

2020-2021 年度活動

2022 年改訂版

先天性心疾患術後遠隔期の管理・侵襲的治療に関するガイドライン

JCS 2022 Guideline on Management and Re-interventional Therapy in Patients with Congenital Heart Disease Long-term after Initial Repair

合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本胸部外科学会 日本小児循環器学会 日本心臓血管外科学会
日本心臓病学会 日本成人先天性心疾患学会

班長

大内 秀雄
国立循環器病研究センター
小児循環器内科・成人先天性心疾患

河田 政明
元自治医科大学
とちぎ子ども医療センター

班員

赤木 禎治
岡山大学医学部
循環器内科・心疾患治療部

笠原 慎吾
岡山大学医学部
心臓血管外科

鈴木 孝明
埼玉医科大学国際医療センター
小児心臓外科

八尾 厚史
東京大学
保健・健康推進本部

市川 肇
国立循環器病研究センター
小児心臓外科

坂本 喜三郎
静岡県立こども病院
心臓血管外科

先崎 秀明
国際医療福祉大学成田病院
小児科

稲井 慶
東京女子医科大学
循環器小児・成人先天性心疾患科

庄田 守男
東京女子医科大学
循環器内科

筒井 裕之
九州大学医学部
循環器内科

上村 秀樹
奈良県立医科大学
先天性心疾患センター

杉山 央
聖隷浜松病院
小児循環器科

元木 博彦
信州大学医学部
循環器内科

協力員

石津 智子
筑波大学医学医療系
循環器内科

坂本 一郎
九州大学医学部
循環器内科

建部 俊介
東北大学医学部
循環器内科

泉 知里
国立循環器病研究センター
心臓血管内科

佐川 浩一
福岡市立こども病院
循環器科

杜 徳尚
岡山大学医学部
循環器内科

落合 亮太
横浜市立大学医学部
看護学科

椎名 由美
聖路加国際病院
心血管センター・循環器内科

水野 芳子
東京情報大学看護学部

加藤 温子
国立循環器病研究センター
小児循環器内科

立野 滋
千葉市立海浜病院
小児科

宮崎 文
静岡県立総合病院
移行医療部成人先天性心疾患科
静岡県立こども病院循環器科

外部評価委員

市田 路子
国際医療福祉大学
臨床医学研究センター

木村 剛
京都大学大学院医学研究科
循環器内科学

丹羽 公一郎
聖路加国際病院
心血管センター・循環器内科

松田 暉
東宝塚さとう病院
心臓血管外科

(五十音順，構成員の所属は2022年3月現在)

目次

改訂にあたって

9

改訂の背景	9
対象疾患とその特殊性	9
改訂の基本方針と主な改訂事項	9
推奨クラスとエビデンスレベル	10

表 1	推奨クラス分類	10
表 2	エビデンスレベル	10
表 3	Minds 推奨グレード	10
表 4	Minds エビデンス分類（治療に関する論文のエビデンスレベルの分類）	10

第 1 章 術後の経過観察と評価手段

11

1. 経過観察の必要性—内科的	11
1.1 先天性心疾患の外科治療の変遷と課題	11
1.2 術後の病態：遺残症，続発症，合併症	11
1.3 術後経過観察	12
2. 経過観察の必要性—外科的	13
2.1 人工材料の耐久性	13
2.2 術式の進歩	14
3. 遠隔期の管理と治療に必要な評価手段	15
3.1 心電図	15
3.2 心エコー法	16
3.3 CT, MRI	17

表 5	先天性心疾患の複雑性の概略	11
表 6	先天性心疾患に用いられる人工弁の種類と特徴	13
表 7	先天性心疾患における右心系での人工弁置換術の適応	14
表 8	先天性心疾患における左心系での人工弁置換術の適応	14
表 9	成人先天性心疾患の画像診断モダリティの比較	16
表 10	先天性心疾患に対する経食道心エコー法	17

推奨・EL

3.4 心臓カテーテル検査	18
3.5 バイオマーカー	19

表 11 成人先天性心疾患診療で用いられる主なバイオマーカー	20
--------------------------------	----

第2章 合併症の病態と治療

21

1. 心不全	21
1.1 病態	21
1.2 薬物治療	23
1.3 非薬物治療	25
1.4 非同期および心臓再同期療法	26
1.5 先天性心疾患術後の特殊性	28
2. 肺高血圧症	28
2.1 病態、分類	28
2.2 薬物治療	30
2.3 先天性心疾患術後の特殊性	31
3. 不整脈、突然死	32
3.1 病態	32
3.2 先天性疾患の特殊性	35
3.3 薬物治療	35
3.4 非薬物治療	36
4. 生活習慣病	40
4.1 病態と管理	40
4.2 先天性心疾患の特殊性	44
5. aortopathy	44
5.1 病態と管理	44
5.2 先天性心疾患での特殊性と代表的疾患	45

表 12 先天性心疾患術後心不全の原因と疾患	22
------------------------	----

推奨・EL 表 13 先天性心疾患患者に対する心臓再同期療法 (CRT)	26
--------------------------------------	----

表 14 先天性心疾患術後遠隔期における肺動脈性肺高血圧症の臨床像	29
-----------------------------------	----

図 1 先天性心疾患術前・術後の不整脈基質と要因	32
--------------------------	----

図 2 房室錯位の刺激伝導系	33
----------------	----

推奨・EL 表 15 上室頻拍の薬物治療	35
----------------------	----

表 16 Vaughan Williams による抗不整脈薬の分類	36
-----------------------------------	----

推奨・EL 表 17 心室頻拍の薬物治療	36
----------------------	----

表 18 心房細動患者の脳梗塞リスク評価のための CHADS ₂ スコア	37
---	----

推奨・EL 表 19 先天性心疾患患者に対する植込み型除細動器	39
---------------------------------	----

推奨・EL 表 20 成人先天性心疾患患者の生活習慣病と慢性腎臓病の管理	40
--------------------------------------	----

表 21 大動脈拡張を伴うことの多い先天性心疾患 (Marfan 症候群を除く)	44
--	----

推奨・EL 表 22 遺伝性大動脈疾患の外科手術	45
--------------------------	----

第3章 遠隔期管理をめぐる諸問題

47

1. 感染性心内膜炎	47
1.1 発症率と予後による分類	47
1.2 手技、処置による発症リスクと予防	48
1.3 口腔内衛生と生活指導	49
1.4 診断	49

推奨・EL 表 23 先天性心疾患術後遠隔期における感染性心内膜炎のリスクと、高リスク手技に際しての予防的抗菌薬投与	48
--	----

表 24 手技・処置の感染性心内膜炎発症リスク	49
-------------------------	----

1.5 治療	49
2. 運動	49
2.1 運動能力の評価法	50
2.2 先天性心疾患患者の運動能力	50
2.3 運動と不整脈	50
2.4 運動心肺指標とその臨床的意義	50
2.5 心臓リハビリテーションを含む治療としての運動	52
3. 妊娠, 出産	52
4. 移行医療	52
4.1 移行医療とは	52
4.2 国内外の動向	53
4.3 移行医療の考え方	54
4.4 移行の現状と課題	54
4.5 移行時期	54
5. 診療体制	55
5.1 診療体制の必要性と現状	55
5.2 診療体制の活用	55
6. 移植	56
6.1 先天性心疾患患者への心臓移植の現状	56
6.2 疾患別の治療戦略	57
7. 緩和医療, 終末期医療	58
7.1 緩和ケアの展開: がんから心不全, そして成人先天性心疾患へ	58
7.2 先天性心疾患の緩和ケア	59
7.3 アドバンス・ケア・プランニング	59
7.4 成人先天性心疾患の特殊性	60
7.5 まとめ: チーム医療によるサポート体制	61
8. 看護	61
8.1 疾患理解とセルフケアの促し	61
8.2 意思決定支援	61
8.3 家族支援	62
8.4 相談, 調整	62
8.5 看護相談, 看護外来	62

表 25 心肺運動負荷試験の主な指標	51
--------------------	----

表 26 modified WHO クラスを用いた母体心血管リスク評価	53
-------------------------------------	----

表 27 先天性心疾患患者に対する移行医療の課題	54
--------------------------	----

図 3 成人先天性心疾患地域総合診療体制	55
----------------------	----

表 28 成人先天性心疾患患者に対する心臓移植の適応	56
----------------------------	----

表 29 心臓移植レシピエントのための新・旧アロケーションシステムの比較	57
--------------------------------------	----

図 4 慢性疾患患者が受ける痛み	58
------------------	----

図 5 がん診療における緩和ケアのあり方の変遷	59
-------------------------	----

表 30 心不全ステージと緩和ケアの目標	59
----------------------	----

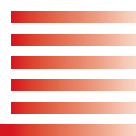
図 6 先天性心疾患に対する緩和ケアの目標	60
-----------------------	----

第4章 疾患別の管理と治療

63

1. 心房中隔欠損, 心室中隔欠損, 動脈管開存

1.1 心房中隔欠損



1.2	心室中隔欠損	64
1.3	動脈管開存	64
2.	房室中隔欠損	65
2.1	解剖学的特徴	65
2.2	心内修復術	65
2.3	術後の管理	65
2.4	術後の再侵襲的治療	66
3.	総肺静脈還流異常	68
3.1	修復術の種類	68
3.2	術後合併症とその管理、治療	68
4.	肺動脈狭窄、右室流出路狭窄	69
4.1	肺動脈弁性狭窄	69
4.2	単独肺動脈弁性狭窄術後の肺動脈弁逆流	71
4.3	肺動脈弁上狭窄、分枝肺動脈狭窄	71
4.4	右室流出路狭窄、右室二腔	71
5.	Ebstein 病	71
5.1	解剖学的特徴	71
5.2	修復手術	72
5.3	術後の遠隔期予後	72
5.4	内科的管理	73
5.5	遠隔期の侵襲的治療	73
6.	Fallot 四徴	74
6.1	心内修復術	74
6.2	術後の管理	74
6.3	術後の合併症への対応	74
7.	両大血管右室起始	76
7.1	解剖学的特徴	77
7.2	二心室修復	78
7.3	術後の遠隔期予後	78
7.4	術後の侵襲的治療	79
8.	完全大血管転位	79
8.1	心房内血流転換術	79
8.2	大動脈スイッチ手術後遠隔期の合併症	80
9.	修正大血管転位	82
9.1	解剖学的特徴	82
9.2	非手術例の予後	83
9.3	手術治療	83
9.4	術後遠隔期の予後	83

推奨・EL	表 31	房室中隔欠損の術後遠隔期における再手術	66
-------	------	---------------------	----

推奨・EL	表 32	房室中隔欠損の術後遠隔期における左室流出路狭窄に対する手術	67
-------	------	-------------------------------	----

推奨・EL	表 33	肺動脈弁性狭窄の術後遠隔期における再狭窄に対する侵襲的治療	69
-------	------	-------------------------------	----

図 7	肺動脈弁性狭窄に対するバルーン弁形成術、外科手術の適応	70
-----	-----------------------------	----

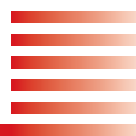
推奨・EL	表 34	単独肺動脈弁性狭窄の術後遠隔期における肺動脈弁逆流の治療	71
-------	------	------------------------------	----

推奨・EL	表 35	Ebstein 病の術後遠隔期における侵襲的治療	73
-------	------	--------------------------	----

推奨・EL	表 36	Fallot 四徴術後遠隔期の肺動脈弁閉鎖不全に対する肺動脈弁置換術	75
-------	------	------------------------------------	----

図 8	両大血管右室起始の 4 つの型	77
-----	-----------------	----

9.5	術後遠隔期の管理	84		
9.6	経過観察での検査方法	84		
9.7	遠隔期の再侵襲的治療	85	推奨・EL	表 37 修正大血管転位の術後遠隔期における侵襲的治療 85
10.	大動脈縮窄，大動脈弓離断	85		
10.1	解剖学的特徴	85		
10.2	初回修復術	86		
10.3	術後の管理	86		
10.4	術後の再侵襲的治療	86	推奨・EL	表 38 大動脈縮窄，大動脈弓離断の術後遠隔期における診断，管理，治療 86
11.	総動脈幹	87		
11.1	解剖と分類	87		
11.2	臨床経過	88		
11.3	手術治療	88		
11.4	術後の経過観察と治療	88		
12.	心外導管を用いた手術	89		表 39 心外導管を用いる手術の適応疾患 89
12.1	心外導管の材質	89		
12.2	術後経過	89		
12.3	遠隔期管理	89		
12.4	心外導管機能不全と病態生理	90		
12.5	心外導管機能不全への対応	90		表 40 心外導管手術後再手術の適応基準 91
12.6	予後	91		
12.7	古典的二心室修復術後の心外導管機能不全	91		
12.8	Ross 手術後の右室 - 肺動脈心外導管機能不全	91		
13.	Fontan 手術	91		
13.1	解剖と術式	91		
13.2	病態生理	92		図 9 Fontan 循環と二心室循環の比較 92
13.3	術後合併症の管理と治療	92	推奨・EL	表 41 Fontan 手術後病態の管理と治療 92
13.4	生活習慣の管理，運動	96		
14.	左心低形成症候群	97		
14.1	解剖学的特徴	97		
14.2	心内修復術	97		
14.3	術後遠隔期の合併症の治療	98		
15.	未修復，チアノーゼ	98		表 42 慢性チアノーゼによる全身合併症 98
15.1	赤血球増加症	98		
15.2	出血，凝固異常	98		
15.3	腎合併症	99		
15.4	冠動脈異常，心筋障害	99		
15.5	骨の異常	99		
15.6	脳膿瘍	99		
16.	大動脈弁狭窄，左室流出路狭窄，大動脈弁閉鎖不全	100		
16.1	術式と術後遠隔期の管理	100		



16.2 遠隔期の検査	101	推奨・EL	表 43 大動脈弁および僧帽弁の術後フォローアップ検査	101
			表 44 大動脈弁および僧帽弁の術後フォローアップで心エコー検査を行う頻度の目安	101
16.3 遠隔期の内科治療	101	推奨・EL	表 45 大動脈弁および僧帽弁の術後遠隔期における内科治療	101
16.4 遠隔期の侵襲的治療の適応と時期	102	推奨・EL	表 46 大動脈弁手術後遠隔期の弁閉鎖不全、弁狭窄に対する介入	102
		推奨・EL	表 47 大動脈弁および僧帽弁の人工弁置換術後遠隔期における手術	102
17. 僧帽弁狭窄、僧帽弁閉鎖不全	103			
17.1 術式と術後遠隔期の管理	103			
17.2 遠隔期の検査	104			
17.3 遠隔期の内科治療	104			
17.4 遠隔期の侵襲的治療の適応と時期	104	推奨・EL	表 48 僧帽弁手術後遠隔期の弁閉鎖不全、弁狭窄に対する介入	104
18. 冠動脈異常	105			
18.1 冠動脈起始異常	105			
18.2 冠動脈瘤	106			
付表 先天性心疾患術後遠隔期の管理・侵襲的治療に関するガイドライン：班構成員の利益相反（COI）に関する開示	107			
文献	108			

（無断転載を禁ずる）

推奨・EL 推奨とエビデンスレベル

略語一覧

ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACHD	adult congenital heart disease	成人先天性心疾患
AF	atrial fibrillation	心房細動
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
APC	atrio-pulmonary connection	右房肺動脈吻合
AR	aortic [valve] regurgitation	大動脈弁閉鎖不全 / 大動脈弁逆流
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AS	aortic [valve] stenosis	大動脈弁狭窄
ASD	atrial septal defect	心房中隔欠損
ASO	arterial switch operation	動脈スイッチ手術
AVSD	atrioventricular septal defect	房室中隔欠損
BMI	body mass index	体格指数, 肥満指数, 体容量指数
BNP	brain natriuretic peptide	脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプチド
BT	Blalock-Taussig	ブラロック・トーシッヒ
CA	catheter ablation	カテーテルアブレーション
CHD	congenital heart disease	先天性心疾患
CIED	cardiac implantable electronic device	植込み型心臓電気デバイス
CO	cardiac output	心拍出量
CRT	cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CVP	central venous pressure	中心静脈圧
DORV	double outlet right ventricle	両大血管右室起始
EF	ejection fraction	駆出率
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量 (率)
HFmrEF	heart failure with mid-range ejection fraction	左室駆出率が軽度低下した心不全
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction	左室駆出率の保たれた心不全
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率の低下した心不全

HLHS	hypoplastic left heart syndrome	左心低形成症候群
IART	intra-atrial reentrant tachycardia	心房内リエントリー性頻拍
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
LAVR	left atrioventricular valve regurgitation	左側房室弁逆流
LV	left ventricle	左心室
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MR	mitral [valve] regurgitation	僧帽弁閉鎖不全 / 僧帽弁逆流
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴像
MS	mitral [valve] stenosis	大動脈弁狭窄
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
peak $\dot{V}O_2$	peak oxygen uptake	最高酸素摂取量
PH	pulmonary hypertension	肺高血圧 (症)
PS	pulmonary stenosis	肺動脈狭窄
PTFE	polytetrafluoroethylene	ポリテトラフルオロエチレン
PVO	pulmonary venous obstruction	還流静脈閉塞
PVR	pulmonary valve replacement	肺動脈弁置換術
PVR	pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
QOL	quality of life	生活の質
Qp/Qs	pulmonary to systemic blood flow ratio	肺体血流比
RV	right ventricle	右心室
sPAH	shunt-associated PAH	短絡血流に起因する肺動脈性肺高血圧症
TAPVC	total anomalous pulmonary venous connection	総肺静脈還流異常
TCPC	total cavopulmonary connection	上下大静脈肺動脈吻合
TGA	transposition of the great arteries	大血管転位
VF	ventricular fibrillation	心室細動
VSD	ventricular septal defect	心室中隔欠損
VT	ventricular tachycardia	心室頻拍

改訂にあたって

改訂の背景

近年の先天性心疾患（CHD）に対する手術の成績向上により、多くのCHD術後患者、とくに最近では重症度の高い術後患者が急増し、一般の循環器診療の場で遭遇する機会も増えてきている。したがって、長期生存患者の数は本ガイドラインの前回（2012年）改訂時からさらに増加した。同時にこれらCHD術後の病態に関する理解が深まり、CHD術後遠隔期の管理や治療の知見も蓄積されつつある。病態の理解については最近の画像診断法の開発、管理や治療については新薬の登場や手術とカテーテル治療法の進歩がめざましい。

これらの最近の医療事情に沿ったガイドラインが望まれることから、今回の改訂に至った。

対象疾患とその特殊性

本ガイドラインの対象はCHD術後遠隔期の患者、すなわち主に成人先天性心疾患（ACHD）患者であるが、循環動態に関連した遠隔期の問題を中心に、その管理と侵襲的治療に焦点を当てることを意識した。ACHD患者については精神発達障害やうつ病などの精神疾患合併、医療保険制度や障害者福祉制度などの社会的問題も指摘されているが、本ガイドラインで扱えなかったこれらの問題に関しては日本循環器学会による「成人先天性心疾患診療ガイドライン（2017年改訂版）」¹⁾の「I. 総論」の「8. 心理的問題」と「9. 社会的問題」を参照されたい。

複雑なACHDでは修復手術（definitive repair）終了後であっても、各々の疾患に特徴的な術後遺残症や新たな術後続発症を有する患者が多く存在する。単心室循環のFontan術後、体心室が左心室でない修正大血管転位に伴う循環はそれらの典型であるが、ACHD患者において最も多く経験するFallot四徴術後の右室流出路狭窄や肺動脈弁閉鎖不全などは、一般の循環器科医には馴染みのない循環病態である。

しかし、これらACHD患者群の遠隔期における病態に対する管理・治療法は十分に確立されていないのが現実である。その主な原因として、CHD術後では、疾患や術式

の種類による相違のみならず、手術時年齢、補助手段、心筋保護法、再建に用いた補填材料、使用した血液製剤など、時代によって異なる種々の要因のため、心肺の形態的・機能的状態の程度に大きな差異があり、同じ疾患、同じ術式でも個々の患者の術後状態は千差万別であることが挙げられる。さらに、ACHD本来の病態に加え、高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣に関わる後天的要因、さらには、右心不全が多いACHD患者での臓器うっ血と関連する肝腎機能異常などの多臓器機能異常が、ACHDの病態をより複雑にしている。加えて、一般循環器病患者と同様に生活の質（QOL）を意識した終末期医療の問題がある。複雑CHD患者を理想的に修復できない場合も少なくなく、心血管機能や多臓器機能が早期に破綻し治療困難な患者に遭遇するなど、生命の尊厳を意識した対応が要求される機会が増加している。

このように先天性、後天性、時代背景、QOLなど種々の要素が絡み合うACHD術後病態の複雑性、患者数の急増、そして、統一された知見の希少性を勘案すると、CHD術後遠隔期に特有の管理や再侵襲的治療の適応と方法についての標準的ガイドラインを提示する意義は大きいといえる。

改訂の基本方針と主な改訂事項

本ガイドラインは、見やすく容易に理解でき、多くの医療関係者に役立つものとするを基本方針とし、各疾患に共通する項目を総論として第1章～第3章で述べ、各疾患ごとに特徴的な問題を各論として第4章に記載した。第2章ではCHD術後遠隔期に問題となる主要な病態である、心不全、不整脈、肺高血圧症を取り上げるとともに、「不整脈」の項に「突然死」を追加した。また、ACHDの病態への関与が重要となる生活習慣病と慢性腎臓病などを新たに加えた。第2章の一部の項では、「先天性心疾患の特殊性」の項目も新たに加え、一般循環器疾患患者とCHD患者とにおける管理・治療の違いの有無を明記し、診療の助けとなるように努めた（治療法などの適応基準の推奨クラス分類とエビデンスレベルについては後述）。

前述したように、現在、CHD術後症例は増加しており、

これに比例して再侵襲的治療が必要な症例も増加し、疾患によってはこの数年間に集積したデータをまとめた報告が増加してきた。特に前回のガイドライン改訂時に今回への宿題となっていた、左心低形成症候群の遠隔期生存例が増加している現状から、第4章の一項として加えた。さらに、前回の改訂時から8年が経過し、終末期医療、緩和医療といった患者との真摯な対峙が求められる機会が増加した医療現場を意識したものとした。

推奨クラスとエビデンスレベル

本ガイドラインにおける推奨クラスとエビデンスレベルは、論文に基づき各執筆者が判断し、従来のガイドラインの記載方法を踏襲した(表1, 2)。また、一部の推奨表では医療情報サービス事業 Minds による推奨グレードとエビデンス分類も併記した(表3, 4)²⁾。

ガイドライン作成においては、できるかぎり多くの症例を分析した確固たるエビデンスをベースにするのが好ましい。しかしながら、CHDは多くの構造異常を含み、構造異常の組み合わせも複雑であるため、長期予後などの多数の症例を対象とする分析は、一部の疾患・病態を除いて報告が少ない。また、重症疾患の中には近年ようやく長期生存例が現れたものがあることなどから、術後遠隔期の合併症の発症率や侵襲的治療の適応については、明確なエビデ

表1 推奨クラス分類

クラス I	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがある、あるいは見解が広く一致している。
クラス IIa	エビデンス・見解から有効・有用である可能性が高い。
クラス IIb	エビデンス・見解から有効性・有用性がそれほど確立されていない。
クラス III No benefit	手技・治療が有効・有用でないというエビデンスがある、あるいは見解が広く一致している。
クラス III Harm	手技・治療が有害であるというエビデンスがある、あるいは見解が広く一致している。

※日本循環器学会の他のガイドラインから引用された推奨表では、クラスIIIがNo benefitとHarmに分けられていないものがある。

表2 エビデンスレベル

レベル A	複数のランダム化介入臨床試験またはメタ解析で実証されたもの。
レベル B	単一のランダム化介入臨床試験またはランダム化介入でない大規模な臨床試験で実証されたもの。
レベル C	ランダム化介入でない小規模な臨床試験、後ろ向き研究、登録研究などの結果、または専門家の間での合意に基づくもの。

ンスに欠けることが多い。したがって本ガイドラインでは、エビデンスのレベルとして多数を占めたのがレベルC(多くの専門家の一致した意見)となってしまう。しかし、本ガイドライン作成班会議において本邦の小児循環器科、小児心臓外科、そしてACHD診療に深く関わる循環器内科、さらに看護のエキスパートが、多数の専門家の一致した意見であることを確認しているの、十分信頼できるものと考えて。

最後に、本ガイドラインの推奨事項を参照するにあたっては、CHDに対する外科手術は近年、画像診断機能の進歩に加え、手技、アプローチ、心筋保護法などが大きく変遷していることから、今後は遠隔期成績も向上することが予想され、術後の管理や再侵襲的治療の手法も変化する可能性があることを念頭に置かれるよう、お願いしたい。

表3 Minds 推奨グレード

グレード A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
グレード B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
グレード C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
グレード C2	科学的根拠はなく、行わないよう勧められる。
グレード D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

(Minds診療ガイドライン選定部会, 2007²⁾, p. 16 より)

表4 Minds エビデンス分類
(治療に関する論文のエビデンスレベルの分類)

I	システマティックレビュー/ランダム化比較試験のメタ解析
II	ランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IVa	分析疫学的研究(コホート研究)
IVb	分析疫学的研究(症例対照研究、横断研究)
V	記述研究(症例報告やケースシリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

(Minds診療ガイドライン選定部会, 2007²⁾, p. 15 より改変)

第1章 術後の経過観察と評価手段

1.

経過観察の必要性—内科的

1.1

先天性心疾患の外科治療の変遷と課題

本邦におけるCHDに対する手術は1951年の動脈管開存結紮術、1956年の人工心肺を用いたFallot四徴に対する開心術の成功に始まる。1970年代から1980年代には人工心肺装置の改良と膜型肺の導入により、長時間体外循環が可能となり、さらに心筋保護液の導入とその改良は術後の心機能温存に大きく貢献した。1980年代から1990年代には限外濾過³⁾の導入により、特に若年患者の術後状態が著しく改善され、重症疾患や新生児・乳児期早期手術の安全性が向上し、また1990年代には手術時期の低年齢化と適応拡大が実現した。自己組織を用いた再建手術⁴⁾も導入され、より低年齢児の複雑疾患に対する修復手術介入が可能となった。2000年代にはCHD外科治療の標準化が進み、新生児期手術の成績は大きく改善された⁵⁾。治療成績安定から約20年以上が経過し、それ以前の患者も含めて多くのCHD術後患者、特に重症度の高いACHD術後患者が急増している⁶⁾。

手術成績の安定により、CHD手術時期と術式の選択の主眼は救命から遠隔期のQOL向上の獲得へと移行し、術後遠隔期の遺残症、続発症や合併症とQOL維持のバランスを考慮した最良の医療の提供が求められる時代となった。さらに、重症度が高く治療介入の困難な患者では移植や緩和ケアなど、生命の尊厳の問題に対峙する機会も増加している⁷⁾。

1.2

術後の病態：遺残症、続発症、合併症

1.2.1

重症度別の予後

多岐にわたる構造と多様な修復術や心行行動態様式を考慮し、CHD患者は軽度/単純、中等度、および重度/複

雑CHDに分類されることがある⁸⁾(表5⁹⁾)。ACHDでも同様であり、この分類に基づいたさまざまな知見が報告され

表5 先天性心疾患の複雑性の概略

軽度 / 単純
〔未修復〕 孤発性・卵円孔開存または小欠損心房中隔欠損 孤発性・小欠損室中隔欠損 孤発性・軽度の肺動脈狭窄 〔修復後〕 動脈管開存閉鎖後 二次孔型・静脈洞型心房中隔欠損修復後(遺残症なし) 心室中隔欠損修復後(遺残症なし)
中等度
大動脈左室瘻 部分・総肺静脈還流異常 部分・完全房室中隔欠損(一次孔型心房中隔欠損を含む) 孤発性大動脈縮窄 先天性大動脈弁疾患 先天性僧帽弁疾患 Ebstein病 右室流出路(漏斗部)狭窄 左室容量負荷増大を伴った動脈管開存 中等度以上の肺動脈弁逆流 中等度以上の肺動脈弁狭窄 修復されたFallot四徴 大動脈弁下・弁上狭窄(閉鎖性肥大型心筋症除く) バルサルバ洞瘻、動脈瘤 静脈洞型心房中隔欠損 合併構造異常を伴った心室中隔欠損
重度 / 複雑
チアノーゼ性心疾患(未修復) 両大血管右室起始、両大血管左室起始 Eisenmenger症候群 Fontan循環 機能的単心室 (両房弁左室挿入、他の解剖学的異常を伴う機能的単心室) 大動脈弓離断、大動脈縮窄複合 僧帽弁閉鎖、左心低形成症候群 純型肺動脈閉鎖・心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖 完全・修正大血管転位 三尖弁閉鎖 総動脈幹 上記疾患以外の房室結合または心室大血管結合異常 (クリスクロスハート、内臓錯位症候群、心室逆位など)

(Warnes CA. et al. 2001⁹⁾を参考に作表)

ている。

動脈管開存や心房中隔欠損などの単純疾患は、術後は治癒した状態が期待されたが、より長期の予後では一般人に比べ生活習慣病の危険因子を抱えやすく、虚血性心疾患、脳梗塞、心不全や心房細動などの発症率が高いとされる¹⁰⁾。Fallot四徴、両大血管右室起始や完全大血管転位などの多くの複雑疾患でも良好な手術成績が得られるが、その長期予後は多くの問題を抱える¹¹⁾。単心室、三尖弁閉鎖や左心低形成症候群などの重症複雑疾患でも、Blalock-Taussig (BT) 手術や Glenn 手術などの早期介入により Fontan 手術の成績が安定したが、その遠隔期死亡率は依然として高い¹²⁾。現在も長期遠隔期の QOL 向上を目指した術式の改良が模索されている¹³⁾。

複雑疾患術後の長期生存例の増加に伴い、疾患ごと、術式ごとの術後の問題点が明らかになり、予後の改善を期待したカテーテル治療や再手術などの侵襲的治療が積極的に考慮されている。これらの術後遠隔期の問題点には、①肺動脈狭窄や心室中隔欠損遺残などの遺残症、②Fallot 術後の肺動脈弁閉鎖不全や成長に伴う人工血管と体格のミスマッチによる狭窄などの、術前には存在しなかった続発症、③術後遠隔期の切開線や心筋負荷により生じる不整脈や Fontan 術後患者での体静脈圧上昇に関係した蛋白漏出性胃腸症などの、新たな合併症が含まれる。

1.2.2

続発症、合併症への対応

これらの問題を抱えた患者では、日常生活での心血管系への過剰な負荷、精神的肉体的疲労や感染といったストレスなどで容易に循環障害や循環破綻に至り、それが心不全進行や不整脈発生の契機となり、入院治療や死亡に至ることがある。したがって、不慮の事故の予防を見据えた専門的な治療・管理が望まれるが、これらについての知見が乏しい。

心不全では、Fontan 循環や Fallot 術後など右室機能不全を伴う病態が主体であり、左心不全主体の心不全治療を適用できない。また、心室機能異常としては収縮機能障害に加え、拡張機能障害も重要となるが¹⁴⁾、左室駆出率 (LVEF) で分類した既存のガイドラインを CHD 術後患者に適用するには慎重である必要がある。さらに、単心室循環や右心室が体心室の場合には心室再同期療法に関する知見に乏しい¹⁵⁾。

不整脈ではカテーテルアブレーションが重要な役割を果たす。治療デバイスの進歩が著しく、一般循環器領域での知見を CHD 患者に応用可能な場合も多いが、疾患により解剖学的・生理学的特質が多様で、疾患ごとの知見も限定的である。ペースメーカ治療ではデバイスの性能が著しく

進歩し、伝導障害改善機能に加え心機能改善機能や救命機能も兼ね備えるようになり¹⁶⁾、また植込み型除細動器 (ICD) も使用される¹⁷⁾。単心室循環や体心室が左心室でない患者での心室ペースングでは、心室同期性を考慮しなければならない^{15,18)}。

肺循環異常・障害は CHD 患者によく観察され、肺高血圧症はその代表的病態である。近年、肺高血圧症の治療は劇的に進歩したが、複雑 CHD 患者のみならず単純 CHD 患者での知見も十分とはいえない¹⁹⁾。

aortopathy は多くの CHD 患者に見られる病態だが、その管理・治療法は標準化されていない²⁰⁾。患者の高齢化に伴いサルコペニアなどの体組成も意識した運動や栄養管理が重要とされる。これらの関連からも、高血圧や糖脂質代謝異常などの生活習慣病は ACHD の病態に悪影響をもたらし、予後悪化要因となる²¹⁾。

脳神経発達障害、精神疾患は QOL 低下の大きな要因である。新生児期の外科治療での完全循環停止、術後急性期の高度の循環不全や低酸素血症、循環不全の遷延、長期挿管などが脳神経系後遺障害に関連することがある²²⁾。加えて、うつ病などの精神疾患の罹患率が高く、予後と関連することから²³⁾、全人的な長期の経過観察が重要かつ不可欠である。

1.3

術後経過観察

CHD 術後の経過観察の特徴は、幼少期から成人期以降へと、成長と発達を伴うことである。成長に伴い修復形成・再建された直接侵襲部位と非侵襲部位との発育バランスの差が新たな狭窄などをもたらすため、修復時は良好な結果でも、定期的な経過観察が不可欠である。

乳幼児では家族の病状理解と経過観察に対する協力が重要で、家族の理解不足や誤解は小児患者の身体発育と精神発達に影響する。幼年期、学童期の成長には適正な身体運動が必要不可欠であり、患者の術後心肺機能に見合った運動を促進すべきだが、心不全や突然死の可能性がある場合には十分な説明と対処が必要である。小学校高学年から中学生以降では「移行」を意識した診療を心がける。危険因子の多い場合を除いて、将来の自立促進を意識した管理・指導が好ましい。

成人期以降の患者は、CHD 本来の病態に加えて生活習慣病予防を意識した生活管理・指導が重要である。また、就業、社会支援、女性では妊娠出産の問題と対峙する機会が多くなる。家族や社会環境、本人の意思を尊重し、QOL 向上を目指した診療が不可欠になる。

手術法が発展途上であった時期の ACHD 患者では遺残

症や続発症の発症率が高く、治療が困難な病態では移植や終末期医療も念頭に置いた管理が必要である。第3章「5. 診療体制」の項で述べるように、専門性を備えた独自の継続的な管理体制を構築することがCHD修復後患者のQOLの向上につながる²⁴⁾。

2.

経過観察の必要性—外科的

CHDの大多数が外科的介入（修復術、姑息術）を要する。それぞれの疾患に合わせた治療戦略や術式の改良により、成績は向上してきた。手術には人工材料を用いることが多々あり、その耐久性や材料に対する生体反応について経過観察を要する。また、術式の歴史的変遷や新たな術式に関連した続発症の知見、そして再治療へ向けた計画など、外科的観点からの状況判断も適切な治療方針の選択に重要である。

2.1

人工材料の耐久性

修復術、姑息術ではさまざまな人工材料が使用される。品質や性能の向上は著明であるが、感染、変性や石灰化などによる劣化、成長能の欠如による身体発育後のサイズ不適合など、異物としての問題は解決されていない。したがって、それに伴う追加手術、再手術を必要とすることも少なくない²⁵⁾。

2.1.1

パッチ

パッチは欠損孔閉鎖や狭窄部拡大のため頻用される。材質はグルタルアルデヒド処理した自己心膜、異種心膜（ウシ、ブタ由来など）、生体基材に定着させた自己細胞由来のコラーゲン線維、ポリエステル（Dacron）、延伸ポリテトラフルオロエチレン（ePTFE）などがある。いずれも発育せず、術後遠隔期には結合組織（仮性内膜）で覆われ、その後の石灰化につながる。

新鮮・無処理の自己心膜は、石灰化は低頻度だが、高圧（左室圧や大動脈圧など）に晒される部位に用いると瘤化する危険性が高い。

組織工学の手法を用いた材質は、自己内皮細胞による内膜形成により変性や石灰化が生じにくく、発育の可能性も期待されるが、未だ開発途上である。

2.1.2

人工弁

小児・青年期での人工弁使用にはサイズ、耐久性や抗

凝固療法の困難さなど特有の問題がある。生体弁と機械弁、同種弁（ホモグラフト〔大動脈弁、肺動脈弁〕）がある。本邦では特に右心系においてePTFEを用いた手製の弁が好んで用いられている（表6）。

パニヌス形成、血栓弁などによる人工弁機能不全は再手術の適応となる。加えて、身体発育に伴いサイズアップが必要となる。適切な種類とサイズ、具体的な術式（特に侵襲的な弁輪拡大の要否など）について十分に検討する必要がある²⁶⁻³⁰⁾。

自己肺動脈弁を用いた大動脈弁置換（Ross手術）では成長が期待でき、抗凝固は不要である。一方、大動脈弁単独の疾患を大動脈・肺動脈二弁の問題に拡大してしまう可能性も秘めている³¹⁻³⁸⁾。

Ozaki手術は、弁形成と人工弁置換との中間に位置する治療法である。グルタルアルデヒド処理を行った自己心膜片で半月弁弁尖を作製し、左室・大動脈接合部近傍に縫着する。早期血行動態は優れるとされるが、小児・若年者における長期成績は不明である³⁹⁻⁴³⁾。

a. 右心系

CHDの手術では右心系に対する処置が多く、三尖弁、肺動脈弁の機能不全を生じることがある⁴⁴⁾（表7）。CHDに関連する感染性心内膜炎では右心系に病変が多い。このため右心系に人工弁を要する頻度が後天性心疾患領域よりも高い。多くの例で生体弁が用いられる。特殊な状況では機械弁を用いることもあるが、血栓形成の危惧は拭えない。

表6 先天性心疾患に用いられる人工弁の種類と特徴

生体弁
小児や若年成人、妊婦では早期の変性・劣化・石灰化による機能不全を生じやすい。材質はグルタルアルデヒド処理したブタ大動脈弁、ウシ心膜弁で、さらに抗石灰化処理や枠組み（ステント）への縫着・固定方法、弁尖処理法により弁機能、耐久性の改善が図られている。ステントレス弁や心膜外巻弁も用いられる。将来のカテーテル治療（valve-in-valve）により外科的再手術を回避することを目指した生体弁も製品化されており、右心系で選択肢となる。小児期には右室流出路再建時に、自己心膜あるいは異種心膜を用いた手製一弁つき流出路拡大パッチを用いることで、早期の肺動脈狭窄を回避するのが一般的である。
機械弁
抗凝固療法の煩雑さがある。
PTFE（ポリテトラフルオロエチレン）弁
本邦では肺動脈弁を含む右室流出路再建時に、ePTFE膜を用いた弁尖を設置する手技（手製一弁付きパッチあるいは三尖付き導管）が好んで用いられる。
同種弁（大動脈弁、肺動脈弁を含む凍結保存ホモグラフト）
右室-肺動脈間心外導管、大動脈弁位や難治性感染性心内膜炎例で使用される。
自己肺動脈弁（Ross手術、Ross-Konno手術）
大動脈弁位で用いる。

い⁴⁵⁻⁵¹⁾。肺動脈弁位には三尖付きPTFE心外導管やホモグラフトも用いられる⁵²⁻⁵⁶⁾。

b. 左心系

左心系での人工弁置換の適応を表8に示す。

2.1.3

人工血管

人工血管は大動脈などに用いる大口径人工血管と、体肺動脈短絡などに用いる小口径人工血管とに大別される。大口径ではポリエステル、PTFEや高分子化合物を用いている。小口径のものは現在ではPTFE人工血管が主流である。1990年以前の体肺動脈短絡手術では、ポリエステル編みの血管も用いられていた。同じPTFE人工血管でも変遷があり、壁の厚みや伸展性が改良されてきた。現在の太さ表示は内径値となっている⁵⁷⁻⁵⁹⁾。

ウシ頸静脈導管(静脈弁付き)も製品化された。遠隔期の問題点として、易感染性や非発育性、仮性内膜形成・血栓による狭小化・閉塞といった一般的な問題のほか、吻合部仮性瘤の形成がある⁶⁰⁻⁶⁴⁾。

組織工学技術やiPS細胞を用いた理想的人工血管は現在も研究・開発段階である。

2.2

術式の進歩

術式、手術期管理や機材などの進歩により、複雑な長時間の修復、より根治性の高い術式の選択が可能となった。

表7 先天性心疾患における右心系での人工弁置換術の適応

肺動脈弁置換
<ul style="list-style-type: none"> 肺動脈弁逆流：Fallot四徴修復術後、など 心外導管機能不全(狭窄、弁逆流)：Fallot四徴+肺動脈弁閉鎖(Fallot極型)、総動脈幹、完全大血管転位(III型)に対するRastelli手術後、など Ross手術後の肺動脈再建、など
三尖弁置換
<ul style="list-style-type: none"> 高度三尖弁逆流(Ebstein病や三尖弁異形成など) 経右房・経三尖弁的に心室内手技を行った複合疾患、など
右心系弁置換
<ul style="list-style-type: none"> 右心系・感染性心内膜炎、など

表8 先天性心疾患における左心系での人工弁置換術の適応

<ul style="list-style-type: none"> 先天性大動脈弁・僧帽弁疾患 大動脈弁輪狭小例ではRoss手術や弁輪拡大術式(Konno手術、Manouguian手術、Nicks法、Ross-Konno手術など)を考慮する。 房室中隔欠損の左側房室弁逆流 修正大血管転位や心房内血流転換術後の完全大血管転位での(体循環側)三尖弁逆流 単心室での共通房室弁逆流や三尖弁逆流など

新生児・乳児期の一次的修復の安全性が増すとともに、単心室など複雑心疾患では段階的修復のアプローチも体系化されてきた。

2.2.1

二心室修復

Fallot四徴の修復については、特に本邦において1980年代から、肺動脈弁逆流を最小限に留める工夫が積み重ねられてきた⁶⁵⁻⁶⁹⁾。

左室を体心室とする解剖学的修復も積極的に導入された。完全大血管転位では、心房内血流転換から冠動脈移植を伴う動脈スイッチ手術へ移行した⁷⁰⁻⁸²⁾。修正大血管転位では、体心室右室型の古典的二心室修復のみならず、解剖学的修復(いわゆるダブルスイッチ手術を含む)を検討すること多い⁸³⁻¹⁰²⁾。

小児期、若年成人期に抗凝固療法を回避できる弁形成術は、房室弁だけでなく大動脈弁にも適応拡大が続けられている。Ebstein病はコーン手術により多くの例で形成術が可能となった¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾。小児期や拳児希望女性にあつては、大動脈弁疾患に対しRoss手術、Ross-Konno手術も主要な選択肢である^{33, 106-116)}。

特殊な二心室修復(心室中隔形成ventricular septation)などは症例ごとの詳細な検討が必要である。

2.2.2

心室-肺動脈間心外導管手術

三尖付きPTFE心外導管は国内多施設で使用され、良好な中・長期成績が報告されている。海外ではホモグラフトを用いた右室流出路再建後のグラフト感染の報告が一定数あり、必ずしも人工血管使用例に勝るわけではない。経カテーテル肺動脈弁置換を積極に行う背景からも、弁付き人工血管の選択は少なくない。

発育への追従を目指して人工素材を用いない右室流出路再建方法が、本邦では特に評価された経緯から^{56, 65, 66, 117)}、有茎自己心膜フラップ使用や肺動脈-右室直接縫着(Barbero-Marcial法やLecompte法など)の術後例に遭遇する¹¹⁸⁾。今後、肺動脈弁置換を計画する際には、各術式の特徴と3次元的位置関係を慎重に検討する必要がある。

2.2.3

機能的単心室に対するFontan手術

本法は右房肺動脈吻合から心房内側方トンネル型(lateral tunnel)・心外導管型の上下大静脈肺動脈吻合へと変遷した¹¹⁹⁻¹²²⁾。Fontan循環は特異的・非生理的な循環であり、肝腎機能、蛋白漏出性胃腸症の他、fenestration(有窓化)の影響や不整脈など、経過観察項目が多岐にわたる^{12, 123-127)}。房室弁・大動脈弁逆流、大静脈・肺動脈血流路の血栓や狭窄など、外科的治療の対象となる要因も少な

くない¹²⁸⁻¹³²⁾。

1.5心室修復は二心室修復とFontan手術の中間型であり、両群間で血行動態的にスペクトラムを形成している。将来、Fontan循環へ移行せざるをえない症例もある。

2.2.4 姑息術

修復手術が実施できなければ、姑息術により血行動態的バランスを保っていくことになる。肺高血圧やチアノーゼの程度と、これらによる循環効率、全身臓器への影響を注意深く観察する。

肺動脈絞扼や体肺短絡術により肺血流を調節することが多い。長期にわたるため、肺動脈の瘤状変形や狭窄、短絡路の閉塞が起こりうる。Glenn循環では、側副血行路の発達や肺動静脈瘻の進行に留意する。

ペースメーカやICDの植込みでは、経静脈的アプローチが適切でない場合、心外膜アプローチも選択肢となる。経静脈的リードの抜去に際しては外科的スタンバイが必要ながある。

3. 遠隔期の管理と治療に必要な 評価手段

3.1 心電図

3.1.1 安静時心電図

安静時心電図から得られる情報は多く、徐脈や頻脈などの調律異常のみならず、P波、QRS波の形態から心負荷の程度や刺激伝導系の位置を推定しうる。

P波の形態からは基本調律の位置を確認する。振幅は心房負荷が強い場合には増加するが、心房リモデリングが進むと低下する¹³³⁾。Fontan術後患者のP波幅は右房径と正相関したとする報告がある¹³⁴⁾。

QRS幅は、Fallot四徴をはじめとするCHD患者の心室不整脈や突然死の危険因子として知られる¹³⁵⁻¹³⁹⁾。Fontan術後患者におけるQRS幅は心室容積、運動耐容能と密接に関連し、不整脈時の血行動態破綻と関連したとの報告がある¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾。さらに、「連続する2つ以上の誘導のR/S波に2つ以上のノッチが存在するもの」と定義されるfractionated QRS complex (fQRS)は、一般成人における心疾患で心室不整脈や突然死の予測因子とされているが、CHDにおいても予後や突然死と関連があるとの報告が散見される^{136, 139, 143-145)}。

中等度以上の複雑CHD患者においては、外来受診ごと、または少なくとも3～6ヵ月に1度は安静時心電図検査を施行し、心電図波形や調律の変化をモニタリングする。

3.1.2 ホルター心電図

ホルター心電図検査の目的は、不整脈合併の有無とその臨床的意義の評価、心臓自律神経機能の評価（心拍変動法、心拍タービュランス）、再分極過程の不均一性の評価（QT dynamics, T波オルタナンス）、原因不明の失神・めまい・動悸・胸痛の評価である¹⁴⁶⁾。24時間ホルター心電図で診断できない場合、長時間記録が可能なイベントモニタや体外式ループ式長時間心電計が有用なことがあり、考慮されるべき検査法である。

CHD患者の突然死予測におけるホルター心電図の有用性は報告により異なる^{135, 147)}。自律神経機能の評価については、CHDの自律神経活動は過去の手術による除神経、開胸による肺障害合併の影響のため低下しているの、予後の指標としては一般成人の場合に比して精度において劣ると考えられる¹⁴⁸⁾。

3.1.3 運動負荷心電図

運動負荷心電図検査は不整脈・虚血・治療効果・ペースメーカ作動状況の評価を目的として行う。運動中の心電図のモニタリングにより、運動中の心拍数測定と不整脈や伝導障害の検出を行い、ST変化やQT波形を評価する。CHD患者における運動中の心拍数上昇の程度には、自律神経機能に加え洞機能不全も関与するため、潜在性洞機能不全を評価できる^{149, 150)}。心肺運動負荷試験の詳細は第3章の「2.運動」を参照のこと。

3.1.4 加算平均心電図

加算平均心電図は数百拍以上の心拍波形を加算平均し、QRS終末部分の微小電位の有無を検出する。この微小電位は心室の遅延電位であり、心室頻拍の不整脈基質となり、将来の心室頻拍・突然死の予測因子となる¹⁵¹⁾。脚ブロックを合併している場合にはその精度は劣る。CHDにおいてもある程度は有用であるが、その報告は限られている^{151, 152)}。

3.1.5 植込み型心臓モニタ

植込み型心臓モニタ (implantable cardiac monitor: ICM) は本邦では、原因不明の失神患者や潜在性脳梗塞患者の心房細動検出のための使用が保険適用となっている。日本循環器学会の「不整脈非薬物治療ガイドライン (2018年改訂版)」¹⁵³⁾では、ホルター心電図を含む長時間心電図で原因が同定されない原因不明の再発性失神の患者や、治

療方針を決定できない心原性を強く疑う失神の患者が適応である（推奨クラスI，エビデンスレベルB）。CHD患者においても，ICMでの失神の診断，不整脈の検出や治療方針決定における有用性の報告がある¹⁵⁴⁻¹⁵⁶。CHDにおけるICMの適応は「不整脈非薬物治療ガイドライン（2018年改訂版）」¹⁵³に準じる。

3.2 心エコー法

ACHD領域において画像診断レベルの向上は日進月歩である。心エコー法はACHD診療の中心にあって，診断・治療ガイド・病態評価の役割を担っている¹⁵⁷⁻¹⁶²。心エコー法を含め超音波検査の特徴である非侵襲性，簡便性，リアルタイム評価，検査場所を問わないといった長所が活かされ，本邦では施設によっては外来診察室で診察を兼ねた心エコー検査を行って，質の高い病態評価が即時に提供されている。

一方でACHDにおける心エコー検査では，心内構造や心血管関係が複雑で解剖学的多様性が大きいとため，心疾患の診断自体が困難なことがある¹⁶³。さらにACHD症例の中には手術前からあった異常が術後も残存する遺残症，術後に新たに生じた異常である続発症が併存しており，これらの診断には心エコー法のみでなく，心臓MRI，心臓CT，シンチグラフィ，カテーテル検査を組み合わせることで構造異常や血行動態，心機能，心イベントリスクに関して質の高い情報が得られる時代となった。さまざまな画像

診断モダリティの長所と短所を理解することが必要である¹⁶⁴（表9）¹⁶⁵。

心エコー法に関しては，近年では3Dエコー技術が大きく進歩し，組織ドプラ法，スペクトルトラッキング法の活用も広がり，従来の断層法やドプラ法と組み合わせた心機能評価方法が浸透しつつある。

3.2.1 経胸壁心エコー法

ACHDにおいて経胸壁心エコー法は主に構造異常の診断に用いられる。心臓の位置，静脈還流，心房心室関係，心室大血管関係などが診断される¹⁶⁶。ACHD症例ではすでに修復手術が施行されていることが多く，区分診断に加えて修復術後の遺残病変，続発症の診断を行う必要がある。断層法とドプラ法を組み合わせることで，心室への容量負荷所見（心室拡張末期容積の増加，一回拍出量の増加），圧負荷所見（心室の肥大，心室圧の上昇）の評価が可能である。同様に，心房心室ごとに詳細な構造とその異常の評価，左右心室機能評価，房室弁・半月弁の機能評価が行われる。さらに，攪拌した生理食塩水を用いたコントラストエコー法は心内短絡のみならず心外短絡の診断にも有用である。

3.2.2 ドプラ法

カラードプラ法は残存短絡血流の検出に有用である。連続波ドプラ法は心室圧や狭窄病変による圧較差の評価・検出に多用されている。ACHDにおいて肺動脈圧や右室圧

表9 成人先天性心疾患の画像診断モダリティの比較

	心エコー法	MRI	CT	シンチグラフィ
簡便さ	++++	++	++	+++
移動性	++++	—	—	—
被ばく	—	—	++++	++++
ペースメーカー症例の安全性	++++	+	+++	+++
金属アーチファクト	+	+++	+	—
空間分解能 (mm)	<1	<1~2	<1	5~10
時間分解能 (ms)	20	30	75~175	—
右室容積・機能	++	++++	+++	+
右室圧	+++	+	+	—
弁逆流重症度	++/++++	+++	—	—
左室容積・機能	+++	++++	+++	++
心筋バイアビリティ	+	++++	+	+++
冠動脈近位部	++	+++	++++	—
残存短絡	+++	+++	+	—
心外構造物・病変	+/-	+++	+++	—

(Valente AM, et al. 2014¹⁶⁵より改変)

Copyright (2014) by the American Society of Echocardiography, with permission from Elsevier.

の推定には三尖弁逆流速度、心室中隔欠損を介した短絡血流速度、右室流出路血流速度などを用いる。

3.2.3 組織ドプラ法

ACHDで組織ドプラ法は主として右室機能評価に用いられる。カラードプラ法またはパルスドプラ法を用いる方法があるが、通常は三尖弁輪の長軸方向移動速度 (S') をパルスドプラ法で測定することが多い。Fallot四徴術後症例が13%含まれた223症例の検討では、 $S' < 11 \text{ cm/s}$ が心臓MRIで計測した右室駆出率 $< 50\%$ を最もよく予測した¹⁶⁷⁾。

3.2.4 スペckルトラッキング法

近年、スペckルトラッキング法を用いたストレイン/ストレインレートは心筋収縮様式の評価において臨床的に有用として注目されている。本法によるストレイン計測値については、計測機種ごとの測定値標準化が必要とされているものの¹⁶⁸⁾、心筋組織性状や微細収縮様式の評価が可能と考えられており、今後ACHD領域においてさまざまなデータ集積が期待される。

3.2.5 3Dエコー法

複雑な心形態のCHDでは、正常心構造で用いる心室容積推測式を適用することが困難である。3Dエコー法はCHDにおける心室容積や駆出率の評価に有用である^{164, 165)}。

3.2.6 経食道心エコー法

表10 先天性心疾患に対する経食道心エコー法の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
心房中隔欠損症に対する経皮的デバイス閉鎖術における術前評価、術中ガイドとして行う ^{169, 170)}	I	B
心房中隔欠損症に合併した肺静脈還流異常のスクリーニングとして行う ¹⁷¹⁾	I	B
成人先天性心疾患患者における解剖、血行動態の初期評価または経過観察目的に行う。	I	C

経食道心エコー法 (transesophageal echocardiography: TEE) は評価範囲に限りがあるものの、経胸壁心エコー法 (transthoracic echocardiography: TTE) に比して良好な空間分解能を有する。TEEによる3D評価は心構造異常の解剖理解に有用で、特に心房中隔欠損 (ASD)、僧帽弁閉鎖不全の評価に有用である。近年は三尖弁閉鎖不全にも応用

されている。ASD閉鎖デバイス植込み手技の周術期ガイドとして用いられる場合には、術前に欠損孔の位置・数・rim (周縁) の評価、合併病変についての評価が行われ、術中ではカテーテルガイドとデバイスの位置評価、デバイス固定の確認、残存短絡有無の評価に用いられる¹⁶⁹⁾。

TEEは一般的には鎮静または全身麻酔下に行われることが多く、カテーテル治療時は気道管理下に全身麻酔が必要となる¹⁷⁰⁾。代替法として心腔内エコー法が用いられることがある。TEEはその良好な空間分解能から広くACHD症例に適用されるが、血管輪など大動脈弓の形成異常を伴う症例では禁忌と考えられるため、適応には注意を要する^{171, 172)}。

3.2.7 成人先天性心疾患に特有の状況

心エコー図の質は検者の技量に依存するため、ACHDの心エコー検査では解剖、手術術式、血行動態の理解が必要となる。さらに、心室容積や機能の評価は心構造自体の複雑さによって困難となることがある。特に右室や単心室の評価の場合がこれに該当する。ドプラ法による圧較差の推定にも注意が必要で、右室流出路狭窄や大動脈縮窄、連続する狭窄病変などでは評価に誤差を生じるため、カテーテルによる圧較差測定が必要となる。また心外病変である静脈還流異常や大血管の描出は困難な症例が多いため、CTやMRIの併用がなされる。

3.3 CT, MRI

術後遠隔期に繰り返し施行できる非侵襲的な画像診断法は重要である。成人例において心エコー法では描出が不十分なことが多いため、再現性の高い心血管CTと心臓MRIを用いた診断が有用である。

3.3.1 心血管CT

CTは高い空間分解能 ($\sim 0.5 \text{ mm}$) を有し、1～数心拍において心周期の一部を利用した短い収集時間で広い範囲を撮影できる。また呼吸の影響を受けにくく、短時間で撮影が可能である。近年は検査機器の進歩により被ばく線量が大幅に減少しているが¹⁷³⁾、被ばく線量は撮影範囲、年齢、体格、撮影設定により異なるため、各施設における体系的な取り組みが重要である。若年症例が多く、不要な被ばくを避ける必要があるため、使用可能な施設では低電圧撮影と逐次近似画像再構成の併用が推奨されている¹⁷³⁾。造影CTにおいて造影剤腎症のリスクを考慮すべき閾値はeGFR (推算糸球体濾過量) $< 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であり (日本医学放射線学会ほかによるガイドラインで推奨グレー

ドB, エビデンスレベルIVa (B)), 発症予防には検査前後の生理食塩水輸液が有効とされている(推奨グレードA, エビデンスレベルII)¹⁷⁴⁾。特に高齢者やチアノーゼ性腎症合併例などでは注意が必要である。

CT検査が有用なCHDを以下に記載する。①冠動脈起始異常・冠動脈移転の手術操作後(動脈スイッチ手術, Ross手術など)における冠動脈起始部の大動脈との角度, 開口部の狭窄や大血管間走行による圧迫などの有無の確認, ②右室流出路心外導管に対して経皮的肺動脈弁留置術などのカテーテル治療や外科手術を行う場合, 石灰化の評価, 導管のサイズや位置の決定, 治療に伴う冠動脈圧迫の推定, 右室流出路近傍を走る冠動脈の術前確認, ③再手術時の胸骨再切開に際して胸骨下に近接した心外導管や心臓の位置確認, 心臓の胸壁癒着および心外膜の評価, ④Fontan術後の血流路内, 痕跡的心室内, 肺動脈絞扼後盲端内の血栓の検出, ⑤非心血管系の周囲構造物(気道, 肺実質, 骨)と血管の位置関係などの評価^{162, 175)}。

4次元CT(4DCT)は2次元MRIに比べて時間分解能で劣るが, 近年では注目されている。後方視的心電図同期を併用した64列以上のCTスキャン装置による撮影では, 心臓の拡張末期と収縮末期の画像が得られ, 心室心房容積・収縮能の評価も可能である^{175, 176)}。今後は従来のMRI非対応ペースメーカー植込み症例などで活用されることが予想されるが, 現時点ではCHDの画像診断におけるエビデンスは乏しい。

3.3.2 心臓MRI

単純CTに比べて時間分解能, コントラスト分解能に優れ, 放射線被ばくがなく, 複雑な構造物の3次元的描出が可能である。造影剤を使用せずとも心室心房容積・収縮能の評価, 弁逆流・弁血管狭窄の定量的評価が可能である。さらにガドリニウム造影剤を使用することにより, 心筋組織性状診断, 心筋灌流(perfusion)評価が可能である。

AHA/ACCの2018年ガイドラインでは, 右室疾患のACHDにおいては右室容積・機能の評価に心臓MRIを推奨し(推奨グレードI), 複雑CHDにおいてはスクリーニングに心臓MRIが有用(推奨グレードIIa)としている³⁾。

右室計測については房室間の区別をつけやすい体軸横断像を用いるほうが, 精度と再現性のいずれにおいても優れるとされている¹⁷⁷⁾。心室内腔の辺縁設定では, 左右心室とも乳頭筋や肉柱を心室内腔に含めて行われるのが一般的であるが¹⁷⁷⁾, 使用するソフトウェアにより異なる。右室計測は自動計測ソフトを使用することができず, 検者間誤差が懸念されるため, 同一患者を経時的に比較する場合には方法を一定にしておくことが重要である^{162, 177)}。

位相画像では心拍出量や肺体血流比(Qp/Qs), 弁逆流, 弁狭窄, 左右肺血流の定量が可能であり, 最近では血流の仕事率や損失, Fontan術後の体肺短絡量の測定などが試みられている。本法では最大流速範囲(VENC)を適切に設定する, 可能なかぎり乱流成分の少ない血流を選ぶことなどが必要である¹⁷⁸⁾。

心血管の3D形態評価には, ガドリニウム造影剤を使用する方法(MR血管造影)と, 造影剤を投与せずに心電図・呼吸同期を併用して3D画像を描出する方法とがあるが, 後者は撮影時間が長くなる傾向にある¹⁷⁷⁾。さらに遅延造影法(late gadolinium enhancement: LGE)により局所的な心筋線維化を描出できる。CHDにおけるLGEと心イベント予後との関連はエビデンスに乏しく, LGEの臨床的意義は現時点では不明である^{162, 177)}。近年, び慢性心筋障害の定量的指標としてT1マッピング法から求められる細胞外容積の測定などが試みられているが¹⁶²⁾, 現時点ではエビデンスに乏しい。ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症のリスクがある腎機能障害(eGFR < 30 mL/min/1.73m²)では, 非造影による画像診断法が考慮されるべきである¹⁷⁸⁾。

心臓MRIは被ばくがなく, CHDの画像診断にはきわめて有用であるが, ①撮像時間が長く, 息止め困難の症例では画像の描出が不鮮明になる傾向にあること, ②MRI非対応のペースメーカー・ペースメーカー・ICDは禁忌であること, ③コイル, スtent, ワイヤ, 人工弁などの金属デバイス, MRI対応のペースメーカー・ICDでは検査の実施そのものは可能だが, 金属によるアーチファクトのため画質が劣化すること¹⁷⁷⁾, などの限界がある。

3.4

心臓カテーテル検査

心エコー法, CT, MRIなどの非侵襲的検査法の進歩は著しいが, CHDの心臓カテーテル検査はCHD術後遠隔期にも有用で, 他の検査には替えられない部分がある。例えばFontan術後症例では, 長期予後と中心静脈圧が相関することが明らかになってきたが¹⁷⁹⁾, この中心静脈圧は心臓カテーテル検査でなければ測定できない。したがって, CHD術後遠隔期の評価手段として心臓カテーテル検査がなくなることはない。また, カテーテル治療目的に心臓カテーテル検査を行うことも近年増加している。

3.4.1

適応

心臓カテーテル検査は侵襲的な検査で合併症も存在するため, その適応は厳密であるべきである。CHDの多くは心エコー法, CT, MRIなどの非侵襲的検査で形態的診断が可能である。そのためCHD術後症例での心臓カテー

テル検査の目的は、血行動態の評価とカテーテル治療が中心となる。どの時期に心臓カテーテル検査を行うかは確立されていないが、症状が出現してからの検査では肺高血圧症や心不全が進行している可能性もあるため、他の非侵襲的な検査の結果を基に遅滞なく行う必要がある。

3.4.2 アプローチ

小児では大腿動静脈からカテーテルを挿入することが多い¹⁸⁰⁾が、成人では大腿動静脈以外に、左心カテーテル検査は橈骨動脈や上腕動脈、右心カテーテル検査は内頸静脈や肘正中静脈からも、カテーテルを挿入して行われる¹⁾。穿刺部位を決めるために重要な要素の一つは患者の年齢と体格であるが、CHD術後症例に行う場合は、カテーテルをどこから挿入できるかをよく検討する必要がある。例えば、近年では行われることが少なくなった original Blalock-Taussig シャント手術の術後の場合、シャント手術を施行した側の上肢動脈からのアプローチでは左心カテーテル検査を施行できない。また、幼少時に心臓カテーテル検査を複数回施行している症例では、大腿動静脈が閉塞していることもある。通常の診察に加えて過去の手術記録や心臓カテーテル検査報告書の確認が必要である。

3.4.3 右心カテーテル検査

右心カテーテル検査は血行動態の評価に必須である。特に肺高血圧症 (PH) は CHD 術後症例で合併率が高く¹⁸¹⁾、その評価のためには心臓カテーテル検査が必要となる¹⁸²⁾。ただし、CHD 術後の PH の病態は、術前の状態はもちろん、術後の遺残症・続発症・合併症が複雑に関わっているため、結果の解釈には細心の注意が必要である。

また、過去に高度の PH のため外科的治療が不可能と考えられていた症例であっても、近年の肺血管拡張薬の進歩により外科的な治療が可能になる症例が存在することが明らかになってきた。treat and repair と呼ばれる治療であるが、薬物療法導入前後で右心カテーテル検査により肺動脈圧、肺血管抵抗、肺体血流比 (Qp/Qs) などを測定する必要がある。treat and repair は心房中隔欠損に合併する PH から始まった治療戦略である¹⁸³⁾が、最近では心室中隔欠損に合併する PH に対する treat and repair の報告もみられる¹⁸⁴⁾。

なお、心臓カテーテル検査で Qp/Qs を求めるためには静脈血のサンプリングが必要であるが、鎮静による患者の呼吸状態の影響を受けたり、サンプリングエラーが存在したりするため、計算値は絶対的なものではなく、病態と矛盾しないかの検証が不可欠である。

3.4.4 左心カテーテル検査

左室造影、大動脈造影、冠動脈造影は、多くの場合心エコー法、CT、MRI で代用可能と思われる。しかし、複雑 CHD に伴う心室中隔欠損術後症例では、左室造影でなければ残存心室中隔欠損が明らかにならないこともあるため、左室造影が必要となることもある。

本邦の CHD 術後症例の多くは未だ狭心症などの動脈硬化性疾患の好発年齢には至っていないため、後天的な冠動脈疾患の合併率は低いと考えられる。一方、冠動脈の起始・走行の異常は多いが、これらは CT で十分に評価ができる。そのためルーチン検査として冠動脈造影を行うことは推奨されない (推奨クラス III)。しかし、Jatene 手術など冠動脈を操作する手術後の症例では、術後吻合部冠動脈狭窄が報告されており¹⁸⁵⁾、再手術前やカテーテル検査前に冠動脈造影が行われることはある。

3.4.5 心内膜心筋生検

急性心筋炎、心アミロイドーシス、心臓移植後の拒絶状態など、後天性疾患の要因合併が疑われなければ、CHD 術後症例で心内膜心筋生検が必要となることはきわめて少ない。

3.4.6 カテーテル治療

カテーテル治療として経皮的心房中隔欠損閉鎖術、経皮的動脈管開存閉鎖術、経皮的肺動脈形成術、体肺側副動脈・静脈・静脈短絡に対する塞栓術などが行われている。また、Fallot 四徴術後遠隔期の経皮的肺動脈弁置換術、経皮的心室中隔欠損閉鎖術など、本邦には未導入の治療も、今後は施行可能になると思われる。

また、術後症例で合併率の高い不整脈に対しては、電気生理学的検査またはカテーテルアブレーションが行われる。カテーテルアブレーションは 3D マッピングシステムなどの装置の進歩により、CHD 術後症例でも良好な成績が得られるようになってきている¹⁸⁶⁾が、併せて不整脈の誘因となる血行動態や遺残病変の評価を行うことも重要である。

3.5 バイオマーカー

CHD 患者の心不全には多彩な病態が関与する。単心室系循環、体心室右室、肺高血圧、右室拡大や右室機能不全に伴う左室機能不全など、その特殊性は枚挙にいとまがない。治療を進めるうえで病態生理を明らかにすることは診断の第一歩であるが、同時に、患者の現状を把握したうえでの計画的な診療や適切な予後予測も、また重要な課題

である。

多くの場合、心臓カテテル検査やCT、MRIなどで得られた所見や数値を用いるが、それらと同等に重要な位置を占めるのがバイオマーカーである¹⁸⁷⁾。ただし、CHD患者の心不全の病態は多岐にわたるため、1つのバイオマーカーですべての病態に有用性を発揮できるわけではない。病態に応じたバイオマーカーの選択や複数のマーカーを組み合わせた評価を考える必要がある。主なバイオマーカーを表11に示す。

3.5.1

二心室循環

a. 体心室右室

修正大血管転位の未手術例や機能的修復術後例、完全大血管転位の心房内血流転換術後例がここに含まれる。これらの症例ではBNPおよびNT-proBNPがNYHA心機能分類や最高酸素摂取量 ($\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$) と関連するという報告が多い¹⁸⁸⁻¹⁹³⁾。ANPも同様に心不全の病勢判定に有効である¹⁹⁴⁾。BNP ≥ 36 pg/mL、ANP ≥ 75 pg/mLが右室機能不全の予測に役立つ^{188, 194)}。ただし、これらのマーカーではQOLとの関連性は認められておらず、この点で注意を要する¹⁹⁵⁾。

一方、レニン・アンジオテンシン系ホルモンやカテコラミンについては右室収縮能に関連するという報告もあるが、心不全の病勢には弱い相関しかない¹⁹⁶⁻¹⁹⁸⁾。また、これらの疾患の肺側心室 (解剖学的左室) 機能を反映するバ

イオマーカーは知られていない。

b. 肺心室右室

Fallot四徴の術後、心房中隔欠損 (ASD) などの右室容量負荷疾患と肺動脈性PHや右室流出路狭窄などの右室圧負荷疾患がここに含まれる。BNPは総じて上昇している¹⁹⁹⁻²⁰³⁾。ノルエピネフリン (NE) 濃度がNYHA心機能分類、 $\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$ と相関したとの報告があるが、その他のカテコラミンやレニン・アンジオテンシン系ホルモンとは有意な相関はみられない²⁰⁰⁾。

BNPはFallot四徴術後やASDの管理に有用である^{204, 205)}。肺動脈弁置換術やASD閉鎖術を行うと、BNPは右室容積の改善に比例して低下する²⁰⁶⁾。また、PHにおける右室機能低下に伴って上昇がみられ、BNP ≥ 150 pg/mLで死亡率が上昇する²⁰⁷⁾。システムティックレビューによってBNPとNT-proBNPがPHを伴うCHDの予後予測に有用であることが確認されている²⁰³⁾。肺血管拡張薬やNO吸入はBNPを低下させるため、病勢判定にも有用である²⁰⁸⁾。ただし、肥満や腎機能障害がBNPの値に影響するため、注意が必要である^{209, 210)}。妊娠経過中にはBNPとNT-proBNPは心室への容量負荷を反映して変動するが、その意義についてはいまだ明らかでない。

その他、高感度トロポニンT、soluble suppression of tumorigenesis-2、ホモアルギニン、B7-H3が心不全の予後予測に有用であると報告されている²¹¹⁻²¹⁵⁾。

3.5.2

単心室循環

Fontan術後患者のバイオマーカーの意義は十分明らかになっていない。二心室循環疾患ではインターロイキン6 (IL-6)、NE、高感度C反応性蛋白 (hs-CRP)、BNP、エンドセリン1 (ET-1) が予後予測因子になりうるのに対して、単心室循環疾患ではBNPとET-1のみが有意な予後予測因子であるとの報告がある²¹⁶⁾。しかし二心室循環においては体心室が右室か左室かによってバイオマーカーの意義が違ってくように、単心室循環疾患においても心室形態による相違が存在する可能性がある。また、右房肺動脈吻合 (APC) 患者と上下大静脈肺動脈吻合 (TCPC) 患者ではBNPのレベルが大きく違う。心房筋からのBNP分泌があるため、右房拡大が必発のAPC患者では総じてBNPが高い。著しい右房拡大のない症例でも50 pg/mL前後の上昇がみられ、拡大が著しいと200 pg/mLを超えることもある²¹⁷⁾。一方、TCPCにおいては一般にBNPは低値で、通常は基準範囲内である。

APC患者を中心とした研究では、BNPは心房の拡大を反映するとともに、NEと組み合わせることで予後予測が可能である²¹⁷⁾。TCPC患者を中心とした研究では、BNP

表 11 成人先天性心疾患診療で用いられる
主なバイオマーカー

ナトリウム利尿ペプチド 脳性 (B型) ナトリウム利尿ペプチド (BNP) N末端プロ脳性 (B型) ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) 心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)
レニン・アンジオテンシン系、カテコラミン レニン アンジオテンシンⅠ アンジオテンシンⅡ ノルエピネフリン
サイトカイン インターロイキン6 (IL-6) 可溶性腫瘍壊死因子 α (sTNF- α)
心筋障害マーカー 高感度トロポニンT (hs-TnT) トロポニンⅠ
その他 エンドセリン1 (ET-1) 肝細胞増殖因子 (HGF) アンジオポイエチン2 (Ang-2) 増殖分化因子15 (GDF-15) ガレクチン3

は心室容積、拡張末期圧、心係数などと相関するが、単独では予後予測因子にならない²¹⁸⁾。

そのほか、NEとアンジオテンシンIIは心室収縮能に逆相関し、ANPは心係数と逆相関する²¹⁷⁾。心室形態の違いでは、左室性単心室においてBNP、NE、hs-CRP、sTNF(可溶性腫瘍壊死因子)-RI、IL-6、ET-1が予後予測因子となる。右室性単心室では有意な予後予測因子となりうるバイオマーカーは見出されていない²¹⁶⁾。

いずれにせよ、心室形態、循環動態、術式の違いなど多彩な因子が影響するので、従来のバイオマーカーでは単独の指標や1つの数値レベルで有用性を検証することは困難である。しかし、最近報告されたガレクチン3や増殖分化因子15は予後予測因子として役立つとされ、今後の検証が期待される^{219, 220)}。

3.5.3

未修復例、チアノーゼ残存例

単心室循環でFontan手術が行われていない症例(未手術例、短絡手術・肺動脈絞扼術・Glenn手術までの症例)

とEisenmenger症候群がこれに含まれる。チアノーゼがBNPやNT-proBNPに影響を与えるかどうかはまだ議論がある。小児を中心とする研究では低酸素血症とBNPには相関がないとする報告がある一方²²¹⁾、成人を対象とした研究では体水分状況にかかわらず、低酸素血症がある患者のBNPがない患者と比較して高いと報告されている²²²⁾。

Fontan手術未到達の単心室循環患者では加齢に伴って心室拡張末期圧が上昇していくが、BNPがこの上昇をよく反映する。拡張末期圧<12 mmHgでは平均108 pg/mLであったが、拡張末期圧>12 mmHgでは平均234 pg/mLまで上昇していたとの報告がある²²³⁾。ただし、血行動態が各症例でさまざまであるため、絶対値よりも各症例の変動から読み取っていく必要がある。

Eisenmenger症候群については、BNPは加齢に伴って上昇するが、NYHA心機能分類や6分間歩行距離とは相関しない²²⁴⁾。予後予測には有用で、BNP $\geq$ 50 pg/mLで死亡率が上昇する²²⁵⁾。持続的な上昇傾向も予後不良のサインである²²⁴⁾。

第2章 合併症の病態と治療

1.

