creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

의학박사 학위논문

단심실형 심장병 환자에서 후기 섬유화 합병증의 발생 및 진행 양상에 대한 연구

2019 년 2 월

서울대학교 대학원

의학과 소아과학 전공

안 효 순

단심실형 심장병 환자에서 후기 섬유화 합병증의 발생 및 진행 양상에 대한 연구

지도 교수 배 은 정

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함

2018 년 10 월

서울대학교 대학원

의학과 소아과학 전공

안 효 순

안효순의 의학박사 학위논문을 인준함

2019 년 1 월

위 원 장 _____ (인)

부위원장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

위 원 _____ (인)

위 원 _____ (인)

초 록

폰탄 수술 도입 및 여러 기술의 발전으로 단 심실 환자들이 생존하고, 사회에 참여하게 되었다. 그러나 원치 않는 합병증이 발생하여 삶에 부정적인 영향을 주고, 생존 유지에 위협이 되기도 한다. 이 연구는 폰탄 수술 후 5 년이상 경과하였으며 일상 생활이 가능한 환자들에서, 수술 후기 섬유화 합병증 발생 상태 및 그 진행 양상을 파악하고자 하였다. 특히 간암으로 인한 사망까지 초래하는 간 합병증의 발생 상황에 대한 임상적 평가 및 혈액 평가 등의 조사를 하였다. 총 66 명의 환자들이 연구에 등록되어, 합병증 발생 유무를 확인하였으며 (심부전, 부정맥, 단백소실장병증, 간 섬유화 및 간경화), 특히 간의 상태에 대해 간 초음파 및 shear wave elastography, 섬유화 상태 평가를 위한 혈청검사 (Enhanced liver fibrosis score: hyaluronic acid, N-terminal pro-peptide of collagen type III, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, periostin), 심부전 등의 평가를 위한 심장 초음파와 혈액 지표 (B-type natriuretic peptide, soluble ST2) 검사를 시행하였다.

폰탄 수술 후 16.9 (6.6-34.5) 년 이 경과한 20.3 (9.7-43.1) 세의 환자들이 연구에 포함되었다. 이들은 92.5 (78-98)% 의 산소 포화도를 보였으며 3 명을 제외한 나머지는 NYHA functional class I-II 상태였다. 상심실성부정맥이 14 명(21.2%), 단백소실장병증이 5 명 (7.6%) 에서 확인되었고 간경화 소견을 보이는 환자는 초음파에서 40 명 (60.6%), computed tomography (CT)검사에서 33 명 (54.1%) 이었다. 간경화 이전의 간 변화 소견은 폰탄 수술 11 년 경과 이후에는

모든 환자의 초음파 검사에서 관찰되었다. 폰탄 수술 후 15 년이상 경과한 자들에서 CT 검사 결과 간경화 소견이 관찰되는 경우가 15 년 미만 경과한 환자보다 더 흔하였으며 (78.8% vs. 25%, p<0.001), 수술 타입과 관계없이, 폰탄 수술 후 경과 시간 1 년 증가 시 CT 검사에서 간경화는 24% 증가하였다 (95CI, 1.032-1.5, p=0.022).

간 stiffness 평가를 위한 shear wave elastography 값은 10.8±2.2 kappa 로 모든 연령에서 정상에 비해 증가소견이 관찰되었다. 혈청 ELF 값도 median 9.6 (8.1-12.6)로 증가되어 있었다. Periostin 과 ELF 값은 폰탄 수술 후 경과 시간이 증가할수록 감소하는 경향을 보였다 (periostin, r= -0.457, p<0.001; ELF r= -0.488, p<0.001). 그러나 age adjusted ELF 는 수술 후 경과 시간과의 연관성은 관찰되지 않았다. N-terminal pro-peptide of collagen type III (PIIINP)는 전 연령에서 높게 확인되었으며, 폰탄 수술 후 경과 기간과 증가 할수록 감소하였다 (r=-0.77, p<0.001). 폰탄 수술 후 초기 (경과 시간 15 년이하)에 PIIINP 는 높은 Z score 값을 보였으며, 시간 경과에 따라 감소하는 양상을 보였고, 간 초음파로 측정한 shear wave elastography 의 경우 수술 후 경과 시간에 따라 증가 하는 양상을 보였다. BNP 는 폰탄 수술 후 경과 시간에 따라 같이 증가하였다 (BNP, r=0.550, p<0.001).

폰탄 수술 후 15 년 이상 경과자 들에서 CT 상 간경화 소견을 보이는 환자들의 ELF 값이 non LC 그룹에 비해 높게 확인되었다 (LC vs non LC, 9.4±0.7 vs 8.8±0.5, p=0.048). Soluble ST2 도 LC 그룹에서 non LC 그룹에 비해 높게 확인되었다 (LC vs non LC, 40.1±15.5 vs

30.4±7.1 ng/mL, p=0.039). 수술 후 15 년이상 경과 환자들에서 ELF 는 shear wave elastography 값과 양의 상관 관계를 보였다(P=0.009, r=0.514).

본 연구에서는 폰탄 수술 후 5-15 년 경과하고, 임상적으로는 무증상에 가까운 환자들에서, 비교적 초기부터 shear wave elastography 및 섬유화 지표 PIIINP 의 상승을 확인하여 간 병증이 발생함을 알 수 있었다. 이러한 변화는 경과 시간이 길어지면서 영상적인 간경화로 진행되었으며, 수술 경과 기간 15 년 이후에는 섬유화 지표 ELF 및 이에 비례하는 shear wave elastography 값으로 확인 되었다. 또한 이러한 간 섬유화 변화는 심부전의 진행 (BNP 및 ST2 의 증가) 및 운동능력저하와 연관이 있었다.

결론적으로, 폰탄 수술 후 초기부터 섬유화 지표들의 상승이 관찰되었으며, 이후 기간 동안 폰탄 간 병증은 서서히 진행하였다.

주요어: 폰탄, 간병증,

학번 2013-30554

목 차

초록.....i

목차 iv

도표목록

List of Tables vi

List of Figures viii

서론 1

연구재료 및 방법 4

연구결과

I. 대상자 특징과 합병증 10

II. 폰탄 수술..... 16

III. 기저질환 및 심 기능 18

IV. 혈액검사 19

V. 운동부하심폐기능검사 19

VI. 영상의학검사 23

VII. 표지자 25

VIII. 폰탄 수술 후 경과 시간 별 분석 32

IX. 폰탄 수술 후 경과 시간 15 년 기준 분석 37

X. 주 심실간 비교 43

XI. 폰탄 수술 방법 간 비교 45

XII. 폰탄 수술 방법 내 분석 46

XIII. Functional status 에 따른 평가 47

XIV. Liver volume 53

고찰 55

참고문헌 66

영문초록 73

List of Tables

Table 1. Baseline characteristics 13

Table 2. 나이와 성별에 따른 특성 14

Table 3. Medications 15

Table 4 심장 수술 타입 및 심 기능 17

Table 5 Laboratory data 21

Table 6 Cardiopulmonary exercise test 22

Table 7. 영상의학검사 24

Table 8 Enhanced liver fibrosis score 26

Table 9 Periostin 29

Table 10 B type natriuretic peptide 30

Table 11 Soluble ST2 31

Table 12. 수술 후 경과 시간과 ELF 32

Table 13 수술 후 경과 시간과 PIIINP 33

Table 14 수술 후 경과 시간과 Periostin 35

Table 15 폰탄 수술 경과 후 15 년 기준 분류 42

Table 16 주 심실 간 비교 43

Table 17 폰탄 수술 방법 간 비교 44

Table 18 Functional class 에 따른 운동부하심폐기능검사 49

Table 19 Functional class 에 따른 특징 50

Table 20 Functional class 에 따른 영상 및 심초음파검사 51

Table 21 Functional class 에 따른 혈액검사 52

Table 22 Liver volume 54

List of Figures

Figure 1. 나이 및 폰탄 수술 후 경과 시간 12

Figure 2. 시대에 따른 폰탄 수술 타입 12

Figure 3. 나이와 ELF 지표들의 연관성 26

Figure 4. ELF 값이 9.8 이상으로 높은 환자들의 분포 27

Figure 5. 나이와 Periostin 29

Figure 6 나이와 BNP 30

Figure 7. 나이와 Soluble ST2 31

Figure 8. 수술 후 경과 시간과 ELF, adjusted ELF..... 33

Figure 9. 수술 후 경과 시간과 PIIINP..... 34

Figure 10. 수술 후 경과 시간과 periostin..... 35

Figure 11. 수술 후 경과 시간과 심부전지표들 35

Figure 12. 폰탄 수술 후 15 년 경과 기준과 PIIINP..... 37

Figure 13 폰탄 수술 후 15 년 경과 기준과 elastography 38

Figure 14 폰탄 수술 후 15 년 경과 기준과 PIIINP Z score 39

Figure 15 폰탄 수술 15 년 이상 경과자에서 ELF 와 elastography . 40

Figure 16 Gamma-glutamyl transferase 와 elastography..... 40

Figure 17 폰탄 수술 방법 간 비교 45

서 론

선천성심장병 환자들의 생존이 증가하고, 나이가 들어가고 있다. 20 세 미만 선천성 심장병 환자들의 사망은 1987-1988 년 약 50% 에서 2004-2005 년 10% 정도로 감소하였다 {Khairy et al., 2008}. 물론 성인 선천성 심장병 (adult congenital heart disease) 환자들 중 폰탄 수술을 받은 환자들은 40 세의 예상 5 년 사망률 (projected 5-year mortality rate) 이 일반 성인의 75 세와 비슷하게 추정 될 정도로 기대 수명이 가장 짧다 {Diller et al., 2015}. 하지만, 폰탄 수술의 변형 발전 및 여러 의학 기술의 발전으로 단심실형 심장병 환자들의 수명도 이전에 비해 향상되어, 수술 도입 초기 10 년생존률 10%에서 {Dick et al., 1975}, 최근 10 년생존률은 90% 이상으로 향상 되었다 {Pundi et al., 2015}. 그럼에도 불구하고, 폰탄 수술은 완치 수술이 아니므로, 이들이 청소년기를 거쳐 성인이 되는 과정에서 심부전, 부정맥, 간 섬유화 현상, 간 경화증, 단백소실장병증, plastic bronchitis 등의 여러 문제들이 발생하고 있으며 이러한 합병증 들은 환자들의 장기 생존 및 삶의 질에 영향을 미친다.

미국의 단심실형 심장병 환자의 수술은 2016 년에 전체 심장병의 4.1% (>1000 case/year) 정도로 보고되어 또한 그 수가 적지 않다 {Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Disease Database, Spring 2016 Harvest}. Australia and New Zealand Fontan Registry 보고에서는 2014 년까지 폰탄 수술 생존자를 1265 명 (4.5 per

100,000 population) 으로 보고하면서, 향후 20 년간 2 배 이상 증가할 것으로 예상하였다 {Schilling et al., 2016}.

Fontan-associated liver disease (FALD, 폰탄 연관 간병증)은 폰탄 수술을 받은 환자에서 관찰되는 간의 병적인 상태들을 가리킨다. FALD 는 hepatic parenchymal change, hypervascular regenerative hepatic nodules and ultimately hepatic cirrhosis 을 포함한다 {Daniels et al., 2017}. 폰탄 환자에서 단 심실 구조로 인해 발생하는 간의 만성 울혈 상태 (chronic hepatic congestion)가 주 원인으로 평가된다. 간생검 시 sinusoidal dilatation 과 fibrosis 소견이 관찰되며, 이러한 섬유화 소견은 상태에 따라 진행할 수 있고 간암 (hepatocellular carcinoma) 발생으로 이어지기도 한다 {Asrani et al., 2013, Dai et al., 2014, Kuwabara et al., 2018}. 본 기관에서는 생후 21 개월에 Fontan 수술을 받은 후 16 세에 간 섬유화 및 간암 (hepatocellular carcinoma) 과 폐전이 등이 발견되어 항암 치료 중 사망한 환자에 대한 보고가 있었다 {Oh et al., 2016}.

여러 요인에 의해 조직 손상이 발생 한 후 repair process 가 적절히 조절되지 않을 경우 extracellular matrix (ECM; collagens, fibronectins, and laminins) 의 과도한 축적으로 섬유화가 발생한다. 여러 기관의 광범위한 remodeling 과 섬유화는 장기 기능부전 및 사망 등과 연관이 있다 {Wynn 2008, Speca et al., 2012, Huang et al., 2015}. 간 섬유화는 그 원인에 관계 없이 발생하는 만성 간 손상에 따른 비가역적 변화로 알려져 있다 {Nallagangula et al., 2018}. 이는

ECM 의 발생, 축적, 분해의 불균형으로 인한 결과로 평가되며 이러한 ECM turnover 를 반영하는 여러 direct marker 들이 사용되고 있다. 또한 periostin 은 collagen fibrillogenesis 와 ECM organization 에 중요한 물질로 알려져 있으며 {Norris et al., 2007}, 정상적 fibrinogenesis 혹은 병적 섬유화에 관여하며, 손상 조직의 복구에도 중요한 역할을 한다 {Idolazzi et al., 2017}.

Soluble suppression of tumorogenicity 2 (ST2) 는 급성 혹은 만성 심부전 환자에서 예후 판단에 도움이 되는 것으로 알려져 있다. Cardiac fibroblasts 와 cardiomyocytes 들에서 biomechanical strain injury 혹은 angiotension II 에 의해 myocardial stress 상황에서 증가 되며, myocardial dysfunction, fibrosis, remodeling 등과 연관이 있다 {Sanada et al., 2007, Pascual-Figal et al., 2015}. ST2 는 BNP (B type natriuretic peptide)와 달리 나이 혹은 신장 기능에 의한 영향을 받지 않는 것으로 알려져 있으며 {Dieplinger et al., 2009, Mueller et al., 2016}, 최근에는 폰탄 수술을 받은 환자를 포함한 adult complex congenital heart disease 환자의 심부전 상황에서 mortality 예측에 도움이 된다는 발표가 있었다 {Laqqan et al., 2018}.

Ultrasound-based elastography 는 liver stiffness 를 비침습적으로 평가할 수 있는 방법 중 하나로 여러 간질환의 평가에 널리 쓰이고 있다. Transient elastography 는 여러 간질환 (chronic hepatitis B, C, nonalcoholic fatty liver disease 등)의 평가에 그 유용성이 확인된 방법이나 복수가 있는 환자에서 시행되기 어렵고 B-mode gray scale

ultrasound visualization 이 되지 않는 등의 단점이 있어 이러한 문제들이 해결되고, 재현 성이 좋으며, 검사자 간 우수한 일치 도를 보이는 ultrasound 2D-shear wave elastography (SWE) 가 최근 사용되고 있다 {Bende et al., 2017}.

폰탄 수술 환자의 후기 합병증으로 섬유화에 의한 간 및 심근 손상이 확인되고 있으나, 이러한 현상을 조기 진단 하고 진행 과정을 추적할 수 있는 비 침습적인 방법은 아직 정립되지 않았다. 이에 본 연구에서는 폰탄 수술을 받은 기능성 단 심실 환자 중에서 수술 후 경과기간이 5 년 이상 지난 자 들을 대상으로 예상 되는 후기 합병증 상태, 심부전 정도, 간병증 정도를 평가하였다. 심장 초음파, 간 초음파 결과 및 심부전 표지자 및 섬유화 표지자 검사를 시행하였으며 이들간 연관성을 확인하여 폰탄 환자들의 장기적 섬유화 합병증의 진행 양상을 확인하고, 향후 장기적 추적 및 치료법 수립의 기초 근거를 얻고자 하였다.

연구재료 및 방법

1. 환자군

이 연구는 단심실형 기형으로 폰탄 수술을 받은 후 5 년 이상 경과한 자들 중, 2017 년 7 월부터 2018 년 5 월까지 서울대학교 어린이병원에 내원한 환자들 중 연구에 동의한 환자들을 대상으로 하였다. 폰탄 수술 후 발생한 합병증 파악을 위한 임상적 평가 및 간 초음파, 간 섬유화 지표 확인을 위한 혈액 검사 등을 시행하였다. 심장 이외에 신체의 섬유화 진행에 직접적인 영향을 줄 수 있는 기저 질환이 있는 경우,

심장과 직접적인 관련이 없는 간염 등의 질환이 확인된 자 및 바이러스 간염균 보균자 등은 제외하였다. 또한 수술 전 후 심각한 저 산소 손상을 받은 병력이 있는 자 및 기존에 간 암 진단을 받은 환자도 제외하였다. 대상자들에 대해 다음과 같은 평가 및 측정을 시행하였다 (키, 몸무게, 경피적 산소포화도, New York Heart Association functional class (NYHA Fc), 심장초음파, 간 초음파와 shear wave elastography 측정, periostin 및 enhanced liver fibrosis score, B-type natriuretic peptide, ST2 등의 평가를 위한 채혈).

정상 대조군에 대한 연구는 진행하지 않았으며, periostin, ELF 의 경우 기존에 보고된 정상 성인 및 심장 기능이 정상으로 판단 되는 소아의 정상치를 참고 하여 평가 하였다. 이 연구는 해당 기관의 IRB 승인을 받았으며, 모든 대상자들에게 적절한 설명 후 동의서를 받고 연구를 진행하였다.

환자들에서 다음과 같은 정보를 후향적 의무기록 분석을 통해 수집하였다. (처음 폰탄 수술을 받은 날짜, 수술 시 나이, 폰탄 수술 타입, 수술 후 추적 관찰 기간, 운동부하 심폐기능 검사 최대 산소 소모량, 부정맥, 단백소실 장 병증 유무 등) 또한 2014 년에서 2018 년 사이 cardiac CT 를 시행한 환자들에서 촬영된 간의 변화 소견을 확인하였다 (CT 검사에서 liver cirrhosis (LC) 소견은 기존 판독을 참고하였으며 irregular or nodular liver surface 를 보이는 경우에 진단하였고, liver change 의 경우 LC 소견은 만족시키지 못하나

congestion, chronic liver disease 등의 소견을 보이는 경우 liver change 로 분류 하였다).

2. 간 합병증 상태 평가를 위한 혈청학적 검사

채혈 후 30 분간 실온 보관 후 냉장 원심 분리하여 상층을 옮겨 담아 -70 도 이하의 냉동고에 보관하였다가 측정을 하였다.

(1) Periostin

Periostin 측정은 human ELISA kit (Adipogen International Inc. Liestal, Switzerland) and Spectra MAX 190/USA (Molecular devices, china)를 사용하여 제조자의 지시된 방법에 따라 시행되었다. Serum periostin 은 2 회 측정하여 중간 값을 사용하였다.

(2) Enhanced liver fibrosis (ELF) score

ADVIA Centaur XP immunochemical analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics, Ireland) 를 사용하여 혈청 procollagen III peptide (PIIINP), hyaluronic acid (HA), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) 를 제조자의 지시된 방법에 따라 측정한 후 다음과 같은 공식에 따라 계산하여 ELF 값을 얻었다.

