

症例報告

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

田代 克弥¹⁾, 飯田 千晶¹⁾, 牛ノ濱 大也²⁾¹⁾ 佐賀大学医学部小児科²⁾ 福岡市立こども病院循環器科

Effectiveness of the Additional Administration of Spironolactone on Hypoproteinemia after the Fontan Procedure

Katsuya Tashiro¹⁾, Chiaki Iida¹⁾, and Hiroya Ushinohama²⁾¹⁾ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Japan²⁾ Department of Cardiology, Fukuoka Children's Hospital, Fukuoka, Japan

We report a patient who showed dramatic improvement in his condition after additional administration of spironolactone for hypoproteinemia following the Fontan procedure. The patient was a 3-year-old boy with a univentricular heart and coarctation of the aorta. After the Fontan procedure, he was administered torasemide and tadalafil to maintain his circulatory status. He attended our hospital because of vomiting and intermittent abdominal pain 6 months after the procedure, and hypoproteinemia (serum protein, 4.3 g/dL, serum albumin, 2.5 g/dL and IgG, 182 mg/dL) was observed. Because proteinuria was not detected, we speculated that the patient was in the initial phase of protein-losing enteropathy (PLE) based on his previous medical history. He was initially administered immunoglobulin and tolvaptan, an antidiuretic hormone receptor blocker, and was followed up by periodical supplementation of immunoglobulin. However, 3 months after the treatment, no improvement was observed in his condition and his serum protein, albumin, and immunoglobulin levels did not recovered to normal levels. We therefore added spironolactone to his therapy, which resulted in a dramatic improvement in his hypoproteinemia without any adverse effects. The patient's condition has remained stable since then. This case shows that the administration of spironolactone is a therapeutic choice for PLE in patients who undergo the Fontan procedure.

Keywords: Fontan, hypoproteinemia, spironolactone

Fontan 手術後に発症した低蛋白血症に spironolactone の追加投与が奏功した症例を経験したので報告する。症例は 3 歳男児。大動脈縮窄を合併した左室型単心室に対して Fontan 手術 (total cavo-pulmonary connection, TCPC) を施行された。術後 6 カ月後に、明らかな誘因なく血清総蛋白 4.3 g/dL, アルブミン 2.5 g/dL, IgG 182 mg/dL と低下を認めた。尿蛋白陰性であり、患者の既往歴から PLE による低蛋白血症を疑った。患者は既に torasemide, tadaraphil を内服していたところでの発症であったため、免疫グロブリン製剤の補充を行うと共に tolvaptan の投与を開始したが、3 カ月の観察中に十分な効果は得られなかった。発症 3 カ月後に spironolactone 20 mg (1.5 mg/kg/day) を追加したところ、翌日より眼瞼浮腫は消失し、2 週間後には血液検査値も正常化し現在に至っている。本例では、これまでに有効性が示されている薬剤 (利尿剤・phosphodiesterase type 5 阻害剤・抗利尿ホルモン受容体拮抗薬) が既に導入されている状況での発症であったが、spironolactone 追加投与が極めて有効であった。Fontan 術後の低蛋白血症の治療において spironolactone が有用な選択肢の一つである。

2015 年 5 月 10 日受付, 2015 年 11 月 13 日受理

著者連絡先: 〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1 佐賀大学医学部小児科 田代克弥

doi: 10.9794/jspccs.32.43

はじめに

Fontan 手術後には、低蛋白血症による浮腫が生じることが知られており、その代表的病態が蛋白漏出性胃腸症 (protein losing enteropathy: PLE) である。PLE は Fontan 手術後の深刻な合併症の一つであり、その約 4~10% 程度で見られるとされている。予後は決して良好ではなく、発症からの 5 年生存率は 20~50% 程度ともいわれている^{1,2)}。有効な治療法の確立が強く望まれるところであるが、その病態が明らかになっていないこともあり、治療法についてはヘパリン投与をはじめ種々の治療法が提唱されてきた¹⁾。特に近年は新薬の導入も相まって、phosphodiesterase type 5 (PDE5) 阻害剤や抗利尿ホルモン受容体拮抗薬の有効性も報告されている。しかし、個々の治療法についてその優劣についてはいまだ定まったものはない。今回我々は、術後管理目的で PDE5 阻害剤が導入された Fontan 術後において、発症した低蛋白血症に対してスピロノラクトン (spironolactone) 追加投与が有効であった症例を経験したので報告する。

