

令和4年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)

「先天性心疾患を主体とする小児期発症の心血管難治性疾患の生涯にわたるQOL改善のための診療体制の構築と医療水準の向上に向けた総合的研究 (21FC1014)」

分担研究報告

「Super Fontan 患者の頻度と臨床的特徴」

分担研究者 大内秀雄 国立循環器病研究センター 成人先天性心疾患センター・小児循環器部
研究協力者 森 有希 国立循環器病研究センター 成人先天性心疾患センター・小児循環器部
黒寄健一 国立循環器病研究センター 小児循環器部
白石 公 国立循環器病研究センター 小児循環器部

研究要旨

【目的】

“Super Fontan (SF)” は運動耐容能が健常者と同等 (80%以上) であるフォンタン循環 (F) 患者と定義され良好な遠隔期 F 患者の臨床表現系である。SF は F 患者の遠隔期の治療と管理法を模索する上で重要な一群と考えられている。SF の頻度を含めた臨床的特徴を明らかとすること。

【方法】

当院で 2005 年 4 月から 2021 年 10 月までに心肺運動負荷試験 (CPX) が施行された F 患者連続 414 例中負荷が充分とされた 404 例を対象とした。

【結果】

最高酸素摂取量が健常者の 80%以上であった SF は 76 例 (19%) で若年で男性が多かった ($p < 0.01$)。SF の割合は術後 5 年、10 年、15 年と 20 年で各々 16 例 (35%)、29 例 (38%)、18 例 (19%) と 13 例 (14%) で 25 年以降は存在せず、年齢別では 10 歳未満、10 代と 20 代で各々 15 例 (39%)、46 例 (31%)、15 例 (11%) で 30 代以降には存在しなかった。SF は非 SF に比べ高い体血圧と酸素飽和度と低い BNP 濃度を除けば CPX 時の心機能と心行動態に差はなかったが、フォンタン手術前の低い肺血管抵抗と房室弁を含めた良好な心機能と関連していた ($p < 0.05 - 0.01$)。また、SF は非 SF に比べ CPX 時の良好な体組成バランス (脂肪、非脂肪組織)、呼吸機能 (肺活量、一秒量、CO 拡散能)、肝腎機能、止血凝固線溶機能、耐糖能及び抹消血液像と関連していた ($p < 0.05 - 0.001$)。CPX 後の平均 3.7 年の経過観察で 25 例が死亡、74 例に入院イベントが発生していたが、SF に死亡はなく入院イベントも非 SF に比べ 67%少なかった ($p < 0.01 - 0.001$)。

【結論】

SF の頻度は術後 15 年以降加齢とともに急速に減少し術後 25 年以降は消失していた。SF は遠隔期の心行動態ではなく、F 手術前の良好な心行動態条件、小児期の活動的な運動習慣、遠隔期の良好な体組成と多臓器機能を特徴とし良好な予後と関連した。

A. 研究目的

一般にフォンタン患者の運動耐容能は健康より低く予後悪化と密接に関連する (1)。従って、生活習慣、特に運動習慣の導入や運動トレーニングによる介入法が試みられ、その有用性が報告されている (2)。一方、フォンタン患者で運動耐容能が正常 ($\geq 80\%$ predicted normal value) な場合に Super-Fontan (SF) と定義され (3)、良好な術後状態として治療と管理の目標のされる臨床像と考えられている。

これまでに SF の臨床像の特徴のいくつか報告されている (3, 4, 5, 6)。その頻度は 10~20%で、若年、肥満がなく、良好な肝機能と心室収縮能を持ち、日常の活動性が高く、入院歴がないことが特徴とされている。しかし、心血行動態を含めたフォンタン患者で問題となる多臓器障害との詳細な関連は不明である。更に、最近注目されている幼少時の運動能の推移や (7)、フォンタン術前との関連も不明である。

このような背景から、今回の我々の研究目的は SF の臨床像を縦断的かつ継時的な観点から以下の関連を総合的に明らかとするである。

1) SF の頻度、2) 術前の心血行動態との関連、3) SF と心血行動態の関連、そして、4) SF と多臓器機能との関係、更に、5) 小児期の運動習慣と現在の SF との関係を、我々の以前のアンケート調査 (8) と小児期の運動能の推移 (7) との関係から明らかにすることにある。これら SF の臨床像と病態を明らかとすることは今後のフォンタン術前後の治療と管理の戦略構築に重要な情報を提供すると考えられる。

B. 研究方法

1. 対象

対象は2005年4月から2021年10月までに当院で心肺運動負荷試験 (CPX) が施行された連続414例である。これらの内338例は当院で、76例は他施設で手術が施行されていた。この中で運動負荷が不十分 (最高負荷時ガス交換比 < 1.00) と判断された10例は解析対象から除外し (9)、404例を研究対象とした (Table 1)。評価項目は、体心室形態 (左室、非左室)、Heterotaxyの有無、手術関連事項として手術年齢、姑息手術 (APS、PA banding、Glenn)、合併症の有無 (PLE、PAVF、ペースメーカー)、内服 (利尿剤、抗凝固、不整脈、 β 遮断薬、RAAS阻害薬) とした。我々はフォンタン術後の病態を術後5年の間隔で評価している (10)。他施設からの紹介患者も当院での方針に従って入院検査を行っ

