

■ 原 著 ■

機能的単心室小児における冠動脈バルーン閉鎖下心筋幹細胞注入の実際

栄徳 隆裕¹, 馬場 健児¹, 近藤 麻衣子¹, 栗田 佳彦¹, 福嶋 遥佑¹, 平井 健太¹, 大月 審一², 石上 修大³, 佐野 俊二³, 王 英正⁴

Transcoronary Cardiac Progenitor Cell Infusion Using Stop Flow Technique in Children with Single Ventricle Physiology

Takahiro Eitoku¹, Kenji Baba¹, Maiko Kondou¹, Yoshihiko Kurita¹, Yousuke Fukushima¹, Kenta Hirai¹, Shinichi Ohtsuki², Shuta Ishigami³, Shunji Sano³, and Hidemasa Oh⁴

doi: 10.20599/jpic.1.13

■ 要 約 ■

背景: 心筋再生医療は、成人を対象としたものがほとんどで小児を対象とした臨床研究は極めて少ない。また当院で実施した小児の機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植の際に我々が行っている冠動脈バルーン閉鎖下心筋幹細胞注入の小児におけるまとまった報告は少ない。

方法: 岡山大学病院において冠動脈バルーン閉鎖下心筋幹細胞注入による自己心臓内幹細胞移植が第1相試験として2011年1月から2012年12月までに左心低形成症候群患者を対象に7例、また第2相試験として2013年7月から2015年3月までに機能的単心室症患者を対象に34例、合計41例に行われた。小児に対する冠動脈バルーン閉鎖下心筋幹細胞注入の手技、有害事象に関して検討を行った。

結果: 対象41例の自己心臓内幹細胞移植時の年齢と体重はそれぞれ中央値33か月、10.1kgであった。冠動脈バルーン閉鎖下心筋幹細胞注入時に心電図上ST変化、血圧低下、脈拍低下、冠動脈攣縮を認めたが、いずれも一過性であり、重篤な合併症を認めず、全例で安全に手技を完遂できた。

結語: 冠動脈バルーン閉鎖下心筋幹細胞注入は機能的単心室症を有する小児においても安全に施行可能である。

■ Abstract ■

Background: Almost all cardiac regeneration therapy has been reported in adults. There are few reports that focused on transcoronary infusion of cardiac progenitor cell using stop flow technique for children.

Methods: Intracoronary autologous cardiosphere-derived cells (CDCs) transfer was conducted at Okayama University as a phase 1 clinical trial for 7 patients with hypoplastic left heart syndrome between January 2011 and December 2012, and as a phase 2 clinical trial for 34 patients with single ventricle physiology between July 2013 and March 2015. We analyzed the feasibility and safety of transcoronary infusion of CDCs using stop flow technique for children.

Result: A total of 41 patients with single ventricle physiology underwent transcoronary infusion of CDCs using stop flow technique. The median age was 33 months (range 5–70 months) and median weight was 10.1 kg (range 4.1–16.0 kg). Transient adverse events occurred during the procedure, including ST-segment elevation or depression, hypotension, bradycardia and coronary artery spasm. All cases completely recovered. There were no major procedure-related adverse events. In this study, transcoronary infusion of CDCs using stop flow technique was successfully completed in all patients.

Conclusion: Transcoronary infusion of CDCs using stop flow technique for children is feasible and safe.

¹岡山大学大学院医歯薬総合研究科小児医科学

²岡山大学大学院医歯薬総合研究科小児循環器科

³岡山大学大学院医歯薬総合研究科心臓血管外科

⁴岡山大学病院新医療研究開発センター再生医療部

¹Department of Pediatrics, Okayama University Graduate school of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

²Department of Pediatric Cardiology, Okayama University Graduate school of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

³Department of Cardiovascular Surgery, Okayama University Graduate school of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

⁴Department of Regenerative Medicine, Center for Innovative Clinical Medicine, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

Received July 19, 2016; Accepted July 19, 2016

■ **Key words** ■ stop flow technique, transc coronary infusion, congenital heart disease, regeneration therapy, temporary occlusion balloon

はじめに

岡山大学病院では心機能回復を目的に2011年1月から自己心臓内幹細胞移植の臨床試験を行っている。第1相試験で安全性が確認され^{1,2)}、第2相試験ではランダム化比較試験が行われた。

臨床手技的にはtemporary occlusionバルーンにより血流遮断した冠動脈の遠位部から、培養した心筋幹細胞Cardiosphere Derived Cells (CDCs)を注入する点が最重要となるが、特に小児に関する同手技のまとまった報告はほとんどない。今回小児に対する冠動脈バルーン閉鎖下心筋幹細胞注入の手技、手技に関する安全性および有害事象に関しての検討を行ったので報告する。

