

<症 例>

右肺動脈狭窄解除により改善した Fontan 術後蛋白漏出性胃腸症の1例

(平成13年6月11日受付)

(平成13年12月3日受理)

済生会宇都宮病院小児科¹⁾, 同 心臓外科²⁾

北野 正尚¹⁾ 井原 正博¹⁾ 高橋 隆一²⁾

森 厚夫²⁾ 加藤 一昭¹⁾ 木曾 一誠²⁾

key words : 蛋白漏出性胃腸, Fontan 術, 肺動脈狭窄, パッチ拡大術

要 旨

三尖弁閉鎖・心房中隔欠損・動脈管開存の女兒に対し10カ月時に左 Modified Blalock-Taussig 短絡術, 6歳時に Classical Fontan 術を行った。Fontan 術7年後に蛋白漏出性胃腸症が発症し, 浮腫, 低蛋白血症(TP 4.2 g/dl, Alb 2.5 g/dl), 便中 α_1 アンチトリプシンの上昇(クリアランス 90 ml/日)を認めた。中心静脈圧は 13 mmHg で, 左肺動脈分岐部に圧差 2 mmHg の狭窄を認めた。高蛋白・低脂肪食および利尿剤の内服は無効であったが, 左肺動脈パッチ拡大術を行った結果, 2カ月後に低蛋白血症は改善し, 浮腫も消失した。

Fontan 術後蛋白漏出性胃腸症は予後不良で, 心移植を行っても改善しない例があることから, 一定時期を過ぎると不可逆性変化を来す可能性が推測される。Fontan 循環経路に狭窄が存在する場合, 内科的治療よりも早期の外科的狭窄解除術が第一選択になると考える。

はじめに

蛋白漏出性胃腸症(PLE)は Fontan 型手術後の 4~11% に発症し, 発症後の 5 年生存率は約 50% と予後は極めて不良である^{1,2)}。種々の内科的治療・外科的治療・カテーテルインターベンション等が試みられているが有効であった報告は少ない。

今回 Classical Fontan 術7年後に PLE を発症し, 左肺動脈パッチ拡大術により PLE が改善した症例を経験した。症例の経過と PLE の発症機序・治療戦略に関して文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例: 13 歳の女兒。

家族歴・既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 生後 3 カ月時にチアノーゼを指摘され, 中央位心・三尖弁閉鎖・肺動脈閉鎖・心房中隔欠損・動脈管開存と診断した。10 カ月時に左 Modified Blalock-

Taussig 短絡術, 平成 4 年 3 月 17 日(6 歳時)に Classical Fontan 術(右心耳 右肺動脈吻合)を行った(術前左室拡張末期圧は 7 mmHg)。術後経過は良好で少量のアスピリン内服を行っていた。中学校入学後はテニス部で活躍していたが, 平成 11 年 3 月(13 歳時)から眼窩周囲の浮腫が出現した。浮腫は出没を繰り返しながら持続し, 低蛋白血症も確認されたため平成 11 年 8 月 24 日 PLE の疑いで入院した。尚, 下痢や腹痛は認められなかった。

入院時現症: 身長 148 cm, 体重 40.0 kg(浮腫出現前より 1.8 kg 増加), 体温 36.4℃, 心拍数 70/分, 呼吸数 20/分, 血圧 110/70 mmHg, SpO₂ 96%。眼窩周囲と前脛骨部に軽度の浮腫を認めた。呼吸音は清で, 心音は I 音正常, II 音単一, Levine II 度の高調な逆流性収縮期雑音を胸骨右縁下部に聴取した。肝・脾は触知されなかった。

検査所見: 血液・尿・便検査で, 血中総蛋白, アルブミン, IgG, カルシウム, およびリンパ球数の減少を認め, 便中 α_1 アンチトリプシンクリアランスは 90 ml

/日(正常値 20 以下)と著明に上昇していた。肝機能異常や蛋白尿は認められなかった(表 1)。

胸部レントゲン像で心胸郭比は 44%, 胸水は認められなかった(図 1)。心電図は洞調律, QRS 軸 +30°, V₂~V₄ 誘導で陰性 T・ST 低下を認めた。心エコー図で左室の収縮は良好(駆出率 80%)であったが, 軽度の僧帽弁閉鎖不全と肝静脈の拡大を認め, 左肺動脈に血流の加速があり狭窄が疑われた。

