

【総説】

フォンタン術後患者の糖脂質代謝障害

大内 秀雄

国立循環器病研究センター 成人先天性心疾患, 小児循環器科

キーワード: Fontan, insulin resistance, impaired glucose tolerance, heart failure, metabolic syndrome, Barker hypothesis

1. はじめに

フォンタン手術は本来の肺循環と体循環を支えるために二心室を確保できない単心室や一方の心室の形成不全を有する先天性心疾患患者の最終的な機能的修復術である。主心室は体循環を維持し、上昇した体静脈圧が肺循環維持の主要な役割を担う。従って、フォンタン循環の特色は体静脈上昇、体心室前負荷不良に伴う低心拍出量、そして換気血流不均等や副側血行路発達等に伴う軽度の低酸素血症である。しかし、このフォンタン循環の姑息性から術後遠隔期に様々な障害を伴うことが明らかとなりつつある。主な術後遠隔期の合併症や問題点を表1に示す。不整脈、低酸素や房室弁機能不全に伴う心不全、血栓症や喀血等の血液学的合併症、蛋白漏出性胃腸症 (Protein losing enteropathy: PLE) などはその主な問題事項である。更に、最近では長期遠隔期での肝機能障害や耐糖能異常といった代謝異常もフォンタン術後遠隔期の病態形成に関わる要因であることが注目されつつある。今回は耐糖能異常という側面からフォンタン術後の遠隔期病態について概説したい。

表1 フォンタン型手術術後の問題点

- | | |
|----|------------|
| 1 | 不整脈 |
| 2 | 蛋白漏出性胃腸症 |
| 3 | 肺動静脈瘻 |
| 4 | 血栓症 |
| 5 | 心機能低下 |
| 6 | 房室弁閉鎖不全 |
| 7 | 腎機能低下 |
| 8 | 肝機能障害 |
| 9 | 喀血 |
| 10 | 消化管出血 |
| 11 | 大動脈解離 |
| 12 | 耐糖能異常 |
| 13 | プラスチック気管支炎 |

2. メタボリック症候群とBarker仮説

心血管事故予防に向けての心血管危険因の重要性が再認識され、その代表的なものがメタボリック症候群 (MS) である。MSは内蔵肥満を主体とし、高血圧と糖、脂質代謝異常を併せ持つ病態で、将来の心事故発生が約2倍高い¹⁾。このMS発生には、生活習慣に加えて、出世前の胎内環境、さらには出生後の成長様式がMS病体と密接に関連することが報告されている。即ち、胎内発育に問題があり出生体重が小さいことが、将来の代謝異常と関連し、更には有意に高い心事故と関連することが示唆されている。実際に低出生児体重児の小児期のインスリン感受性は低下している²⁾。加えて、出生体重が小さい児が出生後の早い時期に急速に体重増加がいわゆる“catch-up”することはむしろ将来の心事故増加に寄与する可能性が指摘されている。これら一連の関連はBarker仮説として提唱され³⁾、多くの疫学研究がこの仮説を支持している。これらの背景は多臓器機能異常を有するフォンタン術後遠隔期の病態把握の一助になる可能性を示唆する。これまでに、出生体重、姑息術あるいは心室形態などの成長異常への影響に監視が向けられてきた⁴⁾。体内発育異常や出生後の段階的姑息術の後に観察される手術関連や特異な循環に伴う成長異常とフォンタン手術後の“catch-up”はこれら患者の糖脂質代謝異常の背景を併せ持つことを意味する。

3. 心疾患と耐糖能異常

心不全患者では高率にインスリン抵抗性を含めた耐糖能異常を示すことが知られ、心疾患の重症度と相関し、予後と密接に関連する^{5,6)}。

非先天性の成人心不全患者では、心機能低下、心臓自律神経異常、体液性因子の賦活、内皮機能低下、そして運動耐容能低下等は、強力な予後規定因子である。最近では、これら要因に加えてカヘキシー等の栄養状態を含めた体組成や糖脂質代謝異常が予後との関連が報告されている^{7,8)}。即ち、糖尿病患者や

その前段階の耐糖能異常患者では将来の心事故が有意に高い。更には、心筋梗塞で入院した患者では、高い確率で耐糖能異常が存在し、新たに糖尿病と診断される患者も少なくない⁹⁾。これらの事実は、糖脂質代謝異常と心血管系病態との密接な関わりを示唆し、従って、これら病態に対する介入の有用性を示唆する。実際に、糖尿病の前段階での耐糖能障害 (IGT) の状態からの介入試験では心事故を著名に改善していることから¹⁰⁾、血糖の大きな変化、即ち、食後高血糖が病態とその進行に関連していることが注目されている。実際に食後高血糖では、酸化ストレスが増大し、内皮機能が低下する¹¹⁾。更に、進行した段階での糖尿病患者では、厳密な血糖管理は短期間での予後が改善しない事実は¹²⁾、耐糖能異常に対する早期介入の重要性を示唆している。また、しかしながら、これらの介入はより遠隔期にその効果がみられるという“レガシー効果”も報告され¹³⁾、いずれにしても血糖管理の重要性は明らかである。

