

Fontan 術後の肝硬変、肝細胞癌について

大阪市立総合医療センター・小児医療センター小児循環器内科
村上 洋介

Fontan 手術は、近年わが国で年間 400 件を超えて行われ、全体の手術死亡率は 2% 台と大変良くなってきている¹⁾。しかし、Fontan 手術は“perfect”に行っても curative ではなく palliative であると Fontan 自身をして言わしめた術後の問題が残されている。そのおもなものは血栓塞栓症、不整脈、心室機能障害、低酸素血症、蛋白漏出性胃腸症などであったが、肝硬変、肝細胞癌という問題が新たに浮上してきた。山本論文はそれに関する症例報告である。そこで、肝硬変、肝細胞癌の問題について考察してみたい。

肝障害については、以前より報告はあったものの強い関心を集めていたとは言えない。それが、2005 年の Ghaferi らによる心臓性肝硬変とそれを基盤として発生した肝細胞癌合併例の報告を受けて今日大きな関心事となっている²⁾。Ghaferi らは、Fontan 手術後 2, 3 時間から 18 年で死亡した 9 例の肝臓の剖検所見を報告した。術後 4 年以上生存した 4 例では、肝実質細胞の萎縮と類洞の拡大、中心帯の重度線維化からなる慢性受動性うっ血とともに全例肝硬変がみられ、9 年生存した 1 例ではそのうえに肝細胞腺腫、18 年生存した 1 例では肝細胞癌がみられたというもので、24 歳の肝細胞癌合併例は腫瘍破裂による出血が死因となっていた。それに先立ち、1983 年、Lemmer らは RA-RV conduit による修正 Fontan 手術の 5 年半後に行われた肝生検で重度の肝線維症がみられた 15 歳の少女を報告している³⁾。すべての肝小葉の中心帯が星状の線維組織に置き換わり、類洞は著明に拡大、中心帯の硬化は、他の中心帯へと不規則な band でつながり心臓性肝硬変の特徴を示していたというものである。この少女の術後の平均右房圧は 15~17 mmHg であった。2007 年、Kiesewetter らは心外導管型 Fontan 手術に変換するために紹介されてきた Fontan 術後経過不良の 12 例について心臓カテーテル検査と同時に肝生検を行い、造影 CT 所見を含めてその結果を報告している⁴⁾。年齢は 15~43 歳、平均 24.6 歳。Fontan 術後経過年数は 6~26 年、平均 14.1 年である。全例に、肝実質の萎縮と類洞の拡大、類洞へのコラーゲンの沈着があり、7 例に肝硬変がみられた。肝硬変の程度は肝静脈圧と正の相関があり、肝線維化の程度は Fontan 循環の期間と正の相関があったという。肝硬変 7 例の肝静脈圧は、平均 17.7 mmHg (10~30 mmHg)、肝硬変のなかった 4 例の肝静脈圧は平均 11 mmHg (9~12 mmHg) であった。肝硬変を示した 7 例のうち 4 例は胃食道静脈瘤を伴っていた。また 2 例は造影 CT の動脈相で血管の豊富な再生結節を認め、肝細胞癌への進展が危惧されるとしている。

これらの報告からわかることは、Fontan 術後の経過不良例や術後体静脈圧の高い例で、4~5 年以上経過すると肝硬変になり得、さらに長期では肝細胞癌に進展する可能性があるということである。しかし、Fontan 術後患者全体における肝硬変の頻度、重症度、その発症規定因子について正確なことはわかっていない。日本小児循環器学会研究委員会のアンケート調査では、72 施設で管理されていた約 2,700 例の Fontan 術後患者のうち 21 例 (0.8%) が肝硬変、5 例 (0.2%) が肝細胞癌と診断され、肝硬変または肝細胞癌に関連した死亡が 5 例 (0.2%) あったという⁵⁾。しかし、これは画像診断を十分に行ったうえでの結果ではない。積極的に画像診断を行った場合、組織学的裏付けはないが、肝硬変は 5~8% と報告されている⁶⁻⁸⁾。

