

## 総説

# 成人先天性心疾患の問題点とその解決に向けて

八尾厚史\*

### 要 旨

成人先天性心疾患 (adult congenital heart disease: ACHD) 患者はその総数で虚血性心疾患患者総数の半数を凌駕すると言われる。しかしながら、病態の多彩さや個々の疾患での特異性や難解さに加え診療経験の少なさゆえに循環器内科医師の本領域に対する認識は極めて低い。さらにエビデンスレベルが低いことが、この分野の治療をより一層難しいものにしていく。多彩な ACHD 疾患患者群に対する治療を一口には到底述べることはできない。ここでは、ACHD に特徴的な 3 つの主要な病態 (心不全、肺動脈性高血圧 - Eisenmenger 症候群、単心室 - Fontan 循環) 合併時に関する基本的考え方を述べ、今後の ACHD 診療の在り方に関して解説する。

### はじめに

近年の先天性心疾患 (congenital heart disease: CHD) 患者に対する外科的治療の進歩により 95% の患者が成人化するとされている。2007 年の時点で成人化した CHD (ACHD) 患者は、総数で 40 万人以上実在すると推察されている<sup>1)</sup>。この 40 万人の ACHD 患者の (心血行) 病態を管理する場合、手術による修復が基本となるが、必ずしも理想的な修復状況下にはなく、原病を手術修復例、姑息術施行例、未治療例といった大きな分類に分けて考える必要がある。日進月歩の手術治療の進歩ゆえに、さまざまな姑息術や修復術式が考案され取捨選択されてきたため、外科治療・修復レベルにおいて大きなばらつきを生じ、もともとの CHD の多彩さを加味考慮すると同一疾患群であっても個々の症

例ごとで病態を考えなければならなくなる (表 1 参照)。まさにこれが現代での ACHD 疾患群の最も大きな特徴であり問題点である。この紙面では、表 1 に分類されるような ACHD すべてのパターンについて説明するということはまず不可能である。そこで、各 ACHD 病態において共通の大きな問題となる 3 つの病態の特徴、問題点、治療の方向性について説明していきたい。

### 心不全 (心室機能不全)

歴史的に 1960 年代に開発された人工心肺および 1970 年代に心筋保護液の進歩といったことから、1980 年以前と以後で手術侵襲による心筋障害の影響が大きく異なる。例えば、30 年以上前に完全修復術を受けた ACHD 患者の場合、術式の違いもさることながら、こういった手術による心筋障害を起こしている可能性も加味して考える必要がある。ここでは、手術侵襲による影響というよりは、病態から生じる心不全に関して論じてみたい。

#### A. 収縮不全 (systolic heart failure)

ACHD の収縮不全を考える場合、一般の後天的な心不全 (通常の成人の心不全) と異なり、特徴的に多く見られるのが右室体心室 (体循環を担っているのが解剖学的右室) への pressure overload による収縮不全の進行である。代表的には、先天性修正大血管転位症 (congenitally corrected transposition of the great arteries: ccTGA) や大血管転位症 (TGA) 心房スイッチ術後 (Mustard or Senning 術後) といった病態である。通常の収縮不全の場合、つまり心室拡張を伴った収縮不全 (広義の拡張型心筋症) に関する標準治療は、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬/アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) と  $\beta$  遮断薬の併用療法を基本とした薬物療

