

小児科の立場

佐地 勉* 松尾準雄*

小児科領域においても今だ Digitalis は重要な役割を占めているが、本稿では現時点での適応範囲、問題点およびその有用性について述べる。

1. 一般的な使用目的

小児においても使用目的の基本は

- 1) 心不全患児に対し心拍出量の増加を期待する場合
- 2) 特に上室性の頻脈性不整脈に対する抗不整脈剤としての作用を期待する場合

の2つで成人領域と大きな差はない¹⁾。

Digitalis の本質的な作用機序については心臓生理学的にも今だ不明な点が多く残されているが、その詳細は他の章を参照して頂き、ここでは種々の状態における臨床的効果と問題点につき検討を加えることとする。

2. 小児科領域で使用される Digitalis

小児では即効性で、排泄の早い Digoxin が1960年代から用いられており今日ではDigitoxinが用いられることは殆どない。Digoxin を用いることにより、投与が不十分な場合や過量投与の場合にも、control がし易い。Digitalis の血中生物学的半減期は約34-36時間であり、血漿蛋白結合率は25%、腸肝循環は6.8%で Digitoxin に比べ少ない。血中では大部分の Digoxin が遊離 Digoxin として存在する。消化管における Digoxin の吸収率は新生児52-79% (平均72%)、成人では60-85%とされ、それ以下とする報告も見られている。一般的なDigoxin の経口使用量は

以下に示す如くである²⁾。

	ジギ化量	維持量
未熟児	0.03-0.035 mg/kg	0.005-0.01 mg/kg
成熟児	0.03-0.05 mg/kg	0.01 mg/kg
～2歳	0.05-0.06 mg/kg	0.01-0.015 mg/kg
2歳～	0.04-0.05 mg/kg	0.01-0.015 mg/kg

静脈内投与はこの量の75%とし、年長児では2mgを越えない。投与時間は個々の症例により若干異なるが、急速飽和はまずジギ化量の、1/2を最初に投与し、その6-8時間後に1/4量を、残りの1/4をその次の6-8時間後に投与する。維持量はその12時間後より、1日量を分2として投与する。成人に比べ体重当たりの使用量が多いことに注意する。急速飽和が必要でない場合は経口飽和量を4等分し48時間で飽和する。

臨床的にジギタリス投与の効果判定は乳児では呼吸数や呼吸困難の軽減、脈拍数の安定、末梢脈拍の性状の好転、これに続く哺乳力の増加などによって判定し得る。

3. Digitalis の適応範囲と問題点

1. 心不全

Digitalis は低拍出性心不全症例には極めて有効である。そして心筋の器質的障害が高度でない状態に適応がある。貧血、甲状腺機能亢進、動脈硬化などの高心拍出性心不全、低酸素症によるものに対しての効果は定かではない。また、原発性肺高血圧症、肺性心、Eisenmenger 症候群などや、shock や tamponade, shock を合併した心不全、心外膜炎、収縮性心外膜炎、などへの効果も不定である。対象となる心不全の原因としては、

- 1) 種々の先天性心疾患、特に容積負荷を来す

*東邦大学小児科学教室

表1 小児科領域における Digitalis の適応

I. 心不全
1) 各種の先天性心疾患
2) 弁膜疾患
3) 冠動脈奇形, 川崎病後遺症としての冠動脈疾患
4) 心筋症, 心筋炎などの心筋疾患
5) 高血圧性心疾患
II. 不整脈
心房細動, 心房粗動, 発作性上室性頻拍症
III. 適応が考えられるが効果が不定である特殊な状態
肺性心
未熟児の動脈管開存症の第一選択
母体内での不整脈
Anthracycline 系抗癌剤による心筋障害の予防
手術後の洞性頻脈
循環血液量の過剰状態

