

小児慢性心不全に対するカルベジロール投与中の低血糖

清水美妃子, 中西 敏雄, 山村 英司, 中澤 誠

Key words :
carvedilol, β -blocker, hypoglycemia,
malnutrition, heart failure

東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器小児科

Hypoglycemia in Children Treated with Carvedilol for Congestive Heart Failure

Mikiko Shimizu, Toshio Nakanishi, Hideshi Yamamura, and Makoto Nakazawa

Department of Pediatric Cardiology, Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Background: Carvedilol has become a standard medication for adult patients with congestive heart failure. Its efficacy and adverse effects, however, have not been established in the pediatric population.

Purpose: We have recently experienced 3 patients, ranging in age from 1 to 9 years, who were taking carvedilol and experienced hypoglycemic attack. This report discusses their clinical features and emphasizes the importance of checking blood sugar levels in patients who are treated with this medication.

Cases: (1) Case 1: A 1-year-old boy, who weighed 4.7 kg (-5.4 SD) and was on carvedilol 0.1 mg/kg/day, had hypoglycemic shock with a blood sugar level of 56 mg/dl after a few days of poor appetite owing to common cold, and died on the same day. (2) Case 2: A 9-year-old boy, who weighed 16 kg (-2.2 SD) and was on carvedilol 0.6 mg/kg/day, had a history of unconsciousness of unknown origin. On the day he came to our emergency room, he had pre-shock with a blood sugar level of 24 mg/dl about 30 minutes after taking carvedilol without having had lunch. He recovered with glucose infusion. (3) Case 3: A 4-year-old boy, who weighed 11.5 kg (-2.2 SD) and was on carvedilol 1.0 mg/kg/day, was hospitalized due to seizure caused by hypoglycemia with a blood sugar level of 11 mg/dl. Although he survived, he suffered neurological disability.

All three patients were malnourished, with a body weight less than -2.2 SD of the normal value, when they suffered the hypoglycemic attacks.

Conclusion: Hypoglycemic events may occur in children with heart failure and malnutrition taking carvedilol, especially at the time of reduced oral intake.

要 旨

背 景 : β 遮断薬の副作用として低血圧や心不全の悪化などが知られているが、小児においてカルベジロールで低血糖が発生したという報告はない。

目 的 : 慢性心不全に対しカルベジロール導入後、低血糖発作を来した3例を報告する。症例1. 完全大血管転換(d-TGA)型。Jatene手術後、心機能が低下した。生後6カ月時にカルベジロールを導入した。11カ月時、カルベジロール0.4mg/kg/dayで、低血糖を来した。その後、カルベジロールを再導入したが、1歳4カ月時、0.1mg/kg/dayで低血糖を来し、心不全死した。1歳4カ月で、体重4.7kg(-5.4 SD)であった。症例2. ファロー四徴症。生後2カ月時に大動脈肺動脈短絡手術、1歳8カ月時に肺動脈形成術を施行したが、術後より心不全が持続した。6歳時にカルベジロールを導入した。9歳6カ月時、昼食を摂らずカルベジロールを内服後、低血糖を来したが、糖液の輸液にて改善した。9歳6カ月で、体重16kg(-2.2 SD)であった。症例3. d-TGA。生後9カ月時にSenning手術と左室流出路拡大術施行、術後心不全が持続した。2歳9カ月時、カルベジロールを開始した。4歳時、カルベジロール1.0mg/kg/dayを内服中に痙攣、低血糖を来し、脳障害を残した。4歳1カ月で、体重11.5kg(-2.2 SD)であった。