9月6日に心臓カテーテル検査を行った。右房造影で造影剤は右房内で滞り, 心房収縮に伴い下大静脈と心静脈へ逆流が明瞭に認められた。平均中心静脈圧は 13 mmHg で, Fontan 術後としてはそれ程高くなかったが, 左肺動脈分岐部に圧差 2 mmHg の狭窄を認め

表 1 入院時検査データ

WBC	3,500 /ul	LDH	344 U/l
Neu	2,900 /ul	ALT	30 U/l
Lym	350 /ul	AST	20 U/l
Hb	14.3 g/dl	TP	4.2 g/dl
Plt	17.4 × 10 ⁴ /ul	Alb	2.5 g/dl
PT	79.5 %	IgM	56 mg/dl
APTT	42.3 秒	IgG	502 mg/dl
Fib	337 mg/dl	IgA	145 mg/dl
尿中蛋白	63 mg/日	T-chol	150 mg/dl
		TG	79 mg/dl
		Ca	7.6 mg/dl
便中 α ₁ アンチトリプシンクリアランス 90 ml/日 (正常値 20)			



図 1 胸部レントゲン像

た。肺動脈楔入圧は 4 mmHg, 肺血管抵抗は 3.5 u · m², PA index は 260 mm²/m²であった(図 2)。

9月8日テクネシウム標識アルブミンを用いて消化管シンチグラフィーを行った。注入 50 分後から臍周囲部が造影され始め(図 3 矢印), 4 時間 30 分後には回盲部付近まで造影され, 空腸で漏出したアルブミンが消化管内を移動したと考えられた。

経過: 以上より PLE と診断し, 高蛋白・低脂肪食(蛋白 100 g/日以上・脂肪 40 g/日以下)および利尿剤の内服(ラシックス 40 mg/日・アルダクトン 100 mg/日)を開始した。しかし改善傾向が認められないため 11 月 2 日左肺動脈狭窄部のパッチ拡大術を行った。

術中所見では, 右房肺動脈吻合部に狭窄はなく, 左肺動脈分岐部に外径 12 mm の限局性狭窄を認め, 狭窄後左肺動脈外径は 16 mm であった。吻合部から左肺動脈方向へ狭窄部を越えて 30 mm 縦切開し, Gore-Tex パッチでダイヤモンド型に大きく拡大した。

パッチ拡大術 2 カ月後から低蛋白血症は改善し(TP 6.8 g/dl, Alb 4.0 g/dl), 浮腫も消失した。以後食事制限を解除したが平成 13 年 8 月現在迄低蛋白血症は認められず経過は良好である(TP 7.6 g/dl, Alb 4.7 g/dl)。

考 察

PLE は Fontan 型手術後に限らず中心静脈圧(特に上大静脈圧)が上昇する収縮性心膜炎, 鬱血性心不全, Mustard 術後, Glenn 術後, および Fallot 術後にも生じている^{1,2)}。PLE の病態は正確には解明されていないが, 慢性の中心静脈鬱血のためにリンパ還流が障害され, 拡張した腸リンパ管から蛋白やリンパ球が漏出すると考えられている^{1,3)}。しかし本症例のように中心静脈圧がそれ程高くなくても発症する例は多く¹⁾⁻³⁾, 中