心不全

1.1

病態

1.1.1

原因分類と主病態

CHDの手術における救命率が約95%に達している現在において、術後の心不全管理は生活の質を含めた予後の観点から、臨床上きわめて重要である。一般に心不全の原因は、心筋の異常、負荷(血行動態)の異常、脈の異常に分けられる。それらが単独または種々の程度に複合して、心ポンプ機能(血液の拍出と流入)異常を来すことにより、

肺や体静脈系のうっ血と組織の低灌流を招来し、呼吸苦、浮腫、易疲労感、運動耐容能低下といった心不全の症状を引き起こす。CHD術後においても上記3つが主原因となって心不全が起こることは共通である。

CHDの術後の状態は機能や構造の面から、①心室中隔欠損や心房中隔欠損のように、ほぼ正常の機能、構造が得られるもの、②生まれ持った形態上の問題から術後も残存病変がやむなく残るもの、③機能的には正常の循環に近づくものの特殊な循環が残るもの、に分けることができる。このうち、術後遠隔期の心不全が問題となるのは②と③であり、その代表的な疾患・病変を表12に示す。

Fallot四徴やその類縁疾患では、弁輪をまたぐパッチによる弁輪拡大や心外導管による右室流出路再建に伴う肺動脈閉鎖不全による右室容量負荷、肺動脈狭窄による右室圧負荷によって右心不全が進行する。Ebstein病や房室中隔欠損の一部では残存三尖弁閉鎖不全や僧帽弁閉鎖不全に

よる心室容量負荷によって心不全が進行する。完全大血管転位の心房内血流転換術 (Senning手術, Mustard手術) 後や修正大血管転位に対する従来型の手術では、解剖学的右室が高圧を支える体心室となるために、三尖弁閉鎖不全と右室機能不全が加齢とともに増加してくる。また単心室循環に対して行われる Fontan 手術では、右室の欠落という意味において右心不全の一つの形であるとともに、心室は後負荷上昇に対して不適合状態にある²²⁶⁾。このように、CHD 術後遠隔期における心不全進展の主病態の多くが残存継続する血行動態異常 (負荷異常) であることは、特筆すべきことである。

CHD ではさらに、生まれつきの心血管機能異常、術前の血行動態異常、手術侵襲による虚血、再灌流障害が、心室自体の機能不全を招来し、残存する血行動態異常の背景にある心不全進展増悪因子として関与していることもあると思われる。例えば、大動脈縮窄・大動脈弓離断では、大動脈は先天的に大動脈中膜組織異常に伴う壁硬化があり、狭窄解除後も後負荷上昇と、それに伴う心室圧負荷・硬化といった病態がみられる²²⁷⁾。また、Ebstein 病や純型肺動脈閉鎖の右室狭小化例では、心室機能異常、特に拡張不全が先天的に存在し、心不全進展の要因となりうる。

これらの負荷異常、そして心筋異常は、心室への損傷刺激として、心不全ストレス反応としての神経液性因子の活性化、酸化ストレス上昇、血管内皮障害、炎症性サイトカインの上昇を生み、心室リモデリングの進行と血管機能異常の進展を招くと考えられている^{148, 228, 229)}。しかしながら、成人における心不全進展に中心的な役割を演じている神経液性因子の活性化に代表されるこれらの経路が、実際に CHD 術後の心不全進展にどの程度、そしてどのように関

与しているのかについての詳細はいまだ不明である²³⁰⁾。

CHD 術後の心不全では、ときに非 CHD 心不全と同様に、血行動態異常や心筋異常が心室の電氣的・機械的収縮の非同期を招来し、心不全を進展させる要因になる^{228, 231)}。負荷の異常、心筋の直接障害、そしてそれらによって惹起される神経液性因子の活性化に代表される生体反応が、心室リモデリングの進行と心不全の進展をもたらすという、CHD 術後の心不全進展病態パラダイムは、非 CHD 心不全において成人で多い虚血性心疾患に基づく心不全とは共通といえるが、CHD ではその中心的役割の比重が残存継続する負荷異常で大きいことは治療上、重要と思われる。

心不全は進行性であり、その進行を抑制すべく、適切な時期に治療介入を行うことを目的に、成人における急性・慢性心不全診療ガイドラインでは、器質的心疾患のないリスクステージ (Stage A)、器質的心疾患を有するが心不全症候のないステージ (Stage B)、器質的心疾患を有し、心不全症候を有する心不全ステージ (Stage C)、難治性の心不全ステージ (Stage D) のように、心不全のステージ分類がなされており、エビデンスに基づき、無症候であっても心不全進展の高リスク群であれば早期に治療介入することが推奨されている²³²⁾。CHD 術後の心不全は上述の病態に鑑みて、すべてが Stage B 以上に分類され、表 12 に掲げられるような CHD 術後の特定病態・疾患における経時的経過観察の重要性和必要に応じた早期からの介入の重要性が示唆される。

1.1.2

病型分類

a. 右室不全, 左室不全, 単心室不全

心不全は不全に至る主たる心室により、右室不全と左室

表 12 先天性心疾患術後心不全の原因と疾患

疾患群	主な病変と病態	心不全の主病因
術後残存病変がある	Fallot 四徴, 右室流出路形成疾患群	肺動脈狭窄・逆流 大動脈硬化
	Ebstein 病, 房室中隔欠損	房室弁逆流
	大動脈縮窄, 大動脈弓離断	大動脈遺残狭窄 大動脈硬化
	左右短絡疾患	肺高血圧
特異な循環が残る	単心室循環	Fontan 循環
	完全大血管転位, 心房内血流転換, 修正大血管転位	体心室右室
	Ebstein 病, 純型肺動脈閉鎖, 低形成性心室疾患群	拡張不全 (収縮不全)

不全に分けられる。これらの分類の意義は、両者の病態や症状に若干の差異を認めることである。CHD術後心不全においては、CHDには右室病変を持つ疾患群が多いことと関係して、右室不全の割合が非CHDによる心不全に比して多いといえる。表12に右室不全、左室不全の大まかな分類を示してあるが、心室間相互作用により、右室不全は左室の収縮拡張に、左室不全は右室の収縮拡張に少なからず影響を与えていることを常に認識する必要がある²³³⁾。また、CHDの特殊な病態として、左室・右室不全の双方の特徴を呈しうるFontan循環に代表される単心室不全が存在する。

b. 収縮不全と拡張不全

心不全はポンプ機能異常の主因により、収縮能としての「左室駆出率 (EF) が低下した心不全」(heart failure with reduced EF: HFrEF) と、「EFの保たれた心不全」(HF with preserved EF: HFpEF) に大きく分類できる。HFpEFは、「EFが保たれているが心不全症状があり、拡張機能異常があるもの」と定義される。もちろん「EFが保たれている」というのは、どのレベルを「保たれている」とするのかやや曖昧であり、かつ軽度低下したものはHFrEFとHFpEFの混在した病態である可能性もあるため、最近の成人における急性・慢性心不全診療ガイドラインでは「EFが軽度低下した心不全」を別途 HF with moderately reduced EF (HFmrEF) としている²³⁴⁾。これらの分類が重要性をもつのは、心不全の背景となる原因と主病態、そして治療に対する反応がそれぞれで大きく異なるからである。

CHD術後の心不全は、心室が拡大しEFが低下するHFrEFであるとの認識がこれまで一般的であった。しかしながら近年の報告では、CHD術後においてもHFrEF以外に、HFpEFに相当する病態も存在することが示されてきた^{14, 235, 236)}。CHD術後のHFpEFは左室、右室ともに認められ、左室では、①1歳前後という比較的年齢の低い児を中心としていること、②Fallot四徴、大動脈縮窄・大動脈弓離断、総肺静脈還流異常など特定の疾患の手術後に多くみられること、③心室の拡大はないが、求心性肥大を来し、拡張障害を有すること、④血圧が高いこと、⑤レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系とナトリウム利尿ペプチド系の活性化にアンバランスを認めることなどの特徴を有し²³⁵⁾、また心室圧-容積関係を用いた詳細な評価では、安静時に心室の収縮期・拡張期双方のstiffeningと動脈エラスタンスの上昇に示される動脈のstiffeningを認めること²³⁶⁾、さらに収縮能、拡張能の予備能低下も認め、それらが冠血流の酸素需給アンバランスと関連していること、などが報告されている²³⁶⁾。

一方、右室に関してもHEpEFの病態が報告されている。

左室のHFpEFや肺高血圧症は右室のHFpEFを招来する危険因子であり、疾患としてはFallot四徴、大動脈縮窄・大動脈弓離断、完全大血管転位などが含まれている¹⁴⁾。右室のHFpEFは肝うっ血所見と関連が深く、HFrEFよりも運動耐容能が低く予定外入院が多いと報告されており¹⁴⁾、CHD術後心不全における右室HFpEFの病態認識の重要性が示唆される。また、手術による心膜切開や癒着による収縮性心外膜炎様の病態が、CHD術後HFpEFを呈することもある。しかしながら、右室はもとより左室におけるCHD術後のHFpEFに関する知見はまだきわめて限定的であり²³⁷⁾、今後のデータの集積によりさらなる詳細な病態把握と予防法・治療法の確立が必要と思われる。

1.2

薬物治療

「心不全」は「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/または機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難、倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義されている²³⁸⁾。成人心不全の多くの症例においては、左室機能障害が関与しており、日本循環器学会の「急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)」においては、左室駆出率(LVEF)が40%未満に低下した心不全(HFrEF)、LVEFが50%以上に保たれている心不全(HFpEF)、その境界にあたるLVEFが40%以上50%未満の心不全(HFmrEF)に分類されている²³⁸⁾。薬物治療は心不全症状の改善のみならず、予後改善も考慮して行う必要があるが、薬物治療による予後改善効果が証明されているのはHFrEFに対してのみである。

CHD術後遠隔期の心不全の病態は多岐にわたっており、その病態に合った管理方法を考慮しなければならない。一方、CHD術後遠隔期症例に対する大規模臨床試験の報告はないため、成人の心不全治療の知見を踏まえた薬物治療がなされている。

1.2.1

HFrEF

HFrEFにおいては交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系が賦活化され、進行性の左室拡大と収縮性の低下が生じ、死亡や心不全悪化などの心血管イベントにつながると考えられている。これらの神経内分泌系を阻害(RAA系阻害薬、β遮断薬)することで心不全の予後を改善する薬物治療が推奨されている²³⁸⁾。CHDの左室機能不全に関して大規模臨床研究は存在しないが、解剖学的左室が体心室を担う疾患での左室機能不全に対する薬物治療は一般的には推奨される。

一方、大血管転位の心房内血流転換術後や修正大血管転位など、解剖学的右室が体心室機能を担っている症例やFontan術後の症例に対しては、予後改善効果は明らかではない。しかし、体心室右室症例やFontan術後症例であっても、体心室のEFが低下しているACHD患者では、成人心不全のガイドラインで奨励されているHFrEFに準じた薬物治療を行うことが一般的である。

また、CHD術後遠隔期の小児症例については、大規模臨床試験は存在しない。成長期に薬物療法を継続することによる成長への影響も明らかになっていないが、HFrEFに対しては成人同様の薬物治療を行うのも一般的である。

以下に代表的な薬物とその留意点を挙げる。

a. ACE阻害薬

成人のHFrEFにおいて、心不全患者の生命予後改善効果および心血管イベント抑制効果が大規模臨床試験において証明されている。無症状の左室収縮機能不全についても、心不全の入院を抑制し、生命予後を改善することが明らかになっている。CHD術後症例においては、右左短絡のある症例や肺血流を短絡に依存している場合には、低酸素血症を増悪する可能性についても留意が必要である。近年、Fontan循環不全では体血管抵抗が低下する症例があることが報告されており¹⁷⁹⁾、ACE阻害薬の適用は慎重を期す必要性が示唆されている。副作用として咳嗽、血圧低下、腎機能増悪、高カリウム血症に留意が必要である。

b. アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

成人のHFrEFにおける大規模臨床試験により予後改善効果が示されているが、ACE阻害薬を超える効果は示されていない²³⁹⁾。咳嗽などの副作用によりACE阻害薬を使用できない症例に投与を検討する。

c. ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

成人のHFrEFにおける大規模臨床試験により有用性が確認されている。他のRAA系阻害薬との併用にて血清カリウムの上昇をきたしやすいので、留意が必要である。

d. β 遮断薬

無症候性・症候性のいずれにおいても、HFrEFに対して大規模臨床試験で有効性が確認されている²⁴⁰⁾。 β 遮断薬の効果には用量依存性があるため、少量から開始し、増量に際しては自覚症状、脈拍、血圧を参考にして、心不全の増悪や低血圧・徐脈に注意が必要である。

e. 今後期待される治療薬

糖尿病治療薬であるナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2) 阻害薬が成人心不全治療薬として注目されている。ダパグリフロジンはDAPA-HF試験で、糖尿病の有無にかかわらずHFrEF患者の心不全増悪と死亡を抑制した²⁴¹⁾。経口可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるベ

ルシグアトも、VICTORIA試験でHFrEF患者の心血管死や心不全再入院を抑制した²⁴²⁾。これらの新規治療薬のCHDにおける心不全に対する効果は未知であるが、今後の検証に値すると考えられる。

1.2.2

HFpEF

CHD術後遠隔期では、容量負荷や圧負荷のため右室機能不全、肺心室機能不全の発生率が高く、また、HFpEF類似の病態を示すことがある。開心術後であることから、心不全の病態として収縮性心膜炎の関与も考慮する必要がある。非CHD症例においても右室機能不全・肺心室機能不全の予後改善を目的とした治療は確立されていない。以下の薬物治療は、主に非薬物的な治療が除外された場合、心不全症状の改善を目的に使用される。

a. 利尿薬

うっ血に基づく労作時呼吸困難、浮腫などの症状を軽減する。ループ利尿薬を基本に用いる。血清ナトリウム値や血清カリウム値の低下をきたす可能性があり、電解質の変動に留意が必要である。バソプレシン V_2 受容体拮抗薬トルバプタンは、集合管にある V_2 受容体を遮断することにより水の再吸収を阻害し、水利尿を促す。低ナトリウム血症を回避し、うっ血を改善する。

b. 肺血管拡張薬

肺動脈性肺高血圧症合併症例においては、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ (PDE) V阻害薬、グアニル酸シクラーゼ阻害薬、プロスタサイクリン製剤が認可されている。詳細は「2. 肺高血圧症」を参照のこと。

1.2.3

慢性心不全急性増悪

急性増悪時の治療目標は、自覚症状を早期に改善し、改善された状態を維持することである。そのためには病態の迅速な把握が不可欠である。CHDの慢性心不全急性増悪は、もともと右心系に構造異常が多いことから、右心不全の割合が高いことが特徴である。

心不全治療薬を服用している患者が急性増悪したとしても、基本的には心不全治療薬投与は継続するべきである。しかし、ショック、組織低灌流、高度の徐脈、高カリウム血症などを呈している場合は、減量および中止を考慮する。病態が安定したら再開、あるいは目標用量まで増量する。

以下に、慢性心不全急性増悪の際に使用する薬物を挙げる。

a. 利尿薬

利尿薬は体液貯留による肺うっ血や浮腫などの心不全症状を軽減する。即効性のあるループ利尿薬が頻用されている。静脈注射にて十分な利尿効果が得られないときは、持

持続静脈注射を試みる。ループ利尿薬のみで利尿効果が不十分である場合には、作用部位の異なる利尿薬、すなわちサイアザイド系利尿薬やミネラルコルチコイド受容体拮抗薬との併用を考慮する。トルバプタンによる遠位尿細管での水再吸収の抑制による水利尿は、低ナトリウム血症をきたす心不全患者に有用である。

いずれも体液管理には有用であるが、生命予後改善効果は確認されていないため、うっ血が改善されたら中止を検討する。

b. 血管拡張薬

血管拡張薬は左室の後負荷を軽減し、体液分布の是正、心拍出量の増加が期待できるため、血圧上昇に伴う急性左心不全に用いる。一方、血圧低下をきたすため心原性ショックの症例には使用できない。CHDにおける慢性心不全の急性増悪は血圧上昇を伴わないことも多いので、病態を考えて使用することが必要である。また、投与開始後の血圧を含めた全身状態の継続的な観察とともに、低血圧による腎機能増悪にも留意する必要がある。血管拡張薬にはニトログリセリン、硝酸イソソルビドなどの硝酸薬やカルペリチド（遺伝子組換えhANP）がある。

c. 強心薬、昇圧薬

強心作用を有する薬物は、血圧低下、末梢循環不全、体液量補正への抵抗性を示す患者に使用される。強心薬は短期的には血行動態や臨床所見の改善に有効だが、不整脈、心筋虚血、心筋傷害をきたし、生命予後を不良にすることがある²⁴³⁾。また、短絡残存症例においては強心薬使用による短絡量の変化にも注意が必要である。適応病態、薬物の選択、投与量、投与期間に十分注意を払い、必要最少量および最短期間での使用にとどめるのが望ましい。

ドブタミンは β_1 、 β_2 、 α_1 受容体刺激作用を有する。血管平滑筋に対する α_1 と β_2 作用が相殺され、主に β_1 受容体刺激作用を発揮する。ドパミンはノルアドレナリンの前駆物質である。中等度の用量（2～10 $\mu\text{g/kg/min}$ ）では β_1 受容体刺激作用と心臓および末梢血管からのノルアドレナリン放出増加により陽性変力作用、心拍数増加作用、 α_1 受容体刺激による血管収縮作用を示し、高用量（10～20 $\mu\text{g/kg/min}$ ）では α_1 刺激作用が優位となり血管抵抗が上昇する。

ノルアドレナリンは末梢の α 受容体に働いて強力な末梢血管収縮作用を示す。他の強心薬を用いても心原性ショックから離脱できない場合や、敗血症性ショックなど末梢血管抵抗低下を伴う心原性ショックがよい適応である。理論上は高心拍出量、体血管抵抗低下をきたしたFontan循環不全に効果が期待できるが、個々の症例に対して慎重に検討する必要がある²⁴⁴⁾。いずれも急激な減量や中止は血行

動態の悪化をきたすため、段階的な減量が必要である。

PDE III阻害薬は、 β 受容体を介さずにcAMPの分解を阻害することで効果を発揮するので、カテコラミン抵抗状態にも有効な可能性がある。血管拡張作用と強心作用を併せもち、心筋酸素消費量の増加がカテコラミン薬に比して軽度であり、硝酸薬に比して耐性が生じにくい²⁴⁵⁾。血圧低下や不整脈出現に注意しながら持続静注にて開始する。

d. 鎮静薬

鎮静薬は交感神経緊張の著しい亢進を鎮静することによって細動脈や体静脈を拡張し、心拍数の減少による心筋酸素需要減少をもたらす。細動脈の拡張により後負荷は軽減され、また静脈系の拡張により静脈還流量は減少し、肺うっ血は軽減される²⁴⁶⁾。血管の拡張が過度になると血圧は低下するため、低血圧、徐脈、高度房室ブロックを合併する患者では注意を要する。

1.3

非薬物治療

1.3.1

慢性心不全

a. 遺残症、続発症に対する再手術、カテーテル治療

CHD修復術後の心不全の原因の多くはCHDの遺残症あるいは術後遠隔期の続発症による弁膜症、心血管構造の異常である。これらの異常を適切なタイミングで外科的あるいは経皮的に修復することは、心不全症状を軽減し進行を抑制するのに必須である。一方、心機能低下が進行した場合の介入はリスクが高くなるので、その適応については十分な検討が必要である。

各疾患に生じうる遠隔期合併症を熟知し、適切な時期に治療介入するために外来での経過観察が必要である。詳細は第4章を参照されたい。

b. 不整脈に対する介入

徐脈性・頻脈性不整脈は発症率の高い術後遠隔期合併症で、心不全増悪の誘因としても大きな割合を占める^{247, 248)}。

徐脈性不整脈に対するペースメーカー植込みの適応については、CHDや施行術式、不整脈の種類別に推奨が規定されている^{153, 249)}。植込みの適応の詳細は別項に譲るが、徐脈性不整脈により心不全増悪をきたしている際はペースメーカー植込みによる心拍数増加が有用である。三尖弁置換術後症例、心外導管を用いたFontan術後症例では、解剖学的に経静脈リードでのペースメーカー植込みが困難であり、心外膜リードでの植込みが必要となる。チアノーゼ残存症例では経静脈的なペースメーカー植込みは技術的に可能であることが多いが、感染性心内膜炎のリスクが高くなる。

一方で、心外膜リードでの植込みも側副血行路が多く、手術リスクが高い。いずれのアプローチにもメリットとデメリットが存在するため、症例ごとに検討する必要がある。

近年認可されたリードレスペースメーカは、解剖学的に複雑な症例や術後の上大静脈閉塞を合併するCHD症例に有用である可能性がある。また、三尖弁逆流のある症例にもその増悪を招くことなく留置できるメリットや、感染性心内膜炎のリスクを下げるというメリットもあるが、心房-心室間の同期が得られないので、徐脈性心房細動症例以外では有用性が低い。

ペースング治療において心室ペースング位置が不適切であると、心室収縮の非同期性増悪から心室機能不全をきたす可能性があるため、注意を要する。心室再同期療法については「1.4 非同期および心臓再同期療法」を参照のこと。

頻脈性不整脈に対してはカテーテルアブレーションが有用であるが、解剖学的複雑性、複数の不整脈素因の存在により根治が難しいこともある¹⁵³⁾。その際は抗不整脈薬による薬物治療を行うが、抗不整脈薬の徐脈性副作用により、頻脈性不整脈への薬物治療が十分に行えないことも多い。そのような症例では、ペースメーカ植え込みのうえ抗不整脈薬を十分量投与することで、心不全管理が可能となることがある。

突然死予防目的の植込み型除細動器 (ICD) の適応は、成人循環器疾患の適応に加えて、CHDの病態特性、自然歴を加味して推奨されている¹⁵³⁾。近年使用可能となった皮下植込み型除細動器 (subcutaneous ICD: S-ICD) は、徐脈性不整脈がなければ、感染性心内膜炎の高リスクであるCHD術後症例に有用と思われる。

c. 運動療法

CHD修復術後遠隔期の患者においては幼少期からの慢性経過の中で自らの運動耐容能低下を自覚していないことも多いが、1/3以上の患者で運動耐容能の低下を認めることが報告されている^{250, 251)}。CHDに対する運動療法の大規模臨床研究は報告がなく、少数症例において運動療法後の6分間歩行距離の延長や最高酸素摂取量 (peak $\dot{V}O_2$) の改善が報告されているのみである^{250, 252)}。比較的若年の患者が多く、日常生活の活動度自体が高く過負荷となっていることもあり、心肺運動負荷試験に基づく、個々の病態にあわせた運動・活動の指導が望ましい。

d. 在宅酸素療法

在宅酸素療法はEisenmenger症候群においても、予後や運動耐容能、QOLに対する効果が証明されていない。しかし重度の右心不全や高度の低酸素血症を呈する症例に対しては、症状軽減を目的とした酸素投与が有効である²⁵³⁾。

e. 呼吸補助療法

小規模の検討ではあるが、CHDにおいて睡眠呼吸障害 (sleep-disordered breathing: SDB) の合併が多いと報告されている²⁵⁴⁾。閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) に対しては持続的陽圧呼吸 (continuous positive airway pressure: CPAP) を中心とした治療法が確立されている²⁵⁵⁾。しかし、OSAS合併心不全症例あるいはOSAS合併CHD症例に対するCPAPの予後改善効果については大規模臨床研究が行われていない。現時点では、SDB診療ガイドライン²⁵⁵⁾に従って治療されるべきである。Fontan手術後では陽圧換気にて中心静脈圧が上昇するとの報告もあり、導入は慎重に行うべきである^{256, 257)}。

1.3.2

急性心不全

急性心不全により血行動態が不安定となり、肺水腫、心原性ショック、低心拍出症候群、多臓器不全をきたしている症例では、成人の急性心不全の治療と同様に、人工呼吸管理による呼吸補助、大動脈内バルーンパンピング (intra-aortic balloon pumping: IABP)、体外膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) による循環補助、急性血液浄化療法を考慮する。CHDにおいては、解剖学的複雑性 (下大静脈欠損、大動脈縮窄) や術後の大血管の閉塞、狭窄により、これらのサポートの導入が困難であることもある。また、成人の急性心不全と同様の管理指標が適切とは限らない症例もある。さらに、小児症例は成人と体格が異なるため、体格に応じたデバイスの選択と管理が必要となる。

確立されたエビデンスは存在しないため、機械的サポートに習熟した施設にて、個々の症例に対して治療方針を慎重に検討する必要がある。

1.4

非同期および心臓再同期療法

表 13 先天性心疾患患者に対する心臓再同期療法 (CRT) の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
体心室左室で、NYHA 心機能分類 II～IV の慢性心不全を呈し、左室駆出率 35% 以下、QRS 幅 120 ms 以上の完全左脚ブロックで洞調律の場合	I	B	A	II

体心室右室で、NYHA 心機能分類 II～IV の慢性心不全を呈し、右室駆出率 35% 以下、右室拡大、QRS 幅 120 ms 以上の完全右脚ブロックの場合	IIa	C	B	IVb
NYHA 心機能分類 I～IV で、体心室駆出率 35% 以下、自己 QRS 幅の増大がなく、40% 以上の心室ペーシングが必要で、デバイスの新規植込みまたは電池交換を予定している場合（体心室心尖または中側壁からの single site pacing は CRT の代替とする）	IIa	C	C1	IVb
単心室血行動態で、NYHA 心機能分類 II～IV の慢性心不全を呈し、体心室駆出率 35% 以下、心室拡大、QRS 幅 120 ms 以上の単心室内伝導遅延（完全右脚または左脚ブロック）がある場合	IIa	C	B	IVb
NYHA 心機能分類 I～IV で、体心室駆出率 35% 以上、自己 QRS 幅の増大がなく、40% 以上の心室ペーシングが必要で、デバイスの新規植込みまたは電池交換を予定している場合（体心室心尖または中側壁からの single site pacing は CRT の代替とする）	IIb	C	C2	IVb
NYHA 心機能分類 I～IV で、QRS 幅 120 ms 以上の体心室と同側の完全脚ブロックで、進行性の体心室機能不全または拡大があり、心臓手術を予定している場合（とくに CRT の際、心外膜リードが必要な場合）	IIb	B	C1	IVb
体心室右室で、NYHA 心機能分類 I～IV、QRS 幅 120 ms 以上の完全右脚ブロックで、三尖弁逆流に対する外科的介入を予定している場合	IIb	B	C1	IVb
肺動脈弁下右室の著明な拡大と機能不全があり、NYHA 心機能分類 II～IV の慢性心不全を呈し、QRS 幅 150 ms 以上の完全右脚ブロックがある場合	IIb	C	C2	V

NYHA 心機能分類 IV の慢性心不全を呈し、重度の体心室機能不全があり、心移植または人工心臓の装着を遅らせるまたは回避を検討する場合	IIb	C	C1	VI
心不全以外の慢性疾患により身体機能が制限されたり、12 ヶ月以上の余命が期待できない場合	III	C	C2	VI

(日本循環器学会, 2018¹⁵³⁾ より)

1.4.1

心臓非同期

心臓非同期には房室間非同期、心室内非同期、および心室間非同期がある。心臓非同期の原因疾患として虚血性心疾患や拡張型心筋症が多い一般成人では、左室内非同期が主であることが多い²⁵⁸⁾。しかし、心室形態や心不全の要因がさまざまである CHD 患者においては、房室間・心室内・心室間同期について一般成人とは異なる視点を要する。

さらに、CHD 患者においては房室伝導障害・脚ブロックが若年で出現したり、心室ペーシングを要したりすることで、QRS 幅の増大を呈することがある。その結果、心臓非同期を引き起こし、長期的な経過で心不全を悪化させる。日々の診療において心臓非同期への進展を防ぐ、QRS 幅を増大させない治療戦略を常に心がけるべきである。

1.4.2

房室間非同期

不全心においては房室間の同期性は重要である。不全心では心房収縮は心拍出量の 20～30% に貢献しており、房室間非同期は心拍出量、収縮期血圧の低下を引き起こす^{259, 260)}。

房室間非同期は、CIED で至適な房室伝導時間 (atrio-ventricular interval: AVI) を設定することで改善できる。AVI が長すぎると、心房収縮のタイミングが早まり、房室間流入血流の E 波と A 波がオーバーラップし、その結果、心室拡張期充満時間が短縮する。AVI が短すぎると、E 波が早いタイミングで出現するので E 波と A 波は分離されるが、心房収縮が終了する前に房室弁が閉鎖するため A 波の中断がおり、心房収縮の効果を心拍出量に十分に反映させることができない^{259, 261)}。

CIED による至適な AVI の設定方法はいくつか報告されているが、いずれの方法も、心エコーでの房室流入血流を用い、心房収縮の終末点と僧帽弁の閉鎖点を一致させることを目的としている^{259, 261, 262)}。CHD の場合は、心房ペースメーカーリード位置が自己心房調律の存在する側の心房と必ずしも一致しているわけではないこと、手術既往や心房負

荷により心房内伝導遅延が存在している場合があることから、一般成人とは極端に異なる AVI 設定を要することがある。そのため、CHD の AVI 設定には心電図、胸部 X 線、手術記録の確認が必要である²⁶³⁾。

1.4.3

心室内非同期

CHD においても左室伝導遅延を伴う左室内非同期を呈する疾患に関しては、一般成人と同様の治療方針で CRT を施行することにより、左室内非同期の改善が期待できる²⁶⁴⁾。しかしながら、右室伝導遅延を伴い右室内非同期がみられる場合には、左室とは異なる考え方を要する。右室は解剖も収縮様式も左室とは異なるためである。

また、右室内非同期が主である場合の CRT の効果は左室内非同期の場合より劣ると考えられている²⁶⁴⁾。体心室右室や肺動脈弁下右室の CRT の報告が散見されるが、治療法の確立のため症例の蓄積が望まれる²⁶⁵⁻²⁶⁸⁾。

1.4.4

心室間非同期

CHD の特殊な心室形態として単心室血行動態があげられる。この心室形態では、主となる心室のほかに痕跡的な心室が存在し、その間に大きな心室中隔欠損が存在する場合が多い。ここに心室間の収縮のタイミングのずれ（心室間非同期）がみられると、心室中隔欠損を介して両心室間を血液がいったりきたりして、前方に流れていかない現象（swinging biventricular motion）が観察される^{265, 269)}。

また、複雑 CHD の二心室修復例では、心室間相互作用（ventricular-ventricular interaction）は重要であり、左右心室の同期性を維持することは血行動態の改善につながる²⁷⁰⁾。

1.4.5

心臓再同期療法の適応

CHD 患者における CRT の適応は心室形態により異なる。前述のとおり、体心室は左室、右室、単心室（血行動態）に大きく分けられ^{15, 271, 272)}、さらに肺動脈弁下心室非同期の存在も考慮しなければならない^{266, 268)}。体心室右室や単心室血行動態の場合には左室とは異なる心室非同期のパターンが存在するため、CRT の適応やリード位置については個々の解剖、心室非同期のパターンを考慮して決定する^{15, 265, 273)}。

体心室右室と単心室血行動態に対する CRT はエビデンスに乏しく、推奨クラスは低いが、体心室左室よりも血行動態的に不利であるため、早期の導入が望まれる。

1.5

先天性心疾患術後の特殊性

先にも触れたように、CHD 術後心不全と非 CHD 心不全における特筆すべき差異、および CHD での特殊性は、心不全進展の原因病態にあると考えることができる。

成人の HFrEF の代表的な原因である冠動脈疾患や拡張型心筋症などでは、心筋障害により惹起される心不全生体反応が心不全進展の中心的役割を演じる。また、成人における HFpEF は、心房細動などの不整脈や冠動脈疾患、糖尿病、脂質異常症などを背景とすることが多いことが示されているが、もっとも多い原因は高血圧症という負荷異常である。

CHD 術後においては一部、心筋障害自体を背景に、継続する負荷異常が主病因としてあり、生体反応惹起を伴い心不全が進行するという、いわば HFpEF と HFrEF の病態が混在した様相を呈している。このことは、CHD 術後心不全の治療介入を考えるうえできわめて重要であり、より負荷軽減に重きを置いた治療戦略とその評価の重要性を示唆する。これは、成人の HFrEF において確立された神経液性因子の抑制という内科治療が、成人における HFpEF や CHD 術後心不全においては必ずしも有効であると証明されていないことと、相応すると思われる。

さらに、CHD 術後は先に述べたように右心系の心不全が多いのも特徴であり、その中でも右心バイパスという特異な循環を呈する Fontan 術後心不全、修正大血管転位や完全大血管転位の心房内血流転換術後の体心室右室の心不全、さらには心房内血流転換術後の心房機能への影響が心不全病態にかかわるといった、きわめて特異な病態の存在があるが²⁷⁴⁾、詳細は第 4 章に譲る。

2.

肺高血圧症

2.1

病態、分類

2018 年の第 6 回世界肺高血圧シンポジウム（フランスのニース開催）において、肺高血圧症（PH）の定義は「平均肺動脈圧（mean pulmonary arterial pressure: mPAP）>20 mmHg」とされ、前毛細血管性（precapillary）PH の条件としては、「肺血管抵抗（pulmonary vascular resistance: PVR） ≥ 3 WU」を加えた。そして、PH は以前とはほぼ同様の概念で 5 群に分類されている²⁷⁵⁾。CHD 関連 PH（CHD-

PH)はその5群すべての病態を生じうるが、CHDでの特異的なPHは、体肺短絡(左右短絡)血流によって生じる高肺血流がもたらす肺動脈性肺高血圧症(PAH)(1群PH)である。この短絡血流により生じるPAH(shunt-associated PAH: sPAH)の病態に、小短絡を偶発的に合併した特発性PAH(idiopathic PAH: IPAH)を加える形で、CHD関連PAH(CHD-PAH)として4つのサブカテゴリーに分けられている(表14)²⁷⁶⁾。

高肺血流を生じるような大きな(non-restrictive)短絡未修復のPAHは、Eisenmenger症候群(ES)を生じているか否かで2つのサブカテゴリー(表14の1.3と1.4)に分類される。ESは、「PVRの著明な上昇により高度のPHを生じ、欠損孔を介した相当量の逆短絡(右左短絡)により低酸素血症、チアノーゼを来している病態」と定義されている²⁷⁷⁾。従来、ESまで進行したsPAH症例では、手術による欠損孔閉鎖は禁忌とされ、10種類以上のPAH治療薬が使用可能な現時点においても、その扱いに変更はない。一方、ESに至っていない未修復短絡血流性PAH症例においては、積極的なPAH治療薬使用によるPHコントロールから短絡閉鎖に至る「treat and repair」という治療戦略が注目され、成功例での予後・QOL改善の報告が相次いでいる^{183, 184, 278-281)}。そして一部のES症例ですら、薬物治療(treat)によるPHコントロールで結果的に閉鎖(repair)できることがあり、このtreat and repairの手法がトピックとなっている²⁷⁸⁻²⁸⁰⁾。

次に、小さな(restrictive)短絡を偶発的に合併したCHD-PAH(表14の1.2)の病態の本質はIPAHと考えられ、短絡には右心不全に対する安全弁機能を期待して、ガイドライン上では短絡閉鎖は禁忌とされている²⁷⁶⁾。しかしながら、本邦のIPAH治療成績はきわめて良いため^{282, 283)}、IPAHコントロールに関する治療経験がしっかりした施設では、安全弁の必要がない場合には(肺血管や肺心室への容量負荷を減らす、奇異性塞栓を防止するなどの治療上の理由で)この小さな短絡を閉鎖する方向で治療が進むこともある。

残る1つが短絡閉鎖後の遠隔期にPAHを生じている症例(表14の1.1)であるが、この群は、術後遠隔期に残存PHが徐々に悪化してしまった例と、術後PHはいったん消失したと思われたものの遠隔期に再発してくる例とがある。しかし、いずれの症例においてもPH発現時での対処法に違いはない。また、元々のCHD(原疾患)やDown症候群といった染色体異常の有無により、肺血管閉塞性病変の進行や組織像が異なるとされているが²⁸⁴⁾、すでに修復後遠隔期の有意な残存短絡がない状況では、このタイプのsPAHの治療指針は症例ごとに異なることはなく、残存心機能に応じてIPAHに準じた指針の下に治療される。した

がって、PH重症度、残存心機能、心不全の病態が治療法選択に最も重要な因子となる。

ただし、特に1980年代前半に開発されたカラードプラ装置が普及する以前に手術された症例において、経胸壁・経食道心エコー検査や近年の高解像度のCTスキャン、心臓MRIといった診断機器によって、術後遠隔期に種々の欠損孔や短絡が発見されることがある。特に、人工心肺が十分に使えなかった1970年代以前の手術症例では心機能障害を生じていることもあり、残存短絡の見逃しからPH治療が心不全悪化を招くこともあるので、特に注意が必要である。こういった術後遠隔期に残存短絡が見つかった修復術後PH症例の場合は、欠損孔・短絡の外科的治療をどう考えていくかが鍵となる。

また、PH分類にどう組み入れていくか難しい病態が、PVRが上昇して生じるFontan循環不全である(表14の2)。Fontan術後遠隔期には、PVR上昇による肺動脈圧(=静脈圧)上昇からFontan循環不全を来すことがある。エンドセリン受容体拮抗薬(endothelin receptor antagonist: ERA)のボセンタンが、こういったFontan循環不全患者の運動耐容能や血行動態を改善することが報告され²⁸⁵⁾、エンドセリン1とその受容体の過剰発現が生じていることも示されている^{286, 287)}。一方、Fontan循環の肺動脈はNO吸入に対してPVRが低下する²⁸⁸⁾ことや、シルデナフィル投与により換気効率改善から運動耐容能改善が得られる²⁸⁹⁾ことから、2013年第5回世界肺高血圧シンポジウム(ニース開催)において、Fontan循環不全についてはPH1群(PAH)の項で紹介されている²⁷⁶⁾。さらにその後、本邦からもFontan循環においてシルデナフィル慢性投与がPVR低下や運動耐容能改善をも

表14 先天性心疾患術後遠隔期における肺動脈性肺高血圧症の臨床像

1. 先天性心疾患関連の肺動脈性肺高血圧症(PAH)	
1.1 短絡修復術後	<ul style="list-style-type: none"> 術直後から残存・悪化したPAH 術後長期経過後に顕在化(発症)したPAH
1.2 小さな(restrictive)短絡を合併した特発性PAH	
1.3 未修復の大きな(non-restrictive)短絡残存によるPAH (Eisenmenger症候群に至っていない)	
1.4 Eisenmenger症候群	大きな短絡によるPAHの終末像。著明に上昇した肺血管抵抗により体血圧と同等の肺高血圧を呈し、相当量の右左短絡(逆短絡)による低酸素血症(チアノーゼ)を来している状態
2. 肺血管抵抗上昇によるFontan循環不全	
Fontan循環患者において肺血管抵抗が上昇し、肺動脈圧・静脈圧の上昇をきたし、全身性の浮腫・蛋白漏出性胃腸症・鋳型肺炎・WHO機能分類Ⅲ度以上の運動耐容能低下などの重篤な循環不全症状を呈する状態	

(Simonneau G, et al. 2013²⁷⁶⁾を参考に作表)

たらずことが示された²⁹⁰⁾。ERAについても同様の結果が報告され^{291, 292)}、ERAやホスホジエステラーゼ (PDE) V 阻害薬は、Fontan循環 (不全) 患者の運動耐容能・血行動態改善をもたらす可能性が示唆されている。こういった経過からFontan循環におけるPVR上昇は、PHカテゴリーに含まれる可能性があるが、現時点ではPH分類には含まれていない。本ガイドラインではPH類縁病態としてFontan循環不全を表14に示した。

2.2

薬物治療

2.2.1

薬物投与の基本

sPAHにおいて肺動脈の病理組織学的変化とPAH治療薬 (肺血管拡張薬) に対する薬物反応性はともにIPAHに類似しているため、IPAHに対する薬物の効果を参考にして使用する。現在本邦ではPAHに対して、ERAでは経口薬のボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン、PDE V阻害薬では経口薬のシルデナフィル、タダラフィル、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬では経口薬のリオシグアト、プロスタサイクリン誘導体 (prostacyclin derivatives: PC) では注射薬のエポプロステノールとトレプロスチニル (経皮投与も可能)、吸入薬イロプロスト、経口薬のベラプロストとセレキシパグがそれぞれ使用可能である¹⁸²⁾。

2.2.2

治療指針

a. 短絡修復術後

まず、短絡閉鎖が十分なされている (有意な短絡がない) 修復術後sPAHの場合 (表14の1.1) である。短絡がなく病態はIPAHと同様と考え、可逆性の閉塞性肺動脈病変を薬物により積極的に正常化することを考える。PHの素因であった高肺血流は消失しているため、IPAHより進行は緩やかなことが多い。積極的な薬物投与により十分な降圧を図る。IPAHでは併用療法によるmPAP<42.5 mmHgの達成が長期予後に重要であると報告されている²⁸³⁾。一方、正常心での右心機能保持のためにはPVR<7.5 WU (mPAP<35 mmHg) を確保することが重要との報告²⁹³⁾もあるが、統一された治療目標基準はない。これらの基準の厳しい方を目標として選択するならば、mPAP<35 mmHgかつPVR<7.5 WUが血行動態的治療目標となる (推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。

本邦でのIPAHコントロールにおける良好な成績は薬物併用療法が主体となって達成されており^{182, 282, 283, 294)}、同様の治療効果が期待できるsPAHでも経口薬の併用療法は初期から積極的に行うほうが良いと考えられる²⁹⁵⁾ (推奨クラ

スIIa, エビデンスレベルC)。欠損孔閉鎖後の有意な短絡のないsPAHであっても、静注薬による血液感染リスクには特に注意が必要なため、経口薬による併用療法を基本とした治療薬の選択を考慮する (推奨クラスIIa, エビデンスレベルB)。

併用療法の際には、経口薬はどの薬物でも第一選択薬および第二併用薬としてほぼ同等の効果を期待できる¹⁸²⁾ (推奨クラスIIa, エビデンスレベルB)。ただし、ベラプロストの効果は限定的であり、第一選択薬・第二併用薬としては推奨されない (推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。

吸入薬イロプロストは吸入回数が1日6~9回と多く、コンプライアンスの観点から第一選択薬・第二併用薬としては推奨されない (推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。吸入薬使用は、経口薬で降圧不十分 (mPAP $\geq$ 35 mmHg またはPVR $\geq$ 7.5 WU) の場合や残存右心機能が低い場合 (EF<0.4)、肺房室弁 (通常三尖弁) 逆流が3度以上の場合などに、追加薬として考慮する (推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。

PC注射薬は強力な効果を有するが、QOLや感染の観点からsPAHに第一選択薬・第二併用薬として使用することはまれである (推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。ただし、重度のPH (WHO機能分類III度以上) で右心不全症状が強い場合には第一選択薬として使用される (推奨クラスI, エビデンスレベルC)。重症ではない症例に対し併用薬として使用する場合は、1剤目や2剤目での効果が不十分な場合の3剤目以降の併用薬として考慮する (推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。また、心血管系手術およびそれ以外の外科手術においても、周術期に一過性にPHが悪化 (PH crisisなど) する場合には、PC注射薬を躊躇なく積極的に使用する (推奨クラスI, エビデンスレベルC)。この場合、急性期を乗り切ると注射薬は減量から中止できることが多い。注射薬使用時には、血液感染リスクが低い経皮投与のトレプロスチニル²⁹⁶⁾から試す方が望ましい (推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。一方、静注で使う場合は、注射用溶解液が強アルカリ性であるエポプロステノールの方が弱酸性のトレプロスチニルよりも血液感染リスクが低いとされ²⁹⁷⁻²⁹⁹⁾、感染性心内膜炎のリスクがあるCHDに対しては、PC静注使用においてはエポプロステノールを優先する (推奨クラスIIa, エビデンスレベルB)。

b. 短絡未修復

次に、大きな (non-restrictive) 短絡が存在するsPAH症例 (表14の1.3と1.4) である。

術後遠隔期に (ときに偶発的に) 見つかった短絡がsPAHのコントロール上問題になる大きなサイズ (non-restrictive) の場合 (高肺血流を生じる場合) や、心室機能

障害に働く場合（容量負荷や房室弁流増加をもたらす心室機能が低下する場合など）に、その短絡を放置したままPAH治療薬を使用することは、十分な降圧が得られないばかりか心不全の悪化を誘発し、むしろ予後を悪化させることがある。この場合、短絡の修復が行えるかどうかの評価が鍵となる。基本的な考え方はtreat and repair²⁹³⁾と同じで、短絡修復後の予想される残存PHのコントロールや心機能保持が可能であるかどうか、また、周術期・術後を含め短絡修復に心機能が耐えうるかどうかに関して、CHD-PAH治療経験の豊富な専門医、特にtreat and repairに精通した専門医に相談し、その評価を依頼することが望まれる（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）。右左短絡主体の場合、Eisenmenger症候群に至っての右左短絡なのか、それとも構造上や心機能により右左短絡を生じているのかの評価が、薬物治療の方向性を決めるため、経験豊富な施設での診断を仰ぐことが求められる（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）。

基本的なPAH治療薬の使用法として、不用意な併用療法による急なPVR低下は高肺血流を招き、降圧が不十分なまま容量負荷が加算されて心不全や逆流性弁膜症が一気に進み、むしろ予後が悪化することがある。また、その結果として心機能低下から短絡閉鎖が不可能となることがあるため、薬物投与についても経験豊富な専門医の判断が必要である（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）。PAH治療薬1剤の投与による血行動態評価（右心カテーテル）と心機能評価（心臓MRIや心エコー法）を、3～6ヵ月後に短期的に行い、将来的な短絡閉鎖が可能かどうかを判断する（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）。treat and repair治療経験の豊富な専門医に相談した上での施行が望まれる（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）。

有意な短絡が存在する場合においては、薬物併用による積極的な血管拡張療法（積極的なtreat）は、短絡閉鎖が十分見込まれると判断される場合にのみ有用であると考えられる（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）。PAH治療薬投与（treat）で高肺血流が誘発される場合、心機能が低下せず肺動脈圧も上昇することがなく、 $PVR < 7.5$ WU（repair基準）到達の可能性が見込まれるのであれば許容できる（推奨クラスIIb, エビデンスレベルC）。このような薬物反応では、慢性効果としてPH改善から短絡閉鎖術施行（repair）につながる可能性がある。

治療効果の評価は症例ごとの状況に大きく左右される。また、症例の集約は難しく、したがってエビデンス構築は将来的にも難しい。今後も経験値の高い専門医の判断に頼らざるを得ないが、レジストリーによる結果の解析は必須である。

2.3

先天性心疾患術後の特殊性

CHDにおけるPHの機序と分類は疾患により異なる³⁰⁰⁾。

もっとも多くみられるのが心室中隔欠損などの左右短絡である^{301, 302)}。左右短絡は当初の高肺血流によるPHの状態から次第に低肺血流によるPH、いわゆるEisenmenger症候群に進行する³⁰³⁾。三尖弁より前の短絡か後の短絡かでEisenmenger症候群に進展する時期が異なる。 $PVR < 4.0$ WU（Wood単位）未満が手術適応、 ≥ 8.0 WU以上が不適応とされ、その間の4.0～8.0 WUは境界例として肺体血流比（ Qp/Qs ）、酸素またはNOの肺血管反応性評価により手術適否を判断する。また、高肺血流によるPHでも術後PHが残存することがある。最近では肺血管拡張薬の多剤投与の早期導入により、従来手術適応の境界領域や手術困難と診断された中等度の高肺血管抵抗の症例に対して、術前に薬物投与しPHの改善を確認してから手術を行うtreat and repairを積極的に行う施設が増えてきている。本病態は臨床分類ではPHの1群に分類される。

次いで臨床的によくみられるのは、総肺静脈還流異常の術前または術後の肺静脈閉塞病変や先天性僧帽弁狭窄などの左心系閉塞性病変による、受動的PHである³⁰⁴⁾。肺動脈楔入圧が高いことから診断される。左室拡張不全による左室拡張末期圧の上昇でも同様の機序でPHを起こすことがある。本疾患群の治療は原因となる疾患の手術などが中心であり、肺血管拡張薬の投与は肺水腫の危険があるため注意が必要である。臨床分類では2群に分類される。

Fallot四徴や主要体肺動脈側副血行路を伴う疾患群では、末梢肺動脈の低形成や欠損で血管床が少ないためPHとなることがある。術後も末梢肺動脈狭窄が残存することで健側（肺動脈狭窄のない区域）の肺血流が相対的に増加し、区域性のPHをきたすことがある。

Allagile症候群に伴う多発性末梢性肺動脈狭窄は肺血管床の低形成によるPHをきたすことがある。本疾患では門脈PHとなることもあり、PHは複合的で臨床分類では5群に分類される。臨床的には複合的な原因でPHとなることも少なくなく、治療するうえで、肺血管拡張薬の投与に偏らず、手術的な介入やカテーテル治療による介入の可能性を常に念頭に置くべきである。

3.

不整脈，突然死

3.1

病態

CHDにおける不整脈は，徐脈性・頻脈性のいずれにおいても，先天的な刺激伝導系異常と後天的要因とが関与する^{139, 153)} (図1)³⁰⁵⁾。さらに加齢という要素が加わって，経年的にその発生率が上昇する¹³⁹⁾。

3.1.1

徐脈性不整脈

a. 先天性刺激伝導系異常

i. 心房形態

左側相同心では洞機能不全をはじめとする徐脈を高率に合併する³⁰⁶⁻³⁰⁸⁾。左側相同心の病理標本では，洞結節は44%が低形形で，56%で同定されなかった³⁰⁹⁾。このような先天性な潜在的洞機能不全は，加齢とともに顕在化してくる³⁰⁷⁾。さらに，左側相同心では房室結節は56%で下部刺激伝導系と結合しておらず，房室ブロックの合併も多い^{308, 309)}。

ii. 房室結合

房室結合は房室間刺激伝導路の形成に関与する。

修正大血管転位に代表される房室錯位 (atrioventricular discordance) では，心房中隔と心室中隔の整列の状態により，発生過程の前後房室結節のうち，後方結節だけが残る場合，前方結節だけが残る場合，前後両方の房室結節が残る (重複房室結節，形態学的には dual atrioventricular nodes，電気生理学領域では twin atrioventricular nodes，とも表記する) 場合がある³¹⁰⁾ (図2)³¹¹⁾。後方房室結節はKochの三角の頂点に存在するものである。前方房室結節は僧帽弁輪の肺動脈が接する位置にあって，下部刺激伝導路は肺動脈前方を通り心室中隔に伸びる³¹¹⁾。

このように房室伝導路の先天性異常がある房室錯位では房室ブロックを合併することが多い³¹²⁾。房室錯位で心房逆位のものは，正位と比較して房室ブロックの合併率が低いとの報告がある³¹³⁾が，症例数が少なく，今後の検討を要する。

b. 後天的要因

i. 術後房室ブロック

術後房室ブロックは，周術期に回復すること多いが，回復しない完全房室ブロックは予後不良である^{314, 315)}。周術期一過性房室ブロックは数年から数十年の経過で遠隔期に再発することがあり，突然死の危険因子となる³¹⁶⁻³¹⁸⁾。術後遠隔期に解剖や血行動態によらない房室ブロックが出

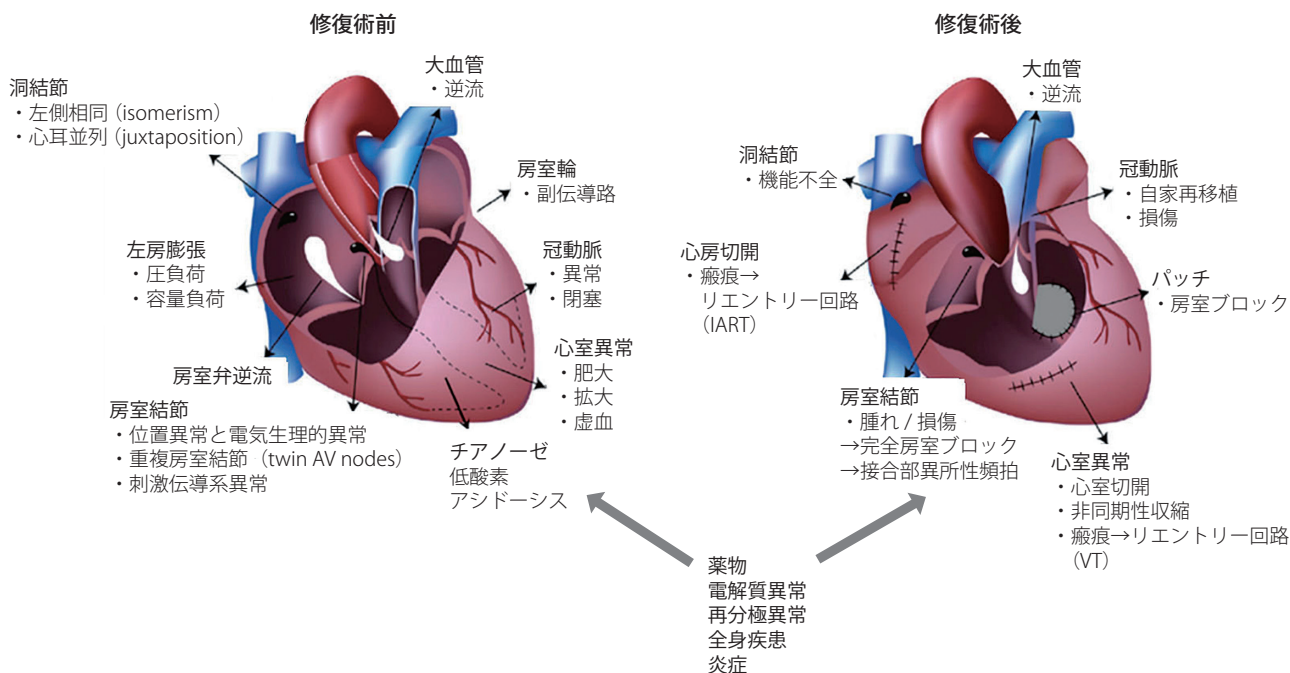


図1 先天性心疾患術前・術後の不整脈基質と要因

(Escudero C, et al. 2013³⁰⁵⁾ より改変)

Copyright (2013) Canadian Cardiovascular Society, with permission from Elsevier.

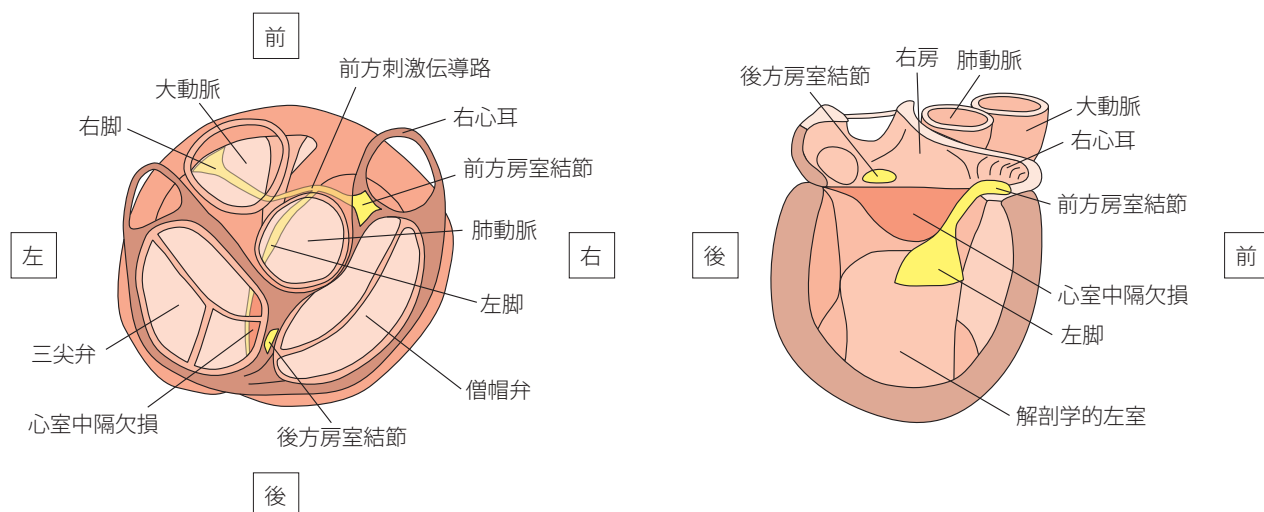


図2 房室錯位の刺激伝導系

(Anderson RH, et al. 1973³¹¹⁾より改変)

Copyright (1973), with permission from Elsevier.

現した場合、周術期一過性房室ブロック既往の有無を確認する。

また、心房内血流転換術 (Mustard手術, Senning手術) 後は心房内の切開線、縫合線が多く、術後遠隔期に洞機能不全の合併がみられる。術後20年の洞機能不全累積回避率はMustard手術, Senning手術でそれぞれ46%, 40%であった³¹⁹⁾。

ii. 心房負荷, 心室負荷

右房負荷, 右室負荷が進行すると右房・右室のリモデリングが進行し、洞結節や房室結節の機能にも影響を及ぼす。右房負荷となる代表的な疾患は心房肺動脈吻合型Fontan手術で、洞機能不全の合併が約40%にみられる^{320, 321)}。Fallot四徴は右房負荷・右室負荷のどちらも出現する疾患であるが、一定の割合で洞機能不全、房室ブロックを合併する³²²⁻³²⁴⁾。

iii. 加齢

一般成人においても加齢とともに徐脈性不整脈の発症率が高くなるが、CHDにおいても加齢による刺激伝導系の影響は無視できない。先天性の刺激伝導系異常である左側相同心の洞機能不全や、心房心室不一致の房室ブロックも、加齢とともに発症率が高くなる^{83, 307)}。また、徐脈の原因となる心房・心室負荷も経年的に悪化し、刺激伝導系障害を引き起こす³²⁵⁾。

3.1.2

上室頻拍

a. 先天性刺激伝導系異常

i. 心房形態

相同心では、その特殊な心房形態のため、上室頻拍の合

併が多い³⁰⁸⁾。心房内伝導障害部位となる分界稜は、右側相同心では87%で両側に存在し、左側相同心では88%で両側いずれにも存在しない³²⁶⁾。そのため右側相同心は心房内リエントリー性頻拍 (IART) の合併が多い³²⁷⁾。一方、左側相同心ではIARTの合併率は低く、加齢による洞機能不全合併率の上昇とともに非リエントリー性の心房頻拍や心房細動 (AF) を合併する³⁰⁷⁾。

ii. 副伝導路

Ebstein病では三尖弁弁尖がplasteringしている部位、右房化右室に存在する異常組織に副伝導路を合併することが知られ、ほとんどの場合、三尖弁中隔尖・後尖に存在する^{328, 329)}。また、複数副伝導路、幅広い (broad) 副伝導路、遅い伝導路であることが多い。AF発作時のwide QRS頻拍 (いわゆる偽性心室頻拍) や、副伝導路を順伝導するwide QRS房室回帰性頻拍は、まれではない¹⁵³⁾。

修正大血管転位に代表される房室錯位では20%前後にEbstein病を合併し、副伝導路の合併が一般よりも高率にみられる⁸³⁾。

iii. 重複房室結節

相同心や房室錯位では重複房室結節を認めることがある。右側相同心では100%に、左側相同心では32%に重複房室結節を認めたとの報告がある³⁰⁹⁾。相同心や房室錯位における房室結節以下の刺激伝導路は、重複房室結節の間にslingが形成されている例と、されていない例とがある^{309, 330)}。この重複房室結節は2つの房室結節を介して房室回帰性頻拍を発症することがある³³⁰⁾。右側相同心で両心室腔のバランスが保たれている例に重複房室結節が多く存在し、上室頻拍を高率に発症すること、治療によく反応

し生存率には関与しないことが報告されている³³¹⁾。複雑CHDでは他にもadenosine sensitive focal junctional tachycardiaの存在も報告されており、これらの頻拍の発生率や予後、slingが回路の一部となりうるかどうかなど、未だ解明されていない点が多い^{331, 332)}。

b. 後天的要因

i. 心房負荷

心房負荷は心房筋のリモデリングを促進し、不整脈基質を形成する³³³⁾。

右房負荷が著明な心房肺動脈吻合型Fontan手術では、高率にIART、AFが出現し、術後30年での上室頻拍累積回避率は30%以下である^{320, 321, 334)}。上下大静脈肺動脈吻合(TCPC)型Fontan手術においても房室弁逆流や肺静脈に関する手術既往のある症例などに、術後経過年数とともに上室頻拍の出現率が上昇する³²⁷⁾。

また、Fallot四徴、Ebstein病など、右房負荷が起こってくる疾患群で心房不整脈の合併率が高くなる^{322, 328)}。

ii. 手術既往

心房切開線は心房内に電氣的障壁を形成し、IARTの不整脈基質となりえる³³³⁾。

心房内血流転換術(Mustard手術、Senning手術)は心房内に切開線、縫合線が多くなり、術後遠隔期にIARTの合併が多い術式である。どちらの術式も下大静脈-三尖弁輪峡部に縫合線があり、IARTのなかでも三尖弁輪を旋回するものが多い。心房内の複雑な切開線と縫合線のため、下大静脈-三尖弁輪峡部を介さない心房頻拍もみられる³³⁵⁾。

iii. 加齢

CHD患者においても一般成人のAFと同様に上室頻拍の合併率は加齢とともに増加する。CHD患者における慢性的な右房負荷は右房心筋のリモデリングをもたらし、加齢とともに進行し、上室頻拍の発生に関与する³³⁶⁾。Fallot四徴術後患者対象の多施設共同研究では、AFを含む上室頻拍の発症率が年齢とともに上昇し、55歳以上では50%以上であった。さらに、45歳以上ではAFの発症率が心房頻拍の発症率を超えて上昇した³²²⁾。また完全大血管転位に対する心房内血流転換術後においても術後経過年数とともに上室頻拍の発症率が高くなり、術後50年の回避率はほぼ0%であった³²⁵⁾。

3.1.3

心室頻拍、心室細動

心室頻拍(VT)、心室細動(VF)の合併率は上室頻拍よりも低いが、突然死の主要な要因である。

a. 肺動脈弁下右室

肺動脈弁下右室疾患においては右室切開線に関与して

おこるリエントリー性VTがみられる³³⁷⁾。

代表的な疾患はFallot四徴術後であり、術後遠隔期のVT・VFについてさまざまな報告がなされている。肺動脈弁逆流による右室容量負荷が主な原因とされ、QRS幅 ≥ 180 msや右室機能不全が主な危険因子であるが^{338, 339)}、これに加え左室拡張末期圧上昇などの左室の指標も重要であるとする報告が散見される^{135, 322, 340)}。本邦では欧米と比較し、Fallot四徴術後遠隔期のVT・VFの発症率は低く、生存率が高いが³⁴¹⁾、これは本邦の外科医が1970年代から重度の肺動脈弁逆流を残さないように工夫して修復術を施行してきたためと考える^{341, 342)}。しかし、本邦においても術後遠隔期にVT・VF・突然死例が散見される。経過良好な例であってもFallot四徴術後のフォローは継続すべきである。

b. 体心室右室

主要な体心室右室疾患は完全大血管転位に対する心房内血流転換術後と修正大血管転位である。この疾患群は加齢とともに右室不全が出現し、それとともにVT・VFの発生率が高くなる^{325, 343)}。その機序にはいまだ議論の余地があるが、完全大血管転位に対する心房内血流転換術後では電気生理学的検査でのVT・VF誘発は植込み型除細動器(ICD)適切作動の予測に有用でなかったとの報告がある³⁴⁴⁾。この疾患群では心室切開を施行していないことが多く、VT・VFの機序が肺動脈弁下右室疾患とは異なると考えられる。また、VT・VFに先行して心房頻拍が記録された報告が散見され、その機序は心房頻拍の心室への速い伝導が心筋虚血を引き起こし、その結果VT・VFを誘発するためであると推測される³⁴⁴⁻³⁴⁶⁾。

c. Ebstein病

Ebstein病においても一定の率でVT・VFを合併し、右房化右室にみられる異常組織がVT・VFの起源となりうる^{328, 347)}。VT・VFと心室機能低下との関連についての報告もある³⁴⁸⁾。

d. Fontan循環

Fontan循環におけるVTの発生率は比較的低く、遠隔期には数%で、心筋線維化との関連が示唆されている^{349, 350)}。

3.1.4

突然死

CHD患者の死因に占める心臓突然死の割合は徐々に低下してきている。1990年代の報告では約1/4を占めたが、2015年の報告では7%であった³⁵¹⁻³⁵⁴⁾。そのすべてが不整脈に関連しているのではなく、不整脈関連突然死は約80%で、他に血栓・出血、動脈瘤破裂、心筋梗塞がある^{352, 353)}。突然死の予測因子の後方視的研究では、体心室収縮能低下、QRS幅の増大(QRS波形の変化)、上室頻拍の既往が

あげられている^{139, 353, 355)}。

3.2

先天性疾患の特殊性

3.2.1

不整脈発生の疾患特異性

CHDの不整脈で特徴的なのは、その発生率や不整脈リスクが解剖、術式、血行動態により異なることである。このCHDの解剖、術式、血行動態は多岐にわたるが、その複雑性の程度から単純CHD、中等度CHD、複雑CHDの3つに分類されることが多い(第1章の表5を参照)³⁾。CHD患者の臨床的重症度とその複雑性は関連するため、不整脈に対する治療(抗不整脈薬、カテーテルアブレーション、植込み型心臓電気デバイス: CIED)の適応は、この複雑性を念頭において検討する。

3.2.2

突然死

突然死のリスクは基礎疾患により異なり、その複雑性が重度なほど高い³⁵⁵⁾。2000～2015年疾患別心臓突然死発生率の報告では、Eisenmenger症候群で最も高率であり(4.8/1000人・年)、次に大血管転位心房内血流転換術後(2.4/1000人・年)、Fontan手術後(2.1/1000人・年)、修正大血管転位(2.0/1000人・年)、房室中隔欠損(1.8/1000人・年)、複雑CHD二心室修復後(1.3/1000人・年)、Fallot四徴術後(1.0/1000人・年)が続いた³⁵⁵⁾。

CHD患者においても一般成人と同様に、突然死予防には高リスク患者を早期に抽出し治療介入することが重要である。しかし、CHDは解剖、術式、血行動態が多彩であるため、突然死リスクを検討したランダム化比較試験は存在しない。そのため、突然死一次予防目的の治療介入についてのエビデンスレベルは低く、推奨ガイドライン作成は困難である。

3.3

薬物治療

急性期において血行動態の破綻がみられる場合には、頻拍の種類にかかわらずカルディオバージョンが推奨される。血行動態が安定していればペースング治療や薬物治療が選択されるが、治療計画を立てる際にCHDの重症度や心機能のみならず、洞結節や房室結節の機能、心内血栓のリスクについての評価が必要となる。

3.3.1

上室頻拍

表15 上室頻拍の薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
血行動態の不安定な例には同期下カルディオバージョンを行う。	I	C
房室結節リエントリー性頻拍、房室回帰性頻拍には、禁忌でないかぎりアデノシン三リン酸(ATP)急速静注を行う。	I	C
再発予防にIII群薬内服を考慮する。	IIa	C
リズムコントロールが無効の場合にはβ遮断薬によるレートコントロールを考慮する。	IIa	C
心房細動、心房頻拍に抗凝固治療を考慮する。	IIa	C
心機能低下例、中等度以上の複雑先天性心疾患例に対し、陰性変力作用の強いI群薬やCa拮抗薬は使用するべきではない。	III Harm	C

a. 急性期

房室結節リエントリー性頻拍や、副伝導路を介する房室回帰性頻拍では、頻拍回路に房室結節を含むため、心肺蘇生ができる環境で、房室結節を抑制するアデノシン三リン酸(ATP)急速静注を行う。ATP禁忌またはATPで停止後すぐに再発する、心機能低下のない単純CHDの症例では、ベラミルまたはジルチアゼムを5分で静注する。

心房細動では、頻拍の持続時間が48時間以内の場合にはヘパリンの静注後に同期下カルディオバージョンが可能であるが、48時間以上の場合には経食道心エコー法で心房内血栓の有無を確認するか、十分な抗凝固治療を3週間以上施行した後にカルディオバージョンを行う³⁵⁶⁾。

心房頻拍(心房粗動や心房内リエントリー性頻拍を含む)では、心機能低下のない単純CHDの場合は、Vaughan Williams分類I群薬の静注ないし経口単回投与を行い、無効であればレートコントロール目的でβ遮断薬やCa拮抗薬を使用する(表16)。心機能低下例や中等度以上の複雑CHD例では、心房細動と同様に同期下カルディオバージョンを行う。

b. 慢性期

CHD患者は心構造異常を伴っており、若年層が多いため、洞調律維持を第一の目的とする。薬物治療はVaughan Williams分類III群薬の長期投与に有効性と安全性の問題があるため、カテーテルアブレーション(CA)をまず検討する^{186, 357)}。CAが困難な場合や、無効な場合に薬物による

表 16 Vaughan Williams による抗不整脈薬の分類

群	作用機序	抗不整脈薬（一般名）
Ia	Naチャンネル遮断 活動電位持続時間延長	プロカインアミド、ジソピラミド、シベンゾリン、 ピルメノール、
Ib	Naチャンネル遮断 活動電位持続時間短縮	メキシレチン、リドカイン、アブリンジン
Ic	Naチャンネル抑制 活動電位持続時間不変	プロパフェノン、フレカイニド、ピルシカイニド
II	β 受容体遮断	メトプロロール、ビソプロロール、アセブトロール、 カルテオロール、プロプラノロール、ビンドロール
III	Kチャンネル遮断	アミオダロン、ソタロール、ニフェカラン
IV	Caチャンネル遮断	ベラパミル、ペプリジル、ジルチアゼム

再発予防を行う。心機能低下例や重症複雑CHD例ではIII群薬を、副作用の出現に注意しながら内服投与する。心機能低下のない単純CHDではI群薬の使用を検討する（表16）。慢性化した場合にはレートコントロールと抗凝固治療を行う。

3.3.2 心室頻拍

表 17 心室頻拍の薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
血行動態が不安定な症例には同期下カルディオバージョンを行う。	I	C
同期下カルディオバージョンが困難な場合はIII群薬かI群薬を考慮する。	IIa	C
植込み型除細動器による治療中に頻拍の頻度を下げる目的で薬物治療を考慮する。	IIa	C
突然死リスクを上昇させない非持続性心室頻拍には β 遮断薬を考慮する。	IIa	C
突然死リスクの高い症例に薬物単独の治療を行うべきではない。	III Harm	C

a. 急性期

心機能異常がなく特発性心室頻拍を合併している場合には、通常のガイドラインに沿って治療が行われるが³⁵⁶⁾、CHDに関連する心室頻拍の場合は治療が大きく異なる。

急性期には同期下カルディオバージョンを行い、それが困難な場合には陰性変力作用の少ないIII群薬かI群薬を考慮する。心室細動に対しては非同期カルディオバージョンを行う。

b. 慢性期

器質的心疾患を合併する心室頻拍においては、長期的間に心機能が破綻する頻拍への移行がみられること、ICD治療に対する優位性が示されていないこと、および催不整脈作用の問題から、突然死のリスクがある場合に薬物単独の治療は行うべきでない。ICD治療下においては、発作の抑制や症状軽減の目的で薬物治療の併用を考慮する。突然死リスクの低い非持続性心室頻拍では β 遮断薬が考慮される。

3.3.3 抗凝固療法

脳卒中イベントは、CHD患者においても洞調律を維持できない患者で出現しやすく、罹病率を上昇させる³⁵⁸⁾。

心房粗動や心房細動では、脳梗塞などの血栓塞栓症を予防するため、CHADS₂スコアが1点以上の場合には抗凝固療法が推奨される（表18）³⁵⁶⁾。頻拍を合併するCHD患者は心不全を呈することがほとんどであるため、持続する心房細動や心房頻拍では抗凝固療法を行う。48時間以上持続する場合には同期下カルディオバージョン前3週間と洞調律復帰後4週間の抗凝固療法が必要であり、ACHD患者においても血栓予防の効果が確認された³⁵⁹⁾。頻拍を繰り返す場合は、不整脈による症状が軽くても、脳卒中予防のために抗凝固療法を行う。

CHDに対する直接経口抗凝固薬（DOAC）の有効性と安全性が検討されているが、腎機能障害例での出血イベントの増加が報告されているので、注意が必要である^{360, 361)}。

3.4 非薬物治療

ACHD患者の不整脈および突然死に対する非薬物治療

表 18 心房細動患者の脳梗塞リスク評価のための CHADS₂ スコア

頭文字	危険因子		点数
C	Congestive heart failure	心不全	1
H	Hypertension	高血圧（治療中も含む）	1
A	Age	年齢（75歳以上）	1
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1
S ₂	Stroke/TIA	脳卒中/一過性脳虚血発作の既往	2

最大スコア：6

（日本循環器学会ほか、2020³⁵⁶⁾より）

は、カテーテルアブレーション（CA）、植込み型心臓電気デバイス（CIED）、外科的手術治療に大別される。

3.4.1

カテーテルアブレーション

CAはカテーテルを通して不整脈の原因となる組織を破壊する治療法である。その方法は直流通電法^{362, 363)}から発展した高周波アブレーション³⁶⁴⁾以外に、凍結凝固³⁶⁵⁾、レーザー³⁶⁶⁾、薬物（化学的アブレーション）³⁶⁷⁾があり、最近ではelectroporationという新しいエネルギー源も報告されている³⁶⁸⁾。また、エネルギーの伝達は管状カテーテルだけではなく、肺静脈隔離術に特化したバルーンアブレーションも開発されている³⁶⁹⁻³⁷¹⁾。

ACHDに伴う不整脈に対するCAは、正常とは異なる心血管形態に対してカテーテルを操作するため、コンピュータ処理された心臓立体画像を参照できるCARTOTMシステム（Biosense Webster 社製）、EnSite NavXTMシステム（Abbott 社製）、RHYTHMIATM（Boston Scientific 社製）などの不整脈マッピングシステムの使用が推奨される。またNiobeTMシステム（Stereotaxis社製）は、体外からの強い磁気によりカテーテルを遠隔操作するシステムで、心臓への血管アクセスが制限された状態においてもマニュアル操作では不可能なカテーテル操作が可能で、CHDに伴う複雑な解剖において有用である³⁷²⁾。

a. 房室回帰性頻拍、房室結節リエントリー性頻拍

房室回帰性頻拍は房室結節、WPW症候群におけるKent束などの房室間副伝導路を介して心房心室間を巡回するリエントリー性頻拍である。Ebstein病では右房右室間の副伝導路によるWPW症候群を呈することがあり、房室回帰性頻拍による頻拍発作が発生する^{373, 374)}。修正大血管転移などの房室不一致、内臓心房錯位（heterotaxy）症候群でも副伝導路の合併率が高いことが知られている^{375, 376)}。また、心修復術後に発生した心房組織と心室組織の電氣的接合による術後WPW症候群が報告されてい

る³⁷⁷⁾。

先天性異常を伴う房室結節に付随した房室結節リエントリー性頻拍の詳細については、よくわかっていない^{378, 379)}。アブレーション治療ではリエントリー回路を形成する速伝導路（fast pathway）と遅伝導路（slow pathway）のうち後者を焼灼するが、正常心の場合には遅伝導路の部位のバリエーションが少ないので、速伝導路を温存しながらの焼灼が容易である。しかし、先天性異常を伴う房室結節の解剖はバリエーションが多く、遅伝導路の部位を正確に同定することは困難である。したがって、凍結凝固法により凍結と復温を繰り返しながら凍結凝固壊死を起こすべき部位を検索する方法（cryothermal mapping）が臨床応用されている³⁸⁰⁾。

b. 心房頻拍

心修復後に高率に発生する不整脈が心房頻拍である。心房頻拍は心房に対する手術侵襲の大きさ（心房内血流転換術など）、術後の心房への高負荷（Fontan手術など）、術後の経過年数に応じて、発生率が高くなる。術後、心房内には解剖学的なリエントリー回路が形成され、この経路を巡回する比較的回路の大きなマクロリエントリーが多いが³⁸¹⁻³⁸³⁾、房室弁周囲のマクロリエントリー（心房粗動）、瘢痕組織のマикроリエントリーや異常自動能、撃発活動性頻拍も発生する。

CHDに伴う心房頻拍に対しては、薬物治療単独では有効性が不十分で、また副作用の血圧低下や心機能低下は容認できないことが多いため、CAは重要な役割を担う。しかし、正常心に発生する心房頻拍、心房粗動と異なり、心房内に瘢痕組織や外科的な切開線、縫合線が多く存在するため、複数の心房頻拍が併発することが多い。また、解剖学的な形態やそれに伴う不整脈基質が複雑であるため、X線透視と心内電位記録だけでは不整脈機序を把握することが困難である。

これを補完するための検査法として、心臓の立体画像と

不整脈の電気生理学的情報を統合した不整脈マッピングシステムが開発されており、その使用が推奨される^{333, 384, 385}。CAの手技中に全ての頻拍が誘発され安定して持続すれば、頻拍の興奮伝導過程をマッピングして、リエントリー回路の遮断、または頻拍発生源への焼灼が可能であるが(mappableな心房頻拍)³⁸⁶、誘発されない頻拍、持続しない頻拍などのunmappableな心房頻拍に対しては、不整脈マッピングシステムで検出された異常心筋組織による低電位領域や伝導途絶部位を通過する経路を広範囲に焼灼する方法が推奨される³⁸⁷。また、瘢痕組織に囲まれた不整脈基質を十分に焼灼するため、アブレーションカテーテルの組織への先端接触圧(contact force)を測定する方法が普及し、接触圧、出力エネルギー量、焼灼時間などのパラメータによる計算値でCAの効果を予測することができる³⁸⁸。

CAに関する技術的進歩は著しいが、CHDに伴う心房頻拍はCA後の再発率が比較的高く、薬物治療、ペースング治療、外科的治療とのハイブリッド治療を考慮しなければならない状況もまれではない。

c. 心房細動

正常心には孤立性心房細動という疾患概念があるように、器質的心疾患を伴わない状態においても心房細動(AF)のみが発生することが少なくない。そしてその孤立性AFの発生源は肺静脈が大多数であり、肺静脈隔離術がCA治療の中心的な役割を担っている^{389, 390}。しかしその一方で、CHDに伴うAFは器質的变化に伴うものが一般的であり、肺静脈以外の病的な心房筋から発生するAFが多数である³⁹¹。多発性心房期外収縮、心房頻拍の延長線上にAFが存在し、正常心における定型的な肺静脈隔離術だけでは有効でないことが多い。

しかしながら、肺静脈がCHDにおけるAFと全く無関係ということではなく、心房中隔欠損に対するデバイス閉鎖術前の肺静脈隔離術が遠隔期のAF再発率を低下させるという報告³⁹²、その他の心奇形や術後AFに対する肺静脈隔離術の報告^{393, 394}がある。現実的には定型的なAFのCA治療法は存在せず、肺静脈隔離術、左房後壁隔離術(box isolation)、上大静脈隔離術、低電位領域や伝導途絶部位を通過する経路を広範囲に焼灼する方法などが行われている。

このように、CHDに伴うAFに対するアブレーション治療は確立されてないため、アミオダロンなどによる薬物治療が重要であり、また房室伝導アブレーションとペースメーカーによる治療、ペースメーカーによる抗頻拍ペースング治療などの併用も考慮すべきである。

d. 心室頻拍、心室細動

Fallot四徴修復術、Rastelli手術などの心修復手術による心室切開線や縫合線が術後に瘢痕化し、心室不整脈の発生要因になる。そのような心室頻拍(VT)のCA治療は、心房頻拍の場合と同様に、誘発性や頻拍中の血行動態が安定するmappable VTに対してはリエントリー回路や発生源を同定し、回路の遮断や発生源に対する焼灼を行う。不整脈機序を十分に同定できないunmappable VTに対しては、心室ペーシング波形がVT波形を再現できる部位の焼灼、低電位領域や伝導途絶部位を通過する経路の広範囲な焼灼などの方法がとられる^{395, 396}。

心室筋は心房筋よりも厚く、さらに瘢痕組織が周囲に存在する場合にはアブレーションの標的を完全に焼灼できないことがあり、正常心における心室頻拍アブレーションよりも難治性である。また、正常心の心筋梗塞後VT、心筋症に伴うVTなどでは心外膜側に不整脈基質が存在することがあり、この場合には心窩部より心嚢穿刺を行って心外膜側をアブレーションすることも可能である³⁹⁷が、心修復後VTの場合は心嚢が癒着しているためこの方法がとれない。

CHDに伴うVTは他の器質的心疾患に伴うVTに対する治療方針と同様に、ICDの併用が原則である。これまで使用されていた経静脈的ICDは、心臓に対する静脈アクセスルートが制限されている場合や心内短絡がある場合には原則禁忌であったが、皮下植込み型ICDによりこの制約が解消された³⁹⁸。

心室細動に対するアブレーション治療は、トリガーになる心室期外収縮を標的にする方法、Purkinjeネットワークや瘢痕組織をアブレーションする方法などが報告されているが、CHDに伴う心室細動に対するアブレーション法は確立されていない。ICDの併用が原則である。

3.4.2

植込み型心臓電気デバイス

CIEDは経静脈ペースメーカー、リードレスペースメーカー、両室ペースメーカー(心臓再同期療法)、経静脈ICD、皮下植込み型ICD、植込み型心臓モニタなどの機器を指す。このうち植込み型心臓モニタはペースング機器ではないので、総称としてcardiac implantable pacing deviceの語は用いない。また、着用型自動除細動器(wearable cardioverter defibrillator: WCD)はICDと同様に重要な機器であるが、CIEDには含めない。

a. ペースメーカー

ペースメーカーは基本的には徐脈性不整脈に対する治療機器であるが、心房抗頻拍機能付ペースメーカーは心房頻拍や心房細動を併発する徐脈性不整脈患者に使用される。

CHDにおいては発生学的に洞機能不全や房室伝導障害を発症する病態、心修復術などにより後天的に発症する病態がある。先天性洞機能不全は多脾症、左並列心耳などで発症し、後天性洞機能不全は心房内血流転換術（Mustard手術、Senning手術）、Fontan手術、Glenn手術などの術後にみられる。先天性房室伝導障害は修正大血管転位、房室中隔欠損などで発症し、後天性房室伝導障害は心室中隔欠損閉鎖術、左室流出路手術などの術後にみられる。

ペースメーカ植込みの適応は、徐脈に伴う自覚症状がある場合、徐脈または房室解離による心機能低下、心室不整脈、幅広いQRS波による補充調律、術後回復が見込めない高度房室ブロック、日中平均心拍数50/s以下の房室伝導障害、日中平均心拍数40/s以下の洞機能不全、3秒以上の心休止、治療抵抗性の上室不整脈に対する心拍数維持および心房抗頻拍ペーシングなどである^{186, 399)}。

CHDに対するペースメーカ植込み手術にはいくつかの制約があり、心臓への静脈アクセスの有無、心内短絡の有無などの条件によっては、経静脈ペースメーカではなく経胸壁心外膜リードによる植込みを考慮する。最近では大腿静脈から挿入したカテーテルにより心内に植え込む小型のリードスペースメーカが開発され⁴⁰⁰⁾、腕頭からの静脈アクセスがない場合、心室流出路より近位に短絡がある場合には選択肢の一つとなりうる。ただし、遠隔期における経皮的抜去については未解決であり、若年者への使用には慎重な判断が必要である。

b. 植込み型除細動器

表 19 先天性心疾患患者に対する植込み型除細動器の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
VF または血行動態不安定な VT による心停止からの蘇生患者で、心肺停止が不可逆的原因による場合	I	B	A	IVa
先天性心疾患患者で症状をともなう持続性 VT がある場合（カテーテルアブレーションや外科手術も治療選択として考慮する）	I	B	A	IVa
原因不明の失神を繰り返す先天性心疾患患者で、体心室駆出率 35% 以下の心室機能低下を認めるか、電気生理検査で心室性不整脈が誘発される場合	IIa	B	B	IVa

Fallot 四徴症術後の突然死の危険因子（左室収縮または拡張障害、NSVT、QRS 幅 180 ms 以上、広範な右室の線維化、電気生理検査での心室性不整脈の誘発）が 3 つ以上ある場合	IIa	B	B	IVb
先天性心疾患患者で、体心室駆出率 35% 以下の心室機能低下、NSVT を認め、NYHA 心機能分類 II または III の心不全症状がある場合	IIa	C	C1	IVb
VF の既往があるが、冠動脈が修復された冠動脈起始異常	IIb	C	C1	V
12 ヶ月以上の余命が期待できない場合	III	C	C2	VI
精神障害などで治療に際して患者の同意や協力が得られない場合	III	C	C2	VI
急性の原因（急性虚血、電解質異常、薬剤など）が明らかな VT、VF で、その原因の除去により VT、VF が予防できると判断される場合	III	C	C2	VI
抗不整脈薬やカテーテルアブレーションでコントロールできない、頻回に繰り返す VT あるいは VF	III	C	C2	VI
心移植、CRT、左室補助装置の適応とならない NYHA 心機能分類 IV の薬物治療抵抗性重症うっ血性心不全	III	C	C2	VI
心内短絡がある場合の心内膜リードの植込み（ただし、血行動態、抗凝固療法の導入、シャント閉鎖の有無、心内膜リードの代わりとなるリードアクセスを個々に検討し、決定すること）	III	B	D	IVb

VF：心室細動、VT：心室頻拍、NSVT：非持続性心室頻拍、CRT：心臓再同期療法
(日本循環器学会ほか、2018¹⁵³⁾より)

ICDは致死的心室不整脈（VT、VF）が発生した場合に、自動的に抗頻拍ペーシング、カルディオバージョン、除細動を行う機器である。初期のICDは心外膜側に除細動用の電極パッチを装着する侵襲的な開胸手術が必要であったが⁴⁰¹⁾、現在のICDはペースメーカ手術と同様に経静脈リードを心内に留置する様式で、低侵襲である。アクセスルートや心内短絡などの経静脈リードの制約があるCHD患者に対しては、センシングリードとして心外膜リードを用い、

ショックコイルを皮下・胸膜・心外膜側に、腹部に電池を植え込む方法が選択されてきた。皮下に除細動器本体（左腋窩）と除細動用リード（前胸壁）を植え込む皮下植込み型 ICD（S-ICD）は開胸が不要だが、徐脈に対するペーシングと抗頻拍ペーシングができない⁴⁰²⁾。

ICDの治療目的としては、VT・VFの既往があり救命された患者に対する再発予防（二次予防）、既往はないが低心機能、非持続性心室頻拍、原因不明の失神発作などのリスクがある患者に対する一次予防がある。高リスク患者を同定するための根拠を導き出すためには、植込み群と非植込み群をランダム化した前向き研究が必要であり、心筋梗塞後患者や非虚血性心筋症患者などの研究により明らかにされてきた。ところがCHDは症例数が寡少であり、このような科学的根拠を明らかにすることは困難である。一次予防の適応は虚血心などの先行研究を参考にして決定せざるをえない。

3.4.3

外科手術

外科的治療には不整脈の原因に対する直達治療と、背景のCHDに対する修復術による二次的効果を目的とした治療とがある。

一般成人の器質的心疾患に伴うAFに対する外科治療（両心房メイズ手術、左房メイズ手術、外科的肺静脈隔離術）は、その効果や安全性についてすでに検討されている。それらの結果を根拠にして、僧帽弁手術などの他疾患に対する心手術と同時にを行う外科的心房細動治療の適応は、推奨クラスⅠという位置づけである¹⁵³⁾。CHDに伴う不整脈に対する直達治療としての外科的介入には、AFに対する左房介入のほかに、右房メイズ手術や副伝導路切断術、VTに対する不整脈基質への介入などがある¹³²⁾。術中に介入すべき不整脈基質の部位や術式については慎重に決定されるべきであり、可能なかぎり術前に電気生理学的検査を行うことが推奨される。

4.

生活習慣病

4.1

病態と管理

表 20 成人先天性心疾患患者の生活習慣病と慢性腎臓病の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
適切な食事指導、運動療法、禁煙などの生活習慣の改善を含めた包括的アプローチを行う。	Ⅰ	A
1年に1回は診察室での血圧測定、または家庭での血圧測定を行う。	Ⅰ	C
45歳以上の症例、または45歳未満でもBMIが25 kg/m ² 以上で糖尿病のリスクがある症例では、3年に1回は糖尿病のスクリーニング検査を行う。	Ⅰ	C
糖尿病のスクリーニング検査では、空腹時血糖や随時血糖、HbA1cだけでなく、必要があれば75 g 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）も行う。	Ⅰ	A
5年に1回は空腹時採血にて脂質異常症のスクリーニング検査を行う。	Ⅰ	C
脂質異常症のスクリーニング検査では、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセライド、non-HDL コレステロールを測定する。	Ⅰ	A
1年に1回は身長、体重を測定し、BMIを評価する。	Ⅰ	C
積極的に慢性腎臓病のスクリーニング検査を行い、とくに Eisenmenger 症候群を含むチアノーゼ性心疾患では高リスクなので定期的に検査を行う。	Ⅰ	C

CHD患者の多くが成人期に到達するようになり、高血圧、糖尿病、脂質異常症、冠動脈疾患などに代表される生活習慣病を合併するCHD患者の数は増加傾向にある。一般的に生活習慣病は小児や若年成人でも動脈硬化の進展と関連しており^{403, 404)}、高齢のCHD患者においても冠動脈疾患は重要な予後規定因子である⁴⁰⁵⁾。したがって、CHDであっても生活習慣病は十分に管理されるべきである。しかしその一方で、CHDでの生活習慣病予防の効果は明らかになっていない。

4.1.1

高血圧

a. 先天性心疾患での特徴

成人に到達したCHD (ACHD) 患者での高血圧の罹患率・合併率は、地域や年齢によってばらつきはあるが、24～47%と報告されている⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁹⁾。その合併率は非ACHDと比較して低い^{406,407)}と報告されているが、すでに心疾患をもつACHDでは血行動態に悪影響を与える高血圧を軽視することはできない。ACHDでも非ACHDと同様に、高血圧の合併率は男性⁴⁰⁶⁾や高齢者(65歳以上)⁴⁰⁹⁾で高い。

ACHDでの高血圧の特徴として、加齢や肥満などの既知の動脈硬化因子だけでなく、多様な因子が関わっていることがあげられる。例えばチアノーゼを伴うACHDでは腎障害を合併することが多く^{410,411)}、腎障害は長期的には高血圧の原因となりうる⁴¹²⁾。また、大動脈縮窄はそれ自体が高血圧の危険因子で、修復術後ですら動脈コンプライアンスは低下しており⁴¹³⁾、高血圧のリスクは残存する^{414,415)}。ACHDにおいて高血圧は冠動脈疾患や脳卒中などの危険因子になるばかりでなく、大動脈縮窄の修復術後、大動脈二尖弁、Fallot四徴、動脈スイッチ術後の完全大血管転位などのACHD患者では、大動脈拡大の原因となる可能性がある。

b. 管理

ACHD患者の高血圧の管理については、大きなエビデンスが発表されていない現状では、既存の高血圧ガイドラインに従うことになる。2019年の日本高血圧学会のガイドライン(JSH 2019)⁴¹⁶⁾において高血圧の診断は、診察室での収縮期血圧140 mmHg以上かつ/または拡張期血圧90 mmHg以上とされている。血圧は毎年、診察室または家庭で測定し、評価されなければならない(推奨クラスI)⁴¹²⁾。

診断の際には二次性高血圧や高血圧合併症、臓器障害の有無を確認する。一般的な二次性高血圧の鑑別診断も重要であるが、ACHDの病態に即した検索も重要である。ACHDに特徴的な高血圧の原因として、睡眠時無呼吸症候群²⁵⁴⁾、大動脈縮窄術後の高血圧再燃⁴¹⁷⁾、チアノーゼ性心疾患での腎障害の合併^{410,411)}や、まれであるが褐色細胞腫やパラガングリオーマの合併⁴¹⁸⁾、などがあげられる。さらに薬物も原因になることがあり、抗不整脈薬であるアミオダロン内服中の甲状腺機能異常、術後疼痛に対する非ステロイド性抗炎症薬などの内服、などにも注意する。このようにACHDの高血圧には特殊な原因があるので、病歴、家族歴や身体所見を慎重に収集する。

臨床検査としては、尿一般検査、一般的な血液検査に加え、クレアチニン、尿酸、電解質、脂質プロファイル、血糖値や肝機能を測定する。血清クレアチニンからeGFR

(推算糸球体濾過量)が算出されるが、ACHDではサルコペニアなどで筋肉量の減少を伴うことがあるため^{251,419)}、シスタチンCによるeGFRも利用する。

降圧目標や使用する降圧薬についてもACHDに特有のものはないので、既存の報告を参考にする。降圧目標はJSH 2019で、75歳未満では診察室血圧で130/80 mmHg未満、家庭血圧で125/75 mmHg未満とされている。また、ACHDをすでに心不全の状態と考えるのであれば、降圧目標は異なる可能性がある。心不全のガイドラインでは体心室駆出率が40%未満のHFrEFであればおおむね110～130 mmHg、体心室駆出率が保持されているHFpEFであれば130 mmHg未満が推奨されている^{238,416)}。ACHDの高血圧の診療でもこれらの値を参考にできる可能性がある。また、特殊な病態ではあるが、Eisenmenger症候群での過度の降圧は左右短絡を増加させる可能性があるので、注意を要する。

降圧薬を使用する前に、減塩(食塩6 g/日未満)、野菜や果物の摂取、適正体重の維持(体格指数: BMI < 25 kg/m²)、可能なら運動療法、節酒、禁煙といった生活習慣の改善を指導する。また、大動脈縮窄では再狭窄の有無にも配慮する。降圧薬に関してはACE阻害薬、ARB、β遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬は心不全治療薬としても有用であることが示されており²³⁸⁾、ACHDでの降圧には有用である可能性が高い。

4.1.2

糖尿病

a. 先天性心疾患での特徴

ACHD患者における糖尿病の罹患率・合併率についていくつかのデータが報告されている。糖尿病と診断された症例の割合はACHD群と非ACHD群で差がなかったと報告されている⁴⁰⁶⁾。一方で、空腹時血糖が高値または糖尿病と診断された症例は対照群で9.2%であったのに対し、ACHDでは40.4%と有意に高率であったとも報告されている⁴⁰⁷⁾。さらに30歳から45歳までに糖尿病を発症する率はACHD群で4%と報告されており、これは非ACHD群と比べてリスク比は1.35と高率であった⁴²⁰⁾。また、この検討ではチアノーゼ性心疾患の方が非チアノーゼ性心疾患に比べ高率に糖尿病を発症し、そのリスク比は1.93であったと報告している。

ACHDでは耐糖能異常も多く、およそ40%を超える症例に耐糖能異常を認めると報告されている^{408,421)}。耐糖能異常を有するACHDでは低HDLコレステロール血症も伴うと報告されており^{421,422)}、動脈硬化危険因子の重複が危惧される。さらに、空腹時低血糖もACHDの予後悪化との関連が報告されている⁴²³⁾。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るので、ACHDでの糖代謝異常に注目する必要がある。

CHDにも多い21トリソミーでは、1型糖尿病の罹患率は非21トリソミーより高く、1.4%から10.6%に上ると報告されている⁴²⁴⁾。その他、Turner症候群やWilliams症候群などCHDを合併する染色体異常でも糖尿病に注意する。

b. 管理

ACHDでの糖尿病管理に関しても大きなエビデンスはないので、既存の報告に従うことになる。糖尿病のスクリーニングについては、医療事情は異なるが北米からの提言を参考にすると、45歳以上の症例、または45歳未満でもBMIが 25 kg/m^2 以上で糖尿病のリスクがある症例では、検査が推奨されている^{412, 425)}。また、たとえ検査値が正常範囲内であったとしても、ACHDでは3年ごとのスクリーニング検査を行う（推奨クラスI）。検査の手法としては、日本糖尿病学会のガイドラインに従い、空腹時・随時血糖、HbA1cだけでなく、必要であれば75 g経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）も実施する⁴²⁶⁾。

治療に関してもACHDの糖尿病に特異的なものは示されていないので、既報に従う。慢性期で急性の代謝失調を伴わない場合は、食事療法や運動療法、禁煙を含めた生活習慣の改善を指導する⁴²⁶⁾。運動療法に関しては、ACHDの病態や状態が多岐にわたるので、個別に指導を行う。それでも血糖コントロールの目標に到達しない場合には薬物療法の追加を検討する。

薬物療法に関しても、心不全を伴う糖尿病の治療指針を参考にすることができるのみである^{238, 427)}。近年、血糖降下薬の中でもナトリウム・グルコース共輸送体2（SGLT2）阻害薬は心不全に対して有効性が示されており、北米の提言では心不全を合併する糖尿病治療での第一選択薬となっている⁴²⁷⁾。本邦の「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」でもエンパグリフロジンとカナグリフロジンは心不全を合併した糖尿病に対する治療で推奨クラスIIaとなっている²³⁸⁾。さらにダパグリフロジンは糖尿病の有無にかかわらずHFrEFの予後を改善したと報告されており²⁴¹⁾、本邦でもダパグリフロジンはHFrEFの治療薬として保険適用となっている。欧州のガイドラインではエンパグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジンのいずれの薬物も心不全リスクのある糖尿病患者の治療薬として推奨クラスIとなっており⁴²⁸⁾、SGLT2阻害薬はACHDの心不全の治療でも今後重要な薬物となる可能性がある。

一方、チアゾリジン薬は心不全では禁忌^{238, 427, 428)}であり、ACHDでの使用についても慎重に判断する必要がある。く

り返しになるが、ACHDの糖尿病治療では明確なエビデンスは存在せず、あくまで従来の心不全での糖尿病の治療指針を参考にできるのみである。

治療目標についてはHbA1cを目安にするのが妥当であると思われるが、個々の症例の病状を考えて判断する。

4.1.3.