ELF score = 2.278+ 0.851 ln (C_{HA}) + 0.751 ln (C_{PIIINP}) + 0.394 ln (C_{TIMP-1}).

Age adjusted ELF score = 2.278+ 0.851 ln (C_{HA}) + 0.751 ln ($Cx_{_PIIINP}$) + 0.394 ln (C_{TIMP-1})

X_PIIINP = (Z_ PIIINP) x standard deviation + adult average

Score 는 다음의 기준에 따라 분석하였다. (7.7 for a high sensitivity exclusion of fibrosis, 9.8 for a high specificity identification of fibrosis and 11.3 to discriminate cirrhosis) {Lichtinghagen et al., 2013}

이외에 혈액 검사로 아래 수치들을 확인하였다.

(3) Model for End-stage Liver Disease eXcluding INR score (function of creatinine and total bilirubin, MELD-XI)

The MELD-XI score 는 아래와 같이 계산하였다.

MELD-XI =11.76 x ln (serum creatinine, mg/dL) + 5.11 x ln (total serum bilirubin, mg/dL) + 9.44.

creatinine and total bilirubin values 가 1mg/dl 미만의 경우 1mg/dL 로 계산하였다 {Heuman et al., 2007}.

(4) Forns index

Forns Index = 7.811 − 3.131 x ln [platelet count (10^9 /L)] + 0.781 x ln [GGT (IU/L)] + 3.467 x ln [age (years)] − 0.014 [cholesterol (mg/dL)

Forns 등이 제안에 따라 <4.21 경우 정상으로 평가 하였다 {Forns et al., 2002}.

(5) APRI

AST to platelet count ratio 로 의미 있는 fibrosis 를 배제 혹은 예측하는 수치는 다음과 같다. (<0.5/≥1.5) {Wai et al., 2003}

3. 간 합병증 상태 평가를 위한 영상의학적 평가

(1) Ultrasound investigation, 2D shear wave elastography (SWE)

다음의 시스템을 이용하여 {LOGIQ E9 system (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA)} 각 환자에서 10 회의 SWE 측정을 시행하여 median 값을 분석에 사용하였다. 환자는 공복상태로 오른팔을 최대로 벌리고 (abduction) 바르게 눕는다. 늑간을 이용하여 간우엽, liver capsule 2cm 아래에 혈관이 없는 곳에서 적당한 곳을 찾아 region-of-interest 를 설정하여 측정을 시행하였으며 liver stiffness 결과는 kappa 로 보고하였다.

추가로 간 초음파를 시행하여 다음과 같은 항목의 평가를 진행하였다 (liver parenchymal echogenicity, globular contour, surface nodularity, hepatosplenomegaly, 간 실질에서 관찰되는 nodule, anteroposterior diameter of the hepatic inferior vena cava, middle hepatic vein diameter, ascites). 이러한 소견을 바탕으로 definite coarse echotexture, surface nodularity, definite splenomegaly 의 소견이 관찰되는 경우 liver cirrhosis (LC) 로 진단하였고, LC 의 진단 소견은 만족시키지 못하나 mild hepatosplenomegaly, congestion 및 chronic liver disease 소견을 보이는 경우 hepatic change 로 결과를 분류 하였으며, 검사는 한 명의 숙련된 영상의학 전문의가 시행하였다.

(2) Liver volume measurement - 총 65 명

다음의 software 를 사용하여 환자들의 최근 cardiac CT 에서 liver volume 을 측정하였다. (Liver Analysis application, Philips IntelliSpace Portal, Philips, Best, The Netherlands)

4. 그 외 검사들

심폐기능검사 Exercise pulmonary function test

Treadmill 검사와 함께 Vmax® Encore PFT system (VIASYS Respiratory care Inc. CA, USA)을 사용하여 심폐기능을 평가 하였다. 프로토콜은 OSAKA A (Gr 3)을 사용하였다.

자료 분석 및 통계 분석 방법

연속형 변수는 평균 ± 표준 편차 혹은 중위 값과 범위 혹은 사분위수범위, 범주형 변수는 빈도 또는 백분율로 표시하였다. 측정한 각 항목에 대해 집단간 평균비교를 할 때에는 independent t-test 혹은 Mann-Whitney test, ANOVA 혹은 Kruskal-Wallis test 통해 비교하였다. 변수간 상관 관계 평가를 위해서는 Pearson’s correlation 혹은 Spearman’s correlation 을 사용하였다. 이분형 변수의 비교는 chi-square test 및 Fisher’s exact test, linear by linear association 을 사용하였다. 이외에 변수간의 관계 평가를 위해 선형회귀 분석 및 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 모든 분석에서는 유의 수준은 p-value <0.05 로 하였다. 통계 분석은 통계 프로그램(SPSS version 15.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA)을 사용하였다

연구 결과

I. 대상자 특징과 합병증

총 66 명의 환자가 연구에 포함되었다 (여성 23 명: 34.8%, 남성 43 명: 65.2%). 연구 참여시 나이는 median 20.3 (범위 9.7−43.1) 세 이었다. 처음 폰탄 수술을 받은 이후 경과 시간은 median 16.9 (6.6 – 34.5)년 이었다 (Figure 1). NYHA Fc 는 class I 38 명 (57.6%), class II 25 명 (37.9%) class III 가 3 명 (4.5%)이었으며, 경피적 산소 포화도는 median 92.0 (78−98)% 이었다. Body mass index(BMI) 는 median 20.5 (14.3−29.0) (Interquartile range, IQR 18.5−22.5) 이었다. 총 14 명 (21.2%) 에서 상심실성 부정맥이 확인되었다. 대부분이 심방 조동이 주 질환이었으며 심방 세동이 같이 있는 환자가 2 명 있었다. 발작성 상심실성 빈맥은 9 명에서 확인되었고, 심 박동기 적용 환자는 12 명이었다 (Table 1,2).

심장과 관련된 복용 약물의 개수는 다양하였는데, 2 개 (33.3%)가 가장 많았으며 3 개 (21.2%), 4 개 (24.2%)였다. 부정맥으로 sotalol 을 복용중인 환자는 11 명 (16.7%), renin−angiotensin system 억제제 (RAS: ACE inhibitor and angiotensin receptor antagonist) 복용 환자는 47 명 (71.2%), 이뇨제를 사용하는 환자는 19 명 (28.8%) 이었다. 폐동맥고혈압 치료를 위한 약물을 사용하는 환자는 없었다. RAS inhibitor 와 diuretics 의 경우 전 연령에서 고루 복용하고 있었다. Digoxin 은 20 세 이하의 환자에서 22.9% (8/35), 21 세 이후 환자에서 61.3% (19/31)로 나이가 많은 환자에서 복용이 더 흔하였다

(p=0.002). 환자들은 aspirin 혹은 warfarin 을 복용 중이었다 (Table 3). Warfarin 의 경우 수술 타입에 따라 복용의 차이가 관찰되었다 (AP, 5/8, 62.5%; LT, 10/21, 47.6%; EC, 5/37, 13.5%; p=0.001) 심장 클리닉 진료 외에 소화기 진료를 받고 있는 경우는 약 23%정도로, 수술 15 년이상경과 집단에서 더 흔하였다 (12/34, 35.3% vs 3/32, 9.4%, p=0.012). 신장분과 진료는 9.1% 6/66), 내분비분과 진료는 21.2% (14/66), 신경분과 진료는 10.6% (7/66) 에서 받고 있었다.

2 명의 환자는 pheochromocytoma 로 수술을 받았으며 1 명은 thyroid cancer 로 수술을 받았다. 폰탄 tract stenosis 로 재수술을 고려중인 환자 1 명, 폰탄 conduit stenosis 가 진행되고 있으나 일상생활은 양호한 환자 1 명이 있었고, 이외에 결혼을 하거나 직업을 가지고 활동하는 환자들도 다수 있었으며 (공무원, 사회복지사, 초등학교교사 등) 운동트레이너를 하는 환자도 있었다.

Figure 1 나이 및 폰탄 수술 후 경과 시간

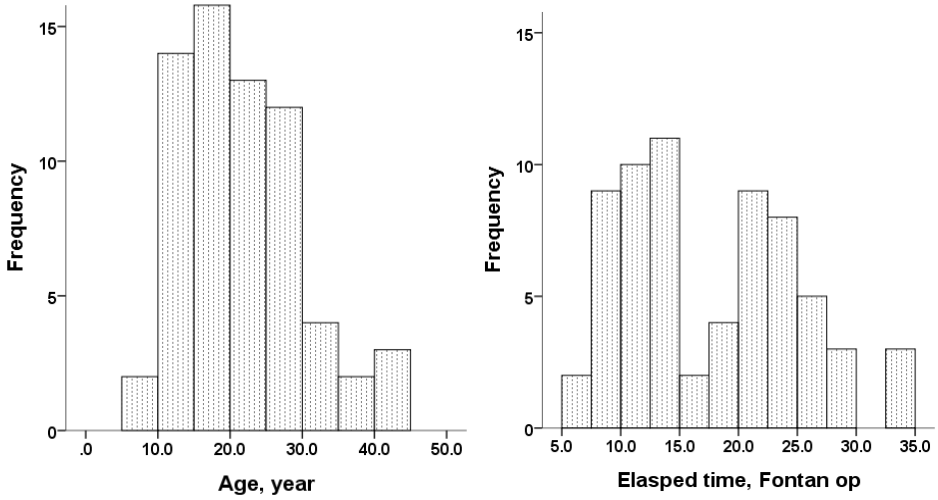


Figure 2 시대에 따른 폰탄 수술 타입

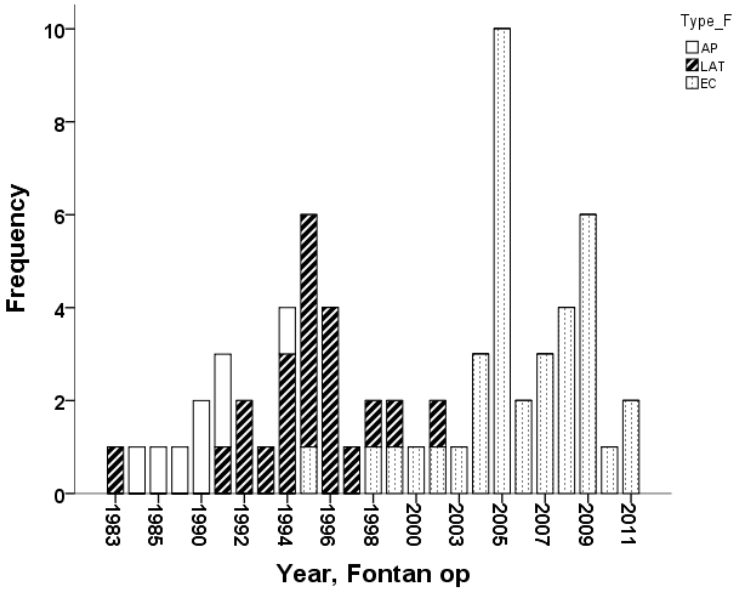


Table 1 Baseline characteristics

Age, year		<10	11−15	16−20	21−25	26−30	31−40	41−50
N	66	3	20	12	14	10	4	3
Male, %	43(65.2)	1(33.3)	17(85.0)	9(75.0)	8(57.1)	4(40.0)	3(75.0)	1(33.3)
Time since Fontan, year	17.5±7.3	7.1±0.6	10.7±1.6	14.7±2.8	21.5±2.6	25.1±3.0	25.1±6.7	30.5±6.7
Age at Fontan, year	3.9±3.5	2.8±0.4	2.9±0.6	3.7±1.9	2.9±2.5	3.3±2.1	9.1±9.0	11.5±6.2
		2.6(2.5−3.2)	2.8(1.9−4.0)	3.1(1.8−8.1)	2.6(1.5−11.2)	2.7(0.8−7.6)	5.7(2.7−22.3)	8.9(7.0−18.5)
BMI, kg/m^2	20.6±3.4	16.8±3.0	20.7±3.7	21.5±4.1	20.6±3.1	20.7±3.2	21.1±2.0	20.2±1.3
NYHA functional class			17	10	10	8	4	3
I	38	.	13	5	4	3	2	0
II	25	.	4	5	5	4	2	3
III	3	.	0	0	1	1	0	0
SpO2,%		92.0±3.6	92.5±4.5	92.3±4.8	90.5±4.2	91.1±4.2	92.6±3.5	86.0±8.5
	92(78−98)	91(89−96)	94(81−98)	92(82−98)	89(84−96)	93(81−94)	93(89−96)	85(78−95)
Isomerism								
Right	13(19.7)	0	3(15)	3(25)	5(35.7)	2(20)	1(25)	2(66.7)
Left	2(3)	0	1(5)	0	0	0	0	1(33.3)
Inversus	6(9.1)	0	1(5)	1(8.3)	3(21.4)	1(10)	1(25)	0
Atrial arrhythmia	14(21.2)	0	0	0	3(21.4)	7(70)	2(50)	2(66.7)
Pacemaker	12(18.5)	0	0	3(25)	1(7.1)	5(55.6)	2(50)	1(33.3)
Protein losing enteropathy	5(7.6)	1(33.3)	1(5)	1(8.3)	0	2(20)	0	0

BMI, body mass index; NYHA, New York Heart Association

Table 2 나이와 성별에 따른 특성

AGE, Sex	≤20, Male	≤20, Female	p	≥21 Male	≥21, Female	p
N	27	8		16	15	
Age	15.1±2.7	14.2±4.5	0.606	27.9±5.2	29.6±6.3	0.435
BMI	21.1±4.2	19.0±2.1	0.074	20.9±2.9	20.4±2.6	0.549
Age, Fontan	3.1±0.9	3.4±1.9	0.573	3.2±2.3	6.2±6.4	0.104
Elapsed time	12.0±2.6	10.8±4.4	0.348	24.7±4.0	23.3±5.1	0.417
SpO2,%	92.8±4.0	90.9±5.7	0.307	91.9±3.7	88.0±5.3	**0.028**
Hb	15.8±1.4	14.6±1.4	**0.048**	16.2±2.3	15.1±1.7	0.136
Platelet	209.5±75.0	270.0±95.2	0.068	164.0±53.5	247.1±57.7	**<0.001**
Albumin	4.5±0.3	4.5±0.3	0.854	4.7±0.2	4.3±0.8	0.086
AST	26.4±6.7	27.0±6.3	0.825	27.8±8.5	21.5±5.4	**0.021**
ALT	24.4±8.3	18.8±4.3	0.075	27.5±11.4	20.3±8.9	0.062
Total bilirubin	1.3±0.5	1.1±0.5	0.492	1.7±0.9	1.1±0.6	**0.039**
GGT	55.0±27.7	77.0±28.3	0.073	72.4±45.8	78.1±40.2	0.728
Cholesterol	126.2±22.4	149.0±31.1	**0.049**	137.8±26.3	143.2±22.1	0.609
Periostin	36.9±11.9	34.9±0.3	0.67	31.6±8.6	27.5±5.82	0.137
PIIINP	37.7±25.9	33.8±15.6	0.689	10.2±3.1	10.9±3.2	0.537
PIIINP Z score	10.9±9.4	16.7±11.2	0.145	9.4±4.1	12.5±4.9	0.71
ELF	10.1±0.85	9.8±0.55	0.362	9.4±0.75	9.1±0.67	0.342
Adjusted ELF	9.2±0.8	9.1±0.7	0.813	9.4±0.8	9.1±0.7	0.31
MELD-XI	11.0±1.5	10.5±1.2	0.362	11.9±2.4	10.4±1.5	**0.04**
Forns index	2.4±1.4	0.8±1.5	**0.027**	5.2±1.7	3.5±0.9	**0.027**
APRI	0.35±0.15	0.28±0.11	0.2	0.47±0.23	0.23±0.06	**0.001**
BNP	24.6±20.8	27.0±33.1	0.821	77.3±85.2	76.4±66.1	0.975
ST2	30.9±12.5	31.2±9.2	0.955	41.3±15.8	34.6±12.2	0.231
Predicted HR	82.7±15.1	90.0±9.7	0.313	82.7±14.3	75.1±18.1	0.233
Predicted VO_2	52.0±12.4	62.3±2.6	**0.002**	56.6±14.9	53.0±13.4	0.52
Peak VO_2	26.8±6.5	26.2±0.9	0.861	25.0±7.0	19.8±5.2	**0.039**
Peak SpO_2	89.8±5.0	89.0±9.0	0.789	88.9±4.6	81.6±9.1	**0.019**
Total time	595±108	604.5±74	0.869	539±97	473±116	0.125

Table 3　Medications

Age		<10	11−15	16−20	21−25	26−30	31−40	41−50
N(%)	66	3	20	12	14	10	4	3
β blocker	28(42.4)	0	3(15)	6(50)	7(50)	8(80)	1(25)	3(100)
Carvedilol	15(22.7)	0	3	4	3	3	0	2
Sotalol	11(16.7)	0	0	1	3	6	1	0
RAS inhibitor	47(71.2)	2(66.7)	17(85)	9(75)	9(64.3)	4(40)	3(75)	3(100)
Enalapril	39(59.1)	1(33.3)	13(65)	8(66.7)	8(57.1)	4(40)	2(50)	3(100)
Losartan	8(12.1)	1	4	1	1	0	1	0
Digoxin	27(40.9)	0	2(10)	6(50)	8(57.1)	6(60)	2(50)	3(100)
Warfarin	20(30.3)	0	1(5)	4(33.3)	5(35.7)	6(60)	2(50)	2(66.7)
Aspirin	46(69.7)	3(100)	19(95)	8(66.7)	9(64.3)	4(40)	2(50)	1(33.3)
Diuretics	19(28.8)	1(33.3)	4(20)	4(33.3)	4(28.6)	4(40)	1(25)	1(33.3)
Furosemide	11(15.2)	1	3	2	1	3	0	0
Spironolactone	19(28.8)	1(33.3)	4(20)	4(33.3)	4(28.6)	4(40)	1(25)	1(33.3)

