

筑波大学
University of Tsukuba

博士(医学)学位論文
Thesis Intended for the Degree of Doctor (Medical)

Fontan 術後患者の抗血栓療法における
直接経口抗凝固薬の有効性と安全性についての研究

2020 年度

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科
川松 直人

目次

第1章 背景 p.3

1-1 増加する成人先天性心疾患

1-2 Fontan 手術とは

1-3 Fontan 循環の病態生理と遠隔期合併症

1-4 Fontan 術後の血栓予防

1-5 目的

第2章 Fontan 術後患者の抗血栓療法における直接経口抗凝固薬の有効性と安全性 p.9

2-1 方法

1) 研究デザイン

2) データ収集と管理

3) サブグループの定義とエンドポイント

4) 統計解析

2-2 結果

1) 患者背景

2) 抗血栓薬群間の比較

3) エンドポイント

第3章 考察 p.16

3-1 本研究結果の概略

3-2 成人期 Fontan 術後患者における血栓症または出血イベント

3-3 直接経口抗凝固薬の有効性と安全性への期待

3-4 直接経口抗凝固薬と抗血小板薬の効果的な使用についての考察

3-5 実臨床での有害事象への対応

3-6 本研究の限界

第4章 結論 p.23

第5章 図表 p.24

第6章 参考資料 p.36

6-1 謝辞

6-2 出典

6-3 引用文献

参考論文

第1章 背景

1-1 増加する成人先天性心疾患

先天性心疾患診療領域において満15歳以上は成人期症例として扱われる。本邦でも1970年代から心臓手術法が目覚ましい発展¹⁻³、人工呼吸器⁴や新たな薬剤の普及^{5,6}、さらに1980年代以降の非侵襲検査機器の開発により⁷、多くの先天性心疾患患者は複雑な形態であっても成人期に到達できるようになった⁸⁻¹⁰。こういった医療の発展により現代では先天性心疾患を合併した新生児の約90%が成人期診療に移行することが期待されている^{2,11}。この結果、成人期における先天性心疾患有病率は劇的に増加し、2007年には本邦15歳以上の人口1億447万9000人のうち、報告されているだけでも成人期患者数40万9101人（1000人あたり3.92人）が確認され、さらには年に約9000人ずつの増加が見込まれている¹²。

先天性心疾患患者の多くは定期的な通院が必要であり、なかには生涯を通じての投薬や成人期に移行してからの再手術が必要になる症例も少なくない。成人先天性心疾患患者では就学、就労、妊娠出産に際して診療サポートを必要とするなど、専門性の高い診療体制の構築の必要性が認識されている。

1-2 Fontan手術とは

左心室あるいは右心室どちらか一方の心室低形成や不十分な房室弁形成など

を原因として、体循環を担う心室と肺循環を担う心室の 2 つの心室による循環動態を確立できない複雑な先天性心疾患は機能的単心室血行動態と呼称される。単心室、純型肺動脈閉鎖、三尖弁閉鎖、左心低形成などの疾患群がそれに該当する。機能的単心室血行動態では体循環と肺循環がそれぞれ独立していないために動脈血と静脈血が混じり合いチアノーゼとなる。このチアノーゼによる臓器低酸素負荷や短絡血流による心室への容量負荷を軽減することを目的に、肺循環への駆出心室をバイパスし、大静脈を直接肺動脈へ接合する術式が Fontan 手術である¹³。

Fontan 手術は 1971 年に初めて報告され¹³、医学の発展とともに技術的変更を経ており、現在では主に 3 種類の術式の Fontan 手術後の成人症例が生存している。まず右心耳を右肺動脈に吻合する心房肺動脈吻合 (Atriopulmonary connection; APC) 法が報告された。APC 法は進行性心房拡大による血栓や不整脈といった合併症が出現することから、これを改良した上下大静脈肺動脈吻合 (Total cavopulmonary connection; TCPC) 法が考案された。この TCPC 法は心房壁の一部を利用する心房内側方トンネル (Lateral tunnel; LT) 法と心外導管を下大静脈と肺動脈に直接吻合する心外導管 (Extra-cardiac rerouting; ECR) 法の 2 つに分けられる¹⁴。

成人期先天性心疾患のチアノーゼの有無、肺高血圧を含むその形態・血行動態の複雑性、修復手術、合併する弁膜症、不整脈の程度、および運動機能分類から

の重症度分類によると¹⁵，Fontan 術後患者は重度複雑性病態に分類される．日本循環器学会による循環器疾患診療実態調査によれば 2015 年以降，毎年 400 件前後の Fontan 手術が行われている¹⁶．他の先天性心疾患同様，成人期に到達する Fontan 術後患者は今後さらに増加していくことが予想される．

1-3 Fontan 循環の病態生理と遠隔期合併症

Fontan 術後患者に特徴的なその血行動態は Fontan 循環と呼ばれる．Fontan 循環ではいわゆる低心拍出が主となる慢性心不全病態を呈するが，この低心拍出を代償するための慢性的な静脈圧上昇が腹部臓器への悪影響をもたらす¹⁷．

具体例として Fontan associated liver dysfunction (FALD) と呼ばれる肝機能障害や¹⁸，腎機能^{19,20}，腸管²¹への影響，さらには糖脂質代謝異常^{22,23}が注目されている．またチアノーゼの残存と増悪も懸念される影響のひとつである²⁴．

Fontan 循環における他臓器への影響は多岐にわたり，全身疾患としての認識と専門的管理が重要である²⁵．

1-4 Fontan 術後の血栓予防

Fontan 術後患者では術後 10 数年を経て成人期に移行する頃に血栓塞栓性合併症が増加することが報告されている²⁶．血栓塞栓性合併症は Fontan 術後患者の遠隔期管理における主要課題のひとつである．この血栓塞栓症は Fontan 術後

患者の死因の約 8%を占めると報告されている²⁷。血栓形成の病態生理および要因は、完全には解明されていない。肺循環に駆出心室を欠くため、非拍動循環となり血流が停滞しやすいこと、Fontan 導管をはじめとした補綴物の存在、右左短絡およびそれに伴う低酸素血症、盲端となっている切除後肺動脈、心房性不整脈、および凝固異常など多様な血栓素因がこれまでに推定されている²⁸⁻³⁰。このように成人 Fontan 術後患者では血栓素因を有する症例が多く、血栓症の予防が必要となる。従来の抗血栓療法に関する後ろ向き研究は、主にワルファリンあるいはアスピリンが用いられてきた³¹⁻³³。ワルファリンおよびアスピリンを用いていた症例群では抗血栓療法を行わない症例と比較して有意に血栓塞栓性合併症が少ない^{32,33}。一方でワルファリンとアスピリンのどちらがより適した選択であるのかについては一貫した見解は得られておらず、Fontan 術後患者の抗血栓療法は確立されていない¹⁵。このため抗血栓薬は医師や各機関の個別の判断に基づいて使用されてきた。

近年、後天性心疾患の心房細動の抗血栓療法の第一選択薬として、直接トロンビン阻害薬のダビガトランや第 Xa 因子阻害薬のアピキサバン、リバロキサバン、エドキサバンを含む直接経口抗凝固薬（Direct oral anticoagulant; DOAC）が普及している^{34,35}。後天性心疾患の心房細動患者を対象とした DOAC とワルファリンを比較した大規模臨床試験の結果、DOAC は血栓塞栓イベントの点ではワルファリンに劣らず、頭蓋内出血イベントの発生率ではワルファリンよりも優

れていることが示されたことによる³⁶⁻³⁹。さらに、リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバンは静脈血栓塞栓症の治療および予防に有効で安全な薬剤として認められている⁴⁰。

こういった有効性と安全性を考慮すると、DOACはFontan術後患者の抗血栓療法としても有用かつ安全であると期待される。しかし、DOACは希少難病であるFontan術後患者の血栓予防にはエビデンスが不十分であることを理由に、推奨されていない⁴¹。

ワルファリンは、食事中のビタミンKをはじめ、相互作用をもつ薬剤が数多く存在する。ワルファリンがその有効性を発揮するためには定期的に血液検査を行い、プロトロンビン国際標準比(Prothrombin time international normalized ratio; PT-INR)を2.0~3.0にコントロールする必要がある³⁴。しかし若年者の多いFontan術後患者は就学や就労の都合から頻回の通院が困難な場合も多い。このように比較的高齢者が多い後天性心疾患とは大きく異なる社会的特徴や、有用性への期待からDOACは実臨床でFontan術後患者への処方が徐々に増えてきている。そのためFontan術後患者におけるDOACの安全性と有効性に関するデータの必要性が高まっている。

1-5 目的

本研究ではFontan術後患者を対象にDOACの有効性と安全性を後ろ向きに

解析することを目的とした.

