

Fontan 手術後遠隔期の肝障害

自治医科大学附属さいたま医療センター小児科
市橋 光

Fontan 手術は、単心室型先天性心疾患の生命予後や QOL を著しく改善させたが、その特徴的循環のために、低心拍出・心不全、不整脈、血栓による塞栓症、蛋白漏出性胃腸症、肝機能障害、側副血行路や肺動静脈瘻の発達、右心房拡大、plastic bronchitis など、さまざまな長期合併症が報告され始めている。肝機能障害の病態は、Fontan 循環では心室から肺動脈へ血液が駆出されず、心房と心室の協調運動もないため、中心静脈圧の上昇や慢性的な静脈での血液うっ滞が起こることに起因する。中心静脈圧の上昇は肝うっ血、門脈圧亢進、門脈血流の低下を来し、慢性の肝障害を来すと考えられる。これらの特徴的な循環と、それに先立つ長期的に存在した低酸素血症は、肝細胞障害のリスクファクターである。

肝臓の組織変化について、いくつかの報告がある。循環不全で認められる肝組織の異常には、慢性受動性うっ血と肝小葉の中心静脈周囲の壊死がある。慢性受動性うっ血は右心不全の結果であるが、組織学的には疾患の初期段階である。初期には類洞の拡大、実質の萎縮、進行性の類洞コラーゲン沈着で始まり¹⁾、長期間続くうっ血により、びまん性の類洞線維化や肝硬変に進行性に変化していく。肝小葉の中心静脈周囲の壊死は、心拍出量の低下から肝血流量が減少し、肝臓への酸素供給が低下した結果と考えられ、その後、肝線維化を来すといわれている²⁾。Lemmer らの Fontan 手術後 5 年で発症したうっ血性肝硬変の 1 例では、中心静脈周囲に放射状の線維化、中心静脈間の線維性隔壁の形成、類洞の著明な拡大がみられている³⁾。Ghaferi らの Fontan 術後 9 例の剖検では、7 例に慢性受動性うっ血がみられているが⁴⁾、そのうち術後 4~18 年の 4 例でうっ血性肝硬変がみられ、術後 9 年の 1 例に肝腺腫を、術後 18 年の 1 例に肝細胞癌の合併が認められている。

Fontan 手術の術式、術後罹患年数、心機能、中心静脈圧上昇がどのように肝障害に影響するかの検討も行われ始めている。

Fontan 手術は右心耳と肺動脈を吻合する atriopulmonary connection (APC) と上大静脈と下大静脈を肺動脈につなぐ total cavopulmonary connection (TCPC) に大別され、後者には心内導管を用いる lateral tunnel 法と心外導管を用いる extracardiac conduit 法がある。APC 後の患者で右房拡大が不整脈や血栓の原因になったり、右房拡大による右肺静脈狭窄・閉鎖が起こったり、右房拡大による血流エネルギー損失が低心拍出の原因と推論された場合は、TCPC への変換 (TCPC conversion) が考慮される。TCPC conversion では、より低い体静脈圧⁵⁾と心房収縮時の肝静脈への逆流がなくなること⁶⁾が示されている。そのため、最近の多くの Fontan 手術例では、TCPC が採用されるようになった。しかし、TCPC 術後の患者でも平均中心静脈圧は正常の 3, 4 倍となり^{7, 8)}、これは慢性肝障害をもたらすと考えられている⁹⁾。

Kiesewetter らの報告¹⁾では、肝硬変の程度は肝静脈圧と Fontan 術後期間に対し、正の相関を示した。一方、著明な組織変化にもかかわらず、INR や第 V 因子のような合成肝機能のマーカーはほんのわずか悪化しただけであり、観察された形態変化と関連しなかった。Camposilvan らの報告¹⁰⁾では、肝障害の重症度と患者の年齢、手術時年齢、術後フォロー期間、残存左右心室、手術法、蛋白漏出性胃腸症との関係はなかったが、凝固異常と肝疾患スコアは心係数と負の相関を示した。心拍数とも弱い相関があり、Fontan 術後の肝血流の減少が肝障害の一因であることを示唆した。Fontan 術後は、安静時の拍出量が 2~2.5 l/min/m² と低下している。体循環心室機能として、駆出率などの収縮機能は術前の状態を反映し低下しているものが多く¹¹⁾、慢性的な前負荷の減少は心室コンプライアンスの悪化を招き、拡張機能も障害される¹²⁾。