\*東京大学保健・健康推進本部講師

表1 2012年3月時点での当院循環器内科専門外来への紹介 ACHD 患者の病態分類

診断名	患者数(%) (総105名)	手術治療			PH/ES	Fontan
		未治療	修復術後 完全/不完全	姑息術後		
AS (no bicuspid)	2 (1.9)	0	2/0	0	0	0/0
ASD	9 (8.6)	4	3/1	1 (縫縮術)	0	0/0
AVSD/ECD	8 (7.6)	1	6/1	0	0	1/0
Bicuspid AV	3 (2.9)	2	1/0	0	0	0/0
CoA/IAA	1 (1.0)	0	0/1	0	0	0/0
ccTGA	3 (2.9)	3	0/0	0	1/1	0/0
Epstein	4 (3.8)	1	2/1	0	0	0/0
PDA	2 (1.9)	1	1/0	0	0	0/0
PTA	1 (1.0)	0	1/0	0	0	0/0
PA-VSD/TOF-PA	5 (4.8)	0	4/0	1	1/1	0/0
TOF	22 (21.0)	1	17/4	0	0	0/0
TGA	8 (7.6)	1	5/2	0	2/1	0/0
TA/SV	9 (8.6)	3	3/1	2 (シャント)	0	3/1
VSD	18 (17.1)	11	7/0	0	3/0	0/0
Others	10 (9.5)	9	1/0	0	0	0/0

AS (no bicuspid): 大動脈狭窄 (2 尖弁を除く), ASD: 心房中隔欠損, AVSD/ECD: 房室中隔欠損/心内膜床欠損, Bicuspid AV: 大動脈 2 尖弁, CoA/IAA: 大動脈縮窄/大動脈離断, ccTGA: 先天性修正大血管転位, ES: アイゼンメンジャー症候群, PDA: 動脈管開存, PH: 肺高血圧, PTA: 総動脈管遺残, PA-VSD/TOF-PA: 肺動脈閉鎖心室中隔欠損/ファロー 4 徴症-肺動脈閉鎖, TOF: ファロー 4 徴症, TGA: 大血管転位, TA/SV: 三尖弁閉鎖/単心室, VSD: 心室中隔欠損

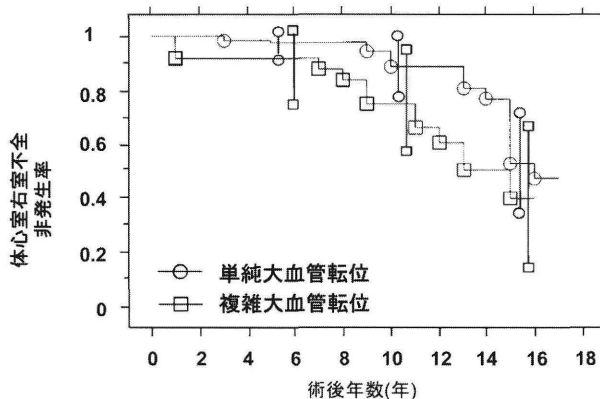


図1 心房スイッチ術施行した大血管転位症 (TGA) における術後体心室右室不全発症率 (文献 2 より引用改変)

法が基本で、進行性の症例にはペースメーカーを使用した再同期療法 (cardiac resynchronization therapy: CRT), そして状況が適当であれば最終的には移植を見据えた左室/右室補助人工心臓 (LVAD/RVAD) 植え込み術を行う。しかしながら、体心室右室収縮不全の治療に関しては、エビデンスは全くといって確立したものはない。図1に TGA 心房スイッチ例の右心不全発症に関する Kaplan-Meier 曲線を示す<sup>2)</sup>。手術後 10 年以上経って多くの症例が右心不全に陥っていくのが分かる。

本病態に対する心不全標準治療薬の有効性ですら未だ確立しておらず、本症例の基本治療指針は立っていない。果たして従来の心不全薬剤の効果が有るのか無いのか、早急な臨床研究が求められる。

**B. 拡張不全 (DHF: diastolic heart failure)**

拡張不全は、diastolic dysfunction として弁膜症を含めた拡張障害を指す場合と、心室筋の拡張機能障害による DHF がある。後者に関して述べることにするが、ACHD では前者 (特に弁膜症) が絡んだ収縮不全や拡張不全が多くかなり複雑である。

さて、ACHDにおける慢性のDHFは、手術侵襲による因子以外に、心筋の先天性構造・発育異常、両心室の相互作用(LV-RV interaction)、純粋な心室筋の後天的障害(高血圧性心肥大など)、間質の障害、冠血流の障害(虚血性心疾患など)といった要素を考慮する。簡単にまとめると通常のDHFの原因に先天性要素と手術要素を加味するということである。一般のDHFでは、高血圧性心室筋肥大に対する降圧薬投与による肥大退縮や、労作性狭心症に対する $\beta$ 遮断薬や冠拡張薬による酸素消費-冠血流比改善(冠拡張や酸素消費軽減)を介する機序以外で、拡張不全を明らかに改善する効果が証明された薬剤は見当たらず、この分野が加わることでACHDはさらに難解な病態を形成する(Fontan循環の項参照)。

