

小児難治性てんかんの ACTH 療法中にみられた心肥大および心機能変化について

(昭和61年11月20日受付)

(昭和62年3月20日受理)

- 1) 日本医科大学付属第一病院小児科
- 2) 大宮日本赤十字病院小児科
- 3) 群馬循環器病院小児科

二宮 恵子¹⁾ 判治 直人²⁾ 渡辺 茂²⁾ 石川 辰雄³⁾
斎藤 正敏¹⁾ 花開さなえ¹⁾ 藤井 栄一¹⁾ 手代木 正¹⁾

key words : ACTH, 心室壁肥厚, 左室内径短縮率, 心エコー検査

要 旨

我々は ACTH 療法中の點頭てんかん患児 4 名および Lennox 症候群患児 1 名に対し、経時的に心エコー検査を施行した。5 例中 4 例に心室壁肥厚および左室短縮率増大を認めた。これらの変化は ACTH 投与開始後 3～7 日より始まり、ACTH 投与量漸減により壁厚、短縮率ともに減少し、ACTH 療法終了時には開始前の値に戻った。心電図では ACTH 療法中、可逆的な右室肥大と左室肥大を 1 例ずつ認めた。この間、心不全症状を呈した症例はなかった。我々は心室壁肥厚および短縮率増大は ACTH 投与によるものと考え、ACTH 療法中の患児に対し心エコー検査が必要であると考えた。

緒 言

adrenocorticotrophic hormone (以下 ACTH と略す) は小児難治性てんかんの治療において、他剤に比し良好の成績をあげる事が知られている¹⁾。しかし、副作用として Cushing 症候群、電解質異常、高血圧および骨粗鬆症等が報告されている²⁾³⁾。最近、點頭てんかんの ACTH 療法中に心室壁肥厚および心不全症状を呈した症例が報告されたが⁴⁾、ACTH の副作用としての心障害については未だ十分に解明されていない。我々は ACTH 療法を施行した小児難治性てんかん患児に対し心エコー検査を行い、心内諸計測値および心機能の経時変化を観察し、知見を得たので報告する。

対象および方法

対象は昭和59年11月より昭和61年7月までに ACTH 療法を受けた小児難治性てんかん患児 5 名である。発症年齢は 7 カ月から 3 歳 2 カ月、性別および

脳波所見は表 1 に示した。発症型は點頭てんかん 4 名、Lennox 症候群 1 名であったが、症例 3 では ACTH 療法開始時に點頭てんかんから Lennox 症候群への発作型の移行が認められた。症例 4 に対しては ACTH 療法を初めから単独で施行したが、他の 4 例に対しては clonazepam または phenytoin の投与を行い、臨床症状が増悪または不変であった為、ACTH 療法を開始した。投与開始年齢は 9 カ月から 3 歳 5 カ月、投与方法は福山方式³⁾に従い、合成 ACTH (Cortrosyn-Z) 0.025 mg/kg を 2 週間連日筋注後、同量の隔日投与を 2 週間、週 2 回投与を 2 週間、さらに 1 週間後に 1 回投与し治療完了とした。

ACTH 投与開始前および投与開始後から治療完了まで、血圧測定、血液生化学検査、胸部 X 線、心電図および心エコー検査を定期的に施行した。心エコー検査では東芝 SSH-11A または SSH-60A を用い、断層心エコー検査、M-mode 心エコー検査およびパルスドプラー検査を行った。M-mode 心エコーは strip-chart (paper speed=50mm/sec) に記録した。ACTH 投与前の上記の検査で異常を認めた症例はなかった。

別刷請求先：(〒113) 東京都千代田区飯田橋 3-5-5

日本医科大学付属第一病院小児科

二宮 恵子

表1 症例

症例	性別	発症年齢	診断名	ACTH療法開始年齢	ACTH投与期間	臨床効果**
1	♂	10ヶ月	點頭てんかん	11ヶ月	連日投与9回 隔日投与2回	(+)
2	♂	7ヶ月	點頭てんかん	9ヶ月	7週間で25回投与*	(#)
3	♀	1歳7ヶ月	點頭てんかん	2歳8ヶ月	7週間で25回投与*	(#)
4	♂	7ヶ月	點頭てんかん	9ヶ月	7週間で25回投与*	(#)
5	♂	3歳2ヶ月	Lennox 症候群	3歳5ヶ月	連日投与9回 隔日投与6回 2日後および1週間後に各1回投与	(-)

