Fontan 型手術後蛋白漏出性胃腸症に対する sildenafil の有用性

前田 潤, 安田 幹, 小柳 喬幸, 柴田 映道
河野 一樹, 古道 一樹, 福島 裕之, 山岸 敬幸

慶應義塾大学医学部小児科

Key words:

protein-losing enteropathy, Fontan operation, sildenafil

Effectiveness of Sildenafil on Protein-losing Enteropathy after Fontan Operation

Jun Maeda, Motoki Yasuda, Takayuki Oyanagi, Akimichi Shibata, Kazuki Kono, Kazuki Kodo,
Hiroyuki Fukushima, Hiroyuki Yamagishi

Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Protein-losing enteropathy (PLE) is one of the major complications after Fontan operation and usually results in a poor outcome. The mechanism of PLE is not fully understood, and the specific treatment remains to be studied. Recently, some reports showed that the phosphodiesterase inhibitor V, sildenafil, might improve PLE through the vasodilation of not only the pulmonary artery but also the mesenteric artery. Here, we report three patients with PLE after the Fontan operation whose symptoms were improved by administration of sildenafil. [Case 1] A twenty-one-year old male with single ventricle developed edema due to PLE 6 years after surgery. Sildenafil was administered at a dose of 30 mg per day, and edema was resolved after titrating it up to 40 mg per day. [Case 2] A seventeen-year-old male with single ventricle developed cyanosis and edema due to pulmonary arterial-venous fistula and PLE 2 years after surgery. Sildenafil was administered at a dose of 1 mg/kg per day, and his symptom was resolved after titrating it up to 4 mg/kg per day. [Case 3] A twelve-year-old girl with double outlet right ventricle developed edema and ascites due to PLE a year after surgery. The symptoms were refractory to oral prednisolone (1 mg/kg per day). After sildenafil was administered at a dose of 0.5 mg/kg per day and titrated up to 8 mg/kg per day, ascites finally resolved. No major complications were observed in each case. Sildenafil may be a safe and effective therapeutic option for PLE after the Fontan operation with dose dependent efficacy.

要 旨

Fontan 型手術後遠隔期の合併症である蛋白漏出性胃腸症(PLE)は予後不良であり, その治療はいまだに確立されていない. 近年, 肺血管拡張薬である sildenafil(SIL)が PLE を改善させるという報告が散見される. 今回 Fontan 型手術(TCPC)後に PLE を発症し, SIL 投与により症状の改善を得た 3 症例を経験した. 【症例 1】単心室の 21 歳, 男性. TCPC6 年後に PLE 発症. SIL 30 mg/ 日内服を開始, 40 mg/ 日まで増量し, 浮腫が軽快. 【症例 2】単心室, 左肺動静脈瘻の 17 歳, 男性. TCPC2 年後に PLE 発症. SIL 1 mg/kg/ 日内服を開始, 4 mg/kg/ 日まで増量し, 浮腫, チアノーゼが改善. 【症例 3】両大血管右室起始の 12 歳, 女児. TCPC1 年後に PLE 発症. steroid 不応性であり, SIL 0.5 mg/kg/ 日内服を開始, 8 mg/kg/ 日まで増量し, 腹水が改善. 3 症例とも SIL の副作用は認められなかった. SIL は PLE に対する安全な治療薬で, 用量依存性に効果を示す症例もあることが示唆された.

はじめに

蛋白漏出性胃腸症(PLE)は, Fontan 型手術後の約 4 ~ 10%に認められる予後不良の合併症である^{1,2)}. 基本的な病態は, Fontan 型循環に伴う高い中心静脈圧,

心拍出量低下に起因するリンパ流うっ滞により, 蛋白を含有するリンパ液の腸管内への漏出が起こることと考えられている. その結果, 血中のアルブミン, グロブリンなどの蛋白濃度が低下し, 成長障害, 浮腫, 低 Ca 血症や, 易感染状態, 血栓症を合併する. Fontan