脂質異常症

a. 先天性心疾患での特徴

ACHD患者における脂質プロファイル異常例の割合は報告により異なり、27～60%と幅広い⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹⁾。対照群と比較しての報告もいくつかあり、総コレステロール値、LDLコレステロール値、HDLコレステロール値、トリグリセライド値はACHD群で高いとする報告^{407, 429)}もあれば、ACHD群でも正常とする報告⁴³⁰⁾もある。リポ蛋白(a)に関してはACHD群と対照群とで差がなかった⁴³⁰⁾。本邦での脂質異常症の正確な合併率は明らかではないが、224例のACHD患者で総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセライドの平均値は正常範囲内であったと報告されている⁴³¹⁾。

チアノーゼ性CHDでは非チアノーゼ性CHDに比べ、コレステロール値が低いことも報告されている^{429, 432)}。

b. 管理

脂質異常症の診断については本邦の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」に従う⁴³³⁾。治療に関してもACHDに特異的な指針はなく、既報のガイドライン^{238, 433)}を参考にできるのみである。まずは食事療法や運動療法、禁煙を含めた生活習慣の改善を指導する。それでも脂質管理が不十分な場合には、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）を中心とした薬物療法を行う。なお、脂質異常症の治療適応でない心不全においてはスタチン含めた脂質低下療法は推奨されておらず⁴³⁴⁾、ACHDでも不要な投薬は避けるべきと考えられる。

ACHDで注意する病態として、動脈スイッチ術後や大動脈縮窄があげられる。動脈スイッチ術では冠動脈移植術の移植手技に関連して、除神経⁴³⁵⁾や冠動脈の異常な血管反応性⁴³⁶⁾、内膜肥厚⁴³⁷⁾が報告されており、冠動脈疾患の高リスク群である可能性はある。大動脈縮窄に関しても、血管病変や高血圧などのリスクがあり、冠動脈疾患の高リスク群である。大動脈縮窄についてはラミプリルやアトルバスタチンの有効性も報告されている^{438, 439)}。

4.1.4

肥満

a. 先天性心疾患での特徴

ACHD患者における肥満の合併率についても検討がなされており、BMIが 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の肥満（I

度)⁴⁴⁰⁾は23～32%^{406, 408, 441)}、BMIが30 kg/m²以上すなわち2度以上の高度肥満は8.8～21%と報告されている^{406-408, 441, 442)}。非ACHDと比較して肥満の合併率は高い⁴⁰⁶⁾、または同等⁴⁰⁷⁾とする報告もある一方で、中等度以上の複雑ACHD症例では高度の肥満例は少なく、むしろ低体重(やせ)と報告されており、病態により肥満の合併率は異なる可能性がある⁴⁴¹⁻⁴⁴³⁾。ただ、これらのデータは欧米からの報告であり、本邦でも同様かどうかはさらなる検討が必要である。

ACHDでの肥満の原因は多岐にわたる。心疾患ゆえに医療関係者が活動を制限していたり、患者自身が制限していたりするので、肥満に陥りやすいという背景がある⁴⁴⁴⁾。さらに、小児期の手術までは体重増加が乏しく、手術後に追いつくように高栄養価の食事が与えられる、といった独特の食生活の変化もあり^{431, 445)}、肥満を増悪させている可能性がある。

b. 肥満の管理

体重、身長、BMIを毎年計測し、肥満の評価を行うことは重要である(推奨クラスI)⁴¹²⁾。肥満症例に対しては、食事療法や運動療法、禁煙を含めた生活習慣の改善を指導する。

肥満のACHDへの影響についてはデータが限られるが、幼少期からの急激な体重増加は冠動脈疾患の危険因子であり⁴⁴⁶⁾、CHDでも体重増加には注意を傾ける必要がある。その反面、有症状CHDや複雑CHDでは、BMIが25 kg/m²以上の症例は低体重の症例よりも死亡率が低く、さらに経過中に体重が減少すると予後不良であることも報告されている⁴⁴¹⁾。すなわち肥満パラドックスがACHDにも当てはまる可能性が示唆されている。

c. 栄養管理

栄養状態の悪化はCHDの予後悪化と関係している。栄養不良はしばしば低アルブミン血症で代表して評価されているが、アルブミンは心不全症例でも予後不良の指標で⁴⁴⁷⁾、CHDでも同様であり^{448, 449)}、アルブミンによる栄養状態の評価と管理は重要となる可能性がある。

4.1.5

慢性腎臓病

a. 先天性心疾患での特徴

ACHD患者における腎障害の合併率は決して低くない。ACHDの約半数でeGFR(推算糸球体濾過量)は90 mL/min/1.73m²未満と正常範囲を下回る⁴⁵⁰⁾。チアノーゼ性心疾患ではさらに悪く、65%の症例で90 mL/min/1.73 m²未満、16%の症例で60 mL/min/1.73m²未満と、より多くの症例で腎機能の低下を認めた。Fontan術後症例でも同様に腎機能低下は高率に認められ、13歳ですでに10%、26

歳では50%以上に上ると報告されている⁴⁵¹⁾。一般住民と比較しても腎機能の低下は著しく、eGFR<60 mL/min/1.73m²の症例は非チアノーゼ性心疾患では18倍、チアノーゼ性心疾患では35倍であった⁴⁵⁰⁾。また、チアノーゼ性心疾患やFontan術後を含めて、ACHDでは尿蛋白やアルブミン尿を認める症例も多い^{411, 452)}。

ACHDでの腎機能低下の原因は多岐にわたる。チアノーゼ⁴¹¹⁾、ときに複数回に及ぶ人工心肺の使用^{453, 454)}、利尿薬や造影剤などの腎機能を悪化させる薬物の使用⁴⁵⁰⁾、中心静脈圧の上昇⁴⁵⁵⁾、低心拍出状態⁴⁵⁰⁾など多彩であり、それぞれの要因に注意を払う必要がある。さらに、ACHDでは先天性の腎臓の異常も腎機能低下の原因として重要である。VACTERL連合やCHARGE症候群、Williams症候群などでは腎臓や腎動脈に先天性の異常があるので、腎障害の原因として注意する。

腎障害はACHDの予後に大きな影響を与える。軽度の腎機能低下(eGFR: 60～89 mL/min/1.73m²)であっても腎機能正常群と比べて6年間の死亡率は2倍に、中等度以上の障害(eGFR<60 mL/min/1.73m²)であれば死亡率は実に5倍に上る⁴⁵⁰⁾。

b. 管理

ACHDでの慢性腎臓病(CKD)の診断については、本邦でのCKDガイドライン⁴⁵⁶⁾に従い、糸球体濾過量(GFR)は90 mL/min/1.73m²をカットオフ値とする。前述のごとくACHDでは腎障害の合併率が決して低くなく、積極的にスクリーニング検査を行うべきであり、とくにEisenmenger症候群を含むチアノーゼ性心疾患では高リスクであるので、定期的に検査を行う(推奨クラスI)。なお、GFRはイヌリンクリアランスから求めるのがゴールドスタンダードではあるが、日常臨床では血清クレアチニン値を基に推定式でeGFRとして算出される。しかし、ACHDでは血清クレアチニン値と異なり、年齢や性別、人種、筋肉量の影響を受けない血清シスタチンC値を用いてのeGFRの使用も考慮する⁴⁵⁷⁾。Fontan術後症例では筋肉量が少ないこともあり、血清シスタチンC値から求めたeGFRが予後予測に有用であったと報告されている^{451, 458)}。しかし、血清シスタチンC値は肝機能の影響も受け、肝障害の可能性のあるFontan術後症例では検証も必要である。

CKDの診断と重症度分類で国際的にはアルブミン尿が用いられるが、本邦の保険診療ではアルブミン定量(尿)は糖尿病性腎症第1期または第2期のものに限定されているため、尿蛋白定量と尿中クレアチニン値(Cr)測定から求めた尿蛋白/Cr比(g/gCr)で蛋白尿を評価する⁴⁵⁶⁾。

腎動脈の超音波検査から求められるrenal restrictive indexは臓器障害の非侵襲的な指標として有用である可能

性があり、Fontan術後症例での予後予測に有効であったと報告されている⁴⁵⁹⁾。

ACHDの腎機能低下に対する特異的な治療法は確立されていない。食事指導に加えて、減塩や適切な血糖値コントロール、禁煙、肥満を避ける、脱水を避ける、などの生活習慣の改善を行う。また、すでに腎機能の低下している症例ではACE阻害薬やARB、非ステロイド性抗炎症薬、利尿薬や一部の抗不整脈薬など、腎機能に影響を与える内服薬の適応を十分に考えて、必要であれば見直しも行う^{238, 456)}。さらに、造影剤の使用は適応を十分に考え、最小限にとどめる。必要に応じて腎臓内科専門医とも緊密に連携して診療にあたる。

4.2

先天性心疾患の特殊性

CHDにおける生活習慣病の診断基準は明らかではない。本項目でも成人における既報の診断基準値を採用している。ただ、CHDでは前述のように生活習慣病やCKDが特殊な病態に起因することもあり、今後はCHDの予後を勘案した、よりCHDに適した診断基準の確立が望まれる。同様に治療の目標値についても、CHDの病態や予後を踏まえて設定することが期待される。

5.

aortopathy

5.1

病態と管理

5.1.1

成因

肥満や糖脂質代謝異常などの生活習慣病に伴う内皮機能障害や動脈硬化は、大動脈の拡大、硬度(stiffness)の上昇を惹起し、大動脈瘤・大動脈解離合併のリスクを生じ、このstiffnessの上昇が心室負荷、冠循環障害、高血圧の原因となる⁴⁶⁰⁾。また、大動脈のstiffnessと運動耐容能との関連も指摘されている⁴⁶¹⁾。生活習慣病による二次的な心血管病の予防は若年CHD患者でも重要と考えられる。

健常成人における正常上行大動脈の拡大率は0.07～0.02 mm/年程度であり⁴⁶²⁾、加齢性変性・動脈硬化により大動脈壁の組織学的変性を示す。病理学的には弾性線維の構築の乱れ(断裂、消失)、細胞外基質の増生・劣化、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMPs)の過活性による血管平滑筋細胞のアポトーシスなどの変化を特徴とする嚢胞

状中膜壊死(cystic medial necrosis)を呈する⁴⁶³⁾。若年者であってもCHD術後遠隔期においては、ときに大動脈が拡張して瘤化・解離を生じたり、上行大動脈基部拡大による二次性の大動脈弁閉鎖不全を合併したりすることがある。この大動脈拡大を呈しやすい病態をaortopathyと呼び、病理学的には上記と同様の変化を認める。

遺伝性aortopathyの病態で代表的な疾患はMarfan症候群やMarfan類縁疾患である。分子レベルでは微小線維(microfibril)の主要構成成分であるフィブリリン1の異常があり、フィブリリン1遺伝子のさまざまな変異が知られている⁴⁶⁴⁾。またフィブリリン1が形質転換増殖因子β(TGF-β)をtransformするシグナルを過剰に出すことが、それら病態の原因として報告されている⁴⁶⁴⁾。CHD関連aortopathyの代表的な疾患としては、大動脈弁二尖弁、大動脈縮窄、Fallot四徴をはじめとする円錐動脈幹異常疾患群、チアノーゼ性CHDの一部、Fontan手術後、左心低形成などがあげられ(表21)¹⁾、病理学的には上記の嚢胞状中膜壊死を呈する。二尖弁では大動脈平滑筋細胞アポトーシス、MMP活性上昇、弾性線維断裂、フィブリリン1低下、TGF-β過剰発現なども報告されているが⁴⁶⁵⁾、一般的にCHDは明らかな単一遺伝子疾患ではないと考えられている。

大動脈拡張に至る因子として遺伝的要素に加え、容量負荷などの血行動態、炎症性変化、術後変化などが複雑に交絡するのがaortopathyの経過である。大動脈への容量負荷や圧負荷、さらには二尖弁による血流異常がもたらすずり応力の変化など、血行動態的因子の関与の重要性が指摘されている^{463, 465)}。さらに血行動態的因子は機械的刺激伝達として、大動脈壁の変性をもたらす種々の経路を活性化して、直接的に大動脈壁変性に関与している可能性も指摘されている^{466, 467)}。種々の大動脈容量・圧負荷は血管壁を繰り返し過伸展させ、平滑筋細胞・線維と接着分子の相

表 21 大動脈拡張を伴うことの多い先天性心疾患 (Marfan 症候群を除く)

大動脈二尖弁 (Ross 手術後も含む)
大動脈縮窄
総動脈幹
肺動脈狭窄・閉鎖に心室中隔欠損を伴うチアノーゼ性先天性心疾患
Fallot 四徴
両大血管右室起始
完全大血管転位
単心室
Fontan 手術後
左心低形成症候群

(日本循環器学会, 2017¹⁾より)

相互作用から TGF- β を介して炎症性細胞を活性化させる^{466,467)}。また、ずり応力は中膜変性を助長する^{466,467)}。外科治療により大動脈容量負荷が軽減されても、拡張した大動脈は硬く、後負荷増大と脈圧上昇をきたし、血管ストレスは残存して病態はさらに進行すると考えられている⁴⁶³⁾。

5.1.2 診断と管理

表 22 遺伝性大動脈疾患の外科手術の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
Marfan 症候群では、大動脈基部または上行大動脈径 ≥ 50 mm の症例に行う。	I	C
Marfan 症候群では、大動脈解離の危険因子*を有する、大動脈基部または上行大動脈径 ≥ 45 mm の症例に考慮する。	IIa	C
Marfan 症候群で妊娠希望の女性では、大動脈基部または上行大動脈径 ≥ 40 mm の場合に考慮する。	IIa	C
Loeys-Dietz 症候群では、Marfan 症候群よりも大動脈基部または上行大動脈径がより小さい場合でも考慮する。	IIa	C
Marfan 症候群の下行・胸腹部大動脈病変では、TEVAR よりも左開胸下の外科手術を優先的に考慮する。	IIa	C
Marfan 症候群では、大動脈基部または上行大動脈径 ≥ 45 mm の症例に考慮してもよい。	IIb	C
Marfan 症候群では、大動脈解離の危険因子*を有する、大動脈基部または上行大動脈径 40~45 mm の症例に考慮してもよい。	IIb	C

*大動脈解離の家族歴、大動脈拡大速度 ≥ 5 mm/半年、重症の大動脈弁閉鎖不全症、妊娠希望など

TEVAR：胸部大動脈ステングラフト内挿術

【2020年改訂版 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドラインからの変更点】

表 49 の各項目の引用文献番号と他の表の参照指示を削除。

(日本循環器学会ほか、2020⁴⁶⁸⁾より改変)

これらの疾患の診療において画像診断の役割は重要であり、心エコー法では描出範囲が限られているため、CT または MRI での評価が有用である。また血圧のコントロールはすべての aortopathy において重要である。aortopathy を有する CHD においては中心動脈圧が高く、また大動脈縮窄のように安静時は正常血圧であっても運動時に血圧の異常な上昇を認める疾患群もある¹⁾。大動脈壁の stiffness や伸展性 (distensibility) の評価のために、どのような検査をどのような頻度で定期的に行うかに関しては、エビデンスに乏しい。

CHD の aortopathy に関する内科治療についてもエビデン

スは乏しい。Marfan 症候群の aortopathy に対し β 遮断薬を処方する施設が多いが、その有用性に関して結論はでていない。最近における TGF- β の過剰活性化の知見から、TGF- β を抑制する作用を有するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の投与が行われることもあるが⁴⁶⁹⁾、aortopathy に対する ARB の効果に関しても結論がでておらず、 β 遮断薬単独か ARB 単独か、あるいは両者の併用かに関してのランダム化試験が現在進行中である。二尖弁や Fallot 四徴の aortopathy における TGF- β の関与についての報告からは、理論的には ARB が有効な可能性があるが、エビデンスが乏しく結論はでていない。

外科的手術に関してはガイドラインにより多少の違いがあるが、Marfan 症候群では大動脈径が 50 mm 以上、または継続的拡張が認められる場合が手術適応とされる^{1,468,469)} (表 22)。近年は人工弁と人工血管を組み合わせた複合グラフトを用いる Bentall 手術のみならず、自己弁温存大動脈基部置換術 (David 法や Yacoub 法) が行われている。チアノーゼ性 CHD 修復術後の大動脈拡張に対する大動脈形成手術は、「成人先天性心疾患診療ガイドライン (2017 年改訂版)」では大動脈径の 55 mm を超える拡張が認められる場合に推奨されている¹⁾。二尖弁に関しては大動脈弁疾患の合併や高リスク群などにより基準が異なる^{1,468)}。

5.2

先天性心疾患での特殊性と代表的疾患

CHD 関連の aortopathy の代表的な疾患としては、大動脈二尖弁や大動脈縮窄、Fallot 四徴をはじめとする円錐動脈幹異常疾患群などが挙げられる。遺伝的な背景による組織学的な変化 (嚢胞状中膜壊死) は似ているが軽度であり、大動脈解離や大動脈瘤の頻度は Marfan 症候群に比べてはるかに低く、組織学的異常に加えて特異な血行動態 (容量負荷、圧負荷、壁ずり応力など) が影響を及ぼしていると考えられている⁴⁶⁵⁾。一般的に Marfan 症候群では大動脈拡大は通常バルサルバ洞から始まるが、CHD の代表的疾患である大動脈二尖弁では上行大動脈から始まる。また CHD の aortopathy は上行大動脈にのみ高度拡張を認めるなど、Marfan 症候群とは違いがある⁴⁷⁰⁾。

進行性大動脈拡張の危険因子として、Fallot 四徴では男性、右大動脈弓、高度肺動脈狭窄 (肺動脈閉鎖)、修復時高度チアノーゼ、修復時高年齢、大動脈肺動脈吻合術の既往、吻合術後長期間経過、修復時大動脈高度拡張が挙げられる⁴⁷¹⁾。肺動脈狭窄や閉鎖を伴うチアノーゼ型 CHD は、修復前は肺動脈血流量に比べ大動脈血流量が多く、特に大動脈肺動脈吻合術を行った場合は上行大動脈血流量が増加する。この特異的な血行動態が幼少期に長期間

続いた場合には、大動脈がより拡大しやすい血行動態であると考えられる。大動脈基部や上行大動脈が拡大することにより、二次性の大動脈弁閉鎖不全が生じる。さらに拡大した大血管のstiffnessは後負荷の原因となりうるため、いわゆるventricular-aortic decouplingを生じうる。

5.2.1

大動脈二尖弁

成人大動脈二尖弁症例の約50～87%に上行大動脈の拡大を認め、年0.3～2.0 mmの拡大が認められる一方で、約40%の症例は数年間変わらないと報告されている^{470, 472}。また大動脈解離の発生率は3.1/10000人・年で健常人の8.4倍とされている^{470, 472}。組織学的異常はMarfan症候群と似ており、中膜壊死、MMPの上昇、フィブリリン1の減少などを認める。この組織学的な異常は特に偏向性ジェットが当たる壁ずり応力上昇部位に著明に認められることから⁴⁷³、組織学的異常+血行動態の異常が大動脈二尖弁のaortopathyの原因と考えられている。弁の癒合位置によりジェットの向きと渦流やらせん流の形成が異なることがわかっており^{465, 473}、右・左冠尖癒合の二尖弁では上行大動脈、右・無冠尖癒合の二尖弁では大動脈弓まで拡大を認める^{465, 473}。

aortopathyの治療に関しては多くの施設がβ遮断薬を使用しており、ARBが有用な可能性はあるが、エビデンスに乏しい。手術適応に関しては各ガイドラインで若干の相違があり、危険因子がなければ、大動脈径55 mm以上または年5 mm以上の拡大、リスクがある場合（拡大速度が速い、高血圧、家族歴、妊娠希望など）には50 mm以上、大動脈弁置換を施行する際には上行大動脈径45 mm以上で、上行大動脈置換を考慮するとしているガイドラインが多い^{1, 469, 474}。

5.2.2

大動脈縮窄

大動脈縮窄症例の約60%に大動脈二尖弁を認め、組織学的異常は大動脈二尖弁に準じる。そのため、乳児期の早期の修復術後もaortopathyを認める。修復術後は大動脈瘤を約14%、大動脈解離または破裂を2.5%に認め、複雑

型大動脈縮窄のほうが単純型よりも上行大動脈の拡大速度が速いと報告されている^{475, 476}。大動脈弓が急峻な場合には圧脈波反射により大動脈壁ずり応力や弾性異常が亢進し、上行大動脈が拡大するとの報告がある⁴⁷⁷。大動脈二尖弁を合併しない大動脈縮窄のaortopathyに対する薬物治療はエビデンスに乏しい。

5.2.3

円錐動脈幹異常

円錐動脈幹異常を呈する病態としてFallot四徴、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖、両大血管右室起始、完全大血管転位などが挙げられる。上行大動脈の組織学的異常はMarfan症候群に似ているが程度は軽く、一般的に大動脈解離のリスクは低く、10.5/100000人・年である（vs健常人10/100000人・年）⁴⁷⁸。

Fallot四徴は、修復術前の容量負荷（右室流出路狭窄に伴う右左短絡など）と組織学的な異常がaortopathyに関与しているとされている⁴⁷¹。大動脈拡大は成人修復例の7～15%に認め、大動脈解離は上行大動脈径>70 mmの症例が多いが、53 mmでの解離の報告が1例ある⁴⁷⁹。

完全大血管転位に対する動脈スイッチ手術後の成人例において50～65%に上行大動脈拡大を認め、3～15%に中等度以上の大動脈弁逆流を認める⁴⁸⁰。1980年代以降、動脈スイッチ手術が行われており、まだ中年層以上の患者が存在しないため、aortopathyの術後遠隔期合併症に関しては不明である。

5.2.4

その他の先天性心疾患

Ross手術後の上行大動脈拡大の発生率は高く、術後12年で約20%に大動脈拡大を認め、少なくとも4例の解離の報告がある³⁸。左心低形成症候群（HLHS）に対するNorwood手術後の大動脈の弾性低下と上行大動脈・大動脈弓の拡大が報告されており、術後症例の約61%に大動脈弁（生来の肺動脈弁）逆流を認め、数例の解離の報告がある⁴⁸¹。Fontan手術後の大動脈解離はごくまれであり、現時点では1件の解離による死亡報告がある⁴⁸²。

第3章 遠隔期管理をめぐる諸問題

1.

感染性心内膜炎

CHDの遠隔期診療において感染性心内膜炎 (IE) は発症率、致死率のいずれの観点からも主要な課題である。IEの発症率は一般人口で5.1～8.6/10万人・年⁴⁸³⁻⁴⁸⁵⁾、CHD小児期では44/10万人・年、成人期では110/10万人・年⁴⁸⁶⁾である。CHDにおけるIE予測危険率は40歳までに2.4%、60歳までに4.7%⁴⁸⁶⁾にも上り、致死率は1.9～9%と高い^{487, 488)}。

CHDのIE合併例では外科的治療を要する場合が67%⁴⁸⁹⁾と高率である。外科的治療のタイミングについて、近年では塞栓症予防の観点から知見が集積している⁴⁹⁰⁾。特に、脳梗塞では早期介入の優位性⁴⁹¹⁾が示されている一方、脳出血では早期介入は避けるべき^{490, 492)}である。近年、世界的にIEの発症率は特に高齢者で上昇しており⁴⁸⁵⁾、CHD術後遠隔期患者の高齢化とともに、今後ますます患者指導、適切な予防的抗菌薬投与、早期診断、治療介入の重要性が注目されている。現在、IEに対する各国のガイドラインの推奨は異なり、その改訂後の疫学的変遷の報告が集積されつつある^{485, 493)}。本項では日本循環器学会のIEおよびCHDに関するガイドライン^{1, 180, 494)}に準拠しつつ、近年のエビデンスにもとづいて改変を加え、CHD遠隔期に絞って推奨を述べる。

1.1

発症率と予後による分類

CHDのIE発症率と致死率は高く、CHD遠隔期診療における主要な課題といえる。特に、IEの既往、人工弁、CHD複雑性高度が危険因子であり、10年間の累積発症率はそれぞれ8.8%、6.0%、1.3%である⁴⁹⁵⁾。背景因子をマッチさせた対照群に対して、IE既往では65.4倍、人工弁では19.1倍のハザード比である⁴⁹⁵⁾。CHDの基礎疾患や治療・既往などの背景因子によって、IE感染リスクが高いものと、一般人口と比べて同等とみなせるものとに分類される⁴⁹⁶⁾。さらにIE感染を契機として死亡を含む重篤な結果を招く可

能性の高い一群を高度リスク群、そうでないものを中等度リスク群と分け、予防的介入の推奨の基準とする⁴⁹⁴⁾。欧米のガイドラインでは高度リスク群のみに抗菌薬の予防的投与を推奨している。

一方、本邦の「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン」⁴⁹⁴⁾では高度リスク、中等度リスクともに抗菌薬の予防的投与を推奨している。近年、欧米ではIE発症後の予後に関する新知見^{495, 496)}をもとに、先天性弁膜症（大動脈二尖弁など^{497, 498, 498a)}）の患者に対して、高度リスク群と同様に抗菌薬予防的投与の対象とすべきとの報告がなされている。これは、本邦のIEガイドライン⁴⁹⁴⁾の中等度リスク群に対する予防的抗菌薬投与推奨の妥当性を支持するものである。これらを踏まえ、本ガイドラインでは本邦のIEガイドラインと同じく、高度リスク群、中等度リスク群ともに抗菌薬の予防的投与を推奨する (表23)。

1.2

手技、処置による発症リスクと予防

表 23 先天性心疾患術後遠隔期における感染性心内膜炎のリスクと、高リスク手技に際しての予防的抗菌薬投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
高度リスク群（感染しやすく、重症化しやすい患者）の高リスク手技・処置に対し予防的抗菌薬投与を行う。				
<ul style="list-style-type: none"> ・生体弁、機械弁による人工弁置換術患者、弁輪リング装着 ・感染性心内膜炎の既往 ・姑息的吻合術や人工血管使用例を含む未修復チアノーゼ型先天性心疾患（単心室、完全大血管転位、Fallot 四徴症など） ・手術、カテーテルを問わず人工材料を用いて修復した先天性心疾患で修復後6ヵ月以内 ・パッチ、人工材料を用いて修復したが、修復部分に遺残病変を伴う場合（術後期間を問わない） ・大動脈縮窄 	I	B	A	II
中等度リスク群（必ずしも重篤とならないが、心内膜炎発症の可能性が高い患者）の高リスク手技・処置に対し予防的抗菌薬投与を考慮する。				
<ul style="list-style-type: none"> ・高度リスク群、低リスク群を除く先天性心疾患 ・大動脈二尖弁を含む先天性弁膜症 ・閉塞性肥大型心筋症 ・弁逆流を伴う僧帽弁逸脱 	IIa	C	B	III
感染の危険性が特に高くない群（一般の人と同等の危険率）に対しては予防的抗菌薬投与を行うべきではない。				
<ul style="list-style-type: none"> ・単独の二次孔型心房中隔欠損 ・術後6ヵ月を経過し残存短絡を認めない心室中隔欠損または動脈管開存 ・冠動脈バイパス術後 ・弁逆流を合併しない僧帽弁逸脱 ・生理的、機能的または無害性心雑音 ・弁機能不全を伴わない川崎病既往 	III	C	C2	IVa

[感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン(2017年改訂版)からの変更点]

表29にMindsの推奨グレードとエビデンス分類を追加。高度リスク

群で「人工弁術後」を「生体弁、機械弁による人工弁置換術患者、弁膜リング装着」に記述変更、「姑息的吻合術や人工血管使用例を含む未修復チアノーゼ型先天性心疾患」に「(単心室、完全大血管転位、Fallot四徴症など)」を追加、「パッチ、人工材料を用いて修復したが、修復部分に遺残病変を伴う場合」に「(術後期間を問わない)」を追加、中等度リスク群で大動脈二尖弁について、「大動脈二尖弁を含む先天性弁膜症」を追加。

(日本循環器学会・2018⁴⁹⁴⁾より改変)

観血的な医療手技・処置はIE発症の観点から表24⁴⁹⁴⁾のようにリスク分類される。

高度リスク手技時の予防的抗菌薬投与を、高度リスク群には強く推奨、中等度リスク群に対しても弱く推奨し、一方、低リスク群においては推奨しない⁴⁹⁴⁾。予防的抗菌薬投与について、欧米のガイドラインは高度リスク群のみに推奨⁴⁹⁹⁾あるいは原則推奨しない⁵⁰⁰⁾など消極的であるのに対し、本ガイドラインは推奨度が強い。これは中等度リスク群であっても、本邦でもIE関連致死率が決して低くないこと⁴⁸⁷⁾、中等度リスク群と高度リスク群との差は明確でなく変遷もあること⁴⁹⁶⁾が根拠となる。ただし、抗菌薬により副作用や耐性菌が生じる負の側面、疾患や手技により発症率に違いがあること、抗菌薬の有用性は科学的根拠に乏しいことなどから、すべての症例、あらゆる観血的手技に対する画一的な予防的抗菌薬投与は推奨されない。予防的に投与する抗菌薬についての詳細は日本循環器学会の「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン」⁴⁹⁴⁾を参照されたい。

心臓手術の周術期のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染リスク低減のため、術前の鼻腔内MRSAスクリーニング(推奨クラスI、エビデンスレベルA)、ペースメーカーなどのデバイス留置前の予防的投薬(推奨クラスI、エビデンスレベルB)、外科的およびカテーテルによる人工弁などの人工物留置前の予防的投薬(推奨クラスIIa、エビデンスレベルB)が推奨される¹⁾。

1.3

口腔内衛生と生活指導

抗菌薬の予防的投与には未だ議論がある一方、口腔内衛生を保つことの重要性は共通認識である。口腔内衛生環境とIEは関連⁵⁰¹⁾しており、歯磨き、フロスの使用、定期的歯科検診が推奨される。口腔内洗浄液(マウスウォッシュ)はIEの主要原因細菌を減少させる⁵⁰²⁾が、IE発症予防に有効であるという報告はない。生活指導として、ピアスや刺青をしないこと、アトピー性皮膚炎では皮膚ケアの指導を行う¹⁾。成人外来への移行教育と日常診療において、繰り返し患者自身にIEリスクを理解させたうえで、セルフケアを指導することが重要である。

表 24 手技・処置の感染性心内膜炎発症リスク

1. 高リスク手技・処置
<ul style="list-style-type: none"> ・ 歯科口腔外科領域：出血を伴い菌血症を誘発するすべての侵襲的な歯科処置（抜歯などの口腔外科手術・歯周外科手術・インプラント手術、スケーリング、感染根管処置など） ・ 耳鼻科領域：扁桃摘出術・アデノイド摘出術 ・ 心血管領域：ペースメーカーや植込み型除細動器の植込み術
2. 高から中リスク手技・処置
<ul style="list-style-type: none"> ・ 局所感染巣に対する観血的手技：膿瘍ドレナージや感染巣への内視鏡検査・治療（胆道閉塞を含む） ・ 心血管領域：人工弁や心血管内に人工物を植え込む手術 ・ 経尿道的前立腺切除術：とくに人工弁症例
3. 中リスク手技・処置
<ul style="list-style-type: none"> ・ 消化管領域：食道静脈瘤硬化療法、食道狭窄拡張術、大腸鏡や直腸鏡による粘膜生検やポリープ切除術、胆道手術 ・ 泌尿器・生殖器領域：尿道拡張術、経膈分娩・経膈子宮摘出術、子宮内容除去術、治療的流産・人工妊娠中絶、子宮内避妊器具の挿入や除去 ・ 心血管領域：心臓カテーテル検査・経皮的血管内カテーテル治療 ・ 手術に伴う皮膚切開（とくにアトピー性皮膚炎症例）
4. 低リスク手技・処置
<ul style="list-style-type: none"> ・ 歯科口腔外科領域：非感染部位からの局所浸潤麻酔、歯科矯正処置、抜髄処置 ・ 呼吸器領域：気管支鏡・喉頭鏡検査、気管内挿管（経鼻・経口） ・ 耳鼻科領域：鼓室穿孔時のチューブ挿入 ・ 消化管領域：経食道心エコー図・上部内視鏡検査（生検を含む） ・ 泌尿器・生殖器領域：尿道カテーテル挿入、経尿道的内視鏡（膀胱尿道鏡、腎盂尿管鏡） ・ 心血管領域：中心静脈カテーテル挿入

（日本循環器学会、2018^{494）}より作表）

1.4

診断

修正 Duke 診断基準⁵⁰³⁾はCHD術後遠隔期にも有用である（エビデンスレベルC）。CHD術後遠隔期での合併症は、弁逆流悪化、心不全、弁輪部膿瘍、人工弁機能不全、全身塞栓、脳塞栓、不整脈、膿瘍形成、細菌性動脈瘤で、約50%に認める（エビデンスレベルC）⁴⁸⁷⁾。画像診断では、人工物感染が多いこと、右心系での感染が少なくないことを念頭に、経胸壁心エコー法で十分な診断が得られないときには経食道心エコー法（推奨クラスI）、造影マルチスライスCT（推奨クラスIIa）、頭部MRIにより仮性瘤、弁周囲膿瘍、肺膿瘍、細菌性動脈瘤、中枢神経系塞栓、出血、脳膿瘍の検出に努める⁴⁹⁴⁾。他の方法で確定診断がつかない場合、ガリウムシンチグラフィは実施してもよい（推奨クラスIIb）⁴⁹⁴⁾。人工物がある患者では¹⁸F-FDG PET/CTが有用である（推奨クラスIIa）⁴⁹⁴⁾。

1.5

治療

内科的・外科的治療は、日本循環器学会の「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2017年改訂版）」

に準じる⁴⁹⁴⁾。外科治療は心不全、感染コントロール不十分、膿瘍、塞栓症の高リスク状態であって、頭蓋内出血や昏睡・重度障害を伴う脳梗塞や重症併存症がない場合などに考慮する⁴⁹⁴⁾。特に人工物を用いた短絡や心内導管の感染の治療は困難なことが多い。

手術の時期としては可能なかぎり早期が推奨される^{490, 491)}。手術に伴う脳神経合併症のリスク、手術時期が遅れることによる塞栓症のリスク、術後の感染防御の対策など総合的に判断する必要がある。

2.

運動

小児の健全な心身の発育には良好な心肺機能を基礎とする体力の育成が欠かせない。このことはCHDを有する小児においても、日常管理、学校生活管理を行ううえで重要である。運動は成長期の小児での呼吸・循環器系の発育・発達のみならず、成人では脂質、糖代謝を含めた代謝系^{504, 505)}、免疫系、さらには精神発達の面からも⁵⁰⁶⁾、その有用性は立証されている。その意味からも、CHDを有する患者の長期にわたる管理の中で、運動を含む生活指導は

小児循環器科医、循環器内科医やACHD専門医の大きな役割の一つである。しかし、運動関連の心イベントも多いことを考慮すれば⁵⁰⁷⁻⁵¹⁰、適切な運動種目や運動量などを具体的に考慮して日常診療を進めなければならない。

2.1

運動能力の評価法

運動能力の評価はトレッドミルやエルゴメータを用い、呼吸ガス分析を併用した心肺運動負荷試験で運動時間と最高酸素摂取量 ($\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$) を測定することができれば理想的である。しかし、費用や人員の理由から容易に運動負荷試験を施行できない施設もある。このような場合、重症度の比較的高い患者においては6分間歩行試験が有用である^{511,512}。6分間歩行試験による評価は、肺高血圧や心不全などが高度で最大負荷をかけることの危険が大きい場合に、特に有用である。また、Health-Behavior Scale-Congenital Heart Diseaseのように、日常生活の活動度などをスコア化し、定量的に評価する方法も報告されている⁵¹³。

健常小児では運動負荷試験は5、6歳から施行可能であり、就学時の生活指導、管理に有用な情報となりうる。運動能にはいわゆる体力としての有酸素運動能と、比較的体力を必要としない運動技量とがある。日常生活では体力に加えて運動技量も重要であるが⁵¹⁴、現時点ではその客観的な評価法は普及していない。

2.2

先天性心疾患患者の運動能力

心室中隔欠損や心房中隔欠損 (ASD) などの単純なCHD術後患者の運動耐容能は健常人と差がない。成人の未治療ASD患者の運動耐容能は対正常60%前後との報告が多く、年齢、肺体血流比 (Qp/Qs)、右室圧がその規定因子となる。術後、運動耐容能は徐々に改善され、遠隔期ではほぼ正常域に回復する⁵¹⁵⁻⁵¹⁷。手術適応外や自然閉鎖して手術を施行しなかった心室中隔欠損患者の $\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$ は正常と同等であり、閉鎖術を行った心室中隔欠損患者も、術後は正常とほぼ変わらない運動耐容能を有する⁵¹⁸。

Fallot四徴の術後患者は多くは日常生活上の制限を自覚していないが、運動耐容能を測定すると対正常70%前後と低い。こういった差異がみられることは、何らかの治療的介入を行うときに、自覚症状を指標にしても必ずしも適切でない可能性があることを示している⁵¹⁹。運動耐容能低下の規定因子として多くのものが指摘されているが、主なものは加齢、手術時年齢、心拍変時能、呼吸機能、肺動脈逆流、両心室機能などである⁵²⁰。

Ebstein病では、手術適応となる症例の場合、 $\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$

はおおむね対正常50～60%とする報告が多い。術後にNYHA心機能分類での改善はみられるが、 $\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$ の改善は限定的であり、多くは正常までは回復しない⁵²¹。同じ右室容量負荷疾患でもASD術後では正常に回復することと対照的である⁵²²。無症候性のEbstein病の小児でも、運動耐容能の低下は大部分の症例にみられ、酸素飽和度と左室容積に関連している⁵²³。

Fontan手術後患者の運動耐容能の低下には多くの要素が複雑に関与している^{217,524}。低心拍出量と心拍増加不足がその根底にあるが、背景には心交感神経活性の異常や血管機能異常、神経体液因子、心室拡張能、圧受容体、化学受容体などの要素が多様な影響をもたらしている。多くの報告で患者の $\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$ は対正常60%前後である。 $\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$ は予後予測の指標としても多くの研究がなされている。心拍数については、安静時にはむしろ正常より10%程度高値だが、最大心拍数は正常より低い。

2.3

運動と不整脈

一般的に心疾患のない小児や若年成人の上室・心室期外収縮の出現頻度は、運動強度の増大に伴い減少するか消失することが多い。しかし、CHD患者、特に術後患者では運動中にこれらの不整脈が増加、またはその重症度が増悪することがあるので、注意を要する。したがって、手術後の患者が運動競技やレクリエーション活動に参加する場合には、運動負荷試験またはホルター心電図検査で不整脈出現とその重症度を確認することが推奨される。特に、成人期に達した複雑CHD術後患者では不整脈は比較的多く観察されることから、これらの患者では運動・活動参加の際には事前に運動負荷試験を施行することが望ましい (推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。

運動能と不整脈の重症度は必ずしも関連しない。また、これらの評価法では必ずしも日常活動を正確に反映しているとはいえず、心イベントを予測できないこともありうる³³⁹。したがって、各患者の状態を十分考慮したうえで無理のない運動活動への参加を考えるべきである。また、学校においては自動体外式除細動器の設置と学校スタッフへの心肺蘇生トレーニングが推奨される⁵⁰⁹。

2.4

運動心肺指標とその臨床的意義

2.4.1

心拍数

運動中の心拍応答を規定する主要な因子は、体温、洞機能、心臓自律神経活動である。運動中の心拍増加不良に

は洞結節機能低下が関与することがある。多脾症候群、Senning手術など心房内操作を伴う手術、三尖弁閉鎖不全などによる右房拡大は洞機能低下の要因となる⁵²⁵⁾。

また、運動中の心拍数増加不良と運動回復早期の心拍減衰の遅れは、他の成人循環器疾患と同様にACHDにおける将来の心イベントの予測に有用である⁵²⁶⁾。CHD術後患者では開胸手術の影響で除神経が起こることは避けられず、心臓自律神経活動には程度の差はあれ障害があることが多い^{527, 528)}。特に副交感神経機能の障害が中心となると、運動初期や軽運動中の心拍数増加が著しく低下することもあるため、CHD術後患者では心拍数から術後状態を把握する際には注意しなければならない。右室流出路再建術後やFontan術後患者の心拍応答はいずれでも低下し、運動回復早期の心拍減衰も小さい^{529, 530)}。

2.4.2 血圧

血圧は末梢血管抵抗と心拍出量により決定される。運動時の最大収縮期血圧は運動時最大心拍出量と関連が深く、運動中の収縮期血圧の低下ないし増加不良は心拍出量の増加が不十分であることを示唆する。複雑CHD術後では遺残する血行動態の異常によって血圧上昇が不良になることがある。特に運動誘発性低血圧は心室細動のリスクを高める⁵³¹⁾。

大動脈縮窄術後では安静時の上下肢血圧差を測定し、最大負荷直後に再び測定して最大上下肢血圧差を記録しておく。また、安静時に高血圧がなくても運動時に出現することがあるので、注意する^{415, 532-534)}。遺残縮窄例や修復術時年齢が高い場合は高血圧発症と関連することがあるとされるが、そうでない症例でも高血圧が存在することが少なくない。大動脈弓の形態が運動時高血圧に与える影響は不明確で⁵³⁵⁾、軽度の大動脈縮窄でも運動中の血圧上昇の危険因子になりうる⁵³⁶⁾。持続する高血圧に対しては臓器障害予防の観点から降圧療法が望ましいが、運動時の血圧を考慮した治療基準は定められていない。有意な狭窄部がない患者で高血圧に関連した心室筋肥大が疑われた場合には、減塩指導、肥満の改善など適切な生活指導とともに、薬物による降圧療法を考慮する(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。

2.4.3 酸素摂取量

最高酸素摂取量 ($\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$) は心疾患患者の心肺予備能を反映する有用な指標である(表25)。以下の基準で最大負荷に達したと判断されれば、その時の $\dot{V}\text{O}_2$ をもって $\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$ とする。①最高負荷時のガス交換比(=二酸化炭素排泄量/酸素摂取量)が一般には1.09以上(年少児では1.05

以上)⁵³⁷⁾、成人では通常1.20前後であること、②推定最高心拍数に達していること、③Borgスコアで18~19。また、 $\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$ は負荷法やプロトコルによって絶対値が変わるので、各施設での正常値を設定してその対正常%で表示するのがよい。

$\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$ はFallot四徴やFontan術後などの成人CHD術後患者の予後規定因子とされている⁵³⁸⁻⁵⁴⁰⁾。また、成人においては心移植の適応の決定に際し重要な指標とされ、14 mL/kg/min未満が移植の適応基準である⁵⁴¹⁾。しかし、小児期のCHD術後での $\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$ と将来の心イベントとの関連は明確にはされていないため、小児CHDにおける心移植の適応基準値としての14 mL/kg/minの妥当性は不明である^{537, 542)}。

心不全を有する患者では運動時間が比較的良好でも $\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$ は低いことが多い。これは運動中の少ない心拍出量を効率良く作業筋に分布させるように血流分配の変化が生じるためと考えられる。また、安静時の心室駆出率が正常でなくても $\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$ が正常な患者が存在する。血管内皮機能を介した血流分配の調節や運動筋内における酸素抽出能の増加によって末梢組織の循環が維持されれば、心拍出量が正常以下でも高い $\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$ が維持されることがあるからである⁵⁴³⁾。このような順応現象は運動中の酸素負債の増大と関連すると考えられる。

患者の高度なモチベーションを引き出すことが困難な場合や、疾患、患者の状態、年齢によって最大負荷をかけることが危険な場合においては、亜最大負荷で客観的な運動耐容能を推定する指標として、嫌気性代謝閾値(anaerobic threshold: AT)が有用な指標である(表25)。嫌気性代謝閾値は健常人では運動時心拍数120~130/minくらいで達するポイントで、有酸素運動の重要な指標である⁵⁴⁴⁾。また、嫌気性代謝閾値は日常身体活動の指導やリハビリテーションにおける負荷量の決定に重要で、嫌気性代謝閾値に達する30~60秒前の負荷量がリハビリテーション時の目安になる。

これらの客観的な数値指標のほかにも、従来使用されてきたNYHA心機能分類は予後予測にも有用であることが

表25 心肺運動負荷試験の主な指標

指標	定義
最高酸素摂取量 ($\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$)	運動負荷によって得られた最大の酸素摂取量
嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold: AT)	高度の運動負荷による代謝性アシドーシスが生じる直前の酸素摂取量
運動時換気効率 ($\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{CO}_2$ slope)	一定量の二酸化炭素を排泄するために必要な換気量

示されており、患者のQOL評価や予後予測という意味でも、従来のNYHA心機能分類も含めて多角的な評価を行うべきである⁵⁴⁵⁾。

2.4.4 換気効率

換気効率は二酸化炭素 (CO_2) 産生に対する分時換気量 ($\dot{V}_E$) の変化からその効率を表現する指標である (表25)。運動中の二酸化炭素排泄量と分時換気量との直線関係の傾きを $\dot{V}_E/\dot{V}\text{CO}_2$ slope (運動時換気効率) と呼ぶ。そのほか、嫌気性代謝閾値レベルまたは運動時の $\dot{V}_E/\dot{V}\text{CO}_2$ の最小値である minimal $\dot{V}_E/\dot{V}\text{CO}_2$ も指標となる。いずれも正常では30未満である。これらの指標は心不全患者の予後予測因子として peak $\dot{V}\text{O}_2$ よりも感度が高く、ACHD患者での心イベント予測に有用である⁵⁴⁶⁾。心不全や肺循環の異常では、運動中の死腔換気率が高く、 CO_2 を排出するための換気量が増加するため、 $\dot{V}_E/\dot{V}\text{CO}_2$ は上昇し、この slope の勾配は急峻になる。換気効率の低下は中枢性および末梢性の化学受容体感受性の亢進も関係していることが知られているが、CHDではそういった要因以外にも、低酸素血症、肺胞や気道の成長、呼吸筋あるいは特殊な血行動態の影響などを考慮に入れる必要がある⁵⁴⁶⁻⁵⁴⁹⁾。

2.5

心臓リハビリテーションを含む 治療としての運動

小児および成人CHD患者での心臓リハビリテーションの有用性については、これまで多くの報告がある⁵⁵⁰⁻⁵⁵⁴⁾。比較的年少時に運動に参加することで有酸素運動能が向上し、その効果はある程度持続して、精神的な自己確立にも役立つ⁵⁵⁵⁾。また、運動を含むレクリエーションなどの活動に参加することで、精神的な自己確立などに有用である可能性がある⁵⁵⁶⁾。したがって、運動の身体・精神発達への有効性を考慮すれば、禁忌でないかぎり運動・活動への参加は奨励される⁵⁵⁷⁾。ACHD患者では自宅での心臓リハビリテーションが有効であるとの報告が多いが、運動が許容された範囲を逸脱して行われることもありうるため⁵⁵⁸⁾、一定の指導と監視が必要である。

3.

妊娠、出産

CHD患者の多くは、一般と同様に妊娠・出産が可能であるが、複雑CHD修復術後など中等度リスク以上の場合には、妊娠中や出産後の母体や胎児に合併症を認めることが

ある。近年はFontan術後症例をはじめ、これまで妊娠・出産が可能とは考えられていなかった複雑CHDでも児児希望をもつ患者が増加している^{559,560)}。このような母体、胎児ともに高リスクの一部の疾患では、妊娠前の心機能評価、必要があれば修復術または再修復術の検討、適切な避妊法の選択、場合によっては妊娠中断の選択も、必要となってくる。一般健常人と比較すると、CHD修復術後の妊娠は、流産、低出生体重など胎児のリスクも高いことが報告されている⁵⁶¹⁾。最も重要なことは、妊娠・出産を希望する患者と妊娠前から、産婦人科医も交えて妊娠・出産の可能性とリスクを話し合うカウンセリングの機会を持つことである⁵⁶²⁾。

妊娠・出産時には循環動態・血液学的・呼吸機能・内分泌学的・自律神経学的な変化が母体に認められる⁵⁶³⁾。これらの変化が、背景となる疾患の解剖学的特徴、固有の病態にどのような影響を与え、母体と胎児にどのようなリスクを引き起こすかの判断が重要である⁵⁶⁴⁾。妊娠を避けたほうが良いと考えられる高リスク疾患 (表26)⁵⁵⁹⁾は、胎児にとっても高リスクである。これらの疾患では妊娠中や出産後に心不全、不整脈、血栓塞栓、大動脈解離などの合併症を生じる可能性がある。妊娠が心疾患の長期予後に与える影響については十分なエビデンスがないことを、心疾患を有する女性には伝えておくべきである⁵⁶⁵⁾。

詳細は日本循環器学会と日本産科婦人科学会の合同で発表されている、「心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン (2018年改訂版)」⁵⁵⁹⁾を参考にされたい。

4.

移行医療

4.1

移行医療とは

小児期の治療の進歩により、CHD患者の大多数が成人期に到達する時代となった。こうした患者は、修復術後の遺残症、続発症、遠隔期合併症などの医学的問題を有することも多く、成人期以降も継続した医療が必要となる¹⁾。また小児期から成人期への成長過程では、心理的・社会的問題へのケアも重要な課題である。

移行医療 (transition care) とは、慢性疾患を有する個々の小児患者が生涯にわたりもてる機能と潜在能力を最大限に発揮することを目的に、個人の理解度や発達、状況に応じた適切かつ継続的な医療を提供することである⁵⁶⁶⁾。移行医療では、自立により患者自身が受ける医療の自己決定

表 26 modified WHO クラスを用いた母体心血管リスク評価

modified WHO 分類妊娠リスクカテゴリー	母体の危険因子
modified WHO クラス I 母体死亡リスクの増加なし 母体罹病リスクなし、あるいは軽度増加	単純型の軽症肺動脈狭窄、PDA、僧帽弁逸脱
	良好な修復術後である単純型先天性心疾患 (ASD, VSD, PDA, 肺静脈還流異常)
	単発性の心房あるいは心室期外収縮
modified WHO クラス II (妊娠していなければ問題とならないレベル) 母体死亡リスクの軽度増加 母体罹病リスクの中等度増加	未修復の ASD, VSD
	Fallot 四徴症心内修復術後
	ほとんどすべての不整脈
modified WHO クラス II ~ III (個々の状態による) 母体死亡リスクの中等度増加 母体罹病リスクの中等度増加	軽度の左心室機能低下
	HCM
	自己弁あるいは生体弁の弁膜症で WHO 分類 I か IV 以外
	Marfan 症候群 (大動脈拡大なし)
	大動脈二尖弁を伴う大動脈疾患 (大動脈径 < 45 mm)
	大動脈縮窄症術後
modified WHO クラス III 母体死亡リスクの有意な増加 母体の重症罹病リスクの有意な増加 ※ 妊娠禁忌まではいかないが、個々の状態により WHO 分類 IV と同等のこともある。熟練した専門家のカウンセリングが必要。継続の場合は、妊娠全経過中、分娩、産褥期と、心臓・産科ともに集中かつ専門的経過観察が必要	機械弁 (わが国では WHO クラス IV)
	体心室右室
	Fontan 術後
	未修復のチアノーゼ性心疾患 (チアノーゼの程度による)
	その他の複雑型先天性心疾患
	Marfan 症候群 (大動脈径 40 ~ 45 mm)
	大動脈二尖弁を伴う大動脈疾患 (大動脈径 45 ~ 50 mm)
modified WHO クラス IV きわめて高い母体死亡リスク きわめて高い母体の重症罹病リスク ~妊娠禁忌~ ※ 妊娠したら人工妊娠中絶を検討すべき。継続の場合はクラス III に準ずる	肺動脈性肺高血圧 (いかなる原因でも)
	高度な体心室機能低下 (LVEF < 30%, NYHA 心機能分類 III ~ IV 度)
	周産期心筋症の既往と左心室機能低下の残存
	重症僧帽弁狭窄、症候性の重症大動脈弁狭窄
	Marfan 症候群 (大動脈径 > 45 mm)
	大動脈二尖弁を伴う大動脈疾患 (大動脈径 > 50 mm)
	未修復の重症大動脈縮窄症

ASD：心房中隔欠損，HCM：肥大型心筋症，LVEF：左室駆出分画，PDA：動脈管開存，VSD：心室中隔欠損
 (日本循環器学会ほか，2018⁵⁵⁹⁾より)

を行い、健康管理の主体が保護者・医療者から患者自身へと徐々に移行することが期待される⁵⁶⁷⁾。移行後の診療体制に関しては次項 (5. 診療体制) を参照されたい。

4.2

国内外の動向

米国では慢性疾患を有する小児の移行医療の重要性が早期から認識されてきた⁵⁶⁸⁾。2002年には米国小児科学会ほかの4学会より、移行医療の実現を目的とした合同声明が発表された⁵⁶⁶⁾。CHDに関しては、米国心臓病学会の「成

人先天性心疾患診療ガイドライン2008年度版⁵⁶⁹⁾に、移行医療が含まれた。さらに2011年、同学会よりCHDの移行に関する声明 (Best Transition Practices)⁵⁷⁰⁾がなされた。

本邦において移行医療はCHD分野で早期に着目され、日本循環器学会の「成人先天性心疾患ガイドライン (2011年改訂版)」⁵⁷¹⁾にその重要性が記されている。日本小児科学会からも2014年、移行期の患者に関するワーキンググループによる「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」が作成された⁵⁶⁷⁾。その後2017年、日本循環

器学会を含む8学会共同による「先天性心疾患の成人への移行医療に関する提言」⁵⁷²⁾が示された。

4.3

移行医療の考え方

日本小児科学会からの提言⁵⁶⁷⁾では、①自己決定の原則、②年齢により変化する病態や合併症への対応、③人格の成熟に基づいた対応と年齢相応の医療、を移行医療の基本的な考え方と位置付けた。中核となるのは患者の自立と自己決定の尊重である。患者自身が受ける医療の自己決定を行い、健康管理の主体に移行できるようになるためには、小児期から継続した意思決定支援が不可欠である。

「先天性心疾患の成人への移行医療に関する提言」⁵⁷²⁾によれば、この意思決定支援のためには、患者教育のみにとどまらず、患者家族、多職種専門職および社会で情報を共有する必要がある。たとえば、術後患者の年齢に応じて、家族と共有し、自身で理解できる範囲での病気と手術内容を説明する手帳は、情報共有の手段として有用であるが、共通化や普及に課題が残る。また小児期から成人期に至るシームレスな移行医療体系の確立として、成人施設との情報共有、多領域多職種専門職の育成、医療福祉を含めた診療連携体制の整備、ACHD専門医療施設の確立、病診連携や全国規模の診療ネットワーク構築などの重要性が指摘されている。

4.4

移行の現状と課題

重要性の認識にもかかわらず、移行医療の達成は遅れている。複雑CHDを有する重症患者であっても、成人期医療への移行に成功したのは約半数であったとの報告もある⁵⁷²⁾。移行の障壁は、構造・施設・社会・精神認知的な要因に分類され、患者、家族、医療者のおのおのに異なる組み合わせで認められる^{1,573)}。表27に移行医療の課題を示す¹⁾。

近年、CHD患者の移行医療の達成を目的に、移行教育プログラムや移行外来の効果が欧米で検証された⁵⁷⁴⁻⁵⁷⁷⁾。移行の成功につながる可能性が示され、本邦でも移行プログラムの開発が待たれる。

4.5

移行時期

米国ACC/AHAの2008年のガイドライン⁵⁶⁹⁾では、成人期医療への移行プロセスを12歳で開始し、21歳までに終了することを理想としている。10歳代前半に診断、治療、運動制限などを理解し、15～18歳までには移行の重要性、

表 27 先天性心疾患患者に対する移行医療の課題

- 成人期医療に向けた患者教育
- 関心のある内科医、循環器内科医のリクルート
- 成人診療科医の先天性心疾患に対する知識と経験の蓄積
- 小児科循環器医と循環器内科医のシームレスな連携
- 成人先天性心疾患を診療する施設の設立・ネットワークを活かした診療システムの構築
- 疾患の長期予後や生涯歴の解明
- 小児病院におけるスタッフ間の移行への意識の統一
- 患者の社会的自立の困難さへの対策：教育・就職の機会拡充
- 妊娠・出産・遺伝カウンセリングの充足
- 精神心理学的問題・知的障害・発達障害についての医療者の知識不足の改善
- 成人期の社会保障・福祉（健康保険、障害者認定、年金、医療費公費負担）の研究および知識の補足
- 現在ある医療資源の最大限の活用

（日本循環器学会、2017¹⁾より）

診療内容の詳細、生活習慣危険因子、妊娠出産、長期予後、職業選択などについての情報提供が必要となる。実際の移行時期は患者の発達・自立の程度や心疾患の重症度に応じて異なる。年齢による画一的な区分は困難であるので、個々の症例において慎重に移行時期を検討する⁵⁷⁸⁾。

成人診療科（ACHD専門施設あるいは循環器内科）への移行を成功させるためには、チェックリストの活用などにより、患者自身の疾患理解度を確認する必要がある。また小児診療科と成人診療科の間で詳細な患者情報の共有が必要である。複雑な症例では併診期間や共同外来を設ける、専門看護師による移行期支援を行うことなどが有効とされる⁵⁷²⁾。

5.

診療体制

5.1

診療体制の必要性和現状

CHD患者の術後遠隔期の診療体制は長い間、小児科医と心臓血管外科医により維持されてきた。1970～1980年代の人工心肺の確立以降、手術技術が急激に進歩発展し、複雑心奇形を含む多くのCHD患者が成人期を迎えるようになった。近年ではACHD患者の妊娠・出産も珍しくなくなった。しかし、CHDに対するほぼ全ての手術は「根治術」ではなく「修復術」であり、術後遠隔期には再手術や、不整脈・心不全・肺高血圧などの合併症の管理を要する。また、Fontan手術など姑息術に近い手術を受けた患者や、未発見・未治療のまま成人期を迎える患者も存在し、重篤な病態をしばしば認める。

1990～2000年代には複雑心奇形修復術後のACHD患者が増加し、小児科医と心臓血管外科医のみによる診療の困難さが顕在化した。また、ACHDはその病態と新たな成人期疾患の合併から、小児期CHD医療とは一線を画す新たな専門領域と総合的管理が必要とされ⁵⁷⁹⁾、欧米でACHD総合診療体制の整備が進んだ⁵⁸⁰⁻⁵⁸²⁾。

本邦では2007年時点でACHD患者数が40万人とCHD患者全体の半数を超え⁷⁾、以降、毎年約1万人のペースで増加している。保険制度上、成人患者を小児専門病院で診療することも問題視されるようになった。2008年、厚生労働科学研究費補助金難治疾患等政策研究事業「成人に達した先天性心疾患の診療体制の確立に向けた総合的研究」にて、欧米のモデル⁵⁸⁰⁻⁵⁸³⁾を参考に、各地域で**図3**⁵⁸⁴⁾のACHD総合診療体制を確立する事業が始まった。

ACHD総合診療体制とは、各地域のACHD総合診療施設

設、地域中核病院、小児専門病院が連携し、CHD患者を生涯にわたり診療する体制である。ACHD総合診療施設とは、ACHD専門医を中心に循環器内科専門医、小児循環器専門医、心臓血管外科専門医によるACHD専門循環器チームを有し、検査、手術、カテーテル治療、妊娠・出産を含む成人期疾患・病態に加え、心理面や福祉面まで全ての問題を扱える施設である。

ACHD総合診療施設の確立によりACHD患者の死亡率が改善されることが国内外で報告されている^{24, 585)}。2009年に行われた全国調査ではACHD総合診療施設に相当する施設は国内に14施設のみであった⁵⁸⁶⁾。しかし、2011年に本邦の主要循環器内科による成人先天性心疾患対策委員会の設置以降(<https://www.jncvd-achd.jp/>を参照)、ACHD診療に従事する循環器内科が増加し、2019年には日本成人先天性心疾患学会成人先天性心疾患専門医制度

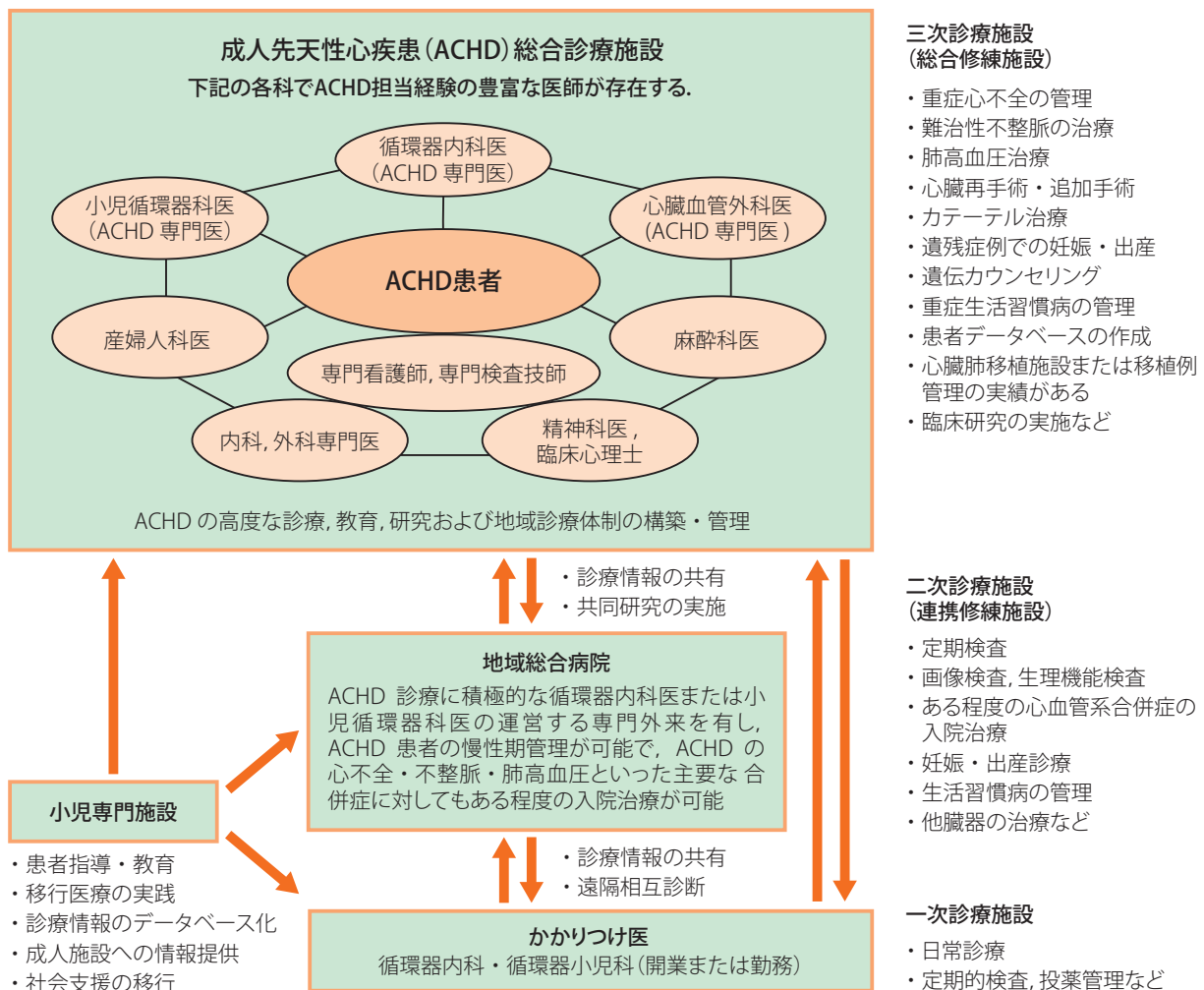


図3 成人先天性心疾患地域総合診療体制

(白石公, 2018⁵⁸⁴⁾より改変)

の開始、全国40の総合修練施設（ACHD総合診療施設に相当）と41の連携修練施設（地域中核病院と小児専門病院に相当）の認定に至った（日本成人先天性心疾患学会のウェブサイト参照、<https://www.jsachd.org/specialist/>）。2021年時点で全国170名の暫定専門医が、各施設でACHD診療と専門医養成に携わっている。しかし、診療体制の地域格差は依然として存在する。地域格差と施設間の診療水準格差の解消が課題である。

ACHD総合診療体制は整備されつつあるが、①従来の診療体制において適切な受診先がなかった、②「修復術」を受けたが当時の主治医から「根治術」であり継続受診は不要と説明された、③継続受診の必要性に対する理解が乏しい、などの理由から、術後遠隔期・成人期に必要な医療を受けていない患者が存在する^{587, 588)}。これらの患者が自覚症状の出現や悪化などにより受診した場合、継続受診していた患者に比べ治療を要するリスクが高いとされる^{589, 590)}。またCHD/ACHD非専門施設の循環器内科やクリニックからACHD総合診療施設に紹介された患者は、受診後に治療を要するリスクが高いとの報告もある^{590, 591)}。ACHD総合診療体制では各地域の非専門施設との連携強化も必要である。さらに、移行期の患者教育が適切な受診行動を促進する^{576, 592)}ことから、移行医療体制の整備も重要である。

5.2

診療体制の活用

ACHD診療体制が機能するためには体制自体の充実に加え、関連学会や各施設などによる診療体制に関する情報提供や、患者・家族による適切な受療行動などを通じた診療体制の活用が不可欠である。以下に具体例を挙げる。

各地域のACHD診療体制に関する情報については、日本成人先天性心疾患学会のウェブサイト（<http://www.jsachd.org/>）、成人先天性心疾患対策委員会のウェブサイト（<https://www.jncvd-achd.jp/>）を参照する。

総合修練施設や連携修練施設がないなど、ACHD診療体制が十分でない地域では、手術記録を含む十分な資料を付したうえで地域の中核病院の循環器内科へ患者を紹介することを考慮する。紹介先はACHD専門医や小児循環器専門医など、CHDに精通した医師が勤務する病院が望ましい。

ACHD専門診療を行っている施設は、ウェブサイトなどでACHD専門医・小児循環器専門医、循環器専門医、心臓血管外科専門医の人数、CHDおよびACHD専門外来の有無と概要、CHDおよびACHDに関する外来・入院診療実績、各種CHD心血管系手術の件数・実績、各種イン

ターベンションの件数・実績、肺高血圧やFontan術後患者などの特殊な難治性病態に関する診療実績を表示する。

6.

移植

6.1

先天性心疾患患者への心臓移植の現状

CHD患者の生存率向上とともに成人期になって重症心不全に陥る症例が認められる。主な対象は体心室機能不全（右室が体心室など）とFontan循環不全である（第4章「13. Fontan手術」参照）。2018年米国AHA/ACCAのCHD診療ガイドラインによる心臓移植の適応を表28³⁾に示す。Fontan循環不全患者では以前考えられていたように、移植後の予後は他の疾患と同等にまで向上したが⁵⁹³⁾、体循環の破綻よりはるか以前に肝障害、腎障害が問題となり、移植適応から外れる可能性がある。

本邦での平均心臓移植待機期間は4年以上で、95%以上が左室補助人工心臓管理下であり、国際心肺移植学会のACHD患者への移植が全心臓移植中の3%であるのに比して、本邦では2020年12月時点で452例中CHDはわずか2例のみである。異常結合心の二心室循環で末期重症心不全に陥った移植対象者に対する左室補助人工心臓装着の報告は、本邦でも散見されてきている。特に機能的修復術を受けた修正大血管転位の成人において5例が報告されており、4例が待機中である。

しかしながらFontan循環で補助人工心臓装着下⁵⁹⁴⁾の安定した移植待機は、欧米でも解決されていない大きな問題である。そのためUnited Network for Organ Sharing (UNOS) では新たなアロケーションシステム（表29）⁵⁹⁵⁾が2018年より採用され、補助循環下の単心室やCHDそのものに優先権が与えられているが、本邦では進んでいない。本邦のCHDに対するガイドライン（心臓移植に関する提言）では左心低形成症候群、心内修復術後の心不全、単心室循環などについての記載があるのみである⁵⁹⁶⁾。

表 28 成人先天性心疾患患者に対する心臓移植の適応

1. NYHA心機能分類IVで姑息術または修復術の適応がない
2. 姑息術では改善されない重度のチアノーゼ
3. Fontan手術後で難治性の心不全、適切な内科・外科治療をもってしても継続する蛋白漏出性胃腸症、プラスチック気管炎
4. 進行性に悪化し、将来的に心臓移植が禁忌となる可能性のある肺高血圧

(Stout KK, et al. 2019³⁾より作表)

表 29 心臓移植レシipientのための新・旧アロケーションシステムの比較

ステータス		病 態
旧	新	
1A	1	経皮的心肺補助装置 退院不可能な経管的ではない外科的に埋め込まれた両心室補助装置 機械的補助循環と致死的心室不整脈
	2	大動脈内バルーンパンピング 退院不可能な外科的に埋め込まれた経管的でない左心補助人工心臓 機械的補助のない状態での心室頻拍・細動 機械的循環補助下における機器の不具合 単心室症に対する全置換人工心臓または両心・右心・左心補助人工心臓 経皮的経管的循環補助 (Impellaなど)
	3	管理下に30日以内に退院できる左心補助人工心臓 血行動態観察下の強心薬多剤または単剤大量の持続投与 血行動態観察下の強心薬単剤投与 7日以上経皮的な心肺補助、あるいは14日以上大動脈内バルーンパンピングや経皮的経管的補助循環 (Impellaなど) 14日以上退院できない経管的でない左心補助人工心臓 合併症を伴った機械的循環補助
1B	4	管理なしに退院できる左心補助人工心臓 血行動態観察なしの強心薬持続投与 再移植 先天性心疾患、コントロールできない狭心症発作のある虚血性心疾患、 肥大型心筋症、拘束型心筋症、心アミロイドーシス
2	5	同一病院で他の臓器移植の待機中
	6	上記以外のすべての心臓移植適応症例

(Liu J, et al. 2020⁵⁹⁵) より)

Copyright © 2020 The Author(s). Transplantation Direct. Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

6.2

疾患別の治療戦略

大血管転位や房室錯位などの異常結合心や内臓逆位での心臓移植は、大静脈・肺静脈の位置異常、大血管の位置異常が正常心を移植する場合に問題となるが、狭窄に影響を受けやすい静脈系、すなわち心房・大静脈の位置異常が特に問題になる。異常結合心に対し正常心を移植する技術的問題については海外のさまざまな報告⁵⁹⁷⁾があるが、定型的な術式が確立されているわけではない。単心室に対する心臓移植は本邦では1例に行われた⁵⁹⁸⁾のみである。ACHDの病態は多様で、その特殊性により個々の症例において移植に至る経緯は異なり、それに応じて治療戦略も柔軟に検討する必要がある。二心室では手術手技上の問題さえ克服できれば、心筋症のように補助循環・移植が可能であるが、今後増加するFontan循環不全患者の治療を

本邦の移植医療の状況⁵⁹⁹⁾と併せて解決していくことが必要である。

Eisenmenger症候群などの肺病変を伴った未修復のACHDで心肺同時移植のみが唯一の解決策となる症例もあるが、本邦では今までに3症例で行われている。そのうち1例のみが複雑CHDのEisenmenger症候群の症例で、他の2例は拘束型心筋症で肺血管抵抗が上昇していた症例であった。本術式は難易度、危険度ともにきわめて高く、また新生児・乳幼児期の診断技術の進歩により、高肺血流で放置されて心肺同時移植の適応となるようなACHD症例は少ないのが現状である。手術としてはきわめて出血が多いので、前回手術による癒着が予想される患者では死亡率が高いと考えられ、適応とならないことも多い。

7.

緩和医療，終末期医療

ACHDにおける緩和ケアに関する臨床データは少なく，推奨を提示することが難しい．本項では現時点における非がん診療領域（特に心不全診療）における緩和ケアのあり方を示し，ACHDの特殊性を考慮した緩和ケアの課題と今後の方向性を提示する．

7.1

緩和ケアの展開：がんから心不全，そして成人先天性心疾患へ

緩和ケアは，がんをはじめとした生命を脅かす疾患に伴う苦痛に対して提供されるケアとして，現在もなお大きな発展をつづけている医療である．旧来のがん対策は予防，早期発見，効果的治療が3本柱であったが，1980年代のWHOの勧告をきっかけに第4の柱として「痛みの治療と緩和ケアの実践」が加わった⁶⁰⁰⁾．本邦の緩和ケアはこの勧告に前後する1970～1980年代以降，がん診療に徐々に組み込まれ発展してきた経緯がある．

がん患者においては痛みとそれに伴う不安・恐れ・怒り・社会的問題などが全人的苦痛（total pain）（図4）⁶⁰¹⁾と

して患者の生活の質（QOL）を低下させる要因となっており，これを消失させることが緩和ケアの目標とされている．その効果については，がん領域において多くの報告がなされているが，ランドマークとなったのは，肺がんに対する緩和ケアの早期導入によりQOLの改善に加えて生存期間まで延長したとの報告⁶⁰²⁾であり，これにより，がん診療における緩和ケアがより広く受け入れられる結果に結びついた．この報告では標準的ながん治療に緩和ケアの早期介入を行った群で高いQOL，低いうつ発症率，2.7ヵ月の生命予後改善が得られている．

一方で，心不全を含む非がん領域における緩和ケアについては，苦痛の評価，介入の時期，介入方法など具体的手法の開発が遅れ，また家族・地域・医療者の間で緩和ケアの必要性が長らく認識されていなかった．そのため，「緩和ケア＝がん診療」のイメージが固定され，結果的に，緩和ケアの概念やアプローチは広く慢性疾患患者において有用な介入方法でありながら，非がん領域において緩和ケアは浸透するに至らない状況が長く続いていた．

しかし，超高齢社会を迎えた本邦で心不全患者数が増加したことにより，心不全に対しても緩和ケアの議論は避けて通ることのできない時代背景となった．そのため心不全緩和ケアは，社会的に重要な課題であったにもかかわらず方策を企てることすら困難であった時代から，重要視される時代へと大転換を迎え，さらに大きな発展をみせている．

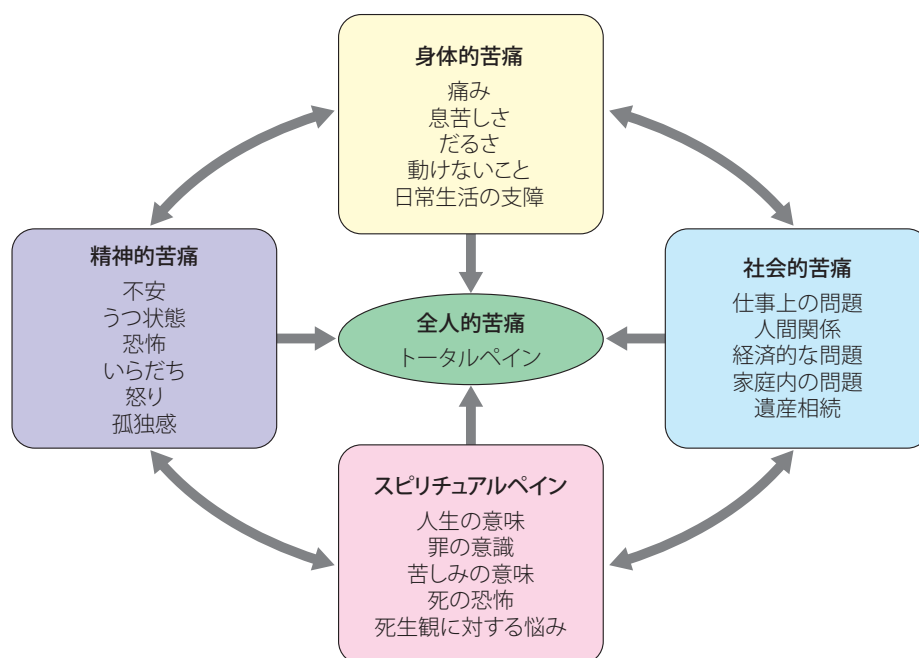


図4 慢性疾患患者が受ける痛み

（O'Neill B, et al. 1997⁶⁰¹⁾を参考に作図）

7.2

先天性心疾患の緩和ケア

ACHD領域における緩和ケアを考えるにあたっては、まず「緩和ケア」の意味についての誤解を取り除く必要がある。「緩和ケア」はけっして「終末期ケア」と同義ではなく、慢性疾患患者の全人的苦痛に対する多職種によるサポートである。がん診療においては、図5⁶⁰¹⁾に示すように、がんに対する長期的管理が行われるなかで生じるさまざまな苦痛を必要に応じて取り除く緩和ケアは、診断時から開始される。このことはACHDに関しても同様である。

例えばACHD患者が経験する社会的苦痛として就労困難があり、これに対する就労支援は一つのサポートである。福祉としての指定難病申請や身体障害者認定・療育手帳の取得、生活保護なども社会的苦痛を緩和する一手段と考えられる。医療体制の構築や患者教育を含めて、このような取り組みすべてが緩和ケアにつながるとも考えられる。また、患者が青年期から成人期に移行する時期に直面するハードルを乗り越えられるようにサポートが提供される社会が望ましい。その点において現在、小児科領域で議論されている移行支援事業は、医療・福祉・教育・就労の支援として多職種で患者をサポートする取り組みであり、その中で緩和ケアの一部も重要な位置を占めていることが理解できる。心不全の各ステージにおける緩和ケアの目標を表30、図6⁶⁰³⁾に示し、各分野における本邦での取り組み例を以下に挙げる。

医療においては小児科から循環器内科への管理移行が行われる。小児科と循環器内科の双方向性の外来は管理移行の一つのモデルケースとされている⁶⁰⁴⁾。病病連携・病診連携の構築、他診療科との連携が診療体制構築の肝となる。ACHD診療に携わる若手医師の育成が課題で、ACHD専門医制度が2019年度よりスタートしている。

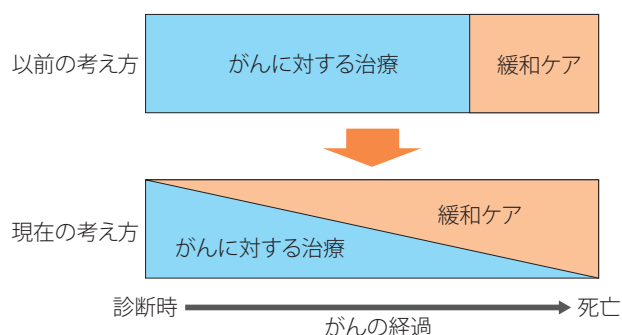


図5 がん診療における緩和ケアのあり方の変遷

(O'Neill B, et al. 1997⁶⁰¹⁾より改変)

Adapted by permission from BMJ Publishing Group Limited.

教育においては、管理移行に関する準備は小学校低学年から開始されることが多く、疾患名、手術名、内服薬の詳細について説明できることが目標となる。また心構造の図示や薬剤管理における注意点、症状悪化のサインなどについても指導を受ける。

福祉においては、社会保障制度の活用を周知させる。指定難病や身体障害者手帳・療育手帳の取得、障害年金の申請などについて福祉医療に関する情報を提供する。公的扶助として生活保護を要する症例もある。

就学就労においては、公共機関（ハローワーク）との連携による就労準備勉強会、企業と連携したコンソーシアム設立など、地域で支援の取り組みが広がっている。

7.3

アドバンス・ケア・プランニング

非がん疾患であるACHDを含めた心不全患者においても、人生の最終段階を迎えつつある時期に、人生の最期をどこでどのように過ごしたいかを明確にするプロセスは、終末期患者のQOLを大きく向上させると考えられている(図6)⁶⁰³⁾。「アドバンス・ケア・プランニング」(ACP)と呼ばれるこのアプローチは、疾患を抱えた患者自身の価値観や生き方を明確にしたうえで、医療者側が治療や提供するサポートを説明することで形作られていく。概念としては病期にかかわらず提供されるものであるが、特に終末期のあり方についての意思決定支援の方法として活用されることが多い。

本来的には診療におけるさまざまな場面において、患者側と医療者側がコミュニケーションをとりながら意思決定を行っていく際に用いられる。例えば、心不全の診断時における患者自身の治療に対する考え方、不整脈イベント時の対応（蘇生処置、予防デバイス）に関する希望、リスクの高い心臓外科手術に関する希望、短期使用を目的とした補助循環使用に対する考え、補助人工心臓や心臓移植の希望、エンド・オブ・ライフ・ケア・プランニング（最期の迎え方）などが想定される。具体例として Ahluwalia らは、「3E」モデルによるACPコミュニケーションを推奨しており⁶⁰⁵⁾、説明（explaining：心不全の病態や経過を説明する）、聞き出す（eliciting：患者のケアについての希望を

表30 心不全ステージと緩和ケアの目標

心不全ステージ	提供される主な緩和ケア	
ステージB/C	病態の理解 福祉医療の活用	管理移行・自立（律） 支援、就学就労支援
ステージD	アドバンス・ケア・ プランニング	終末期ケア

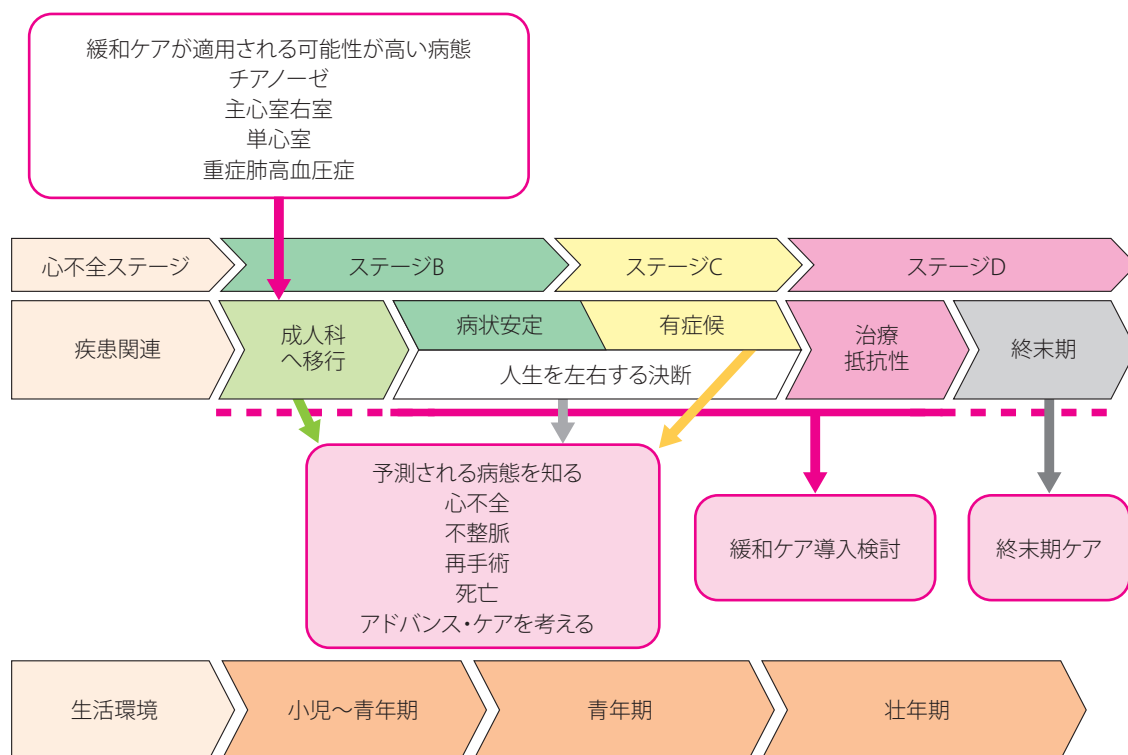


図6 先天性心疾患に対する緩和ケアの目標

(Troost E, et al. 2019⁶⁰³)より改変)

Copyright (2019), with permission from Elsevier.

