

乳幼児ファロー四徴症における β 遮断薬服用と低血糖発作の頻度およびその危険因子の検討

伊藤 怜司^{1,2)}, 小川 潔¹⁾, 森 琢磨¹⁾, 菅本 健司¹⁾,
菱谷 隆¹⁾, 星野 健司¹⁾, 野村 耕司³⁾, 関島 俊雄⁴⁾,
目澤 秀俊²⁾, 井田 博幸²⁾

埼玉県立小児医療センター循環器科¹⁾,

東京慈恵会医科大学附属病院小児科学講座²⁾,

埼玉県立小児医療センター心臓外科³⁾, 総合診療科⁴⁾

Key words :

beta-blocker, hypoglycemia, Tetralogy of Fallot, Congenital heart defect

Hypoglycemia in Children with Tetralogy of Fallot Treated with Beta-Blocker.

Reiji Ito^{1, 2)}, Kiyoshi Ogawa¹⁾, Takuma Mori¹⁾, Kenji Sugamoto¹⁾, Takashi Hishitani¹⁾,
Kenji Hoshino¹⁾, Koji Nomura³⁾, Toshio Sekijima⁴⁾, Hidetoshi Mezawa²⁾, Hiroyuki Ida²⁾

¹⁾Division of Cardiology, Saitama Children's Medical Center, Saitama, Japan.

²⁾Department of Pediatrics, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan.

Division of ³⁾Cardiovascular Surgery, and ⁴⁾General Pediatrics, Saitama Children's Medical Center, Saitama, Japan

Background: Beta-blockers have recently become more commonly used for children with heart failure or arrhythmia. Alongside hypotension and bradycardia, hypoglycemia is a side effect of beta-blockers. Despite the potentially critical consequences of hypoglycemia, the risk factors for it resulting from beta-blocker administration in children remain unclear.

Purpose: This study aimed to identify the risk factors for hypoglycemia as a result of the use of beta-blockers in children with Tetralogy of Fallot (TOF).

Method: We reviewed the cases of 422 patients with TOF from 1983 through 2011 treated at our hospital. Patients were classified into 3 groups: received beta-blockers ($n = 214$), received no beta-blockers ($n = 92$), and with pulmonary atresia ($n = 116$). Hypoglycemia was defined as a plasma glucose concentration of ≤ 40 mg/dL, or <50 mg/dL with Whipple's triad. We analyzed the prevalence of hypoglycemia in each group and assessed factors contributing to hypoglycemia.

Results: Sixteen cases presented with hypoglycemia, all of whom received beta-blocker (carvedilol). Their mean plasma glucose was 26.4 ± 14.1 mg/dL, mean age was 2.3 ± 1.2 years, and mean Kaup index was 15.2 ± 1.5 . Most of the patients with hypoglycemia were on a restricted diet for cardiac catheterization or had inadequate feeding secondary to infectious disease. Hypoglycemia resulted in neurological sequelae in three cases, one of which resulted in death due to severe encephalopathy.

Conclusions: The findings indicated a relatively high incidence of hypoglycemia in infants with TOF treated with beta-blockers (7.5%), and the risk factors were inadequate feeding or starvation. Careful observation is essential for infants on beta-blockers under starving conditions.

要 旨

背景： β 遮断薬は小児においても循環器疾患を中心に用いられるが、低血圧、徐脈、低血糖といった副作用が問題となることがある。特に低血糖は重大な後遺症を来す可能性があるが、小児における頻度や危険因子は明らかではない。

目的：乳幼児ファロー四徴症における β 遮断薬服用の有無と低血糖発症の関連性を明らかにし、その危険因子を明らかにすること。

方法：1983年4月～2011年1月に受診したファロー四徴症422例を3群に分類(肺動脈閉鎖群116例、 β 遮断

2012年1月30日受付

別刷請求先：〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

2013年3月1日受理

東京慈恵会医科大学附属病院小児科学講座 伊藤 怜司

薬服用群 214 例, β 遮断薬未服用群 92 例) し, β 遮断薬服用と低血糖発症の有無について検討した。

結果: 低血糖の症例は 16 例, 全例が β 遮断薬服用群だった (16/214 例: 7.5%)。発症時血糖値は平均 26.4mg/dL, 発症時年齢は平均 2.3 歳, 性差はなく, 全例で carteolol を服用していた。平均 Kaup 指数は 15.2, 早産・低体重児や重度低酸素血症, 心不全は認めなかった。低血糖の発症誘因は感冒や絶食指示による経口摂取不良を 16 例中 14 例 (87.5%) に認めた。神経学的後遺症を 3 例に認めた。

