

< Editorial Comment >

Fontan 手術後の蛋白漏出性胃腸症 Protein-losing enteropathy

九州厚生年金病院小児科 城尾 邦隆

Fontan 手術(右心バイパス術)は1例目1968年から約30年,術式改良と適応拡大を経て,複雑心奇形とくに機能的単心室の生理的修復術として定着した.本邦でも多くの子ども達が恩恵を受けており,東京女子医大心研の479例(今井;1974.3-2001.1)を筆頭に各地の施設で施行されて早期死亡率は5%前後と低い¹⁾.しかし,漸増する遠隔死とさまざまな合併症の発生,なかでも予後不良な蛋白漏出性胃腸症(Protein-losing enteropathy,以下PLE)が知られている²⁾⁻⁴⁾.幸い実際に症例を経験することはまれであるが,本誌掲載の北野論文はPLE症例の的確な診断と治療経過を報告して興味深い⁵⁾.

PLEは,消化管粘膜のびらんや潰瘍,広範な粘膜壁構造の損傷,胸管内圧の上昇による乳び管(リンパ管)破裂などにより血漿蛋白が消化管に異常漏出して生じた病態で,原因は感染症(ヘリコバクターピロリ,偽膜性腸炎),慢性炎症性腸疾患(クローン病,潰瘍性大腸炎),アレルギー性紫斑病,腸管アレルギー(ミルク,薬剤)そして先天性リンパ管異常や心疾患など多彩である.症状や検査所見は基礎疾患により修飾されるが,経過中に浮腫が出現して,血液検査で低蛋白血症,低アルブミン血症,低ガンマーグロブリン血症,低カルシウム血症,リンパ球減少などがあれば強く疑われる.当然,低アルブミン血症をきたす腎疾患,肝疾患,低栄養などを除外しなければならない^{6,7)}.

PLE診断を確定する検査法について,北野論文では^{99m}Tc 標識アルブミンの消化管漏出を確認するシンチグラフィや,1~3日間蓄便する α_1 -antitrypsin クリアランス法が強調されている.これらは確立した方法だが,コストや手間の割に必ずしも診断精度の向上にならず,1回便をスポット的に採取して行う便中 α_1 -antitrypsin 濃度検査(正常33~54 mg/dl以下)が簡単で高い信頼性を示すという⁶⁾⁻¹⁰⁾. α_1 -antitrypsin はアルブミンと同等の分子量50,000で,食物内に含まれず胃液以外の消化液には安定で尿の混入にも影響されないなどの特徴があるので,腸管内への蛋白漏出を反映するマーカーとして利用される⁶⁾.

心疾患を原因とするPLEは,1960年頃,収縮性心外膜炎や三尖弁閉鎖不全,家族性心筋症の報告に始まり,体静脈圧の上昇により腸管リンパ系の圧が上昇して破裂した乳び管から蛋白やリンパ球が腸管内に漏出したとされた¹¹⁾.1980年以降はもっぱらFontan手術後の病態が注目されている.Fontan循環の特徴は簡潔なレビューに添えられた図に明らかである¹²⁾.本来,両心室循環では最低値を示す大静脈(右心房圧)が,単心室Fontan循環の場合は,最低の左房・左室拡張末期圧までに肺循環抵抗をはさみ,たとえ良好でも高値にとどまる.最近,門脈圧を反映する肝静脈ウエッジ圧の測定やドップラーエコー法で,肝うっ血や消化管の血液リンパ循環の病態が検討されている¹³⁾.リンパ系は毛細血管から漏出した組織外液成分の再循環に対応したもので1~1.6 ml/kg/hrの循環がみら

