

症例報告

Fontan 循環に併発したショック肝

田原 昌博¹⁾, 真田 和哉¹⁾, 新田 哲也¹⁾, 下菌 彩子¹⁾, 山田 和紀²⁾, 藤澤 知雄³⁾¹⁾ あかね会土谷総合病院小児科²⁾ あかね会土谷総合病院心臓血管外科³⁾ 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科

Shock Liver in Fontan Circulation

Masahiro Tahara¹⁾, Kazuya Sanada¹⁾, Tetsuya Nitta¹⁾, Saiko Shimozone¹⁾,
Kazunori Yamada²⁾, and Tomoo Fujisawa³⁾¹⁾ The Department of Pediatrics, Tsuchiya General Hospital, Hiroshima, Japan²⁾ The Department of Cardiovascular Surgery, Tsuchiya General Hospital, Hiroshima, Japan³⁾ The Department of Pediatric Hepatology and Gastroenterology, Saiseikai Yokohama City Tobu Hospital,
Kanagawa, Japan

There is a lack of information on the frequency, mechanism, and pathology of Fontan-associated liver disease (FALD). Liver congestion and ischemia associated with high central venous pressure are considered to be major causes of hepatopathy. We describe a male patient with shock liver in Fontan circulation, protein-losing gastroenteropathy (PLE), and a portosystemic shunt (PSS), all accompanied by conjugated hyperbilirubinemia after hospitalization for PLE. Despite intensive care, the patient died of liver failure. Autopsy findings revealed cholestasis in bile capillaries, dilated central veins and sinusoids, and necrotic centrilobular hepatocytes. These histological features suggested that shock liver caused hepatic failure. We speculated that PSS decreased blood flow in the portal vein, inadequate hepatic circulation became progressively pronounced in a low-output state associated with heart failure, and this was followed by shock liver. The primary etiology of FALD is described as hepatic fibrosis, but shock liver should also be considered in the potential etiology of FALD. More information from similar patients needs to be accumulated for developing effective treatment strategies.

Keywords: cholestasis, shock liver, Fontan associated liver disease, hypoxic hepatopathy, hyperbilirubinemia

Fontan 関連肝疾患 (FALD) の病態は不明な点が多く、高い中心静脈圧に起因するうっ血肝等により肝組織障害が発現すると考えられている。症例は 13 歳男児。Ebstein 奇形、心室中隔欠損のため 2 歳時に Fontan 手術施行。4 歳時蛋白漏出性胃腸症 (PLE) 発症。8 歳時門脈体循環シャント (PSS) 指摘。11 歳時 PLE 再発。13 歳 8 ヶ月時 PLE 再々発。経過中直接ビリルビン上昇が徐々に増悪し、13 歳 10 ヶ月で永眠。肝組織で毛細胆管内の胆汁うっ滞、中心静脈・類洞拡大、肝細胞融解性壊死等を認め、循環不全に伴うショック肝と判断した。肝線維化は軽度であり類洞などへの血栓形成は認めなかった。PSS に伴う門脈血流減少に加え、心不全進行による中心静脈圧上昇があり、繰り返し肝細胞への虚血を生じた結果ショック肝に至ったと推察した。本症例も FALD の一病態と考えられる。今後の症例の積み重ねが大切である。

2016 年 10 月 21 日受付, 2016 年 12 月 19 日受理

著者連絡先: 〒730-8655 広島市中区中島町 3-30 あかね会土谷総合病院小児科 田原昌博

doi: 10.9794/jspccs.33.180

緒 言

Fontan 術は、その非生理的循環に関連して術後遠隔期に様々な合併症を来することが課題となっており、近年、肝線維症、肝硬変、肝細胞癌などの肝合併症に関する報告が増加している。これらの Fontan 関連肝合併症 (Fontan associated liver disease: FALD) に関しては、頻度、機序、病態等に関してまだ不明な点が多い¹⁾。

我々は Fontan 術後 10 年で著明な黄疸で発症し、剖検所見でショック肝と診断した一例を経験した。Fontan 術後にショック肝を合併した報告は少なく、その病態に関して文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：13 歳男児。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：セフェム系・ペニシリン系抗生剤で薬剤性肝障害の既往あり。