疾患

- 2) 弁膜疾患
- 3) 心筋疾患 (心筋症, 心筋炎)
- 4) 冠動脈疾患
- 5) 高血圧
- 6) その他の疾患による鬱血性心不全

が挙げられる。

短絡性先天性心疾患に対する使用は殆どが適用となるが, 初期の成績では左-右短絡性心疾患の60%に効果があるとされていたが, 1979年 Whiteらは VSD においては contractility は正常であり, かえって Digoxin の持つ, 血管平滑筋の収縮や, 迷走神経緊張の亢進, カテコラミンの blockade などの non inotropic action の障害があり, 再考すべきであると報告した³⁾。しかし, 2か月後 Berman らは21例の鬱血性心不全を持った VSD を Digoxin のみで治療し2か月後には12人が臨床的に改善を見たが, 心エコー図上 inotropic な効果を認めたものは6例にすぎなかったと報告し⁴⁾, 治療前にはどの患者に効果があるかは判断し得ないと述べた。現時点においても VSD に伴う心不全では cotractility は低下していないとの意見が強いようである。標準的治療法として, 左-右短絡性心疾患において煩用されているが, その効用と安全性を十分に検討した上で, 使用されるべきであると考えられるが, その後の研究成績は得られていない。また新生児の心筋は成人のそれとは異なった反応性を示し, Digitalis

に対する生理的反応は年齢依存性の相違があることを念頭において投与量を決定すべきである。その他ファロー四徴症を代表とす肺動脈狭窄を伴う特殊な疾患, 例えば三尖弁閉鎖, 両大血管右室起始症, 大血管転位などの血管の位置異常に肺動脈狭窄を伴う患者では低酸素血症を来す可能性があり, 明らかな心不全症状を認める以外は投与は勧められない。またチアノーゼ性心疾患に対しては反応性が悪いとされている。

弁膜疾患では成人と同様の適応があるが, 先天性僧帽弁狭窄, 三尖弁狭窄では適用としていない。また僧帽弁閉鎖不全に伴う急性心不全では特に乳幼児において急性肺水腫に陥り易く Digoxin と共に利尿剤の効果を期待する場合が少なくない。心筋疾患においては特に小児科においても肥大型閉塞性心筋症 HOCM, 特発性肥厚性大動脈弁下狭窄 IHSS に対しては, 左室流出路狭窄, 拡張不全などの病態から考え禁忌であり使用されない。しかし鬱血性心不全を呈し AF を合併した症例に対しては適応がある。その他の拡張型心筋症 DCM, 特殊な心筋症に伴う心不全例には有効である。DCM に対しては Digoxin と利尿剤の併用が最も有効とされているが感受性の亢進があり個々の症例で注意して使用する。また血中濃度正常例でも中毒症状を来すことが知られており, 治療域が狭いので注意を要する。Anthracyclin 系抗癌剤に伴う心筋障害では慢性心毒性としての心筋症と, 投与直後からの急性心毒性に対する予防効果としての使用が考慮された。しかし Anthracyclin 系抗癌剤と Digoxin に対するreceptor を同一と考え予防的に投与した報告が見られるが, 効果は不十分のようである⁵⁾。

炎症性病変や変性病変が強い場合には中毒域値が低下していることがあり, 特に急性心筋炎の急性期には, 不整脈の危険性が高く一般的には使用されない。心不全の強い例では投与量を1/2-1/3に減量し使用することが考えられている。小児科においても心筋障害の程度が強い場合には個々の症例での感受性を念頭において注意深く使用されているのが現状である。

肺性心に対する効果についての評価は様々である⁶⁾。一般的には治療効果はあまりなく副作用の発現頻度が高いことが考えられている。つまり強心配糖体を使用する場合には, 肺血管, 気管支平

滑筋へおよぼす影響について十分に配慮することが必要である。血管の収縮作用については、従来から知られており、冠動脈>体血管>肺血管の順に収縮力が強いという報告もみられ⁷⁾、また気道平滑筋の収縮作用も有るようで、肺性心の治療には不利益な点が多い。しかし成人における経過の長い慢性の多様な肺疾患による肺性心と異なり上気道閉塞や肺外性因子による肺性心の頻度が小児では比較的多く、これらの肺性心に伴う心不全には効果があると考えられる。原発性肺高血圧、左-右短絡性心疾患に伴う Eisenmenger 症候群に対しては原則的には用いられない。

