

## 症例報告

## TCPC 術後の蛋白漏出性胃腸症に伴う低 IgG 血症に対し、 pH 4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）による 在宅補充療法を導入した 1 例

山田 佑也<sup>1)</sup>, 太田 宇哉<sup>1)</sup>, 野村 羊示<sup>1)</sup>, 田内 宣生<sup>2)</sup>, 西原 栄起<sup>1)</sup>, 倉石 建治<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大垣市民病院小児循環器新生児科

<sup>2)</sup>愛知県済生会リハビリテーション病院

### Subcutaneous Immunoglobulin (SCIG) Home Therapy for Treatment of Hypogammaglobulinemia due to Protein-losing Enteropathy (PLE) after Total Cavopulmonary Connection

Yuya Yamada<sup>1)</sup>, Takaya Ota<sup>1)</sup>, Yoji Nomura<sup>1)</sup>, Nobuo Tauchi<sup>2)</sup>, Eiki Nishihara<sup>1)</sup>, and Kenji Kuraishi<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatric Cardiology and Neonatology, Ogaki Municipal Hospital, Gifu, Japan

<sup>2)</sup>Aichi Saiseikai Rehabilitation Hospital, Aichi, Japan

We report on a patient with protein-losing enteropathy (PLE) after undergoing total cavopulmonary connection (TCPC) operation who was introduced to subcutaneous immunoglobulin (SCIG) home therapy as immunoglobulin G (IgG) replacement therapy. The patient was a 21-year-old man with hypoplastic left heart syndrome who developed edema and ascites secondary to PLE 5 years after the TCPC operation. When he was 15-years-old, intravenous immunoglobulin (IVIG) was administered for the treatment of hypogammaglobulinemia. SCIG home therapy was introduced when he was 20 years old. The serum IgG level did not increase with the initial SCIG dose (8g/week); therefore, we increased the SCIG dose (16g/week). After SCIG administration, the serum albumin level was reduced from 2.7 to 2.4g/dL, IgG level increased from 370 to 484mg/dL, and the total duration of the hospital stay was shortened from 4.7 to 1.2d/month. With regard to adverse events, a local reaction was observed at the subcutaneous infusion site, but this improved with time. These findings suggest that SCIG home therapy is effective in increasing and maintaining serum IgG levels and avoiding hospitalization. The appropriate SCIG dose for patients with PLE is unknown. We believe that this should be considered on a case-by-case basis depending on the severity of each case.

Keywords: Fontan, protein-losing enteropathy, subcutaneous immunoglobulin

TCPC (total cavo-pulmonary connection) 手術後の蛋白漏出性胃腸症 (protein-losing enteropathy: PLE) に伴う低 IgG 血症に対し、pH 4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射) (Subcutaneous Immunoglobulin: SCIG) による在宅補充療法を導入した 1 例を経験した。症例は左心低形成症候群の 21 歳男性。5 歳時に TCPC 手術を施行、術後 5 年で PLE を発症した。15 歳より感染症等による PLE 症状増悪時に静注免疫グロブリン (intravenous immunoglobulin: IVIG) 補充を行い、20 歳で SCIG 在宅補充を導入した。8g/週で開始したが血清 IgG の上昇を認めず、16g/週に増量した。SCIG 使用前と 16g/週補充後を比較し、血清 IgG 値は 370→484mg/dL と上昇、血清アルブミンは 2.7→2.4g/dL と低下、入院日数は 4.7→1.2 日/月と減少した。SCIG により血清 IgG が上昇し、感染症による入院回避に効果があった。PLE 患者への維持投与量は、重症度に応じた個別の検討が必要と考えられる。

2016 年 4 月 11 日受付, 2016 年 7 月 14 日受理

著者連絡先: 〒503-0864 岐阜県大垣市南瀬町 4-86 大垣市民病院小児循環器新生児科 山田佑也

doi: 10.9794/jspccs.32.432

## はじめに

PLE では腸管からの過度の蛋白漏出により低蛋白血症に至る。それに伴う低 IgG 血症により易感染性を呈し、感染症の治癒が遅れ、更なる PLE 症状の増悪を来すので免疫グロブリンの補充が必要となる。2014 年、本邦においても定期的な免疫グロブリン補充療法を必要とする患者に対し、SCIG が健康保険適応となった。静注製剤と比較し、緩徐な吸収による血清 IgG 値の安定化、全身性副作用の低減、在宅補充による生活の質向上などの効果が期待される。SCIG は主に原発性免疫不全症 (primary immunodeficiency disease: PID) 患者に使用されており、PLE 患者に対する使用報告は乏しい。今回我々は、TCPC 術後の PLE に伴う低 IgG 血症に対し、SCIG による在宅免疫グロブリン補充療法を導入した 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

