

< 症 例 >

急性带状肝細胞壊死を合併した先天性心疾患の乳児 2 例

(平成 11 年 11 月 8 日受付)

(平成 12 年 3 月 6 日受理)

山梨医科大学小児科

北野 正尚 杉山 央 矢内 淳 駒井 孝行
丹 哲士 角野 敏恵 中澤 眞平

key words : 虚血性肝障害, 带状肝細胞壊死, 先天性心疾患, 循環ショック, 鬱血性心不全

要 旨

急性肝細胞壊死を合併した先天性心疾患の乳児 2 例を経験した。2 例とも肺血流量増加のため鬱血性心不全が強く, 急性循環ショックに陥ったために虚血性肝障害を合併した。肝病理組織では肝小葉中心静脈域に带状肝細胞壊死が認められた。肝障害は重症で 循環が改善しても肝細胞の再生はみられなかった。肝障害が重症化し, また循環安定後も改善しなかったのは鬱血性心不全による高度の肝鬱血が基礎にあったためと考えた。重篤な鬱血性心不全を呈する先天性心疾患では, 一度虚血性肝障害を発症すると不可逆的な肝障害に陥る例も多く, 可能であれば早期の外科的治療が望まれると考えた。

はじめに

虚血性肝障害(いわゆるショック肝)ではショック等の急性循環不全から肝血流量が減少し, 低灌流, 低酸素症のため肝細胞が带状壊死に陥る^{1)~3)}。小児例の報告では, 臨床経過は治癒するものから死亡するものまで幅広く, 基礎疾患として新生児仮死, 敗血症, 脱水, 心筋炎等が報告されているが, 先天性心疾患の合併頻度が比較的高い^{4)~6)}。

重篤な虚血性肝障害を合併し, 死亡した先天性心疾患の乳児 2 例を経験した。いずれも肺血流量増加を伴う鬱血性心不全, その結果としての肝鬱血, および体血流の不安定を病態として有する心疾患であった。肝病理組織では中心静脈域の带状肝細胞壊死を認めた。2 例の経過と肝病理組織所見に関して文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例 1) 日齢 46 日, 男児。

経過: 在胎 40 週 6 日, 体重 2,570 g で出生した。仮死なし。日齢 46 日に複雑心奇形が疑われ当院へ紹介入

院となった。入院時血圧は 91/41 mmHg (上下肢差なし)で, 四肢にチアノーゼと浮腫を認め, 2 音の単一亢進と胸骨左縁上部の連続性雑音を聴取し, 心窩部に肝を 1.5 cm 触知した。胸部レントゲン像では心胸郭比 60% の心拡大と肺血管陰影の著明な増強を認めた。心エコー図で単心室, 共通房室弁, 心房中隔欠損, 肺動脈閉鎖, 複数の主要大動脈肺動脈側副血行路, 左上大静脈遺残と診断した。右室駆出率は 60% で, 重度の共通房室弁逆流と下大静脈・肝静脈の著明な拡張を認めた(入院後の経過は図 1 参照)。肺血流量増加と房室弁逆流のため心不全が強く, 日齢 49 日にショックに陥り心肺蘇生を行った。四肢の脈拍は触知不能で, 動脈血液ガスでは pH 7.14, PO₂ 45.6 mmHg, PCO₂ 54.8 mmHg, HCO₃ 18.2 mEq/l, B. E. - 9.3 mEq/l の混合性アシドーシスを認め, 血糖は 18 mg/dl と低値を示し, 一時的な無尿を認めた。4 時間後排尿が認められたが, 翌日 GOT 2,160 IU/l, GPT 506 IU/l とトランスアミンナーゼが急激に上昇した。肺血流量の減少・体血流量の増加を目的に, 日齢 54 日に左下主要大動脈肺動脈側副血行路に対してコイル塞栓術を行った。術後血圧や SpO₂ の変動は改善したが, 中心静脈圧は 11 から 14 mmHg と術前後で変化なく, 腹部エコー図では肝静脈

別刷請求先: (〒409 3898) 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110 番地
山梨医科大学小児科 北野 正尚

