

TCPC 後遠隔期のうっ血性肝障害の 1 例

山本 浩一, 本村 秀樹, 森内 浩幸

長崎大学病院小児科

Key words:

single ventricle, total cavopulmonary connection (TCPC), congestive liver injury

A Case of Congestive Liver Injury as a Late Sequela of TCPC

Hirokazu Yamamoto, Hideki Motomura, and Hiroyuki Moriuchi

Department of Pediatrics, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan

A 10-year-old girl was reassessed for detailed cardiovascular problems. She underwent an extracardiac total cavopulmonary connection (TCPC) at 4 years of age, following staged operations with banding of pulmonary artery and bidirectional Glenn anastomosis for single ventricle. She had been on anticoagulant therapy after TCPC. She did not have any apparent cardiovascular problem except malaise upon exercise. Blood studies did not show elevation of liver enzymes, but an enhanced CT scan revealed heterogeneous hepatic parenchymal enhancement, multiple hypervascular nodules in the liver, and splenomegaly, which suggested progression to congestive liver injury. The central venous pressure was 14 mmHg, which was slightly high for Fontan circulation. But angiography did not show any remarkable blood flow congestion or thrombosis around the conduit. Congestive liver injury should be considered as a late complication of right heart bypass surgery including TCPC that warrants careful observation and prompt therapy.

要 旨

症例は単心室に対し肺動脈絞扼術、両方向性 Glenn 手術の段階手術を経て 4 歳時に心外導管型上下大静脈肺動脈吻合術 (extra cardiac TCPC) を施行された女児である。以後抗凝固療法を継続し、運動時倦怠感を感じる以外は循環器系に大きな問題はなかった。10 歳時に再評価を行ったところ、血液検査で肝逸脱酵素の上昇はなかったが、造影 CT 検査では肝臓の造影効果がまだらで、複数の過形成結節と思われる病変が認められた。脾臓腫大も認め、うっ血性肝障害が示唆された。中心静脈圧は 14 mmHg で Fontan 循環としてやや高値であったが、造影検査上グラフィト前後の血流うっ滞は著明でなく、血栓も認めなかった。右心バイパス手術後は TCPC 例においても遠隔期での肝臓障害を念頭に置いて経過を追う必要があると思われた。

はじめに

二心室修復が困難な複雑心奇形も、Fontan 手術およびその改良型の上下大静脈肺動脈吻合術 (total cavopulmonary connection: TCPC) が行われるようになり、小児期における生命予後、QOL は改善した。しかし、これらの右心バイパス手術では肺循環に駆動ポンプを有さない特異な循環状態となるため、慢性的な右心系のうっ血が問題になる。その結果、遠隔期の患者では不整脈、蛋白漏出性胃腸症、浮腫、血栓症などの合併症が見られる¹⁾。TCPC は、特に心外導管型 (extra cardiac) では静脈還流に右心房を介さないために従来からの Fon-

tan 手術よりうっ血が起きにくいとされている²⁾。しかしわれわれは TCPC 後 6 年の遠隔期に特異な画像所見と検査所見を認め、うっ血性肝障害が明らかになった女児例を経験したので報告する。

症 例

1. 症例
10 歳、女児。
2. 家族歴
父親、腎臓癌手術にて再発なし。

平成 20 年 10 月 6 日受付 別刷請求先: 〒 857-4404 長崎県南松浦郡新上五島町青方郷 1549-11
平成 21 年 12 月 1 日受理 上五島病院 山本 浩一

3. 現病歴

在胎 37 週 1 日, 出生体重 2,950 g であった. 3 生日にチアノーゼに気づかれ, 心臓超音波検査にて単心室と診断された. 内臓心房錯位の併発は認められなかった. 生後 1 カ月で他院に入院となり, 心房中隔裂開術(BAS)および肺動脈絞扼術を施行され退院した. さらに 2 歳 11 カ月時に両方向性 Glenn 手術, 4 歳 11 カ月時に気管支動脈の塞栓術を施行され, その後 TCPC(下大静脈-肺動脈 GoreTex グラフトによる心外導管)および心房中隔欠損(ASD)拡大術を施行された. その後は warfarin による抗凝固療法および少量の利尿薬投与を継続された. 6 歳時から当科で経過観察となった. 激しい運動は避けているが, 時折倦怠感を感じる状態である. 今回病状の再評価が必要と考え精査目的で入院となった.