冠動脈疾患においては小児での使用頻度は少ないが、先天性冠動脈奇形や、川崎病冠動脈瘤の後遺症に伴う心機能不全状態には使用される。しかし成人と同様、急性心筋梗塞 AMI で shock を伴う場合は Digitalis の効果は少なく、shock を伴わない AMI で心不全を認める症例には効果が期待出来る。利尿剤によっても左室拡張期圧が高い場合には考慮されるが他の catecholamin や血管拡張剤による治療が優先されよう。

高血圧については小児では腎性高血圧の頻度が高く、また左室心筋の機能低下を来すことは少な

いため Digitalis を使用する症例は僅かである。

その他の疾患での使用

先天性心疾患の根治手術前後の使用が問題となろう。Digitalis の飽和は手術終了時における心機能を改善する可能性があると考えられている。体外循環を行なっている間も組織中濃度は変化しない事が示されている。原則的に中止すると管理が難しくなると考えられる症例では継続し、それ以外は一日前から中止とする。開心術中や徐細動によって感受性が亢進すると言われている。詳細は心臓外科の章に譲る⁸⁾。

他の問題点として血中 Digoxin 様物質が挙げられる。1976年 Besch⁹⁾ らの報告を最初に、その後 Valdes らが羊水¹⁰⁾、臍帯血中の Digoxin および Digitoxin-like immunoreactive substance が母子共に Digoxin 投与を受けていない新生児血清および羊水中に存在することを報告した。これらは胎児胎盤系由来の内因性物質の可能性が高く、既に胎児期より産生されていると考えられているが、心負荷、心筋肥大の血清中にも認められている。これらの物質は functional sodium excretion に関与しているが、投与量に細心の注意を要する未熟児、新生児領域の使用に際して血中濃度

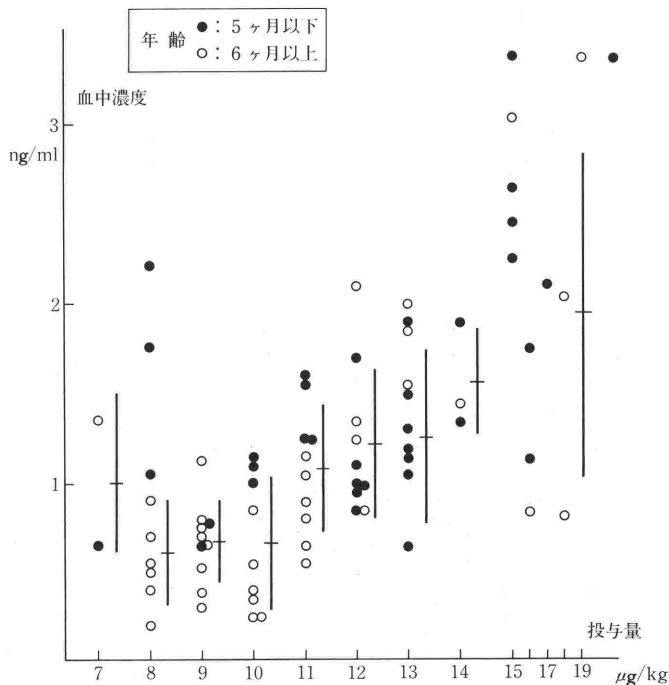


図1 Digoxin 投与量と血中濃度

の測定に影響するため、今後の検討が待たれるところである。

新生児、未熟児領域の使用は、腎機能の未熟性、排泄が充分でないこと、半減期が延長していることなど、投与量を少なくする必要性が知られているが、一方では Digitalis に対する心筋の抵抗性が高いと言われており、高い血中濃度を推奨する報告もある。また投与方法としては、静注による一過性の急激な血中濃度の上昇による不整脈が問題となり、30分～60分かけての点滴静注も勧められている。一般的には体重が小さく、在胎週数が短い程、血中濃度が高くなる傾向があり Pinsky らは特に32週未満では $4.97 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$ 、32週以上では $2.53 \pm 0.34 \text{ ng/ml}$ (0.03 mg/kg のジギ化量の飽和後) だったと報告し 0.02 mg/kg ではその後の血中濃度の有意差はなかったことから 0.02 mg/kg の飽和を勧めている¹¹⁾。また未熟児の T1/2は $61.1 \pm 5.4 \text{ hr}$ と成熟児 $34.4 \pm 2.9 \text{ hr}$ に比し長い。そして未熟児に伴う動脈管開存の心不全に対しては、利尿剤、水制限を第一とし Digitalis の使用はその後の心不全の程度により決定される。乳幼児における体重あたりの投与量 ($\mu\text{g/kg}$) と血中濃度の関係を図1に示した。