結論: 無酸素発作予防に β 遮断薬を服用したファロー四徴症は, 306 例中 214 例 (69.9%) であり, このうち低血糖を 16 例 (7.5%) に認めた。 β 遮断薬服用者の多くの低血糖は感染などによる経口摂取不良が誘因となっていた。 β 遮断薬を使用する際には低血糖の出現に注意を払う必要がある。

はじめに

β 遮断薬は, 成人から小児まで不整脈や心不全等の循環器疾患をはじめとして, 広く用いられている。近年, その有用性から小児においても使用頻度が増加傾向にある¹⁻³⁾。特に小児では, ファロー四徴症の無酸素発作予防に用いられ, その有用性はよく知られている。

副作用としては低血圧, 徐脈や心不全の悪化がよく知られ, 稀ではあるが低血糖を来すことも報告されている⁴⁻¹²⁾。低血糖は重大な後遺症を生じる可能性があり, 成人ではインスリン使用中の糖尿病患者が危険因子とされている¹³⁻¹⁵⁾。小児では明らかではない。

本研究では, 小児における β 遮断薬を服用する代表的疾患としてファロー四徴症を対象とし, 後方視的に低血糖の頻度と危険因子を検討した。

対象と方法

1983 年 4 月～2011 年 1 月の間に当科を受診し, ファロー四徴症と診断された症例を, β 遮断薬の服用と低血糖症状の有無について診療録を基に後方視的に検討した。

対象はファロー四徴症 422 例で, 血行動態と β 遮断薬の服用の有無から 3 群に分類した。内訳は β 遮断薬服用の必要のない肺動脈閉鎖群 (PA 群) 116 例, β 遮断薬を服用しているファロー四徴症群 (TOF β + 群) 214 例, β 遮断薬未服用のファロー四徴症群 (TOF β - 群) 92 例であった。 β 遮断薬の服用は, 無酸素発作を認めた, または右室流出路が極度に狭く, 無酸素発作の危険性が高いと考えられた症例に対して開始されていた。

意識障害や痙攣, 高度の倦怠感を主訴に来院し, その際の血糖測定で低血糖が明らかになったものを低血糖発症者とした。低血糖とは血糖値 ≤ 40 mg/dL もしくは ≤ 50 mg/dL かつ Whipple の 3 徴 (①臨床症状がある, ②血糖値が低い, ③糖分補充により血糖値が正常

化すると症状が消失する)^{16,17)}を満たしたものと定義した。

低血糖発症者は全例が TOF β + 群であったため, 低血糖発症者を TOF β + H 群, TOF β + 群で低血糖症状を認めなかった症例を TOF β + E 群と表記した。低血糖の危険因子を評価するため, 血糖値, 症状, 体格評価, うっ血性心不全の有無, 低血糖発症時の酸素飽和度, β 遮断薬の種類・服用量, 合併症の有無, 発症誘因, 治療, 後遺症の有無を比較項目とした。なお, 心不全とは陥没呼吸や多呼吸, 肝腫大, 哺乳量不良の内で 2 つ以上を認める場合とした¹⁸⁾。

結果は平均値 \pm 標準偏差, β 遮断薬の服用開始・終了時期に関しては中央値 (最小値～最大値) で示した。低血糖発症者と非発症者を比較するため, 発症者の誕生日と発症月齢でマッチングを行い, 解析を行った。背景因子の評価目的に, 群間差の統計学的解析は Student's t-test と χ^2 検定を行い, 各因子の影響を評価するためにコンディショナル・ロジスティック回帰分析を用いた。なお, β 遮断薬の服用量の比較に際しては, 力価を carteolol=1, propranolol・metoprolol=0.2 と換算して服用量の比較を行った¹⁹⁾。

結 果

1. 対象 (Table 1, 2)

ファロー四徴症 422 例中に, 低血糖発症者を 16 例認めた。全例が β 遮断薬を服用し, TOF β + 群の 7.5%, 全体の 3.8% を占めた。TOF β - 群と PA 群では低血糖発症者は認めなかった。症状出現時の血糖値は平均 26.4 ± 14.1 mg/dL であった。

2. 出生背景 (在胎週数, 出生体重, 染色体異常) (Table 2, 3)

TOF β + H 群の在胎週数は平均 38.9 ± 1.7 週, 出生体重は平均 $2,754.1 \pm 462.1$ g であった。症例 9 は在胎 34 週, 1,282g で出生した早産児だった。染色体異常を有する症例は, 22q11.2 欠失症候群 5 例, 16q12.1 欠失

Table 1 The distributions of groups and hypoglycemia probands in the TOF 422 cases: the number of patients (percentage) All of the probands were in the $\beta+$ group treated with beta-blockers (7.5%).

