

Editorial Comment

Fontan 関連肝疾患と“ショック肝”

高室 基樹

北海道立子ども総合医療・療育センター小児循環器内科

Fontan Associated Liver Disease and “Shock Liver”

Motoki Takamuro

Hokkaido Medical Center for Child Health and Rehabilitation

田原論文は Fontan 術後遠隔期にショック肝を併発した死亡例の肝組織所見を示した貴重な報告である¹⁾。

ショック肝は肝血流低下に起因する虚血性肝障害で、一過性かつ急激な肝逸脱酵素の上昇と中心静脈領域の肝細胞壊死を特徴とする。決して稀な病態ではなく罹患率は 2/1000、集中治療室入室者の 1~2.5%と報告されている²⁾。病理組織的には centrilobar necrosis を主体としており、1900 年代は“ischemic hepatitis”と報告されることが多かった。その後救急領域から“shock liver”という用語が汎用されたが、Birrera らが“shock liver”の半数が低血圧の既往がなく“hypoxic hepatopathy”を提唱した³⁾。彼らはその病態を虚血性肝細胞障害の機序として低酸素血症、肝細胞への酸素供給低下、肝細胞の酸素取り込み能の低下および酸素消費増大の 4 群を考察している。これらを踏まえ現在では“hypoxic hepatitis”が頻用されている²⁻⁴⁾。本稿では、田原論文と混乱を生じないようにショック肝という用語を用いる。

ショック肝の予後は不良で、Jung らは心原性ショック 172 例の 18%に hypoxic hepatitis を併発し、30 日死亡率が併発群 68%に対し非併発群が 34%と有意に低いことを示した⁴⁾。また Waseem らは、院内死亡率は 50%と高率だが、死因の多くは原疾患であり、肝障害自体ではないとしている²⁾。

一方、Fontan 関連肝疾患は Fontan 循環に伴う肝障害の総称で、高い肝静脈圧によるうっ血肝がその本態と考えられており、肝組織の剖検および生検報告が散見される⁵⁻⁸⁾。Kendall らは original Fontan の EC conversion 前の 18 例に肝生検を行っている⁵⁾。全例に類洞の線維化と拡張を、14 例に bridging fibrosis を、2 例に肝硬変を認めた。同様に Evans らは 56 生検を検討し生下時の obstructive pulmonary blood flow や右室体心室で fibrosis score が高いと報告し⁶⁾、Surrey らは 74 例の生検全例に類洞の線維化、93%に門脈域の線維化、5.4%に肝硬変を認めたと報告している⁷⁾。これらの報告はショック肝とは明らかに異なる組織像を示している。

Fontan 術後におけるショック肝の病理所見は Ghaferi らが示している⁸⁾。彼らは 9 例の Fontan 剖検例で chronic passive congestion (CPC) と centrilobar necrosis (CLN) の 2 種類を示した。CPC は中心静脈周囲の実質萎縮、Disse 腔や類洞の拡大所見で、CLN は中心静脈から門脈三角に向かって壊死が進むいわゆるショック肝である。9 例中 CPC は 7 例に認め、CLN を 5 例に認めた。ただし CLN の 5 例中 3 例は術後 2 週間以内の死亡であり、残る 2 例も肺塞栓と肝腫瘍破裂に伴う死亡である。いずれもショック状態後の変化と推察でき、Fontan 循環特有の変化と読み取ることはできない。

田原らの報告例¹⁾は急性消化管出血と肺うっ血が肝機能障害に先行している。肺うっ血改善後の 25 病日頃にビリルビンが急上昇しており、肝細胞壊死はこの頃に生じたと推察される。病理所見は、線維化が軽度で炎症所見に乏しいわりに、中心静脈と類洞拡大、肝細胞の萎縮と壊死を認めた。明らかな低血圧やショックは認めないが先行した急性消化管出血と肺うっ血を誘因としたショック肝と考えられる。原因は肝細胞虚血と考えられるが、炎症所見は乏しく hypoxic hepatitis より田原らのショック肝との表現は妥当と言える。

doi: 10.9794/jspccs.33.187

注記：本稿は、次の論文の Editorial Comment である。

田原昌博, ほか：Fontan 循環に併発したショック肝。日小児循環器会誌 2017; 33: 180–186

一方、本例のショック肝を Fontan 関連性肝障害とするかは議論が残る。Ghaferi の報告に当てはめると本例は CPC 軽度、CLN を認めた群に相当する⁸⁾。またショック肝の定義には一過性肝機能障害とあり、死亡原因の多くは原疾患である²⁾。救急集中治療の現場ではショックや心肺蘇生の後に肝逸脱酵素が一過性に上昇し、基礎疾患の種類や転帰にかかわらず経過とともに回復する過程をしばしば経験する。しかし本例の肝機能障害は改善どころか痙攣、意識障害を惹起し直接死因とも言える経過を示している。ショック肝から肝機能が回復しなかった理由としては、Fontan 循環による肝うっ血により肝臓の還流圧が低く肝臓細胞虚血が遷延したと考えられる²⁾。こうした意味で田原らが述べる如く Fontan 循環に合併した一過性ではないショック肝は広義の Fontan 関連性肝障害として捉えてよいと考えられる。また田原らの考察にあるように門脈肺短絡が肝血流をさらに減らした可能性はあるが、影響の程度や臨床的対応は今後の課題であり、組織所見と短絡血流量に一定の傾向を示しうる症例の蓄積が必要であろう。

最後に、不幸な転帰をとった患児には哀悼の意を示すほかないが、ご遺族の同意を得て組織を採取し誌上報告した著者らの努力にも敬意を表したい。

引用文献

- 1) 田原昌博, 真田和哉, 新田哲也, ほか: Fontan 循環に併発したショック肝. 日小児循環器会誌 2017; **33**: 180-186
- 2) Waseem N, Chen PH: Hypoxic hepatitis: Review and clinical update. J Clin Transl Hepatol 2016; **4**: 263-268
- 3) Birrer R, Takuda Y, Takara T: Hypoxic hepatopathy: Pathophysiology and prognosis. Intern Med 2007; **46**: 1063-1070
- 4) Jung C, Fuernau G, Eitel I, et al: Incidence, laboratory detection and prognostic relevance of hypoxic hepatitis in cardiogenic shock. Clin Res Cardiol Published online: 08 December 2016. doi: 10.1007/s00392-016-1060-3
- 5) Kendall TJ, Stedman B, Hacking N, et al: Hepatic fibrosis and cirrhosis in the Fontan circulation: A detailed morphological study. J Clin Pathol 2008; **61**: 504-508.
- 6) Evans WN, Acherman RJ, Reardon LC, et al: Fontan outcomes and pulmonary blood flow at birth. Pediatr Cardiol 2016; **37**: 30-36.
- 7) Surrey LF, Russo P, Rychik J, et al: Prevalence and characterization of fibrosis in surveillance liver biopsies of patients with Fontan circulation. Hum Pathol 2016; **57**: 106-115
- 8) Ghaferi AA, Hutchins GM: Progression of liver pathology in undergoing the Fontan procedure: Chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; **129**: 1348-1352