現病歴 (心カテーテル検査データを Table 1 に示す)：胎児期に Ebstein 奇形と診断。在胎 40 週 0 日、3,624g で出生。Ebstein 奇形、心室中隔欠損 (筋性部、多孔性) (ventricular septal defect: VSD)、心房中隔欠損、動脈管開存 (patent ductus arteriosus: PDA) と診断。新生児マス・スクリーニングは正常で、高ガラクトース血症は指摘されなかった。日齢 22 に PDA 閉鎖術、生後 1 ヶ月時に三尖弁閉鎖術＋肺動脈絞扼術、生後 5 ヶ月時に右体肺動脈短絡術、1 歳 6 ヶ月時にグレン術＋右肺動脈形成術を施行し

た。2 歳 5 ヶ月時の心カテーテル検査で平均上大静脈圧が 17.0mmHg であったため、2 歳 7 ヶ月時に開胸肺生検を行い、Heath-Edwards 分類 1 度、IPVD (index of pulmonary vascular disease) 1.0 であることを確認し、2 歳 11 ヶ月時に Fontan 術 (Total cavopulmonary connection: TCPC) (extra cardiac conduit) ＋右室切除術＋VSD 閉鎖術を施行した。3 歳 10 ヶ月時の平均中心静脈圧 (mean central venous pressure: mCVP) は 14.0mmHg で、肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance: PVR) 0.97 Wu・m²、体心室駆出率 (left ventricle-ejection fraction: LV-EF) 55.6%、心係数 (cardiac index: CI) 4.12 L/min/m² であった。4 歳 8 ヶ月時に蛋白漏出性胃腸症 (protein-losing gastroenteropathy: PLE) を発症し、ステロイド、spironolactone 大量療法などで加療を行い、寛解した²⁾。4 歳 9 ヶ月時の mCVP は 9.0mmHg であった。8 歳時に腹部エコーで門脈体循環シャント (portosystemic shunt: PSS) を指摘されたが無症候性であり、経過観察となった (Fig. 1)。11 歳 0 ヶ月時の心カテーテル検査では mCVP10.5mmHg であり、肝静脈から肺静脈への小さな体静脈肺静脈側副血行路 (VV shunt) も認めた。11 歳 5 ヶ月時に PLE を再発し、ステロイド、spironolactone 大量療法などを行い、軽快するも、ステロイド漸減困難であったため、tadalafil, ambrisentan などの併用を開始したが、ステロイド中止には至らなかった。11 歳 10 ヶ月時に脳動静脈奇形に伴う脳出血を発症し、開頭手術を行った。11 歳 8 ヶ月時の心カテーテル検査で mCVP9.0mmHg, PVR0.26 Wu・m², LV-EF 59.0%, CI 4.32 L/min/m² であり、人工血管肺動脈吻合部に限局性狭窄、僧帽

Table 1 Hemodynamic assessment of the patient

Age	4m post PAB	9m post shunt	1y2m pre BCPS	2y5m pre TCPC	3y10m post TCPC	4y9m PLE (1st)	11y0m	11y8m pre MVR	12y7m post MVR
mSVCP (mmHg)	3.0	5.0	6.0	17.0	15.0	11.0	12.0	11.0	10.0
mIVCP (mmHg)	2.0	5.0	6.0	7.0	14.0	10.0	12.0	11.0	10.0
mCVP (mmHg)	13.0	44.0	32.0	17.0	14.0	9.0	10.5	9.0	8.5
mPCWP (mmHg)	6.0	10.0	9.0	10.0	10.0	8.0	7.5	10.0	7.5
LVEDP (mmHg)	4.0	7.0	9.0	11.0	9.0	8.0	13.0	9.0	11.0
AP(s/d/m) (mmHg)	77/43/57	76/41/58	92/44/67	96/60/78	117/76/95	105/64/81	108/65/88	88/55/71	85/44/64
PVR (Wu・m ²)	0.86	2.41	4.62	8.10	0.97	1.43	0.81	0.26	0.15
LV-EF (%)	59.0	56.0	71.0	63.0	55.6	50.8	76.0	59.0	64.0
CI (L/min/m ²)	8.12	4.65	6.66	8.89	4.12	3.50	4.10	4.32	4.45

