

原 著

Fontan 手術後に発症する蛋白漏出性胃腸症の 予後に関する検討

栗田 佳彦¹⁾, 馬場 健児¹⁾, 近藤 麻衣子¹⁾, 栄徳 隆裕¹⁾, 塚原 宏一¹⁾,
佐野 俊二²⁾, 笠原 真悟²⁾, 岩崎 達雄³⁾, 佐藤 修平⁴⁾, 大月 審一¹⁾

¹⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 小児科

²⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 心臓血管外科

³⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生科

⁴⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線科

Treatment Outcomes for Patients with Fontan Associated Protein-losing Enteropathy

Yoshihiko Kurita¹⁾, Kenji Baba¹⁾, Maiko Kondo¹⁾, Takahiro Eitoku¹⁾, Hirokazu Tsukahara¹⁾,
Shunji Sano²⁾, Shingo Kasahara²⁾, Tatsuo Iwasaki³⁾, Shuhei Sato⁴⁾, and Shinichi Ohtsuki¹⁾

¹⁾ Department of Pediatrics Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

²⁾ Department of Cardiovascular Surgery Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

³⁾ Department of Anesthesiology and Resuscitology Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

⁴⁾ Department of Radiology Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

Background: Protein-losing enteropathy (PLE) following the Fontan operation has been an extremely difficult complication to treat successfully. This study aimed to assess the prognosis and to establish appropriate treatment strategies for PLE.

Methods: From 1991 to 2014, 23 patients with PLE following the Fontan operation were identified from clinical database at Okayama University Hospital. Data were collected retrospectively.

Results: A total of 401 patients underwent Fontan operation at our institution during the study period. In this cohort, the 5.7% incidence of PLE was relative to the total number of Fontan operations. Following PLE diagnosis, patients had a 68% and 54% survival rate at 5 and 10 years, respectively. The causes of death included sepsis, multiple organ failure, heart failure, and intracranial bleeding. In the treatment of PLE, 23 (100%) patients were treated with medication, 10 (43%) patients underwent catheter intervention and 15 (65%) patients underwent surgery. Patients who died were older at the time of PLE diagnosis and were associated with a longer interval between the Fontan operation and PLE diagnosis. Decreased survival was observed in patients with the following conditions post-PLE treatment: a cardiac index (CI) < 2.8 L/min/m², decreased ventricular ejection fraction (vEF) < 50%, and high central venous pressure (mean CVP) ≥ 15 mmHg.

Conclusion: Our current treatment for PLE was only partially successful. Strategies for reducing CVP and improving both CI and vEF may be effective. Further studies are necessary to determine better treatment strategies for the future.

Keywords: protein-losing enteropathy, Fontan operation, central venous pressure, ventricular ejection fraction, cardiac index

2015年8月7日受付, 2017年4月17日受理

著者連絡先: 〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児科 栗田佳彦

doi: 10.9794/jspccs.33.202

背景: 複雑先天性心疾患における Fontan 手術後に発症する蛋白漏出性胃腸症は発症すると難治・治療困難な病態であり生命予後を規定する。本研究の目的は当院での PLE 症例の予後と治療方針の検討である。

方法: 1991~2014年に岡山大学病院で Fontan 手術後 PLE の診断・治療を行った 23 例を対象にし、転帰の調査と死亡症例の傾向について検討を行った。

結果: Fontan 手術施行 401 例中の 23 例 (5.7%) に発症。フォローアップ期間は 0.8~13 年 (中央値 4.7 年)。生存率は 5 年 68%, 10 年 54%。死亡原因は敗血症 (2 例), PLE 増悪による多臓器不全 (2 例), 心不全 (1 例), 頭蓋内出血 (1 例)。死亡症例は PLE 診断年齢が高く Fontan 手術から診断までの期間が長期であった。血行動態評価では治療前後の心係数 (CI) と主心室駆出率 (vEF), 治療後の中心静脈圧 (mCVP) に有意差を認めた。治療後 $CI < 2.8 \text{ L/min/mm}$, $vEF < 50\%$, $mCVP \geq 15 \text{ mmHg}$ の症例は死亡率が高かった。

結論: PLE に対する治療は一定の有用性を認めたが、予後は満足できるものではない。血行動態的な治療の目標は CI, vEF の改善と CVP を低下させることと思われる。

背景

Protein-Losing Enteropathy (PLE) は腸管からの蛋白漏出を主病態とし、様々な臨床像を呈する疾患であるが、複雑先天性心疾患における機能的根治術である Fontan 手術後に合併する PLE は難治性であり、生命予後規定因子となる。報告されている 5 年生存率は 46~88% である¹⁻⁴⁾。様々な治療が施行されているが、治療法は現在も確立されていない。当院では第一に血行動態的な改善を目指し、治療可能な病変に対しては積極的に介入を行ってきた。この研究の目的は当院で治療を行った PLE 症例の予後についての検討を行い、治療方針の方向性を決定することである。