Group	TOF			Total
	$\beta+$	$\beta-$	PA	
Case	214	92	116	422
Hypoglycemia probands (%)	16 (7.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16 (3.8%)

Abbreviations: $\beta+$ = patients treated with beta-blocker, $\beta-$ = patients treated without beta-blocker, PA = patients with pulmonary atresia

症候群 1 例, その他の併発症として VATER 連合 1 例, 幽門狭窄術後症例 1 例であった。TOF $\beta+$ H 群は TOF $\beta+$ E 群と比較して, 在胎週数, 出生体重に差は認められず, 染色体異常の頻度も有意差を認めなかった ($p=0.09$)。

3. 年齢, 性差 (Table 3)

TOF $\beta+$ H 群の低血糖発症年齢は平均 2.3 ± 1.2 歳, 性別は男児 9 例, 女児 7 例であった。服用開始年齢, 終了年齢, 性差に関して, 2 群間で有意差はなかった。

4. 体格 (Kaup 指数) (Table 3)

対象の体格を評価するため, 身長と体重を標準化し評価した。TOF $\beta+$ H 群の標準化身長は平均 -1.57 ± 0.95 S.D., 標準化体重は平均 -1.32 ± 0.96 S.D. であった。また Kaup 指数 (基準値 16 ~ 18) は平均 15.2 ± 1.5 であり, 軽度やせ型を呈していた。TOF $\beta+$ E 群も平均 15.7 ± 1.5 と軽度やせ型であったが, TOF $\beta+$ H 群との間に有意差は認められなかった ($p=0.23$)。

5. 薬物 (β 遮断薬の種類, 投与量, 併用薬) (Table 3)

TOF $\beta+$ 群で使用された β 遮断薬の内訳は carteolol 208 例, propranolol 10 例, metoprolol 1 例であった。この内の服用薬変更者は 5 例, 4 例が服用コンプライアンスの改善を目的に propranolol より carteolol へ, 1 例が carteolol 服用により喘息症状を認めたために metoprolol へ変更となっていた。服用変更者には低血糖を認めた症例はなく, TOF $\beta+$ H 群は全例で carteolol を服用していた。

TOF $\beta+$ H 群では, β 遮断薬の服用開始年齢は中央値 2.5 カ月 (0 カ月 ~ 3.5 歳), 低血糖発症までの服用期間は平均 21.6 ± 13.4 カ月, 投与された carteolol 量は平均 0.25 ± 0.04 mg/kg であり, TOF $\beta+$ E 群と比較し有意差は認められなかった。

利尿剤・強心剤等の併用薬の使用頻度も差は認められなかった。

6. β 遮断薬服用による無酸素発作頻度の比較 (Table 3)

β 遮断薬服用による無酸素発作の頻度は, TOF $\beta+$ H 群は TOF $\beta+$ E 群と比較し服用開始前で有意に低く, 開始後は差がなかった (前: $p<0.05$, 後: $p=0.13$)。

7. 心不全との関連性 (Table 3)

全ての群で明らかな心不全症状を認めるものはなかった。心不全の指標として採取された BNP は, 2 群間で有意差を認めず ($p=0.78$), 高値を認めた症例もなかった。

8. 低酸素血症との関連性 (Table 3)

TOF $\beta+$ H 群の酸素飽和度は平均 $86.4 \pm 7.6\%$ であり, TOF $\beta+$ E 群と比較し有意に高値を示した ($p<0.05$)。

9. 誘因 (Fig. 1)

TOF $\beta+$ H 群において, 発症前日までに胃腸炎に罹患したものが 6 例, 感冒症状を呈したものが 4 例, 食思不振を訴えていたものが 2 例認められ, 経口摂取不良の状態を呈していた。発症当日には, 検査のために絶食を指示されたものが 2 例認められた。2 例では明らかな誘因を同定できなかった。経口摂取不良であったものが 16 例中 14 例 (87.5%) を占め, 経口摂取不良であることが低血糖の誘因と考えられた。

10. 低血糖症状 (Table 2)

全例が早朝の意識消失, 痙攣を認め, 5 例で低体温を認めた。すべての症状は糖分補充によって速やかに消失した。

11. β 遮断薬服用者における低血糖への影響因子の検討 (Table 4)

β 遮断薬服用者のみが低血糖を発症したため, β 遮断薬服用以外の背景因子が低血糖に与える影響を, TOF $\beta+$ 群を用いてコンディショナル・ロジスティック回帰分析を行った。低血糖における既知の増悪因子を検討したが, 有意差を認めるものは認められなかった。

12. 後遺症 (Table 2)

神経学的後遺症を呈したものは 3 例 (症例 4, 6, 14) (発症者の 18.8%, TOF $\beta+$ 群の 1.4%) で, 全例で症候性関連てんかんを診断され, 抗痙攣薬を服用開始となった。1 例は初回発作時に低血糖によるものと気付かれず, 重度脳障害を呈した。この症例は 1990 年の症例であり, β 遮断薬による副作用と判断されず, 低血糖に対する積極的な予防対策は取られなかった。重度脳障害のために手術適応なしと判断され, β 遮断薬服用を継続した経過中に 2 回目の低血糖症状を来し, 治療の反応が得られず脳ヘルニアを呈し死亡に至った。

13. 転帰

重度神経学的後遺症を呈した 2 症例 (症例 6, 14) を除き, 平均 3.3 ± 1.4 歳で心内修復術を施行され, β

Table 2 Demographic characteristics of cases with hypoglycemia: all subjects took carteolol and became symptomatic early in the morning.