mSVCP: mean superior vena cava pressure, mIVCP: mean inferior vena cava pressure, mCVP: mean central venous pressure, mPCWP: mean pulmonary capillary wedge pressure, LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure, AP(s/d/m): aortic pressure (systolic/diastolic/mean), PVR: pulmonary vascular resistance, LV-EF: left ventricular-ejection fraction, CI: cardiac index, PAB: pulmonary artery banding, BCPS: bidirectional cavopulmonary shunt, TCPC: total cavopulmonary connection, PLE: protein-losing gastroenteropathy, MVR: mitral valve replacement

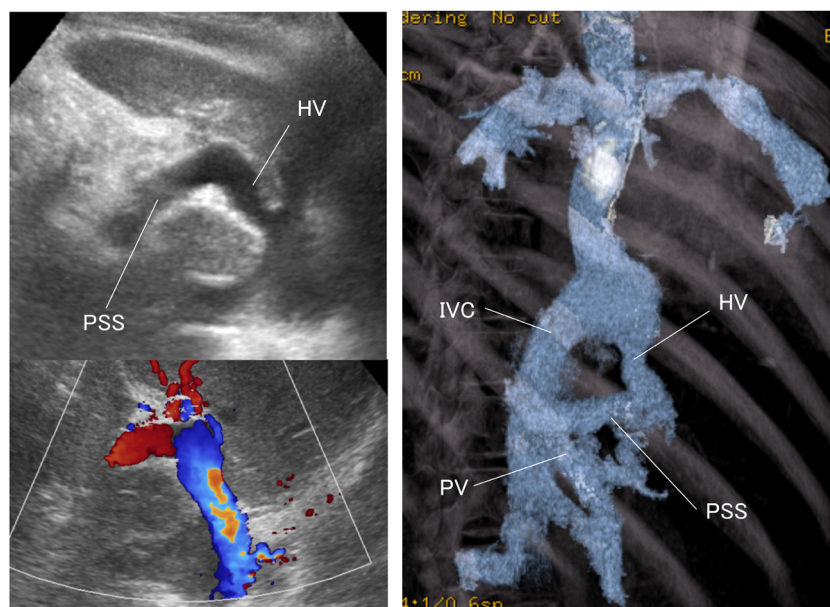


Fig. 1 Abdominal ultrasonography and contrast-enhanced CT image show portosystemic shunt

HV: hepatic vein, IVC: inferior vena cava, PSS: portosystemic shunt, PV: portal vein

弁逆流を認め、静脈還流改善目的で12歳1ヶ月時に心外導管修復術、僧帽弁置換術を施行したが、その後もステロイドは中止できなかった。12歳7ヶ月時のmCVPは8.5mmHgで、PVR $0.15 \text{ Wu} \cdot \text{m}^2$ 、LV-EF 64.0%、CI 4.45 L/min/m^2 であった。13歳8ヶ月時にPLE再々発となり、入院加療となった。

入院時現症：身長140cm、体重31.4kg、心拍数95拍、呼吸数20回/分、血圧82/40mmHg、体温37.0度、経皮的酸素飽和度は酸素カニューラ2.0L/min投与下で92%であった。理学的所見では、胸骨左縁第4肋間に左心室流出路狭窄に由来すると考えられるLevine1/6の収縮期雑音、胸骨左縁第4肋間に大動脈弁閉鎖不全に由来すると考えられるLevine2/6の拡張期雑音を聴取し、呼吸音は清、腹部は平坦、軟で、右季肋下に肝臓を2.0cm触知した。全身浮腫は著明で、NYHA (New York Heart Association classification) はIII度であった。

入院時検査所見：胸部X線で心胸郭比62%であり、肺うっ血を軽度と認めた。胸水は認めなかった。心エコーでは左室駆出率72.0%であり、左室流出路血流はパルスドプラーで2.38m/sであり、大動脈弁閉鎖不全をmildに認め、心嚢水貯留は認めなかった。血液・生化学検査 (Table 2) では、著明な低蛋白血症を認め、軽度の肝機能障害と軽度の直接ビリルビン上昇を認めた。血小板減少などは認めなかった。入院時内服薬剤：Fontan循環、PLEに対しprednisolone0.2mg/kg日、tolvaptan0.2mg/kg/日、enalapril0.2mg/kg/