RAS, renin−angiotensin system

II. 폰탄 수술

수술 타입은 extracardiac conduit (EC) 타입이 56.1% (37 명) 으로 가장 많았으며, lateral tunnel (LT) 이 31.8% (21 명), atriopulmonary (AP) 타입이 12.1% (8 명) 이었다. 처음 폰탄 수술을 받은 나이는 median 2.8 (0.8-22.3) (IQR 2.4-3.6) 이었으며 수술은 1983 년에서 2011 년 사이에 시행되었다 (AP 는 1984-1994 년, LT 은 1983 년 1 명 이후 주로 1991-2001 년, EC 은 1995-2011 년) (Figure 2). Fenestration 은 LT 에서 13 명 (61.9%), EC 에서 11 명 (29.7%) 시행되었다. EC conduit 크기는 4 세까지 수술 받은 연령의 환자에서는 22 mm (9 명), 20 mm (9 명), 18 mm (7 명), 16 mm (5 명) 으로 다양하게 사용되었고, 5-9 세의 환자에서 22 mm (3 명), 10 세 이상의 환자에서 22 mm (1 명), 24 mm(1 명) 이 사용되었다. 폰탄 수술 당시 (LT and EC) fenestration 여부는 영상의학검사에서 수술 후 합병증 LC 여부, 혈청 간상태 평가 지표등과 연관성을 보이지 않았다. 수술 시 입원 기간은 median 22 (11-94) (IQR 19-30)일, 중환자실 입원 기간은 median 4 (1-35) (IQR 2-6)일 이었고, cardiopulmonary bypass time 은 median 146 (91-318) (IQR 120-175)분 이었다. 총 6 명 (9.1%)의 환자에서 폰탄 재수술을 받았다. 5 명은 AP 폰탄, 1 명은 LT 폰탄 수술에서 EC 폰탄으로 폰탄 전환 수술을 받았다. 이는 첫 폰탄 수술을 받고 19.0 ± 8.8 년 경과 후에 시행되었다. (Table 4)

Table 4 심장 수술 타입 및 심 기능

Age		<10	11-15	16-20	21-25	26-30	31-40	41-50
N	66	3	20	12	14	10	4	3
Fontan type								
AP	8(12.1)	0	0	0	1(7.1)	4(40)	2(50)	1(33.3)
LT	21(31.8)	0	0	2(16.7)	10(71.4)	6(60)	1(25)	2(66.7)
EC	37(56.1)	3(100)	20(100)	10(83.3)	3(21.4)	0	1(25)	0
Fenestration	24	1(33.3)	4(20)	6(50)	10(71.4)	2(20)	0	1(33.3)
Systemic ventricle								
Right	37(56.1)	1(33.3)	13(65.0)	7(58.3)	7(50)	4(40)	3(75)	2(66.7)
Left	24(36.4)	2(66.7)	4(20)	4(33.3)	7(50)	5(50)	1(25)	1(33.3)
Undetermined	5(7.6)	0	3(15)	1(8.3)	0	1(10)	0	0
Ventricular function								
Fair	54(81.8)	3(100)	18(90)	8(66.7)	12(85.7)	7(70)	4(100)	2(66.7)
Decreased	9(13.6)	0	2(10)	2(16.7)	2(14.3)	2(20)	0	1(33.3)
Poor	3(4.5)	0	0	2(16.7)	0	1(10)	0	0

EC, extracardiac conduit; LT, lateral tunnel, AP, atriopulmonary, ventricular function (echo)

III 기저질환 및 심 기능

기능을 하는 주 심실은 우심실이 56.1% (37 명), 좌심실이 36.4% (24 명) 이며 undetermined ventricle 이 7.6% (5 명) 이었다. 심초음파 평가상 81.8% (54 명) 의 환자에서 심 기능이 양호하였으며 13.6% (9 명)은 기능이 감소되어 있었고 4.5% (3 명은) 불량하였다. 중등도 이상의 방실 판막 역류가 9.1% (6 명) 에서 관찰되었으며 81.8% (54 명) 은 경도의 역류, 9.1% (6 명) 에서는 역류가 관찰되지 않았다. 대동맥 판막 역류는 1.5% (1 명) 에서 중등도 이상 관찰되었고, 31.8% (21 명) 에서 경도의 역류를 보였으며 66.7% (44 명)은 역류가 관찰되지 않았다 (Table 4).

19.7% (13 명) 에서 right isomerism, 3% (2 명) 에서 left isomerism, 9.1% (6 명) 에서 situs inversus 가 확인되었다. 단심실형 심장의 기저질환은 다음과 같았다 (Hypoplastic left heart syndrome 3 명, Tricuspid atresia 7 명, double inlet left ventricle 9 명, double inlet right ventricle 33 명, complicated double outlet right ventricle 4 명, complicated transposition great arteries 6 명, pulmonary atresia with intact ventricular septum 3 명, Ebstein anomaly Carpentier type D 1 명). 또한 다음과 같은 질환들이 동반되어 있었다 (Criss-cross heart and variant 4 명, total anomalous pulmonary venous return 4 명, dextrocardia 14 명).

IV. 혈액검사

혈소판 감소증 (<150x10^3/㎕)이 13 명 (19.7%) 고빌리루빈혈증 (>2 mg/dL)은 9 명(13.6%), GGT 상승 (>35 IU/L)은 53 명 (85.5%) 에서 확인되었다. 대상자들은 대부분 AST, ALT, total bilirubin 등이 정상 범위였다 (AST>40, 3 명; ALT>40, 4 명). α-fetoprotein 또한 낮게 확인 되었다. (Table 5)

V 운동부하심폐기능검사

총 54 명에서 시행되었다. Peak VO_2 는 24.6±6.6 mL/kg/min, predicted VO_2 는 54.2 ± 12.9%, predicted heart rate 는 81.6 ± 15.5%로 감소되어있었다. Peak VO_2 와 predicted VO_2 이 감소소견을 보일 때 NYHA Fc 는 증가하는 경향을 보였다 (r=−0.645, p<0.001; r=−0.555, p<0.001). 이 같은 운동능력 저하 상황 에서 peak VO_2 값이 감소 할수록 초음파 검사상 LC 는 14% 증가 소견을 보였다 (CI 0.791−0.974, p=0.014). 또한 peak VO_2 값이 낮을수록 와 BNP, ST2 는 의미 있게 상승하였다 (BNP r=−0.411, p=0.005; ST2 r=−0.289, p=0.049). ELF, Forns index 등과는 연관성이 관찰되지 않았다. Age-adjusted ELF 는 운동기능이 양호할수록 더 낮게 관찰되었다 (peak VO_2 r=−0.401, p=0.003; predicted VO_2, r=−0.369, p=0.005). Predicted VO_2 는 21 세이상과 20 세 이하의 환자를 비교하였을 때 의미 있는 차이가 없었으며, predicted heart rate 는 21 세이상에서 더 낮았으나 통계적 유의성에 미치지는 못하였다 (84.0 ± 0.14 vs 79.0 ± 16.4%, p=0.238). Peak VO_2 는 21 세 이상 환자에서 더 낮았다

(20 세이하 26.7 ± 5.9 vs 21 세 이상 22.5 ± 6.6 mL/kg/min, p=0.018). 21 세 이상 환자에서 남녀의 값을 비교하였을 때 peak VO_2, predicted VO_2, predicted heart rate 모두 여성에서 더 낮았으나, peak VO_2 만 통계적으로 그 차이가 의미가 있었다 (peak VO_2 남 25.0 ± 7.0 vs 여 19.8 ± 5.2, p=0.039; predicted VO_2 56.6 ± 14.9 vs 53.0 ± 13.4, p=0.520; predicted heart rate, 82.7 ± 14.3 vs 75.1 ± 18.1, p=0.233). Peak SpO2 도 21 세이상 여성에서 남성보다 낮았으나 (88.9±4.6 vs 81.6±9.1, p=0.019) 이외 BMI, hemoglobin 등의 양군간 차이는 뚜렷하지 않았다.

Table 5　Laboratory data

Age		<10	11−15	16−20	21−25	26−30	31−40	41−50
N		3	20	12	14	10	4	3
AST, U/L	25.7±7.1	25.3±6.5	25.9±5.8	27.9±7.9	23.7±8.7	26.0±5.9	24.3±8.8	26.3±10.4
ALT, U/L	23.5±9.2	19.3±1.2	22.3±7.0	25.4±9.6	21.6±7.5	27.3±13.3	25.8±14.2	22±13.1
Total bilirubin, mg/dL	1.3±0.7	0.9±0.7	1.2±0.5	1.3±0.5	1.7±1.1	1.3±0.7	1.2±0.6	1.0±0.2
GGT, U/L	66.8±36.5	61(25−97)	45(16−138)	67(36−118)	67(34−139)	66(52−224)	75(30−86)	72(16−75)
Total protein, g/dL	7.4±0.7	7.1±0.2	7.1±0.5	7.6±0.4	7.7±0.4	7.6±1.5	7.8±0.4	7.5±0.5
Albumin, g/dL	4.5±0.5	4.6±0.3	4.4±0.2	4.7±0.2	4.7±0.2	4.5±0.9	4.6±0.3	4.1±0.7
Prothrombin time INR	1.5±0.5	1.3±0.1	1.2±0.2	1.4±0.6	1.7±0.6	1.8±0.6	1.8±0.8	1.8±0.6
White blood cell count, 10^3/μL	6.26±2.12	5.10±1.31	5.95±1.57	5.89±1.01	6.26±2.07	7.22±3.24	6.88±3.94	7.07±2.57
Hemoglobin, g/dL	15.6±1.8	15.1±1.3	15.4±1.4	15.8±1.8	16.4±1.5	15.6±2.1	13.9±3.3	14.9±1.6
Platelet count, 10^3/μL	214.3±76.7	216(190−246)	204(115−376)	202(105−423)	184(91−369)	241(58−318)	185(144−217)	192(119−333)
B natriuretic peptide, pg/mL	50.6±60.5	55(9−101)	17(9−78)	14(9−68)	41(9−197)	75(17−243)	60(35−73)	192(55−323)
ST2, ng/mL	34.3±13.3	22.6(18.8−25.5)	30.5(12.7−56.4)	35.7(14.3−58.8)	38.1(20.6−52.5)	30.8(23.1−61.0)	54.9(16.9−69.4)	36.3(23.0−64.9)
α−Fetoprotein, ng/mL	4.6±6.5		2.3(0.9−29.6)	3.4(1.3−4.6)	3.6(1.7−5.7)	4.1(1.6−42.9)	6.1(2.1−14.5)	3.5(2.2−8.9)

AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase; GGT, Gamma−Glutamyl Transferase

Table 6　Cardiopulmonary exercise test

Age		<10	11−15	16−20	21−25	26−30	31−40	41−50
Total N	66	3	20	12	14	10	4	3
Exercise test N	54	0	19	8	12	8	4	3
VO_2 peak, mL/kg/min	24.6±6.6	.	27.7±6.1	24.4±5.2	24.2±5.9	20.3±6.6	25.9±8.1	17.4±5.6
VO_2 pred, %	54.2±12.9	.	54.3±12.1	51.6±12.6	55.4±12.6	50.1±14.9	65.8±15.9	50.7±13.2
O_2 saturation, basal	91.1±4.7	.	93.3±3.8	91.6±3.3	89.1±4.9	88.6±5.4	93.8±2.6	87.3±7.1
O_2 saturation, peak	87.5±7.1	.	89.8±6.0	88.8±4.6	84.0±9.4	85.1±6.8	91.5±3.8	83.3±6.7
Heart rate basal	84.9±14.4	.	93.2±12.5	81.3±12.5	80.8±10.1	82.5±19.9	73.8±17.7	80.3±3.1
Heart rate peak	153.7±30.5	.	167.3±20.5	155.1±41.3	151.3±26.7	137.4±35.4	133.0±38.1	144.0±25.1
Heart rate pred	81.6±15.5		85.4±10.6	81.1±20.9	81.7±13.8	75.5±19.4	74.5±22.2	84.0±14.7
RER	1.12±0.1		1.1±0.1	1.2±0.1	1.1±0.1	1.1±0.1	1.2±0.1	1.2±0.1
VE/VCO_2	37.7±8.4		34.2±7.6	42.6±6.5	37.3±4.8	42.1±10.7	35.0±5.9	41.0±17.3
SBP basal	114.8±17.4	.	113.5±15.0	103.0±7.4	121.0±12.7	118.0±30.5	116.3±8.1	114.3±32.5
SBP peak	146.3±21.2	.	154.7±20.1	134.0±23.0	150.8±20.4	131.3±20.9	143.8±16.3	134.3±19.0
DBP basal	73.1±9.7	.	70.8±10.3	73.8±9.3	78.3±7.5	75.6±12.1	72.0±3.6	69.0±13.1
DBP peak	74.6±11.8	.	77.4±11.4	74.8±13.6	78.1±14.1	70.0±10.6	65.0±9.8	69.7±2.9

VO_2 peak, mL/kg/min, peak oxygen consumption; VO_2 pred, %, predictive VO_2, RER, respiratory exchange ratio

VI. 영상의학 검사

초음파 검사상, 간의 surface nodularity, definitely coarse echo texture 등의 LC 특징이 명확하게 관찰되는 환자들은 40 명 (60.6%)이였으며, 명확한 LC 소견으로 보기는 어려우나 chronic liver disease 혹은 early LC 소견 (liver change)을 보이는 환자들까지 포함하면 63 명 (95.5%)로 대부분의 환자에서 비정상 적인 간 초음파 소견이 관찰되었다. LC 소견과는 별개로 그 특성을 명확히 알 수는 없으나 간에 전반적으로 퍼져 보이는 tiny nodule 의 소견이 관찰되는 환자들은 52 명 (78.8%) 이었다. 이러한 비 정상적 소견은 폰탄 수술 6-10 년 경과 시에 43.8% 에서 LC 소견이, 81.2% 에서 liver change 가 확인되었으며, 특히 liver change 의 경우 폰탄 수술 11 년 경과 이후에는 모든 환자에서 관찰되었다.

CT 의 경우 LC 소견은 33 명 (54.1%) 에서 관찰되었고, 명확한 LC 소견은 아니지만 hepatosplenomegaly, hepatic congestion, chronic liver disease 등의 변화가 관찰되는 환자를 포함하면 49 명 (80.3%) 이었다. Nodule 의 경우 14 명(23%) 에서 확인되었다.

간 초음파를 이용해 시행한 shear wave elastography 값은 10.4 (7.0 - 17.2) kappa 이었다. (Table 7)

Table 7 영상의학검사 (경과 시간 별 분류)

Elapsed time, year		6−10	11−15	16−20	21−25	26−30	31−40	p
Total N		16	16	8	16	7	3	
CT/sono, N	61/66	13/16	15/16	8	16	6/7	3	
CT Liver cirrhosis	33(54.1)	2(15.4)	5(33.3)	6(75.0)	13(81.2)	4(66.7)	3(100)	<0.001
CT LC + Liver change	49(80.3)	9(69.2)	10(66.7)	8(100)	15(93.8)	4(66.7)	3(100)	0.120
Sono Liver cirrhosis	40(60.6)	7(43.8)	7(43.8)	5(62.5)	12(75.0)	6(85.6)	3(100)	0.004
Sono LC + Liver change	63(95.5)	13(81.2)	16(100)	8(100)	16(100)	7(100)	3(100)	0.030
Sono nodule	52(78.8)	13(81.2)	12(75.0)	8(100)	13(81.2)	4(57.1)	3(100)	0.438
Shear wave elastography	47	13	9	7	10	6	2	
kappa		9.7±1.6	11.4±1.7	11.8±3.5	11.1±2.6	10.5±1.6	10.3±0.5	0.404
Min−Max		(7.02−12.0)	(8.9−13.9)	(7.2−17.2)	(8.1−17.2)	(8.9−12.7)	(9.9−10.6)	

LC, liver cirrhosis

초음파 검사에서 심 기능 감소가 확인된 환자 (EF <50% 혹은 감소가 기술된 환자)는 12 명 (18.2%) 로 심 기능에 따른 LC 의 차이는 없었다 (CT 검사, 심 기능 양호자 중 LC 54% vs. 저하자 중 LC 54.5%, p=1; 초음파 검사 63% vs. 50%, p=0.517). 두 그룹 사이에 나이 및 폰탄 경과 기간의 의미 있는 차이는 없었으며, ELF periostin, MELD-XI, Forns index 등의 차이도 관찰되지 않았다. BNP, ST 는 심 기능 감소자 에서 높았으나 통계적 유의성에 이르지는 못하였다 (BNP 49.9 ± 52.1 vs 52.8 ± 88.2, p=0.887; ST2 33.0 ± 12.6 vs 39.8 vs 15.7, p= 0.127).

VII 표지자

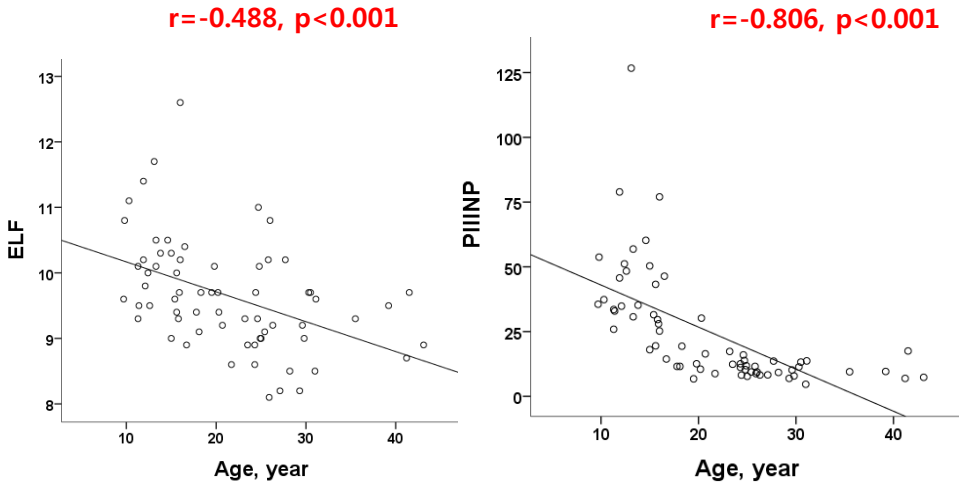
VII-1 Enhanced liver fibrosis (ELF)

혈청 ELF 값은 모든 환자에서 fibrosis cutoff 점수인 7.7 이상이었다 Median 9.6 (8.1-12.6) 이었으며 남성에서 여성에 비해 높게 확인되었으나 통계적 유의성에는 도달하지 못하였다 (9.8 vs 9.3, p=0.061). 연구 참여 당시 환자의 나이가 많을수록 ELF 값은 감소하는 경향을 보였다 (r=-0.488, p<0.001). ELF 값을 구성하고 있는 TIMP-1, PIIINP, HA 중에 PIIINP 만이 나이와 의미 있는 음의 상관 관계를 보였다 (r=-0.806, p<0.001). 또한 ELF 값이 9.8 이상으로 높아 LC 를 고려해야 하는 환자는 11-15 세 사이에서 가장 많이 관찰되었으며 나이별 차이를 보였다 (11 명, 55%, p=0.002)(Figure 4).