方法

対象

対象は 1991~2014 年に岡山大学で Fontan 手術後の PLE に対して診断・治療を行った症例であり、診療録を用いて後方視的に検討した。まず転帰の調査として、生存率、死因、現在の状態、合併症を検討した。さらに対象患者を生存症例と死亡症例に分類して患者背景、PLE 発症時の検体検査値、治療前後のカテーテル検査値について比較検討を行った。比較項目は以下の通りである。患者背景 (性別, 主心室形態, Fontan 手術時年齢, 術式, PLE 診断年齢, Fontan 手術から PLE 診断までの期間), PLE 発症時の検体検査 (総蛋白, アルブミン, γ グロブリン, 脳性利尿ペプチド, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ, 総ビリルビン, 尿素窒素, クレアチニン, ヘモグロビン, 便中 α 1-アンチトリプシンクリアランス, 診断直後とフォローアップの心臓カテーテル検査で

の各項目, 心係数 (Cardiac index: CI), 動脈・混合静脈血酸素飽和度 (Oxygen saturation of aorta and mixed vein: SaO_2 and SmvO_2), 平均肺動脈圧 (mean Pulmonary artery pressure: mPAP), 平均中心静脈圧 (mean Central venous pressure: mCVP), 肺血管抵抗 (Pulmonary vascular resistance: PVR), 心室拡張末期圧 (ventricular End-diastolic pressure: vEDP), 心室駆出率 (ventricular Ejection fraction: vEF) を比較した。PLE 治療前のカテーテル検査 (pre PLE treatment) は全例診断から 1 ヶ月以内に施行している。今回の症例の中では、PLE 診断後初回のカテーテル検査を行う前に病状安定のために 7 例で利尿剤増量とアルブミン補充後に行ったが、外科手術や利尿剤以外の薬剤追加は行っていない。心臓カテーテルは全症例において麻酔科管理による全身麻酔, 完全調節換気で行った。治療後フォローアップのカテーテル検査 (post PLE treatment) は、PLE に対する Table 1 に示す内科的・外科的治療後に行っているが、検査時期は PLE 診断後 1.5 ヶ月~2.6 年 (中央値 1.2 年) であった。

PLE 定義と治療反応

当研究では浮腫・下痢・腹水などの有症状であり、血清アルブミン値 $\leq 3.5 \text{ g/dL}$ の状態、また便中 α -1 アンチトリプシンクリアランス上昇 ($\geq 20 \text{ mL/day}$) を満たすか、腸管蛋白漏出シンチグラフィ陽性所見をもって PLE 罹患状態と定義した。症状がすべて改善して血清アルブミン $\geq 4.0 \text{ g/dL}$, 便中 α -1 アンチトリプシンクリアランス正常範囲内で腸管蛋白漏出シンチグラフィでの漏出所見無しという状態を 6 ヶ月以上維持した症例を寛解 (remission), 血清アルブミン値改善が軽度 ($< 4.0 \text{ g/dL}$), または上記の改善が持続しない症例 (6 ヶ月以内) を部分寛解 (partial remis-

sion), 症状や血清アルブミン値が不変または悪化を寛解無し (no remission) と定義し, 再発 (recurrence) は寛解と部分寛解症例が再度 PLE 罹患状態になることとした. 他の腸管疾患 (リンパ管拡張症や炎症性腸疾患) や腎臓が原因となり低アルブミン血症を引き起こす疾患の除外は全例行なった. 肝硬変症例 (Child-Pugh 分類 C) の 1 例は便中 α -1 アンチトリプシンクリアランス高値と腸管蛋白漏出シンチグラフィの所見を持って PLE と診断したが, その他の症例において肝臓疾患が原因となる低アルブミン血症は各種検査より否定を行った.

PLE 治療方針

当院で行っている PLE に対する治療方針の概略を示す (Fig. 1). PLE 発症後の治療は, 血行動態に対する治療, 支持療法, PLE 特異的治療 (腸管に対す

る治療) に分けられる. 血行動態に対する治療としては, 外科的またはカテーテル治療的には Fontan ルートの物理的狭窄解除や Fontan fenestration の作成または拡大および弁逆流への対応があり, 薬物的には利尿剤, 血管拡張剤, 強心剤そして選択的肺血管拡張剤によるものが中心となる. また不整脈に対する治療も重要である.

支持療法としては, 安静や食事療法 (高蛋白・低脂肪), 水分バランスと各種電解質の補正, 利尿剤の調整, アルブミンや γ グロブリン補充療法である.

PLE 特異的治療としてはヘパリンやステロイド, ソマトスタチン誘導体 (オクトレオチド) を選択している.