21 歳の男性。現在、心臓機能障害により身体障害者 1 級である。

在胎 40 週 5 日、出生体重 3,755 g で出生した。日齢 1 に心雑音を指摘され、日齢 2 に左心低形成症候群 (僧帽弁狭窄、大動脈弁閉鎖) と診断を受け、当院に搬送入院となった。日齢 23 に Norwood 手術、1 歳時に両方向性 Glenn 手術及び肺動脈形成手術 (術前肺血管抵抗=1.7 WoodU·m<sup>2</sup>, PA index=109 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)、5 歳時に TCPC 手術 (16 mm) を施行された (術前肺血管抵抗=2.3 WoodU·m<sup>2</sup>, PA index=81 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)。TCPC 手術 5 年後に、腹水と下痢を主訴に近医から紹介され、蛋白漏出シンチグラフィ検査で PLE と診断された。PLE 発症後は薬物治療としてヘパリンの静脈注射とスピロノラクトン・ループ利尿薬・肺血管拡張薬の内服を行った。15 歳時に左肺動脈 (LPA) 狭窄 (LPA-導管間圧差 5 mmHg) に対しステント留置、17 歳時に導管狭窄 (導管-下大静脈間圧差 2.5 mmHg) に対し fenestrated re-TCPC (20 mm) が施行されたが、fenestration は直後に自然閉鎖した。しかし PLE 症状は増悪緩解を繰り返し、経年的に悪化傾向である。5 歳時の TCPC 手術以後の心臓カテテル検査における下大静脈圧、肺血管抵抗の推移を Fig. 1 に、また直近の心臓カテテル検査 (20 歳 9 ヵ月) の結果を Table 1 に示す。下大静脈圧は TCPC 術直後に 14 mmHg であったが PLE 発症後から上昇し、15 歳時には最大 25 mmHg に至った。その後 LPA ステント留置・fenestrated re-TCPC (20 mm) 施行を

経て、直近の 20 歳 9 ヵ月時点では 15 mmHg に再度低下した。肺血管抵抗は、直近の 20 歳 9 ヵ月時点でも 1.45 WoodU·m<sup>2</sup> と比較的低値であった。

近年は易感染性を呈し、感染症を契機とした PLE 症状の増悪でしばしば入退院を反復してきた (Fig. 2)。低 IgG 血症が顕在化した 15 歳時より、感染症等による症状増悪時に静注免疫グロブリン (IVIG) 補充を要するようになった。そこで 20 歳時、SCIG 在宅補充療法が導入された。

SCIG 導入時の現症を次に示す。専門学校通学中。易疲労性の自覚はあるものの、日常生活は完全に自立していた。身長 174 cm、体重 52.2 kg、BMI 17.2、血圧 124/62 mmHg、心拍 114/分、経皮酸素飽和度 93% (室内気)、眼瞼浮腫なし、呼吸音清。胸骨左縁第 3 肋間に Levine2/6 の収縮期雑音を聴取した。腹部は軽度膨満し、波動を触知した。下肢に軽度浮腫を認めた。

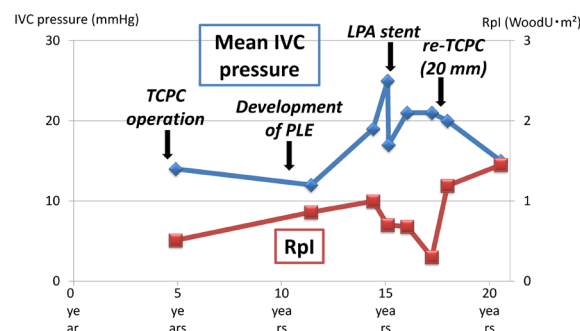


Fig. 1 Changes in inferior vena cava (IVC) pressure and pulmonary resistance index (Rpl) after TCPC operation

Table 1 Cardiac catheterization data (20 years 9 months)