Table 8 Enhanced liver fibrosis score

Controls	N	Mean	Median	Min	Max	skewness
Total	66	9.65	9.60	8.10	12.60	0.85
Male	43	9.80	9.70	8.20	12.60	0.99
Female	23	9.35	9.50	8.10	10.80	0.00
		p=0.061				
Age						
<10	3	10.50	10.80	9.60	11.10	−1.46
11−15	20	10.01	10.00	9.00	11.70	1.03
16−20	12	9.87	9.70	8.90	12.60	2.22
21−25	14	9.27	9.05	8.10	11.00	0.88
26−30	10	9.27	9.20	8.20	10.80	0.36
31−40	4	9.23	9.40	8.50	9.60	−1.65
41−50	3	9.10	8.90	8.70	9.70	1.46

Figure 3 나이와 ELF 지표들의 연관성 PIIINP (ng/mL)



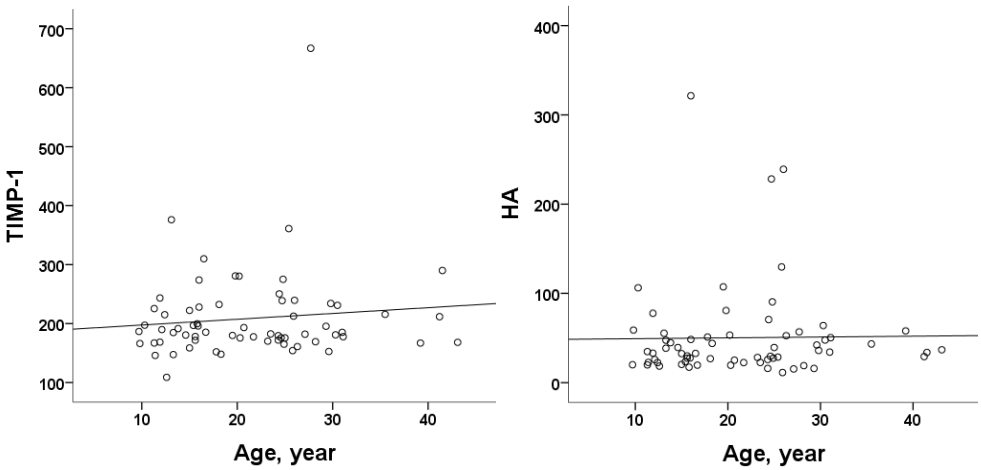
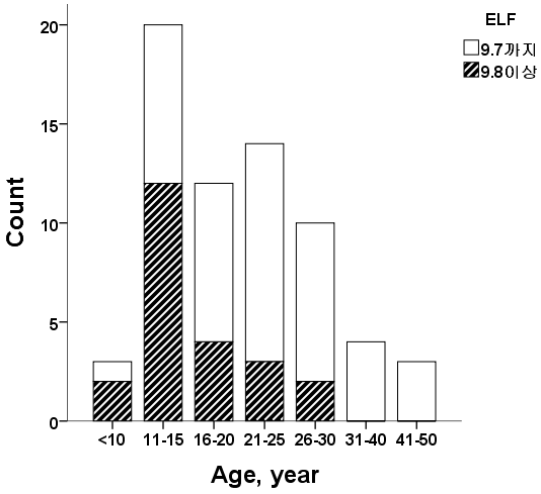
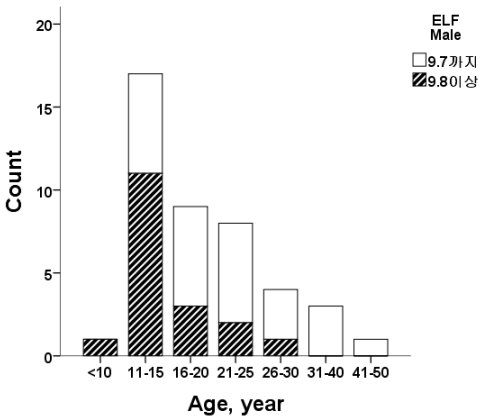
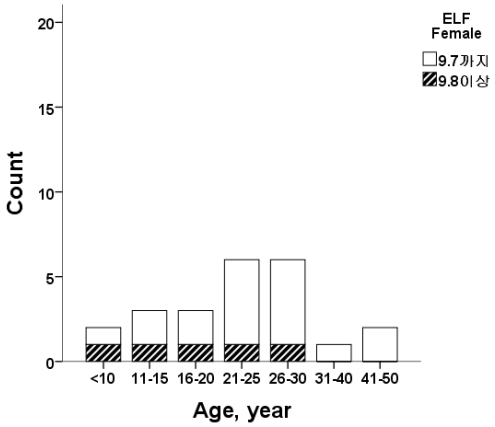


Figure 4 ELF 값이 9.8 이상으로 높은 환자들의 분포




ELF
Male
9.7까지
9.8이상
Count
20
15
10
5
0
<10
11-15
16-20
21-25
26-30
31-40
41-50
Age, year


ELF
Female
9.7까지
9.8이상
Count
20
15
10
5
0
<10
11-15
16-20
21-25
26-30
31-40
41-50
Age, year

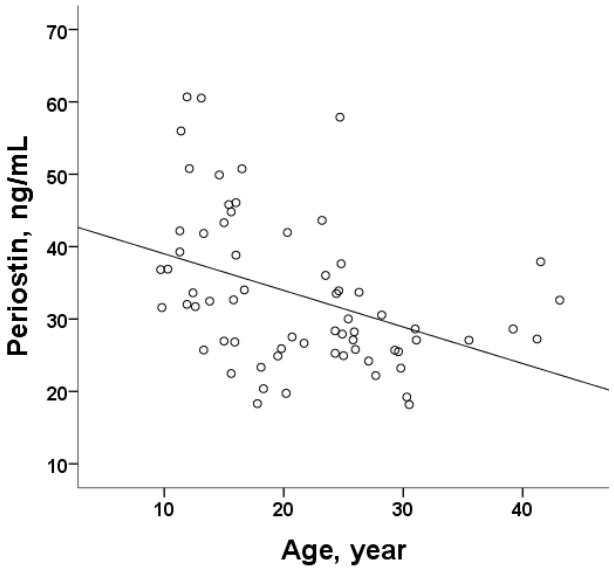
VII-2 Periostin

혈청 periostin 은 연구 참여 당시 나이와 음의 상관관계를 보였다 (r=−0.457, p<0.001). 또한 periostin 은 남성에서 더 높았으나 통계적 유의성은 보이지 않았다 (34.95 ± 11.07 vs. 30.09 ± 8.26 ng/mL, p=0.089).

Table 9 Periostin, ng/mL

Controls	N	Mean	SD	Median	Min	Max	skewness
Total	66	33.26	10.40	31.07	18.18	60.68	0.96
Male	43	34.95	11.07	32.65	18.32	60.68	0.74
Female	23	30.09	8.26	28.37	18.18	55.97	1.39
		p=0.089					
Age							
<10	3	35.10	3.03	36.82	31.59	36.89	−1.73
11−15	20	39.97	11.55	40.55	22.47	60.68	0.36
16−20	12	30.98	11.05	26.71	18.32	50.75	0.61
21−25	14	32.93	8.95	28.20	24.93	57.88	1.89
26−30	10	24.82	4.70	24.85	18.18	33.70	0.53
31−40	4	27.86	0.89	27.86	27.08	28.63	0.00
41−50	3	32.58	5.34	32.61	27.23	37.91	−0.22

Figure 5 나이와 periostin



VII-3 BNP 와 soluble ST2

B type natriuretic peptide (BNP)는 나이와 양의 상관관계를 보였다 (r=0.563, p<0.001). Soluble ST2 는 나이와 약한 양의 상관관계를 보였으나 통계적 유의성에 이르지는 못하였다 (r=0.248, p=0.061).

Table 10 BNP, pg/mL

Controls	N	Mean	SD	Median	Min	Max	skewness
Total	57	50.6	60.5	26.0	9.0	323.0	2.7
Male	36	45.1	60.3	24.0	9.0	323.0	3.4
Female	21	59.9	61.2	32.0	9.0	243.0	1.2
		p=0.139					
Age							
<10	3	41.0	52.0	13.0	9.0	101.0	1.7
11-15	15	24.3	20.8	17.0	9.0	78.0	1.7
16-20	11	22.0	18.3	14.0	9.0	68.0	1.8
21-25	12	52.7	53.3	29.5	9.0	197.0	2.1
26-30	10	78.1	63.7	75.0	17.0	243.0	2.1
31-40	3	56.0	19.3	60.0	35.0	73.0	-0.9
41-50	3	190.0	134.0	192.0	55.0	323.0	-0.1

Figure 6 나이와 BNP

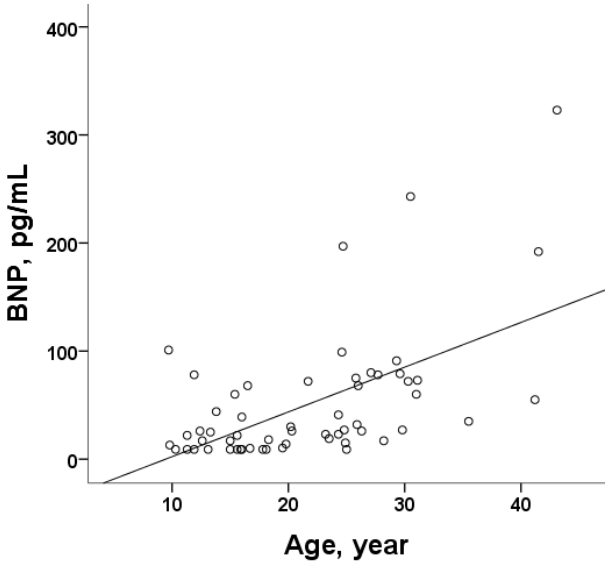
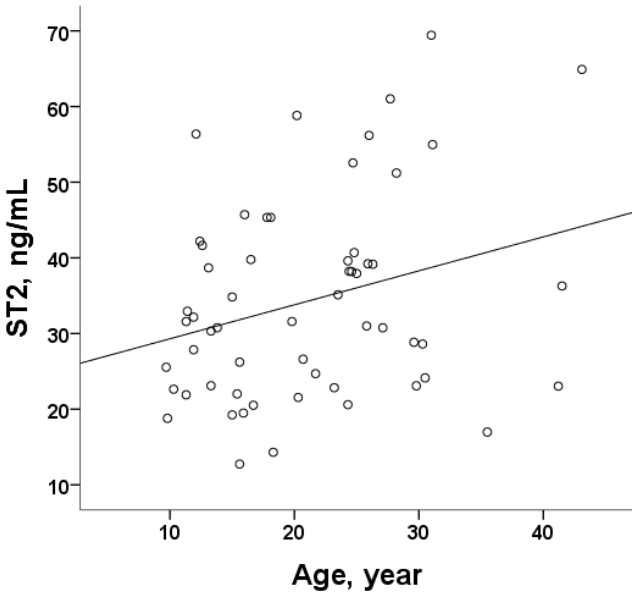


Table 11 Soluble ST2, ng/mL

Controls	N	Mean	SD	Median	Min	Max	skewness
Total	58	34.3	13.3	31.6	12.7	69.4	0.7
Male	37	34.9	14.6	31.0	12.7	69.4	0.7
Female	21	33.3	11.0	32.2	18.8	61.0	0.5
		p=0.96					
Age							
<10	3	23.3	3.4	22.6	18.8	25.5	−0.4
11−15	18	30.2	10.3	30.5	12.7	56.4	0.7
16−20	10	35.0	14.2	35.7	14.3	58.8	0.1
21−25	12	35.1	9.0	38.1	20.6	52.6	0.0
26−30	9	38.1	14.5	30.8	23.1	61.0	0.6
31−40	3	47.1	27.1	55.0	17.0	69.4	−1.2
41−50	3	41.4	21.4	36.3	23.0	64.9	1.0

Figure 7 나이와 Soluble ST2



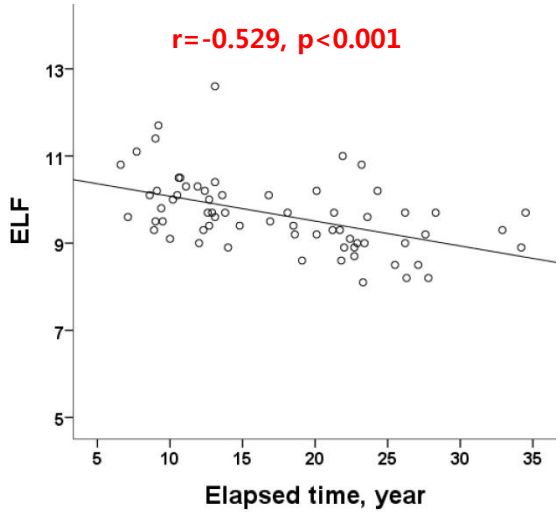
VIII. 폰탄 수술 후 경과 시간 별 분석

ELF 은 폰탄 수술 후 경과 시간이 긴 환자들에서 낮아지는 경향이 관찰되었다 (r=−0.529, p<0.001) PIIINP 도 폰탄 수술 후 경과 시간이 긴 환자에서 더 낮은 경향을 보였으나 (r=−0.77, p<0.001) Z score 변환 결과 경향성은 뚜렷하지 않았다. 또한 PIIINP 의 정상범위가 소아 연령에서 더 높은 것을 고려하여, PIIINP Z score 를 이용하여 변환된 PIIINP 값으로 adjusted ELF 을 계산하였다 (Table 12). 이것은 폰탄 수술 후 시간경과에 따른 뚜렷한 경향성을 보이지 않았다 (Figure 8).

Table 12 수술 후 경과 시간과 ELF

Elapsed time, year		6−10	11−15	16−20	21−25	26−30	31−35	p
N	66	16	16	8	16	7	3	
ELF		10.2±0.8	9.9±0.9	9.5±0.5	9.3±0.8	8.9±0.6	9.3±0.4	0.002
Adjusted ELF		9.2±0.7	9.1±0.9	9.5±0.5	9.3±0.8	8.9±0.6	9.3±0.4	0.049
≤20y	35	16	15	4				
		10.2±0.8	9.9±0.9	9.6±0.4	−	−	−	0.330
≥21y	31		1	4	16	7	3	
			10.1	9.4±0.7	9.3±0.8	8.9±0.6	9.3±0.4	0.582

Figure 8 수술 후 경과 시간과 ELF, adjusted ELF



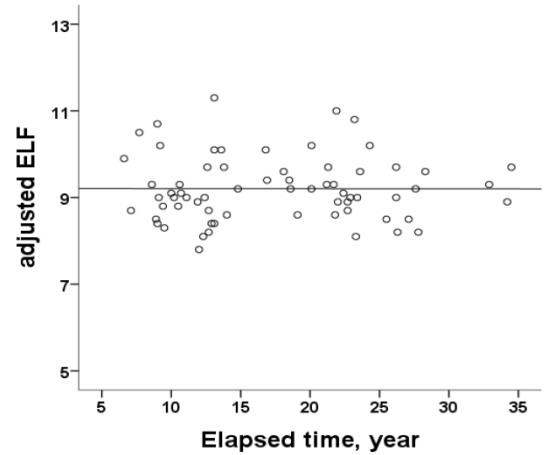
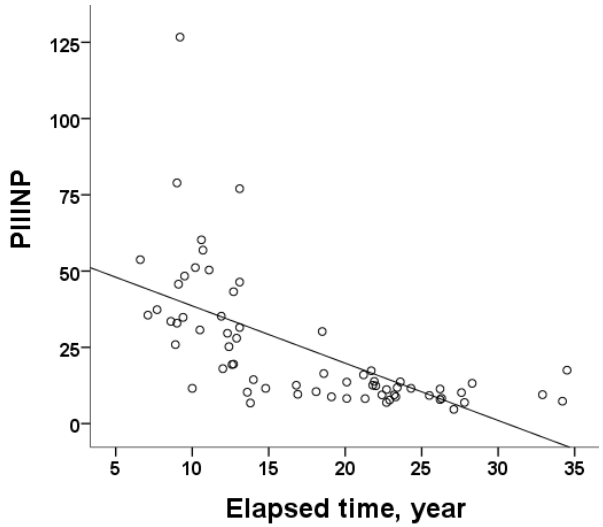


Table 13 PIIINP (수술 후 경과 시간, 나이), ng/mL

Elapsed time, year		6−10	11−15	16−20	21−25	26−30	31−35	p
PIIINP	66	16	16	8	16	7	3	
Total		47.7±26.4	29.1±18.2	13.7±7.2	11.2±2.9	8.9±2.9	11.4±5.4	<0.001
Z score		13.4±7.2	8.7±9.8	16.0±11.4	11.6±4.2	8.8±4.6	12.3±9.1	0.274
≤20y	35	16	15	4				
		47.7±26.4	30.4±18.2	17.4±8.9	−	−	−	0.024
≥21y	31		1	4	16	7	3	
			10.3	10.1±2.4	11.2±2.9	8.9±2.9	11.4±5.4	0.576

Age, year		<10	11−15	16−20	21−25	26−30	31−40	41−50
n	66	3	20	12	14	10	4	3
PIIINP		42.2±10.0	44.1±24.5	23.5±20.1	11.4±2.9	9.8±2.3	9.4±3.7	10.6±6.0
Z score		17.5±4.3	8.9±7.5	16.3±12.7	11.9±4.2	10.1±3.8	8.8±4.9	11.5±9.7
Male	43	1	17	9	8	4	3	1
Z score		18.4	8.8±8.2	13.9±11.3	11.2±4.2	7.9±1.2	8.2±5.9	5.6
Female	23	2	3	3	6	6	1	2
Z score		17.0±5.9	9.6±2.2	23.7±16.4	13.0±4.3	11.6±4.4	10.4	14.5±11.7

Figure 9 수술 후 경과 시간과 PIIINP, ng/mL



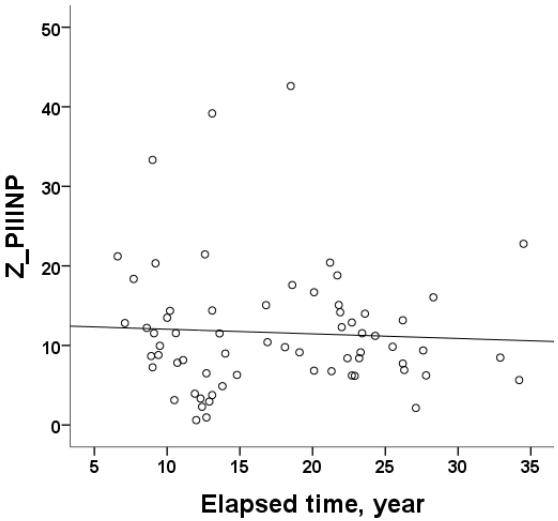


Table 14 수술 후 경과 시간과 periostin, ng/mL

Periostin 은 수술 후 경과 시간이 긴 환자들에서 낮아지는 경향이 관찰되었다

Elapsed time, year		6−10	11−15	16−20	21−25	26−30	31−35	p
Periostin	66	16	16	8	16	7	3	
Total		40.8±11.7	34.1±10.2	28.3±6.9	31.7±8.5	23.5±3.7	32.5±5.4	0.002
≤20y	35	16	15	4				
		40.8±11.7	33.9±10.5	28.8±9.3	–	–	–	0.088
≥21y	31		1	4	16	7	3	
			37.6	27.8±4.8	31.7±8.5	23.5±3.7	32.5±5.4	0.098

