

脳障害を合併したファロー四徴症の臨床的検討 — β 遮断剤（塩酸カルテオロール）との関連性について—

京都府立医科大学小児疾患研究施設内科部門¹⁾, 津市民病院心臓血管センター小児科²⁾
福井心臓血圧センター福井循環器病院小児科³⁾, 健康保健京都病院小児科⁴⁾, 京都府立医科大学小児科⁵⁾

坂田 耕一¹⁾ 林 鐘声¹⁾ 福持 裕¹⁾ 大持 寛¹⁾
早野 尚志¹⁾ 白石 公¹⁾ 浜岡 建城¹⁾ 尾内善四郎¹⁾
糸井 利幸²⁾ 神谷 康隆³⁾ 中島 文明⁴⁾ 越智 雅晴⁵⁾

脳障害を合併したファロー四徴症の臨床的検討 — β 遮断剤 (塩酸カルテオロール) との関連性について—

京都府立医科大学小児疾患研究施設内科部門¹⁾, 大津市民病院心臓血管センター小児科²⁾
福井心臓血管センター福井循環器病院小児科³⁾, 健康保健京都病院小児科⁴⁾, 京都府立医科大学小児科⁵⁾

坂田 耕一¹⁾ 林 鐘声¹⁾ 福持 裕¹⁾ 大持 寛¹⁾
早野 尚志¹⁾ 白石 公¹⁾ 浜岡 建城¹⁾ 尾内善二郎¹⁾
糸井 利幸²⁾ 神谷 康隆³⁾ 中島 文明⁴⁾ 越智 雅晴⁵⁾

key words: ファロー四徴症, β 遮断剤, 脳障害, 低血糖

要 旨

脳障害を合併したファロー四徴症の5例(2例に重度心身障害が残存)を経験した。

全例 β 遮断剤の塩酸 carteolol(0.1~0.2mg/kg/day)が投与されていた。全例が前日、感冒や絶食状態にあった。脳炎、電解質異常などを示唆させる検査所見はなく、無酸素発作の重積でもなかった。しかし血糖値が15~51mg/dl(平均35)と低血糖を示し、チアノーゼの存在や β 遮断剤が関与していた可能性が示唆された。

緒 言

ファロー四徴症は右室流出路狭窄をともない、そのため無酸素発作をきたす危険性がある。その予防として β 遮断剤が有効であることは周知のところである。今回我々の施設及び関連施設において、過去5年間に β 遮断剤の投与で無酸素発作は良好にコントロールされながら、その経過中に痙攣で発症した脳障害を合併したファロー四徴症の5例を経験した。そこでそれらの症例における脳障害の原因や問題点に関して retrospective に検討したので報告する。

症 例

症例1: N.A. 4歳, 女児。

主訴: 痙攣。

現病歴: 1985年11月4日不機嫌で、夕食を摂取せずに入眠した。11月5日4:15am上半身に間代性痙攣が出現したため、某院救急受診入院となった。

入院時現症: 意識レベルは100~200。体温正常。神

経学的所見には左右差はなく、聴診上収縮期駆出性心雑音が聴取された。

入院後経過: 20%ブドウ糖静注、点滴にて対処されたところ、処置中より意識レベルは徐々に回復した。11月6日以降、意識清明となり11月8日退院となった。

症例2: N.S. 1歳, 女児。

主訴: 痙攣。

現病歴: 1986年9月23日より下痢症状をともなう感冒に罹患していた。9月25日は夕食をほとんど摂取せず、入眠した。9月26日8:30am突然痙攣をおこしたため某院救急受診し入院となった。

入院時現症: 意識レベルは200。体温正常。神経学的所見には左右差はなく、聴診上収縮期駆出性心雑音が聴取された。

入院後経過: 酸素投与、ブドウ糖点滴にて対処され、5時間後には意識清明となった。その後は痙攣もなく経過している。

症例3: K.T. 2歳, 女児。

主訴: 痙攣。

現病歴: 数日前から感冒に罹患していた。1986年11月24日、いつもの時間に起きてこないため、7:50am様子を見にいったところ強直性・間代性痙攣をおこしているのを発見された。そのため、某院救急受診入院となった。