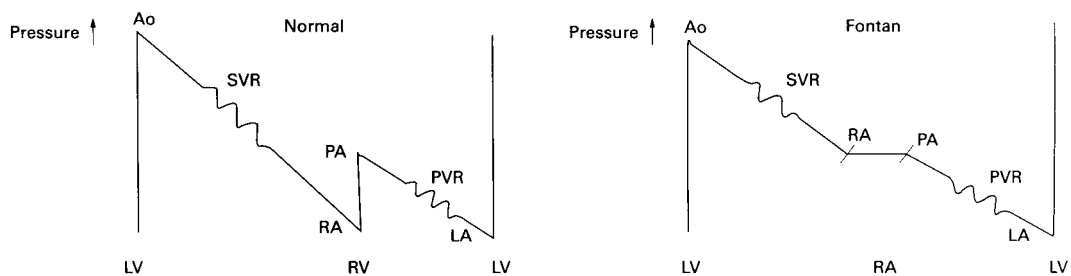


Fig. 1 Pressure relations in normal and Fontan circulations. Ao, aorta; LV, left ventricle; PA, pulmonary artery; PVR, pulmonary vascular resistance; RA, right atrium; RV, right ventricle; SVR, systemic vascular resistance.

れるが、多数の弁が内在して静脈系に向かう一方向の流れを形成し、リンパ管壁平滑筋に周期的自発的収縮機能がみられる¹⁴⁾。体静脈圧が一層上昇すれば血漿の血管から組織への移動すなわちリンパ液産生増加する。アルブミンについては、漏出とともに、肝機能障害による産生低下の可能性もある。アルブミンの膠質浸透圧維持機能はアルブミン $\text{g/dl} \times 5.2 = \text{mmHg}$ で表され、 2.5 g/dl 以下では 13 mmHg 以上の静脈圧には耐えられず浮腫が出現することになる¹²⁾。

Fontan 手術遠隔期臨床上的様々な問題が、Fontan 自身²⁾と Mayo Clinic からの報告³⁾により明らかにされた。とくに後者は、PLE が遠隔 5 年 10.5%、10 年で 14.7% と高率に発生し Heterotaxia、体静脈還流異常 (大静脈欠損)、房室弁逆流、肺動脈平均圧 15 mmHg 以上、肺血管抵抗 4 U/M^2 以上のほかに、心室形態と拡張末期圧などにも影響されると報告し注目された。その後、2.5% から 13.4% 発生率の報告がある¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。PLE への関心は高まり多施設国際共同研究の報告に発展した¹⁸⁾。35 施設での手術総数は 3,029 例、生存者 2,584 例 (85.3%) 中に 114 例 (4.4%) の PLE が術後平均 2.7 年 (1 カ月 ~ 16.4 年) で発生したが、施設間に 0 ~ 25% の大きなばらつきが見られた。心臓カテーテル検査がされた 83 例では、全体的に低心拍出状態 $\text{CI } 2.4 \pm 0.8 \text{ L/min/M}^2$ で、右房圧は $17.0 \pm 5.3 \text{ mmHg}$ と高値であった。そして、29 例 (34.9%) に圧較差平均 $4.3 \pm 3.0 \text{ mmHg}$ (2 ~ 15 mmHg)、中 高度の心室機能低下 18 例、同房室弁逆流 17 例、体肺短絡の残存 4 例、横隔膜神経麻痺 3 例、肺静脈閉塞 2 例が認められた。さらに、重篤な不整脈として、心房粗動 9 例、上室性頻拍 8 例、心房細動 6 例、房室ブロック 4 例などの合併症があった。これらは、PLE の原因ともなるが、それ自体重大な合併症として臨床上的の問題である。Fontan 手術の歴史が適応拡大と手術方法の工夫で複雑なうえに発症に経過年数が影響するので、PLE 発生要因の特定は困難であった。多施設後方視的研究の限界を示しているが、学ぶところは多い。危ういバランス上にある Fontan 循環のどこに障害があっても PLE は発症しうると考えて大きな間違いはない。われわれの PLE 経験は総動脈幹術後肺動脈狭窄合併例の 1 例のみだが、最近 Fontan 術後 2 年の 1 例 (65 例中 1.5%) が夏かぜを契機に浮腫と一過性低蛋白血症 4.4 g/dl を呈した。右横隔膜神経麻痺を合併しており潜在的 PLE として慎重に経過を見た。