Table 2 Laboratory data

(admission)		(44 days after admission)	
WBC (μL)	3980	HAV-IgM	0.15 (-)
RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	406	HAV Ab	3.89 (+)
Hb (g/dL)	10.7	HBsAg	0.03 (-)
Ht (%)	31.6	HBsAb	48.44 (+)
Plt ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	29.3	HCV Ab	0.05 (-)
		HEV IgA	(-)
TP (g/dL)	3.7	CMV-IgM	6.16 (+)
Alb (g/dL)	2.1	CMV-IgG	19.7 (+)
AST (IU/L)	89	C7-HRP	(-)
ALT (IU/L)	91		
LDH (IU/L)	454	EB-EA-IgG	10
T-bil (mg/dL)	2.5	EB-IgM	10
D-bil (mg/dL)	1.7	EB-IgG	160
γ GTP (IU/L)	95	EBNA	160
ChE (IU/L)	59		
BUN (mg/dL)	15	ANA	<40
Cre (mg/dL)	0.50	ALKM1A	<5.0
BNP (pg/mL)	46.5	Cu ($\mu\text{g/dL}$)	108
		AFP (ng/mL)	2.0
PT (%)	17.6	PIVKA2 (mAU/mL)	23
PT-INR	3.93	IgG (mg/dL)	776
		IgA (mg/dL)	140
		IgM (mg/dL)	104

日、furosemide1.3mg/kg/日、spironolactone5.0mg/kg/日、tadalafil1.0mg/kg/日、ambrisentan0.1mg/kg/日、warfarin0.05mg/kg/日、さらにてんかん予防にlevetiracetam25.0mg/kg/日などを内服していた。

入院後経過 (Fig. 2)：入院後に急性胃粘膜病変に伴

う下血，貧血を発症し，止血困難であったため，thrombin 投与，頻回輸血を行い下血は改善傾向となった。しかし，頻回輸血による容量負荷に起因する肺うっ血に伴う呼吸障害を認めるようになり，水分制

限，利尿剤増量などで加療を行った。この頃から直接型優位の高ビリルビン血症を認めるようになった。腹部エコー，腹部造影 CT，血液検査などを行い，胆汁酸は上昇していたが閉塞性黄疸は否定的であり，ア