聞く)、奨励(encouraging: 患者自身が望む治療について記録しておく)を医療者が共通して行うことで、さまざまな場面において医療者個人の技量によらず、常に質の高い医療が提供され则认为られている⁶⁰⁵⁾。

また、意思決定支援の形としてshared decision makingが推奨されている⁶⁰⁶⁾。これは患者の視点から人生の目標や価値観、好みを組み入れ、医療者がその医学的妥当性を検証し、双方が合意した形で治療やケアの枠組みを構成するモデルである。本邦ではこのような形の意味決定支援は以前から行われてきた形でもあり、受け入れは容易であると思われる。心不全の診療経過ではすべての治療が検討され、そのつど説明と同意のプロセスを踏んで治療が進められるが、患者や家族とのコミュニケーションをとるにあたり、医療者からの一方通行の説明だけではACPは成立しない。

7.4

成人先天性心疾患の特殊性

7.4.1

精神発達遅滞

一方でACHDの特殊性から、十分な緩和ケアや意思決定支援を行えないケースが多いことが想定される。精神発

達遅滞を有する症例では、意思決定が家人(多くは両親)に委ねられることとなる。両親がすでに他界しているなど、家族のサポートがないこともある。いずれにおいても本人にとっての最善策に関する話し合いを重ねたうえで、最善の方針をとることが基本とされている⁶⁰⁷⁾。

7.4.2

若年の難治性心不全

Fontan手術後など、若年で姑息手術を受けた多臓器障害のない症例であれば、慢性心不全に対する心臓移植の適応になる。一方、肝硬変や腎不全などですでに移植適応外となっている患者も存在する。そのような場合に内科的・外科的治療適応が再度検討され、さらに補助人工心臓や心臓移植の適応でない場合、心不全の重症度によっては終末期ケアも選択肢となるが、患者が若年であればあるほど、本人や家族が「終末期」と認識されること自体に抵抗を示すことが想像される。病状が不安定である場合や重症化が想定される場合であればあるほど、想定される経過を早期から繰り返し伝えて本人や家族と情報共有しておくことが重要であると思われる。

7.4.3

進む医療技術

経皮的人工弁挿入デバイス、経皮的僧帽弁形成デバイ

スなど低侵襲治療デバイスの進歩により、これまで外科治療が高リスクと考えられていた患者に対して、提供できる治療の幅が広がっている。ACHDは治療の有効性と安全性に関するエビデンス創出には時間がかかる領域であるが、低侵襲治療デバイスの効果を期待できる症例が今後増えることが予想される。医療者には、安全性と有効性についての情報収集に努め、患者家族と治療のメリットとデメリットを十分に議論して適応を決めるという姿勢を求められる場面が、今まで以上に増えると思われる。

7.5

まとめ：チーム医療によるサポート体制

緩和ケアを患者に提供する目的は、患者によりよい予後とQOLを提供することである。緩和ケアで医療者に求められていることは、病態、治療とその効果へのより深い理解である。医療者側がこれをよく理解し患者と情報共有することで、患者がより前向きに医療と向き合うことができると思われる。

また医師と患者の関係だけでなく、看護師、薬剤師、理学療法士や地域で医療に携わるコメディカルスタッフとも連携を取り、患者を多方面からサポートする体制を作ることが求められている。ACHD領域においても緩和ケア的アプローチの必要性和重要性が認識され、コンセンサスが形成されていくことが期待される。

8.

看護

術後遠隔期のCHD患者は、日常の疾患管理と社会生活への適応、再手術や終末期医療など、病状と経過により多面的な対処が必要である。心不全患者に対する看護師ら多職種チームによる疾患管理プログラムは生命予後やQOLの改善に有効であり、「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」²³⁸⁾にその構成要素が述べられている。また、本邦のACHD患者の心理的特徴として、うつより不安が多く⁶⁰⁸⁾、問題解決力、自尊感情、独立意識が低い⁶⁰⁹⁾といわれ、そのためライフイベントや病状の変化などにおいて困難が生じやすい。看護師はこのようなACHD患者・家族の特徴を踏まえ、患者が心身の状態を整えて、発達段階に応じて個々の望み生活が送れるよう、多職種と連携して支援する。CHD術後遠隔期患者の多くは学童期以降に入院治療を要しないため、支援の機会外来が中心となる。

小児循環器疾患とACHDの患者に関わる資格をもつ看

護師として、心不全看護認定看護師、緩和ケア認定看護師がおり、その教育は2020年から特定行為研修を組み込んだ1年以内の課程に移行している。また、大学院修士課程で教育を受ける専門看護師には、慢性疾患看護専門看護師、小児看護専門看護師、急性・重症患者看護専門看護師などがある。しかし、欧州において専門看護師が所属しているACHD診療施設は2008年で全体の68%と報告されている⁶¹⁰⁾が、本邦では近年でもまだわずかである。

8.1

疾患理解とセルフケアの促し

ACHD患者において生活習慣病の予防は一般に必要なであるが、病態と病状によって必要なセルフケア行動は異なる。加齢により心機能が低下する病態では、治療のアドヒアランスとともに、栄養・水分管理、働き方の見直し、余暇の過ごし方など、行動変容あるいは適応行動が必要となる。しかし、成人期の特徴である育児参加や、職場で認められたいという思い、友人関係などにおいて葛藤が生じ、適切なセルフケア行動が困難になる事例が報告されている。

先天性疾患であるため自覚症状を感じにくく、また多くが手術治療を乳幼児期に受けているため、本人は治療内容を覚えていない。また、小欠損の心室中隔欠損など経過観察のみの病態であっても、感染性心内膜炎の予防や定期受診の継続が必要であるため、「心臓病」であることに過度な不安を抱えることもある。このようなことから、日記式チェックリストなどを用いて、疾患の理解とライフスタイルについて考えることを促す対応が必要とされ⁶¹¹⁾、小児専門病院、大学病院、総合病院などにおいて移行期支援外来や診察前後の面談により看護師が支援している。

8.2

意思決定支援

疾患重症度が重症または中等症³⁾のCHD術後遠隔期には多くの場合、再手術や不整脈・心不全の治療、終末期医療など治療の選択、進学や就業、結婚、妊娠・出産などの社会生活に関わる選択など、数多くの意思決定が必要となる。しかし、再手術などの治療について、不安や葛藤があり決められない、自覚症状がないため受け入れられない、病状や治療が理解しにくく決められないという状況が生じている。

医師は治療ガイドラインなどを参照し、その患者にとって「望ましい治療の選択肢」を定め、患者に提示して選択を促す。その際に多職種の視点も踏まえることで、その患者の個別性や価値観をできるだけ反映させることができ

る⁶¹²⁾。このように選択の根拠とするデータがまだ少ない領域で個々の事例を検討する際に、患者・家族に関する情報を医療チームに提供することは看護師の重要な役割である。

8.3

家族支援

ACHD患者の通常の診察に親が同席する、治療についての意思決定の際に家族と本人の考えが異なり、話し合いに時間を要する、などの状況はしばしばあり、患者家族からは「本人に任せるタイミングがわからない」という話も聞く。家族は出生直後から成人期まで長い期間、疾患や経過に不安を抱えて過ごしてきており、その思いも踏まえながら、本人が意思決定の主体へと移行できるように、家族への支援も行う。

また、CHD患者は約8%が染色体異常、約5%が単一遺伝子病⁶¹³⁾であり、中等度以上の知的障害を合併する場合、日常生活全般に介助を要するが、親は高齢になると患者の将来に不安を抱える。また手術や終末期など治療の選択の際には、本人のQOLと苦痛を考えると積極的な治療を選択できないこともあり、家族は自責の念をもち葛藤する。このような家族に対し、福祉制度についての情報提供や利用の促し、意思決定を支える情緒的支援が必要とされる。

8.4

相談、調整

患者や家族からの相談は、治療に関することだけでなく、

成人期の医療費公費負担や福祉制度、学校生活、就業、友人・家族関係、妊娠・避妊、育児負担など、医師には尋ねにくい内容が含まれる。CHD・心不全患者の心理面への介入は治療成果にも関連する⁶¹⁴⁾。また、さまざまな専門医との協働や精神科医、臨床心理士、歯科医、ソーシャルワーカーなど多職種との連携ができるよう、その調整役割も看護師が担う⁶¹⁵⁾。

8.5

看護相談、看護外来

2020年現在、診療報酬で算定されている外来での看護相談または看護外来は、在宅酸素療法など医療器具を使用する在宅療養管理指導、糖尿病透析予防管理指導、がん患者指導管理、外来緩和ケア管理、入退院支援などであり、CHD外来患者の疾患管理や療養相談は算定されていない。そのため、看護相談や看護外来を専門に行う看護師が配置されにくい。また、小児科で診療する場合、診療介助や感染症患者の処置・対応に時間を要し、成人患者の相談の時間が確保されにくい。

今後、循環器疾患患者への外来療養相談の診療報酬算定が望まれる。同時に、現在各施設において体制を工夫しつつ関わっている看護師の実践知と研究成果の共有、そのエビデンスの蓄積が必要とされる。

第4章 疾患別の管理と治療

1.

心房中隔欠損，心室中隔欠損，動脈管開存

1.1

心房中隔欠損

1.1.1

カテーテル閉鎖術と外科手術の適応

カテーテル治療の普及により心房中隔欠損（ASD）の治療の主体は外科治療から Amplatzer™ Septal Occluder や Occlutech Figulla® Flex II を用いた経カテーテル閉鎖術に移行している。すでに国内の治療患者数も1万5000例に達している。治療適応の判断には経食道心エコー法による欠損孔周囲縁の評価が重要であり、一般に大動脈側を除く周囲縁が5 mm以上が適応となっている⁵⁶³⁾。広範囲の大動脈側周囲縁欠損や後下縁欠損に対する有効性も報告されている⁶¹⁶⁾。

1.1.2

急性期合併症

カテーテル閉鎖術は外科手術と比べて急性期合併症が少ないことが報告されてきたが、閉鎖栓の脱落（0.5%程度）や閉鎖栓による心穿孔（0.2%程度）の合併症が発生しており、特に心穿孔に関しては長期フォローアップを行う上で重要である^{563, 616)}。本邦では本治療関連死亡の報告はないが、閉鎖栓留置に起因する心穿孔・浸食（erosion）の合併には細心の注意が必要である。心浸食発生時期は術後72時間以内の急性期が多く、急性の心嚢液貯留、心タンポナーデを起こすことが多い。このため術後は穿孔に伴う胸痛、息苦しさなどの症状に注意し、さらに術後の経胸壁心エコー所見で心嚢液の貯留の有無について経時的な評価が重要である。ただし、閉鎖栓留置後、数ヵ月から数年を経て発症する症例もまれではあるが報告されている⁶¹⁷⁾。

本合併症を発生するリスクの高い患者として、①欠損孔に対して大きすぎる閉鎖栓を選択された例（特に欠損孔径の150%を超える閉鎖栓の選択）、②大動脈側周囲縁の広

範な欠損例、③心房中隔の偏位（malalignment）によりデバイスと心房壁さらに大動脈壁との間に過度の圧迫が生じる例、が考えられている^{618, 619)}。このような症例では、閉鎖栓と大動脈壁との機械的摩擦によって心房または大動脈壁の穿孔が起こるのではないかと推測されている。

国内で使用される Amplatzer™ Septal Occluder と Occlutech Figulla® Flex II で心浸食の発生率に差があるかどうかは比較検討が行われておらず、現時点での評価は難しい^{618, 620)}。国内の経験ではいずれの閉鎖栓ともに心浸食の発生が報告されており、どちらの閉鎖栓の治療後であっても、慎重な形態評価と長期にわたる経過観察が必要である^{621, 622)}。心房中隔の偏位は加齢とともに発生率が高くなることが報告されている⁶¹⁹⁾。また、中隔偏位を伴う症例では一次中隔付着が左心房側に後方偏位するので、欠損孔径の測定には注意を要する。まれに閉鎖栓に感染性心内膜炎を合併したとの報告もある^{623, 624)}。

1.1.3

長期経過観察

術前から肺高血圧を合併していた症例では、術後に肺高血圧の改善の確認のため定期的な経過観察が重要である。近年、肺血管作動薬を用いて肺高血圧を管理したのちにカテーテル閉鎖術を施行する試みが行われており、この場合はより詳細で長期の観察が重要である¹⁸³⁾。2021年からは新たに延伸ポリテトラフルオロエチレン（ePTFE）膜を主体に構成された Gore® Cardioform ASD Occluder が導入された⁶²⁰⁾。

外科治療、カテーテル治療いずれの治療を受けた患者であっても、遠隔期のフォローアップが必要である。残存短絡の有無、右心室容量、三尖弁閉鎖不全の有無と圧較差、心房不整脈の有無、僧帽弁閉鎖不全の程度を評価する必要がある。特に重要な項目は、成人期に発生する心房不整脈（心房細動）の合併である⁶²⁵⁾。カテーテル閉鎖術は外科手術と比較し、術後の心房不整脈の発生率が低いという報告があるが、現在において同一基準で2つの治療法について比較検討することは難しい。一般に心臓手術を選択された患者はカテーテル閉鎖術の患者と比べ、欠損孔が大きく、短絡量も大きいことが多いが、周術期の心房不整脈の発生

率が高いことが知られている³⁹²⁾。また術後に心膜切開後症候群や収縮性心膜炎を合併する危険性もある⁶²⁵⁾。いずれの治療においても閉鎖術に先立ち、心房不整脈合併の有無の確認のため詳細な検討を行うことが重要である。心房細動を合併しているようであれば、閉鎖術前にカテーテルアブレーションを行うことで閉鎖術後に洞調律を長期に維持できることが報告されている³⁹²⁾。

高齢者で左室拡張能の低下が危惧される例では、欠損孔を閉鎖することにより左室拡張末期圧が上昇し、うっ血性心不全を発症する危険性が報告されている^{626, 627)}。特にカテーテル閉鎖術を施行する場合には肺動脈楔入圧をモニターするなど、慎重な術中術後評価が必要である。

遠隔期には1年から数年に1回の胸部X線、心電図、心エコー法による経過観察が望ましい。また、不整脈を認める場合にはホルター心電図や運動負荷心電図を検討すべきである。

部分肺静脈還流異常を合併した静脈洞型ASDの術後には、肺静脈狭窄や上大静脈症候群を合併することがあるので、CT、MRIによる経過観察を検討する^{628, 629)}。

1.2

心室中隔欠損

1.2.1

外科手術とカテーテル閉鎖術

心室中隔欠損の手術成績は良好で、近年の手術による死亡率は1～2%未満となっており、長期予後も良好である^{563, 625)}。本疾患に対して海外ではカテーテル閉鎖術も施行されているが、外科手術との比較検討は行われておらず、カテーテル閉鎖術後の長期予後に関する情報は限られている⁶³⁰⁾。2020年現在、国内では心室中隔欠損に対するカテーテル閉鎖術は未承認である。

1.2.2

急性期・遠隔期の合併症

心室中隔欠損のカテーテルによる閉鎖術後には房室ブロック、三尖弁損傷による三尖弁閉鎖不全、大動脈弁閉鎖不全(AR)などを合併することが報告されており、今後の検討が必要である⁶³¹⁾。

外科手術後遠隔期には、漏斗部欠損例におけるAR、膜性部欠損例における三尖弁閉鎖不全、残存短絡の有無と程度、左室機能不全、肺高血圧の合併、右室二腔症の合併の確認のため定期的な心エコー評価が必要である。大動脈弁逸脱を伴う例では、術後にARが進行する可能性があるため、注意深い経過観察が薦められる⁶³²⁻⁶³⁴⁾。術後に房室ブロックを合併することがあり、遠隔期に房室ブロックの程度が悪化することがないか、定期的な評価が必要であ

る。漏斗部心室中隔欠損に合併する大動脈右冠尖逸脱に伴うARに対する外科治療は、弁組織自体の状態を評価したうえで大動脈弁修復または大動脈弁置換を選択する。

1.2.3

長期経過観察と生活指導

遺残短絡、残存病変、肺高血圧が認められない場合は、遠隔期には1～3年に1回程度の経過観察を推奨する。有意な遺残短絡を有する症例、左心機能不全を伴う症例、肺高血圧を合併している症例では、年1回の経過観察を推奨する。遺残短絡に対する外科治療の適応は、未手術例に準じて検討すべきである⁶³⁵⁾。肺高血圧の残存は重大な予後不良因子であり、十分な注意が必要である。遺残短絡閉鎖などの外科治療追加で改善の可能性があれば考慮する。肺血管作動薬などの内科治療により遠隔期予後が改善されるかどうかについては、十分なエビデンスがない。

術後の身体活動は、肺高血圧や左室機能不全を合併していなければ、原則として制限する必要はない。血行動態に影響を及ぼさない軽度の遺残短絡を有する場合も運動制限の必要はないが、感染性心内膜炎のリスクがあり、その予防が必要である。

1.3

動脈管開存

動脈管開存の多くは小児期にカテーテル閉鎖術、外科手術が実施され、その遠隔期予後は良好である⁶³⁶⁻⁶³⁸⁾。現在、動脈管開存に対してはコイルやAmplatzer™のDuct Occluder、Vascular Plugを用いたカテーテル治療、結紮術、離断術などが行われている。現在用いられている閉鎖栓はすべてMRI対応である。

外科治療後の遠隔期予後が良好であるため、離断術が行われて残存病変がなければ遠隔期の経過観察は不要とされる。カテーテル治療や結紮術の後に連続性雑音を聴取する遺残短絡を認める場合、再カテーテル治療または再手術が薦められるが^{639, 640)}、心雑音を聴取しない遺残短絡は放置してもよいとの意見もある^{641, 642)}。感染性心内膜炎のリスクがあるため予防処置が必要である。カテーテル閉鎖術後の遺残短絡には追加で閉鎖栓の留置が行われることが多い⁶⁴⁰⁾。

いずれの治療を行った場合でも、他のCHDの合併例や肺高血圧を合併していた例については、長期にわたる経過観察を検討すべきである⁶⁴³⁾。

2.

房室中隔欠損

以前は「心内膜床欠損」という名称で呼ばれていたが、現在では欧米での呼称に合わせて「房室中隔欠損」(AVSD)の名称で国内でも統一されている。出生児の約0.04～0.05%にみられるとされ、CHDの3～5%を占め、21トリソミーの約20%に合併する。右房と左室を隔てる房室中隔が欠損する一連の疾患群であり、完全型、不完全型、中間型に分類される⁶⁴⁴⁾。不完全型は一次孔欠損型の心房中隔欠損としても分類されている。Fallot四徴や兩大血管右室起始など他の複雑心疾患に合併することがある。また、心房内臓錯位症候群においては総肺静脈還流異常など多くの合併疾患を認める。これら複雑型と孤立型のAVSDで初回手術後死亡率に有意差はないが、複雑型は再手術の危険因子であるとの最近の報告もある⁶⁴⁵⁾。

2.1

解剖学的特徴

正常心では左右に分離した房室結合が存在するが、AVSDでは共通房室結合をもつことにより生じる5葉の共通房室弁、左室流出路の前方偏位、心室中隔の流入部-心尖部間の短縮と心尖部-流出部間の延長、房室結節・His束・近位刺激伝導路の下方偏位が特徴であり、これらは完全型、不完全型、中間型に共通して存在する⁶⁴⁶⁾。

完全型AVSDは、前後の共通弁尖と左右の側方弁尖で構成される5葉の共通房室弁が存在し、この共通弁尖が心室中隔の稜線上に付着しないために心房、心室の双方のレベルで欠損孔が生じる。Rastelliらは心室中隔上に位置する共通前尖の形態と腱索の付着部位によりA、B、Cの3タイプに分類している⁶⁴⁷⁾。

不完全型AVSDでは、前後の共通弁尖がconnecting tongueで繋がることで房室弁口が左右2つに分かれ、またこの弁尖が心室中隔の稜線上に付着するため、心室間レベルでの短絡はない。左側房室弁には裂隙が存在する。

中間型は不完全型と同様に前後の共通弁尖がconnecting tongueで繋がって左右2つの房室弁口に分かれているが、心室中隔の稜線上への付着が不十分なため心室間レベルの短絡が存在する。中間型の心室間交通はrestrictiveであることが多い。

左右心室の大きさに不均衡がある場合にunbalanced AVSDと分類されるが、二心室修復に適しない場合は単心室に分類すべきである。

2.2

心内修復術

完全型AVSDでは早期より肺高血圧を来すため、乳児期早期での治療が必要となる。低体重や複雑心疾患の合併例では先行して肺動脈絞扼を姑息術として行い、二次的に心内修復を行うことがある。完全型と中間型の心内修復術では共通房室弁の分割、心室間交通の閉鎖、左側房室弁の裂隙閉鎖、心房間交通(一次孔欠損)の閉鎖を行う。心室間交通にパッチを用いるtwo patch法に加え、近年パッチを用いないmodified one patch法が行われるようになり、5～15年の中期遠隔期では死亡率や再手術回避率に差がないとの報告が多いが、今後は長期遠隔期での比較が待たれる⁶⁴⁸⁾。

不完全型AVSDでは、左側房室弁の裂隙閉鎖と心房間交通(一次孔欠損)の閉鎖を行う。unbalanced AVSDで二心室修復に適しない形態の場合は、Fontan手術を目標とした段階的手術に向かう。

2.3

術後の管理

心内修復術後は生涯にわたる定期的な経過観察を行う。特に遺残短絡、房室弁機能障害、両心室機能障害、肺高血圧、左室流出路狭窄の出現に注意を要する。その他、左側房室弁狭窄の出現にも注意する必要がある。肺高血圧を認めた場合に精査すべき病態である。不整脈は年齢が増すにつれ多く発症する。さらに房室結節とHis束が通常より下方偏位しているという解剖学的特徴から、初期より房室伝導遅延を認めることがある。成長とともに房室伝導遅延が悪化する可能性も指摘されていることから、心電図とホルター心電図による房室伝導の定期的な評価が必要である。

2.3.1

運動制限

術後管理において心臓の状態に合わせた適切な生活制限がきわめて重要である。心内修復術後に有意な遺残病変を認めない症例では運動制限をする必要はない。また、左側房室弁逆流(left atrioventricular valve regurgitation: LAVVR)があっても、自覚症状を認めず、著明な左室拡大や左室駆出率の低下がなければ、体育の授業の制限は必要ない。重度のLAVVR、左室流出路狭窄、左室の著明な拡大、左室機能の低下、肺高血圧、不整脈を認める場合は、その程度に応じた運動制限が必要である。

2.3.2 肺高血圧

1歳までの心内修復術により高肺血流が是正された場合には、二次性肺高血圧の遠隔期の進行は予防されるが、Eisenmenger症候群の45%に21トリソミーを合併しており、本疾患に多くみられる21トリソミーでは不可逆的な肺血管性肺高血圧症が出現しやすいとの報告もある⁶⁴⁹⁾。ACHDについての大規模研究では、肺高血圧を伴う場合の死亡率は肺高血圧を伴わない場合の約4倍であることが報告されている⁶⁵⁰⁾。

2.3.3 妊娠

AVSDの妊婦において、23%にNYHA心機能分類の悪化を認め、残存する房室弁逆流の悪化を17%に、不整脈の発症を19%に認めたという報告があり⁶⁵¹⁾、体心室機能不全や高度の房室弁逆流を認める場合には、妊娠前の心機能評価を行い再手術の必要性を検討する必要がある。妊娠中であれば、場合によっては妊娠を中断する選択肢もでてくる。第3章の「3. 妊娠、出産」を参照のこと。

2.4

術後の再侵襲的治療

表 31 房室中隔欠損の術後遠隔期における再手術の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
遺残短絡		
肺体血流比 (Qp/Qs) ≥ 1.5 で、肺動脈圧が体血圧の50%未満、肺血管抵抗が体血管抵抗の1/3未満の場合に行う。	I	C
肺体血流比 (Qp/Qs) ≥ 1.5 であれば、肺動脈圧が体血圧の50%以上、肺血管抵抗が体血管抵抗の1/3以上の両方、あるいはいずれか一方を認めたとしても考慮してもよい。	IIb	C
肺動脈圧が体血圧の2/3以上、肺血管抵抗が体血管抵抗の2/3以上、または右左短絡を認める場合は手術を行うべきではない。	III Harm	C
房室弁閉鎖不全		
房室弁逆流が中等度または高度で、房室弁逆流に起因する症状を認める場合、房室弁に対する手術を行う。その場合、可能であれば房室弁形成術を選択する。	I	C

弁逆流に起因する症状を認めないが、左側房室弁逆流が中等度または高度で、左室収縮末期径 (LVESD) ≥ 45 mm、左室機能低下 (LVEF $< 60\%$) の両方またはいずれか一方を認めた場合、他に左室機能低下の原因がないことを確認のうえ、房室弁に対する手術を行う。	I	B
左側房室弁逆流が中等度または高度で、左室容量負荷を認める場合、房室弁形成術が可能と判断されれば、手術を考慮する。	IIa	C

術後遠隔期に再手術を要する主な病態は、LAVVR、遺残短絡、左室流出路狭窄である。また、左側房室弁狭窄、右側房室弁逆流、洞機能不全や房室ブロックによる徐脈が手術適応になることもある。

初回手術後に再手術を必要とするのは15%前後で、再手術を複数回必要とする症例も少なくない。完全型では再手術回避率は10年後88～91%、20年後83～89%、30年後78%である^{652,653)}。完全型以外でも10年後81～84%、15年後78.6%、30年後75%であり^{654,655)}、完全型と同等である。両タイプともに術後遠隔期における再手術介入の理由として最も多いのはLAVVR (66～77%) であり、続いて遺残短絡 (10～19%)、左室流出路狭窄 (4～9%)、徐脈 (2.7～7%) であった⁶⁵⁶⁻⁶⁶⁰⁾。

2.4.1

左側房室弁逆流

初回手術後患者の7～14%でLAVVRに対する再手術が行われている^{652,656,657,661)}。元々AVSDの共通前尖・後尖は、正常の僧帽弁尖と比べて弁輪や弁尖の形態が異なることに加え、弁下組織の異常も伴い、初回手術で分割形成しても正常の僧帽弁機能は保てない。再介入となる危険因子として弁尖の異形成、裂隙の未閉鎖または再発^{661,662)}、左室の小さいunbalanced AVSD、double orifice LAVV、初回手術後退院時のLAVVRが中等度以上^{663,664)}、などが指摘されている。

小児期における再手術の時期に関して明確な基準はないが、LAVVRが中等度以上で逆流に起因する症状があれば手術を行う (推奨クラスI、エビデンスレベルC)。成人期であれば後天性心疾患における僧帽弁閉鎖不全の手術適応時期を参考に^{665,666)}。また、欧州心臓病学会 (ESC) の2010年ガイドライン¹⁵⁷⁾とAHA/ACCの2018ガイドライン³⁾も参考にし、LAVVRが中等度以上で症状を認めなくても、左室の拡大や機能低下を認める場合は手術を行い (推奨クラスI、エビデンスレベルB)、左室容量負荷を認め房室弁形成術が可能と判断すれば手術を考慮する (推奨クラスIIa、エビデンスレベルC)。

手術方法としては弁形成術と人工弁置換術がある。弁置換の方が生命予後不良との報告が多く^{657,661)}、可能な限り弁形成を行うことが推奨されるが(推奨クラスI, エビデンスレベルC), 11~22%で再々手術を要し、再々手術での弁置換は予後が不良との報告もある^{663,664)}。形成の方法は弁輪縫縮、裂隙の閉鎖、弁尖の延長や拡大、人工腱索などの手技を組み合わせて行う⁶⁶⁷⁾。可能な限り形成を試みるが、十分な機能回復が得られない場合は弁置換が必要となる。成人期に至るまでは耐久性を考慮し、通常は機械弁での置換となる(推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。しかし低年齢での弁置換の手術リスクは決して低くなく、patient-prosthesis mismatchに伴うサイズアップを目的とした再弁置換は少なくない⁶⁶⁸⁾。「17. 僧帽弁狭窄、僧帽弁閉鎖不全」も参照のこと。

2.4.2 遺残短絡

AVSD術後の遺残短絡についてのまとまった報告はないが、再手術の適応は心房中隔欠損や心室中隔欠損の遺残短絡と同様と考えて良いと思われる。ESCの2010年ガイドライン¹⁵⁷⁾とAHA/ACCの2018年ガイドライン³⁾も参照のこと。

2.4.3 左室流出路狭窄(大動脈弁下狭窄)

表 32 房室中隔欠損の術後遠隔期における左室流出路狭窄に対する手術の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
有症状例		
症状を有し平均圧較差 ≥ 50 mmHgの場合、あるいは大動脈弁閉鎖不全が高度の場合には行う。	I	C
平均圧較差 < 50 mmHgでも心不全症状を認める場合、あるいは中等度から高度の左側房室弁または大動脈弁の閉鎖不全を認める場合に考慮する。	IIa	C
無症状例		
心拍出量が低下していて平均圧較差 < 50 mmHgでも、左室駆出率(LVEF) $< 50\%$ の場合は考慮する。	IIa	C
大動脈弁閉鎖不全が高度で、左室収縮末期径(LVESD) ≥ 50 mm(または 25 mm/m ² BSA)とLVEF $< 50\%$ の両方、またはいずれか一方の場合は考慮する。	IIa	C
平均圧較差 ≥ 50 mmHgで著しい左室肥大を認める場合は考慮する。	IIa	C

平均圧較差 ≥ 50 mmHgで運動負荷試験で血圧反応に異常を認める場合は考慮する。	IIa	C
平均圧較差 ≥ 50 mmHg、左室機能正常、運動負荷試験で異常なく、手術のリスクが低い場合は考慮してもよい。	IIb	C
大動脈弁閉鎖不全の進行を認め、軽度以上である場合は考慮してもよい。	IIb	C

房室中隔欠損に対する初回手術後患者の1~3.7%に左室流出路狭窄に対する再手術が行われている^{652,656,669,670)}。術後に左室流出路狭窄を生じる要因は複数あり、房室弁のscooped-out(落ち込み)により生じる心尖部-流出部間の延長は疾患特有の要因の一つである。また、流出路におけるanterolateral muscle bundle(前外側筋束)や流出路を横切る共通前尖の異常腱索の存在も、疾患特有の要因である⁶⁷¹⁾。

手術方法は個々の症例に合わせて行う。再発を防ぐためには、房室弁や大動脈弁に付着するものも含めたfibromuscular membrane(線維筋性膜)とanomalous fibrous tissue(異常線維性組織)の完全な切除、anterolateral muscle bundleを含めた積極的な中隔筋切除、および異常腱索の切除が重要である。流出路全体のトンネル状狭窄を呈する場合には修正Konno手術の適応となる。再手術後の左室流出路狭窄再発は15~29%と少なくなく、通常の大動脈弁経由での解除では不十分な場合のオプションとして修正Konno手術は最適である^{669,671)}。

再手術の時期に関しては明確な基準はないが、ESCの2010年ガイドライン¹⁵⁷⁾やAHA/ACCの2018年ガイドライン³⁾を参考にして、平均圧較差が50 mmHg以上または大動脈弁閉鎖不全が高度で症状を有する場合は手術を行う(推奨クラスI, エビデンスレベルC)。無症状でも左室の拡大や肥大、駆出率が低下した場合は手術を考慮する(推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。「16. 大動脈弁狭窄、左室流出路狭窄、大動脈弁閉鎖不全」も参照のこと。

2.4.4 徐脈

初回手術後の高度徐脈として房室ブロックと洞機能不全が報告されており、特に遅発性の房室ブロックに対するフォローが必要である。初回心内修復術後患者の3.6~7%が遠隔期にペースメーカ植込みを必要としている⁶⁵⁸⁻⁶⁶⁰⁾。再手術後に房室ブロックを合併することもある。

3.

総肺静脈還流異常

総肺静脈還流異常 (TAPVC) は CHD の 1.5～2.5%⁶⁷²⁾ を占めるチアノーゼ性心疾患で、生後間もなく肺静脈狭窄や還流静脈閉塞 (PVO) により低酸素血症、肺うっ血、肺高血圧 (PH)、呼吸不全を来し、しばしば新生児期に緊急開心術を要する疾患である。外科治療を行わない場合の自然予後は不良で、生後 12 ヶ月までに 75～95% が死亡し、修復術を行わなければ長期生存は望めない⁶⁷³⁾。

TAPVC はすべての肺静脈が体静脈系または右房に還流する疾患である。病型分類は肺静脈の還流部位による Darling 分類⁶⁷⁴⁾ が一般的に用いられ、I 型 (無名静脈・上大静脈に還流)、II 型 (右心房・冠静脈に還流)、III 型 (肝静脈・門脈・下大静脈に還流)、IV 型 (混合型) がそれぞれ約 45%、25%、25%、5% を占める。術前の PVO は III 型のほぼ全例、I 型の約半数に合併するが、II 型ではまれである⁶⁷⁵⁾。他の心疾患に TAPVC を合併する complex TAPVC は心房内臓錯位症候群に多くみられる⁶⁷⁶⁾。特に右側心房相同に解剖学的左房は存在しないので、全例が TAPVC を合併していることになるが、心臓以外に還流していることの方が多い。

3.1

修復術の種類

一般的に I 型と III 型では全ての肺静脈血が還流する共通肺静脈を左房後壁に吻合する標準術式が用いられ、長期生存率は 95% 以上と良好である。また、II 型では冠静脈洞-左房間隔壁のカットバックを行い、心房中隔欠損と冠静脈洞をパッチで覆う方法が用いられる⁶⁷⁷⁾。

近年 IV 型 TAPVC や共通肺静脈の形成が悪い例および単心室例に対し、肺静脈周辺に吻合部を作らない primary sutureless technique が選択されることがあり、従来の術式と比べても劣らない成績が得られている⁶⁷⁸⁾。また重篤な低酸素やショックなどにより術前の状態が悪い場合や低出生体重児、単心室例などに対して、PVO 病変にステントを留置することにより一時的に肺うっ血を解除して開心術を遅らせることが可能となり、高リスク群では予後改善につながる可能性が示唆されている⁶⁷⁹⁾。

3.2

術後合併症とその管理、治療

3.2.1

肺静脈狭窄

TAPVC 修復術後の 7～20%^{680, 681)} に PVO の発症がみられ、危険因子として Darling 分類 IV 型、共通肺静脈の低形成、心房内臓錯位症候群、単心室など^{681, 682)} が報告されている。術後 PVO には大きく分けて 2 種類あり、吻合部や肺静脈開口部の組織増生によるものと、肺静脈そのものの遺伝学的・組織学的異常によるものとがあるが、後者に対する治療介入は困難である。術後 PVO に対する再手術の多くは 4～6 週間以内に行われており、逆に術後 12 ヶ月までに PVO を発症しなければその後の PVO 発症はまれである^{674, 675)}。

TAPVC 修復術後に肺うっ血、PH の多くは速やかに軽快するが、遷延する呼吸障害や肺うっ血像を認めた場合は PVO を疑うことが大切である。また、慢性期の狭窄は無症状のうちに進行することがあり、術後 1～2 年は定期的な画像検索が必要である。心エコー検査では肺静脈の血流パターン (2 m/s 以上の血流加速や連続性血流)、共通肺静脈と左房との吻合部狭窄の有無、PH の有無を検索することがポイントとなる。しかし片側の PVO の場合、肺血流の再分布が起こって患側の肺血流そのものが減少し、PVO の血流速度が過小評価されることがある。一方で CT による形態や周辺組織の評価、MRI による血流測定などの検査では過大評価となる可能性がある。その際は心臓カテーテルによる肺動脈楔入圧の評価や造影検査が有用となる。

PVO と診断されたら早期に積極的な外科治療を視野に入れた検討が望ましい (推奨クラス IIb, エビデンスレベル C)。かつては術後 PVO に対して肥厚した内膜切除や肺静脈のパッチ拡大が行われていたが、手術死亡および再狭窄を含めても成功率は 40% 前後と低かった (エビデンスレベル C)^{683, 684)}。一方で 1990 年代後半より、狭窄した肺静脈前面を肺門部に向けて長軸方向に切開し、肺静脈開口部を有茎自己心膜で覆う sutureless technique が報告され⁶⁸⁵⁾、近年その有効性が報告されている⁶⁸⁶⁾ (推奨クラス IIb, エビデンスレベル C)。またバルーン拡張術やステント留置では、急性期の改善は認めるものの再狭窄が必発とされてきたが、拡張径が 7 mm を超えていれば再狭窄のリスクが低下するとの報告もある⁶⁸⁷⁾。一方、薬剤溶出性ステントかベアメタルステントかの選択に関しては、結論がでない^{687, 688)}。

3.2.2 肺高血圧

心疾患合併のないTAPVCでは、肺動脈や肺静脈の中膜平滑筋増殖、および内膜線維性肥厚を観察すると、前者は術前のPHと相関する可逆的病変であり、後者は臨床的に重大なものではないとされており、PVOを発症しなければ術後PHは改善されると報告されている⁶⁸⁹⁾。リンパ管拡張、肺静脈閉鎖やび慢性肺静脈狭窄⁶⁹⁰⁾を伴う症例では術後PHが残存し、遠隔期予後は不良である。PVOに伴うPHは右室/左室圧比が0.5を超えると生命予後に影響するとの報告もあるが⁶⁹¹⁾、肺血管拡張薬はPVOに伴うPHに対する有効性が確立されておらず、むしろ肺うっ血をきたす可能性もあるため、使用には注意が必要である。PVOへの治療介入が不可能な症例においては、肺移植または心肺移植の適応が検討されることもある(推奨クラスI, エビデンスレベルC)。

3.2.3 不整脈

TAPVCの手術は心房切開線が右心房、左心房ともに大きく存在するため、上室頻拍が発生することがあるが、頻脈性不整脈の発生は比較的まれである⁶⁹²⁾。一方、TAPVCの術後11年経過した時点で、約3割の症例に運動負荷時の洞機能不全を認めたとの報告もあるため⁶⁹³⁾、遠隔期においても12誘導心電図、ホルター心電図、運動負荷心電図によって不整脈を検索することが望ましい(推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。

4. 肺動脈狭窄、右室流出路狭窄

肺動脈狭窄(PS)は、①肺動脈弁性狭窄、②肺動脈弁上狭窄、③肺動脈弁下狭窄(右室流出路狭窄)に分類され、全CHDの8%で、そのうち8~9割を弁性狭窄が占める。孤立性PSに加え、その他のCHDとの合併も多い。小児期にカテーテル的・外科的治療を要した例から無症状の成人例までさまざまである。

PSは狭窄部位にかかわらず、重度狭窄が長期に及ぶと右室線維化をきたし、右室拡張期圧の上昇とともに右房圧が上昇する。時期を逸すると生命予後が悪化する⁵⁹¹⁾ため、右心障害が不可逆になる前の適切な時期にカテーテル的または外科的治療を要する。また、術後遠隔期の逆流も問題となる。肺動脈異形成にはNoonan症候群、肺動脈弁上狭窄にはWilliams症候群、Alagille症候群が知られており、症候群として総合的管理を要する。

本項ではPSとして肺動脈弁性狭窄、肺動脈弁上狭窄、肺動脈弁下狭窄に対する術後遠隔期の管理と侵襲的治療について述べる。Fallot四徴、心室中隔欠損のない肺動脈閉鎖についてはそれぞれの項(「6. Fallot四徴」, 「12. 心外導管を用いた手術」)を参照のこと。

4.1 肺動脈弁性狭窄

小児期の弁形成術後の残存狭窄、再狭窄、未治療の成人期の肺動脈弁性狭窄がある。重度肺動脈弁性狭窄では小児期にバルーン形成術または外科的成形術が行われ、総じて予後は良好であるが、バルーン形成術後の9%で主に狭窄に対して再介入を要する⁶⁹⁴⁾。軽度肺動脈弁性狭窄は無治療で予後は良好である。中等度肺動脈弁性狭窄の経過はさまざまであり、一般的に生命予後は良好だが、遠隔期に狭窄の進行や心室不整脈のため治療を考慮しなければならないことがある⁶⁹⁵⁾。

4.1.1 診断

診断は肺動脈弁の肥厚、ドローイングを伴う開放制限、加速した弁通過血流を確認することで行う。成人では経胸壁心エコー法で弁上狭窄との鑑別が困難な場合も少なくない。経食道心エコー法、心臓CT、心臓MRIによる肺動脈弁の観察、心臓カテーテル検査による狭窄部位の診断が必要となる。重症度評価として、心エコードプラ法による狭窄部の最大圧較差<36 mmHg(最大血流速度: V_{max} < 3.0 m/s)であれば軽症、36~64 mmHg (V_{max} 3.0~4.0 m/s)で中等症、>64 mmHg (V_{max} > 4.0 m/s)で重症と分類する^{3, 666)}。心エコー法による計測では三尖弁逆流圧較差を併せて評価し、収縮期の右室圧が上昇していることを確認する。

4.1.2 カテーテル治療と外科治療

表 33 肺動脈弁性狭窄の術後遠隔期における再狭窄に対する侵襲的治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
重度肺動脈弁性狭窄		
以下を有する症例に対しバルーン形成術を行う。 ・心不全症状 ・右左短絡によるチアノーゼ ・運動耐容能低下	I	B

以下を有し、バルーン形成術が困難または不成功となった症例に対し外科手術を行う。 ・心不全症状 ・右左短絡によるチアノーゼ ・運動耐容能低下	I	B
無症状だが以下のいずれかを認め、バルーン形成術が無効な症例に対し外科手術を行う。 ・右室収縮期圧 ≥ 80 mmHg ・右室機能低下 ・三尖弁逆流増悪 ・心房中隔欠損または心室中隔欠損を介した右左短絡	I	C
無症状で上記に該当しない症例に対しバルーン形成術を考慮する。	IIa	C
中等度肺動脈弁性狭窄		
以下を有する症例に対しバルーン形成術を行う。 ・心不全症状 ・右左短絡によるチアノーゼ ・運動耐容能低下	I	B
以下を有し、バルーン形成術が困難または不成功となった症例に対し外科手術を考慮する。 ・心不全症状 ・右左短絡によるチアノーゼ ・運動耐容能低下	IIa	C

(日本循環器学会ほか. 2020⁶⁶⁾, Stout KK, et al. 2019³⁾, Baumgartner H, et al. 2021⁵⁶³⁾ より作表)

近年、成人症例に対するバルーン弁形成術は、複数のバルーンを同時に用いる、あるいはインoueバルーンを用いる⁶⁹⁶⁾ことで、安定した成績が報告されている⁶⁹⁷⁾。外科的弁形成術は狭窄の遺残は少ないが、遠隔期に高度弁逆流から約20%の症例で再介入を要する⁶⁹⁴⁾。一方、バルーン弁形成術では再狭窄に対して10年で10%の症例に再度カテーテル治療を要し⁶⁹⁴⁾、10年で60%の症例に中等度以上の弁逆流が生じる⁶⁹⁸⁾ものの、弁置換術を必要とすることは比較的まれである⁶⁹⁴⁾。これらを勘案して、バルーン弁形成術が可能な肺動脈弁性狭窄では、バルーン弁形成術が治療の第一選択となる^{1,3,563)}。バルーン弁形成術が弁の性状や狭小弁輪などにより施行困難、または不成功となった患者は、外科手術の適応となる。外科手術では肺動脈弁切開術、弁切除術、弁輪部パッチ拡大術、弁置換術（本邦では主に生体弁）が選択される（図7）。

症状を有する中等症・重症肺動脈弁性狭窄に対しバルーン形成術を行い（推奨クラス I）、無症候性重症肺動脈弁性狭窄に対しバルーン形成術を考慮する（推奨クラス IIa）。また、症状を有する重症肺動脈弁性狭窄でバルーン形成術が適しないかまたは不成功であった場合に外科的成形術を行い（推奨クラス I）、症状を有する中等症肺動脈弁性狭窄でバルーン形成術が適しないかまたは不成功であった場合に外科的成形術を考慮する（推奨クラス IIa）。なお、無症状であっても、右室収縮期圧 ≥ 80 mmHg では運動時の血行動態異常が報告されており⁶⁹⁹⁾、バルーン弁形成術

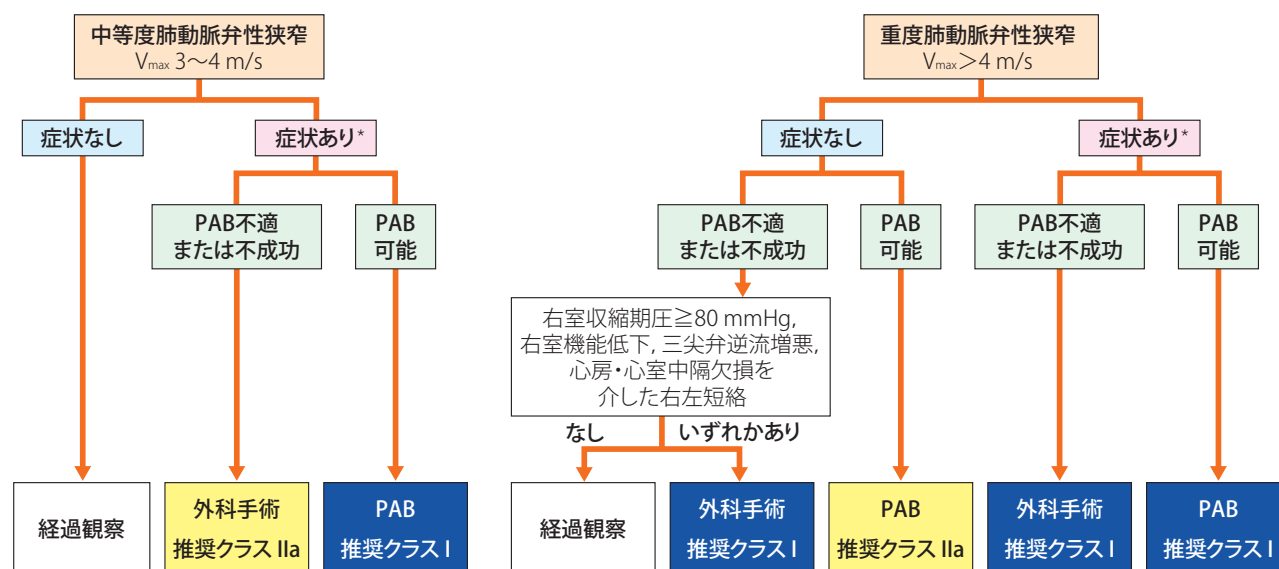


図7 肺動脈弁性狭窄に対するバルーン弁形成術、外科手術の適応

PAB：バルーン肺動脈弁形成術，V_{max}：最大血流速度

*肺動脈弁性狭窄が原因の心不全症状，右左短絡によるチアノーゼ，運動耐容能低下

が無効な場合には外科手術を行う⁵⁶³⁾ (推奨クラス I)。また、無症状高度肺動脈弁性狭窄において、三尖弁逆流の増悪、右室機能低下の進行、心房中隔欠損・心室中隔欠損合併例における右左短絡に対しても、バルーン弁形成術が無効な場合には外科手術を行う⁵⁶³⁾ (推奨クラス I)。

4.2

単独肺動脈弁性狭窄術後の肺動脈弁逆流

表 34 単独肺動脈弁性狭窄の術後遠隔期における肺動脈弁逆流の治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
症状を有する単独肺動脈弁性狭窄に対する術後の中等度以上の肺動脈弁逆流で、右室拡大、右室機能不全を伴う症例に対し肺動脈弁置換術を行う。	I	C
無症状の単独肺動脈弁性狭窄に対する術後の中等度以上の肺動脈弁逆流で、経年的に右室拡大、右室機能不全が進行する症例に対し肺動脈弁置換術を考慮してもよい。	IIb	C

(日本循環器学会ほか. 2020⁶⁶⁶⁾, Stout KK, et al. 2019³⁾, Baumgartner H, et al. 2021⁵⁶³⁾より作表)

単独の肺動脈弁性狭窄に対する介入術後には、肺動脈弁逆流、右室容積、右室機能、運動耐容能に留意した経過観察が必要である。術後肺動脈弁逆流に対する右室拡大や右室機能の推移は、単独肺動脈弁性狭窄と Fallot 四徴とで同一ではない^{700, 701)}ため、再介入の基準となる右室容積は明確ではなく、現時点で Fallot 四徴での基準値を用いることは推奨されない³⁾。中等度以上の肺動脈弁逆流、右室拡大に加えて息切れ、胸痛、運動耐容能低下など肺動脈弁逆流に関連する症状がある場合には、弁置換術を行う (推奨クラス I)。中等度以上の肺動脈弁逆流がある無症状例で経過観察中に右室拡大や右室機能不全の進行、運動耐容能の進行性の低下がある場合は、弁置換術を考慮してもよい (推奨クラス IIb)。

4.3

肺動脈弁上狭窄、分枝肺動脈狭窄

肺動脈弁上狭窄は症候群性 (Noonan 症候群, Williams 症候群, Alagille 症候群) であるか、または右室流出路狭窄に合併する。末梢肺動脈狭窄の心エコー法による評価は困難であり、MRI、CT による狭窄部位の形態評価、MRI や肺血流シンチグラフィによる還流評価を行う。明確な治療適応基準を示すエビデンスに乏しく、主に症状、肺循環障害の範囲、右室収縮期圧を指標にして、総合的に介入方針を決定する³⁾。

血管径狭小率 > 50%、右室収縮期圧 > 50 mmHg、かつ/または肺還流異常が存在する場合には、症状によらず修復を考慮する (推奨クラス IIa)¹⁾。修復方法として、バルーン拡張術⁷⁰²⁾、ステント留置術、外科的肺動脈形成術がある。

4.4

右室流出路狭窄、右室二腔

右室流出路狭窄は通常は心室中隔欠損、Fallot 四徴、および肺動脈弁性狭窄 (狭窄に対する代償性右室肥大) によって生じ、動的狭窄を呈する。右室二腔は漏斗部下の異常筋束の肥厚により進行性の狭窄⁷⁰³⁾をきたし、70~80% が心室中隔欠損を合併する⁷⁰⁴⁾。

重症度評価は肺動脈弁性狭窄に準じる。圧較差の推定は心エコー法で困難な場合が多いため、カテーテルなどによる圧較差の確認により診断する。筋束の異常の検索には心臓 MRI、心臓 CT が有用である。治療は外科的な筋肉の切除と心室中隔欠損の閉鎖⁷⁰⁵⁾で、術後の長期予後は良好である⁷⁰³⁾。心内膜肥厚が著明であるため、カテーテル治療は無効である¹⁾。中等度以上の右室流出路狭窄があり、心不全、チアノーゼ、運動耐容能低下がある場合は外科的修復術を行う (推奨クラス I)。

5.

Ebstein 病

Ebstein 病は CHD 全体の 0.5% を占める比較的にまれな疾患で、1866 年に Wilhelm Ebstein によって最初に報告された⁷⁰⁶⁾。この疾患は新生児期に発症する重症例から生涯無症状で経過する症例まで、バリエーションはさまざまである^{707, 708)}。

5.1

解剖学的特徴

右室壁形成過程の異常により生じるさまざまな病態を呈し、三尖弁閉鎖不全を特徴とするが、右室病として捉えることが重要である。すなわち、右室の発育の程度により、その病態と重症度が決定される。三尖弁中隔尖と後尖の右室内への下方偏位、偏位部分の右房化右室の菲薄化、三尖弁閉鎖不全、右室狭小化が主な病態で、心房位右左短絡を伴うことが多い。左室心筋異常を合併することもあり、その場合は予後規定要因となる。

右房化右室が大きく、これによる前壁の可動制限が強いほど、右室機能は低下し、三尖弁閉鎖不全も増大して重症となる⁷⁰⁹⁾。重症例では新生児期より症状を認め、肺低形

成により呼吸障害も認めるが（新生児型）、呼吸障害を含めた心不全症状の多くは成人で出現する（成人型）^{707, 708}。

5.2

修復手術

新生児期に発症する重症例でも、右室機能が保たれている場合には両心室治療も考慮されるが、これらの重症例の多くでは右室機能が期待できず、単心室としての治療戦略がとられ、最終手術はFontan手術となる。また、拡大した右室により左室機能が制限されるが、このような症例に対し拡大した右室の縫縮術を併用することで左心機能の良好な改善を認めたという報告もある⁷¹⁰。

5.2.1

軽症、中等症例

小児期以降に症状が出現するような軽症から中等症の症例では、三尖弁の病変が軽度で右室容積が保たれていることが多い。しかしながら、合併する心房中隔欠損や不整脈の存在に伴う症状が認められる場合には、右房化右室の縫縮と三尖弁輪形成術または三尖弁置換術が行われることが多い^{103, 711, 712}。特に前尖が十分に大きい場合は、Carpentier法に代表される前尖を用いた弁形成手術が行われ、良好な成績が得られている¹⁰³。三尖弁置換術の遠隔期予後は満足すべきものではない⁷¹¹とされたが、これは右心不全が成立した後の手術であり、適応に問題があった可能性がある。成人期の三尖弁置換術においては有効性に統計上の有意差はでておらず、議論の分かれるところである⁴⁸。

外科治療に関してはさまざま術式が考案されたが、1993年に発表されたCone手術は外科手術成績の向上や適応拡大に大きく寄与した¹⁰⁴。この手術においては、各弁尖の大きさが十分でない場合でも形成術の適応範囲が拡大し、現在では良好な成績とともに三尖弁形成の第一選択の術式となっている⁷¹³。最近の論文においては、Cone手術の登場前後での比較がなされるほどであり、Ebstein病の外科治療におけるCone手術の寄与は大きい¹⁰⁵。

5.2.2

重症例

重症例（重度の右心不全と形成機能的右室）においては三尖弁形成術と両方向性Glenn手術を組み合わせた手術も行われる^{714, 715}。術前に心房粗細動を合併する症例では、不整脈手術も同時に行うことがある。近年ではCone手術の成功率が高まり、重度の右心不全と三尖弁閉鎖不全の症例に関しては、上記の症状がみられなくても、より早期に（成人期になる前に）外科手術を考慮することで、心房中隔欠損や卵円孔を合併した症例での奇異性血栓症予防や右心機能保持が可能とされており、手術適応の拡大が推奨さ

れている¹⁰⁵。

以下の症例に対しては、三尖弁形成術または三尖弁置換術を行い、必要に応じて心房中隔欠損閉鎖術を併せて行う（推奨クラスI, エビデンスレベルC）：有症状または運動耐容能が低下した例、チアノーゼを呈する例、奇異性血栓の既往例、胸部X線写真にて進行する心拡大を認める例、進行性の右室拡大または右室収縮能低下を認める例。

以下の症例に対しては、CHDの経験のある外科医により不整脈手術を同時施行する（推奨クラスI, エビデンスレベルC）：カテーテル治療不能な（WPW症候群によるものを除いた）上室頻拍、心室頻拍を有する例、カテーテル治療不能な早期興奮症候群。

以下の症例には外科的再手術が必要である（推奨クラスI, エビデンスレベルC）：有症状または運動耐容能が低下した例、あるいはNYHA心機能分類III～IV度の例、術後進行性の右室拡大と右室収縮力低下に伴う重度三尖弁閉鎖不全・上室頻拍・心室頻拍が出現または増悪した例、狭窄と閉鎖不全を伴う生体弁機能不全例、平均圧較差12～15 mmHg以上の生体弁狭窄例、以上の狭窄基準以外でも有症状または運動耐容能が低下した例。

成人期の術式にはCarpentier法、弁置換術、Cone手術などが選択される（推奨クラスI, エビデンスレベルC）。現在では形成術はCone手術が第一選択であり、今後は術後の再手術の減少が期待できる⁷¹³。術後は運動耐容能が改善され、上室不整脈の頻度が著明に減少する。とくに心房中隔欠損合併例ではチアノーゼが改善される。年齢、性別、心拡大の程度が術後運動耐容能に影響する⁷¹⁵。小児例においては弁形成術のほうが弁置換術よりも遠隔期予後が良好であるが、成人例においては弁形成術と弁置換術の遠隔期予後に関する有意差は報告されていない。

術後患者は三尖弁機能、人工弁機能の観察が必要である。外科手術により生じた切開線に伴う瘢痕が心房不整脈の新たな起源となりうる。心室不整脈や心室機能についても、生涯にわたる経過観察が必要である。

5.3

術後の遠隔期予後

三尖弁形成術後や三尖弁置換術後の生命予後は良好で、10～15年生存率は約90%、死亡原因は心不全、不整脈、突然死となっている^{103, 711, 712}。術後のQOLは有意に改善されるが^{716, 717}、Cone手術登場以前には三尖弁に対する再手術率が40%以上であった⁷¹²。また、生体弁と機械弁との間で耐用年数に有意差を認めていない^{717, 718}が、人工弁置換術後に合併症（抗凝固薬による出血、血栓塞栓症、感染性心内膜炎）が多い傾向にある⁷¹⁹。議論が分かれるところ

ではあるが、合併症回避の観点からは生体弁置換術が選択される傾向にある。乳児期以前に発症する重症例の予後は不良である。

三尖弁手術後の三尖弁機能不全は経年的に増悪しやすく、左室病変や左室機能低下を生じることがある⁷¹⁶⁾が、これは心機能低下後に三尖弁手術が行われることに起因している。WPW症候群を合併しやすいため(約30%)、房室回帰性頻拍がみられることが多いが、他に房室結節リエントリー性頻拍や心房内リエントリー性頻拍・異所性心房頻拍・心房細動などの上室頻拍、心室頻拍、徐脈頻脈症候群も認めることがある⁷²⁰⁾。

5.4

内科的管理

内科的管理の方法は患者の病態に応じて行う。外来受診の頻度は軽症では1～2年ごととし、必要に応じて胸部X線、心電図、ホルター心電図、心エコー法により検査を行う。より正確な形態や病態の把握には経皮酸素飽和度測定に加え、MRIやCTを用いた画像診断や運動負荷試験を適宜加える。中等症以上の病態では観察や評価の頻度を多くすること(3～6ヵ月ごと)が望ましい。詳細はAHA/ACCの2018年ガイドラインのTable 26を参照されたい³⁾。

定期的投薬を行う例では1～2ヵ月に1回、病状が安定している場合は6ヵ月～1年に1回の頻度で経過観察を行う。三尖弁閉鎖不全の進展、左室機能低下に注意する。心不全を伴わないかぎり、運動クラブを除いて運動制限は必要ない。

Ebstein病患者の妊娠にはACHD専門医のカウンセリングが必要である。多くの症例では適切な管理下で妊娠、出産が可能であるが、チアノーゼ合併症例では胎児死亡、低出生体重のリスクが高い⁷²¹⁾。児がCHDを発症する可能性は約6%である⁴⁸⁾。NYHA心機能分類I～II度の症例は一般的に妊娠に対する忍容性が高いが、不整脈を有する症例においては可能なかぎり妊娠前にカテーテルアブレーションなどで治療することが望ましい。

感染性心内膜炎の発症は少ないが、修復後、非修復例いずれでも予防することが望ましい。特に三尖弁置換後は予防処置が必要である。

5.5

遠隔期の侵襲的治療

表 35 Ebstein 病の術後遠隔期における侵襲的治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
外科的治療		
重度の三尖弁逆流とともに易疲労感などの症状を伴う運動耐容能低下例に行う。	I	C
刺激伝導系の解剖を熟知し、先天性心疾患の手術に精通した外科医が執刀する。	I	C
弁の治療と同時に心房中隔欠損を含む心房間交通の閉鎖を行うが、右室機能によっては交通口を残し、中心静脈圧の上昇を抑える。	I	C
症状が悪化した症例には右室機能が進行性に低下する前に考慮する。	IIa	C
カテーテル治療		
症候性不整脈や心電図上の早期興奮のある症例で、電気生理学的検査とそれに引き続くカテーテル治療または外科手術が予定されている場合には、不整脈の外科治療を行う。	I	C
全身の奇異性塞栓症の既往例に対して、心房間交通のカテーテル閉鎖を考慮する。ただし、カテーテル治療前には右房圧の上昇や心拍出量低下がないことを十分に検索する。	IIa	C
安静時酸素飽和度<90%が持続する例には心房間交通の閉鎖を考慮する。ただし、カテーテル治療前には右房圧の上昇や心拍出量低下がないことを十分に検索する。	IIa	C

(Baumgartner H, et al. 2021⁵⁶³⁾を参考に作表)

5.5.1

頻脈性不整脈

Ebstein病に合併するWPW症候群、房室結節リエントリー性頻拍、心房粗細動、心室頻拍は術前からみられることが多く、術後の病状悪化や突然死にも関連するため、術前にカテーテルアブレーションを行うか、手術時に副伝導路の切断や右房メイズ手術を併用することが多い⁷²²⁻⁷²⁴⁾。そのため術後不整脈に対するまとまった報告はみられないが、術前同様に積極的に適応を検討する(推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。副伝導路に対するカテーテルアブレーションは、右房拡大や三尖弁下方偏位により固定が困難であることや複数副伝導路が多いことから、器質的心疾患のない症例の副伝導路のカテーテルアブレーションより成績は劣るものの、約70～80%と良好な成功率であ

る^{725, 726)}。弁置換術後は弁輪部付近へのカテーテルアブレーションは困難なことが多い。また、再手術例では術中の外科的アブレーションや右房メイズ手術の併用も考慮する(推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)⁷²⁶⁾。

5.5.2

ペースメーカ植込み

心内修復術後の房室ブロック、洞機能不全がペースメーカの適応となる。三尖弁置換術後で右室へのリード挿入が困難な症例では、心室再同期療法で行われるのと同様に、冠静脈からリードを挿入し左室をペーシングする方法も報告されている⁷²⁷⁾。

5.5.3

外科手術

術後遠隔期の再手術に関する報告は少ないが、三尖弁形成術後の再手術は10年で18%程度である。再手術では弁形成術が56%、弁置換術が44%であった¹⁰⁵⁾。Cone手術の登場により三尖弁手術の成功率と術後遠隔期成績の向上が認められたため、より早期の手術適応が考慮される¹⁰⁵⁾。しかしながら、右心機能低下例に関しては、三尖弁形成術または置換術では予後の改善は期待できず、両方向性Glenn手術を併用した手術が行われる⁷¹⁶⁾。したがって、今後は心機能低下以前に進行する三尖弁閉鎖不全に関して、右室の容量負荷による右室収縮能の評価が重要になる⁷¹³⁾。近年、弁逆流と心機能の評価方法についてはMRIの有用性が認識されており、Cone術後の両心機能の良好な改善が報告されている⁷²⁸⁾。今後はこれらのデータをもとに、再介入の時期や予後についての指標の確立が期待される。

6.

Fallot四徴

Fallot四徴はチアノーゼ型CHDの中で最も発症率の高い代表的疾患である。人工心肺の登場以来、標準的治療は解剖学的修復術である。心内修復術によってチアノーゼ、心内短絡がなくなるので、術後のQOLと長期予後は大きく改善される。しかし、心内修復術も完全な治療法ではなく、程度はさまざまであるが術前とは異なる新たな病態が生じる。遠隔期に特に問題となるのは右室流出路に対する再介入の可否である。適切な時期に再侵襲的治療を行わないと不可逆的な臓器障害に至ることもある。

6.1

心内修復術

心内修復術の主要な手技は心室中隔欠損の閉鎖と右室漏斗部から末梢肺動脈にかけての右室流出路の狭窄解除である。右室流出路狭窄に対しては異常筋束の切開・切除による漏斗部狭窄の解除のほか、狭い肺動脈弁輪や主幹部から肺門部までの狭窄した肺動脈のパッチ拡大を行う。心室中隔欠損は右室切開か経右房アプローチによってパッチ閉鎖する。

遠隔期の肺動脈弁閉鎖不全は肺動脈弁輪が狭小である場合に切開されることによって発生率と逆流の程度が増加するので、成人期に治療介入が必要となる可能性が高い。逆に肺動脈弁輪を切開しないか、弁輪切開が右室流出路のきわめて限られた部位である場合は、心室中隔欠損のパッチ閉鎖を経右房アプローチか、これと経肺動脈アプローチとを組み合わせで修復する。このため、遠隔期の肺動脈弁閉鎖不全が発生しにくい、発生しても程度が軽く、成人期の侵襲的治療を回避できる可能性がある。

6.2

術後の管理

術後管理で大きな位置を占めるのが運動規制を含めた生活管理である。特に学童や生徒は体育の時間に運動をするため、学校生活管理指導表の区分を適切に指示することは重要である。肺動脈弁閉鎖不全があっても、自覚症状を認めず、右室流出路狭窄や著明な右室拡大、右室駆出率の低下、危険な不整脈がなければ、厳しい練習がある運動クラブ活動以外の体育の授業はすべて認める方向で検討する(エビデンスレベルC)。右室の拡大が著明であるか右室機能の低下がみられる場合、上室頻拍や心室頻拍など問題となる不整脈の有無を勘案して(第2章の「3. 不整脈、突然死」を参照)、運動制限のレベルを決定する(推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。

病状や治療の必要性の有無によって医療機関での受診の頻度が異なるのは当然であるが、自覚症状がなく病状が落ち着いている場合であっても、1, 2年に1回程度の受診による経過観察を検討すべきである(エビデンスレベルC)。

6.3

術後の合併症への対応

Fallot四徴の心内修復術後は、それにより新たな病態が生じるともいわれているが、残存している疾患も含めて、肺動脈弁閉鎖不全、三尖弁閉鎖不全、大動脈弁閉鎖不全、右室流出路狭窄、心室・心房不整脈、心室機能障害、細

菌性心内膜炎などがみられる。このほか、大動脈拡張を認めることがある（第2章の「5. aortopathy」を参照）。

6.3.1 肺動脈弁閉鎖不全

表 36 Fallot 四徴術後遠隔期の肺動脈弁閉鎖不全に対する肺動脈弁置換術の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
右心不全症状がある例に行う。	I	B
運動耐容能低下例に行う。	I	B
中等度以上の右室拡張を認める例に考慮する。	IIa	B
右室機能不全を認める例に考慮する。	IIa	B
進行性で有症状の心房不整脈または心室不整脈がある例に考慮する。	IIa	C

心内修復時に肺動脈弁切開や肺動脈弁輪切開を施行すると、程度の差はあるが肺動脈弁閉鎖不全がみられることが多い。術後5～10年で40～85%の症例に中等度以上の肺動脈弁閉鎖不全が認められるとされるが⁷²⁹⁾、カラーフローマッピングやパルスドプラ法で評価すれば、一部を除いて大半の症例で閉鎖不全がみられる。また、閉鎖不全による右室拡大や右室機能低下については、小児期後期あるいは思春期に心内修復術を受けた患者に問題が多い。このほか、大きな右室切開や広範囲の肺動脈弁輪拡大術が施行された場合も、閉鎖不全による影響が大きくなる。肺動脈弁閉鎖不全により右室拡張が進行すると、容量負荷が過大となり収縮不全が生じる。小児期・青年期は無症状で経過することが多いが、術後20年を経過した成人期には運動耐容能の低下や心不全、心室頻拍などが出現し、死亡に至ることもある⁷³⁰⁻⁷³²⁾。

Fallot 四徴の心内修復術後で成人期に施行した肺動脈弁置換術 (pulmonary valve replacement: PVR) の手術死亡率は低い⁷³³⁻⁷³⁶⁾。しかし、PVRで一般に使用される生体弁は、数年から10年程度で弁の石灰化による狭窄や閉鎖不全を生じることが多く、再手術が必要になる。英国でPVRを施行した2733例では、10年で8%、15年で11%に再手術を行ったとされている⁷³⁷⁾。適切な時期にPVRを施行すれば右室容積は減少し、右室機能の改善が得られる^{733, 734, 738-740)}。NYHA心機能分類は改善されるが^{733, 741)}、運動耐容能の客観的改善については未だ明確ではない^{736, 742-745)}。心室頻拍や突然死のリスクはPVRのみでは

低下しないとする報告もある⁷⁴⁶⁻⁷⁴⁸⁾。

右室容積や右室機能の計測、肺動脈弁逆流の定量的評価、心筋障害などの検査の手段としてはMRIが優れている⁷⁴⁹⁻⁷⁵⁴⁾。右室拡張末期容積が150～170 mL/m²未満または右室収縮末期容積が82～90 mL/m²未満であれば、PVR後に右室容積は正常化すると報告されている^{752, 755, 756)}。CTは空間解像能が高くMRIと同様の計測も可能で、人工ペースメーカーやICDを使用している患者にも施行可能であるが、放射線被ばくと造影剤使用が欠点である^{757, 758)}。

現時点における肺動脈弁閉鎖不全に対するPVRの適応は、重度の肺動脈弁逆流があり、かつ以下①～③のいずれかを認める場合と考えられる。すなわち、①右心不全症状や運動耐容能の低下（推奨クラスI、エビデンスレベルB）^{563, 759, 760)}、②中等度以上の右室拡張や右室機能不全（推奨クラスIIa、エビデンスレベルB）^{563, 759, 760)}、③進行性で有症状の心房不整脈または心室不整脈がある（推奨クラスIIa、エビデンスレベルC）^{563, 759, 760)}。PVRの至適時期についてはさまざまな意見があり、未だ統一見解は得られていない。さらには左心機能についても注目されており、死亡の有意な危険因子としての左室機能低下が注目されている³⁴⁰⁾。右室流出路に心外導管を用いた手術において、海外では経皮的PVRが臨床導入されて良好な成績を収めている^{743, 761)}。これは当初もととの手術が右室-肺動脈導管の症例、すなわちRastelli手術の術後遠隔期をターゲットとしていたが、Fallot四徴手術のように導管を使っていない症例を半数以上含む774例（Sapien植込み）において成功率97.4%、14例で緊急手術に移行したとの報告⁷⁶²⁾もある。Fallot四徴術後例の肺動脈弁閉鎖不全に対する今後の発展が期待される。

6.3.2 右室流出路狭窄

心内修復後に重度の残存狭窄がみられる症例では、右室の圧負荷によって右室心筋の線維化が進行する。また、狭窄解除によって右室機能が改善されると報告されている⁷⁶³⁾。したがって、右室収縮期圧が左室収縮期圧の70%を超えるか、右室流出路の圧較差が50～60 mmHg以上であれば、外科手術やカテーテル治療による狭窄解除が推奨される（推奨クラスIIa、エビデンスレベルC）^{563, 759)}。狭窄解除の基準については、右室収縮期圧が左室収縮期圧の1/2ないし2/3以上か、狭窄部の圧較差が20～30 mmHg以上を適応とする報告もある⁷⁶⁴⁾。

片側性の末梢肺動脈狭窄は心内修復術後にしばしば認められる。この場合はカテーテル治療を実施することが少なくないが、肺血流シンチグラフィによる患側/健側肺血

流比が0.4未満であれば施行を検討する（推奨クラス IIb, エビデンスレベル C）⁷⁶⁵。両側の肺の不均衡が35%/65%以上であれば適応とする見解もある⁷⁶⁴。カテーテル治療の手技としてはバルーン肺動脈形成術またはステントを使用した拡大術を検討する（推奨クラス IIb, エビデンスレベル C）^{563, 759}。

6.3.3 不整脈と突然死

Silkaらによると、Fallot四徴心内修復術後例の突然死は年間1000人あたり1.5人である³⁵²。突然死と関係のある心室不整脈が相当数認められる（エビデンスレベル B）^{340, 766, 767}。術後例の44%に心室不整脈がみられ、発生率は高年齢で手術を受けたことと関連があり、経過観察期間や術後の血行動態、また手術を施行された年代とは無関係に⁷⁶⁸、Fallot四徴患者の5%が術後遠隔期に突然死するとされてきた。しかし、近年の幼児期や乳児期の手術例では1%以下またはまれであり⁷⁶⁹、1年あたりの突然死は0.35%との報告もある⁷⁷⁰。近年では早期発見の増加と治療の進歩により、さらに突然死する率が低下しているともいわれている⁷⁷¹。

7218例の解析でQRS幅が1 ms増加するたびに心室頻拍発生のオッズ比が1.031上昇するとされている⁷⁷²。術後3日を超える一過性房室ブロックの既往が、突然死と強い関連があるとの報告もある³¹⁸。Fallot四徴心内修復術時の経心房心室中隔欠損閉鎖により致死性不整脈や右室機能不全が減少するとの報告があり⁷⁷³、上室不整脈が増加することもないとされる⁷⁷⁴。しかしそれに対して懐疑的なレビューもある⁷⁷⁵。本邦における多施設共同研究では、ペースメーカを装着していない完全房室ブロックと心室頻拍が遠隔期の主要な予後悪化因子であったが、欧米に比して重大な不整脈の発生率は低いと報告されている³⁴¹。

Fallot四徴の術後例の突然死を一つの指標で予想することは困難であるが、高度の右室流出路狭窄、重度の肺動脈弁閉鎖不全の存在は心室不整脈の発生率を上昇させ、中等度以上の左室機能不全または右室機能不全は突然死を引き起こす可能性がある^{772, 776}。したがって、中等度以上の左室機能不全または右室機能不全があり、かつ心室頻拍がある場合は、抗不整脈薬の投与、電気生理学的検査、カテーテルアブレーションなどを検討すべきである（推奨クラス IIa, エビデンスレベル B）^{237, 745, 771}。

ICD植込みは持続性心室頻拍や心停止が確認された例ではもちろん考慮する必要があるが、フランスの大規模分析で、Fallot四徴心内修復術後でICDを植え込まれた165例においては、QRS fragmentationがICD植込みを予見する唯一の適切な因子であるとの報告もある⁷⁷⁷（推奨クラス

IIa, エビデンスレベル B）¹⁶。レジストリーデータでもその有用性が示されている⁷⁷⁸。以上に関しては、第2章の「3. 不整脈、突然死」も参照されたい。

6.3.4 大動脈弁閉鎖不全

Fallot四徴患者は一般に術前術後を通じて大動脈弁輪径が大きい。また、年齢が長じるにしたがって、大動脈弁閉鎖不全（AR）の合併が増加するといわれる⁴⁷¹。もともとの心室中隔欠損がperimembranous（膜様部周囲型）ではなくconus defect（漏斗部欠損）である場合には、大動脈弁輪の拡大とARの発生が多いとされている⁷⁷⁹。心内修復術後における大動脈弁置換術の適応に明確な基準はないが、通常のARに対するガイドラインなどを参照して検討すべきである⁷⁸⁰。

6.3.5 三尖弁閉鎖不全

三尖弁閉鎖不全は肺動脈弁閉鎖不全に伴い、右室の容量負荷による弁輪拡大から生じることが多く、PVRにより右室容積が減少すれば消失することもあるが、重度の三尖弁閉鎖不全は心イベントの危険因子となるので⁷⁸¹、心室中隔欠損の閉鎖に伴い三尖弁中隔尖が癒着している場合などは、肺動脈弁への外科的介入と同時に介入することが推奨される。

6.3.6 感染性心内膜炎

Fallot四徴術後例の30年にわたる長期観察期間中に1.3%が感染性心内膜炎に罹患した⁷⁸²。2007年に改訂された感染性心内膜炎予防についてのAHA/ACCのガイドラインでは、CHD術後において内皮で覆われない人工膜や人工物の近辺に遺残病変が存在する場合は、歯肉組織、歯根部、口腔粘膜穿孔などの歯科処置や、気道のほか感染した皮膚、皮膚組織および骨格組織に対する手術手技の施行時に、抗菌薬の内服や静注による感染性心内膜炎予防処置を行うことが推奨されている（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）⁷⁸³。Fallot四徴術後は内皮で覆われない人工膜や人工物を使用していることがあり、肺動脈弁閉鎖不全、右室流出路狭窄、残存心室中隔欠損などの合併によって、ガイドラインで高リスクとされている病状に該当する患者が多い。

7. 両大血管右室起始

両大血管右室起始（DORV）という用語には大きく分け

て、疾患群を表す場合と、形態学的解析に際して心室-大血管結合を表す場合の、2つの側面がある。本項では心房位と心房-心室結合がともに正常で心室流出路が異常な疾患単位としてのDORVを扱う。流入・流出路複合構造異常の一部分症としてのDORVについては、「13. Fontan手術」の項などを参照されたい。

7.1

解剖学的特徴

実用的には、「肺動脈 (pulmonary artery: PA) と大動脈 (aorta: Ao) の全部あるいは大部分 (PA・Ao弁周径をそれぞれ100%として $100\% + 100\% = 200\%$ のうちの150%以上) が右室 (RV) から起始すること」をDORVの定義とする⁷⁸⁴⁾。発生学的見地から、「大血管基部両側に動脈円錐が存在すること (bilateral conus)」をDORVの定義と主張する説もある⁷⁸⁵⁾。実際には、僧帽弁と半月弁の間に線維性連続があるにもかかわらず150%ルールを満たしたり、bilateral conusなのにDORV以外の心室-大血管結合であることも珍しく

ない。

大血管の正常位置関係はPAがAoの左前であるのに対し、完全大血管転位 (完全TGA) ではAoがPAの右前が典型である。DORVではAo右・PA左のside-by-sideと呼ばれる状態から、Ao右斜め前・PA左斜め後のoblique、そして完全TGAに相当するAo前・PA後の場合もある。さらにAoが相対的にPAの左側に位置すること (いわゆる大血管L-loop) もあり、事実上Ao-PA位置関係は360度のバリエーションが見つかる。冠動脈近位部の走行様式はAo-PA位置関係と関連がある⁷⁸⁶⁾。

side-by-side (Ao右・PA左) に限ってみると、心室間交通孔 (interventricular communication) と大血管との関係により4種に分類される (大動脈弁下型 subaortic: SA, 肺動脈弁下型 subpulmonary: SP, 両半月弁下型 doubly-committed: DC, 遠位型 non-committed: NC)⁷⁸⁴⁾ (図8)⁷⁸⁷⁾。心室間交通孔の位置は血行動態に大きく影響する。SA型とDC型では左室 (LV) から駆出された血液はAoへ多く流れるのに対し、SP型ではむしろLVからPAへ多く

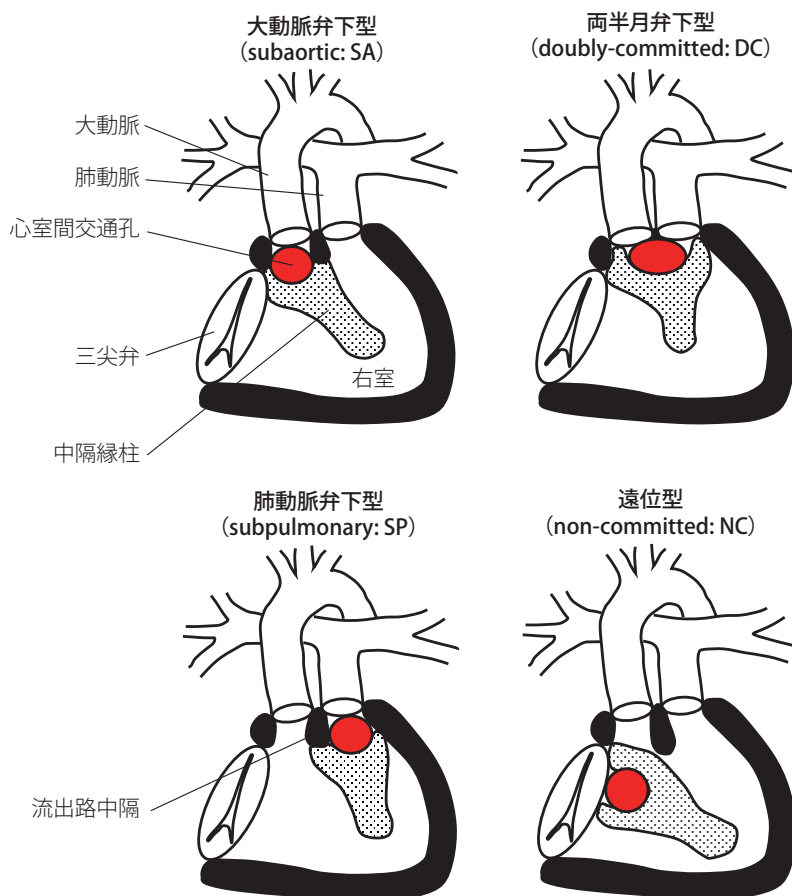


図8 両大血管右室起始の4つの型

(上村秀樹ほか, 1996⁷⁸⁷⁾より改変)

流れてTGA類似の血行動態となる。NC型ではRV内で相当程度に混合される。

一方、大血管配置がAo前・PA後の場合には、Aoは心室中隔から離れ、SP型あるいはNC型となる。これらを、「TGA型DORV」や「false Taussig-Bing異常」(original Taussig-BingはAo右・PA左side-by-sideでSP型のDORV)と呼ぶことがあり、概念的混乱の一因となっている。

Ao-PA間の隔壁(動脈中隔、流出路中隔)形成時の偏位も主要な血行動態的要因である。偏位がなければAo弁・PA弁ともに狭小でなく、肺血流増加型となる。PA側へ有意に偏位した場合(肺動脈狭窄合併、いわゆるFallot四徴型)は肺血流減少型、逆にAo側へ偏位していればAo弁・弁下狭窄や大動脈縮窄合併型⁷⁸⁸⁾となる。

その他の合併構造異常として、多発性心室中隔欠損、左室低形成、僧帽弁狭窄、房室弁straddling/overriding(騎乗)、心房中隔欠損などが挙げられる⁷⁸⁹⁻⁷⁹²⁾。これらは互いに連関してDORVの二心室修復を困難にする要因となりうる。

外科系統一データベースのための分類^{793, 794)}では、修復術式を主眼とする観点から、心室中隔欠損に類似した型、Fallot四徴に類似した型、完全TGAに類似した型、その他、に大別する。

7.2

二心室修復

7.2.1

術式

DORVの解剖学的二心室修復は、LV→心室間交通孔→RV内トンネル→Aoの通路作製と、RV→PAの血流路確保との、2点に集約される。LV→Aoに際して、狭窄素因を取り除くために心室間交通孔の拡大または流出路中隔の一部切除を行うことがあり、その割合を45～63%とする報告がある^{790, 792, 793)}。RV→PAについては、必要に応じてRV切開やPA弁輪切開、さらには心外導管を用いた再建やLecompte法によるPAの前方転位再建を行う。

SA型ではトンネルが比較的短くてすむ。DC型ではLV→AoとRV→PAの両血流路のバランスに配慮が必要となる。NC型では心室内トンネルが有意に長く、三尖弁支持組織や他の心内構造物が障害となるので、バップル設置自体が難しい。術後の続発症と併せて、Fontan型の治療戦略を選択することも少なくない。SP型では肺動脈狭窄のない例すべてに動脈スイッチ手技を採用するチーム⁷⁹⁵⁾と、original Taussig-Bingに限っては心室内reroutingによる修復⁷⁹⁶⁾を推奨する一派がある。動脈スイッチ手

技を併用すれば、到達経路を転換することでバップルが短くなり、心内手技が容易になる。本型に多い大動脈縮窄を合併して大動脈弁輪が潜在的に狭小な症例でも、動脈スイッチにより狭窄素因のない半月弁へ移行することができるというメリットもある。その他、Damus-Kaye-Stansel吻合の応用⁷⁹⁷⁾やréparation à l'étage ventriculaire (REV) 手術⁷⁹⁸⁾、half-turned truncal switch手術⁷⁹⁹⁾など、さまざまな工夫により肺動脈狭窄に対処したり心室内トンネル造設を効率化しようとする試みがある。

心房内血流転換術を用いて機能的二心室修復を行う術式⁸⁰⁰⁾は、近年では採用されない。

7.2.2

成績

二心室修復術の成績に関しては、DORVの型や詳細な形態診断のバリエーション、術式、手術年代など識別すべき項目が多く、実際には異種不均一な群の解析結果しか参照できないが、生存率は5年で87～88%^{791, 801, 802)}、8年で81%との報告がある⁷⁹²⁾。

7.3

術後の遠隔期予後

二心室修復術後に明らかな遺残症、続発症がなく心機能が標準的な状態であれば、運動制限は必要ない。年1回程度の経過観察で標準的な心エコー検査や心電図検査を実施する。心外導管や心室内バップルに対する抗凝固薬と予防的抗菌薬の投与については、一般的な指針に従う。

続発病変の進行が懸念される症例では、経過観察の頻度を増やし、ホルター心電図検査や運動耐容能試験、心臓MRI検査などの追加を考慮する。日本循環器学会のガイドライン⁸⁰³⁾に示されるように、突然死の主因は心室不整脈であることから、これに関連しうる心室肥大、流出路圧較差、心筋虚血、半月弁逆流、不整脈出現の程度を参考にして、生活や運動の指導方針を決める。

留意すべき遺残症・続発症は、①LV→Ao血流路障害、②RV→PA血流路障害、③心室内バップル関連の障害、に大別される。

LV→Ao血流路障害は狭窄が主で、発生率は0～10%と報告されている^{789, 792, 794, 801, 804-806)}が、観察期間制限のため過小評価されている可能性がある。機序としては、トンネル内に形成される内膜肥厚や線維性組織増生、心室間交通孔の狭小化などがある。有意の大動脈弁下狭窄が長期間に及ぶと、狭窄部で発生する乱流がAo弁尖の肥厚・変性を惹起し、閉鎖不全をきたす。先行修復時に動脈スイッチ手術やDamus-Kaye-Stansel吻合などを併用していた場合にも、大動脈弁逆流に留意する必要がある。

RV→PA 血流路障害の狭窄のうち、心室内トンネルに関連したRV-PA狭窄は右室切開や右室筋切除による対処が必要となる。DORVの肺動脈弁逆流に対する弁置換の報告はまだきわめて限定的だが、今後はFallot四徴修復術後に準じて注意喚起されると予想される。先行修復でREV手術が採用された場合には、肺動脈弁位に人工弁を留置することが技術的に難しいと懸念する意見がある。心外導管機能不全（狭窄または弁逆流）には導管置換で対処する。動脈スイッチ後の肺動脈狭窄は、その性質（弁下、弁性、弁上）に即して適切な拡大術を採用する。冠動脈が右室流出路を横切って走行する場合は術式に工夫が必要となることがある。

心室内バップル関連の障害としては、第1にバップル縫着に関連した遺残短絡がある。長い縫合線からのリークのみならず、右室の肉柱形成 (trabeculation) に隠れた短絡遺残も起こりうる。その位置同定は必ずしも容易でない。第2に右室内バップルが長く複雑な経路の場合、三尖弁の弁尖や弁下組織がバップルに固着して可動性が低下し、三尖弁逆流が進行することがある。第3は心室内バップルの細菌感染で、治療には難渋する。

7.4

術後の侵襲的治療

DORVの再手術に関する報告は少なく、明確な基準もない。対象群の多様性により、再手術率は13%から54%までと報告により幅がある^{792, 794, 795, 805, 807, 808}。LV-Ao狭窄については、収縮期圧較差が50 mmHg前後で手術が検討される（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）⁸⁰⁴。狭窄解除には経三尖弁的のみならず、経右室切開、経大動脈弁による狭窄病変への直達が可能となることが多い。

これを含め、再手術の潜在的可能性は、おおむね心室間交通孔の位置に基づいたDORVのタイプに関連している。SA型では、前記の②のRV-PA部の狭窄・逆流、③の遺残短絡に対する再手術が主となる。①の狭窄は高率ではない。DC型では、SA型とSP型の間で移行形が存在し、バップルのデザインも画一的ではないため、①、②の狭窄進行に留意する。SP型は、動脈スイッチ術後では、①のLV-Ao狭窄については有利である。一方で、RV-PA狭窄の再手術に関しては、DORVに特徴的な冠動脈走行異常ゆえに右室流出路切開が大きく制限されることがある⁷⁸⁶。心室内トンネルによる修復（川島法）後では、トンネルは比較的長く、三尖弁に接しているため、①と③に留意する必要がある。これら以外の術式については、それぞれの術式の特徴をよく理解し、潜在要因まで含めた的確な診断が必要となる。NC型で二心室修復を耐術した場合には、①～③の

すべてにおいて再手術となる可能性が高い。特に左室流出路狭窄に対する再手術は有意に多く^{792, 809}、技術的にも困難なため十分な解除効果が得られないこともある。三尖弁逆流に対しては人工弁置換を余儀なくされることが多い。また、大きく非可動性の流出路バップルが心室の収縮能や容積効率に与える機能的影響も無視できない。

再手術以外の侵襲的治療に関しては未だ十分な知見が集積していない。他のより単純な疾患で行われているカテーテル治療手技を、各症例に即して適用している現況である。例えば、右室流出路狭窄や肺動脈弁逆流に対するカテーテル治療は、Fallot四徴修復術や他の術式⁸¹⁰の術後に準じて可能性を探る。不整脈に対する知見もFallot四徴とまとめて論じられることが多く^{811, 812}、それ以外は症例報告^{813, 814}が散見される。左室から大動脈への心内トンネル狭窄に対するステント留置⁸¹⁵はきわめて珍しい。

8.