2011 年 10 月 31 日受付 別刷請求先: 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

2012 年 4 月 24 日受理 慶應義塾大学医学部小児科 前田 潤

型循環回路における狭窄病変や弁閉鎖不全などの血行動態異常が存在すると、さらに中心静脈圧の上昇、心拍出量低下を招来し、PLE 発症の原因となることが推測される。しかし、明らかな血行動態異常のない Fontan 型術後の患者においても PLE の合併が観察されるため³⁾、腸管粘膜バリアを構成するヘパラン硫酸基の異常⁴⁾や、炎症の関与⁵⁾が提唱され、Fontan 型循環の特異な血行動態に加え、複数の因子が作用することによって PLE が発症すると推定される³⁾。近年、肺血管拡張薬である phosphodiesterase V (PDE-V) 阻害薬 sildenafil (SIL) が PLE に有効であるという報告が散見される⁶⁻⁸⁾。これらの報告では、PLE に対し他の先行治療が行われた上で、SIL を追加投与される症例が多く、また至適投与量も明らかにされていない。今回私たちは、PLE に対し SIL を先行投与し、症状、血清アルブミン値の改善が得られた症例、投与量依存性にそれらの効果が得られた症例を経験したので報告する。

症 例

症例 1 (Fig. 1)

21 歳男性(身長 160.0 cm, 体重 45.6 kg)。出生時からチアノーゼあり、単心室、肺動脈狭窄と診断。生後 1 カ月および 4 歳時に体肺シャント術、5 歳時に両方向 Glenn 術、6 歳時に lateral tunnel 法による TCPC 術が行われた。12 歳時に浮腫、低蛋白血症(総蛋白 3.0 g/dl)が出現、便中 $\alpha 1$ アンチトリプシン高値(328 mg/日; 基準値 20 mg/日未満)、^{99m}Tc-HSA(human serum albumin)シンチグラフィーで小腸への蛋白漏出があり、PLE と診断した。高蛋白・低脂肪食(蛋白 90g/日、脂質 45g/日)による食事療法で改善した。19 歳時に、

浮腫、低アルブミン血症(2.2 g/dl)が再燃した。腹部エコー上、上腸間膜動脈血流は保たれていた。食事療法で改善しないため入院治療を検討したが、本人が外来での治療を希望したため、確立された治療ではないが、PLE に対して有効例が報告されている旨を説明し、承諾を得た後に、SIL 内服を 30 mg/日(0.67 mg/kg/日)で開始した。40 mg/日(0.89 mg/kg/日)に増量したところ、浮腫、低アルブミン血症は改善(2.7 g/dl)した。頭痛、顔面紅潮、低血圧、色視症など SIL の明らかな副作用は認められなかった。以後 SIL 内服コンプライアンスが悪く、導入 1 年後に自己判断で中止された。中止後 7 カ月、自覚症状は乏しかったが、低アルブミン血症が増悪(2.3 g/dl)したため、SIL 再導入をすすめている。19 歳時、PLE 再燃前に行われた心臓カテテル検査では、上大静脈、下大静脈、左右肺動脈の平均圧は 8 mmHg で、造影上明らかな狭窄所見を認めず、心係数は 2.39 l/min・m²、肺血管抵抗値は 1.67 単位・m²であった。また、血漿エンドセリン-1(ET-1)値は 2.77 pg/ml(基準値 2.30 pg/ml 以下)であった。SIL 投与後臨床症状が改善したことから、本人、家族は侵襲的な検査を希望せず、その後心臓カテテル検査は行っていない。

症例 2 (Fig. 2)

17 歳男性(身長 137.1 cm, 体重 24.1 kg)。出生時からチアノーゼ、多呼吸あり、僧帽弁閉鎖、単心室と診断。生後 2 カ月時肺動脈絞扼術、6 カ月時両方向 Glenn 術、1 歳 10 カ月時に lateral tunnel 法による TCPC 術が行われたが、低心拍出状態で人工心肺から離脱できなかったため、両方向 Glenn 術に take down された。8 歳時にチアノーゼが著明となり、肺動脈造

