e90-e97
- 14) Davidson J, Gringras P, Fairhurst C, et al: Physical and neurodevelopmental outcomes in children with single-ventricle circulation. *Arch Dis Child* 2015; **100**: 449-453
- 15) Mahle WT, Clancy RR, Moss EM, et al: Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2000; **105**: 1082-1089
- 16) Tabbutt S, Nord AS, Jarvik GP, et al: Neurodevelopmental outcomes after staged palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2008; **121**: 476-483
- 17) Barbu D, Mert I, Kruger M, et al: Evidence of fetal central nervous system injury in isolated congenital heart defects: Microcephaly at birth. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **201**: 43 e41-47
- 18) Cameron J, Pressler SJ, Ski CF, et al: Cognitive impairment in heart failure: Towards a consensus on screening. *Eur J Heart Fail* 2014; **16**: 235-237
- 19) Jefferson AL: Cardiac output as a potential risk factor for abnormal brain aging. *J Alzheimers Dis* 2010; **20**: 813-821
- 20) Saiki H, Sugimoto M, Kuwata S, et al: Novel mechanisms for cerebral blood flow regulation in patients with congenital heart disease. *Am Heart J* 2016; **172**: 152-159
- 21) Shime N, Hashimoto S, Hiramatsu N, et al: Hypoxic gas therapy using nitrogen in the preoperative management of neonates with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2000; **1**: 38-41
- 22) Anderson BR, Ciarleglio AJ, Salavitarab A, et al: Earlier

- stage 1 palliation is associated with better clinical outcomes and lower costs for neonates with hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; **149**: 205–210 e201
- 23) Lynch JM, Buckley EM, Schwab PJ, et al: Time to surgery and preoperative cerebral hemodynamics predict postoperative white matter injury in neonates with hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; **148**: 2181–2188
 - 24) Sames-Dolzer E, Hakami L, Innerhuber M, et al: Older age at the time of the Norwood procedure is a risk factor for early postoperative mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; **47**: 257–261, discussion, 261
 - 25) Kishimoto H, Kawahira Y, Kawata H, et al: The modified Norwood palliation on a beating heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; **118**: 1130–1132
 - 26) Norwood WI, Lang P, Casteneda AR, et al: Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; **82**: 511–519
 - 27) Galantowicz M, Cheatham JP, Phillips A, et al: Hybrid approach for hypoplastic left heart syndrome: Intermediate results after the learning curve. *Ann Thorac Surg* 2008; **85**: 2063–2070, discussion, 2070–2071
 - 28) Akintuerk H, Michel-Behnke I, Valeske K, 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**: 1099–1103
 - 29) Lai L, Laussen PC, Cua CL, et al: Outcomes after bidirectional Glenn operation: Blalock–Taussig shunt versus right ventricle-to-pulmonary artery conduit. *Ann Thorac Surg* 2007; **83**: 1768–1773
 - 30) Lloyd DF, Cutler L, Tibby SM, et al: Analysis of preoperative condition and interstage mortality in Norwood and hybrid procedures for hypoplastic left heart syndrome using the Aristotle scoring system. *Heart* 2014; **100**: 775–780
 - 31) Rosenthal GL: Patterns of prenatal growth among infants with cardiovascular malformations: Possible fetal hemodynamic effects. *Am J Epidemiol* 1996; **143**: 505–513
 - 32) Kaltman JR, Di H, Tian Z, et al: Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **25**: 32–36
 - 33) Donofrio MT, Bremer YA, Schieken RM, et al: Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: The brain sparing effect. *Pediatr Cardiol* 2003; **24**: 436–443
 - 34) Berg C, Gembruch O, Gembruch U, et al: Doppler indices of the middle cerebral artery in fetuses with cardiac defects theoretically associated with impaired cerebral oxygen delivery in utero: Is there a brain-sparing effect? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 666–672
 - 35) Hsia TY, Cosentino D, Corsini C, et al: Use of mathematical modeling to compare and predict hemodynamic effects between hybrid and surgical Norwood palliations for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2011; **124** Suppl: S204–S210
 - 36) Li J, Zhang G, Benson L, et al: Comparison of the profiles of postoperative systemic hemodynamics and oxygen transport in neonates after the hybrid or the Norwood procedure: A pilot study. *Circulation* 2007; **116** Suppl: I179–I187
 - 37) Baba K, Honjo O, Chaturvedi R, et al: “Reverse Blalock–Taussig shunt”: Application in single ventricle hybrid palliation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; **146**: 352–357
