

Editorial Comment

Fontan 術後の蛋白漏出性胃腸症の低 IgG 血症をどうする？

岩本 洋一

埼玉医科大学総合医療センター総合周産期母子医療センター小児循環器科部門

How to Deal with Hypogammaglobinemia in Patients with Protein Losing Enteropathy after Fontan Operation?

Yoichi Iwamoto

Division of Pediatric Cardiology, Maternal Fetal Neonatal Center, Saitama Medical University Saitama Medical Center, Saitama, Japan

はじめに

蛋白漏出性胃腸症 (PLE)¹⁾ は, Fontan 術後症例の 5% から 15% が罹患する^{2,3)}. PLE は, Fontan 術後合併症の中で, もっとも治療に難渋するものの一つである. 近年, PLE の死亡率は, 以前の報告より大きな低下がみられるものの, 最近のまとまった報告でも診断後 5 年間の死亡率は 12% (PLE42 例中 11 例) と依然高い⁴⁾. この 11 例の死亡原因は, 敗血症が 7 例, Fontan conversion 後合併症が 1 例, 不明 3 例であり⁴⁾, PLE の生命予後改善には感染対策が重要と言える.

PLE における免疫異常・血清 IgG 値並びに免疫グロブリン製剤投与

PLE では血清 IgG 値の減少のほか, 末梢血リンパ球数⁵⁾ や, リンパ球 CD4 サブセットの低下が報告されている^{6,7)}. このうち血清 IgG 低値は, 免疫グロブリン製剤の補充により一時的に血清 IgG 低値を改善させることが可能である. 先天性免疫不全症の場合は, IgG 低値は B 細胞異常に基づく産生低下であり, 血清 IgG 低値での補充が広く行われている. これに対し PLE では, IgG 自体の喪失過多による血清 IgG 低値であって, 血清 IgG 低値のみで補充をすべきか, その目安があるのかについては明らかでない.

二つの観点を考える必要がある. 一つは PLE と先天性免疫不全症で同程度の血清 IgG 低値が同程度の免疫不全状態なのか, 二つ目は免疫グロブリン製剤補充による血清 IgG 値の維持効果である.

まず, 産生自体に問題がある先天性免疫不全症と, 喪失過多の PLE では, 同程度の血清 IgG 低値であっても, 免疫能に及ぼす意義が異なる可能性が多いと考えられる. つまり血清 IgG の中味の問題である. 先天性免疫不全症の投与基準を, そのまま PLE にあてはめてよいとは考えにくい.

実際, 海外からの Fontan 術後 PLE の多数例の報告を紐解くと, 免疫グロブリン投与症例の頻度は以下に述べるように低い. メイヨ・クリニックの 2010 年までの 18 年間のデータベースの後方視的検討では, Fontan 術後 PLE42 例中, 経静脈的免疫グロブリン投与を受けたのは 3 例のみであった⁴⁾. フィラデルフィアの 178 例の Fontan 術後症例の後方視的検討では, PLE 群 31 例の血清 IgG 値 (中央値 (四分位)) は 200 (146~397) mg/dL, 非 PLE 群 147 例では 868 (711~1110) mg/dL であった⁵⁾. この PLE 群 31 例のうち免疫グロブリン投与の臨床的適応があったのは 2 例 (1 例は心不全死亡直前の短期間投与, 1 例は細菌性敗血症と蜂窩織炎) のみであった⁵⁾. また, ミシガンの Fontan 術後の前方視的検討では, PLE 群 8 例の血清 IgG 値は 106 (61~296) mg/dL, 非 PLE 群 8 例では 996 (548~1620) mg/dL であった. この PLE 群 8 例の中で, 直近の 4 週間に免疫グロブリン製剤の投与を受けたのは加療を要する蜂窩織炎を反復した 2 例のみであり, その他 6 例 (75%) では感染の記載がない⁷⁾. したがって, 免疫不全であれば免疫グロブリン製

doi: 10.9794/jspccs.32.437

注記: 本稿は, 次の論文の Editorial Comment である.