症 例

患者：3 歳男児

主訴：腹痛、嘔吐

現病歴：在胎 38 週+5 日 3,350g。骨盤位のため帝王切開で出生。26 生日に感冒症状で近医を受診した際に心不全を指摘され、精査の結果左室型単心室+両房室弁左室挿入+大動脈縮窄+動脈管開存症と診断された。動脈管は狭小化しており、preductal shock の状態であったため、Lipo-PGE1 の投与を開始された。その後血行動態は安定し、福岡市立こども病院へ転院。

1 カ月時大動脈縮窄修復術+肺動脈絞扼術+動脈管切断術、1 歳 1 カ月時 Damus-Kaye-Stansel 吻合+両方向性 Glenn 手術、3 歳 0 カ月時 total cavopulmonary connection (TCPC) 手術を施行された。TCPC 直前上大静脈 (superior vena cava, SVC) 圧 12mmHg、肺動脈楔入圧 11mmHg であり、やや高値であるが手術には問題ないと判断された。更に、TCPC 術直後及び術後 1 カ月時の中心静脈圧はいずれも 12mmHg 前後であった。TCPC 術後には乳糜胸水貯留が遷延し、複数回の胸水穿刺の後胸膜癒着術を施行された既往があり、循環管理のため、warfarin 1mg、carvedilol 2mg、tadalafil 12mg、imidapril 2mg、torasemide 7mg の投与を受けていた。当科では 3 歳 4 カ月時

Table 1 Clinical data at the onset of hypoproteinemia

WBC (Band 0, Seg. 53, Lymph. 25.5, Mono 12, Eosino. 7.5, Baso. 0.5%)	3200/ μ L
RBC	556 \times 10 ⁴ / μ L
Hb	14.7g/dL
Ht	43.3%
PLT	21.9 \times 10 ⁴ / μ L
PT-INR	3.19
APTT-%	58.3%
Fib	346
AT3	120.5%
D-ダイマー	0.47
TP	4.3g/dL
ALB	2.5g/dL
BUN	5.4mg/dL
Creat.	0.35mg/dL
UA	4.7mg/dL
T-Bil	0.3mg/dL
D-Bil	0.1mg/dL
Glucose	93mg/dL
T-CHO	78mg/dL
TG	40mg/dL
AST	44IU/L
ALT	23IU/L
LDH	264IU/L
γ -GTP	58IU/L
LAP	51IU/L
Amylase	62IU/L
CK	89IU/L
Na	139mEq/L
K	4.1mEq/L
Cl	106mEq/L
Ca	7.9mg/dL
CRP	0.11mg/dL
NT-proBNP	103.5pg/mL
IgG	182mg/dL
IgA	28mg/dL
IgM	81mg/dL
Urinalysis	
OB (—)	
Prot (—)	
Ketone (—)	
Echocardiography	
Pericardial effusion—	
Ventricular ejection fraction 48%	
IVC flow speed 35cm/sec	

Serum protein, albumin, and IgG levels were substantially decreased. Proteinuria was not detected. Echocardiography findings were almost similar to those observed 2 months previously.

(Fontan 術後 3 カ月) より 1~2 カ月ごとにフォローを行い、重篤な感染症の罹患や心不全の出現もなく経過していた。なお、術後 6 カ月時に施行された心臓力

