

Review

【ホットトピックス】

Fontan 手術の遠隔成績と再介入

中野 俊秀

福岡市立こども病院心臓血管外科

Long-term Results and Re-intervention after the Fontan Operation

Toshihide Nakano

Department of Cardiovascular Surgery, Fukuoka Children's Hospital, Fukuoka, Japan

The surgical outcome of the Fontan operation has improved with refinements of the surgical technique and advances in perioperative management. As a large number of patients survive to adult after the surgery, the factors responsible for deterioration of patient quality of life have become important concerns. To maintain a sufficient Fontan circulation, catheterization or surgical re-intervention must be considered at the appropriate time together with meticulous follow-up and medical treatment.

Keywords: Fontan, late outcome, complication, re-intervention, Fontan failure

術式の改良と周術期管理法の進歩で Fontan 手術の成績は大きく改善し、術後患者の多くが成人領域に達している近年、Fontan 循環特有の遠隔期合併症の発生や心室機能障害、運動耐容能の低下など Fontan 術後患者の QOL を低下させる要因が明らかにされ大きな注目を集めている。多くの因子が Fontan 循環を破綻させる危険性を持っており、良好な Fontan 循環を維持するためには綿密な内科的治療の継続に加え、病態に応じた適切なカテーテル治療および外科的治療の再介入が必要である。

はじめに

Goldberg は Fontan 循環を高い中心静脈圧と低い心拍出量に特徴づけられた、正常の循環生理とは異なる“人工的に作成された慢性心不全循環”であると表現している¹⁾。近年の術式の改善や周術期管理法の進歩により Fontan 術後患者の中長期遠隔成績は大きく改善した。しかしながら肝臓をはじめとした全身多臓器の障害、および心室機能や運動耐容能の経年的低下など長期に及ぶ Fontan 循環の懸念も次第に明らかにされてきている。術後も Fontan 手術に特有の遠隔期合併症や続発症の発生頻度は低くはなく、より低い中心静脈圧と良好な心拍出量を維持するために病態に応じて外科的、カテーテル的治療の積極的な再介入の必要性がある。本稿ではフォンタン術後遠隔期の諸問題と主要な外科的再介入に焦点をおき概説する。

生命予後

米国 Mayo Clinic における 1973 年から 2012 年までの 40 年間における 1,052 例の Fontan 手術患者 (Atriopulmonary connection (APC) 法 59%, Lateral tunnel (LT) 法 25%, Extracardiac Conduit (EC) 法 11%) のまとめによると、術後 10 年生存率は全体で 74%，術式別では APC 法 70%，LT 法 75%，EC 法 94% であったが、2001 年以降の症例では術後 10 年生存率は 95% と大きく改善している²⁾。また Australia and New Zealand Fontan Registry による 1975 年から 2010 年までの Fontan 術後患者（院内死亡 83 人を除く）1,006 人の退院後追跡調査では 10 年生存率は APC 法 89%，LT 法 97%，EC 法 97% であった³⁾。術式別の遠隔成績の報告では APC 法耐術の 215 例（観察期間中央値 26 年）では、遠隔死亡が 52 人、心

移植が 12 例, take down が 3 例, Fontan conversion が 39 例で, 20 年の累積生存率および Fontan failure 回避率は 82%, および 66% であった⁴⁾. Stamm らは Boston 小児病院における 220 例の LT 法の遠隔成績（平均観察期間 10.2 ± 0.6 年）を報告した. 早期死亡を 12 例, 遠隔死亡を 7 例に認め, 4 例が Fontan take down, 4 例が心移植を行い, 術後 10 年の累積生存率および Fontan failure 回避率は 91%, 87% であった⁵⁾. 我々は EC 法の単独施設成績として 500 例のまとめ（観察期間中央値 6.7 年）を報告した. 早期死亡 2 例, 遠隔死亡 17 例認め, 術後累積生存率は 10 年で 96.2%, 15 年で 92.8% であった (Fig. 1)⁶⁾. これらの結果には手術適応, 周術期管理法, 術後管理法の違いなど時代背景の影響が大きく単純に術式のみの比較はできないが, EC 法 Fontan 手術における良好な中期遠隔成績の報告が多い.

Alsaied らはこれまでに Fontan 術後の遠隔成績について報告された 28 の主要文献をまとめ, 計 6,707 人の Fontan 術後患者のうち遠隔死亡を 1,000 人, 心移植を 138 人に認めた. 死因が判明した 697 人の主な内訳は心不全/Fontan failure (22%), 不整脈 (16%), 呼吸不全 (15%), 腎不全 (12%), 血栓塞栓/出血性合併症 (10%) であった⁷⁾.