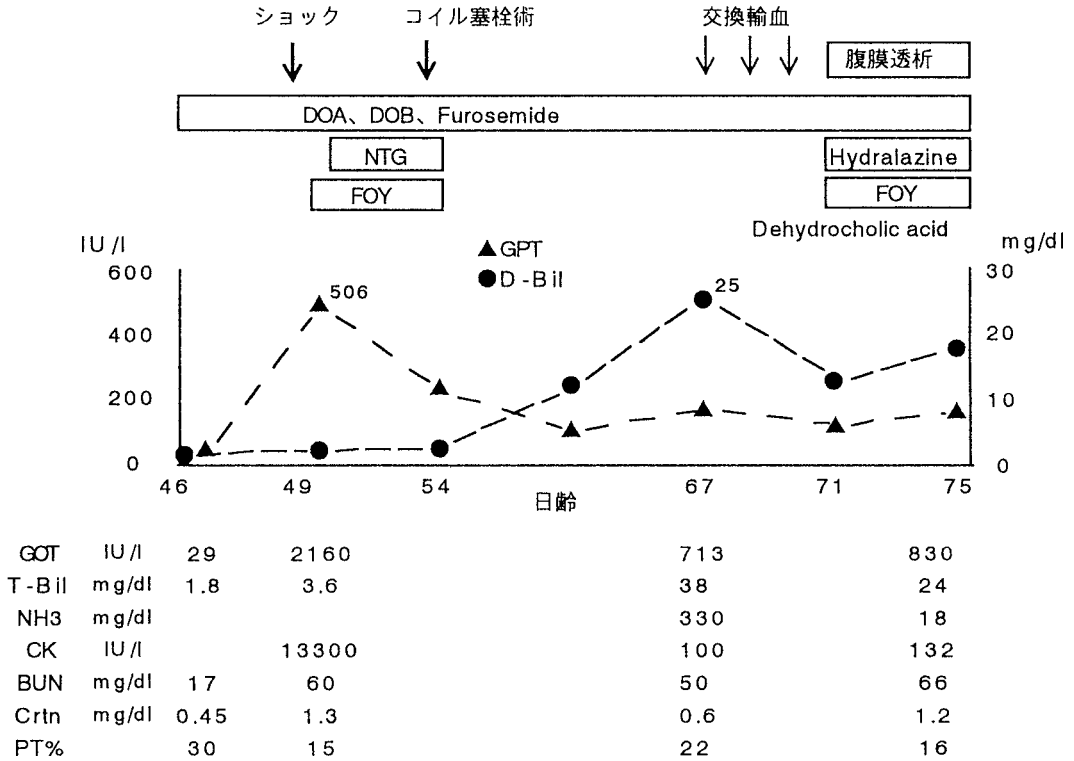


図1 症例1の入院後経過

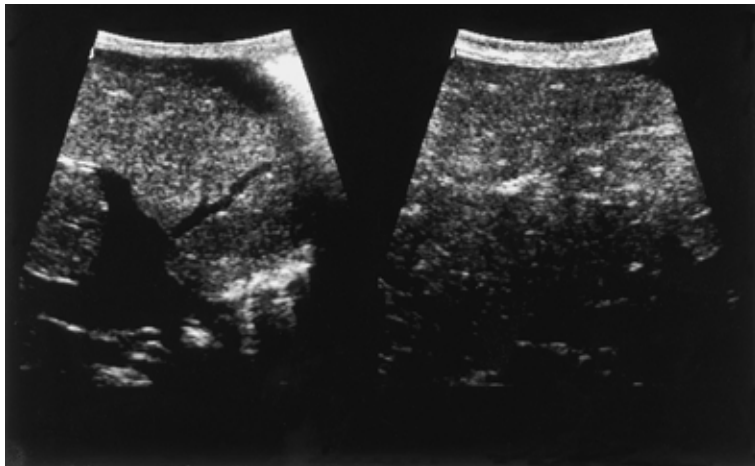


図2 症例1の肝エコー図：著明な肝静脈の鬱帯(左)と粗大な肝実質エコーパターン(右)を認める。

の著明な拡大と粗大な肝実質エコーパターンを認めた(図2)。

次第にトランスアミナーゼは低下したが、直接ビリ

ルビン優位の高ビリルビン血症が進行した。交換輸血、腹膜透析を施行したが日齢75日に多臓器不全のため死亡した。死亡後肝病理組織では肝小葉中心静脈域の

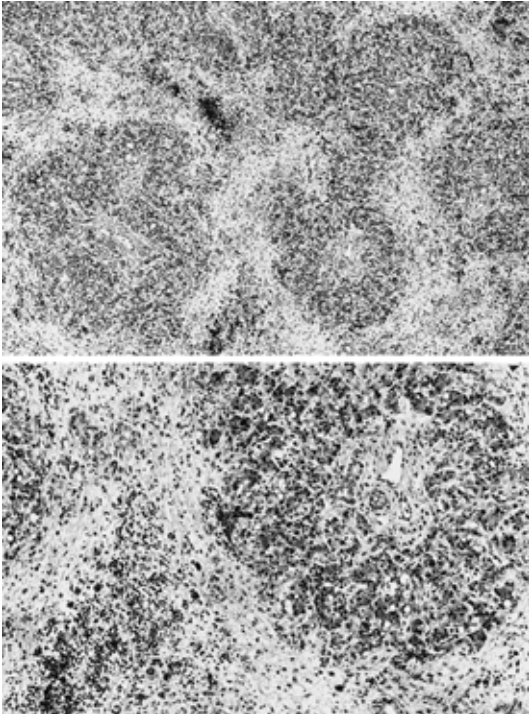


図3 症例1の肝病理組織(H.E.染色 上段×200 下段×400): 肝小葉中心静脈域の肝細胞の帯状壊死と線維化, 偽小葉形成, および肝内胆汁鬱滞を認める。炎症細胞の浸潤はなく, 肝細胞の再生は認められない。小葉中間帯及び門脈域の変化は軽微である。

肝細胞の帯状壊死と線維化, 偽小葉形成, および肝内胆汁鬱滞が認められた。炎症細胞の浸潤はなく, 肝細胞の再生は認められなかった。小葉中間帯及び門脈域の変化は軽微であった(図3)。

症例2) 日齢8日, 女児。

