



## 〔症例〕 洞不全症候群の重症心身障害児に対する シロスタゾール投与の経験

松井拓也<sup>1)</sup> 安川久美<sup>1)</sup> 本田隆文<sup>1)</sup>  
濱田洋通<sup>2)</sup> 高梨潤一<sup>2)</sup>

(2020年6月29日受付, 2021年2月12日受理, 2021年6月10日公表)

### 要 旨

長期療養施設に入院中の14歳の重症心身障害児が下血精査目的に入院した。全身麻酔下に下部消化管内視鏡検査を施行時、蘇生を要する洞停止を来した。小児集中治療室に入室しモニタリングを行ったが、7-8秒間の洞停止を繰り返すため入室2日目より経皮ペーシングを行い、入室5日目に一時的ペーシングカテーテルを挿入して循環を維持した。諸検査を行い消化管には出血源はなく、ビタミンK投与によって出血は軽快した。10秒を超える洞停止を繰り返すため恒久的ペースメーカ植込みを考慮したが、本児が重症心身障害児であり、治療の侵襲度や長期療養施設における管理が困難であることから陽性変時作用を持つシロスタゾール内服治療を選択した。内服前後では、平均心拍数の増加、心電図で最大RR間隔の短縮が認められ、一時的ペーシングから離脱しペースメーカ植込みを回避できた。また、頻脈や期外収縮の増加、再下血を含めた出血などの有害事象も生じなかった。

小児の洞不全症候群に対する薬物治療として、シロスタゾールは安全に使用できペースメーカ植込み回避に有効な選択肢となりうるが、長期的な効果や安全性については今後の観察と症例の蓄積が必要である。

**Key words:** 洞不全症候群, シロスタゾール, 重症心身障害児

### I. 緒 言

小児において徐脈性不整脈は、洞不全症候群と房室ブロックに大別される。原因として、母体由来の移行抗体（抗SS-A抗体、抗SS-B抗体）、遺伝子異常などの先天性と、心疾患術後や迷走神経

性、急性心筋炎などの後天性がある[1]。これらに伴う房室ブロックはよく経験されるが、洞不全症候群に遭遇する機会は少ない。

失神、痙攣、めまいなどの症状がある洞不全症候群はペースメーカ植込みの適応となるが、無症状の場合には相対適応となり症例ごとの判断が必

<sup>1)</sup> 東京女子医科大学八千代医療センター小児集中治療科

<sup>2)</sup> 東京女子医科大学八千代医療センター小児科

Takuya Matsui<sup>1)</sup>, Kumi Yasukawa<sup>1)</sup>, Takafumi Honda<sup>1)</sup>, Hiromichi Hamada<sup>2)</sup>, and Jun-ichi Takanashi<sup>2)</sup>. Cilostazol for a child with severe motor and intellectual disabilities and sick sinus syndrome.

<sup>1)</sup> Department of Pediatric Critical Care Medicine, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Yachiyo 276-8524.

<sup>2)</sup> Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Yachiyo 276-8524. Phone: 047-450-6000. Fax: 047-458-7047. E-mail: kumi.y@nifty.com

Received June 29, 2020, Accepted February 12, 2021, Published June 10, 2021.

要となる。また重症心身障害児のペースメーカ植込み適応について検討した報告は少ない。

成人領域では洞不全症候群に対してシロスタゾール内服がペースメーカ植込みを回避するために有効であるとの報告は多く[2-9]，不整脈薬物治療ガイドライン（2020年改訂版）において推奨クラスⅡaとなっているが，現在までに徐脈性不整脈に対する保険適応はない[10]。一方，小児においても洞不全症候群に対するシロスタゾール内服の有効性の報告が散見される[11,12]。

今回，重症心身障害児の洞不全症候群に対してシロスタゾール内服によりペースメーカ植込みを回避できた症例を経験した。治療適応の判断，効果と安全性について文献的考察を含めて報告する。

## Ⅱ. 症 例

【症例】14歳男児。

【主訴】下部消化管内視鏡検査時の洞停止。

【家族歴】特記事項なし。

【既往歴】周産期異常なし，生後6か月時に脳挫傷・脳出血，症候性てんかん，気管切開術後，胃瘻造設術後。

【患者背景】乳児期の脳挫傷・脳出血後の後遺症による重症心身障害児（大島分類1）で，1歳時に気管切開術，胃瘻造設術を施行している。現在まで人工呼吸管理を要する状態で長期療養施設に入院中である。

