

シベンゾリン内服療法が有効であった小児の肥大型心筋症の1例

山澤 弘州, 村上 智明, 上野 倫彦
武田 充人, 八鍬 聡

北海道大学大学院医学研究科小児科学分野

Key words :
hypertrophic cardiomyopathy,
cibenzoline, diastolic function

Response to Cibenzoline in a Child with Hypertrophic Cardiomyopathy

Hirokuni Yamazawa, Tomoaki Murakami, Michihiko Ueno, Atsuhito Takeda, Satoshi Yakuwa

Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Hokkaido, Japan

A 13-year-old boy with hypertrophic cardiomyopathy was admitted to our institute for hemodynamic evaluation. An electrocardiographic abnormality was noted on a medical checkup for elementary school entrance, and, upon subsequent closer examination, he was diagnosed as having hypertrophic cardiomyopathy. Although he was treated with a beta-adrenergic blocker after diagnosis, diastolic dysfunction and blood flow acceleration in his left ventricle gradually emerged. After admission, cardiac catheterization demonstrated a 10 mmHg pressure difference in left ventricle and an increase in left ventricular end-diastolic pressure to 21 mmHg. We therefore initiated treatment with oral cibenzoline and increased the dose to 300 mg/day. Six months after starting the administration of cibenzoline, a reduction in left ventricular end-diastolic pressure to 16 mmHg and disappearance of the pressure difference in the left ventricle were obtained. In addition, the serum brain natriuretic peptide concentration decreased from 833 pg/ml to 292 pg/ml. In this case, cibenzoline improved his hemodynamics. However, it is not known whether cibenzoline can improve the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy. More cases and longer-term follow-up are needed to resolve these issues.

要 旨

症例は13歳男児。小学校1年時の心電図検診でST低下を指摘され精査により肥大型心筋症の診断となった。β遮断薬が開始されたが、症状は認めないものの心臓超音波検査上、次第に拡張機能障害を認め、左室内での血流の加速も出現した。心臓カテーテル検査を施行したところ左室内10mmHgの圧較差を認め、左室拡張末期圧は21mmHgと上昇していた。シベンゾリンの内服を開始し300mg/日まで漸増したところ左室内圧較差は消失、左室拡張末期圧も16mmHgと低下した。血中脳性ナトリウム利尿ペプチド値は経時的に833pg/mlまで上昇していたが、シベンゾリンの投与により292pg/mlまで低下した。血行動態的には改善したが、本疾患の予後を改善させるか否かは不明であり、今後多数の症例において、長期的な経過観察による症例検討が期待される。

はじめに

肥大型心筋症の治療には以前よりβ遮断薬、Caチャンネル遮断薬が使用されてきた^{1,2)}が、必ずしも血行動態が改善しないことが報告されている³⁾。1982年、Pollickはジソピラミドが症状、血行動態の改善に有効なことを報告した⁴⁾。その後、より副作用の少ないNaチャンネル遮断薬であるシベンゾリンが症状、血行動態の改善に有効との報告がなされた⁵⁾。しかしながら、小児におけるジソピラミドおよびシベンゾリンの有効性に関する報告は限られている^{6,7)}。今回われわれは小学校1年時の