ている。この研究は国立循環器病研究センターの倫理委員会の承認を得て施行されている。

2. フォンタン病態解析

運動能

全ての患者はトレッドミルを使用したランブ負荷試験で心肺運動負荷試験が施行され (11) and 最高酸素摂取量が測定され、基準化された値を用いた (pred-peak $\dot{V}O_2$, %). 複数回のCPXが施行され、2回以上のpred-peak $\dot{V}O_2 \geq 80\%$ を示した患者では、最新のCPX時を採用した。

過去の運動習慣と運動能の軌跡の評価

66例 (27%)では小児期の1日当たりの身体活動時間 (時間/日) を一週間のアンケート調査から算出した (8)。また、16歳以下の小児期の運動能の推移を過去の2年以上の間隔で施行CPXのされた2回のpred-peak $\dot{V}O_2$ の推移 (差) から決定した。即ち、増加した場合は増加群 (positive)、低下した場合は減少群 (negative) とした (7)。

体組成

体脂肪率 (%Fat) と骨格筋量比 (%FFM) を推定しその体重あたりの比率をInBody 720 (Biospace Co, Ltd, Seoul, Korea) (12) を使用し242例で算出した。

握力、下肢伸展力

握力 (kg) (EJK077, Co. Ltd., EVERNEW, Japan) (n = 274) と下肢伸展力 (kg) (Mobie; SAKAImed, Tokyo, Japan) in the sitting posture (n = 209) を測定した

呼吸機能

367例で肺活量 (VC; l)、一秒量 (FEV1) (Spirosift, SP-600, Fukuda Denshi, Tokyo) で測定し日本人の標準値で基準化した (13)。

心血行動態

今回の研究ではフォンタン術前 (n = 325)、術後1年 (n = 333)、そして最近のCPX時 (n = 398) の心係数、心内圧、心機能など心血行動態を心臓カテーテル検査と造影から評価した (10)。

Plasma volume status

成人患者 (n = 183) で、plasma volume status を評価した (14)。

BNP、生化学検査

BNP、アルブミン、総ビリルビン、クレアチン、肝酵素 (ALT、GGT、コリンエステラーゼ) を測定し、Forn' s index、MELD-XIを算出し、eGFR時間クレアチニンクリアランス (Ccr) から推定した。また、renal resistive index (RRI) を測定した(15)。

耐糖能

297 例では 75g 糖負荷試験から耐糖能を評価した(OGTT) (16)。

臨床イベント、総死亡

運動能評価後の予後を予定外入院 (心不全、不整脈、手術、カテーテル治療、血栓症など) や総死亡から評価した。

3. 分析

値は平均 (±標準偏差) か中央値 (四分位) で表した。2 群の比較は Wilcoxon テストで評価し、頻度の比較は Fisher' s 法で評価した。予後の解析はコックスハザードモデルを使用し、イベントからの会費 Kaplan-Meier 法で比較した。小児期の活動時間や運動能の軌跡と成人フォンタン患者の病態との関連はロジスティックモデルを使用した。CPX 時の心血管動態指標と SF の関係では単変量解析で $p < 0.05$ の指標を多変量 logistic 解析に用いた。解析は JMP 12 Pro software (SAS Institute, Cary, NC, USA) を使用し、 P 値 < 0.05 を有意とした。

4. 倫理的配慮

本研究は、主研究機関である東京大学において倫理審査を 2015 年 7 月に通過し、最終修正審査は 2020 年 4 月に通過している。

C. 研究結果

CPX

SF と non-SF の CPX 指標の比較を **Table 2** に示す。安静時の血圧を除きすべての指標に差があった。

SF の頻度

404 例中 77 例 (19.1%) が SF であった。10 歳未満、10 代、20 代、30 代、40 代以上の SF の割合は各々 15 例 (38%)、47 例 (32%)、15 例 (11%) で 30 代以降では存在しなかった。一方、術後 5 年、10 年、15 年、20 年、25 年以降では各々 16 例 (33%)、30 例 (39%)、18 例 (19%)、13 例 (14%) で 25 年以降は存在しなかった。

SF の背景比較

SF は若年で、手術年齢が低く、術後経過が短く男性に多かった。SF は Heterotaxy の頻度は少ないが、体心室形態や術式との関連はなかった。体組成では BMI が小さく、体脂肪率が低く、体 FFM 率が高く、骨格筋量が多いことを示唆した。また、SF では合併症が少なく内服率も低かった (**Table 1**)。

SF の心血管動態、肺機能 (**Table 3**)

フォンタン術前の SF の特徴は、低い肺血管抵抗、良好な心機能、軽い低酸素血症であった。フォンタン術前の多変量 Logistic 解析では低い肺血管抵抗が有意に ($p = 0.049$)、また、他の要因も関連傾向を示した ($p < 0.1$ for all)。CPX 時では、SF は高い CI、体血圧、SaO₂ とより負な体液バランスであった。しかし、心機能に差はなかった。CPX 時の多変量 Logistic 解析では高い CI、体血圧、低い EDP と高い SaO₂ が独立に SF と関連した。

良好な呼吸機能と低い BNP は SF と密接に関連した。

SF の他臓器機能 (**Table 4**)