画像診断では、造影 CT の有用性が報告されている。Kiesewetter らの報告¹⁾では、帯状の造影パターンは肝静脈圧が低く肝硬変を認めない患者の特徴であり、高度な肝硬変を有する患者では認められなかった。網状の造影パターンは、組織学的な癒痕の範囲や線維化の程度と関係していた。また、肝静脈圧の高い患者で再生結節を認め、その後の肝細胞癌の発生が危惧された。結節や肝硬変の診断に超音波検査も有用であるが、線維化の評価を行う新しい技術である elastography が用いられた報告もある¹³⁾。elastography の手法は、体表から静圧を加えたとき

の組織の変化率, つまり歪み分布の画像化を行ったものである。線維化だけでなく, 良・悪性の鑑別ができる可能性もある。彼らは Fontan 術後の有意な肝線維化は, 術後5年以降に増加することを示した。

血液検査では, 約半数に肝逸脱酵素の上昇, ビリルビンや γ GTP 上昇などの肝機能異常がみられる¹⁴⁾が, 必ずしも組織学的変化を反映しない¹⁾。

山本論文でも指摘しているように, 血液検査では肝逸脱酵素や凝固マーカーだけではなく, 肝予備能や線維化指標の検査が重要と思われる。画像診断も積極的に行い, 再生結節が認められた場合は, 癌化の可能性を考慮してさらに注意深い観察が必要となる。6カ月ごとの α フェトプロテイン測定と超音波検査で注意深くモニターし, MRI や造影 CT による定期的検査, 大きな部位や腫大傾向を示す場合は生検を考慮する必要がある¹⁵⁾。

Fontan 術後の肝障害を予防するためには, 肝うっ血に対する治療が必要であるが, 確立した方法はない。血管拡張薬はうっ血を軽減するかもしれないし, 近年用いられているシルデナフィルやボセンタンが肺血管抵抗を軽減し, Fontan 循環において肝還流圧を低下させる可能性も考えられる。

Fontan 術後遠隔期の肝機能障害に関する危険因子, 長期予後はいまだ不明であり, 経過観察や治療のガイドラインを確立する必要がある。そのためには, 山本論文のような症例を蓄積し, さらなる臨床的解析が望まれる。

【参考文献】

- 1) Kiesewetter CH, Sheron N, Vettukattill JJ, et al: Hepatic changes in the failing Fontan circulation. *Heart* 2007; **93**: 579–584
- 2) Narkewicz MR, Sondheimer HM, Ziegler JW, et al: Hepatic dysfunction following the Fontan procedure. *J Pediatr Gastro Nutr* 2003; **36**: 352–357
- 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) 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
- 5) Yoshikawa Y, Uemura H, Yagihara T, et al: Functional status in adolescents and adults with Fontan circulation. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **50**: 141–145
- 6) Hsia TY, Khambadkone S, Redington AN, et al: Effects of respiration and gravity on infradiaphragmatic venous flow in normal and Fontan patients. *Circulation* 2002; **102** (Suppl 3): 48–53
- 7) Kauliz R, Luhmer I, Bergmann F, et al: Sequelae after modified Fontan operation: postoperative haemodynamic data and organ function. *Heart* 1997; **78**: 154–159
- 8) Stamm C, Friehs I, Mayer JE Jr, et al: Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; **121**: 28–41
- 9) Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, et al: Heart disease affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000; **140**: 111–120
- 10) Camposilvan S, Milanesi O, Stellin G, et al: Liver and cardiac function in the long term after Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2008; **86**: 177–182
- 11) Akagi T, Benson LN, Green M, et al: Ventricular performance before and after Fontan repair for univentricular atrioventricular connection; angiographic and radionuclide assessment. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 920–926
- 12) Cheung VF, Penny DJ, Redington AN: Serial assessment of left ventricular diastolic function after Fontan procedure. *Heart* 2000; **83**: 420–424
- 13) 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
- 14) Chaloupecky V, Svobodova I, Hadacova I, et al: Coagulation profile and liver function in 102 patients after total cavopulmonary connection at mid follow up. *Heart* 2005; **91**: 73–79
- 15) Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; **42**: 1208–1236