学校心電図検診で発見され、β遮断薬を使用するも血行動態、血中神経体液性因子の悪化をみた肥大型心筋症に、シベンゾリンが有効であった症例を経験したので報告する。

症 例

1) 症例

13歳、男児。

2) 現病歴

在胎38週、3,322g、正常経膈分娩。出生時および乳幼児検診等で異常を指摘されたことはない。1998年、小

平成18年1月17日受付
平成18年9月29日受理

別刷請求先：〒266-0007 千葉市緑区辺田町579-1
千葉県こども病院循環器科 山澤 弘州

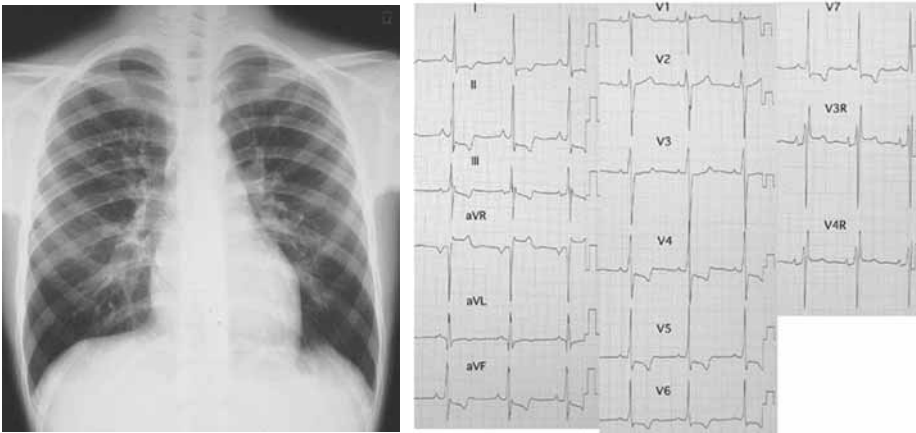


Fig. 1 Chest X-ray (left) and electrocardiogram (right). Cardiothoracic ratio is 43%. There is mild pulmonary congestion. ST-T depression on I, II, aVF, V4, V5, V6, and V7. ST-T elevation on aVR, V1, V3R, and V4R.

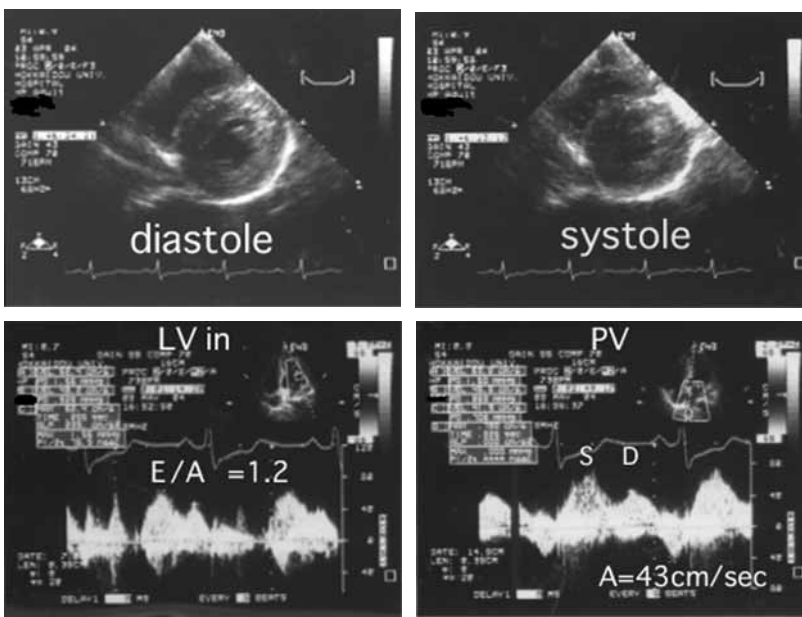


Fig. 2 Echocardiography. Diastolic and systolic phase of short-axis view, showing thick left ventricular wall. LV (left ventricular inflow pattern) and PV (mean pulmonary venous flow pattern) were used as indicators of diastolic function.

学校1年(6歳)時の学校心電図検診にてST低下を指摘され、精査の結果、肥大型心筋症の診断となった。翌年よりメトプロロールの投与を開始された。2000年4月、転居のため当科紹介となった。メトプロロールを1mg/kg/dayにて継続したが、心臓超音波検査上徐々に左室拡張末期径は減少し、左室拡張末期壁厚は増加した。2001年より脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の上昇傾向がみられるようになり、2002年になると左室内に圧較差を認めるようになった。2004年5月に精査目的で入院となった。

3) 家族歴

特記すべき事項なし。

4) 入院時現症

身長158cm、体重41kg。血圧95/59mmHg、心拍数60/

分。I音、II音を聴取し、過剰心音は認めない。第3肋間胸骨左縁にLevine 2/VIの収縮期駆出性雑音を聴取した。肺音清明。肝脾腫を認めず。

入院時胸部X線写真および入院時心電図(Fig. 1)を示す。

経 過

心臓超音波検査上左室内に2.4m/secの血流の加速を認め、左室流入血流波形E/Aは1.2、また、当科初診時は認めなかった肺静脈血流波形においてA(-pv)波を43cm/sec認めた(Fig. 2)。心臓カテーテル検査では左室拡張末期圧は21mmHgと高値で左室内に10mmHgの圧較差を認めた(Table 1, Fig. 3)。血中BNPも627pg/mlと上昇していた(Fig. 4)。そこで本人および保護者にシベンゾリン投

Table 1 Cardiac catheterization data (before and after cibenzoline)

| | 2004. 5 | 2005. 3 |
|------------------------------|--------------------|--------------------|
| HR (bpm) | 60 | 65 |
| LVEF (%) | 69 | 63 |
| LVEDVI(ml/m ²) | 74 (65% of normal) | 89 (71% of normal) |
| C.I. (l/min m ²) | 4.5 | 3.6 |
| Peak dP/dt (mmHg/sec) | 1,250 | 1,151 |
| LVSP/LVEDP (mmHg) | 105/21 | 90/16 |
| Δ PinLV (mmHg) | 10 | 0 |

C.I.: cardiac index, Δ PinLV; pressure difference in the left ventricle, HR: heart rate, LVEDVI: left ventricular end diastolic volume index (normal value is calculated from normal regression equation created by Nakazawa et al²¹), LVEDP: left ventricular end diastolic pressure, LVEF: left ventricular ejection fraction, LVSP: left ventricular systolic pressure

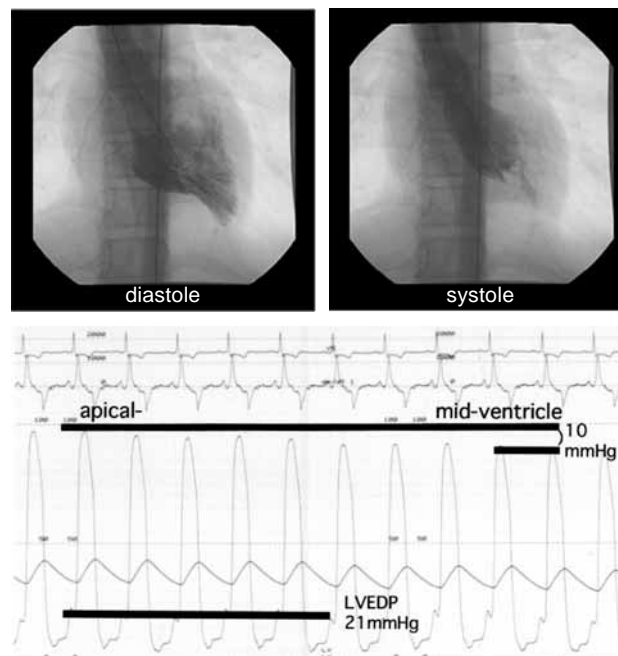


Fig. 3 Result of cardiac catheterization. Angiogram showing a thick left ventricular wall. Left ventricular shape resembles a banana.

与に関し十分説明し同意を得た後、2004年9月よりシベンゾリンの投与を開始した。1.1mg/kg/dayより開始し6.7mg/kg/day(300mg分3/日)まで漸増した。シベンゾリン投与開始から6カ月後の2005年3月に、2回目の精査入院を行った。シベンゾリン血中濃度(ピーク値)は241ng/mlであった。心臓超音波検査上左室内血流の加速は消失していた。左室流入血流波形E/Aは2.1となり、肺静脈血流波形A波も43cm/secから17cm/secと減高していた。心臓カテーテル検査結果でも左室内圧較差は認めず、左室拡張末期圧は16mmHgと減少していた。血中BNPも292pg/mlと減少していた。