Case	Sex	G.A.	Birth weight	Age (Mo)	Bw (kg)	Kaup	Min PG	LOC	seizure	Other symptom	Trigger	Chromosomal analysis
1	M	39	2,765	7	8.1	18.0	19	+	+	hypothermia	unknown	
2	M	39	2,520	14	7.3	14.7	3	+	+		ordered fasting	
3	F	41	2,700	43	12.0	13.8	23	+	+		AGE	
4	M	38	3,152	14	9.3	16.8	17	+	+	hypothermia	Cold	
5	M	39	3,192	27	12.6	17.0	15	+	+		AGE	
6	M	40	2,696	12	7.2	15.3	38	+	+	sweating	Cold	
7	F	41	3,230	22	10.9	17.0	13	+	+	hypothermia	Cold	
8	F	39	3,046	29	10.7	15.9	33	+	+	sweating	fast	22q11.2 deletion
9	F	34	1,282	33	10.1	14.2	25	+	+		fast	
10	M	40	2,984	25	9.5	14.8	20	+	+	hypothermia	AGE	22q11.2 deletion
11	F	39	2,735	59	14.1	15.0	25	+	+		AGE	22q11.2 deletion
12	F	39	2,732	30	11.2	15.7	35	+	+		ordered fasting	
13	M	40	3,058	32	9.8	15.3	50	+	+		AGE	16q12.1 deletion
14	M	40	2,636	21	9.6	13.5	29	+	+	tachypnea	AGE	
15	F	38	2,932	50	10.0	11.9	48	+	+		Cold	22q11.2 deletion
16	M	37	2,405	16	7.8	14.3	19	+	+	hypothermia	unknown	22q11.2 deletion

Abbreviations: G.A. = gestational age, Birth weight (gram), Mo= month, Bw= body weight, kg= kilogram, Kaup= Kaup index: $Bw (g) \times 10/Ht(cm)^2$, Min PG= minimum plasma glucose, LOC= loss of consciousness, M= male, F= female, AGE = acute gastroenterocolitis.

Table 3 Comparison of characteristics between the groups: 1, 2) $\beta + H$ was lower the presence of anoxic spell without administration significantly¹⁾ and with administration than $\beta + E$ ²⁾. 3) $\beta + H$ was significantly higher SpO_2 than $\beta + E$.

	$\beta +$		P
	H	E	
Number	16	198	
Sex (Male / Female)	9 / 7	99 / 99	0.41
Gestational ages (weeks)	38.9 ± 1.7	38.6 ± 1.7	0.37
Birth weight (g)	$2,754.1 \pm 462.1$	$2,911.7 \pm 516.3$	0.24
Chromosomal analysis (n)	21tri;0, 22qdel;5, other;1	21tri;24, 22qdel;8, other;7	0.09
Other features (n)	2	12	0.28
Combined medicine (n)	5	41	0.25
Starting date of administration (months)	2.5 (0 ~ 42.0)	4.0 (0 ~ 54)	0.50
End date of administration (months)	36.0 (12 ~ 149.0)	30.0 (2 ~ 324)	0.45
Month of onset	27.1 ± 14.2	26.8 ± 21.2	0.95
Dose (mg/kg/day)	0.25 ± 0.04	0.25 ± 0.06	0.94
Presence of anoxic spell without administration (n)	1	54	0.05 ¹⁾
Presence of anoxic spell with administration (n)	2	57	0.13 ²⁾
Kaup index	15.2 ± 1.5	15.7 ± 1.5	0.23
BNP (pg/ml)	18.7 (7.4 ~ 56.2)	19.0 (2.6 ~ 88.0)	0.78
SpO_2 (%)	86.4 ± 7.6	81.6 ± 9.0	0.04 ³⁾

Abbreviations: $\beta +$ = patients treated with beta-blocker, H= hypoglycemia, E= euglycemia, 21tri= Trisomy 21, 22qdel= 22q11.2deletion.