完全大血管転位

8.1

心房内血流転換術

完全大血管転位に対する心房内血流転換術（心房スイッチ手術）は、1970年頃より自己組織を用いたSenning手術、人工材料を用いたMustard手術が行われたが、1980年代からは心機能的に有利でより生理的な動脈スイッチ手術が行われることが多くなった。最近では左室圧低下や肺動脈弁異常がある例、冠動脈移植が困難な例を除いて行われることはなく、修正大血管転位におけるダブルスイッチ術の手法として行われる。導管型 (Rastelli) 手術については「12. 心外導管を用いた手術」に譲る。

8.1.1

術後（体）心室不全

術後の合併症としてもっとも重要なのが、体心室としての右室機能低下や三尖弁閉鎖不全であり、加齢とともに増悪する（不整脈については次項参照）。修正大血管転位はほとんどは重度の三尖弁閉鎖不全に対しては、三尖弁形成術や人工弁置換術が行われる⁸¹⁶。右室心機能低下に対して左室心機能低下と同様にβ遮断薬やACE阻害薬などの血管拡張薬が使用されるが、体心室右室に対する効果は不明である^{817, 818}。心機能低下が高度で、循環動態の維持にカテコラミンの投与を要する状態であれば、補助人工心臓や心臓移植の適応を考慮する（「9. 修正大血管転移」を参照）。右室と左室の収縮同期不全がみられる場合は、

ペースメーカによる心臓再同期療法が試みられている。上下大静脈から三尖弁までのルートの狭窄や完全閉塞、心房内バツフルの残存短絡を合併することがある。狭窄や閉塞に対してはバルーンによる拡張術やステント留置術が有効なことがある。

8.1.2

術後不整脈

心房内血流転換術は心房への侵襲性が高いため、術後に洞不全症候群を引き起こすことがある⁸¹⁹⁾。徐脈性の心不全を認める場合はペースメーカ植込みが必要となる。長期的な経過では、本手術は心房内の縫合線が長く、かつ心房心筋の障害をきたすことが多いため、心房粗動、心房頻拍などの上室頻拍を起こすことがある⁸²⁰⁾。術後の頻脈性不整脈は薬物抵抗性を示すことが多いため、高周波アブレーションが試みられるが⁸²¹⁾、その際、Mustard術後では心房バツフルが経年変化で肥厚して石灰化を伴い、穿刺による左房へのアクセスが困難なことも少なくない。心房間バツフルの形態はさまざまであるが、アブレーションの術前検査として心臓CTによる形態評価が有用である。

8.2

大動脈スイッチ手術後遠隔期の合併症

1980年代から心房内血流転換術に代わって動脈スイッチ手術 (ASO) が標準術式となっている。ASOの手術成績は新生児期の積極的な手術介入により近年飛躍的に向上し、25年生存率は97%と報告されるように、生命予後は良好である⁸²²⁾。早期死亡の原因としては移植冠動脈の狭窄による心筋虚血の報告が多い。

術後遠隔期の合併症として大動脈弁閉鎖不全 (AR)、右室流出路狭窄、冠動脈狭窄、不整脈などが報告されている⁸²²⁻⁸³⁵⁾。特にARは経年的に進行するので、長期にわたる観察が不可欠である。

8.2.1

大動脈弁閉鎖不全、大動脈基部拡大

a. 発生率と発生機序

ASO術後遠隔期のARの発生率は5~40%と報告されている。弁逆流の程度は軽度のものが35%と大部分を占め、中等度以上の逆流は経年的に増強することが指摘されている。術後20年では軽度以上のARは61%、中等度以上のARは22%である^{76, 836-841)}。

ARの発生機序については、大動脈基部の径が小児期を通して拡大することがARの出現と関連があると示唆されている⁸⁴¹⁾。解剖学的肺動脈弁は大動脈弁に比べ弁尖が菲薄で脆弱であること、解剖学的肺動脈壁および弁輪の構造的脆弱性による新大動脈基部拡大などの、内的要因の関与が考

えられている^{829, 842, 843)}。外的要因としては、心室中隔欠損合併、先行手術としての肺動脈絞扼術、術前の左室流出路狭窄の存在、冠動脈移植に伴うバルサルバ洞の変形、新大動脈基部と大動脈遠位部の口径差が、ARおよび大動脈基部拡大の発生と関連するとされる^{76, 828, 835-842, 844, 845)}。

b. 外来受診と侵襲的治療の適応

臨床症状と心電図、胸部X線写真、心エコー法などで経過観察を行う。慢性ARでは左室の代償機転により比較的長期にわたって無症状に経過し、左室機能も正常に維持されていることが多い⁸⁴⁶⁾。しかし、ASO術後ではAR合併がない症例においても、冠動脈移植の影響と考えられる遠隔期の左室心筋灌流欠損や冠血流予備能低下が報告されている⁸⁴⁷⁻⁸⁵¹⁾。ASO術後における中等度以上のAR合併例では、比較的早期に有意の心拡大や左室機能低下が出現する可能性があることを念頭におく必要がある。胸痛、動悸、失神、労作時呼吸困難などのARによる症状出現に留意しつつ、運動負荷試験や心エコー法による左室機能の継続的評価が必要である。

軽度のARで左室拡大がない無症状例では12ヵ月ごとの定期検査を行う。中等度のARで左室の軽度拡大を認める例は中等度リスクであり、選択的冠動脈造影検査による冠動脈狭窄の有無の確認や6~12ヵ月ごとの心エコー法などによる心機能評価を検討する。左室拡大がなくても、安静時・運動誘発性期外収縮を認める場合は中等度リスクと思われる。左室の中等度以上の拡大や心機能低下、ARに伴う狭心痛や呼吸困難などの自覚症状を伴う症例は高リスクであり、手術適応を検討する (推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)^{852, 853)}。特に他の遺残病変を伴うASO術後の重度AR例では嚴重な定期的臨床評価が必要である。新大動脈基部拡大はASO術後の比較的早期に急速に進行する。大動脈基部拡大が高度な場合 (成人例では基部径 ≥ 55 mm⁸⁵⁴⁾) には手術を検討する (推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。

c. 手術とその予後

ASO術後のARに対する再手術としては通常、大動脈弁置換術が行われる (推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)^{845, 855-857)}。使用される人工弁は機械弁と生体弁に大別されるが、ASO術後例は多くが非高齢者であることから、妊娠希望の女性を除いて機械弁が選択されることが多い。大動脈基部拡大を伴う中等度以上のARに対してはBentall手術が行われる。ARが軽度以下の大動脈基部高度拡大例 (基部径 ≥ 55 mm) に対しては弁温存基部置換術 (David手術) が可能なこともある⁸⁵⁸⁻⁸⁶⁰⁾。ASO術後の弁置換術の遠隔期成績は比較的良好である⁸⁴⁵⁾。

8.2.2

右室流出路狭窄，肺動脈狭窄

a. 発生率と発生機序

ASO術後の右室流出路狭窄と肺動脈狭窄(PS)の発生率は3~30%で、比較的多く認められる術後続発症である^{822-836, 861-865)}。狭窄部位としては、肺動脈弁および弁下、吻合部(弁上部)、主肺動脈、左右末梢肺動脈で、単独または複合的に発生する。狭窄の発生原因としては、手術による肺動脈前方移動(Lecompte法)に起因する大動脈の後方からの圧迫と左右肺動脈の過伸展、肺動脈再建に用いるパッチの肥厚・退縮、肺動脈弁輪部と吻合部の成長障害、小口径の旧大動脈弁などが考えられている。ASOにおけるPSはある程度不可避な合併症であり、その発生率は経年的に増加し、狭窄の程度も進行することが知られている。多施設共同研究によると、新生児ASO術後遠隔期の右心系狭窄に対する外科的あるいは経皮的再治療の施行率は12%で、累積回避率は術後1年で94%、10年で83%と報告されている⁸⁶⁵⁾。

b. 外来受診と侵襲的治療の適応

臨床症状の確認、心電図、胸部X線写真、心エコー法などにより定期的に経過観察を行う。通常の右室流出路狭窄は右室の代償性肥大により比較的長期にわたって無症状に経過し、右心機能も正常に維持されていることが多い。一側PS例では有意の右室圧上昇がみられないことがある。軽症例では運動耐容能や心機能は正常であるが、重症例では比較的早期に有意の心拡大や右室機能低下、心室期外収縮が出現する可能性がある。動悸、労作時呼吸困難、肝腫大などの右室流出路狭窄による症状出現に留意しつつ、心エコー検査による右室機能、運動負荷試験、肺血流シンチグラフィによる左右肺動脈血流分布の評価が必要である⁸⁶⁶⁾。

軽度の右室流出路狭窄で右室拡大がない無症状例では、1年ごとの定期検査を検討する(推奨クラスI, エビデンスレベルC)。中等度の右室流出路狭窄で右室拡大を認める例は中等度リスク群であり、6~12ヵ月ごとの心エコーなどの心機能評価を検討する(推奨クラスI, エビデンスレベルC)。右室流出路狭窄や右室拡大がなくても安静時および運動誘発性の期外収縮を認める例では、6~12ヵ月ごとの右室機能評価を検討する(「8.2.4 術後不整脈」を参照)。高度の右室流出路狭窄(圧較差 ≥ 50 mmHgあるいは右室圧/左室圧 ≥ 0.7)は侵襲的治療の適応となる(推奨クラスI, エビデンスレベルC)。高度の右室流出路狭窄でなくても、妊娠を希望する症例、より高度の運動を希望する症例、高度の肺動脈弁逆流を伴う症例では手術を考慮してもよい。右室流出路に対する再侵襲的治療前には冠動脈の評価が

必要である(推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。

c. 侵襲的治療と予後

狭窄の外科的解除法としてはパッチによる肺動脈拡大が行われ、狭小弁輪例に対しては弁輪拡大が適用され、PS再発率は低い(推奨クラスIIa, エビデンスレベルB)^{824, 861, 862)}。一方、経皮的バルーン形成術の有効率は外科治療より低い。低侵襲で繰り返し行えるという利点がある(推奨クラスIIa, エビデンスレベルB)。バルーン形成術後の狭窄病変部は身体発育に応じて成長することが報告されている⁸⁶⁷⁻⁸⁶⁹⁾。Lecompte法による大動脈スイッチ手術後のPSは、大動脈前方に広範囲に癒着していることが多く、経皮的バルーン形成術により血管壁の断裂が癒着した大動脈方向に伸展した場合に医源性大動脈肺動脈窓を形成することがあるので、注意が必要である。造影CTにより、狭窄の発生機序や重症度の評価、形態学的評価を行うことができる。

ステント留置術とバルーン形成術の比較では⁸⁷⁰⁾、狭窄部拡大率、圧較差減少率、右室/大動脈圧比低下率はステント使用例が良好であったと報告されている(レベルC)。ステント留置術の適応は本手術の特殊性に鑑み注意が必要になる。狭窄が大動脈壁に沿って湾曲している病変では、大動脈の圧迫によるステント断裂のリスクが高くなる。また、ステントによる冠動脈圧迫を回避するため、事前に移植冠動脈と予想されるステント位置を評価することが必要である。造影CTによる狭窄部位と形態の評価が有用である(レベルC)。

8.2.3

冠動脈閉塞，冠動脈狭窄

a. 発生率と発生機序

ASO術後例に対する冠動脈移植は繊細かつ難易度の高い手技であり、冠動脈屈曲や冠動脈入口部狭窄による心筋虚血は術後早期のみならず遠隔期成績にも重大な影響を及ぼす。近年、ASO術後遠隔期の冠動脈閉塞や狭窄が多数報告されている。急性期死亡を除く冠動脈関連の死亡時期は、術後1年以内が多い⁸⁷¹⁾。ASO術後遠隔期に冠動脈造影あるいは大動脈基部造影を行った報告では、冠動脈病変は3.6~17.4%に認めるとされている^{824, 826, 829, 847, 872)}。しかし、心筋虚血の徴候がある群では40%に冠動脈狭窄病変がみられ、心筋虚血の徴候がない群でも7%に狭窄病変がみられたとする報告がある⁸²⁹⁾。冠動脈狭窄の形態は長期遠隔期でも変化することが知られ⁸⁷³⁾、症状のない例でも術後遠隔期の血管内超音波検査で89%の冠動脈に種々の程度の狭窄変化がみられたと報告されている⁸⁷⁴⁾。

冠動脈狭窄の発生機序としては、冠動脈ボタン吻合部の屈曲、冠動脈口または主幹部の内膜損傷が原因となる。冠

動脈病変としては冠動脈主幹部の求心性内膜肥厚を伴う線維細胞性の内膜増生であり、末梢側狭窄はまれである。冠動脈走行様式としては、冠動脈壁内走行例、左右いずれかの冠動脈が大動脈と肺動脈の間を走行する例が最も多く、次いで単冠動脈、左冠動脈が肺動脈後方を走行する例が多い^{829, 875, 876)}。冠動脈病変は進行性であると考えられている⁸⁷²⁾。

b. 診断と侵襲的治療の適応

胸痛などの臨床症状や負荷心電図、心エコー検査で心筋虚血の徴候を認めた場合、嚴重な経過観察と心筋シンチグラフィ、選択的左右冠動脈造影検査が必須である。一方、明らかな冠動脈虚血症状がない場合でも、冠動脈狭窄を除外できないことに留意する必要がある。さらに、冠動脈狭窄がない場合でも、左冠動脈は正常に比べ血管径が有意に細いこと、遠隔期の左室心筋灌流欠損の発生率が高いことが報告されているので、注意深い評価が必要である⁸⁴⁷⁻⁸⁵¹⁾。ASO術後は非侵襲的冠動脈検査の感度は低いため、成人例では冠動脈造影を含めた冠動脈評価を検討する(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。

心筋虚血症状を有する例、または検査で冠動脈狭窄に伴う虚血が確認される例は、侵襲的治療の適応があると考えられる。適応となる冠動脈病変としては、左右冠動脈本幹部の高度閉塞性病変と危険側副路状態であり、心筋梗塞の既往例では積極的に侵襲的治療を検討する必要がある(推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)⁸⁷⁷⁾。

c. 術式の選択と予後

冠動脈の経皮的カテーテル治療は有用であり、バルーン形成術やステント留置術が報告されている。カテーテル治療ができない例には外科手術の適応を検討する。外科手術としては冠動脈バイパス手術や冠動脈入口部パッチ形成術などが報告されている⁸⁷⁷⁻⁸⁸³⁾。ASO術後の冠動脈狭窄に対する再侵襲的治療の経験は限られており、長期的予後は現在のところ不明である。

8.2.4 術後不整脈

ASO術後遠隔期の有意な心房不整脈は5%前後にみられ^{884, 885)}、複雑な心房内手術操作が加わる心房内血流転換術に比べ発生率が低い^{883, 886, 887)}。本邦における多施設共同研究(1976～1995年に手術し1年以上生存した624例)では⁸⁸⁴⁾、完全房室ブロック、洞機能不全を含む徐脈性不整脈、上室頻拍、心房細動、心室頻拍など多彩な不整脈が9.6%に認められている。術後不整脈が遠隔期死亡や罹患率に関連すること、心室中隔欠損の合併は遠隔期の不整脈発生、特に完全房室ブロックの危険因子であること、不整脈発生例の半数では遠隔期に進行することが報告されてい

る。診断、管理と侵襲的治療の適応については第2章の「3.3 薬物治療」と「3.4 非薬物治療」に準ずる。

9. 修正大血管転位

修正大血管転位は心室中隔欠損(VSD)、肺動脈弁狭窄など他の心内奇形を合併することが多く、三尖弁置換術または心外導管修復兼VSD閉鎖術が行われることが多い。機能的修復術後は体心室右室機能不全、三尖弁閉鎖不全が年齢とともに増悪し、経年的に再手術率が高くなる。しかし、解剖学的修復術後で動脈スイッチ手術を併用した場合は再手術率が低い。完全房室ブロックや頻脈性不整脈を認めることも多い。

9.1 解剖学的特徴

修正大血管転位では心房-心室結合が不一致である。すなわち、右房は解剖学的左室とつながっており、左房は解剖学的右室とつながっている。心室-大血管関係も不一致で、左室から肺動脈につらなり、右室から大動脈が出ている。この組み合わせによって血行動態的には修正されることになるため、「修正大血管転位」(congenital corrected transposition of the great arteries: ccTGA)と呼ぶ。

形態学的にもっとも特徴的なのは、解剖学的左室から出る肺動脈が大動脈の後方にあり、両房室弁に深く楔入しており、肺動脈と僧帽弁との間に線維性連続があることである。これに対して、大動脈は前方に位置し、流出路に漏斗部がある。血行動態的には修正されているが、しばしば合併心疾患が存在するため、治療的介入が必要となることが多い。

合併疾患として多いのは、VSDが60～80%、肺動脈弁狭窄・閉鎖が30～50%、房室弁(とくに左側三尖弁)の異常が14～56%である^{83, 888, 889)}。肺動脈弁狭窄は弁性狭窄または弁下狭窄である。弁下狭窄では心室膜様部からの瘤状物や房室弁からの線維性組織が狭窄を形成していることがあるので、注意を要する。肺動脈弁閉鎖の場合は、ほとんどの症例で前方の大動脈はVSD上に騎乗し、VSDの大きさによって、大動脈弁下狭窄を形成する。

房室弁の異常で多いのは三尖弁のEbstein病様変化と房室弁のstraddling(騎乗)であり、三尖弁と僧帽弁の両者に解剖学的異常が認められる。心房心室の並列異常に付随して伝導路の走行異常がみられる。このため房室ブロックが生じやすく、前方房室結節と後方房室結節の間にslingが

形成されることがある^{890, 891)}。小児期はVSD閉鎖術、三尖弁置換術、左室肺動脈心外導管修復術が施行される^{92, 892)}。非手術例や機能的修復術後において、体心室右室機能、三尖弁逆流が経年的に悪化し、頻脈性不整脈を合併することが多い^{889, 893-896)}。左室圧の低下がなければ、体心室右室機能の低下による心不全を回避するため、解剖学的修復術が行われることがある⁸⁹⁷⁻⁹⁰⁰⁾。

9.2

非手術例の予後

VSDや肺動脈弁狭窄を合併しない症例では、自然歴は完全房室ブロックや三尖弁閉鎖不全に左右される。これらが軽度であれば60～70歳代まで生存することがある。Grahamらによる多施設共同研究⁸³⁾によれば、45歳までに合併心疾患のあるccTGAでは67%、合併心疾患のないccTGAでは25%でうっ血性心不全が発症した。右室機能不全は前者で70%、後者で55%に発症し、三尖弁閉鎖不全はそれぞれ82%と84%に生じた。一方、左室機能障害は前者で25%に出現し、後者ではわずかに7%であった。

生命予後については、トロント小児病院の報告では20年で75%、30年で約60%、40年で50%を下回り、60年では15%程度である⁸⁹²⁾。完全房室ブロックの発生率は2%/年である⁸⁹⁰⁾。非手術例での予後は以上のとおりである一方、ダブルスイッチ手術では長期予後が良好であるとされる。しかしながら、ダブルスイッチ手術は熟達した外科医のいる施設での施行が望ましく、心内奇形を合併しない症例に対する治療戦略は議論のあるところである。

9.3

手術治療

9.3.1

機能的修復術

本手術には、右心室を体心室として二心室治療を行う古典的な手術（生理的修復術）と、心室容積が十分でない場合や、VSDの位置により左室流出路形成が困難な症例に適用される単心室治療、すなわちFontan手術が含まれる。二心室治療の場合には、肺動脈弁狭窄に対して弁切開や弁輪拡大術が可能なこともあるが、多くは心外導管修復術が行われる。心外導管修復術は導管狭窄進行のため、術後10～15年で再手術となることが多い。

中等度以上の三尖弁逆流がある場合、肺動脈絞扼術を施行すると心室中隔の偏位によって逆流が改善されることがある。逆に、肺動脈弁狭窄を解除したときに三尖弁逆流が増悪することがあるので、注意が必要である。中等度以上の三尖弁逆流で右室機能が保たれている症例に対して

は、弁置換術が推奨される。弁置換術は不可逆的な右室機能低下をきたす前に施行しなければ予後不良で、右室駆出率40～43%がボーダーラインと考えられる^{91, 901, 902)}。合併する心奇形の中でも、左右の心室容積は十分ありながらも左室流出路狭窄がある場合には、術後中期までに限ればFontan手術での良好な成績が報告されているが^{903, 904)}、術後長期においてはFontan手術特有の合併症を否定できないと考えられる。

9.3.2

解剖学的修復術

本手術は左室が体心室となる解剖学的な修復を行う。機能的な手術介入（右室を体心室として行われる手術）と比べて、左室を体側心室として用いることを意図したダブルスイッチ手術も、1990年代以降多く行われるようになっていく⁸⁹⁷⁾。肺動脈弁狭窄がないかごく軽度の場合には、MustardまたはSenning手術などの心房スイッチ手術（心房内血流転換術）と大血管スイッチ手術（Jatene手術）が行われる。肺動脈の狭窄または閉鎖に加えてVSDがある症例では、心房スイッチ術と心外導管修復術の組み合わせが行われる（後者は本来のダブルスイッチ手術ではないため、単に「anatomic repair解剖学的修復術」とよばれることもある⁸⁹⁷⁻⁹⁰⁰⁾。ただし、VSDが大動脈への通路となり、右室内でルートをとりながら大動脈につながることになるので、十分なサイズのVSDと右心室が必要である。また、左室圧が低下している場合は肺動脈絞扼術を行い、左室に対して圧負荷によるトレーニングを行ってからダブルスイッチ手術に進む必要があるが、思春期以降はトレーニングに耐えられずに左室機能低下が進行して、ダブルスイッチ手術まで到達できないことが多い。肺動脈弁狭窄を合併する場合、左室圧が成人期まで維持され、解剖学的修復術が可能な症例を認める。しかしながら、このような症例においても、左室機能が保たれ十分に高圧に維持されているにもかかわらず、単心室治療に比して中期成績での有利性は認められてはいない^{903, 904)}。

9.4

術後遠隔期の予後

最近になりccTGAに対する移植、Fontan手術、機能的および解剖学的修復術のそれぞれの遠隔期成績が比較検討されている⁸⁸⁾。15年の観察期間で、解剖学的修復術では左心不全の発生も少なく良好な成績であるが、機能的修復術では12年経過以降に三尖弁逆流と右心不全が多く発生するとされている。適応を選択することにより解剖学的修復術の有利性が示されている。以下にそれぞれの術後遠隔期予後について述べる。

9.4.1

機能的修復術後

ccTGA では右心室が体心室であるため、右心不全の報告が多く、経年的に三尖弁逆流、右室機能低下、房室ブロック、導管狭窄・逆流が進行する。術後10年生存率は55～85%で、主な死因は再手術、突然死、右室機能不全、不整脈である。心疾患を合併する場合の死亡年齢の平均は40歳前後とされる^{83, 88, 92, 892)}。

三尖弁置換術、心外導管兼VSD閉鎖術後の心外導管狭窄に対する再手術率は高く、10年で約1/3である。10～20年ごとに導管形成術を行うことが多く、導管の材質やその選択は時代的な背景と今後の技術革新によるところが大きい。VSD+肺動脈弁狭窄合併例は、初回心外導管手術後に三尖弁閉鎖不全の悪化を認めることが少なくない。これは、右室圧の低下により心室中隔のgeometryが変わるためと推測されている^{92, 525, 905, 906)}。同様に、心外導管狭窄解除術後に左室の前負荷が増大し、三尖弁閉鎖不全を悪化させることがある。したがって、三尖弁閉鎖不全合併例では軽度の狭窄が残存する方が、三尖弁と右室機能の観点から望ましいと考えられる。

完全房室ブロックにより突然死や心不全の悪化をみることがある。頻脈性不整脈は体心室機能低下を反映して経年的に増加する。機能的根治術後にはさまざまな内科治療や心臓再同期療法、手術治療を行っても右室不全が進行する場合、最終的には心移植の適応となることがある⁹⁰⁶⁻⁹⁰⁹⁾。

9.4.2

解剖学的修復術後

ダブルスイッチ手術後の体心室左室機能は良好である。遠隔期予後に関する報告はまだ少ないが^{87, 909-913)}、術後生存率は10年で90～100%、15年で75～80%とされ、遠隔期死亡の危険因子は三尖弁逆流の残存との報告がある。ダブルスイッチ手術と従来の生理学的修復との比較では、心房スイッチと大血管スイッチによる本来のダブルスイッチ手術では比較的良好な遠隔期予後が期待できるが、心房スイッチと心外導管修復術の組み合わせでは、肺動脈弁狭窄、大動脈弁下狭窄、右心不全、不整脈などに対し再手術が必要となることが多い。

9.5

術後遠隔期の管理

機能的修復術後は右室機能低下、三尖弁閉鎖不全、房室ブロックの発生に注意する。三尖弁閉鎖不全や右室機能不全の予防・治療として、ACE阻害薬、β遮断薬を用いることがあるが、大規模研究で肯定的結果は得られていない^{198, 914-917)}。肉柱の多い右室が体心室であるため、心機能

低下例では抗凝固・抗血小板療法を行うこともある。機械弁置換術後はワルファリンを継続投与する。持続性または抗不整脈薬投与中の上室頻拍には、抗凝固療法の併用を検討してもよい。

解剖学的手術後で、特に肺動脈絞扼術での左室トレーニング後の症例においては、左室機能の経時的な評価が必要である。また心房内血流転換術による上室不整脈の出現や体静脈、肺静脈の狭窄の評価も重要である。

感染性心内膜炎の予防は推奨される。妊娠を考えるにあたっては、ACHD専門医のカウンセリングが必要である。事前に心エコー法、MRIなどで現状の心機能や問題点をスクリーニングし、妊娠とその継続の可否を総合的に判断する。また、呼気ガス分析を伴う運動負荷試験からは重要な情報を得ることができる。一般的に運動耐容能が推定値の75%以下では妊娠の継続は困難なことが多い⁵⁶⁴⁾。

9.6

経過観察での検査方法

内科的管理の方法は患者の病態に応じて行う。外来受診の頻度は、軽症では1年ごととし、必要に応じて心電図、ホルター心電図、心エコー法により検査を行う。より正確な形態や病態の把握には経皮酸素飽和度測定に加え、MRIやCTを用いた画像診断や運動負荷試験を適宜加える。中等度以上の病態では観察や評価の頻度を多くすること(3～6ヵ月ごと)が望ましい。詳細はAHA/ACCの2018年ガイドラインのTable 31を参照されたい³⁾。

心電図検査では房室ブロックの進行に注意を要する。胸部X線写真にて右室拡大、肺うっ血に注意する。心エコー法は心室機能低下、三尖弁閉鎖不全、左室圧、肺動脈圧を観察できるが、定量的評価は難しい⁹¹⁸⁾。心臓MRIは体心室右室の心室機能評価に優れるが、ペースメーカ装着例では行えない⁹¹⁹⁾。体側心室としての右室の心機能評価は(とくに正中心または右胸心の場合)エコー法では困難なことがある。心臓MRIは心室機能評価とともに弁逆流の重症度評価に有用である。同時に大血管と心室の位置関係なども明瞭になるため、術前評価にもしばしば用いられる⁹²⁰⁻⁹²²⁾。CTは右室機能、左室肺動脈導管の狭窄・石灰化、冠動脈の評価に有用である。

ダブルスイッチでの動脈スイッチ手術後例では左室機能低下とともに大動脈弁逆流が進行することもあるので、注意が必要である⁸⁹⁸⁾。心臓カテーテル検査は心室機能、房室弁逆流、肺動脈弁狭窄、冠動脈狭窄の評価に有用である。また心臓再同期療法(CRT)を考慮した電気生理学的検査も有用である。体心室右室の冠動脈分布は右冠動脈の分布となるため^{923, 924)}、核医学検査では心筋虚血、自律

神経機能評価を行う。

9.7

遠隔期の再侵襲的治療

表 37 修正大血管転位の術後遠隔期における侵襲的治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
重度の三尖弁逆流があり有症状でも、右室機能が保たれている (EF > 40%) 症例には三尖弁置換術を行う。	I	C
重度の三尖弁逆流があり、進行性の右室拡大が認められても、無症状で右室機能が保たれている (EF > 40%) 症例には三尖弁置換術を考慮する。	IIa	C
完全房室ブロックの症例や、すでにペースメーカー治療が行われ、40%以上の心室ペーシングが必要な症例には、両心室ペーシングを考慮する。	IIa	C
重度の三尖弁逆流があり、進行性の右室拡大が認められても、無症状で右室機能低下が中等度の (EF ≤ 40%) 症例には三尖弁置換術を考慮してもよい。	IIb	C
重度の三尖弁逆流があり、進行性の右室拡大が認められ、有症状で右室機能低下が中等度 (EF ≤ 40%) であり、内科治療に抵抗性の症例には肺動脈絞扼術を考慮してもよい。	IIb	C

(Baumgartner H, et al. 2021⁵⁶³) を参考に作表)

9.7.1

カテーテル治療、不整脈の治療

カテーテルアブレーションは上室頻拍、心室頻拍に対して有用だが、再発が多い。肺動脈分岐部狭窄に対して経皮的バルーン形成術が行われることがある。完全房室ブロックは突然死を招くことが多いので、ペースメーカー装着を検討する (推奨クラス IIa, エビデンスレベル C)。右心機能低下例では心房心室同期ペーシング (DDD) を考慮する (推奨クラス IIa, エビデンスレベル B)⁹²⁵⁾。心室頻拍を伴う場合はICDも考慮される²⁷¹⁾。CRTはQRS間隔、体心室径、左室駆出率などの改善をみるが、体心室左室の場合と比べると改善の程度は大きくない^{926, 927)}。このCRT単独では心機能の改善が認められなかったが、右心機能低下に対し肺動脈絞扼術とともに行うことにより心機能が改善された症例が報告されている⁹²⁷⁾。

9.7.2

外科治療

機能的修復術後で経年的な三尖弁閉鎖不全の増悪、中等度以上の閉鎖不全を認める場合は、三尖弁置換術または

三尖弁形成術を検討する (推奨クラス IIa, エビデンスレベル C)。多くの場合、三尖弁形成術は難しい。三尖弁手術は右室機能低下 (不可逆的な心筋病変) を生じる前に行うことが望ましい (推奨クラス IIa, エビデンスレベル C)。再弁置換術を行うこともある⁹²⁴⁾。

修復術後遠隔期の右室機能不全では解剖学的修復術が考慮されるが、左室圧が低く手術適応ではないことが多い。その場合は左室トレーニングのための肺動脈絞扼術が検討されるが、解剖学的修復術まで到達できる例は少なく、成人での到達例はない⁹²⁸⁻⁹³⁰⁾。肺動脈絞扼術後は三尖弁閉鎖不全が軽減されることがある⁹²⁸⁾ため、内科治療困難時には考慮すべき治療である (推奨クラス IIb, エビデンスレベル C)。

解剖学的修復術後例では上下大静脈狭窄解除術のほか、導管狭窄に対して右室流出路形成術または心外導管置換術などが行われるが、近年の報告でも長期予後は期待できる^{911, 912, 928, 931)}。しかしながら、ガイドラインでの推奨レベルには達しないと考える。また、大動脈弁の逆流については成長とともに悪化する症例があることを銘記すべきである。

10.

大動脈縮窄、大動脈弓離断

大動脈縮窄と大動脈弓離断は、手術やカテーテルによる治療が施されても高血圧とそれに伴う問題の慎重な経過観察が必要で、術後遠隔期に再侵襲的治療が必要になることもある疾患である。再侵襲的治療が施行される確率が高いのは縮窄や離断を修復した部分周辺の縮窄、瘤、解離が中心だが、大動脈二尖弁を合併している場合は、それに伴う大動脈弁狭窄・閉鎖不全の進行も考慮する。また、上行大動脈や頭蓋内の動脈瘤にも注意が必要である^{415, 475, 932-934)}。

10.1

解剖学的特徴

「大動脈縮窄」は大動脈のいずれかの部位の狭窄を意味するが、CHDでは多くの場合、動脈管近辺の狭窄である。「大動脈弓離断」は大動脈弓のいずれかの部位の血行動態的な連続性が断たれた状態である。

大動脈縮窄は心血管系の異常の合併を認めない単純型もあるが、本邦では心内疾患を合併する大動脈縮窄複合のほうが多い。大動脈弓離断ではほとんどが心内疾患の合併を認める。合併心内疾患としては心室中隔欠損が多いが、他に大動脈二尖弁 (50%以上)、大動脈弁狭窄、大動脈弁

下狭窄，僧帽弁疾患などがあり，その他にもさまざまな先天性複雑心疾患の合併がある。また，大動脈壁の中膜嚢胞状壊死の合併も多い⁴⁶³⁾。

10.2

初回修復術

大動脈弓の手術再建は1950年前後から始まり，端々吻合法（縮窄部と動脈管組織とともに切除して断端同士を吻合），パッチ形成術，人工血管置換術，subclavian flap法（鎖骨下動脈から作製したフラップにより縮窄部を拡大する）などが行われてきた。1990年頃からは新生児，乳児例に対する治療が進み，拡大大動脈弓形成術（端々吻合部の大動脈弓小弯側に切開を加え，やや斜めに切断した下行大動脈を縫着する），上下大動脈端側吻合法（上行大動脈-大動脈弓起始部に切開を加え，ここに下行大動脈切断端を縫着する）が始まり，適応が拡大している。

合併心内疾患のある場合はこれらを含めて一期的に修復する様式が多くなっている。低体重例，術前状態不良例，複雑な合併心内疾患を伴う例などでは，初回手術として大動脈弓再建術＋肺動脈絞扼術を実施し，乳児期後期以降に二期的に修復術を完了させることもある。

先天性大動脈縮窄に対する初回修復術としてバルーンによる狭窄部拡張も試みられたが，術後大動脈瘤の発生率が高かったため，現在は外科治療が第一選択である⁹³⁵⁾。

10.3

術後の管理

術後遠隔期に問題となる合併症は，再縮窄，大動脈瘤（真性あるいは仮性）の形成，大動脈解離や破裂，大動脈二尖弁を合併している場合はそれに伴う大動脈弁狭窄や閉鎖不全の進行，高血圧の残存と動脈硬化性病変（脳血管障害や冠動脈疾患）の早期発症，感染性心内膜炎などである。

再縮窄の診断は上肢高血圧と上下肢の血圧差とで行い，下肢血圧波の位相の遅れや波高，脈圧の低下は有力な所見である。安静時に上下肢の血圧差を認めない場合でも，運動負荷により著明な上肢血圧上昇や血圧差の出現を認めることがあるので，可能なら運動負荷試験を検討すべきである。しかし，運動時高血圧は必ずしも再縮窄の存在を示唆する所見ではない⁵³⁵⁾。

縮窄の修復後であっても，平均余命は正常化せず，平均16歳で外科治療を受けた患者の10年，20年，30年の生存率はそれぞれ91%，84%，72%と報告されている。また，早期外科治療により遠隔期予後は改善されるといわれるが，平均5歳で外科治療を行った場合でも20年，40～50年生存率はそれぞれ91%，80%で，乳児期手術例でも高

血圧が残存することがある。侵襲的治療後も約1/3は高血圧が遺残し，左室肥大，心筋梗塞，心不全につながる。遠隔期死亡の70%は心血管合併症によるとの報告がある^{415, 934, 936)}。

胸部X線写真での大動脈弓部陰影の拡大は動脈瘤形成の重要な所見である。心電図では左室圧上昇に伴う左室肥大の所見やST・Tの変化に注意する。心エコー法では大動脈弁・弁下狭窄や僧帽弁病変など心内病変の有無と左室機能や壁厚の評価，上行大動脈・大動脈弓・胸部下行大動脈など可能なかぎり大動脈各部位の血管径測定，大動脈弓部における血流速度測定，下行大動脈における血流パターンの評価が推奨される。造影MRIまたは造影CTは再縮窄や動脈瘤の合併が疑われる場合の形態評価，ステントの破損や移動のスクリーニングに有用とされる^{415, 932, 937-940)}。また，大動脈縮窄がある症例の10%程度に頭蓋内動脈瘤があり，小児よりも年長児，成人でその比率が高いという報告がある^{932, 940, 941)}。

収縮期血圧と左室心筋量に相関があるとの報告があり⁹⁴²⁾，大動脈縮窄の遠隔期合併症の多くが上半身の高血圧と関連があることから，安静時はもちろん，24時間血圧モニタリングや運動時血圧の所見をもとにした適切なタイミングでの診断と，内服薬による管理を含めた，一般の高血圧治療ガイドラインに沿った内科的管理を行うべきである^{943, 944)}。

10.4

術後の再侵襲的治療

表 38 大動脈縮窄，大動脈弓離断の術後遠隔期における診断，管理，治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
診断，管理		
若年で上肢高血圧と運動時の下肢の疲れがある例では大動脈縮窄を疑う。	I	B
外科手術やカテーテル治療後を含め，大動脈縮窄がある成人の初期診断と経過観察は，造影MRIまたは造影CTを用いて行う。	I	B
安静時における上下肢の収縮期血圧差により狭窄を診断する場合，血圧差20 mmHg以上を有意とすることを考慮する。	IIa	C
大動脈縮窄があり運動をしている成人の運動誘発性高血圧の評価に，運動試験を考慮してもよい。	IIb	C

侵襲的治療		
上肢高血圧と圧較差 > 20 mmHg の有意な大動脈縮窄がある例には、外科的修復、または技術的に可能であればカテーテル治療を行う。	I	B
有意な大動脈瘤がある例には外科的修復術またはカテーテル治療を行う。	I	B
上肢高血圧と圧較差 ≤ 20 mmHg で内腔 ≥ 50% の狭窄がある大動脈縮窄例にはカテーテル治療を考慮する。	IIa	C
治療が必要な大動脈縮窄がある成人で、ステント留置が実現困難で外科的治療も選択肢にならない例には、バルーン血管形成術を考慮してもよい。	IIb	B

(Stout KK, et al. 2019³⁾ を参考に作表)

10.4.1

適応

再縮窄や動脈瘤に対する治療適応の判断のゴールドスタンダードは、心臓カテーテル検査により計測した圧較差と大動脈造影である。判断基準として、再縮窄では20 mmHg以上の収縮期圧較差または平均20 mmHg以上の収縮期ドプラ平均圧較差を認める場合、また20 mmHg未満であっても、明らかな左室機能低下や大動脈弁逆流を認めるか有意な側副血管を認める場合（推奨クラスI, エビデンスレベルB）^{415, 945–947)}、動脈瘤では径50 mm以上の紡錘状動脈瘤、50 mm未満であっても拡大傾向のある嚢状動脈瘤や仮性動脈瘤に対し、侵襲的治療を検討すべきである（推奨クラスI, エビデンスレベルB）^{948, 949)}。

近年、再縮窄の形態診断にMRIやCTが広く用いられるようになり、病変部前後径<50%、大動脈の縮窄部径/横隔膜位径比≤0.5で再縮窄を判断するとの報告もある。

10.4.2

治療法

再縮窄や動脈瘤などに対する治療の方法には外科治療^{947, 950, 951)}とカテーテル治療^{935, 937, 946, 952–955)}があり、詳細を以下に記す。循環器内科医、心臓血管外科医、麻酔科医、その他各領域のエキスパートを含むハートチームで、それぞれの効果やリスクなどの比較検討を行い、治療方針を決定する。人工物を用いた侵襲的治療後6ヵ月間はアスピリンなどの抗血小板薬を投与する。

a. 外科治療

動脈瘤に対しては、瘤切除+人工血管置換術または端々吻合、再縮窄に対しては再縮窄部切除+人工血管置換術または端々吻合、パッチ形成術、extra-anatomical bypassなどが行われる（推奨クラスI, エビデンスレベルB）。

b. カテーテル治療

限局性で大動脈峡部低形成を伴わない再縮窄では、年齢にかかわらずバルーン血管形成術を施行する（推奨クラスI, エビデンスレベルC）。

成人の大動脈径（通常20 mm以上）まで安全に拡張可能なステントを留置できる場合にはステント留置を施行する（推奨クラスI, エビデンスレベルB）。

後拡張により成人の大動脈径まで拡張可能なステントを安全に留置できる場合、またはバルーン血管形成術が無効で成人の大動脈径まで拡張可能なステントを留置できる場合には、ステント留置を考慮する（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）。

動脈瘤に対して、瘤の近位および遠位に分枝閉塞をきたさない十分なlanding zoneがある場合にカバードステントが選択されることがある。ただし、本邦では成長期の症例に使用できるサイズが限られているので、血管内治療の適応は限定的である。

11.

総動脈幹

総動脈幹（症）はまれな疾患で、全CHD中に占める割合は1～4%とされる。生後早期の肺血管抵抗の変化に伴い病態が急変する危険性があるため、形態や病態生理の理解にもとづく適切な対応が重要である。

11.1

解剖と分類

総動脈幹は胎生期の大動脈-肺動脈中隔の形成不全による総動脈幹の分割不全により生じる。残存する総動脈幹から大動脈・肺動脈・冠動脈が派生する。10～15%に大動脈弓離断の合併がみられる。流出路中隔の形成不全による心室中隔欠損、両半月弁への分化不全による総動脈幹弁の異常を伴う。総動脈幹弁は左右心室にほぼ均等に騎乗起始するが、右室優位の接合を示すこともある。総動脈幹弁はしばしば異形成を呈し、弁尖数は三尖または四尖が多いが、一尖から六尖まで多様で、逆流または狭窄を呈する例が多い。冠動脈起始開口部の位置的分布はさまざまで、交連に近接している例、冠動脈が壁内走行を示す例もある^{956, 957)}。

肺動脈の分岐形態に基づいたCollett-Edwards分類や、大動脈弓離断を合併する群も含むvan Praagh分類が用いられる⁹⁵⁸⁾。大動脈弓離断を合併する例はしばしば22番染色体(22q11.2)微小欠失症候群に合併し、DiGeorge症候

群などを伴うことがある^{959,960}。右側総動脈弓もしくは合併する。

11.2

臨床経過

新生児期、乳児期早期から心不全・呼吸不全が顕性化し、心不全治療が行われるが効果は限定的で、準緊急的な手術治療の適応となる。

11.3

手術治療

11.3.1

一期的心内修復術

手術は新生児期から乳児期早期に右室-肺動脈間心外導管を用いた一期的Rastelli手術を原則とする⁹⁶¹⁻⁹⁶⁶。年齢と体格の関係上、小口径(10~12 mm径)の導管が多用され、ホモグラフトが使用困難な本邦では弁付きが使用できないことも少なくない。最近では弁付き異種導管(ウシ頸静脈)も用いられる。総動脈幹からの肺動脈の分割時、冠動脈の開口部の位置異常に注意が必要である。主肺動脈成分のあるCollett-Edwards分類⁹⁵⁸のI型に比べ、II型とIII型では肺動脈の分割・再建に注意を要する。主肺動脈成分や総動脈幹成分を用いて右室切開部に直接結合して後壁とし、前壁を一弁付きパッチなどで補填・再建する術式も行われ、早期の再手術回避が図られる^{118,960,967-969}が、この場合は急性期の肺動脈弁逆流に注意を要する。

11.3.2

肺動脈絞扼術、二期的修復術

低体重例、大動脈弓離断例、他疾患合併例などでは肺動脈絞扼術(本邦では近年、両側肺動脈絞扼が多用される)により体重増加・条件改善後に修復術に至る例もある。本邦での2008~2018年の全国集計では76%で両側肺動脈絞扼術を介する二期的修復が行われており、欧米と治療方針が異なる傾向がある⁹⁶⁹。心内修復時に口径のより大きい心外導管を使用できるため、遠隔期再手術の減少や再手術までの期間延長が期待される。

その他の二期的修復については、状態不良例や大動脈弓離断合併例に対し新生児期に右室-肺動脈心外導管(6 mm径ePTFE人工血管、弁なし)を用いた姑息的Rastelli手術を行い、7~8ヵ月後に心内修復、導管交換を行った例の報告もある⁹⁷⁰。

11.3.3

総動脈幹弁逆流への対応

総動脈幹弁は、修復術後の通過血流減少による圧較差や逆流の軽減を期待して、手術せずに放置されることが多

い。異形成の強い弁では新生児期乳児期早期には形成が困難で、引き続き人工弁置換に至ると人工弁のサイズや手術侵襲の増大などから予後不良となる^{971,972}。さまざまな弁修復が試みられてきたが、弁置換を要する例が多くみられた⁹⁷³⁻⁹⁷⁸。

11.4

術後の経過観察と治療

11.4.1

術後経過

新生児期や乳児期早期の一期的心内修復術では、術後急性期の肺高血圧発作や急性心不全などを除くとその後は良好な経過を示す例が多く、生存率は10年、20年のいずれでも60~85%とされる^{962,963,965,979,980}。

遠隔期の死因は呼吸不全、感染症、肺高血圧症、心不全、突然死などが報告されている。DiGeorge症候群、気管切開術後が遠隔期死亡の危険因子とされている^{963,979}。肺血管抵抗は術後遠隔期においても高い症例が多く、遠隔期死亡との関連が示唆されており、注意が必要である¹¹⁸。NYHA心機能分類については大半の例がI度またはII度で経過している。大動脈弓離断の合併についても、早期成績はやや劣るがその後は同様に安定しているとする報告が多い⁹⁸¹⁻⁹⁸⁴。

11.4.2

再侵襲的治療

a. 心外導管

心外導管の機能不全のため術後比較的早期から再手術となる例は多く、10~12 mm径の導管では術後2~3年から再手術例がみられ、心外導管交換再手術回避率は5年で45~55%、10年で35~50%、20年で3~35%などと報告されている^{964,979,983,984}。同種生体弁(ホモグラフト)でも異種生体弁付き心外導管でも遠隔期生存率は同等とされる⁹⁸⁵。肺動脈絞扼術例では肺動脈形成を要することも多い。心外導管内生体弁の変性や石灰化、そして吻合部周辺や末梢肺動脈に対する遠隔期カテーテル治療もしばしば行われるが、効果は限定的である^{979,985,986}。

b. 総動脈幹弁

心内修復術後に総動脈幹弁への再介入を要する例も少なくない。再介入回避率は10年で80~83%、20年で62~85%と報告されている^{980,981,987}。遠隔期再介入の対象は初回手術時から有意の逆流を示した例や、四尖弁など形態学的異常を伴う例が多い^{983,987-989}。初回総動脈幹修復時に弁形成を行った例での再介入回避率は10年で20~40%、20年で15~20%とされる^{990,991}。初回手術時に逆流がない症例でも、経時的に弁逆流が悪化する症例が20年で7~

17%認められており、遠隔期でも注意が必要である⁹⁹²⁾。

c. 総動脈幹基部

総動脈幹は基部を含めて拡大していることが多いが、破裂や解離の報告はまれである^{478, 993)}。しかし、他の conotruncal anomalies (円錐動脈幹の異常)と同様に、基部拡大とそれに伴う大動脈 stiffness の増大が総動脈幹弁閉鎖不全の発症に関与している可能性は否定できないため、総動脈幹基部の評価は重要である⁹⁹⁴⁾。

12.

心外導管を用いた手術

心外導管を用いる手術は1968年の総動脈幹⁹⁹⁵⁾、あるいは1969年の完全大血管転位(III型)修復⁹⁹⁶⁾の報告(いわゆる Rastelli 手術)に始まる。肺動脈閉鎖と肺動脈狭窄を示す疾患において、体静脈血流を肺心室から肺動脈へ誘導する術式である。手術の適応を表39に示す。

12.1

心外導管の材質

導管の材料として、自己心膜や異種心膜を用いた自家製導管(ロール)、同種大動脈基部または肺動脈幹(ホモグラフト)、ポリエステル(Dacron)人工血管、延伸ポリテトラフルオロエチレン(ePTFE, GoreTex[®])人工血管などが用いられてきた。内包する弁としては、自己心膜、異種心膜、PTFE膜などを用いた手製(弁構造三尖、二尖、単尖など各施設で工夫)、あるいは商品化された異種生体弁、ホモグラフトに備わった弁が用いられる。まれに機械弁を用いた報告もみられた。弁なし導管は肺動脈弁逆流のリスクがあるため適応は限定される^{52, 117)}。

近年、本邦では bulging sinus 付き ePTFE 心外導管に

0.1mm厚 ePTFE 膜の三尖を装着した弁付き導管が多く用いられる^{56, 65, 66)}。欧米では凍結処理ホモグラフト(一部では免疫反応性軽減目的の脱細胞化処理あり)が頻用される。年長児や成人ではステントなし生体弁も用いられる⁹⁹⁷⁻⁹⁹⁹⁾。異種弁付き導管(ウシ頸静脈)(Contegra[®])^{62, 1000)}も国内で使用可能となった。

12.2

術後経過

弁付き導管により重症疾患においても二心室修復が可能となり、当面の良好な血行動態と生命予後の改善が得られるが、術後遠隔期には心外導管に関連する問題が起こる。

導管機能不全としては、発育による相対的狭窄に加えて、仮性内膜の増生や弁尖の石灰化による絶対的狭窄、胸骨による圧迫も起こる。身体発育に伴い、右室や肺動脈との吻合部が屈曲する事例もある。特に内包された生体弁のほとんどは石灰化あるいは退縮し、狭窄兼逆流を呈する。自己心膜弁では退縮が目立つ。0.1 mm 厚 ePTFE 膜による弁尖は石灰化を生じにくく、長期にわたり弁機能が維持される傾向が報告されている^{56, 65, 1001)}。

再治療、すなわち機能不全の心外導管に対してカテーテル治療や外科的交換が必要となるまでの期間は、初回手術時の年齢や使用された心外導管の管径の影響を受ける。新生児期や乳児期の手術では径10~12 mmの導管使用を余儀なくされることが多く、2~3年で再手術を要する例が多い。一方、径18 mm以上では成人期まで再手術なく到達する例も少なくない^{65, 66, 963, 1002)}。こうした遠隔期の導管狭窄の問題を軽減するために、肺動脈を直接右室切開部に縫着し、前壁を一弁付きパッチで補填するなどの新たな術式(Lecompte法など)^{118, 1003)}も採用されるが、肺動脈逆流と将来の肺動脈弁置換の手技には注意を要する。

12.3

遠隔期管理

心外導管機能と心室機能を中心に、静脈うっ血、不整脈、導管感染に留意する。

心雑音や肝腫大、不整脈などの臨床所見は重要である。胸部X線写真、心電図(ホルター心電図を含む)、心エコー法による評価を6ヵ月~1年の間隔で行う。成人期に心エコー法による描出が不十分な場合は造影CT、心臓MRIが優れる。運動負荷試験も潜在的な不整脈や心機能低下、そして導管機能不全の検索において有用である。症状や機能障害の発現、進行がみられた場合には観察の頻度を適宜増やし、侵襲的治療を前提とした方針立案、冠動脈造影や大動脈造影を含む心カテーテル・造影検査を考慮する。

表 39 心外導管を用いる手術の適応疾患

- | |
|--|
| a. 心室中隔欠損+肺動脈閉鎖(Fallot四徴極型)(+/−主要体肺側副動脈)
b. 右室流出路前面を横走する異常冠動脈のため右室流出路切開が困難なFallot四徴、両大血管右室起始
c. 大血管転位+心室中隔欠損+左室流出路(肺動脈弁)狭窄
d. 総動脈幹
e. 両大血管右室起始+肺動脈狭窄・閉鎖
f. 修正大血管転位(房室錯位)+肺動脈狭窄・閉鎖に対する解剖学的修復
g. 大動脈弁疾患に対する自己肺動脈弁を用いたRoss手術・Ross-Konno手術時の右室流出路再建
h. 修正大血管転位あるいは房室錯位+両大血管右室起始に対する機能的修復の肺血流路再建(形態的左室から肺動脈へ)に心外導管を間置する場合(LV-PA導管) |
|--|

その他、周辺臓器の機能の評価として血液検査、腹部画像検査（腹部エコー、CT、肝アシアロシンチグラフィなど）も有用である。心外導管使用例は感染性心内膜炎の高リスク群であるため、歯科処置時などには厳重な予防を行い、発熱時には必ず鑑別診断を心がける。ウシ頸静脈導管は他に比べ、導管感染の発生率が高いとされる^{62, 63)}。

12.4

心外導管機能不全と病態生理

心外導管内包弁の狭窄による右室圧負荷、逆流による容量負荷に加え、三尖弁逆流の併存があるといっそうの右室圧負荷増大をきたす。三尖弁逆流は右房負荷も増大させる。これらは手術切開部の癒着形成と相まって術後遠隔期の不整脈発生・増悪の要因となる。圧・容量負荷の加わった右室は左室を圧排し、左室機能にも影響する。導管機能不全が進行すると体静脈のうっ血による周辺臓器障害も進行する。

12.5

心外導管機能不全への対応

12.5.1

内科的管理

内科的管理としては、心機能低下が明らかな段階に至れば利尿薬を投与するが、一般的には右室流出路狭窄が徐々に進行して再手術適応となることが多いので、心機能低下が出現するまで手術適応としないことはまれである。導管機能不全が高度になれば内科的管理の効果は限定的であるため、時期を逸することなくカテーテル治療・再手術を計画する。

不整脈については通常準じて抗不整脈薬による治療を念頭に置くが、器質的な原因のため薬物治療に抵抗性のことも多い。電気生理学的検査により不整脈のメカニズムを詳らかにし、再手術前後のカテーテル治療や術中の外科的凝固などを計画する。

併せて、右心系への負荷を再手術・カテーテル治療により軽減することが肝要である。心外導管手術後の不整脈に関する本邦の多施設研究の報告¹⁰⁰⁴⁾では、突然死を含めた遠隔期死亡を9%、心室不整脈を2%に認め、道管狭窄に対する再手術を適正なタイミングで行う必要があることが示唆された。

12.5.2

カテーテル治療

カテーテル治療ではバルーン拡張、ステント留置、経カテーテル的肺動脈弁挿入（本邦でも導入予定であるが、現時点ではPTFE人工血管例は適応外とされている）が行わ

れる。高度石灰化を示す例では通常は効果不十分で、再手術までの期間をやや延長するに留まるので、より早期の介入が妥当とされる^{1005, 1006)}。過剰な拡張では導管の破裂や導管後方を走行する冠動脈への圧迫から急性冠虚血を生じることがある^{1007, 1008)}。バルーンの破裂やステントの破断が生じることもまれでない。

末梢肺動脈の病変には好適とされる。

12.5.3

再手術

術後経過期間が長くなると狭窄部位の石灰化や仮性内膜形成が著明になり、カテーテル治療の効果は限定的である。再手術にてサイズの大きな導管に交換し、吻合部や右室内に生じた狭窄病変の拡張や切除を併せて行う。本邦では再手術時にも前述のePTFE三尖付き導管（bulging sinus付き）⁵²⁾が多く用いられる。成人例ではePTFE人工血管に生体弁（ステントなし弁など）を縫着する方法も用いられ、肺動脈ホモグラフトと同等の成績が報告されている^{998, 999)}。その際も、将来の再手術を回避すべく、あるいは今後導入される肺動脈弁位へのカテーテル治療を考慮して、適切なサイズの人工血管・生体弁を用いる。

導管摘除後、癒着組織を後壁として、前壁のみに心膜パッチなどを追加して流出路形成を行う方法（peel operation、古くはDanielson法）¹⁰⁰⁹⁾は、最近では少数派である。この方法でも、当初の原法ではなく、生体弁を設置することが多い。石灰化や癒着が高度な場合や冠動脈と近接している場合は、心外導管の全摘除が安全でないことがある。その際には前壁を切開後、石灰化組織や仮性内膜を可能なかぎり摘除し、後壁側には既存の人工物を残して人工弁を設置し、前壁をパッチで補填拡大する方法も行われる¹⁰¹⁰⁾。

肺動脈圧が低い症例では肺動脈弁なしの心外導管で再手術を行うこともある¹¹⁷⁾が、積極的には推奨されない。肺高血圧例、末梢肺動脈發育不良例では肺動脈弁による逆流の制御が重要である。末梢肺動脈に狭窄が残存する例では術前後にカテーテル治療を組み合わせる。不整脈例については前述した。その他、心臓再同期療法やペーシング治療も考慮する。

12.5.4

再手術の適応

心外導管機能不全を生じた場合の再手術の適応については一般的な右室流出路狭窄に準じる。有症状例（推奨クラスI、エビデンスレベルC）だけでなく、無症状例でも表40の所見がある場合（推奨クラスIIa、エビデンスレベルC）は再手術の適応とする。

表 40 心外導管手術後再手術の適応基準

- a. 右室/左室収縮期圧比>70%
- b. 右室-肺動脈収縮期圧較差>50 mmHg
- c. 高度肺動脈弁逆流による右室拡大(拡張末期容積指数>150~160 mL/m², 収縮末期容積指数>80 mL/m²), 収縮機能低下
- d. 運動耐容能低下(進行性)
- e. 重度の三尖弁逆流
- f. その他, 血行動態の悪化により重症不整脈を生じている場合や他の合併病変への介入を要する場合

12.6

予後

12.6.1

心外導管手術の予後

心外導管(Rastelli型)手術により適応疾患の生命予後は著明に改善されたが, 再治療介入の必要性は高く, その時期や方法についての検討が必須となる。

遠隔期生存率は対象疾患にもよるが, 10年で77%, 20年で60%¹¹⁷⁾, 近年になると20年生存率90%以上と報告¹⁰¹⁾されている。本邦の報告では, 10年で92%, 20~25年で88%¹⁰⁰⁴⁾, PTFE導管では15年生存率95%と報告された⁵²⁾。

予後不良因子には不整脈・突然死¹⁰⁰⁴⁾, 感染性心内膜炎⁶⁴⁾, 再手術時の合併症^{117, 1012)}がある。心不全が死因となる例は, 近年では適切な再手術介入により減少した。肺高血圧は心外導管手術全般よりも, 総動脈幹や主要体肺側副動脈合併例など, 疾患特異的な死因となることが多い。死亡の危険因子の中には, 再手術前の心拡大, 右室圧高値, 心房不整脈, 再手術前のNYHA心機能分類(Ⅱ度以上)が含まれることから, 適切な時期での再介入が望まれる¹⁰⁰⁴⁾。

初回手術が小児期に行われた例では再手術が不可避で, 再手術回避率は10年で49%, 20年で33%とされる¹⁰¹³⁾。再手術の要否や時期には初回手術で用いられた心外導管の口径が大きく影響する。

12.6.2

遠隔期再手術の予後

再手術(導管交換手術)の成績はおおむね良好で, 再手術後生存率は10年で80%, 20年で60%と報告されている¹¹⁷⁾。再々手術を要するかどうかは再手術時の年齢, 使用される導管サイズに影響され, 前述のように18 mm径以上の場合には再々手術が少ない。再手術後の心不全重症度(NYHA心機能分類)も, 適切な時期に再手術を行った例では大半がⅠ~Ⅱ度で経過する。再手術の際の術式或使用人工物により再々手術を要することがあるため, 再手術後

も初回手術後と同様の管理を継続する必要がある。

12.7

古典的二心室修復術後の心外導管機能不全

左室流出路狭窄を伴う修正大血管転位, または肺動脈狭窄・閉鎖を伴う両大血管右室起始・房室錯位では, 左室から肺動脈への長い心外導管を用いた修復術のみが選択肢だった時代がある。通常ポリエステル製人工血管(+/-生体弁)が用いられ, 心外導管は左室心尖から胸骨後面あるいは右胸腔内を走行する例が多い。この心外導管の機能不全も再手術の対象となる。通常の右室-肺動脈間心外導管と異なるのは, 体心室側房室弁(形態的三尖弁)の逆流増悪を回避する目的で, 軽度~中等度の右室流出路狭窄を意図的に遺残させることが, 遠隔期予後向上のため有用とされることである^{89, 930, 1014, 1015)}。このため再介入の適応は通常的心外導管と異なる。経験のある施設に相談することが望ましい。

12.8

Ross手術後の右室-肺動脈心外導管機能不全

Ross手術に関連した右室流出路形成後の長期成績は他の術式に比べ良好である。手術時年齢や自己心膜・ホモグラフトの利用が要因と考えられる。自己組織を駆使した術式の後にはカテーテル治療の適応となりにくいという側面があり, 再手術を念頭におくことが多い。

13.

Fontan手術

Fontan手術は三尖弁閉鎖や単心室など, 二心室修復が困難なCHD患者に対する最終的な機能的修復術である。その主要な目的は右左短絡に伴う低酸素血症の解消と, 肺循環と体循環を担う心室への容量負荷軽減にある。1968年にFontanらによって三尖弁閉鎖の女兒に施行され, 1971年に報告された¹⁰¹⁶⁾。

13.1

解剖と術式

1973年のGlenn手術や, 下大静脈弁が不可欠ではないとの報告から, 右房肺動脈吻合(APC)が普及した。これら術式の流体力学的不利益や不整脈・血栓症発症の懸念から, 1988年にde Levalらは上下大静脈肺動脈吻合

(TCPC)を導入した。TCPCには一部自己心房壁を用いる lateral tunnel (LT法)と、心房内グラフトを用いる intra-atrial graft法がある。さらに、1990年に Marcellettiらは、不整脈基質となる縫合線を回避できる心外導管法を導入し、これが現在のFontan手術の主流となっている。

13.2

病態生理

Fontan循環では肺心室が欠如するため、静脈圧の上昇で肺循環を維持する。そのため、必然的に多臓器がうっ血する。一般にこの肺循環は定常流であり、機能的左心房への還流が減少し、体心室前負荷不良となる。術前の慢性的な低酸素曝露や容量負荷のため体心室機能は低下していることが多く、前負荷障害が加わって心拍出量(CO)は低下し、慢性心不全病態となる。中心静脈圧(CVP)が高く、多臓器の還流圧は健常人よりも低い(図9)¹⁰¹⁷⁾。また、肺心室欠如による拍動流の欠如は肺動脈内皮細胞依存の一酸化窒素(NO)産生を低下させ、肺循環に不利益となる。さらに、ときに体静脈肺静脈側副血行路の発達から左右短絡が増加し、動脈血酸素飽和度が低下する。したがって、Fontan循環の特徴は、①CVP上昇とそれに伴う多臓器うっ血、②CO低下、そして③軽度低酸素血症である¹⁰¹⁸⁾。

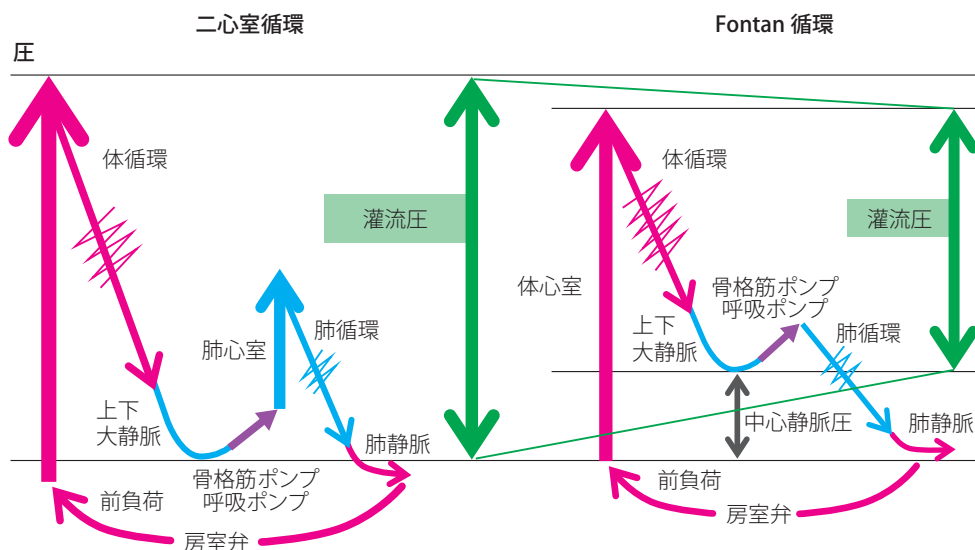
運動耐容能も低下し、良好なFontan循環でも最高酸素摂取量(peak $\dot{V}O_2$)は健常人の60~70%である。

13.3

術後合併症の管理と治療

表 41 Fontan 手術後病態の管理と治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
栄養		
肥満、カヘキシア、サルコペニアのある患者に栄養指導と運動指導を考慮する。	Ila	C
心血管		
房室弁機能不全(i)	I	C



体心室は体循環を、肺心室は肺循環を維持する。骨格筋ポンプと呼吸ポンプは体静脈還流増加に寄与する。全身灌流圧は良好に維持される。

肺心室の欠如したFontan循環では、体心室は体循環を維持するが、肺循環維持の主な推進力は中心静脈圧の上昇である。骨格筋ポンプと呼吸ポンプは体静脈還流増加に寄与する。中心静脈圧上昇と体血圧低下により、全身灌流圧は低下している。

図9 Fontan循環と二心室循環の比較

(Ohuchi H. 2016¹⁰¹⁷⁾より)

Copyright (2016) Published by Elsevier Ltd on behalf of Japanese College of Cardiology, with permission from Elsevier.

心室機能不全 (ii)	収縮能低下の患者に対し抗心不全療法を考慮する (β遮断薬, ACEI/ARB など).	IIa	C
	心房心室同期不全, 心室内同期不全の患者に対し心臓再同期療法を考慮する.	IIa	C
	拡張障害の患者に対し抗心不全療法を考慮してもよい (β遮断薬, ACEI/ARB など).	IIb	C
aortopathy 患者に対し ACEI/ARB 投与, 生活習慣病予防を考慮してもよい.			
内皮機能異常の患者に対し抗心不全療法, 運動処方を考慮してもよい.			
肝硬変様血行動態の患者に対し血管収縮薬投与を考慮してもよい.			
不整脈			
洞機能不全の患者に対しペースメーカを植え込む.		I	C
上室頻拍の患者に対し薬物治療 (回帰性, 自動能亢進であれば β 遮断薬, ジゴキシン, ソタロール, Na チャネル遮断薬, そうでなければアミオダロン) を考慮する.		IIa	C
上室頻拍の患者に対しカテーテルアブレーションを考慮する.		IIa	C
上室頻拍の患者に対し抗頻拍ペーシングを考慮してもよい.		IIb	C
上室頻拍の患者に対し外科治療 (メイズ手術, TCPC) を考慮してもよい.		IIb	C
呼吸			
鋳型 (プラスチック) 肺炎の患者に対し cast 除去, 挿管を行う.		I	C
肺動静脈瘻	酸素療法, 肺動脈拡張薬投与を行う.	I	C
	肝静脈不均等分布に対し Fontan ルート変換を考慮する.	IIa	C
	門脈体循環短絡に対しコイル塞栓を考慮する.	IIa	C
	限局型に対しコイル塞栓を考慮する.	IIa	C
	Fontan 循環関連肝臓病について肝臓専門医にコンサルトする.	IIa	C
拘束性障害の患者に対し呼吸トレーニングを考慮してもよい.		IIb	C
横隔膜神経麻痺の患者に対し横隔膜縫縮術を考慮してもよい.		IIb	C

鋳型 (プラスチック) 肺炎の患者に対し組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA) 投与, ステロイド薬吸入を考慮してもよい.		IIb	C
蛋白漏出性胃腸症			
感染, 炎症に対し抗炎症療法を行う.		I	C
溢水に対し水分管理を行い, 利尿薬を投与する.		I	C
心血行動態 (iii)	徐拍, 頻拍に対しペースメーカ植込みまたは抗不整脈薬投与を行う.	I	C
	Fontan ルート狭窄に対しカテーテル治療または外科治療を行う.	I	C
	肺静脈狭窄に対しカテーテル治療または外科治療を行う.	I	C
	房室弁機能不全に対しては, 前出 (i) に従う.	I	C
	大動脈肺動脈側副血行路, 肺動静脈瘻に対しコイル塞栓術を考慮する.	IIa	C
	心機能不全に対しては, 前出 (ii) に従う.	IIa	C
Fontan 循環関連肝臓病			
うっ血肝に対しては, 前出 (iii) に従う.		I	C
肝硬変, 肝臓癌について肝臓専門医にコンサルトする.		I	C
血栓, 出血			
Fontan ルート狭窄に対し抗血栓療法または外科的血栓除去術を行う.		I	C
脳梗塞について脳神経内科医, 外科医にコンサルトする.		I	C
喀血に対し止血薬投与またはコイル塞栓術を行う.		I	C
脳出血について脳神経内科医, 外科医にコンサルトする.		I	C

ACEI: アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB: アンジオテンシン II 受容体阻害薬, TCPC: 上下大静脈肺動脈吻合

13.3.1

心血管合併症

a. 心室機能障害

i. 収縮障害

術前の低酸素や容量負荷増大, 周術期の侵襲, 刺激伝導遅延などにより心室が拡大し, 収縮性が低下する. ときに心室非同期性を伴う. 薬物治療として, 収縮性が低下し拡大した体心室に対し, 慢性心不全の標準的な治療法を

試みる。すなわち、適正な体液管理の下、ACE阻害薬、 β 遮断薬やミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）を考慮する^{1018, 1019}（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）。

ii. 拡張障害

拡張末期圧上昇から肺循環障害となる。治療法は確立されていない。一方、心筋肥大を避けるため、大動脈縮窄遺残や左室流出路狭窄は解除する（推奨クラスIIb, エビデンスレベルC）。

iii. 心臓同期不全

房室ブロック合併患者での心室ペーシングは予後不良因子であり¹⁰²⁰、QRS幅増大は運動耐容能を低下させる¹⁴⁰。非同期性があれば心臓再同期療法を試みる。長いI度房室ブロックに対しては心臓ドプラ法を併用し、A波とE波を適切に分離するように房室伝導時間を調節する²⁶²。心室内の非同期性には標準的な再同期療法はないが⁸、心カテーテル検査でのシミュレーションが役立つ。一般に右室型単心室では長軸方向の電極配置、二心室が存在する場合は両心室を挟む電極配置が好ましい²⁶⁵（推奨クラスIIb, エビデンスレベルC）。

b. 房室弁異常

房室弁が三尖弁や共通房室弁形態の場合、閉鎖不全は術後経過とともに進行しやすい¹⁰²¹。重度でも無症状であることは少なくないので、至適介入時期は総合的に判断する必要がある。

薬物治療として、中等度以上の房室弁閉鎖不全ではACE阻害薬などを考慮する（推奨クラスIIb, エビデンスレベルC）。手術は房室弁閉鎖不全が重度であれば考慮する。僧帽弁以外の房室弁形成は困難なことも多いので、人工弁置換術を考慮する（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）。また、手術侵襲により房室ブロックを惹起することがあるので、注意を要する。

c. 血管障害

i. 大血管

上行大動脈は拡張し、伸展性は低下している。動脈壁中膜の壊死などの内因性異常に加え、遠隔期では耐糖能異常や高血圧などの生活習慣病が血管の弾性を低下させる⁴⁶¹。aortopathyは運動耐容能低下や予後悪化の要因となる。大動脈縮窄合併では圧較差がない場合でも運動時高血圧から心室圧負荷増大となることがある。大動脈縮窄遺残にはカテーテル治療や外科的介入を考慮する。aortopathyに対する薬物治療の効果は不明である。

ii. 末梢動脈

末梢動脈では血管内皮機能低下が運動耐容能低下に関連する。また、内皮機能低下は止血凝固線溶系の機能異常と関連する。高血圧や体血管抵抗が極端に高い場合は血

管拡張薬を考慮する。耐糖能異常は内皮機能低下と関連するため食事、運動などの生活習慣の指導が重要である（推奨クラスIIb, エビデンスレベルC）。

iii. 体動脈肺動脈側副血行路

鎖骨下動脈や肋間動脈から体動脈肺動脈側副血行路（aorto-pulmonary collateral arteries: APCAs）が発達していることがあり、心室容量負荷増大や咯血の原因となる。咯血や有意な心室容量負荷と判断される場合はカテーテル治療による塞栓を試みる（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）。

iv. 体静脈肺静脈側副血行路

Fontan手術後に静脈圧上昇に伴い、上下大静脈、無名静脈や肝静脈から肺静脈に体静脈肺静脈側副血行路が発達し、低酸素血症の原因となる。重度の低酸素血症や血栓の既往がある場合はカテーテル塞栓術または外科的閉鎖術を考慮する（推奨クラスIIa, エビデンスレベルB）。しかし、CVPが高い場合には閉鎖により静脈圧上昇をきたしてFontan循環が悪化することがあるので、注意を要する¹⁰²²。

d. 心不全

Fontan手術後患者の心不全の特徴は肺心室の欠如に由来し、術後早期から心不全病態である¹⁰¹⁸。この特有の心不全の分類は確立されておらず、NYHA心機能分類が便宜的に適用されている。一方、破綻様式は、術後早期にこの循環に順応できない早期破綻と、いったん順応したものの術後遠隔期に合併症などにより破綻する後期破綻とに分類することがある^{179, 1018}。早期破綻では高CVPでCOは減少、後期破綻では高CVPでCOは増加する場合が多い¹⁷⁹。

i. 高CVP低CO型

高CVP低CO型の多くは術後早期の心肺機能障害が主因である。有意な房室弁閉鎖不全を含めた心機能低下、体血管抵抗上昇や肺血管抵抗上昇などの特色を有する。

心室収縮不全にはACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬やMRAなどによる抗心不全療法を考慮する（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）^{1018, 1019}。心室非同期には再同期療法を、房室弁閉鎖不全には人工弁置換術などを考慮する。肺血管抵抗上昇に対しては肺血管拡張薬投与を考慮する（推奨クラスIIa, エビデンスレベルB）。また、治療・管理が困難と判断される場合には心臓移植も考慮する（第3章「6. 移植」を参照）。

ii. 高CVP高CO型

高CVP高CO型は通常は術後遠隔期にみられ、心室の収縮性は維持されていることが多い。肺血管抵抗の上昇はなく、体血管抵抗は不相応に低下（血管拡張）し、したがってCOは維持か不相応に高い。さらに肺動静脈瘻の合併などのため低酸素血症を呈することがある。肝機能障害が血

管拡張に関連することが想定されている。

管理・治療は高CVP低CO型の場合と全く異なる。従来の心不全療法は病態を悪化させることがある。肺血管抵抗は低いので、肺血管拡張薬はむしろ体血圧を低下させる。酸素投与に加え、臓器灌流圧を維持するため α 作動薬（ミドドリン、ノルエピネフリンなど）投与により適切に体血管抵抗上昇を図ることで状態が安定することがある（推奨クラスIIb, エビデンスレベルC）²⁴⁴⁾。この病態は予後不良であり、緩和医療も考慮する必要がある¹⁰²³⁾。

iii. 破綻の予防

破綻予防のためには無症状の段階からCVPを積極的に低く維持しておく必要がある¹⁰²⁴⁾。CVP上昇要因は体液管理、呼吸器障害、房室弁を含めた心室機能障害、APCAsなどの多因子を考慮した薬物または非薬物的な治療法を選択する必要がある。

13.3.2 不整脈

a. 頻脈性

最も多い不整脈は心房頻拍で、APC例の60～80%、TCPC例でも5～33%にみられる。心房切開線、心房拡大、心房圧上昇による心房筋肥大などが原因と想定される。心室不整脈は少ない（2～10%）。APC例で多いが、TCPCでの術式別では心外導管法が心内導管法よりも洞機能維持や上室頻拍回避に有利とされる¹²²⁾。

頻拍の要因として高齢、長い術後経過、APC型、血行動態異常がある。心不全治療は不整脈治療と同時かまたは優先して行われる。

薬物治療では β 遮断薬、ソタロールやアミオダロンが有効なことがあるが、再発も少なくない。ソタロールではQT延長、アミオダロンでは甲状腺や肺機能障害などの合併症に注意する（推奨クラスIIb, エビデンスレベルC）。

非薬物治療ではカテーテルアブレーションが主流である（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）。しかし、非Fontan循環患者に比べ治療成功率は低い。特にAPC例でアブレーション後の再発率は50%程度と高いが、複数回の治療で改善される¹⁰²⁵⁾。経静脈的なペースメーカー留置は血栓形成予防の観点から困難であるが、ペースメーカー留置された患者ではICD機能に加えて抗頻拍ペーシングも考慮してもよい（推奨クラスIIb, エビデンスレベルC）¹⁰²⁶⁾。

b. 徐脈性

洞機能不全は比較的多く、特にAPC例に多い。手術による直接の障害や洞結節の支配動脈の損傷などが原因と想定されている。

洞機能不全や完全房室ブロックはペースメーカー治療の適応となる（推奨クラスI, エビデンスレベルB）。心室拡張

障害の例では拡張早期流入量が低下するため、CO維持には徐脈解除が必要である。心室ペーシングは心室同期不全回避を考慮する（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）²⁶⁵⁾。

13.3.3

非心血管合併症

a. 蛋白漏出性胃腸症

蛋白漏出性胃腸症はリンパ流のうっ滞により腸リンパ管から蛋白質が腸管内に漏出する病態である。まれに消化管出血を合併することがある。発症率は5～15%で、発症後の生命予後は、5年生存率が20年前は50%であったが、最近では80%を超える。しかし依然として寛解率は低く、入退院を繰り返し、生命予後は不良である¹⁰²⁷⁾。

診断は症状、血清アルブミン値と腸管からの蛋白漏出により行われる。症状は四肢の浮腫、腹部膨満、下痢、腹水などだが、これら症状が乏しいこともある。アルブミン血中濃度は3.5 g/dL未満のことが多い。核医学検査では蛋白漏出シンチグラフィで腸管への漏出を描出する診断法が容易である。

治療法として、発症と病態増悪の主要因がCVP上昇と炎症であることから、食事療法に加えてCVP上昇要因の除去と抗炎症療法を行うが、同時にアルブミンや免疫グロブリンなどの補充療法、リンパ管塞栓術なども考慮する（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）。また、患者の病態背景も是正する。

b. 血栓、出血

血栓形成要因として血液凝固能亢進、血管内皮機能異常、血流性状異常（Virchowの三徴）が重要であるが、Fontan循環はこれら要因を満たす。Virchowの三徴に加え心不全、肝機能異常、耐糖能異常や人種は血栓形成に関わる。心不全、肝硬変や糖尿病では凝固線溶系の異常を伴う¹⁰²⁸⁾。欧米人は血栓形成性が高いが、東洋人は出血傾向が高いので¹⁰²⁹⁾、欧米の知見を本邦の患者に適用するには注意が必要である。

静脈系、動脈系のいずれにも発症する。出血では咯血が多く¹⁰³⁰⁾、APCAsが原因であることが多い。心房間リーク、開窓術、体静脈肺静脈側副血行路などの右左短絡の存在は脳梗塞の原因となる。血栓と出血などの止血系の合併症は不整脈、心不全、蛋白漏出性胃腸症について多い（6～7%）。出血では咯血が45%と最も多く、脳出血が10%と続く。血栓形成は術後周術期1年以内の術後早期と術後15年以上の遠隔期に多い¹⁰³⁰⁾。咯血などの出血は術後遠隔期に増加する¹⁰³⁰⁾。

血栓の局所的診断には経食道心エコー法、CTやMRIが有用である。血栓形成が確認された患者の40%は無症状である¹⁰³¹⁾。咯血の診断ではCTにより出血部位を同定でき

ることもある。

血栓の予防法は確立されていない。術後早期のアスピリンとワルファリンのランダム化比較試験でも差はないが¹⁰³²⁾、この試験の結果は遠隔期の抗血栓療法には適用できない。欧米では血栓予防法としての抗血小板療法と抗凝固療法に差がないが、未治療例では血栓形成が有意に多い¹⁰³³⁾。本邦では、抗凝固療法を受けている患者での出血事象が多い¹⁰³⁰⁾。不整脈の既往、血行動態不良（心室機能低下、高CVP、下大静脈や肺動脈への静脈血流路の狭窄）、肺動脈盲端などの血流死腔の存在、右左短絡、血栓症の既往などがある場合は抗凝固薬の予防的投与が推奨される（推奨クラスIIb, エビデンスレベルC）。また、心不全悪化、感染、不整脈発生、外傷や手術の際は血栓形成性が高まるので、抗凝固療法を考慮する（推奨クラスIIb, エビデンスレベルC）。

血行動態が不安定な例では致死率が高い。大きな血栓は外科的な除去を含め早急に治療を考慮する（推奨クラスIIa, エビデンスレベルC）。咯血が多量の場合は輸血が必要となる。出血に関連したAPCAsなどを経皮的カテーテル的塞栓を考慮してもよい（推奨クラスIIb, エビデンスレベルC）。一時的に抗凝固療法の中止と止血薬投与を考慮する。

c. Fontan循環関連肝臓病

Fontan循環関連肝臓病はうっ血肝、肝内結節、肝硬変、門脈圧亢進や肝臓癌などを含む病態である¹⁰³⁴⁾。肝線維化にはうっ血による類洞の拡大（星細胞活性化）および微小血栓形成との関連が推定されている¹⁰³⁵⁾。肝硬変や門脈圧亢進を伴い、体内血管拡張物質（NOなど）が増加して体血管抵抗が低下し、心機能が維持されている場合には、高CVP高CO型の心不全を呈する^{179, 1018)}。

肝硬変の合併率はFontan術後10年、20年および30年後にそれぞれ1%、6%、43%とされ、診断後の1年および5年生存率はそれぞれ57%、35%と不良である¹⁰³⁶⁾。肝臓の合併率は術後20年、30年で1.6%と5.7%であり、特に術後30年以降に急増する¹⁰³⁷⁾。

診断は結節形成などの画像での異常所見によって行われる。しかし、現時点で明確な診断基準はないため、画像診断に加え肝機能なども考慮して総合的に判断されている。したがって、その発症率は検査手段に依存し、術後経過に伴い潜在的に上昇する。肝エコー法で高輝度スポットや腫瘤などが観察されるが、腫瘤はCTやMRIでの検出率が高い。肝臓うっ血を反映してビリルビンやGGTが上昇することが多いが、肝酵素値の上昇は少ない。終末期にはアルブミンなどの合成能の指標が低下する。肝線維化の最終診断法は肝生検であるが、一般化していない。また、線

維化の非侵襲的な評価法も未確立のため、重症度評価にはChild-PughスコアやMELD-XIスコアが便宜的に適用される。終末期に肝性脳症を発症することがある²⁴⁴⁾。

進行を防ぐにはCVP低下が重要である（推奨クラスIIb, エビデンスレベルC）。高CO高CVP型の心不全の場合は従来の心不全治療ではなく、肝腎症候群の場合と同様に末梢血管抵抗を上昇させる治療法も考慮する²⁴⁴⁾（推奨クラスIIb, エビデンスレベルC）。

d. 肺動静脈瘻

Fontan術後において肝静脈血流の極端な低下は肺動静脈瘻の形成に関連する。び漫型、限局型、そして両者の混在型がある。Glenn手術後やtotal cavopulmonary shunt手術後に高率に発症する。Glenn手術で発症した場合は小児期のFontan術後に改善されることがある。肝硬変でも発症することがある。術後経過に伴い増加する。発症率は左相同心で高く、肝静脈血流が減少した肺に生じる¹⁰³⁸⁾。

診断法では肺動脈へのマイクロバブル注入によるコントラストエコー法の感度が高いが、胸部CTでも診断できることがある。

治療法として、小児期では肝静脈血流を両肺動脈へ均等に分布させるFontan再手術が有効なことがある（推奨クラスIIa, エビデンスレベルB）¹⁰³⁹⁾。低酸素血症に対し、酸素投与に加えてNO吸入が有効なことがある。限局型ではカテーテルによる塞栓術を考慮する（推奨クラスIIa, エビデンスレベルB）。

e. 鑄型気管支炎

鑄型（プラスチック）気管支炎は高CVPとの関連が示唆される。鑄型（cast）が気管支内を占拠して致死的となることもある。合併率は1～2%とまれで、小児期の発症が多い。湿性咳嗽や呼吸困難で発症し、蟹肉様castの咯出で診断される。

自力でcastを咯出できない場合は気管支鏡などで取り除く。血行動態の改善に加え、ステロイド薬投与やエアロゾル組織型プラスミノゲン活性化因子（tPA）が有効なことがある（推奨クラスIIb, エビデンスレベルC）。また、肺リンパ管の塞栓で改善されることがある¹⁰⁴⁰⁾。

13.4

生活習慣の管理、運動

Fontan循環確立後遠隔期におけるこの循環の維持と破綻予防法は確立されていない。肥満、高血圧や糖代謝異常などの生活習慣病予防による心血管機能維持は、良好なFontan循環維持に欠かせない。本邦のFontan術後患者における肥満の割合は低いが、耐糖能異常は約40%と高く、約10%が糖尿病を罹患し、高い死亡率と関連する²¹⁾。運動

耐容能低下は死亡を含めた予後不良の強力な危険因子である¹⁰⁴¹⁾。同時に、運動不足は肥満や生活習慣病につながる。したがって、生活習慣病予防を目指した食生活改善や運動習慣の確立などの生活指導は、Fontan術後遠隔期のQOL向上を含めた予後改善につながると考えられる(推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)⁵²⁴⁾。

14.