肝機能：合成能、肝臓うっ血、肝臓繊維化指標はいずれも SF で良好であった。AST と ALT は SF で高かったがいずれも正常範囲であった。

止血機能：凝固因子、線溶系、内皮機能は全て SF が良好な機能を示した。

腎機能：Ccr、RRI とともに SF が良好であった。

耐糖能：75gOGTT での DM パターンは SF には存在せず、SF は良好な耐糖能を示した。

成人 SF と小児期運動習慣

小児期に 2 回 CPX が施行された成人フォンタン患者 134 例では、16 例が SF であった。この中で 15 例 (94%) が小児期に positive trajectory を示し、adult non-SF の 118 例中 82 例 (69%) に比べ有意に多かった ($p = 0.0217$)。小児期に positive trajectory を示したフォンタン患者は小児期に negative trajectory を示した患者より 6.6 倍成人 SF になる可能性が高かった (OR: 6.59, 95%CI: 1.26 - 121, $p = 0.0217$)。

以前の研究対象の 105 例中 66 例で活動時間の記録が利用可能であった (8)。研究から今回の CPX までの期間は中央値 18 年 (15 - 21 年) であった。小児期の活動時間が成人期の PV02 と相関し ($r = 0.29$, $p = 0.0199$)、66 例中 5 例 (8%) が成人 SF となっていた。SF (median: 3.5, 2.0 - 7.8) が non-SF (median: 2.0, 1.0 - 3.0) より有意に活動時間が多かった ($p =$

0.0466)。小児期の多い週間活動時間は成人 SF になりやすく (OR: 1.48 per 1 hour, 95%CI: 1.04 - 2.14, $p = 0.0319$) で、特に 1 日 2.8 時間以上の活動時間はそうでない小児患者に比べ 9.6 倍成人 SF になる可能性が高かった (OR: 9.56, 95%CI: 1.30 - 194, $p = 0.0253$)。

SF と予後

中央値 2 年 (0.6 から 4.3 年) の経過観察中、75 例の入院、26 例の死亡があった。入院の原因は 17 例が不整脈、15 例が心不全、14 例が血栓止血関連、12 例が淡白漏出性胃腸症の再発、そしてその他 17 例であった。死亡原因は 8 例心不全、止血血栓、不整脈、突然死、手術、カテーテル治療、癌が各々 4 例でその他 2 例であった。

SF に死亡例がなかった ($p < 0.0001$, Fig. 1 a)。コックスハザードモデルでは、SF は non-SF に比べ 68%USH が少なく (HR: 0.32, 95% CI 0.14 - 0.64, $p = 0.0007$, Fig. 1 b)。また、USH の原因別では心不全入院 ($n = 42$) (HR: 0.32, 95% CI 0.02 - 0.49, $p = 0.0005$, Fig. 2 a) と止血関連入院 ($n = 17$) (HR: 0.19, 95% CI 0.01 - 0.94, $p = 0.0407$, Fig. 2 b) が少なかった。しかし、不整脈入院 ($n = 24$) は SF と non-SF で差はなかった (HR: 0.89, 95% CI 0.29 - 2.22, $p = 0.8126$, Fig. 2 c)。

D. 考察

今回の研究で明らかになったのは以下の通りである。SF は以下の要因で特徴付けられることが明らかとなった。1) 男性、若年者、若年手術で多いが術後経過とともに減少し、術後 15 年以降急激に低下し 25 年以降 (30 歳代) では消失していた。2) Heterotaxy や主要な予後と関連するフォンタン術後合併症 (PLE、PAVF、PMI) や内服治療の割合が少ない。3) 興味深いことに、術式、体心室形態、CPX 時の心機能や肺循環との関連はないが、フォンタン術前の良好な心機能や肺循環と関連した。4) 多臓器機能との関連では、良好な体組成、呼吸、肝腎、止血や糖代謝機能と密接に関連した。5) 小児期の運動習慣やそれに伴う運動能力向上の歴史は成人期の SF と強く関連していた。

SF の臨床背景と頻度

フォンタン患者では 2 歳未満の手術が良好な運動能維持に関連し (17)、また、経年的に運動能が低下するとされている (18, 19)。従って、今回の SF の頻度が若年で術後経過が短い例で高く (4)、これまでの知見を再確認した結果と言える。

体組成では BMI が SF で小さく、太らないことの重要性が再確認された (4, 6)。運動能維持には作業筋量維持の重要性が指摘されている (4)。今回の結果も SF の低い体脂肪率と作業筋量を反映する非体脂肪率が高いことは SF の大きな特徴と言える。筋力に差なかった原因は不明だが、評価数が少ないことが原因かもしれない。

更に、SF で内服、PLE、PAVF、PMI の頻度が少ないことが明らかとなった。

SF と心血管臓器機能

興味深いのは SF が non-SF に比べ CPX の時点での CVP が必ずしも低くないことである。言い換えると、高い CVP は強力な予後不良因子だが、低い CVP が必ずしも SF を予測しない。また、心機能では SF では EDP が低いことから収縮性を前提とした良好な心室拡張能が SF には重要であることを示唆する。更に、高い SaO₂ は SF を特徴づける要因で、CO 増強に対する呼吸の重要性に加え (20)、VVC 発達が少なく、呼吸機能が良好であることを示唆する。良好な呼吸機能は SF を特徴の一つと言える。