経過: 在胎38週3日, 体重2,790gで出生した。仮死なし。日齢7日に心雑音と肝腫大に気づかれ, 全身蒼白, 乏尿となり当院へ搬送され入院した。入院時下肢の血圧は53/29 mmHg。四肢末梢に冷感とチアノーゼを認め, 2音の亢進, 胸骨左縁上部の連続性雑音, 心尖部の拡張期雑音を聴取し, 右肋骨弓下に腫大した肝を4 cm 触知した。来院時純酸素投与下での動脈血ガスではpH 7.24, PO_2 170 mmHg, PCO_2 9.7 mmHg, HCO_3^- 4.0 mEq/l, B. E. - 22.7 mEq/lの代謝性アシドーシスを認め, 血糖は20 mg/dlと低値を示した。胸部レントゲン像では心胸郭比63%の心拡大と肺血管陰影の増強を認めた。心エコー図で右肺動脈大動脈起始,

動脈管開存と診断した。左室駆出率は65%で, 両心房の拡大を認め, 心室中隔の形状から高度の肺高血圧が疑われた(入院後の経過は図4参照)酸素投与は中止し, 翌日排尿は良好となったが, GOT 2,529 IU/l, GPT 555 IU/lとトランスアミナーゼの急激な上昇を認めた。下肢の血圧は65/30 mmHg前後で安定し, 徐々にトランスアミナーゼは低下したが, 直接ビリルビン優位の高ビリルビン血症が進行した。日齢26日に修復術を行ったが, 翌日呼吸循環不全のため死亡した。剖検の結果では中心静脈域を主体とする肝細胞の帯状壊死と線維化が認められ, 炎症細胞の浸潤と出血を伴っていた。小葉中間帯及び門脈域の変化は軽微であった。また肝内胆汁鬱滞が認められた。