4. 既往歴

5 歳時に細菌性腎炎に罹患した. その後腎機能は回復し後遺症は残さなかった. 同時期に, 頭部造影 CT 検査にて左内頸動脈の無形成などの脳血管異常を指摘された.

5. 入院時現症

身長 148 cm, 体重 45 kg. 血圧 108/70 mmHg, 心拍数 80 bpm. 経皮的動脈血酸素飽和度 94%. 結膜に貧血や黄疸を認めなかった. 頸静脈怒張もなかった. 胸部聴診所見で II 音が単一であるが, 心雑音は聴取しなかった. また呼吸音に異常を認めなかった. 腹部はわずかに膨満気味で肝臓を 2 横指弾性軟に触知したが, 圧痛は認めなかった. 下肢に浮腫を認めなかった.

6. 検査所見

血液検査(Table 1)にて AST と ALT は正常範囲内で, ビリルビン値上昇や低蛋白血症も認めなかった. BNP 13.8 pg/ml も正常で, 凝固機能は PT-INR 1.39 と抗凝固療法を反映して延長していた. D-dimer 0.5 $\mu\text{g/ml}$ と血栓形成傾向はなかった. 肝炎ウイルスについては HBs 抗原, HCV 抗体はともに陰性であった. 胸部 X 線写真では, 心胸郭比 51% で肺うっ血を認めなかった. 心電図検査では, 75 bpm の洞調律で PQ 間隔, QRS 幅は正常で心室肥大を認めなかった.

造影 CT 検査(Fig. 1)で, TCPC 導管や肺動脈内に明らかな血栓はなく, 肺血流は良好と考えられた. 肝臓は右葉が萎縮し左葉が腫大して, 造影効果はまだらで, 過形成結節と思われる複数の濃染する腫瘤を認めた. 脾臓は腫大していた.

心臓カテーテル検査で, 心室収縮機能は駆出率 80% と良好であった. 軽度の僧帽弁閉鎖不全を認めたが,

Table 1 Blood examination

WBC	8,800 / μl	Na	138 mEq/l
Hb	16.3 g/dl	K	4.6 mEq/l
Hct	48.7%	Cl	106 mEq/l
Plt	16.8 $\times 10^4$ / μl	BUN	10 mg/dl
PT-INR	1.39	Cr	0.58 mg/dl
APTT	35.0 sec	AST	24 IU/l
D-dimer	0.5 $\mu\text{g/ml}$	ALT	28 IU/l
BNP	13.8 pg/ml	T-bil	0.8 mg/dl
CRP	0.05 mg/dl	TP	8.0 g/dl
		Alb	4.5 g/dl

大動脈弁および右側大動脈弓以外の大動脈の異常はなかった. また気管支動脈などの肺への側副血行路は明らかでなかった. 右心系では, 下大静脈および肺動脈に血栓はなく(Fig. 2), 平均中心静脈圧は 14 mmHg, 肺動脈圧, 肝静脈楔入圧も同様に 13~14 mmHg と TCPC 循環としてはやや高値であった. 肺動脈楔入圧は 9 mmHg と正常で, 右左シャント血流はなかった.

7. 治療経過

以上から TCPC 循環は比較的良好に成立していると考えた. 一方, 肝臓に関しては慢性的な右心系のうっ血の影響による肝障害と診断した. 血栓症の危険はあるので, warfarin による抗凝固療法を継続し, 今後の長期的心負荷低減のために ACE 阻害薬の投与を開始した. 利尿薬は, 右心系うっ血の軽減を期待して増量した.