対 象

当院において2011年1月から2012年12までに試行したHypoplastic Left Heart Syndrome (HLHS)を対象疾患とした自己心臓内幹細胞移植第1相試験7例と、2013年7月から2015年3月までに施行した機能的単心室症を対象疾患とした第2相試験34例を合わせた計41例を対象とした。

方法 移植の実際

1) 細胞採取

第1相試験、第2相試験ともに予定手術である第2期手術(グレン手術)または第3期手術(フォンタン手術)の際に右心房壁を一部採取することとし、採取した組織からCDCsの分離、培養を行った。

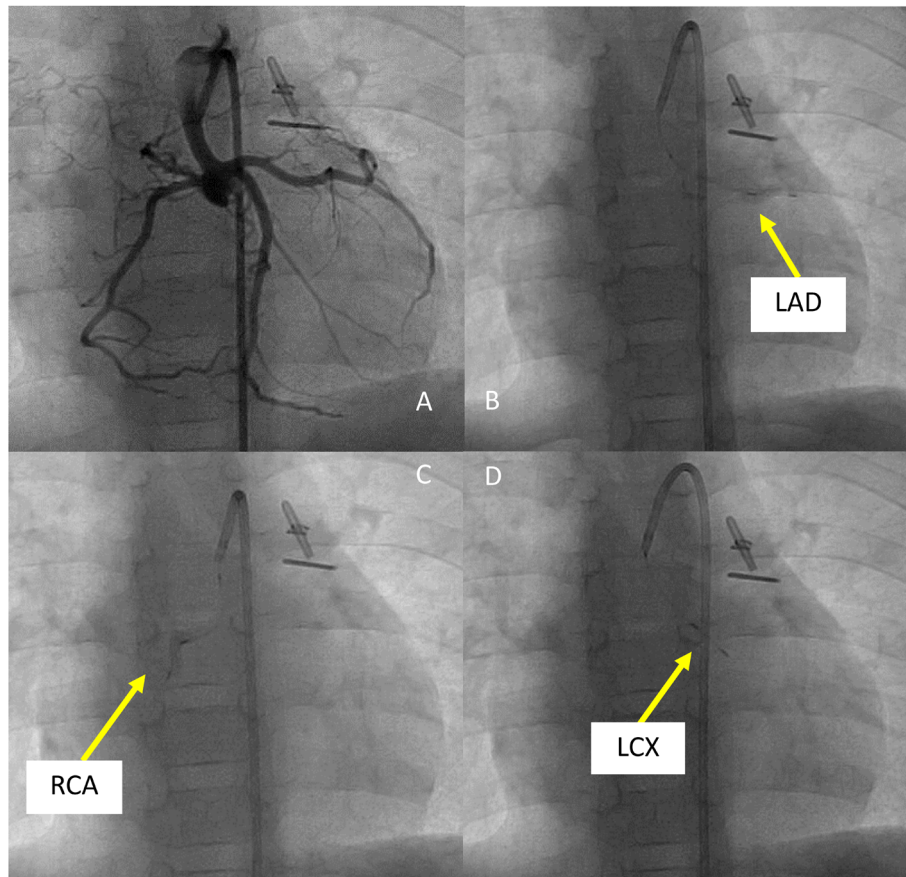


Fig. 1 Patient enrolled in the transc coronary infusion of CDCs (3 years old, HLHS, post Fontan operation)

A: A-P view of native aorta angiography using 5 French size guiding catheter. Stop flow technique was shown using 2.8F temporary occlusion balloon at LAD (B), RCA (C), and LCX (D).

HLHS: hypoplastic left heart syndrome, RCA: right coronary artery, LCX: Left circumflex artery, LAD: Left anterior descending artery, CDC: cardio-sphere derived cell.

2) 自己心臓内幹細胞移植時期

第1相試験, 第2相試験ともに組織を採取した手術(グレン手術またはフォンタン手術)から約1か月で行った。

3) CDCs準備

自己心臓内幹細胞移植当日にCDCsを患者体重あたり 3.0×10^5 個/kgとなるように用意し, 培養液中に合計3mLとなるように調整した。

4) 移植手技

バイプレーン心血管撮影装置を備えたカテーテル検査室にて, 12誘導心電図, パルスオキシメーターを装着, 観血的血圧モニタリングをし, 麻酔科医による全身麻酔下に手技を行った。開始時にヘパリンを100単位/kg初回静注し, Activated Clotting Timeが200~250sとなるよう調整した。まず圧測定, 血液サンプリング, 心室造影など通常の心臓カテーテル検査を行った後, 手技に伴う重篤な不整脈を予防する目的で, 心臓幹細胞注入約30分前からアミオダロン(AMD) $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の点滴静注を行った。

