

Fontan 手術後の蛋白漏出性腸症と昇圧系抑制療法

朴 仁三

東京女子医科大学循環器小児科

Suppression of the Sympathetic Nerve System and Renin-angiotensin-aldosterone System to Treat PLE after the Fontan Type Operation

In-Sam Park

Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

蛋白漏出性腸症 (PLE) は Fontan 手術後の主要な合併症の一つで報告により, または施設により頻度は様々で発症頻度には 1~11% までのばらつきがある¹⁾. 全体で見れば 3~5% の発症頻度であろうか. 5 年生存率は 1990 年代の 50%²⁾ から 2000 年代には 88%³⁾ となり, 治療成績は改善しているものの満足できる状況ではない. また, PLE の病態に関しても様々な説明はなされているものの, 解明されたとは言いがたい.

Fontan 手術症例における PLE の発症要因としては Fontan 手術後の特殊な循環動態に起因する問題, すなわち低心拍出量や高い中心静脈圧と腸間膜血管抵抗増大, 全身性炎症, heparan sulfate 欠損などが提唱されている¹⁾. 以上のうち循環動態の悪化が PLE 発症の要因であるなら, Fontan 手術後の循環動態を改善すること自体が PLE の改善につながるはずである. 田代らの論文は主に血行動態への介入が, 発症後間もない比較的軽症な PLE を寛解せしめた報告である.

Fontan 手術後には体循環心室の Mass/Volume ratio が増大し急速充満が障害され⁴⁾, 中期遠隔期においても体循環心室の compliance が低下し, 肺静脈還流心房圧さらには肺動脈圧および中心静脈圧を上昇させる原因となり得ると報告されている⁵⁾. 実際に Fontan 手術直後の症例に超音波検査を施行すると, しばしば心室壁の肥厚を認め, 少なくとも術後急性期には体循環心室の拡張障害を伴うものと実感させられる. 本報告で提示された TCPC 手術前で両方向性 Glenn 手術兼 Damus-Kaye-Stansel 手術後状態において施行された心臓カテーテル検査結果から推察すると, 上大静脈の平均圧 (≡肺動脈平均圧)=12 mmHg, 肺動脈楔入圧=11 mmHg と肺内の動静脈圧較差が 1 mmHg と肺血管抵抗は低いものの, 左房圧が高く体循環心室の拡張能が良好とは言えない状況で Fontan 手術を施行したものと推察される. 房室弁の機能に問題がある場合にも肺動脈楔入圧は上昇するが, 論文中に記載がないので房室弁に問題はないものと思われる. したがって本症例の Fontan 循環を改善するには体循環心室機能の改善, 特に拡張能の低下に対処する必要があるものと考えられる.

Senzaki ら, Szabo らによれば Fontan 循環は体血管床と肺血管床の間に介在すべき肺循環心室を欠くため, 体循環心室は体血管抵抗と肺血管抵抗に抗して血液を駆出し, これが体循環心室の後負荷不整合を生じ, 循環効率の悪化や心室機能低下をもたらすことになる^{6,7)}. さらに Inai らは Fontan 手術後遠隔期症例の血清 norepinephrine 値, renin 活性, angiotensin-I 活性, angiotensin-II 活性, aldosterone 活性, endothelin-I レベルは, いずれも健常者より高値であったと報告している⁸⁾. つまり Fontan 循環においては二心室循環に比して後負荷が大きくなりやすく, おそらく低心拍出量による循環虚脱に対応すべく昇圧系が亢進しており, これらが体循環心室機能の障害を惹起する可能性がある.

以上のように体循環心室の後負荷不整合, 拡張能低下が Fontan 循環の増悪因子であれば, 体血管拡張療法, 特

doi: 10.9794/jspccs.32.48

注記: 本稿は, 次の論文の Editorial Comment である.