Figure 10 수술 후 경과 시간과 periostin

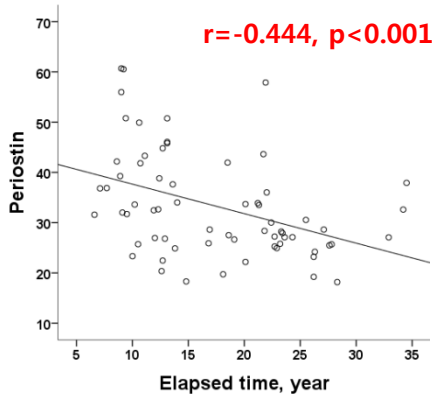
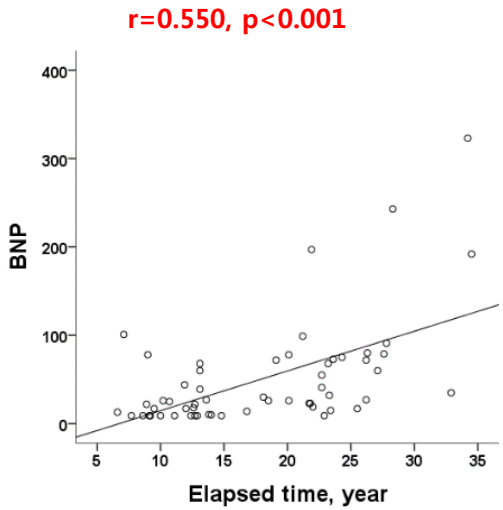
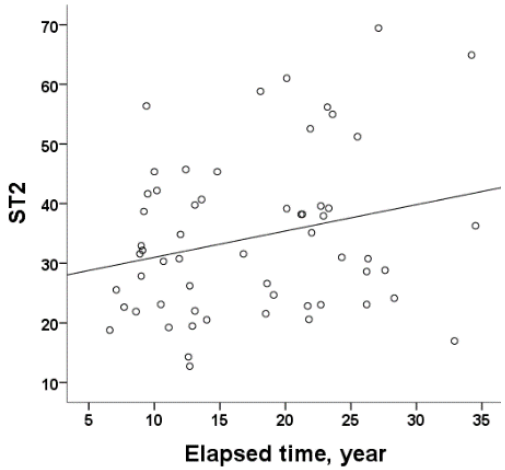


Figure 11 수술 후 경과 시간과 심부전 지표들





BNP 와 ST2 도 수술 후 경과 기간이 긴 환자들에서 높은 경향을 보였으나 BNP 에서만 통계학적 유의성이 관찰되었다 (r=0.55, p<0.001) (Figure 11). 이 밖에 Forns index 및 AFP 도 폰탄 경과 기간이 긴 환자에서 증가하는 경향을 보였다 (r=0.787, p<0.001; r=0.355, p=0.005). NYHA Fc 는 수술 후 경과 기간이 긴 환자에서 증가하는 경향을 보였으며 (r=0.394, p=0.001), 운동 능력 (peak VO_2) 과 총 운동시간은 수술 후 경과기간의 증가에 따라 감소하는 양상이 관찰되었다 (r=−0.312, p=0.022; r=−0.348,p=0.010). AST, ALT, total bilirubin 및 GGT 등의 간 기능 관련 수치 들과, shear wave elastography, MELD−XI score, APRI, microalbumin/cr 등은 폰탄 수술 후 경과 기간과의 연관성을 보이지 않았다.

영상검사에서 LC 소견은 폰탄 수술 후 경과 기간이 길수록 더 흔하게 관찰되었다. 폰탄 수술 후 경과 시간 1 년 증가 시 CT 검사에서 LC 는 21.4% 증가하였고 (95CI, 1.096−1.344, p<0.001), 수술 타입과 관계없이, 폰탄 수술 후 경과 시간 1 년 증가 시 CT 검사에서 LC 는 24.4% 증가하였다 (95CI, 1.032−1.5, p=0.022). 폰탄 수술 후 경과 시간 1 년 증가 시 초음파검사에서 LC 는 13.4% 증가하였으며 (95CI, 1.042−1.234, p=0.004), 수술타입과 관계없이, 수술 후 경과시간이 1 년 증가 시 초음파검사에서 LC 는 21.8% 증가하였다 (95CI 1.023−1.450, p=0.027).

IX. 폰탄 수술 후 경과 시간 15 년 기준 분석

폰탄 수술 후 평균 경과 기간을 고려하여 경과 기간 15 년 기준으로 자료를 분석하였다. 폰탄 수술 후 경과 기간 별 대상자는 15 년 미만 경과자가 32 명 (48.5%), 15 년 이상 경과자 34 명 (51.5%)였다. 두 그룹 사이에 체중 및 키 등의 차이는 없었으며, 폰탄 수술 시기 및 산소포화도 비슷하였다. 반면 CT 에서 LC 소견이 확인된 환자들은 각각 7 명 (25.0%), 26 명 (78.8%) 으로 폰탄 수술 후 15 년 이상 경과한 환자들에서 많았다 ($p<0.001$).

수술 후 15 년 미만 경과자 들에서 PIIINP, shear wave elastography 값은 정상치에 비해 증가 되어 있었다. 이들에서 shear wave elastography 값은 시간이 경과 할수록 증가하였으며, PIIINP 는 초기에 상태적으로 높다가 시간에 경과에 따라 감소하였다 (Figure 12, 13). 또한 intrahepatic inferior vena cava 및 middle hepatic vein 의 직경은 elastography 값과 함께 증가하는 양상을 보였다 ($r=0.62$, $p=0.003$; $r=0.53$, $p=0.016$).

Figure 12 폰탄 수술 후 15 년 경과 기준과 PIIINP

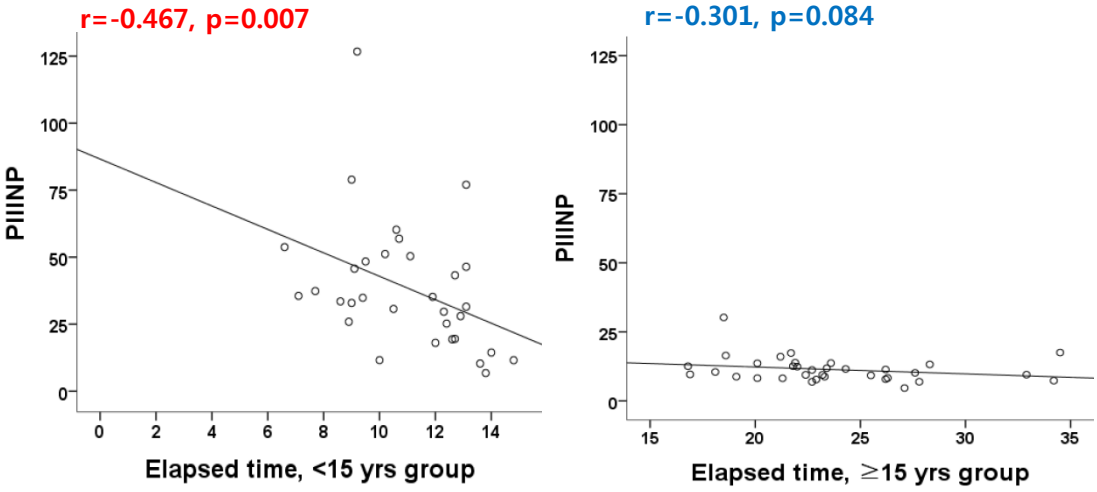
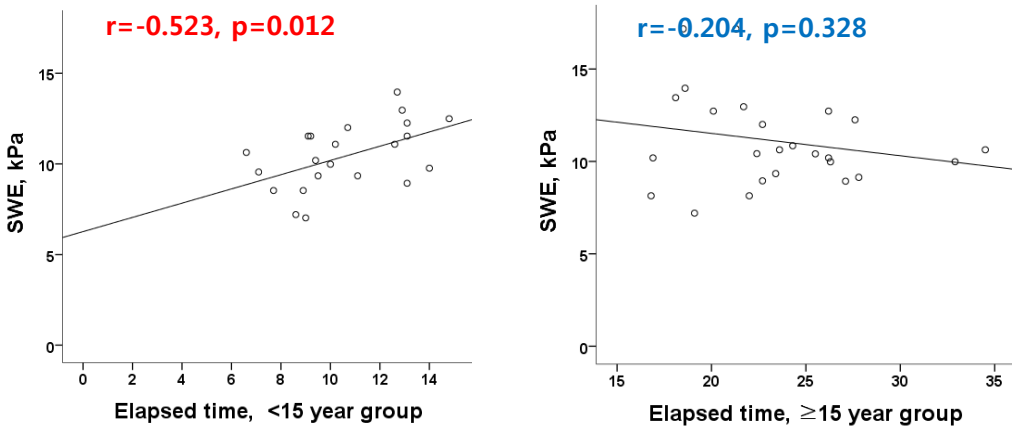
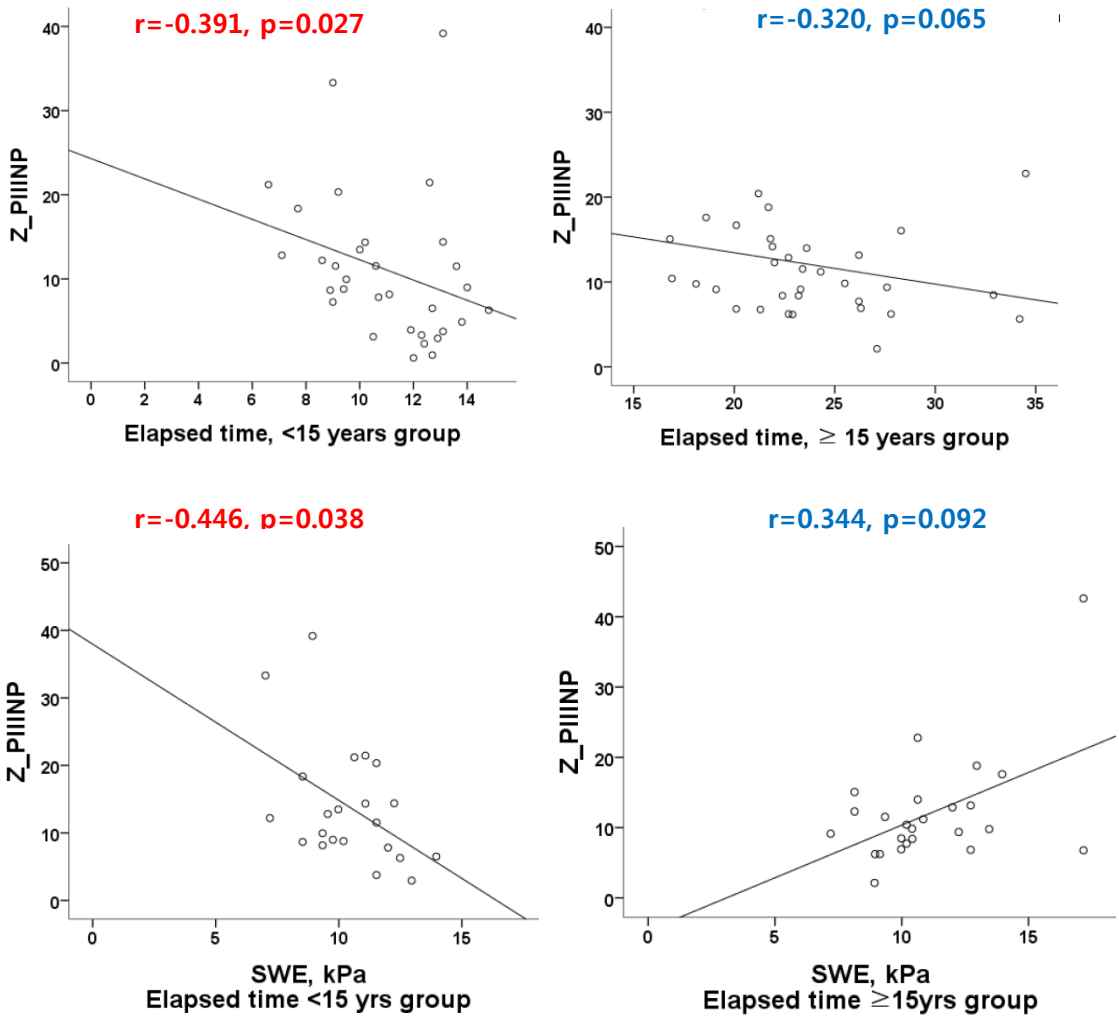


Figure 13 폰탄 수술 후 15 년 경과 기준과 elastography



PIIINP 값을 기존에 보고된 나이 및 성별에 따른 정상 값을 이용하여 Z score 변환을 하였을 때 {Trivedi et al., 1989} 각 그룹의 평균값은 수술 후 경과기간 15 년기준으로 의미 있는 차이를 보이지 않았으나, 15 년 미만 경과 그룹에서 경과 시간에 따라 감소하는 경향은 유지되었다 (Z score, 수술 후 경과기간 15 년 미만 vs 15 년 이상, 11.1 ± 8.8 vs 12.1 ± 7.1, p=0.593) 또한 15 년 미만 경과 그룹에서 PIIINP Z score 는 shear wave elastography 값과 음의 상관관계를 보였다 (Figure 14).

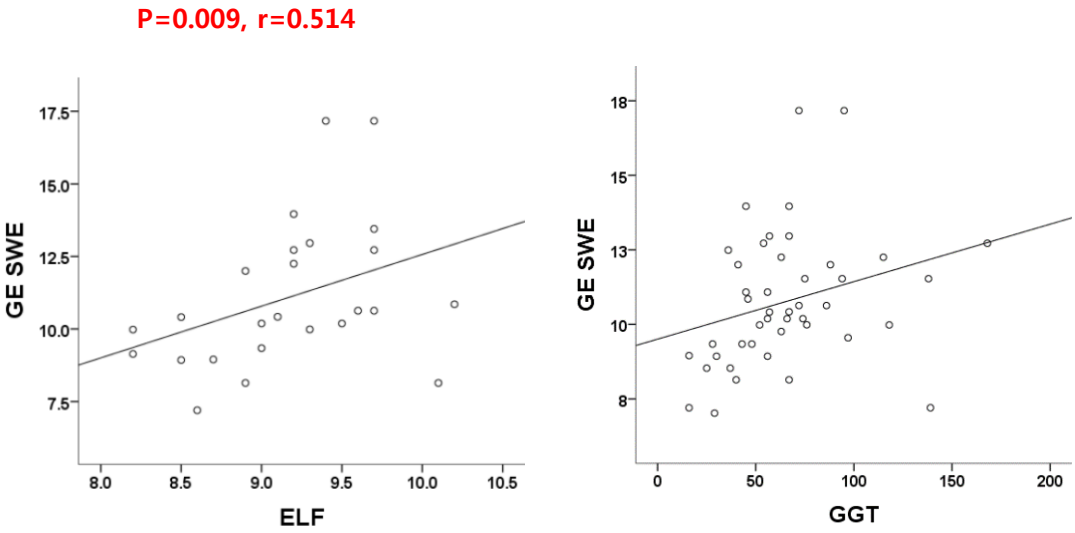
Figure 14 폰탄 수술 후 15 년 경과 기준과 PIIINP Z score



수술 후 15 년 이상 경과 환자들 중 CT 상 LC 소견을 보이는 환자들에서 ELF 값이 non LC 그룹에 비해 높게 확인되었다 (LC vs non LC, 9.4 ± 0.7 vs 8.8 ± 0.5, p=0.048). ST2 도 LC 그룹에서 non LC 그룹에 비해 높게 확인되었다 (LC vs non LC, 40.1 ± 15.5 vs 30.4 ± 7.1, p=0.039). 이 시기의 환자들에서 ELF 와 SWE 는 서로 비례 상승하는 모습을 보였으며 (r=0.514, p=0.009), 이외에도 ELF 는 AST, ALT, GGT 와도 양의 상관관계를 보였다 (AST, r=0.499, p=0.003; ALT, r=0.405, p=0.018; GGT, r=0.397, p=0.027). 전체에서 elastography 값과 GGT 는 양의 관계를 보였다 (P=0.010, r=0.386)

Figure 15 폰탄 수술 15 년 이상 경과 자에서 ELF 와 elastography

Figure 16 GGT 와 elastography



간의 상태를 나타내는 Forns index, GGT 등이 폰탄 경과 기간 15 년 미만 환자보다 15 년 이상 환자에서 의미 있게 높게 확인 되었으며, 심부전 상태를 나타내는 BNP 수치도 15 년 이상 경과 그룹에서 높게 확인되었다. ST2 는 통계학적 유의성은 미흡하였으나 수술 후 15 년이상 경과 그룹에서 높은 경향을 보였다 (ST2, 30.8 ± 10.9 vs 37.6 ± 14.6 ng/mL, p=0.053).

운동부하 심폐기능검사에서 폰탄 수술 후 경과 시간이 15 년 이상 경과한 그룹에서 운동 시작 전 측정한 SpO2 가 15 년 미만 그룹에 비해 낮았다 (15 년미만, 92.6±4.3% vs 15 년 경과, 89.9 ± 4.8%, p=0.038). Predicted VO_2 는 54.2 ± 12.9 %로 감소 되어있었으나 양군간 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다. Peak VO_2 는 통계적 유의성에는 도달하지 못하였으나 15 년이상 경과 그룹에서 더 낮은 경향을 보였다 (26.3 ± 6.7 vs 23.3 ± 6.3 mL/kg/min, p=0.093). 이외에도 15 년 이상 경과 그룹에서 미만 그룹에 비해 VE/VO_2 가 보다 더 높고, 총 운동시간은 더 길어 운동능력 감소를 보였다.