### 肺動脈性肺高血圧

(PAH: pulmonary arterial hypertension)

ダナポイント分類の1群であるPAH全体の20%ほどを占めると推察されているのがCHDによるPAH(CHD-PAH)である。その発症機序は、シャントにより増大した肺血流による肺血管内皮の障害から細胞増殖を介し抵抗血管の狭窄・閉塞を起こし肺血管抵抗値(PVR)が上昇するためといわれている。その病理組織像は、特発性肺動脈性肺高血圧(IPAH)と類似する。CHD-PAHは、基本的には大きなシャント(口)ほど起こりやすく、三尖弁より動脈側(体循環側)でのシャントほど急速にPHを発症すると言われている(表2)。その治療指針に関しては、すでに修復術を受けシャント口が閉じられているものに関してはIPAHに準じるわけであるが、未治療のものに関しては一口には決められない。ここでは、未治療例とEisenmenger症候群に対する治療指針に関して解説したい。

#### A. シャント未修復 PAH 合併症例

ACHDにおいて、シャント口未修復CHD-PAHに対する修復術施行は極めてハイリスクでその手術適応の決定は慎重でなければならない。PVRが4 Woodを超える場合、シャント閉鎖術リスクは増大し、術後の予後は不良と言われている。特に、肺動脈圧(もしくはPVR)が、体血圧(もしくは体血管抵抗: SVR)の2/3を超えている場合は非常にリスクが高いと言われ、肺動脈の一酸化窒素や酸素

表2 先天性シャント疾患における肺高血圧症の発症リスク

1. 三尖弁より静脈側でのシャント: 肺高血圧を生じにくい
心房中隔欠損症
部分肺静脈還流異常症
2. 三尖弁より動脈側でのシャント: 肺高血圧を生じやすい
心室中隔欠損症
動脈管開存症
ファロー四徴症
大血管転位症
総動脈管症
単心室

に対する反応性などをみる必要がある<sup>3,4)</sup>。この分野は、Beghettiらの最新の総説においても未だ解決をみない重要な問題点とされ、確固たるエビデンスはないがPVR/SVR<0.3を満たすもしくはPAH治療薬後にこの基準を達成できるような症例は、安全にシャント口閉鎖可能で術後も十分な予後が期待できるのではないかと示唆されている<sup>5)</sup>。本邦からも、重症のPAHを合併した未治療の心房中隔欠損症をbosentanで数年間治療していったところ、PAHの著明な改善を認め修復術にこぎ着けた例が報告された<sup>6)</sup>。本例は、懸念されている術後も継続的なPAHの改善を認めている。つまり、一旦は肺高血圧の進行から手術適応を外れた症例がbosentanなどPAH治療薬で手術適応に回復する可能性が示唆されたわけである。従来、PAHを合併したシャント性CHD症例を手術した場合、手術リスクは高く、仮に手術はうまくいっても残存PAHのため、むしろシャント口を閉じないままのほうが予後がいいのではないかとわれてきた。確かにPAH治療薬が出てくる以前では図2に示されたようにその可能性は十分考えられる<sup>7)</sup>。しかしながら、それはPAH治療薬とくに経口PAH薬が存在しなかった時代の話である。また、現代では侵襲の少ないカテーテル的シャント口閉鎖術の進歩が期待される。前述症例のようにPAH治療薬反応性のある場合、そして経カテーテル的閉鎖術が可能な場合はその限りではないかもしれない。この分野は今後大きな変貌を遂げていくと思われる。今後の大規模臨床研究によりこの点を解明できることを期待したい。

