

## Fontan術後のplastic bronchitisと蛋白漏出性胃腸症 特にリンパ凝固の関与について

筑波大学臨床医学系小児科  
堀米 仁志

### 1. はじめに

尾上らの論文<sup>1)</sup>は、Fontan術後に発症したplastic bronchitisについて報告している。1例報告ではあるが、その発生機序や治療法について詳細に考察されているため、本誌の読者にとって有益な一編と思われる。彼らが提示した樹枝状の粘液栓は、まさに気管支を鑄型として形成されていて、その成因にはおのずから興味が持たれる。これほどに“完ぺきな”樹枝状栓はまれに見るとしても、軽症のものまで含めると、その頻度は意外に高いかもしれない。plastic bronchitisおよび蛋白漏出性胃腸症は、Fontan術後の特異な血行動態が関与して発症すると考えられ、生命予後を左右するため治療法の確立が重要である。その病態生理は複雑で不明な点も多いが、静脈圧の上昇が血液・リンパの循環のみならず凝固に影響していることが推測される。本稿では、Fontan術後の血液凝固異常に加え、リンパ凝固の関与について考察してみたい。

### 2. Fontan術後の血液凝固異常

尾上らの論文<sup>1)</sup>でも引用されているように、plastic bronchitisに対してaerosolized urokinase( UK )<sup>2)</sup>やaerosolized tissue plasminogen activator( t-PA )<sup>3)</sup>が効果を示したという報告がある。また、蛋白漏出性胃腸症に対してheparinの皮下注が有効であったという報告<sup>5,6)</sup>がある。これらの治療経験から、plastic bronchitisにおける鑄型栓の形成や蛋白漏出性胃腸症の発生には、凝固因子が関与している可能性が示唆される。そこで、まず、Fontan術後の血液凝固異常についての知見を整理してみたい。

Fontan術後合併症として血栓塞栓症が見られることは周知であり、その頻度は20～33%に達するともいわれる。そのため術後の抗凝固療法をルーチンとしている施設が多い。血栓形成の原因は、体静脈系のうっ血、肺動脈拍動流の消失、弁逆流、肝機能障害、血液と人工補填物との接触、不整脈など多岐にわたるが、血液凝固因子の異常も重要である。強力な抗血栓作用のあるprotein C・protein S free protein S系がFontan術後にダウンレギュレーションされていることはほぼ間違いない<sup>7,8)</sup>。また、約半数の症例では、第VIII因子( F VIII )が高値を示し、特異な血行動態が血管壁に影響を及ぼしていると推定されている。しかし、von Willebrand因子が上昇せず、F VIII活性のみが高くなることから、その機序は単純ではない<sup>7,8)</sup>。ほかに、第VII因子( F VII )やantithrombin III( AT III )の低値、第X因子( F X )の高値<sup>9)</sup>、plasmin,  $\alpha$ 2-plasmin inhibitor, thrombomodulinの変動なども指摘されている<sup>9)</sup>。このような血液凝固系の異常は、単心室循環ではFontan手術前からみられるという指摘もあるが<sup>10)</sup>、遺伝的背景も含め凝固異常に関与する因子が多いため、それぞれの因子の重み付けは困難である。Fontan術前は多血症や低酸素血症の影響も大きい<sup>11)</sup>、チアノーゼが消失するFontan術後とは分けて検討する方が自然であろう。

### 3. リンパ循環とリンパ凝固

Plastic bronchitisや蛋白漏出性胃腸症の病態を考えると、Fontan術後の血液凝固異常の知見をそのまま当てはめることはできない。これらの合併症では、血液よりもリンパ系が重要な役割を果たしていることが推測されるからである。そもそもリンパ管は結合織内に盲端の管として発生し、漏れ出した血漿蛋白、血球、過剰な間質液を血液に戻すために、もっぱら求心性の循環系として発達する。また、昔から“リンパは凝固する”ことが知られている<sup>12)</sup>。これはリンパ中に凝固関連蛋白が含まれることを示している。今から50年以上も前にFantlら<sup>13)</sup>は、胸管リンパ中に血漿中の30～50%のfibrin, 50～70%のprothrombinが含まれることを報告した。彼らはさらに、凝固の第一段階において血小板が存在しないため、thromboplastinの前駆体が、接触する対象の違いで、活性化thromboplastinにコンバージョンされる割合が異なると考えた。Howell<sup>12)</sup>は、実際に、胸管リンパが脂肪を多く含むほど凝固しにくいことを確認した。リンパ凝固塊が血餅のように退縮しないのも、血小板を含まないためと考えられる。

