

開心術後に発症した蛋白漏出性胃腸症 4 例の経験

廣瀬 圭一¹⁾, 野本 慎一²⁾, 大谷 成裕²⁾, 笹橋 望²⁾
 森島 学²⁾, 榎野征一郎³⁾, 坂 尚徳³⁾, 鈴木 嗣敏³⁾
 安藤 史隆⁴⁾, 岡本 文雄⁵⁾, 山中 一朗⁶⁾

京都大学医学部附属病院心臓血管外科¹⁾,
 兵庫県立尼崎病院心臓センター心臓血管外科²⁾, 心臓小児科³⁾,
 安藤クリニック⁴⁾, 岡本クリニック⁵⁾, 武田病院心臓血管外科⁶⁾

Key words :

蛋白漏出性胃腸症, フォンタン手術,
 外科治療, ステロイド療法

Four Cases of Protein-losing Enteropathy after Cardiac Operation

Keiichi Hirose,¹⁾ Shinichi Nomoto,²⁾ Shigehiro Otani,²⁾ Nozomu Sasahashi,²⁾ Manabu Morishima,²⁾
 Seiichiro Makino,³⁾ Takanori Sakazaki,³⁾ Tsugutoshi Suzuki,³⁾ Fumitaka Ando,⁴⁾ Fumio Okamoto,⁵⁾
 and Kazuo Yamanaka⁶⁾

¹⁾Department of Cardiovascular Surgery, Graduate School of Medicine Kyoto University,

²⁾Departments of Cardiovascular Surgery and ³⁾Pediatric Cardiology, Heart Center, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital, Hyogo,

⁴⁾Ando Medical Clinic, Hyogo, ⁵⁾Okamoto Medical Clinic, Osaka, and ⁶⁾Department of Cardiovascular Surgery, Takeda Hospital, Kyoto, Japan

Protein-losing enteropathy (PLE) is a life-threatening complication of cardiac operations, especially the Fontan operation. We have experienced four cases of PLE after cardiac operation, the first two of which were lost after medical management (inotropics, diuretics, albumin infusions) alone. We have recently successfully managed two cases of PLE, one by surgical repair and the other by high-dose steroid administration. Although various treatment strategies have been proposed for PLE, controversy remains as to their effects.

要 旨

フォンタン手術をはじめ、開心術後に発症する蛋白漏出性胃腸症(protein losing enteropathy, 以下PLE)は難治性で患者の生命予後に大きく関与すると考えられている。当科で発症したPLE 4 例のうち、対症療法で対処した初期の2 例は失ったが、後期の2 例では外科的治療あるいはステロイド治療を施行して症状の改善をみた。PLE に対する治療法ははまだ議論の多いところであるが、症例に応じて適切な治療を選択することが重要と考える。

はじめに

PLEは消化管粘膜から血清蛋白が漏出し低蛋白血症を生じる症候群であるが、開心術後、特にフォンタン手術後に合併するPLEは患児の生命予後に大きく関与している。今回、われわれは開心術後に発症したPLEを4 例経験したので検討し報告する。

対 象

当施設でPLEと診断したのはフォンタン型手術後33例中3 例(original Fontan手術2 例, total cavopulmonary connection 1 例), ラステリー手術後46例中1 例の計4 例であった(Table 1)。

1. 症例 1

単心室、両大血管右室起始症、肺動脈狭窄症の男児で10歳4 カ月時にoriginal Fontan手術(右房 - 肺動脈吻合)を施行した。術後中心静脈圧(central venous pressure, 以下CVP)が高値で長期にわたり胸腹水貯留を認めた。退院前の心臓カテーテル検査でのCVPは14mmHg, 心胸郭比(CTR)は54%, 血清総蛋白(TP)は6.4g/dlであった。状態は安定していたが、術後1年10カ月目に全身倦怠感、激しい下痢、体重増加、下肢浮腫、胸腹水の貯留、CTRの上昇(63%)を認めたため入院。TP 3.4g/dl, Na 117meq/l, K 2.2meq/l, Cl 86meq/lと著明に低下しており極めて重篤な状態であった。蛋白製剤、強心・利尿剤の投与、電解質補正を行ったところ、体重減少、下痢・浮腫の改善、TPの上昇を認め、