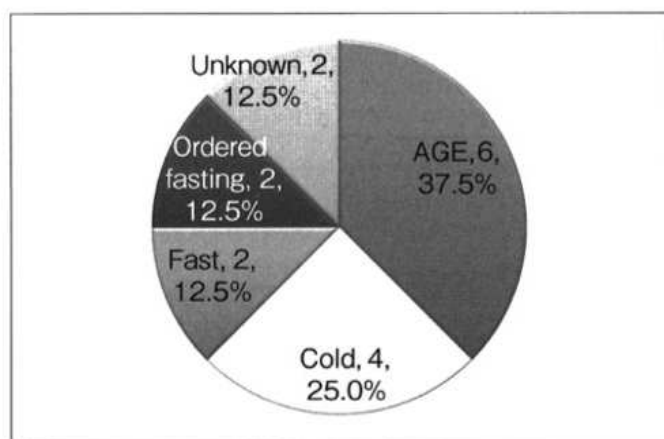


Fig. 1 Distribution of triggers for hypoglycemia: (inducer, number of patients, percentage) Most cases had poor oral intake.

遮断薬を服用中止となった。以降は低血糖症状を呈することなく、経過良好である。

考 察

本検討では、乳幼児期のファロー四徴症における低血糖とβ遮断薬服用を検討し、16例に低血糖発症者を認め、β遮断薬服用群の7.5%を占めた。β遮断薬の有害事象として、低血糖は数例の報告だけであり、添付文書では頻度を0.1%以下もしくは不明と記載されている。本検討の結果は、乳幼児期に多く認められるケトン性低血糖症(発症頻度3.9人対10万人)²⁰⁾や、一般的なβ遮断薬服用による低血糖発症頻度(上述)と比較しても高率であった。

1. ファロー四徴症における低血糖発症の危険因子について

これまで乳幼児における低血糖の危険因子として、未熟児²¹⁾、やせ型²²⁾、経口摂取不良状態²²⁾などが報告され、器質的疾患としてインスリンやスルフォニルウレア剤(SU剤)使用している糖尿病患者¹³⁻¹⁵⁾、チアノーゼ性心疾患^{23,24)}、重度心不全^{23,25)}とされている。

本検討では、β遮断薬を服用していないTOFβ-群やPA群では低血糖発症は認められず、TOFβ+群のみに低血糖発症を認めた。TOFβ+群で行ったコンディショナル・ロジスティック回帰分析では、低血糖における既知の増悪因子で有意差を認めたものではなく、β遮断薬の用量・服用期間・累積服用量の影響も認められなかった。服用前の無酸素発作頻度と酸素飽和度に有意差が認められたが(Table 3)、コンディショナル・ロジスティック回帰分析では、これら因子のリスク上昇は認められず(Table 4)、β遮断薬服用のみが低血糖へ影響を与えていた。

低血糖の症例は、乳幼児期に感染などを契機に経口摂取不良の状態を示していた。特に乳幼児期は感染に伴う経口摂取不良状態に至る機会も多く、低血糖症状を引き起こしやすいと考えられた。特に22q11.2欠失症候群や21トリソミーは易感染性を示すことが知られるが、コンディショナル・ロジスティック回帰分析では有意差を認めなかった(Table 4)。

心疾患に関しては、肺動脈閉鎖を含むファロー四徴症を対象とした検討であり、低血糖との関連性を評価することはできなかった。

心不全では糖代謝酵素の機能は維持されているが、経口摂取不良や循環不全、うっ血性肝障害の進行から肝臓のグリコーゲンの貯蓄量低下を来し、低血糖を来すと報告されている^{23,25)}。今回の検討からTOFβ+H群では心不全症状は認められず、BNPも高値のものではなく、関連性は認められなかった(Table 3, 4)。

低酸素血症では循環不全に伴う組織内の低酸素血症が肝臓における糖代謝を障害し、低血糖を来すと報告されている²⁵⁾。一方で、低酸素血症ではインスリン感受性の低下を来すともされている²³⁾。本検討ではTOFβ+H群はTOFβ+E群よりも酸素飽和度は有意に高かった(Table 3)が、コンディショナル・ロジスティック回帰分析では酸素飽和度の低血糖へのリスクの上昇は認められなかった(Table 4)。

やせ型の体格は、ケトン性低血糖症では危険因子とされ²²⁾、低血糖を来す素因であると考えられている。本検討では、TOFβ+H群は標準化身長 -1.57 ± 0.95 S.D.、標準化体重 -1.32 ± 0.96 S.D.と小柄の傾向であり、Kaup指数 15.2 ± 1.5 と軽度やせ型を示していた。しかし、TOFβ+E群もKaup指数 15.7 ± 1.5 と軽度やせ型を示し、有意差は認めなかった($p=0.23$)。Kaup指数16未満を基準としたコンディショナル・ロジスティック回帰分析でも有意差は認めなかった(Table 4)。