大腿動脈に留置した5 French(F) sheathを経由し, 5F Launcher™ guiding catheter (Medtronic, MN, USA), 主にJudkins Right Coronary typeを使用したが必要に応じて他のカーブ形態の使用や蒸気を用いてガイディングカテーテルの形成を行い, 冠動脈内近位部またはcoronary cuspに固定し, 冠動脈造影を行った。その際, ガイディングカテー

テルが冠動脈血流を著しく阻害することを防ぐために深く入れすぎないように注意した。冠動脈造影所見に基づき, CDCs 3mLをどのように分割させ注入するか, つまり典型例では右冠動脈, 前下行枝, 回旋枝にそれぞれ1mLずつなどと決定した (Fig. 1)。

必要に応じて形成を行った5Fガイディングカテーテルをバックアップとして冠動脈内の標的部位まで0.012" GT™ guide wire (TERUMO, Tokyo, Japan) をあらかじめ挿入した2.8F temporary occlusion balloon (第1相ではIiguman type C™, 第2相ではKUDOS™ (Fuji Systems Corporation, Tokyo, Japan) を誘導した。Iiguman™は肝臓や腎臓の経カテーテルの動脈塞栓術またはエタノール塞栓療法の際に血流コントロールを目的として使用されているデュアルルーメンのオクルージョンバルーンであるが, バルーン長10mmと長かったため, メーカーに依頼し, バルーン長5mmに短くしたKUDOS™が開発されたため第2相ではそれを使用した。

まず標的部位まで達したKUDOS™の先端から0.5~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のNitroglycerin (NTG) を血圧低下に注意しながら1分以上かけ冠動脈注入した。そして5倍希釈の造影剤を用い, インフレーターを使用せず手動的にバルーンを拡張し冠血流を途絶させ, その間に一回1mLのCDCsを注入し生理食塩水で後押しした(冠動脈バルーン閉鎖下心筋幹細胞注入)。

第1相試験では冠血流遮断時間を2分と設定していた

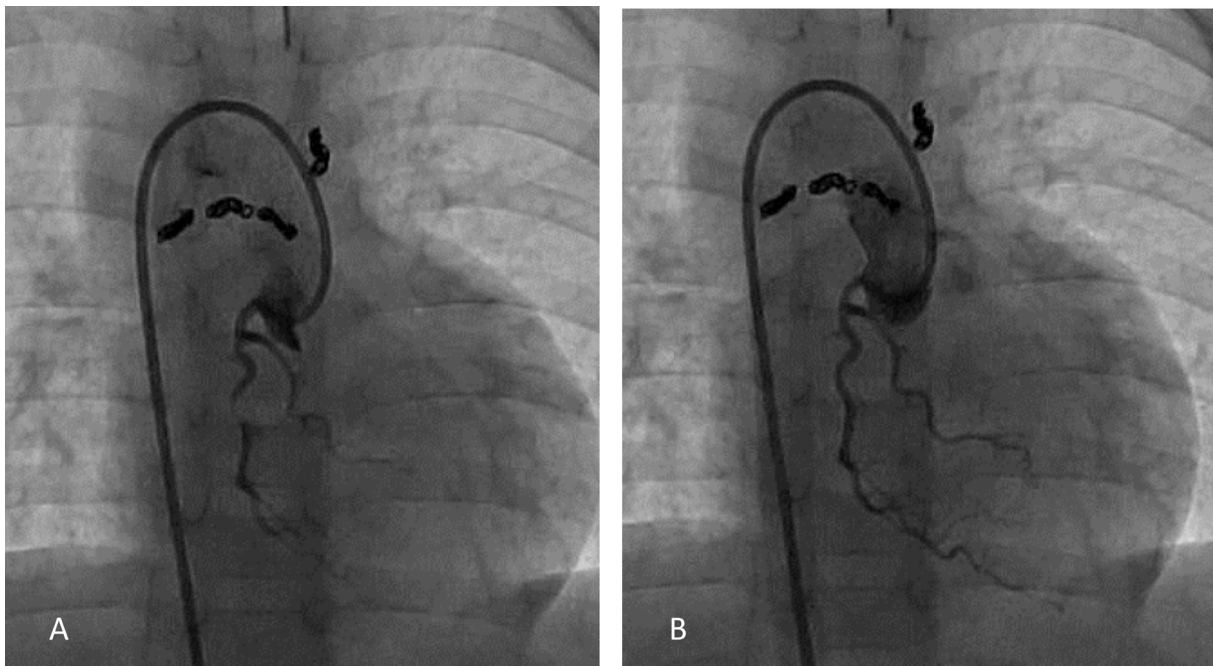


Fig. 2 Coronary artery spasm (2 years old, polysplenia/SRV, post Fontan operation)

After balloon deflation, coronary angiography performed routinely. We noticed RCA spasm (A) that successfully recovered by intra-coronary infusion of $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ nitroglycerin (B).