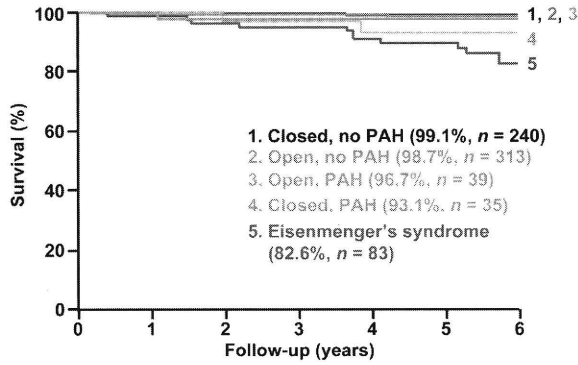
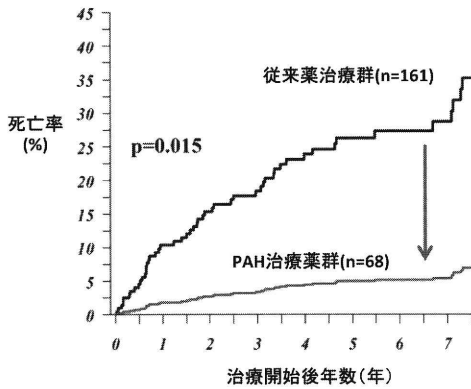


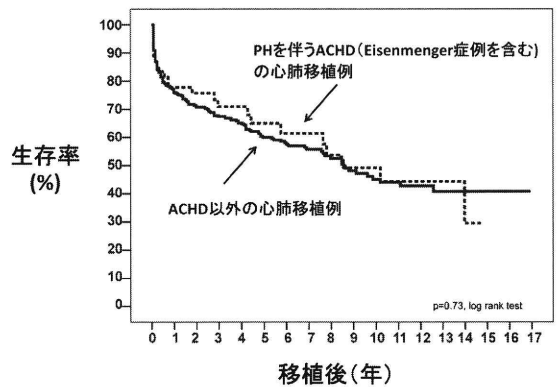
図2 心室中隔欠損症患者における予後(文献7より引用改変)

図に示されるように、Eisenmenger 症候群患者の予後はもっとも悪いが、肺動脈性肺高血圧症(PAH)合併症例ではシャント口閉鎖術施行患者のほうが閉鎖術未施行症例に比しむしろ予後が良くない。心房中隔欠損症においても同様の傾向を示す。



1. Eisenmenger 症候群患者に対する PAH 治療薬の予後に対する効果(文献11より引用改変)

後ろ向き研究ではあるが、PAH による積極的治療により Eisenmenger 症候群患者の死亡率が著明に改善していることが示された。



2. Eisenmenger 症候群患者に対する心肺移植の予後(文献12より引用改変)

心肺移植を受けた Eisenmenger 症候群および肺高血圧(PH)を伴う成人先天性心疾患(ACHD)患者の予後は、ACHD 以外のそれと比較しても変わりはないが、3年生存率で60~70%ほどである。

図3 Eisenmenger 症候群患者に対する PAH 治療薬および心肺移植の予後

B. Eisenmenger 症候群症例

さて、未修復シャント性心疾患による Eisenmenger 症候群に関してはどうであろうか? Eisenmenger 症候群は不可逆性進行性疾患で著明な肺高血圧(体血圧と等圧)からチアノーゼを呈し、さらに重篤な全身合併症のため予後不良な終末病態とされてきた。しかしながら2000年以降、経口 PAH 治療薬であるエンドセリン受容体拮抗薬 bosentan<sup>8)</sup> やフォスフォジエステラーゼ阻害薬 sildenafil<sup>9)</sup> や tadalafil<sup>10)</sup> といった薬剤が症状や血行動態を改善することが示され、後ろ向きではあるがこれらの PAH 治療薬を使用すると著明に予後が改善することが示された<sup>11)</sup>(図3-1)。Eisenmenger

症候群に対する心肺移植の成績は必ずしも良いとはいえず<sup>12)</sup>(図3-2)、今後可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬(riociguat)、プロスタサイクリンアゴニスト(selexipag)といった新しい経口 PAH 治療薬の登場も予測され<sup>13)</sup>、Eisenmenger 症候群の薬物治療の進歩に期待が集まる。