心不全では、心筋のエネルギー基質が本来の脂質主体から糖質主体へシフトし心筋の仕事効率を向上させる適応が生じる¹⁴⁾。この防御的適応にはインスリンシグナル伝達が重要な役割を果たす。即ち、心筋細胞において、インスリン受容体を介し、phosphatidylinositol-3 kinase (PI3-Kinase), Akt (protein kinase B) への一連シグナル伝達により細胞内への糖取り込みを高めるため glucose transporter (GLUT)-4が細胞内に移動する。結果、糖代謝主体のエネルギー依存型にシフトする。しかしながら、心不全では交感神経賦活状態が血漿脂肪酸 (FFA) を増加させ、FFAがAkt-1関連のシグナル伝達を障害する (インスリン抵抗性) ことに加え、核内での FFA 増加は peroxisome proliferator activator α (PPAR- α) シグナルを活性化し脂肪酸化に関わる多くの転写を増大させる。FFAはcarnitine palmitoyl transferase-1 (CPT-1) によってミトコンドリア内に入りこれが酸化されるが、心不全時に生じる過剰な FFA 流入は酸化ストレスを増大させる。同時に心不全時の防御機構である糖代謝依存への適応と競合することになる。インスリン抵抗性はこの防御機能を障害し、結果的に心筋の仕事効率は悪化する¹⁵⁾。

心筋や骨格筋でのこれら一連の障害は臓器での糖取り込みを障害し高血糖を引き起こし、高血糖由来の酸化ストレス増大が更にインスリン抵抗性を増大するという“メタボリック悪循環”の概念が提唱されている。インスリン抵抗性、耐糖能異常に伴う酸化ストレス増大は内皮機能障害を引き起こし、結果的に動脈硬化が進行し最終的に冠動脈疾患等の心事故に繋がるとされている。

4. フォンタン術後患者とメタボリック症候群

本来の血行動態異常に基づく“慢性心不全”を有するフォンタン術後患者は、従来の危険因子に対しより循環破綻しやすい可能性がある。MSの認識は成人の虚血性あるいは高血圧性心疾患や脳循環疾患の予防を主眼としているが、慢性心不全の観点からは、通常の成人心疾患と同様に重要であることが推察される。動脈硬化病変は10代から潜在的に進行するとの報告もあるが、冠動脈病変進行には高脂血症等の脂質異常を伴うことが通常である。しかし、多くのチアノーゼ性CHD患者を含めフォンタン術後患者ではむしろ血清脂質が低いという脂質異常を伴う^{16,17)}。成人心疾患では低脂質血症が心不全患者の予後不良との関連も示唆され、フォンタン術後患者での脂質異常が病態形成にどのように関わり、心事故発症との関連があるか否か今後の課題と考えられる。

5. フォンタン術後患者での耐糖能異常

これらの背景を基に、我々はACHD患者、特に心不全病態に加えて肝腎機能障害の頻度の高いフォンタン術後患者の糖脂質代謝異常の有無とその臨床的意義を検討してきた。我々の成績では、フォンタン術後患者、二腔心修復術後とも対照群に比べ、高インスリン血症を示し、HbA1cは高い。しかしながら空腹時血糖はむしろ低めである^{17,18)}。空腹時低血糖の頻度が健常者に比べ有意に高く、低酸素を有する未修復のチアノーゼ性ACHD患者に次いで多い (図1 a, b)。しかもACHD全体の検討ではこの低血糖は死亡を含め入院を要する臨床事故と密接に関連することが判明した (図2 a, b)¹⁸⁾。高頻度の低血糖による交感神経賦活やエネルギー供給不足は不整脈や心不全発症のリスクを高めることになり、これら病態の解明と対策が望まれる。一方、簡易なインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRは軽度上昇している。また、経口糖負荷試験 (75g OGTT) ではフォンタン術後患者および二腔心修復術後とも約4割の複雑ACHD患者が耐糖能異常を示している^{17,18)}。この頻度は成人心不全患者の頻度と同等である⁵⁾。更に約15%の患者で糖尿病型を示し、これらの患者の予後不良と関連していることが示唆された (図3 a, b)¹⁷⁾。成人心疾患に比較しACHD患者の年齢が極めて若年であることを考慮すれば、極めて高い頻度であり、今後、益々増大するACHD医療においては着目すべき課題の一つと言える。