一般に、F V, F VIIIなど分子量の大きな蛋白はリンパ中に出にくく、リンパ中と血漿中の活性比が高いのは順番

に, tissue factor pathway inhibitor(リンパ/血漿=0.40), AT III(0.38), fibrinogen(0.28), FX(0.27), prothrombin(0.26)などである<sup>14)</sup>. つまり, 血小板が存在しないことと合わせて考えると, リンパは抗凝固の方向へ傾いている. それにもかかわらず, Fontan術後でplastic bronchitisのようにリンパが凝固するのは, 血漿の凝固関連蛋白の変動がリンパにも影響しているのかもしれない. Fontan循環で最も問題となるprotein C・protein S系が, リンパ系においてどのように変化しているかについては検討されていない.

Fontan循環のように, 上大静脈圧と下大静脈圧の双方が上昇しているとき, 全身のリンパの産生は亢進し, かつ, 胸管流出部静脈圧(上大静脈圧)の上昇で, 胸管リンパの駆出低下を来して全身にリンパがうっ滞する<sup>15)</sup>. ヒツジを用いた実験によれば, 胸管は平均5.4回/分の拍動をしている. 胸管出口の圧を上げると, 初めは代償性に拍動数が増え, リンパ還流も維持されるが, さらに圧を上げると拍動は減少し, 還流量は極端に減少してうっ滞する<sup>15)</sup>. さらに, 強いリンパのうっ滞はリンパ凝固を促進することも証明されている<sup>16)</sup>. Leachら<sup>17)</sup>は, 静脈圧が上昇するとリンパ中に $\alpha$ 2-antiplasminが増加するが, fibrin溶解を促進する酵素は不変であることを示した. このことは, plastic bronchitisに対してaerosolized UK, t-PAが有効であった報告<sup>2,4)</sup>の理論的な裏付けとなる. また, リンパ中の凝固関連蛋白は血漿からもらい受けるばかりではなく, リンパ管の内皮細胞自身もt-PAやplasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)などの活性物質を産生していることが分かってきた<sup>18,19)</sup>. 尾上らの報告<sup>1)</sup>のように, ステロイド剤が有効なplastic bronchitis症例があることは, 気道の炎症の存在を示唆しているが, 好酸球性炎症に関連したhistamineやTNF- $\alpha$ などさまざまなサイトカインによって, リンパのt-PAやPAI-1の産生が著しく増加するという報告<sup>18,19)</sup>は, こうした機序の存在を支持するものである. 気道表面が炎症によって変化していれば, リンパの凝固によって鑄型栓を形成しやすくなり, 経口摂取が低下していれば低脂肪のリンパとなるため, さらにその形成が促進されるであろう.

蛋白漏出性胃腸症についても, 発症の背景としてリンパうっ滞があることは想像しやすいが, 実際には, 発症のリスクファクタとして, 心室形態, 術前の心室拡張末期圧や肺血管抵抗, 体外循環時間など, さまざまなものが報告されている. 右房圧との相関が必ずしも明確でないことも, その病態の複雑さを物語っている<sup>20,21)</sup>. 一方, heparinやステロイド剤の有効な例があることは興味深く, リンパ凝固, リンパ内皮機能や炎症などが関係している可能性を示唆する. Donnellyら<sup>6)</sup>は, heparinが効果を示すことについて, heparinは腸管壁の基底膜の構成成分として不可欠であり, 本病態において内因性のheparinが不足しているため, その補充により蛋白漏出が減少すること, 腸間膜循環の微小血栓形成を抑制することなどの機序を推定している.