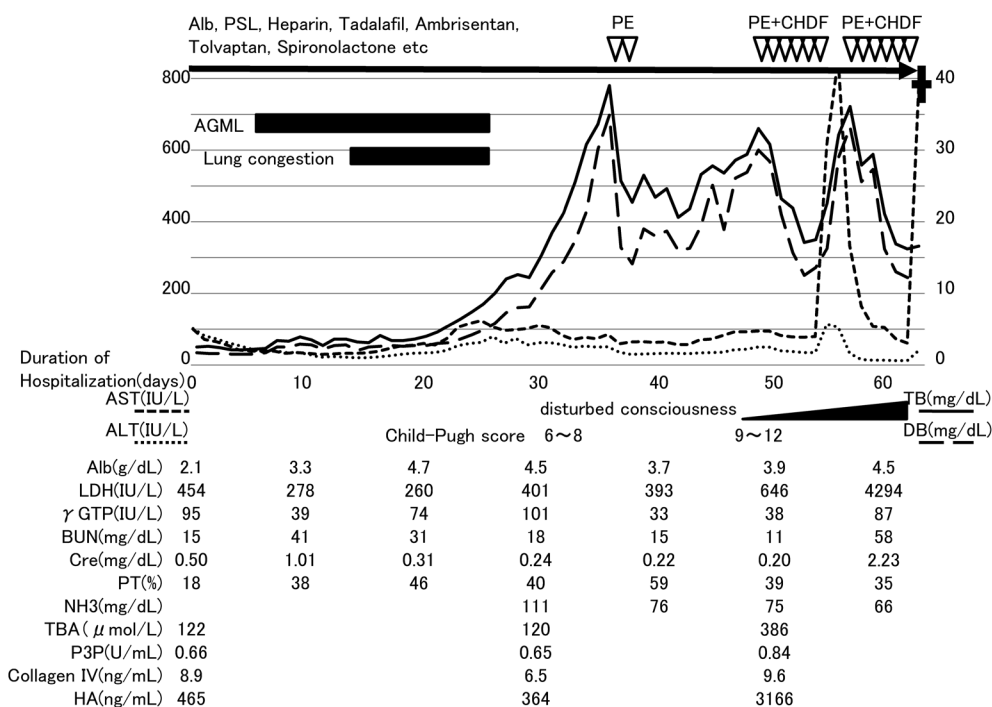


Fig. 2 Clinical course of the patient

AGML, acute gastric mucosal lesion; Alb, albumin; collagen IV, type IV collagen; CHDF, continuous hemofiltration dialysis; HA, hyaluronic acid; P3P, type III procollagen-N-peptide; PE, plasma exchange; PSL, prednisolone; TBA, total bile acid.

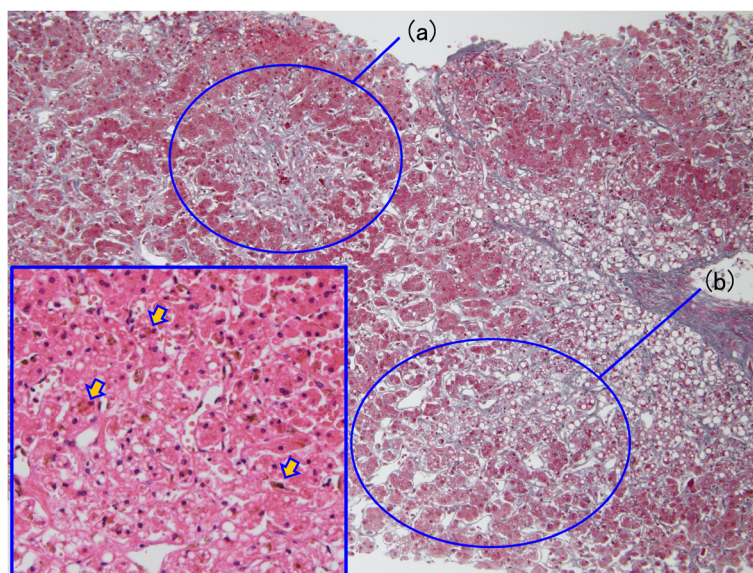


Fig. 3 Hematoxylin-Eosin staining of liver (low magnification)

Pathological findings show necrosis of centrilobular hepatocyte (a) and sinusoidal dilatation (b). Bottom left: magnification of a hepatocyte. Bile pigment granules (arrow).

ンモニア上昇も軽度であった。ウイルス学的検索ではサイトメガロウイルス抗体が陽性となっていたが、C7-HRP 陰性であり、肝不全への影響は否定的であった (Table 2)。薬剤性肝障害の既往があり、tolvaptan, omeprazole, famotidine など中止可能な薬剤は中止としたが高ビリルビン血症は改善しなかった。入院時の血圧は低めであったが、PLE 軽快とともに回復し、その後の経過中に明らかな血圧低下は認めなかった。ビリルビン上昇が続き、総ビリルビン 39.0 mg/dL、直接ビリルビン 34.9 mg/dL となったため、血漿交換を施行した。ビリルビンは著明に低下したが、その後再上昇し、次第に見当識障害を伴うようになったため、血漿交換+血液濾過透析を繰り返し行った。その後も意識障害などの改善に至らず、Fontan 術後であり心肝同時移植も考慮したが国内での実施は困難であった。意識障害続き、痙攣も伴うようになり、13 歳 10 ヶ月時に永眠した。

同意を得て採取した肝組織で、毛細胆管・Disse 腔内の胆汁うっ滞、中心静脈・類洞の拡大、肝細胞の融解性壊死、肝細胞萎縮などを認め、循環不全に伴うショック肝と診断した。肝線維化は軽度であり、類洞などへの血栓形成は認めず、炎症所見も乏しく、核内封入体や細胞質封入体は認めず、小葉間胆管の減少も認めなかった (Fig. 3)。