肝静脈圧上昇による肝うっ血が肝線維化の要因であることに疑いの余地はないが、Fontan 術後としては比較的良好と考えられる 10 mmHg 程度の静脈圧でも肝硬変の報告がある^{4, 9)}。肝静脈圧がいくらならどれくらいリスクがあり、いくらなら大丈夫と言えるのか、あるいは言えないのかは不明である。うっ血性心不全による肝障害は、1) 肝血流低下による酸素供給の低下、2) 肝静脈圧上昇による肝細胞の萎縮、類洞周囲の浮腫、それらによる細胞レベルの低酸素、3) 動脈血酸素飽和度低下による肝細胞の低酸素が組み合わさった形で関与していると言われる¹⁰⁾。心拍出量や動脈血酸素飽和度という観点からの考察も必要であろう¹¹⁾。

診断については種々の肝線維化マーカーの測定が試みられているが、Fontan 術後の多くは正常値を超えており、肝硬変例でむしろ低値を示しているなど、血液生化学検査は現在のところ決め手に乏しく、超音波、CT、MRI などの検査による積極的な画像診断が必要と思われる⁷⁾。

肝硬変は慢性肝疾患における肝線維化が高度に進展した末期像である。肝線維化に関しては、Fontan 術後患者

の70~90%に肝線維化徴候がみられるという報告がある¹²⁾。肝線維化は、細胞外マトリックスの産生と分解の動的プロセスの不均衡により生じ、ある程度までは可逆性である。肝線維化と発癌との直接関係は不明であるが、肝線維化の進行が発癌リスクを高くすることは知られており、線維化の抑制に努めることは、癌化阻止の観点からも大切と思われる。肝線維化には類洞のDisse腔にある肝星細胞の活性化が中心的役割を演じ、PDGF(platelet-delivered growth factor)、VEGF(vascular endothelial growth factor)、TGF- β などが関与している^{13, 14)}。アンジオテンシンIIは、VEGF誘導作用をもつとともにおもに1型受容体を介して活性化肝星細胞に作用し肝線維化を促進することが明らかとなり、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体遮断薬の効果が報告されている^{14, 15)}。しかし、一方で線維化が進行した状態では効果も限定的である可能性が指摘されている¹⁴⁾。Fontan術後経過不良例や術後体静脈圧の高い例のみならず、Fontan術後の多くで積極的に使用していくことを考慮してよいかもしれない。

【参考文献】

- 1) Ueda Y, Fujii Y, Kuwano H: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2007, annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **57**: 488-513
- 2) 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
- 3) Lemmer JH, Coran AG, Behrendt DM, et al: Liver fibrosis (cardiac cirrhosis) five years after modified Fontan operation for tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; **86**: 757-760
- 4) Kiesewetter CH, Sheron N, Vettukattill JJ, et al: Hepatic changes in the failing Fontan circulation. *Heart* 2007; **93**: 579-584
- 5) 豊田智彦, 赤木禎治, 越後茂之, ほか: フォンタン術後遠隔期にみられる肝障害の実態調査—生化学的所見による検討とアンケートによる全国調査—. *日小循誌* 2009; **25**: 327
- 6) 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**(Suppl I): 240
- 7) 田中靖彦, 北村則子, 増本健一, ほか: Fontan手術後遠隔期に発生した肝硬変. *日小循誌* 2009; **25**: 326
- 8) 都間佑介, 太田宇哉, 西原栄起, ほか: Fontan術後のうっ血性肝障害. *日小循誌* 2009; **25**: 480
- 9) 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
- 10) Dunn GD, Hayes P, Breen KJ, et al: The liver in congestive heart failure: a review. *Am J Med Sci* 1973; **265**: 174-189
- 11) 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
- 12) 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
- 13) Friedman SL: Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; **275**: 2247-2250
- 14) 吉治仁志, 野口隆一, 福井 博: レニン・アンジオテンシン系阻害薬. *肝胆膵* 2008; **57**: 313-321
- 15) Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, et al: Renin-angiotensin system inhibitors as therapeutic alternatives in the treatment of chronic liver diseases. *Curr Med Chem* 2007; **14**: 2749-2754