	Pressure (mmHg)		O <sub>2</sub> saturation (%)
	Systolic/Diastolic	Mean	
Superior Vena Cava	—	16	71.5
Conduit	—	15	76.2
Inferior Vena Cava	—	15	77.1
Right Ventricle	140/EDP6	—	92.0
Pulmonary Artery bifurcation	—	14	—
Right Pulmonary Artery (RPA)	—	14	75.0
Left Pulmonary Artery (LPA)	—	13	72.7
RPA wedge	—	10	—
LPA wedge	—	10	—
Femoral Artery	134/76	100	92.0
Cardiac Index	4.71	—	(L/min/m <sup>2</sup> )
Qp/Qs	1.02	—	—
Rpl	1.45	—	(Wood U/m <sup>2</sup> )

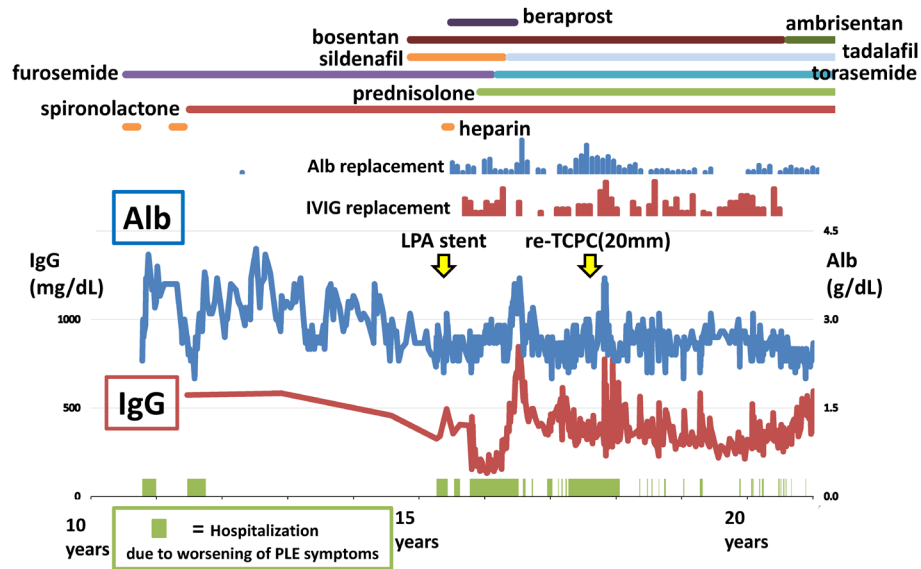


Fig. 2 Clinical course of the patient after development of PLE

Table 2 Laboratory data at the introduction of SCIG home therapy

WBC	12350/ $\mu$ L	AST	40IU/L
Neu	93.0%	ALT	35IU/L
Lym	2.0%	$\gamma$ -GTP	59IU/L
Mono	3.0%	UN	8.7 mg/dL
Eo	1.0%	CRE	0.65 mg/dL
RBC	$539 \times 10^4/\mu$ L	TP	4.1 mg/dL
Hb	15.7 g/dL	ALB	2.4 g/dL
Plt	$33.3 \times 10^4/\mu$ L	IgG	366 mg/dL
		NA	138 mEq/L
		K	4.5 mEq/L
		CL	109 mEq/L

SCIG 導入時の血液検査では血清総蛋白 4.2 g/dL, アルブミン 2.6 g/dL, IgG 344 mg/dL と低蛋白血症を認めた。一般生化学検査や血算に特記する異常を認めなかった (Table 2)。

8 g/週 (154 mg/kg/週) で開始したが血清 IgG の上昇を認めず, 16 g/週 (307 mg/kg/週) に増量された (Fig. 3)。SCIG 使用前と 16 g/週補充後を比較し, 血清 IgG 値は 370→484 mg/dL と上昇, 血清アルブミン値は 2.7→2.4 g/dL と減少, 入院日数は 4.7→1.2 日/月と減少, 医療費は 98→108 万円/月と微増した (Table 3)。

SCIG の副作用として頻度の高い皮下注射部の局所反応が, 本症例においても生じた。導入当初は皮下注射部の発赤が目立ち, 疼痛を訴える頻度も高かった。発赤に関しては数カ月の経過で徐々に改善し, 疼痛に関しては本人の慣れもあり, その訴えの頻度は減少して

Table 3 Changes in serum Alb levels (g/dL), IgG levels (mg/dL), number of IVIG replacement (times/month), duration of the hospital stay (d/month), and medical bills (1000 yen/month)

	Pre-SCIG	8 g/week	16 g/week
Period (months)	31	4	5
Alb (g/dL)	2.7	2.5	2.4
IgG (mg/dL)	370	347	484
IVIG replacement (times/month)	1.4	1.2	0
Duration of hospital stay (d/month)	4.7	10.0	1.2
Medical bills (1000 yen/month)	98	78	108

After SCIG administration, serum albumin levels were reduced from 2.7 to 2.4 g/dL, IgG levels increased from 370 to 484 mg/dL, and the total duration of the hospital stay was shortened from 4.7 to 1.2 d/month.