2005 年以前の症例や他院での初期治療の場合はヘパリンやステロイドの治療が先行される症例もあったが, 現在は可能な限り血行動態的な治療を最優先し,

Table 1 Medical and interventional treatment of PLE patients

	Survival (n=17)	Death (n=6)	Total (n=23)
Medication	17 (100%)	6 (100%)	23 (100%)
Diuretics			
Furosemide/Spironolactone	17	6	23
Tolbaptan	2	1	3
Digoxin	4	3	7
ACE-I ARB ^{*1}	9	0	9
Pulmonary vasodilator ^{**2}	12	2	14
Antiarrhythmic drugs ^{**3}	2	1	3
Carvedilol	3	3	6
Pimobendan	8	1	9
Heparin	5	5	10
Steroid	3	5	8
Albumin, γ -globulin infusion	16	6	22
Surgical intervention	11 (65%)	4 (67%)	15 (65%)
Fenestration creation	10	4	14
TCPC conversion	2	2	4
AV valve repair ^{**4}	1	1	2
Relief of stenosis site ^{**5}	2	1	3
Ablation ^{**6}	1	1	2
Diaphragm plication	1	0	1
Catheter intervention	10 (59%)	0 (0%)	10 (43%)
Fenestration			
BAP ^{**7}	4	0	4
stent	1	0	1
Pulmonary artery			
BAP ^{**7}	3	0	3
stent	2	0	2
APCAs coil embolization ^{**8}	5	0	5

^{*1}Captopril, Irbesartan, ^{*2}Bosentan, Sildenafil, Ambrisentan, Tadalafil, ^{*3}Propranolol, Verapamil, Sotalol, Disopyramide, ^{*4}Mitral valve, Common AV valve, ^{*5}Stenosis of pulmonary artery, aortic arch, Fontan route (conduit), ^{*6}MAZE, Cryoablation ^{*7}BAP(Balloon Angioplasty), ^{*8}Aorto-Pulmonary Collateral Arteries coil embolization by catheter.

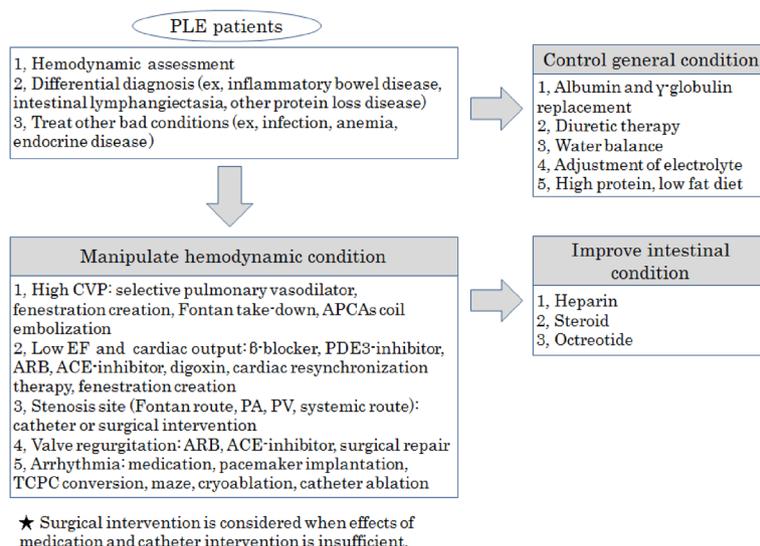


Fig. 1 Treatment strategy for patients with protein-losing enteropathy following Fontan operation

介入可能な病変があれば積極的に治療することを心がけている。

統計学的処理

連続変数は平均±標準偏差で示し、PLE発症後の生存率はKaplan-Meier曲線、2群の生存率比較はLog-rank検定を使用、Log-rank検定の項目のカットオフ値はROC曲線での解析により決定された。群間の比較はマン・ホイットニーのU検定と χ^2 検定を使用し、 $p < 0.05$ を有意と判断した。今回の検討に関しては、症例が小集団であるため単変量解析のみで行った。

結 果

患者背景

対象期間中に岡山大学病院で行ったFontan手術症例は401例であり、その内23例(5.7%)がPLEを発症し、今回の研究対象とした。フォローアップ期間(1991~2014年)におけるPLE罹病率はFontan手術後5年で5.8%、10年で8.4%であった。

23例の解剖学的診断は、左心低形成症候群6例、心房内蔵錯位症候群5例、両大血管右室起始症4例、僧帽弁閉鎖症2例、三尖弁閉鎖症、Ebstein奇形、重症僧帽弁狭窄症、修正大血管転位症、不整脈源性右室心筋症、左室系単心室症(DILV: double inlet left ventricle)がそれぞれ1例であった。Fontan手術前に行った姑息術はBTシャント8例、RV-PAシャント6例、肺動脈絞扼術(両側含む)4例、m-Norwood手術6例、総肺静脈環流異常症修復術2例、両方向性Glenn

手術22例、房室弁形成術2例、Dams-Kay-Stansel手術、Starnes手術がそれぞれ1例であった。

初発PLE発症後治療

PLE初発後の主な治療一覧を示す(Table 1)。ここでは再発時の治療内容は表記していない。PLE発症後の薬物治療は全例に行っており、主な薬剤は、利尿剤(フロセミド、スピノロラクトン、トルバプタン)、選択的肺血管拡張剤(ボセンタン、シルディナフィル、アンプリセンタン、タダラフィル)、ピモベンダン、カルベジロール、ヘパリン、ステロイドであった。アルブミン・ γ グロブリン補充療法は22例に行った。

