●症例報告●

ネフローゼ症候群の治療中に心筋肥厚の増悪を繰り返し、
プレドニゾロンが増悪因子と考えられた肥大型心筋症の1例後藤 美和^{1,2}・小林 杏奈²・金井 宏明²・喜瀬 広亮²・星合美奈子²・沢登 恵美²

(受付日: 2019 年 11 月 19 日 採用日: 2020 年 4 月 14 日)

要 旨

ネフローゼ症候群(nephrotic syndrome: NS)の治療中に、心筋肥厚を認めた1例を経験した。グルココルチコイド(glucocorticoid: GC)投与により心筋肥厚が増悪し、中止により軽快したことから心筋肥厚にGCが関与したと考えられた。心筋肥厚はGC中止により改善傾向にあったが、初診から5年後に再度増悪し、最終的に患児は肥大型心筋症と診断された。本症例には心筋症の家族歴があり、こうした心筋疾患の素因を有する症例では、高用量プレドニゾロン投与時に急速に心筋肥厚が増悪する可能性があるため、高用量のステロイド投与中は心機能評価をスクリーニングすることが望ましいと考えられた。

序 言

グルココルチコイド(glucocorticoid: GC)は、小児ネフローゼ症候群(nephrotic syndrome: NS)をはじめ、小児科領域でも広く使用されている。GCによる心筋肥厚は、胎児や早産児での報告は散見されるが、新生児期以降の報告はまれである。今回、NSの治療中に心筋肥厚を認め、最終的に肥大型心筋症の診断に至った一例を経験した。GCの投与が心筋肥厚の増悪に関与したと考えられたため文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例: 初診時 12 歳の男児

既往歴: 母体糖尿病なし、精神運動発達に問題なし

小学校1年生での学校検診の心電図で異常の指摘なし

家族歴: 腎疾患、高血圧、突然死の家族歴なし。父方祖父と父方叔父2名が特発性肥大型心筋症と診断されており、父方祖父(59歳)と父方叔父(35歳)は内服治療を受けている。遺伝子検査は施行されていない。母方祖母が不整脈。両親は精密検査を受けたことがなく心疾患の有無は不明であるが、両親ともこれまでの検診で心電図異常を指摘されたことはない。

現病歴: 当院に入院する6か月前に、持続する高度蛋白尿と低アルブミン血症から前医でNSと診断され、プレドニゾロン(prednisolone: PSL)60 mg/m²/day(75 mg/day)が開始された。PSL感受性であり4週間の継続投与後にPSL 40 mg/m²/day(60 mg/day)の隔日投与に変更され4週間内服を継続して終了した。初発から5か月後に再発(再発1)を認め、PSL 60 mg/m²/dayを開始されたところPSL開始から10日目に尿蛋白が消失した。13日目からPSL 40 mg/m²/day隔日投与に減量されたところ、PSL減量から12日目に尿蛋白陽性となり再発(再発2)と判断された。初回寛解後6か月以内に2回以上再発したことから頻回再発型NSの診断に至り、免疫抑制薬の導入のため当院に紹介となった。

入院時現症: 身長 150.9 cm(+0.5 SD)、体重 38.5 kg(−0.5 SD)、ローレル指数 112.0 であり、非再発時からの体重増加はなかった。体温 36.1℃、血圧 103/46 mmHg、心拍数 60/分であった。眼瞼と下腿ともに浮腫は認めず、胸・腹部所見に異常はなかった。心音はI音II音ともに正常であり、心雑音も認めなかった。特異顔貌および外性器異常を認めず、眼科的異常も認めなかった。

検査所見(表1)

血清総蛋白 5.7 g/dl、血清アルブミン 2.7 g/dl と低蛋

¹ 独立行政法人国立病院機構甲府病院小児科、² 山梨大学医学部小児科

連絡著者: 〒400-8533 甲府市天神町 11-35

独立行政法人国立病院機構甲府病院小児科 後藤美和

E-mail: miwa38510@gmail.com

doi.org/10.3165/jjpn.cr.2019.0167

Key words: 肥大型心筋症 / ネフローゼ症候群 / グルココルチコイド

表1 初回入院時検査所見

生化学		末梢血		尿所見	
TP	5.7 g/dl	WBC	8360 /mm ³	尿比重	1.015
Alb	2.7 g/dl	Seg	84.0 %	尿蛋白	3+
AST	17 IU/L	Lymp	14.0 %	尿潜血	—
ALT	29 IU/L	RBC	541 ×10 ⁴ /mm ³	RBC	<1 /HPF
LDH	159 IU/L	Hb	15.6 g/dl	uTP/Cr	4.4 g/g・Cr
CK	30 IU/L	Hct	45.6 %	胸部単純 X 線	
BUN	12.0 mg/dl	MCV	84.3 fl		
Cre	0.5 mg/dl	MCH	28.8 pg		
Na	141 mEq/L	MCHC	34.2 %	心胸郭比	40.8 %
K	4.0 mEq/L	Plt	22.8 ×10 ⁴ /mm ³		
Cl	106 mEq/L	凝固			
CRP	<0.1 mg/dl	PT-INR	0.96		
T Chol	355 mg/dl	APTT	26.9 sec		
IgG	1191 mg/dl	Fib	318 mg/dl		
IgA	163 mg/dl				
IgM	106 mg/dl