いる。その他の副作用は今のところ本症例では生じていない。

## 考 察

本症例では, SCIG により血清 IgG 値が上昇し, 感染症による入院の回避に効果があった。PID 患者に対しては, 気管支拡張症などの肺合併症の進行を防ぐために, 適正な抗菌薬治療に加え, 血清 IgG トラフ値を 500 mg/dL 以上に維持することが望ましいとさ

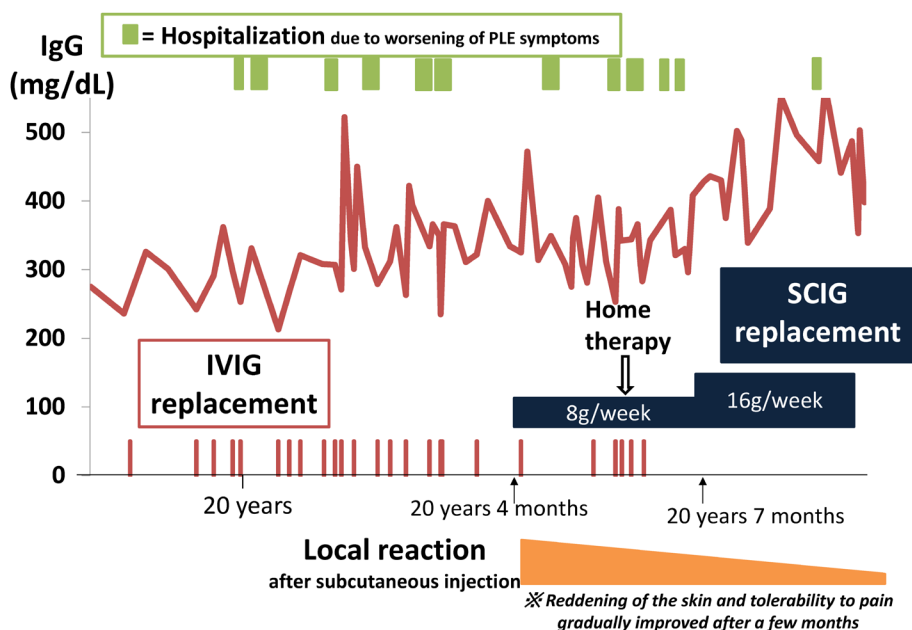


Fig. 3 Clinical course of the patient after administration of IgG replacement therapy

れている<sup>1)</sup>。また、健常者の血清 IgG 値の下限である 700mg/dL 以上にすべきであると提唱した報告もある<sup>2)</sup>。しかし、現在 PLE に伴う低 IgG 血症に対する globulin 補充の目標血清 IgG 値を示した報告はない。また、本症例のように易感染性を呈する場合には globulin 補充が有効である可能性があるが、易感染性がない場合に globulin 補充を行うべきかどうかについても報告がない。

本症例では、SCIG 導入以前に IVIG による免疫 globulin 補充を行っていた際の平均血清 IgG 値は 370mg/dL であり、感染症に伴う PLE 症状の悪化で頻回の入退院を反復していた。この期間の平均免疫 globulin 補充量は 4g/週 (77mg/kg/週) であり、SCIG による 16g/週 (307mg/kg/週) より少なかった。しかし IVIG で血清 IgG 値を維持するためには、頻回に医療機関を受診する必要がある。また、SCIG は緩やかに吸収されるため、血清 IgG 値がより安定する。結果として血清 IgG 値が 484mg/dL まで上昇し、感染症による入院回避に効果があったと考えられる。

一方、PLE 患者における SCIG の投与量は症例ごとに異なると考えられる。本症例においては 8g/週 (154mg/kg/週) では血清 IgG 値の上昇を認めず IVIG の併用を必要とし、16g/週 (307mg/kg/週) に増量している。現在、PLE 患者に対する SCIG による免疫 globulin 補充療法の報告は乏しい。SCIG による免疫 globulin 補充療法の有用性が確立されている