PLE 患者の生命予後は不良とされている。不整脈、心室機能低下、房室弁逆流、心房内血栓、肺動脈塞栓などあらゆる合併症が同時に見られる場合その予後は極めて悲観的である。北野論文が指摘するように PLE 病態の長期化により不可逆的变化をきたす可能性も重要である。もっとも、自己免疫機序を介さずとも、循環リンパ液の増加と高い内圧が弁や壁平滑筋の損傷などによるリンパ系の荒廃は先天性リンパ系障害 (腸リンパ管拡張症、Noonan 症候群など) と同様の病態をもたらすであろう。

すでに述べたごとく PLE の診断は比較的容易であり、問題は Fontan 循環の障害因子の検索と対処である。論文が、圧較差を生じた肺動脈狭窄を適切に解除して PLE を治癒させたことは読者に勇気を与えるものである。心エコー、MRI、肺血流シンチなどに加え、やはり心臓カテーテル検査をためらわないことが強調される。ただし、左肺動脈分岐部は動脈管附着部で狭窄の好発部 (COA タイプ) だが通常の血管造影では見落とされやすく、日頃から cranial angulation (+ LAO) の工夫や側面像の慎重な読影が求められる。狭窄病変への治療には手術のほかにカテーテル治療 (バルーン拡大とステント留置) があるが、これらは対立的ではなく補完しあうものである。低圧系の狭窄部は拡大術後も容易に変形し再発しうる。手術前あるいは手術後のバルーン拡大術も選択肢である。内科的対症療法として、高蛋白食やステロイド¹⁹⁾のほかに、低分子ヘパリンが期待されている²⁰⁾⁻²²⁾。Fontan take-down、外科的開窓術、カテーテルによる開窓術²³⁾などを Fontan 循環不全への対症療法として選択する場合、低酸素血症と脳膿瘍などマイナス要因が増すことを忘れてはならない。

一般に治療方法の改良は長期予後の改善に直結してきたが、Fontan 手術には疑問が残されている。例えば、BT 短絡術から両方向グレン法、APC から TCPC への変遷は、量負荷軽減による心室拡張機能の保護、力学的口スの減少など望ましい要因をもたらす一方で、早期の Fontan 循環確立後にみられる肺動脈成長停止、心外導管の相対的狭小化、そしてハイリスク患者への適応拡大などがマイナス要因となりうる。PLE はさほど減少しないと考えるべきであろう。北野報告を契機に症例の発掘が望まれる。そして術前診断、手術、術後評価あらゆる場面で PLE 発生予防に努めたいものである。

最後に Fontan 手術後の全般について考えると、生命予後とともに運動機能^{24, 25)}や血行動態、心血管造影に関する知識⁴⁾は着実に増しているが、各地に分散するわが国の患者の QOL は十分に把握されていない。成人患者の社会進