外科治療は15例(65%)に行っており、内容はfenestration作成術、TCPC conversion、肺動脈形成術、房室弁形成、大動脈弓形成術、TCPC conduit交換術、横隔膜縫縮術、MAZEやcryoablationの不整脈手術であった。

カテーテル治療は10例(43%)に行っており、fenestrationに対するバルーン形成術やステント留置、肺動脈に対するバルーン形成術やステント留置術、体肺側副血行路に対するコイル塞栓であった。

Table 1に表記されている以外の治療は心房粗動(AF)による心不全増悪(EDP上昇)に対して電氣的除細動を行ったのが1例であった。治療内容として、薬剤のみで治療した症例は4例(生存2,死亡2)、薬剤+カテーテル治療が4例(生存4)、薬剤+手術療法が9例(生存5,死亡4)、薬剤+カテーテル治療+手術療法が6例(生存6)であった。

転帰

PLE 診断後のフォローアップ期間は、0.8~13 年（中央値 4.7 年）であった。フォローアップ期間中の死亡例は 6 例あり、PLE 診断からの生存率は 5 年 68%、10 年 54% であった (Fig. 2)。死亡原因は敗血症 2 例、PLE 増悪による多臓器不全 2 例（2 例とも肝硬変合併）、重症心不全 1 例、頭蓋内出血 1 例であった。

PLE 発症後、治療に反応し寛解の定義を満たしたものが 15 例、部分寛解が 4 例、治療後も寛解無しが 4 例であった。初回 PLE 治療後に寛解（部分寛解含め）し、その後再発を認めなかったものが 6 例、治療後一旦改善したがその後再発を認めたものが 13 例あった。

現在生存中の 17 症例の最終フォローアップ時点での血清アルブミン値の検討では、血清アルブミン 3.5g/dL を超えるのは 8 例（47%）、3.5g/dL 以下は 9 例であり、その中で 2.0g/dL 未満の症例が 2 例あった (Table 2)。

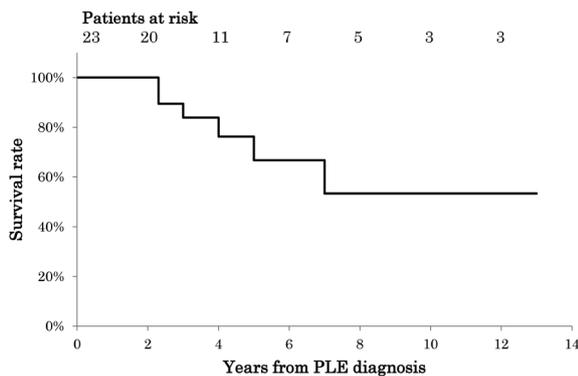


Fig. 2 Kaplan-Meier survival curve after the diagnosis of protein-losing enteropathy
The survival was 68% at 5 years and 54% at 10 years.

経過中の重篤な合併症として敗血症 6 例、鑄型気管支炎 2 例、消化管出血 3 例、頭蓋内出血 1 例、骨粗鬆症 5 例であった。

生存症例と死亡症例との比較

生存症例 17 例と死亡症例 6 例に分類し患者背景、検体検査値、カテーテル検査値に対して比較検討を行った (Tables 3-5)。性別、主心室形態、Fontan 手術（年齢、術式）に有意差はなかったが、死亡例において PLE 診断年齢が高く、Fontan 手術から診断までの期間が長期であった。PLE 診断時の検体検査値（血清、便）においては総ビリルビン値 ($0.47 \pm 0.38: 0.89 \pm 0.77$ mg/dL, $p=0.04$) 以外に有意差は見られなかった。

カテーテル検査の血行動態値については、治療前 CI ($3.15 \pm 0.43: 2.30 \pm 0.34$ L/min/m², $p=0.002$), 治療後 CI ($3.32 \pm 0.42: 2.37 \pm 0.42$ L/min/m², $p=0.001$), 治療後 mCVP ($14.4 \pm 1.6: 16.4 \pm 2.0$ mmHg, $p=0.03$), 治療前 vEF ($61.0 \pm 6.0: 50.1 \pm 10.9$ %, $p=0.03$), 治療後 vEF ($60.1 \pm 5.0: 48.0 \pm 11.2$ %, $p=0.01$) に有意差を認めた。SaO₂, SvO₂, mPAP, vEDP, 治療前 mCVP, PVR については両群間で有意差は認められなかった。Fig. 3 に治療後の mCVP, CI, vEF を用い、予後（生存、死亡）をアウトカムとして作成した ROC 曲線を示す。これにより cut-off 値を mCVP 15 mmHg, CI 2.8 L/min/m², vEF 50% と設定し、それぞれの項目についての生存率を比較したところ、mCVP ≥ 15 mmHg ($p=0.02$), CI < 2.8 L/min/m² ($p=0.01$), vEF < 50 % ($p=0.01$) の群の生存率は有意差をもって低かった (Fig. 4)。