第2章 Fontan 術後患者の抗血栓療法における直接経口抗凝固薬の有効性と安全性

2-1 方法

1) 研究デザイン

本研究は日本の成人先天性心疾患患者の診療を専門とする3施設（聖路加国際病院，千葉県立循環器病センター，筑波大学附属病院）のいずれかを2015年4月から2018年3月までに受診した15歳以上のFontan術後患者の臨床情報を後ろ向きに収集，検討した．本研究は1975年ヘルシンキ宣言の倫理指針に準拠しており，筑波大学附属病院を代表施設とし，臨床研究倫理審査委員会（当院倫理審査委員会承認番号 R01-176）で承認された．また本研究は後ろ向き観察研究であり，患者からの同意はオプトアウト方式とした．

2) データ収集と管理

生年月日，性別，身長，体重，基礎となる解剖学的診断名，Fontan手術の種類，手術時の年齢，Fontan手術の前に行われた手術，抗血栓薬の選択，抗血栓薬の処方理由，血液検査結果，心エコー図所見，ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association; NYHA）分類，経皮的動脈血酸素飽和度，心房性不整脈（心房細動，心房頻拍，心房粗動）の有無，併存疾患，併用薬，血栓性イベント，出血性イベントを電子カルテから抽出した．

心エコー図法は経験豊富な臨床検査技師が行った。体心室機能障害は、軽度（駆出率 45%以上または面積変化率 38%以上）、中等度（駆出率 35~45%または面積変化率 30~38%）、重度（駆出率 35%未満または面積変化率 30%未満）に分類した。心房拡張の有無は視覚的に決定した。房室弁逆流はカラードプラ像から心房内逆流ジェットの長さ幅に応じて軽度、中等度、または重度に分類した。

各患者の CHA₂DS₂-VASc スコアと HAS-BLED スコアをそれぞれ血栓性リスクと出血性リスクとして算出した^{42,43}。CHA₂DS₂-VASc スコアは心不全、高血圧、65~74 歳、糖尿病、女性、血管疾患を各 1 点、75 歳以上、脳梗塞の既往歴を各 2 点として算出した⁴²。心不全は臨床症状を有する場合、または心不全治療として利尿薬を投与されている場合と定義した。HAS-BLED スコアは、高血圧（収縮期血圧 > 160 mmHg）、腎機能異常（人工透析、腎移植、または血清クレアチニン \geq 2.26 mg/dl）、肝機能異常（総ビリルビン値が正常値の上限の 2 倍以上、またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリンホスファターゼ値が正常上限値の 3 倍以上）、脳卒中の既往歴、出血歴または出血傾向、ワルファリンコントロール不良、65 歳以上、抗血小板薬または非ステロイド性消炎鎮痛薬の併用および大酒家（純アルコール換算で消費量が週 160 g 以上）を各 1 点とした⁴³。

3) サブグループの定義とエンドポイント

抗血栓薬は主治医の判断で処方された。対象者は使用した抗血栓薬に基づいて DOAC 群(ダビガトラン, リバーロキサバン, アピキサバン, エドキサバン), 抗血小板薬群, ワルファリン群, 薬剤併用群(抗血小板薬と抗凝固薬を併用している症例), 抗血栓薬を使用していない無予防薬群の5つのグループに分類した。

主要エンドポイントは血栓性イベントと大出血イベントとした。血栓性イベントは脳梗塞, 末梢動脈塞栓症, 血栓性肺塞栓症を含む症候性動脈血栓塞栓症, および心腔または Fontan 導管内の血栓形成と定義した。本研究ではヒラメ静脈血栓症のような無症候性の下腿限局性静脈血栓は病的意義に乏しいことから, 血栓性イベントには含まなかった。大出血イベントについては国際血栓止血学会で用いられている重大出血の基準である入院, 止血のための治療介入, 2 単位以上の赤血球輸血, または Hb 2.0 g/dl を越える低下を伴う出血, または頭蓋内や脊髄内, 眼内, 心膜, 関節内, 筋肉内の部位でコンパートメント症候群を伴う致命的な出血が発生した場合とした⁴⁴。副次エンドポイントは大出血に分類されない軽度の出血とした。

観察期間となる抗血栓薬投与期間は成人期における観察期間を対象とするため以下のように定義した。15 歳以前に抗血栓薬を使用していた患者では 15 歳の誕生日を開始日とし, 15 歳以降に抗血栓薬を開始した患者では抗血栓薬開始日を観察期間開始日とした。抗血栓薬使用なし群においては 15 歳の誕生日を観

察期間開始日とした。何らかの理由で抗血栓薬が変更された場合は、各症例を別群の個別データとみなした（図 1）。

4) 統計解析

カテゴリ変数は数値やパーセンテージで示した。連続変数は平均 ± 標準偏差で表した。変数は Student t-検定または Fisher の正確検定を用いて比較した。統計学的有意性の閾値は $P < 0.05$ とした。イベント発生率は各群および性別で層別化した人年法を用いて示した。

先行研究では Fontan 術後の経過期間が長いほど血栓性イベントの発生率が高いことが報告されている⁴⁵。そこで術後期間を調整因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて各群のイベント発生率を比較した。さらに性別によって分類したイベント発生率を検討した。すべての統計解析は JMP 13.1.0 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)を用いた。

2-2 結果

1) 患者背景

表 1 に患者の臨床背景を示す。本研究には 15 歳以上の Fontan 術後患者 103 人が登録された。抗血栓薬を 1 回変更した患者は 43 人、2 回変更した患者は 4 人、変更なしの患者は 56 人であった。各抗血栓薬の個別データ 153 人のうちデ

ータが不十分であった 14 人を除外した後、延べ 139 人の患者データを集計した (図 2)。平均観察期間は 95 ± 64 ヶ月であった。DOAC 群 36 人、抗血小板薬群 43 人、ワルファリン群 41 人、薬剤併用群 14 人、無予防薬群 5 人に分類された。薬剤併用群は 13 人が抗血小板薬とワルファリンを併用し、1 人が DOAC と抗血小板薬を併用していた。DOAC 群の適応は心房性不整脈が 12 人、血栓症が 11 人であった。心源性塞栓症の既往歴があったのは 1 人のみであった (表 1)。

2) 抗血栓薬群間の比較

無予防薬群は 5 人全員が男性であった (表 1)。登録時の年齢は抗血小板薬群が DOAC 群に比べて有意に若かった。Fontan 手術時の年齢は両群間で有意差はなかったが、術後年数はワルファリン群が DOAC 群に比べて有意に短かった。予防期間は DOAC 群が最も短かった。心房性不整脈の有無、NYHA 分類、HAS-BLED スコア、チアノーゼには群間で有意差はなかったが CHA₂DS₂-VASc スコアは併用療法群が DOAC 群より有意に高かった。DOAC 群では下肢静脈血栓症の一次あるいは二次予防を理由に 10 人に処方されていたが、ほとんどの患者は無症状であり主要エンドポイントである血栓性イベントの基準には該当していなかった。心エコー図データは 5 人を除いて入手可能であった。心エコー図データおよび併存疾患について 5 群間に統計学的に有意差はなかった。抗血小板薬群では小児期からの併用薬や抗血栓薬の追加や変更が少なかった。

Fontan 手術の術式について 9 人は心房肺動脈吻合法, 48 人は心房内側方トネル法, 81 人は心外導管法であった (表 2).