考 察

虚血性肝障害は急性循環不全から肝血流量が減少し, 低灌流, 低酸素症から肝細胞が帯状壊死に陥り, 急性肝不全が生じる病態である。小児領域では基礎疾患として先天性心疾患, 心筋炎, 心筋症, 不整脈, 痙攣重積, 新生児仮死, 敗血症, 脱水, 溺水等が報告されており, いずれも急性循環不全に陥りやすい疾患である。虚血性肝障害は鬱血からではなく, 急性循環不全に陥った結果発症すると考えられている^{3,7,8)}。今回報告した2例も重篤な鬱血性心不全の状態であったが, トランスアミナーゼの上昇等から, 循環ショックに陥った際に急性肝細胞壊死を合併したと考えられる。また多くのチアノーゼ心疾患が示すように, 低酸素血症だけではアシドーシスが進行しない限り肝障害は生じない。

近年になり肝細胞の帯状壊死は虚血後の再灌流によって起きると認識されるようになった^{9,10)}。つまり虚血となった肝細胞でキサンチン脱水素酵素がキサンチン酸化酵素に変換され, 循環不全が回復するとキサンチン酸化酵素がフリーラジカルを産生し組織が障害される。さらにキサンチン酸化酵素は好中球を集積し, 好中球は障害組織に付着するとフリーラジカルを産生し組織を障害すると考えられている¹¹⁾⁻¹³⁾。

虚血性肝障害の小児例の報告では血中トランスアミナーゼは急激に上昇し, 発症後1~2日で頂値に達した後5日程度で正常値近くまで低下しているものが多い。血中直接ビリルビンの上昇は5 mg/dl以下から20 mg/dl以上までばらつきがある。プロトロンビン時間(PT%)は多くが50%以下に低下している。また急性腎不全や低血糖の合併も多い¹⁾⁻³⁾。我々が経験した2例も, 同様にトランスアミナーゼの急上昇と速やかな