＜内服薬＞フェノバルビタール，レベチラセタム，ダントロレンナトリウム，チザニジン，L-カルボシステイン，ピコスルファートナトリウム，トリクロホスナトリウムシロップ

【現病歴】半年前から時折血便を認めていたが，1か月前より暗赤色の泥状便が出現し持続するため精査加療目的に当院へ転院搬送された。

絶飲食および補液を開始し，血液検査，腹部造影CT，メッケルシンチグラフィ，上部消化管内視鏡を施行した。軽度十二指腸炎の所見と，PT延長（prothrombin time-international normalized ratio: PT-INR 3.93），activated partial thromboplastin time (APTT) 延長（56.3秒），protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II)

高値（48,500mAU/ml）を認めたため，ビタミンK不足による凝固異常が持続することが下血の主因と判断しビタミンKの補充を行った。凝固異常は速やかに改善したが，軽度の下血が持続した。出血源の更なる精査のため手術室でセボフルランを用いた全身麻酔下に下部消化管内視鏡を挿入したところ，30秒の洞停止を来した。胸骨圧迫とアドレナリン1mgの静注にて心拍は回復し小児集中治療室 Pediatric Intensive Care Unit (PICU) へ入室となった。

【現症】身長 131cm 体重 31.4kg 脈拍 55bpm 血圧 94/71 (56) mmHg 呼吸 12回/分 体温 36.5℃ 経皮的酸素飽和度 100% (室内気)

呼吸音減弱なし 心音整 心雑音なし 過剰心音なし 末梢冷感なし

### 【検査所見】

＜血液検査＞

TP 6.1g/dl Alb 3.6g/dl AST 21U/L ALT 30U/L LDH 138U/L T-Bil 0.1mg/dl D-Bil 0.1mg/dl CK 252U/L CK-MB 15.6IU/L BUN 3.2mg/dl Cre 0.55mg/dl UA 6.4mg/dl Na 142mEq/L K 3.5mEq/L Cl 115mEq/L Ca 8.6mg/dl Mg 1.7mEq/l CRP 0.80mg/dl NH<sub>3</sub> 57μg/dl 血清鉄 15μg/dl 不飽和鉄結合能 386μg/dl フェリチン 31.9ng/ml

WBC 8.09×10<sup>3</sup>/μl RBC 2.98×10<sup>6</sup>/μl Hb 8.0g/dl Ht 24.5% Plt 26.9×10<sup>4</sup>/μl PT-INR 1.13 APTT 39.3秒 Fibrinogen 193mg/dl AT 活性 114% D-dimer 1.50μg/ml BNP 4.3pg/ml トロポニンI 0.98ng/ml

＜静脈血液ガス＞

pH 7.384 pCO<sub>2</sub> 27.1mmHg Glu 256mg/dl Lac 48mg/dl HCO<sub>3</sub> 15.8mmol/l base excess (BE) -7.8mmol/l

＜入院時12誘導心電図＞（図1）

＜腹部造影CT＞

消化管出血の要因となる異常所見なし。

膵臓にびまん性の石灰化と嚢胞形成を呈し慢性膵炎を疑う所見あり。

＜メッケル憩室シンチグラフィ（<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>）＞

異常な集積像なし。

＜上部消化管内視鏡＞

食道にリンパ濾胞過形成あり。

食道胃接合部に柵状静脈叢あり。

胃食道逆流の所見なし。

胃の体部小弯・大弯に櫛状発赤あり。

十二指腸に軽度の発赤，粘膜浮腫，糜爛，にじむ程度の出血あり。

診断：軽度の胃炎・十二指腸炎。

【経過】PICUでの心電図モニタリング下で入眠中に心拍数30bpmの洞性徐脈と7-8秒間の洞停止が観察され，洞不全症候群（Rubenstein II型）と診断した（図2）。入室2日目に経皮ペーシング（デマンドモード，ペーシングレート50bpm）を開始した。