SRV: single right ventricle, RCA: right coronary artery.

が、血圧低下や心電図ST変化の影響を考慮し、第2相試験では1分程度とし、「15mmHg以上の血圧低下や20bpm以上の脈拍低下を認めた場合には緊急でバルーン閉鎖を解除すること」と基準を設けた。冠血流遮断解除後血圧や心電図変化が元に戻ったことを確認した後、KUDOS™から造影を行い、冠動脈攣縮の有無を確認した。攣縮を生じていた場合には (Fig. 2) 再度NTGを注入し、改善したことを確認した。その後KUDOS™を別の冠動脈標的的部位まで移動させ、同様の手技を行う。合計3mL (CDCs 3×10^5 個/kg) を注入後にも冠動脈造影を行い、冠動脈攣縮の有無を確認し、攣縮なきことを確認できれば手技終了とした。

5) 終了後モニタリング

カテーテル検査室にて抜管後、バイタルサイン安定確認後に病室へ帰室し、パルスオキシメーターとモニター心電図を装着、非観血的血圧測定は3時間おきに計測した。治療翌日はパルスオキシメーターとモニター心電図は継続し、非観血的血圧測定は一日3回の計測とした。治療後翌々日からはモニターを外し、一日3回のバイタル測定のみ行った。10 μ g/kg/minのAMD持続静注は翌朝2.5mg/kgのAMD内服ができるまで継続した。AMD内服は一回2.5mg/kgを一日2回、3日間だけ服用し以降は中止した。ただし体格に不相応の徐脈が認められた場合には静注も内服も中止し、再開は行わなかった。

結 果

1) 対象症例の属性 (Table 1)

対象41例の性別は男児21例、女児20例、自己心臓内幹細胞移植時年齢と体重はそれぞれ中央値33か月 (平均33 \pm 17か月)、中央値10.1kg (平均10 \pm 3.0kg)であった。診断名はHLHS (variant含む) 22例、Asplenia/Single Ventricle, Common atrioventricular valve 7例、Tricuspid Atresia (IIc) 2例、polysplenia/Single ventricle 2例、Double Outlet Right Ventricle/hypo LV 2例、Single Left Ventricle 2例、他4例であった。またグレン手術後が10例、フォンタン手術後が31例であった。

2) 移植手技に伴う有害事象 (Table 2)

対象41例中、心電図上一過性ST変化を39例 (95%)、15mmHg以上の血圧低下を18例 (44%)、20bpm以上の脈拍低下を5例 (12%)、一過性冠動脈攣縮を8例 (20%)に認めた。対応としてはST変化のみであれば経過観察とし、血圧低下、脈拍低下に関しては前述したように第2相試験以降では「15mmHg以上の血圧低下や20bpm以上の脈拍低下を認めた場合には緊急でバルーン閉鎖を解除すること」と基準を設けそれに準じた。冠動脈攣縮に関してはNTG投与を行った。冠血流遮断時間は最短5秒、最長163秒、中央値55秒であった。死亡や心室細動、急性心筋梗

Table 1 Baseline characteristics.

Characteristics	n=41
Male sex	21 (51%)
Body weight (kg)	10.1 \pm 3.0
Age (m)	33 \pm 17
Status	
post Glenn	10 (24%)
post Fontan	31 (76%)
Diagnosis	
HLHS & variant HLHS	22 (54%)
Asplenia/SV/CAVV	7 (17%)
TA	2 (4.9%)
Polysplenia/SV	2 (4.9%)
DORV/hypo LV	2 (4.9%)
SLV	2 (4.9%)
Others	4 (9.8%)

Data are expressed as number (%) or mean \pm SD.

HLHS: hypoplastic left heart syndrome, SV: single ventricle, CAVV: common atrioventricular valve, TA: tricuspid atresia, DORV: double outlet right ventricle, SLV: single left ventricle, BNP: brain natriuretic peptide.

Table 2 Adverse events.