考 察

肝循環系には全心拍出量の約 25% が流入しており、その血流量の約 3/4 は門脈から、残りの約 1/4 は肝動脈から得ている³⁾。門脈血流は主に腸管膜静脈に支えられており、食事、運動、睡眠などにより変動しやすい。一方で門脈血流は門脈圧と肝静脈圧の勾配に依存しており、門脈血流と肝動脈血流の間には肝動脈緩衝反応と呼ばれる相互緩衝機能が存在している。すなわち、肝組織に恒常的に酸素供給を維持するために、門脈血流量が減少した場合は肝動脈を拡張させ、門脈血流量が増加した場合は肝動脈を収縮することで肝血流量を調節している^{1,3)}。

Fontan 術後は慢性的に CVP が高いことが多く、下大静脈、肝静脈のうっ血に起因して肝類洞の線維化が生じ、次第に小葉内門脈域の線維化と門脈血流減少に関与してくると考えられている^{1,3,4)}。また門脈血流減少に伴う肝動脈緩衝反応により肝動脈血流が相対的に増加するが、これが上記病態に加わることで Focal nodular hyperplasia (FNH) などの発生にも関与してくると考えられている^{5,6)}。さらに Fontan 術後に心

拍出量が低下している場合は肝血流量が低下するとともに類洞などへ血栓を形成することがあり、これも肝循環系に悪影響を与える場合がある⁷⁾。うっ血肝のみならず低心拍出が FALD 進展に関与しているとする報告もある⁸⁾。このように FALD は、門脈血流と肝動脈血流の分布の変化、うっ血肝や血栓による肝循環不全、心拍出量低下などによる肝組織への酸素供給量の低下など、複合的な要因により肝類洞の線維化がみられ、さらに門脈域の線維化が加わることで肝硬変に進展すると考えられている¹⁾。

患児は Fontan 術後に PLE を発症し、その後の経過中に PSS を指摘された。PLE の発症機序・原因には、Fontan 循環でみられる低心拍出や CVP 上昇からの腸管循環障害などの関連が示唆されているが、発症機序には不明な点が多い^{9,10)}。一方、PSS は門脈が体循環に直接流入する病態で、シャント血流量により無症候例から、高アンモニア血症、肝腫瘍、肝肺症候群、肺高血圧、脳症などを合併する例までその症状は多岐にわたる^{11,12)}。先天性と肝疾患などに伴う後天性のものがあり、先天性 PSS の発生頻度は出生 30,000 に 1 人とされ^{11,12)}、新生児マス・スクリーニング検査で精査対象となる高ガラクトース血症の内 21.8% を占める¹³⁾。無症候性の場合は無治療で経過観察されるが、症候性の場合は内科的治療・外科的治療の適応となる。しかし、その適応に関しては一定のコンセンサスは得られていないため、軽症例の中には長期間経過観察され治療時期を逸している症例もあるとされている¹⁴⁾。患児は新生児マス・スクリーニング検査正常であり、その後も高アンモニア血症などの PSS を疑う所見を認めず、8 歳時に行ったスクリーニングの腹部エコーで初めて PSS を指摘された。Fontan 循環に伴い門脈圧亢進から後天的に PSS を生じた可能性は考えられるが、中心静脈圧が高い場合には必ずしも合併しやすいとは言いがたく、患児の PSS が先天性か後天性のものは不明であった。PSS には明確な治療基準がなく、試験閉塞後門脈圧が門脈圧亢進を来さない範囲内であっても術後合併症を生じる可能性がある¹⁵⁾。そのため、この時点では無症候性であり、PLE 既往もあり、門脈圧や腸管循環への影響も考慮して、経過観察方針となった。

患児が呈した直接型優位のビリルビン上昇の原因についてはウイルス性、薬剤性、代謝性などを考えたが経過中には明確にすることはできなかった。PSS では胆汁酸は上昇するがビリルビンが上昇することはないとされており、PSS は直接的な原因ではないと考えた。FALD は線維化が基本的な病態であり、ほかの原