高度の徐脈，洞停止が1時間に2回以上あり，

ペースメーカ植込みの必要性について家族に説明し，一時的ペースメーカ使用の了承を得た。入室5日目に，経皮ペーシングを終了し，経静脈的に一時的ペースメーカリードを右内頸静脈より挿入して高度徐脈・洞停止に対するバックアップ（VVIモード，ペーシングレート50bpm）を行った。

入室6日目に出血源精査のため再度全身麻酔下に下部消化管内視鏡・小腸カプセル内視鏡を施行した。下部消化管内視鏡では，非特異的腸炎の所見で出血点はなかった。小腸カプセル内視鏡では，一部出血はあるものの自然軽快が期待できる程度と判断した。消化管アレルギーのスク

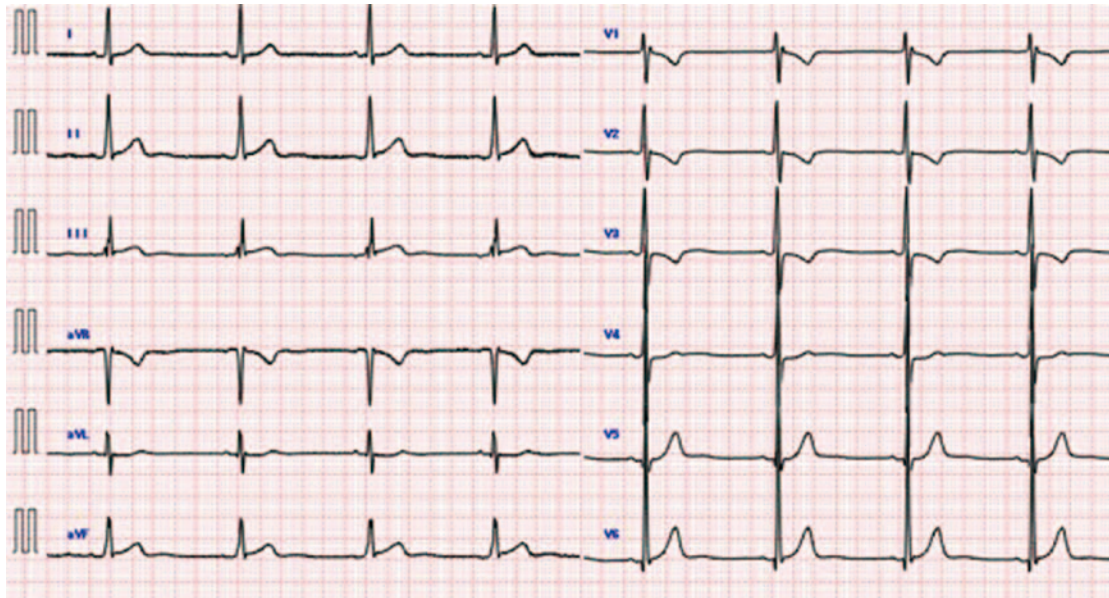


図1 入院時12誘導心電図

洞調律，洞不全や心筋障害を示唆する所見はない。

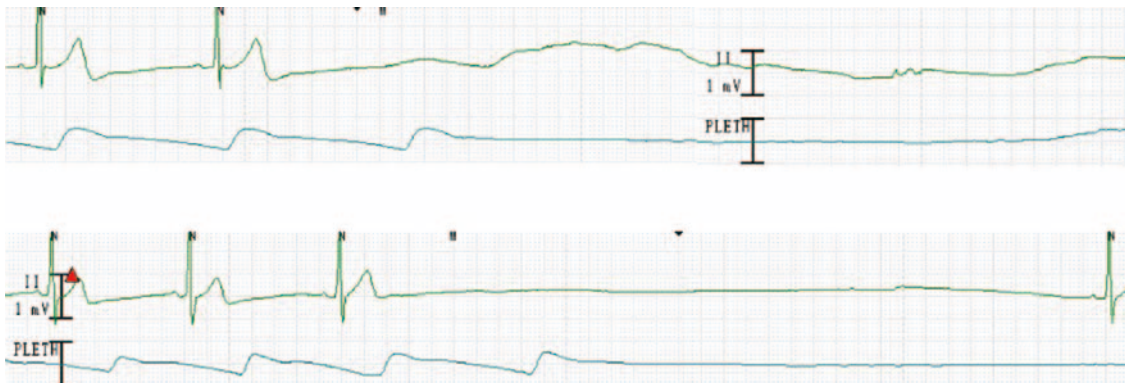


図2 シロスタゾール投与開始前，洞停止時のモニター心電図

最大14.2秒の洞停止を認めた。



リーニングとして前医で使用していた経腸栄養剤のリンパ球刺激試験 drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) を施行したが陰性であった。入室20日目には便潜血検査も陰性となり、経腸栄養を再開した。

ペースメーカー離脱の可否判定の為、一時的にペースメーカーのバックアップを中止したところ、入眠中に5-10秒の洞停止が確認され、疼痛刺激で回復するエピソードを1日に数回繰り返した。洞停止時間が長いため恒久的ペースメーカー植込みも検討したが、失神や痙攣は観察されていないことや、治療の侵襲度や長期療養施設での管理が困難であることから、可能であれば薬物治療が望ましいと判断した。不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)に則りシロスタゾール内服治療を選択し、書面にて必要性和適応外使用につきインフォームドコンセントを家族から取得した。