Fig.1 Clinical course of case 1

ASA: aspirin, SIL: sildenafil, TCPC: total cavopulmonary connection, PLE: protein-losing enteropathy, CC: cardiac catheterization, BW: body weight, SpO₂: subcutaneous oxygen saturation, ALB: albumin

影検査で左肺動静脈瘻(PAVF)と診断された。13歳時に再度 extracardiac conduit 法による TCPC 術が行われたが、その後も PAVF は改善せず、チアノーゼ(SpO_2 72%)が持続したため、肺動脈拡張による肺血流増加を目的として、ET-1 受容体拮抗薬である bosentan 内服を開始した。内服開始前の ET-1 値は 3.00 pg/ml と上昇していた。その後チアノーゼは軽度改善(SpO_2 75%)したが、肺動脈造影検査では PAVF の明らかな改善はなかった。16歳時に浮腫、低アルブミン血症(2.5 g/dl)が出現した。便中 $\alpha 1$ アンチトリプシン高値(88.2 mg/日)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA シンチグラフィーで小腸への蛋白漏出あり、PLE と診断した。入院後 heparin による治療を検討したが、本人の皮下注射に対する拒否が強く、

確立された治療ではないが、PLE に対して有効例が報告されている旨を本人および両親に説明し、承諾を得た後に、SIL 内服(1 mg/kg/日)を開始した。当初 PLE の改善が認められず、2カ月かけて 4 mg/kg/日まで増量したところ、浮腫、チアノーゼの改善(SpO_2 80%)および低アルブミン血症の改善(3.3 g/dl)を認めた。SIL 開始2週間後(3 mg/kg/日内服時)、腹部エコー上途絶していた拡張期上腸間膜動脈血流が認められるようになった(Fig. 3A, B)。SIL による明らかな副作用を認めなかった。以後、SIL 4 mg/kg/日を1年9カ月間継続し、その後 2.5 mg/kg/日(1回 20 mg を1日3回内服)へ減量した。PLE 発症前の心臓カテテル検査では、上大静脈、下大静脈、右肺動脈平均圧は 13

Fig.2 Clinical course of case 2

ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitor, PSL: prednisolone

Fig.3 Doppler flow profile of superior mesenteric artery of case 2

A: Before administering sildenafil, doppler flow showed the absence of diastolic flow.

B: After administering sildenafil for 2 weeks, doppler flow showed the appearance of diastolic flow. The dose of sildenafil was 3 mg/kg per day.

mmHg, PAVF 側の左肺動脈平均圧は 10 mmHg で、造影上明らかな狭窄所見を認めなかった。心係数は $1.89 \text{ l/min} \cdot \text{m}^2$ で、肺血管抵抗値は $0.79 \text{ 単位} \cdot \text{m}^2$ であった。16 歳 9 カ月時に大腸菌による敗血症に罹患し、浮腫、低アルブミン血症 (1.6 g/dl) が著明となり、PLE の再燃と診断した。全身状態の悪化が予想され、速やかに PLE を軽快させる必要があったため、抗生剤を投与しながら、SIL に加え、prednisolone (PSL) 内服 (2 mg/kg/日) を開始した。浮腫、低アルブミン血症改善後、SIL ($1 \text{ 回 } 20 \text{ mg}$ を $1 \text{ 日 } 3 \text{ 回}$ 内服) を継続しながら PSL を 0.15 mg/kg/日 まで減量することができ、再燃を認めていない。PLE 症状が改善したことから、本人が侵襲的な検査を希望せず、SIL 投与後の心臓カテーテル検査は行っていない。

症例 3 (Fig. 4)