結 論 : 小児におけるカルベジロール投与で低血糖を来することがある。経口摂取が不十分となっている場合や、心臓悪液質の状態にある小児では特に注意する必要がある。

平成15年12月25日受付

別刷請求先: 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

平成16年5月17日受理

東京女子医科大学循環器小児科 中西 敏雄

はじめに

成人では慢性心不全に対して、 β 遮断薬を使用することが多くなっている¹⁻⁵⁾。 β 遮断薬のなかでも、抗酸化作用や抗 α 受容体作用も有するカルベジロールが多く使われる⁶⁻⁸⁾。小児の心不全に対する β 遮断薬の使用経験は少ないが、最近その効果についての報告が散見されるようになってきた。それらの報告によれば、小児においても成人における同様の効果が期待される⁹⁻¹³⁾。現在、小児慢性心不全に対する β 遮断薬の効果に関する多施設共同研究が米国やわが国でも進行中で、そのデータの発表が待たれる¹⁴⁾。しかし、 β 遮断薬はその効果と裏腹に副作用に注意せねばならないことは明白で、 β 遮断薬の副作用として低血圧や心不全の悪化などが知られている¹⁻⁷⁾。さらにより頻度は低いが、低血糖が発生することも知られている¹⁵⁻¹⁹⁾。しかし、小児においてカルベジロールで低血糖が発生したという報告はない。今回われわれは、慢性心不全に対しカルベジロール導入後、低血糖発作にて入院治療を要した小児患者3名を経験したので、病態の特徴、投与における注意点などについて報告する。

症 例

1. 症例 1

男児。最終入院時、1歳4カ月。身長67.5cm(-4.0SD)、体重4.7kg(-5.4SD)、Kaup指数10.3。

39週2,780gで出生。診断は、完全大血管転換(以下d-TGA)型で、冠状動脈はShaher IIA型であった。日齢19にJatene型手術を施行されるも、左肺動脈が冠動脈前下行枝を圧迫していたため再開胸、左肺動脈吊り上げ術を要した。術後早期より心機能低下を認めた。

生後2カ月時、カルベジロール0.01mg/kg/dayを導入し、0.02mg/kg/dayまで増量したが血圧が安定しなかったため中止した。ジゴキシン、ピモベンダン、エナラプリル、フロセミド、スピロノラクトン内服で一応の状態安定をみたので、生後3カ月時、体重2,688g、心胸比69%で退院した。しかし生後6カ月になっても体重は3,428gで、肝腫2横指、心胸比74%、心エコー上の左室短縮率11%、と強い心不全が持続していた。そのため、カルベジロール再導入を目的に6カ月時再入院した。0.02mg/kg/dayで開始し、1.5カ月で0.2mg/kg/dayまで増量し退院した。その後0.4mg/kg/dayまで増量されていた。導入後5カ月経過時(生後11カ月)の明け方6時ごろ、発汗、チアノーゼ、全身冷感、多呼吸が出現したので、他院を救急受診したところ、血糖値18mg/dlの重症低血糖を認めた(Fig. 1)。カルベジロールを一時的に

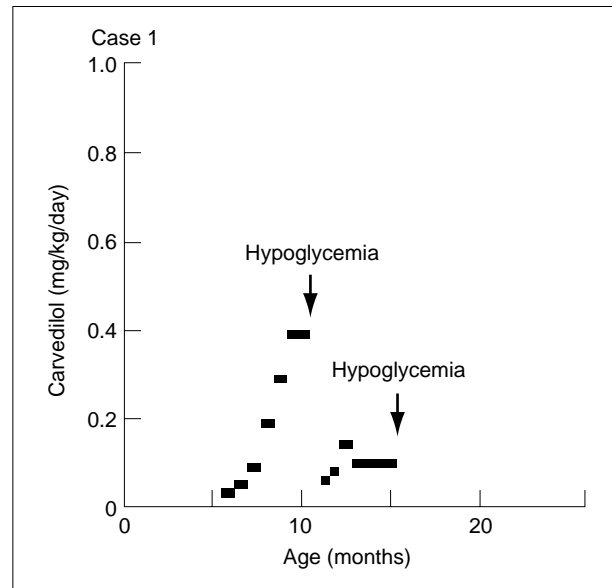


Fig. 1 Dose of carvedilol and hypoglycemic event in case 1. The patient had hypoglycemic shock with a blood sugar level of 56 mg/dl after a few days of poor appetite due to common cold.