左心低形成症候群

左心低形成症候群 (HLHS) とは左心房から大動脈に至る左心系構造物が低形成を呈する疾患である。多くの教科書で、HLHSは大動脈弁閉鎖・狭窄と僧帽弁閉鎖・狭窄の組み合わせから4つの病型に分類される。しかし、高度な大動脈弁狭窄を伴ったアンバランスな共通房室弁口や、小さな左室の両大血管右室起始なども、この範疇に含まれる¹⁰⁴²⁾。

HLHSはCHD全体の1.4~3.8%を占め、エコー法による胎児スクリーニングが行われる前の出生時有病率は、0.16~0.36/1000¹⁰⁴³⁾と報告されていた。生後1週間以内の心臓死の23%、1ヵ月以内の心臓死の15%をHLHSが占めている¹⁰⁴³⁻¹⁰⁴⁸⁾。本ガイドラインではNorwood手術が必要な左室低形成のHLHS異型症例も含めている。

14.1

解剖学的特徴

HLHSの定義は明確ではなく、左心系構造物の低形成があり、従来の治療法では左心機能不全を救済できない先天性の心血管構築異常を呈する症例の生理学的・臨床的診断名である。「左心」とは左心系の構造物を含んだ用語で、左房・僧帽弁・左室・大動脈弁・大動脈を指す。「左心低形成」は、左心系構造物のどれか1つ以上に低形成がある形態的異常を指しているようであるが、実際には形態上の定義ではなく血行動態上の定義であり、左心系構造物の1つ以上の低形成のために左心機能不全をきたしている状態を指す。HLHSは、左心低形成に対し従来の外科的または内科的介入ではその左心機能不全を救済できない病態と解釈される。重症大動脈弁狭窄も左心低形成に含まれるが、従来の外科治療やバルーン弁形成術で左心機能不全を救済できるため、HLHSには含めない。

病因は明らかではないが、卵円孔の早期閉鎖による左心系への血流の減少、大動脈弁や僧帽弁の閉鎖または高度の狭窄による左室への血流減少、胎児期における原始心室を形成する心筋の発育不全などが考えられている。

14.2

心内修復術

右室および主肺動脈に左心機能を代替させる姑息Norwood手術を経てFontan循環を目指すか、心臓移植かの2とおりの治療法しかない病態といえる。

14.2.1

Norwood手術前の管理

心房間短絡が認められない場合は出生直後に心房間交通を確保する必要がある。緊急でバルーンによる心房内隔切開術、または外科的に心房内隔欠損作製術を行う。胎児期に心房間交通がないか、または小さいことが疑われる場合には、生直後に対応可能な施設での出産を考慮してもよい(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。可能であれば出生前に胎児MRI検査を行い、nutmeg lung pattern¹⁰⁴⁹⁾などを検索し、出生後に耐えうる肺であるかどうかの検討も必要である。左室-冠動脈間交通のある症例では、心房内隔切開術により冠血流低下をきたし、心室機能不全や房室ブロックを呈することがあるので、循環サポートを使用できる状況で行う必要がある。

動脈管の開存にはプロスタグランジンE₁を持続投与する必要がある。チアノーゼを認めるが、動脈管開存のためには酸素投与は禁忌である。

高肺血流に対しては肺血管抵抗を上げる目的で、高PaCO₂の維持や低酸素管理(窒素ガスでFiO₂を0.16~0.19に調整)といった高度な呼吸循環管理も必要である¹⁰⁵⁰⁾。

外科的には両側肺動脈絞扼術を行うことがある(推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。

14.2.2

Norwood手術周術期の管理

Norwood手術は新生児期に行うには侵襲が大きいため、肺動脈絞扼術を行った後にNorwood手術を行うこともある。動脈管を開存させておくためには、プロスタグランジンE₁の持続投与、または動脈管へのステント留置を行うこともある。また、4ヵ月以上待機した症例では、Norwood手術に加え、Glenn手術も同時に行うことがある(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。長期間待機した症例では肺動脈の発育不良という問題もあり^{1051, 1052)}、症例ごとに治療方針の検討が必要である。

Norwood手術にも種々の改良が加えられている。肺動脈への血流には、Blalock-Taussig (BT) シャントまたは右室-肺動脈 (RV-PA) 導管を用いている。上行大動脈径が大きい症例では肺動脈の発育を考えてBTシャントを、上行大動脈径が小さい症例では心筋虚血を避けるため導管法を用いることが多い。しかし、導管法では肺動脈の発育

が悪い症例が認められるため、上行大動脈径による術式の選択は行われなくなっている。

Norwood手術後の生存例は、Sanoら¹⁰⁵³⁾の報告ではBTシャントで53%、RV-PA導管で89%であり、その他Pizarro¹⁰⁵⁴⁾やMair¹⁰⁵⁵⁾の報告でもRV-PA導管のほうが良い成績である。

次の段階として、6ヵ月以降にGlenn手術を行い、1歳以降にFontan手術を完成させる(レベルC)。現在のHLHSの5年生存率(Fontan手術到達例も含む)は50～69%といわれており、今後はさらに向上することが考えられる¹⁰⁵⁶⁾。

14.3

術後遠隔期の合併症の治療

HLHSでは上行大動脈低形成に伴う冠動脈血流減少による心室機能不全に注意する必要がある。特に両側肺動脈絞扼術後の右肺動脈拡大や、もともとの拡大した主肺動脈による上行大動脈の伸展により、冠動脈血流が減少して心室機能不全に陥る症例が認められる。このような症例にはできるだけ早期にNorwood手術を行うことにより、冠動脈血流の減少を予防する必要がある。

Norwood手術後の大動脈狭窄や上行大動脈と気管による左肺動脈狭窄も重要な合併症であり、注意深い観察が必要である。狭窄を認めた場合にはバルーンによる狭窄解除や外科的形成術も考慮してもよい(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。ステント留置も考慮されるが、上行大動脈や気管支を圧迫する可能性があるため、CTなどで確認しておく必要がある。Norwood手術後でも、冠血流障害に伴う心室機能不全や三尖弁閉鎖不全にも注意深い観察が必要である。また、左室低形成に伴う刺激伝導系の異常も認められ、房室ブロックなどの徐脈性不整脈や、成人期には頻脈性不整脈も合併することがある¹⁰⁵⁷⁾。

HLHS患者の遠隔期の問題として、軽度の認知障害と社会的相互作用の障害など、神経発達や行動機能の障害などがあり、学齢期には理学療法、作業療法、言語療法などの特別なサポートを必要とすることがある^{1058, 1059)}。その他のFontan術後の合併症に関しては、「13. Fontan手術」を参照されたい。

15.

未修復、チアノーゼ

本疾患群では長期間にわたる低酸素血症が全身臓器に慢性的な影響を与え、広範囲の障害が生じる。血行動態はそれぞれの疾患で違うため、管理や治療は一樣ではないが、

低酸素血症に対する臓器障害や出血、凝固異常への対応が重要である(表42)。

15.1

赤血球増加症

チアノーゼ性心疾患が未修復またはBlalock-Taussig(BT)シャントなどの姑息術のみで成人期に至ると、長期の低酸素血症のためにエリスロポエチンの分泌が過剰となり、多血症を発症する¹⁰⁶⁰⁾。これは、赤血球の増加と酸素解離曲線の右方偏位により組織への酸素運搬を維持しようとする、合目的な反応といえる。しかし、赤血球増加が著しくなると、頭痛、めまい、視力障害などの症状が出現する。こういった症状を伴う状態を過粘稠度症候群といい¹⁰⁶¹⁾、ヘマトクリットが65%を超えると現れる可能性が高まる。ただし、症状の出現には個人差があり、鉄欠乏性貧血や脱水などの体液の状態によっても左右される。

過粘稠度症候群や脳血栓の予防の観点から瀉血療法が行われることがある^{1062, 1063)}。しかし、効果は一過性で、短期間で元に戻る。逆に鉄欠乏となり、より強い過粘稠の症状が現れることがあるため、瀉血には慎重であるべきである¹⁰⁶⁰⁾。鉄欠乏がある場合には鉄剤の静注で補給すること、また脱水がある場合は適切な補液を行うことが優先される(推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)^{1064, 1065)}。

15.2

出血、凝固異常

チアノーゼ性心疾患では血小板減少や凝固因子減少など出血・凝固系の異常が起こりやすい¹⁰⁶⁶⁻¹⁰⁶⁸⁾。一酸化窒素

表 42 慢性チアノーゼによる全身合併症

1. 血球増加症
赤血球増加
過粘稠度症候群
2. 出血、凝固異常
血小板減少
von Willebrand 因子異常
喀血、肺内出血
脳血栓、肺動脈内血栓
3. 腎合併症、尿酸代謝異常
蛋白尿、糸球体硬化症
慢性腎不全
高尿酸血症
4. 冠動脈異常、心筋障害
冠動脈拡張、冠動脈蛇行
心筋線維化
5. 骨の異常
ばち指、肥厚性骨関節炎
6. 脳膿瘍

(NO) やプロスタグランジン、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) などの産生亢進から組織血管の増生や細動脈の拡張が起きるため、出血傾向が強い。鼻出血、肺内出血、咯血などが起きやすく、ときに致死になる。

出血のみならず、血栓塞栓症にも注意を要する。BTシャントの閉塞や Glenn 血流路の血栓、肺高血圧症例での肺動脈内血栓、腎や脾臓の塞栓などが発症する可能性がある¹⁰⁶⁹⁾。これらは脱水や鉄欠乏が危険因子になると考えられるため、管理と指導が必要である。脳血栓症については、虚血性脳血栓のみならず無症候性の微小血栓においても、チアノーゼ性心疾患が危険因子であると考えられている^{358, 1070, 1071)}。しかし、前述のように出血のリスクもあるため、抗血小板療法や抗凝固療法を行うかどうかは症例ごとに慎重に考える必要がある (推奨クラス IIb)。

15.3

腎合併症

チアノーゼが長期に継続すると糸球体は腫大し、糸球体毛細管拡張やメサンギウム基質の増大が起きる。これらの変化には骨髄巨核球からの血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor: PDGF)、形質転換増殖因子β (transforming growth factor: TGF-β) の放出や VEGF が関与している¹⁰⁷²⁻¹⁰⁷⁴⁾。機能異常としては蛋白尿、高尿酸血症、糸球体硬化症の合併がある^{1074, 1075)}。蛋白尿は 30 歳代では 60% を超える症例に認められ¹⁰⁷²⁾、尿中の微小アルブミンの検出は心血管イベントの予測因子になりうる^{1076, 1077)}。この状態から徐々に糸球体硬化が進行し、糸球体機能の低下が出現する。いわゆるチアノーゼ性腎症である^{450, 1075, 1078)}。治療としては ACE 阻害薬の有効性が報告されているが、十分なエビデンスはない (推奨クラス IIb)¹⁰⁷⁵⁾。

高尿酸血症は赤血球増加と関連し、血清尿酸値は年齢とともに上昇する。赤血球増加による尿酸の産生増加と腎でのクリアランス低下、尿細管での再吸収増加が原因と考えられている。約 20% の症例で痛風性関節炎を発症する¹⁰⁷⁹⁾。利尿薬を使用しているとさらに尿酸値は上昇しやすいが、尿酸腎症などの報告は多くないため、無症状の場合は無治療で経過観察されることが多い。10 mg/dL を超えるような著しい高値の症例では治療を行うこともあるが、チアノーゼ性心疾患における一般的な指針はまだ存在しない (推奨クラス IIb)。しかし、血清尿酸値と心不全予後との関連を示す報告は多く、今後さらなる研究がまたれる¹⁰⁸⁰⁾。

15.4

冠動脈異常、心筋障害

チアノーゼ性心疾患では冠動脈の拡張や蛇行が高率に認められる¹⁰⁸¹⁾。心筋の慢性的な酸素欠乏状態への適応現象と考えられているが、心筋梗塞や狭心症の罹患率が高いという報告はない。冠動脈血流量は安静時、負荷時ともに増加しており、冠血管予備能は低下していることが報告されている¹⁰⁸²⁾。

慢性的低酸素状態が心筋に及ぼす影響については多くの研究がある。ZO-2 などの蛋白質を介して心筋リモデリングを引き起こす^{1083, 1084)}。心臓 MRI を用いた研究ではチアノーゼ患者でより強い心筋線維化が認められることが知られている¹⁰⁸⁵⁾。しかし、どの程度、あるいはどれくらいの期間の低酸素血症が臨床的にどのような影響を及ぼすかは、明らかではない。

15.5

骨の異常

四肢の骨に起こる異常として有名なものは、ばち指である。爪とその周囲の軟部組織の肥厚から始まり、結合組織の増生やコラーゲン線維の沈着が生じる¹⁰⁸⁶⁾。さらに血管拡張やリンパ球浸潤も伴い、独特な形態を呈する。また、長期にわたるチアノーゼの影響で発症すると考えられているのが肥厚性骨関節炎である^{1086, 1087)}。多くの場合、長管骨の遠位端から始まり、骨膜、滑膜、周囲組織の炎症が起こる。無症状のものから強い自発痛や発熱を伴うものまで、さまざまな臨床像がある。骨 X 線像で骨膜の肥厚や不整を認めることで診断される。非ステロイド性抗炎症薬やステロイド薬による治療が必要となることがある (推奨クラス IIb)¹⁰⁸⁸⁾。

15.6

脳膿瘍

脳神経合併症で最も重要なものは脳膿瘍である¹⁰⁷⁰⁾。感染性心内膜炎と同様に歯科治療が契機となることもあるが、多くの症例で直接的な原因は明らかでない。しばしば、非特異的な症状 (頭痛、気分不快、微熱など) のみであるため、診断が遅れることがある。CT や MRI による早期診断で予後は改善される傾向にあるが、いまだに致死率は 10% である¹⁰⁷⁰⁾。

抗菌薬セフトリアキソンとメトロニダゾールによる治療を 6~8 週間継続する (推奨クラス IIb)^{1089, 1090)}。膿瘍の部位により、あるいは被殻化されているために、抗菌薬の効果ที่ไม่十分な場合は、外科的介入が必要となる¹⁰⁷⁰⁾。

16.

大動脈弁狭窄，左室流出路狭窄，
大動脈弁閉鎖不全

大動脈弁狭窄 (AS) は CHD の約 3～10% に生じ、弁性狭窄、弁下狭窄 (左室流出路狭窄)、弁上狭窄に分けられる。これらのうちの 60～75% を占める弁性狭窄¹⁰⁹¹⁾では、二尖弁が多い。弁下狭窄は線維性または筋性組織の突出による。血行動態としては、左心室に対する圧負荷による左室肥大、低心拍出をきたし、心不全を生じうる。新生児期から成人期に至る長い期間の間で外科治療またはカテーテル治療の対象となる。

大動脈弁閉鎖不全 (AR) は弁異常によるものと大動脈基部拡大によるものとに分けられ、前者は二尖弁が多いが、四尖弁やまれに一尖弁もある。後者は Marfan 症候群や Ehlers-Danlos 症候群、CHD に伴う aortopathy などの結合組織病がある。血行動態としては左室に対する容量負荷と圧負荷による左室拡大・肥大をきたし、心機能低下、心不全に至る。

16.1

術式と術後遠隔期の管理

16.1.1

直視下大動脈弁交連切開術，経皮的バルーン
大動脈弁形成術

重症 AS (弁性狭窄) に対して行う。人工心肺を使用して心停止下で直視下に癒合した交連部を切開する方法と、経皮的にバルーンを大動脈弁に通し、バルーンを拡張して大動脈弁を裂開する方法とがある。後者は人工心肺を使用する必要がなく、低侵襲である。切開が不十分であれば AS が残存し、過剰であれば AR を生じる。特にバルーン切開では弁の裂開により急性 AR を起こすことがある。

術後遠隔期に残存狭窄の悪化や再狭窄、大動脈弁逆流の増悪をきたすため、定期的な心エコー検査によるフォローアップが必要である。

16.1.2

大動脈弁置換術

重症 AS (弁性狭窄) や重症 AR に対して行う。小児期に人工物を使用することは可能なかぎり避けたく、弁性狭窄ではできるかぎりバルーン形成術や交連切開術で治療するが、どうしてもこれらで効果がない、または大動脈弁逆流をコントロールできず心不全をきたす重症例では、大動脈弁置換術または次に述べる Ross 手術の適応となる。人工弁置換術と Ross 手術のどちらを行うかは、大動脈弁輪径、

自己肺動脈弁の状態や心機能などを考慮して決定する。小児では生体弁の劣化を考慮して機械弁を用いることもある。

術後遠隔期においては、①成長による相対的人工弁狭窄 (小児例)、②弁機能不全 (血栓弁やパルナス形成など)、③その他、抗凝固療法による合併症や感染性心内膜炎に注意して管理する。特に生体反応の強い小児例においては、成人例に比べパルナス形成が特徴的であり、その形成速度は速い。

機械弁では一生の抗凝固療法を必要とし、出血や血栓塞栓症のリスクが生体弁よりも高い^{1092, 1093)}。一方、生体弁は術後慢性期には抗凝固療法を必要としないが、機械弁に比べて石灰硬化や弁破壊などの構造劣化に伴う狭窄病変と逆流性の病変が経年的に進行し、小児では構造劣化の進行が速い。機械弁置換術後の症例では凝固能の定期的なチェック、心エコー検査による人工弁機能や心機能のフォローが必須である (推奨クラス I, エビデンスレベル C)。さらに術前に心機能低下がみられた場合は長期にわたり心機能のフォローアップが推奨される (推奨クラス I, エビデンスレベル C)。

16.1.3

Ross 手術 (肺動脈弁自家移植術)

自己肺動脈弁を大動脈弁位に縫着し、右室流出路をホモグラフトや弁付き人工血管などで再建する。

術後遠隔期の AR、右室流出路狭窄、肺動脈から右室への逆流などが問題となるため、心エコー検査による定期的なフォローアップが必要である。

16.1.4

Konno 手術

大動脈狭小弁輪と大動脈弁下狭窄に対して行われる、弁輪拡大を伴う大動脈弁置換術である。心室中隔の切開部から大動脈弁輪、上行大動脈に至るパッチを縫着した後、大動脈弁輪部に人工弁を縫着する。

術後遠隔期においては、人工弁置換術と同様のフォローアップに加え、術後に心室中隔レベルでのリークがあった場合はその点に関してもフォローアップを行う。人工弁の使用を避けるために Ross-Konno 手術を行うこともある。

16.1.5

大動脈弁下組織切除術

大動脈弁下狭窄に対して弁下組織を切除する。筋性狭窄では心室中隔の心筋を一部切除する。

術後の弁下狭窄の残存や再発、大動脈弁逆流の出現・増悪がみられることがあるため、心エコー検査による定期的なフォローアップが必要である。中隔心筋を切除した場合は術後に房室ブロックが出現することがある。

16.1.6

弁上狭窄切除術+パッチ拡大術、または上行大動脈置換術

弁上狭窄例において、狭窄部位に線維性の突出がある場合はその切除を行い、パッチ拡大を行う。Williams症候群など低形成型で、パッチ拡大では狭窄解除が困難な場合は、上行大動脈置換術を行う。

術後遠隔期に再狭窄や大動脈弁逆流をきたすことがあるため、定期的な心エコー検査によるフォローアップが必要である。

16.2

遠隔期の検査

表 43 大動脈弁および僧帽弁の術後フォローアップ検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
術後の弁機能や心機能評価のための定期的な TTE を行う。	I	B	A	II
症状または身体所見に何らかの変化が認められる症例に対して TTE を行う。	I	C	A	III
TTE での評価が不十分な場合や、さらに精査が必要な場合に TEE を行う。	I	B	A	II
機械弁の弁機能不全が疑われた場合に弁透視検査を行う。	I	C	A	III
心エコー検査での評価が困難な有症例や、臨床症状と心エコー所見に解離があるような症例に対して、心臓カテーテル検査による重症度・血行動態評価を考慮する。	IIa	C	B	III

TTE：経胸壁心エコー検査、TEE：経食道心エコー検査

【2020年改訂版 弁膜症治療のガイドラインからの変更点】

第2項と第3項は表4より、第5項は表7より、第1項と第4項は追加。Mindsの推奨グレードとエビデンス分類を追加。

(日本循環器学会ほか、2020⁶⁶⁾より改変)

弁機能や心機能に関して定期的な心エコー検査が推奨される(推奨クラスI、エビデンスレベルC)。フォローアップ期間に関しては明確な基準はないが、術後の弁機能やその進行度によって異なる。フォローアップで心エコー検査を行う間隔の目安を表44に示す。

機械弁の弁機能不全が疑われる場合には、X線透視で弁葉の開放角度を確認する必要がある(推奨クラスI、エ

表 44 大動脈弁および僧帽弁の術後フォローアップで心エコー検査を行う頻度の目安

重症度	頻度の目安
重症弁狭窄・弁逆流がみられる症例	半年～1年に1回
中等弁狭窄・弁逆流がみられる症例	1～2年に1回
軽症弁狭窄・弁逆流がみられる症例	3～5年に1回
明らかな弁機能不全のみられない症例	1～2年に1回

ビデンスレベルC)。弁機能不全を疑う症状があり、心エコー法で評価が困難な症例や、臨床症状と心エコー所見に解離があるような症例に対しては、重症度と血行動態の評価のために心臓カテーテル検査も考慮する(推奨クラスIIa、エビデンスレベルC)。

16.3

遠隔期の内科治療

表 45 大動脈弁および僧帽弁の術後遠隔期における内科治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
機械弁置換術後患者に対してワルファリンによる永続的な抗凝固療法を行う。 ワルファリンコントロールのPT-INRの目安 ・大動脈弁位：PT-INR 2.0～2.5 ・大動脈弁位かつ塞栓症リスク有り：PT-INR 2.0～3.0 ・僧帽弁位：PT-INR 2.0～3.0	I	B	A	II
心機能低下例や心不全合併例に対して心不全治療薬(レニン・アンジオテンシン系阻害薬・β遮断薬など)を投与する。	I	A	A	I
適切な抗凝固療法中であっても明らかな血栓塞栓症を発症した機械弁置換術後患者に対するワルファリン投与において、PT-INR 2.5～3.5を目標とすることを考慮する。	IIa	C	B	III
適切な抗凝固療法中であっても明らかな血栓塞栓症を発症した機械弁置換術後患者に対してアスピリンの併用を考慮してもよい。	IIb	C	C1	III

機械弁置換術後患者に対してアスピリン単独投与を行うべきではない。	III Harm	B	D	II
機械弁置換術後患者に対して直接経口抗凝固薬 (DOAC) を投与するべきではない。	III Harm	B	D	II

PT-INR：プロトロンビン時間国際標準化比

[2020年改訂版 弁膜症治療のガイドラインからの変更点]

表47の「機械弁」の内容を流用し、Mindsの推奨グレードとエビデンス分類を追加。第2項を追加。

(日本循環器学会ほか、2020⁶⁶⁶より改変)

機械弁置換術後遠隔期において抗血栓療法が推奨される。機械弁を用いた大動脈弁置換術後は成人期と同様のワルファリン投与を行う（推奨クラスI，エビデンスレベルC）。一般に心房細動や過去の血栓塞栓症の既往，高度心機能低下，何らかの過凝固状態などの危険因子がない症例において，機械弁を用いた場合はプロトロンビン時間国際標準化比 (PT-INR) 2.0～2.5を目標としてワルファリン投与を行う。さらにワルファリンに少量アスピリン (75～100 mg/day) を追加することを推奨する報告もある¹⁰⁹⁴。生体弁を用いた大動脈弁置換術の3～6ヵ月後以降で危険因子がなければ，抗血栓療法は不要である。

心機能低下を呈する症例では必要に応じて心保護薬の投与が推奨される（推奨クラスI，エビデンスレベルA）。

16.4

遠隔期の侵襲的治療の適応と時期

16.4.1

弁閉鎖不全，弁狭窄

表 46 大動脈弁手術後遠隔期の弁閉鎖不全，弁狭窄に対する介入の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
大動脈弁閉鎖不全 (AR)				
有症候性重症 AR に対して大動脈弁手術を行う。	I	B	A	II
無症候性慢性重症 AR で，左室機能不全 (LVEF < 50%) を認めた場合に大動脈弁手術を行う。	I	B	A	II
無症候性慢性重症 AR で LVEF ≥ 50 % であるが，LVESD > 45 mm の症例に対して大動脈弁手術を考慮する。	IIa	B	B	II

無症候性慢性重症 AR で LVEF ≥ 50 % であるが，LVESD > 65 mm の症例に対して大動脈弁手術を考慮してもよい。	IIb	C	C1	III
大動脈弁狭窄 (AS)				
有症候性の重症 AS を有する患者に対して介入を行う。	I	B	A	II
無症候性の重症 AS を有し，心機能低下 (LVEF < 50%) を認める患者に対して介入を行う。	I	C	A	III
無症候性の超重症 AS ($V_{max} \geq 5$ m/s, $mPG \geq 60$ mmHg, または $AVA \leq 0.6$ cm ²) を有し，低手術リスクの患者に対して介入を考慮する。	IIa	B	B	II

LVEF：左室駆出率，LVESD：左室収縮末期径，LVESD：左室拡張末期径，AVA：大動脈弁口面積

[2020年改訂版 弁膜症治療のガイドラインからの変更点]

表27の第1，2，4，6項，表32の第1，2，6項より，Mindsの推奨グレードとエビデンス分類を追加。

(日本循環器学会ほか、2020⁶⁶⁶より改変)

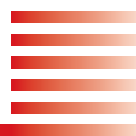
術後遠隔期の再手術の適応は通常の弁膜症治療のガイドラインに準じる⁶⁶⁶。ただし，比較的若年で初回手術を受けることが多いため，再手術・再インターベンションの適応，時期，術式を決定する際には，患者の年齢や臨床背景，再手術となることによるリスクなどを，症例ごとに十分に考慮することが重要である。再手術は回数が多くなるほど，また左心機能低下例ほどリスクが高い。

16.4.2

人工弁機能不全，人工弁相対的狭窄

表 47 大動脈弁および僧帽弁の人工弁置換術後遠隔期における手術の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
左心系人工弁の血栓弁による弁葉の可動制限・症状が出現した場合に低用量血栓溶解療法または緊急手術を行う。	I	C	A	III
心不全症状のある重症の人工弁狭窄症に対して外科的再弁置換術を行う。	I	C	A	III



心不全症状あるいは溶血をきたす重症人工弁逆流に対して外科的再弁置換術を行う。	I	C	A	III
--	---	---	---	-----

[2020年改訂版 弁膜症治療のガイドラインからの変更点]

表49の第1～3項より、Mindsの推奨グレードとエビデンス分類を追加。

(日本循環器学会ほか、2020⁶⁶⁶⁾より改変)

左心系機械弁における血栓弁は予後が不良であるため、血栓弁による症状が出現した場合は緊急の初期対応が求められる。低用量血栓溶解療法または緊急手術が選択される(推奨クラスI, エビデンスレベルC)。緊急手術の30日死亡率は全体で10～15%と高値であるが、NYHA心機能分類I/II度の患者に限れば5%未満と良好であった^{1095, 1096)}。2012年までの閉塞性の左心系機械弁の血栓弁に対する血栓溶解療法後の30日死亡率は8%で、血行動態的成功は70%、塞栓症・出血合併症は14%と高値であった¹⁰⁹⁷⁾。しかし、近年エコーガイド下での緩徐静注プロトコルを使用した低用量血栓溶解療法に関する研究が発表され、死亡率は2%未満で成功率は90%以上、塞栓症・出血合併症ともに2%未満と報告された¹⁰⁹⁷⁾。手術と血栓溶解療法とのいずれにするべきかは、患者や施設ごとに判断されるべきである。

心不全症状のある重症人工弁狭窄・逆流に対して、外科的再弁置換術を行う(推奨クラスI, エビデンスレベルC)。重度の溶血をきたす人工弁逆流(多くは弁周囲逆流)に対して、外科的再弁置換術を行う(推奨クラスI, エビデンスレベルC)。無症状の重症人工弁狭窄・逆流に対しては、自己弁の際の適応を参考にしながら、再手術であるというリスクも考慮に入れ、適応をハートチームで慎重に決定する。

小児患者の発育による人工弁の相対的狭窄に対する再手術時期については、まだ確立された適応基準はない。基本的に人工弁機能不全に準じるが、患者の年齢や再手術のリスク、その後の再々手術の可能性などを考慮に入れながら、ハートチームで症例ごとに決定する。

16.4.3

大動脈弁下狭窄再発

大動脈弁下狭窄は解除後の再発率が約20%であり、再手術回避率は15年で85%とされる。このため、狭窄解除術後も心エコー検査などにより定期的なフォローを行い、圧較差の増強または症状の出現がみられたら再手術を検討する(推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。

16.4.4

右室流出路狭窄

Ross手術の際に同時に施行された、異種・同種心臓膜な

どを用いた右室流出路再建後の右室流出路狭窄においては、他の疾患と同様に、安静時の右室流出路の総圧較差50 mmHg以上、労作時呼吸困難、胸痛、失神前駆症状または失神などの症状がある場合は、カテーテル治療または再手術を検討する(推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。

16.4.5

自己弁、人工弁の感染性心内膜炎

活動期感染性心内膜炎の手術適応は、①内科的にコントロールできない心不全、②繰り返す塞栓症、③制御困難な感染、である。非手術例における高い致死率を考慮すると積極的な加療を検討すべきである。詳細は「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン(2017年改訂版)」⁴⁹⁴⁾を参照されたい。

17.

僧帽弁狭窄、僧帽弁閉鎖不全

先天性僧帽弁疾患はCHDのなかでも発症率が低く、CHD剖検例の0.6～1.2%、臨床例の0.2～0.4%である¹⁰⁹⁸⁾。房室中隔欠損やFallot四徴など、他のCHDに合併することがある。

僧帽弁狭窄(MS)の病因として弁の異形成や低形成を認める。異形成としては、弁の肥厚、腱索間の狭窄、乳頭筋の変形や乳頭筋の弁への直接挿入などがある。低形成では、弁全体の低形成以外に、弁上部狭窄とパラシュート型僧帽弁に分類することができる。また、大動脈弁狭窄や大動脈縮窄を合併する場合は「Shone症候群」という。

僧帽弁閉鎖不全(MR)の病因としてMarfan症候群、Ehlers-Danlos症候群、Loeys-Dietz症候群などに生じる僧帽弁逸脱、僧帽弁裂隙(cleft)、乳頭筋の癒合やパラシュート僧帽弁、腱索や乳頭筋の低形成、重複僧帽弁口や僧帽弁の付着異常(Ebstein病様)などがある。

17.1

術式と術後遠隔期の管理

17.1.1

僧帽弁形成術、経皮的バルーン僧帽弁形成術

先天性MSに対する術式は、弁上部狭窄に対しては弁上部狭窄輪切除、弁性狭窄に対しては交連部切開や弁輪形成術、乳頭筋分離、腱索修復などがある。心疾患の合併がなければ形成術の予後は比較的良好である^{1099, 1100)}。MRに対する形成術は、裂隙の修復、弁輪形成、心膜による弁形成、人工腱索などがある。

人工弁を小児に使用することは可能なかぎり避けたい

め、通常は形成術が選択される¹¹⁰¹⁾。形成術の成績に関して複数の報告があるが、対象疾患も多様であり、施行率や長期成績などに関して確立されたデータはない^{101, 1101-1103)}。

術後遠隔期に残存狭窄の悪化や再狭窄、逆流の増悪などをきたすため、定期的な心エコー検査によるフォローアップが必要である。

17.1.2

僧帽弁置換術

重症MSや重症MRで形成術ではコントロールできない場合に僧帽弁置換術が選択される。小児では生体弁の劣化が速く、特に大動脈弁よりも僧帽弁では速いため、通常は機械弁を用いるが、再手術率は高い³⁰⁾。

術後遠隔期においては、①成長による相対的人工弁狭窄（小児例）、②弁機能不全（血栓弁やパルナス形成など）、③その他、抗凝固療法による合併症や感染性心内膜炎に注意して管理する。弁置換術後は凝固能の定期的なチェック、心エコー検査による人工弁機能や心機能のフォローが必須である（推奨クラスI、エビデンスレベルC）。特に術前に心機能低下がみられた場合は長期にわたり心機能のフォローアップが推奨される（推奨クラスI、エビデンスレベルC）。

17.2

遠隔期の検査

推奨は表43に示した。

弁機能や心機能に関して定期的な心エコー検査が推奨される（推奨クラスI、エビデンスレベルC）。

機械弁の弁機能不全が疑われる場合には、X線透視で弁葉の開放角度を確認する必要がある（推奨クラスI、エビデンスレベルC）。弁機能不全を疑う症状があり、心エコー法で評価が困難な症例や、臨床症状と心エコー所見に解離があるような症例に対しては、重症度と血行動態の評価のために心臓カテーテル検査も考慮する（推奨クラスIIa、エビデンスレベルC）。フォローアップで心エコー検査を行う間隔の目安を表44に示した。

17.3

遠隔期の内科治療

推奨は表45に示した。

機械弁置換術後遠隔期において抗血栓療法が推奨される。機械弁を用いた僧帽弁置換術後は成人期と同様のワルファリン投与を行う（推奨クラスI、エビデンスレベルC）。僧帽弁位機械弁ではプロトロンビン時間国際標準化比（PT-INR）2.0～3.0を目標としてワルファリン投与を行う。さらにワルファリンに低用量アスピリン（75～100 mg/day）を

追加することを推奨する報告もある¹⁰⁹⁴⁾。生体弁を用いた僧帽弁置換術の3～6ヵ月後以降で危険因子がなければ、抗血栓療法は不要である。

心機能低下、肺高血圧を呈する症例では、必要に応じて心保護薬、心不全治療薬の投与が推奨される（推奨クラスI、エビデンスレベルA）。

17.4

遠隔期の侵襲的治療の適応と時期

17.4.1

弁閉鎖不全、弁狭窄

表 48 僧帽弁手術後遠隔期の弁閉鎖不全、弁狭窄に対する介入の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
僧帽弁閉鎖不全（MR）				
有症候性重症MRで、LVEF > 30%の症例に対して僧帽弁手術を行う。	I	B	A	II
無症候性で、LVEF ≤ 60% または LVESD ≥ 40 mm の症例に対して僧帽弁手術を行う。	I	B	A	II
無症候性で、LVEF > 60% かつ LVESD < 40 mm であるが、心房細動を発症または安静時PASP > 50 mmHgである症例に対して僧帽弁手術を考慮する。	IIa	B	B	II
無症候性で、LVEF > 60% かつ LVESD < 40 mm であり、心房細動の発症もなく安静時PASP ≤ 50 mmHgであるが、耐久性のある僧帽弁形成が安全に施行可能と考えられる症例に対して僧帽弁形成術を考慮する。	IIa	C	B	III
僧帽弁狭窄（MS）				
有症候性重症・中等症MSに対して僧帽弁手術を行う。	I	B	A	II
無症候性重症MSで、運動負荷で有症状または運動負荷時に肺動脈収縮期圧60 mmHg以上の肺高血圧を合併する場合に僧帽弁手術を考慮する。	IIa	B	B	II

無症候性重症・中等症 MS で、新規発症心房細動、塞 栓症の既往がある症例に対 して僧帽弁手術を考慮して もよい。	IIb	C	C1	III
---	-----	---	----	-----

LVEF：左室駆出率，LVESD：左室収縮末期径，LVESDI：左室収縮末期径係数(=LVESD/体表面積)，PASP：肺動脈収縮期圧

【2020年改訂版 弁膜症治療のガイドラインからの変更点】

表12の第3, 5(改変), 6, 7項, 表21の第1, 4(改変), 6項より、Mindsの推奨グレードとエビデンス分類を追加。

(日本循環器学会ほか、2020⁶⁶⁶より改変)

初回治療後の狭窄と閉鎖不全に関する再手術回避率は報告により異なるが^{101, 1100-1103}，成人例における後天性の場合よりも再手術の発生率が高い。再手術では初回手術に比べて弁置換術の割合が高い。

先天性の僧帽弁疾患は発症率が低いことから、再手術に関する治療適応の基準は明確ではないが、術後遠隔期のMS、MRに対する再手術の適応は、通常の弁膜症治療のガイドラインに準じる⁶⁶⁶。ただし、比較的若年で初回手術を受けることが多いため、再手術・再インターベンションの適応・時期・術式を決定する際には、患者の年齢や臨床背景、再手術となることによるリスクなどを、症例ごとに十分に考慮することが重要である。

17.4.2

人工弁機能不全、人工弁相対的狭窄

推奨は表47に示した。

基本的に大動脈弁位の場合と同様である。血栓弁による症状が出現した場合は緊急の初期対応が求められる。低用量血栓溶解療法または緊急手術が選択される(推奨クラスI, エビデンスレベルC)。

心不全症状のある重症人工弁狭窄・逆流に対して、外科的再弁置換術を行う(推奨クラスI, エビデンスレベルC)。重度の溶血をきたす人工弁逆流(多くは弁周囲逆流)に対して、外科的再弁置換術を行う(推奨クラスI, エビデンスレベルC)。無症状の重症人工弁狭窄・逆流に対しては、自己弁の際の適応を参考にしながら、再手術であるというリスクも考慮に入れ、適応をハートチームで慎重に決定する。

小児患者の発育による人工弁の相対的狭窄に対する再手術時期については、まだ確立された適応基準はない。基本的に人工弁機能不全に準じるが、患者の年齢や再手術のリスク、その後の再々手術の可能性などを考慮に入れながら、ハートチームで症例ごとに決定する。

17.4.3

自己弁・人工弁感染性心内膜炎

詳細は「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドラ

イン(2017年改訂版)⁴⁹⁴を参照されたい。

17.4.4

その他

弁置換術後の完全房室ブロックなどがあげられる。

18.

冠動脈異常

先天性の冠動脈異常は、単独で罹患している場合と他のCHDに合併する場合とがある。有病率は調査した対象集団により異なるが、0.21～5.79%と報告されている¹¹⁰⁴。冠動脈異常はAngeliniの解剖学的特徴に基づく分類により、①起始異常および走行異常、②冠動脈に内在する異常、③終末部の異常、の3つに大別される¹¹⁰⁵。先天性冠動脈異常は突然死を含む予後不良やCHDの修復方法の選択に大きな影響を与えるため、適切な診断と経過観察の重要性が指摘されている^{3, 162, 1106}。本項では冠動脈単独の先天性異常について述べる。

18.1

冠動脈起始異常

18.1.1

左冠動脈肺動脈起始

左冠動脈肺動脈起始は「Bland-White-Garland症候群」(BWG症候群)とも呼ばれ、左冠動脈が肺動脈主幹部より起始する異常である^{162, 1106}。生後の肺動脈圧低下に伴い、左冠動脈血流は右冠動脈からの側副路により逆行性に還流されるようになる。その結果、左冠動脈領域の心筋虚血を生じ、左室拡大、左心機能低下、僧帽弁閉鎖不全を呈する。未治療では乳児期に心不全、突然死をもたらす重症疾患である¹¹⁰⁷。側副路が発達した症例では成人期に診断されることもある。

診断の手がかりとしては心電図上I, aVL誘導での深いQ波が特徴的である。またスクリーニングには心エコー検査が有用である。確定診断には冠動脈CT、心臓MRIが用いられる¹¹⁰⁶。

欧米のACHDガイドラインにおいて、本症は診断され次第、手術適応である(推奨クラスI, エビデンスレベルB³)またはC⁵⁶³)。術式には、左冠動脈の大動脈への移植や、肺動脈内にトンネルを用いて大動脈と交通させる竹内法がある。術後、大多数の症例では左室の機能と容積の改善が得られ、それに伴い僧帽弁逆流の減少も認められる。そのため、合併する僧帽弁閉鎖不全に対する同時弁形成術の必要性については見解が分かれている^{1108, 1109}。手術成績は早

期死亡0～16%，遠隔期10年生存率86～100%と報告されている¹¹¹⁰⁾。

竹内法の術後合併症には肺動脈弁上狭窄，バツフル狭窄・リーク，肺動脈弁閉鎖不全，大動脈弁閉鎖不全などが挙げられ，冠動脈移植法と比べて再手術率が高いとの報告がある^{1108, 1109)}。これらに加え，BWG症候群の一部の術後症例では，冠動脈狭窄とそれによる左心機能低下や僧帽弁閉鎖不全が進行することもあるため，定期的なフォローアップが必要である。術後の冠動脈形態や心筋還流に問題が疑われる症例には冠動脈CT，心臓MRI，負荷心筋イメージ検査が行われる^{162, 1106)}。

18.1.2

右冠動脈肺動脈起始

右冠動脈肺動脈起始では，冠動脈異常に伴う症状を認める場合に推奨クラスI（エビデンスレベルC）の手術適応，無症状患者は心室機能障害や冠動脈異常による心筋虚血を合併する場合に推奨クラスIIa（エビデンスレベルC）の手術適応となる^{3, 563)}。

18.1.3

冠動脈対側大動脈洞起始

冠動脈対側大動脈洞起始には左冠動脈右冠動脈洞起始と右冠動脈左冠動脈洞起始がある。臨床的に問題となることが多いのは，起始異常の冠動脈が大動脈-肺動脈間を走行する場合で，若年者の突然死の危険因子として知られる^{3, 162, 1106)}。突然死の原因は，大動脈壁内走行やスリット状の開口部が運動時に圧排され虚血を生じるためとされる。欧米のガイドラインでは，冠動脈異常による虚血症状あるいは運動負荷による虚血の証明は，推奨クラスI（エビデンスレベルB³⁾またはC⁵⁶³⁾）の手術適応とされる。また本症では，無症状であっても心筋虚血，解剖学的高リスク，

心室不整脈などが存在する場合は推奨クラスIIa（エビデンスレベルC）の手術適応となる^{3, 563)}。

修復術後は，適切な間隔での心エコー検査による定期的なフォローアップが必要である¹⁶²⁾。また状態変化や新たな症状出現の際は冠動脈CT，心臓MRI，負荷心筋イメージ検査が推奨される。未修復の右冠動脈左冠動脈洞起始では2～5年ごとの心エコー検査による経過観察が望ましい¹⁶²⁾。

18.2

冠動脈瘻

冠動脈瘻は冠動脈と心内腔，体・肺静脈，冠静脈または肺動脈との直接の交通により，心筋灌流がバイパスされる状態である。冠動脈造影を受けた成人の0.18%に認められる¹¹¹¹⁾。また他のCHDにも合併する^{1112, 1113)}。流入血管は右冠動脈が多く¹¹⁰⁶⁾，交通部位は右心系や肺動脈が多い¹¹¹⁴⁾。

小さな瘻は通常，無症状である。大きな冠動脈瘻は経年的に増大し，心筋虚血，心室容量負荷による心不全，感染性心内膜炎，肺高血圧症，冠動脈瘤形成，冠動脈血栓形成などの危険因子となる¹¹¹⁴⁾。こうした症例では治療適応があり，カテーテルによる閉鎖や外科的結紮術が行われる。周術期または遠隔期の心筋梗塞合併はまれではなく，冠動脈疾患治療の知識を有する小児循環器科医，循環器科医，心臓血管外科医によるレビューで治療適応を決定することが望ましい³⁾。

未修復例，修復後例ともに適切な間隔での心エコー検査による定期的なフォローアップが必要である。また術後に虚血が疑われる場合は冠動脈CT，心臓MRI，負荷心筋イメージ検査で評価を行う¹⁶²⁾。

付表 2022 年改訂版 先天性心疾患術後遠隔期の管理・侵襲的治療に関するガイドライン：班構成員の利益相反（COI）に関する開示
（2019 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日）

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）		
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
班員： 赤木 禎治	日本ライフライン			アボットジャパン ヤンセンファーマ											
班員： 庄田 守男				アボットメディカルジャパン 日本メドトロニック ボストン・サイエンティフィック ジャパン				アボットメディカルジャパン バイオトロニックジャパン ボストン・サイエンティフィック ジャパン 日本メドトロニック							
班員： 先崎 秀明								福島県いわき市							
班員： 筒井 裕之				アストラゼネカ ノバルティスファーマ バイエル薬品 ファイザー 興和 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム	日本臨牀社	IQVIA サービス ジャパン オムロンヘルスケア ジョンソン・エンド・ジョンソン メディカルイノベーション 九州メディネット 興和 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 日本電気	聖マリア病院 第一三共 帝人ファーマ 帝人ヘルスケア 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム								
協力員： 石津 智子				ヤンセンファーマ 小野薬品工業 大塚製薬		PIA									
協力員： 泉 知里				第一三共 ノバルティスファーマ エドワーズライフサイエンス 大塚製薬		LSIメディエンス 新日本科学PPD 第一三共									
外部評価委員： 木村 剛				アボットメディカルジャパン アボットバスキュラー ジャパン 興和 プリストル・マイヤーズスクイブ ボストン・サイエンティフィック ジャパン		バイエル薬品 エドワーズライフサイエンス 第一三共 EPクルーズ 興和 ファイザー	日本ベーリンガーインゲルハイム 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 バイエル薬品 武田薬品工業 アステラス製薬								

* 法人表記は省略

※以下の構成員については申告事項なし

班長：大内 秀雄
班長：河田 政明
班員：市川 肇
班員：稲井 慶
班員：上村 秀樹
班員：笠原 慎悟
班員：坂本 喜三郎
班員：杉山 央
班員：鈴木 孝明
班員：元木 博彦
班員：八尾 厚史
協力員：落合 亮太

協力員：加藤 温子
協力員：坂本 一郎
協力員：佐川 浩一
協力員：椎名 由美
協力員：立野 滋
協力員：建部 俊介

協力員：杜 徳尚
協力員：水野 芳子
協力員：宮崎 文
外部評価委員：市田 藩子
外部評価委員：丹羽 公一郎
外部評価委員：松田 暉

文献

- 日本循環器学会. 成人先天性心疾患診療ガイドライン (2017年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_ichida_h.pdf
- Minds診療ガイドライン選定部会 監修. 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人 編. Minds診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院 2007.
- Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139: e698-e800. PMID: [30586767](#)
- Naik SK, Knight A, Elliott MJ. A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children. *Perfusion* 1991; 6: 41-50. PMID: [10149499](#)
- Iemura J, Oku H, Otaki M, et al. Reconstruction of right ventricular outflow tract by pedicled pericardial valved conduit. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1849-1851. PMID: [9436594](#)
- Kazui T, Wada H, Fujita H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2003: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53: 517-536. PMID: [16200897](#)
- Shiina Y, Toyoda T, Kawasoe Y, et al. Prevalence of adult patients with congenital heart disease in Japan. *Int J Cardiol* 2011; 146: 13-16. PMID: [19493578](#)
- Ludmir J, Steiner JM, Wong HN, et al. AAHPM Research Committee Writing Group. Palliative Care Opportunities Among Adults With Congenital Heart Disease-A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* 2019; 58: 891-898. PMID: [31404639](#)
- Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1170-1175. PMID: [11300418](#)
- Saha P, Potiny P, Rigdon J, et al. Substantial Cardiovascular Morbidity in Adults With Lower-Complexity Congenital Heart Disease. *Circulation* 2019; 139: 1889-1899. PMID: [30813762](#)
- Naidu P, Grigg L, Zentner D. Mortality in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2017; 245: 125-130. PMID: [28874283](#)
- Ohuchi H, Inai K, Nakamura M, et al. JSACHD Fontan Investigators. Mode of death and predictors of mortality in adult Fontan survivors: A Japanese multicenter observational study. *Int J Cardiol* 2019; 276: 74-80. PMID: [30201381](#)
- Rijnberg FM, Hazekamp MG, Wentzel JJ, et al. Energetics of Blood Flow in Cardiovascular Disease: Concept and Clinical Implications of Adverse Energetics in Patients With a Fontan Circulation. *Circulation* 2018; 137: 2393-2407. PMID: [29844073](#)
- Ohuchi H, Hayama Y, Negishi J, et al. Heart failure with preserved right ventricular ejection fraction in postoperative adults with congenital heart disease: A subtype of severe right ventricular pathophysiology. *Int J Cardiol* 2016; 212: 223-231. PMID: [27043063](#)
- Miyazaki A, Negishi J, Hayama Y, et al. Evaluating the response to cardiac resynchronization therapy performed with a new ventricular morphology-based strategy for congenital heart disease. *Heart Vessels* 2019; 34: 1340-1350. PMID: [30863899](#)
- Vehmeijer JT, Brouwer TF, Limpens J, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in adults with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016; 37: 1439-1448. PMID: [26873095](#)
- Moore JP, Mondésert B, Lloyd MS, et al. Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC). Clinical Experience With the Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator in Adults With Congenital Heart Disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e004338. PMID: [27635073](#)
- Idriss SF. Ventricular Pacing in Single-Ventricle Complex Congenital Heart Disease: How Hard it Is to Achieve the Ideal. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4: 1298-1299. PMID: [30336875](#)
- Papamichalis M, Xanthopoulos A, Papamichalis P, et al. Adult congenital heart disease with pulmonary arterial hypertension: mechanisms and management. *Heart Fail Rev* 2020; 25: 773-794. PMID: [31407139](#)
- Niwa K. Aortic dilation in complex congenital heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018; 8: 725-738. PMID: [30740320](#)
- Ohuchi H, Negishi J, Hayama Y, et al. Abnormal glucose metabolism in patients with Fontan circulation: Unique characteristics and associations with Fontan pathophysiology. *Am Heart J* 2019; 216: 125-135. PMID: [31425899](#)
- Marelli A, Miller SP, Marino BS, et al. Brain in Congenital Heart Disease Across the Lifespan: The Cumulative Burden of Injury. *Circulation* 2016; 133: 1951-1962. PMID: [27185022](#)
- Diller GP, Bräutigam A, Kempny A, et al. Depression requiring anti-depressant drug therapy in adult congenital heart disease: prevalence, risk factors, and prognostic value. *Eur Heart J* 2016; 37: 771-782. PMID: [26314687](#)
- Mylotte D, Pilote L, Ionescu-Ittu R, et al. Specialized adult congenital heart disease care: The impact of policy on mortality. *Circulation* 2014; 129: 1804-1812. PMID: [24589851](#)
- Saleeb SF, Newburger JW, Geva T, et al. Accelerated degeneration of a bovine pericardial bioprosthetic aortic valve in children and young adults. *Circulation* 2014; 130: 51-60. PMID: [24756063](#)
- Masuda M, Kado H, Ando Y, et al. Intermediate-term results after the aortic valve replacement using bileaflet mechanical prosthetic valve in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 42-47. PMID: [18479932](#)
- Masuda M, Kado H, Tatewaki H, et al. Late results after mitral valve replacement with bileaflet mechanical prosthesis in children: Evaluation of prosthesis-patient mismatch. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 913-917. PMID: [14992898](#)
- Ibezim C, Sarvestani AL, Knight JH, et al. Outcomes of mechanical mitral valve replacement in children. *Ann Thorac Surg* 2019; 107: 143-150. PMID: [30267694](#)
- Brown JW, Fiore AC, Ruzmetov M, et al. Evolution of mitral valve replacement in children: A 40-year experience. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 626-33; discussion 633. PMID: [22153051](#)
- Alsoufi B, Manlhiot C, Al-Ahmadi M, et al. Outcomes and associated risk factors for mitral valve replacement in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 543-551. PMID: [21353791](#)
- Henaine R, Roubertie F, Vergnat M, et al. Valve replacement in children: A challenge for a whole life. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105: 517-528. PMID: [23062483](#)
- Mavroudis C, Mavroudis CD, Jacobs JP. The Ross, Konno, and Ross-Konno operations for congenital left ventricular outflow tract abnormalities. *Cardiol Young* 2014; 24: 1121-1133. PMID: [25647390](#)
- Buratto E, Shi WY, Wynne R, et al. Improved survival after the Ross procedure compared with mechanical aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1337-1344. PMID: [29566818](#)
- Etnel JRG, Grashuis P, Huygens SA, et al. The Ross procedure: A systematic review, meta-analysis, and microsimulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11: e004748. PMID: [30562065](#)
- Takkenberg JJ, Klieverik LM, Schoof PH, et al. The Ross procedure: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2009; 119: 222-228. PMID: [19118260](#)
- Pasquali SK, Cohen MS, Shera D, et al. The relationship between neo-aortic root dilation, insufficiency, and reintervention following the Ross procedure in infants, children, and young adults. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1806-1812. PMID: [17466232](#)
- Juthier F, Vincentelli A, Pinçon C, et al. Reoperation after the Ross procedure: Incidence, management, and survival. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 598-605. PMID: [21983074](#)
- Charitos EI, Takkenberg JJ, Hanke T, et al. Reoperations on the pulmonary autograft and pulmonary homograft after the Ross procedure: An update on the German Dutch Ross Registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 813-823. PMID: [22883549](#)
- Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 550-553. PMID: [21273254](#)
- Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. Aortic valve reconstruction using autologous pericardium for patients aged less than 60 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 934-938. PMID: [24954174](#)
- Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 2379-2387. PMID: [29567131](#)
- Baird CW, Marathe SP, Del Nido PJ. Aortic valve neo-cuspidation using the Ozaki technique for acquired and congenital disease: where does this procedure currently stand? *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 36 Suppl: 113-122. PMID: [33061192](#)

43. Polito A, Albanese SB, Cetrano E, et al. Aortic valve neocuspidalization may be a viable alternative to Ross operation in pediatric patients. *Pediatr Cardiol* 2021; 42: 668-675. PMID: [33394106](#)
44. Emani SM. Options for prosthetic pulmonary valve replacement. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2012; 15: 34-37. PMID: [22424506](#)
45. Pragt H, van Melle JP, Javadikasgari H, et al. Mechanical valves in the pulmonary position: An international retrospective analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 154: 1371-1378. PMID: [28697893](#)
46. Dunne B, Xiao A, Litton E, et al. Mechanical prostheses for right ventricular outflow tract reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 1841-1847. PMID: [25795296](#)
47. Said SM, Dearani JA, Burkhart HM, et al. Management of tricuspid regurgitation in congenital heart disease: Is survival better with valve repair? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 412-417. PMID: [24084288](#)
48. Brown ML, Dearani JA, Danielson GK, et al. Mayo Clinic Congenital Heart Center. The outcomes of operations for 539 patients with Ebstein anomaly. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 1120-1136. PMID: [18455593](#)
49. van Slooten YJ, Freling HG, van Melle JP, et al. Long-term tricuspid valve prosthesis-related complications in patients with congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 83-89. PMID: [23686501](#)
50. Burri M, Vogt MO, Hörer J, et al. Durability of bioprostheses for the tricuspid valve in patients with congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 988-993. PMID: [27005978](#)
51. Said SM, Burkhart HM, Schaff HV, et al. When should a mechanical tricuspid valve replacement be considered? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 603-608. PMID: [24199756](#)
52. Yamamoto Y, Yamagishi M, Miyazaki T. Current status of right ventricular outflow tract reconstruction: complete translation of a review article originally published in Kyobu Geka 2014;67:65-77. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 131-141. PMID: [25503561](#)
53. Miyazaki T, Yamagishi M, Nakashima A, et al. Expanded polytetrafluoroethylene valved conduit and patch with bulging sinuses in right ventricular outflow tract reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 327-332. PMID: [17662769](#)
54. Miyazaki T, Yamagishi M, Maeda Y, et al. Expanded polytetrafluoroethylene conduits and patches with bulging sinuses and fan-shaped valves in right ventricular outflow tract reconstruction: Multicenter study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1122-1129. PMID: [21908008](#)
55. Miyazaki T, Yamagishi M, Yamamoto Y, et al. Use of an expanded polytetrafluoroethylene valved patch with a sinus in right ventricular outflow tract reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; 56: 671-678. PMID: [31343698](#)
56. Miyazaki T, Yamagishi M, Maeda Y, et al. Long-term outcomes of expanded polytetrafluoroethylene conduits with bulging sinuses and a fan-shaped valve in right ventricular outflow tract reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 2567-2576. PMID: [29510932](#)
57. Shinkawa T, Chipman C, Bozzay T, et al. Outcome of right ventricle to pulmonary artery conduit for biventricular repair. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 1357-1366. PMID: [25725927](#)
58. Niemantsverdriet MB, Ottenkamp J, Gauvreau K, et al. Determinants of right ventricular outflow tract conduit longevity: A multinational analysis. *Congenit Heart Dis* 2008; 3: 176-184. PMID: [18557880](#)
59. Mohammadi S, Belli E, Martinovic I, et al. Surgery for right ventricle to pulmonary artery conduit obstruction: risk factors for further reoperation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 217-222. PMID: [15967672](#)
60. Patel PM, Tan C, Srivastava N, et al. Bovine jugular vein conduit: A mid- to long-term institutional review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2018; 9: 489-495. PMID: [30157735](#)
61. Hirai K, Baba K, Goto T, et al. Outcomes of right ventricular outflow tract reconstruction in children: Retrospective comparison between bovine jugular vein and expanded polytetrafluoroethylene conduits. *Pediatr Cardiol* 2021; 42: 100-108. PMID: [32968822](#)
62. Hoashi T, Ichikawa H, Hirose K, et al. Mid-term outcomes of Congrega implantation for the reconstruction of the right ventricular outflow tract to proximal branch pulmonary arteries: Japan multicentre study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2021; 33: 227-236. PMID: [33755119](#)
63. Sharma A, Cote AT, Hosking MCK, et al. A systematic review of infective endocarditis in patients with bovine jugular vein valves compared with other valve types. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1449-1458. PMID: [28728659](#)
64. Mery CM, Guzmán-Pruneda FA, De León LE, et al. Risk factors for development of endocarditis and reintervention in patients undergoing right ventricle to pulmonary artery valved conduit placement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 432-441. PMID: [26670191](#)
65. Yamashita E, Yamagishi M, Miyazaki T, et al. Smaller-sized expanded polytetrafluoroethylene conduits with a fan-shaped valve and bulging sinuses for right ventricular outflow tract reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 1336-1344. PMID: [27173066](#)
66. Fujita S, Yamagishi M, Miyazaki T, et al. Long-term results of large-calibre expanded polytetrafluoroethylene-valved conduits with bulging sinuses. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; 58: 1274-1280. PMID: [32984875](#)
67. Vida VL, Angelini A, Guariento A, et al. Preserving the pulmonary valve during early repair of tetralogy of Fallot: Anatomic substrates and surgical strategies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 1358-1363. PMID: [25983249](#)
68. Vida VL, Guariento A, Castaldi B, et al. Evolving strategies for preserving the pulmonary valve during early repair of tetralogy of Fallot: Mid-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 687-696. PMID: [24314789](#)
69. Hofferberth SC, Nathan M, Marx GR, et al. Valve-sparing repair with intraoperative balloon dilation in tetralogy of Fallot: Midterm results and therapeutic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 1163-1173. PMID: [29223833](#)
70. Khairy P, Landzberg MJ, Lambert J, et al. Long-term outcomes after the atrial switch for surgical correction of transposition: a meta-analysis comparing the Mustard and Snoddy procedures. *Cardiol Young* 2004; 14: 284-292. PMID: [15680022](#)
71. Dennis M, Kotchetkova I, Cordina R, et al. Long-term follow-up of adults following the atrial switch operation for transposition of the Great Arteries: A contemporary cohort. *Heart Lung Circ* 2018; 27: 1011-1017. PMID: [29525133](#)
72. Woudstra OI, Zandstra TE, Vogel RF, et al. Clinical course long after atrial switch: A novel risk score for major clinical events. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e018565. PMID: [33942860](#)
73. Villafañe J, Lantin-Hermoso MR, Bhatt AB, et al. American College of Cardiology's Adult Congenital and Pediatric Cardiology Council. D-transposition of the great arteries: The current era of the arterial switch operation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 498-511. PMID: [25082585](#)
74. van der Palen RLF, Blom NA, Kuipers IM, et al. Long-term outcome after the arterial switch operation: 43 years of experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021; 59: 968-977. PMID: [33942860](#)
75. van Wijk SW, Driessen MM, Meijboom FJ, et al. Left ventricular function and exercise capacity after arterial switch operation for transposition of the great arteries: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Young* 2018; 28: 895-902. PMID: [29848397](#)
76. Schwartz ML, Gauvreau K, del Nido P, et al. Long-term predictors of aortic root dilation and aortic regurgitation after arterial switch operation. *Circulation* 2004; 110 Suppl: II128-II132. PMID: [15364851](#)
77. Moll M, Michalak KW, Sobczak-Budlewska K, et al. Coronary artery anomalies in patients with transposition of the great arteries and their impact on postoperative outcomes. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 1620-1628. PMID: [28648541](#)
78. Legendre A, Losay J, Touchot-Koné A, et al. Coronary events after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation* 2003; 108 Suppl: II186-II190. PMID: [12970230](#)
79. Engele LJ, Mulder BJM, Schoones JW, et al. The coronary arteries in adults after the arterial switch operation: A systematic review. *J Cardiovasc Dev Dis* 2021; 8: 102. PMID: [34564120](#)
80. Szymczyk K, Moll M, Sobczak-Budlewska K, et al. Usefulness of routine coronary CT angiography in patients with transposition of the great arteries after an arterial switch operation. *Pediatr Cardiol* 2018; 39: 335-346. PMID: [29090351](#)
81. Vida VL, Zanotto L, Zanotto L, et al. European Congenital Heart Surgeons Association (ECHSA) Study Group. Left-sided reoperations after arterial switch operation: A european multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 899-906. PMID: [28709661](#)
82. Michalak KW, Moll JA, Sobczak-Budlewska K, et al. Reoperations and catheter interventions in patients with transposition of the great arteries after the arterial switch operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51: 34-42. PMID: [27615267](#)
83. Graham TP Jr, Bernard YD, Mellen BG, et al. Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: A multi-institutional study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 255-261. PMID: [10898443](#)
84. Liu R, Pang K, Li S, et al. The fate of congenitally corrected transposition of the great arteries unoperated before adulthood. *Ann Thorac Surg* 2021; 112: 2029-2037. PMID: [33188752](#)
85. Kutty S, Danford DA, Diller GP, et al. Contemporary management

- and outcomes in congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart* 2018; 104: 1148-1155. PMID: [29326110](#)
86. Dyer K, Graham TP. Congenitally corrected transposition of the great arteries: Current treatment options. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2003; 5: 399-407. PMID: [12941208](#)
87. Shin'oka T, Kurosawa H, Imai Y, et al. Outcomes of definitive surgical repair for congenitally corrected transposition of the great arteries or double outlet right ventricle with discordant atrioventricular connections: Risk analyses in 189 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1318-1328. PMID: [17467450](#)
88. Barrios PA, Zia A, Pettersson G, et al. Members of the ccTGA Working Group. Outcomes of treatment pathways in 240 patients with congenitally corrected transposition of great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 161: 1080-1093. PMID: [33436290](#)
89. Kral Kollars CA, Gelehrter S, Bove EL, et al. Effects of morphologic left ventricular pressure on right ventricular geometry and tricuspid valve regurgitation in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2010; 105: 735-739. PMID: [20185025](#)
90. Filippov AA, Del Nido PJ, Vasilyev NV. Management of systemic right ventricular failure in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Circulation* 2016; 134: 1293-1302. PMID: [27777298](#)
91. Deng L, Xu J, Tang Y, et al. Long-term outcomes of tricuspid valve surgery in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008127. PMID: [29874165](#)
92. Hraska V, Duncan BW, Mayer JE Jr, et al. Long-term outcome of surgically treated patients with corrected transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 182-191. PMID: [15632841](#)
93. Lim HG, Lee JR, Kim YJ, et al. Outcomes of biventricular repair for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 159-167. PMID: [20103227](#)
94. Chatterjee A, Miller NJ, Cribbs MG, et al. Systematic review and meta-analysis of outcomes of anatomic repair in congenitally corrected transposition of great arteries. *World J Cardiol* 2020; 12: 427-436. PMID: [32879705](#)
95. Murtuza B, Barron DJ, Stumper O, et al. Anatomic repair for congenitally corrected transposition of the great arteries: A single-institution 19-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1348-1357. PMID: [21955471](#)
96. Bautista-Hernandez V, Myers PO, Cecchin F, et al. Late left ventricular dysfunction after anatomic repair of congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 254-258. PMID: [24100093](#)
97. Malhotra SP, Reddy VM, Qiu M, et al. The hemi-Mustard/bidirectional Glenn atrial switch procedure in the double-switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries: Rationale and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 162-170. PMID: [21055773](#)
98. Hofferberth SC, Alexander ME, Mah DY, et al. Impact of pacing on systemic ventricular function in L-transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 131-138. PMID: [26410005](#)
99. Yeo WT, Jarman JW, Li W, et al. Adverse impact of chronic subpulmonary left ventricular pacing on systemic right ventricular function in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Int J Cardiol* 2014; 171: 184-191. PMID: [24374205](#)
100. Murashita T, Hoashi T, Kagisaki K, et al. Long-term results of mitral valve repair for severe mitral regurgitation in infants: Fate of artificial chordae. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 581-586. PMID: [22626755](#)
101. Brancaccio G, Chinali M, Trezzi M, et al. Outcome for conservative surgery for the correction of severe mitral valve regurgitation in children: A single-center experience. *Pediatr Cardiol* 2019; 40: 1663-1669. PMID: [31482236](#)
102. d'Udekem Y, Siddiqui J, Seaman CS, et al. Long-term results of a strategy of aortic valve repair in the pediatric population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 461-469. PMID: [23246057](#)
103. Carpentier A, Chauvaud S, Macé L, et al. A new reconstructive operation for Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 92-101. PMID: [3386297](#)
104. da Silva JP, Baumgratz JF, da Fonseca L, et al. The cone reconstruction of the tricuspid valve in Ebstein's anomaly. The operation: early and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 215-223. PMID: [17198815](#)
105. Burri M, Mrad Agua K, Cleuziou J, et al. Cone versus conventional repair for Ebstein's anomaly. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 160: 1545-1553. PMID: [32711971](#)
106. Danial P, Neily A, Pontallier M, et al. Ross procedure or complex aortic valve repair using pericardium in children: A real dilemma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021 Mar 10. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.02.093 PMID: [33820635](#)
107. Suri RM, Dearani JA, Schaff HV, et al. Long-term results of the Konno procedure for complex left ventricular outflow tract obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 1064-1071. PMID: [17059924](#)
108. Sakamoto T, Matsumura G, Kosaka Y, et al. Long-term results of Konno procedure for complex left ventricular outflow tract obstruction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 37-41. PMID: [18482843](#)
109. Matsuzaki Y, Hiramatsu T, Sakamoto T, et al. Twenty-year experience with the Konno operation: Konno incision does not impair LV function. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 66: 270-275. PMID: [29396657](#)
110. Moroi MK, Bacha EA, Kalfa DM. The Ross procedure in children: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg* 2021; 10: 420-432. PMID: [34422554](#)
111. Flynn CD, De Bono JH, Muston B, et al. Systematic review and meta-analysis of long-term outcomes in adults undergoing the Ross procedure. *Ann Cardiothorac Surg* 2021; 10: 411-419. PMID: [34422553](#)
112. Ivanov Y, Drury NE, Stickley J, et al. Strategies to minimise need for prosthetic aortic valve replacement in congenital aortic stenosis: Value of the Ross procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 32: 509-519. PMID: [32061889](#)
113. Schneider AW, Putter H, Klautz RJM, et al. Long-term follow-up after the Ross procedure: A single center 22-year experience. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 1976-1983. PMID: [28242079](#)
114. Hoashi T, Kagisaki K, Kurosaki K, et al. Late left ventricular function after successful Ross-Konno operation. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 196-201. PMID: [23673068](#)
115. Bové T, Bradt N, Martens T, et al. The pulmonary autograft after the Ross operation: Results of 25-year follow-up in a pediatric cohort. *Ann Thorac Surg* 2021; 111: 159-167. PMID: [32805270](#)
116. Schlein J, Ebner BE, Geiger R, et al. Long-term outcomes after the paediatric Ross and Ross-Konno procedures. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2021; 33: 455-461. PMID: [34128047](#)
117. Dearani JA, Danielson GK, Puga FJ, et al. Late follow-up of 1095 patients undergoing operation for complex congenital heart disease utilizing pulmonary ventricle to pulmonary artery conduits. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 399-411. PMID: [12607647](#)
118. Isomatsu Y, Shin'oka T, Aoki M, et al. Establishing right ventricle-pulmonary artery continuity by autologous tissue: An alternative approach for prosthetic conduit repair. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 173-180. PMID: [15223424](#)
119. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, et al. The Fontan procedure: Contemporary techniques have improved long-term outcomes. *Circulation* 2007; 116: 1157-1164. PMID: [17846297](#)
120. 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. PMID: [21958797](#)
121. Nakano T, Kado H, Tatewaki H, et al. Results of extracardiac conduit total cavopulmonary connection in 500 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48: 825-832. PMID: [25769469](#)
122. Ben Ali W, Bouhout I, Khairy P, et al. Extracardiac versus lateral tunnel Fontan: A meta-analysis of long-term results. *Ann Thorac Surg* 2019; 107: 837-843. PMID: [30315799](#)
123. 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. PMID: [26449141](#)
124. Gnanappa GK, Celermajer DS, Sholler GF, et al. The long-term management of children and adults with a Fontan circulation: A systematic review and survey of current practice in Australia and New Zealand. *Pediatr Cardiol* 2017; 38: 56-69. PMID: [27787594](#)
125. Kverneland LS, Kramer P, Ovroutski S. Five decades of the Fontan operation: A systematic review of international reports on outcomes after univentricular palliation. *Congenit Heart Dis* 2018; 13: 181-193. PMID: [29372588](#)
126. Sakamoto T, Nagashima M, Hiramatsu T, et al. Fontan circulation over 30 years. What should we learn from those patients? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2016; 24: 765-771. PMID: [27563102](#)
127. Alsaied T, Bokma JP, Engel ME, et al. Factors associated with long-term mortality after Fontan procedures: a systematic review. *Heart* 2017; 103: 104-110. PMID: [28057809](#)
128. Nakayama Y, Shinkawa T, Hoki R, et al. Surgical outcomes of reoperation after Fontan completion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2021 Nov 29. doi: 10.1093/icvts/ivab339 PMID: [34849934](#)
129. Mavroudis C, Backer CL, Deal BJ. Late reoperations for Fontan patients: state of the art invited review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;

- 34: 1034-1040. PMID: [18977665](#)
130. Kutty S, Jacobs ML, Thompson WR, et al. Fontan circulation of the next generation: Why it's necessary, what it might look like. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e013691. PMID: [31852419](#)
131. Houck CA, de Groot NMS, Kardys I, et al. Outcomes of atrial arrhythmia surgery in patients with congenital heart disease: A systematic review. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016921. PMID: [32972303](#)
132. Mavroudis C, Deal BJ. Prophylactic arrhythmia surgery in association with congenital heart disease. *Transl Pediatr* 2016; 5: 148-159. PMID: [27709096](#)
133. Park JK, Park J, Uhm JS, et al. Low P-wave amplitude (<0.1 mV) in lead I is associated with displaced inter-atrial conduction and clinical recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Europace* 2016; 18: 384-391. PMID: [25969437](#)
134. Wong T, Davlouros PA, Li W, et al. Mechano-electrical interaction late after Fontan operation: Relation between P-wave duration and dispersion, right atrial size, and atrial arrhythmias. *Circulation* 2004; 109: 2319-2325. PMID: [15136502](#)
135. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation* 2008; 117: 363-370. PMID: [18172030](#)
136. Vogels RJ, Teuwen CP, Ramdjan TT, et al. Usefulness of Fragmented QRS Complexes in Patients With Congenital Heart Disease to Predict Ventricular Tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 2017; 119: 126-131. PMID: [27780553](#)
137. Koyak Z, de Groot JR, Bouma BJ, et al. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease: can the unpredictable be foreseen? *Europace* 2017; 19: 401-406. PMID: [27247006](#)
138. Miyazaki A, Sakaguchi H, Ohuchi H, et al. The clinical characteristics of sudden cardiac arrest in asymptomatic patients with congenital heart disease. *Heart Vessels* 2015; 30: 70-80. PMID: [24281400](#)
139. Miyazaki A. Rhythm disturbance / Sudden death. In: Masuda M, Niwa K, editors. *Adult Congenital Heart Disease: focusing on intervention*. Springer Nature, 2017: 73-86.
140. Ohuchi H, Miyazaki A, Wakisaka Y, et al. Systemic ventricular 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. PMID: [18485501](#)
141. 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. PMID: [18261811](#)
142. 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. PMID: [16875748](#)
143. Park SJ, On YK, Kim JS, et al. Relation of fragmented QRS complex to right ventricular fibrosis detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot. *Am J Cardiol* 2012; 109: 110-115. PMID: [21962997](#)
144. Bokma JP, Winter MM, Vehmeijer JT, et al. QRS fragmentation is superior to QRS duration in predicting mortality in adults with tetralogy of Fallot. *Heart* 2017; 103: 666-671. PMID: [27803032](#)
145. Vehmeijer JT, Koyak Z, Bokma JP, et al. Sudden cardiac death in adults with congenital heart disease: does QRS-complex fragmentation discriminate in structurally abnormal hearts? *Europace* 2018; 20: f122-f128. PMID: [28402450](#)
146. 新村一郎. ホルター心電図のとり方、読み方. 日小循誌 2012; 28: 96-102.
147. Czocek RJ, Anderson J, Khoury PR, et al. Utility of ambulatory monitoring in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2013; 111: 723-730. PMID: [23246250](#)
148. 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. PMID: [14597592](#)
149. 大内秀雄. 運動負荷試験. 日小循誌 2014; 30: 635-645.
150. 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. PMID: [17584572](#)
151. Gatzoulis KA, Arsenos P, Trachanas K, et al. Signal-averaged electrocardiography: Past, present, and future. *J Arrhythm* 2018; 34: 222-229. PMID: [29951136](#)
152. Perloff JK, Middlekauff HR, Child JS, et al. Usefulness of post-ventriculotomy signal averaged electrocardiograms in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1646-1651. PMID: [17145227](#)
153. 日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会. 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/07/JCS2018_kurita_nogami.pdf
154. Sakhi R, Kauling RM, Theuns DA, et al. Early detection of ventricular arrhythmias in adults with congenital heart disease using an insertable cardiac monitor (EDVA-CHD study). *Int J Cardiol* 2020; 305: 63-69. PMID: [32057477](#)
155. Bezzerides VJ, Walsh A, Martuscello M, et al. The Real-World Utility of the LINQ Implantable Loop Recorder in Pediatric and Adult Congenital Heart Patients. *JACC Clin Electrophysiol* 2019; 5: 245-251. PMID: [30784698](#)
156. Kenny D, Chakrabarti S, Ranasinghe A, et al. Single-centre use of implantable loop recorders in patients with congenital heart disease. *Europace* 2009; 11: 303-307. PMID: [19153088](#)
157. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2915-2957. PMID: [20801927](#)
158. 日本循環器学会. 循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン (2021年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Ohte.pdf
159. Houston A, Hillis S, Lilley S, et al. Echocardiography in adult congenital heart disease. *Heart* 1998; 80 Suppl: S12-S26. PMID: [10078071](#)
160. Thaulow E, Lenes K. Echocardiography in adults with congenital heart disease. *Minerva Cardioangiol* 2005; 53: 117-127. PMID: [15986006](#)
161. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. *N Engl J Med* 2000; 342: 256-263, 334-342. PMID: [10648769](#), [10655533](#)
162. Sachdeva R, Valente AM, Armstrong AK, et al. ACC/AHA/ASE/HRS/ISACHD/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2020 Appropriate use criteria for multimodality imaging during the follow-up care of patients with congenital heart disease: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee and Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 657-703. PMID: [31918898](#)
163. Stanger P, Silverman NH, Foster E. Diagnostic accuracy of pediatric echocardiograms performed in adult laboratories. *Am J Cardiol* 1999; 83: 908-914. PMID: [10190408](#)
164. Cohen MS, Eidem BW, Cetta F, et al. Multimodality imaging guidelines of patients with transposition of the great arteries: A report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 571-621. PMID: [2732954](#)
165. Valente AM, Cook S, Festa P, et al. Multimodality imaging guidelines for patients with repaired tetralogy of fallot: a report from the American Society of Echocardiography: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society for Pediatric Radiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 111-141. PMID: [24468055](#)
166. Silverman NH, De Araujo LML. An Echocardiography Method for the Diagnosis of Cardiac Situs and Malpositions. *Echocardiography* 1987; 4: 35-57.
167. Pavlicek M, Wahl A, Rutz T, et al. Right ventricular systolic function assessment: rank of echocardiographic methods vs. cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 871-880. PMID: [21900300](#)
168. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, et al. JUSTICE investigators. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J* 2012; 76: 2623-2632. PMID: [22813873](#)
169. Kardon RE, Sokoloski MC, Levi DS, et al. Transthoracic echocardiographic guidance of transcatheter atrial septal defect closure. *Am J Cardiol* 2004; 94: 256-260. PMID: [15246918](#)
170. Zanchetta M, Rigatelli G, Pedon L, et al. Transcatheter atrial septal defect closure assisted by intracardiac echocardiography: 3-year follow-up. *J Interv Cardiol* 2004; 17: 95-98. PMID: [15104772](#)
171. Ammash NM, Seward JB, Warnes CA, et al. Partial anomalous pulmonary venous connection: Diagnosis by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1351-1358. PMID: [9137235](#)
172. Ayres NA, Miller-Hance W, Fyfe DA, et al. Indications and guide-