図1 初回入院後経過

心電図(中段右): V5, V6 の T 波の減高を認める。異常 Q 波, ST 変化, QRS 波高の増減などの他の異常所見はみられない。

心臓超音波検査(中段左): 心筋肥厚が全周性に認められる。流出路狭窄, 非対称性中隔肥厚, 僧帽弁の収縮期前方運動, 僧帽弁逆流の所見は認めない。

白血症を認めた。総コレステロール値は 355 mg/dl と上昇しており, NS に合致した所見であった。尿蛋白定性 3+, 尿蛋白/クレアチニン比は 4.4 g/g・Cr であった。血清クレアチンキナーゼの上昇はなく, 胸部単純 X 線写真

での心胸郭比は 40.8% であった。

入院後経過(図1)

転院後は, 前医で開始した PSL 60 mg/m²/day の継続投与を行い, PSL 60 mg/m²/day への変更後から 8 日目に

(mm)	PSL終了から1年後	PSL終了から2年4か月後
IVSd	8.3	7.7
IVSs	13.6	10.4
LVPWd	8.1	5.5
LVPWs	13.4	12.6

図2 再発2のPSL治療終了後の経過

PSL 終了から1年経過した後も心筋肥厚は残存しているが、心電図でのV5、V6のT波の減高は、一旦改善しており、その他、心筋障害を示唆する所見も認めない。PSL 終了から2年4か月後の心臓超音波検査では、左室後壁厚および心室中隔厚は正常範囲内まで改善がみられているが、心電図ではT波の減高がみられる。

尿蛋白消失を確認した。9日目に上腹部から前胸部の痛みを訴えたため心電図検査を行ったところ、V5、V6のT波の減高がみられた。心臓超音波検査では、左室駆出率は86.6%と正常であったが左室流出路狭窄を伴わない全周性の心筋肥厚を認め、左室後壁厚は9.3 mm(正常範囲上限7.5 mm)、心室中隔厚は9.0 mmと増加していた。PSLのGC作用による心筋肥厚を疑い11日目からPSLを40 mg/m²/dayの隔日投与に変更し、再発予防のためにシクロスポリンA(cyclosporine A: CyA)を3 mg/kg/dayで開始し、血中トラフ値80~100 ng/dlを目標に5 mg/kg/dayまで漸増した。当院に転院後の経過中に体重増加や有意な血圧上昇はみられなかった。前胸部痛は翌日には消失し、H2ブロッカーの内服によりその後再燃を認めなかったことから、心筋虚血によるものではなくステロイド胃炎による痛みであったと考えられた。PSLは40 mg/m²/dayの隔日投与を4週間行った後に漸減中止したが、CyA開始後はNSの再発なく経過した。PSL終了後の心臓超音波検査による心筋厚と心電図の変化を図2に示す。PSL 終了1年後の検査では、心電図上のV5、V6におけるT波の所見は改善したが、心臓超音波検査では左室後壁厚は8.1 mm、心室中隔厚は8.3 mmと軽度の改善はみられたものの肥厚が残存していた。PSL 終了から2年4か月後の心臓超音波検査では、左室

後壁厚は5.5 mm、心室中隔厚は7.7 mmと正常範囲内まで改善がみられた。

CyA治療開始後から2年間再発を認めなかったため、ミゾリビン300 mg/day分1(6.7 mg/kg/日)を併用しながらCyAを漸減したところ、減量開始から9か月後にCyA1 mg/kg/day分1まで減量した時点でNSの再発を認めた。再発時の血清アルブミン値4.1 g/dlであり、腎機能低下や尿量低下はみられなかった。浮腫も認めず、体重は47.0 kgと非再発時から約1 kgの増加がみられたが血圧は121/70 mmHgと高血圧を認めなかった。PSL 60 mg/m²/day(60 mg/day)を開始したところ、9日目に蛋白尿が消失した。12日目からPSL 40 mg/m²/dayの隔日投与に変更し、再発予防のためCyAを2 mg/kg/日分1まで増量した。しかし、19日目(減量から8日目)から再度蛋白尿3+以上となり、21日目に4回目の再発と判断した。4回目の再発時には、血清アルブミン値1.8 g/dlと低下しており軽度の浮腫と約1.5 kgの体重増加を認めた。4回目の再発時の血圧は125/82 mmHgと上昇していたが、その後に持続的な高血圧を認めなかった。腎機能障害はなく尿量も保たれていたが、心拍数は93/分と非再発時よりやや高く、胸部X線での心胸郭比は39.4%と非再発時の心胸郭比43.4%と比較して低値であり血管内脱水の存在が疑われた。PSL 60 mg/m²/day