単心室循環—Fontan 循環

CHD の特異的病態の1つが、単心室循環である。その起源が左室なのか右室なのかで経過が異なるとも言われているが、成人化した単心室患者で果たしてどうなのか今後の大きな課題である。1971年にフランスで Fontan により、三尖弁閉鎖症例の

右心房を直接肺動脈につなげるといふ Fontan 手術が行われた<sup>14)</sup>(図4-1)参照). この手術により理論的に体肺循環が直列の正常循環パターンになるのでチアノーゼは消失する. しかしながら拡張した右心房は, 肺循環を維持する上ではエネルギー効率は悪く, 鬱滞した右心房内血液は血栓形成の原因にもなり, また頻脈性不整脈の発生源としても重大な問題となる. 最近では心外人工血管を使用した総静脈-肺動脈吻合術(Total Cavo-Pulmonary Connection: TCPC, 図4-3)参照)が普通となり, 従来の Fontan 術患者に対しても積極的に TCPC への転換術が行われている.

単心室循環患者への治療指針の考え方は, 姑息術による肺循環系の発育を待っての Fontan-TCPC 術への移行である. 十分な肺循環系発育のためには, 生後肺血流を十分にしかし肺高血圧に至らないくらいの肺血流量を保つような姑息術(Blalock-Taussig シヤント術など)が必要である. そして, 肺血管床が十分育ったのちに PVRI [ $PVR(\text{Wood}) \times \text{体表面積}(\text{m}^2)$ ] が許容範囲 ( $4 \text{ Wood} \cdot \text{m}^2$  以下) であれば Fontan-TCPC 術を考慮するのである. ここで, ACHD として移行してきた単心室循環の患者は, 姑息術のままの状態であったり Fontan-TCPC 術後であったりとさまざまである.

**A. 姑息術後の単心室循環 ACHD 患者**

本症例の特徴は, 単心室から肺循環(肺動脈)お

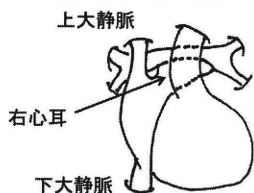
よび体循環(大動脈)が並列して連結しているという循環形態をとる. 肺血流量( $Q_p$ )と体血流量( $Q_s$ )は基本的には, 肺血管抵抗値(PVR)と体血管抵抗値(SVR)との比率によって心拍出量から乗じて決定される. 大きな血管を大動脈から肺動脈にそのままつなぐと PVR は SVR に比し極めて小さいので相当量の  $Q_p$  を生じてしまい, 高心拍出( $Q_s+Q_p$ )と著明な  $Q_p$  のため心不全と肺高血圧を誘発してしまう. 適当な狭窄を肺動脈連結部もしくはその前に作成することで  $Q_p$  を抑えておくことが通常である. この状態では, 体肺静脈血が混合して動脈血となっているためチアノーゼのままである. 治療のポイントは, Fontan-TCPC 術移行が可能かどうかという点である. 先の肺血管抵抗値の条件に加え, 動脈-肺動脈シャントや体静脈-肺静脈/肺動脈シャントなどが生じてないか画像的・カテーテル的評価が必要であり, 後者に対しては塞栓術による治療が手術前に必要になる. シャント形成の状況や肺血管抵抗値の軽度の上昇のため術前の議論では専門家の間でも意見が割れることもしばしばである. また, 姑息術で比較的長期生存した例も存在するため, その手術適応は慎重に行われなければならない.

**B. Fontan-TCPC 術後単心室循環 ACHD 患者**

本患者の予後に大きく影響する重篤な合併症として蛋白漏出性腸症(protein losing enteropathy: PLE),

**1) APC-Fontan : atrial pulmonary connection**

右心耳を肺動脈下面に吻合。



**2) Björk-Fontan**

右心房--瘻瘻の右室--肺動脈



**3) TCPC : total cavo-pulmonary connection**

a) Lateral tunnel法 : 上大静脈を切断し, 両断端を肺動脈に接続. 右房内にトンネルを作成し下大静脈の血液を肺動脈に導く.



b) Extracardiac TCPC : 上大静脈遠位のみを肺動脈に吻合し, 下大静脈は切断し人工血管で肺動脈に吻合する.