し、全身状態が回復した時点で再びカルベジロールの導入を図った。0.05mg/kg/dayから3週間で0.15mg/kg/dayまで増量、その後0.1mg/kg/dayまで減量し状態安定し、体重4,583g(-4.7SD)、心胸比81%で退院した。高度心不全ながら状態は安定していたが、1歳4カ月時、感冒症状から経口摂取低下、心不全悪化にて緊急入院した。血糖値56mg/dlと軽度低下を認めた。血糖補正を含めた心不全治療に反応せず、翌日死亡した。

2. 症例 2

男児。入院(低血糖発作)時、9歳6カ月で、身長120cm(-2.0SD)、体重16kg(-2.2SD)、Kaup指数11。

基礎心疾患はファロー四徴症極型(肺動脈閉鎖)で、他院にて、2カ月時に大動脈肺動脈短絡手術、1歳8カ月時に肺動脈形成術を施行されていた。術後、心不全が持続し、3歳時当科を初診。ジゴキシン、エナラプリル、フロセミド、スピロノラクトンの投与を受けていた。

6歳2カ月時、心胸比75%、心プールセンチで左室駆出率37%であった。6歳7カ月時カルベジロールを0.07mg/kg/dayで導入し、0.6mg/kg/dayまで増量した。カルベジロールにて心不全症状は軽減していた。その後、外来通院中に意識消失発作が2度あったが、脳波、CT、MRIでは異常を認めなかった。心電図、ホルター心電図でも、発作を説明するような異常はなかった。9歳3カ月時、心筋シンチグラム目的で朝食と昼食をやめにしたところ、午後の撮影時に意識レベルの低下、

末梢冷感が出現した。血糖値68mg/dlとやや低値だったため、ブドウ糖液静注したところ、意識状態が改善した。9歳6カ月時に、学校にて昼食を摂らずカルベジロール内服後30分ほどで、意識低下、発汗、末梢冷感あり、他院救急外来を受診した。血糖値24mg/dlと著明な低下を認め、糖液の輸液にて改善した(Fig. 2)。その後は、空腹時低血糖を避けるように食生活を指導しており、カルベジロールの内服を続けているが低血糖発作は認めていない。

3. 症例3

男児。入院 低血糖発作時、4歳1カ月、身長92cm(-2.0SD)、体重11.5kg(-2.2SD)、Kaup指数13。

40週、3,234gで出生。診断は、d-TGA(+心室中隔欠損+左室流出路狭窄)で、9カ月時にSenning手術と左室流出路拡大術を受けた。11カ月時、体重10.9kg、心胸比59%で退院した。外来にて心拡大の進行あり、1歳2カ月時には心胸比が72%となり、ピモベンダン、シラザプリルを開始した。その後も心不全が持続し、2歳9カ月時で体重は10.9kg(-1.6SD)、心胸比も72%と増大していたため、心カテーテル検査を施行した。右室拡張末期容積357%(対正常)、同駆出率29%、と右室機能の著明な低下を認めた。

2歳9カ月時、カルベジロールを0.05mg/kg/dayにて開始し、0.2mg/kg/dayまで増量し外来管理とした。以後1.0mg/kg/dayまで増量した(Fig. 3)。3歳9カ月時の外来では、体重13kg、心胸比67%であった。心不全症状は軽減し、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)はカルベジロール投与前1,022pg/mlであったのが、投与後221pg/mlにまで低下していた。4歳時、痙攣にて近医へ搬送され、呼吸停止のため挿管を受けたが、その時の血糖値は11mg/dlであった。痙攣重積の状態でご当院へ搬送され、低血糖の補正、抗痙攣剤投与、アシドーシス補正を行い回復したが、脳障害を残し、現在、発達遅延を認める。4歳時の痙攣重積時からカルベジロールは中止している。

考 察

1. 心不全における糖代謝

心不全の状態では、血中エピネフリン、ノルエピネフリン濃度は上昇していることがあるが²⁰⁾、それらの上昇は、血糖を上昇させる方向に働く。また心不全では、血中のインスリンレベルが上昇していることがあ