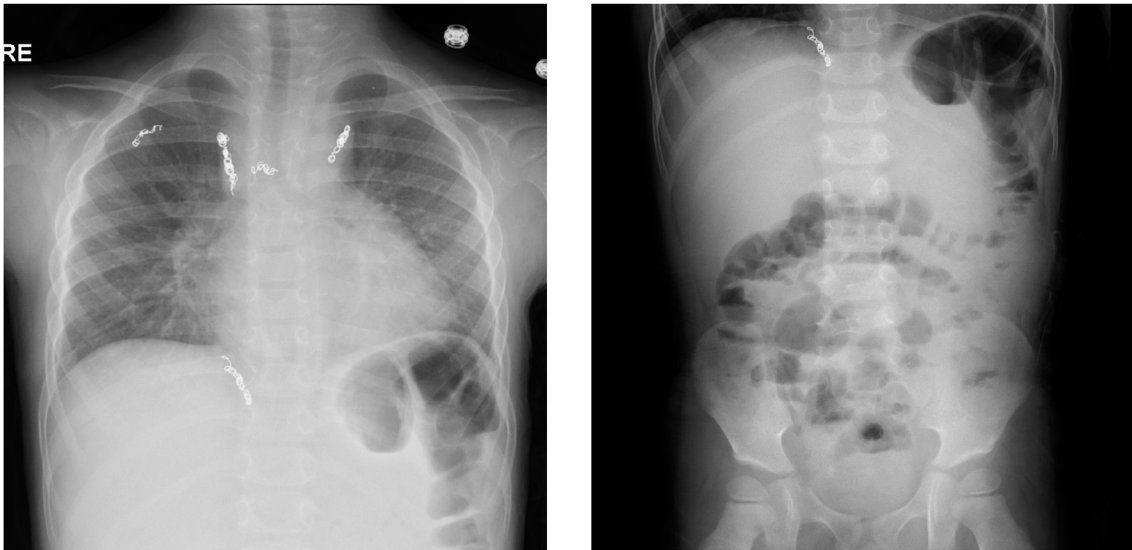


Fig. 1 Chest and abdominal X-ray at the onset of hypoproteinemia

Marked cardiomegaly and retention of pleural effusion were not observed, and congestion of the pulmonary vessels was not apparent. The colon gas pattern was nonspecific.

テーテル検査でも中心静脈圧は 13 mmHg と大きな変化は認めなかった。

TCPC 手術 7 カ月後に明らかな先行感染等なく、前日から始まった間欠的腹痛・嘔吐を主訴に当院を受診した。症状発現までに発熱、下痢は見られていなかった。

理学所見：身長 95.5cm，体重 14kg（2 カ月前 13.8kg），体温 36.3°C，心拍 100/分整，呼吸数 20~30 回/分，経皮酸素飽和度（SpO₂）95%，眼瞼に軽度の浮腫あり，胸部 呼吸音清，単一 I 音・II 音，心雑音は明らかではなかった。腹部 軽度腹満あるものの圧痛なく腫瘤の触知なし。四肢 浮腫は明らかではなかった。

検査所見：受診時血液検査は，Table 1 のように血清総蛋白 4.3 g/dL，アルブミン 2.5 g/dL，IgG 182 mg/dL と 3 カ月前（総蛋白 6.5 g/dL，アルブミン 4.2 g/dL，IgG 701 mg/dL）に比べて著しい低下を認めた。同時に中性脂肪，総コレステロールも低値であったが，これは 3 カ月前とほぼ同じレベルであった。なお，PT-INR の延長が見られたが，腎機能，電解質には異常は見られず，同時に施行した尿蛋白陰性であった。

胸部 X 線写真では明らかな心拡大はなく，胸水貯留も認めなかった。腹部単純写真においても明らかな異常は認めなかった（Fig. 1）。同時に施行したエコー検査でも明らかな心嚢液，胸水，腹水の貯留は認めず，心室の駆出率も 48% と以前と同様の所見であった。また，このときの下大静脈（inferior vena cava, IVC）流入速度は 35 cm/sec で発症前と大きな変化は見られなかった。

臨床経過 (Fig. 2)

本症例では低蛋白血症発見直前まで反復する感染の既往や低栄養状態はなく，尿所見も正常であったこと及び患者の既往歴から総合的に PLE 初期を念頭に置き治療を行うこととした。

症例は TCPC 手術後に乳び胸水が遷延した経緯もあり，PLE による低蛋白血症であれば治療に難渋することが予想された。発見時は全身状態が保たれていたため，非侵襲的な内服治療を優先して行うことにした。本例では，既に抗アルドステロン作用のある torasemide と肺血管拡張薬である tadalafil が投与されていた。このため，受診当日に免疫グロブリン製剤 2.5g の補充を行うと共に PLE への治療として抗利尿ホルモン受容体拮抗剤 tolvaptan 3 mg（0.21 mg/kg）の投与を開始した。本人の自覚症状の増悪や，浮腫の悪化は見られなかった。比較的状态は落ち着いており，重篤な感染症罹患もなかったため，家族と相談の上注意深く外来管理を行うことにした。tolvaptan 投与による効果は Fig. 2 に示すように限定的で投与後 3 カ月において低蛋白血症の進行をある程度抑止はしたものの，血清アルブミン・血清免疫グロブリンの改善傾向は見られなかった。投与開始後明らかな体重減少はなく，血清ナトリウム値も変化は見られなかった。投与開始後 3 カ月の時点で tolvaptan の投与と免疫グロブリンの補充の反復では十分な改善を得られていないと判断し，追加治療を行うことにした。患児は