田代克弥, ほか: Fontan 術後に発症した低蛋白血症に spironolactone の追加投与が奏功した一例. 日小児循環器会誌 2016; 32: 43–47

に交感神経系と renin—angiotensin—aldosterone (RAA) 系の抑制が Fontan 循環の改善に有効である可能性は高いと考えられる。2014 年の Ozawa らの報告では Fontan 手術後に発症した PLE 患者の体血管抵抗は高く後負荷不整合が PLE そのものの発症に重要な役割を果たしていると述べられており、体血管抵抗の低下が PLE の寛解につながる可能性を示唆しているものと思われる⁹⁾。

確定診断には至っていないものの、本患児が PLE であることは間違いないものと考えられる。術後の管理に難渋し、ほぼ十分な量の torasemide と phosphodiesterase V 阻害薬、少量の carvedilol と imidapril が処方されていた状況下で、本症例は PLE を発症している。PLE に対する治療として tolvaptan の内服と補充療法として γ グロブリンの点滴静注を施行している。筆者らはこれらの治療によっても効果が得られなかったために spironolactone (SPL) を追加投与し、その直後に PLE が寛解している。

SPL の PLE に対する有効性は 2003 年に Ringel らによって初めて報告されているが、彼らは PLE の発症に aldosterone の関与を述べている¹⁰⁾。この論文ではタイトルが“大量 SPL 投与の PLE に対する効果…”となっているが、報告された 3 例とも angiotensin 変換酵素阻害薬 (ACEI, 薬品名と投与量は不明)+/- SPL で効果がなかったために SPL を増量ないし追加投与して、最終的には全例で ACEI と SPL を併用している。本報告においては SPL に先行して少量の carvedilol と imidapril が投与されていた。本症例においても β 遮断薬と ACEI が先行投与されていたため、SPL 開始後直ちに PLE が寛解したのかもしれない。

この他交感神経緊張によって放出が促進される vasopressin は腸間膜血管の抵抗を上昇させるとされており¹¹⁾、vasopression 受容体拮抗薬である tolvaptan も SPL 開始時にはある程度効力を発揮しつつあったのかもしれない¹²⁾。また、 γ グロブリン大量投与が PLE に有効であったという報告もあり、SPL 投与直前の γ グロブリンも PLE の寛解に関与した可能性も否定はできない¹³⁾。

結局、PLE の治療として SPL に限定することなく交感神経系、RAA 系という昇圧機構を広くかつ強力に抑制することが Fontan 循環の改善、ひいては PLE の寛解につながるのかもしれない。

引用文献

- 1) Rychik J: Protein-Losing Enteropathy after Fontan Operation. *Congenit Heart Dis* 2007; **2**: 288–300
- 2) Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, et al: Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: An international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **115**: 1063–1073
- 3) John AS, Johnson JA, Munziba K, et al: Clinical outcome and improved survival in patients with PLE after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 2014; **64**: 54–62
- 4) Akagi T, Benson LN, Williams WG, et al: The relation between ventricular hypertrophy and clinical outcome in patients with double inlet left ventricle after atrial to pulmonary anastomosis. *Herz* 1992; **17**: 220–227
- 5) Redington A: The physiology of the Fontan circulation. *Prog Pediatr Cardiol* 2006; **22**: 179–186
- 6) Senzaki H, Masutani S, Kobayashi J, et al: Ventricular afterload and ventricular work in Fontan circulation: Comparison with normal two-ventricle circulation and single-ventricle circulation with Blalock-Taussig shunts. *Circulation* 2002; **105**: 2885–2892
- 7) Szabo G, Buhmann V, Graf A, et al: Ventricular energetics after the Fontan operation: Contractility-afterload mismatch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **125**: 1061–1069
- 8) Inai K, Nakanishi T, Nakazawa M: Clinical correlation and prognostic predictive value of neurohumoral factors in patients late after the Fontan operation. *Am Heart J* 2005; **150**: 588–559
- 9) Ozawa H, Ueno T, Iwai S, et al: Contractility-afterload mismatch in patients with protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Pediatr Cardiol* 2014; **35**: 1225–1231
- 10) Ringel RE, Peddy SB: Effect of High-dose Spironolactone on protein-losing enteropathy in patients with Fontan palliation of complex congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 1031–1032, A9
- 11) Rychik J, Song GY: Relation of mesenteric vascular resistance after Fontan operation and protein-losing enteropathy. *Am J Cardiol* 2002; **90**: 672–674
- 12) 吉永大介, 石塚 潤, 荻野佳代, ほか: トルバプタンにより改善した Fontan 術後蛋白漏出性胃腸症の 2 例. *日小循環誌* 2013; **29**: 244–250
- 13) Zaupper LB, Nielsen BW, Herlin T: Protein-losing enteropathy after the total cavopulmonary connection: Impact of intravenous immunoglobulin. *Congenit Heart Dis* 2011; **6**: 624–629