最も多く使用されていた DOAC はリバーロキサバン (14 人 15 mg/日, 4 人 10 mg/日), 次いでエドキサバン (7 人 60 mg/日, 8 人 30 mg/日) であった. ダビガトラン (それぞれ 300 mg/日, 220 mg/日) を投与されていたのは 2 人のみであり, アピキサバン (10 mg/日) を投与されていたのは 1 人であった.

3) エンドポイント

服薬期間から算出した総人年は 1114 人年で, 血栓性イベントは 10 件, 大出血イベントは 18 件であった. 軽度の出血イベントは 5 件発生した (表 3).

単変量解析の結果を表 4 に示す. Fontan 術後経過期間のみが主要エンドポイントと有意な関係を示した (ハザード比 0.88, 95%信頼区間 0.83 ~ 0.93, $P < 0.001$). DOAC 群はワルファリン群および併用群と比較して, すべての主要イベントにおいてハザード比が有意に 1 を下回った.

人年法から算出したイベント発生率を図 3 に示した. 主要エンドポイント発生率には 5 群間で統計学的に有意な差は認められなかった. また DOAC 群と薬剤併用群では血栓性イベントは認めなかった. 一方, 抗血小板群では死亡に至った脳梗塞と死亡には至らなかったものの臨床症状を伴う脳梗塞が各 1 件ずつ認められた. また 1 件では定期受診時の心エコー図で心房内に血栓が検出された.

男性患者（図 3, 中央の棒グラフ）ではワルファリン群, 薬剤併用群, 無予防薬群で DOAC 群に比べて主要エンドポイント発生率が有意に高かった。また, 女性患者では薬剤併用群（図 1 右）で高い主要エンドポイント発生の傾向を示したが統計学的な有意差には至っていない。

軽度の出血イベントは, DOAC 群で皮下血腫 1 件, 抗血小板群で血尿 1 件, 咯血 1 件, ワルファリン群で月経関連出血 2 件が認められた。本試験で観察されたすべての主要エンドポイントおよび副次エンドポイントを表 5 に示す。

第3章 考察

3-1 本研究結果の概略

平均服薬期間 56 ヶ月の成人期 Fontan 術後患者 139 人から抗血栓療法データを後ろ向きに収集した。その結果、第一に本研究の対象者では血栓性イベントおよび大出血イベントの複合である主要エンドポイント発生率が約 20%と高率であった。第二に男性 Fontan 術後患者では DOAC 群はワルファリン群と比較してイベント発生率が有意に低かった。検索し得る限りではこれは成人期 Fontan 術後患者における DOAC の使用が効果的かつ安全であることを示唆する最初の研究である。

3-2 成人 Fontan 術後患者における血栓性イベントまたは大出血イベント

成人 Fontan 術後患者における DOAC の使用は以前にも報告されているが、これらの研究は追跡期間が短く、また DOAC を他の薬剤と比較しているものはなかった^{46,47}。これまでの報告では抗血栓療法を行っていない成人 Fontan 術後患者では術後、期間を経るとともに血栓性イベントは増加傾向となり、術後 10 年で血栓性イベントは約 20~30%増加したと報告されている^{32,33,48,49}。これに対して本研究では時間の経過とともに血栓性イベントが減少するという結果となった。前述の報告では抗血栓薬を使用しておらず⁴⁹、また小児期の手術直後から観察されている症例を対象とした研究であったことに対し、今回の検討で

はほとんどの症例で抗血栓療法を受けており、また成人期に至った手術後遠隔期の症例を対象にしている点が異なる。血栓リスクの高い症例の多くが小児期に血栓性イベントを発症したために成人期に到達せず、今回の研究の対象となった症例は血栓リスクが比較的低い症例群であった、という選択バイアスの可能性は否定できない。

抗血栓療法により過多月経が惹起され、大出血イベントに該当する症例も複数みられたが、本研究ではこの過多月経の危険因子を明らかにすることはできなかった。

抗血小板薬群では大出血イベントが少なかったため、出血性合併症の観点から DOAC が抗血小板薬よりも安全であるかどうかを結論づけることはできないと判断した。

3-3 DOAC の有効性と安全性への期待

本研究は DOAC がワルファリンよりも有益な抗血栓療法である可能性を示唆しており、特に男性においては DOAC の方が有効であると考えられる。非先天性心疾患の心房細動患者を対象とした脳卒中または全身性塞栓症予防の大規模試験からアピキサバンはワルファリンよりも血栓症予防の有効性が高いこと、エドキサバンおよびアピキサバンは有害事象である出血イベントが少なく、死亡率も低いことが報告された^{37,38}。また、重症肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症患者

者では、エドキサバンとアピキサバンの投与により出血イベントが有意に減少した⁵⁰⁻⁵²。DOACは使用開始時に年齢、体重、腎機能などによって低用量あるいは高用量を使い分ける必要があるものの、内服継続するのみで安全性を保つたまま有効性が維持されると考えられている。これに対してワルファリンはその有効性を発揮するためには綿密な用量調整が必要であり、主治医の裁量だけでなく患者のアドヒアランスにも大きく影響されるため、安全性と有効性は不安定となる可能性が否定できない。今回の研究でもこういった薬剤の特徴が影響した可能性が考えられるが、今回ワルファリン群におけるPT-INRの推移など適切な血中濃度が維持されていたかどうかについての検討はできていない。

Fontan術後の遠隔期合併症である血栓症の機序はいまだ明確に解明されておらず、これが抗血栓療法のプロトコルが確立されていない理由のひとつに挙げられる。Fontan循環の異常な血行動態そのものと異常な血行動態によって生じる血管内皮障害が血栓症の発症率を高めることに加え^{28,30,49}、Fontan術後遠隔期の合併症とも言える全身性臓器障害も大きな要因となる^{24,53,54}。Fontan手術後患者ではプロテインC、プロテインS、アンチトロンビンIII欠乏症などの凝固因子異常を呈する可能性が高いと報告されており⁵³、これらはFALDが進行することで凝固因子産生が低下した影響も考えられている²⁴。さらにFontan手術後患者では遺残している右左短絡のために巨核球から血小板が産生されないことや、FALDのために脾機能が亢進して血小板減少を助長していることなどが影

響して血小板数が減少し、代償的な血小板機能の亢進から易血栓傾向となる可能性も報告されている^{53,54}。つまり凝固線溶系の異常だけでなく血小板の活性化や内皮傷害が関与している可能性があり、このような複雑なメカニズムにより Fontan 術後患者では抗血栓療法が困難になる。これらの要因がワルファリンと比較した DOAC の有用性に寄与しているのかもしれない。

3-4 DOAC と抗血小板薬の効果的な使用についての考察

前述のようにワルファリンと抗血小板薬はともに Fontan 術後患者の血栓性イベントを減少させることが知られているが、一方が他方よりも安全で効果的であるかどうかは知られていない^{29,31-33,48,49}。しかし本研究では特に男性においてアスピリンの方がワルファリンよりも有益である可能性が示唆された。これはこれまでの報告では出血性合併症についての言及が少なかったのに対し、本研究では出血イベントも安全性要因として考慮していることに起因すると考えられる。ワルファリンは有効性を発揮するためには厳密な用量調節が必要であるが、多くの抗血小板薬は用量調節を必要としない。これは DOAC についても同様である。今回の試験では抗血小板薬群では出血イベントがほとんど起こらなかったためこの点で DOAC と抗血小板薬のどちらが安全で効果が高いのかを結論づけることはできなかった。ただ実際の臨床現場でこれらの薬剤を扱う上では決定的な違いがある。抗血小板薬は 5～10 日作用が持続するのに対して