 - 38) Shuhaiber JH, Niehaus J, Gottliebson W, et al: Energy loss and coronary flow simulation following hybrid stage I palliation: A hypoplastic left heart computational fluid dynamic model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; **17**: 308–313
 - 39) Baker CE, Corsini C, Cosentino D, et al: Effects of pulmonary artery banding and retrograde aortic arch obstruction on the hybrid palliation of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; **146**: 1341–1348
 - 40) Shimizu S, Kawada T, Une D, et al: Hybrid stage I palliation for hypoplastic left heart syndrome has no advantage on ventricular energetics: A theoretical analysis. *Heart Vessels* 2016; **31**: 105–113
 - 41) Senzaki H, Isoda T, Ishizawa A, et al: Reconsideration of criteria for the Fontan operation. Influence of pulmonary artery size on postoperative hemodynamics of the Fontan operation. *Circulation* 1994; **89**: 266–271
 - 42) Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, et al: Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ Res* 1972; **30**: 67–81
 - 43) Gomide M, Furci B, Mimic B, et al: Rapid 2-stage Norwood I for high-risk hypoplastic left heart syndrome and variants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; **146**: 1146–1151, discussion, 1151–1152
 - 44) Ota N, Murata M, Tosaka Y, et al: Is routine rapid-staged bilateral pulmonary artery banding before stage 1 Norwood a viable strategy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; **148**: 1519–1525
 - 45) Davies RR, Radtke WA, Klenk D, et al: Bilateral pulmonary arterial banding results in an increased need for subsequent pulmonary artery interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; **147**: 706–712
 - 46) Brescia AA, Jureidini S, Danon S, et al: Hybrid versus Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome: Contemporary series from a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; **147**: 1777–1782
 - 47) Baba K, Kotani Y, Chetan D, et al: Hybrid versus Norwood strategies for single-ventricle palliation. *Circulation* 2012; **126** Suppl 1: S123–S131
 - 48) Karamlou T, Overman D, Hill KD, et al: Stage 1 hybrid palliation for hypoplastic left heart syndrome—assessment of contemporary patterns of use: An analysis of The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; **149**: 195–201, 202. e1
 - 49) Yerebakan C, Valeske K, Elmontaser H, et al: Hybrid therapy for hypoplastic left heart syndrome: Myth, alternative, or standard? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; **151**: 1112–1121, 1123.e1–1123.e5
 - 50) Galantowicz M, Yates AR: Improved outcomes with the comprehensive stage 2 procedure after an initial hybrid stage 1. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; **151**: 424–429
 - 51) Burkhart HM, Thompson JL, Nelson TJ: Hypoplastic left heart syndrome: What’s next? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; **151**: 909–910
 - 52) Sistino JJ, Bonilha HS: Improvements in survival and neurodevelopmental outcomes in surgical treatment of hypoplastic left heart syndrome: A meta-analytic review. *J Extra Corpor Technol* 2012; **44**: 216–223
 - 53) Hansen JH, Rotermann I, Logoteta J, et al: Neurodevel-

- opmental outcome in hypoplastic left heart syndrome: Impact of perioperative cerebral tissue oxygenation of the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; **151**: 1358–1366
- 54) Newburger JW, Sleeper LA, Bellinger DC, et al: Early developmental outcome in children with hypoplastic left heart syndrome and related anomalies: The single ventricle reconstruction trial. *Circulation* 2012; **125**: 2081–2091
 - 55) Masutani S, Saiki H, Ishido H, et al: Stenosis of a reconstructed aorta caused a paradoxical diastolic pressure gradient after norwood operation. *Clin Med Insights Cardiol* 2012; **6**: 141–144
 - 56) Salih C, Sheppard MN, Ho SY: Morphometry of coronary capillaries in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**: 903–907, discussion, 907
 - 57) Seki M, Kuwata S, Kurishima C, et al: Report from the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Research Committee on Cardio-Vascular Function in Adult Patients with Congenital Heart Disease: Mechanism of Aortic Root Dilatation and Cardio-Vascular Function in Patients with Tetralogy of Fallot. *Pediatr Int* 2016; **58**: 323–330
 - 58) Kojima T, Kuwata S, Kurishima C, et al: Aortic root dilatation and aortic stiffness in patients with single ventricular circulation. *Circ J* 2014; **78**: 2507–2511