Table 15 폰탄 수술 경과 후 15년 기준 분류

Elapsed time, Fontan	<15 year (n=32)	≥15 year (n=34)	p
Age, year	14.5±3.2	**27.8±6.1**	<0.001
Time since Fontan	11.0±2.2	**23.6±4.5**	<0.001
Age at Fontan	3.5±1.9	4.2±4.6	0.418
Weight at Fontan, kg	14.3±2.8	14.5±8.9	0.904
AP	0	8	
LT	0	21	
EC	**32**	5	
Weight, kg	54.4±16.0	55.9±10.1	0.656
Height, cm	160.6±12.0	164.7±8.8	0.122
SpO2, %	92.0±5.0	90.7±4.5	0.256
Periostin, ng/mL	37.5±11.3	29.3±7.6	0.001
PIIINP, ng/mL	**38.4±24.2**	11.4±4.6	<0.001
Z_PIIINP	11.1±8.8	12.1±7.1	0.593
ELF	**10.1±0.8**	9.3±0.7	<0.001
Adjusted ELF	9.2±0.8	9.3±0.7	0.569
MELD-XI	10.9±1.5	11.1±2.1	0.84
Forns index	2.0±1.5	**4.3±1.9**	<0.001
BNP, pg/mL	25.5±24.5	**73.1±73.6**	0.002
ST2, ng/mL	30.8±10.9	**37.6±14.6**	0.053
SWE, kappa	10.4±1.8	11.1±2.5	0.305
CT_LC	7(25)	26(78.8)	<0.001
LC + liver change	19(67.9)	30(90.9)	0.024
Sono_LC	14(43.8)	26(76.5)	0.007
LC + liver change	**29(90.6)**	**34(100)**	0.108

Elapsed time, Fontan	<15 year (n=32)	≥15 year (n=34)	p
Hemoglobin, g/dL	15.4±1.4	15.8±2.1	0.441
Platelet, <150x103/㎕	217.3±77.2	211.5±77.1	0.759
AST, U/L	26.4±6.1	25.1±8.0	0.467
ALT, U/L	21.9±6.1	25.1±11.4	0.163
Total bilirubin, mg/dL	1.3±0.5	1.4±0.8	0.474
GGT, U/L	58.9±29.5	**74.7±41.4**	0.091
Creatinine	0.74±0.20	0.79±0.14	0.174
PT INR	1.29±0.27	1.74±0.62	0.001
Albumin, g/dL	4.5±0.3	4.6±0.6	0.549
Exercise test			
Basal SpO_2 ,%	92.6±4.3	89.9±4.8	0.038
Basal SBP, mmHg	112.6±15	116.6±9.3	0.484
Basal DBP, mmHg	71.1±10.1	74.8±9.4	0.229
Peak SpO_2,%	88.8±7.7	86.5±6.6	0.25
Peak SBP, mmHg	154.7±20.1	140.3±20.3	0.027
Peak DBP, mmHg	77.4±11.4	72.5±11.8	0.184
VO_2 Peak, mL/kg/min	26.3±6.7	23.3±6.3	0.093
VO_2 predicted, %	51.9±12.6	56.0±13.2	0.255
Heart rate pred, %	81.4±15.2	81.7±15.9	0.93
VE/VO_2	35.2±7.4	39.7±8.7	0.045
Total time, min	591.8±103.0	520.0±115.3	0.021

X 주 심실 간 비교

단 심실의 형태에 따른 비교 결과 우심실 형이 좌심실 형에 비해 섬유화 지표들이 높게 확인되었다

Table 16 주 심실 간 비교

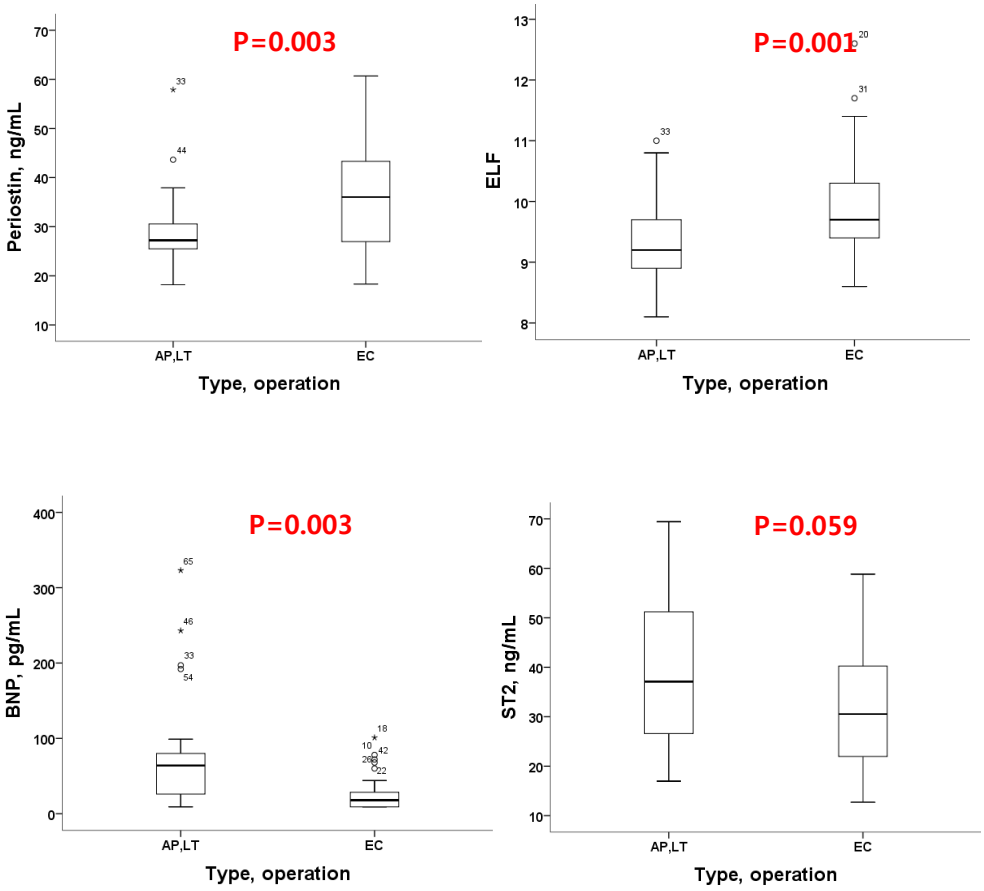
	Right ventricle (N=37)					Left ventricle (N=24)			
	mean±SD	Median	Min	Max	p value	mean±SD	Median	Min	Max
Age, year	21.35±8.76	20.2	9.8	43.1	0.388	22.35±7.72	24.5	9.7	41.2
Time since Fontan	17.30±7.43	14	6.6	34.5	0.305	18.59±6.99	20.95	7.1	28.3
Age at Fontan	4.06±3.76	2.9	1.5	22.3	0.281	3.78±3.56	2.6	0.8	18.5
Height,	163.65±9.16	165	143.7	183	0.929	162.77±12.67	163.5	133.5	183.8
Weight	53.77±12.00	50	33	89	0.075	59.0±15.02	61.95	31	98
BMI	19.91±3.14	19.1	15.5	28.4	**0.017**	21.96±3.59	21.15	14.3	29
SpO2, %	92.12±4.56	93	81	98	0.216	90.7±4.76	92	78	97
Periostin, ng/mL	35.03±10.29	32.65	19.22	60.68	**0.026**	29.49±8.95	27.18	18.18	57.88
PIIINP, ng/mL	26.93±20.04	17.51	6.92	78.91	**0.017**	16.67±12.08	11.56	4.66	51.16
PIIINP Z score	12.38±9.61	9.13	2.13	21.45	0.257	9.94±4.98	9.78	0.61	42.61
HA, ng/mL	51.82±59.00	33.93	15.93	321.44	0.540	49.23±48.92	31.74	11.34	228.20
TIMP−1, ng/mL	217.07±91.79	185.40	108.90	666.90	0.284	188.53±28.19	183.60	148.00	238.90
ELF	9.78±0.81	9.70	8.20	12.60	**0.034**	9.34±0.76	9.25	8.1	11.0
Adjusted ELF	9.25±0.80	9.20	7.8	11.3	**0.411**	9.08±0.70	9.0	8.1	11.0
ST2, ng/mL	35.53±14.13	34.83	12.74	64.9	0.454	32.4±12.97	29.8	14.3	69.43
BNP, pg/mL	55.61±65.65	32.5	9	323	0.706	52.76±59.01	26.5	9	243

Table 17 폰탄 수술 방법 간 비교

	AP or LT (N=29)						EC (N=37)				
	Mean	SD	Median	Min	Max	p value	Mean	SD	Median	Min	Max
Age, year	28.3	5.8	26.3	19.8	43.1	**<0.001**	15.9	5.4	15.4	9.7	39.2
Time since Fontan	24.4	12.1	23.3	16.8	34.5	**<0.001**	12.1	3.5	12.0	6.6	22.0
Age at Fontan	3.9	3.5	2.8	0.8	18.5	0.51	3.9	3.6	2.9	1.6	22.3
Height,	165.0	8.6	166.0	146.4	182.3	0.155	160.9	11.7	162.0	133.5	183.8
Weight	56.6	10.6	52.6	40.5	73.0	0.24	54.1	15.0	52.0	31.0	98.0
BMI	20.7	2.9	20.9	15.7	27.7	0.67	20.6	3.8	20.2	14.3	29.0
SpO2, %	90.4	4.6	92.0	78.0	96.0	**0.052**	92.5	4.5	94.0	81.0	98.0
Periostin, ng/mL	29.09	8.29	27.11	18.18	57.88	**0.003**	35.77	10.81	36.03	18.32	60.68
PIIINP, ng/mL	10.93	3.35	10.67	4.66	17.51	**<0.001**	35.18	24.73	31.51	8.77	126.71
PIIINP Z score	11.29	5.05	9.83	2.13	22.78	0.769	11.83	9.66	9.78	0.61	42.61
HA, ng/mL	57.94	59.47	38.15	11.34	239.07	0.651	38.75	22.17	32.55	18.57	106.32
TIMP−1, ng/mL	217.73	102.85	181.45	152.60	666.90	0.544	205.08	55.37	186.60	108.90	376.10
ELF	9.32	0.76	9.25	8.10	11.00	**0.001**	9.89	0.75	9.70	8.60	11.70
Adjusted ELF	9.27	0.72	9.20	8.10	11.00	**0.540**	9.15	0.77	9.00	7.80	11.30
ST2, ng/mL	38.42	15.00	37.10	16.97	69.43	0.059	30.70	11.13	30.33	12.74	58.82
BNP, pg/mL	80.88	79.39	64.00	9.00	323.00	**0.003**	27.07	24.85	18.00	9.00	101.00

AP, atriopulmonary type Fontan operation; LT, lateral tunnel type; EC, extracardiac type

Figure 17 폰탄 수술 방법 간 비교



XI. 폰탄 수술 방법 간 비교

AP 혹은 LT 형의 폰탄 수술을 받은 그룹은 EC 수술을 받은 환자들에 비해 나이가 많고, 폰탄 수술 후 경과 기간도 더 길었다 (age 28.3 ± 5.8 vs 15.9 ± 5.4, p<0.001; elapsed time 24.4 ± 12.1 vs 12.1 ± 3.5, p<0.001). 섬유화 지표들은 EC 형에서 더 높게 관찰되었다

(periostin, 29.09 ± 8.29 vs 35.77 ± 10.81, p=0.003; PIIINP, 10.9 ± 3.4 vs 35.2 ± 24.2 p<0.001; ELF, 9.32 ± 0.76 vs 9.89 ± 0.75, p=0.001). PIIINP Z score 와 adjusted ELF 는 두 그룹간의 차이가 없었다 (PIIINP 11.8 ± 9.7 vs 11.3 ± 5.1, p=0.784; adjusted ELF 9.2 ± 0.8 vs 9.3 ± 0.7, p=0.540). BNP 는 AP 혹은 LT 형에서 높았으며 (80.88 ± 79.39 vs 27.07 ± 24.85, p=0.003) ST2 도 AP 혹은 LT 형이 EC 에 비해 높았으나 통계적 유의성은 보이지 않았다 (38.42 ± 15.0 vs 30.7 ± 11.13, p=0.059).

XII. 폰탄 수술 방법 내 분석

EC 폰탄 수술 환자만을 대상으로 분석하였을 때, ELF 값, PIIINP 는 수술 후 경과 기간이 길수록 감소하는 양상을 보였다 (ELF, r=−0.408, p=0.012; PIIINP, r=−0.602, p<0.001). 다만 PIIINP Z score 및 adjusted ELF 는 경과 시간과의 연관성을 보이지 않았다. Forns index 는 수술 후 경과 기간과 양의 상관관계를 보였으며 (r=0.77, p<0.001), periostin, BNP, ST2 등은 경과 시간과의 연관성을 보이지 않았다. EC 폰탄 그룹에서 수술 후 경과 기간은 12 (6.6−22)년 이었다. 11 명(33.3%)에서 CT 상 LC 소견이 관찰되었다.

AP or LT 폰탄 수술을 받은 환자는 수술 후 경과 기간과 Forns index, BNP 가 양의 상관관계를 보였다 (r=0.699 p=0.001; r=0.451, p=0.021). AP or LT 폰탄 그룹에서 수술 후 경과 기간은 24.4 (16.8−34.5) year 이었고 22 명 (78.6%) 에서 CT 상 LC 소견이 확인되었다.

XIII. Functional status 에 따른 평가

ST2 는 환자의 NYHA Functional class 가 좋지 않은 환자에서 상대적으로 높게 확인 되었으며 (Fc I, 31.3 ± 12.2; Fc II, 37.3 ± 13.5; Fc III, 47.4 ± 16.8, p=0.056), BNP 도 비슷한 결과를 보였다 (Fc 1, 30.0 ± 25.9; Fc II, 71.6 ± 81.1; Fc III, 115.7 ± 70.5, p=0.005).

Functional class 를 I (38 명) 과 II 이상(28 명) 으로 두 그룹으로 나누어 비교하였다. II 이상 그룹에서 환자의 연령이 많았고 폰탄 후 경과 시간도 길었으나 폰탄 수술 시 나이 및 성별의 차이는 없었다 (age, 18.4 ± 6.8 vs 25.4 ± 8.5 year, p<0.001; elapsed time, 15.0 ± 6.0 vs 20.8 ± 7.6 year, p=0.001; Fontan age, 3.3 ± 3.3 vs 4.6 ± 3.7 year, p=0.148). CT 에서 관찰되는 간 LC 및 변화 소견은 양군에서 큰 차이가 없었으나 초음파에서 관찰되는 LC 소견은 II 이상 그룹에서 더 많았다 (n=16, 42.1% vs n=24, 85.7%, p<0.001). 부정맥, 심 박동기, 단백소실장병증 모두 II 이상 그룹에서 많았으나 단백소실장병 증은 통계적 유의성에는 미치지 못하였다. 폰탄 수술 시 CPB time 과 ICU 체류 기간, 입원 기간도 II 이상 그룹에서 보다 길었으며 입원기간은 통계적 유의성은 보이지 않았다. 운동부하 심폐기능 검사 결과 II 이상 그룹에서 predicted VO_2, peak VO_2 모두 더 낮게 확인되었다 (predicted VO_2 predicted, 60.1 ± 11.0 vs 46.2 ± 11.1%, p<0.001; peak VO_2, 28.1 ± 5.3 vs 19.9 ±5.1 mL/kg/min, p<0.001). SpO_2 는 basal 과 peak 모두 II 이상 그룹에서 I 보다

낮았으며 basal 맥박수는 비슷하였으나 peak 맥박수의 경우 II 이상 그룹에서 더 낮았다 (SpO_2 basal 92.7 ± 3.2 vs 88.9 ± 5.6%, p=0.007; SpO_2 peak 89.8±5.2 vs 84.5 ± 8.3%, p=0.010; heart rate basal 86.5 ± 14.9 vs 82.7 ± 13.8 /min, p=0.346; heart rate peak 167.6 ± 19.9 vs 134.8 ± 32.6 /min, p<0.001). Carvedilol 과 Sotalol 모두 II 이상 그룹에서의 사용이 더 많았으나 RAS inhibitor 의 경우 양군의 차이는 없었다. Digoxin, furosemide, spironolactone 모두 II 이상 그룹에서 사용이 더 흔하였다. Warfarin 은 II 이상 그룹에서 aspirin 은 I 그룹에서 사용이 더 많아 Fc 에 따른 양군의 약물 사용의 차이를 보였다.

Table 18 Functional class 에 따른 운동부하심폐기능 검사

	Total	Fc 1	Fc >2	p
	54/66	31/38	23/28	
VO_2 predicted, %		60.1±11.0	46.2±11.1	<0.001
VO_2 peak, mL/kg/min		28.1±5.3	19.9±5.1	<0.001
VO_2 AT predicted		34.7±12.4	28.0±6.6	0.029
O_2 pulse		9.5±2.4	8.4±3.0	0.159
O_2 pulse predicted %		77.8±19.6	76.5±25.2	0.840
VE/VCO_2		36.7±4.4	39.1±11.9	0.369
SpO_2 basal, %		92.7±3.2	88.9±5.6	0.007
SpO_2 peak, %		89.8±5.2	84.5±8.3	0.010
Heart rate basal, /min		86.5±14.9	82.7±13.8	0.346
Heart rate peak, /min		167.6±19.9	134.8±32.6	<0.001
SBP basal, mmHg		116.5±16.5	111.6±19.2	0.400
SBP peak, mmHg		148.6±17.9	142.9±25.8	0.434
DBP basal, mmHg		73.3±9.3	72.9±10.9	0.906
DBP peak, mmHg		76.8±10.9	71.1±12.5	0.123

Fc, functional class

Table 19 Functional class 에 따른 특징

	Total	Fc 1	Fc >2	p
N (%)	66	38	28	
Male		26 (68.4)	17(60.7)	0.516
Age, year		18.4 ± 6.8	25.4 ± 8.5	<0.001
Age at Fontan, year		3.3 ± 3.3	4.6 ± 3.7	0.148
Elapsed time from Fontan, year		15.0 ± 6.0	20.8 ± 7.6	0.001
CPB time, minute		137.3 ± 31.0	175.8 ± 55.2	0.004
ICU stay, day		3.9 ± 2.4	6.8 ± 6.9	0.033
Hospital stay, day		25.4 ± 12.2	30.1 ± 18.9	0.255
Arrhythmia		4(10.5)	11(39.3)	0.006
Pacemaker		1(2.6)	11(40.7)	<0.001
Protein losing enteropathy		1(2.6)	4(14.3)	0.154
Carvadilol		4(10.5)	11(39.3)	0.006
Sotalol		1(2.6)	10(35.7)	<0.001
RAS inhibitor		26(68.4)	21(75.0)	0.595
Enalapril		22(57.9)	17(60.7)	0.818
Losartan		4(10.5)	4(14.3)	0.714
Digoxin		8(21.1)	19(67.9)	<0.001
Warfarin		5(13.2)	15(53.6)	<0.001
Aspirin		33(86.8)	13(46.4)	<0.001
Diuretics		5(13.2)	13(46.4)	0.003
Furosemide		2(5.3)	8(28.6)	0.014
Spironolactone		5(13.2)	14(50.0)	0.001

Fc, functional class; CPB, cardiopulmonary bypass; RAS, Renin-angiotension system