遠隔期合併症

不整脈

Fontan 術後に発生する不整脈は心房粗細動や上室性頻脈などの頻脈性不整脈と洞機能不全や房室ブロックなどの徐脈性不整脈に大別される. Fontan 術後に頻度が多い頻脈性不整脈は心房内リエントリー性頻脈で心房拡大を伴った APC 法患者や LT 法患者に多い⁸⁾. Carins らの多施設研究では 1,034 人の Fontan 術後患者のうち 195 人 (18.9%) に不整脈が発生し, 術後 20 年の不整脈発生回避率は 66% (頻脈性不整脈 69%, 徐脈性不整脈 85%) であった. また不整脈発生後の生存率および Fontan failure 回避率は 10 年, 15 年でそれぞれ 74%, 70%, および 55%, 44% であった⁹⁾. 術後不整脈発生における EC 法の有用性も多く報告されている. d'Udekem らの Fontan 手術生存者 1,006 人の追跡調査では術後中央値 6.0 年で 59 人 (EC 法 0, LT 法 30, APC 法 33) がペースメーカー植え込みを必要としており, また上室性不整脈発生の回避率は EC 法において有意に低かった³⁾. また Carins らの報告でも術後不整脈の発生は多変量解析では EC 法 Fontan で有意に少なく, heterotaxy で有意に多かつ

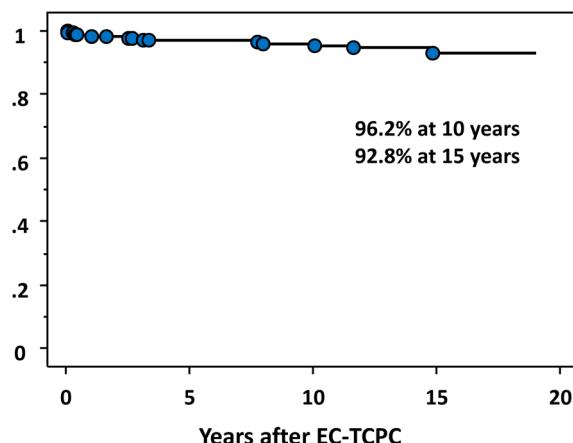


Fig. 1 Actuarial survival after extracardiac total cavopulmonary connection in Fukuoka Children's Hospital

た⁹⁾. 不整脈発生後は適切な抗不整脈治療や ablation 治療が必要である.

血栓塞栓症

Fontan 術後患者では凝固系優位に傾く血液凝固線溶系の異常が指摘されており¹⁰⁾, 血栓塞栓症は Fontan 術後遠隔期の重要な死亡原因の一つである^{11, 12)}. d'Udekem らは 1,006 人の Fontan 術後患者の追跡調査で 56 人に中央値 7.6 年 (IQR: 1.9~14.0) で血栓塞栓症が発生 (stroke 22 人, Fontan 経路内血栓 19 人, 肺塞栓 10 人, その他 6 人) し, 血栓塞栓症回避率は 25 年で 82% であったと報告している³⁾. また近年の Meta-analysis では Fontan 術後の血栓塞栓症の発生頻度は 11% で, 危険因子として低心拍出状態, 非拍動性肺血流, 過凝固状態などの関与を示唆している¹³⁾. Fontan 術後の血栓予防法についての一定の見解は得られていないが¹⁴⁾, アスピリンまたはワーファリンの予防的投与症例では非投与症例に比べ発生リスクは有意に低くかったとの報告がある^{12, 13)}. 一方でアスピリンおよびワーファリン単独投与群間の比較では血栓塞栓症の発生頻度に差はなかった¹⁵⁾. また当院の経験から, 繼続中の抗凝固療法を何らかの理由で中断した時や急な脱水状態などでは血栓塞栓症の発症リスクがあり注意を要する.

蛋白漏出性胃腸症 (PLE)

Fontan 術後遠隔期の特異的な合併症の一つで Fontan 術後患者の 4~13% に発症する. 明確な発生機序および治療法は未だ解明されていない. 1998 年の多施設研究では発症後の生存率は 5 年で 59% と不良

Normal finding	47 (48.5%)
Coarse parenchyma	8 (8.2%)
Hyper echoic lesion	42 (42.3%)
<i>few</i>	(13)
<i>many</i>	(29)

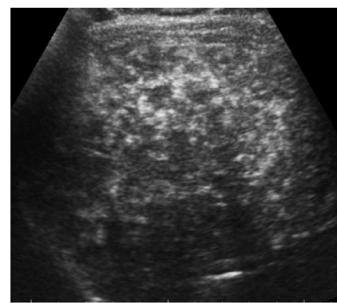


Fig. 2 Liver ultrasound findings in 97 patients after >10 years of follow-up after surgery in Fukuoka Children's Hospital

であったが¹⁶⁾、近年の Mayo Clinic からの報告では発症後の生存率は 5 年で 88% と大きな改善を認めている。死亡例では生存例に比べ中心静脈圧および肺血管抵抗値が高く、心室収縮率および心係数が低くかった¹⁷⁾。発症例に対しては様々な内科的治療（アルブミン投与、高蛋白食、ステロイド剤、sildenafil, octreotide, heparin など）¹⁸⁾ および外科的治療（fenestration, Fontan conversion, Fontan 経路の狭窄解除、房室弁置換など）が行われており、現在では早期発見、早期治療介入で寛解する例も少なくない^{17, 19)}。