DOAC の半減期は 5~15 時間であること、また抗血小板薬には拮抗薬がないが、一部の DOAC には拮抗薬が利用可能である。今回の検討から、抗血栓療法下には出血性合併症管理が重要であり、薬剤半減期の違い、拮抗薬の存在も治療薬選択において大切な要素と考えられた。

3-5 実臨床での有害事象への対応

心房頻脈性不整脈を合併した成人先天性心疾患患者では、CHA₂DS₂-VASc スコアで示される低リスクまたは中リスクの患者でさえも、血栓塞栓性イベントを発症するリスクが高いとの報告がある⁵⁵。成人期 Fontan 手術後患者では CHA₂DS₂-VASc スコアは血栓塞栓性イベントのリスクを評価するのに充分ではないかもしれない。

また今回の研究では HAS-BLED スコアが高くないにもかかわらず多くの大出血イベントが確認され、出血性イベントの中では月経関連出血が最も多かった(表 5)。HAS-BLED スコアは月経を考慮しておらず⁴³、若い Fontan 手術後女性患者の出血リスクを評価するには適していないと考える。若年者が多い成人先天性心疾患症例に応用できる血栓塞栓リスクおよび出血リスクの評価法は今後の課題である。

今回の研究から、血栓症イベントへの対処法は症例ごとに多岐にわたることが明らかになった。脳塞栓症に至らなかった症例のなかでは抗血栓薬の併用や

ウロキナーゼ投与により改善が得られた症例もあれば、外科的治療を必要とした症例もあった（表 5）。

出血性合併症に伴う貧血については抗血栓薬休薬と鉄剤投与で治療されることが多く輸血を要した症例は多くなかった（表 5）。血液検査結果からは著しい Hb 値の低下を呈した症例もあったが、主治医の判断で輸血を避けていたのかもしれない。また今回の研究から出血性合併症については月経関連出血の積極的な対処が必要であることが明らかとなった。婦人科へ併診を依頼することで月経状態の把握と月経そのものへのアプローチが有効な症例も少なくないと予想される。前述したように Fontan 術後患者では凝固異常を合併する 경우가少なく⁵³、また血栓形成が致命的合併症に発展する可能性があるため、血栓形成を惹起しうる経口避妊薬は避けるべきである⁵⁶。その一方で血栓リスクのある症例にも子宮内デバイスを用いて過多月経をコントロールする有用性は報告されており⁵⁷、この子宮内デバイスを Fontan 術後患者に使用することで抗血栓療法に伴う大出血を減少させることができるかもしれない。

DOAC は抗血小板薬やワルファリンに比較して半減期が短く、速やかに有効血中濃度に到達する。抗血栓薬として DOAC を選択し、月経期間中のみ薬剤を休薬するという方法は過剰な月経出血を抑制する有用な方法かもしれないが、この方法の有効性と安全性を評価するためにはさらなる研究が必要である。

3-6 本研究の限界

この研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は後ろ向き観察研究であるため、観察期間や各群の症例数に差が生じている。さらに抗血栓薬非使用症例は5例のみであり、各群の対照として無投薬群を比較に用いることはできなかった。加えて希少疾患を対象としているため症例数が限られること、またイベント発症数についても限られた研究であったため、薬剤を変更した症例をその前後で別症例として扱っている。第二に、ワルファリン群のプロトロンビン時間とPT-INRが治療域に維持されていたかどうかは不明である。第三に、血栓性イベントの定義には臨床症状、あるいは臨床的意義のある症例のみを対象としているため真の発生率はより高い可能性がある。第四に、軽度の出血を呈した症例数が大出血の症例数に比べてはるかに少ないことを考慮すると、軽度出血の発生率は過小評価されていた可能性がある。第五に、Fontan手術後患者のDOAC使用に関する先行研究^{46,47}に比べて研究期間が長かった一方で、症例数とDOAC使用期間が十分とは言えず、また国内3施設のみでの研究であったためデータに偏りがあった可能性が否定できない。最後に、研究デザインは生存バイアスの可能性を排除できなかった。これらの生存バイアスは多数の症例を対象とした前向き研究で除外することが可能であるためより多くの症例を対象とし、さらなる前向き研究が必要である。