シロスタゾールの成人投与量は200mg/日であり、児の体重と年齢を考慮し成人と同量の200mg/日での内服を開始した。シロスタゾール開始後、平均心拍数が68.6bpmから77.4bpmと上昇し、心電図で最大RR間隔も14.2秒から4.9秒と短縮が見られた(図3)。頻脈や期外収縮の増加、再下血を含めた出血などの有害事象も認めないことから、シロスタゾール内服治療を継続した。

PICU入室35日目に、5秒以上の洞停止が出現しないことが確認できたためペースメーカーでのバックアップを終了し、翌日一時的ペースメーカーリードを抜去した。その後6日間の観察の後、前医へ転院搬送となった。

### Ⅲ. 考 察

洞不全症候群に対しての治療の基本はペースメーカー植込みであり、不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)では、成人の洞不全症候群に対しては、失神、痙攣、めまいなどの症状があり一次性的洞機能低下による場合は推奨クラスⅠ、症状はあるが徐脈との関連が明確でない場合や徐脈頻脈症候群の頻脈への必要不可欠な薬剤による徐脈の場合はⅡa、症状のない洞房ブロックや洞停止ではⅡbとなっている[13]。

小児の洞不全症候群においては、無症状で最大RR間隔が3秒未満かつ最小心拍数が40bpmを超える場合にはペースメーカー適応とはならないが、それ以外の場合にはペースメーカー植込みは推奨クラスⅡb(ペースメーカー植込みによる利益が危険性を上回る可能性がある。)以上となる[1,14]。ペースメーカー植込みに際しては患者の状態や社会的背景も考慮して適応を判断する必要があり、薬物治療が選択肢となる場合もある。

本児は長期療養施設での人工呼吸管理中の重症心身障害児であり、前医で洞停止があったかは不明だが、全身麻酔による鎮静と下部消化管内視鏡挿入による迷走神経刺激が契機となり洞停止を来したと推察した。洞停止の原因として全身麻酔の影響も考慮し、PICUでモニタリングを継続していたが、4日間経過しても洞停止を繰り返しており、以前からあった特発性の洞不全症候群が明らかとなったと考えた。洞停止時間からペースメーカー植込み適応と考えられたが、ペースメーカー植込みの侵襲度や今後のペースメーカーの医学的管理の