- lines for performance of transesophageal echocardiography in the patient with pediatric acquired or congenital heart disease: report from the task force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 91-98. PMID: [15637497](#)
173. Bonnicksen C, Ammass N. Choosing Between MRI and CT Imaging in the Adult with Congenital Heart Disease. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18: 45. PMID: [27002621](#)
174. 日本腎臓学会, 日本医学放射線学会, 日本循環器学会. 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2018. 東京医学社 2018.
175. Han BK, Rigsby CK, Leipsic J, et al. Computed Tomography Imaging in Patients with Congenital Heart Disease, Part 2: Technical Recommendations. An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT): Endorsed by the Society of Pediatric Radiology (SPR) and the North American Society of Cardiac Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015; 9: 493-513. PMID: [26679548](#)
176. Schievano S, Capelli C, Young C, et al. Four-dimensional computed tomography: a method of assessing right ventricular outflow tract and pulmonary artery deformations throughout the cardiac cycle. *Eur Radiol* 2011; 21: 36-45. PMID: [20680286](#)
177. Fratz S, Chung T, Greil GF, et al. Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 51. PMID: [23763839](#)
178. 日本医学放射線学会, 日本腎臓学会. 腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン 第2版. 2009.
179. Ohuchi H, Miyazaki A, Negishi J, et al. Hemodynamic determinants of mortality after Fontan operation. *Am Heart J* 2017; 189: 9-18. PMID: [28625386](#)
180. 日本循環器学会. 先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン (2018年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_Yasukochi.pdf
181. van Riel AC, Schuurin MJ, van Hessen ID, et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol* 2014; 174: 299-305. PMID: [24794056](#)
182. 日本循環器学会. 肺高血圧症治療ガイドライン (2017年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf
183. Kijima Y, Akagi T, Takaya Y, et al. Treat and repair strategy in patients with atrial septal defect and significant pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2016; 80: 227-234. PMID: [26567484](#)
184. Akagi S, Kasahara S, Sarashina T, et al. Treat-and-repair strategy is a feasible therapeutic choice in adult patients with severe pulmonary arterial hypertension associated with a ventricular septal defect: case series. *Eur Heart J Case Rep* 2018; 2: 1-7. PMID: [31020114](#)
185. Bonnet D, Bonhoeffer P, Picchaud JF, et al. Long-term fate of the coronary arteries after the arterial switch operation in newborns with transposition of the great arteries. *Heart* 1996; 76: 274-279. PMID: [8868989](#)
186. Hernández-Madrid A, Paul T, Abrams D, et al. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APhRS, and SOLAECE. *Eurpace* 2018; 20: 1719-1753. PMID: [29579186](#)
187. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-2159. PMID: [18480207](#)
188. Chow PC, Cheung EW, Chong CY, et al. Brain natriuretic peptide as a biomarker of systemic right ventricular function in patients with transposition of great arteries after atrial switch operation. *Int J Cardiol* 2008; 127: 192-197. PMID: [17643533](#)
189. Norozi K, Buchhorn R, Alpers V, et al. Relation of systemic ventricular function quantified by myocardial performance index (Tei) to cardiopulmonary exercise capacity in adults after Mustard procedure for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1721-1725. PMID: [16360364](#)
190. Schaefer A, Tallone EM, Westhoff-Bleck M, et al. Relation of diastolic and systolic function, exercise capacity and brain natriuretic peptide in adults after Mustard procedure for transposition of the great arteries. *Cardiology* 2010; 117: 112-117. PMID: [20962526](#)
191. Koch AM, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in patients with systemic right ventricle. *Cardiology* 2008; 110: 1-7. PMID: [17934262](#)
192. Larsson DA, Meurling CJ, Holmqvist F, et al. The diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptides in adults with a systemic morphologically right ventricle or Fontan-type circulation. *Int J Cardiol* 2007; 114: 345-351. PMID: [16777247](#)
193. Trojnarowska O, Gwizdała A, Katarzyński S, et al. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise testing and BNP levels in adult patients with single or systemic right ventricles. *Arch Med Sci* 2010; 6: 192-197. PMID: [22371746](#)
194. Garg R, Raman SV, Hoffman TM, et al. Serum markers of systemic right ventricular function and exercise performance. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 641-648. PMID: [18185948](#)
195. Winter MM, Bouma BJ, van Dijk AP, et al. Relation of physical activity, cardiac function, exercise capacity, and quality of life in patients with a systemic right ventricle. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1258-1262. PMID: [18940303](#)
196. Plymen CM, Hughes ML, Picaut N, et al. The relationship of systemic right ventricular function to ECG parameters and NT-proBNP levels in adults with transposition of the great arteries late after Senning or Mustard surgery. *Heart* 2010; 96: 1569-1573. PMID: [20720248](#)
197. Szymański P, Klisiewicz A, Lubiszewska B, et al. Gender differences in angiotensin II and aldosterone secretion in patients with pressure overloaded systemic right ventricles are similar to those observed in systemic arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2011; 147: 366-370. PMID: [19896738](#)
198. Dore A, Houde C, Chan KL, et al. Angiotensin receptor blockade and exercise capacity in adults with systemic right ventricles: A multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Circulation* 2005; 112: 2411-2416. PMID: [16216961](#)
199. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Secretion patterns of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with or without pulmonary hypertension complicating atrial septal defect. *Am Heart J* 1998; 136: 297-301. PMID: [9704693](#)
200. Norozi K, Buchhorn R, Kaiser C, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of right ventricular dysfunction in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair. *Chest* 2005; 128: 2563-2570. PMID: [16236924](#)
201. Norozi K, Buchhorn R, Bartmus D, et al. Elevated brain natriuretic peptide and reduced exercise capacity in adult patients operated on for tetralogy of fallot is due to biventricular dysfunction as determined by the myocardial performance index. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1377-1382. PMID: [16635615](#)
202. Festa P, Ait-Ali L, Prontera C, et al. Amino-terminal fragment of pro-brain natriuretic hormone identifies functional impairment and right ventricular overload in operated tetralogy of Fallot patients. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 339-345. PMID: [17607499](#)
203. Giannakoulas G, Mouratoglou SA, Gatzoulis MA, et al. Blood biomarkers and their potential role in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. A systematic review. *Int J Cardiol* 2014; 174: 618-623. PMID: [24814894](#)
204. Koch AM, Zink S, Glöckler M, et al. Plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair. *Int J Cardiol* 2010; 143: 130-134. PMID: [19232757](#)
205. Oosterhof T, Tulevski II, Vliegen HW, et al. Effects of volume and/or pressure overload secondary to congenital heart disease (tetralogy of fallot or pulmonary stenosis) on right ventricular function using cardiovascular magnetic resonance and B-type natriuretic peptide levels. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1051-1055. PMID: [16563914](#)
206. Westhoff-Bleck M, Girke S, Breymann T, et al. Pulmonary valve replacement in chronic pulmonary regurgitation in adults with congenital heart disease: Impact of preoperative QRS-duration and NT-proBNP levels on postoperative right ventricular function. *Int J Cardiol* 2011; 151: 303-306. PMID: [20598759](#)
207. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-870. PMID: [10952954](#)
208. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202-208. PMID: [9426041](#)
209. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, et al. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014; 176: 611-617. PMID: [25156856](#)
210. Panagopoulou V, Devereux S, Kossyvakis C, et al. NTproBNP: An important biomarker in cardiac diseases. *Curr Top Med Chem* 2013; 13: 82-94. PMID: [23470072](#)
211. Eindhoven JA, Roos-Hesselink JW, van den Bosch AE, et al. High-sensitive troponin-T in adult congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2015; 184: 405-411. PMID: [25746495](#)
212. Abiko M, Inai K, Shimada E, et al. The prognostic value of high sensitivity cardiac troponin T in patients with congenital heart dis-

- ease. *J Cardiol* 2018; 71: 389-393. PMID: [29108668](#)
213. Aimo A, Januzzi JL Jr, Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2193-2203. PMID: [31648713](#)
 214. Raedle-Hurst T, Mueller M, Meinitzer A, et al. Homocysteine - A prognostic indicator in adolescents and adults with complex congenital heart disease? *PLoS One* 2017; 12: e0184333. PMID: [28886170](#)
 215. Zhang R, Gong J, Wang S, et al. Relationship Between Serum B7-H3 Levels and Prognosis of Congenital Heart Disease in Children. *Pediatr Cardiol* 2019; 40: 177-181. PMID: [30328478](#)
 216. Miyamoto K, Takeuchi D, Inai K, et al. Prognostic value of multiple biomarkers for cardiovascular mortality in adult congenital heart disease: comparisons of single-/two-ventricle physiology, and systemic morphologically right/left ventricles. *Heart Vessels* 2016; 31: 1834-1847. PMID: [26857388](#)
 217. Inai K, Nakanishi T, Nakazawa M. Clinical correlation and prognostic predictive value of neurohumoral factors in patients late after the Fontan operation. *Am Heart J* 2005; 150: 588-594. PMID: [16169346](#)
 218. Motoki N, Ohuchi H, Miyazaki A, et al. Clinical profiles of adult patients with single ventricular physiology. *Circ J* 2009; 73: 1711-1716. PMID: [19638711](#)
 219. Opatowsky AR, Baraona F, Owumi J, et al. Galectin-3 Is Elevated and Associated With Adverse Outcomes in Patients With Single-Ventricle Fontan Circulation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002706. PMID: [26755550](#)
 220. Meyer SL, Wolff D, Ridderbos FS, et al. GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) Is Associated With Hospitalization and Mortality in Patients With a Fontan Circulation. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e015521. PMID: [32384007](#)
 221. Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 336-340. PMID: [14735252](#)
 222. Hopkins WE, Chen Z, Fukagawa NK, et al. Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: Enhanced understanding of the relationship between hypoxia and natriuretic peptide secretion. *Circulation* 2004; 109: 2872-2877. PMID: [15173030](#)
 223. Saab FG, Aboulhosn JA. Hemodynamic characteristics of cyanotic adults with single-ventricle physiology without Fontan completion. *Congenit Heart Dis* 2013; 8: 124-130. PMID: [22891795](#)
 224. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, et al. B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart* 2012; 98: 736-742. PMID: [22397941](#)
 225. Reardon LC, Williams RJ, Houser LS, et al. Usefulness of serum brain natriuretic peptide to predict adverse events in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1523-1526. PMID: [22863176](#)
 226. 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. PMID: [16781384](#)
 227. Senzaki H, Iwamoto Y, Ishido H, et al. Ventricular-vascular stiffening in patients with repaired coarctation of aorta: Integrated pathophysiology of hypertension. *Circulation* 2008; 118 Suppl: S191-S198. PMID: [18824754](#)
 228. Vogel M, Sporning J, Cullen S, et al. Regional wall motion and abnormalities of electrical depolarization and repolarization in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2001; 103: 1669-1673. PMID: [11273995](#)
 229. Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002; 106: 92-99. PMID: [12093776](#)
 230. Ohuchi H, Diller GP. Biomarkers in adult congenital heart disease heart failure. *Heart Fail Clin* 2014; 10: 43-56. PMID: [24275294](#)
 231. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: An international multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2277-2283. PMID: [16360058](#)
 232. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017; 136: e137-e161. PMID: [28455343](#)
 233. Friedberg MK. Imaging right-left ventricular interactions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 755-771. PMID: [29747850](#)
 234. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891-975. PMID: [27207191](#)
 235. Masutani S, Saiki H, Kurishima C, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in children: Hormonal imbalance between aldosterone and brain natriuretic peptide. *Circ J* 2013; 77: 2375-2382. PMID: [23728067](#)
 236. Masutani S, Kuwata S, Kurishima C, et al. Ventricular-vascular dynamics in pediatric patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2016; 225: 306-312. PMID: [27744267](#)
 237. Vaikunth SS, Lui GK. Heart failure with reduced and preserved ejection fraction in adult congenital heart disease. *Heart Fail Rev* 2020; 25: 569-581. PMID: [31873841](#)
 238. 日本循環器学会 / 日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf
 239. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-776. PMID: [13678870](#)
 240. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355. PMID: [8614419](#)
 241. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008. PMID: [31535829](#)
 242. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020; 382: 1883-1893. PMID: [32222134](#)
 243. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: An analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 57-64. PMID: [15992636](#)
 244. Miike H, Ohuchi H, Hayama Y, et al. Systemic Artery Vasoconstrictor Therapy in Fontan Patients with High Cardiac Output-Heart Failure: A Single-Center Experience. *Pediatr Cardiol* 2021; 42: 700-706. PMID: [33416919](#)
 245. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, et al. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001; 81: 141-149. PMID: [11744130](#)
 246. Vismara LA, Leaman DM, Zelis R. The effects of morphine on venous tone in patients with acute pulmonary edema. *Circulation* 1976; 54: 335-337. PMID: [939031](#)
 247. Bouchardy J, Therrien J, Pilote L, et al. Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2009; 120: 1679-1686. PMID: [19822808](#)
 248. Opatowsky AR, Siddiqi OK, Webb GD. Trends in hospitalizations for adults with congenital heart disease in the U.S. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 460-467. PMID: [19628123](#)
 249. Drakopoulou M, Nashat H, Kempny A, et al. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2018; 104: 1963-1969. PMID: [29776964](#)
 250. Budts W, Börjesson M, Chessa M, et al. Physical activity in adolescents and adults with congenital heart defects: individualized exercise prescription. *Eur Heart J* 2013; 34: 3669-3674. PMID: [24204010](#)
 251. Shiina Y, Matsumoto N, Okamura D, et al. Sarcopenia in adults with congenital heart disease: Nutritional status, dietary intake, and resistance training. *J Cardiol* 2019; 74: 84-89. PMID: [30713126](#)
 252. Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, et al. Comprehensive use of cardiopulmonary exercise testing identifies adults with congenital heart disease at increased mortality risk in the medium term. *Circulation* 2012; 125: 250-259. PMID: [22147905](#)
 253. Ishikawa Y, Ishikawa S, Sagawa K, et al. Favorable Effects of Oxygen Inhalation in Patients After Bidirectional Glenn Procedure as Assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance Flow Measurement. *Circ J* 2016; 80: 1378-1385. PMID: [27194372](#)
 254. Harada G, Takeuchi D, Inai K, et al. Prevalence and risk factors of sleep apnea in adult patients with congenital heart disease. *Cardiol Young* 2019; 29: 576-582. PMID: [31030704](#)
 255. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008-2009年度合同研究班報告): 循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン. *Circ J* 2010; 74 Suppl II: 963-1051. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2010momomura_h.pdf

256. Watson NF, Bushnell T, Jones TK, et al. A novel method for the evaluation and treatment of obstructive sleep apnea in four adults with complex congenital heart disease and Fontan repairs. *Sleep Breath* 2009; 13: 421-424. PMID: [19449048](#)
257. Cordina RL, O'Meagher S, Karmali A, et al. Resistance training improves cardiac output, exercise capacity and tolerance to positive airway pressure in Fontan physiology. *Int J Cardiol* 2013; 168: 780-788. PMID: [23154055](#)
258. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105: 438-445. PMID: [11815425](#)
259. Stanton T, Hawkins NM, Hogg KJ, et al. How should we optimize cardiac resynchronization therapy? *Eur Heart J* 2008; 29: 2458-2472. PMID: [18755703](#)
260. Auricchio A, Fantoni C, Steinberg JS. Acute and chronic sequelae of ventricular delay in patients with implanted DDD pacemakers. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48: 227-231. PMID: [16517244](#)
261. Bertini M, Delgado V, Bax JJ, et al. Why, how and when do we need to optimize the setting of cardiac resynchronization therapy? *Europace* 2009; 11 Suppl: v46-v57. PMID: [19861391](#)
262. Ishikawa T, Sumita S, Kimura K, et al. Prediction of optimal atrio-ventricular delay in patients with implanted DDD pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1365-1371. PMID: [10527018](#)
263. Miyazaki A, Yoshimura SI, Matsutani H, et al. Extremely short setting of optimal sensed atrioventricular interval in patients after Fontan procedure with implanted dual-chamber pacemaker. *Cardiol Young* 2019; 29: 1375-1379. PMID: [31507257](#)
264. Yin Y, Dimopoulos K, Shimada E, et al. Early and Late Effects of Cardiac Resynchronization Therapy in Adult Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012744. PMID: [31657270](#)
265. Miyazaki A, Sakaguchi H, Kagisaki K, et al. Optimal pacing sites for cardiac resynchronization therapy for patients with a systemic right ventricle with or without a rudimentary left ventricle. *Europace* 2016; 18: 100-112. PMID: [25745073](#)
266. Janousek J, Kovanda J, Lozek M, et al. Pulmonary Right Ventricular Resynchronization in Congenital Heart Disease: Acute Improvement in Right Ventricular Mechanics and Contraction Efficiency. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e006424. PMID: [28877886](#)
267. Moore JP, Cho D, Lin JP, et al. Implantation techniques and outcomes after cardiac resynchronization therapy for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart Rhythm* 2018; 15: 1808-1815. PMID: [30125719](#)
268. Thambo JB, De Guillebon M, Xhaet O, et al. Biventricular pacing in patients with Tetralogy of Fallot: Non-invasive epicardial mapping and clinical impact. *Int J Cardiol* 2013; 163: 170-174. PMID: [21807429](#)
269. Higaki T, Kondo C, Tomimatsu H, et al. Asynchronous contraction of the 2 ventricles caused by ventricular pacing after a Fontan-type operation in a patient with a biventricular heart. *Int J Cardiol* 2011; 150: e116-e118. PMID: [20226550](#)
270. Miyazaki A, Sakaguchi H, Noritake K, et al. Interventricular dyssynchrony in a patient with a biventricular physiology and a systemic right ventricle. *Heart Vessels* 2017; 32: 234-239. PMID: [27385023](#)
271. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khaliq H, et al. Cardiac resynchronization therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart* 2009; 95: 1165-1171. PMID: [19307198](#)
272. Cecchin F, Frangini PA, Brown DW, et al. Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatrics and congenital heart disease: Five years experience in a single institution. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 58-65. PMID: [18775051](#)
273. Hayama Y, Miyazaki A, Ohuchi H, et al. Septal Flash-like Motion of the Earlier Activated Interventricular Wall Represents the Pathophysiology of Mechanical Dyssynchrony in Single-Ventricle Anatomy. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33: 612-621. PMID: [32089381](#)
274. Fratz S, Hager A, Busch R, et al. Patients after atrial switch operation for transposition of the great arteries can not increase stroke volume under dobutamine stress as opposed to patients with congenitally corrected transposition. *Circ J* 2008; 72: 1130-1135. PMID: [18577823](#)
275. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: [1801913](#). PMID: [30545968](#)
276. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34-D41. PMID: [24355639](#)
277. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J* 1958; 2: 755-762. PMID: [13572894](#)
278. Arvind B, Relan J, Kothari SS. "Treat and repair" strategy for shunt lesions: a critical review. *Pulm Circ* 2020; 10: 1-9. PMID: [32313642](#)
279. Bradley EA, Ammash N, Martinez SC, et al. "Treat-to-close": Non-repairable ASD-PAH in the adult: Results from the North American ASD-PAH (NAAP) Multicenter Registry. *Int J Cardiol* 2019; 291: 127-133. PMID: [31031077](#)
280. Yao A. "Treat-and-Repair" Strategy for Atrial Septal Defect and Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J* 2016; 80: 69-71. PMID: [26638873](#)
281. Hu Z, Xie B, Zhai X, et al. Midterm results of "treat and repair" for adults with non-restrictive ventricular septal defect and severe pulmonary hypertension. *J Thorac Dis* 2015; 7: 1165-1173. PMID: [26380732](#)
282. Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, et al. Japan PH Registry (JAPHR) Network. Effectiveness and Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Therapy in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J* 2017; 82: 275-282. PMID: [28747612](#)
283. Ogawa A, Ejiri K, Matsubara H. Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. *Life Sci* 2014; 118: 414-419. PMID: [24530872](#)
284. Yamaki S. Pulmonary vascular disease associated with pulmonary hypertension in 445 patients: diagnosis from lung biopsy and autopsy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61: 24-31. PMID: [23011519](#)
285. Apostolopoulou SC, Papagiannis J, Rammos S. Bosentan induces clinical, exercise and hemodynamic improvement in a pre-transplant patient with plastic bronchitis after Fontan operation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1174-1176. PMID: [16102469](#)
286. Ishida H, Kogaki S, Ichimori H, et al. Overexpression of endothelin-1 and endothelin receptors in the pulmonary arteries of failed Fontan patients. *Int J Cardiol* 2012; 159: 34-39. PMID: [21356562](#)
287. Yamagishi M, Kurosawa H, Hashimoto K, et al. The role of plasma endothelin in the Fontan circulation. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2002; 43: 793-797. PMID: [12483168](#)
288. Khambadkone S, Li J, de Leval MR, et al. Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan-type operation. *Circulation* 2003; 107: 3204-3208. PMID: [12821557](#)
289. Goldberg DJ, French B, McBride MG, et al. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Circulation* 2011; 123: 1185-1193. PMID: [21382896](#)
290. Mori H, Park IS, Yamagishi H, et al. Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology. *Int J Cardiol* 2016; 221: 122-127. PMID: [27400308](#)
291. Hill KD, Maharaj AR, Li JS, et al. A Randomized, Controlled Pharmacokinetic and Pharmacodynamics Trial of Ambrisentan After Fontan Surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21: e795-e803. PMID: [32639468](#)
292. Agnoletti G, Gala S, Ferroni F, et al. Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 153: 1468-1475. PMID: [28283234](#)
293. 八尾厚史, 相馬桂, 稲葉俊郎. 心房中隔欠損シャント性肺動脈性肺高血圧に対する Treat and Repair の適用. 日成人先天性心疾患会誌 2019 ; 8 : 12-24.
294. Ogawa A, Satoh T, Tamura Y, et al. Survival of Japanese Patients With Idiopathic/Heritable Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol* 2017; 119: 1479-1484. PMID: [28267959](#)
295. Fujino T, Yao A, Hatano M, et al. Targeted therapy is required for management of pulmonary arterial hypertension after defect closure in adult patients with atrial septal defect and associated pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J* 2015; 56: 86-93. PMID: [25742945](#)
296. Levy M, Del Cerro MJ, Nadaud S, et al. Safety, efficacy and Management of subcutaneous treprostinil infusions in the treatment of severe pediatric pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2018; 264: 153-157. PMID: [29650343](#)
297. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Ruiz-Cano MJ, et al. High incidence of bloodstream infection due to gram-negative bacilli in patients with pulmonary hypertension receiving intravenous treprostinil. [Article in English, Spanish] *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 443-447. PMID: [22858303](#)
298. Kitterman N, Poms A, Miller DP, et al. Bloodstream infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostanooids: insights from the REVEAL REGISTRY®. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 825-834. PMID: [22883740](#)
299. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension--seven

- sites, United States, 2003-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 170-172. PMID: [17332729](#)
300. Galiè N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 Suppl: D1-D3. PMID: [24355633](#)
 301. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012; 379: 537-546. PMID: [22240409](#)
 302. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation* 2012; 125: 113-122. PMID: [22086881](#)
 303. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. I. *Br Med J* 1958; 2: 701-709. PMID: [13572874](#)
 304. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 Suppl: D117-D126. PMID: [24355636](#)
 305. Escudero C, Khairy P, Sanatani S. Electrophysiologic considerations in congenital heart disease and their relationship to heart failure. *Can J Cardiol* 2013; 29: 821-829. PMID: [23642334](#)
 306. Wu MH, Wang JK, Lin JL, et al. Cardiac rhythm disturbances in patients with left atrial isomerism. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1631-1638. PMID: [11816632](#)
 307. Miyazaki A, Sakaguchi H, Ohuchi H, et al. The incidence and characteristics of supraventricular tachycardia in left atrial isomerism: A high incidence of atrial fibrillation in young patients. *Int J Cardiol* 2013; 166: 375-380. PMID: [22082714](#)
 308. Niu MC, Dickerson HA, Moore JA, et al. Heterotaxy syndrome and associated arrhythmias in pediatric patients. *Heart Rhythm* 2018; 15: 548-554. PMID: [29154821](#)
 309. Smith A, Ho SY, Anderson RH, et al. The diverse cardiac morphology seen in hearts with isomerism of the atrial appendages with reference to the disposition of the specialised conduction system. *Cardiol Young* 2006; 16: 437-454. PMID: [16984696](#)
 310. 黒澤博身. 心臓外科の刺激伝導系. 医学書院 2013.
 311. Anderson RH, Arnold R, Wilkinson JL. The conducting system in congenitally corrected transposition. *Lancet* 1973; 301: 1286-1288. PMID: [4126077](#)
 312. Huhta JC, Maloney JD, Ritter DG, et al. Complete atrioventricular block in patients with atrioventricular discordance. *Circulation* 1983; 67: 1374-1377. PMID: [6851033](#)
 313. Oliver JM, Gallego P, Gonzalez AE, et al. Comparison of outcomes in adults with congenitally corrected transposition with situs inversus versus situs solitus. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1687-1691. PMID: [22935525](#)
 314. Lillehei CW, Sellers RD, Bonnabeau RC, et al. Chronic postsurgical complete heart block. With particular reference to prognosis, management, and a new P-wave pacemaker. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 46: 436-456. PMID: [14074450](#)
 315. Weindling SN, Saul JP, Gamble WJ, et al. Duration of complete atrioventricular block after congenital heart disease surgery. *Am J Cardiol* 1998; 82: 525-527. PMID: [9723647](#)
 316. Banks MA, Jenson J, Kugler JD. Late development of atrioventricular block after congenital heart surgery in down syndrome. *Am J Cardiol* 2001; 88: 86-89. PMID: [11423068](#)
 317. Gross GJ, Chiu CC, Hamilton RM, et al. Natural history of postoperative heart block in congenital heart disease: Implications for pacing intervention. *Heart Rhythm* 2006; 3: 601-604. PMID: [16648069](#)
 318. Hokanson JS, Moller JH. Significance of early transient complete heart block as a predictor of sudden death late after operative correction of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1271-1277. PMID: [11377353](#)
 319. Dos L, Teruel L, Ferreira IJ, et al. Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. *Heart* 2005; 91: 652-656. PMID: [15831655](#)
 320. Deal BJ, Jacobs ML. Management of the failing Fontan circulation. *Heart* 2012; 98: 1098-1104. PMID: [22739639](#)
 321. Poh CL, Zannino D, Weintraub RG, et al. Three decades later: The fate of the population of patients who underwent the Atriopulmonary Fontan procedure. *Int J Cardiol* 2017; 231: 99-104. PMID: [28100430](#)
 322. Khairy P, Aboulhosn J, Gurm MZ, et al. Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC). Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: A multi-institutional study. *Circulation* 2010; 122: 868-875. PMID: [20713900](#)
 323. Egbe AC, Miranda WR, Madhavan M, et al. Cardiac implantable electronic devices in adults with tetralogy of Fallot. *Heart* 2019; 105: 538-544. PMID: [30377259](#)
 324. Kimura Y, Fukuda K, Nakano M, et al. Prognostic significance of PR interval prolongation in adult patients with total correction of tetralogy of Fallot. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018; 11: e006234. PMID: [30571179](#)
 325. Couperus LE, Vliegen HW, Zandstra TE, et al. Long-term outcome after atrial correction for transposition of the great arteries. *Heart* 2019; 105: 790-796. PMID: [30415204](#)
 326. Uemura H, Ho SY, Devine WA, et al. Atrial appendages and venoatrial connections in hearts from patients with visceral heterotaxy. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 561-569. PMID: [7677481](#)
 327. Miyazaki A, Sakaguchi H, Ohuchi H, et al. The clinical course and incidence of supraventricular tachyarrhythmias after extra-cardiac conduit Fontan procedures in relation to an atrial situs. *Circ J* 2011; 75: 413-420. PMID: [21157108](#)
 328. Shivapour JK, Sherwin ED, Alexander ME, et al. Utility of preoperative electrophysiologic studies in patients with Ebstein's anomaly undergoing the Cone procedure. *Heart Rhythm* 2014; 11: 182-186. PMID: [24513916](#)
 329. Wei W, Zhan X, Xue Y, et al. Features of accessory pathways in adult Ebstein's anomaly. *Europace* 2014; 16: 1619-1625. PMID: [24614573](#)
 330. Bae EJ, Noh CI, Choi JY, et al. Twin AV node and induced supraventricular tachycardia in Fontan palliation patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 126-134. PMID: [15679642](#)
 331. Wu MH, Wang JK, Lin JL, et al. Long-term outcome of twin atrioventricular node and supraventricular tachycardia in patients with right isomerism of the atrial appendage. *Heart Rhythm* 2008; 5: 224-229. PMID: [18242544](#)
 332. Bae EJ, Noh CI, Choi JY, et al. Late occurrence of adenosine-sensitive focal junctional tachycardia in complex congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 12: 115-122. PMID: [15744463](#)
 333. Nakagawa H, Shah N, Matsudaira K, et al. Characterization of reentrant circuit in macroreentrant right atrial tachycardia after surgical repair of congenital heart disease: Isolated channels between scars allow "focal" ablation. *Circulation* 2001; 103: 699-709. PMID: [11156882](#)
 334. Deshaies C, Hamilton RM, Shohoudi A, et al. Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC). Thromboembolic risk after atriopulmonary, lateral tunnel, and extracardiac conduit Fontan surgery. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1071-1081. PMID: [31439217](#)
 335. Khairy P, Van Hare GF. Catheter ablation in transposition of the great arteries with Mustard or Senning baffles. *Heart Rhythm* 2009; 6: 283-289. PMID: [19187926](#)
 336. Ueda A, Adachi I, McCarthy KP, et al. Substrates of atrial arrhythmias: Histological insights from patients with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013; 168: 2481-2486. PMID: [23541611](#)
 337. Kapel GF, Reichlin T, Wijnmaalen AP, et al. Re-entry using anatomically determined isthmuses: A curable ventricular tachycardia in repaired congenital heart disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 102-109. PMID: [25422392](#)
 338. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, et al. Mechano-electrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation* 1995; 92: 231-237. PMID: [7600655](#)
 339. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000; 356: 975-981. PMID: [11041398](#)
 340. Diller GP, Kempny A, Liodakis E, et al. Left ventricular longitudinal function predicts life-threatening ventricular arrhythmia and death in adults with repaired tetralogy of fallot. *Circulation* 2012; 125: 2440-2446. PMID: [22496160](#)
 341. Nakazawa M, Shinohara T, Sasaki A, et al. Study Group for Arrhythmias Long-Term After Surgery for Congenital Heart Disease: ALTAS-CHD study. Arrhythmias late after repair of tetralogy of fallot: A Japanese Multicenter Study. *Circ J* 2004; 68: 126-130. PMID: [14745146](#)
 342. Kawashima Y, Matsuda H, Hirose H, et al. Ninety consecutive corrective operations for tetralogy of Fallot with or without minimal right ventriculotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 856-863. PMID: [4068735](#)
 343. Kapa S, Vaidya V, Hodge DO, et al. Right ventricular dysfunction in congenitally corrected transposition of the great arteries and risk of ventricular tachyarrhythmia and sudden death. *Int J Cardiol* 2018; 258: 83-89. PMID: [29463466](#)
 344. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, et al. Sudden death and defibrillators in transposition of the great arteries with intra-atrial baffles: A multicenter study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1: 250-257. PMID: [19808416](#)
 345. Chinen S, Miura M, Tamame T, et al. Life-threatening atrial tachy-

- cardia after the Senning operation in a patient with transposition of the great arteries. *Heart Vessels* 2012; 27: 424-427. PMID: [21918869](#)
346. Khairy P. Arrhythmias in adults with congenital heart disease: What the practicing cardiologist needs to know. *Can J Cardiol* 2019; 35: 1698-1707. PMID: [31703824](#)
 347. Park SJ, Chung S, On YK, et al. Fragmented QRS complex in adult patients with Ebstein anomaly and its association with arrhythmic risk and the severity of the anomaly. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 1148-1155. PMID: [24235269](#)
 348. Rydman R, Shiina Y, Diller GP, et al. Major adverse events and atrial tachycardia in Ebstein's anomaly predicted by cardiovascular magnetic resonance. *Heart* 2018; 104: 37-44. PMID: [28684436](#)
 349. Rathod RH, Prakash A, Powell AJ, et al. Myocardial fibrosis identified by cardiac magnetic resonance late gadolinium enhancement is associated with adverse ventricular mechanics and ventricular tachycardia late after Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1721-1728. PMID: [20394877](#)
 350. Pundi KN, Pundi KN, Johnson JN, et al. Sudden cardiac death and late arrhythmias after the Fontan operation. *Congenit Heart Dis* 2017; 12: 17-23. PMID: [27545004](#)
 351. Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, et al. Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1111-1116. PMID: [11074209](#)
 352. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, et al. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 245-251. PMID: [9669277](#)
 353. Koyak Z, Harris L, de Groot JR, et al. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation* 2012; 126: 1944-1954. PMID: [22991410](#)
 354. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. *Circulation* 2015; 132: 2118-2125. PMID: [26369353](#)
 355. Moore B, Yu C, Kotchetkova I, et al. Incidence and clinical characteristics of sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2018; 254: 101-106. PMID: [29224925](#)
 356. 日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会. 不整脈薬物治療ガイドライン (2020年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf
 357. Koyak Z, Kroon B, de Groot JR, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in adults with congenital heart disease and supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1461-1467. PMID: [23993125](#)
 358. Hoffmann A, Chockalingam P, Balint OH, et al. Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease. *Heart* 2010; 96: 1223-1226. PMID: [20639238](#)
 359. Ammash NM, Phillips SD, Hodge DO, et al. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2012; 154: 270-274. PMID: [20934227](#)
 360. Pujol C, Müssigmann M, Schiele S, et al. Direct oral anticoagulants in adults with congenital heart disease – a single centre study. *Int J Cardiol* 2020; 300: 127-131. PMID: [31668654](#)
 361. Yang H, Bouma BJ, Dimopoulos K, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for thromboembolic prevention, are they safe in congenital heart disease? Results of a worldwide study. *Int J Cardiol* 2020; 299: 123-130. PMID: [31307847](#)
 362. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, et al. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. *N Engl J Med* 1982; 306: 194-200. PMID: [7054682](#)
 363. Scheinman MM, Morady F, Hess DS, et al. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA* 1982; 248: 851-855. PMID: [7097946](#)
 364. Klein LS, Shih HT, Hackett FK, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. *Circulation* 1992; 85: 1666-1674. PMID: [1572025](#)
 365. Skanes AC, Dubuc M, Klein GJ, et al. Cryothermal ablation of the slow pathway for the elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation* 2000; 102: 2856-2860. PMID: [11104744](#)
 366. Dukkupati SR, Neuzil P, Skoda J, et al. Visual balloon-guided point-by-point ablation: Reliable, reproducible, and persistent pulmonary vein isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 266-273. PMID: [20504945](#)
 367. Brugada P, de Swart H, Smeets JL, et al. Transcoronary chemical ablation of ventricular tachycardia. *Circulation* 1989; 79: 475-482. PMID: [2917386](#)
 368. Wittkamp FH, van Driel VJ, van Wessel H, et al. Feasibility of electrocoagulation for the creation of pulmonary vein ostial lesions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 302-309. PMID: [20653809](#)
 369. Van Belle Y, Janse P, Rivero-Ayerza MJ, et al. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur Heart J* 2007; 28: 2231-2237. PMID: [17569680](#)
 370. Reddy VY, Neuzil P, Themistoclakis S, et al. Visually-guided balloon catheter ablation of atrial fibrillation: Experimental feasibility and first-in-human multicenter clinical outcome. *Circulation* 2009; 120: 12-20. PMID: [19546385](#)
 371. Satake S, Tanaka K, Saito S, et al. Usefulness of a new radiofrequency thermal balloon catheter for pulmonary vein isolation: A new device for treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 609-615. PMID: [12875422](#)
 372. Ueda A, Suman-Horduna I, Mantziari L, et al. Contemporary outcomes of supraventricular tachycardia ablation in congenital heart disease: A single-center experience in 116 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 606-613. PMID: [23685536](#)
 373. Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Dearani JA, et al. Ebstein's anomaly. *Circulation* 2007; 115: 277-285. PMID: [17228014](#)
 374. Smith WM, Gallagher JJ, Kerr CR, et al. The electrophysiologic basis and management of symptomatic recurrent tachycardia in patients with Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1223-1234. PMID: [7064845](#)
 375. Levine JC, Walsh EP, Saul JP. Radiofrequency ablation of accessory pathways associated with congenital heart disease including heterotaxy syndrome. *Am J Cardiol* 1993; 72: 689-693. PMID: [8249846](#)
 376. Takeuchi D, Toyohara K, Shoda M, et al. Electrophysiological features and radiofrequency catheter ablation of accessory pathways associated with atrioventricular discordance. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020; 31: 89-99. PMID: [31724792](#)
 377. Hager A, Zrenner B, Brodherr-Heberlein S, et al. Congenital and surgically acquired Wolff-Parkinson-White syndrome in patients with tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 48-53. PMID: [15999040](#)
 378. Billakanty S, Crawford T, Good E, et al. Radiofrequency catheter ablation of AV nodal reentrant tachycardia in situs inversus totalis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 403-405. PMID: [19272074](#)
 379. McCanta AC, Kay JD, Collins KK. Cryoablation of the slow atrioventricular nodal pathway via a transseptal approach in a patient with the Mustard procedure for d-transposition of the great arteries. *Congenit Heart Dis* 2011; 6: 479-483. PMID: [21518426](#)
 380. Rausch CM, Runciman M, Collins KK. Cryothermal catheter ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in a pediatric patient after atrioventricular canal repair. *Congenit Heart Dis* 2010; 5: 66-69. PMID: [20136861](#)
 381. Collins KK, Love BA, Walsh EP, et al. Location of acutely successful radiofrequency catheter ablation of intraatrial reentrant tachycardia in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 969-974. PMID: [11053709](#)
 382. Triedman JK, Bergau DM, Saul JP, et al. Efficacy of radiofrequency ablation for control of intraatrial reentrant tachycardia in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1032-1038. PMID: [9316535](#)
 383. Triedman JK, Jenkins KJ, Colan SD, et al. Intra-atrial reentrant tachycardia after palliation of congenital heart disease: Characterization of multiple macroreentrant circuits using fluoroscopically based three-dimensional endocardial mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 259-270. PMID: [9083876](#)
 384. Dorostkar PC, Cheng J, Scheinman MM. Electroanatomical mapping and ablation of the substrate supporting intraatrial reentrant tachycardia after palliation for complex congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1810-1819. PMID: [9744447](#)
 385. Drago F, Russo MS, Marazzi R, et al. Atrial tachycardias in patients with congenital heart disease: a minimally invasive simplified approach in the use of three-dimensional electroanatomic mapping. *Europace* 2011; 13: 689-695. PMID: [21343238](#)
 386. Kalman JM, VanHare GF, Olgin JE, et al. Ablation of 'incisional' reentrant atrial tachycardia complicating surgery for congenital heart disease. Use of entrainment to define a critical isthmus of conduction. *Circulation* 1996; 93: 502-512. PMID: [8565168](#)
 387. Brouwer C, Hazekamp MG, Zeppenfeld K. Anatomical Substrates and Ablation of Reentrant Atrial and Ventricular Tachycardias in Repaired Congenital Heart Disease. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2016; 5: 150-160. PMID: [27617095](#)
 388. Krause U, Backhoff D, Klehs S, et al. Contact force monitoring during catheter ablation of intraatrial reentrant tachycardia in patients with congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2016; 46: 191-198. PMID: [26743070](#)
 389. Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666. PMID: [9725923](#)
 390. Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for par-

- oxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 1077-1081. PMID: [11877358](#)
391. Miyazaki A, Negishi J, Hayama Y, et al. Etiology of atrial fibrillation in patients with complex congenital heart disease – for a better treatment strategy. *J Cardiol* 2020; 76: 438-445. PMID: [32703716](#)
 392. Nakagawa K, Akagi T, Nagase S, et al. Efficacy of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation in patients with atrial septal defect: a comparison with transcatheter closure alone. *Europace* 2019; 21: 1663-1669. PMID: [31410454](#)
 393. Waldmann V, Laredo M, Abadir S, et al. Atrial fibrillation in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2019; 287: 148-154. PMID: [30712848](#)
 394. Philip F, Muhammad KI, Agarwal S, et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of drug-refractory atrial fibrillation in adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2012; 7: 392-399. PMID: [22469422](#)
 395. Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bartelings MM, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia after repair of congenital heart disease: Electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus. *Circulation* 2007; 116: 2241-2252. PMID: [17967973](#)
 396. Morwood JG, Triedman JK, Berul CI, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in children and young adults with congenital heart disease. *Heart Rhythm* 2004; 1: 301-308. PMID: [15851174](#)
 397. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, et al. Nonsurgical transthoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1442-1449. PMID: [10807445](#)
 398. Bordachar P, Marquie C, Pospiech T, et al. Subcutaneous implantable cardioverter defibrillators in children, young adults and patients with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2016; 203: 251-258. PMID: [26519678](#)
 399. Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Heart Rhythm* 2014; 11: e102-e165. PMID: [24814377](#)
 400. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, et al. Micra Transcatheter Pacing Study Group. A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. *N Engl J Med* 2016; 374: 533-541. PMID: [26551877](#)
 401. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980; 303: 322-324. PMID: [6991948](#)
 402. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med* 2010; 363: 36-44. PMID: [20463331](#)
 403. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656. PMID: [9614255](#)
 404. Dawson JD, Sonka M, Blecha MB, et al. Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: The Muscatine Offspring Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2273-2279. PMID: [19520251](#)
 405. Tutarel O, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Congenital heart disease beyond the age of 60: emergence of a new population with high resource utilization, high morbidity, and high mortality. *Eur Heart J* 2014; 35: 725-732. PMID: [23882067](#)
 406. Moons P, Van Deyk K, Dedroog D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 612-616. PMID: [16874153](#)
 407. Deen JF, Krieger EV, Slee AE, et al. Metabolic Syndrome in Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e001132. PMID: [26873680](#)
 408. Lui GK, Rogers IS, Ding VY, et al. Risk Estimates for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Adults With Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2017; 119: 112-118. PMID: [28247847](#)
 409. Afilalo J, Therrien J, Pilote L, et al. Geriatric congenital heart disease: Burden of disease and predictors of mortality. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1509-1515. PMID: [21939837](#)
 410. Flanagan MF, Hourihan M, Keane JF. Incidence of renal dysfunction in adults with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1991; 68: 403-406. PMID: [1858686](#)
 411. Perloff JK, Latta H, Barsotti P. Pathogenesis of the glomerular abnormality in cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1198-1204. PMID: [11090791](#)
 412. Lui GK, Saidi A, Bhatt AB, et al. Diagnosis and Management of Noncardiac Complications in Adults With Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136: e348-e392. PMID: [28993401](#)
 413. Kowalski R, Lee MGY, Doyle LW, et al. Reduced Aortic Distensibility is Associated With Higher Aorto-Carotid Wave Transmission and Central Aortic Systolic Pressure in Young Adults After Coarctation Repair. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011411. PMID: [30929595](#)
 414. O'Sullivan J. Late hypertension in patients with repaired aortic coarctation. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16: 421. PMID: [24488485](#)
 415. Hager A, Kanz S, Kaemmerer H, et al. Coarctation Long-term Assessment (COALA): Significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical repair of isolated coarctation of the aorta, even in the absence of restenosis and prosthetic material. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 738-745. PMID: [17723827](#)
 416. 日本高血圧学会. 高血圧治療ガイドライン 2019. ライフサイエンス出版. 2019. https://www.jpnsh.jp/data/jsh2019/JSH2019_hp.pdf
 417. Canniffe C, Ou P, Walsh K, et al. Hypertension after repair of aortic coarctation -- A systematic review. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2456-2461. PMID: [23041096](#)
 418. Agarwal S, Jindal I, Balazs A, et al. Catecholamine-Secreting Tumors in Pediatric Patients With Cyanotic Congenital Heart Disease. *J Endocr Soc* 2019; 3: 2135-2150. PMID: [31687640](#)
 419. Sandberg C, Johansson K, Christersson C, et al. Sarcopenia is common in adults with complex congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2019; 296: 57-62. PMID: [31230936](#)
 420. Madsen NL, Marino BS, Woo JG, et al. Congenital Heart Disease With and Without Cyanotic Potential and the Long-term Risk of Diabetes Mellitus: A Population-Based Follow-up Study. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003076. PMID: [27402234](#)
 421. 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. PMID: [19540389](#)
 422. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F, Nieto-Lago V, et al. Serum glucose and lipid levels in adult congenital heart disease patients. *Metabolism* 2010; 59: 1642-1648. PMID: [20423747](#)
 423. 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. PMID: [24780541](#)
 424. Anwar AJ, Walker JD, Frier BM. Type 1 diabetes mellitus and Down's syndrome: prevalence, management and diabetic complications. *Diabet Med* 1998; 15: 160-163. PMID: [9507919](#)
 425. Bhatt AB, Foster E, Kuehl K, et al. Congenital heart disease in the older adult: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: 1884-1931. PMID: [25896865](#)
 426. 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン 2019. http://www.jds.or.jp/modules/publication/index.php?content_id=4
 427. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019; 140: e294-e324. PMID: [31167558](#)
 428. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *Eur Heart J* 2019; 40: 3215-3217. PMID: [31608951](#)
 429. Moon JR, Song J, Huh J, et al. Analysis of Cardiovascular Risk Factors in Adults with Congenital Heart Disease. *Korean Circ J* 2015; 45: 416-423. PMID: [26413110](#)
 430. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. Lipoprotein(a) concentrations in adult congenital heart disease patients. *Congenit Heart Dis* 2014; 9: 63-68. PMID: [23701863](#)
 431. Niwa K. Metabolic Syndrome in Adult Congenital Heart Disease. *Korean Circ J* 2019; 49: 691-708. PMID: [31347322](#)
 432. Fyfe A, Perloff JK, Niwa K, et al. Cyanotic congenital heart disease and coronary artery atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2005; 96: 283-290. PMID: [16018858](#)
 433. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版. 2017.
 434. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*: The Task Force for the management of dyslipi-

- daemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020; 41: 111-188. PMID: [31504418](#)
435. Kondo C, Nakazawa M, Momma K, et al. Sympathetic denervation and reinnervation after arterial switch operation for complete transposition. *Circulation* 1998; 97: 2414-2419. PMID: [9641693](#)
436. Gagliardi MG, Adorisio R, Crea F, et al. Abnormal vasomotor function of the epicardial coronary arteries in children five to eight years after arterial switch operation: An angiographic and intracoronary Doppler flow wire study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1565-1572. PMID: [16226186](#)
437. Pasquali SK, Marino BS, Powell DJ, et al. Following the arterial switch operation, obese children have risk factors for early cardiovascular disease. *Congenit Heart Dis* 2010; 5: 16-24. PMID: [20136853](#)
438. Brili S, Tousoulis D, Antonopoulos AS, et al. Effects of atorvastatin on endothelial function and the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in young subjects with successfully repaired coarctation of aorta. *Heart* 2012; 98: 325-329. PMID: [22076019](#)
439. Brili S, Tousoulis D, Antoniadis C, et al. Effects of ramipril on endothelial function and the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in young normotensive subjects with successfully repaired coarctation of aorta: A randomized cross-over study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 742-749. PMID: [18279739](#)
440. 日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン 2016. ライフサイエンス出版. 2016.
441. Brida M, Dimopoulos K, Kempny A, et al. Body mass index in adult congenital heart disease. *Heart* 2017; 103: 1250-1257. PMID: [28237971](#)
442. Sandberg C, Rinnström D, Dellborg M, et al. Height, weight and body mass index in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2015; 187: 219-226. PMID: [25838217](#)
443. Lerman JB, Parness IA, Shenoy RU. Body Weights in Adults With Congenital Heart Disease and the Obesity Frequency. *Am J Cardiol* 2017; 119: 638-642. PMID: [27931725](#)
444. Stefan MA, Hopman WM, Smythe JF. Effect of activity restriction owing to heart disease on obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 477-481. PMID: [15867123](#)
445. Owens JL, Musa N. Nutrition support after neonatal cardiac surgery. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 242-249. PMID: [19321898](#)
446. 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. PMID: [16251536](#)
447. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, et al. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008; 155: 883-889. PMID: [18440336](#)
448. Kempny A, Diller GP, Alonso-Gonzalez R, et al. Hypoalbuminaemia predicts outcome in adult patients with congenital heart disease. *Heart* 2015; 101: 699-705. PMID: [25736048](#)
449. Martínez-Quintana E, Sánchez-Matos MM, Estupiñán-León H, et al. Malnutrition is independently associated with an increased risk of major cardiovascular events in adult patients with congenital heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021; 31: 481-488. PMID: [33223403](#)
450. Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, et al. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2008; 117: 2320-2328. PMID: [18443238](#)
451. Sharma S, Ruebner RL, Furth SL, et al. Assessment of Kidney Function in Survivors Following Fontan Palliation. *Congenit Heart Dis* 2016; 11: 630-636. PMID: [27106111](#)
452. Wilson TG, d'Udekem Y, Winlaw DS, et al. Hepatic and renal end-organ damage in the Fontan circulation: A report from the Australian and New Zealand Fontan Registry. *Int J Cardiol* 2018; 273: 100-107. PMID: [30060970](#)
453. Welke KF, Dearani JA, Ghanayem NS, et al. Renal complications associated with the treatment of patients with congenital cardiac disease: consensus definitions from the Multi-Societal Database Committee for Pediatric and Congenital Heart Disease. *Cardiol Young* 2008; 18 Suppl: 222-225. PMID: [19063795](#)
454. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014; 371: 58-66. PMID: [24988558](#)
455. Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 582-588. PMID: [19215832](#)
456. 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf>
457. Cooper DS, Kwiatkowski DM, Goldstein SL, et al. Acute Kidney Injury and Cardiorenal Syndromes in Pediatric Cardiac Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17 Suppl: S250-S256. PMID: [27490607](#)
458. Opatowsky AR, Baraona FR, Mc Causland FR, et al. Estimated glomerular filtration rate and urine biomarkers in patients with single-ventricle Fontan circulation. *Heart* 2017; 103: 434-442. PMID: [27670967](#)
459. Ohuchi H, Negishi J, Hayama Y, et al. Renal resistive index reflects Fontan pathophysiology and predicts mortality. *Heart* 2017; 103: 1631-1637. PMID: [28465331](#)
460. Seki M, Kuwata S, Kurishima C, et al. Mechanism of aortic root dilation and cardiovascular function in tetralogy of Fallot. *Pediatr Int* 2016; 58: 323-330. PMID: [26809655](#)
461. Ohuchi H, Hayama Y, Negishi J, et al. Determinants of aortic size and stiffness and the impact on exercise physiology in patients after the Fontan operation. *Int Heart J* 2017; 58: 73-80. PMID: [28111407](#)
462. Patel HJ, Deeb GM. Ascending and arch aorta: Pathology, natural history, and treatment. *Circulation* 2008; 118: 188-195. PMID: [18606928](#)
463. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, et al. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: Light and electron microscopic analyses. *Circulation* 2001; 103: 393-400. PMID: [11157691](#)
464. Ramachandra CJ, Mehta A, Guo KW, et al. Molecular pathogenesis of Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2015; 187: 585-591. PMID: [25863307](#)
465. Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S, et al. Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy. *Circulation* 2014; 129: 673-682. PMID: [24345403](#)
466. Yassine NM, Shahram JT, Body SC. Pathogenic Mechanisms of Bicuspid Aortic Valve Aortopathy. *Front Physiol* 2017; 8: 687. PMID: [28993736](#)
467. Guzzardi DG, Barker AJ, van Ooij P, et al. Valve-Related Hemodynamics Mediate Human Bicuspid Aortopathy: Insights From Wall Shear Stress Mapping. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 892-900. PMID: [26293758](#)
468. 日本循環器学会 / 日本心臓血管外科学会 / 日本胸部外科学会 / 日本血管外科学会. 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン (2020年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/07/JCS2020_Ogino.pdf
469. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2873-2926. PMID: [25173340](#)
470. Deltant D, Michelena HI, Nkomo VT, et al. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart* 2014; 100: 126-134. PMID: [24254191](#)
471. Niwa K, Siu SC, Webb GD, et al. Progressive aortic root dilation in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2002; 106: 1374-1378. PMID: [12221055](#)
472. Della Corte A, Bancone C, Buonocore M, et al. Pattern of ascending aortic dimensions predicts the growth rate of the aorta in patients with bicuspid aortic valve. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 1301-1310. PMID: [24269260](#)
473. Garcia J, Barker AJ, Markl M. The Role of Imaging of Flow Patterns by 4D Flow MRI in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 252-266. PMID: [30732721](#)
474. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 252-289. PMID: [28315732](#)
475. Oliver JM, Gallego P, Gonzalez A, et al. Risk factors for aortic complications in adults with coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1641-1647. PMID: [15489097](#)
476. Luijendijk P, Franken RJ, Vriend JW, et al. Increased risk for ascending aortic dilatation in patients with complex compared to simple aortic coarctation. *Int J Cardiol* 2013; 167: 827-832. PMID: [23270370](#)
477. Ou P, Celermajor DS, Mousseaux E, et al. Vascular remodeling after "successful" repair of coarctation: Impact of aortic arch geometry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 883-890. PMID: [17320747](#)
478. Frischhertz BP, Shamsad P, Pedroza C, et al. Thoracic aortic dissection and rupture in conotruncal cardiac defects: A population-based study. *Int J Cardiol* 2015; 184: 521-527. PMID: [25767008](#)

479. Wijesekera VA, Kiess MC, Grewal J, et al. Aortic dissection in a patient with a dilated aortic root following tetralogy of Fallot repair. *Int J Cardiol* 2014; 174: 833-834. PMID: [24794962](#)
480. Khairy P, Clair M, Fernandes SM, et al. Cardiovascular outcomes after the arterial switch operation for D-transposition of the great arteries. *Circulation* 2013; 127: 331-339. PMID: [23239839](#)
481. Kouchoukos NT. Should we still do the Ross operation in adults? *Curr Opin Cardiol* 2011; 26: 94-98. PMID: [21245752](#)
482. Egan M, Phillips A, Cook SC. Aortic dissection in the adult Fontan with aortic root enlargement. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 562-563. PMID: [19357906](#)
483. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am Heart J* 2015; 170: 830-836. PMID: [26386808](#)
484. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, et al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: A secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015; 385: 1219-1228. PMID: [25467569](#)
485. Shah ASV, McAllister DA, Gallacher P, et al. Incidence, Microbiology, and Outcomes in Patients Hospitalized With Infective Endocarditis. *Circulation* 2020; 141: 2067-2077. PMID: [32410460](#)
486. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, et al. Turning 18 with congenital heart disease: prediction of infective endocarditis based on a large population. *Eur Heart J* 2011; 32: 1926-1934. PMID: [21217144](#)
487. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, et al. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart* 2005; 91: 795-800. PMID: [15894782](#)
488. Cahill TJ, Jewell PD, Denne L, et al. Contemporary epidemiology of infective endocarditis in patients with congenital heart disease: A UK prospective study. *Am Heart J* 2019; 215: 70-77. PMID: [31299559](#)
489. Knirsch W, Haas NA, Uhlemann F, et al. Clinical course and complications of infective endocarditis in patients growing up with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2005; 101: 285-291. PMID: [15882677](#)
490. Satriano UM, Nenna A, Spadaccio C, et al. Guidelines on prosthetic heart valve management in infective endocarditis: a narrative review comparing American Heart Association/American College of Cardiology and European Society of Cardiology guidelines. *Ann Transl Med* 2020; 8: 1625. PMID: [33437824](#)
491. Samura T, Yoshioka D, Toda K, et al. Oscar Study Group. Emergency valve surgery improves clinical results in patients with infective endocarditis complicated with acute cerebral infarction: analysis using propensity score matching. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; 56: 942-949. PMID: [31502643](#)
492. Okita Y, Minakata K, Yasuno S, et al. Optimal timing of surgery for active infective endocarditis with cerebral complications: a Japanese multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 374-382. PMID: [26968761](#)
493. Thornhill MH, Dayer MJ, Nicholl J, et al. An alarming rise in incidence of infective endocarditis in England since 2009: why? *Lancet* 2020; 395: 1325-1327. PMID: [32334690](#)
494. 日本循環器学会. 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/07/JCS2017_nakatani_h.pdf
495. Østergaard L, Valeur N, Ihlemann N, et al. Incidence of infective endocarditis among patients considered at high risk. *Eur Heart J* 2018; 39: 623-629. PMID: [29244073](#)
496. Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. *Eur Heart J* 2018; 39: 586-595. PMID: [29161405](#)
497. Masri A, Svensson LG, Griffin BP, et al. Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease: a systematic review. *Heart* 2017; 103: 1323-1330. PMID: [28490615](#)
498. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993; 87 Suppl: I121-I126. PMID: [8425318](#)
- 498a. Zegri-Reiriz I, de Alarcón A, Muñoz P, et al. Infective Endocarditis in Patients With Bicuspid Aortic Valve or Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2731-2740. PMID: [29903346](#)
499. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36: 3075-3128. PMID: [26320109](#)
500. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. Clinical guideline [CG64], 2008. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg64>
501. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc* 2009; 140: 1238-1244. PMID: [19797553](#)
502. Elshibly A, Coulter WA, Millar BC, et al. Effective oral health in infective endocarditis: efficacy of high-street mouthwashes against the viridans group streptococci. *J Investig Clin Dent* 2014; 5: 151-153. PMID: [24610586](#)
503. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-638. PMID: [10770721](#)
504. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 1998; 339: 12-20. PMID: [9647874](#)
505. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, et al. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33 Suppl: S438-S445. PMID: [11427768](#)
506. Pollock KM. Exercise in treating depression: Broadening the psychotherapist's role. *J Clin Psychol* 2001; 57: 1289-1300. PMID: [11590615](#)
507. Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, et al. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 641-647. PMID: [7674867](#)
508. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, et al. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276: 199-204. PMID: [8667563](#)
509. Thompson PD, Funk EJ, Carleton RA, et al. Incidence of death during jogging in Rhode Island from 1975 through 1980. *JAMA* 1982; 247: 2535-2538. PMID: [6978411](#)
510. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, et al. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 1984; 311: 874-877. PMID: [6472399](#)
511. Moalla W, Gauthier R, Maingourd Y, et al. Six-minute walking test to assess exercise tolerance and cardiorespiratory responses during training program in children with congenital heart disease. *Int J Sports Med* 2005; 26: 756-762. PMID: [16237621](#)
512. Niedeggen A, Skobel E, Haager P, et al. Comparison of the 6-minute walk test with established parameters for assessment of cardiopulmonary capacity in adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2005; 15: 385-390. PMID: [16014186](#)
513. Ko JM, White KS, Kovacs AH, et al. APPROACH-IS consortium and International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). Physical Activity-Related Drivers of Perceived Health Status in Adults With Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2018; 122: 1437-1442. PMID: [30139525](#)
514. Imms C. Occupational performance challenges for children with congenital heart disease: A literature review. *Can J Occup Ther* 2004; 71: 161-172. PMID: [15366632](#)
515. Giardini A, Donti A, Formigari R, et al. Determinants of cardiopulmonary functional improvement after transcatheter atrial septal defect closure in asymptomatic adults. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1886-1891. PMID: [15145116](#)
516. Helber U, Baumann R, Seboldt H, et al. Atrial septal defect in adults: Cardiopulmonary exercise capacity before and 4 months and 10 years after defect closure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1345-1350. PMID: [9137234](#)
517. Suchon E, Tracz W, Podolec P, et al. Atrial septal defect in adults: echocardiography and cardiopulmonary exercise capacity associated with hemodynamics before and after surgical closure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005; 4: 488-492. PMID: [17670464](#)
518. Binkhorst M, van de Belt T, de Hoog M, et al. Exercise capacity and participation of children with a ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1079-1084. PMID: [18929713](#)
519. Samman A, Schwerzmann M, Balint OH, et al. Exercise capacity and biventricular function in adult patients with repaired tetralogy of Fallot. *Am Heart J* 2008; 156: 100-105. PMID: [18585503](#)
520. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, et al. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: A multicenter study. *Circulation* 2004; 109: 1994-2000. PMID: [15051640](#)
521. Morricall BD, Dearani JA, Bonnicksen CR, et al. Exercise capacity after repair of ebstein anomaly in adults. *Pediatr Cardiol* 2019; 40: 726-732. PMID: [30701277](#)
522. Inai K, Nakanishi T, Mori Y, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol* 2004; 93: 255-258. PMID: [14715364](#)
523. Lupoglazoff JM, Denjoy I, Kabaker M, et al. Cardiorespiratory exercise tolerance in asymptomatic children with Ebstein's anomaly. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 189-194. PMID: [10089242](#)

524. Ohuchi H, Negishi J, Miike H, et al. Positive pediatric exercise capacity trajectory predicts better adult Fontan physiology rationale for early establishment of exercise habits. *Int J Cardiol* 2019; 274: 80-87. PMID: [30029798](#)
525. Warnes CA. Transposition of the great arteries. *Circulation* 2006; 114: 2699-2709. PMID: [17159076](#)
526. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Heart rate response during exercise predicts survival in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1250-1256. PMID: [16979014](#)
527. Davos CH, Davlouros PA, Wensel R, et al. Global impairment of cardiac autonomic nervous activity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2002; 106 Suppl: I69-I75. PMID: [12354712](#)
528. Davos CH, Francis DP, Leenarts MF, et al. Global impairment of cardiac autonomic nervous activity late after the Fontan operation. *Circulation* 2003; 108 Suppl: II180-II185. PMID: [12970229](#)
529. Ohuchi H, Ohashi H, Park J, et al. Abnormal postexercise cardiovascular recovery and its determinants in patients after right ventricular outflow tract reconstruction. *Circulation* 2002; 106: 2819-2826. PMID: [12451009](#)
530. Ohuchi H, Hamamichi Y, Hayashi T, et al. Post-exercise heart rate, blood pressure and oxygen uptake dynamics in pediatric patients with Fontan circulation. Comparison with patients after right ventricular outflow tract reconstruction. *Int J Cardiol* 2005; 101: 129-136. PMID: [15860395](#)
531. Dubach P, Froelicher VF, Klein J, et al. Exercise-induced hypotension in a male population. Criteria, causes, and prognosis. *Circulation* 1988; 78: 1380-1387. PMID: [3191592](#)
532. Celermajer DS, Greaves K. Survivors of coarctation repair: fixed but not cured. *Heart* 2002; 88: 113-114. PMID: [12117824](#)
533. Foulds HJA, Giacomantonio NB, Bredin SSD, et al. A systematic review and meta-analysis of exercise and exercise hypertension in patients with aortic coarctation. *J Hum Hypertens* 2017; 31: 768-775. PMID: [28770819](#)
534. De Caro E, Trocchio G, Smeraldi A, et al. Aortic arch geometry and exercise-induced hypertension in aortic coarctation. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1284-1287. PMID: [17478158](#)
535. Swan L, Goyal S, Hsia C, et al. Exercise systolic blood pressures are of questionable value in the assessment of the adult with a previous coarctation repair. *Heart* 2003; 89: 189-192. PMID: [12527675](#)
536. Egbe AC, Allison TG, Ammash NM. Mild Coarctation of Aorta is an Independent Risk Factor for Exercise-Induced Hypertension. *Hypertension* 2019; 74: 1484-1489. PMID: [31630577](#)
537. Rhodes J, Ubada Tikkanen A, Jenkins KJ. Exercise testing and training in children with congenital heart disease. *Circulation* 2010; 122: 1957-1967. PMID: [21060085](#)
538. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: Comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005; 112: 828-835. PMID: [16061735](#)
539. Giardini A, Specchia S, Tacy TA, et al. Usefulness of cardiopulmonary exercise to predict long-term prognosis in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1462-1467. PMID: [17493481](#)
540. Fernandes SM, Alexander ME, Graham DA, et al. Exercise testing identifies patients at increased risk for morbidity and mortality following Fontan surgery. *Congenit Heart Dis* 2011; 6: 294-303. PMID: [21418537](#)
541. Chomsky DB, Lang CC, Rayos GH, et al. Hemodynamic exercise testing. A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation* 1996; 94: 3176-3183. PMID: [8989126](#)
542. Das BB, Taylor AL, Boucek MM, et al. Exercise capacity in pediatric heart transplant candidates: is there any role for the 14 ml/kg/min guideline? *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 226-229. PMID: [16391994](#)
543. Wasserman K. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: S35-S40. PMID: [6421216](#)
544. Inai K, Saita Y, Takeda S, et al. Skeletal muscle hemodynamics and endothelial function in patients after Fontan operation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 792-797. PMID: [15019898](#)
545. Bredy C, Ministeri M, Kempny A, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2018; 4: 51-58. PMID: [28950356](#)
546. Dimopoulos K, Okonko DO, Diller GP, et al. Abnormal ventilatory response to exercise in adults with congenital heart disease relates to cyanosis and predicts survival. *Circulation* 2006; 113: 2796-2802. PMID: [16769913](#)
547. Vilozni D, Alcaneses-Ofek MR, Reuveny R, et al. High Mid-Flow to Vital Capacity Ratio and the Response to Exercise in Children With Congenital Heart Disease. *Respir Care* 2016; 61: 1629-1635. PMID: [27803354](#)
548. 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. PMID: [17257692](#)
549. Inai K, Shimada E, Shinohara T, et al. Lung function and exercise capacity in adult patients late after the Fontan operation. *日成人先天性心疾患会誌* 2013; 2: 29-37.
550. Kovacs AH, Kaufman TM, Broberg CS. Cardiac Rehabilitation for Adults With Congenital Heart Disease: Physical and Psychosocial Considerations. *Can J Cardiol* 2018; 34 Suppl: S270-S277. PMID: [30274637](#)
551. Bhasipol A, Sanjaaroensuttikul N, Pornsuriyasak P, et al. Efficiency of the home cardiac rehabilitation program for adults with complex congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2018; 13: 952-958. PMID: [30216680](#)
552. van Dissel AC, Blok IM, Hooglugt JQ, et al. Safety and effectiveness of home-based, self-selected exercise training in symptomatic adults with congenital heart disease: A prospective, randomised, controlled trial. *Int J Cardiol* 2019; 278: 59-64. PMID: [30594347](#)
553. Fredriksen PM, Kahrs N, Blaasvaer S, et al. Effect of physical training in children and adolescents with congenital heart disease. *Cardiol Young* 2000; 10: 107-114. PMID: [10817293](#)
554. Minamisawa S, Nakazawa M, Momma K, et al. Effect of aerobic training on exercise performance in patients after the Fontan operation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 695-698. PMID: [11564403](#)
555. Rhodes J, Curran TJ, Camil L, et al. Sustained effects of cardiac rehabilitation in children with serious congenital heart disease. *Pediatrics* 2006; 118: e586-e593. PMID: [16950950](#)
556. Moons P, Barrea C, De Wolf D, et al. Changes in perceived health of children with congenital heart disease after attending a special sports camp. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 67-72. PMID: [16132299](#)
557. Takken T, Giardini A, Reybrouck T, et al. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 1034-1065. PMID: [23126001](#)
558. Falk B, Bar-Mor G, Zigel L, et al. Daily physical activity and perception of condition severity among male and female adolescents with congenital heart malformation. *J Pediatr Nurs* 2006; 21: 244-249. PMID: [16713514](#)
559. 日本循環器学会 / 日本産科婦人科学会. 心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン (2018年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_akagi_ikeda.pdf
560. Eto E, Maki J, Akagi T, et al. Pregnancy with Fontan circulation: A report of case series in Japan. *J Cardiol Cases* 2020; 21: 161-163. PMID: [32256867](#)
561. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. ZAHARA Investigators. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: A literature review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2303-2311. PMID: [17572244](#)
562. Silversides CK, Grewal J, Mason J, et al. Pregnancy Outcomes in Women With Heart Disease: The CARPREG II Study. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2419-2430. PMID: [29793631](#)
563. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Eur Heart J* 2021; 42: 563-645. PMID: [32860028](#)
564. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 3165-3241. PMID: [30165544](#)
565. Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, et al. Management of Pregnancy in Patients With Complex Congenital Heart Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e50-e87. PMID: [28082385](#)
566. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. American Academy of Pediatrics. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics* 2002; 110: 1304-1306. PMID: [12456949](#)

567. 日本小児科学会, 移行期の患者に関するワーキンググループ. 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. 2014. http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013_12.pdf [2020年7月閲覧]
568. Reiss J, Gibson R. Health care transition: Destinations unknown. *Pediatrics* 2002; 110: 1307-1314. PMID: [12456950](#)
569. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: e143-e263. PMID: [19038677](#)
570. Sable C, Foster E, Uzark K, et al. Best practices in managing transition to adulthood for adolescents with congenital heart disease: The transition process and medical and psychosocial issues: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1454-1485. PMID: [21357825](#)
571. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010年度合同研究班報告): 成人先天性心疾患診療ガイドライン (2011年改訂版).
572. 日本循環器学会, 日本成人先天性心疾患学会, 日本小児循環器学会. 他. 先天性心疾患の成人への移行医療に関する提言. 2017. https://www.j-circ.or.jp/old/topics/files/ACHD_Transition_Teigen_update.pdf
573. Reid GJ, Irvine MJ, McCrindle BW, et al. Prevalence and correlates of successful transfer from pediatric to adult health care among a cohort of young adults with complex congenital heart defects. *Pediatrics* 2004; 113: e197-e205. PMID: [14993577](#)
574. Ladouceur M, Calderon J, Traore M, et al. Educational needs of adolescents with congenital heart disease: Impact of a transition intervention programme. *Arch Cardiovasc Dis* 2017; 110: 317-324. PMID: [28342658](#)
575. Vaikunth SS, Williams RG, Uzunyan MY, et al. Short-term outcomes following implementation of a dedicated young adult congenital heart disease transition program. *Congenit Heart Dis* 2018; 13: 85-91. PMID: [29152906](#)
576. Mackie AS, Rempel GR, Kovacs AH, et al. Transition Intervention for Adolescents With Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1768-1777. PMID: [29673467](#)
577. Everitt IK, Gerardin JF, Rodriguez FH 3rd, et al. Improving the quality of transition and transfer of care in young adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2017; 12: 242-250. PMID: [28580608](#)
578. Foster E, Graham TP Jr, Driscoll DJ, et al. Task force 2: Special health care needs of adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1176-1183. PMID: [11300419](#)
579. Perloff JK. Congenital heart disease in adults. A new cardiovascular subspecialty. *Circulation* 1991; 84: 1881-1890. PMID: [1934365](#)
580. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al. Management of grown up congenital heart disease. Task Force on the Management of Grown Up Congenital Heart Disease, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 1035-1084. PMID: [12868424](#)
581. Therrien J, Dore A, Gersony W, et al. Canadian Cardiovascular Society. CCS Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease. Part I. *Can J Cardiol* 2001; 17: 940-959. PMID: [11586386](#)
582. Landzberg MJ, Murphy DJ Jr, Davidson WR Jr, et al. Task force 4: Organization of delivery systems for adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1187-1193. PMID: [11300421](#)
583. Moons P, Engelfriet P, Kaemmerer H, et al. Delivery of care for adult patients with congenital heart disease in Europe: results from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J* 2006; 27: 1324-1330. PMID: [16641110](#)
584. 白石公. 先天性心疾患児の成人期以降も含めた長期予後の把握のあり方に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治疾患等政策研究事業 平成29年度総括報告書 2018.
585. Mizuno A, Niwa K, Ochiai R, et al. Impact of facilities accredited by both adult and pediatric cardiology societies on the outcome of patients with adult congenital heart disease. *J Cardiol* 2020; 75: 105-109. PMID: [31421934](#)
586. Ochiai R, Yao A, Kinugawa K, et al. Status and future needs of regional adult congenital heart disease centers in Japan. *Circ J* 2011; 75: 2220-2227. PMID: [21747193](#)
587. Wray J, Frigiola A, Bull C. Adult Congenital Heart disease Research Network (ACoRN). Loss to specialist follow-up in congenital heart disease; out of sight, out of mind. *Heart* 2013; 99: 485-490. PMID: [23257171](#)
588. 中川直美, 鎌田政博, 石口由希子. ドロップアウトを経験したACHD症例の実情と問題点に関する検討. 日小循誌 2014; 30: 83-91.
589. Yeung E, Kay J, Roosevelt GE, et al. Lapse of care as a predictor for morbidity in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 125: 62-65. PMID: [17442438](#)
590. Nitta M, Ochiai R, Nakano S, et al. Characteristics of patients with adult congenital heart disease treated by non-specialized doctors: The potential loss of follow-up. *J Cardiol* 2021; 77: 17-22. PMID: [33317801](#)
591. Cordina R, Nasir Ahmad S, Kotchetkova I, et al. Management errors in adults with congenital heart disease: prevalence, sources, and consequences. *Eur Heart J* 2018; 39: 982-989. PMID: [29236965](#)
592. Mackie AS, Islam S, Magill-Evans J, et al. Healthcare transition for youth with heart disease: a clinical trial. *Heart* 2014; 100: 1113-1118. PMID: [24842870](#)
593. Bearl DW, Cantor R, Koehl D, et al. Fontan-associated plastic bronchitis waitlist and heart transplant outcomes: A PHTS analysis. *Pediatr Transplant* 2021; 25: e13951. PMID: [33405353](#)
594. Griselli M, Sinha R, Jang S, et al. Mechanical Circulatory Support for Single Ventricle Failure. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5: 115. PMID: [30211172](#)
595. Liu J, Yang BQ, Itoh A, et al. Impact of New UNOS Allocation Criteria on Heart Transplant Practices and Outcomes. *Transplant Direct* 2020; 7: e642. PMID: [33335981](#)
596. 日本循環器学会. 循環器病ガイドラインシリーズ 2016年度版: 心臓移植に関する提言. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2016_isobe_h.pdf
597. 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.e11. PMID: [30669235](#)
598. Matsuda H, Ichikawa H, Ueno T, et al. Heart transplantation for adults with congenital heart disease: current status and future prospects. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 65: 309-320. PMID: [28439697](#)
599. Matsuda H, Fukushima N, Ichikawa H, et al. Orthotropic heart transplantation for adult congenital heart disease: a case with heterotaxy and dextrocardia. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 65: 47-51. PMID: [26162269](#)
600. 世界保健機関, 武田文和 訳. がんの痛みからの解放 第2版: WHO方式がん疼痛治療法. 金原出版 1987.
601. O'Neill B, Fallon M. ABC of palliative care. Principles of palliative care and pain control. *BMJ* 1997; 315: 801-804. PMID: [9345176](#)
602. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733-742. PMID: [20818875](#)
603. Troost E, Roggen L, Goossens E, et al. Advanced care planning in adult congenital heart disease: Transitioning from repair to palliation and end-of-life care. *Int J Cardiol* 2019; 279: 57-61. PMID: [30413300](#)
604. Motoki H, Yasukochi S, Takigiku K, et al. Establishment of a Healthcare System for Patients With Adult Congenital Heart Disease in Collaboration With Children's Hospital - The Nagano Model. *Circ J* 2019; 83: 424-431. PMID: [30568052](#)
605. Ahluwalia SC, Levin JR, Lorenz KA, et al. "There's no cure for this condition": How physicians discuss advance care planning in heart failure. *Patient Educ Couns* 2013; 91: 200-205. PMID: [23369373](#)
606. 木澤義之. 非がん患者における緩和ケアはどのように行えばよいでしょうか. *Geriatr Med* 2012; 50: 1433-1436.
607. 厚生労働省. 人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン (改訂平成30年3月). <https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10802000-Iseikyoku-Shidouka/0000197701.pdf>
608. Enomoto J, Nakazawa M. Negative effect of aging on psychosocial functioning of adults with congenital heart disease. *Circ J* 2015; 79: 185-192. PMID: [25391256](#)
609. Enomoto J, Nakazawa J, Mizuno Y, et al. Psychosocial factors influencing mental health in adults with congenital heart disease. *Circ J* 2013; 77: 749-755. PMID: [23171641](#)
610. Moons P, Meijboom FJ. Healthcare provision for adults with congenital heart disease in Europe: a review. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 573-578. PMID: [20717035](#)
611. Saidi A, Kovacs AH. Developing a transition program from pediatric to adult-focused cardiology care: Practical considerations. *Congenit Heart Dis* 2009; 4: 204-215. PMID: [19664023](#)
612. 平井啓. 行動経済学の観点からみた意思決定支援. 日循看会誌 2020; 15: 8-9.