2. β遮断薬による低血糖出現の機序について

一般的に血糖維持機構は、肝臓・筋肉・脂肪細胞を対象にインスリン・グルカゴンといったホルモンと、肝臓に貯蓄されているグリコーゲン、筋肉や脂肪細胞から供給される基質(アラニン、脂肪酸、グリセロール)を分解する酵素が複雑に関与している²⁶⁾。特に、インスリンは血糖・アミノ酸・脂肪酸の筋肉・脂肪細胞への取り込みを亢進させ、血糖値を低下させる。グルカゴンは各基質を利用し、肝臓内で糖新生・解糖を促すことで血糖維持に関わっている^{22,26,27)}。

低血糖時は、まずインスリン分泌が低下し、グルカゴンが増加する。次にカテコラミンが増加し、グリコーゲン分解の促進と動悸・冷汗といった低血糖症

Table 4 Risk factors for hypoglycemia in the TOF 214 cases received beta-blocker determined by conditional logistic analysis. We defined low birth weight as <2.5 kg, "Others" as chromosomal disorders and other features except trisomy 21 and 22q11.2 deletion, and a low Kaup index of <16.

Variable	Univariable Analysis			Multivariable Analysis		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Male	0.54	0.17-1.67	0.281			
Birth weight (g)	1.00	0.99-1.00	0.682			
Low birth weight (g)	1.44	0.44-4.76	0.548	1.11	0.30-4.14	0.869
Trisomy 21	1.65	0.34-8.02	0.533	1.99	0.38-9.96	0.403
22q11.2 deletion	3.96	0.70-22.46	0.120	4.41	0.68-28.49	0.119
Others	1.42	0.34-5.89	0.631			
Starting date of administration (month)	1.00	0.94-1.05	0.877			
The term of administration (months)	1.03	0.96-1.11	0.377			
Dose (mg/kg/day)	0.13	0.00-4261	0.699			
The accumulated dosage (mg/kg)	1.06	0.83-1.36	0.651			
Anoxic spell without administration	0.21	0.02-1.77	0.150			
Kaup index	0.81	0.55-1.20	0.299			
Low Kaup index	1.88	0.56-6.32	0.309	1.90	0.54-6.68	0.316
BNP (pg/ml)	0.99	0.96-1.03	0.671			
SpO2 (%)	1.04	0.97-1.12	0.241			

Abbreviations: OR= odds ratio, 95% CI= 95% confidence interval

状を出現させる²²⁾。数時間にわたり症状が遷延した場合には、成長ホルモン・ステロイドホルモンが作用し、カテコラミン作用を増強し血糖値が維持される²⁶⁾。つまり、カテコラミンは血糖維持機構にとって、重要な制御機構として働いている (Fig. 2)²⁷⁾。

小児期の低血糖はケトン性低血糖症であることが多く、内分泌疾患を除いた低血糖症の 1/4 を占め、頻度は 3.9 人対 10 万人とされている²⁰⁾。ケトン性低血糖症はやせ型に多いことが知られているが、近年になり絶食時のカテコラミン応答と、筋肉のアラニン放出が不良であることが報告された^{22, 28, 29)}。ケトン性低血糖症においてもカテコラミンは、血糖維持の重要な制御機構として働いている。

β 遮断薬はカテコラミンの低血糖症状を隠蔽し、glucose-6-phosphatase やインスリン・グルカゴンを抑制することで、低血糖を生じさせると報告されている³⁰⁻³³⁾。これまで carteolol^{12, 14, 24)}、propranolol⁵⁻¹⁰⁾、atenolol¹¹⁾、carvedilol³⁴⁾などの各世代の β 遮断薬による低血糖の出現が報告されたが、 β_1 選択性や内因性カテコラミン刺激作用、 α 遮断作用の有無による各世代間の危険度についての結論は出ていない^{2, 3, 35-39)}。本検討では carteolol 以外の β 遮断薬による低血糖を呈した症例は認められなかったが、carteolol が全体の 97% と極端に偏っており、他の薬剤よりも危険度が高いとは結論づけられないと考えら

れた。また、本検討では服用量、開始時期、服用終了時期に関して 2 群間で差は認められず、低血糖への影響は同定できなかった (Table 3)。

本検討の結果から β 遮断薬服用群の低血糖発症頻度が高い理由は、乳幼児期に感染などを契機に経口摂取不良状態にあるものが、 β 遮断薬を服用することにより、カテコラミンを中心とする血糖維持機構が不活化し、低血糖を発症したと推察された。

3. 乳幼児における β 遮断薬投与の注意点

乳幼児へ β 遮断薬を投与する際には、低血糖の予防策として①ケトン性低血糖症と同様に長期飢餓を避け、②経口摂取不良状態では高炭水化物・蛋白食を頻回に摂取し、③検査により絶食期間を要する場合は夜間から点滴による糖分補給を行うことが必要と考えられる。また、このような児で痙攣や意識障害を認めた場合は、血糖測定が必要である。