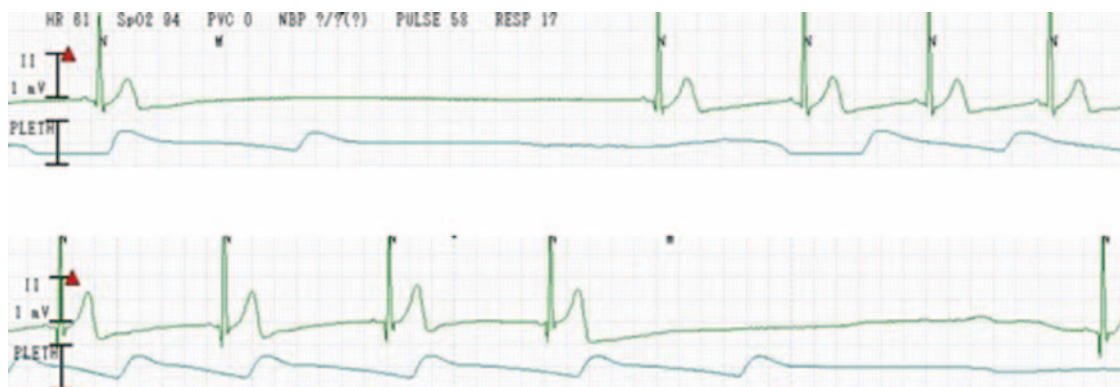


図3 シロスタゾール投与開始後、洞停止時のモニター心電図

最大4.9秒の洞停止を認めた。

問題を考慮する必要がある、ペースメーカ植込みの前に薬物治療の効果をみる方針とした。

現在、徐脈性不整脈に対する薬物治療としてアトロピン、交感神経作動薬、テオフィリン、シロスタゾールが提示されている。長期管理薬としてはテオフィリンとシロスタゾールが適応外使用ながら推奨クラスⅡaとされている[10]。テオフィリンは、小児では成人よりもクリアランスが安定せず血中濃度モニタリングが必要である[15-17]が、長期療養施設での管理が難しいこと、また、児がてんかんと診断されており発作誘発の懸念がある[18-20]ことから使用は難しいと判断した。

一方、シロスタゾールはホスホジエステラーゼ阻害薬で、cAMPを増加させて洞結節の脱分極に作用することで陽性変時作用が期待できる[21]。このため適応外使用であるが成人領域において徐脈性不整脈に対する治療に用いられており、ペースメーカ植込みを回避するのに有効であるとの報告も多くなされている[2-9]。小児においてもペースメーカ植込みの絶対適応とならない症例に対する使用経験の報告は散見される[11,12]。本症例はもともと下血で転院搬送となった経緯があり、抗血小板薬の使用には慎重な判断を要したが、各種精査により止血が確認されていることとビタミンK投与により凝固能が正常に維持されていることからシロスタゾールの内服治療が可能と判断した。

洞不全症候群による高度の徐脈、洞停止に対するシロスタゾール内服により、平均心拍数の増加、最大RR間隔の短縮が得られ、恒久的ペースメーカ植込みを回避することができた。その一方で、頻脈や期外収縮の増加、出血などの有害事象を生じることなく安全に使用できた。野呂ら[8]もシロスタゾールは最大心拍数はあまり上昇させず、最小心拍数、平均心拍数を上昇させると述べている。

以上、小児の洞不全症候群に対する薬物治療として、シロスタゾールが安全に使用できペースメーカ植込み回避に有効な選択肢となりうる症例を経験した。長期的な効果や安全性については今後の観察と症例の蓄積が必要である。

## 貢献者

松井は、論文の構想、データの収集分析、論文執筆において貢献した。安川は、患者情報の公開に係わる患者家族へのインフォームドコンセントを取得し、調査内容の検討と結果の考察、重要な知的内容に関わる批判的校閲に貢献した。本田は、調査内容の検討と結果の考察、重要な知的内容に関わる批判的校閲に貢献した。濱田は、重要な知的内容に関わる批判的校閲に貢献した。高梨は、論文を総括し、倫理的配慮、重要な知的内容に関わる批判的校閲に貢献した。全著者は最終版原稿の承認を行った。

## 財源支援

なし。

## 利益相反

著者らは、この論文の内容について財源的および非財源的な利益相反を有しないことを表明する。

## 倫理的承認

当該原稿における患者情報の公開について書面にてインフォームドコンセントを取得した。洞不全症候群に対するシロスタゾールの内服治療は適応外使用であるため、患者家族へはシロスタゾールの必要性および適応外使用である旨のインフォームドコンセントを書面にて取得した。