肝障害

Fontan 術後に生じる急性および慢性の肝構造異常および肝機能障害は Fontan associated liver disease (FALD) と呼ばれ、近年大きな注目を集めている。慢性的な静脈圧の上昇と低心拍出が大きく影響していると考えられる。成人に達した Fontan 患者 241 例の検討（年令中央値 25.8 歳、術後経過中央値 20.3 年）ではほとんどの患者で様々な程度の肝線維化が見られ、約 1/3 の症例で肝硬変が見られ²⁰⁾、最終的に肝がんの発生素地になり得る²¹⁾。腹部超音波検査での異常所見は不均一な肝実質所見や単発または多発性の hyper-echoic lesion (Fig. 2) が Fontan 術後遠隔期の患者の多くで認められ²²⁾、肝生検では類洞拡張、小葉中心性壊死、門脈線維化などの所見が特徴的である²³⁾。心臓カテーテル検査および一般の血清生化学検査、また血清線維化マーカーと画像所見、生検所見は必ずしも相關しない。FALD は Fontan 術後年数とともに増加し、現在のところ FALD のスクリーニングと診断、治療法は確立されておらず予後の予測も困難である。そのため FALD を伴った failing Fontan 患者の心移植の適応基準については明確なものがない²¹⁾。また Fontan 術後患者の肝障害の指標として血漿クレアチニンとビリルビンによる Model for End Stage Liver Disease excluding INR (MELD-IX) や

VAS score (varices, ascites, splenomegaly) などが予後と相関すると言われている^{24, 25)}。

その他の遠隔期合併症

以上述べてきた合併症のほかに、肺動静脈瘻の発生、腎機能の低下、耐糖能異常、plastic bronchitis なども Fontan 術後遠隔期の合併症としての認識と対策が必要である。

運動耐容能

Fontan 患者の運動耐容能は健常人と比べ低下しており、また経年に更なる低下傾向を示すことが知られている²⁶⁻²⁹⁾。Fig. 3 に当院における EC 法 Fontan 術後患者の運動耐容能テストの結果を示す。Peak VO₂ の補正值はテスト時の年齢が高いほど、また Fontan 手術からの経過年数が長いほど低下する傾向が見られた。Goldstein らは Fontan 術後患者の運動耐容能における関連因子を調べ、心室の拡張障害と運動時の肺血管抵抗が低下しないことが peak VO₂ の低下と有意な相関を持つことを示した²⁹⁾。また運動耐容能の低下と遠隔死亡との関連も指摘されている。Ohuchi らは peak VO₂ が単独で遠隔死亡の予想因子であることを報告した²⁶⁾。また Egbe らは peak VO₂ の補正值が 3%/年以上低下する症例で心関連イベントが多いと報告している³⁰⁾。また日常の運動指導は Fontan 循環の改善につながるという研究結果も報告されている³¹⁾。

Fontan failure

Fontan 循環は肺動脈下心室がないことで慢性的な体静脈圧の上昇、心室の前負荷の減少とそれに伴う心拍出量の低下、心室後負荷の増大、肺血管抵抗の異常、心室収縮能および拡張能の低下を特徴とする³²⁾。Fontan 術後の長期生存患者では 72% に拡張

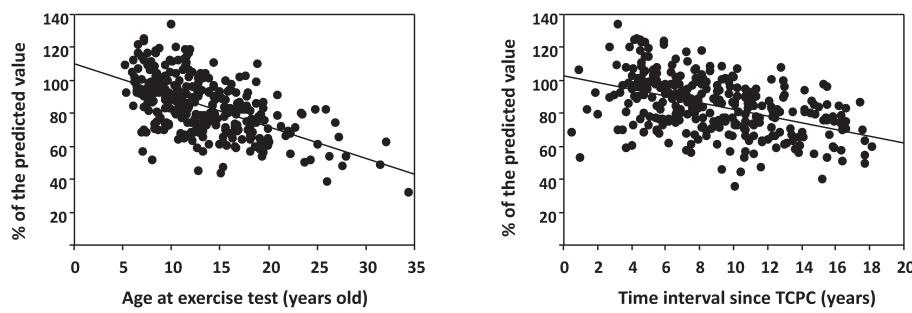


Fig. 3 Treadmill exercise tolerance test

The peak VO_2 tended to decrease both with age and with elapsed time in patients after extracardiac total cavopulmonary connection.

能障害が見られる³³⁾。一方でFontan術後に残存、または増大する体肺側副血行路による血流量は心拍出量の11%から62%にも及ぶとの報告もあり、逆に心室容量負荷による心機能低下の懸念もありうる³⁴⁾。この特殊な血行動態ゆえ様々な遠隔期の合併症の発生と循環破綻の継続的な危険性がある。またFontan術後の経年的な心室の硬化(time-related progressive ventricular stiffness)がFontan failureの一役を担うことが認識されており³⁵⁾、SugimotoらはFontan術後のレニンーアンギオテンシンーアルドステロン系の活性上昇が心室心筋線維化の一端を担っている可能性を示唆した³⁶⁾。d'Udekemらの多施設共同研究によるとFontan failureを死亡、心移植、take down、Fontan conversion、NYHA III以上、PLE/Plastic bronchitis発症、と定義するとその回避率は20年で70%であり、また左心低形成症候群がFontan failureの危険因子であった³⁷⁾。

Catheter intervention

Fontan術後のcatheter interventionの種類と頻度は多く(Table 1)、広く一般的に行われている。最も頻度が多いのは側副血行路のコイル閉塞術であり、心室の容量負荷を軽減しFontan循環を改善させる。Pulmonary AV fistula発生病例に対して経皮的カテーテルでステントを留置し、肝静脈血が罹患側の肺に流れるように血流方向転換してチアノーゼの改善を認めた報告もある⁴⁵⁾。Fontan術後患者の心房性不整脈に対するcatheter ablationの効果については、成功率は他の先天性心疾患患者に比べ低く(40~75%)、再発率も60%/年と高いとの指摘もある⁴⁶⁾。またEC法Fontan術後でも心外導管穿刺によるカテーテルアブレーションは可能であり、良好な成績も報告されている^{43, 44)}。