#### 4. 結語

Fontan術後のplastic bronchitisと蛋白漏出性胃腸症について, 特にリンパ凝固の観点から考察してみた. 臨床においてはリンパの採取が困難であるため, この領域の研究成果は今のところ極めて乏しく, 推定の域を出ない議論も多い. また, 臨床的には, 凝固のみならず, 血行動態を改善させるという基本的な視点から治療方針を立てることが重要であることは言うまでもない. 今後さらに病態生理が解明されることを期待したい.

**【参考文献】**

- 1) 尾上洋一, 足立雄一, 板澤寿子, ほか: Fontan術後5年で発症したplastic bronchitisの1男児例. 日小循誌 2003; 19: 51-55
- 2) Quasney MW, Orman K, Thompson J, et al: Plastic bronchitis occurring late after the Fontan procedure: Treatment with aerosolized urokinase. Crit Care Med 2000; 28: 2107-2111
- 3) McMahon CJ, Nihill MR, Reber A: The bronchial cast syndrome after the Fontan procedure: Further evidence of its etiology. Cardiol Young 2001; 11: 345-351
- 4) Costello JM, Steinhorn D, McColley S, et al: Treatment of plastic bronchitis in a Fontan patient with tissue plasminogen activator: A case report and review of the literature. Pediatrics 2002; 109: e67
- 5) 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
- 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) Rauch R, Ries M, Hofbech M, et al: Hemostatic changes following the modified Fontan operation (total cavopulmonary connection). Thromb Haemost 2000; 83: 678-682
- 8) Jahangiri M, Kreutzer J, Zurakowski D, et al: Evaluation of hemostatic and coagulation factor abnormalities in patients undergoing the Fontan operation. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 120: 778-782
- 9) 佐川浩一, 石川司朗, 吉兼由佳子, ほか: 右心不全の指標としての血中トロンボモジュリン濃度測定の意義. 日小循誌 2002; 18: 242
- 10) Odegard KC, McGowan FX Jr., DiNardo JA, et al: Coagulation abnormalities in patients with single-ventricle physiology precede the Fontan procedure. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123: 459-465
- 11) Horigome H, Hiramatsu Y, Shigeta O, et al: Overproduction of platelet microparticles in cyanotic congenital heart disease with polycythemia. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1072-1077
- 12) Howell HH: The coagulation of lymph. Am J Physiol 1914; 35: 483-491
- 13) Fantl P, Nelson JF: Coagulation in lymph. J Physiol 1953; 122: 33-37
- 14) Le DT, Borgs P, Toneff TW, et al: Hemostatic factors in rabbit limb lymph: Relationship to mechanisms regulating extravascular coagulation. Am J Physiol 1998; 274: H769-H776
- 15) Onizuka M, Flatebo T, Nicolaysen G: Lymph flow pattern in the intact thoracic duct in sheep. J Physiol 1997; 503: 223-234
- 16) Witte CL, Witte MH: Lymph dynamics and pathophysiology of lymphedema, in Rutherford RR (ed): Vascular Surgery, 4th ed, Philadelphia, PA, Saunders, 1995, pp1889-1899
- 17) Leach RD, Browse NL: Effect of venous hypertension on canine hind limb lymph. Br J Surg 1985; 72: 275-278
- 18) Leak LV, Saunders M, Day AA, et al: Stimulation of plasminogen activator and inhibitor in the lymphatic endothelium. Microvasc Res 2000; 60: 201-211
- 19) Laschinger CA, Johnston MG, Hay JB, et al: Production of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor by bovine lymphatic endothelial cells: Modulation by TNF- $\alpha$ . Thromb Res 1990; 59: 567-579
- 20) Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, et al: Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: An international multicenter study. PLE study group. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115: 1063-1073
- 21) Powell AJ, Gauvreau K, Jenkins KJ, et al: Perioperative risk factors for development of protein-losing enteropathy following a Fontan procedure. Am J Cardiol 2001; 88: 1206-1209