Table 2 Response to PLE treatment, and current PLE states

	Survival (n=17)	Death (n=6)	Total (n=23)
Effect of PLE treatment			
remission	14	1	15
partial remission	2	2	4
no remission	1	3	4
Recurrence			
no	6	0	6
one	2	0	2
multiple (≥ 2 times)	8	3	11
Current Albumin level			
> 3.5 g/dL	8	—	8
3.0–3.5g/dL	3	—	3
2.0–3.0g/dL	4	—	4
< 2.0 g/dL	2	—	2

Table 3 Demographics of PLE patients

	Survival (n=17)	Death (n=6)	p-value	Total (n=23)
Male	8	4	NS	12
Ventricular morphology			NS	
right-ventricle	12	3		15
left and bi-ventricle	5	3		8
Fontan operation				
age, yrs old	3 (1.6–11.5)	6.8 (1.6–22.8)	NS	3.2(1.6–22.8)
Type of procedure			NS	
Lateral tunnel	5	3		8
Extracardiac conduit	12	3		15
fenestration	7	2		9
PLE				
age at diagnosis, yrs old	5.4 (3–13)	17.4 (3–35)	0.03	6 (3–35)
interval (Fontan operation-PLE diagnosis), yrs	2.3 (0.4–9.0)	6.0(1.7–12.2)	0.03	2.5 (0.4–12.2)

Table 4 Laboratory data at PLE diagnosis

	Survival (n=17)	Death (n=6)	p-value	Total (n=23)
Total protein (g/dL)	4.5±0.7	4.0±0.4	NS	4.4±0.6
Albumin (g/dL)	2.7±0.4	2.4±0.3	NS	2.6±0.4
IgG (μg/dL)	275±92	300±70	NS	281±86
BNP (pg/dL)	43±29	62±34	NS	48±31
GOT(IU/L)	26±14	37±22	NS	29±17
Total bilirubin (mg/dL)	0.47±0.38	0.89±0.77	0.04	0.51±0.41
UN (mg/dL)	22.2±7.9	29.9±11.2	NS	24.4±9.1
Creatinine (mg/dL)	0.49±0.43	0.66±0.33	NS	0.52±0.38
Hemoglobin (g/dL)	10.6±3.4	11.4±4.3	NS	11.0±4.0
Stool α-1 antitrypsin clearance (mL/day)	167±170	298±199	NS	190±175

IgG: Immunoglobulin G, BNP: Brain Natriuretic Peptide, GOT: Glutamic Oxaloacetic Transaminase, UN: (Blood) Urea Nitrogen.

Table 5 Catheter evaluation of pre and post PLE treatment

Parameter		Survival (n=17)	Death (n=6)	p-value	Total (n=23)
CI (L/min/m ²)	pre	3.15±0.43	2.30±0.34	0.002	2.93±0.56
	post	3.32±0.42	2.37±0.42	0.001	3.07±0.60
SaO ₂ (%)	pre	89.7±3.0	91.7±3.0	NS	90.6±4.3
	post	87.1±4.7	90.8±4.7	NS	88.2±4.6
SmvO ₂ (%)	pre	60.0±5.4	53.7±6.9	NS	57.9±5.6
	post	60.3±4.3	54.3±7.3	NS	58.8±5.8
mPAP (mmHg)	pre	15.3±2.1	16.8±3.5	NS	15.7±2.6
	post	14.1±1.6	15.8±2.4	NS	14.5±2.0
mCVP (mmHg)	pre	15.9±2.1	17.3±4.0	NS	16.3±2.1
	post	14.4±1.6	16.4±2.0	0.03	14.9±1.9
PVR (WU)	pre	2.32±0.70	2.98±0.85	NS	2.49±0.78
	post	2.17±0.54	2.93±0.80	NS	2.37±0.70
vEF (%)	pre	61.0±6.0	50.1±10.9	0.03	59.1±8.9
	post	60.1±5.0	48.0±11.2	0.01	57.5±9.3
vEDP (mmHg)	pre	8.9±2.2	10±2.3	NS	9.2±2.2
	post	8.6±1.1	9.8±1.3	NS	9.0±1.2

CI: Cardiac index, SaO₂: Oxygen saturation of aorta, SmvO₂: Oxygen saturation of mixed vein, mPAP: mean Pulmonary artery pressure, mCVP: mean Central venous pressure, PVR: Pulmonary vascular resistance, vEF: ventricular Ejection fraction, vEDP: ventricular End-diastolic pressure.

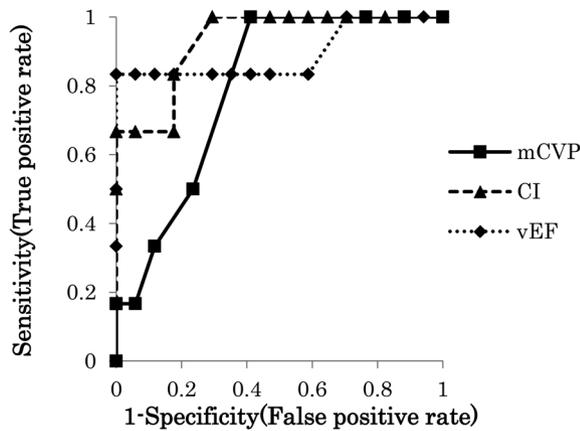


Fig. 3 Receiver operating characteristic curves of CI, mCVP, and vEF
Area under the curve were 0.794 (mCVP), 0.931 (CI), and 0.892 (vEF).