12 歳女児 (身長 95 cm, 体重 14.5 kg)。出生後からチアノーゼあり、両大血管右室起始、心室中隔欠損、肺動脈狭窄、左室低形成と診断。7 カ月時に両方向 Glenn 術、1 歳 8 カ月時に lateral tunnel 法による TCPC 術が行われた。術後両側横隔神経麻痺、気管支炎による呼吸不全、低酸素性脳症を合併し、4 歳時から気管切開による人工呼吸管理、経管栄養が行われている。3 歳時から浮腫、腹水貯留、低アルブミン血症 (3.0 g/dl) を認め、PLE と診断した。4 歳時の心臓カテーテル検査で、上大静脈、下大静脈の平均圧は 16 mmHg、左右肺動脈平均圧は 15 mmHg とやや高く、造影上上大静脈 - 肺動脈吻合部に軽度の狭窄を認めたため、バルーン血管拡張術を行い、狭窄の軽減を認めた。心係数は $3.06 \text{ l/min} \cdot \text{m}^2$ で、肺血管抵抗値は $0.98 \text{ 単位} \cdot \text{m}^2$ であった。その後も低アルブミン血症が持続したため、

heparin 皮下注射を検討したが、aspirin 内服中で、皮下出血斑の増悪と消退を繰り返していたため断念し、PSL 内服を 0.5 mg/kg/日 から開始した。5 歳時から PSL を 1 mg/kg/日 まで増量したが、浮腫、腹水、低アルブミン血症が持続した。腸管ガス貯留のため、腹部エコーによる上腸間膜動脈描出は不良で、血流の確認は困難であった。9 歳時に低アルブミン血症が増悪したため (1.9 g/dl)、確立された治療ではないが、PLE に対して有効例が報告されている旨を両親に説明し、承諾を得た後に、SIL 内服 (0.5 mg/kg/日) を開始、2 カ月かけて 3 mg/kg/日 まで増量した。血清アルブミン値の上昇 (2.9 g/dl) を認めたが、浮腫、腹水が持続したため、SIL 増量により PLE が改善した報告例があることを両親に説明し、承諾を得た後、さらに 6 カ月かけて 8 mg/kg/日 まで増量したところ、腹水は消失し、血清アルブミン値は正常化 (4.1 g/dl) した。蓄便が困難であったため便中 $\alpha 1$ アンチトリプシン 1 日排泄量は測定できなかったが、SIL 投与後の随時便中 $\alpha 1$ アンチトリプシン濃度は 33.6 mg/dl (基準値 $33 \sim 54 \text{ mg/dl}$ 以下) であった。その後も症状、低アルブミン血症の再燃を認めないため、SIL を同量で 1 年 10 カ月間継続しながら PSL を漸減し、現在までに 0.2 mg/kg/日 まで減量することができた。顔面紅潮、低血圧、眼病変などの SIL の副作用は認められていない。低蛋白血症の改善に伴い、身長、体重の漸増が得られた。SIL 開始直前に測定した ET-1 値は 2.25 pg/ml であった。腹水、低アルブミン血症が改善し、家族が侵襲的な検査を希望しなかったことから、SIL 投与後の心臓カテーテル検査は行っていない。

Fig.4 Clinical course of case 3

考 察

Fontan 型術後に合併した PLE に対して、SIL が有効だった 3 症例を経験した。Fontan 型術後 PLE には、その発症に関与すると考えられる複数の要因に対して、さまざまな治療が行われている³⁾。中心静脈圧上昇によるリンパ管拡張に対する低脂肪食や somatostatin 誘導体、低心拍出に対する fenestration、炎症に対する steroid、腸管粘膜バリアのヘパラン硫酸基の喪失に対する heparin、また、作用機序は不明であるが、高用量 spironolactone (2.3 ~ 5 mg/kg/日) による治療も報告されている⁹⁾。しかし、いずれの治療にも無効例が存在し、治療法は未だに確立されていない。今回の症例 1, 2 では、患者側の要因により heparin の投与を行わず、経口で副作用の少ない SIL を選択し、症状、検査所見の改善を得た。PSL で改善が得られなかった症例 3 では、高用量 SIL 併用が著効した。