*：福山方式による投与方法(本文参照)。

**：萩島による分類(#：発作の完全消失，#：発作が1/3以下に減少，+：発作が2/3以下に減少，-：発作が不変または増悪)

表2 ACTH療法中の検査結果

症例	収縮期血圧(mmHg)	胸部レ線	心電図	血中Cortisol** (μg/ml)	血清電解質
1	100~110 (90~100)*	正常	正常	115.0 (7日)	低K血症 (2.9mEq/ml)
2	110~120 (100~110)*	正常	右室肥大	89.7 (15日)	低K血症 (3.0mEq/ml)
3	110~130 (90~100)*	正常	正常	93.0 (17日)	低K血症 (2.9mEq/ml)
4	120~140 (100~120)*	正常	左室肥大	239.0 (10日)	低K血症 (2.8mEq/ml)
5	110~120 (90~100)*	正常	正常	49.6 (12日)	低K血症 (2.9mEq/ml)

*：()内はACTH投与前の血圧。

**：血中Cortisol(基礎値)は数回の検査中、最高値を記載した。

()内はACTH投与開始からの日数である。

成績

症例2, 3, 4では予定通りACTH療法を完了した。症例1および5では発疹, 尿混濁等の副作用を認めた為、前者では連日投与9回および隔日投与2回, 後者では連日投与9回, 隔日投与6回, 2日後および1週間後に各1回投与し, 中止した。臨床効果は萩島らの分類⁹⁾に従うと著効2名, 有効, やや有効および無効が各1名ずつであった(表1)。

血中cortisol基礎値(早朝空腹時)は全例とも上昇し, ACTH投与開始後7~17日の間に最高値に達した(表2)。症例5では他の症例に比し最高血中cortisol濃度は低値であった。血液生化学検査では全例に軽度低カリウム血症(2.8~3.0mEq/ml)を認めたが, 他の電解質には異常を認めなかった。症例1および5では

早朝空腹時に高insulin血症(それぞれ98および57μU/ml)をみとめた。T₃, T₄は正常範囲であった。

心不全症状を呈した症例はなく, 胸部X線写真においても変化を認めなかった。収縮期血圧はACTH投与後, 全例とも軽度上昇した(10~20mmHg)が, 拡張期血圧は60~70mmHgで変化を認めなかった(表2)。心電図の変化は右胸部誘導R波増高1例(ACTH投与前RV₁=1.0mV, 投与開始4週間後RV₂=2.4mV), 左胸部誘導R波および右胸部誘導S波増高1例(ACTH投与前RV₅=3.0mV, SV₁=0.2mV, 投与開始10日後RV₅=4.4mV, SV₁=0.8mV)であった(表2)。両者ともACTH投与量漸減後, 徐々に減らし投与中止後には投与前の値に復した。