第4章 結論

DOAC は成人 Fontan 術後患者，特に男性において有用な抗血栓薬である可能性がある。しかし，これらの知見は多施設前向き試験で確認されるべきである。

第 5 章 図表

図 1. 抗血栓薬の開始タイミングによる観察期間の定義と抗血栓薬変更時の取り扱いについて

観察期間となる抗血栓薬投与期間は成人期における観察期間を対象とするため図のように定義した。

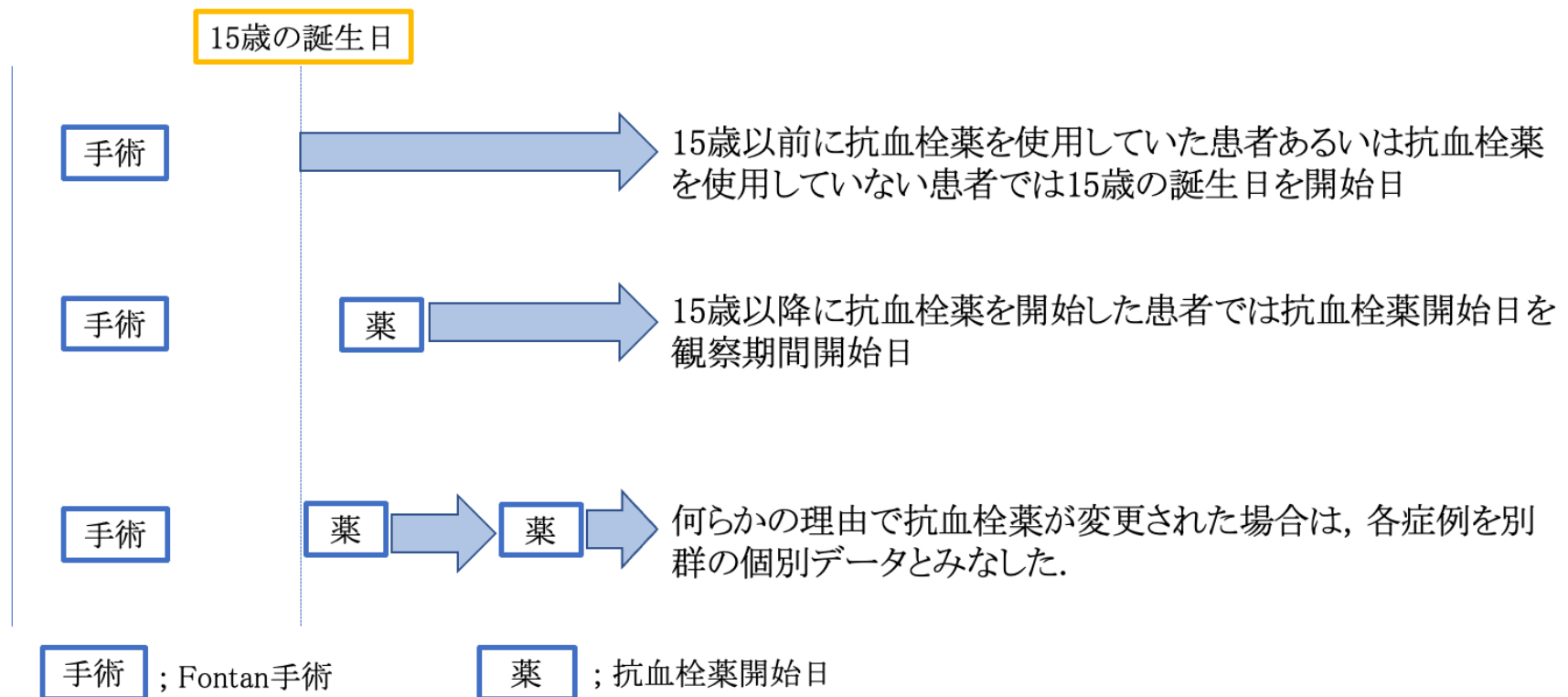


図 2. 症例登録と抗血栓薬による群分けのフローチャート

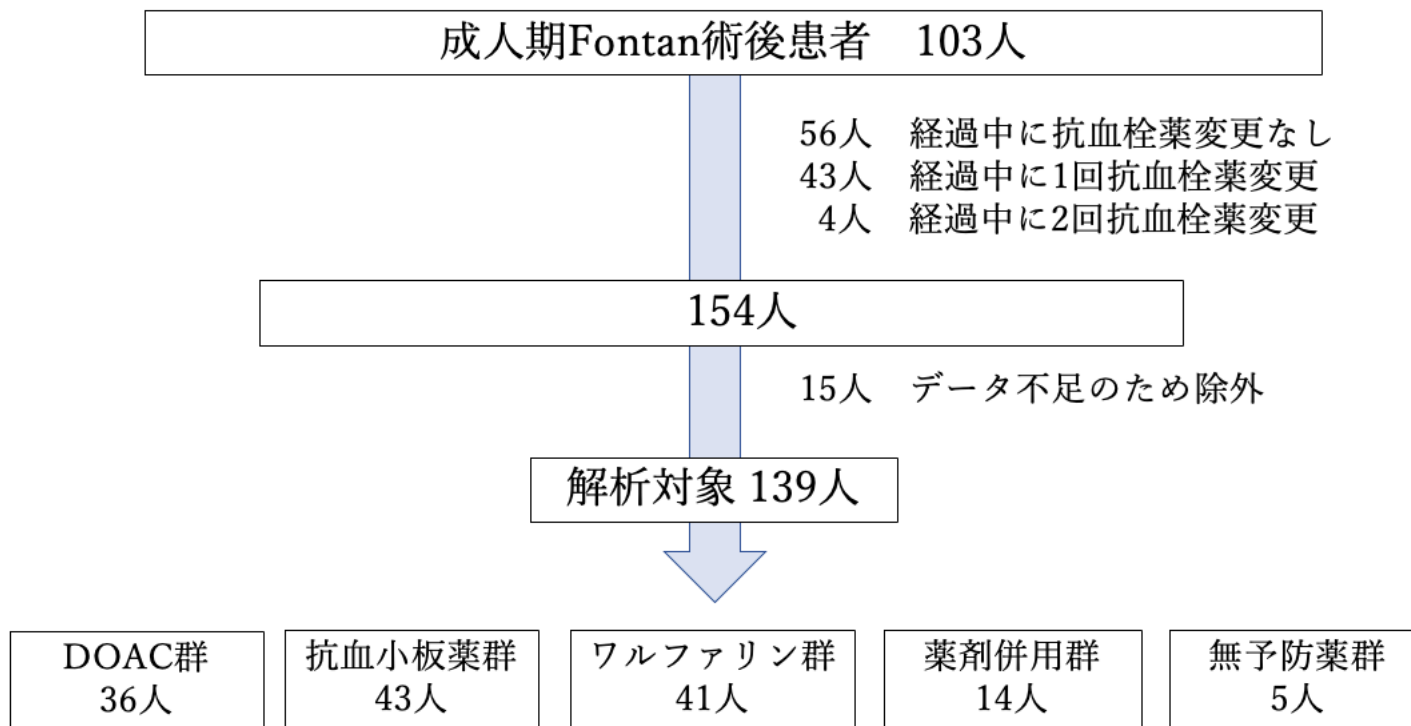
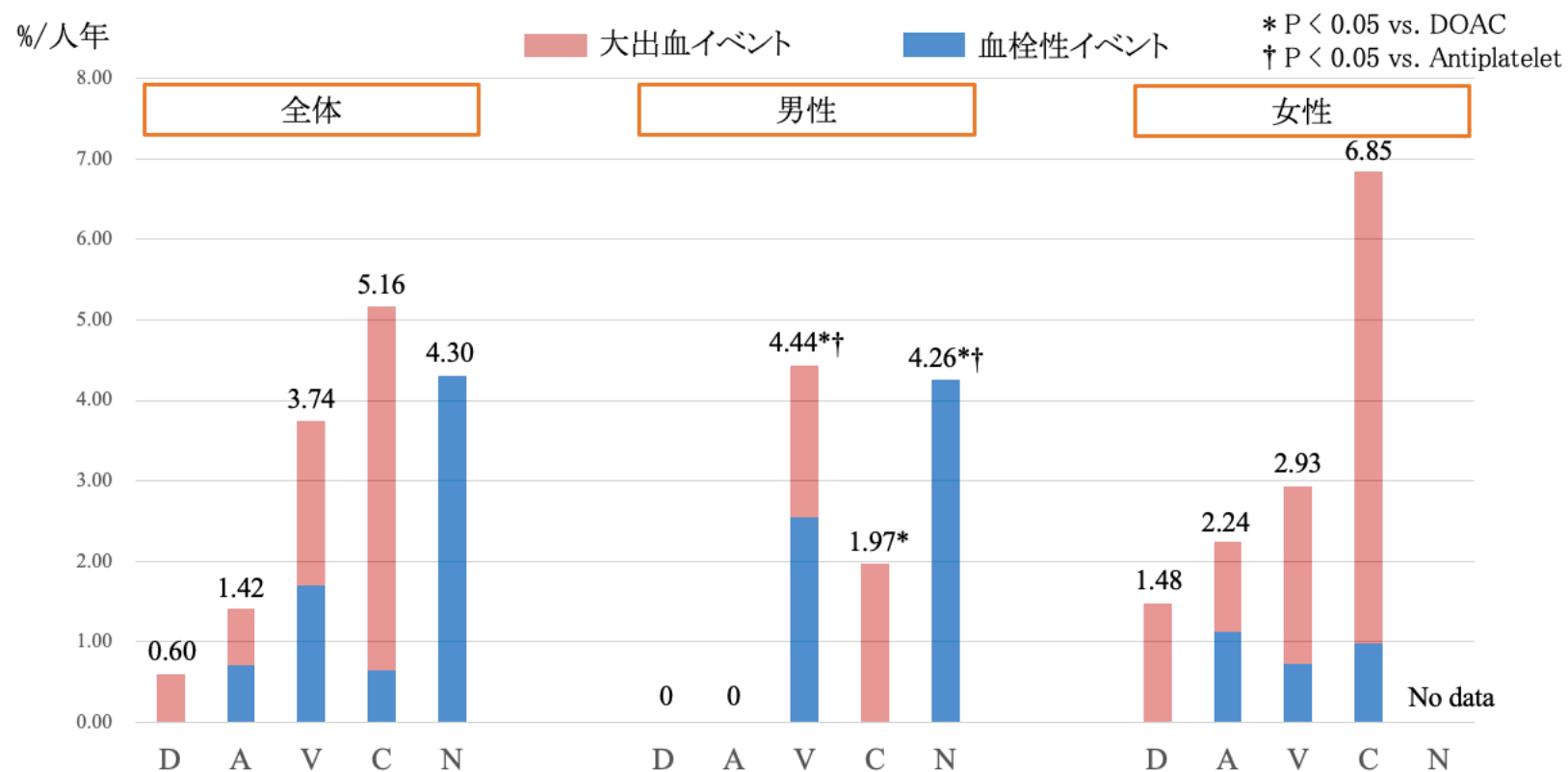