シロスタゾールの使用については、院内の未承認・禁忌・適応外医薬品等評価室にて使用の許可を得た。

## データの可用性

関連する全てのデータは本文中に示されている。

## 文 献

- 1) 小児循環器学会. 小児不整脈の診断・治療ガイドライン (2010年改訂版).
- 2) 岸田正人, 渡邊浩毅, 鶴岡高志. (2001) 徐脈性心房細動患者に対するシロスタゾール投与の有効性についての検討. *J Cardiol* 37, 27-33.
- 3) Atarashi H, Endoh Y, Saitoh H, Kishida H, Hayakawa H. (1998) Chronotropic effects of cilostazol, a new antithrombotic agent, in patients with bradyarrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 31, 534-9.
- 4) Toyonaga S, Nakatsu T, Murakami T, Kusachi S, Mashima K, Tominaga Y, Yamane S, Uesugi T, Kanai H, Tsuji T. (2000) Effects of cilostazol on heart rate and its variation in patients with atrial fibrillation associated with bradycardia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 5, 183-91.
- 5) Sonoura T, Kodera S, Shakya S, Kanda J. (2019) Efficacy of cilostazol for sick sinus syndrome to avoid permanent pacemaker implantation: a retrospective case-control study. *J Cardiol* 74, 328-32.
- 6) Moriya J, Takahashi T, Nomura Y, Kawaura K, Kusaka K, Yamakawa J, Fujioka N, Okubo S, Itoh T, Kanda T. (2004) Chronotropic effect of the antithrombotic agent cilostazol in a patient with sick sinus syndrome and syncope. *J Int Med Res* 32, 549-51.
- 7) 榎本光信, 今井 忍, 八木 洋, 上松瀬勝男. (2003) 洞不全症候群の一過性心停止に対するシロスタゾールの効果. *心電図*23, 587-95.
- 8) 野呂真人, 久次米慎吾, 沼田綾香, 森山義明, 熊谷賢太, 酒井 毅, 中江武志, 手塚尚紀, 坂田隆夫, 杉 薫. (2006) シロスタゾールによる徐脈性不整脈の長期的改善. *臨床と研究*83, 1379-83.
- 9) 丸山 徹, 林田晃寛, 有田武史, 安田雄一郎, 安田潮人, 松岡大輔, 中村洋文, 伊東裕幸, 加治良一, 馬場祐三. (2004) PDE III阻害薬シロスタゾールの抗徐拍作用と有用性の検討. *Ther Res* 25, 778-83.
- 10) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会. 不整脈薬物治療ガイドライン (2020年改訂版).
- 11) Shiono J, Iwasaki Y, Isobe T, Sugimori H, Gomi S, Yoshimura Y, Abe M. (2006) A treatment strategy for sick sinus syndrome in children. *日小循誌*22, 546-50.
- 12) 下川淳一, 横式尚司, 安藤康博, 佐々木孝治, 筒井裕之, 村上智明, 武田充人. (2005) 心房停止に対しシロスタゾールが著効した一小児例. *心臓* 37, 777-8.
- 13) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会. 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018年改訂版).
- 14) Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. (2008) ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 51, 2085-105.
- 15) 真鍋健一, 村上直幸, 田中 誠, 牛尾友紀, 黒木尚美, 小藪真紀子. (2007) 年齢群におけるテオフィリンクリアランスの違い. *医療薬学*33, 847-9.
- 16) Yamazaki M, Fukutomi O, Kondo N, Orii T. (1995) Evaluation of theophylline clearance in children with bronchial asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 5, 50-3.
- 17) Altamimi M, Choonara I, Sammons H. (2016) Inter-individual variation in theophylline clearance in children. *Arc Dis Child* 101, e2.
- 18) Natsume J, Hamano S, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Nijima S, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H. (2017) New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev* 39, 2-9.
- 19) Fukuda M, Suzuki Y, Hino H, Kuzume K, Morimoto T, Ishii E. (2010) Adenosine A1 receptor blockage mediates theophylline-associated seizures. *Epilepsia* 51, 483-7.
- 20) Odajima Y, Nakano H, Kato T. (2006) Clinical review on patients who developed seizures during theophylline administration: relationships with seizure-predisposing factors. *Arerugi* 55, 1295-303.
- 21) Schrör K. (2002) The pharmacology of cilostazol. *Diabetes Obes Metab* 4, 14-9.