また、術前の心機能 (EDV、EF)、肺血管抵抗と SaO₂ が SF と関連したことは興味深い。良好な肺血管床に加え、術前の容量負荷や低酸素による心筋障害が術後の拡張能への悪影響を示唆する。実際、術前の EDV は CPX 時の EDP と関連していた ($r = 0.18$, $p = 0.0013$)。SF には早期の心室容量軽減と低酸素回避の重要性を支持する (17)。

SF と多臓器機能

FALD はフォンタン患者の主要な遠隔期合併症で予後と密接に関わる (21)。今回の研究で肝臓うっ血、合性能と肝臓繊維化の観点から、SF の良好な肝機能が再確認された (4)。安静時 CVP に差がなく、SF では運動中の CVP 上昇が少ない可能性を示唆する (22)。

興味深いのは、肝機能と密接に関連する止血線溶機能が良好であることである。運動は内皮機能の改善に加え (23)、止血線溶系へ好影響する可能性がある (24)。運動維持は止血事故を予防するにも有効な戦略かもしれない。

腎機能障害もフォンタン患者の予後と関連する重要な合併症である (25)。Ccr と RRI の観点から SF の腎機能は良好であった。Ccr や RRI が運動能と良好に相関することから (26)、運動トレーニングで腎機能悪化が軽減する可能性も示唆される (27)。

耐糖能異常はフォンタン患者の特徴の一つであり進行する病態で、予後悪化と関連する

(16)。SF で糖尿病罹患者がいないことは運動が糖代謝維持に極めて有用であることを意味する。

SF と運動習慣

18 年前の日常活動時間と運動能の軌跡が強く SF と関連したことは極めて重要な知見で、小児期の運動習慣の確立の重要性を再確認させる (7)。更に、SF の週間活動時間の中央値 3.5 時間は最近の報告 (平均 3.9 時間) と極めて一致する (6)。今回の研究から、小児期に週間 3 時間以上の軽度以上の活動を維持させる生活習慣を確立させることは SF 獲得には重要な管理法と言える。

SF と予後

SF が死亡を含め予後良好である確認され、運動能低下と予後不良の概念を再確認した (1)。更に、予後良好の主な理由が、死亡、心不全と止血関連事故が少ないことによる特徴があった。運動能維持が死亡と心不全関連の予後改善に加えて、止血関連事故を予防する可能性を示唆する。一方、不整脈も主要な予後悪化要因であることから (28)、不整脈関連の予後改善には運動とは別の管理法の必要性を示唆し、今後の重要な課題である。

4. 問題点など

この研究は幾つか限界点がある。1) 後方視的検討であり因果関係は同定できない。2) 体組成、筋力の測定された症例、小児期の活動時間評価例が少ない。3) 心室 EDV や EF は MRI で測定されていない。しかし、フォンタン術前も含めた解析で検査法の一貫性からやむをえな

引用文献

1. Ohuchi H, Negishi J, Noritake K, Hayama Y, Sakaguchi H, Miyazaki A, Kagisaki K, Yamada O. 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 Mar-Apr;10(2):105-16. doi: 10.1111/chd.12222. Epub 2014 Sep 8. PMID: 25196547
2. Scheffers LE, Berg LEMV, Ismailova G, Dulfer K, Takkenberg JJM, Helbing WA. Physical exercise training in patients with a Fontan circulation: A systematic review. *Eur J Prev*

い。4) FALD の繊維化に関しては病理診断ではないが、生検のリスクや欠点を考慮した。しかし、一方、これらを考慮しても我々の管理方針として定期的に症状にかかわらず総合的な入院評価を行っていることから患者選択のバイアスはないという強みがある。

E. 結論

SF は加齢に伴いその頻度は低下し、特に術後 15 年以降に頻度が激減する。SF は心機能よりはむしろ良好な非心臓の多臓器機能と良好な予後で特徴づけられる。SF 獲得には術前の良好な心機能条件と術後小児期の週 3 時間以上の運動習慣の獲得が重要である。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

現在、本報告書データを論文化し *Am Heart J* に受理された。

2. 学会発表

2022 年日本小児循環器病学会年次学術集会、2022 年日本成人先天性心疾患学会年次学術集会、日本循環器病学会年次学術集会にて一部データの発表を行った。

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

- Cardiol. 2021 Sep 20;28(11):1269-1278. doi: 10.1177/2047487320942869.
3. Cordina R, du Plessis K, Tran D, d'Udekem Y. Super-Fontan: Is it possible? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Mar;155(3):1192-1194. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.047.
 4. Weinreb SJ, Dodds KM, Burstein DS, Huang J, Rand EB, Mancilla E, Heimall JR, McBride MG, Paridon SM, Goldberg DJ, Rychik J. End-Organ Function and Exercise Performance in Patients With Fontan Circulation: What Characterizes the High Performers? *J Am Heart Assoc*. 2020 Dec 15;9(24):e016850. doi: 10.1161/JAHA.120.016850.