(平成3年8月31日受理)

別刷請求先: (〒602)京都市上京区河原町通広小路上
梶井町465

京都府立医科大学小児疾患研究施設内科
部門 坂田 耕一

表1 臨床経過のまとめ

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| 症例 年齢, 性別 | N. A. 4歳, 女児 | N. S. 1歳, 女児 | K. T. 2歳, 女児 | J. Y. 3歳, 男児 | N. H. 2歳, 女児 |
| β ブロッカー | carteolol | carteolol | carteolol | carteolol | carteolol |
| 痙攣 タイプ | 間代性 | 間代性 | 強直間代性 | 強直性 | 間代性 |
| 重積 | - | - | + | + | - |
| 局在性 | - | - | - | - | - |
| 意識レベル | 300 →正常 | 200 →正常 | 300 →20-30 | 300 →20-30 | 200 →正常 |
| 後遺症 | - | - | + | + | - |
| 発作時心雑音 無酸素発作重積 | + | + | + | + | + |
| 先行感染 発熱 | - | 感冒 | 感冒 発作後(+) | - 発作後(+) | 感冒 + |
| 備考 | 前日夕食 摂取せず | 下痢 | | カテーテル 前日夕食後 絶飲食 | |

入院時現症：痙攣重積状態で、意識レベルは300であった。対光反射は遅延していたが、深部反射などには左右差はなかった。収縮期駆出性心雑音は聴取された。

入院後経過：挿管による呼吸管理下に、各種抗痙攣剤を投与されるも、痙攣を頻発していた。12月14日以降は、痙攣はコントロールされるも低緊張性重度心身障害の状態が続き、現在もリハビリをおこなっている。

症例4：J.Y. 3歳，男児。

主訴：痙攣。

現病歴：根治術の適応決定のための心臓カテーテル・アンギオ検査目的に入院していた。検査前日1989年10月18日、夕食後は絶飲食、10月19日の朝より維持輸液を開始され、午後から全身麻酔下にカテーテル検査が施行された。術中はトラブルなく14：50に帰室した。18：00より半覚醒、このとき冷汗を認めるも体温は正常であった。20：00頃より再び睡眠状態となった。22：30突然、全身性強直性痙攣の重積状態となった。

理学的所見：全経過を通して vital sign に変化はなかった。発作時意識レベルは300で、収縮期駆出性心雑音は聴取された。

臨床経過：20%ブドウ糖静注、各種抗痙攣剤、酸素投与などを行うも効果なく、挿管・麻酔管理を要した。発作直後発熱をみたが翌日には解熱した。11月5日、抜管後も時折痙攣を認めた。現在も重度心身障害状態でリハビリをうけている。

症例5：N.H. 2歳，女児。

主訴：痙攣。

現病歴：1990年1月30日より発熱、咳嗽を認めていた。2月2日11：30am起床後もやや意識不明瞭な感じがあったため某院を受診し、点滴をされ様子を見られていたところ、2：10pm上半身に間代性痙攣を認めた。

入院時現症：意識レベルは200～300で、神経学的所見には左右差はなく、収縮期駆出性心雑音も聴取した。

入院後経過：ステロイド剤、抗痙攣剤などにて対処され、7：30pm以降、意識レベルは改善した。入院後発熱も認めていない。その後は特にトラブルなく経過している。

以上の症例の臨床経過をまとめ表1に示した。全例、無酸素発作は β 遮断剤の塩酸 carteolol によってコントロールされ、脳障害も無酸素発作の重積によるものではなかった。また痙攣は早朝ないしは起床時ごろに起こっていた。例外的な症例4も検査での麻酔からの覚醒後であることを考えると状況はきわめて類似している。さらに全例、痙攣発作を起こした前日ないしは数日前より感冒や絶食状態にあったことがわかる。