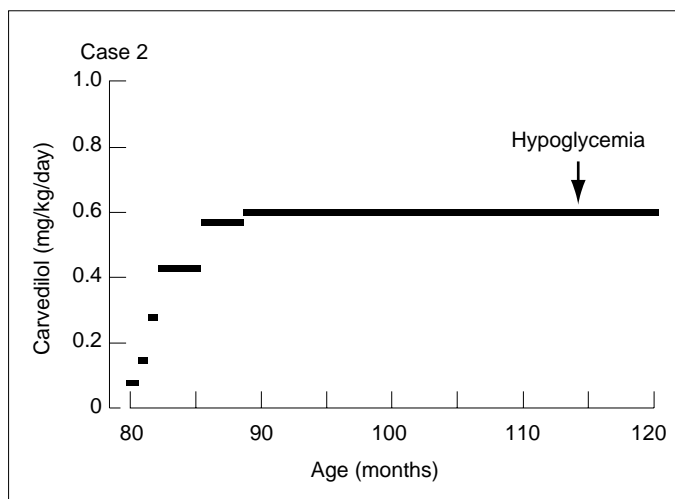


Fig. 2 Dose of carvedilol and hypoglycemic event in case 2. Hypoglycemic event occurred when the patient took carvedilol without having had lunch.

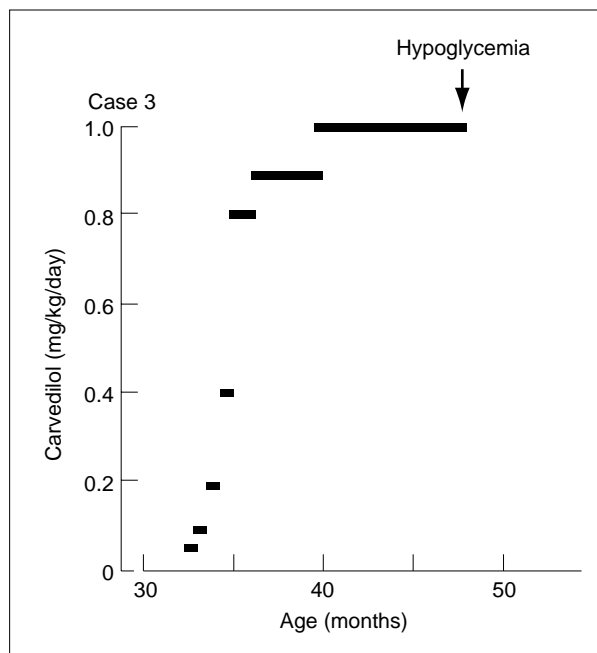


Fig. 3 Dose of carvedilol and hypoglycemic event in case 3. Hypoglycemia and seizure occurred suddenly without remarkable episodes before the hypoglycemic event.

るが、心不全状態ではインスリンへの感受性が低下する傾向がある²¹⁻²³⁾。これらのカテコラミンの血中濃度やインスリン感受性の変動はあるものの、心不全状態でも、おおむね、血糖値には変化がないことが多い。しかし、重症心不全状態では、肝臓での糖新生が低下し、糖代謝速度が速くなっており、時に低血糖を認めることもある。1952年にはMellinkoffらが成人での重症

Table 1 Dose of carvedilol

	Case 1	Case 1	Case 2	Case 3
Age when carvedilol was started	6M	11M	6Y 7M	2Y 9M
Initial dose (mg/kg/day)	0.02	0.05	0.07	0.05
Age at event	11M	1Y 4M	9Y 6M	4Y 1M
Dose at event (mg/kg/day)	0.4	0.1	0.6	1.0

Age at event: Age when hypoglycemia was confirmed

心不全時の低血糖について報告しており²⁴⁾、その後も低血糖に関するいくつかの報告がなされている^{25,26)}。小児では、1969年にBenzingらが、低血糖を呈した小児重症心不全患者での肝生検の結果、グリコーゲン貯蔵量が著明に低下していたことを報告している²⁷⁾。心不全に伴う経口摂取不良に加え、うっ血肝、心拍出量の減少による肝血流低下から起こる糖代謝異常、肝でのグルコース吸収低下、グリコーゲン生成低下、糖新生低下が低血糖をもたらす原因と考えられる。