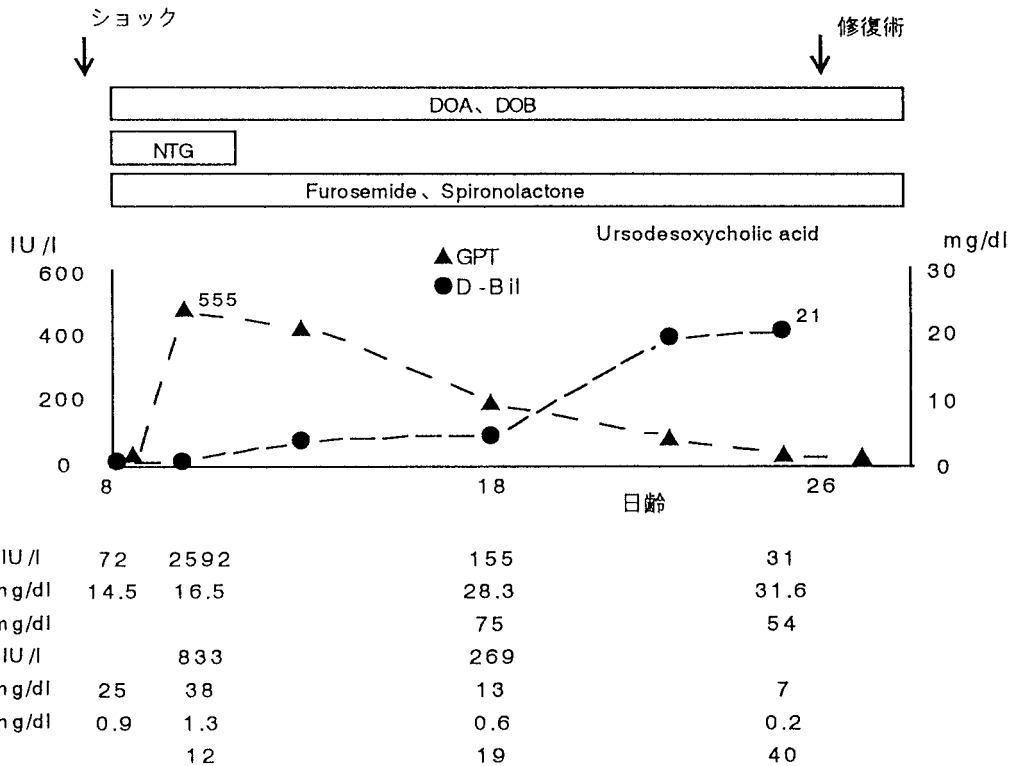


図4 症例2の入院後経過

低下、及びPT%の低下を示し、直接ビリルビンは20 mg/dl以上に上昇し、低血糖、急性腎不全を合併した。

虚血性肝障害の重症度は先行する循環不全の程度により、また劇症肝炎と異なり、循環が早期に改善、安定すれば予後は比較的良好とされている¹³⁾。しかし基礎に重症な鬱血性心不全がある(先天性心疾患に多いが)場合に発症するとより重症化する¹³⁾¹⁴⁾。報告した2例も鬱血性心不全から肝鬱血が強く、直接ビリルビン値やPT%から肝不全の程度は重症と判断される。また、症例1で循環動態の安定後約1カ月間肝細胞が再生せず、肝内胆汁鬱滞が増悪したのは重度の鬱血性心不全と肝鬱滞が持続したためと推測している。Modified Fontan術後症例であるが、ショック肝を合併した6例中4例が肝不全のため死亡している。これらの症例も同様に中心静脈圧が21 mmHg以上と(Fontan術後としても)高く、肝鬱滞が存在していたと推定される⁴⁾。

成人における虚血性肝障害では肝細胞の帯状壊死は中心静脈域に起きるのが特徴である⁴⁾⁷⁾⁸⁾⁵⁾。我々の2

例も中心静脈域に帯状壊死を認めた。肝小葉内の血流は肝動脈・門脈から中心静脈へ流れるために末梢である中心静脈域が最も低酸素症に陥りやすいためと考えられてきたが、近年肝細胞のキサンチン脱水素酵素は中心静脈域により多く局在すると報告され、この酵素分布も要因の1つと考えられる⁹⁾。

しかし、先天性心疾患(特に左心低形成と大動脈縮窄)に合併する肝細胞の帯状壊死は小葉中間帯優位に生じると報告が多い⁵⁾⁷⁾⁶⁾⁻¹⁸⁾。理由として(1)低酸素血症ではなく肝動脈・門脈の血圧低下や血流量低下が関係する¹⁶⁾(2)小葉中間帯と中心静脈域両者に壊死が起き、中心静脈域の肝細胞が再生した結果中間帯壊死が残存した¹⁹⁾、等の考察がみられるが、原因は解明されていない。また、成人例でも帯状小葉中間帯壊死の報告がある¹⁹⁾。鬱血性心不全に伴う肝鬱血が強い時に急性循環不全に陥ると、肝動脈・門脈の末梢での脈圧は急降し、逆に肝静脈の鬱滞はさらに増悪し、肝小葉レベルでの圧勾配は小葉中間帯が最も低くなり、結果として肝動脈・門脈域および中心静脈域よりも小葉

中間帯が最も低酸素症に陥ることがあるのではないかと推測される。

結 語

鬱血性心不全の重症度は中心静脈圧の測定やエコーによる右房拡大・肝静脈の拡張等の所見により評価可能である。重篤な鬱血性心不全を合併している先天性心疾患児では、一度虚血性肝障害を発症すると循環動態が安定した後も不可逆的な肝障害に陥る例も多く、そのためには循環ショックを起こさないよう肺血管抵抗を上昇させる人工呼吸管理や利尿剤等の使用を積極的にいき、可能であれば早期の外科的治療が望まれると考えた。