図 3. 人年法による主要エンドポイント発生率の比較



D, DOAC 群; A, 抗血小板薬群; V, ワルファリン群; C, 薬剤併用群; N, 無予防薬群

表 1. 患者の臨床背景

	全体 139 人	DOAC 36 人	抗血小板薬 43 人	ワルファリン 41 人	薬剤併用 14 人	無予防薬 5 人	P 値
女性, 人 (%)	70 (50.4%)	16 (44.4%)	28 (65.1%)	16 (39.0%)	10 (71.4%)	0*	0.010
年齢, 年	27±7	30±8	26±6*	27±8	28±7	25±6	0.083
Fontan 手術時の年齢, 年	13±10	14±12	9±8	14±10	13±13	10±8	0.136
Fontan 術後経過期間, 年	14±7	15±7	17±7	12±7*	16±9	14±5	0.016
抗血栓薬投与期間, 年	95±64	56±23	118±57*	86±65*	138±98*	112±27*	< 0.001
心房性不整脈, 人 (%)	29 (20.9%)	12 (33.3%)	5 (11.6%)	10 (24.4%)	1 (7.1%)	1 (20.0%)	0.290
NYHA > II, 人 (%)	8 (5.8%)	2 (5.6%)	0	4 (9.8%)	2 (14.3%)	0	0.176
CHA ₂ DS ₂ VASc score, 点	0.8±0.8	0.6±0.1	0.8±0.1	0.9±0.1	1.2±0.2*	0.2±0.4	0.161
HAS-BLED score, 点	1.1±0.8	1.1±0.7	1.0±0.5	1.3±1.1	1.2±0.4	1.2±0.4	0.312
SpO ₂ < 90%, 人 (%)	18 (13.0%)	7 (19.4%)	5 (11.6%)	5 (12.2%)	1 (7.1%)	0	0.648
抗血栓薬の導入理由, 人 (%)							< 0.001
心房性不整脈	24 (17.3%)	12 (33.3%)	0	10 (24.4%)	2 (14.3%)	0	
血栓症の既往	18 (12.9%)	11 (30.6%)	1 (2.3%)	4 (9.8%)	2 (14.3%)	0	
明確な記載なし	82 (59.0%)	0	41 (95.3%)	26 (63.4%)	10 (71.4%)	5 (100%)	
出血のため他剤から変更	6 (4.3%)	4 (11.1%)	1 (2.3%)	1 (2.4%)	0	0	
肺動脈盲端の血栓予防	13 (9.3%)	10 (27.8%)	0	3 (7.3%)	0	0	
ワルファリンコントロール困難	7 (5.0%)	7 (19.4%)	0	0	0	0	
体心室機能障害の重症度, 人 (%)							0.315
≤ mild	121 (87.1%)	32 (88.9%)	40 (93.0%)	32 (78.1%)	14 (100%)	3 (60.0%)	
moderate	9 (6.5%)	2 (5.6%)	2 (4.7%)	4 (9.8%)	0	1 (20.0%)	
severe	4 (2.9%)	1 (2.8%)	0	3 (7.3%)	0	0	

中等度以上の心房拡大, 人 (%)	31 (22.3%)	7 (19.4%)	6 (14.0%)	14 (34.1%)	2 (14.3%)	2 (40.0%)	0.097
房室弁逆流の重症度, 人 (%)							0.062
\leq mild	91 (65.5%)	23 (63.9%)	35 (81.4%)	20 (48.8%)	11 (78.6%)	2 (20.0%)	
moderate	37 (26.6%)	12 (33.3%)	5 (11.6%)	16 (39.0%)	2 (14.3%)	2 (20.0%)	
severe	6 (4.3%)	0	2 (4.7%)	3 (7.3%)	1 (7.1%)	0	
併存疾患, 人 (%)							
慢性心不全	53 (38.1%)	15 (44.1%)	10 (11.6%)	19 (46.3%)	7 (50.0%)	2 (40.0%)	0.170
高血圧	1 (0.7%)	1 (2.8%)	0	0	0	0	0.578
糖尿病	3 (2.2%)	0	0	3 (7.3%)	0	0	0.120
慢性腎臓病	3 (2.2%)	0	0	3 (7.3%)	0	0	0.120
併用薬, 人 (%)							
β 受容体拮抗薬	59 (42.5%)	19 (52.8%)	13 (30.2%) *	22 (53.7%)	3 (21.4%) *	2 (40.0%)	0.065
ACE 阻害薬, あるいは アンジオテンシン受容体拮抗薬	80 (57.6%)	22 (61.1%)	14 (32.6%) *	31 (75.6%)	11 (78.6%)	2 (40.0%)	< 0.001
抗アルドステロン薬	37 (26.6%)	10 (27.8%)	6 (14.0%)	13 (31.7%)	6 (42.9%)	2 (40.0%)	0.168
利尿薬	47 (33.8%)	13 (36.1%)	9 (20.9%)	16 (39.0%)	7 (50.0%)	2 (40.0%)	0.240

値は平均±標準偏差または症例数 (%)で示した. * P < 0.05 vs. DOAC

表 2. 出生時の診断心疾患名と Fontan 手術の術式

	全体	DOAC	抗血小板薬	ワルファリン	薬剤併用	無予防薬
	139 人	36 人	43 人	41 人	14 人	5 人
出生時の診断心疾患名						
三尖弁閉鎖, 人 (%)	35 (25.2%)	6 (16.7%)	15 (34.9%)	8 (19.5%)	4 (28.6%)	2 (40.0%)
両大血管右室起始症, 人 (%)	27 (19.4%)	9 (25.0%)	6 (14.0%)	8 (19.5%)	4 (28.6%)	0
肺動脈閉鎖, 人 (%)	24 (17.3%)	6 (16.7%)	5 (11.6%)	6 (14.6%)	6 (42.9%)	1 (20.0%)
房室中隔欠損症, 人 (%)	20 (14.4%)	5 (13.9%)	5 (11.6%)	9 (22.0%)	0	1 (20.0%)
左心低形成, 人 (%)	7 (5.0%)	3 (8.3%)	1 (2.3%)	3 (7.3%)	0	0
右心低形成, 人 (%)	7 (5.0%)	1 (2.8%)	3 (7.0%)	3 (7.3%)	0	0
両房室弁左室流入, 人 (%)	5 (3.6%)	1 (2.8%)	3 (7.0%)	1 (2.4%)	0	0
その他, 人 (%)	14 (10.1%)	5 (13.9%)	5 (11.6%)	3 (7.3%)	0	1 (20.0%)
Fontan 手術の術式						
心房肺動脈吻合法, 人 (%)	9 (6.5%)	1 (2.9%)	5 (11.6%)	1 (2.4%)	1 (7.7%)	1 (20.0%)
心房内側方トンネル法, 人 (%)	48 (34.5%)	14 (38.9%)	22 (51.2%)	5 (12.2%)	4 (28.6%)	3 (60.0%)
心外導管法, 人 (%)	82 (59.0%)	21 (60.0%)	16 (37.2%)	35 (85.4%)	9 (69.2%)	1 (20.0%)

値は症例数 (%)で示した。

表 3. 各群におけるイベント発症についての比較

	全体 139 人	DOAC 36 人	抗血小板薬 43 人	ワルファリン 41 人	薬剤併用 14 人	無予防薬 5 人	P 値
主要エンドポイント, 人 (%)	28 (20.2%)	1 (2.8%)	6 (14.0%)	11 (26.8%)	8 (57.1%)	2 (40.0%)	< 0.001
血栓性イベント, 人 (%)	10 (7.2%)	0	3 (7.0%)	5 (12.2%)	0	2 (40.0%)	0.025
脳梗塞, 人	4		2	2			
心房内血栓, 人	5		1	3		1	
Fontan 導管内血栓, 人	1					1	
大出血イベント, 人 (%)	18 (12.9%)	1 (2.8%)	3 (7.0%)	6 (14.6%)	8 (57.1%)	0	< 0.001
月経関連出血	10	1	2	2	5		
消化管出血	3			2	1		
頭蓋内出血	1			1			
その他	4		1	1	2		
副次エンドポイント, 人 (%)	5 (3.6%)	1 (2.8%)	1 (2.3%)	3 (7.3%)	0	0	
月経関連出血	2			2			
喀血	1			1			
その他	2	1	1				