2. β 遮断薬の糖代謝への影響

成人では β 遮断薬の副作用として低血糖が起こることが知られている¹⁻⁷⁾。小児においてもプロプラノロールで低血糖を起こしたという報告が散見される¹⁵⁻¹⁹⁾。しかし、小児においてカルベジロールで低血糖が発生したという報告は今までにない。カルベジロールは非選択性 β 遮断薬であり、糖、脂質代謝に影響を及ぼす可能性がある。 β 遮断薬の作用としては、グリコーゲン分解による血糖上昇を抑制すること、相対的副交感神経優位になることで膵島からのインスリン分泌を促進すること、などが知られている²⁸⁾。しかし、カルベジロールに関しては、 α_1 遮断作用によりインスリン感受性が保たれ、他の β 遮断薬とは異なり、低血糖発作を起こしにくいとされてきた²⁹⁻³¹⁾。糖尿病患者でカルベジロールの血糖値への影響を調べた結果では、カルベジロールは血糖値をわずかに下げのみであったという³¹⁾。また、Wallhausら³²⁾は、カルベジロールで血糖値は変動しなかったと報告している。

3. 小児でのカルベジロールによる低血糖

症例1ではカルベジロール増量中と、少量の維持中に低血糖が発生し、症例2,3では投薬量が一定の状態になってから低血糖発作を起していた。カルベジロールの初期投薬量は、0.05~0.1mg/kg/dayで、その後漸増していくのが一般的である⁹⁾。今回の用量は多いとは言えず、増量の仕方にも問題はなかったと考えられる。今回の症例における低血糖発作時の投薬量には、0.1~

1.0mg/kg/dayと幅があり、症例1では投与量を減らしたにもかかわらず低血糖を起こした(Table 1)。カルベジロールの小児における吸収速度は速く、30分程度で血中濃度が上がり、体内に3.7時間程度とどまると言われている¹³⁾。症例3では、空腹時に内服し、約30分後に低血糖発作を起こしており、空腹時、絶食時の本剤の内服は危険であろう。また、症例2のような乳幼児では、経口摂取間隔が開く朝方の内服には注意が必要と思われる。低血糖を来すかどうかは、必ずしもカルベジロールの投薬量のみ依存しているのではなく、投薬を受ける患児の栄養状態、経口摂取状況や服薬のタイミングなども重要因子であると考えられる。

4. 本報告の3例の特徴

低血糖発作を呈した3症例はいずれも、体重が -2.2 ~ $-5.4SD$ 、Kaup指数10~13と、重症心不全による著明な低栄養状態(心臓悪液質状態)であり、体脂肪や肝の貯蔵グリコーゲンが少ない状態があったと思われる。慢性重症心不全により低栄養で、低血糖になりやすい状態に加えて、カルベジロール投薬により、 β 遮断作用で、グリコーゲン分解による血糖上昇が抑制され、相対的副交感神経優位になることで膵島からのインスリン分泌が促進されて、低血糖を起こしたものと考えられる。

5. カルベジロール使用にあたっての臨床上的注意

今後小児の慢性心不全に対する治療においてカルベジロールが選択されることが増えてくるとされる。カルベジロール投与に際しては、感冒などにより経口摂取が不十分となっている場合や、検査のために絶食が必要な場合には、点滴などから糖の補給に心がけることが必要である。場合により、絶食時の本剤内服はやめることも必要かもしれない。もし服薬後に児がぐったりするなどの症状で受診した場合には低血糖を疑って検査をする必要がある。特に、心臓悪液質の状態にある児で本剤を服用している場合には、医療側、家族側ともに低血糖の可能性を知っておく必要がある。本剤を使用する際には、事前に家族および患児本