その後中等度以上の運動を禁止として 1 年間経過を観察したところ, 心臓や肝臓由来と思われる症状は認められなかった. 1 年後の血液検査でやはり AST, ALT は正常範囲内で, ビリルビン値の上昇は認めないが, IV 型コラーゲン精密測定で 221 ng/ml(正常値 140 以下)と高値であった. また, 肝臓の造影 CT では, 造影された腫瘤はわずかに増大していた.

考 察

Fontan 手術後は, 特異的循環動態のため慢性的な右心系のうっ血を来す. その結果, 蛋白漏出性胃腸症, 浮腫, 血栓症などが従来問題となっていたが, 1980 年代の Lemmer らの報告以降, 長期観察例が増加するに伴い肝障害の報告が増えてきた³⁾.

一部には輸血によるウイルス性肝炎の影響もあるが, 最近の多くの症例は Fontan 循環に伴う中心静脈圧の慢性的増大とそれによる下大静脈および肝静脈のうっ血に起因すると考えられる. その数は, 手術後経

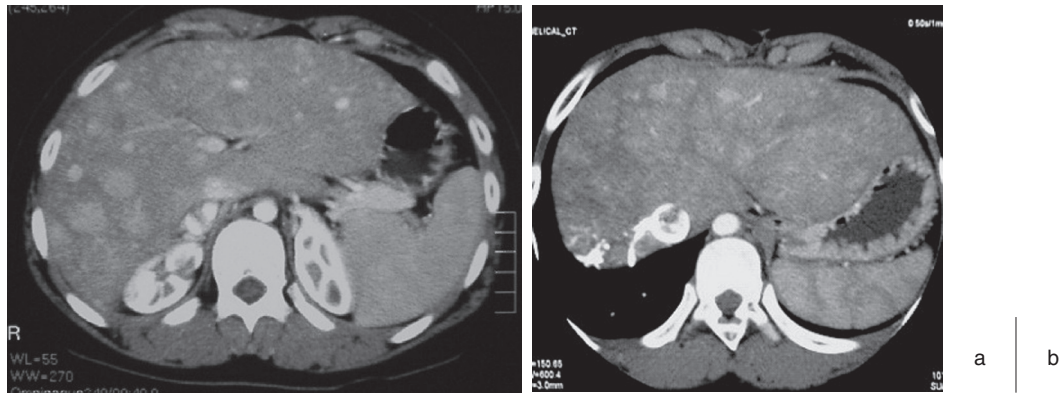


Fig. 1 Enhanced CT image.

a: Multiple hypervascular nodules are seen in bilateral lobes of the liver.

b: Heterogenous hepatic parenchymal enhancement, designated as "pseudolobules", is shown.

年的に増加するとの報告がある^{4, 5)}。

Ghaferi らは、Fontan 手術後数時間から最長 18 年後にさまざまな原因で死亡した 9 例の剖検例で肝臓の病理学的検討を行った⁶⁾。慢性受動性うっ血は 7 例(術後数時間～18 年)に、うっ血性肝硬変は 4 例(術後 4～18 年)に認められ、右房圧と慢性受動性うっ血の範囲に明らかな相関を認めた。術後長期例では腫瘍性病変の合併もあり、うっ血性肝硬変を起こした症例中術後 9 年の 1 例に肝腺腫を認め、また別の術後 18 年に肝細胞癌を合併した 1 例を報告している。また、Kiesewetter らは Fontan 術後遠隔期に extracardiac TCPC 術への変換のため紹介されてきた 12 例(15.8～43.4 歳)で、肝障害を組織学および画像的に検討した。彼らの報告によると、うっ血性肝硬変は 7 例で認められ、うち胃食道静脈瘤を 4 例、画像上過形成結節を 2 例に認めた。中心静脈圧は肝硬変例で 16.4 ± 6.1 mmHg あったが、非肝硬変例では 11.3 ± 2 mmHg と差を認めた⁵⁾。本邦からは、池本らの Fontan 手術 14 年後にうっ血性肝硬変を来した症例の報告⁷⁾があるが、検索した限りではまとまった報告は少ない。