値は症例数 (%)で示した。

表 4. イベント発症要因についての単変量解析

	主要エンドポイント			血栓性イベント			大出血イベント		
	ハザード比	95%信頼区間	P 値	ハザード比	95% 信頼区間	P 値	ハザード比	95%信頼区間	P 値
心房性不整脈	1.95	0.24 ~ 1.20	0.117	2.68	0.68 ~ 9.50	0.150	1.78	0.56 ~ 4.88	0.305
NYHA > II	2.03	0.58 ~ 5.48	0.243	1.52	0.08 ~ 8.57	0.710	2.30	0.51 ~ 7.38	0.248
SpO ₂ < 90%	1.97	0.56 ~ 5.33	0.259	1.48	0.08 ~ 8.72	0.730	2.21	0.50 ~ 7.12	0.261
女性	1.62	0.74 ~ 3.81	0.235	0.47	0.12 ~ 1.73	0.259	3.94	1.27 ~ 17.2	0.015
Fontan 術後経過期間, 年	0.88	0.83 ~ 0.93	<0.001	0.85	0.75 ~ 0.94	0.004	0.90	0.83 ~ 0.96	0.004
DOAC vs. ワルファリン	0.17	0.01 ~ 0.94	0.041	-	-	-	0.26	0.01 ~ 1.62	0.162
DOAC vs. 抗血小板薬	0.57	0.03 ~ 4.64	0.624	-	-	-	1.03	0.04 ~ 13.8	0.985
DOAC vs. 薬剤併用	0.13	0.01 ~ 0.87	0.035	-	-	-	0.13	0.01 ~ 0.87	0.035
DOAC vs. 無予防薬	0.31	0.01 ~ 9.26	0.458	-	-	-	-	-	-
ワルファリン vs. 抗血小板薬	2.50	0.96 ~ 7.14	0.060	2.70	0.73 ~ 12.5	0.138	2.27	0.58 ~ 11.1	0.241
ワルファリン vs. 薬剤併用	1.02	0.39 ~ 2.99	0.971	-	-	-	0.57	0.18 ~ 1.81	0.327
ワルファリン vs. 無予防薬	0.76	0.19 ~ 5.08	0.738	0.35	0.06 ~ 2.66	0.270	0.35	0.06 ~ 2.66	0.275
抗血小板薬 vs. 薬剤併用	0.34	0.11 ~ 1.02	0.055	-	-	-	0.17	0.04 ~ 0.60	0.006
抗血小板薬 vs. 無予防薬	0.26	0.05 ~ 1.87	0.157	0.14	0.02 ~ 1.13	0.063	-	-	-
薬剤併用 vs. 無予防薬	0.68	0.16 ~ 3.40	0.609	-	-	-	-	-	-

表 5. 主要エンドポイントの詳細

年齢, 性別	抗血栓薬使用期間, 月	出生時診断	Fontan 手術の術式	抗血栓薬	エンドポイントの詳細	転帰
〈血栓性イベント〉						
抗血小板薬群						
21, 女	81	TA	APC	アスピリン	脳梗塞	死亡
19, 女	54	AVSD	ECC	チクロジピン	脳梗塞	脳梗塞後遺症で通院中
32, 女	214	TA	APC	アスピリン	心房内血栓形成	ワルファリンで血栓溶解
ワルファリン群						
33, 女	218	SRV, TAPVC	ECC	ワルファリン	脳梗塞	脳梗塞後遺症で通院中
20, 男	62	HRV	LT	ワルファリン	脳梗塞	脳梗塞後遺症で通院中
32, 男	70	HLHS	ECC	ワルファリン	心房内血栓形成	ワルファリン増量で血栓溶解
23, 男	42	TA	ECC	ワルファリン	心房内血栓形成	ウロキナーゼで血栓溶解
25, 男	241	TA	ECC	ワルファリン	心房内血栓形成	ウロキナーゼで血栓溶解
無予防薬群						
23, 男	99	TA	APC	-	心房内血栓形成	ワルファリンで血栓溶解
21, 男	78	PA	LT	-	心房内側方トンネル内血栓形成	ワルファリンで改善なく手術

〈大出血イベント〉

DOAC 群

24, 女	4	AVSD	ECC	ダビガトラン 220 mg/day	月経関連出血	輸血
-------	---	------	-----	----------------------	--------	----

抗血小板薬群

16, 女	7	PA	LT	アスピリン	月経関連出血	Hb > 2.0 g/dl 低下, 鉄剤投与
34, 女	75	HRV	ECC	アスピリン	月経関連出血	Hb > 2.0 g/dl 低下, 鉄剤投与
35, 女	241	HLHS	APC	アスピリン	月経関連出血	輸血

ワルファリン群

29, 女	12	TA	ECC	ワルファリン	頭蓋内出血	死亡
19, 女	21	AVSD	ECC	ワルファリン	月経関連出血	Hb > 2.0 g/dl 低下, 鉄剤投与
44, 女	62	DORV	ECC	ワルファリン	月経関連出血	Hb > 2.0 g/dl 低下, 鉄剤投与
21, 男	71	DORV	APC	ワルファリン	鼻出血	複数回の耳鼻科処置
26, 女	58	HLHS	ECC	ワルファリン	吐血	内視鏡的止血, 輸血
33, 女	8	HLHS	ECC	ワルファリン	下血	内視鏡的止血, 輸血

薬剤併用群

26, 女	137	TA	LT	アスピリン エドキサバン 30 mg/day	月経関連出血	Hb > 2.0 g/dl 低下, 鉄剤投与, アスピリン中止
29, 女	177	PA	ECC	アスピリン	月経関連出血	Hb > 2.0 g/dl 低下, 鉄剤投与

20, 女	80	PA	ECC	ワルファリン アスピリン ワルファリン	月経関連出血	Hb > 2.0 g/dl 低下, 鉄剤投与
31, 女	24	PA	ECC	アスピリン ワルファリン	月経関連出血	Hb > 2.0 g/dl 低下, 鉄剤投与
35, 女	24	PA	ECC	アスピリン ワルファリン	月経関連出血	Hb > 2.0 g/dl 低下, 鉄剤投与
26, 女	136	TA	ECC	アスピリン ワルファリン	下血	内視鏡的止血, 輸血
39, 女	295	TA	other	アスピリン ワルファリン	コンパートメント症候群を伴う 筋肉内出血	入院加療
21, 女	56	DORV	APC	アスピリン ワルファリン	鼻出血	耳鼻科処置

TA, Tricuspid atresia; 三尖弁閉鎖. AVSD, Atrioventricular septal defect; 房室中隔欠損症. SRV, Single right ventricle; 右室型単心室. TAPVC, Total anomalous pulmonary venous connection; 総肺静脈還流異常症. HRV, Hypoplastic right ventricle; 右室低形成. HLHS, Hypoplastic left heart syndrome; 左心低形成症候群. DORV, Double outlet right ventricle; 両大血管右室起始. PA, Pulmonary atresia; 肺動脈閉鎖. APC, Atriopulmonary connection; 心房肺動脈吻合法. LT, Lateral tunnel; 心房内側方トンネル法. ECC, Extra-cardiac rerouting; 心外導管法.