Table 1 Catheter intervention after the Fontan

Aorto-pulmonary collateral occlusion	37-39)
Veno-venous collateral occlusion	39-41)
Fenestration creation/occlusion/enlargement	37-39)
Pulmonary artery balloon/stenting	37-39, 42)
Fontan conduit balloon/stenting	37-39, 42)
Aortic arch balloon	37)
Ablation for atrial arrhythmia	43, 44)
Pulmonary AV fistula occlusion	39)

Surgical intervention

米国Mayo Clinicの40年のFontan手術の成績報告では術後生存者の外科的再介入の頻度はペースメーカー関連が23%、Fontan revision/conversionが13%、房室弁形成/置換が7%、ICD植え込みおよびFontan take downがそれぞれ2%であった²⁾。

ペースメーカー植え込み

正常心調律は良好なFontan循環を維持するうえで非常に重要であり、洞機能不全や房室ブロックなどの徐脈性不整脈の発生はFontan循環の破綻や生命予後の低下におおきく影響する^{47, 48)}。このような患者ではペースメーカー挿入で症状の改善と血行動態の改善を認める⁴⁹⁾。またMaze手術を併用したFontan conversionの症例の多くでdual chamber pace makerの植え込みが推奨される⁵⁰⁾。Fontan術後に心室の電気解剖学的的不同期を生じ心室機能の低下からFontan循環の破綻の危険がある症例ではペースメーカーによる心室再同期療法(cardiac resynchronization therapy)は有効な手段である可能性がある⁵¹⁾。

Fontan conversion

Atriopulmonary connection型のFontan手術後の患者は心房の拡大による不整脈の発生や肺静脈の圧

迫、また運動耐用能の低下などを来しやすく、EC 法 Fontan への conversion で Fontan 循環の改善が得られる^{50, 52)}。また心房が大きく拡大し Fontan 循環の効率が低下した LT 法患者にも EC 法 conversion の適応がある。これらの症例の多くは治療抵抗性の上室性不整脈を合併しており⁴⁾、EC 法 conversion に際して不整脈手術が積極的に併用される⁵⁰⁾。不整脈手術を併用した Fontan conversion の中期遠隔成績は良好で、Deal らの 140 例の報告では死亡または心移植の回避率、および不整脈再発の回避率は 10 年でそれぞれ 84%、77% であった⁵³⁾。高度の心室機能低下例に対する conversion 手術の適応は疑問視されていたが、Mavroudis らは心移植リストに載った重症患者 6 人に conversion 手術を施行し、5 人に Fontan 循環の改善を認めている⁵⁰⁾。一方で PLE 患者に対する conversion 手術の効果には否定的な意見が多く、適応外とする施設もある^{16, 50, 54)}。Higashida らの経験でも PLE 患者 4 人に conversion 手術を施行し症状の改善は得られなかつた⁵⁵⁾。また無症状の APC 法 Fontan 患者の“予防的”Fontan conversion の是非については議論が残る⁵⁶⁾が、Higashida らは合併症を有しない APC 法 Fontan 患者の予防的 conversion で心拍出量の増加が得られ、また心房性不整脈の発生も見られなかつたとし、その有用性を示唆している⁵⁵⁾。Poh らは APC 法 39 例の EC conversion の多施設報告をした。主な手術適応は治療抵抗性不整脈 66.7%、Fontan pathway obstruction 15.4%、心房拡大を伴う心不全 5.1% であった。36 例に cryoablation を、16 例にペースメーカー植え込みを併用し、病院死亡を 4 例、遠隔死亡を 4 例に認めた。この中で conversion の時期が早い施設は遅い施設より有意に死亡/心移植の回避率が高く (88% vs. 51%，術後 8 年)、Fontan failure の早い時期での conversion の重要性を強調している⁵⁷⁾。また Egbe らは運動耐用能テストにより conversion の至適時期を検討し、術前の peak $\text{VO}_2 > 14 \text{ mL/kg/min}$ 以上あれば conversion 後の死亡率が低く、術後の運動耐用能の有意な改善が得られるとした⁵⁸⁾。

房室弁手術

一般に Fontan 術後患者の房室弁に対する手術は少なく、heterotaxy の共通房室弁においても Fontan 後の外科的介入の頻度は低い⁵⁹⁾。これは Fontan 循環における心室の前負荷の減少の影響が大きいが、体肺側副血行路の発達や心室機能の低下による心拡大では房室弁閉鎖不全の発生、増悪は起こり得る。Fontan 術後に残存または増悪する中等度以上の房室弁逆流には

手術介入が考慮されるが、その手術成績は一般に不良とされる。Menon らは Fontan 術後の房室弁手術症例 61 例の検討で術後死亡を 52% に認め、5 年、10 年生存率は 67%，57% であった。また 72% に術後不整脈を認め、20% で PLE の発生を見た。心室機能低下例、および PLE の発生が房室弁手術後死亡の危険因子であった⁶⁰⁾。また治療経過中に房室弁手術を必要とする機能的単心室症例の中でも Fontan 手術後に房室弁手術を必要とした症例は死亡と心移植の頻度が高いとの報告もある⁶¹⁾。

