

< Editorial Comment >

## 先天性心疾患と虚血性肝障害

京都府立医科大学附属小児疾患研究施設内科部門 糸井 利幸

急性循環不全から回復した先天性心疾患患児で、安定した循環動態であるにもかかわらず肝機能は悪化の一途をたどり治療に難渋することがある。本誌掲載の北野らの論文は<sup>1)</sup>、急性循環不全による肝虚血のエピソード後、循環動態が回復しても高度な肝うっ血をとまなう病態では肝障害が持続・悪化し、肝細胞再生も困難であることを示唆するもので、循環管理の上で重要な問題を提起している。

肝循環の特徴は機能血管である門脈と栄養血管である固有肝動脈の2経路が存在することである。門脈は肝小葉に入ると毛細血管網を形成して中心静脈に続く。固有肝動脈は小葉間動脈から毛細血管となって小葉内に入り、小葉間結合織、血管壁、胆管壁を栄養した後、門脈の毛細血管に移行する。肝血流全体のうち70～80%が門脈血に、20～30%が固有肝動脈に依存している。食後を除くと門脈血酸素濃度は静脈血より高く、肝組織への酸素供給は門脈血から50～60%、残りを固有肝動脈から得ている。一方、新生児・乳児では門脈に対する小葉間動脈の内径比が成体より大きく<sup>2)</sup>、肝血流の肝動脈への依存度は成体に比べて大きいという特徴がある。

肝小葉には酸素勾配が存在し、酸素濃度は門脈域で高く、中心静脈域では低い<sup>3)</sup>。ラット灌流肝では、門脈域の酸素消費量は中心静脈域に比べて約2倍多く<sup>4)</sup>、灌流量増加によりさらに消費量が増す<sup>5)</sup>。下大静脈から門脈へと逆方向に灌流すると、酸素濃度、酸素消費量はともに門脈域に比べて中心静脈域の方が高くなる<sup>4)</sup>。このように肝組織への酸素供給は血流量と血流方向に依存している。

循環の面からみた肝障害の発生機序として、動脈血酸素飽和度の低下による肝細胞の低酸素、肝血流の減少による肝への酸素供給低下、肝静脈圧の上昇による肝細胞の萎縮と類洞周辺の浮腫による肝細胞の低酸素などの要因があげられ、近年の肝移植の発達にともなって、虚血後再灌流障害の問題も注目されている。

本論文の著者も触れているが、チアノーゼ性心疾患では高度な貧血やアシドーシスが合併しない限り動脈血中の酸素含量すなわち酸素運搬能は保たれており、動脈血酸素飽和度の低下が単独で肝細胞障害の主要原因になることは稀である。

先天性心疾患で認められる肝障害の誘引として、肝血流減少が最も重要である。動脈管開存の新生児では50%以上の左右短絡があれば、効果的な体循環血液量が減少し<sup>6)</sup>、肺循環へのsteal現象により消化管、肝、腎への血流が確保できなくなる<sup>7)</sup>。左心低形成症候群や大動脈縮窄では動脈管(PDDT)から肺動脈へstealする血流の存在と心拍出量の低下により、絶対的な肝血流の減少が起こるために、中心静脈域のみならず小葉中間帯まで含む広範な肝細胞壊死が高率に引き起こされる<sup>8)</sup>。中心静脈域の肝細胞は門脈および固有肝動脈双方から血流を受けているが、酸素消費量の多い小葉中間帯の大部分の肝細胞は門脈のみにより灌流されているため、血流減少の影響を受けやすいと考えられる。左心低形成症候群で特徴的な、小葉中間帯を中心とした高度な肝細胞壊死は<sup>9)</sup>、上記の機構に加え固有肝動脈に依存度の高い新生児・乳児の肝循環の特徴にあると推測される。

本論文のポイントは、ショック後、比較的安定した循環動態にもかかわらず肝障害が悪化したことにある。心原性ショック後、angiotensin IIの活性化と<sup>10)</sup>、肝のKupffer細胞から放出されるTXA<sub>2</sub>などの血管作動性物質により肝の微小循環血流が障害される<sup>11)</sup>。固有肝動脈と門脈の双方により灌流される肝は、虚血および虚血後再灌流においても特異的な循環動態を呈する。ラット上腸管膜動脈の閉塞中、肝動脈血流は影響されず門脈血流のみが半減するが、再灌流後5分で門脈血流、肝動脈血流いずれも20%あるいはそれ以下に減少する<sup>12)</sup>。一方、Kazuoらは再灌流時の門脈血流は5分以内にピークとなり、肝動脈血流のピークは20分くらい遅延することを示した。その機構については明らかにされていないが、酸素分圧の低い門脈血流の回復が優先するため、組織でのフリーラジカル産生は抑制され、組織障害の防止に合目的な反応と解釈されている<sup>13)</sup>。しかし、固有肝動脈への依存度が高い新生児・乳児の肝では、再灌流時のフリーラジカル産生が多くなる可能性があり、今後