本検討の限界は、低血糖発症者が 16 例と少数で、全例が TOF $\beta+$ 群で認められたが、TOF $\beta-$ 群や PA 群で低血糖発症者が認められていた可能性は否定できない。また、染色体異常や低体格などが低血糖に与える影響も明らかではなかった。単独施設における検討であり、今後対象を増やすことで明らかになる可能性があると考えられた。

近年、ファロー四徴症に対する心内修復術は乳児期

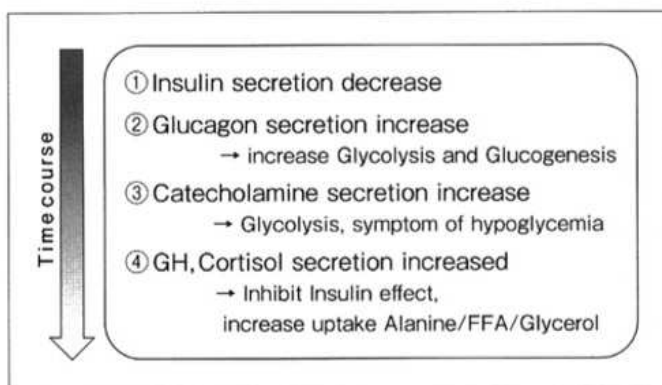


Fig. 2 Hormonal dynamics at hypoglycemia^{22,26,27}.
When one develops hypoglycemia, ① and ② are exercise by a minute unit. At the time of the protraction ③ is exercise by a unit for several hours, and ④ is behind ③ several hours.
Abbreviation: GH = growth hormone

後半に早まる傾向にあるが、生後6ヵ月以内の心内修復術は成績が不良との報告⁴⁰⁾がある。無酸素発作は生後6ヵ月以内に発症することが多いため、当センターでは β 遮断薬の予防投与を行っている。一方 carvedilol などの β 遮断薬は、乳幼児の心不全患者に対して使用される機会が増加してきている。乳幼児に対する β 遮断薬の使用の際には、低血糖の認識を高める必要があると考えられた。

結 論

無酸素発作予防に β 遮断薬を服用したファロー四徴症は306例中214例(69.9%)と大半を占め、この内低血糖は16例(7.5%)に認められた。低血糖発症者は全例が carteolol を服用していたが、本検討では carteolol 服用者が97%と大きく偏っており、他の薬剤よりも危険度が高いとは結論づけられなかった。 β 遮断薬服用者の低血糖は、感染などによる経口摂取不良を誘因に認められたが、その他の誘因は同定できなかった。一般的な乳幼児における低血糖頻度と比較し、 β 遮断薬服用者は頻度が明らかに高く、低血糖の危険因子であると考えられた。

【参考文献】

- 1) Cruickshank JM: Beta-blockers and heart failure. *Indian Heart J* 2010; **62**: 101-110
- 2) Deedwania P: Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with diabetes mellitus or the cardiometabolic syndrome: benefits of vasodilating beta-blockers. *J Clin Hypertens* 2011; **13**: 52-59
- 3) Fonseca VA: Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin* 2010; **26**: 615-629
- 4) Bush GH, Steward DJ: Severe hypoglycaemia associated with preoperative fasting and intraoperative propranolol. A case report and discussion. *Paediatr Anaesth* 1996; **6**: 415-417
- 5) Chavez H, Ozolins D, Losek JD: Hypoglycemia and propranolol in pediatric behavioral disorders. *Pediatrics* 1999; **103**: 1290-1292
- 6) Hussain T, Greenhalgh K, McLeod KA: Hypoglycaemic syncope in children secondary to beta-blockers. *Arch Dis Child* 2009; **94**: 968-969
- 7) Kallen RJ, Mohler JH, Lin HL: Hypoglycemia: a complication of treatment of hypertension with propranolol. *Clin Pediatr* 1980; **19**: 567-568
- 8) McBride JT, McBride MC, Viles PH, et al: Hypoglycemia associated with propranolol. *Pediatrics* 1973; **51**: 1085-1087
- 9) Abramson EA, Arky RA, Woeber KA: Effects of propranolol on the hormonal and metabolic responses to insulin-induced hypoglycaemia. *Lancet* 1966; **24**: 1386-1388
- 10) Hesse B, Pedersen JT: Hypoglycemia after propranolol in children. *Acta Med Scand* 1973; **193**: 551-552
- 11) Darcie S, Leone CR, Calil VM, et al: Glycemia in newborns of hypertensive mothers according to maternal treatment. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004; **59**: 244-250
- 12) 須藤 章, 太田八千雄, 内田雅也, ほか: 塩酸 carteolol 服用中に低血糖によるけいれんをきたした3症例. *小児臨* 1998; **51**: 2335-2338
- 13) Thamer M, Ray NF, Taylor T: Association between antihypertensive drug use and hypoglycemia: a case-control study of diabetic users of insulin or sulfonylureas. *Clin Ther* 1999; **21**: 1387-1400
- 14) 山口彰則, 山谷利幸, 榎尾洋一, ほか: 糖尿病合併高血圧患者における塩酸カルテオロール徐放剤(ミケラン®LA)の降圧効果ならびに糖・脂質代謝に及ぼす影響. *Geriatr Med* 1992; **30**: 1213-1227
- 15) Infusino F, Pitocco D, Zaccardi F, et al: Low glucose blood levels are associated with abnormal cardiac sympathovagal balance in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; **14**: 203-207
- 16) Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, et al: Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000; **105**: 1141-1145
- 17) Whipple AO, Frantz VK: Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. *Ann Surg* 1935; **101**: 1299-1335
- 18) Moss and Adams' Heart Disease in infants, children, and Adolescents 7th edition. Lippincott Williams and Wilkins 58-59, 2008
- 19) 羽野卓三, 西尾一郎: β 遮断薬. *臨と研* 2001; **78**: 47-50
- 20) Daly LP, Osterhoudt KC, Weinzimer SA: Presenting features of idiopathic ketotic hypoglycemia. *J Emerg Med* 2003; **25**: 39-43
- 21) 内潟安子: 新生児低血糖症. *日臨* 2006; 別冊内分泌症候群Ⅲ: 181-185
- 22) 横田行史: 小児ケトン性低血糖. *日臨* 2006; 別冊内分泌症候群Ⅲ: 186-189