考 察

Fontan 手術後に発症する PLE は、高い中心静脈圧によるリンパ管内圧亢進、低心拍出量状態による腸管血管抵抗の上昇から生じる腸管粘膜状態の変化や、様々な原因から惹起された免疫性・炎症性機序により腸管粘膜バリアーの破綻が起り蛋白漏出を起こすものと考えられている^{1,2)}。血行動態的な PLE 発症のリスクについて、Ohuchi らは静脈圧の上昇を指摘しており⁵⁾、Rychik らは PLE 患者の腸管血流に対する検討にて低い心拍出状態 (low-flow states) が腸管からの蛋白漏出に関連している可能性を示した^{6,7)}。

PLE 発症後の予後規定因子についての報告は少ない。Mertens らは 114 人の PLE 患者に対する検討において薬物療法、カテーテル治療、外科治療を行った群において治療による生存率の差はないと報告しており¹⁾、John らは Fontan 手術後 PLE の検討において、PLE 発症後死亡症例のリスクファクターに PLE 発症時の中心静脈圧 (15 mmHg 以上)、vEF (55% 以下)、NYHA class (3 と 4) を挙げている⁴⁾。

PLE に対する治療の考え方は、血行動態に対する治療、支持療法 (補充療法や水分バランス管理、食餌療法、貧血や内分泌疾患の管理)、PLE 特異的治療 (腸管に対する治療) に分けられるが^{3,4)}、当院では可能な限り血行動態的な治療を最優先し、介入可能な病変があれば積極的に治療することを心がけている。

血行動態に対する治療としては、物理的狭窄解除や弁逆流への対応、不整脈治療、また肺血管拡張剤や強心剤によるものが中心となり、中心静脈圧を下げることに心拍出量増加を目的としている。肺血管拡張薬に

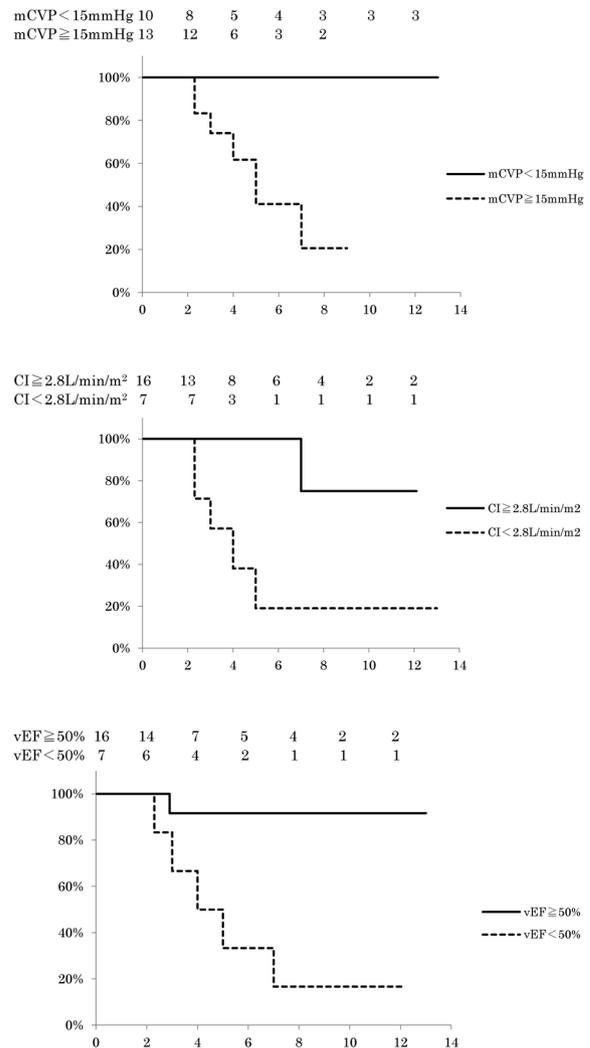


Fig. 4 Comparison of survival rate

A significant difference was observed in patients with of CVP (≥ 15 mmHg: $p=0.02$), CI (< 2.8 L/min/m²: $p=0.01$), and EF ($< 50\%$: $p=0.01$). The three parameters were evaluated following treatment of protein-losing enteropathy (Table 1).