Failed Fontan に対する循環補助

Failed Fontan 患者における最終治療手段は心移植であるが、bridge to transplantation としての機械的循環補助手段が必要である。しかしながら機能的単心室疾患、とくに Fontan 手術後はその特有の循環動態と解剖学的特徴から効果的な循環補助法の確立が困難とされている⁶²⁾。文献的にも EXCOR (Berlin Heart Inc, The Woodlands TX) や HeartWare (HVAD, HeartWare, Framingham, MA) などの ventricular assist device (VAD) による短期間の補助で心移植に到達したいいくつかの成功例が症例報告されているレベルである⁶³⁻⁶⁵⁾。Failed Fontan 患者における循環補助の導入にはまず患者の循環動態の病態生理の詳細な検討が必要である。Giridharan らは Failed Fontan 患者の体心室機能をもとに効果的な循環補助法のアルゴリズムを提唱している (Fig. 4)⁶⁶⁾。体心室の収縮能が保たれた症例では右心補助 (cavopulmonary support) のみで中心静脈圧の低下と心室の前負荷の増加で心拍出量は増加し循環は改善するが、体心室収縮能低下を合併した症例では前負荷増大のみでは心拍出量は増加しないため同時に VAD の装着が必要となる。体心室の収縮能が低下した症例における VAD による左心系補助では、心室の filling が十分であることが条件であるが、Fontan 循環の特徴からそのような状況は非常にまれで、VAD の filling が不十分な場合は外科的に fenestration を作成、または拡大して十分な心室前負荷を確保しなければならない⁶⁵⁾。また現在 Fontan 患者の右心補助の効果的な装置はなく、EXCOR などの VAD を装着する際は Fontan pathway の take down および fenestration の閉鎖で心房脱血、肺動脈送血のシステムの外科的な再構築が必要となる⁶³⁾。理論的には心室収縮能がある程度保たれているならば右心補助で Fontan 循環は改善する⁶⁷⁾。経皮的に挿入可能な右心 cavopulmonary assist device が望まれるが、今のところ臨床使用できる device はなく Fontan

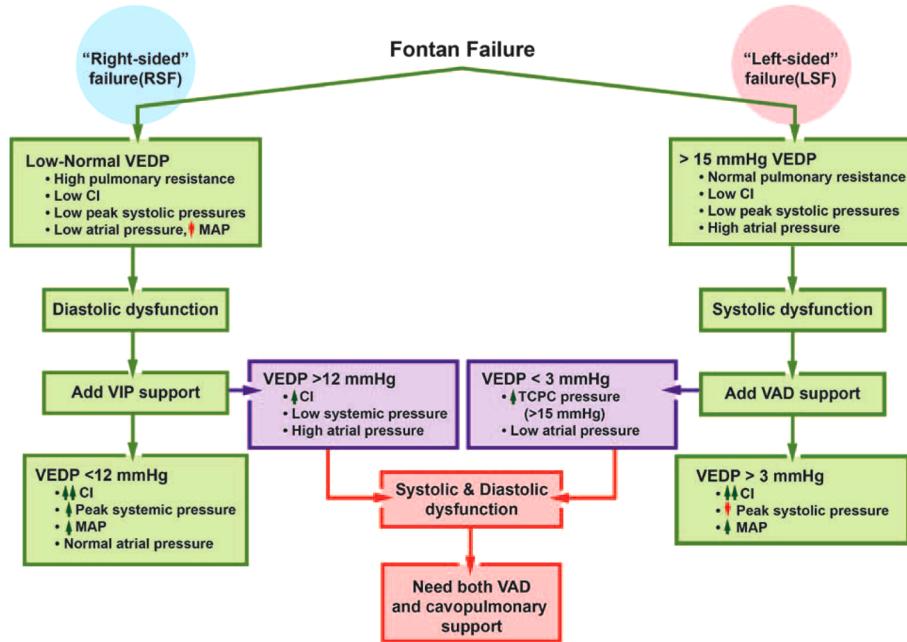


Fig. 4 Algorithm for mechanical circulatory support for patients with non-restrictive Fontan failure

Reprinted with permission from Reference 66) Giridharan GA et al. ASAIO J 2014; 60: 707-715.

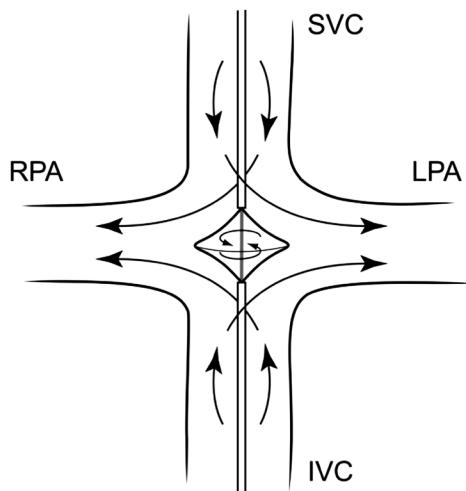


Fig. 5 Concept of a viscous impeller pump to provide cavopulmonary assistance

Reprinted with permission from Reference 67) Rodefeld MD et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 140: 529-536.

pathway 中で上下大静脈血を肺動脈に送る特殊なデザインの impeller pump の研究、開発が行われている (Fig. 5)^{67, 68)}.