Table 20 Functional class 에 따른 영상 및 심초음파 검사

		Total	Fc 1	Fc >2	p
		66	38	28	
CT_LC			16(47.1)	17(63.0)	0.216
CT LC + Liver change			27(79.4)	22(81.5)	0.840
CT Nodule			7(20.6)	7(25.9)	0.622
Sono LC			16(42.1)	24(85.7)	<0.001
Sono LC + Liver change			37(97.4)	26(92.9)	0.570
Sono nodule	no		9(23.7)	5(17.9)	0.170
	several		25(65.8)	15(53.6)	
	numerous		4(10.5)	8(28.6)	
SWE			10.4±2.4	11.3±1.9	0.164
Ventricle function	fair		33(86.8)	21(75.0)	0.207
	decreased		4(10.5)	5(17.9)	
	poor		1(2.6)	2(7.1)	
Ventricle type	RV		21(55.3)	16(57.1)	0.422
	LV		13(34.2)	11(39.3)	
	Undetermined		4(10.5)	1(3.6)	
AVVR	mild		36(94.7)	23(82.1)	0.125
	>moderate		2(5.3)	5(17.9)	
AoVR	mild		38(100)	27(96.4)	0.424
	>moderate		0(0)	1(3.6)	

CT; computed tomography scan, sono; ultrasonography, LC, liver cirrhosis; SWE, shear wave elastography; AVVR, atrioventricular valve regurgitation; AoVR, aortic valve regurgitation

Table 21 Functional class 에 따른 혈액검사

	Total	Fc 1	Fc >2	p
	66	38	28	
BNP, pg/mL		30.0±25.9	76.9±79.9	0.009
ST2, ng/mL		31.3±12.2	38.6±13.9	0.040
Periostin, ng/mL		33.7±9.5	32.7±11.6	0.689
ELF		9.6±0.8	9.7±0.9	0.652
Adjusted ELF		9.0±0.7	9.5±0.8	0.013
Hemoglobin, g/dL		15.6±1.7	15.6±1.9	0.964
Platelet, $\times 10^3$ /㎕		205.7±68.8	226.0±91.0	0.318
Na, mmol/L		140.2±2.3	139.4±2.9	0.440
Uric acid, mg/dL		5.9±1.4	6.6±1.5	0.068
Albumin, g/dL		4.6±0.3	4.5±0.6	0.196
AST, IU/L		24.3±5.9	27.6±8.2	0.053
ALT, IU/L		23.0±8.6	24.3±10.2	0.592
Total bilirubin, mg/dL		1.2±0.5	1.5±0.9	0.109
GGT, IU/.L		59.8±38.2	77.2±31.8	0.064

BNP, B type natriuretic peptide; ST2, Soluble suppression of tumorogenicity 2; ELF, enhanced liver fibrosis; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase; GGT, Gamma-Glutamyl Transferase

XIV. Liver volume

Functional class 가 2 이상, 나이가 21 세 이상, Right isomerism 이 있는 경우, 초음파에서 LC 소견이 관찰되는 경우, 부정맥이 있는 경우의 환자들에서 liver volume 이 더 컸으나 통계적 유의성에 도달하지는 못하였다. 단백소실장병증이 있는 경우 volume/weight, volume/body mass index, volume/body surface area 값이 모두 높게 확인되었다 (40.0 ± 6.9 vs 29.1 ± 5.9, $p<0.001$; 96.1 ± 5.7 vs 77.6 ± 16.5, $p=0.016$; 1294.7 ± 173.5 vs 1007.7 ± 193.3, $p=0.002$). 우심실형 심장의 경우에도 volume/weight, volume/body mass index 값이 좌심실 형 심장에 비해 높았다 (31.2 ± 6.8 vs 27.5 ± 6.1, $p=0.036$; 82.9 ± 15.7 vs 73.1 ± 17.7, $p=0.028$)

Table 22　Liver volume

		liver volume	p	Volume/weight		Volume/BMI		Volume/height		Volume/BSA	
Male	42	1686.5±452.8	0.1	28.8±5.7	0.091	80.1±16.3	0.455	10.1±2.5	0.495	1018.9±200.6	0.572
Female	23	1509.8±306.7		31.8±7.8		76.9±17.4		9.7±1.9		1049.4±217.6	
NYHA Fc 1	29	1559.4±437.7	0.3	28.6±6.3	0.28	75.9±16.9	0.41	9.5±2.4	0.195	984.7±208.4	0.183
NYHA Fc >2	26	1667.8±350.0		30.4±6.2		79.5±14.6		10.3±2.2		1059.2±200.2	
CT age <20	36	1589.9±465.2	0.5	29.7±7.1	0.808	77.7±18.1	0.477	9.8±2.5	0.491	1018.3±224.9	0.64
CT age ≥21	29	1666.2±341.9		30.1±6.1		80.6±14.8		10.2±1.9		1042.4±185.1	
Situs, others	52	1613.8±414.1	0.7	29.8±7.0	0.723	78.2±16.6	0.421	9.9±2.3	0.776	1024.8±214.7	0.703
Rt isomerism	13	1664.6±424.8		30.5±4.8		82.3±17.2		10.1±2.2		1049.5±170.4	
CT liver change_N	16	1426.8±561.1	0.1	27.3±9.3	0.17	69.9±23.5	0.065	8.8±2.9	0.018	1007.5±206.2	0.325
CT liver change_Y	49	1688.3±335.2		30.8±5.3		81.9±12.7		10.3±1.9		1064.7±172.3	
Sono LC_N	25	1532.4±431.9	0.2	29.1±7.3	0.431	76.8±17.8	0.402	9.3±2.3	0.097	982.8±208.2	0.147
Sono LC_Y	40	1681.2±396.2		30.4±6.2		80.4±15.9		10.3±2.3		1059.1±200.9	
Arrhythmia_N	51	1581.7±421.4	0.1	29.6±6.5	0.468	77.6±17.1	0.191	9.7±2.3	0.135	1011.5±203.3	0.192
Arrhythmia_Y	14	1777.9±355.0		31.1±.7.2		84.2±14.1		10.8±2.2		1090.8±208.1	
PLE_N	60	1607.1±418.4	0.3	29.1±5.9	<0.001	77.6±16.5	0.016	9.8±2.3	0.068	1007.7±193.3	0.002
PLE_Y	5	1825.9±312.1		40.0±6.9		96.1±5.7		11.7±2.0		1294.7±173.5	
Ventricle_RV	37	1642.9±393.1	0.8	31.2±6.8	0.036	82.9±15.7	0.028	10.0±2.22	0.797	981.9±214.1	0.187
Ventricle_LV	23	1619.5±478.1		27.5±6.1		73.1±17.7		9.9±2.6		1056.5±207.2	

NYHA Fc, New York Heart Association functional class

고 찰

본 연구에서는 폰탄 수술 후 16.9 (6.6-34.5)년 이 경과한 20.3 (9.7-43.1)세의 환자들에서 혈액 간 효소 값의 뚜렷한 변화 발생 이전에도 다수의 환자에서 영상학적 간 변화가 있음을 확인하였다. 폰탄 수술 후 비교적 초기부터 (수술 후 5-15 년 경과 그룹) 섬유화 지표 (PIIINP, ELF) 의 상승 및 간 초음파 상 shear wave elastography 값의 상승이 있었으며 이러한 변화는 11 년 경과 기간 이후 모든 환자에서 초음파 검사에서 간 이상소견으로 반영 되었다.

단심실형 심장병 환자에서 간 섬유화 발생에 영향을 미치는 요인으로는 수술 전 신생아 시기의 shock or hypoxemia, 폰탄 수술 전 시행되는 여러 번의 수술과 이로 인한 insults, chronic venous congestion, low cardiac output 등이 언급된다 {Rychik et al., 2012, Schwartz et al., 2012, Surrey et al., 2016}. 이러한 간병증은 말기에 이르기 전에는 대부분 무증상으로 유지되므로, 이를 미리 인지하고 진단하려는 노력이 필요하다.

본 연구에서는, 간 초음파 검사상 간경화 소견은 검사자의 60.6% 정도로 과반수 이상이었고 이는 최근 발표된 Australian and New Zealand Fontan registry 연구의 값인 61% (hepatic fibrosis; parenchymal changes, heterogeneous echotexture, surface nodularity or hyperechoic lesions) 와 비슷하였다 (Mean age and time since Fontan; 19.8±9.3 and 14.1±7.6 years) {Wilson et al., 2018}. 또한 이러한 간경화 소견은 폰탄 수술 타입보다는 수술 후 경과

시간에 따라 증가하는 경향을 보였다. Goldberg 등은 폰탄 수술 후 10 년이상 지난 무증상 환자들 (mean age of 17.3 ± 4.5 years and mean time from Fontan of 14.9 ± 4.5 years) 에서 liver biopsy 및 Sirius red staining 을 통한 automated calculation of collagen deposit 평가를 하여 모든 환자에서 간 섬유화 소견을 보이며 이것은 폰탄 수술 후 경과 시간과 비례한다고 발표하였다 {Goldberg et al., 2017}. 또한 폰탄 수술 후 surveillance liver biopsy 연구를 한 Surrey 등은 연구에 포함된 모든 환자에서 {median age 17.7 (7.2-26.9) years, time since Fontan 15.7 years (3.1-25.3) years} hepatic fibrosis 가 관찰되었고, fibrosis 소견 (collagen deposit) 은 폰탄 수술 후 경과 시간에 따라 증가함을 보고하였다 {Surrey et al., 2016}.

시간에 따라 증가하는 간병증 소견이 수술 후 비교적 초기 혹은 그 이전부터 발생하는 것을 발표한 연구들도 있다. Agnoletti 등은 폰탄 수술 후 첫 5 년동안 심 기능은 양호하게 유지되지만 (5 년이후 감소), liver stiffness 는 첫 5 년동안에, 이후 5 년에 비해 빠르게 증가 한 후 이후에는 비교적 안정적으로 유지되는 사실을 보고하였다. 또한 폰탄 수술 후 6-15 년 기간 동안 12 세 이상의 환자에서 liver stiffness 와 MELD-XI 가 비례 함을 발표하면서 폰탄 수술 후 간 손상이 조기에 발생하므로 주의가 필요하다고 주장하였다 {Agnoletti et al., 2016}. 심지어 Kutty 등은 단심실형 심장병 환자에서 간 손상은 폰탄 수술 전부터 발생함을 bidirectional cavopulmonary connection cohort 에서

shear wave elastography 를 측정하여 hepatic stiffness 의 증가를 간 정상군과 비교하여 발표 하였다 {Kutty et al., 2016}.

Enhanced liver fibrosis (ELF) test 는 이러한 extracellular matrix remodeling 과 fibrogenesis 에 관여하는 direct marker 3 가지의 조합으로 만들어졌다 (hyaluronic acid, N-terminal pro-peptide of collagen type III, tissue inhibitor of metalloproteinase-1) {Rosenberg et al., 2004, Xie et al., 2014}. ELF 는 아래와 보고와 같이, 여러 간 손상 질환에서 비침습적으로 간을 평가하기 위해 사용되고 있다. 아래에 제시된 값들은 본 질환과 같은 congestive hepatopathy 에서의 적용 예가 아니므로 해석에 차이가 있을 수 있으나 폰탄 간병증에서 알려진 ELF 연구가 많지 않아 아래의 연구들의 값을 참고하였다.

소아 연령 10.5 (9.5-11.4)세의 nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) 환자 111 명을 대상으로 liver biopsy 와 ELF 를 측정한 연구에서는, biopsy 상 cirrhosis 전 단계의 fibrosis 가 확인된 76 명과 fibrosis 가 관찰되지 않은 35 명 사이에 ELF 값은 의미 있는 차이가 있었다 [8.9 (8.6-9.2) vs 8.0 (7.7-8.1), $p<0.001$]. 또한 fibrosis 발견의 cutoff 값을 8.49 로 제시하였다 (sensitivity to 76.9%, specificity 97%) {Alkhouri et al., 2011}. 최근 38 명의 폰탄 환자에서 (27±6.6 years, 73.7% male) 간생검과 함께 ELF 를 측정하여 비교한 연구에서는 ELF 값이 fibrosis 의 존재를 시사하는 값 7.7 보다는 높았으나, 조직의 fibrosis 정도와는 연관성이 없었다 (mild fibrosis

9.03 (8.38-9.25) vs severe fibrosis 9.20 (8.69-9.57), p=0.350) {Munsterman et al., 2018}.

성인에서는 만성 B 형간염이 있는 동양인에서 위험성평가에 ELF 를 적용한 보고가 있었다. 이 연구에서는 significant fibrosis 진단의 cut-off value 를 8.5, advanced fibrosis 를 9.4, cirrhosis 를 10.1 로 제시하였으며, ELF 가 liver-related event (variceal bleeding, ascites, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, hepatocellular carcinoma, liver related death) 발생 예측에 유용한 인자라고 보고하였다 {Kim et al., 2014}.

13-72 세의 건강한 400 명의 독일인에서 진행된 ELF 연구에서는 나이가 증가할수록 ELF 값이 증가함을 보고하였다 (reference interval, ≤20 year, 6.9-8.8; 21-30 year, 6.5-9.1; 31-40 year, 6.6-9.5; 41-50 year, 7.1-9.5; 51-60 year, 7.2-10.0; >60 year, 7.7-10.2). 이 연구에서는 ELF 값이 7.7 미만의 경우가 high sensitivity exclusion of fibrosis 이므로 biopsy 등을 고려할 필요가 없으며, 11.3 초과 인 경우 cirrhosis 가능성이 높아 fibrosis staging 을 위한 biopsy 를 고려할 필요가 없다고 하였다. 또한 fibrosis 을 배제하는데 high specificity detection of fibrosis 를 보이는 수치를 9.8 로 발표하였다 {Lichtinghagen et al., 2013}.

본 연구의 ELF 값은 9.6 (8.1-12.6) 으로 위의 연구들 보다 높은 경향을 보였고, 특히 폰탄 수술 후 경과 기간 15 년 미만의 환자들에서 10 전후로 높은 수치를 보였다. 또한 ELF 값이 9.8 이상으로 높아

fibrosis 상태를 고려해야 하는 환자들은 11-15 세 사이에 가장 많이 관찰되어, 나이 증가에 따라 ELF 의 증가를 보인다는 위의 연구와는 다른 결과를 보였다. 그러나, 어린 연령에서 PIIINP 정상범위가 성인에 비해 높은 것을 고려하여, PIIINP Z score 를 이용해 age- adjusted ELF 를 구한 결과 나이에 따른 adjusted ELF 값의 차이는 관찰되지 않았다.

폰탄 수술 후 간병증의 양상은 간 초음파와 함께 시행된 shear wave elastography 값이 수술 후 초기부터 증가되어 있으며, 수술 후 경과 기간에 따라 그 값이 증가하는 것으로도 확인할 수 있었다 이러한 경향은 수술 후 15 년 경과 기간에 뚜렷하였으며, 이후에는 비슷하게 유지되었다. 이의 해석은 본 연구에서 사용된 것과 같은 기계로 정상인에서 시행된 shear wave elastography 값은 5.3 kappa, 간경화에 해당하는 (F=4, transient elastography) 값은 9.3 kappa 로 보고한 연구 값을 참고 하였다 {Bende et al., 2017}.

이러한 변화는 초기 섬유 조직 성장과 염증의 표지 자로 알려진 PIIINP 에서도 관찰되었다. 본 연구에서는 기존 보고된 정상 PIIINP 값에 대한 Z score 를 계산하여 정상 값에 비해 증가 되어 있음을 확인하였다. 또한 PIIINP 값은 상대적으로 수술 후 초기 기간에 높았다가 (수술 후 경과 15 년 이하) 이후 감소되어 비교적 안정적으로 유지되는 소견을 보였다. 이는 폰탄 수술 후 비교적 초기부터 (본 연구에서는 5 년 경과 환자부터 포함) collagen 생성을 통한 섬유화 진행 가능성을 시사한다.

Procollagen type III N-terminal propeptide (PIIINP) 는 type III collagen 합성 마지막 단계에서 혈액으로 분리되어 나오므로, PIIINP 의 혈청 농도는 collagen III 의 생성을 반영한다 {Diez et al., 1997} {Edens et al., 2016}. Type III collagen 은 몸 전체의 soft connective tissue 에 있으며, interstitial matrix 에 있는 fibroblasts 에 의해 생성된다. 활성화된 fibroblasts 들은 폐, 간, 콩팥, 피부 등에서 fibrotic ECM 축적으로 증상을 나타내게 된다. 특히 간의 경우 병의 초기 과정부터 관여하여 mild fibrosis 과정에서부터 PIIINP 가 증가되어 있으며, cirrhotic liver 에서는 정상 간에 비해 10 배 이상 증가되어 있다 {Karsdal et al., 2017} {Crofton et al., 1997}.

또한, 만성간질환자에서는 progressive liver fibrosis 상태 확인, antifibrotic therapy 의 반응 평가, 그리고 spontaneous fibrosis regression 의 평가에 collagen 생성의 상태 (fibrogenesis and fibrolysis) 가 중요한데, 이에 적당한 noninvasive marker 의 중 하나로 PIIINP 가 연구되고 있으며, 이것의 상승은 active fibrogenesis 및 fibrosis 의 structural progression 을 의미하는 것으로 여겨진다 {Karsdal et al., 2016}.

Karsdal 등은 moderate-stage hepatitis C 가 있는 환자들에서 (hepatic fibrosis 치료제 임상연구의 placebo 군) 52 주 간격으로 2 회의 liver biopsy 결과를 바탕으로, regressors, stable, progressors 의 세 집단으로 분류한 후 PIIINP 를 측정, 비교하여 progressors 집단에서 의미 있게 상승되어 있음을 보고 하였다 (14.6: 19.4; 32.5

ng/mL p=0.004) {Karsdal et al., 2018}. Juhl 등은 systemic sclerosis (SSc) 환자 연구에서, early SSc (증상발생 2 년 이하) 그룹에서의 PIIINP 가 late SSc (증상 발생 10 년 이상 경과) 및 normal control 에 비해 의미 있게 상승되어 있음을 확인하였다 {Juhl et al., 2018}

병의 경과 및 발현 초기에 PIIINP 가 상대적으로 더 높은 경향을 보이는 연구는 더 있다. Smialek 등이 시행한 dilated cardiomyopathy 환자의 fibrosis marker 연구에서 diastolic dysfunction 정도와 상관 없이 모든 군에서 3 개월, 12 개월 후 PIIINP 값이 점점 감소하는 추세를 보였다 {Wisniowska-Smialek et al., 2018}. Safdar 등이 idiopathic pulmonary hypertension 환자에서 시행한 collagen biomarker 연구에서는 PIIINP 는 환자들의 나이 및 평의 기간과 음의 상관관계를 보였다 {Safdar et al., 2014} 이러한 연구 결과 들을 종합하여 볼 때 본 연구에서 관찰된 수술 후 초기 (15 년이하) 에서 관찰된 PIIINP 초기 상승은 이 시기에 active fibrogenesis 가 발생하고 있음을 의미한다.