関しては PLE に対する有用性の報告もあり、投与症例の報告が増えてきている^{8,9)}。

カテーテル治療の役割は、狭窄部位の解除やコイル塞栓、fenestration に対する治療であり、カテーテル的治療による改善が得られないとき、またはカテーテル治療が不能な部位に対しては外科的治療が選択される。

我々は fenestration の PLE に対する有用性を重視しており¹⁰⁻¹²⁾、fenestration 作成を 14 例 (61%) 行っているが、単独で行ったのは 5 例でそれ以外は TCPC conversion や肺動脈形成術、房室弁形成術などの手術も同時に行っているため、自験例で fenestration 単

独での血行動態的な影響を評価することは難しいと判断した。Vyas らは経皮的フェネストレーション作成術 16 例について、mCVP は変わらないが CI は改善させると報告をしている¹³⁾。

一方、外科的治療は侵襲が大きく、低アルブミン状態遷延が手術侵襲に耐容できない可能性が高いという報告もあり¹⁾、全身状態の比較的安定している時期にリスクを考慮しながら適応を決定する必要がある。

以上の血行動態に対する治療に対して効果が不十分な患者の治療として、ヘパリンやステロイド、ソマトスタチン誘導体（オクトレオチド）を選択している。全身状態や PLE 病勢によっては血行動態治療とヘパリンやステロイドを併用した症例もあるが、長期使用による合併症を考え、近年はできるだけ血行動態治療中は併用しない、または短期使用にとどめるように心がけている。ヘパリン療法については有用性が報告されているが^{14,15)}、明確な作用機序は不明である。当院では 5~20 unit/kg/時の投与量で持続、間欠投与を行っている。出血傾向などあれば減量をしている。Murch らは消化管粘膜細胞基底膜のヘパリン様物質の欠乏患者に PLE が多いという報告を行っている¹⁶⁾。Ryerson らはヘパリン初回寛解率 76%、ヘパリン中止で PLE 寛解を保っているのが 18% と報告している¹⁷⁾。また、ヘパリンに対する副作用も問題であり、易出血性による各種出血、また骨粗鬆症のリスクも高まる¹⁸⁾。PLE に対するステロイド療法の有用性は散見されるが¹⁹⁻²¹⁾、腸管に対する感染性・自己免疫性炎症が PLE 発症の契機になる可能性があるという考えに基づいて施行される。当院では通常 2 mg/kg/day 程度のプレドニゾロン投与（注射、内服）であるが、手術後の急性増悪や全身状態不良時にはメチルプレドニゾロン投与（高用量）も考慮する。Mertens らはステロイド治療について 16 人中 5 人に著明な症状の改善、7 人に部分的な改善があったと報告している¹⁾。合併症として感染、副腎不全、骨粗鬆症や成長障害、高血糖が問題になる。ヘパリン、ステロイド療法施行症例は骨粗鬆症や圧迫骨折が大きな問題となることが多く、当院では定期的に骨密度測定を行っており、必要に応じて骨粗鬆症に対する治療を行う（ビスホスフォネート製剤など）。未分画ヘパリンによる合併症対策として、低分子ヘパリンの使用も考慮される。低分子ヘパリンの PLE に対する治療も報告されており²²⁾、今後の検討課題と思われる。ステロイドに関して海外ではブデゾニド使用による治療が報告されているが日本未承認薬であり、今後の治療の選択肢になるかどうかは不明である^{23,24)}。オクトレ

オチドは PLE に対しての有効性の報告はされているが²⁵⁾、当院では 3 例に投与され全例再発後の慢性期の状態である。50~300 μ g/日で持続投与を行い、効果がみられるなら間欠筋肉注射を考慮する。2 例で軽度のアルブミン上昇のみの効果に留まった。持続徐放製剤も使用可能であり、今後は早い時期での導入も検討している。他の治療として高用量スピノラクトンの報告がある²⁶⁾が当院では行っていない。海外からは心臓移植による PLE 改善が報告されている^{27,28)}。本邦でも小児心臓移植が開始されているが、移植後の PLE 再発例も報告されており²⁸⁾今後の検討が待たれる。

今回の検討において生存症例（17 例）と死亡症例（6 例）の比較では、患者背景においては死亡群において性別、主心室形態、フォンタン手術について有意差はなかった。死亡群の PLE 診断時年齢が高い理由としては、有意差はないが Fontan 手術時の年齢において死亡群が高い傾向にあったこと（20 歳代が 2 例）、フォンタン手術から PLE 診断までの期間が長期であるのは近年早期発見早期治療を目指しており、早期診断と治療開始が予後を改善する可能性が示唆される。PLE 発症時の検体検査値は総ビリルビン以外両群に差はなかったが、死亡症例の内 1 例が Child-Pugh 分類 C の肝硬変状態だったことと、2 例に慢性肝障害（うっ血性）があったことが総ビリルビン高値の理由と思われる。カテーテル検査値では、死亡群において治療前後の CI と vEF が低く、治療後 mCVP は高い傾向にあったが治療前 mCVP に有意差はなかった。発症時の mCVP が高値であっても、治療にて低下させることにより予後の改善につながると示唆される。また、Fontan 循環においてそれらの因子は独立したのではなく相互に関係しているものであり、できるだけ低い mCVP、高い CI、vEF を治療するうえで目指すべきであるが、治療後も mCVP \geq 15 mmHg、CI $<$ 2.8 L/min/m²、vEF $<$ 50% の症例は特に PLE 死亡のハイリスクと考え、予後改善のためにより積極的な治療を継続すべきであると考えられる。