諸検査成績

各症例の発作時および処置後の検査成績の一覧を表2に示した。発作時に検査しえた症例についてみれば電解質異常やライ症候群を思わせるような肝機能障害の存在はなかった。

ただ血液生化学検査で15～51mg/dl(平均35)と低血

表2 検査成績

| | 救 急 受 診 時 | | | | | 処 置 後 | | | | |
|----------------------------------|-----------|----------|-----------|-----------|---------|----------|----------|-----------|----------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | 82, 11.5 | 86, 9.26 | 86, 11.24 | 89, 10.19 | 90, 2.2 | 82, 11.6 | 86, 9.26 | 86, 11.25 | 89, 10.2 | 90, 2.6 |
| 血液所見 | | | | | | | | | | |
| WBC($\times 10^3/\mu\text{l}$) | 28.5 | 16.9 | 20.7 | 15.2 | 27.8 | 7.5 | 9.9 | 18.1 | 18.3 | 9.7 |
| Hb(g/dl) | 19.6 | 14.5 | 16.7 | 15.5 | 16.8 | 16.0 | 13 | 14.7 | 17.2 | 17.7 |
| Ht(%) | 57.3 | 44.2 | 56.6 | 49.0 | 53.0 | 46.7 | 39.3 | 44.4 | 52.8 | 56.3 |
| Plt($\times 10^4/\mu\text{l}$) | 28.1 | | 29.7 | 26.2 | 25.8 | 24.9 | | | 27.0 | 21.3 |
| CRP | — | ± | — | — | 6.2 | | — | + | — | 1.4 |
| 血清生化学 | | | | | | | | | | |
| 電解質 (Na, K, Cl, Ca) | 正常域 | 正常域 | 正常域 | 正常域 | 正常域 | 正常域 | 正常域 | 正常域 | 正常域 | 正常域 |
| GOT(IU/l) | 42 | 30 | 24 | | 48 | 32 | | 63 | 78 | 40 |
| GPT(IU/l) | 14 | 16 | 12 | | 17 | 14 | | 13 | 21 | 35 |
| LDH(IU/l) | | 588 | 514 | | 987 | | | 767 | 967 | 849 |
| CPK(IU/l) | 159 | 48 | 110 | | | 109 | | | 2,142 | |
| BUN(mg/dl) | 32 | 20 | 17 | | 19.7 | 10 | | 25 | 16.8 | 12 |
| Cr(mg/dl) | 0.5 | 0.8 | 0.7 | | 0.9 | 0.6 | | 0.9 | 0.5 | 1.1 |
| BS(mg/dl) | 15 | 37 | 34 | 41 | 51 | 90 | 58 | | 263.8 | 83 |
| 髄液所見 | | | | | | | | | | |
| NCC | 6/3 | 1/3 | 5/3 | | 12/3 | | | 21/3 | | |
| Pr(mg/dl) | 1+ | 9 | 28 | | 7 | | | 9 | | |
| Glu(mg/dl) | 56 | 17 | 10.4 | | 51 | | | 97 | | |
| 動脈血ガス分析 | | | | | | | | | | |
| PH | | | 7.18 | 7.30 | | | | | 7.48 | |
| Pco ₂ | | | 38.6 | 30.3 | | | | | 21.5 | |
| Po ₂ | | | 57.3 | 44.0 | | | | | 54.5 | |
| BE | | | -14.2 | -10.0 | | | | | -4.4 | |
| O ₂ sat | | | | 75.8 | | | | | 91.1 | |
| 頭部CT | 正常域 | 正常域 | 浮腫 | 浮腫 | 浮腫軽度 | 正常域 | 正常域 | 萎縮 | 萎縮 | 正常域 |
| EEO | 軽度障害 | 正常域 | 高度障害 | 高度障害 | 正常域 | 正常域 | 正常域 | 高度障害 | 高度障害 | 正常域 |