5. Powell AW, Chin C, Alsaied T, Rossiter HB, Wittekind S, Mays WA, Lubert A, Veldtman G. The Unique Clinical Phenotype and Exercise Adaptation of Fontan Patients With Normal Exercise Capacity. *Can J Cardiol.* 2020 Sep;36(9):1499–1507. doi: 10.1016/j.cjca.2019.11.006.
6. Tran DL, Celermajer DS, Ayer J, Grigg L, Clendenning C, Hornung T, Justo R, Davis GM, d'Udekem Y, Cordina R. The "Super-Fontan" Phenotype: Characterizing Factors Associated With High Physical Performance. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Dec 7;8:764273. doi: 10.3389/fcvm.2021.764273.
7. Ohuchi H, Negishi J, Miike H, Toyoshima Y, Morimoto H, Fukuyama M, Iwasa T, Sakaguchi H, Miyazaki A, Shiraishi I, Kurosaki K, Nakai M. Positive pediatric exercise capacity trajectory predicts better adult Fontan physiology rationale for early establishment of exercise habits. *Int J Cardiol.* 2019 Jan 1;274:80–87. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.067.
8. Ohuchi H, Yasuda K, Hasegawa S, Miyazaki A, Takamuro M, Yamada O, Ono Y, Uemura H, Yagihara T, Echigo S. Influence of ventricular morphology on aerobic exercise capacity in patients after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Jun 1;37(7):1967–74. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01266-9.
9. Van Brussel M, Bongers BC, Hulzebos EHJ, Burghard M, Takken T. A Systematic Approach to Interpreting the Cardiopulmonary Exercise Test in Pediatrics. *Pediatr Exerc Sci.* 2019 May 1;31(2):194–203. doi: 10.1123/pes.2018-0235.
10. Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, Yamada O, Watanabe K, Yagihara T, Echigo S. Abnormalities of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities relate poorly to functional status in fontan patients. *Circulation.* 2004 Oct 26;110(17):2601–8. doi: 10.1161/01.CIR.0000145545.83564.51.
11. Ohuchi H, Nakajima T, Kawade M, Matsuda M, Kamiya T. Measurement and validity of the ventilatory threshold in patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 1996 Jan-Feb;17(1):7–14. doi: 10.1007/BF02505805.
12. Kilduff LP, Lewis S, Kingsley MI, Owen NJ, Dietzig RE. Reliability and detecting change following short-term creatine supplementation: comparison of two-component body composition methods. *J Strength Cond Res.* 2007 May;21(2):378–84. doi: 10.1519/R-19245.1.
13. Yamaguchi I., Morishita M.: New predictive formulas of pulmonary function in Japanese children. *J. Jpn. Respir. Soc.* 1998; 38: pp. 665–671.
14. Ohuchi H, Sasaki O, Hayama Y, Miike H, Kurosaki K, Shiraishi I, Nakai M, Yamada O. Plasma volume status in patients after Fontan operation: Prognostic value and the associations with Fontan pathophysiology. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis* 2021;5:100219.
15. Ohuchi H, Negishi J, Hayama Y, Miyazaki A, Shiraishi I, Ichikawa H. Renal resistive index reflects Fontan pathophysiology and predicts mortality. *Heart.* 2017 Oct;103(20):1631–1637. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310812.
16. Ohuchi H, Negishi J, Hayama Y, Miike H, Suzuki D, Nakajima K, Konagai N, Iwasa T, Sakaguchi H, Kurosaki K, Nakai M. Abnormal glucose metabolism in patients with Fontan circulation: Unique characteristics and associations with Fontan pathophysiology. *Am Heart J.* 2019 Oct;216:125–135. doi: 10.1016/j.ahj.2019.07.013.
17. Mahle WT, Wernovsky G, Bridges ND, Linton AB, Paridon SM. Impact of early ventricular unloading on exercise performance in preadolescents with single ventricle Fontan physiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Nov 1;34(5):1637–43. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00392-7.

18. Giardini A, Hager A, Pace Napoleone C, Picchio FM. Natural history of exercise capacity after the Fontan operation: a longitudinal study. *Ann Thorac Surg*. 2008 Mar;85(3):818-21. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.11.009.
19. Illinger V, Materna O, Slabý K, Jičinská D, Kovanda J, Koubský K, Pokorný J, Procházka M, Antonová P, Hoskovec A, Radvanský J, Chaloupecký V, Janoušek J. Exercise capacity after total cavopulmonary anastomosis: a longitudinal paediatric and adult study. *ESC Heart Fail*. 2022 Feb;9(1):337-344. doi: 10.1002/ehf2.13747.
20. Laohachai K, Winlaw D, Selvadurai H, Gnanappa GK, d'Udekem Y, Celermajer D, Ayer J. Inspiratory Muscle Training Is Associated With Improved Inspiratory Muscle Strength, Resting Cardiac Output, and the Ventilatory Efficiency of Exercise in Patients With a Fontan Circulation. *J Am Heart Assoc*. 2017 Aug 21;6(8):e005750. doi: 10.1161/JAHA.117.005750.
21. Hilscher MB, Wells ML, Venkatesh SK, Cetta F, Kamath PS. Fontan-associated liver disease. *Hepatology*. 2022 May;75(5):1300-1321. doi: 10.1002/hep.32406.
22. Asagai S, Inai K, Shimada E, Harada G, Sugiyama H. Clinical Significance of Central Venous Pressure During Exercise After Fontan Procedure. *Pediatr Cardiol*. 2020 Feb;41(2):251-257. doi: 10.1007/s00246-019-02249-2.
23. Pearson MJ, Smart NA. Effect of exercise training on endothelial function in heart failure patients: A systematic review meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 15;231:234-243. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.145.
24. Hilberg T, Menzel K, Wehmeier UF. Endurance training modifies exercise-induced activation of blood coagulation: RCT. *Eur J Appl Physiol*. 2013 Jun;113(6):1423-30. doi: 10.1007/s00421-012-2564-9.
25. Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, Pijuan-Domenech A, Papadopoulou SA, Babu-Narayan SV, Salukhe TV, Piepoli MF, Poole-Wilson PA, Best N, Francis DP, Gatzoulis MA. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2008 May 6;117(18):2320-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734921.
26. Ohuchi H, Negishi J, Hayama Y, Miyazaki A, Shiraishi I, Ichikawa H. Renal resistive index reflects Fontan pathophysiology and predicts mortality. *Heart*. 2017 Oct;103(20):1631-1637. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310812.
27. Greenwood SA, Koufaki P, Mercer TH, MacLaughlin HL, Rush R, Lindup H, O'Connor E, Jones C, Hendry BM, Macdougall IC, Cairns HS. Effect of exercise training on estimated GFR, vascular health, and cardiorespiratory fitness in patients with CKD: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2015 Mar;65(3):425-34. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.015.
28. Ohuchi H, Inai K, Nakamura M, Park IS, Watanabe M, Hiroshi O, Kim KS, Sakazaki H, Waki K, Yamagishi H, Yamamura K, Kuraishi K, Miura M, Nakai M, Nishimura K, Niwa K; JSACHD Fontan Investigators. Mode of death and predictors of mortality in adult Fontan survivors: A Japanese multicenter observational study. *Int J Cardiol*. 2019 Feb 1;276:74-80. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.002.