文 献

- 1) Jacquemin E, Saliva E, Blond MH, Chantepie A, Laugier J : Liver dysfunction and acute cardiocirculatory failure in children. *Eur J Pediatr* 1992 ; 151 : 731 734
- 2) Jeffrey SG, Steven LW, Thomas BR : Ischemic hepatitis in children : Diagnosis and clinical course. *Crit Care Med* 1988 ; 16 : 1209 1212
- 3) Bynum TE, Boitnott JK, Maddrey WC : Ischemic hepatitis. *Dig Dis Sci* 1979 ; 24 : 129 135
- 4) Jenkins JG, Lynn AM, Wood AE, Trusler GA, Barker GA : Acute hepatic failure following cardiac operation in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982 ; 84 : 865 871
- 5) Ichihashi K, Matsui A, Yanagisawa M, Yamada S : Hepatic cell necrosis with congenital heart disease in the Newborn. *Acta Paediatr Jpn* 1991 ; 33 : 87 92
- 6) 芝山雄老, 山本隆一, 橋本和明, 中田勝次, 渡辺一男, 清水俊男 : 広範な小葉中間帯および周辺帯壊死をおこした心奇形乳児の1剖検例. *肝臓* 1988 ; 29 : 1516 1520
- 7) Shibayama Y, Urano T, Asaka S, Hashimoto K, Nakata K : Pathogenesis of centrilobular necrosis following congestion of the liver. *J Gastroenterol Hepatol* 1993 ; 8 : 530 534
- 8) Arcidi Jr JM, Moore GW, Grover MH : Hepatic morphology in cardiac dysfunction. *Am J Pathol* 1981 ; 104 : 159 166
- 9) Kooij A, Frederiks WM, Gossrau R, Van Noorden CJF : Localization of xanthine oxidoreductase activity using the tissue protectant polyvinyl alcohol and final electron acceptor tetranitro BT. *J Histochem Cytochem* 1991 ; 39 : 87 93
- 10) Biasi F, Chiappotto E, Lanfranco G, Capra A, Zummo U, Chiappino I, Scavazza A, Albano E, Poli G : Oxidative stress in the development of human ischemic hepatitis during circulatory shock. *Free Radic Biol Med* 1994 ; 17 (3) : 225 233
- 11) Mayumi T, Candy KC, Mark GC, Gregory BB : Zonal heterogeneity of hepatic injury following shock / resuscitation : Relationship of xanthine oxidase activity to localization of neutrophil accumulation and central lobular necrosis. *SHOCK* 1996 ; 5 : 324 332
- 12) Vollmar BM, Glasz J, Leiderer R, Messmer K : Impact of leukocyte-endothelial cell interaction in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1994 ; 267 : G 786 793
- 13) Jaeschke H, Farhood A : Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. *Am J Physiol* 1991 ; 260 : G 355 362
- 14) Locky E, McIntyre N, Ross DN, Brookes E, Sturridge MF : Early jaundice after open-heart surgery. *Thorax* 1967 ; 22 : 165 169
- 15) Jerold AC, Marshall MK : Left sided heart failure presenting as hepatitis. *Gastroenterology* 1978 ; 74 : 583 587
- 16) Shiraki K : Hepatic cell necrosis in the Newborn. *Amer J Dis Child* 1970 ; 119 : 395 400
- 17) Ronald C, McAdams AJ : Visceral Manifestation of shock in congenital heart disease. *Amer J Dis Child* 1970 ; 119 : 383 389
- 18) Arthur GW, Robert PB : The liver in congenital heart disease. *Amer J Dis Child* 1970 ; 119 : 390 394
- 19) De La Monte SM, Arcidi JM, Moore GW, Hutchins GM : Midzonal necrosis as a pattern of hepatocellular injury after shock. *Gastroenterology* 1984 ; 86 : 627 631

Two Cases of Acute Zonal Hepatocellular Necrosis in Infants
with Congenital heart Disease

Masataka Kitano, Hisashi Sugiyama, Jun Yanai, Takayuki Komai,
Tetsushi Tan, Toshie Kadono and Shinpei Nakazawa
Department of Pediatrics, Yamanashi Medical University, Yamanashi, Japan

We reported two cases of acute zonal hepatocellular necrosis, especially in centrilobular zone, in infants with congenital heart disease. Their underlying heart diseases were, single ventricle, regurgitant common atrioventricular valve, pulmonary atresia and multiple major aortico pulmonary collateral arteries in one, and anomalous origin of the right pulmonary artery from the ascending aorta with patent ductus arteriosus in the other. Both patients showed severe congestive heart failure due to increased pulmonary blood flow, followed by acute circulatory shock, and resulted in acute ischemic hepatitis (or shock liver). Their autopsy findings revealed centrilobular necrosis and fibrosis with no regenerative response. The portal and mid-zonal area were relatively well preserved. The severe hepatic congestion due to severe heart failure seemed to add an irreversible damage to their acute ischemic liver events. Earlier surgical correction for heart defects might have been a therapeutic option despite of their risky circumstances.