糖を全例に認めた。同時に髄液検査を施行しえた症例 2, 3 の例を見ると髄液中の糖値も各々 17, 10.4mg/dl と低値を示していた。また発作時の動脈血ガス分析は症例 3 および 4 で調べられているがともに base excess が -14.2, -10.0 と著明な代謝性アシドーシスを示していたが、Pco₂ は 38.6, 30.3mmHg, Po₂ は 57.3, 44.0mmHg と原疾患からみても無酸素発作を思わせるものではなかった。血液検査では症例 1 と 3 において発作時の Ht が 57.3, 56.6% であったのが処置後 46.7, 44.4% と減少していた。また頭部 CT でも全体に浮腫状のものはあったが、異常影や左右差は認められなかった。脳波異常として意識障害のパターンを呈したものはあったが、局在性や spike が認められたものはなかった。

考 察

以上 5 例の臨床経過および検査成績の問題点や共通点をあげると、1) 全例 β 遮断剤の塩酸 carteolol を 0.1~0.2mg/dl で内服していた。2) 痙攣発作の前日ないしは数日前から感冒に罹患したり、絶食状態にあった。3) 発作は早期あるいは起床時に起こっている。4) 発作時 15~51mg/dl (平均 35) と低血糖を示した。ただし著しい低血糖を示したのは症例 1 の 15mg/dl のみで他のものは全例 30mg/dl 以上であった。5) 無酸素発作の重積や電解質異常、ライ症候群は否定され、脳炎、てんかんなども脳波や臨床経過などから否定的であった。などがあげられる。結局、異常値として認められたのは重度の 1 例を除く中程度の低血糖だけであった(教科書的には 50mg/dl 以下を低血糖の定

義としているものがある¹⁾。しかし1mg/dl前後の値は誤差範囲に含まれる可能性があることや、絶食状態という素地を考慮して症例5も低血糖状態にあったと評価した)。しかし、低血糖症状自体は低血糖域であればどのレベルにおいても生じる可能性があり、その重症度も各人によって一定の相関はないといわれていること¹⁾、また発作に先だって、絶食や、感冒、脱水など体調不良にあったものが多かったり、発作が早朝や起床時など長時間、カロリーの補給がなされなかった時期に生じていたことなど、脳障害の原因のひとつとして低血糖が関与していた可能性は否定できないと思われた。しかしその場合、より問題となるのはなぜこのような低血糖がファロー四徴症で引き起こされたかという点である。これらの症例の共通点として、 β 遮断剤を内服していた、 β 遮断剤の糖代謝への影響； β_2 受容体をブロックすることでグルカゴンの分泌を抑制したり、糖尿病患者などで低血糖状態を遷延させたり、成長ホルモンの分泌を亢進させたりする事実、についてはすでに多数の報告がある^{2)~7)}。またファロー四徴症でプロプラノロールを内服中に低血糖発作をおこした報告⁸⁾もみられる。塩酸カルテオロールはプロプラノロールに比して血糖値に及ぼす影響はすくないといわれているが⁹⁾¹⁰⁾、低血糖をきたす可能性があるといっただいであろう。また、チアノーゼ性心疾患の麻酔中の低血糖傾向¹¹⁾や肝での糖の取り込みや貯蔵能の低下を示唆させる検査報告¹²⁾もある。

以上の点より、私たちの症例においてもチアノーゼの存在と感冒や絶食といった体調の不良な状態が低血糖の素地となり、 β 遮断剤によってそれが増強、遷延された可能性はあると思われた。とりわけ障害の大きかった例については低血糖状態からの回復がかなり遷延した結果ではなかったかと考えられた。

文 献

- 1) 中山健太郎, 奥田六郎 監訳. ネルソン小児科学. 原著, 12版, HBJ 出版局, 1989; 1864—1878
- 2) 松尾宣武, 土屋 祐, 長 秀男, 松井敏郎, 熊谷通