平成13年7月27日受付
 平成14年10月21日受理

別刷請求先: 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54

京都大学医学部附属病院心臓血管外科 廣瀬 圭一

Table 1 Patients' characteristics

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Gender	Male	Female	Male	Male
Diagnosis	SV, DORV, PS	TA(I-b)	SV, DORV	TGA(III), Rastelli operation
Operation	Original Fontan	Original Fontan	TCPC	Conduit exchange (post-Rastelli op)
Age at operation	10y 4m	8y 5m	3y 9m	14y 11m
CVP(post-OP)(mmHg)	14	11	11	19
Time lag(from OP to PLE)	1y 10m	5y 4m	5m	4y 6m
α 1AT clearance(ml/day)		160	25	110

一時症状の寛解をみたが、入院 4 日目突然心肺停止となり、失った。直接の死亡原因は呼吸停止が心停止より先行したことから肺梗塞、あるいは不整脈が疑われた。なお、本例は入院の期間が短く、 α 1アンチトリプシン(α 1AT)のクリアランスは測定できなかったが、臨床症状、経過からPLEと診断した。

2. 症例 2

三尖弁閉鎖症(I-b型)の女児で 1 歳 3 カ月時に右original BT shunt術を、8 歳 5 カ月時にOriginal Fontan手術(右房 - 肺動脈吻合術)を施行した。術後経過は良好で、退院前の心臓カテテル検査でのCVPIは11mmHgと低値であった。術後 2 年 3 カ月時にうっ血性心不全で入院治療を必要としたが、下痢症状はなく、TP、電解質も正常であった。術後 5 年 4 カ月で、全身倦怠感、浮腫、下痢症状を認め、TPも3.9g/dlと低下しており、PLEを疑われ入院となった。 α 1AT排泄量は493mg/日(正常値は60mg/日以下)、 α 1ATクリアランスは160ml/日(正常値は20ml/日以下)と著明に上昇しており、臨床症状と併せてPLEと診断した。直ちに蛋白製剤、強心利尿剤の投与を行ったが、症状は改善せず、胸腹水の貯留・増加を認め、入院 3 カ月後多臓器不全にて死亡した。

3. 症例 3

単心室、両大血管右室起始症の男児で、3 カ月時に肺動脈絞扼術を、2 歳 7 カ月時にbidirectional Glenn手術を、3 歳 9 カ月時にFontan手術(TCPC)を施行した。術後経過は良好で、術後心臓カテテル検査でのCVPも11mmHgと低値であった。退院後 1 カ月で胸水が貯留してきたためステロイド療法(プレドニン)を2mg/kg/日で開始。間もなく胸水が減少したため暫時減量し、服用後 7 週間で中止した。その 2 カ月後、下肢浮腫、腹部膨満、下痢症状に加え、低蛋白血症を認めたためPLEを

疑い入院となった。 α 1ATのクリアランスは25ml/日と上昇しており、またIgAの低下、シンチグラムで小腸に 99m Tcの漏出を認めたためPLEと診断した。治療は強心利尿剤・蛋白製剤の投与に加えてステロイド(プレドニン)を2mg/kg/日より開始。症状・低蛋白は改善し、約 1 カ月でステロイド量を半減した。入院後 1 カ月で再測定した α 1ATのクリアランスは5.3ml/日以下に低下しており、シンチグラムでも改善がみられたため退院。ステロイドは約 3 カ月で中止したがその後PLEの再発はみられていない(Fig. 1)。

4. 症例 4

完全大血管転位症(III型)の男児で 4 歳 6 カ月時にHancock弁付き導管(Carpentier 16mm)によるラステリー手術を行った。14歳 7 カ月時TRが著明となり、RV/LV比が0.82と上昇したため、4 カ月後nonvalved conduit(Gore-Tex 18mm)に再置換した。RV/LV比は0.59まで低下したが、術中に観察した三尖弁は全体に低形成であり、弁輪径も16mm(57% of normal)と狭小で、術後の心エコーでの三尖弁狭窄による圧較差は25mmHgであった。また術後心臓カテテル検査でのCVPIは19mmHgであった。術後の経過は問題なく軽度の就労が可能であったが、再置換術後 4 年 6 カ月ごろから全身倦怠感、動悸を訴えるようになった。抗不整脈薬にて不整脈はおさまったが、一方で体重増加、下肢浮腫、低蛋白血症などが著明となり、入院加療となった。入院後の経過をFig. 2に示す。入院後、強心利尿剤の投与にて体重は減少したが下痢症状が著明となった。また、低蛋白血症は改善しなかったため、PLEを疑い、 α 1ATのクリアランスを測定したところ、110ml/日と上昇、またIgA、IgGの低下、シンチグラムで小腸に 99m Tcの漏出を認めたため、PLEと診断し、心不全治療、蛋白製剤の投与に加えヘパリン療法(1 日 1 万単位)を開始した。約 3