因による慢性肝障害と異なりトランスアミナーゼなどの一般的な肝機能検査では異常が見られないことが多く、肝硬変に進行していなければ臨床症状は乏しく、黄疸、腹水などは見られないとされている¹⁾。薬剤性肝障害の多くはアレルギー機序によるものと個体の特異体質に基づいて産生された肝毒性を有する代謝産物によるものが考えられており、薬剤投与歴と経過、トランスアミナーゼ・ γ GTP 高値、肝組織所見などから診断される¹⁶⁾。患児は薬剤性肝障害の既往もあり、その可能性を十分考えたが、中止可能な薬剤を中止しても改善しなかったことやトランスアミナーゼ・ γ GTP の著明な上昇を認めなかったことから否定的であった。結局、出血傾向のため肝生検を行うことができず、最終的に剖検所見で、肝線維化・胆管減少などを認めず、循環不全に伴うショック肝と診断した。

ショック肝は肝臓への血流減少により酸素需要と供給の不均衡が生じた結果惹起される虚血性肝障害であり、血中トランスアミナーゼの急激かつ一過性の上昇に加え、時としてプロトロンビン時間延長や意識障害を伴う臨床像を呈し、肝組織では中心静脈域を中心とした炎症所見に乏しい肝細胞壊死、出血、類洞の拡張が認められるとされている^{17,18)}。うっ血性心不全では心拍出量低下に伴い肝動脈血流量も低下し肝細胞は慢性的な循環不全状態となっており、これに加え、腸管膜動脈の収縮に伴う門脈を介した肝血流の減少、肝静脈圧を介した類洞内圧の上昇、うっ血した腸管から門脈系へのエンドトキシン流入などにより、肝細胞障害が生じやすいとされている¹⁸⁾。一方、慢性肝疾患に伴う肝線維化の進行は門脈圧亢進をきたし、この結果 PSS が発達し肝実質を還流する有効な門脈血流が減少し、肝障害が生じやすいと言われている¹⁸⁾。これらの病態はショック肝発症のハイリスク群とされており、時に明らかな血圧低下や低酸素血症を認識し得ずに発症する例もある¹⁸⁾。患児は心カテーテル検査では想定よりも心拍出量が高い値を呈していた。おそらく PSS のシャント血流による高心拍出性心不全の状態であったと推察している。さらに Fontan 循環であり、慢性的な肝うっ血も呈していたと思われる、肝細胞への血流が不足しやすく、ショック肝のハイリスク群であった。Jenkins らは Fontan 術後に合併したショック肝に伴う急性肝不全を報告しており、6 例中 4 例が死亡し、全例 CVP が 21 mmHg 以上であり、肝うっ血の存在を推察している¹⁹⁾。患児の 12 歳時の CVP は Fontan 循環としては良好な値であった。直近の CVP などのデータがないため推測であるが、PSS の存在により門脈血流が減少しており、これに心不全

の進行、肺うっ血などの病態が加わり、中心静脈圧上昇に伴う肝うっ血の悪化を生じ、肝細胞への虚血を生じやすい病態を呈していたと考えた。そのため、水分制限、利尿剤増量などの要因も重なって繰り返し循環不全を生じた結果、ショック肝に陥り急性肝不全の病態へ至ったものと推察した。一方、当初の直接ビリルビン優位な上昇はトランスアミナーゼ、 γ GTP、アンモニアの上昇を伴っておらず、小葉間胆管より近位部の細胆管でのうっ滞が考えられた。患児の肝組織所見では肝線維化は軽度であり、小葉間胆管の減少なども認めず、この部位での胆汁うっ滞を来した原因については不明であった。一般的に肝虚血は中心静脈域に生じやすいのに対し、先天性心疾患などで肝うっ血が強い時に急性循環不全に陥ると肝動脈・門脈末梢での脈圧が低下し、肝静脈うっ滞が増悪し、肝小葉レベルでの圧勾配は小葉中間帯が最低となり、その結果小葉中間帯が最も低酸素症に陥ると推察されている²⁰⁾。患児は Fontan 循環に伴う比較的高い CVP と肝うっ血に加え、PSS を合併しており、これらの複合的要因が特異的な経過を生じたものと推察した。また、Fontan 循環に合併した PSS は Fontan 循環の病態悪化要因となりうる可能性も考えられ、今後症例の蓄積とともに積極的な治療介入についても検討する必要があると考えた。