PLE に対する SIL の作用機序は明白でなく、SIL が PLE に対して無効であった症例も複数報告されている^{5, 10)}。一方、SIL は肺動脈性肺高血圧症の治療薬としての選択的肺動脈拡張作用を有し、Fontan 型循環の心拍出量を改善する効果が期待される。近年、Fontan 型術後症例において、腹部エコー検査で上腸間膜動脈の血管抵抗増加と拡張期血流低下を伴うこと、そして PLE 合併例ではその傾向が顕著であり、拡張期血流の消失が認められることが明らかにされた¹¹⁾。その後、PLE 患者に対して SIL を投与することにより、上腸間膜動脈の拡張と血流増加が確認され、PLE の臨床症状および低アルブミン血症が改善することが報告された⁶⁾。この効果は、肺動脈性肺高血圧症の治療に用いられる用量 (1 ~ 3 mg/kg/日) より高用量 (6 mg/kg/日) で認められた。さらに、ラットの腸間膜動脈摘出標本を用いた検討で、PDE-V 蛋白が腸間膜動脈平滑筋および内皮細胞に発現し、特異的 PDE-V 阻害薬 4-[[3, 4- (methylenedioxy) benzyl] amino] -6-chloroquinazoline が用量依存性に腸管動脈を拡張させることが報告されている¹²⁾。また、腸間膜動脈の一部を結紮し、腸間膜血流を増加あるいは減少させたラットにおいて、SIL が対照ラットよりも用量依存性に腸間膜動脈を拡張させることも報告されており¹³⁾、心拍出量および腸間膜動脈血流が低下した Fontan 術後の PLE に対して SIL が有効であることを示唆している。今回の症例 2 では、血漿 ET-1 が高値だったことから、肺動脈拡張による心拍出量増加を期待して当初 bosentan を投与したが改善に乏しく、SIL を併用して浮腫、臨床所見および低アルブミン血症の改善と同時に、上腸間膜動

脈拡張期血流の増加が観察された (Fig. 3B)。以上より、SIL の効果として肺動脈拡張による Fontan 型循環の心拍出量増加に加え、腸間膜動脈を直接拡張することにより腸間膜動脈血流を増加し、腸管粘膜バリア機能を改善する機序が推測される。しかし、今回の検討では、SIL を投与して症状改善後に心臓カテーテル検査による血行動態の評価を行っておらず、SIL がどのように心拍出量や肺血管抵抗を変化させたか、またどのように腸間膜動脈の血流に作用したかについては明らかではない。また、投与前後の便 $\alpha 1$ アンチトリプシン測定も行っていないため、腸管内の蛋白漏出の改善も確認されていない。今後は、共通した SIL 投与プロトコルおよび投与前後検査に基づいて PLE の治療を行い、それらの結果を集積することにより、SIL の作用機序を明らかにすることが必要と考えられる。

PLE に対する SIL の至適投与量についても、統一した見解はない。SIL 高用量投与に関しては、PLE に対し 6 mg/kg/日を用いた報告⁶⁾、先天性心疾患術後の肺高血圧に対し、周術期に 12 mg/kg/日まで増量した報告^{14, 15)}がある。Uzun らは、Fontan 型術後の PLE に対し、SIL 6 mg/kg/日内服を 6 週間以上続行し、PLE 軽快後 1 mg/kg/日に減量、同量内服を継続した⁶⁾。また、Raja ら、根本らは、先天性心疾患開心術後に遷延する肺高血圧に対し、術後早期に一酸化窒素 (NO) 吸入に SIL 3 mg/kg/日内服を併用し、数日間で 8 ~ 12 mg/kg/日まで増量、NO および人工呼吸器離脱後に数日かけて漸減、中止した^{14, 15)}。いずれも重篤な副作用はなく、SIL 減量、中止後も PLE や肺高血圧の再燃は認められなかった。一方、1 歳から 17 歳の小児の肺動脈性肺高血圧症を対象に、最近行われた国際共同臨床試験において、SIL 高用量 (60 ~ 240 mg/日) 群で低用量 (30 mg/日) 群に比べ生存率が低いことが報告され¹⁶⁾、欧州では小児に対する SIL 投与量として、体重 20 kg 以下の場合、1 回 10 mg を 1 日 3 回内服、体重 20 kg 超の場合、1 回 20 mg を 1 日 3 回内服が推奨されている。今回の 3 症例では、肺動脈性肺高血圧症に対して通常用いられる投与量 (1 ~ 3 mg/kg/日) を目標として SIL による治療を開始したが、症例 2 では 4 mg/kg/日まで、症例 3 では、8 mg/kg/日まで増量して PLE の改善を認めた。症例 2 については、PLE 改善後、SIL を 2.5 mg/kg/日 (1 回 20 mg・1 日 3 回内服) まで減量している。症例 3 に対しては 1 年以上にわたる高用量投与を継続し、現在のところ明らかな副作用は観察されていないが、今後も副作用に留意し、病状に応じて SIL 減量を検討するべきであろう。以上より、SIL 高用量投与は難治性の PLE に対して有効かつ安全な治療と考えられ