心エコー検査所見では5例中4例に心室壁肥厚と左

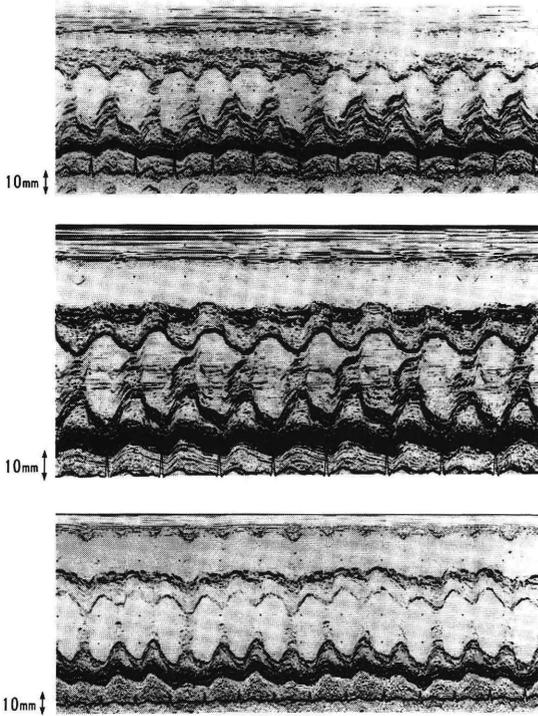


図1 症例2のM-mode心エコー図

上：ACTH投与開始前，中：ACTH投与開始後2週間，下：ACTH投与開始後5週間

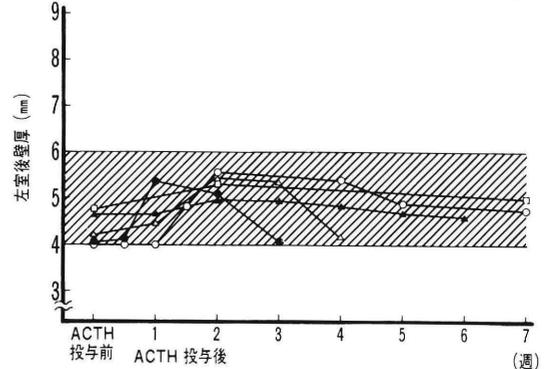
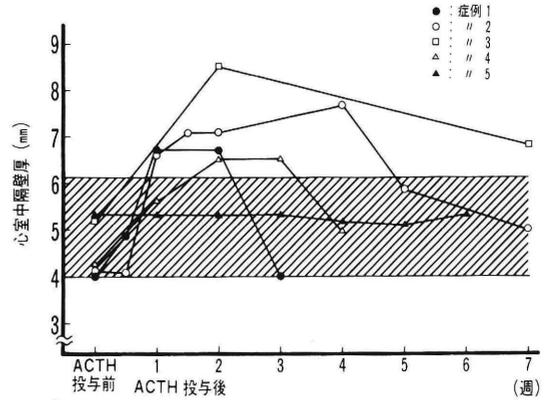


図2 ACTH投与中の心室中隔壁厚および左室後壁厚。斜線部は正常範囲

室短縮率増大を認めた。図1に症例2のM-mode心エコー図を示した。症例1, 2, 3および4ではACTH投与開始後3～7日より左室後壁および心室中隔が肥厚しはじめ、ACTH連日投与および隔日投与中は高値であったが、週2回投与となると減少しはじめ、投与中止後は投与前の値に復した(図2)。心室中隔の最大肥厚率は61～82%であり、正常値域⁹⁾を越えた肥厚を呈した(図2上)。左室後壁の最大肥厚率は21～41%で、心室中隔より肥厚の程度は低く、壁厚は正常値域内⁹⁾にとどまった(図2下)。左室流出路狭窄を生じた症例はなかった。左室拡張末期径はACTH投与によって変化せず、26～35mmであった。左室内径短縮率(以下VLSFと略す)は症例1, 2, 3および4では壁厚と同様にACTH投与開始後3～7日より増大しはじめ、投与量漸減に伴って減少し、ACTH療法終了時にはほぼ投与前の値に復した(図3)。左室円周方向平均繊維短縮率(以下mean V cfと略す)はLVSFと同様にACTH療法中増大したが、可逆性であった。駆出時間、前駆出時間、僧帽弁前尖後退速度およびA/E比には変化を認めなかった。

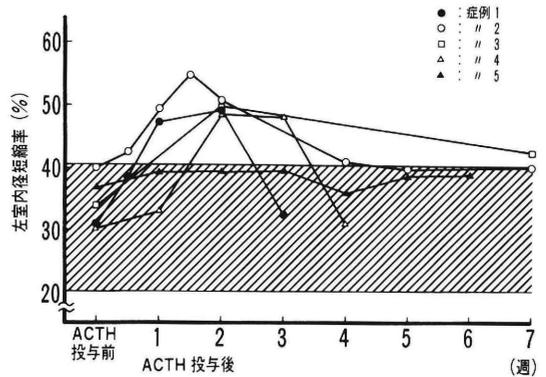


図3 ACTH投与中の左室内径短縮率。斜線部は正常範囲

考 察

心室壁肥厚の原因としては高血圧、循環血液量増加等による心仕事量の増加、心筋症、甲状腺機能亢進症、成長ホルモン分泌異常、糖尿病母体因、遺伝的素因、加齢等が挙げられる⁷⁾。Langら⁸⁾は1984年に初めて

ACTH療法中の乳幼児に心室壁肥厚を認めたことを報告した。それによると、10例中7例に左室後壁および心室中隔の肥厚をみとめ、この内1例は心不全、1例は左室流出路狭窄を生じた。我々の症例では、5例中4例に心室壁肥厚およびLVSF増大を認めた。これらの変化はACTH投与開始後早期より認められ、ACTH投与間隔が短い期間中は壁厚、VLSF共に高値であったが、週2回投与となると減少しはめ、治療完了時にはほぼ治療前の値に戻った。従って、これらの変化はACTH投与と深い関係があると考えられた。しかし、これら4症例の左室後壁の肥厚の程度はLangら⁴⁾の報告した症例より軽度であり、心不全症状および左室流出路狭窄は認められなかった。この様な相違の一因として、我々のACTH投与量がLangらより少ないことが考えられた。