結 語

FALD は炎症を伴わない肝線維化が基本的な病態とされているが、本例のような病態も FALD の一病態と考えられる。FALD の病態は不明な点が多く、今後の症例の積み重ねが大切である。

利益相反

本論文について、開示すべき利益相反 (COI) はない。

付 記

本論文の要旨は、第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会 (2016 年 7 月、東京) にて発表し、座長から投稿推薦を受けた。

引用文献

- 1) 藤澤知雄, 田中靖彦: Fontan 循環における肝合併症. 小児循環器会誌 2013; 29: 162-170
- 2) 田原昌博, 脇 千明, 林 知宏, ほか: スピロノラクトン大量療法が有効であったフォンタン術後蛋白漏出性胃腸症の 1 例. 小児科臨床 2008; 61: 2017-2022
- 3) Rychik J, Veldtman G, Rand E, et al: The precarious

- state of the liver after a Fontan operation: Summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatr Cardiol* 2012; **33**: 1001-1012
- 4) Lemmer JH, Coran AG, Behrendt DM, et al: Liver fibrosis (cardiac cirrhosis) five year after modified Fontan operation for tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; **86**: 757-760
 - 5) Johnson JA, Cetta F, Graham RP, et al: Identifying predictors of hepatic disease in patients after the Fontan operation: A postmortem analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2013; **146**: 140-145
 - 6) Schwartz MC, Sullivan LM, Glatz AC, et al: Portal and sinusoidal fibrosis are common on liver biopsy after Fontan surgery. *Pediatr Cardiol* 2013; **34**: 135-142
 - 7) Wanless IR, Lin JJ, Butany J: Role of thrombosis in the pathogenesis of congestive hepatic fibrosis (cardiac cirrhosis). *Hepatology* 1995; **21**: 1232-1237
 - 8) 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
 - 9) Ostrow AM, Freeze H, Rychik J: Protein-losing enteropathy after Fontan operation: Investigations into possible pathophysiologic mechanisms. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**: 695-700
 - 10) Rychik J: Protein-losing enteropathy after Fontan operation. *Congenit Heart Dis* 2007; **2**: 288-300
 - 11) Franchi-Abella S, Branchereau S, Lambert V, et al: Complications of congenital portosystemic shunts in children: Therapeutic options and outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; **51**: 322-330
 - 12) Bernard O, Franchi-Abella S, Branchereau S, et al: Congenital portosystemic shunts in children: Recognition, evaluation, and management. *Semin Liver Dis* 2012; **32**: 273-287
 - 13) 西村 裕, 但馬 剛, 小野浩明, ほか: 新生児マス・スクリーニング検査で高ガラクトース血症を呈した 60 例の門脈体循環シャントのまとめ. *日マス・スクリーニング会誌* 2008; **18**: 29-34
 - 14) 眞田幸弘, 水田耕一, 中田 学, ほか: 先天性門脈体循環シャントに対する外科的治療の効果. *肝臓* 2010; **51**: 652-663
 - 15) 高間勇一, 上野豪久, 井深奏司, ほか: 先天性門脈体循環シャントに対するシャント血管結紮術 5 例の経験. *日小外会誌* 2015; **51**: 51-57
 - 16) 乾 あやの, 日衛嶋栄太郎, 十河 剛, ほか: 小児期にみられる急性肝不全. *小児科* 2009; **50**: 485-489
 - 17) Birrer R, Takuda Y, Takara T: Hypoxic Hepatopathy: Pathophysiology and prognosis. *Int Med* 2007; **46**: 1063-1070
 - 18) 玄田拓哉, 市田隆文: 循環不全による急性肝障害の病態と病像. *肝胆膵* 2009; **59**: 407-412
 - 19) Jenkins JG, Lynn AM, Wood AE, et al: Acute hepatic failure following cardiac operation in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; **84**: 865-871
 - 20) 北野正尚, 杉山 央, 矢内 淳, ほか: 急性帯状肝細胞壊死を合併した先天性心疾患の乳児 2 例. *日小児循環器会誌* 2000; **16**: 171-176