Event	n (%)	Treatment
ST change	39 (95)	Observation
Decreased blood pressure >15 mmHg	18 (44)	Balloon deflate
Bradycardia >20bpm	5 (12)	Balloon deflate
Coronary spasm	8 (20)	NTG additional infusion
Acute myocardial infarction	0 (0)	
Ventricular fibrillation	0 (0)	

Data are expressed as number (%).

NTG: nitroglycerin

塞といった重篤な合併症を認めず安全に手技を行うことが可能であった。

3) 冠動脈と大血管関係の解剖学的形態

手技上注意すべき冠動脈と大血管関係の解剖学的形態は主に3パターン認めた。血管造影所見の詳細な観察はもちろんだが、事前の造影CTも参考にそれぞれの形態的特徴に合わせたguiding catheterの選択または形成と操作が必要であった。

第一のパターンはHLHSにみられる細いnative aortaとsingle coronary arteryであり、対象症例中24例 (59%)にみられた (Fig. 3)。これらは近位部にguiding catheterをengageすれば、KUDOS™と0.012"GWを操作するだけで左右分枝にアクセス可能であり簡便である反面、guiding catheterを必要以上に深く進めるとすべての冠血流

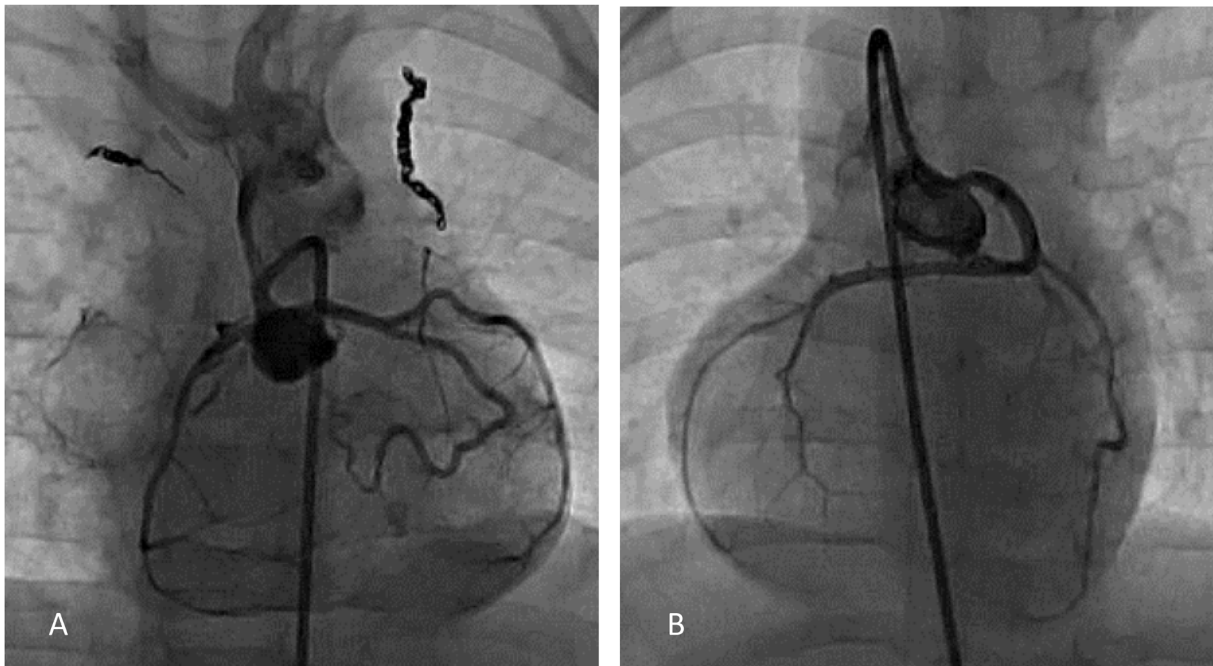


Fig. 3 HLHS and single coronary artery
 A: HLHS, B: c-TGA, MS, PA, single coronary artery. It is not necessary to change the shape of guiding catheter to place KUDOS in right and left coronary arteries.
 HLHS: hypoplastic left heart syndrome, c-TGA: corrected transposition of the great arteries, MS: mitral stenosis, PA: pulmonary atresia.