山田佑也, ほか: 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. 日小児循環器会誌 2016; 32: 432-436

剤を補充するレベルの低 IgG 血症を伴う PLE 症例のなかで、感染に難渋する症例が一部に存在するものの、多数例においては免疫グロブリン製剤の補充を行わないからといって、すぐに感染に難渋するとは限らないことがうかがえる。

二つ目の観点は、免疫グロブリン製剤補充による血清 IgG 値の維持効果である。同様の血清 IgG 低値と同量の免疫グロブリン製剤の補充でも、産生低下による血清 IgG 低値を示す先天性免疫不全症では、血清 IgG 値からみた補充効果は長く維持されるが、血清 IgG 低値が喪失増多による PLE では、補充により血清 IgG 値が増加しても、その後急激に血清 IgG 値が低下してしまう⁸⁾。PLE 不安定期で免疫グロブリン製剤の補充を考慮するレベルに血清 IgG 値が低値のときほど、その腸管への喪失が大きく、投与を行っても血清 IgG 値が維持されない。それがこれまでの静脈投与の問題点であった。

免疫グロブリン皮下注射 (SCIG) 製剤への期待と今後

これに対し、皮下投与製剤は緩徐に吸収されるため、血清 IgG 値の維持効果持続が期待される。山田らは、成人 Fontan 術後 PLE 症例においては、免疫グロブリン皮下注射 (SCIG) 製剤を用い、週 16g の投与により血清 IgG を平均 484mg/dL に保つことができ、感染症による入院回避に有効であったと報告した⁹⁾。さらに、この報告は医療費の検討も詳細に行い、医療費は微増にとどまったという⁹⁾。皮下投与製剤は自宅で投与可能で、通院や入院の必要性が減少し、当患者で QOL の改善に結びつく可能性が考えられる。この報告からは、免疫グロブリン製剤の皮下投与は、血清 IgG 値を維持しにくいという静注免疫グロブリン投与の問題点を改善し、感染対策に貢献することが期待される。

しかし、Fontan 術後 PLE への免疫グロブリン製剤投与については、今後解明すべきたくさんのクリニカル・クエストが残されている。考えられるものを列挙すると、

1. 血清 IgG 値が低値であれば、感染がなくとも免疫グロブリン製剤を補充すべきか。あるいは感染後の補充で大丈夫か。補充自体に PLE 自体への効果はあるか。費用対効果はどうか。
2. 血清 IgG 低値であれば感染がなくとも免疫グロブリン製剤を補充すべきであるなら、保つべき血清 IgG 値はいくらか。年齢・感染機会により異なるか。
3. 感染を反復する症例では、血清 IgG 値を目安に免疫グロブリン製剤を補充することで、予後は改善されるか。費用対効果はどうか。
4. PLE による漏出が強いとき、たとえば血清 IgG 値が 100 未満になるような状況でも、皮下投与による補充により血清 IgG 値を真に保つことができるのか。
5. 疼痛その他、皮下投与の問題点は？

これらの疑問点を明らかにするためには、PLE データベースの構築や、PLE で IgG 値が低下した感染反復のない症例を対象とし、免疫グロブリン製剤投与・非投与で比較するランダム化試験も望まれる。Fontan 術後 PLE の効果的な治療法の開発には、一施設あたりの症例数は多くないため、多施設共同研究が必要と考える。

引用文献

- 1) 市橋 光：Fontan 術後蛋白漏出性胃腸症の原因と治療。日小児循環器会誌 2013; **29**: 251-253
- 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) 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
- 4) John AS, Johnson JA, Khan M, et al: Clinical outcomes and improved survival in patients with protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 2014; **64**: 54-62
- 5) Morsheimer MM, Rychik J, Forbes L, et al: Risk factors and clinical significance of lymphopenia in survivors of the Fontan procedure for single-ventricle congenital cardiac disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; **4**: 491-496
- 6) Koch A, Hofbeck M, Feistel H, et al: Circumscribed intestinal protein loss with deficiency in CD4⁺ lymphocytes after the Fontan procedure. *Eur J Pediatr* 1999; **158**: 847-850
- 7) Magdo HS, Stillwell TL, Greenhawt MJ, et al: Immune abnormalities in Fontan protein-losing enteropathy: A case-control study. *J Pediatr* 2015; **167**: 331-337
- 8) De Giacomo C, Maggiore G, Scotta MS, et al: Administration of intravenous immunoglobulin in two children with hypogammaglobulinaemia due to protein losing enteropathy. *Clin Exp Immunol* 1985; **60**: 447-448
- 9) 山田佑也, 太田宇哉, 倉石建治, ほか: 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。日小児循環器会誌 2016; **32**: 432-436