我々の症例では心室中隔の肥厚が左室後壁より著明であったが、Langら⁴⁾の報告においても同様の傾向が認められる。この原因は不明であるが、特発性肥大型心筋症あるいは高血圧による肥大型の1部においても非対象性心室中隔肥大を伴うことがあること⁸⁾を考えると興味深い。

ACTH療法の副作用としてCushing症候群、電解質異常、高血圧、感染症、高insulin血症、骨粗鬆症等が報告されている²⁾³⁾。高血圧が生じた場合、1日で左室壁が肥厚するとの報告があるが⁹⁾、今回の症例では収縮期血圧の上昇は10~20mmHgと軽度であり、壁肥厚の原因とは考え難かった。また、左房径および左室拡張末期径に変化はなく、循環血液量の増加を示す指標は認められなくなかった。

血清電解質では軽度の低カリウム血症を認めたのみで、ナトリウム、クロール等の電解質濃度に変化はなく、VLSF増大が存在することとも考え合わせ、壁肥厚は間質の浮腫によるものではないと推察された。また、高insulin血症は壁肥厚を生じなかった症例にも認められ、血中insulin濃度と今回観察された壁肥厚が関係あるとは考え難かった。

ACTH療法中心エコー図上の変化を認めなかった症例5は5例中最年長(3歳5カ月)で、血中cortisol濃度は他例に比しやや低値であった。Langら⁴⁾の報告においても心室壁肥厚を認めた症例は全て2歳以下であった。ACTH使用時、年長児では乳児に比べ副腎皮質の反応が悪く、血中cortisol濃度の上昇が劣ることが指摘されており¹⁾¹⁰⁾、副腎皮質ホルモンが今回観察された心室壁肥厚およびLVSF増大に影響を及ぼす

可能性が考えられた。副腎皮質ホルモンは実験的にも臨床的にも心筋の収縮力を高めることが報告されており¹¹⁾¹²⁾、幼児では大量投与により可逆的な左室後壁および心室中隔の肥厚、LVSFの増大が報告されている¹³⁾。これらの変化は今回我々がACTH療法中に観察した所見と一致する。しかし、成人では副腎皮質ホルモンによる心室壁肥厚や心機能の変化の報告はなく¹⁴⁾、年齢による感受性の相違が存在することも考えられた⁸⁾。一方、ACTHが心筋に対し直接作用を有するとの報告は見いだせなかった。

今回、ACTH療法中に認められた壁肥厚およびLVSF増大は β -受容体刺激時および甲状腺機能亢進症でも観察されている¹⁵⁾¹⁶⁾。甲状腺機能亢進症では心筋細胞の β -受容体の活性亢進あるいは数の増加により交感神経興奮時と同様の作用が生じるとされている¹⁷⁾。また、Hammondら¹⁸⁾は未だ同定されていない成長促進物質が、心筋の蛋白質合成を促進し、心室肥大を生じるとしている。ACTH投与によっても同様に何らかの機序により心筋細胞内の蛋白質合成促進、カルシウム代謝の変化、myosine ATPase活性の促進等の変化を生じることが推察された。

壁肥厚、LVSF増大を心エコー検査で認めた4症例中、心電図変化を認めたのは2例のみであった。心電図は壁厚の変化を正確に反映しないことが報告されており¹⁹⁾、今回の研究でも心機能、壁厚の変化の評価に心エコー検査が有用であった。我々はACTH療法中の患児に対し心エコー検査が必要であり、左室流出路狭窄または心不全症状を認めた場合ACTH投与中止を検討すべきであると考えた。

結 語

ACTH療法中の乳幼児5名中4名に左室後壁および心室中隔の肥厚、LVSFの増大を認めた。これらの変化はACTH投与によるものと考えられ、ACTH療法に際しては心エコー検査を含む心血管系の検査が必要である。

文 献

- 1) 杉江秀夫：小児難治性てんかんに対するホルモン療法。第1編、血中コーチゾール動態および臨床効果の検討。脳と発達、15：241, 1983.
- 2) Rikonen, R. and Donner, M.: ACTH therapy in infantile spasm: Side effects. Arch. Dis. Child., 55: 664, 1980.
- 3) 諸岡啓一：點頭てんかんの治療。小児科診療、45：177, 1982.
- 4) Lang, D., Muhler, E., Kupferschmid, C., Tacke,