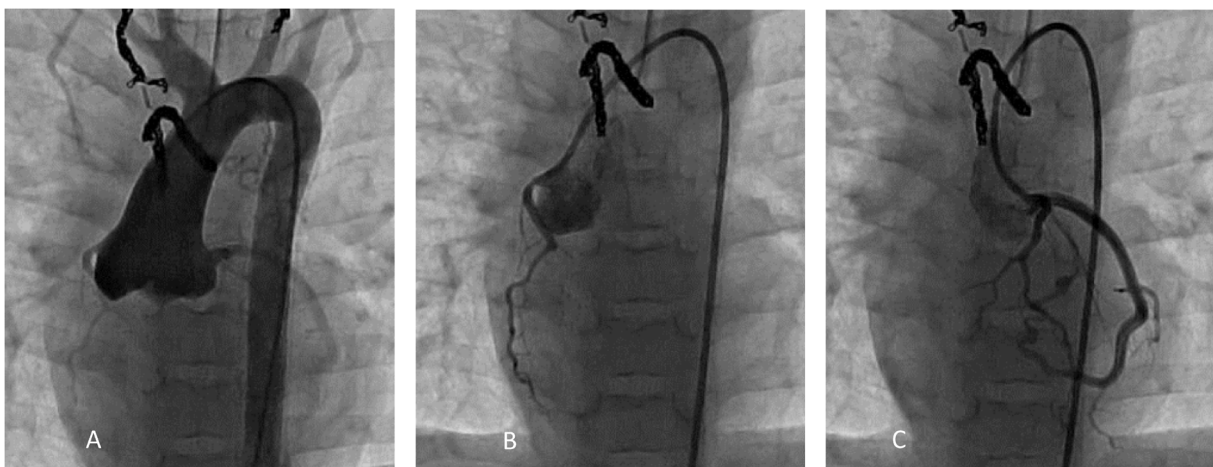


Fig. 4 Large aorta (4 years old, SRV/PA, post Fontan operation)
 A-P view of aortography (A) shows that RCA was far away from LCA. After having infusion at RCA (B), we had to change the shape of guiding catheter to engage LCA(C).
 SRV: single right ventricle, PA: pulmonary atresia, RCA: right coronary artery, LCA: left coronary artery.

が制限されるため、深く留置しないように注意を払った。
 第二のパターンは単心室／肺動脈閉鎖などにみられる拡大した大動脈から左右の冠動脈が別々に起始しているケースであり、7例（17%）が占めていた（Fig. 4）。これらはguiding catheterを左右の冠動脈に別々に挿入するため、形態に合わせてguiding catheterの選択と形成をそれぞれに行う必要があった。

第三のパターンはDamus-Kaye-Stansel（DKS）手術後の

冠動脈であり、10例（24%）が占めていた（Fig. 5）。これらはguiding catheterの位置決めに難渋することが多く、特に肺動脈が前にあり大動脈が後方にある場合には、通常得られるはずの大動脈大弯側のバックアップが得られないため、時には大動脈小弯側でバックアップを得るように形成するなどの工夫を要した。

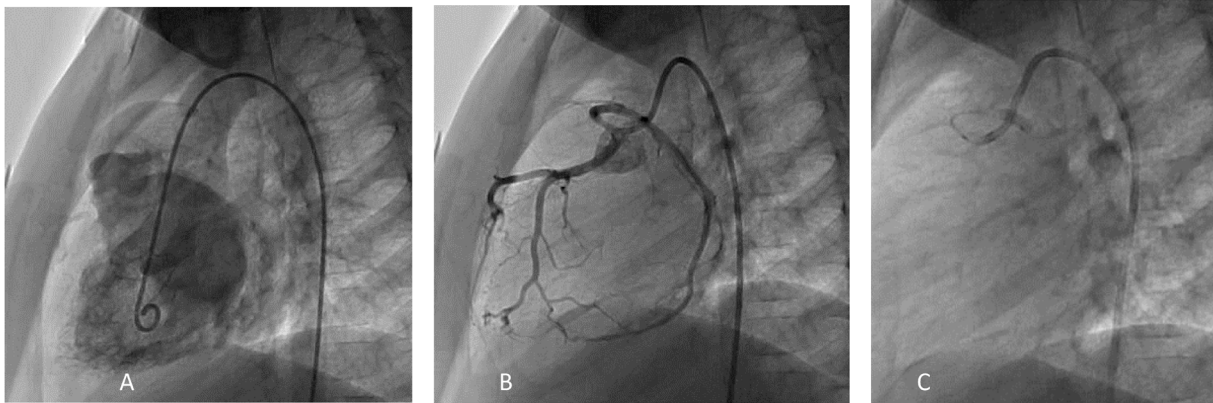


Fig. 5 Post DKS operation (4 years old, Polysplenia/ Dextrocardia/ hypoRV, post Fontan and DKS operation)

Lateral view of left ventriculography (A) showed anterior pulmonary trunk, posterior native aorta, and coronary artery running between the great arteries and we had to manually shape guiding catheter like a Shepherd Hook catheter (B)(C).

DKS: Damus–Kaye–Stansel, RV: right ventricle, Ao: aorta.