心移植

最大限の内科的治療により改善をみない Failed Fontan 患者の最終治療手段は心移植である。しかし

ながら Fontan 術後患者の心移植に対する明確な適応基準は今のところなく、Fontan failure に陥った患者の正確な予後の予測と Fontan 患者の心移植後の生命予後との比較の上で決定される。そのためには正確なデータの蓄積と慎重な解析が必要である。1984 年から 2013 年までに行われた 351 人の Fontan 術後患者の心移植に関する主要 12 施設の Meta-analysis では移植時平均年齢は 14 歳で移植後生存率は 1 年で 80.3%、5 年で 71.2% であり、他の先天性心疾患術後の心移植の結果と同等であった⁶⁹⁾。また Miller らの単施設 47 例の経験では移植前の体肺側副血行路の積極的な embolization などで移植心の容量負荷を軽減した結果、近年（2009 年以降）は 1 年生存率 90% まで向上した⁷⁰⁾。特に若年者での高い心移植後生存率のため、Fontan failure 早期での移植の合理性が認められている。一方で成人例を多く含む施設の成績は Fontan 術後患者の移植後生存率は他の先天性心疾患術後患者に比べ低値であった⁷¹⁾。心室機能が保持された成人症例での心移植後の成績が悪いという報告があるが、これは心臓以外の全身多臓器障害（肺血管床、肝および腎機能障害など）の存在が大きく関与していることが考えられる^{72, 73)}。また PLE は心移植後死亡の危険因子ではなかった^{74, 75)}。

おわりに

Fontan手術は機能的単心室疾患の最終目標手術として術式の改良を経て現在に至る。手術成績の向上で多くの術後患者が成人領域に達するようになった現在、その特異的でかつ姑息的な循環生理ゆえの多くの問題点が浮き彫りになってきている。多くの要因がFontan循環を破綻させる要素を持っており、いったんFontan循環の破綻を来したら有効な治療手段がない。このため良好なFontan循環を維持させるための各個人の病態に合わせた内科的治療の継続と必要に応じた外科的、カテーテル的再介入の適切な手段とタイミングについてこれから多くの研究と努力が必要である。

利益相反

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Goldberg DJ: The Fontan operation. Improved outcomes, uncertain future. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**: 1711–1713
- 2) Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, et al: 40-year follow-up after the Fontan operation: Long-term outcomes of 1052 patients. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**: 1700–1710
- 3) d'Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, et al: Redefining expectations of long-term survival after the Fontan procedure: Twenty-five years follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. *Circulation* 2014; **130** suppl 1: S32–S38
- 4) Poh CL, Zannino D, Weintraub RG, et al: Three decades later: The fate of the population of patients who underwent the atrio pulmonary Fontan procedure. *Int J Cardiol* 2017; **231**: 99–104
- 5) Stamm C, Friehs I, Mayer JE Jr, et al: Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; **121**: 28–41
- 6) Nakano T, Kado H, Tatewaki H, et al: Results of extra-cardiac conduit total cavopulmonary connection in 500 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; **48**: 825–832, discussion, 832
- 7) Alsaeid T, Bokma JP, Engel ME, et al: Factors associated with long-term mortality after Fontan procedures: A systematic review. *Heart* 2017; **103**: 104–110
- 8) Deal BJ, Mavroudis C, Backer CL: Arrhythmia management in the Fontan patient. *Pediatr Cardiol* 2007; **28**: 448–456
- 9) Carins TA, Shi WY, Iyengar AJ, et al: Long-term outcomes after first-onset arrhythmia in Fontan physiology. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; **152**: 1355–1364
- 10) Takeuchi D, Inai K, Shinohara T, et al: Blood coagulation abnormalities and the usefulness of D-dimer level for detecting intracardiac thrombosis in adult Fontan patients. *Int J Cardiol* 2016; **224**: 139–144
- 11) Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, et al: Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* 2008; **117**: 85–92
- 12) McCrindle BW, Manlhot C, Cochrane A, et al; Fontan Anticoagulation Study Group: Factors associated with thrombotic complications after the Fontan procedure: A secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol* 2013; **61**: 346–353
- 13) Alsaeid T, Alsidawi S, Allen CC, et al: Strategies for thromboprophylaxis in Fontan circulation: A meta-analysis. *Heart* 2015; **101**: 1731–1737
- 14) Balling G: Fontan anticoagulation: A never-ending debate? *J Am Coll Cardiol* 2016; **68**: 1320–1322
- 15) 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
- 16) Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, et al: Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: An international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **115**: 1063–1073
- 17) John AS, Johnson JA, Khan M, et al: Clinical outcomes and improved survival in patients with protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 2014; **64**: 54–62
- 18) Schumacher K, Stringer K, Donohue J, et al: Fontan-associated protein-losing enteropathy and plastic bronchitis. *J Pediatr* 2015; **166**: 970–977
- 19) Meadows J, Jenkins K: Protein-losing enteropathy: Integrating a new disease paradigm into recommendations for prevention and treatment. *Cardiol Young* 2011; **21**: 363–377
- 20) Wu FM, Kogon B, Earing MG, et al; Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC) Investigators: Liver health in adults with Fontan circulation: A multicenter cross-sectional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; **153**: 656–664
- 21) Greenway SC, Crossland DS, Hudson M, et al: Fontan-associated liver disease: Implications for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016; **35**: 26–33
- 22) Bae JM, Jeon TY, Kim JS, et al: Fontan-associated liver disease: Spectrum of US findings. *Eur J Radiol* 2016; **85**: 850–856
- 23) Surrey LF, Russo P, Rychik J, et al: Prevalence and characterization of fibrosis in surveillance liver biopsies of patients with Fontan circulation. *Hum Pathol* 2016; **57**: 106–115
- 24) Elder RW, McCabe NM, Veledar E, et al: Risk factors for major adverse events late after Fontan palliation. *Congenit Heart Dis* 2015; **10**: 159–168
- 25) Assenza GE, Graham DA, Landzberg MJ, et al: MELD-XI score and cardiac mortality or transplantation in patients after Fontan surgery. *Heart* 2013; **31**: 3073–3083
- 26) 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
- 27) Diller GP, Giardini A, Dimopoulos K, et al: Predictors