Table 1. Clinical Characteristics of the Study Groups

| | Super | | Non-Super | p |
|--------------------------------------|--------------------|----|--------------------|----------|
| Cases | 77 | | 327 | - |
| Age (years) | 12 (11 - 18) | | 22 (16 - 30) | < 0.0001 |
| Male gender (%) | 69 | | 54 | 0.0154 |
| Diagnosis | | | | |
| LV systemic ventricle (%) | 42 | | 41 | 0.965 |
| Heterotaxy (%) | 15.6 | | 26.1 | 0.0444 |
| Fontan operation | | | | |
| Age at 1st Fontan | 1.5 (1.3 - 2.2) | | 3.2 (1.7 - 6.0) | < 0.0001 |
| Follow-up after Fontan (years) | 10.5 (9.5 - 15.8) | | 18.1 (12.9 - 23.2) | < 0.0001 |
| APC (%) | 1.3 | | 3.7 | 0.2409 |
| Body composition at CPX | | n | | n |
| Body mass index (kg/m ²) | 17 (15 - 19) | 77 | 19 (17 - 21) | 327 |
| Body fat mass (%) | 16 (12 - 24) | 30 | 24 (18 - 31) | 212 |
| Body fat-free mass (%) | 45 (40 - 49) | 30 | 41 (37 - 44) | 212 |
| Grip strength (kg/m) | 14.8 (10.0 - 18.1) | 22 | 12.5 (9.7 - 15.4) | 252 |
| Lower limb extension (kg/m) | 14.5 (9.4 - 18.0) | 19 | 13.6 (10.1 - 17.9) | 190 |
| Complications (%) | | | | |
| PLE | 1.3 | | 9.8 | 0.0038 |
| PAVF | 1.3 | | 8.9 | 0.0073 |
| PMI | 7.8 | | 16.2 | 0.0451 |
| Plastic bronchitis | 1.3 | | 0.6 | 0.5570 |
| Medications at CPX (%) | | | | |
| Diuretics | 17 | | 41 | < 0.0001 |
| Anticoagulant | 4 | | 28 | < 0.0001 |
| ACEI/ARB | 27 | | 44 | 0.0053 |
| Beta blocker | 13 | | 38 | < 0.0001 |
| Arrhythmia | 3 | | 10 | 0.0206 |

ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, APC = atriopulmonary connection, CPX = cardiopulmonary exercise testing, LV = left ventricle, PAVF = pulmonary arteriovenous fistulae, PLE = protein losing entropathy, PMI = pacemaker implantation.

Values are median with interquartile ranges.

Table II. Comparison of CPX variables during CPX between Super and Non-Super Fontan patients

| | Super | Non-Super | p |
|---|-------------|-------------|----------|
| Cases | 77 | 327 | - |
| Heart rate rest | 93 ± 16 | 87 ± 16 | 0.0073 |
| Heart rate peak | 163 ± 16 | 142 ± 27 | < 0.0001 |
| Systolic BP rest | 100 ± 10 | 98 ± 11 | 0.0882 |
| Systolic BP peak | 144 ± 23 | 134 ± 22 | 0.0002 |
| AT VO ₂ (ml/kg/min) | 21.4 ± 4.1 | 14.8 ± 3.6 | < 0.0001 |
| AT VO ₂ (% of normal) | 96 ± 14 | 70 ± 15 | < 0.0001 |
| Peak VO ₂ (ml/kg/min) | 37.7 ± 4.6 | 23.0 ± 5.8 | < 0.0001 |
| Peak VO ₂ (% of normal) | 86 ± 6 | 55 ± 13 | < 0.0001 |
| VE/VCO ₂ at peak | 36.9 ± 4.7 | 41.4 ± 7.1 | < 0.0001 |
| VE/VCO ₂ at peak (% of normal) | 108 ± 16 | 132 ± 28 | < 0.0001 |
| Gas exchange ratio at peak | 1.10 ± 0.06 | 1.13 ± 0.06 | 0.0009 |

AT = anaerobic threshold, BP = blood pressure, VE/VCO₂ = ventilatory equivalent for carbon dioxide, VO₂ = oxygen uptake. Values are mean ± SD.