- 夫. 低血糖. 小児科, 1982; 23: 1359—1365
- 3) Ikegami H, Shima K, Tanaka A, Tahara Y, Hirota M, Kumahara Y. Effect of three β -blockers with different pharmacological properties on metabolic, cardiovascular and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in normal subject. *Med J Osaka Univ*, 1984; 35: 35—40
- 4) 石崎高志. 循環器疾患の薬物疾患の薬物療法. 第3版, 南光堂, 1989; 205—224
- 5) Abramson EA, Arky RA, Woeber KA. Effect of propranolol on the hormonal and metabolic responses to insulin-induced hypoglycemia. *Lancet*, 1966; 11: 1386—1389
- 6) Viberti GC, Keen H, Bloom SR. Beta blockade and diabetes mellitus: Effect of oxprenolol and metoprolol on the metabolic, cardiovascular, and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in normal subjects. *Metab*, 1980; 29: 866—872
- 7) Viberti GC, Keen H, Bloom SR. Beta blockade diabetes mellitus: Effect of oxprenolol and metoprolol on the metabolic, cardiovascular, and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in insulin-dependent diabetes. *Metab*, 1980; 29: 873—879
- 8) McBride JT, McBride MC, Viles PH. Hypoglycemia associated with propranolol. *Pediatrics*, 1973; 51: 1085—1087
- 9) 池上博司, 島 健二, 田中 彰, 田原保宏, 弘田明成, 熊原雄一. Insulinの血糖降下作用に及ぼす carteolol hydrochlorideの影響. *Peptide Hormones in Pancreas*, 1983; 3: 155—164
- 10) 千丸博司, 大橋謙次, 朴 孝憲, 吉徳克仁, 滝野辰郎. 糖尿病を合併した高血圧患者における Carteololの降圧効果と耐糖能に及ぼす影響について. *薬理と治療*, 1986; 14: 633—638
- 11) 吉住順子, 加藤雄太, 吉沢 睦, 堀本 洋. チアノーゼ性心疾患と低血糖. *日臨床会誌*, 1987; 7: 180
- 12) Hoshino A. Studies on carbohydrate metabolism in infants with congenital heart disease. *Acta Paediatr Jpn*, 1981; 23: 162—171

Hypoglycemic Encephalopathy in Tetralogy of Fallot —Relation with Beta-Blocker—

Kohoichi Sakata, Syosei Hayashi, Hiroshi Fukumochi, Yutaka Ohmochi, Takashi Hayano, Isao Shiraishi, Kenji Hamaoka, Zenshiro Onouchi¹⁾, Toshiyuki Itoi²⁾, Yasutaka Kamiya³⁾, Fumiaki Nakajima⁴⁾ and Masaharu Ochi⁵⁾

¹⁾Division of Pediatrics, Children's Research Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine

²⁾Division of Pediatrics, Cardiovascular Center, Ohtsu Municipal Hospital

³⁾Division of Pediatrics, Fukui Cardiovascular Center

⁴⁾Department of Pediatrics, Social Insurance Kyoto Hospital

⁵⁾Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine

Five cases of Tetralogy of Fallot (TOF) with hypoglycemic encephalopathy were reported.

Convulsion started in the morning in four cases and after recovery from anesthesia in one. Their serum glucose level at the attack ranged from 15 to 51 mg/dl (mean 35). Their general condition prior to the attack were poor; common cold (n=3), fasting (n=2), diarrhea (n=1), dehydration (n=2).

They had no episode of anoxic spell under the treatment with beta-blocker, carteolol hydrochloride 0.1—0.2 mg/kg/day. No evidences of encephalitis, unbalance of electrolytes and Reye syndrome were obtained.

It was suggested that in combination with a poor condition, the beta-blocker enhanced hypoglycemia and delayed recovery from hypoglycemia resulting in hypoglycemic encephalopathy.