人に，低血糖発作の可能性と，発作時の対応(糖分補給)を指示しておくことが重要であろう。

【参考文献】

- 1 Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al: Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective randomized evaluation of carvedilol on symptoms and exercise. *Circulation* 1996; 94: 2793-2799
- 2 Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, et al: Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996; 94: 2817-2825
- 3 Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, et al: Double blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499-1506
- 4 Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, et al: Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: Results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2001; 141: 899-907
- 5 Kukulski ML, Kalman J, Charney RH, et al: Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2645-2651
- 6 Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996; 94: 2807-2816
- 7 Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658
- 8 Krum H, Roecker EB, Mohacs P, et al: Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: Results from COPERNICUS Study. *JAMA* 2003; 289: 712-718
- 9 Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, et al: Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience. *J Pediatr* 2001; 138: 505-511
- 10 Shaddy RE, Tani LY, Gidding SS, et al: Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: A multi-institutional experience. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 269-274
- 11 Bruns LA, Canter CE: Should beta-blockers be used for the treatment of pediatric patients with chronic heart failure? *Paediatr Drugs* 2002; 4: 771-778
- 12 Williams RV, Tani LY, Shaddy RE: Intermediate effects of treatment with metoprolol or carvedilol in children with left ventricular systolic dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 906-909
- 13 Lear S, Mir TS, Behn F, et al: Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: A study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J* 2002; 143: 916-922
- 14 Shaddy RE, Curtin EL, Sower B, et al: The pediatric randomized carvedilol trial in children with heart failure: Rationale and design. *Am Heart J* 2002; 144: 383-389
- 15 Mackintosh TF: Propranolol and hypoglycaemia. *Lancet*. 1967; 14: 104-105
- 16 McBride JT, McBride MC, Viles PH: Hypoglycaemia associated with propranolol. *Pediatrics* 1973; 51: 1085-1087
- 17 Hesse B, Pedersen JT: Hypoglycaemia after propranolol in children. *Acta Med Scand* 1973; 193: 551-552
- 18 Bush GH, Steward DJ: Severe hypoglycaemia associated with preoperative fasting and intraoperative propranolol. A case report and discussion. *Paediatr Anaesth* 1996; 6: 415-417
- 19 Chavez H, Ozolins D, Losek JD: Hypoglycemia and propranolol in pediatric behavioral disorders. *Pediatrics* 1999; 103: 1290-1292
- 20 Ross RD, Daniels SR, Schwartz DC, et al: Plasma norepinephrine levels in infants and children with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1987; 59: 911-914
- 21 Paolisso G, De Riu S, Marrazzo G, et al: Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure. *Metabolism* 1991; 40: 972-977
- 22 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: 527-532
- 23 Doehner W, Rauchhaus M, Godsland IF, et al: Insulin resistance moderate chronic heart failure is related to hyperleptinaemia, but not to norepinephrine or TNF-alpha. *Int J Cardiol* 2002; 83: 73-81
- 24 Mellinkoff SM, Tumulty PA: Hepatic hypoglycemia; Its occurrence in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1952; 247: 745-750
- 25 Drah M, Ghose RR: Hypoglycaemia and heart failure. *Postgrad Med J* 1992; 68: 304
- 26 Block MB, Gambetta M, Resnekov L, et al: Spontaneous hypoglycaemia in congestive heart-failure. *Lancet* 1972; 2: 736-738
- 27 Benzing G 3rd., Schubert W, Sug G, et al: Simultaneous hypoglycemia and acute congestive heart failure. *Circulation* 1969; 40: 209-216
- 28 Lama PJ: Systemic adverse effects of beta-adrenergic blockers: An evidence-based assessment. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 749-760
- 29 Ehmer B, van der Does R, Rudolf J: Influence of carvedilol on blood glucose and glycohaemoglobin A1 in non-insulin-dependent diabetics. *Drugs* 1988; 34: 136-140
- 30 Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, et al: Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: The carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14: 489-494
- 31 Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al: Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 995-999
- 32 Wallhaus TR, Taylor M, DeGrado TR, et al: Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 2441-2446