第 6 章 参考資料

6-1 謝辞

本研究の進行と論文作成にあたり、すべての過程において御指導を賜りました、筑波大学医学医療系循環器内科 石津智子准教授に深く感謝いたします。

また、今回の 3 施設合同研究の調査およびデータ収集にあたって多大なる御協力、御指導を頂いた聖路加国際病院心血管センター特別顧問 丹羽公一郎先生、センター長 小宮山伸之先生、副医長 椎名由美先生、千葉県循環器病センター小児科 立野滋先生、武智史恵先生方に深く感謝いたします。そして何よりこのような貴重な研究を行う機会を与えてくださり、多くの助言、御指導を賜りました筑波大学医学医療系循環器内科 家田真樹教授、青沼和隆前教授に深く感謝申し上げます。

6-2 出典

本学位論文では International Journal of Cardiology 2021; 327: 74–79 (PMID: 33220361) に掲載された論文の内容を、Elsevier 社の規定にしたがって再利用している。

6-3 引用文献

1. Sakakibara, S. Experiences with congenital anomalies of the heart in Japan.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **68**, 189–195 (1974).
2. Kitada M, Uheda K, Nakagawa T, et al. Follow-up study into early adulthood of patients with congenital heart diseases. *Jpn. Circ. J.* **51**, 1409–1414 (1987).
3. Suzuki Y, Ishizawa E, Tanaka S, et al. Surgical treatment of large ventricular septal defect with pulmonary hypertension in the first 24 months of life. *Ann. Thorac. Surg.* **22**, 228–234 (1976).
4. Kirby RR, Robison EJ, Schulz J, et al. A new pediatric volume ventilator. *Anesth. Analg.* **50**, 533–537 (1971).
5. Olley PM, Coceani F, Bodach EVA. E-type prostaglandins: A new emergency therapy for certain cyanotic congenital heart malformations. *Circulation* **53**, 728–731 (1976).
6. Ohara T, Ogata H, Fujiyama J-I, et al. Effects of prostaglandin E1 infusion in the pre-operative management of critical congenital heart disease.

Tohoku J. Exp. Med. **146**, 237–249 (1985).

7. Satomi G, Takao A. Systematic diagnostic method of two-dimensional echocardiography in congenital heart disease. *Heart Vessels* **1**, 101–113 (1985).
8. 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.* **37**, 1170–1175 (2001).
9. Wren C, O’Sullivan JJ. Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart* **85**, 438–443 (2001).
10. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, et al. Congenital heart disease in the general population: Changing prevalence and age distribution. *Circulation* **115**, 163–172 (2007).
11. Moller JH, Taubert KA, Allen HD, et al. AHA Medical / Scientific statement special report cardiovascular health and disease in children : Current Status. *Circulation* **89**, 8–10 (1994).
12. Shiina Y, Toyoda T, Kawasoe Y, et al. Prevalence of adult patients with

- congenital heart disease in Japan. *Int. J. Cardiol.* **146**, 13–16 (2011).
13. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* **26**, 240–248 (1971).
 14. D’Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, et al. The Fontan procedure: Contemporary techniques have improved long-term outcomes. *Circulation* **116** (11 Suppl), I157-164 (2007).
 15. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA / ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease data supplements table of contents. *J. Am. Coll. Cardiol.* **73**, 1–249 (2019).
 16. 日本循環器学会. 循環器疾患診療実態調査報告書 (2019年度実施・公表) . http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2018web.pdf
 17. De Rita F, Crossland D, Griselli M, et al. Management of the failing Fontan. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.* **18**, 2–6 (2015).
 18. Pundi K, Pundi KN, Kamath PS, et al. Liver disease in patients after the Fontan operation. *Am. J. Cardiol.* **117**, 456–460 (2016).

19. Lee D, Levin A, Kiess M, et al. Chronic kidney damage in the adult Fontan population. *Int. J. Cardiol.* **257**, 62–66 (2018).
20. Byrne RD, Weingarten AJ, Clark DE, et al. More than the heart: Hepatic, renal, and cardiac dysfunction in adult Fontan patients. *Congenit. Heart Dis.* **14**, 765–771 (2019).
21. Balushi A Al, Mackie AS. Training / practice contemporary issues in cardiology practice protein-losing enteropathy following Fontan palliation. *Can J Cardiol* **35**, 1857–1860 (2019).
22. 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.* **158**, 30–39 (2009).
23. 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.* **174**, 306–312 (2014).
24. Gewillig M. The Fontan circulation. *Heart* **91**, 839–846 (2005).
25. Mori M, Aguirre AJ, Elder RW, et al. Beyond a broken heart: Circulatory

- dysfunction in the failing Fontan. *Pediatr. Cardiol.* **35**, 569–579 (2014).
26. Seipelt RG, Franke A, Vazquez-Jimenez JF, et al. Thromboembolic complications after fontan procedures: Comparison of different therapeutic approaches. *Ann. Thorac. Surg.* **74**, 556–562 (2002).
 27. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* **117**, 85–92 (2008).
 28. Jacobs, M. L, Pourmoghadam, K. K. Thromboembolism and the role of anticoagulation in the Fontan patient. *Pediatr. Cardiol.* **28**, 457–464 (2007).
 29. Monagle P, Cochrane A, Roberts R, et al. 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.* **58**, 645–651 (2011).
 30. Monagle P, Karl TR. Thromboembolic problems after the fontan operation. *Pediatr. Card. Surg. Annu.* **5**, 36–47 (2002).

31. Faircloth JM, Miner KM, Alsaied T, et al. Time in therapeutic range as a marker for thrombotic and bleeding outcomes in Fontan patients. *J. Thromb. Thrombolysis* **44**, 38–47 (2017).
32. Marrone C, Galasso G, Piccolo R, et al. Antiplatelet versus anticoagulation therapy after extracardiac conduit fontan: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Cardiol.* **32**, 32–39 (2011).
33. 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.* **168**, 3940–3943 (2013).
34. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **74**, 104–132 (2019).
35. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* **37**, 2893–2962 (2016).
36. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in

- patients with atrial fibrillation. **361**, 1139–1151 (2009).
37. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **369**, 2093–2104 (2013).
 38. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **365**, 981–992 (2011).
 39. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **365**, 883–891 (2011).
 40. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* **149**, 315-352. (2016).
 41. 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. *Can. J. Cardiol.* **30**, e1–e63 (2014).
 42. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial

- fibrillation. *Chest* **137**, 263–272 (2010).
43. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest* **138**, 1093–1100 (2010).
44. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: A standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J. Thromb. Haemost.* **8**, 2063–2065 (2010).
45. Attard C, Huang J, Monagle P, Ignjatovic V. Pathophysiology of thrombosis and anticoagulation post Fontan surgery. *Thromb. Res.* **172**, 204–213 (2018).
46. Yang H, Veldtman GR, Bouma BJ, et al. Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in adults with a Fontan circulation: Are they safe. *Open Hear.* **6**, 1–5 (2019).
47. Georgekutty J, Kazerouninia A, Wang YF, et al. Novel oral anticoagulant use in adult Fontan patients: A single center experience. *Congenit. Heart*

Dis. **13**, 541–547 (2018).

48. McCrindle BW, Manlhiot C, Cochrane A, et al. 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.* **61**, 346–353 (2013).
49. Firdouse M, Agarwal A, Chan AK, Mondal T. Thrombosis and thromboembolic complications in fontan patients: A literature review. *Clin. Appl. Thromb.* **20**, 484–492 (2014).
50. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* **369**, 1406–1415 (2013).
51. Liu X, Johnson M, Mardekian J, et al. Apixaban reduces hospitalizations in patients with venous thromboembolism: An analysis of the apixaban for the initial management of pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as first-line therapy (AMPLIFY) trial. *J. Am. Heart Assoc.* **4**, 1–8 (2015).
52. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of

- venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* **368**, 699–708 (2013).
53. Tomkiewicz-Pajak L, Hoffman P, Trojnarska O, et al. Abnormalities in blood coagulation, fibrinolysis, and platelet activation in adult patients after the Fontan procedure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **147**, 1284–1290 (2014).
54. Rathgeber SL, Guttman OR, Lee AF, et al. Fontan-associated liver disease: Spectrum of disease in children and adolescents. *J. Am. Heart Assoc.* **9**, (1):e012529. (2020).
55. Masuda K, Ishizu T, Niwa K, et al. Increased risk of thromboembolic events in adult congenital heart disease patients with atrial tachyarrhythmias. *Int. J. Cardiol.* **234**, 69–75 (2017).
56. Pundi KN, Pundi K, Johnson JN, et al. Contraception practices and pregnancy outcome in patients after Fontan operation. *Congenit. Heart Dis.* **11**, 63–70 (2016).
57. Kilic S, Yuksel B, Doganay M, et al. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on menorrhagia in women taking anticoagulant

medication after cardiac valve replacement. *Contraception* **80**, 152–157

(2009).