最近の多くの Fontan 手術例では、自験例のように TCPC が採用されるようになり遠隔期での静脈系のうっ血が回避されることが期待されている。しかし自験例では、同手術後 6 年でうっ血性肝障害が明らかになった。自験例は心不全症状もなく、チアノーゼ所見も認めなかった。また血液検査上肝酵素の上昇もなく良好な経過が示唆されたが、造影 CT 検査で肝臓の造影効果はみだらで、複数の過形成結節と思われる造影された腫瘤を認め、脾臓は腫大していたことから、うっ血性肝障害と診断した。組織検査は施行していないため、現段階で肝硬変と診断してはいないが、肝線

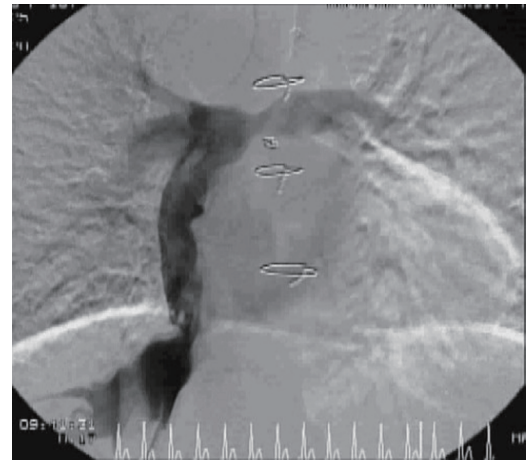


Fig. 2 IVC angiogram shows preserved blood flow to pulmonary arteries via extracardiac conduit without apparent congestion or thrombosis.

維化マーカーである IV 型コラーゲン精密測定は高値で、線維化は進行しているものと考えた。心臓カテーテル検査のデータおよび右心造影所見に血流うっ滞や血栓などの問題なく TCPC 循環として良好な経過と考えられたが、やや高値の 14 mmHg であった中心静脈圧が 6 年にわたって継続したことが、うっ血性肝障害発症の一因となったと考えざるを得ない。TCPC に関する歴史は浅く、同手術施行症例の長期遠隔例はまだ多くないこともあり、中心静脈圧の高さや術後の経年時間がうっ血性肝障害の発生に及ぼす影響については不明な点が多く、今後の検討が待たれる。

また自験例では、造影 CT 検査にて濃染する複数の過形成結節を認めた。組織検査は施行していないが、この過形成結節の組織としてわれわれは限局性結節性過形成(focal nodular hyperplasia : FNH)に相当するも

のでないかと考えた。FNHの成因として血栓形成等の血管血流異常を原因とした肝実質における限局性の虚血性障害に対する代償性再生(過形成)説が有力視されている⁸⁾。前述のように、Fontan循環では右心系駆動ポンプの欠損から慢性的肝うっ血が起き、肝全体のドレナージが持続的に障害されている。その結果、慢性的に門脈血の流入が減少した状態にあると考えられる。こうした肝内血行動態の変化がFNH様の過形成結節を生じたものでないかと推察された。FNHはFontan手術例と同じくうっ血性肝硬変を来すBudd-Chiari症候群の組織検査などでも報告がある。通常は1~2 cm以下であるが肝硬変において見られる他の再生結節より大きく⁹⁾、病状が改善しない限り進行し、そこを母地として肝細胞癌が発生することもある¹⁰⁾。Fontan手術後のうっ血性肝障害においても肝細胞癌の合併が報告されており、注意深い経過観察が必要になる。