4) 治療効果

臨床試験の結果として第1相試験では、すでに報告¹⁾しているように7例のHLHS患者のRVEFがMRIにて 46.9 ± 4.6 から $54.0 \pm 2.8\%$ に有意に改善し、3年が経過しても維持された²⁾。第2相試験は現在解析中である。

考 察

心筋再生医療に用いられる幹細胞は骨格筋芽細胞、骨髄幹細胞、臍帯血幹細胞、末梢血幹細胞、間葉系幹細胞など多岐にわたり、現在まで5,000例以上の幹細胞移植療法が世界で行われている³⁻⁵⁾。2004年にMessinaらは、ヒトの心房・心室組織から接着培養が可能な未分化細胞の分離に成功し、cardiosphereと名づけた⁶⁾。2007年にSmithらは心筋生検から臨床応用可能な充分量の幹細胞を培養する方法を確立し、それら幹細胞をCardiosphere Derived Cells (CDCs)と名づけた⁷⁾。その後の研究でヒトのCDCsは右心系に多く存在し、成人より小児の心筋内に多いこと、小児のCDCsは成人に比し再生能力が高いこと、チアノーゼのある先天性心疾患の小児からも安定して分離・培養できることなどが報告され、その臨床応用が期待されている^{8,9)}。我々はこれら特徴を有するCDCsに着目し本試験に採用したところ、手術時に採取した右心房組織から、術後約4週間あれば 3×10^5 個/kg以上のCDCsを安定して分離・培養することが可能であった。

細胞移植の方法には、経静脈投与、心臓心筋注入、開胸下大動脈注入、経皮的冠動脈注入などの方法があるが、第2期もしくは第3期手術を終えたばかりの小児に再開胸し、幹細胞を移植することは侵襲が大きく、また冠動脈バルーン閉鎖下心筋幹細胞注入が有効であったとの臨床報告もみられるため¹⁰⁻¹³⁾、我々は冠動脈バルーン閉鎖下心筋幹細胞注入を採用した。

比較的大規模な幹細胞経皮的冠動脈注入のランダム化

比較試験として陳旧性心筋梗塞後の成人患者を対象としたSPICIO試験¹⁰⁾とCADUCEUS試験¹¹⁾がある。SPICIO試験ではc-kit陽性のcardiac stem cellを、CADUCEUS試験ではCDCsを用い、梗塞の原因となった冠動脈をそれぞれ3分間と15分間バルーン閉鎖し注入するというもので、前者はLVEF8.2%の改善を、後者ではLVEFの改善は認めなかったが線維化面積の縮小が認められ、どちらも安全に施行できたと報告している。これらの報告はターゲットとしている冠灌流域が梗塞巣であるため、比較的長い冠血流遮断時間でも血行動態への影響が小さかったのではと推測される。一方、我々の症例では石灰化していない冠動脈、梗塞巣ではなく持続的に動き続けている心筋領域をターゲットとしているため、冠動脈バルーン閉鎖による冠血流遮断の血行動態への影響は成人対象と比較して大きかった可能性がある。冠動脈バルーン閉鎖に伴う悪影響を考慮して、我々は第二相試験以降「15mmHg以上の血圧低下や20bpm以上の脈拍低下を認めた場合には緊急でバルーン閉鎖を解除すること」と基準を設け、それを実践することで安全に施行できたことは重要である。

小児患者に対する冠動脈バルーン閉鎖下心筋幹細胞注入の報告としてLimusuwan¹²⁾らは8歳の心筋梗塞後の女兒に対し、自己骨髄幹細胞を経皮的に冠動脈注入している。左冠動脈に留置したOver-the-wireの2.5×12mm冠動脈バルーンを2atm未満に保った状態で3分間拡張し、冠血流を遮断させ、合計20mLの細胞を4回に分けて注入したところ、MRIのLVEFが31.4から47.9%に改善し、線維化の面積が50から41%に減少し、心臓移植を回避したと述べている。Rupp¹³⁾らは4か月から16歳の9例の小児(CHD3例、DCM6例)に対し同じくOver-the-wireの冠動脈治療用バルーン (widths 1.5~2.5mm, lengths 8~20mm)を1~2atmで拡張させ3分間保ち、骨髄幹細胞を経皮的に冠動脈注入した。中等度のST変化は認めたが全例トロポニン

Tが上昇することなく安全に施行でき、3例は心臓移植に、1例は死亡したが、5例は心室駆出率が24%から41%に改善し、NYHA低下やBNP低下を認めたと報告している。Ruppらの報告が小児例での過去最多の報告例であるが、我々は41例の小児例に対して冠動脈バルーン閉鎖下心筋幹細胞注入を行った。