の検討が待たれる。

中心静脈圧の上昇とともに急性肝機能障害を発症することがある Fontan 型手術後においても、心拍出量の低下が最も重要な要因と考えられている<sup>14)</sup>。このように、肝静脈圧上昇は小児の肝細胞壊死の直接原因として重視されていないが、肝再灌流後も高度な中心静脈圧上昇が持続している病態では、細胞障害性物質の肝からの排出遅延や右心房からの静脈血逆流による中心静脈域の低酸素状態が肝細胞障害の増強に関与しているかもしれない。したがって、本論文で述べられている通り、循環動態が安定していても可及的速やかに肝うっ血を取り除く治療を開始する必要がある。

新生児・乳児の肝内での細胞障害性物質の産生能や生理活性、あるいは微小循環に関しては、ほとんど知られていない。まして、心疾患患児における肝臓をはじめとする主要臓器の循環生理、循環病態はいまだ不明な点ばかりである。本論文の症例は、われわれ小児循環器医の勉強・研究すべき分野が広範かつ多岐にわたるものであることを、改めて思い起こさせているように感じる。

#### 文 献

- 1) 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: 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. 日本小児循環器学会雑誌 2000; 00: 000 000
- 2) Montagnani CA: Intrahepatic vascular pattern in the newborn infant. Ann NY Acad Sci 1967; 111: 121 135
- 3) Matsumura T, Thurman RG: Measuring rates of O<sub>2</sub> uptake in periportal and pericentral regions of the liver lobule. Stop-flow experiments with perfused liver. Am J Physiol 1983; 244: G 656 G 659
- 4) 衣笠昭彦, Thurman RG: 肝小葉における糖代謝の局在 逆行性肝灌流による検討. 医学のあゆみ 1985; 135: 407 408
- 5) 木崎善四郎, 寺田直人, 山中弘文, 貫名貞之, 井上文夫, 古川宣明, 衣笠昭彦, 澤田 淳, Thurman RG: グルカゴンの肝酸素消費に及ぼす効果 ラット肝灌流を用いての検討. 日本小児栄養消化器病学会雑誌 1989; 3: 292 301
- 6) Clyman RI: Developmental physiology of the ductus arteriosus. Fetal and Neonatal Cardiology 1990, p 64 75
- 7) Spach MS, Serwer GA, Anderson PAW, Canent, Jr. RV, Levin AR: Pulsatile aortopulmonary pressure-flow dynamics of patent ductus arteriosus in patients with various hemodynamic states. Circulation 1980; 61: 110 122
- 8) Weinberg AG, Bolande RP: The liver in congenital heart disease. Effects of infantile coarctation of the aorta and the hypoplastic left heart syndrome in infancy. Am J Dis Child 1970; 119: 390 394
- 9) Shiraki K: Hepatic cell necrosis in the newborn. A pathologic study of 147 cases, with particular reference to congenital heart disease. Am J Dis Child 1970; 119: 395 400
- 10) Bulkley GB, Oshima A, Bailey RW: Pathophysiology of hepatic ischemia in cardiogenic shock. Am J Surg 1985; 151: 87 97
- 11) Birmelin M, Decker K: Synthesis of prostanoids and cyclic nucleotides by phagocytosing Kupffer cells. Eur J Biochem 1984; 142: 219 225
- 12) Turnage RH, Kadesky KM, Myers SI, Guice KS, Oldham KT: Hepatic hypoperfusion after intestinal reperfusion. Surgery 1996; 119: 151 160
- 13) Kazuo H, Nishida T, Seiyama A, Ueshima S, Hamada E, Ito T, Matsuda H: Recovery of blood flow and oxygen transport after temporary ischemia of rat liver. Am J Physiol 1998; 275 (Heart Circ. Physiol. 44): H 243 H 249
- 14) Matsuda H, Covino E, Hirose H, Nakano S, Kishimoto H, Miyamoto Y, Nishigaki K, Takano H, Ohtake S, Takaki S, Ogawa M, Taenaka N, Kawashima Y: Acute liver dysfunction after modified Fontan operation for complex cardiac lesions. Analysis of the contributing factors and its relation to the early prognosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96: 219 226