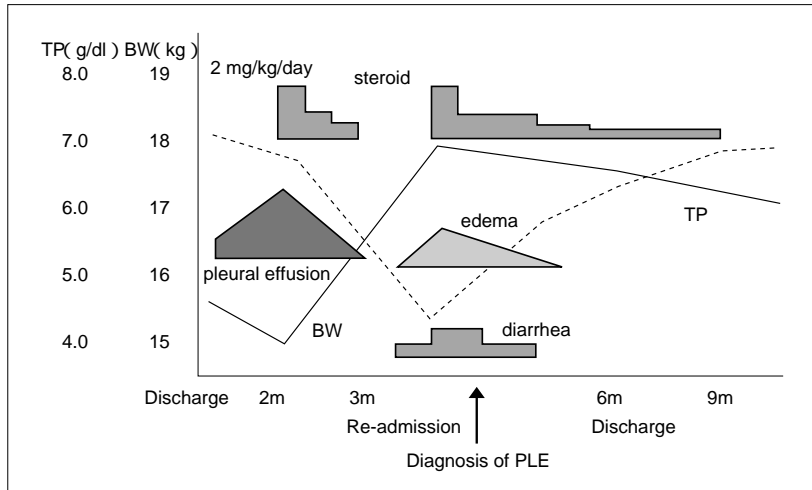


Fig. 1 Clinical course of case 3.

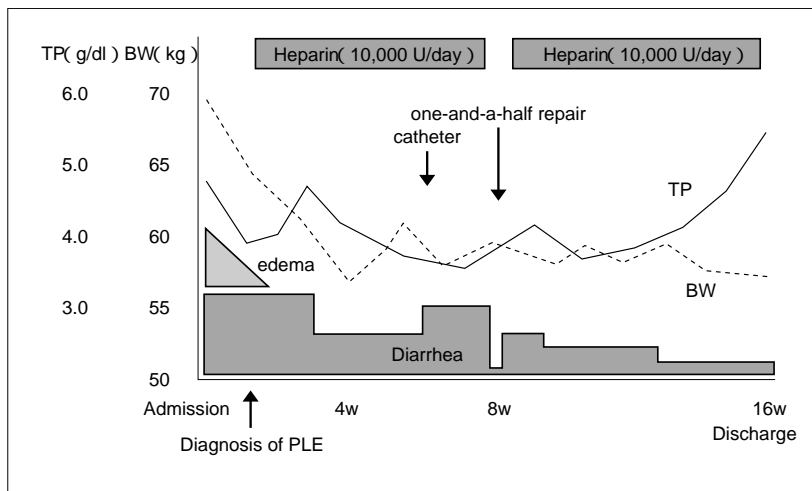


Fig. 2 Clinical course of case 4.

週間継続したが症状は改善しないため、心臓カテーテル検査で血行動態を再評価したところ、三尖弁位での圧較差は25mmHg、CVPも18～19mmHgと前回手術退院時と変わらなかったが、この三尖弁狭窄による右心不全がPLEの臨床症状と関与していると考え、外科的治療を行うこととした。手術はbidirectional Glenn手術をoff pump下に施行し、biventricular repairからone-and-a-half repairに転換した。術後もヘパリン療法を継続し、症状・低蛋白は改善した。また、三尖弁位での圧較差は18mmHg、CVP 12～14mmHgまで低下し、退院後もPLEの再発をみていない。術前・術後の血行動態(カテーテル)をTable 2に示す。

Table 2 Hemodynamics of case 4

	Pre-OP	Post-OP
SVC	18	12
IVC	19	14
RA	18	14
RV	65/2(12)	70/-2(12)
PA(mmHg)	20/11/11	19/8/12
RV/LV	0.58	0.55
TS	$\Delta p=25$ mmHg	$\Delta p=18$ mmHg
TR	Moderate	Moderate
LVEF	0.30	0.50