考 案

1982年、Pollickはジソピラミドが肥大型閉塞性心筋症において左室内圧較差の軽減に有効との報告を行った。しかしジソピラミドは抗コリン作用が強く、口渇、排尿障害等の副作用が問題であった。その後Naチャンネル遮断薬であり、抗コリン作用の弱いシベンゾリンの有効性が報告されてきた⁸⁾。成人においてシベンゾリンはその陰性変力作用により左室内圧較差を軽減させる。さらにそれだけでなく、拡張機能障害をも改善すると報告されている。この拡張機能への効果は左

室内圧較差のない症例でも得られることから、左室内圧較差の軽減による2次的なものというよりシベンゾリンの直接的な効果と考えられている⁹⁾。本薬剤の作用機序として濱田は、Naチャンネル遮断により低下した細胞内Naを補充すべく、Na-Ca交換が促進し、細胞内カルシウム濃度が低下するのではと推察している¹⁰⁾。最近の研究で肥大型心筋症患者では心筋細胞内カルシウム濃度が高く、このことが心肥大の成因に重要な役割を果たしていると考えられており¹¹⁻¹³⁾、シベンゾリンは心肥大そのものの改善も期待させる。カルシウムチャンネル遮断薬も同様の効果が期待できるが、本症例のような若年発症の場合、心不全、房室ブロック、心房細動等の出現増加が報告されており、使用には注意が必要と考えられる¹⁴⁾。

本症例では徐々に血中BNP値が上昇した。肥大型心筋症では血中BNP値が著明に上昇することが知られるが、そのメカニズムは意見の一致をみていない^{15, 16)}。しかし左室肥大症例において血中BNP値が高値であることは、拡張障害、もしくはそのリスクが高い症例と考えられる¹⁷⁾。また、肥大型心筋症の拡張障害の要因は心筋線維の錯綜配列や心筋細胞の肥大、間質の線維化によるコンプライアンスの低下とされる¹⁸⁾、それらの組織所見の変化が血中BNP高値に関連するとの報告もある¹⁹⁾。本症例でのシベンゾリン投与後の圧較差の消失、拡張障害の改善、血中BNPの低下は心筋の組織学的な改善を示している可能性が考えられた。

シベンゾリンは小児例での使用経験の報告が限られるため検討すべき課題は多い。投与量、投与方法は小児において確立されたものではなく、本症例も成人例を参考としている。成人例においては150mg/日では圧較差、拡張機能改善の不十分な症例も、300mg/日では十分な効果があること⁸⁾、また200mgの単回投与で約500ng/mlの血中濃度(ピーク値)が得られ、ほぼ全症例で効果があることが報告され²⁰⁾、抗不整脈薬として用いられるより高濃度で効果が発現している。また成人例では長期投与により、継続的な改善が期待できることが報告されている。しかし小児例でも同様の効果が期待できるかは不明であり、今回のシベンゾリンの内服療法も短期的には有効であったが、長期間に内服を続けても改善効果が持続するかは不明である。さらなる経過観察の継続が必要といえる。さらにこれは肥大型心筋症の薬物治療すべてにいえることだが、シベンゾリンも突然死を予防し得るか、生命予後を改善し得るかは不明である。

以上、小児の肥大型心筋症に対するシベンゾリンの内服療法に関して報告した。有効な慢性効果を得た

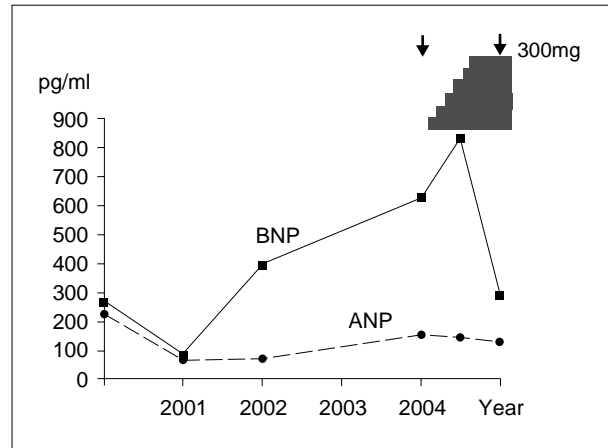


Fig. 4 Time-course in hospital.