Table III. Comparison of cardiopulmonary function between Super and Non-Super Fontan patients

| | Super | | Non-Super | | p |
|--|-----------------|----|-----------------|-----|----------|
| | | n | | n | |
| Hemodynamics prior Fontan | | | | | |
| PAP (mmHg) | 11 (9 - 14) | 69 | 12 (9 - 15) | 237 | 0.4792 |
| Rp (U•m ²) | 1.3 (1.0 - 1.9) | 73 | 1.7 (1.1 - 2.2) | 244 | 0.0071 |
| PAI (mm ² /m ²) | 292 (212 - 355) | 73 | 268 (205 - 368) | 249 | 0.6618 |
| EDVI (ml/m ²) | 101 (77 - 119) | 73 | 107 (85 - 134) | 252 | 0.027 |
| EF (%) | 61 (53 - 67) | 73 | 57 (51 - 64) | 252 | 0.0351 |
| EDP (mmHg) | 7 (5 - 9) (72) | 72 | 7 (5 - 9) (247) | 248 | 0.9633 |
| AVVR ≥ moderate (%) | 2.8 (72) | 72 | 8.1 (248) | 248 | 0.0873 |
| SaO ₂ (%) | 85 (81 - 88) | 72 | 83 (78 - 87) | 252 | 0.0031 |
| Hemodynamics at CPX | | | | | |
| CVP (mmHg) | 9 (8 - 11) | 76 | 10 (8 - 11) | 322 | 0.1133 |
| CI (L/min/m ²) | 2.9 (2.5 - 3.2) | 76 | 2.7 (2.3 - 3.2) | 318 | 0.0094 |
| AOP (mmHg) | 83 (75 - 88) | 76 | 78 (71 - 85) | 321 | 0.002 |
| Rp (U•m ²) | 1.3 (1.0 - 1.5) | 76 | 1.3 (1.0 - 1.6) | 321 | 0.9504 |
| Rs (U•m ²) | 24 (21 - 29) | 76 | 25 (21 - 30) | 321 | 0.4768 |
| EDVI (ml/m ²) | 74 (61 - 88) | 74 | 70 (60 - 88) | 312 | 0.6053 |
| EF (%) | 57 (50 - 63) | 74 | 55 (49 - 62) | 312 | 0.2218 |
| EDP (mmHg) | 6 (5 - 8) (76) | 76 | 8 (5 - 9) (318) | 318 | 0.004 |
| AVVR ≥ moderate (%) | 7.8 (77) | 77 | 12.6 (310) | 310 | 0.221 |
| PAI (mm ² /m ²) | 229 (176 - 283) | 71 | 210 (162 - 252) | 300 | 0.0584 |
| SaO ₂ (%) | 95 (94 - 96) | 76 | 95 (93 - 96) | 322 | 0.0155 |
| Plasma volume status (%)* | -9 (-13 - -6) | 20 | -5 (-13 - 3) | 163 | 0.0311 |
| Pulmonary function at CPX | | | | | |
| Vital capacity (% of normal) | 90 (80 - 100) | 67 | 81 (69 - 91) | 300 | < 0.0001 |
| FEV _{1.0} (%) | 90 (86 - 94) | 66 | 87 (81 - 91) | 295 | 0.0002 |
| DLco (% of normal) | 61 (53 - 71) | 60 | 56 (48 - 64) | 268 | 0.0017 |
| Neurohumoral Factors at CPX | | | | | |
| BNP (pg/ml) | 7 (6 - 16) | 77 | 17 (8 - 39) | 325 | < 0.0001 |

AOP = aortic pressure, AVVR = atrioventricular valve regurgitation, BNP = brain natriuretic peptide, CI = cardiac index, CVP = central venous pressure, DLco = diffusing capacity for carbon monoxide, EDVI = endo-diastolic volume index of the systemic ventricle, EF = ejection fraction of the systemic ventricle, FEV_{1.0} = forced expired volume in one second, PAI = pulmonary artery index, PAP = mean pulmonary artery pressure, Rp = pulmonary artery resistance, Rs = systemic artery resistance, SaO₂ = arterial oxygen saturation. Values are median with interquartile ranges. * : data are analyzed only in adults.