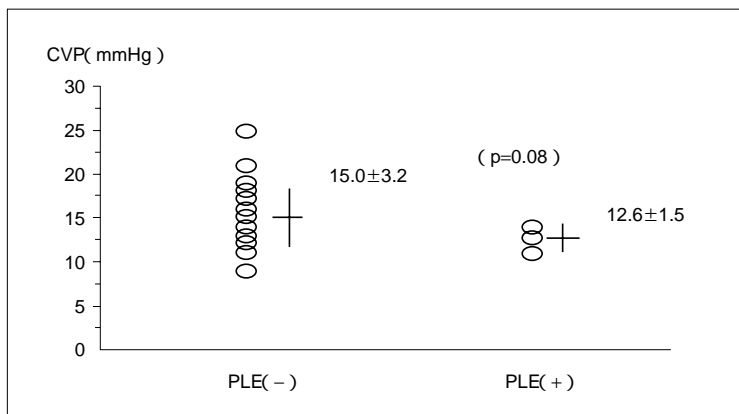


Fig. 3 Relation between CVP after Fontan operation and PLE.

考 察

PLEは消化管粘膜からの血漿蛋白、とくにアルブミンの漏出によって生じる低蛋白血症を主徴とする症候群である。その原因疾患はリンパ系の異常に伴う疾患群と消化管粘膜の異常に伴う疾患群に分けられるが、心不全を呈するものは前者に属すると考えられ、特に潜在的に右心不全の状態にあるフォンタン手術後の報告が多く、その難治性から予後に大きな影響をもたらす^{1,2)}。

Mertensら¹⁾はフォンタン術後のPLE発症率は3.7%、またFeldtら²⁾は術後10年でのPLEの発症率は13.4%、診断後の5年生存率は46%と報告している。一方、当院におけるフォンタン術後のPLEの発生は32例中3例、9.4%で、うち2例は死亡した。本症の診断基準は一定していないが、Table 1のごとく、臨床症状・低蛋白血症に加え、 α 1ATのクリアランス上昇、消化管シンチグラムでの核種の漏出などが挙げられる³⁾。今回の症例では α 1ATのクリアランス上昇を必須とし、加えて他症状を合併しているものをPLEと診断した(α 1ATのクリアランス測定ができなかった症例1を除く)。

PLEの症状としては浮腫、消化器症状(下痢、悪心、嘔吐)、腹水・胸水の貯留、発育障害などがみられる^{1,3)}が、心不全に伴うPLEの場合、心不全症状である全身倦怠感、体重増加、不整脈による動悸などが前面にすることが多いと考えられ、食欲の低下も相まって消化器症状が明確でないことがあり、注意を要すると考えられた。

4例の施行手術はフォンタン型手術が3例、ラステリー手術1例であった。年齢や手術から発症までの期間はさまざまであり、長期にわたる観察が必要

である。

消化管からの蛋白漏出の機序については不明な点が多いが、CVPの上昇などによりリンパ管内圧が亢進し、拡張したリンパ管が破綻をきたし蛋白が漏出すると考えられている¹⁾。このことからCVPの上昇はPLE発症の誘因と考えられ、実際Mertensら¹⁾はPLE患者の平均右房圧は16.3mmHgであったと報告しており、Feldtら²⁾も右房圧の上昇がPLEの発症と統計学的に有意差をもって関連があるとしている。当施設での4例のCVPは11~19mmHgであった。

そこで、フォンタン術後で術後心臓カテーテル検査を施行した30例について術後のCVPとPLEの発症の関連性について調べてみた(Fig. 3)。当施設では興味深いことにPLE合併症例3例の術後CVPの平均値が 12.6 ± 1.5 mmHgに対してPLE非合併症例27例の術後CVPの平均値は 15.0 ± 3.2 mmHgであった。このことから当科においては術後CVPとPLE発症には関連性が低く、他のPLE発症要因があると考えられる。しかしながら、今回の検討では、症例数も少なく、他の要因についてもわからなかったため、症例数の増大や、現症例の経過を追うことで今後さらに検討をしていきたいと考えている。

治療に関してはさまざまなものが報告されている。食餌療法(高蛋白・低脂肪食)、蛋白製剤や強心・利尿剤の投与、下痢症状に対する対症療法等が一般的であり、われわれも全例にこれらの治療を行ったが、初期の2例を失ったことより対症療法のみでは根本的な解決にはならないと考える。Mertensら¹⁾も内科的療法の死亡率は46%と報告している。その他の療法としてステロイド療法が挙げられる。その機序は明らかにはされていないがTherrienら⁴⁾は $1.0 \sim 1.2$ mg/kg/日の投与によ