約30年も以前に、既にCHD患者の耐糖能異常について報告されている¹⁹⁾。修復前のCHD患者では、チアノーゼを呈する、あるいは心不全を認める幼児

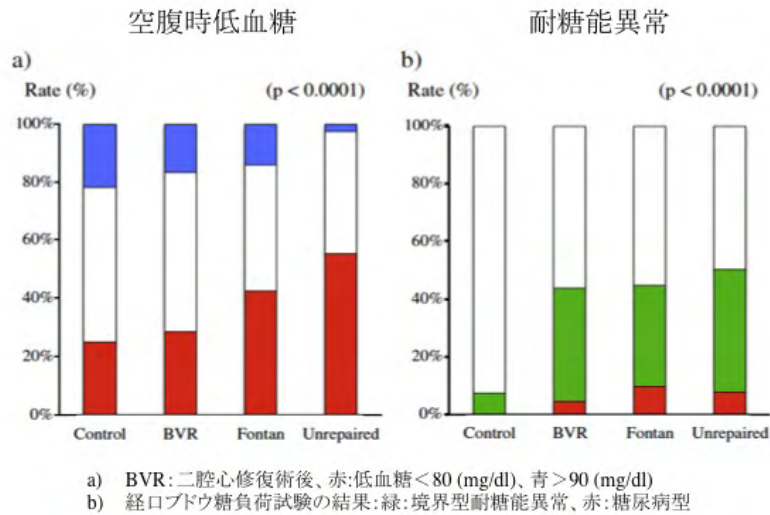
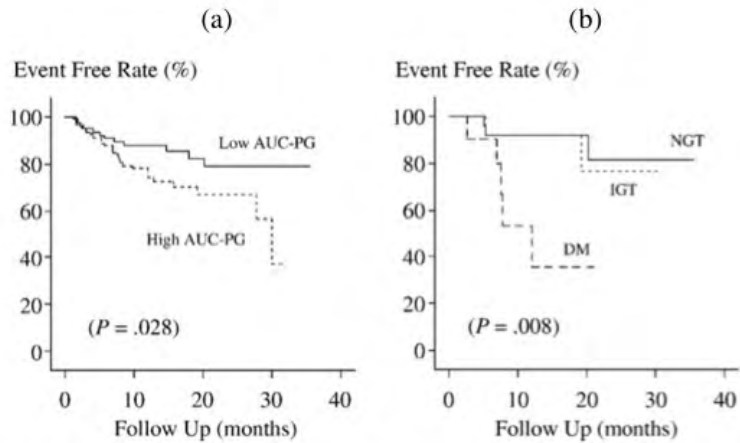
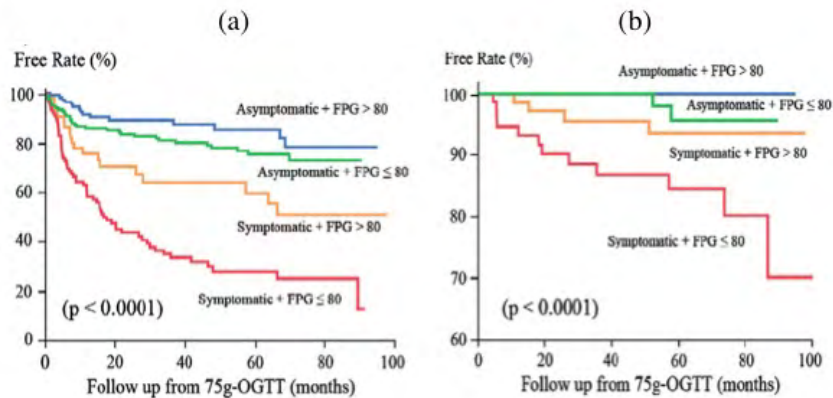


図1 フォンタン術後患者を含む複雑成人先天性心疾患患者の空腹時低血糖と耐糖能異常の頻度 (文献18から引用)



(a) 経口ブドウ糖負荷試験の糖上昇度 (AUC-PG)と予定外入院の頻度の差
 (b) フォンタン術後患者での耐糖能別の予後との関連 (NGT、正常、IGT、境界型、DM、糖尿病型)

図2 成人先天性心疾患患者の耐糖能異常と予後 (文献17から引用)



(a) 空腹時血糖 (FPG)と症状の有無による予定外入院の頻度の差
 (b) 空腹時血糖 (FPG)と症状の有無による死亡の頻度の差

図3 成人先天性心疾患患者の空腹時低血糖と症状からみた予後 (文献18から引用)