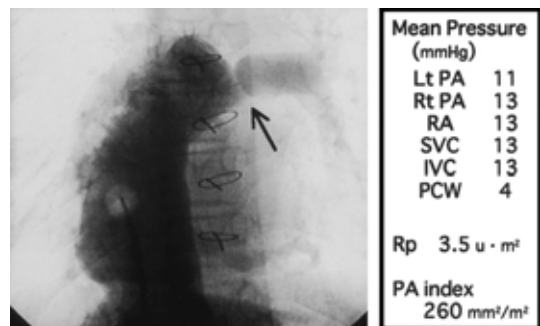


図 2 右房造影(正面像)と心臓カテーテル検査所見左肺動脈分岐部に狭窄を認める(矢印)。

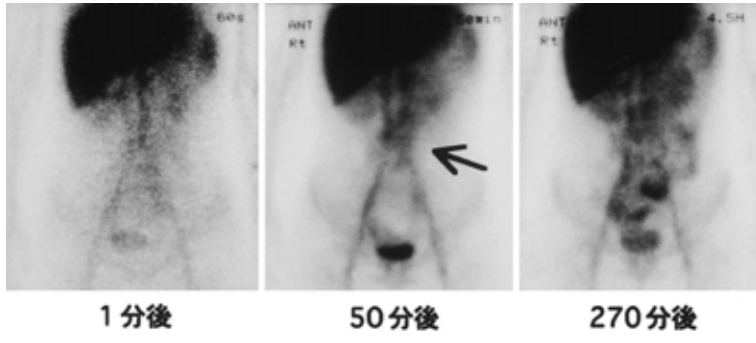


図3 ^{99m}Tc 標識アルブミンによる消化管シンチグラフィー 注入 50 分後から臍周囲部が造影され始め (矢印), 4 時間 30 分後には回盲部付近まで造影されている .

心静脈の鬱血だけでは説明できない .

Fontan 術後 PLE にステロイドが著効した報告がある^{5)~8)} . ほとんどは Fontan 循環経路に狭窄はなく, 食事療法, 利尿剤投与, アルブミン静注等は無効で, ステロイド投与により低蛋白血症が劇的に改善している . 寛解した例もあるが, 再発のためにステロイドから離脱できない例もある^{5)~8)} . 加えて, 小腸粘膜生検で拡張していた腸リンパ管がステロイド投与により改善した事実⁶⁾や, ループスエリテマトーデスに発症した PLE においてもステロイドや免疫抑制剤が有効であった報告⁹⁾があり, これらの事実から Fontan 術後 PLE には自己免疫的機序が関与していると推測される .

近年高分子ヘパリンの皮下注によって Fontan 術後 PLE が改善した 4 症例が報告されている¹⁰⁾¹¹⁾ . Donnelly らの報告によると, 1 例に施行された小腸粘膜生検で腸リンパ管の拡張が認められている . ヘパリンの減量・中止により再発した例があるため PLE 改善後も皮下注を継続している . 尚, ヘパリンの維持量が少量 (5,000 U/m²/日) であるため凝固時間は正常範囲にあり, また高分子ヘパリンからワーファリンあるいは低分子ヘパリンに変更すると再発している¹¹⁾ことから高分子ヘパリンの作用は抗凝固以外の機序によると推測される .

ヘパリン硫酸に代表されるプロテオグリカンは生体内の種々の臓器の基底膜に存在し, 腸粘膜上皮細胞の基底膜や細胞間にも存在する . 陰性に荷電しているため電氣的反発によりアルブミンの漏出を防ぎ, また細胞間隙にカリウムイオンやカルシウムイオンを引き寄せて局所の浸透圧が上昇するので, 水の輸送・吸収に

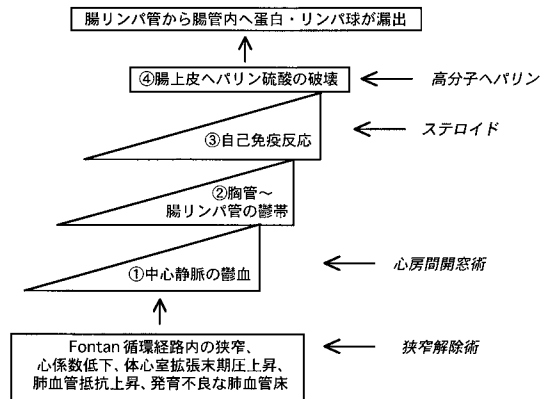


図4 蛋白漏出性胃腸症の発症機序と治療

役立っている . また細胞間隙に集まったカルシウムイオンはギャップジャンクションをより強固にしている¹²⁾ .

炎症性腸疾患に合併する腸管への蛋白漏出は腸上皮と基底膜にあるグリコサミノグリカンが炎症によって破壊されるために生じる¹²⁾¹³⁾ . 近年原因不明と考えられていた先天性 PLE の腸粘膜生検・剖検で腸上皮細胞基底膜外層にグリコサミノグリカンの欠損が証明され, さらに正常の腸上皮細胞基底膜外層に存在するグリコサミノグリカンはヘパリン硫酸であった¹⁴⁾ . これらのことから Fontan 術後の PLE では自己免疫的機序から腸上皮細胞基底膜外層のヘパリン硫酸が破壊され, 拡張した腸リンパ管から蛋白等が腸上皮細胞間をすり抜け漏出すると推測される . 外来性のヘパリンは内皮細胞に結合し取り込まれるが¹¹⁾, おそらく腸上皮

細胞基底膜にも取り込まれ、腸上皮の蛋白透過性をブロックすると思われる。構造上の違いから低分子ヘパリンではこの機能は現れないのであろう。

径皮的バルーンカテーテルによる心房間開窓術や開心 Baffle 開窓術によって Fontan 術後 PLE が改善した報告がある^{15)~18)}。中心静脈圧は9~17 mmHg とばらつきがあり、ステロイドには反応しなかったが、開窓術後 PLE は劇的に改善している。しかし動脈血酸素分圧の低下や脳梗塞の合併¹⁵⁾等の問題が生じている。中心静脈圧が(正常よりは高いが)9 mmHg とそれ程高くなくてもステロイドには反応せず開窓術で改善した例が存在する¹⁸⁾ことから PLE の根本的成因は中心静脈の鬱血と考えられる。

以上から Fontan 術後 PLE は図4に示すように四段階のステップを踏むことによって発症すると考える。すなわち①中心静脈の鬱血が基盤にあり、②胸管~腸リンパ管が鬱滞すると、何らかの原因で③自己免疫反応が惹起され、④腸上皮ヘパリン硫酸が破壊されるために腸リンパ管から腸管内へ蛋白・リンパ球が漏出する。Fontan 循環経路内の狭窄、心係数低下、体心室拡張末期圧上昇、肺血管抵抗上昇、発育不良な肺血管床などは中心静脈の鬱血を増悪させる。おそらく図に示す①から④のそれぞれのステップの進展には各々異なった固有差があり、そのために中心静脈圧が高くても発症しない例、中心静脈圧が低くても発症する例、同様な循環動態でもステロイド有効例、ステロイド無効例等が存在すると考えられる。

Fontan 術後 PLE 114 例の大規模な報告によると、外科治療は52例に行われ、その内の26例に Fontan 循環経路の狭窄解除、弁形成、TCPC 変換等が行われているが、26例中17例が死亡しており、PLE が改善したのは4例のみである。しかしほとんどが初めに内科的治療を行っており、PLE 発症後平均1.8年(0.01~8年)経過してから手術を行っている。心移植は5例に行われているが、PLE が改善したのは2例のみで、他の1例は移植後も PLE が改善せず、残りの2例は死亡している。これらの結果から発症後一定の時期を過ぎると PLE が不可逆性となる可能性が疑われる。径皮的バルーンカテーテル拡大術は Fontan 循環経路の吻合部狭窄に対し3例、肺動脈狭窄に対し6例行われており、9例中8例で圧較差が減少しているが、PLE が改善したのは2例のみで、2例とも数カ月で再発している¹⁾。

本症例では左肺動脈分岐部に狭窄が認められ、食事

療法や利尿剤投与では改善傾向がなく、さらなる治療法としてステロイド、高分子ヘパリン、バルーンカテーテル肺動脈拡大術、パッチ拡大術が挙げられた。ステロイドや高分子ヘパリンでは改善しても離脱困難になることが予想され、カテーテル肺動脈拡大術では完全な狭窄解除は難しいと考えた。また発症後時間が経過すると不可逆性となり、手術成績が極めて悪くなる可能性を考慮し、早期にパッチ拡大術を行った。仮にパッチ拡大術で改善しない場合は、副作用の点からヘパリン、ステロイドの順に試み、無効の場合は心房間開窓術を行うのがより良い選択と考える。

尚、より正確に病態を解明するために術前後の肺血流シンチと小腸粘膜生検を行うべきであった。また、術後の心臓カテーテルを強く勤めているが、Classical Fontan 術後時と同様に、良好な経過を理由に本人の同意が得られていない。術後の心エコー図では左肺動脈の血流の加速は消失し、右房・肝静脈の拡大が軽度改善した印象があり、右房から左肺動脈へ流入する血流量が増加したと予想されるが、エコーでは正確な客観的評価が難しいと思う。

結 語

Fontan 術後蛋白漏出性胃腸症は予後が極めて不良で、一定時期を過ぎると不可逆的变化を来す可能性が疑われる。Fontan 循環経路に狭窄が存在する場合、内科的治療よりも早期の外科的狭窄解除術が第一選択になると考える。

文 献

- 1) Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Ge-willig M : Protein-losing enteropathy after the Fontan operation : an international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 ; 115 : 1063-1073
- 2) Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, Cha RH, Per-rault J, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK : Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 ; 112 : 672-680
- 3) Thorne SA, Hooper J, Kemp M, Somerville J : Gastro-intestinal protein loss in late survivors of Fontan surgery and other congenital heart disease. *Eur Heart J* 1998 ; 19 : 514-520
- 4) Hess J, Kruijzinga K, Bijleveld CMA, Hardjowijono R, Eygelaar A : Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1984 ; 88 : 606-609
- 5) Terrien J, Webb GD, Gatzoulis MA : Reversal of protein losing enteropathy with prednisone in

- adults with modified Fontan operations : long term palliation or bridge to cardiac transplantation? *Heart* 1999 ; 82 : 241 243
- 6) Zellers TM, Brown K : Protein-losing enteropathy after the modified Fontan operation : oral prednisone treatment with biopsy and laboratory proved improvement. *Pediatr Cardiol* 1996 ; 17 : 115 117
 - 7) Rychik J, Piccoli DA, Barber G : Usefulness of corticosteroid therapy for protein-losing enteropathy after the Fontan procedure. *Am J Cardiol* 1991 ; 68 : 819 821
 - 8) Rothman A, Synder J : Protein-losing enteropathy following the Fontan operation : Resolution with prednisone therapy. *Am Heart J* 1991 ; 121 : 618 619
 - 9) Benner KG, Montanaro A : Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. Diagnosis and monitoring immunosuppressive therapy by alpha-1-antitrypsin clearance in the stool. *Dig Dis Sci* 1989 ; 34 : 132 135
 - 10) Kelly AM, Feldt RH, Driscoll DJ, Danielson GK : Use of heparin in the treatment of protein-losing enteropathy after Fontan operation for complex congenital heart disease. *Mayo Clin Proc* 1998 ; 73 : 777 779
 - 11) Donnelly JP, Rosenthal A, Castle VP, Holmes RD : Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *J Pediatr* 1997 ; 130 : 474 478
 - 12) Murch SH, MacDonald TT, Walker-Smith JA, Levin M, Lionetti P, Klein NJ : Disruption of sulphated glycosaminoglycans in intestinal inflammation. *Lancet* 1993 ; 341 : 711 714
 - 13) Murch SH : Sulphation of proteoglycans and intestinal function. *J Gastroenterol Hepatol* 1995 ; 10 : 210 212
 - 14) Murch SH, Winyard PJD, Koletzko S, Wehner B, Cheema HA, Risdon RA, Phillips AD, Meadows N, Klein NJ, Walker-Smith JA : Congenital enterocyte heparan sulphate deficiency with massive albumin loss, secretory diarrhoea, and malnutrition. *Lancet* 1996 ; 347 : 1299 1301
 - 15) Lemes V, Murphy AM, Osterman FA, Laschinger JC, Kan JS : Fenestration of extracardiac Fontan and reversal of protein-losing enteropathy : Case report. *Pediatr Cardiol* 1998 ; 19 : 355 357
 - 16) Jacobs ML, Rychik J, Byrum CJ, Norwood WI Jr : Protein-losing enteropathy after Fontan operation : Resolution after baffle fenestration. *Ann Thorac Surg* 1996 ; 61 : 206 208
 - 17) Warnes CA, Feldt RH, Hagler DJ : Protein-losing enteropathy after the Fontan operation : Successful treatment by percutaneous fenestration of the atrial septum. *Mayo Clin Proc* 1996 ; 71 : 378 379
 - 18) Mertens L, Dumoulin M, Gewillig M : Effect of percutaneous fenestration of the atrial septum on protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Br Heart J* 1994 ; 72 : 591 592

Reversal of post-fontan protein-losing enteropathy after left pulmonary patch enlargement

Masataka Kitano, Masahiro Ihara, Ryuichi Takahashi, Atsuo Mori,
Kazuaki Kato and Isshei Kiso
Department of Pediatrics, Saiseikai Utsunomiya Hospital, Tochigi, Japan

We describe an experience of a 13 year-old girl with tricuspid atresia who presented protein-losing enteropathy 7 years after the classical Fontan operation. Cardiac angiography revealed left pulmonary artery branch stenosis. We decided early surgical correction to consider that protein-losing enteropathy might turn irreversible if surgery delayed. Edema and hypoproteinemia were resolved after patch enlargement of the left pulmonary artery. At 20 months later follow up, she is now doing well.