結 語

当院では PLE に対し血行動態的な治療を優先し、積極的に治療介入を行ってきた。当院における生存率は 5 年 68%、10 年 54% とまだ満足できる数字ではない。PLE に対する治療は多岐にわたり、集学的なアプローチが必要である。その中でもフォンタン循環に対する血行動態的な治療として低い中心静脈圧、高い心

拍出状態、および高い主心室駆出率を目標にすることが予後を改善させる可能性がある。これからも治療方針に関してはさらなる検討が必要である。

利益相反

本論文に関して開示すべき利益相反はありません。

引用文献

- 1) 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
- 2) Feldt R, Driscoll DJ, Offord KP, et al: Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; **112**: 672-680
- 3) Meadows J, Jenkins K: Protein-losing enteropathy: Integrating a new disease paradigm into recommendations for prevention and treatment. *Cardiol Young* 2011; **21**: 363-377
- 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; **8**: 54-62
- 5) Ohuchi H, Yasuda K, Miyazaki A, et al: Haemodynamic characteristics before and after the onset of protein-losing enteropathy in patients after the Fontan operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; **43**: 49-57
- 6) Rychik J: Protein-losing enteropathy after Fontan operation. *Congenit Heart Dis* 2007; **2**: 288-300
- 7) Ostrow AM, Freeze H, Rychik J: Protein-losing enteropathy after Fontan operation: Investigations into possible pathophysiologic mechanisms. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**: 695-701
- 8) Uzun O, Wong JK, Bhole V, et al: Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric doppler flow with sildenafil after Fontan. *Am Thorac Surg* 2006; **82**: e39-e40
- 9) 前田 潤, 安田 幹, 小柳喬幸, ほか: Fontan 型手術後蛋白漏出性胃腸症に対する sildenafil の有用性. *日小児循環器会誌* 2012; **28**: 186-191
- 10) Mertens L, Dumoulin M, Gewillig M: Effect of percutaneous fenestration of the atrial septum on protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Br Heart J* 1994; **72**: 591-592
- 11) Jacobs ML, Rychik J, Byrum CJ, et al: Protein-losing enteropathy after Fontan operation: Resolution after Baffle fenestration. *Ann Thorac Surg* 1996; **61**: 206-208
- 12) Lemes V, Murphy A, Osterman F, et al: Fenestration of extracardiac Fontan and reversal of protein-losing enteropathy. *Case Report. Pediatr Cardiol* 1998; **19**: 355-357
- 13) Vyas H, Driscoll DJ, Cabalka AK, et al: Results of transcatheter Fontan fenestration to treat protein losing enteropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; **69**: 584-589
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Murch SH, Winyard PJ, Koletzko S, et al: Congenital enterocyte heparan sulphate deficiency with massive albumin loss, secretory diarrhoea, and malnutrition. *Lancet* 1996; **347**: 1299-1301
- 17) Ryerson L, Goldberg C, Rosenthal A, et al: Usefulness of heparin therapy in protein-losing enteropathy associated with single ventricle palliation. *Am J Cardiol* 2008; **101**: 248-251
- 18) Irie A, Takami M, Kubo H, et al: Heparin enhances osteoclastic bone resorption by inhibiting osteoprotegerin activity. *Bone* 2007; **41**: 165-174
- 19) Therrien J, Webb GD, Gatzoulis MA: Reversal of protein losing enteropathy with prednisone in adults with modified Fontan operation: Long term palliation or bridge to cardiac transplantation? *Heart* 1999; **82**: 241-243
- 20) Rothman A, Snyder J: Protein-losing enteropathy following the Fontan operation: resolution with prednisone therapy. *Am Heart J* 1991; **121**: 618-619
- 21) Rychik J, Piccoli DA, Barber G: Usefulness of corticosteroid therapy for protein-losing enteropathy after the Fontan procedure. *Am J Cardiol* 1991; **68**: 819-821
- 22) Bhagirath KM, Tam JW: Resolution of Protein-losing enteropathy with low-molecular weight heparin in an adult patient with Fontan palliation. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**: 2110-2112
- 23) Thacker D, Patel A, Dodds K, et al: Use of oral budesonide in the management of protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2010; **89**: 837-842
- 24) John AS, Driscoll DJ, Warnes CA, et al: The use of oral budesonide in adolescents and adults with protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2011; **92**: 1451-1456
- 25) John AS, Phillips SD, Driscoll DJ, et al: The use of octreotide to successfully treat protein-losing enteropathy following the Fontan operation. *Congenit Heart Dis* 2011; **6**: 653-656
- 26) 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
- 27) Brancaccio G, Carotti A, D'Argenio P, et al: Protein-losing enteropathy after Fontan surgery: Resolution after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; **4**: 484-486
- 28) Carlo WF, Pearce FB, Kirklin JK: Retransplantation as a successful therapy for post-transplant protein losing enteropathy. *J Heart Lung Transplant* 2013; **4**: 472-473