期のCHD患児では糖負荷後に高血糖が見られ、耐糖能異常を呈していた。チアノーゼ群では負荷後インスリン高値を認め、これは肺体血流比 (Qp/Qs) 低いほど負荷後インスリンが高値であった。彼らは肺循環との関連が示唆されたとしているが、低酸素血症との関連も否定できない。

一方、MSに伴う耐糖能異常は脂質代謝とも密接に関わる。即ち、過剰なブドウ糖やFFAといった中性脂肪の基質が大量に肝臓に流入し、VLDLが過剰に産生される。また、食後高血糖は、インスリン抵抗性と共にリポプロテインリパーゼ (LPL) 活性を低下させ中性脂肪の異化を低下させる。一方、インスリン抵抗性によるVLDL分解が阻害により、中性脂肪に富むリポプロテインからHDL分画へのアポ蛋白やコレステロールエステルの転送が障害されHDLが減少する。

成人心疾患では血清脂質異常と心事故の関連は明らかで、低HDLは高LDLとは独立した予後規定因子である。興味深いことに、耐糖能異常では比較的低いLDLであっても70mg/dl以上では冠動脈疾患の有意な危険因子である。一方、我々の検討では、チアノーゼ性CHD患者の血清脂質は低く、特にチアノーゼを有する患者やフォンタン術後患者でその低下は著明である¹⁷⁾。この脂質異常は小児フォンタン患者でも観察されている。従って、何らかの内因性のコレステロール代謝異常の存在を示唆する。以前より、チアノーゼ性心疾患患者の脂質異常、特に低脂質血症が指摘され冠動脈硬化の進行は少ないことが示唆されている。従って、これらフォンタン術後患者をはじめとした複雑ACHD患者での虚血性心疾患の発症のリスクは少ない可能性がある。しかしながら、obesity paradoxと類似に、低脂質血症と心不全の予後不良との関連が示唆されることから、これらの背景はフォンタン術後患者の栄養、免疫異常、心不全との関連も今後の重要な課題かも知れない。

まとめ

成人フォンタン術後患者が増加し、小児期の血行動態異常に密接に関連した病態に比べ、多臓器異常と関連したより複雑な病態を示す²⁰⁾。心血管や肺機能は勿論、肝腎機能異常に加え、糖脂質代謝異常を考慮したフォンタン術後遠隔期の病態把握は、これら患者の生活の質向上を含んだ長期予後改善を目指した治療および管理には欠かせない。

文献

- 1) Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004;164:1066-1076.
- 2) Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med.* 2007;356:2053-63.
- 3) Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995;311:171-4.
- 4) Hessel TW1, Greisen G, Idorn L, et al. Somatic growth in 94 single ventricle children -comparing systemic right and left ventricle patients. *Acta Paediatr.* 2013;102:35-9.
- 5) Swan JW, Anker SD, Walton C, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:527-32.
- 6) Witteles RM, Tang WH, Jamali AH, et al. Insulin resistance in idiopathic dilated cardiomyopathy: a possible etiologic link. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:78-81.
- 7) Nørrelund H, Wiggers H, Halbirk M, et al. Abnormalities of whole body protein turnover, muscle metabolism and levels of metabolic hormones in patients with chronic heart failure. *J Intern Med.* 2006;260:11-21.
- 8) von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res.* 2007;73:298-309.
- 9) Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2004;25:1990-7.
- 10) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003;290:486-94.
- 11) Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:146-54.
- 12) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
- 13) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.
- 14) Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:93-102.
- 15) Kok BP, Brindley DN. Myocardial fatty acid metabolism and lipotoxicity in the setting of insulin resistance. *Heart Fail Clin.* 2012;8:643-61.
- 16) Fyfe A, Perloff JK, Niwa K, et al. Cyanotic congenital heart disease and coronary artery atherogenesis. *Am J Cardiol.* 2005;96:283-90.
- 17) Ohuchi H, Miyamoto Y, Yamamoto M, et al. High prevalence of abnormal glucose metabolism in young adult patients with complex congenital heart disease. *Am Heart J.* 2009;158:30-9.
- 18) Ohuchi H, Yasuda K, Ono S, et al. Low fasting plasma glucose level predicts morbidity and mortality in

- symptomatic adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2014;174:306-12.
- 19) Hait G, Corpus M, Lamarre FR, et al. Alteration of glucose and insulin metabolism in congenital heart disease. *Circulation.* 1972;46:333-46.
- 20) Mori M, Aguirre AJ, Elder RW, et al. Beyond a broken heart: circulatory dysfunction in the failing Fontan. *Pediatr Cardiol.* 2014;35:569-79.

Abnormal lipid and glucose metabolism in patients after the Fontan operation

Hideo Ohuchi, MD, PhD

Department of Pediatric Cardiology Department of Adult Congenital Heart Disease
National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan