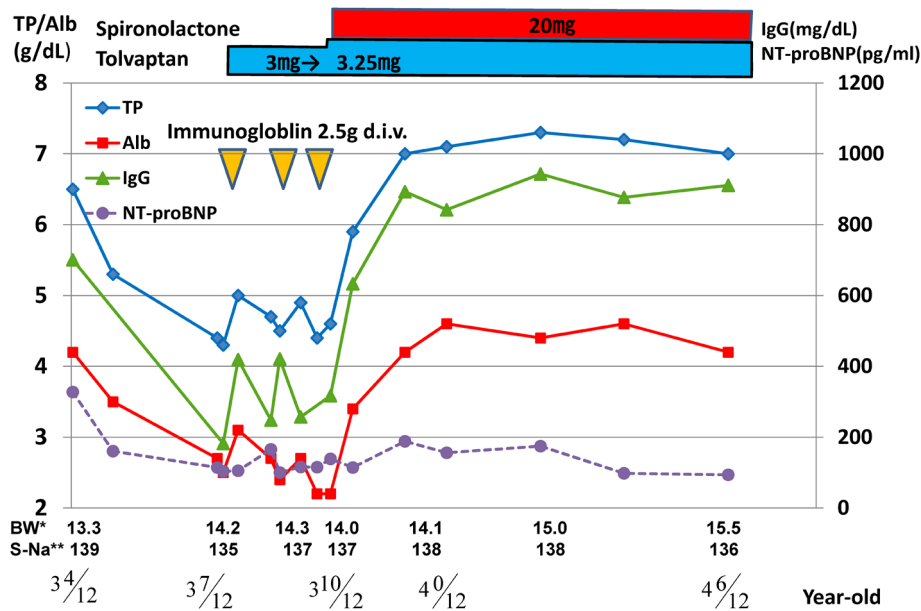


Fig. 2 Clinical course of our case

At 3 years and 7 months, apparent hypoproteinemia was observed. The patient was treated with tolvaptan and periodical supplementation of immunoglobulin for 3 months. Because no improvement was observed with this treatment, we added spironolactone (SPL) to his therapy. This resulted in complete improvement of his condition. Since the addition of SPL, his condition has remained in a good state.

[*BW: body weight (kg), **S-Na: serum sodium concentration (mEq/L)]

利尿剤として torasemide 7mg 内服中であつたが、この量での抗アルドステロン作用は過去の報告⁴⁾より spironolactone 20mg 相当であると推定した。このため、本例では spironolactone の追加投与の余地があると判断し、20mg (1.5mg/kg/day) を追加した。投与翌日より眼瞼浮腫は消失し投与2週後には血液検査値も正常化した。spironolactone 追加後8カ月が経過したが、経過中血清カリウムは正常値を推移し、投与前から大きな変化は見られていない。それ以外でも spironolactone 治療追加に伴う明らかな有害事象は認めない。また、spironolactone 追加治療前後で心室収縮能の改善や conduit 接合部末梢側の IVC の径及びその血流速度の変化はなく、NT-proBNP 値にも大きな変動は認めなかった。さらに、治療優先とした結果、PLE 確定診断への^{99m}Tc 標識アルブミン小腸シンチグラフィーや便中 α_1 アンチトリプシンの測定を行っておらず、PLE との確定診断には至っていない。

考 察

Fontan 術後症例における低蛋白血症の原因として PLE がよく知られており、近年に至っても Fontan 術後の遠隔期予後を規定する合併症の一つである¹⁻³⁾。その発生原因として静脈圧の上昇⁴⁾、先天的リンパ管

の異常⁵⁾、血管透過性の亢進⁶⁾、腸管粘膜上皮障害⁷⁾、ヘパリン硫酸の欠乏⁸⁾等の関与が想定されているが、その詳細については不明な点が多い。このため、薬物治療についても多くの提案がなされているが⁹⁾、治療を受ける症例数が多くないこともあり、治療法の優劣についての検討も十分なされていない。これまでに、①利尿薬 ②心室機能回復を改善する薬剤 ③ヘパリン持続投与 ④ステロイド・免疫抑制剤 ⑤ソマトスタチン ⑥PDE5 阻害剤¹⁰⁾ ⑦抗利尿ホルモン受容体拮抗薬等が有効であったと報告されている¹¹⁾。

本例では Fontan 循環管理目的で PDE5 阻害剤、抗アルドステロン作用のある利尿剤 torasemide、更に β 遮断薬、ACE 阻害剤内服下での低蛋白血症の発症であった。PLE 確定診断の RI 検査や便中 α_1 アンチトリプシンの測定を行っておらず、PLE との確定診断には至っていないが、患者の既往歴、血清アルブミン、免疫グロブリンの急速な低下があり、尿蛋白陰性でかつ発症前の栄養状態の変化がなかったことから PLE が低蛋白血症の原因であったと考えられる。本例では NT-proBNP の上昇や心機能の低下や IVC 還流速度の低下も見られず、循環動態の大きな破綻はなかった。以上から、低蛋白血症の原因については特定に至らなかった。

低蛋白血症治療として新たに追加できる内服薬物治

療として導入できるものとして吉永らの報告¹¹⁾を参考に tolvaptan の投与を開始した。しかし、投与開始3カ月間の経過中に体重減少や血清ナトリウムの上昇なく、NT-proBNP も著変なく投与による明らかな病態改善も認めなかった。本例において明らかな電解質異常や腎機能障害がないにもかかわらず、過去の報告と異なり tolvaptan が奏効しなかった理由は不明である。

一方、その後に追加した spironolactone の効果は速やかかつ強力であり、本例の低蛋白血症は2週間で正常化に至った。このことは、spironolactone の有効性を改めて示す結果になった。PLE に対する spironolactone 投与は、Ringel らからの報告¹²⁾から始まり、以降比較的導入しやすい治療法として広く受け入れられている。しかし、その作用機序はいまだ明らかになっていない⁹⁾。本例では既に抗アルドステロン作用を有するとされている torasemide がすでに導入されたうえでの spironolactone 1.5 mg/kg/day の追加投与であり、PLE に対する spironolactone の投与量としては過去の報告⁹⁾より少なかった。しかも、本例では治療経過中の IVC の径及び IVC 血流速度にほとんど変化なく、体重の大きな変化もなかったことから、利尿による除水のような循環動態の変化をもたらしていないことを示している。したがって、今回の SPL 追加投与は、明らかな副作用も見られず低蛋白血症の改善に有効であった。

本例で見られた spironolactone の効果の機序としては、①アルドステロン受容体拮抗薬の単純な上積みによる用量依存性の効果、② torasemide と spironolactone の同時投与による抗アルドステロン作用以外の効果等が考えられる。しかし、torasemide と spironolactone の同時投与の報告がなく、生体内での両者がどのような効果をもたらすか明らかではない。torasemide については心筋障害の進行阻止作用の報告¹³⁾や spironolactone とはミネラルコルチコイド受容体への作用が異なるとの報告もあり¹⁴⁾、以前から言われてきた spironolactone の効果を有する長時間作用型 furosemide¹⁵⁾以外の効果が想定される。

本例は、PLE に近年有効性が示されている tadalafil, tolvaptan の投与が無効であった低蛋白血症であり、治療に難渋することが予想された。しかし、spironolactone の追加投与のみで回復しており、Fontan 術後患者の低蛋白血症に spironolactone の投与が治療の有用な選択肢であることを改めて明示した。更に spironolactone と torasemide との組み合わせが PLE に対して有効な治療法になりうる可能性を示唆してお

り、今後の PLE 原因・治療法を考えるうえで興味深い症例と思われた。

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) Meadows J, Jenkins K: Protein-losing enteropathy: Integrating a new disease paradigm into recommendations for prevention and treatment. *Cardiol Young* 2011; **21**: 363-377
- 3) 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
- 4) Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, et al: Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; **112**: 672-680
- 5) Ohhashi T, Watanabe N, Kawai Y: Effects of atrial natriuretic peptide on isolated bovine mesenteric lymph vessels. *Am J Physiol* 1990; **259**: H42-H47
- 6) Lenz D, Hambsch J, Schneider P, et al: Protein-losing enteropathy after Fontan surgery: Is assessment of risk patients with immunological data possible? *Cytometry B Clin Cytom* 2003; **53**: 34-39
- 7) Rychik J, Gui-Yang S: Relation of mesenteric vascular resistance after Fontan operation and protein-losing enteropathy. *Am J Cardiol* 2002; **90**: 672-674
- 8) Bode L, Murch S, Freeze HH: Heparan sulfate plays a central role in a dynamic in vitro model of protein-losing enteropathy. *J Biol Chem* 2006; **281**: 7809-7815
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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. *日小児循環器会誌* 2013; **29**: 244-250
- 12) 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
- 13) Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M, et al: Torasemide, a long-acting loop diuretic, reduces the progression of myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Eur J Pharmacol* 2008; **581**: 121-131
- 14) Gravez B, Tarjus A, Jimenez-Canino R, et al: The diuretic torasemide does not prevent aldosterone-mediated mineralocorticoid receptor activation in cardiomyocytes. *PLoS ONE* 2013; **9**: e73737
- 15) 島 論, 宮崎彩記子, 宮崎忠史, ほか: 心性浮腫を伴う慢性心不全患者を対象としたフロセミドとスピロラクソン併用患者からトラセミド切り替えの処方経験. *心臓* 2007; **39**: 791-796