613. 山岸敬幸. 生涯先天性心疾患—先天性心疾患の成因・発生から成人期、そして次世代への影響—. 日小循環誌 2010; 26: 29-32.
614. Kovacs AH, Moons P. Psychosocial functioning and quality of life in adults with congenital heart disease and heart failure. *Heart Fail Clin* 2014; 10: 35-42. PMID: [24275293](#)
615. Sillman C, Morin J, Thomet C, et al. Adult congenital heart disease nurse coordination: Essential skills and role in optimizing team-based care a position statement from the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Int J Cardiol* 2017; 229: 125-131. PMID: [28340978](#)
616. Oster M, Bhatt AB, Zaragoza-Macias E, et al. Interventional Therapy Versus Medical Therapy for Secundum Atrial Septal Defect: A Systematic Review (Part 2) for the 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139: e814-e830. PMID: [30586769](#)
617. Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, et al. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: Review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 496-502. PMID: [1558755](#)
618. McElhinney DB, Quattermain MD, Kenny D, et al. Relative Risk Factors for Cardiac Erosion Following Transcatheter Closure of Atrial Septal Defects: A Case-Control Study. *Circulation* 2016; 133: 1738-1746. PMID: [27002094](#)
619. Kijima Y, Akagi T, Nakagawa K, et al. Cardiac erosion after catheter closure of atrial septal defect: Septal malalignment may be a novel risk factor for erosion. *J Cardiol Cases* 2014; 9: 134-137. PMID: [30546783](#)
620. Kenny D, Eicken A, Dähnert I, et al. Investigators. A randomized, controlled, multi-center trial of the efficacy and safety of the Occlutech Figulla Flex-II Occluder compared to the Amplatzer Septal Occluder for transcatheter closure of secundum atrial septal defects. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93: 316-321. PMID: [30719850](#)
621. Kitano M, Yazaki S, Sugiyama H, et al. Risk Factors and Predictors of Cardiac Erosion Discovered from 12 Japanese Patients Who Developed Erosion After Atrial Septal Defect Closure Using Amplatzer Septal Occluder. *Pediatr Cardiol* 2020; 41: 297-308. PMID: [31732763](#)
622. Abe T, Tsukano S, Tosaka Y. Pericardial tamponade due to erosion of a Figulla Flex II device after closure of an atrial septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 94: 1003-1005. PMID: [31194277](#)
623. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1494-1563. PMID: [30121240](#)
624. Yamaoka H, Takaya Y, Watanabe N, et al. Infective Endocarditis of Patent Foramen Ovale Closure Device Presenting as an Amoeboid-Like Mass. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 2337-2338. PMID: [30391388](#)
625. Gatzoulis MA, Diller GP, Budts W, et al. The ESC Working Group on Adult Congenital Heart Disease: The Working Group goals to improve the management, quality of life and outcome for the ever increasing number of adults with congenital heart disease are discussed. *Eur Heart J* 2020; 41: 1870-1871. PMID: [32438404](#)
626. Takaya Y, Akagi T, Kijima Y, et al. Long-term outcome after transcatheter closure of atrial septal defect in older patients: Impact of age at procedure. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 600-606. PMID: [25907086](#)
627. Nakagawa K, Akagi T, Taniguchi M, et al. Transcatheter closure of atrial septal defect in a geriatric population. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 80: 84-90. PMID: [22234992](#)
628. Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *Lancet* 2014; 383: 1921-1932. PMID: [24725467](#)
629. Schoen SP, Kittner T, Bohl S, et al. Transcatheter closure of atrial septal defects improves right ventricular volume, mass, function, pulmonary pressure, and functional class: a magnetic resonance imaging study. *Heart* 2006; 92: 821-826. PMID: [16284222](#)
630. Fu YC, Bass J, Amin Z, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the new Amplatzer membranous VSD occluder: Results of the U.S. phase I trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 319-325. PMID: [16412854](#)
631. Shrestha M, Promphan W, Layangool T, et al. Feasibility and 1-year outcome of transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects with different devices. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93: E30-E37. PMID: [30269417](#)
632. Ogino H, Miki S, Ueda Y, et al. Surgical management of aortic regurgitation associated with ventricular septal defect. *J Heart Valve Dis* 1997; 6: 174-178. PMID: [9130127](#)
633. Tomita H, Arakaki Y, Ono Y, et al. Severity indices of right coronary cusp prolapse and aortic regurgitation complicating ventricular septal defect in the outlet septum: Which defect should be closed? *Circ J* 2004; 68: 139-143. PMID: [14745149](#)
634. Tomita H, Arakaki Y, Ono Y, et al. Impact of noncoronary cusp prolapse in addition to right coronary cusp prolapse in patients with a perimembranous ventricular septal defect. *Int J Cardiol* 2005; 101: 279-283. PMID: [15882676](#)
635. Mongeon FP, Burkhart HM, Ammash NM, et al. Indications and outcomes of surgical closure of ventricular septal defect in adults. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 290-297. PMID: [20298987](#)
636. Zahn EM, Peck D, Phillips A, et al. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Premature Newborns: Early Results and Midterm Follow-Up. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 2429-2437. PMID: [27931595](#)
637. Takata H, Higaki T, Sugiyama H, et al. Long-term outcome of coil occlusion in patients with patent ductus arteriosus. *Circ J* 2011; 75: 407-412. PMID: [21173496](#)
638. Gruenstein DH, Ebeid M, Radtke W, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus using the AMPLATZERTM duct occluder II (ADO II). *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89: 1118-1128. PMID: [28258658](#)
639. 富田英, 高室基樹, 堀田智仙. 動脈管閉存に対するコイル閉鎖術: エキスパートの治療戦略に関するアンケート調査. 日小循環誌 2005; 21: 660-670.
640. Rao PS. Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus: Which method to use and which ductus to close. *Am Heart J* 1996; 132: 905-909. PMID: [8831389](#)
641. Lloyd TR, Beekman RH 3rd. Clinically silent patent ductus arteriosus. *Am Heart J* 1994; 127: 1664-1665. PMID: [8198009](#)
642. Fortescue EB, Lock JE, Galvin T, et al. To close or not to close: The very small patent ductus arteriosus. *Congenit Heart Dis* 2010; 5: 354-365. PMID: [20653702](#)
643. Eerola A, Jokinen E, Boldt T, et al. The influence of percutaneous closure of patent ductus arteriosus on left ventricular size and function: A prospective study using two- and three-dimensional echocardiography and measurements of serum natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1060-1066. PMID: [16516094](#)
644. Jacobs JP, Burke RP, Quintessenza JA, et al. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: atrioventricular canal defect. *Ann Thorac Surg* 2000; 69 Suppl: S36-S43. PMID: [10798414](#)
645. Mery CM, Zea-Vera R, Chacon-Portillo MA, et al. Contemporary Outcomes After Repair of Isolated and Complex Complete Atrioventricular Septal Defect. *Ann Thorac Surg* 2018; 106: 1429-1437. PMID: [30009807](#)
646. Anderson RH, Wessels A, Vettukattil JJ. Morphology and morphogenesis of atrioventricular septal defect with common atrioventricular junction. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2010; 1: 59-67. PMID: [23804724](#)
647. Rastelli G, Kirklin JW, Titus JL. Anatomic observations on complete form of persistent common atrioventricular canal with special reference to atrioventricular valves. *Mayo Clin Proc* 1966; 41: 296-308. PMID: [5932615](#)
648. Fong LS, Betts K, Bell D, et al. Australian CAVSD Study Group. Complete atrioventricular septal defect repair in Australia: Results over 25 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 159: 1014-1025.e8. PMID: [31590953](#)
649. Saji T. Clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension associated with Down syndrome. *Pediatr Int* 2014; 56: 297-303. PMID: [24689825](#)
650. Schwartz SS, Madsen N, Laursen HB, et al. Incidence and Mortality of Adults With Pulmonary Hypertension and Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2018; 121: 1610-1616. PMID: [29655882](#)
651. Drenthen W, Pieper PG, van der Tuuk K, et al. Zahara Investigators. Cardiac complications relating to pregnancy and recurrence of disease in the offspring of women with atrioventricular septal defects. *Eur Heart J* 2005; 26: 2581-2587. PMID: [16107486](#)
652. Ginde S, Lam J, Hill GD, et al. Long-term outcomes after surgical repair of complete atrioventricular septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: 369-374. PMID: [26048271](#)
653. Ramgren JJ, Nozohoor S, Zindovic I, et al. Long-term outcome after early repair of complete atrioventricular septal defect in young infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 161: 2145-2153. PMID: [32919770](#)
654. Buratto E, McCrossan B, Galati JC, et al. Repair of partial atrioventricular septal defect: a 37-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 796-802. PMID: [25086770](#)
655. Mery CM, Zea-Vera R, Chacon-Portillo MA, et al. Contemporary

- results after repair of partial and transitional atrioventricular septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157: 1117-1127. PMID: [31079807](#)
656. Schleiger A, Miera O, Peters B, et al. Long-term results after surgical repair of atrioventricular septal defect. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 28: 789-796. PMID: [30590597](#)
657. Sojak V, Kooij M, Yazdanbakhsh A, et al. A single-centre 37-year experience with reoperation after primary repair of atrioventricular septal defect. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 538-545. PMID: [25855593](#)
658. Kharbada RK, Blom NA, Hazekamp MG, et al. Incidence and risk factors of post-operative arrhythmias and sudden cardiac death after atrioventricular septal defect (AVSD) correction: Up to 47years of follow-up. *Int J Cardiol* 2018; 252: 88-93. PMID: [29249442](#)
659. Houck CA, Evertz R, Teuwen CP, et al. Dysrhythmias in patients with a complete atrioventricular septal defect: From surgery to early adulthood. *Congenit Heart Dis* 2019; 14: 280-287. PMID: [30485659](#)
660. Di Mambro C, Calvieri C, Silveti MS, et al. Bradyarrhythmias in Repaired Atrioventricular Septal Defects: Single-Center Experience Based on 34 Years of Follow-Up of 522 Patients. *Pediatr Cardiol* 2018; 39: 1590-1597. PMID: [29948031](#)
661. Hoohenkerk GJ, Bruggemans EF, Koolbergen DR, et al. Long-term results of reoperation for left atrioventricular valve regurgitation after correction of atrioventricular septal defects. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 849-855. PMID: [22265201](#)
662. Bové T, Strubbe I, Vandekerckhove K, et al. Surgical repair of atrioventricular septal defects: incidence and mode of failure of the left atrioventricular valve. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018; 27: 42-47. PMID: [29425297](#)
663. Pontaiiller M, Kalfa D, Garcia E, et al. Reoperations for left atrioventricular valve dysfunction after repair of atrioventricular septal defect. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 557-563. PMID: [23886992](#)
664. Prifti E, Bonacchi M, Baboci A, et al. Surgical outcome of reoperation due to left atrioventricular valve regurgitation after previous correction of complete atrioventricular septal defect. *J Card Surg* 2013; 28: 756-763. PMID: [24224745](#)
665. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135: e1159-e1195. PMID: [28298458](#)
666. 日本循環器学会 / 日本胸部外科学会 / 日本血管外科学会. 他. 弁膜症治療のガイドライン (2020年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Izumi_Eishi.pdf
667. Sugimoto K, d'Udekem Y, Konstantinov IE, et al. Mid-term outcome with pericardial patch augmentation for redo left atrioventricular valve repair in atrioventricular septal defect. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 157-166. PMID: [25669648](#)
668. Günther T, Mazzitelli D, Schreiber C, et al. Mitral-valve replacement in children under 6 years of age. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 426-430. PMID: [10773566](#)
669. Tlaskal T, Gebauer R, Gilik J, et al. Experience with the surgical treatment of atrioventricular septal defect with left ventricular outflow tract obstruction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18: 789-796. PMID: [24585256](#)
670. Pontaiiller M, Capderou A, Lebret E, et al. Subaortic Area at Risk for Development of Obstruction After Surgical Repair of Atrioventricular Septal Defect: Myth or Reality? *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015; 6: 407-412. PMID: [26180156](#)
671. Overman DM. Reoperation for left ventricular outflow tract obstruction after repair of atrioventricular septal. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2014; 17: 43-47. PMID: [24725716](#)
672. Wernovsky G, Anderson RH. Anderson's Pediatric Cardiology, 4th edn. Elsevier, 2020.
673. Samánek M, Benesová D, Goetzová J, et al. Distribution of age at death in children with congenital heart disease who died before the age of 15. *Br Heart J* 1988; 59: 581-585. PMID: [3382571](#)
674. Craig JM, Darling RC, Rothney WB. Total pulmonary venous drainage into the right side of the heart; report of 17 autopsied cases not associated with other major cardiovascular anomalies. *Lab Invest* 1957; 6: 44-64. PMID: [13386206](#)
675. Hancock Friesen CL, Zurakowski D, Thiagarajan RR, et al. Total anomalous pulmonary venous connection: An analysis of current management strategies in a single institution. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 596-606. PMID: [15680843](#)
676. Heinemann MK, Hanley FL, Van Praagh S, et al. Total anomalous pulmonary venous drainage in newborns with visceral heterotaxy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 88-91. PMID: [8279925](#)
677. Kirklin JK, Kouchoukos NT, et al. Kirklin/Barrat-Boyes Cardiac Surgery, 4th edn. Saunders, 2012.
678. Wu Y, Xin L, Zhou Y, et al. Is Sutureless Technique Beneficial in the Primary Repair of Total Anomalous Pulmonary Venous Connection? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Cardiol* 2019; 40: 881-891. PMID: [30196381](#)
679. Kobayashi D, Forbes TJ, Aggarwal S. Palliative stent placement in vertical vein in a 1.4 kg infant with obstructed supracardiac total anomalous pulmonary venous connection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82: 574-580. PMID: [22927159](#)
680. Seale AN, Uemura H, Webber SA, et al. British Congenital Cardiac Association. Total anomalous pulmonary venous connection: Outcome of postoperative pulmonary venous obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 1255-1262. PMID: [22892140](#)
681. Karamlou T, Gurofsky R, Al Sukhni E, et al. Factors associated with mortality and reoperation in 377 children with total anomalous pulmonary venous connection. *Circulation* 2007; 115: 1591-1598. PMID: [17353446](#)
682. White BR, Ho DY, Faerber JA, et al. Repair of Total Anomalous Pulmonary Venous Connection: Risk Factors for Postoperative Obstruction. *Ann Thorac Surg* 2019; 108: 122-129. PMID: [30885849](#)
683. Devaney EJ, Chang AC, Ohye RG, et al. Management of congenital and acquired pulmonary vein stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 992-996. PMID: [16488708](#)
684. Lacour-Gayet F. Surgery for pulmonary venous obstruction after repair of total anomalous pulmonary venous return. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2006; 9: 45-50. PMID: [16638547](#)
685. Najm HK, Caldarone CA, Smallhorn J, et al. A sutureless technique for the relief of pulmonary vein stenosis with the use of in situ pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 468-470. PMID: [9475545](#)
686. Hickey EJ, Caldarone CA. Surgical management of post-repair pulmonary vein stenosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2011; 14: 101-108. PMID: [21444056](#)
687. Balasubramanian S, Marshall AC, Gauvreau K, et al. Outcomes after stent implantation for the treatment of congenital and postoperative pulmonary vein stenosis in children. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 109-117. PMID: [22253356](#)
688. Khan A, Qureshi AM, Justino H. Comparison of drug eluting versus bare metal stents for pulmonary vein stenosis in childhood. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 94: 233-242. PMID: [31067002](#)
689. Yamaki S, Tsunemoto M, Shimada M, et al. Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in total anomalous pulmonary venous connection in sixty infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 728-735. PMID: [1513162](#)
690. Bando K, Turrentine MW, Ensing GJ, et al. Surgical management of total anomalous pulmonary venous connection. Thirty-year trends. *Circulation* 1996; 94 Suppl: II12-II16. PMID: [8901712](#)
691. Sykes MC, Ireland C, McSweeney JE, et al. The impact of right ventricular pressure and function on survival in patients with pulmonary vein stenosis. *Pulm Circ* 2018; 8: 1-6. PMID: [29708022](#)
692. Saxena A, Fong LV, Lamb RK, et al. Cardiac arrhythmias after surgical correction of total anomalous pulmonary venous connection: Late follow-up. *Pediatr Cardiol* 1991; 12: 89-91. PMID: [1866343](#)
693. Tanel RE, Kirshbom PM, Paridon SM, et al. Long-term noninvasive arrhythmia assessment after total anomalous pulmonary venous connection repair. *Am Heart J* 2007; 153: 267-274. PMID: [17239688](#)
694. Voet A, Rega F, de Bruaene AV, et al. Long-term outcome after treatment of isolated pulmonary valve stenosis. *Int J Cardiol* 2012; 156: 11-15. PMID: [21078529](#)
695. Hayes CJ, Gersony WM, Driscoll DJ, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with pulmonary valvar stenosis. *Circulation* 1993; 87 Suppl: I28-I37. PMID: [8425320](#)
696. Liu S, Xu X, Liu G, et al. Comparison of immediate and long-term results between the single balloon and inoue balloon techniques for percutaneous pulmonary valvuloplasty. *Heart Lung Circ* 2015; 24: 40-45. PMID: [25023378](#)
697. Ananthakrishna A, Balasubramonium VR, Thazhath HK, et al. Balloon pulmonary valvuloplasty in adults: Immediate and long-term outcomes. *J Heart Valve Dis* 2014; 23: 511-515. PMID: [25803978](#)
698. Devanagondi R, Peck D, Sagi J, et al. Long-Term Outcomes of Balloon Valvuloplasty for Isolated Pulmonary Valve Stenosis. *Pediatr Cardiol* 2017; 38: 247-254. PMID: [27826708](#)
699. Lewis JM, Montero AC, Kinard SA Jr, et al. Hemodynamic Response to Exercise in Isolated Pulmonic Stenosis. *Circulation* 1964; 29: 854-861. PMID: [14172094](#)
700. Luijnenburg SE, de Koning WB, Romeih S, et al. Exercise capacity

- and ventricular function in patients treated for isolated pulmonary valve stenosis or tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2012; 158: 359-363. PMID: [22871643](#)
701. Larios G, Yim D, Dragulescu A, et al. Right ventricular function in patients with pulmonary regurgitation with versus without tetralogy of Fallot. *Am Heart J* 2019; 213: 8-17. PMID: [31071505](#)
702. Bergersen L, Gauvreau K, Justino H, et al. Randomized trial of cutting balloon compared with high-pressure angioplasty for the treatment of resistant pulmonary artery stenosis. *Circulation* 2011; 124: 2388-2396. PMID: [22042887](#)
703. Amano M, Izumi C, Hayama Y, et al. Surgical Outcomes and Post-operative Prognosis Beyond 10 Years for Double-Chambered Right Ventricle. *Am J Cardiol* 2015; 116: 1431-1435. PMID: [26358511](#)
704. Kahr PC, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, et al. Long-term natural history and postoperative outcome of double-chambered right ventricle: Experience from two tertiary adult congenital heart centres and review of the literature. *Int J Cardiol* 2014; 174: 662-668. PMID: [24836684](#)
705. Hachiro Y, Takagi N, Koyanagi T, et al. Repair of double-chambered right ventricle: surgical results and long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1520-1522. PMID: [11722036](#)
706. Ebstein W. Ueber einen sehr seltenen Fall von Insufficienz der Valvula tricuspidalis bedingt durch eine angeborene hochgradige Missbildung derselben. *Arch Anat Physiol* 1866; 33: 238-254.
707. Paranon S, Acar P. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: from fetus to adult: congenital heart disease. *Heart* 2008; 94: 237-243. PMID: [18195130](#)
708. Celermajer DS, Bull C, Till JA, et al. Ebstein's anomaly: Presentation and outcome from fetus to adult. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 170-176. PMID: [8277076](#)
709. Kasahara S. Ebstein's Anomaly in the Adult: Timing for Surgical Intervention in Adult Population. In: Masuda M, Niwa K, editors. *Adult Congenital Heart Disease: focusing on intervention*. Springer Nature, 2017: 225-239.
710. Kawabata T, Kasahara S, Arai S, et al. Right ventricular exclusion for a neonatal patient with Ebstein anomaly: A free wall resection of the right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1582-1584. PMID: [21719034](#)
711. Sarris GE, Giannopoulos NM, Tsoutsinos AJ, et al. Results of surgery for Ebstein anomaly: A multicenter study from the European Congenital Heart Surgeons Association. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 50-57. PMID: [16798302](#)
712. Badiu CC, Schreiber C, Hörer J, et al. Early timing of surgical intervention in patients with Ebstein's anomaly predicts superior long-term outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 186-192. PMID: [19695893](#)
713. Holst KA, Dearani JA, Said S, et al. Improving results of surgery for Ebstein anomaly: Where are we after 235 cone repairs? *Ann Thorac Surg* 2018; 105: 160-168. PMID: [29174783](#)
714. Chowdhury UK, Airan B, Talwar S, et al. One and one-half ventricle repair: Results and concerns. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2293-2300. PMID: [16305892](#)
715. Liu J, Qiu L, Zhu Z, et al. Cone reconstruction of the tricuspid valve in Ebstein anomaly with or without one and a half ventricle repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1178-1183. PMID: [21320712](#)
716. Kiziltan HT, Theodoro DA, Warnes CA, et al. Late results of bioprosthetic tricuspid valve replacement in Ebstein's anomaly. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1539-1545. PMID: [9875748](#)
717. Boston US, Dearani JA, O'Leary PW, et al. Tricuspid valve repair for Ebstein's anomaly in young children: A 30-year experience. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 690-696. PMID: [16427875](#)
718. Chen JM, Mosca RS, Altmann K, et al. Early and medium-term results for repair of Ebstein anomaly. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 990-999. PMID: [15052195](#)
719. Brown ML, Dearani JA, Danielson GK, et al. Comparison of the outcome of porcine bioprosthetic versus mechanical prosthetic replacement of the tricuspid valve in the Ebstein anomaly. *Am J Cardiol* 2009; 103: 555-561. PMID: [19195520](#)
720. Khositseth A, Danielson GK, Dearani JA, et al. Supraventricular tachyarrhythmias in Ebstein anomaly: Management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 826-833. PMID: [15573066](#)
721. Chopra S, Suri V, Aggarwal N, et al. Ebstein's anomaly in pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36: 278-283. PMID: [20492377](#)
722. Bartlett HL, Atkins DL, Burns TL, et al. Early outcomes of tricuspid valve replacement in young children. *Circulation* 2007; 115: 319-325. PMID: [17200445](#)
723. Chauvaud SM, Brancaccio G, Carpentier AF. Cardiac arrhythmia in patients undergoing surgical repair of Ebstein's anomaly. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1547-1552. PMID: [11383798](#)
724. Bockeria L, Golukhova E, Dadasheva M, et al. Advantages and disadvantages of one-stage and two-stage surgery for arrhythmias and Ebstein's anomaly. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 536-540. PMID: [16179193](#)
725. Chetaille P, Walsh EP, Triedman JK. Outcomes of radiofrequency catheter ablation of atrioventricular reciprocating tachycardia in patients with congenital heart disease. *Heart Rhythm* 2004; 1: 168-173. PMID: [15851148](#)
726. Iturralde P, Nava S, Sálca G, et al. Electrocardiographic characteristics of patients with Ebstein's anomaly before and after ablation of an accessory atrioventricular pathway. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 1332-1336. PMID: [17239096](#)
727. Garrigue S, Barold SS, Hocini M, et al. Transvenous left atrial and left ventricular pacing in Ebstein's anomaly with severe interatrial conduction block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1032-1035. PMID: [11449581](#)
728. Neijenhuis RML, Tsang VT, Marek J, et al. Cone reconstruction for Ebstein anomaly: Late biventricular function and possible remodeling. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 161: 1097-1108. PMID: [33293067](#)
729. van der Ven JPG, van den Bosch E, Bogers AJCC, et al. Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot. *F1000Res* 2019; 8: 1530. PMID: [31508203](#)
730. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, et al. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1068-1074. PMID: [15028368](#)
731. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993; 329: 593-599. PMID: [7688102](#)
732. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, et al. Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1374-1383. PMID: [9350942](#)
733. Discigil B, Dearani JA, Puga FJ, et al. Late pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 344-351. PMID: [11174741](#)
734. Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, et al. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot: Are we operating too late? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1670-1675. PMID: [11079675](#)
735. Hazeekamp MG, Kurvers MM, Schoof PH, et al. Pulmonary valve insertion late after repair of Fallot's tetralogy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 667-670. PMID: [11343950](#)
736. Ghez O, Tsang VT, Frigiola A, et al. Right ventricular outflow tract reconstruction for pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot. Preliminary results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 654-658. PMID: [17267236](#)
737. Larsen SH, Dimopoulos K, Gatzoulis MA, et al. Surgical and percutaneous pulmonary valve replacement in England over the past two decades. *Heart* 2019; 105: 932-937. PMID: [30700516](#)
738. Knauth AL, Gauvreau K, Powell AJ, et al. Ventricular size and function assessed by cardiac MRI predict major adverse clinical outcomes late after tetralogy of Fallot repair. *Heart* 2008; 94: 211-216. PMID: [17135219](#)
739. Buechel ER, Dave HH, Kellenberger CJ, et al. Remodelling of the right ventricle after early pulmonary valve replacement in children with repaired tetralogy of Fallot: assessment by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2005; 26: 2721-2727. PMID: [16214832](#)
740. Oosterhof T, Meijboom FJ, Vliegen HW, et al. Long-term follow-up of homograft function after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. *Eur Heart J* 2006; 27: 1478-1484. PMID: [16707545](#)
741. Frigiola A, Tsang V, Bull C, et al. Biventricular response after pulmonary valve replacement for right ventricular outflow tract dysfunction: Is age a predictor of outcome? *Circulation* 2008; 118 Suppl: S182-S190. PMID: [18824753](#)
742. Ta HT, Critser PJ, Alsaied T, et al. Modified Ventricular Global Function Index Correlates With Exercise Capacity in Repaired Tetralogy of Fallot. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016308. PMID: [32633206](#)
743. McRae ME, Coleman B, Atz TW, et al. Patient outcomes after transcatheter and surgical pulmonary valve replacement for pulmonary regurgitation in patients with repaired tetralogy of Fallot: A quasi-meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2017; 16: 539-553. PMID: [28756698](#)
744. Eyskens B, Reybrouck T, Bogaert J, et al. Homograft insertion for pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of fallot improves cardiorespiratory exercise performance. *Am J Cardiol* 2000; 85:

- 221-225. PMID: [10955381](#)
745. Warner KG, O'Brien PK, Rhodes J, et al. Expanding the indications for pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of fallot. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1066-1071. PMID: [14529986](#)
746. Gengsakul A, Harris L, Bradley TJ, et al. The impact of pulmonary valve replacement after tetralogy of Fallot repair: a matched comparison. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 462-468. PMID: [17627832](#)
747. Harrild DM, Berul CI, Cecchin F, et al. Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot: Impact on survival and ventricular tachycardia. *Circulation* 2009; 119: 445-451. PMID: [19139389](#)
748. Romeo JLR, Takkenberg JJM, Cuypers JAAE, et al. Timing of pulmonary valve replacement in patients with corrected Fallot to prevent QRS prolongation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; 58: 559-566. PMID: [32191321](#)
749. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004; 25: 1940-1965. PMID: [15522474](#)
750. Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W, et al. Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. *Circulation* 2006; 113: 405-413. PMID: [16432072](#)
751. Samyn MM, Powell AJ, Garg R, et al. Range of ventricular dimensions and function by steady-state free precession cine MRI in repaired tetralogy of Fallot: Right ventricular outflow tract patch vs. conduit repair. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 934-940. PMID: [17896382](#)
752. Wald RM, Redington AN, Pereira A, et al. Refining the assessment of pulmonary regurgitation in adults after tetralogy of Fallot repair: should we be measuring regurgitant fraction or regurgitant volume? *Eur Heart J* 2009; 30: 356-361. PMID: [19164336](#)
753. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, et al. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 31: 794-805. PMID: [20067914](#)
754. Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; 13: 9. PMID: [21251297](#)
755. Therrien J, Provost Y, Merchant N, et al. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *Am J Cardiol* 2005; 95: 779-782. PMID: [15757612](#)
756. Geva T, Gauvreau K, Powell AJ, et al. Randomized trial of pulmonary valve replacement with and without right ventricular remodeling surgery. *Circulation* 2010; 122 Suppl: S201-S208. PMID: [20837914](#)
757. Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, et al. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation* 2007; 116: 1290-1305. PMID: [17846343](#)
758. Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, et al. Ionizing radiation in cardiac imaging: A science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation* 2009; 119: 1056-1065. PMID: [19188512](#)
759. Heng EL, Gatzoulis MA, Uebing A, et al. Immediate and Midterm Cardiac Remodeling After Surgical Pulmonary Valve Replacement in Adults With Repaired Tetralogy of Fallot: A Prospective Cardiovascular Magnetic Resonance and Clinical Study. *Circulation* 2017; 136: 1703-1713. PMID: [29084778](#)
760. Silversides CK, Kiess M, Beauchesne L, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: Outflow tract obstruction, coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot, Ebstein anomaly and Marfan's syndrome. *Can J Cardiol* 2010; 26: e80-e97. PMID: [20352138](#)
761. Horlick EM, Haas NA. Percutaneous Pulmonary Valve Replacement: What a Difference a Day Makes. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2859-2861. PMID: [33303075](#)
762. Shahanavaz S, Zahn EM, Levi DS, et al. Transcatheter Pulmonary Valve Replacement With the Sapien Prosthesis. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2847-2858. PMID: [33303074](#)
763. Gatzoulis MA, Elliott JT, Guru V, et al. Right and left ventricular systolic function late after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1352-1357. PMID: [11113412](#)
764. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH 3rd, et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 2607-2652. PMID: [21536996](#)
765. 越後茂之. 先天性心疾患における大血管狭窄に対するカテーテルインターベンションによる拡大術の短・長期予後に関する多施設共同研究. 厚生労働科学研究平成14年度-平成16年度総合研究報告. 2005: 3-12.
766. Ghai A, Silversides C, Harris L, et al. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1675-1680. PMID: [12427422](#)
767. Atallah J, Gonzalez Corcia MC, Walsh EP. Ventricular Arrhythmia and Life-Threatening Events in Patients With Repaired Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2020; 132: 126-132. PMID: [32778337](#)
768. Deanfield JE, McKenna WJ, Presbitero P, et al. Ventricular arrhythmia in unrepaired and repaired tetralogy of Fallot. Relation to age, timing of repair, and haemodynamic status. *Br Heart J* 1984; 52: 77-81. PMID: [6743425](#)
769. Joffe H, Georgakopoulos D, Celermajer DS, et al. Late ventricular arrhythmia is rare after early repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1146-1150. PMID: [8144781](#)
770. Jonsson H, Ivert T, Brodin LA, et al. Late sudden deaths after repair of tetralogy of Fallot: Electrocardiographic findings associated with survival. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 29: 131-139. PMID: [8614781](#)
771. Maury P, Sacher F, Rollin A, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in tetralogy of Fallot. *Arch Cardiovasc Dis* 2017; 110: 354-362. PMID: [28222965](#)
772. Possner M, Tseng SY, Alahdab F, et al. Risk Factors for Mortality and Ventricular Tachycardia in Patients With Repaired Tetralogy of Fallot: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2020; 36: 1815-1825. PMID: [32416063](#)
773. Padalino MA, Cavalli G, Albanese SB, et al. Long-term outcomes following transatrial versus transventricular repair on right ventricular function in tetralogy of Fallot. *J Card Surg* 2017; 32: 712-720. PMID: [29143377](#)
774. Dietl CA, Cazzaniga ME, Dubner SJ, et al. Life-threatening arrhythmias and RV dysfunction after surgical repair of tetralogy of Fallot. Comparison between transventricular and transatrial approaches. *Circulation* 1994; 90: II7-II12. PMID: [7955286](#)
775. Ye XT, Buratto E, Konstantinov IE, et al. Does transatrial-transpulmonary approach improve outcomes compared with transventricular approach in non-neonatal patients undergoing tetralogy of Fallot repair? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 29: 960-966. PMID: [31504535](#)
776. Mohamed I, Stamm R, Keenan R, et al. Assessment of Disease Progression in Patients With Repaired Tetralogy of Fallot Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review. *Heart Lung Circ* 2020; 29: 1613-1620. PMID: [32653300](#)
777. Waldmann V, Bouzeman A, Duthoit G, et al. DAI-T4F Investigators. Long-Term Follow-Up of Patients With Tetralogy of Fallot and Implantable Cardioverter Defibrillator: The DAI-T4F Nationwide Registry. *Circulation* 2020; 142: 1612-1622. PMID: [32998542](#)
778. Slater TA, Cupido B, Parry H, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy to reduce sudden cardiac death in adults with congenital heart disease: A registry study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020; 31: 2086-2092. PMID: [32583559](#)
779. Ishizaka T, Ichikawa H, Sawa Y, et al. Prevalence and optimal management strategy for aortic regurgitation in tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1080-1086. PMID: [15541966](#)
780. Shiina Y, Murakami T, Kawamatsu N, et al. Aortopathy in adults with tetralogy of Fallot has a negative impact on the left ventricle. *Int J Cardiol* 2017; 228: 380-384. PMID: [27866031](#)
781. Woudstra OI, Bokma JP, Winter MM, et al. Clinical course of tricuspid regurgitation in repaired tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2017; 243: 191-193. PMID: [28601469](#)
782. Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. *JAMA* 1998; 279: 599-603. PMID: [9486754](#)
783. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association: A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736-1754. PMID: [17446442](#)
784. Lev M, Bharati S, Meng CC, et al. A concept of double-outlet right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 271-281. PMID: [5048382](#)
785. Van Praagh R, Pérez-Trevino C, Reynolds JL, et al. Double outlet right ventricle {S,D,L} with subaortic ventricular septal defect and pulmonary stenosis. Report of six cases. *Am J Cardiol* 1975; 35: 42-53. PMID: [1109246](#)

786. Uemura H, Yagihara T, Kawashima Y, et al. Coronary arterial anatomy in double-outlet right ventricle with subpulmonary VSD. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 591-597. PMID: [7887695](#)
787. 上村秀樹, 八木原俊克. 両大血管右室起始. 別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.13 循環器症候群 II 1996: 344-347.
788. Serraf A, Lacour-Gayet F, Houyel L, et al. Subaortic obstruction in double outlet right ventricles. Surgical considerations for anatomic repair. *Circulation* 1993; 88: II177-II182. PMID: [8222151](#)
789. Kleinert S, Sano T, Weintraub RG, et al. Anatomic features and surgical strategies in double-outlet right ventricle. *Circulation* 1997; 96: 1233-1239. PMID: [9286954](#)
790. Serraf A, Nakamura T, Lacour-Gayet F, et al. Surgical approaches for double-outlet right ventricle or transposition of the great arteries associated with straddling atrioventricular valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 527-535. PMID: [8601966](#)
791. Takeuchi K, McGowan FX Jr, Moran AM, et al. Surgical outcome of double-outlet right ventricle with subpulmonary VSD. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 49-53. PMID: [11216809](#)
792. Aoki M, Forbess JM, Jonas RA, et al. Result of biventricular repair for double-outlet right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 338-350. PMID: [8302052](#)
793. Mavroudis C, Jacobs JP. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: overview and minimum dataset. *Ann Thorac Surg* 2000; 69 Suppl: S2-17. PMID: [10798411](#)
794. Artrip JH, Sauer H, Campbell DN, et al. Biventricular repair in double outlet right ventricle: surgical results based on the STS-EACTS International Nomenclature classification. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 545-550. PMID: [16495067](#)
795. Mavroudis C, Backer CL, Muster AJ, et al. Taussig-Bing anomaly: Arterial switch versus Kawashima intraventricular repair. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1330-1338. PMID: [8633936](#)
796. Kawashima Y, Matsuda H, Yagihara T, et al. Intraventricular repair for Taussig-Bing anomaly. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 591-597. PMID: [8468993](#)
797. Kawashima Y, Matsuda H, Taniguchi K, et al. Additional aortopulmonary anastomosis for subaortic obstruction in the Rastelli-type repair for the Taussig-Bing malformation. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 662-664. PMID: [3689049](#)
798. Lecompte Y. Réparation à l'Etage Ventriculaire - The REV procedure: Technique and clinical results. *Cardiol Young* 1991; 1: 63-70. PMID: [21114883](#)
799. Yamagishi M, Shuntoh K, Matsushita T, et al. Half-turned truncal switch operation for complete transposition of the great arteries with ventricular septal defect and pulmonary stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 966-968. PMID: [12698169](#)
800. Hightower BM, Barcia A, Barger LM Jr, et al. Double-outlet right ventricle with transposed great arteries and subpulmonary ventricular septal defect: The Taussig-Bing malformation. *Circulation* 1969; 39 Suppl: I207-I213. PMID: [5792975](#)
801. Masuda M, Kado H, Shiokawa Y, et al. Clinical results of arterial switch operation for double-outlet right ventricle with subpulmonary VSD. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 283-288. PMID: [10333024](#)
802. Tchervenkov CI, Marelli D, Béland MJ, et al. Institutional experience with a protocol of early primary repair of double-outlet right ventricle. *Ann Thorac Surg* 1995; 60 Suppl: S610-S613. PMID: [8604947](#)
803. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2007年度合同研究班報告): 心疾患患者の学校, 職域, スポーツにおける運動許容条件に関するガイドライン (2008年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2008_nagashima_h.pdf
804. Belli E, Serraf A, Lacour-Gayet F, et al. Surgical treatment of subaortic stenosis after biventricular repair of double-outlet right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1570-1580. PMID: [8975849](#)
805. Soszyn N, Fricke TA, Wheaton GR, et al. Outcomes of the arterial switch operation in patients with Taussig-Bing anomaly. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 673-679. PMID: [21801920](#)
806. Brown JW, Ruzmetov M, Okada Y, et al. Surgical results in patients with double outlet right ventricle: A 20-year experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1630-1635. PMID: [11722056](#)
807. Kawahira Y, Yagihara T, Uemura H, et al. Ventricular outflow tracts after Kawashima intraventricular rerouting for double outlet right ventricle with subpulmonary ventricular septal defect. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 26-31. PMID: [10456398](#)
808. Uemura H, Yagihara T, Kadohama T, et al. Repair of double outlet right ventricle with doubly-committed ventricular septal defect. *Cardiol Young* 2001; 11: 415-419. PMID: [11558951](#)
809. Belli E, Serraf A, Lacour-Gayet F, et al. Double-outlet right ventricle with non-committed ventricular septal defect. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 747-752. PMID: [10431853](#)
810. Boone RH, Webb JG, Horlick E, et al. Transcatheter pulmonary valve implantation using the Edwards SAPIENTM transcatheter heart valve. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75: 286-294. PMID: [19924775](#)
811. Mah DY, Alexander ME, Cecchin F, et al. The electroanatomic mechanisms of atrial tachycardia in patients with tetralogy of Fallot and double outlet right ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 1013-1017. PMID: [21539636](#)
812. Furushima H, Chinushi M, Sugiura H, et al. Ventricular tachycardia late after repair of congenital heart disease: efficacy of combination therapy with radiofrequency catheter ablation and class III antiarrhythmic agents and long-term outcome. *J Electrocardiol* 2006; 39: 219-224. PMID: [16580423](#)
813. Izumi G, Yokoshiki H, Takeda A. Point catheter ablation of macro-re-entrant ventricular tachycardia in a patient after surgical repair for double-outlet right ventricle. *Cardiol Young* 2017; 27: 996-999. PMID: [28077188](#)
814. Yamada T, Lau YR, McElderry HT, et al. Ventricular tachycardia with an outflow tract septal origin after repair of double outlet right ventricle. *Circ J* 2008; 72: 496-499. PMID: [18296854](#)
815. Samyn S, Morissens M, Sanoussi A, et al. Implantation of a stent in a stenotic conduit between the left ventricle and aorta in a patient undergone surgery for a double outlet right ventricle. *J Transl Int Med* 2018; 6: 194-197. PMID: [30637208](#)
816. Szymański P, Klisiewicz A, Lubiszewska B, et al. Factors associated with the presence of tricuspid valve regurgitation in patients with systemic right ventricles following atrial switch. *Cardiol J* 2010; 17: 29-34. PMID: [20104454](#)
817. Brida M, Diller GP, Gatzoulis MA. Systemic Right Ventricle in Adults With Congenital Heart Disease: Anatomic and Phenotypic Spectrum and Current Approach to Management. *Circulation* 2018; 137: 508-518. PMID: [29378757](#)
818. Takeuchi D, Nakanishi T, Tomimatsu H, et al. Evaluation of right ventricular performance long after the atrial switch operation for transposition of the great arteries using the Doppler Tei index. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 78-83. PMID: [16132297](#)
819. Haemmerli M, Bolens M, Friedli B. Electrophysiological studies after the Mustard and Senning operations for complete transposition. Do they have prognostic value? *Int J Cardiol* 1990; 27: 167-173. PMID: [2365504](#)
820. Venkatesh P, Evans AT, Maw AM, et al. Predictors of Late Mortality in D-Transposition of the Great Arteries After Atrial Switch Repair: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012932. PMID: [31642369](#)
821. Houck CA, Teuwen CP, Bogers AJ, et al. Atrial tachyarrhythmias after atrial switch operation for transposition of the great arteries: Treating old surgery with new catheters. *Heart Rhythm* 2016; 13: 1731-1738. PMID: [27018378](#)
822. Haas F, Wottke M, Popper H, et al. Long-term survival and functional follow-up in patients after the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1692-1697. PMID: [10585044](#)
823. Daebritz SH, Nollert G, Sachweh JS, et al. Anatomical risk factors for mortality and cardiac morbidity after arterial switch operation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1880-1886. PMID: [10892941](#)
824. Losay J, Touchot A, Serraf A, et al. Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation* 2001; 104 Suppl: I121-I126. PMID: [11568042](#)
825. Brown JW, Park HJ, Turrentine MW. Arterial switch operation: factors impacting survival in the current era. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1978-1984. PMID: [11426778](#)
826. Hutter PA, Kreb DL, Mantel SF, et al. Twenty-five years' experience with the arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 790-797. PMID: [12324738](#)
827. Prifti E, Crucean A, Bonacchi M, et al. Early and long term outcome of the arterial switch operation for transposition of the great arteries: predictors and functional evaluation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 864-873. PMID: [12467806](#)
828. Yasui H, Yonenaga K, Kado H, et al. Arterial switch operation for transposition of the great arteries: surgical techniques to avoid complications. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1992; 33: 511-517. PMID: [1527161](#)
829. Prêtre R, Tamisier D, Bonhoeffer P, et al. Results of the arterial switch operation in neonates with transposed great arteries. *Lancet* 2001; 357: 1826-1830. PMID: [11410190](#)
830. Kazui T, Osada H, Fujita H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2004: Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 363-385. PMID: [16972646](#)

831. Williams WG, McCrindle BW, Ashburn DA, et al. Outcomes of 829 neonates with complete transposition of the great arteries 12-17 years after repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 1-10. PMID: [12853039](#)
832. Masuda M, Kado H, Kajihara N, et al. Early and late results of total correction of congenital cardiac anomalies in infancy. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49: 497-503. PMID: [11552275](#)
833. Dibardino DJ, Allison AE, Vaughn WK, et al. Current expectations for newborns undergoing the arterial switch operation. *Ann Surg* 2004; 239: 588-598. PMID: [15082962](#)
834. Jacobs JP, Jacobs ML, Maruszewski B, et al. Current status of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery and the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2278-2284. PMID: [16305889](#)
835. Yamaguchi M, Hosokawa Y, Imai Y, et al. Early and midterm results of the arterial switch operation for transposition of the great arteries in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 261-269. PMID: [2385123](#)
836. Massin MM. Midterm results of the neonatal arterial switch operation. A review. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40: 517-522. PMID: [10532208](#)
837. Sharma R, Choudhary SK, Bhan A, et al. Late outcome after arterial switch operation for complete transposition of great arteries with left ventricular outflow tract obstruction. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1986-1991. PMID: [12643384](#)
838. McMahon CJ, Ravekes WJ, Smith EO, et al. Risk factors for neo-aortic root enlargement and aortic regurgitation following arterial switch operation. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 329-335. PMID: [14727099](#)
839. Formigari R, Toscano A, Giardini A, et al. Prevalence and predictors of neo-aortic regurgitation after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1753-1759. PMID: [14688683](#)
840. Hourihan M, Colan SD, Wernovsky G, et al. Growth of the aortic anastomosis, annulus, and root after the arterial switch procedure performed in infancy. *Circulation* 1993; 88: 615-620. PMID: [8339425](#)
841. van der Palen RLF, van der Bom T, Dekker A, et al. Progression of aortic root dilatation and aortic valve regurgitation after the arterial switch operation. *Heart* 2019; 105: 1732-1740. PMID: [31292191](#)
842. Lalezari S, Hazekamp MG, Bartelings MM, et al. Pulmonary artery remodeling in transposition of the great arteries: Relevance for neo-aortic root dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1053-1060. PMID: [14566246](#)
843. Lange R, Cleuziou J, Hörer J, et al. Risk factors for aortic insufficiency and aortic valve replacement after the arterial switch operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 711-717. PMID: [18684635](#)
844. Mohammadi S, Serraf A, Belli E, et al. Left-sided lesions after anatomic repair of transposition of the great arteries, ventricular septal defect, and coarctation: Surgical factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 44-52. PMID: [15224020](#)
845. Losay J, Touchot A, Capderou A, et al. Aortic valve regurgitation after arterial switch operation for transposition of the great arteries: Incidence, risk factors, and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2057-2062. PMID: [16697325](#)
846. Colan SD, Boutin C, Castañeda AR, et al. Status of the left ventricle after arterial switch operation for transposition of the great arteries: Hemodynamic and echocardiographic evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 311-321. PMID: [7853884](#)
847. Massin MM, Nitsch GB, Däbritz S, et al. Angiographic study of aorta, coronary arteries, and left ventricular performance after neonatal arterial switch operation for simple transposition of the great arteries. *Am Heart J* 1997; 134: 298-305. PMID: [9313611](#)
848. Yatsunami K, Nakazawa M, Kondo C, et al. Small left coronary arteries after arterial switch operation for complete transposition. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 746-750. PMID: [9307468](#)
849. Bengel FM, Hauser M, Duvernoy CS, et al. Myocardial blood flow and coronary flow reserve late after anatomical correction of transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1955-1961. PMID: [9857878](#)
850. Yates RW, Marsden PK, Badawi RD, et al. Evaluation of myocardial perfusion using positron emission tomography in infants following a neonatal arterial switch operation. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 111-118. PMID: [10754077](#)
851. Hauser M, Bengel FM, Kühn A, et al. Myocardial blood flow and flow reserve after coronary reimplantation in patients after arterial switch and Ross operation. *Circulation* 2001; 103: 1875-1880. PMID: [11294806](#)
852. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2001-2002年度合同研究班報告): 心疾患患者の学校, 職域, スポーツにおける運動許容条件に関するガイドライン. *Circ J* 2003; 67 Suppl IV: 1261-1308.
853. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2000-2001年度合同研究班報告): 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン. *Circ J* 2002; 66 Suppl IV: 1261-1323.
854. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, et al. Surgical intervention criteria for thoracic aortic aneurysms: A study of growth rates and complications. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1922-1926. PMID: [10391339](#)
855. Alexi-Meskishvili V, Photiadis J, Nürnberg JH. Replacement of the aortic valve after the arterial switch operation. *Cardiol Young* 2003; 13: 191-193. PMID: [12887077](#)
856. Yoshizumi K, Yagihara T, Uemura H. Approach to the neo-aortic valve for replacement after the arterial switch procedure in patients with complete transposition. *Cardiol Young* 2001; 11: 666-669. PMID: [11813922](#)
857. Hazekamp MG, Schoof PH, Suys BE, et al. Switch back: Using the pulmonary autograft to replace the aortic valve after arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 844-846. PMID: [9375616](#)
858. Imamura M, Drummond-Webb JJ, McCarthy JF, et al. Aortic valve repair after arterial switch operation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 607-608. PMID: [10735707](#)
859. Vricella LA, Williams JA, Ravekes WJ, et al. Early experience with valve-sparing aortic root replacement in children. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1622-1627. PMID: [16242427](#)
860. Ono M, Goerler H, Boethig D, et al. Current surgical management of ascending aortic aneurysm in children and young adults. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1527-1533. PMID: [19853106](#)
861. Serraf A, Roux D, Lacour-Gayet F, et al. Reoperation after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 892-899. PMID: [7475154](#)
862. Spiegelberg SR, Hutter PA, van de Wal HJ, et al. Late re-interventions following arterial switch operations in transposition of the great arteries: Incidence and surgical treatment of postoperative pulmonary stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 7-10. PMID: [7727151](#)
863. Nogi S, McCrindle BW, Boutin C, et al. Fate of the neopulmonary valve after the arterial switch operation in neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 557-562. PMID: [9535441](#)
864. Hövels-Gürich HH, Seghaye MC, Ma Q, et al. Long-term results of cardiac and general health status in children after neonatal arterial switch operation. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 935-943. PMID: [12645720](#)
865. Williams WG, Quaegebeur JM, Kirklin JW, et al. Congenital Heart Surgeons Society. Outflow obstruction after the arterial switch operation: A multiinstitutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 975-990. PMID: [9434693](#)
866. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (1998-1999年度合同研究班報告): 成人先天性心疾患診療ガイドライン. *Jpn Circ J* 2000; 64 Suppl IV: 1167-1204.
867. Gandhi SK, Pigula FA, Siewers RD. Successful late reintervention after the arterial switch procedure. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 88-95. PMID: [11834068](#)
868. Nakanishi T, Matsumoto Y, Seguchi M, et al. Balloon angioplasty for postoperative pulmonary artery stenosis in transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 859-866. PMID: [8354825](#)
869. Mori Y, Nakanishi T, Niki T, et al. Growth of stenotic lesions after balloon angioplasty for pulmonary artery stenosis after arterial switch operation. *Am J Cardiol* 2003; 91: 693-698. PMID: [12633800](#)
870. Formigari R, Santoro G, Guccione P, et al. Treatment of pulmonary artery stenosis after arterial switch operation: Stent implantation vs. balloon angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50: 207-211. PMID: [10842392](#)
871. Tsuda E, Imakita M, Yagihara T, et al. Late death after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Am Heart J* 1992; 124: 1551-1557. PMID: [1462913](#)
872. Angeli E, Formigari R, Pace Napoleone C, et al. Long-term coronary artery outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38: 714-720. PMID: [20452235](#)
873. Sugiyama H, Tsuda E, Ohuchi H, et al. Chronological changes in stenosis of translocated coronary arteries on angiography after the arterial switch operation in children with transposition of the great arteries: comparison of myocardial scintigraphy and angiographic findings. *Cardiol Young* 2016; 26: 638-643. PMID: [25994511](#)
874. Pedra SR, Pedra CA, Abizaid AA, et al. Intracoronary ultrasound assessment late after the arterial switch operation for transposition

- of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2061-2068. PMID: [15963410](#)
875. Pasquali SK, Hasselblad V, Li JS, et al. Coronary artery pattern and outcome of arterial switch operation for transposition of the great arteries: A meta-analysis. *Circulation* 2002; 106: 2575-2580. PMID: [12427654](#)
876. Tamisier D, Ouaknine R, Pouard P, et al. Neonatal arterial switch operation: coronary artery patterns and coronary events. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 810-817. PMID: [9196293](#)
877. Mavroudis C, Backer CL, Duffy CE, et al. Pediatric coronary artery bypass for Kawasaki congenital, post arterial switch, and iatrogenic lesions. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 506-512. PMID: [10475420](#)
878. Bonnet D, Bonhoeffer P, Sidi D, et al. Surgical angioplasty of the main coronary arteries in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 352-357. PMID: [9918977](#)
879. Nair KK, Chan KC, Hickey MS. Arterial switch operation: Successful bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 949-951. PMID: [10750799](#)
880. Prifti E, Bonacchi M, Luisi SV, et al. Coronary revascularization after arterial switch operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 111-113. PMID: [11788276](#)
881. Abhaichand R, Morice MC, Bonnet D, et al. Stent supported angioplasty for coronary arterial stenosis following the arterial switch operation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 56: 278-280. PMID: [12112929](#)
882. Kampmann C, Kuroczynski W, Trübel H, et al. Late results after PTCA for coronary stenosis after the arterial switch procedure for transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1641-1646. PMID: [16242430](#)
883. Raissy O, Bergoend E, Agnoletti G, et al. Late coronary artery lesions after neonatal arterial switch operation: results of surgical coronary revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 894-898. PMID: [17344060](#)
884. Menahem S, Ranjit MS, Stewart C, et al. Cardiac conduction abnormalities and rhythm changes after neonatal anatomical correction of transposition of the great arteries. *Br Heart J* 1992; 67: 246-249. PMID: [1554542](#)
885. Rhodes LA, Wernovsky G, Keane JF, et al. Arrhythmias and intracardiac conduction after the arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 303-310. PMID: [7853883](#)
886. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, et al. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: A 30-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 194-201. PMID: [8996314](#)
887. Helbing WA, Hansen B, Ottenkamp J, et al. Long-term results of atrial correction for transposition of the great arteries: Comparison of Mustard and Senning operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 363-372. PMID: [8041184](#)
888. Graham TP Jr. Congenitally corrected transposition. In: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF, editors. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease*. Churchill Livingstone, 2003: 379-387.
889. Lundstrom U, Bull C, Wyse RK, et al. The natural and "unnatural" history of congenitally corrected transposition. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1222-1229. PMID: [2337032](#)
890. Fischbach PS, Law IH, Serwer GS. Congenitally corrected L-transposition of the great arteries: abnormalities of atrioventricular conduction. *Prog Pediatr Cardiol* 1999; 10: 37-43.
891. Anderson RH. The conduction tissues in congenitally corrected transposition. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1881-1882. PMID: [15172228](#)
892. Yeh T Jr, Connelly MS, Coles JG, et al. Atrioventricular discordance: Results of repair in 127 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 1190-1203. PMID: [10343272](#)
893. Dabizzi RP, Barletta GA, Caprioli G, et al. Coronary artery anatomy in corrected transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 486-491. PMID: [3392344](#)
894. Presbitero P, Somerville J, Rabajoli F, et al. Corrected transposition of the great arteries without associated defects in adult patients: clinical profile and follow up. *Br Heart J* 1995; 74: 57-59. PMID: [7662455](#)
895. Connelly MS, Liu PP, Williams WG, et al. Congenitally corrected transposition of the great arteries in the adult: Functional status and complications. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1238-1243. PMID: [8609349](#)
896. Prieto LR, Hordof AJ, Secic M, et al. Progressive tricuspid valve disease in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Circulation* 1998; 98: 997-1005. PMID: [9737520](#)
897. Imai Y. Double-switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries. In: Karp RB, editor. *Advances in Cardiac surgery*. Volume 9. Mosby, 1997: 65-86.
898. Yagihara T, Kishimoto H, Isobe F, et al. Double switch operation in cardiac anomalies with atrioventricular and ventriculoarterial discordance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 351-358. PMID: [8302053](#)
899. Imai Y, Sawatari K, Hoshino S, et al. Ventricular function after anatomic repair in patients with atrioventricular discordance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1272-1283. PMID: [8176971](#)
900. Duncan BW, Mee RB, Mesia CI, et al. Results of the double switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 11-20. PMID: [12853040](#)
901. Mongeon FP, Connolly HM, Dearani JA, et al. Congenitally corrected transposition of the great arteries: Ventricular function at the time of systemic atrioventricular valve replacement predicts long-term ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2008-2017. PMID: [21565637](#)
902. Myers PO, Bautista-Hernandez V, Baird CW, et al. Tricuspid regurgitation or Ebsteinoid dysplasia of the tricuspid valve in congenitally corrected transposition: Is valvuloplasty necessary at anatomic repair? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 576-580. PMID: [24267780](#)
903. Marathe SP, Jones MI, Ayer J, et al. Congenitally corrected transposition: complex anatomic repair or Fontan pathway? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2017; 25: 432-439. PMID: [28610439](#)
904. Sun J, Brizard C, Winlaw D, et al. Biventricular repair versus Fontan completion for patients with d- or l-transposition of the great arteries with ventricular septal defect and left ventricular outflow tract obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 158: 1158-1167. PMID: [31301903](#)
905. Sano T, Riesenfeld T, Karl TR, et al. Intermediate-term outcome after intracardiac repair of associated cardiac defects in patients with atrioventricular and ventriculoarterial discordance. *Circulation* 1995; 92 Suppl: II272-II278. PMID: [7586423](#)
906. McGrath LB, Kirklin JW, Blackstone EH, et al. Death and other events after cardiac repair in discordant atrioventricular connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 711-728. PMID: [4058044](#)
907. Beauchesne LM, Warnes CA, Connolly HM, et al. Outcome of the unoperated adult who presents with congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 285-290. PMID: [12106933](#)
908. Inoue T, Nishimura T, Murakami A, et al. Four-year paracorporeal left ventricular assist device (LVAD) support for heart failure after Rastelli operation. *J Artif Organs* 2013; 16: 501-503. PMID: [23832714](#)
909. Cohen S, Houyel L, Guillemain R, et al. Temporal trends and changing profile of adults with congenital heart disease undergoing heart transplantation. *Eur Heart J* 2016; 37: 783-789. PMID: [26646701](#)
910. Hiramatsu T. The long-term results of double switch operation and functional repair for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 485-486. PMID: [26141183](#)
911. Brizard CP, Lee A, Zannino D, et al. Long-term results of anatomic correction for congenitally corrected transposition of the great arteries: A 19-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 154: 256-265. PMID: [28476422](#)
912. Hraska V, Vergnat M, Zartner P, et al. Promising Outcome of Anatomic Correction of Corrected Transposition of the Great Arteries. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 650-656. PMID: [28648534](#)
913. Ly M, Belli E, Leobon B, et al. Results of the double switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 879-884. PMID: [19346135](#)
914. Therrien J, Provost Y, Harrison J, et al. Effect of angiotensin receptor blockade on systemic right ventricular function and size: A small, randomized, placebo-controlled study. *Int J Cardiol* 2008; 129: 187-192. PMID: [18672299](#)
915. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Pediatric Carvedilol Study Group. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1171-1179. PMID: [17848651](#)
916. Hsu DT, Zak V, Mahony L, et al. Pediatric Heart Network Investigators. Enalapril in infants with single ventricle: Results of a multicenter randomized trial. *Circulation* 2010; 122: 333-340. PMID: [20625111](#)
917. van der Bom T, Winter MM, Bouma BJ, et al. Effect of valsartan on systemic right ventricular function: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Circulation* 2013; 127: 322-330. PMID: [23247302](#)
918. Caso P, Ascione L, Lange A, et al. Diagnostic value of transesophageal echocardiography in the assessment of congenitally corrected transposition of the great arteries in adult patients. *Am Heart J* 1998; 135: 43-50. PMID: [9453520](#)

919. Salehian O, Schwerzmann M, Merchant N, et al. Assessment of systemic right ventricular function in patients with transposition of the great arteries using the myocardial performance index: Comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2004; 110: 3229-3233. PMID: [15533860](#)
920. Roest AA, Lamb HJ, van der Wall EE, et al. Cardiovascular response to physical exercise in adult patients after atrial correction for transposition of the great arteries assessed with magnetic resonance imaging. *Heart* 2004; 90: 678-684. PMID: [15145879](#)
921. Lewis M, Ginns J, Rosenbaum M. Is systemic right ventricular function by cardiac MRI related to the degree of tricuspid regurgitation in congenitally corrected transposition of the great arteries? *Int J Cardiol* 2014; 174: 586-589. PMID: [24814545](#)
922. Hornung TS, Bernard EJ, Jaeggi ET, et al. Myocardial perfusion defects and associated systemic ventricular dysfunction in congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart* 1998; 80: 322-326. PMID: [9875104](#)
923. Hauser M, Bengel FM, Hager A, et al. Impaired myocardial blood flow and coronary flow reserve of the anatomical right systemic ventricle in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart* 2003; 89: 1231-1235. PMID: [12975428](#)
924. Graham TP Jr, Markham LW. Congenitally corrected transposition of the great arteries. In: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF, editors. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease*, 2nd edn. Elsevier, 2011: 371-377.
925. Khairy P. Defibrillators and cardiac resynchronization therapy in congenital heart disease: evolving indications. *Expert Rev Med Devices* 2008; 5: 267-271. PMID: [18452373](#)
926. Diller GP, Okonko D, Uebing A, et al. Cardiac resynchronization therapy for adult congenital heart disease patients with a systemic right ventricle: analysis of feasibility and review of early experience. *Europace* 2006; 8: 267-272. PMID: [16627452](#)
927. Kadowaki S, Kotani Y, Toh N, et al. The impact of pulmonary artery banding and cardiac resynchronization therapy for the adult patient with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 68: 1024-1026. PMID: [31286415](#)
928. Alghamdi AA, McCrindle BW, Van Arsdell GS. Physiologic versus anatomic repair of congenitally corrected transposition of the great arteries: Meta-analysis of individual patient data. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1529-1535. PMID: [16564320](#)
929. Poirier NC, Mee RB. Left ventricular reconditioning and anatomical correction for systemic right ventricular dysfunction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2000; 3: 198-215. PMID: [11486198](#)
930. Helsen F, De Meester P, Van Keer J, et al. Pulmonary outflow obstruction protects against heart failure in adults with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Int J Cardiol* 2015; 196: 1-6. PMID: [26070176](#)
931. Langley SM, Winlaw DS, Stumper O, et al. Midterm results after restoration of the morphologically left ventricle to the systemic circulation in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1229-1241. PMID: [12830039](#)
932. Cook SC, Hickey J, Maul TM, et al. Assessment of the cerebral circulation in adults with coarctation of the aorta. *Congenit Heart Dis* 2013; 8: 289-295. PMID: [23279961](#)
933. Correia AS, Gonçalves A, Paiva M, et al. Long-term follow-up after aortic coarctation repair: The unsolved issue of exercise-induced hypertension. *Rev Port Cardiol* 2013; 32: 879-883. PMID: [24239395](#)
934. Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, et al. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. *Am J Cardiol* 2002; 89: 541-547. PMID: [11867038](#)
935. Fawzy ME, Awad M, Hassan W, et al. Long-term outcome (up to 15 years) of balloon angioplasty of discrete native coarctation of the aorta in adolescents and adults. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1062-1067. PMID: [15028367](#)
936. Cohen M, Fuster V, Steele PM, et al. Coarctation of the aorta: Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1989; 80: 840-845. PMID: [2791247](#)
937. Qureshi AM, McElhinney DB, Lock JE, et al. Acute and intermediate outcomes, and evaluation of injury to the aortic wall, as based on 15 years experience of implanting stents to treat aortic coarctation. *Cardiol Young* 2007; 17: 307-318. PMID: [17319978](#)
938. Forbes TJ, Garekar S, Amin Z, et al. Procedural results and acute complications in stenting native and recurrent coarctation of the aorta in patients over 4 years of age: A multi-institutional study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70: 276-285. PMID: [17630670](#)
939. Morgan GJ, Lee KJ, Chaturvedi R, et al. Systemic blood pressure after stent management for arch coarctation implications for clinical care. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 192-201. PMID: [23428013](#)
940. Connolly HM, Huston J 3rd, Brown RD Jr, et al. Intracranial aneurysms in patients with coarctation of the aorta: A prospective magnetic resonance angiographic study of 100 patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1491-1499. PMID: [14661678](#)
941. Donti A, Spinardi L, Brighenti M, et al. Frequency of intracranial aneurysms determined by magnetic resonance angiography in children (mean age 16) having operative or endovascular treatment of coarctation of the aorta (mean age 3). *Am J Cardiol* 2015; 116: 630-633. PMID: [26096998](#)
942. Krieger EV, Clair M, Opatowsky AR, et al. Correlation of exercise response in repaired coarctation of the aorta to left ventricular mass and geometry. *Am J Cardiol* 2013; 111: 406-411. PMID: [23178052](#)
943. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252. PMID: [14656957](#)
944. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13-e115. PMID: [29133356](#)
945. Holzer R, Qureshi S, Ghasemi A, et al. Stenting of aortic coarctation: Acute, intermediate, and long-term results of a prospective multi-institutional registry — Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium (CCISC). *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 553-563. PMID: [20882661](#)
946. Chessa M, Carozza M, Butera G, et al. Results and mid-long-term follow-up of stent implantation for native and recurrent coarctation of the aorta. *Eur Heart J* 2005; 26: 2728-2732. PMID: [16186136](#)
947. Brown JW, Ruzmetov M, Hoyer MH, et al. Recurrent coarctation: Is surgical repair of recurrent coarctation of the aorta safe and effective? *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1923-30; discussion 1930-1. PMID: [19932264](#)
948. Nataf P, Lansac E. Dilation of the thoracic aorta: medical and surgical management. *Heart* 2006; 92: 1345-1352. PMID: [16908722](#)
949. Manganas C, Iliopoulos J, Chard RB, et al. Reoperation and coarctation of the aorta: The need for lifelong surveillance. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1222-1224. PMID: [11603440](#)
950. Therrien J, Gatzoulis M, Graham T, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease. Part II. *Can J Cardiol* 2001; 17: 1029-1050. PMID: [11694894](#)
951. Connolly HM, Schaff HV, Izhar U, et al. Posterior pericardial ascending-to-descending aortic bypass: An alternative surgical approach for complex coarctation of the aorta. *Circulation* 2001; 104 Suppl: I133-I137. PMID: [11568044](#)
952. Carr JA. The results of catheter-based therapy compared with surgical repair of adult aortic coarctation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1101-1107. PMID: [16545637](#)
953. Suárez de Lezo J, Pan M, Romero M, et al. Percutaneous interventions on severe coarctation of the aorta: A 21-year experience. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 176-189. PMID: [15868319](#)
954. Kanter KR, Erez E, Williams WH, et al. Extra-anatomic aortic bypass via sternotomy for complex aortic arch stenosis in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 885-890. PMID: [11044314](#)
955. Tzifa A, Ewert P, Brzezinska-Rajszy G, et al. Covered Cheatham-platinum stents for aortic coarctation: Early and intermediate-term results. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1457-1463. PMID: [16580536](#)
956. Lenox CC, Debich DE, Zuberbuhler JR. The role of coronary artery abnormalities in the prognosis of truncus arteriosus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1728-1742. PMID: [1453739](#)
957. Bonilla-Ramirez C, Ibarra C, Binsalamah ZM, et al. Coronary artery anomalies are associated with increased mortality after truncus arteriosus repair. *Ann Thorac Surg* 2021; 112: 2005-2011. PMID: [33217401](#)
958. Boston Children's Hospital, Multimedia library. Truncus Arteriosus: Collett & Edwards and Van Praagh Classifications. https://apps.childrenshospital.org/MML/index.cfm?CAT=media&MEDIA_ID=2027
959. O'Byrne ML, Mercer-Rosa L, Zhao H, et al. Morbidity in children and adolescents after surgical correction of truncus arteriosus communis. *Am Heart J* 2013; 166: 512-518. PMID: [24016501](#)
960. Hancock Friesen CL, Jaquiss RDB. Truncus arteriosus: An updated benchmark for clinical management of an important congenital cardiac malformation. *Can J Cardiol* 2019; 35: 376-378. PMID: [30935627](#)
961. Bove EL, Beekman RH, Snider AR, et al. Repair of truncus arteriosus in the neonate and young infant. *Ann Thorac Surg* 1989; 47:

- 499-506. PMID: [2712623](#)
962. Naimo PS, Konstantinov IE. Surgery for Truncus Arteriosus: Contemporary Practice. *Ann Thorac Surg* 2021; 111: 1442-1450. PMID: [32828754](#)
963. Naimo PS, Bell D, Fricke TA, et al. Truncus arteriosus repair: A 40-year multicenter perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 161: 230-240. PMID: [32653289](#)
964. Tay H, Naimo PS, Huang L, et al. Long-term quality of life in adults following truncus arteriosus repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 29: 950-954. PMID: [31587054](#)
965. Naimo PS, Fricke TA, Yong MS, et al. Outcomes of Truncus Arteriosus Repair in Children: 35 Years of Experience From a Single Institution. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 28: 500-511. PMID: [28043468](#)
966. Alamri RM, Dohain AM, Arafat AA, et al. Surgical repair for persistent truncus arteriosus in neonates and older children. *J Cardiothorac Surg* 2020; 15: 83. PMID: [32393289](#)
967. Mastropietro CW, Amula V, Sassalos P, et al. Collaborative Research in Pediatric Cardiac Intensive Care Investigators. Characteristics and operative outcomes for children undergoing repair of truncus arteriosus: A contemporary multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157: 2386-2398. PMID: [30954295](#)
968. Karamlou T. Commentary: Clear as mud: Truncus arteriosus and major adverse cardiac events. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157: 2402-2403. PMID: [30853231](#)
969. Ota N, Tachimori H, Hirata Y, et al. Contemporary patterns of the management of truncus arteriosus (primary versus staged repair): outcomes from the Japanese National Cardiovascular Database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021 Jul 30. doi: 10.1093/ejcts/ezab348. PMID: [34329388](#)
970. Sandrio S, Rüffer A, Purbojo A, et al. Common arterial trunk: current implementation of the primary and staged repair strategies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 21: 754-760. PMID: [26362626](#)
971. Russell HM, Pasquali SK, Jacobs JP, et al. Outcomes of repair of common arterial trunk with truncal valve surgery: A review of the society of thoracic surgeons congenital heart surgery database. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 164-169. PMID: [22088417](#)
972. Kang Y, Kwak JG, Min J, et al. Twenty-year experience with truncus arteriosus repair: Changes in risk factors in the current era. *Pediatr Cardiol* 2021; 42: 123-130. PMID: [32995903](#)
973. Asagai S, Inai K, Shinohara T, et al. Long-term outcomes after truncus arteriosus repair: A single-center experience for more than 40 years. *Congenit Heart Dis* 2016; 11: 672-677. PMID: [27126954](#)
974. Barbero-Marcial M, Riso A, Atik E, et al. A technique for correction of truncus arteriosus types I and II without extracardiac conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 364-369. PMID: [2299877](#)
975. Mavroudis C, Backer CL. Surgical management of severe truncal insufficiency: Experience with truncal valve remodeling techniques. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 396-400. PMID: [11515873](#)
976. Imamura M, Drummond-Webb JJ, Sarris GE, et al. Improving early and intermediate results of truncus arteriosus repair: A new technique of truncal valve repair. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1142-1146. PMID: [10320264](#)
977. Raisky O, Ali WB, Bajolle F, et al. Common arterial trunk repair: with conduit or without? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 675-682. PMID: [19464907](#)
978. Brown JW, Ruzmetov M, Okada Y, et al. Truncus arteriosus repair: outcomes, risk factors, reoperation and management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 221-227. PMID: [11463535](#)
979. Buckley JR, Amula V, Sassalos P, et al. Collaborative Research in Pediatric Cardiac Intensive Care Investigators. Multicenter analysis of early childhood outcomes after repair of truncus arteriosus. *Ann Thorac Surg* 2019; 107: 553-559. PMID: [30696549](#)
980. Guariento A, Doulamis IP, Staffa SJ, et al. Long-term outcomes of truncus arteriosus repair: A modulated renewal competing risks analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022; 163: 224-236. PMID: [33726908](#)
981. Patrick WL, Mainwaring RD, Carrillo SA, et al. Anatomic Factors Associated With Truncal Valve Insufficiency and the Need for Truncal Valve Repair. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2016; 7: 9-15. PMID: [26714988](#)
982. Naimo PS, Fricke TA, Lee MGY, et al. Long-term outcomes following repair of truncus arteriosus and interrupted aortic arch. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; 57: 366-372. PMID: [31209463](#)
983. Jahangiri M, Zurakowski D, Mayer JE, et al. Repair of the truncal valve and associated interrupted arch in neonates with truncus arteriosus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 508-514. PMID: [10694611](#)
984. Konstantinov IE, Karamlou T, Blackstone EH, et al. Truncus arteriosus associated with interrupted aortic arch in 50 neonates: A Congenital Heart Surgeons Society study. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 214-222. PMID: [16368368](#)
985. Lund AM, Vogel M, Marshall AC, et al. Early reintervention on the pulmonary arteries and right ventricular outflow tract after neonatal or early infant repair of truncus arteriosus using homograft conduits. *Am J Cardiol* 2011; 108: 106-113. PMID: [21530938](#)
986. Bonilla-Ramirez C, Ibarra C, Binsalah ZM, et al. Right Ventricle to Pulmonary Artery Conduit Size Is Associated with Conduit and Pulmonary Artery Reinterventions After Truncus Arteriosus Repair. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2021 Jun 2. DOI:https://doi.org/10.1053/j.semtcv.2021.05.013 PMID: [34087373](#)
987. Henaine R, Azarnoush K, Belli E, et al. Fate of the truncal valve in truncus arteriosus. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 172-178. PMID: [18154803](#)
988. Naimo PS, Fricke TA, d'Udekem Y, et al. Impact of truncal valve surgery on the outcomes of the truncus arteriosus repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 54: 524-531. PMID: [29528381](#)
989. Naimo PS, Buratto E, Konstantinov IE. Truncal valve repair in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 162: 1337-1342. PMID: [33487419](#)
990. Kaza AK, Burch PT, Pinto N, et al. Durability of truncal valve repair. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1307-1312. PMID: [20868834](#)
991. Myers PO, Bautista-Hernandez V, del Nido PJ, et al. Surgical repair of truncal valve regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44: 813-820. PMID: [23625452](#)
992. Naimo PS, Fricke TA, Lee MGY, et al. The quadricuspid truncal valve: Surgical management and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 161: 368-375. PMID: [32122575](#)
993. Hazekamp MG, Barron DJ, Dangel J, et al. Consensus document on optimal management of patients with common arterial trunk. *Cardiol Young* 2021; 31: 915-939. PMID: [34016217](#)
994. Gellis L, Binney G, Alshawabkeh L, et al. Long-term fate of the Truncal valve. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e019104. PMID: [33161813](#)
995. McGoon DC, Rastelli GC, Ongley PA. An operation for the correction of truncus arteriosus. *JAMA* 1968; 205: 69-73. PMID: [4872743](#)
996. Rastelli GC, McGoon DC, Wallace RB. Anatomic correction of transposition of the great arteries with ventricular septal defect and subpulmonary stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 58: 545-552. PMID: [5387997](#)
997. Dunne B, Suthers E, Xiao P, et al. The freestyle valve as a right ventricle to pulmonary artery conduit. A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Vessel* 2015; 7: 304-310. PMID: [26811836](#)
998. Kasten MW, Herrmann JL, Cox M, et al. Two decades using stentless porcine aortic root in right ventricular outflow tract reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2021; 112: 816-823. PMID: [32946841](#)
999. Thuraisingam A, Skillington P, Ludhani P, et al. Long-term outcomes of right ventricle-to-pulmonary artery conduit insertion in adults with congenital heart disease: survival analysis by National Death Index. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021; 60: 939-946. PMID: [33779724](#)
1000. Brown JW, Ruzmetov M, Rodefeld MD, et al. Contegra versus pulmonary homografts for right ventricular outflow tract reconstruction: A ten-year single-institution comparison. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2011; 2: 541-549. PMID: [23804465](#)
1001. Yamamoto Y, Yamagishi M, Maeda Y, et al. Histopathologic analysis of explanted polytetrafluoroethylene-valved pulmonary conduits. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 32: 990-999. PMID: [31606427](#)
1002. Poynter JA, Eghtesady P, McCrindle BW, et al. Congenital Heart Surgeons' Society. Association of pulmonary conduit type and size with durability in infants and young children. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 1695-1702. PMID: [23972424](#)
1003. Lecompte Y, Neveux JY, Leca F, et al. Reconstruction of the pulmonary outflow tract without prosthetic conduit. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 727-733. PMID: [7132411](#)
1004. Tateno S, Niwa K, Nakazawa M, et al. Risk factors for arrhythmia and late death in patients with right ventricle to pulmonary artery conduit repair—Japanese multicenter study. *Int J Cardiol* 2006; 106: 373-381. PMID: [16337047](#)
1005. Peng LF, McElhinney DB, Nugent AW, et al. Endovascular stenting of obstructed right ventricle-to-pulmonary artery conduits: A 15-year experience. *Circulation* 2006; 113: 2598-2605. PMID: [16735676](#)
1006. Sugiyama H, Williams W, Benson LN. Implantation of endovascular stents for the obstructive right ventricular outflow tract. *Heart* 2005; 91: 1058-1063. PMID: [16020597](#)
1007. Fraisse A, Assaidi A, Mauri L, et al. Coronary artery compression during intension to treat right ventricle outflow with percutaneous pulmonary valve implantation: incidence, diagnosis, and outcome.

- Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83: E260-E268. PMID: [24619978](#)
1008. Boudjemline Y, Malekzadeh-Milani S, Patel M, et al. Predictors and outcomes of right ventricular outflow tract conduit rupture during percutaneous pulmonary valve implantation: a multicentre study. *EuroIntervention* 2016; 11: 1053-1062. PMID: [25244126](#)
 1009. Bermudez CA, Dearani JA, Puga FJ, et al. Late results of the peel operation for replacement of failing extracardiac conduits. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 881-888. PMID: [14992892](#)
 1010. Zachariah JP, Pigula FA, Mayer JE Jr, et al. Right ventricle to pulmonary artery conduit augmentation compared with replacement in young children. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 574-580. PMID: [19632414](#)
 1011. Brown JW, Ruzmetov M, Huynh D, et al. Rastelli operation for transposition of the great arteries with ventricular septal defect and pulmonary stenosis. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 188-194. PMID: [21172511](#)
 1012. Karl TR. Safe surgical strategy for extracardiac conduit replacement in common arterial trunk. *Cardiol Young* 2012; 22: 708-717. PMID: [23331592](#)
 1013. Hörer J, Schreiber C, Dworak E, et al. Long-term results after the Rastelli repair for transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 2169-2175. PMID: [17532417](#)
 1014. Koh M, Yagihara T, Uemura H, et al. Functional biventricular repair using left ventricle-pulmonary artery conduit in patients with discordant atrioventricular connections and pulmonary outflow tract obstruction—does conduit obstruction maintain tricuspid valve function? *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 767-772. PMID: [15450570](#)
 1015. Buber J, McElhinney DB, Valente AM, et al. Tricuspid valve regurgitation in congenitally corrected transposition of the great arteries and a left ventricle to pulmonary artery conduit. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 1348-1356. PMID: [25661908](#)
 1016. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26: 240-248. PMID: [5089489](#)
 1017. Ohuchi H. Adult patients with Fontan circulation: What we know and how to manage adults with Fontan circulation? *J Cardiol* 2016; 68: 181-189. PMID: [27134136](#)
 1018. Ohuchi H. Where Is the "Optimal" Fontan Hemodynamics? *Korean Circ J* 2017; 47: 842-857. PMID: [29035429](#)
 1019. Ishibashi N, Park IS, Waragai T, et al. Effect of carvedilol on heart failure in patients with a functionally univentricular heart. *Circ J* 2011; 75: 1394-1399. PMID: [21436593](#)
 1020. Kochav JD, Rosenbaum M, Kochav SM, et al. Effect of Ventricular Pacing on Morbidity in Adults After Fontan Repair. *Am J Cardiol* 2020; 125: 1263-1269. PMID: [32081367](#)
 1021. King G, Ayer J, Celermajer D, et al. Atrioventricular Valve Failure in Fontan Palliation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 810-822. PMID: [30784675](#)
 1022. Poterucha JT, Johnson JN, Taggart NW, et al. Embolization of Venovenous Collaterals after the Fontan Operation Is Associated with Decreased Survival. *Congenit Heart Dis* 2015; 10: E230-E236. PMID: [26010433](#)
 1023. Steiner JM, Stout K, Soine L, et al. Perspectives on advance care planning and palliative care among adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2019; 14: 403-409. PMID: [30575286](#)
 1024. 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. PMID: [22008316](#)
 1025. Moore BM, Anderson R, Nisbet AM, et al. Ablation of Atrial Arrhythmias After the Atriopulmonary Fontan Procedure: Mechanisms of Arrhythmia and Outcomes. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4: 1338-1346. PMID: [30336880](#)
 1026. Kramer CC, Maldonado JR, Olson MD, et al. Safety and efficacy of atrial antitachycardia pacing in congenital heart disease. *Heart Rhythm* 2018; 15: 543-547. PMID: [29246827](#)
 1027. 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. PMID: [23396878](#)
 1028. Mongirdiene A, Kursvietiene L, Kasauskas A. The coagulation system changes in patients with chronic heart failure. *Medicina (Kaunas)* 2010; 46: 642-647. PMID: [21252600](#)
 1029. Cheung YF, Chay GW, Ma ESK. Ethnic differences in coagulation factor abnormalities after the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 96-101. PMID: [16235018](#)
 1030. 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. PMID: [24699205](#)
 1031. Sathananthan G, Johal N, Verma T, et al. Clinical Importance of Fontan Circuit Thrombus in the Adult Population: Significant Association With Increased Risk of Cardiovascular Events. *Can J Cardiol* 2019; 35: 1807-1814. PMID: [31813509](#)
 1032. Monagle P, Cochrane A, Roberts R, et al. Fontan Anticoagulation Study Group. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 645-651. PMID: [21798429](#)
 1033. Potter BJ, Leong-Sit P, Fernandes SM, et al. Effect of Aspirin and warfarin therapy on thromboembolic events in patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3940-3943. PMID: [23870650](#)
 1034. Gordon-Walker TT, Bove K, Veldtman G. Fontan-associated liver disease: A review. *J Cardiol* 2019; 74: 223-232. PMID: [30928109](#)
 1035. Simonetto DA, Yang HY, Yin M, et al. Chronic passive venous congestion drives hepatic fibrogenesis via sinusoidal thrombosis and mechanical forces. *Hepatology* 2015; 61: 648-659. PMID: [25142214](#)
 1036. Pundi K, Pundi KN, Kamath PS, et al. Liver Disease in Patients After the Fontan Operation. *Am J Cardiol* 2016; 117: 456-460. PMID: [26704027](#)
 1037. Ohuchi H, Hayama Y, Nakajima K, et al. Incidence, predictors, and mortality in patients with liver cancer after Fontan operation. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e016617. PMID: [33538186](#)
 1038. Nakamura Y, Yagihara T, Kagisaki K, et al. Pulmonary arteriovenous malformations after a Fontan operation in the left isomerism and absent inferior vena cava. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 69-76. PMID: [19369088](#)
 1039. Sernich S, Ross-Ascuitto N, Dorotan J, et al. Surgical improvement of hepatic venous mixing to resolve systemic arterial hypoxemia associated with post-Fontan pulmonary arteriovenous fistulae. *Tex Heart Inst J* 2009; 36: 480-482. PMID: [19876435](#)
 1040. Dori Y, Keller MS, Rome JJ, et al. Percutaneous Lymphatic Embolization of Abnormal Pulmonary Lymphatic Flow as Treatment of Plastic Bronchitis in Patients With Congenital Heart Disease. *Circulation* 2016; 133: 1160-1170. PMID: [26864093](#)
 1041. 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. PMID: [25196547](#)
 1042. Metcalf MK, Rychik J. Outcomes in Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2020; 67: 945-962. PMID: [32888691](#)
 1043. Morris CD, Outcalt J, Menashe VD. Hypoplastic left heart syndrome: Natural history in a geographically defined population. *Pediatrics* 1990; 85: 977-983. PMID: [2339046](#)
 1044. Samánek M, Slavik Z, Zborilová B, et al. Prevalence, treatment, and outcome of heart disease in live-born children: A prospective analysis of 91,823 live-born children. *Pediatr Cardiol* 1989; 10: 205-211. PMID: [2687820](#)
 1045. Brownell LG, Shokeir MH. Inheritance of hypoplastic left heart syndrome (HLHS): Further observations. *Clin Genet* 1976; 9: 245-249. PMID: [1248182](#)
 1046. Talner CN. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program, by Donald C. Fyler, MD, Pediatrics, 1980;65(suppl):375-461. *Pediatrics* 1998; 102: 258-259. PMID: [9651450](#)
 1047. Watson DG, Roew RD. Aortic-valve atresia: Report of 43 cases. *JAMA* 1962; 179: 14-18. PMID: [14005284](#)
 1048. Fyler DC, Rothman KJ, Buckley LP, et al. The determinants of five year survival of infants with critical congenital heart disease. *Cardiovasc Clin* 1981; 11: 393-405. PMID: [7214385](#)
 1049. Saul D, Degenhardt K, Iyoo SD, et al. Hypoplastic left heart syndrome and the nutmeg lung pattern in utero: a cause and effect relationship or prognostic indicator? *Pediatr Radiol* 2016; 46: 483-489. PMID: [26691156](#)
 1050. Tabbutt S, Ramamoorthy C, Montenegro LM, et al. Impact of inspired gas mixtures on preoperative infants with hypoplastic left heart syndrome during controlled ventilation. *Circulation* 2001; 104 Suppl: I159-I164. PMID: [11568049](#)
 1051. 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. PMID: [24420367](#)
 1052. 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. PMID: [24280715](#)
 1053. Sano S, Ishino K, Kawada M, et al. Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 504-509. PMID: [12928651](#)
 1054. Pizarro C, Malec E, Maher KO, et al. Right ventricle to pulmonary artery conduit improves outcome after stage I Norwood for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2003; 108 Suppl: II155-

- II160. PMID: [12970225](#)
1055. Mair R, Tulzer G, Sames E, et al. Right ventricular to pulmonary artery conduit instead of modified Blalock-Taussig shunt improves postoperative hemodynamics in newborns after the Norwood operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1378-1384. PMID: [14666009](#)
1056. Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, et al. Hypoplastic left heart syndrome: Current considerations and expectations. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: S1-42. PMID: [22192720](#)
1057. Saraf A, Book WM, Nelson TJ, et al. Hypoplastic left heart syndrome: From bedside to bench and back. *J Mol Cell Cardiol* 2019; 135: 109-118. PMID: [31419439](#)
1058. 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. PMID: [10790466](#)
1059. Goldberg CS, Schwartz EM, Brunberg JA, et al. Neurodevelopmental outcome of patients after the fontan operation: A comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions. *J Pediatr* 2000; 137: 646-652. PMID: [11060530](#)
1060. Perloff JK, Rosove MH, Child JS, et al. Adults with cyanotic congenital heart disease: Hematologic management. *Ann Intern Med* 1988; 109: 406-413. PMID: [3044212](#)
1061. Perloff JK. Cyanotic congenital heart disease: A multisystem disorder. In: Perloff JK, et al. editors. *Congenital heart disease in adults*, 3rd edn. WB Saunders/Elsevier, 2009: 1265-1289.
1062. Territo MC, Rosove MH. Cyanotic congenital heart disease: Hematologic management. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 320-322. PMID: [1856391](#)
1063. Rose SS, Shah AA, Hoover DR, et al. Cyanotic congenital heart disease (CCHD) with symptomatic erythrocytosis. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 1775-1777. PMID: [17917783](#)
1064. Blanche C, Alonso-Gonzalez R, Uribarri A, et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2018; 267: 79-83. PMID: [29807779](#)
1065. Oechslin E. Hematologic management of the cyanotic adult with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2004; 97 Suppl: 109-115. PMID: [15590087](#)
1066. Tempe DK, Virmani S. Coagulation abnormalities in patients with cyanotic congenital heart disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 752-765. PMID: [12486661](#)
1067. Horigome H, Hiramatsu Y, Shigeta O, et al. Overproduction of platelet microparticles in cyanotic congenital heart disease with polycythemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1072-1077. PMID: [11897453](#)
1068. Horigome H, Murakami T, Isobe T, et al. Soluble P-selectin and thrombomodulin-protein C-Protein S pathway in cyanotic congenital heart disease with secondary erythrocytosis. *Thromb Res* 2003; 112: 223-227. PMID: [14987915](#)
1069. Silversides CK, Granton JT, Konen E, et al. Pulmonary thrombosis in adults with Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1982-1987. PMID: [14662263](#)
1070. Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 768-772. PMID: [8772770](#)
1071. Smith JMC, Andrade JG, Human D, et al. Adults With Complex Congenital Heart Disease: Cerebrovascular Considerations for the Neurologist. *Front Neurol* 2019; 10: 329. PMID: [31019488](#)
1072. Burlet A, Drukker A, Guignard JP. Renal function in cyanotic congenital heart disease. *Nephron* 1999; 81: 296-300. PMID: [10050084](#)
1073. Morgan C, Al-Aklabi M, Garcia Guerra G. Chronic kidney disease in congenital heart disease patients: A narrative review of evidence. *Can J Kidney Health Dis* 2015; 2: 27. PMID: [26266042](#)
1074. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F, Fábregas-Brouard M, et al. Serum and 24-hour urine analysis in adult cyanotic and noncyanotic congenital heart disease patients. *Congenit Heart Dis* 2009; 4: 147-152. PMID: [19489941](#)
1075. Inatomi J, Matsuoka K, Fujimaru R, et al. Mechanisms of development and progression of cyanotic nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1440-1445. PMID: [16902784](#)
1076. Rajpal S, Alshawabkeh L, Almaddah N, et al. Association of Albuminuria With Major Adverse Outcomes in Adults With Congenital Heart Disease: Results From the Boston Adult Congenital Heart Biobank. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 308-316. PMID: [29541749](#)
1077. Oka H, Nakau K, Kajihama A, et al. Assessment of Potential Renal Dysfunction in Patients with Congenital Heart Disease after Biventricular Repair. *Korean Circ J* 2018; 48: 418-426. PMID: [29671286](#)
1078. Hongsawong N, Khamdee P, Silvilairat S, et al. Prevalence and associated factors of renal dysfunction and proteinuria in cyanotic congenital heart disease. *Pediatr Nephrol* 2018; 33: 493-501. PMID: [28971258](#)
1079. Niwa K, Perloff JK, Kaplan S, et al. Eisenmenger syndrome in adults: Ventricular septal defect, truncus arteriosus, univentricular heart. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 223-232. PMID: [10400015](#)
1080. Ohuchi H, Negishi J, Hayama Y, et al. Hyperuricemia reflects global Fontan pathophysiology and associates with morbidity and mortality in patients after the Fontan operation. *Int J Cardiol* 2015; 184: 623-630. PMID: [25771227](#)
1081. Chugh R, Perloff JK, Fishbein M, et al. Extramural coronary arteries in adults with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1355-1357. PMID: [15541268](#)
1082. Pesonen E, Liuba P, Aburawi EH. Review findings included diminished coronary flow reserve after surgery in children with congenital heart disease and inflammation. *Acta Paediatr* 2019; 108: 218-223. PMID: [30312493](#)
1083. Jenkins EL, Caputo M, Angelini GD, et al. Chronic hypoxia down-regulates tight junction protein ZO-2 expression in children with cyanotic congenital heart defect. *ESC Heart Fail* 2016; 3: 131-137. PMID: [27398226](#)
1084. Zhu L, Wang Q, Zhang L, et al. Hypoxia induces PGC-1 α expression and mitochondrial biogenesis in the myocardium of TOF patients. *Cell Res* 2010; 20: 676-687. PMID: [20368732](#)
1085. Broberg CS, Chugh SS, Conklin C, et al. Quantification of diffuse myocardial fibrosis and its association with myocardial dysfunction in congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 727-734. PMID: [20855860](#)
1086. Dickinson CJ. The aetiology of clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 330-338. PMID: [8344332](#)
1087. Wijesekera VA, Radford DJ. Hypertrophic osteoarthropathy in Eisenmenger syndrome. *Congenit Heart Dis* 2013; 8: E65-E69. PMID: [22309158](#)
1088. Nguyen S, Hojjati M. Review of current therapies for secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 7-13. PMID: [20936419](#)
1089. Vimala S, Krishnakumar M, Goyal A, et al. Perioperative Complications and Clinical Outcomes in Patients with Congenital Cyanotic Heart Disease Undergoing Surgery for Brain Abscess. *J Neurosci Rural Pract* 2020; 11: 375-380. PMID: [32753800](#)
1090. Lumbiganon P, Chaikitpinyo A. Antibiotics for brain abscesses in people with cyanotic congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD004469. PMID: [23543532](#)
1091. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, et al. Congenital aortic stenosis. In: Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery, 3rd edn. Churchill Livingstone, 2003: 1265-1269.
1092. Khan SS, Trento A, DeRobertis M, et al. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 257-269. PMID: [11479498](#)
1093. Schnittman SR, Adams DH, Itagaki S, et al. Bioprosthetic aortic valve replacement: Revisiting prosthesis choice in patients younger than 50 years old. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 539-547. PMID: [29110948](#)
1094. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993; 329: 524-529. PMID: [8336751](#)
1095. Keuleers S, Herijgers P, Herregods MC, et al. Comparison of thrombolysis versus surgery as a first line therapy for prosthetic heart valve thrombosis. *Am J Cardiol* 2011; 107: 275-279. PMID: [21211605](#)
1096. Huang G, Schaff HV, Sundt TM, et al. Treatment of obstructive thrombosed prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1731-1736. PMID: [23994405](#)
1097. Özkan M, Gündüz S, Gürsoy OM, et al. Ultraslow thrombolytic therapy: A novel strategy in the management of PROsthetic MEchanical valve Thrombosis and the prEdictors of outcome: The Ultra-slow PROMETEE trial. *Am Heart J* 2015; 170: 409-418. PMID: [26299240](#)
1098. 西島信, 僧帽弁狭窄, 高尾篤良, 門間和夫, 中澤誠 編. 臨床発達心臓病学 改訂3版. 中外医学社 2001 : 445-448.
1099. McElhinney DB, Sherwood MC, Keane JF, et al. Current management of severe congenital mitral stenosis: Outcomes of transcatheter and surgical therapy in 108 infants and children. *Circulation* 2005; 112: 707-714. PMID: [16043648](#)
1100. Hoashi T, Bove EL, Devaney EJ, et al. Mitral valve repair for congenital mitral valve stenosis in the pediatric population. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 36-41. PMID: [20609744](#)
1101. Wood AE, Healy DG, Nolke L, et al. Mitral valve reconstruction in a pediatric population: Late clinical results and predictors of long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 66-73. PMID: [15999043](#)

1102. Chauvaud S, Fuzellier JF, Houel R, et al. Reconstructive surgery in congenital mitral valve insufficiency (Carpentier's techniques): Long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 84-93. PMID: [9451050](#)
1103. Ando M, Takahashi Y. Durability of mitral valve repair performed before the age of 5 years. *Circ J* 2016; 80: 124-129. PMID: [26567483](#)
1104. Pérez-Pomares JM, de la Pompa JL, Franco D, et al. Congenital coronary artery anomalies: a bridge from embryology to anatomy and pathophysiology —a position statement of the development, anatomy, and pathology ESC Working Group. *Cardiovasc Res* 2016; 109: 204-216. PMID: [26811390](#)
1105. Angelini P. Coronary artery anomalies: An entity in search of an identity. *Circulation* 2007; 115: 1296-1305. PMID: [17353457](#)
1106. Frommelt P, Lopez L, Dimas VV, et al. Recommendations for Multimodality Assessment of Congenital Coronary Anomalies: A Guide from the American Society of Echocardiography: Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Japanese Society of Echocardiography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33: 259-294. PMID: [32143778](#)
1107. Wesselhoeft H, Fawcett JS, Johnson AL. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk: Its clinical spectrum, pathology, and pathophysiology, based on a review of 140 cases with seven further cases. *Circulation* 1968; 38: 403-425. PMID: [5666852](#)
1108. Neumann A, Sarikouch S, Bobylev D, et al. Long-term results after repair of anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery: Takeuchi repair versus coronary transfer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51: 308-315. PMID: [28186291](#)
1109. Isomatsu Y, Imai Y, Shin'oka T, et al. Surgical intervention for anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: The Tokyo experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 792-797. PMID: [11279422](#)
1110. Furuta A, Matsumura G, Shinkawa T, et al. Long-term surgical results of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery repair in infants and older patients. *J Card Surg* 2021; 36: 821-827. PMID: [33522620](#)
1111. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 21: 28-40. PMID: [2208265](#)
1112. Chen SJ, Lin MT, Lee WJ, et al. Coronary artery anatomy in children with congenital heart disease by computed tomography. *Int J Cardiol* 2007; 120: 363-370. PMID: [17173988](#)
1113. LaPar DJ, Bacha E. Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum With Borderline Tricuspid Valve: How Small Is Too Small. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2019; 22: 27-31. PMID: [31027561](#)
1114. Holzer R, Johnson R, Ciotti G, et al. Review of an institutional experience of coronary arterial fistulas in childhood set in context of review of the literature. *Cardiol Young* 2004; 14: 380-385. PMID: [15680043](#)