今回の我々の検討においても心室細動や急性心筋梗塞といった重篤な合併症なく安全に施行可能であったということは小児における冠動脈バルーン閉鎖下心筋幹細胞注入の安全性をより実証できたと思われる。

一方でブタを用いた動物実験ではSuzukiらが冠血流を遮断しないGlobal infusionでも、約3倍にCDCsの量を増やせば効果は冠動脈バルーン閉鎖法に劣らないと報告¹⁴⁾している。この方法が臨床的にも確立され、CDCsの量が増えることに伴う有害事象を克服できれば、冠動脈バルーン閉鎖法に関連する危険性がなくなる可能性も期待できる。

手技的な観点から我々は冠動脈と大血管関係の解剖学的形態から3パターンに分類し、細いnative aortaやsingle coronary arteryがみられる第1のパターンが最多にみられたが、これは第1相試験ではHLHSのみが対象疾患であったこと、および第2相試験を含めてもHLHSが最多であるという今回の研究対象の特徴によるものと考えられた。前述したようにguiding catheterの選択や形成にあたり現在は血管造影所見と事前の造影CTを参考に決定している。今回の対象症例では行っていないが、近年先天性心疾患領域での報告¹⁵⁾も増えている3D rotation angiography使用の検討も今後の課題と考えている。

結 論

小児の機能的単心室症41例に対して冠動脈バルーン閉鎖下心筋幹細胞注入を行った。手技中に心電図変化、血圧低下、脈拍低下、冠動脈攣縮は認められたものの、いずれも一過性で回復し、重篤な合併症は認めず、全例で手技を完遂できた。冠動脈バルーン閉鎖下心筋幹細胞注入は機能的単心室症を有する小児においても安全に施行可能である。

本内容は第27回日本 Pediatric Intervention Cardiology 学術集会で2016年1月29日に発表した。

引用文献

- Ishigami S, Ohtsuki S, Tarui S, et al: Intracoronary autologous cardiac progenitor cell transfer in patients with hypoplastic left heart syndrome: The TICAP prospective phase 1 controlled trial. *Circ Res* 2015; 116: 653–664
- Tarui S, Ishigami S, Ousaka D, et al: Transcoronary infusion of cardiac progenitor cells in hypoplastic left heart syndrome: Three-year follow-up of the Transcoronary Infusion of Cardiac Progenitor Cells in Patients With Single-Ventricle Physiology (TICAP) trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2015; 150: 1198–1208, 1208.e1–1208.e2
- Wehman B, Kaushal S: The emergence of stem cell therapy for patients with congenital heart disease. *Circ Res* 2015; 116: 566–569
- Jeevanantham V, Butler M, Saad A, et al: Adult bone marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2012; 126: 551–568
- de Jong R, Houtgraaf JH, Samiei S, et al: Intracoronary stem cell infusion after acute myocardial infarction: A meta-analysis and update on clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 156–167
- Messina E, De Angelis L, Frati G, et al: Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circ Res* 2004; 95: 911–921
- Smith RR, Barile L, Cho HC, et al: Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation* 2007; 115: 896–908
- Tateishi K, Ashihara E, Honsho S, et al: Human cardiac stem cells exhibit mesenchymal features and are maintained through Akt/GSK-3beta signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352: 635–641
- Mishra R, Vijayan K, Colletti EJ, et al: Characterization and functionality of cardiac progenitor cells in congenital heart patients. *Circulation* 2011; 123: 364–373
- Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, et al: Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): Initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet* 2011; 378: 1847–1857
- Makkar RR, Smith RR, Cheng K, et al: Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): A prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet* 2012; 379: 895–904
- Limsuwan A, Pienvichit P, Limpijankit T, et al: Transcoronary bone marrow-derived progenitor cells in a child with myocardial infarction: First pediatric experience. *Clin Cardiol* 2010; 33: E7–E12
- Rupp S, Jux C, Bonig H, et al: Intracoronary bone marrow cell application for terminal heart failure in children. *Cardiol Young* 2012; 22: 558–563
- Suzuki G, Weil BR, Leiker MM, et al: Global intracoronary infusion of allogeneic cardiosphere-derived cells improves ventricular function and stimulates endogenous myocyte regeneration throughout the heart in swine with hibernating myocardium. *PLoS ONE* 2014; 9: e113009
- Berman DP, Kahn DM, Gutierrez Y, et al: The use of three-dimensional rotational angiography to assess the pulmonary circulation following cavopulmonary connection in patients with single ventricle. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 80: 922–930