Mesh pattern indicates the dose of cibenzoline. We increased the dose of cibenzoline from 50 mg/day to 300 mg/day.

Two arrows indicate first admission (2004. 5) and second admission (2005. 3).

ANP: atrial natriuretic peptide, BNP: brain natriuretic peptide

が、今後も長期的な経過観察が必要であり、多数例の検討が必要である。

【参考文献】

- Harrison DC, Braunwald E, Glick G, et al: Effects of beta adrenergic blockade on the circulation with particular reference to observations in patients with hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1964; 29: 84-98
- Rosing DR, Kent KM, Borer JS, et al: Verapamil therapy: A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic effects. *Circulation* 1979; 60: 1201-1207
- 神山憲王, 鼠尾祥三, 沢山俊民: β 遮断薬, Ca拮抗剤が無効でdisopyramideが著効を示した閉塞性肥大型心筋症の1例. *心臓* 1995; 27: 813-817
- Pollick C: Muscular subaortic stenosis: Hemodynamic and clinical improvement after disopyramide. *N Engl J Med* 1982; 307: 997-999
- Hamada M, Shigematsu Y, Ikeda S, et al: Class Ia antiarrhythmic drug cibenzoline: A new approach to the medical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 1520-1524
- Teraguchi M, Ikemoto Y, Kobayashi Y: Effective disopyramide treatment in a boy with mid-ventricular hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circ J* 2002; 66: 709-711
- 河野幸春, 徳田浩一, 田中裕治, ほか: 小児閉塞性肥大型心筋症の左室内圧較差に対するシベンゾリンの有効性. *日小循環誌* 2001; 17: 297
- 濱田希臣: 肥大型心筋症のシベンゾリン治療. *Annual Review 循環器* 2004: 200-204

- 9 Hamada M, Shigematsu Y, Hara Y, et al: Antiarrhythmic drug, cibenzoline, can directly improve the left ventricular diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 2001; 65: 531–538
- 10 濱田希臣：肥大型心筋症の拡張障害の新しい治療strategy . *心臓* 2003; 35: 259–266
- 11 Molkenin JD, Lu JR, Antos CL, et al: A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell* 1998; 93: 215–228
- 12 Gwathmey JK, Warren SE, Briggs GM, et al: Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Effect on active force generation during systole. *J Clin Invest* 1991; 87: 1023–1031
- 13 Palmiter KA, Solaro RJ: Molecular mechanisms regulating the myofilament response to Ca^{2+} : Implications of mutations causal for familial hypertrophic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 1997; 92 (Suppl 1): 63–74
- 14 Epstein SE, Rosing DR: Verapamil: Its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981; 64: 437–441
- 15 Briguori C, Betocchi S, Manganelli F, et al: Determinants and clinical significance of natriuretic peptides and hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22: 1328–1336
- 16 Nishigaki K, Tomita M, Kagawa K, et al: Marked expression of plasma brain natriuretic peptide is a special feature of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1234–1242
- 17 篤本尚慶，斉藤能彦編：新 BNPと日常臨床．東京，南江堂，2005，pp43–50
- 18 和泉 徹編：心筋炎・心筋症．大阪，永井書店，2000，pp98–129
- 19 Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, et al: Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88: 372–380
- 20 濱田希臣：宮崎論文に対するEditorial Comment：肥大型閉塞性心筋症に対するシベンゾリン治療．*心臓* 2005；37：305–306
- 21 Nakazawa M, Marks RA, Isabel-Jones J, et al: Right and left ventricular volume characteristics in children with pulmonary stenosis and intact ventricular septum. *Circulation* 1976; 53: 884–890