出に一施設では対応できない．全国規模の実態調査が必要である．

文 献

- 1) 今井康晴：複雑心奇形の手術．メジカルビュー社．東京．2001. p 92
- 2) Fontan F, Kirklin JW, Fernandez G, Costa F, Naftel DC, Tritto F, Blackstone EH : Outcome after a "perfect" Fontan operation. *Circulation* 1990 ; 81 : 1520 1536
- 3) Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK : Five to fifteen-year follow-up after Fontan operation. *Circulation* 1992 ; 85 : 469 496
- 4) Freedom RM, Hamilton RH, Yoo S-J, Mikailian H, Benson L, McCrindle B, Justino H, Williams WG : The Fontan procedure : analysis of cohorts and late complications. *Cardiol Young* 2000 ; 10 : 307 331
- 5) 北野正尚, 井原正博, 高橋隆一, 森 厚夫, 加藤一昭, 木曾一誠 : 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 . 日本小児循環器学会雑誌 2001 ; 17 : 717 721
- 6) Gleason, Jr WA : Protein-losing enteropathy. In Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD (eds). *Rudolph 's Pediatrics* 20 th, Allpeton & Lange, Stamford, 1996 ; p 1104 1105
- 7) Gracey M, Burke V : *Pediatric gastroenterology and hepatology*, 3 rd, Blackwell Scientific Pub, Boston, 1993. 1087 ; p 439 444, 1087
- 8) Magazzu G, Jacono G, Di Pasquale G : Reliability and usefulness of random fecal α_1 -antitrypsin concentration : further simplification of the method. *J Pediatr Gastroentel Nutr* 1985 ; 4 : 402 407
- 9) Ulshen M : Malabsorptive disorders. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(eds) . *Nelson 's Textbook of Pediatrics* 16 th. Saunders, Philadelphia, 2000 ; p 1162
- 10) Davis CA, Driscoll DJ, Perrault J, Greenwood DH, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK, Feldt RH : Enteric protein loss after the Fontan operation. *Mayo Clin Proc* 1994 ; 69 : 112 114
- 11) Strober W, Cohen LS, Waldmann TA, Braunwald E : Tricuspid regurgitation : a newly recognized cause of protein-losing enteropathy, lymphocytopenia and immunologic deficiency. *Am J Med* 1968 ; 44 : 842 850
- 12) Bull K : The Fontan procedure : lessons from the past. *Heart* 1998 ; 79 : 213 214
- 13) Hsia T-Y, Khambadkone S, Deanfield JE, Taylor JFN, Migliavacca F, de Leval MR : Subdiaphragmatic venous hemodynamics in the Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 ; 121 : 436 447
- 14) 大橋俊夫 : リンパ循環 . 入沢 宏, 熊田衛編 . 新生理科学大系 16 . 医学書院 , 1991 東京 , p 171 186
- 15) Kaulitz R, Luhmer I, Bergmann F, Rodeck B, Hausdorf G : Sequelae after modified Fontan operation : postoperative haemodynamic data and organ function. *Heart* 1997 ; 78 : 154 159
- 16) Gentles TL, Gauvreau K, Mayer, Jr JE, Fishberger SB, Burnett J, Colan SD, Newburger JW, Wernovsky G : Functional outcome after the Fontan operation : factors influencing late morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 ; 114 : 392 403
- 17) Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, Cha RH, Perrault J, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK : Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 ; 112 : 672 680
- 18) Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M : Protein-losing enteropathy after the Fontan operation : an international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 ; 115 : 1063 1073
- 19) 吉儀雅章, 門間和夫 : Fontan 手術後の蛋白漏出性胃腸症に対する副腎皮質ホルモン療法 . 日本小児循環器学会雑誌 1993 ; 8 : 681 685
- 20) 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
- 21) 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
- 22) Mair DD, Puga FJ, Danielson GK : The Fontan procedure for tricuspid atresia : early and late results of a 25-year experience with 216 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 933 939
- 23) 安河内聡, 里見元義, 岩崎 康, 汲田善宏, 原田順和, 竹内敬昌, 森嶋克昌, 大田敬三, 金子 克 : Cutting Balloon

による経皮的 Gore-Tex Interatrial Baffle Fenestration . 日本小児循環器学会雑誌 1997 ; 13 : 654 660

24) Nir A, Driscoll DJ, Mottram CD, Offord KP, Puga FJ, Schaff HV, Danielson GK : Cardiorespiratory response to exercise after the Fontan operation : a serial study. J Am Coll Cardiol 1993 ; 22 : 216 220

25) 近藤千里 : Fontan 循環 . 杉下靖郎 , 門間和夫 , 矢崎義雄 , 高本真一(編). Annual Review 循環器 2001 . 中外医学社 , 東京 , 2001. p 66 70