図4 Fontan 術式の概説図

気管支鑄型状粘液栓 (bronchial cast), 乳び胸 (pleural chylous effusion) といったものが挙げられる。これらに加えうっ血肝による肝硬変の発生などは、静脈圧上昇に起因すると考えられており、できるだけ静脈圧を低く維持する必要がある。Fontan-TCPC 術後患者においては、静脈圧=平均肺動脈圧=平均肺動脈楔入圧 (mPCWP) + 心拍出量 (CO) × PVR という式からも明らかなように、静脈圧を低くするためには右辺に書かれた3要素を低く保つということである。したがって、肺循環以外の心室拡張機能障害にも注意が必要である。先に述べたように拡張機能障害に対する薬物治療は限られている。ACHD で時にみられる拡張機能に大きな影響を及ぼす奇形として大動脈流出路狭窄があり、この場合心室収縮期圧の上昇から左室拡張終期圧の上昇 (mPCWP 上昇) が生じるため、手術による狭窄解除が必要になる。mPCWP の上昇が無く順調に施行された Fontan-TCPC 患者でも常に注意が必要である。例えば、通常の CO=4 L/m, PVR=2 Wood, mPCWP=5 mmHg とした時点で、すでに静脈圧は 13mmHg ということである。このことから、全身のうっ血は避けられないのが多くの Fontan 循環患者の現状である。当科では、26歳で Fontan-TCPC 手術を施行した右室単心室症例で体心室拡張性収縮不全 (駆出率 40%台) 患者に、enalapril 20mg, carvedilol 20mg, sildenafil 60mg を投与し、トラフ時の心カテデータ上静脈圧 8 mmHg を達成している例を経験している (表3)。本症例に NO 吸入テストを施行したところ、表3に示されたように静脈圧 5mmHg と正常範囲内に低下した。sildenafil 投与時は、このような血行動態をとっているものと推察された。ここで、NO 吸入により mPCWP が低下していることから体心室 preload が多少低下したため心拍出量が低下したと考えられる。sildenafil 投与でも同様の状況を生じているかもしれないが、一方では sildenafil で PVR を低下させた場合、sildenafil は同時に SVR を多少低下させる効果もあるため CO を上昇させる可能性がある。したがって、本症例では NO 吸入時より sildenafil 投与ではもう少し CO は高いのかもしれない。また本症例では、臨床的に日常生活で不自由を感じることもなく生活できており、運動時での心拍出量はそれなりに上昇しているものと思

表3 Fontan循環患者における選択的肺動脈拡張 (NO吸入) の効果

	NO吸入前	NO10ppm 吸入10分後	
肺動脈酸素飽和度	68.3	56.1	[%]
体心室酸素飽和度	97.4	96.8	[%]
心拍出量	2.97	2.14 ↓	Fick法による測定 (L/分)
心係数	2.09	1.51 ↓	(L/分/m <sup>2</sup> )
mPA	8	5 ↓	[mmHg]
mPCWP	3	2 ↓	[mmHg]
PVR	134	112 ↓	[dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]
SVR	2319	3249 ↑	[dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ]
mSAP	94	92	[mmHg]
心拍数	79	79	拍/分

mPAP: 平均肺動脈圧, mPCWP: 平均肺動脈楔入圧, PVR: 肺血管抵抗値, SVR: 体血管抵抗値, mSAP: 平均(体)血圧

われる。Goldberg らは、安定した Fontan 循環患者に sildenafil を投与した場合、運動耐容能は変化しなかったが、運動時の換気効率を改善したと報告した<sup>15)</sup>。また、合併症にさらされた Fontan 循環患者に対し、sildenafil 投与は症状を緩和する可能性も報告されている<sup>16)</sup>。以上から、sildenafil 投与は Fontan 循環に対して一定の有効性はあるものと思われる。果たして、薬物治療でどこまで静脈圧を落とすべきか、また落とせなかった症例はどうなるのかなど今後の臨床研究を必要とする事案は多い。