るが、今後も高用量長期投与の効果と安全性を検証するために症例の蓄積が必要である。

結 語

Fontan 型術後に合併した PLE に対して、SIL が有効だった 3 症例を報告した。症例 1, 2 では、従来の治療である heparin や steroid 投与前に SIL を開始し、臨床所見および低アルブミン血症の改善を認めた。症例 3 は PSL 反応不良例で、SIL 高用量併用が著功した。3 症例とも SIL 投与に伴う明らかな副作用は認められなかった。SIL は経口薬として比較的安全に使用でき、一部の症例では用量依存性に効果が期待できることから、Fontan 型術後の PLE に対し、第 1 選択薬および治療抵抗例に対する併用薬として試みる価値があると考えられた。

本論文の要旨は、第 10 回東京循環器小児科治療 Agora(平成 22 年 3 月、東京)において発表した。

【参考文献】

- 1) Feldt R, Driscoll D, Offord K, et al: Protein-losing enteropathy after Fontan operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; **112**: 672-680
- 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) Rychik J: Protein-losing enteropathy after Fontan operation. Congenit Heart Dis 2007; **2**: 288-300
- 4) Bode L, Murch S, Freeze H: Heparan sulfate plays a central role in a dynamic *in vitro* model of protein-losing enteropathy. J Biol Chem 2006; **281**: 7809-7815
- 5) 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
- 6) Uzun O, Kwang J, Bhole V, et al: Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric doppler flow with sildenafil after Fontan. Ann Thorac Surg 2006; **82**: e39-e40
- 7) 小野 博, 豊田彰文, 中村嘉宏ほか: シルデナフィルクエン酸塩と心拍コントロールにより蛋白漏出性胃腸症が改善した単心室症例. 日小循誌 2009; **25**: 730
- 8) Reinhardt Z, Uzun O, Bhole V et al: Sildenafil in the management of the failing Fontan circulation. Cardiol Young 2010; **20**: 522-525
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Rychik J, Gui-Yang S: Relation of mesenteric vascular resistance after Fontan operation and protein-losing enteropathy. Am J Cardiol 2002; 672-674
- 12) Sampson LJ, Hinton JM, Garland CJ: Evidence for expression and function of phosphodiesterase type 5 (PDE-V) in rat resistance arteries. Br J Pharmacol 2001; **132**: 13-17
- 13) Zhang H, Pakeerappa P, Lee HJ, et al: Induction of PDE5 and de-sensitization to endogenous NO signaling in a systemic resistance artery under altered blood flow. J Mol Cell Cardiol 2009; **47**: 57-65
- 14) Raja S, Danton MD, MacArthur KJ, et al: Effects of escalating dose of sildenafil on hemodynamics and gas exchange in children with pulmonary hypertension and congenital cardiac defects. J Cardiothorac Vasc Anesth 2007; **21**: 203-207
- 15) 根本慎太郎, 佐々木智康, 小沢英樹ほか: 小児先天性心疾患に対する開心術後急性期に遷延する肺高血圧症に対する経口 sildenafil を用いたマネジメント. 日小循誌 2008; **24**: 707-713
- 16) Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. Circulation 2012; **125**: 324-334