り、また、Rothmanら⁵⁾は1.5mg/kg/日より開始し、5週間継続、その後6カ月かけて減量していく方法での症状改善を報告している。われわれも症例3に使用し、一定の改善をみた。ステロイドの使用は感染、高血糖など合併症の発症率が高く、実際、症例3ではそのリバウンドと考えられる症状もみられたため、使用には十分に注意する必要があると考える。

最近、ヘパリンの経静脈投与での改善例が報告されている^{6,7)}。これはワーファリンの経口投与が難しくなったPLE症例に対してやむなくヘパリンを投与したところ、たまたまPLEの改善をみたことによるものである。Murchら⁸⁾は消化管粘膜細胞の基底膜に負の電荷に富んだ硫酸ヘパリンが存在し、これらが陽イオンや水分の吸収に重要な働きをしているが、この硫酸ヘパリンの先天性欠乏患者にPLEが多いと報告している。また、Donnellyら⁶⁾は体表面積当たり1日5,000単位より開始し、血中アルブミンの上昇および α 1ATのクリアランス改善をみたと報告している。われわれも症例4に使用してみたが効果は不明であった。

前述のごとく、当施設においては高CVP症例とPLE発症の関連性には低いとしたが、やはりPLEを発症すれば高CVPは症状悪化に大きく関与すると考えられ、また心不全の観点から考えても改善の必要があると考えられる。今回、ラステリー手術後、遺残三尖弁狭窄によると考えられるCVP高値症例に対してone-and-a-half repairに転換し、CVPの低下およびPLEの改善をみた。この症例の三尖弁輪径は前回手術時は正常値の57%であったが、発症時は正常値の49%であったことより、成長に伴う相対的三尖弁狭窄が原因と考えられる。早い段階でのone-and-a-half repairへのconversionによりPLEの発症、もしくは症状の進行を防ぐことが可能であったかもしれない、と反省させられた。この症例を考えれば、高CVP症例に関しては厳重な管理が必要であり、外科的治療も含めてCVPを低下させる方法があれば考慮する必要があると考えられた。また、フォンタン手術時のfenestrationのような術式も有用と報告されて⁹⁾いる。

結 語

フォンタン型手術3例、ラステリー型手術1例計4例に術後5カ月より6年にPLEの発症をみ、うち前者の2例を失った。救命しえた1例ではステロイド治療

により改善した。他の1例では成長に伴う相対的三尖弁狭窄による右心不全が原因と考えられたため、biventricular repairよりone-and-a-half repairに転換して改善をみた。また、最近推奨されているヘパリン療法の効果は不明であった。

われわれの4例の疾患はいずれも潜在的に右心不全を来しやすい疾患であったが、年齢や手術から発症までの期間はさまざまであり、長期にわたる観察が必要であると考えられた。PLEの治療法はまだ確立されていないものの、血行動態を把握し、外科治療も視野に入れて方針を決めることが重要と考えられた。

【参考文献】

- 1) Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, et al: Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: An international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 115: 1063-1073
- 2) Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, et al: Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 672-680
- 3) 清水俊明: 蛋白漏出性胃腸症. *小児内科* 1997; 29 増刊号: 130-133
- 4) Therrien J, Webb GD, Gatzoulis MA: Reversal of protein losing enteropathy with prednisone in adults with modified Fontan operation: Long term palliation or bridge to cardiac transplantation? *Heart* 1999; 82: 241-243
- 5) Rothman A, Snyder J: Protein-losing enteropathy following the Fontan operation: Resolution with prednisone therapy. *Am Heart J* 1991; 121: 618-619
- 6) Donnelly JP, Rosenthal A, Castle VP, et al: Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *J Pediatr* 1997; 130: 474-478
- 7) Kelly AM, Feldt RH, Driscoll DJ, et al: 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
- 8) Murch SH, Winyard PJ, Koletzko S, et al: Congenital enterocyte heparan sulfate deficiency with massive albumin loss, secretory diarrhoea, and malnutrition. *Lancet* 1996; 347: 1299-1301
- 9) Jacobs ML, Rychik J, Byrum CJ, et al: Protein-losing enteropathy after Fontan operation: Resolution after Baffle fenestration. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 206-208