Table IV. Non-cardiac organ functions

| | Super | | Non-Super | | p |
|----------------------------------|--------------------|----|--------------------|-----|----------|
| | | n | | n | |
| Liver function at CPX | | | | | |
| Synthetic function | | | | | |
| Albumin (g/dL) | 4.6 (4.5 - 4.9) | 77 | 4.6 (4.3 - 4.8) | 324 | 0.017 |
| Cholinesterase (U/L) | 283 (259 - 330) | 71 | 267 (220 - 315) | 317 | 0.0021 |
| Liver congestion | | | | | |
| Total bilirubin (mg/dL) | 0.8 (0.5 - 1.2) | 77 | 0.9 (0.7 - 1.3) | 324 | 0.0028 |
| GGT (U/L) | 53 (36 - 87) | 76 | 67 (44 - 103) | 324 | 0.0099 |
| Liver cellular damage | | | | | |
| AST (U/L) | 29 (23 - 35) | 77 | 27 (22 - 32) | 324 | 0.0236 |
| ALT (U/L) | 24 (18 - 30) | 77 | 21 (16 - 27) | 324 | 0.0561 |
| Liver fibrosis | | | | | |
| Forns's index | 2.3 (0.3 - 3.6) | 75 | 4.2 (2.5 - 6.0) | 324 | < 0.0001 |
| Fib-4 index | 0.5 (0.3 - 0.6) | 77 | 0.8 (0.5 - 1.3) | 324 | < 0.0001 |
| MELD-XI | 9.4 (9.4 - 9.8) | 77 | 9.4 (9.4 - 10.2) | 324 | 0.0087 |
| Liver echo at CPX | | | | | |
| Liver score | 3 (2 - 4) (64) | 64 | 4 (2 - 5) | 293 | 0.006 |
| Hemostasis function at CPX | | | | | |
| Coagulation factors | | | | | |
| Factor VIII | 76 (65 - 95) | 45 | 85 (70 - 99) | 266 | 0.0491 |
| Fibrinogen (mg/dL) | 248 (220 - 274) | 75 | 265 (235 - 308) | 322 | 0.0017 |
| Antithrombin (%) | 110 (103 - 120) | 76 | 100 (90 - 110) | 323 | < 0.0001 |
| Protein C activity (%) | 90 (80 - 99) | 73 | 85 (70 - 99) | 302 | 0.028 |
| Fibrinolysis | | | | | |
| α2AP (%) | 111 (101 - 117) | 36 | 103 (92 - 113) | 274 | 0.029 |
| Plaminogen (%) | 91 (83 - 99) | 72 | 87 (77 - 96) | 301 | 0.0054 |
| PAI-1 activity | 8 (5 - 11) | 72 | 10 (6 - 13) | 299 | 0.011 |
| Platelet and endothelial markers | | | | | |
| Platelet count | 17 (14 - 22) | 77 | 15 (11 - 20) | 324 | 0.0177 |
| VWF (%) | 119 (110 - 145) | 37 | 135 (109 - 174) | 271 | 0.0143 |
| Renal function at CPX | | | | | |
| 24-h Ccr (mL/min/1.73) | 107 (83 - 125) | 55 | 93 (70 - 114) | 234 | 0.0035 |
| RRI | 0.66 (0.60 - 0.69) | 53 | 0.67 (0.62 - 0.74) | 228 | 0.0041 |
| Glucose tolerance at CPX | | | | | |
| Diabetes mellitus (%) | 0 | 38 | 10 | 259 | 0.0063 |

ALT = alanine transaminase, α2AP = α2 antiplasmin, 24-h Ccr = 24-hour creatinine clearance, GGT = γ glutamyl transpeptidase, PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1, MELD-XI = model for end-stage liver disease excluding international normalized ratio, RRI = renal resistive index, VWF = von Willebrand factor.

Values are median with interquartile ranges.

Fig. 1

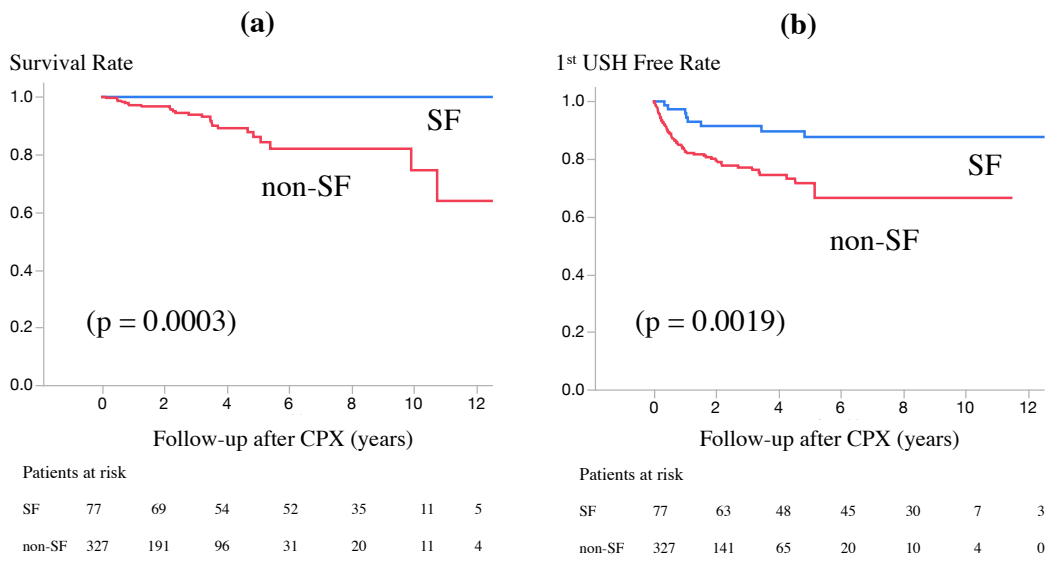


Fig. 2