## おわりに

ACHD は、小児 CHD の成人版ではない。欧米では、独自の分野として循環器内科とは別に扱われている。そして、そのガイドラインも1つの分野として作成されている<sup>3,4,13)</sup>。心房中隔欠損 (ASD) 一つとっても侵襲的修復術の Class I として、右心房右心室拡大を認める ASD とある<sup>3)</sup>。多くの循環器内科医師は、非常に面食らうのではないだろうか? Qp/QS (肺血流量-体血流量比) などそこにはないのである。シャント修復術適応として Qp/Qs を使用する基本的理由は、肺血流量の著明な増加がシャント口の大きさや将来の肺高血圧症発症を予見する因子であるといった理論的背景にある。したがって、将来の結果を予見した治療が小児患者にとっての手術適応と考えることができる。一方成人での右心室拡大が適応となるのは、

右心不全進行や(頻脈性)不整脈発症による生命予後への影響を及ぼすといったリスクを考慮したものである。この状況から、今後右心系拡大のあるASDはそれだけで小児でも手術適応になると予想すべきかもしれない。世界的レベルでみてもACHD領域のガイドラインはすべての分野でエビデンスレベルが低く、このASDの部分でもエビデンスレベルはBなのである。日本においてはその診療体制においてすら大きな後れをとっているが、潜在的診療能力は高いレベルにあることは明白であり、早急なるACHD分野の確立と世界を追い越すようなエビデンスの構築へむけての全国的な活動が必要である。

## 文 献

- 1) Shiina Y, Toyoda T, Kawasoe Y, et al: Prevalence of adult patients with congenital heart disease in japan. *Int J Cardiol* 2011; 146: 13-6.
- 2) Kirjavainen M, Happonen JM, Louhimo I. Late results of senning operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 117: 488-95.
- 3) 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: e143-263.
- 4) Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al: Esc guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010; 31: 2915-57.
- 5) Beghetti M, Galie N, Bonnet D. Can "inoperable" congenital heart defects become operable in patients with pulmonary arterial hypertension? Dream or reality? *Congenit Heart Dis* 2012; 7: 3-11.
- 6) Tahara N, Mizoguchi M, Honda A, et al: Successful shunt closure and improvement of hemodynamics in an asd patient with severe pulmonary arterial hypertension and small shunt following a long-term use of bosentan. *Int J Cardiol* 2012; 158: e38-40.
- 7) Engelfriet PM, Duffels MG, Moller T, et al: Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: The euro heart survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007; 93: 682-7.
- 8) Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al: Bosentan therapy in patients with eisenmenger syndrome: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48-54.
- 9) Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, et al: Oral sildenafil treatment for eisenmenger syndrome: A prospective, open-label, multicentre study. *Heart* 2011; 97: 1876-81.
- 10) Mukhopadhyay S, Nathani S, Yusuf J, et al: Clinical efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in eisenmenger syndrome—a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Congenit Heart Dis* 2011; 6: 424-31.
- 11) Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al: Improved survival among patients with eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 121: 20-5.
- 12) Goerler H, Simon A, Gohrbandt B, et al: Heart-lung and lung transplantation in grown-up congenital heart disease: Long-term single centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 926-31.
- 13) Yao A. Recent advances and future perspectives in therapeutic strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol* 2012; 60: 344-9.
- 14) Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26: 240-8.
- 15) 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: 1185-93.
- 16) Reinhardt Z, Uzun O, Bhole V, et al: Sildenafil in the management of the failing fontan circulation. *Cardiol Young* 2010; 20: 522-5.

## Present Problems and Future Perspectives in Adult Congenital Heart Disease

Atsushi Yao, MD and PhD\*

\*Division for Health Service Promotion (Health Service Center)

The University of Tokyo, Tokyo, Japan

(Circ Cont 2012; 33: 189-195.)