- E. and Von Bernuth, G.: Cardiac hypertrophy secondary to ACTH treatment in children. *Eur. J. Pediatr.*, 142: 121, 1984.
- 5) 萩島恭子: 点頭てんかんに於けるホルモン療法前, 並びにホルモン療法中の血漿中, 髄液中 cortisol 濃度について. 第2編. 点頭てんかんに於ける合成1-24アミノ酸 ACTH-Z 連続投与, cortisol 大量投与時の体液中 cortisol 濃度の変動. *東女医誌*, 76: 446, 1972.
 - 6) Feigenbaum, H.: *Echocardiography*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, p. 621—639.
 - 7) Fauad, F.M.: Assessment of the function of the hypertrophied heart. In *Cardiac left ventricular hypertrophy*. (Ter Keurs, H.E.J.J. and Schipperheyer, J.J., ed) Martinus Nijhoff Publishers, Boston, 1983, p. 114—126.
 - 8) 関口守衛, 西川俊郎, 森本紳一郎, 千祖 闕, 西野宏, 広江道昭, 布田伸一: 肥大心の病理学. *医学のあゆみ*, 135: 378, 1985.
 - 9) Genovese, A., Chiariello, M., Ferro, G. and Cacciapovo, A.A.: Myocardial hypertrophy in the rat: Correlation between two experimental models. *Jap. Heart J.*, 21: 551, 1980.
 - 10) 杉江秀夫: 小児難治性てんかんに対するホルモン療法. 第二編. 点頭てんかんに対する少量 ACTH-Z の投与, 臨床効果および血中コルチゾール濃度動態. *脳と発達*, 15: 252, 1983.
 - 11) Lefer, A.M.: Influence of corticosteroids on mechanical performance of isolated rat papillary muscles. *Am. J. Physiol.*, 214: 518, 1967.
 - 12) Sambbi, M.P., Weil, M.H. and Mahoji, V.N.: Acute pharmacodynamic effect of glucocorticoid: Cardiac output and related hemodynamic changes in normal subjects and patients in shock. *Circulation*, 26: 523, 1965.
 - 13) Alpert, P.S.: Steroid-induced hypertrophic cardiomyopathy in a infant. *Pediatr. Cardiol.*, 5: 117, 1984.
 - 14) Bulkley, B.H. and Roberts, W.C.: The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: A study of 36 necropsy patients. *Am. J. Med.*, 58: 243, 1975.
 - 15) 古賀義則: 肥大型心筋症とカテコールアミン. *医学のあゆみ*, 135: 351, 1985.
 - 16) Mommaerts, W.F.H.M.: Relationship between cardiac work and cardiac growth: Some general thoughts on cardiac hypertrophy. In *Cardiac Left Ventricular Hypertrophy*. (Ter Keurs, H.E.J.J. and Schipperheyer, J.J., ed) Martinus Nijhoff Publishers, Boston, 1983, p. 53—61.
 - 17) Theofilopoulos, A.N.: The heart and hyperthyroidism. *New Eng. J. Medicine*, 307: 1206, 1982.
 - 18) Hammond, G.L., Weiben, E. and Markert, C.L.: Molecular signals for initiating protein synthesis in organ hypertrophy. *Proceedings of the National Academy of Science*, 76: 2455, 1979.
 - 19) Antman, E.M., Green, L.H. and Grossman, W.: Physiologic determinants of the electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 60: 389, 1979.

Cardiac Hypertrophy During ACTH Treatment in Infantile Spasm

Keiko Ninomiya¹⁾, Naoto Hanji²⁾, Shigeru Watanabe²⁾, Tatsuo Ishikawa³⁾, Masatoshi Saito¹⁾, Sanae Hankai¹⁾, Eiichi Fujii¹⁾ and Tadashi Teshirogi¹⁾

1) Department of Pediatrics, Nippon Medical School

2) Department of Pediatrics, Omiya Red Cross Hospital

3) Department of Pediatrics, Gunma Heart Institute

We performed serial echocardiographic investigations on five patients with infantile spasm and Lennox Syndrome on adrenocorticotrophic hormone (ACTH) treatment. Four of them showed myocardial hypertrophy and left ventricular hypercontractility on eachocardiograms from 3 to 7 days after starting ACTH administration. One of these four patients showed right ventricular hypertrophy and one showed left ventricular hypertrophy on electrocardiograms. However, none of them showed clinical symptoms of cardiac involvement. The ACTH dosage was progressively decreased and finally discontinued and these abnormal changes disappeared spontaneously at that time. We believe that the myocardial hypertrophy and cardiac hypercontractility are ACTH-induced. We suggest careful monitoring of children on ACTH therapy by serial echocardiograms.