- of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: Results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *Eur Heart J* 2010; **31**: 3073–3083
- 28) 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
 - 29) Goldstein BH, Connor CE, Gooding L, et al: Relation of systemic venous return, pulmonary vascular resistance, and diastolic dysfunction to exercise capacity in patients with single ventricle receiving Fontan palliation. *Am J Cardiol* 2010; **105**: 1169–1175
 - 30) Egbe AC, Driscoll DJ, Khan AR, et al: Cardiopulmonary exercise test in adults with prior Fontan operation: The prognostic value of serial testing. *Int J Cardiol* 2017; **235**: 6–10
 - 31) Sutherland N, Jones B, d'Udekem Y: Should we recommend exercise after the Fontan procedure? *Heart Lung Circ* 2015; **24**: 753–768
 - 32) Rychik J, Goldberg DJ: Late consequences of the Fontan operation. *Circulation* 2014; **130**: 1525–1528
 - 33) Anderson PA, Sleeper LA, Mahony L, et al; Pediatric Heart Network Investigators: Contemporary outcomes after the Fontan procedure: A pediatric heart network multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 85–98
 - 34) Grosse-Wortmann L, Drolet C, Dragulescu A, et al: Aorto-pulmonary collateral flow volume affects early postoperative outcome after Fontan completion: A multimodality study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; **144**: 1329–1336
 - 35) Gewillig M, Goldberg DJ: Failure of the Fontan circulation. *Heart Fail Clin* 2014; **10**: 105–116
 - 36) Sugimoto M, Saiki H, Tamai A, et al: Ventricular fibrogenesis activity assessed by serum levels of procollagen type III N-terminal amino peptide during the staged Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; **151**: 1518–1526
 - 37) Hannan R, Zabinsky J, Salvaggio J, et al: The Fontan operation: The pursuit of associated lesions and cumulative trauma. *Pediatr Cardiol* 2011; **32**: 778–784
 - 38) Franco E, Domingo EJB, del Val VA, et al: Percutaneous interventions in Fontan circulation. *Int J Cardiol (heart & Vasculature)* 2015; **8**: 138–146
 - 39) Lafuente MV, Alonso J, Pibernus JL, et al: Percutaneous interventions in patients with Fontan circulation. *Argent J Cardiol* 2016; **84**: 229–235
 - 40) Lluri G, Levi DS, Aboulhosn J: Systemic to pulmonary venous collaterals in adults with single ventricle physiology after cavopulmonary palliation. *Int J Cardiol* 2015; **189**: 159–163
 - 41) Sugiyama H, Yoo S, Williams W, et al: Characterization and treatment of systemic venous to pulmonary venous collaterals seen after the Fontan operation. *Cardiol Young* 2003; **13**: 424–430
 - 42) Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Mekishvili V, et al: Dilation or stenting of the Fontan pathway: Impact of the stenosis treatment on chronic ascites. *J Interv Cardiol* 2007; **21**: 38–43
 - 43) Aoki H, Nakamura Y, Takeno S, et al: A new procedure for a trans-conduit puncture by grasping the dilator tip with a snare catheter: An alternative access method during catheter ablation supraventricular tachycardias after an extracardiac Fontan operation. *Heart Rhythm* 2014; **11**: 1492–1494
 - 44) Moore JP, Shannon KM, Fish FA, et al: Catheter ablation of supraventricular tachyarrhythmia after extracardiac Fontan surgery. *Heart Rhythm* 2016; **13**: 1891–1897
 - 45) Dori Y, Sathanandam S, Glatz AC, et al: Catheter approach to redirect hepatic venous return for treatment of unilateral pulmonary arteriovenous malformation after Fontan. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; **84**: 86–93
 - 46) Yap SC, Harris L, Silversides CK, et al: Outcomes of intra-atrial re-entrant tachycardia catheter ablation in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**: 1589–1596
 - 47) Quinton E, Nightingale P, Hudsmith L, et al: Prevalence of atrial tachyarrhythmia in adults after Fontan operation. *Heart* 2015; **101**: 1672–1677
 - 48) Giannakoulas G, Dimopoulos K, Yuksel S, et al: Atrial tachyarrhythmias late after Fontan operation are related to increase in mortality and hospitalization. *Int J Cardiol* 2012; **157**: 221–226
 - 49) Heinemann M, Gass M, Breuer J, et al: DDD pacemaker implantation after Fontan type operations. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; **26** 1p2: 492–495
 - 50) Mavroudis C, Backer CL, Deal BJ, et al: Total cavopulmonary conversion and maze procedure for patients with failure of the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; **122**: 863–871
 - 51) Sojak V, Mazic U, Cesen M, et al: Cardiac resynchronization therapy for the failing Fontan patient. *Ann Thorac Surg* 2008; **85**: 2136–2138
 - 52) Kogon B: Surgery for failing Fontan. *Prog Pediatr Cardiol* 2012; **34**: 27–30
 - 53) Deal BJ, Costello J, Webster G, et al: Intermediate term outcome of 140 Fontan conversion with arrhythmia operations. *Ann Thorac Surg* 2016; **101**: 717–724
 - 54) Deal BJ, Jacobs ML: Management of the failing Fontan circulation. *Heart* 2012; **98**: 1098–1104
 - 55) Higashida A, Hoashi T, Kagisaki K, et al: Can Fontan conversion for patients without late Fontan complications be justified? *Ann Thorac Surg* 2017; **103**: 1963–1968
 - 56) Vaughn G, Moore J, Lamberti J, et al: Management of the failing Fontan: Medical, interventional and surgical treatment. *Prog Pediatr Cardiol* 2016; **43**: 51–56
 - 57) Poh CL, Cochrane A, Galati JC, et al: Ten-year outcomes of Fontan conversion in Australia and New Zealand demonstrate the superiority of a strategy of early conversion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; **49**: 530–535, discussion, 535
 - 58) Egbe AC, Connolly HM, Dearani JA, et al: When is the right time for Fontan conversion? The role of cardiopulmonary exercise test. *Int J Cardiol* 2016; **220**: 564–568
 - 59) Buratto E, Ye XT, King G, et al: Long-term outcomes of single-ventricle palliation for unbalanced atrioventricular septal defects: Fontan survivors do better than previously thought. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; **153**: 430–438
 - 60) Menon S, Dearani JA, Cetta F: Long-term outcome after atrioventricular valve surgery following modified Fontan operation. *Cardiol Young* 2011; **21**: 83–88
 - 61) Liu V, Yong M, d'Udekem Y, et al: Outcomes of atrioventricular valve operation in patients with Fontan circulation. *Ann Thorac Surg* 2015; **99**: 1632–1638
 - 62) Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, et al: Berlin

- heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation* 2013; **127**: 1702–1711
- 63) Nathan M, Baird C, Flynn-Thompson F, et al: Successful implantation of a Berlin heart biventricular assist device in a failing single ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; **131**: 1407–1408
- 64) Niebler RA, Ghanayem NS, Shah TK, et al: Use of a HeartWare ventricular assist device in a patient with failed Fontan circulation. *Ann Thorac Surg* 2014; **97**: e115–e116
- 65) Hoganson DM, Boston US, Gazit AZ, et al: Successful bridge through transplantation with Berlin Heart ventricular assist device in a child with failing Fontan. *Ann Thorac Surg* 2015; **99**: 707–709
- 66) Giridharan GA, Ising M, Sobieski MA, et al: Cavopulmonary assist for the failing Fontan circulation: Impact of ventricular function on mechanical support strategy. *ASAIO J* 2014; **60**: 707–715
- 67) Rodefeld MD, Coats B, Fisher T, et al: Cavopulmonary assist for the univentricular Fontan circulation: von Kármán viscous impeller pump. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **140**: 529–536
- 68) Haggerty CM, Flynn-Thompson F, McElhinney DB, et al: Experimental and numeric investigation of Impella pump as cavopulmonary assistance for a failing Fontan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; **144**: 563–569
- 69) Tabarsi N, Guan M, Simmonds J, et al: Meta-analysis of the effectiveness of heart transplantation in patients with a failing Fontan. *Am J Cardiol* 2017; **119**: 1269–1274
- 70) Miller JR, Simpson KE, Epstein DJ, et al: Improved survival after heart transplantation for failed Fontan patients with preserved ventricular function. *J Heart Lung Transplant* 2016; **35**: 877–883
- 71) Lamour JM, Kanter KR, Naftel DC, et al: Cardiac Transplant Registry Database; Pediatric Heart Transplant Study: The effect of age, diagnosis, and previous surgery in children and adults undergoing heart transplantation for congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 160–165
- 72) Simpson KE, Cibulka N, Lee CK, et al: Failed Fontan heart transplant candidates with preserved vs. impaired ventricular ejection: 2 distinct patient populations. *J Heart Lung Transplant* 2012; **31**: 545–547
- 73) Griffiths ER, Kaza AK, von Ballmoos MC, et al: Evaluating failing Fontan for heart transplantation: Predictors for death. *Ann Thorac Surg* 2009; **88**: 558–563, discussion, 563–564
- 74) Berg CJ, Bauer BS, Hageman A, et al: Mortality risk stratification in Fontan patients undergoing heart transplantation. *Am J Cardiol* 2017; **119**: 1675–1679
- 75) Schumacher KR, Gossett J, Guleserian K, et al: Fontan-associated protein-losing and heart transplant: A pediatric heart transplant study analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015; **34**: 1169–1176