2. 上室性頻拍性不整脈¹²⁾

心房細動、心房粗動、発作性上室性頻拍症が含まれる。Digitalis の電気生理学的作用としては $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase の抑制作用が密接に関与している。心筋に対する効果は age-dependent であり、乳幼児では、感受性が低下していると考えられている。また若年の犬や豚では $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase の活性が高いと言う報告もある。また分布容積が大きいことも抵抗性が高いもう一つの理由となっている。小児では血中濃度を $12 - 20 \text{ ng/ml}$ に保つことにより殆どの不整脈に対して効果がある。Digitalis の効果の一つは心筋に体する直接的な作用と、もう一つは間接的な作用である。それは1) 洞調律の減少、2) 洞房伝導時間は延長し、心房内伝導は改善する。3) 心房内線維に対しては間接的な副交感神経を介する働きである。つまり静止膜電位が増加し action potential duration と effective refractory period は減少する。4) 房室結節伝導は遅延し過分極過程は延長する。また Kent 束の過分極過程を短縮させ、副伝導路を伴う AF には Digitalis は心室の反応頻度が増加

するため危険であると言われている¹²⁾。

1) 心房粗動

Digitalis は心不全の有無に拘らず心房粗動に対して最も有用な薬剤であるが他に propranolol, quinidine, procainamide なども使用される。注意するのは quinidine は十分にジギ化され、心室 rate が充分に control されるまでは使用すべきではないということである。心房粗動が洞調律に戻った後は、少なくとも1年は予防的に Digoxin を投与している。

WPW に伴う心房粗動には quinidine + propranolol が有効で且つ安全であるとされ、Digitalis は使用されないことが多い。Digoxin による治療にもかかわらず心房粗動が持続する場合においても A-V block の程度は増加し急激な心室頻拍の状態は防ぎ得る事が多い。

2) 心房細動

急性の心房細動と慢性のものでは若干治療法が異なる。早い心室拍動を伴うものでは、直ちに Digitalis の飽和ないしは直流除細動が必要であろう。慢性の心房細動には Digoxin が選択となる。これにより房室伝導は遅延し心室拍数が減少し、洞調律へと復帰する。wide QRS を伴う早期興奮症候群に発生した心房細動には Digoxin は避けるべきである。そのような場合には quinidine と propranolol による治療を選択している。

3) 発作性上室性頻拍症 PSVT

PSVT のなかで Digitalis は

- i) Autonomic ectopic atrial tachycardia
- ii) Autonomic nonreciprocating A-V junctional tachycardia
- iii) Sino-atria reentrant tachycardia
- iv) A-V nodal reentry tachycardia

に対しては効果がある。

異常な房室伝導 1) accessory bypass tract (WPW syndrome) 2) enhanced A-V conduction (LGL syndrome) に伴う場合には、digitalis は A-V nodal conduction を抑制する一方で bypass tract の refractory period を短縮させ頻脈を増悪させるため1)で wide QRS の時には使用しない。

Garson らは¹³⁾ 217例の PSVT の follow-up について観察し、短期間の治療では digoxin は84例中57例に効果があり、WPW syndrome に伴うも

表2 Digoxin の作用 (文献¹²⁾)

	atria	AV node (ventricle ↑)
automaticity	↓	
membrane responsiveness	↑	↓
conduction velocity	↓	↓
effective refractory period	↑	↑
action potential duration		↓
P-R interval		↑
QRS duration		→
Q-T interval		↓
Blood pressure		↑
Cardiac output		↑
LVEDP		→