PID 患者での維持投与量は 87.8~213.2mg/kg/週と報告されており<sup>3-5)</sup>、本症例では 307mg/kg/週とより多くの投与量を要した (Table 4)。PID 患者における低 IgG 血症は産生不全によるものであり、補充した免疫 globulin も腸管に漏出してしまう PLE では、より多量の補充が必要ではないかと考えられる。

本症例では、CLS Behring 社の 20%SCIG 製剤である Hizentra<sup>®</sup> を使用した。これは本邦では低 IgG 血症に対して唯一使用可能な SCIG 製剤である。本邦においては、無または低ガンマ globulin 血症に対して健康保険適応となっており、本症例など PLE に伴う低 IgG 血症患者への使用も可能である。また、ネフローゼ症候群に伴う低 IgG 血症に対して使用したという報告もある<sup>6)</sup>。ただし、欧米においては SCIG の使用は PID、多発性骨髄腫など適応疾患が限られており、PLE 患者に SCIG を使用した報告はない。PID 患者に対する一般的な投与法は週 1 回の皮下注射であり、所要時間は 1 回あたり約 30 分から 1 時間である。製剤は冷蔵保管を要し、室温に戻して投与する。皮下注射剤は皮下から血管外組織を通じて緩やかに成分が血中に吸収されるため、血清 IgG 値が安定し、頭痛などの全身性副作用の低減が期待できる<sup>7)</sup>。また、在宅補充の施行により、定期補充のために職場を欠勤・学校を欠席するなどの制約が軽減され、生活の質向上につながると思われる<sup>8)</sup>。

SCIG の主な副作用としては注射部位の疼痛、紅斑などの局所反応が非常に多く、原発性免疫不全症候群

Table 4 Comparison of mean dose and IgG levels between this case and published studies of SCIG in patients with PID

Study (year), country	Patients (n)	Mean age (years)	Mean weekly SCIG dose (mg/kg)	Pre-study IgG level (mg/dL)	IgG level, with SCIG (mg/dL)
Hagan et al (2010) USA	38	36.3	213.2	1010	1253
Jolles et al (2011) EU	46	21.5	118.7	749	810
Kanegane et al (2014) Japan	24	20.5	87.8	653	715
Present case	—	—	307	368	456

This case required higher dose of SCIG to maintain the IgG level than patients with PID.

の患者に対する国内第 III 相試験では、25 例中 20 例 (80%) の患者に局所反応が生じたと報告されている<sup>5)</sup>。より頻度の低い副作用 (0.1~5%) として腹部硬直、倦怠感、発熱、圧痛、発疹、皮膚不快感、潮紅などが報告されている。注射部位の局所反応に対する忍容性は良好であり<sup>5)</sup>、また時間経過で改善するとされている<sup>7)</sup>。

TCPC 後の PLE に伴う低 IgG 血症に対し、SCIG による在宅免疫グロブリン補充療法を導入した 1 例を経験した。本症例では、SCIG: 16g/週の投与により血清 IgG 値が上昇し、感染症による入院の回避に効果があった。ただし、PLE 患者への維持投与量は重症度に応じた個別の検討が必要と思われる。PLE に伴う低 IgG 血症に対する免疫補充療法として、SCIG が今後普及していくと考えられる。使用経験の蓄積により、最適な用量や使用上の問題点について、更に明らかにされることが望まれる。

#### 利益相反

本論文について、開示すべき利益相反 (COI) はない。

#### 引用文献

- 1) 難病情報センター原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究

班：診断・治療指針 (医療従事者向け) 原発性免疫不全症候群. 2015-05-04. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/254>

- 2) Shehata N, Palda V, Bowen T, et al: The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: An evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 2010; **24** (Suppl 1): S28-S50
- 3) Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, et al: Efficacy and safety of Hizentra in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol* 2011; **141**: 90-120
- 4) Hagan JB, Fasano MB, Spector S, et al: Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2010; **30**: 734-745
- 5) Kanegane H, Imai K, Yamada M, et al: Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2014; **32**: 204-211
- 6) 田中絵里子, 河原智樹, 松本和明, ほか: ネフローゼ症候群の易感染性に対する皮下注型γグロブリン製剤の有効性の検討. 日本小児腎臓病学会学術集会第 50 回記念大会抄録集, 2015; 150
- 7) Jolles S, Sleasman JW: Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy with hizentra®, the First 20% SCIG preparation: A practical approach. *Adv Ther* 2011; **28**: 521-533
- 8) Gardulf A, Nicolay U, Math D, et al: Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **114**: 936-942