- 23) Hoshino A: Studies on carbohydrate metabolism in infants with congenital heart disease. Part I. Alteration of glucose and lactate metabolism in congenital heart disease. *Acta Paediatr Jpn* 1981; **23**: 162-171
- 24) 坂田耕一, 林 鐘声, 福持 裕, ほか: 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 -. *日小児会誌* 1991; **95**: 2616-2620
- 25) Benzing G 3rd, Schubert W, Sug G, et al: Simultaneous hypoglycemia and acute congestive heart failure. *Circulation* 1969; **40**: 209-216
- 26) 松尾宣武, 土屋 裕, 長 秀男: 低血糖. *小児科* 1982; **23**: 1359-1365
- 27) 佐々木秀行, 山崎 浩: 内分泌性低血糖症. *日臨* 2006; 別冊内分泌症候群Ⅲ: 211-214
- 28) Huidekoper HH, Duran M, Turkenburg M, et al: Fasting adaptation in idiopathic ketotic hypoglycemia: a mismatch between glucose production and demand. *Eur J Pediatr* 2008; **167**: 859-865
- 29) Pershad J, Monroe K, Atchison J: Childhood hypoglycemia in an urban emergency department: epidemiology and a diagnostic approach to the problem. *Pediatr Emerg Care* 1998; **14**: 268-271
- 30) Coker RH, Koyama Y, Denny JC, et al: Prevention of overt hypoglycemia during exercise: stimulation of endogenous glucose production independent of hepatic catecholamine action and changes in pancreatic hormone concentration. *Diabetics* 2002; **51**: 1310-1318
- 31) Rizza RA, Cryer PE, Haymond MW, et al: Adrenergic mechanisms of catecholamine action on glucose homeostasis in man. *Metabolism* 1980; **29**: 1155-1163
- 32) Cersosimo E, Zaitseva IN, Ajmal M: Effects of beta-adrenergic blockade on hepatic and renal glucose production during hypoglycemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 1998; **275**: E792-E797
- 33) Zderic TW, Schenk S, Davidson CJ, et al: Manipulation of dietary carbohydrate and muscle glycogen affects glucose uptake during exercise when fat oxidation is impaired by beta-adrenergic blockade. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; **287**: E1195-E1201
- 34) 清水美妃子, 中西敏雄, 山村英司, ほか: 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. *日小児循環器会誌* 2004; **20**: 432-436
- 35) 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
- 36) 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**: 955-959
- 37) 河西浩一, 内田 茂, 川島紘一郎: インスリン誘発性低血糖における糖代謝および心血管系応答におよぼす β 遮断薬の影響. *臨医薬* 1987; **3**: 1123-1134
- 38) 河西浩一, 内田 茂, 川島紘一郎: アテノロールとカルテオロールのインスリン誘発性低血糖による影響. - 症状と低血糖著明例の検討 -. *臨医薬* 1987; **3**: 1135-1142
- 39) Ehmer B, Van der Does R, Rudolf J: Influence of carvedilol on blood glucose and glycohaemoglobin A1 in non-insulin-dependent diabetics. *Drugs* 1988; **36**: 136-140
- 40) Masuda M, Kado H, Kajihara N, et al: Early and late results of total correction of congenital cardiac anomalies in infancy. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; **49**: 497-503