のでは96%, 伴わないものでは59%であったと報告した。そして全く再発をみなかったものは17%と少ない事を指摘した。しかるに急性期には digitalis ないしは verapamil, diltiazem, adenosine, phenylephrine など使用し, 慢性期には digoxin, quinidine, propranolol, を併用することが多い。新生児領域で既に注目されている事実として, 胎児の PSVT に対する母体への digoxin 投与による効果が挙げられる。Newburger らの¹⁴⁾ 37例の胎児 PSVT の review によれば38%は分娩直後に自然消失し, 他の殆どは digitalization によって消失している。そして2例で母体に digoxin を投与したが血中濃度が低かったため効果がなかったと報告した。既に母体への propranolol による胎児治療の成功例の報告はあるが, 致死的な副作用や心不全の危険性があるため, 使用は控えられている。

digoxin は能動的拡散によって胎盤を通過することが考えられており, 今後検討が待たれるところである。

最後に digoxin の電気生理学的, 循環動態的な作用を表2に挙げた。

ある一面では古典的に使用されているところもあるかもしれないが, 小児に於いても成人における対象疾患と概ね同様な使用範囲と考えてよい。特有な感受性, 抵抗性, 吸収, 排泄, 分布容積の違い, また個々の症例での重症度, 心筋障害の程度, 併用薬剤との相互作用などを十分に熟知した上での治療の確立と¹⁵⁾, 未解決の分野での研究成果が期待されるところである。

文 献

- 1) Shirkey, H. C.: Pediatric Therapy, CB Mosby Company. St. Louis, Tronto, London, p. 695-697, 1980.
- 2) Goodman, L. S., Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan Publishing Co., Inc. p. 653-679, 1975.
- 3) White, R. D., Lietman, P. S.: Commentary: A reappraisal of digitalis for infant with left-to-right shunt and heart failure. J. Pediatr., 92:867-870, 1978.
- 4) Berman, W., Yabek, S. M., Dillon, T., Niland C., Corlew, S., and Christensen, D.: Effect of dogoxin in infants with a congested circulatory state due to a ventricular septal defect. N. Engl L. Med., 308:363-366, 1983.
- 5) Henderson, C.: Annotations: Adriamycin cardiotoxicity. Am Heart J., 99:671-674, 1980.
- 6) Banm, G. L., Dock, M. M., Blum, A., Kaupe, A. and Carballo, J.: Facors involved in digitalis sensitivity in chronic pulmonary insufficiency. Am Heart J., 57:460, 1959.
- 7) Vather, S. F., Higgins, C. B., Franklin, D. and Erawnwald, E.: Effects of a digitalis glycosides on coronary snd systemic dy namics in conscious dog, Circ Res., 28:470, 1971.
- 8) Burman, S. O.: The prophylactic use of digitalis before thoracotomy Ann. Thorac. Surg. 14:359, 1972.
- 9) Besch, H. R., Heffered, S., Lake, M., Hurwita, R. and Watanabe, A. M.: False elevation of apparent digoxin levels in plasma of premature infants. Clin Chem., 22:1168, 1976.
- 10) Valdes, R., Graves, S. W., Broun, B. A. and Landt, M.: Endogenous substance in new born infants causing false positive digoxin measurement. J. Pediatr., 102:947, 1983.
- 11) Pinsky, W. W., Jacobsen, J. R., Gillette, P. C., Adams, J., Monroe, L., McNamara, D. G.: Dosage of digoxin in premature infants. J. Pediatr., 96:639-642, 1979.
- 12) Robert, N. K., Gelband, H.: Cardiac arrhythmias in the neonate, infantn and child. Appleton-Centry Crofts, Norwalk, Conneticut. p. 105-146, 1983.
- 13) Garson, A. Jr. and Gillette, P. C. and McNamara, D. G.: Supreventricular tachycardia in children: Clinical features, responce to treatment, and long-term follow-up in 217 patients. J. Pediatr., 98:875-882, 1981.
- 14) Newburger, J. W. and Keane, J. F.: Intrautrine supraventricular tachycardia. J. Pediatr., 95:780-786, 1979.
- 15) Bendayan, R. and McKenzie, M. W.: Digoxin pharmacokinetics and dosaga requirements in pediatric patients. Clinical Pharmacy, 2:224-235, 1983.