したがって今後は、自験例も含めTCPC遠隔期の症例はうっ血による肝線維化の進行による肝硬変症状の出現や肝細胞癌の発症のリスクを考え、観察加療していくことが重要である。血液検査では、肝トランスアミナーゼ値は変動が少なく、抗凝固療法中のためプロトロンビン時間など凝固マーカーも有用な指標にならない。コリンエステラーゼ、アルブミン値などの肝予備能、血中IV型コラーゲン、ヒアルロン酸などの肝線維化指標を観察していく必要がある。画像所見では腹部超音波検査の有用性の報告もあるが¹¹⁾、本例では癒着などによる描出能の問題から、FNH様病変を含め超音波検査による方針決定には限界があった。TCPC例では、本例のような術後癒着や無脾症、対称肝などの内臓心房錯位の併発例もあり、超音波検査による肝画像評価には限界があるかもしれない。造影検査を含めたCTやMRI検査によって、癌化を含めた肝組織性状の変化に注意していく必要があると思われる。生検による組織検査は、自験例を含め多くの症例で抗凝固療法がなされていること、肝内病変が均一でないことから、一般的には行われていない。

現在、画像検査で肝うっ血が疑われた症例に対する遠隔期での治療にコンセンサスはない。血栓症など導管機能不全があれば、外科的介入の可能性があるが、内科的薬物療法に関してはbosentan, sildenafil¹²⁾等の肺血管拡張薬、酸素療法等によるうっ血軽減は有用かもしれないが確立されたものではなく、今後の検討が待たれる。また、長期的な肝病変の進行例では心臓、肝臓移植も検討を要することになる¹³⁾。自験例においては、ACE阻害薬投与の開始、利尿薬の増量で経過を見ていくこととしている。

結 語

TCPC術後6年の遠隔期にうっ血性肝障害を認めた症例を報告した。今後は従来からのFontan手術と同様、TCPC例でも非生理的肝循環の結果、うっ血性肝障害は起こり得ると考えて、注意深く診療に当たる必要があると思われた。そのための遠隔期での画像的検査法や、うっ血性肝障害例での治療法の検討を行う必要があると考えられた。

【参考文献】

- 1) Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, et al: Five- to fifteen-year follow-up after Fontan operation. *Circulation* 1992; **85**: 469-496
- 2) Amodio A, Galletti L, Marianeschi S, et al: Extracardiac Fontan operation for complex cardiac anomalies: seven years' experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; **114**: 1020-1030
- 3) Lemmer JH, Coran AG, Behrendt DM: Liver fibrosis (cardiac cirrhosis) five years after modified Fontan operation for tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; **86**: 757-760
- 4) Friedrich-Rust M, Koch C, Rentzsch A, et al: Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with Fontan circulation using transient elastography and biochemical fibrosis markers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **135**: 560-567
- 5) Kiesewetter CH, Sheron N, Vettukattill JJ, et al: Hepatic changes in the failing Fontan circulation. *Heart* 2007; **93**: 579-584
- 6) Ghaferi AA, Hutchins GM: Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: Chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **129**: 1348-1352
- 7) 池本裕実子, 藤井喜充, 荻野廣太郎, ほか: 単心室に対するFontan術後に合併した肝硬変の1例. *日児誌* 2007; **111**: 55-59
- 8) Wanless IR, Mawdsley C, Adams R: On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985; **5**: 1194-1200
- 9) Ibarrola C, Castellano VM, Colina F: Focal hyperplastic hepatocellular nodules in hepatic venous outflow obstruction: a clinicopathological study of four patients and 24 nodules. *Histopathology* 2004; **44**: 172-179
- 10) Petsas T, Tsamandas A, Tsota I, et al: A case of hepatocellular carcinoma arising within large focal nodular hyperplasia with review of the literature. *World J Gastroenterol* 2006; **28**: 6567-6571
- 11) 神谷一郎, 新垣義夫, 越後茂之, ほか: フォンタン術後例におけるうっ血肝および肝硬変—腹部エコーによる検討—. *Jpn Circ J* 1997; **61**: 240
- 12) Giardini A, Balducci A, Specchia S, et al: Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J* 2008; **29**: 1681-1687
- 13) Hsu RB, Lin FY, Chou NK, et al: Heart transplantation in patients with extreme right ventricular failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; **32**: 457-461