반면, 수술 후 경과 시간 초기와는 달리 중기 (수술 후 경과 기간 15 년 이상) 환자들에서는, 초음파상 간경변 소견을 보이는 환자수가 증가 하는 것 이외에는 수술 후 시간 경과에 따른 변화가 뚜렷하지 않았다. 간경화는 아닐지라도 간 변화 소견은 모든 환자에서 관찰되었고, shear wave elastogrphy 및 ELF, PIIINP 모두 정상에 비해 상승된 소견을 보였으나 시간에 따른 변화 없이 안정적 소견을 보였다. 다만

CT 상 LC 가 확인된 환자에서 ELF 값이 더 높았으며 이 값은 elastography 값 및 AST, ALT, GGT 와 양의 상관 관계를 보여 이 지표들이 성인 연령에서 간의 상태를 비교적 잘 반영함을 알 수 있었다. 심부전 지표 (BNP, ST2)의 상승 및 운동 능력 및 지속시간도 저하도 이 그룹에서 관찰되는 소견이었다.

수술 후 경과 기간에 따른 연구 결과를 보면, 비교적 수술 후 초기 기간에 active fibrinogenesis 가 발생하고 이후 중기에는 안정되어 만성화의 진행을 하는 양상으로 판단된다. 이는 수술 후 초기부터 발생하는 right side venous congestion 이 acute 하게 발생 한 후 신체의 적응을 거쳐 chronic 하게 일정한 수준을 유지해 가는 상태로 인한 변화일 것으로 보인다.

Forns index 는 수술 후 경과 기간에 따라 증가 양상을 보였지만, 이는 index 내에 age 가 포함되어 있어 해석에 주의가 필요하다. 본 연구에 포함된 환자들은 나이에 따라 수술 타입이 명확히 달라 (AP 는 성인 EC 는 소아와 청소년 등) 나이와 수술 방법 사이의 변수에 대한 영향력 해석에도 주의가 필요하다. 다만 영상 검사로 확인한 LC 발생은 CT, 초음파 검사 모두 수술 방법에 관계없이 수술 후 경과 기간과 연관성을 보였다. 초음파에서 파악된 심 기능 및 판막 부전 정도에 따른 간병변 및 각종 수치의 변화가 뚜렷하게 관찰되지 않았는데, 이는 본 연구에 포함된 환자군의 심 기능이 대부분 비교적 양호하며, 특히 판막 부전의 경우 수술적 교정 등으로 심하지 않는 상태이었기 때문으로 판단된다.

본 연구에서는 간의 섬유화 지표로 perostin 도 측정하였다. 건강한 대조군에서 periostin 값에 대한 보고들은 다음과 같다. Allergy 가 없는 9.2(95% CI, 8.7−9.7)세에서 periostin 은 41.8(IQR 39−44.9) ng/mL 였다 {Sung et al., 2017} 또 다른 연구에서는 초등학교 5−6 학년(12 세 전후) 에서 49.8±13.3 ng/mL 로 보고 되었다 {Kimura et al., 2017}. 본 연구에서 확인된 periostin 범위도 앞선 건강한 대조군의 범위를 넘지 않아 폰탄 수술 후 합병증과 관련된 섬유화 상태 예측에는 의미가 없었다. 상대적으로 어린 나이에서 성인보다 수치가 높고, 특히 20 세 미만에서 나이에 따라 periostin 값이 감소하는 소견은 이 시기의 bone metabolism rate 와 관련이 있을 것으로 보인다 {Merle et al., 2012, Stagi et al., 2013, Inoue et al., 2015}.

Periostin 은 collagen fibrinogenesis 와 extracellular matrix organization 에 중요한 물질로, 정상적 혹은 병적 섬유화 과정에 관여하여 손상 조직의 복구 등에도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다 {Norris et al., 2007, Idolazzi et al., 2017}. 앞선 연구들에서 periostin 은 myocardial infarction 후 cardiac healing 과 remodeling 에 관여하며 {Matsui et al., 2010}, 특히 myocardium 과 cardiac extracellular matrix remodeling 의 만성 경과로 tissue fibrosis 가 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 심부전 상태에서도 periostin 의 발현과 분포가 myocardial fibrosis 와 일치하는 등의 결과가 확인되었다 {Zhao et al., 2014}.간에서도 acute and chronic liver fibrosis 모델에서 periostin 증가를 보이는 등 {Huang et al.,

2015} 여러 장기의 섬유화 과정에 관여하는 것으로 잘 알려져 있지만, 폰탄 수술 후 합병증 상태 평가에서는 의미 있는 결과를 얻지 못하였다.

한계점

본 연구는 단면조사연구로 간 변화, 혈액수치의 변화, elastography 변화의 시간 경과에 따른 해석을 할 수 없다. 각 검사에 대한 수치 비교는 기존에 제시된 연구결과들을 바탕으로 하였으며, 정상 대조군에 대한 연구를 진행하지 못하였다. 간 영상평가 중 liver shear wave elastography 값의 증가는 울혈과 섬유화를 구별할 수 없어 해석에 주의가 필요하다. 본 연구는 주로 외래를 방문하는 일상생활이 가능한 환자들 (주로 functional class I-II)을 대상으로 하였으나, 폰탄 경과 기간이 긴 생존자들이 어린 환자들에 비해 상태적으로 전신상태가 양호하고 합병증이 적은 환자들이 포함되었을 가능성도 있어 해석에 주의가 필요하다. 시행된 섬유화 관련 혈청 표지자 들의 변화는 특정 장기의 변화만을 반영하지는 않을 수 있으며, 간 조직검사가 최종적으로 간 섬유화 및 간경화를 확인하는 방법으로 사용되나 본 연구에서는 시행하지 않았다. 이는 현실적 검사시행의 어려움 (다수의 환자에서 anticoagulation 투약 중) 도 있으나, 기존에 알려진 울혈성 간 부전에서의 간 섬유화 특성 (nonhomogeneous and patchy distribution of fibrosis)도 고려되었다. 보다 정확한 합병증의 발생 시점 및 변화 속도 등의 평가를 위해서는 수술 후 경과 기간마다 주기적으로 합병증 발생 여부 등을 평가하는 코호트 연구가 필요하며 30 대 이후 경과자 (폰탄 수술 후기) 에 대한 추가 평가도 필요하겠다.

결론

본 연구에서 임상적으로는 무증상에 가까운 환자들에서, shear wave elastography 및 섬유화 지표 PIIINP 의 상승을 확인하여 폰탄 수술 후 비교적 초기부터 간 병증이 뚜렷하게 진행됨을 알 수 있었다. 이러한 변화는 경과 시간이 길어지면서 영상적인 간경화로 진행되었으며, 중기에는 섬유화 지표 ELF 및 이에 비례하는 shear wave elastography 값으로 확인 되었다. 또한 이러한 간 섬유화 변화는 심부전의 진행 (BNP 및 ST2 의 증가) 및 운동능력저하와 함께 관찰 되었다. 간 질환 상태의 평가에 가장 좋은 방법은 liver biopsy 로 알려져 있으나 nonhomogeneous and patchy-like 한 병변의 특성과 침습적 검사의 특성상 질환 평가를 위한 조직검사는 한계점이 분명히 있으므로 이를 대신 할 수 있는 추가적 방법을 찾는데도 노력을 계속 기울여야 할 것이다.

참고문헌

Khairy, P., et al. (2008). "Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery." Circulation 117(1): 85-92.

Diller, G. P., et al. (2015). "Survival Prospects and Circumstances of Death in Contemporary Adult Congenital Heart Disease Patients Under Follow-Up at a Large Tertiary Centre." Circulation 132(22): 2118-2125.

Dick, M., et al. (1975). "Tricuspid atresia: clinical course in 101 patients." Am J Cardiol 36(3): 327-337.

Pundi, K. N., et al. (2015). "40-Year Follow-Up After the Fontan Operation: Long-Term Outcomes of 1,052 Patients." J Am Coll Cardiol 66(15): 1700-1710.

Schilling, C., et al. (2016). "The Fontan epidemic: Population projections from the Australia and New Zealand Fontan Registry." Int J Cardiol 219: 14-19.

Daniels, C. J., et al. (2017). "Fontan-Associated Liver Disease: Proceedings from the American College of Cardiology Stakeholders Meeting, October 1 to 2, 2015, Washington DC." J Am Coll Cardiol 70(25): 3173-3194.

Asrani, S. K., et al. (2013). "Hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure." N Engl J Med 368(18): 1756-1757.

Dai, D. F., et al. (2014). "Congestive hepatic fibrosis score: a novel histologic assessment of clinical severity." Mod Pathol 27(12): 1552-1558.

Kuwabara, M., et al. (2018). "Liver Cirrhosis and/or Hepatocellular Carcinoma Occurring Late After the Fontan Procedure– A Nationwide Survey in Japan." Circ J 82(4): 1155–1160.

Oh, C., et al. (2016). "Hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure in a 16-year-old girl: A case report." Medicine (Baltimore) 95(41): e4823.

Wynn, T. A. (2008). "Cellular and molecular mechanisms of fibrosis." J Pathol 214(2): 199–210.

Speca, S., et al. (2012). "Cellular and molecular mechanisms of intestinal fibrosis." World J Gastroenterol 18(28): 3635–3661.

Huang, Y., et al. (2015). "Matricellular protein periostin contributes to hepatic inflammation and fibrosis." Am J Pathol 185(3): 786–797.

Nallagangula, K. S., et al. (2018). "Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression." Future Sci OA 4(1): Fso250.

Norris, R. A., et al. (2007). "Periostin regulates collagen fibrillogenesis and the biomechanical properties of connective tissues." J Cell Biochem 101(3): 695–711.

Idolazzi, L., et al. (2017). "Periostin: The bone and beyond." Eur J Intern Med 38: 12–16.

Sanada, S., et al. (2007). "IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system." J Clin Invest 117(6): 1538–1549.

Pascual-Figal, D. A., et al. (2015). "The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel." Am J Cardiol 115(7 Suppl): 3b-7b.

Dieplinger, B., et al. (2009). "Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma--the Presage ST2 assay." Clin Chim Acta 409(1-2): 33-40.

Mueller, T., et al. (2016). "Soluble ST2 and Galectin-3: What We Know and Don't Know Analytically." Ejifcc 27(3): 224-237.

Laqqan, M., et al. (2018). "Predictive value of soluble ST2 in adolescent and adult patients with complex congenital heart disease." PLoS One 13(8): e0202406.

Bende, F., et al. (2017). "Performance of 2D-SWE.GE for predicting different stages of liver fibrosis, using Transient Elastography as the reference method." Med Ultrason 19(2): 143-149.

Lichtinghagen, R., et al. (2013). "The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values." J Hepatol 59(2): 236-242.

Heuman, D. M., et al. (2007). "MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy." Liver Transpl 13(1): 30-37.

Forns, X., et al. (2002). "Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model." Hepatology 36(4 Pt 1): 986-992.

Wai, C. T., et al. (2003). "A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C." Hepatology 38(2): 518-526.

Trivedi, P., et al. (1989). "Growth velocity, growth hormone therapy, and serum concentrations of the amino-terminal propeptide of type III procollagen." J Pediatr 114(2): 225-230.

Rychik, J., et al. (2012). "The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium." Pediatr Cardiol 33(7): 1001-1012.

Schwartz, M. C., et al. (2012). "Hepatic pathology may develop before the Fontan operation in children with functional single ventricle: an autopsy study." J Thorac Cardiovasc Surg 143(4): 904-909.

Surrey, L. F., et al. (2016). "Prevalence and characterization of fibrosis in surveillance liver biopsies of patients with Fontan circulation." Hum Pathol 57: 106-115.

Wilson, T. G., et al. (2018). "Hepatic and renal end-organ damage in the Fontan circulation: A report from the Australian and New Zealand Fontan Registry." Int J Cardiol.

Goldberg, D. J., et al. (2017). "Hepatic Fibrosis Is Universal Following Fontan Operation, and Severity is Associated With Time From Surgery: A Liver Biopsy and Hemodynamic Study." J Am Heart Assoc 6(5).

Agnoletti, G., et al. (2016). "Fontan circulation causes early, severe liver damage. Should we offer patients a tailored strategy?" Int J Cardiol 209: 60-65.

Kutty, S. S., et al. (2016). "Hepatic stiffness in the bidirectional cavopulmonary circulation: The Liver Adult-Pediatric-Congenital-Heart-Disease Dysfunction Study group." J Thorac Cardiovasc Surg 151(3): 678-684.

Rosenberg, W. M., et al. (2004). "Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study." Gastroenterology 127(6): 1704-1713.

Xie, Q., et al. (2014). "The performance of enhanced liver fibrosis (ELF) test for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis." PLoS One 9(4): e92772.

Alkhouri, N., et al. (2011). "A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis." Clin Gastroenterol Hepatol 9(2): 150-155.

Munsterman, I. D., et al. (2018). "The clinical spectrum of Fontan-associated liver disease: results from a prospective multimodality screening cohort." Eur Heart J.

Kim, B. K., et al. (2014). "Risk assessment of clinical outcomes in Asian patients with chronic hepatitis B using enhanced liver fibrosis test." Hepatology 60(6): 1911-1919.

Diez, J., et al. (1997). "Monitoring fibrillar collagen turnover in hypertensive heart disease." Cardiovasc Res 35(2): 202-205.

Edens, R. E., et al. (2016). "Fibrosis in Fontan physiology." J Thorac Cardiovasc Surg 151(6): 1527-1528.

Karsdal, M. A., et al. (2017). "The good and the bad collagens of fibrosis – Their role in signaling and organ function." Adv Drug Deliv Rev **121**: 43–56.

Crofton, P. M., et al. (1997). "Serum concentrations of carboxyl–terminal propeptide of type I procollagen, amino–terminal propeptide of type III procollagen, cross–linked carboxyl–terminal telopeptide of type I collagen, and their interrelationships in schoolchildren." Clin Chem **43**(9): 1577–1581.

Karsdal, M. A., et al. (2016). "Fibrogenesis assessed by serological type III collagen formation identifies patients with progressive liver fibrosis and responders to a potential antifibrotic therapy." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol **311**(6): G1009–g1017.

Karsdal, M. A., et al. (2018). "Assessment of Liver Fibrosis Progression and Regression by a Serological Collagen Turnover Profile." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.

Juhl, P., et al. (2018). "Serum biomarkers of collagen turnover as potential diagnostic tools in diffuse systemic sclerosis: A cross–sectional study." PLoS One **13**(12): e0207324.

Wisniowska–Smialek, S., et al. (2018). "Kinetics of selected serum markers of fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy and different grades of diastolic dysfunction of the left ventricle." Cardiol J.

Safdar, Z., et al. (2014). "Circulating collagen biomarkers as indicators of disease severity in pulmonary arterial hypertension." JACC Heart Fail **2**(4): 412–421.

Sung, M., et al. (2017). "An association of periostin levels with the severity and chronicity of atopic dermatitis in children." Pediatr Allergy Immunol 28(6): 543-550.

Kimura, H., et al. (2017). "Serum periostin is associated with body mass index and allergic rhinitis in healthy and asthmatic subjects." Allergol Int.

Merle, B., et al. (2012). "The multiple facets of periostin in bone metabolism." Osteoporos Int 23(4): 1199-1212.

Stagi, S., et al. (2013). "Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass." Clin Cases Miner Bone Metab 10(3): 172-179.

Inoue, Y., et al. (2015). "No increase in the serum periostin level is detected in elementary school-age children with allergic diseases." Allergol Int 64(3): 289-290.

Matsui, Y., et al. (2010). "Role of matricellular proteins in cardiac tissue remodeling after myocardial infarction." World J Biol Chem 1(5): 69-80.

Zhao, S., et al. (2014). "Periostin expression is upregulated and associated with myocardial fibrosis in human failing hearts." J Cardiol 63(5): 373-378.

Abstract

With the introduction of Fontan operation and the improvement of surgical techniques, single-ventricle patients have survived and had normal social participation. However, undesirable complications could cause a negative impact on life and threaten survival. The purpose of this study was to evaluate the postoperative complications of fibrosis in patients who survived for more than 5 years after Fontan operation and to focus on liver-related complications

A total of 66 patients were enrolled. They were examined for complications such as heart failure, arrhythmia, protein-losing enteropathy, hepatic fibrosis, and liver cirrhosis. To assess heart failure, echocardiography and blood markers such as B-type natriuretic peptide (BNP) and soluble ST2 were used. Hepatic fibrosis and liver cirrhosis were assessed by liver ultrasonography (USG), shear wave elastography (SWE), and blood markers such as the enhanced liver fibrosis (ELF) score, the N-terminal pro-peptide of collagen type III (PIIINP) and periostin.

The mean age of the patients was 20.3 (9.7-43.1) years, and 16.9 (6.6-34.5) years after the operation. Their mean oxygen saturation was 92.5 (78-98)%, and most of them (63/66, 95.5%) had NYHA functional class I-II status, and 14 (21.2%) were found to have

supraventricular arrhythmia. Five (7.6%) suffered from protein-losing enteropathy. Liver cirrhosis was detected in 40 (60.6%) on USG and 33 (50%) on CT scan. Pre-cirrhotic liver disease was detected in all patients after 11 years of Fontan operation by liver USG. Cirrhotic findings in CT scan were more common in patients more than 15 years after Fontan operation than patients less than 15 years (78.8% vs 25%, $p<0.001$). Regardless of the type of surgery, LC increased by 24% (95 CI, 1.032-1.5, $p = 0.022$) on CT scan every 1 year after Fontan operation.

SWE value for liver stiffness was 10.8 ± 2.2 kappa, which increased compared to normal in all age group. Serum ELF scores were also elevated to median 9.6 (8.1-12.6). Periostin and ELF scores were negatively correlated with years since Fontan operation (periostin, $r=-0.457$, $p<0.001$, ELF $r=-0.488$, $p<0.001$). However, age adjusted ELF did not correlate with postoperative elapsed time. The PIIINP was significantly elevated in all ages and negatively correlated with years since Fontan operation ($r=-0.77$, $p<0.001$). PIIINP showed a high z- score at the initial stage (less than 15 years) after Fontan operation and decreased with time. SWE values, measured by USG, increased with the elapsed time after operation. BNP showed a positive correlation with years since Fontan operation (BNP, $r=0.550$, $p<0.001$).

In patients group more than 15 years after Fontan operation, the ELF score with cirrhotic changes in CT was higher than without cirrhosis (9.4±0.7 vs. 8.8±0.5, p=0.048) and positively correlated with SWE value (r=0.514, p=03009). Soluble ST2 was also higher in the cirrhotic change group (40.1±15.5 vs. 30.4±7.1 ng/mL, p=0.039).

In this study, we confirmed the development of Fontan associated with liver disease by measuring the elevation of SWE values and the PIIINP from the relatively early stage in clinically asymptomatic patients after Fontan operation. These changes progressed to radiologic cirrhosis over time, and after 15 years of operation, and the ELF and proportional SWE values were obtained. Changes in liver fibrosis were also correlated with the heart failure identified as BNP and soluble ST2, and the decrease in exercise capacity.

In conclusion, the biomarkers of fibrosis were elevated significantly in the early years after Fontan operation, and the Fontan associated liver disease progressed slowly in 15 years.

Keyword: Fontan procedure, liver disease

Student Number: 2013-30554