 - 59) Sugimoto M, Saiki H, Tamai A, et al: Ventricular fibrogenesis activity assessed by serum levels of procollagen type III N-terminal amino peptide during the staged Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; **151**: 1518–1526
 - 60) Schlangen J, Fischer G, Petko C, et al: Arterial elastance and its impact on intrinsic right ventricular function in palliated hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol* 2013; **168**: 5385–5389
 - 61) Lam YY, Mullen MJ, Kaya MG, et al: Left ventricular and ascending aortic function after stenting of native coarctation of aorta. *Am J Cardiol* 2010; **105**: 1343–1347
 - 62) Sezer SS, Narin N, Ozyurt A, et al: Cardiovascular changes in children with coarctation of the aorta treated by endovascular stenting. *J Hum Hypertens* 2014; **28**: 372–377
 - 63) Jesus CA, Assef JE, Pedra SR, et al: Serial assessment of arterial structure and function in patients with coarctation of the aorta undergoing stenting. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016; **32**: 729–739
 - 64) Szabo G, Soos P, Bahrle S, et al: Adaptation of the right ventricle to an increased afterload in the chronically volume overloaded heart. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**: 989–995
 - 65) Stieh J, Fischer G, Scheewe J, et al: Impact of preoperative treatment strategies on the early perioperative outcome in neonates with hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; **131**: 1122–1129 e1122
 - 66) 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
 - 67) Anderson PA, Sleeper LA, Mahony L, et al: Contemporary outcomes after the Fontan procedure: A Pediatric Heart Network multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 85–98
 - 68) Nogaki M, Senzaki H, Masutani S, et al: Ventricular energetics in Fontan circulation: Evaluation with a theoretical model. *Pediatr Int* 2000; **42**: 651–657
 - 69) Kubota T, Alexander J Jr., Itaya R, et al: Dynamic effects of carotid sinus baroreflex on ventriculoarterial coupling studied in anesthetized dogs. *Circ Res* 1992; **70**: 1044–1053
 - 70) Senzaki H, Masutani S, Ishido H, et al: Cardiac rest and reserve function in patients with Fontan circulation. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2528–2535
 - 71) Senzaki H, Isoda T, Paolucci N, et al: Improved mechanoeconomics and cardiac rest and reserve function of in vivo failing heart by calcium sensitizer EMD-57033. *Circulation* 2000; **101**: 1040–1048
 - 72) Saiki H, Kurishima C, Masutani S, et al: Cerebral circulation in patients with Fontan circulation: Assessment by carotid arterial wave intensity and stiffness. *Ann Thorac Surg* 2014; **97**: 1394–1399
 - 73) Saiki H, Seki M, Kurishima C, et al: Low venous capacitance and high venous return resistance in the fontan circulation: Potential for new therapies. *Circulation* 2011; **124**: A11757
 - 74) Liang F, Senzaki H, Kurishima C, et al: Hemodynamic performance of the Fontan circulation compared with a normal biventricular circulation: A computational model study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; **307**: H1056–H1072
 - 75) Kurishima C, Saiki H, Masutani S, et al: Tailored therapy for aggressive dilatation of systemic veins and arteries may result in improved long-term Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; **150**: 1367–1370
 - 76) Saiki H, Kuwata S, Kurishima C, et al: Aldosterone-cortisol imbalance immediately after fontan operation with implications for abnormal fluid homeostasis. *Am J Cardiol* 2014; **114**: 1578–1583
 - 77) Paulus WJ, Tschope C: A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**: 263–271
 - 78) Saiki H, Eidem BW, Ohtani T, et al: Ventricular-Arterial Function and Coupling in the Adult Fontan Circulation. *J Am Heart Assoc* 2016; **5**: e003887
 - 79) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; **371**: 993–1004
 - 80) Greene SJ, Gheorghiade M, Borlaug BA, et al: The cGMP signaling pathway as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2013; **2**: e000536
 - 81) Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al: Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: A phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 2013; **128**: 502–511
 - 82) Senzaki H, Smith CJ, Juang GJ, et al: Cardiac phosphodiesterase 5 (cGMP-specific) modulates beta-adrenergic signaling in vivo and is down-regulated in heart failure. *FASEB J* 2001; **15**: 1718–1726
 - 83) Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, et al: Statins in heart failure: With preserved and reduced ejection fraction. An update. *Pharmacol Ther* 2014; **141**: 79–91