図3 再発3および4の経過

PSL 終了時の心臓超音波検査では3回目再発時のPSL 開始前と比較して心筋厚の増加がみられる。心電図ではT波の陰転化がみられる。

PSL 終了後2か月で、心筋厚の改善傾向がみられたが、PSL 終了後10か月では再度肥厚が増悪している。経過中、全周性心筋肥厚以外の所見(流出路狭窄、非対称性中隔肥厚、僧帽弁の収縮期前方運動、僧帽弁逆流)は認めていない。

に変更するとともに、ミゾリピンを中止したうえでCyAを3.5 mg/kg/day分2まで増量した。PSL増量から10日目に蛋白尿は消失したため、13日目からPSL 40 mg/m²/day分1の隔日投与に変更し8週で漸減中止した。3回目の再発以降のPSL再投与中には、胸痛などの症状は出現していなかったが、PSL終了時には左室後壁厚は11.8 mm、心室中隔厚は14.1 mmとPSL開始前より著明に増加しており、心電図ではV5、V6のT波の陰転化が認められた。図3に3回目と4回目の再発時の経過およびPSL終了時とその後の心電図・心臓超音波検査の経過を示す。PSL終了から2か月後の心臓超音波検査では、心筋肥厚は残存するものの、左室後壁厚は8.2 mm、左室中隔厚は11.2 mmと明らかな改善がみられた。CyA減量により頻回再発となったことから、腎生検でCyA腎毒性がないことを確認したうえでCyAを継続する方針になった。病理所見はminimal changeであった。

現在、最終のPSL治療の終了から10か経過しているが、心臓超音波検査における左室中隔厚は、PSL終了から2か月後の11.2 mmから13.3 mmと増悪傾向がみられており、心電図でもV5、V6のT波の持続的な陰

化が認められている。肥大型心筋症の家族歴があることに加え、PSL投与のない状態でも心臓超音波検査における安静時の左室壁厚が13 mm以上であることから、心筋症診療ガイドライン²⁾に照らし合わせ、肥大型心筋症であると臨床的に診断している。経過中、心筋肥厚の原因と考えられる持続的な高血圧や弁膜疾患はみられなかった。小児の二次性心筋症の原因としてPompe病やDamon病などの糖原病やFabry病、ミトコンドリア病があるためこれらの疾患について鑑別を行った。本児は、同疾患に特徴的な筋力低下や発達遅滞を認めず、乳酸値の上昇やアシドーシスもなかった。また、NSはステロイド感受性であり、腎病理所見もminimal changeであったことから、これらの疾患による心筋肥厚は否定的と考えた。さらに、心電図で脚ブロックや房室ブロック、低電位がないこと、心臓超音波検査での心筋肥厚の部位が全周性であることから心サルコイドーシス・心アミロイドーシスも否定的であり、顔貌異常や低身長もないことからNoonan症候群やLEOPARD症候群などの症候性疾患も否定しうると判断した。現在、患者は無症状でありホルター心電図や運動負荷テストで所見を認めていない

ことから薬物治療は行っていないが、運動負荷の高い競技スポーツは禁止として経過をみている。今後、臨床症状や心臓超音波検査、ホルター心電図の経過により心筋シンチグラム、心筋 MRI、心筋生検、遺伝子検査などを進める予定である。

考 察

心筋症は、心筋機能異常に起因する疾患の総称であり、遺伝子変異などの内在性による特発性(一次性)と虚血や高血圧、代謝疾患などの外因による続発性(二次性)がある。日本循環器学会/日本心不全学会の肥大型心筋症の診療に関するガイドライン 2018 では、「筋の収縮単位であるサルコメア関連遺伝子などに病変変異が同定されている場合、または可能な限りの評価を用い蓄積疾患や心臓外病変を有する全身性疾患などの原因がみられない場合」を肥大型心筋症としている²⁾。有病率は調査法により差があるが、これまでの世界的な報告では、約 500 人に 1 人と推定され、人種差も強くないとされている³⁾。日本では無症状で経過する例も多く、画像診断技術や遺伝子スクリーニング技術の改善による診断率の向上により、実際にはもう少し高い有病率となることが予測されている。対象者全員に心臓超音波検査を行った調査では、わが国の有病率は人口 10 万あたり 374 人であった⁴⁾。臨床的には、心臓超音波検査もしくは心臓 MRI で、15 mm 以上の最大左室壁厚(肥大型心筋症の家族歴がある場合は 13 mm 以上)を肥大型心筋症の診断基準としている²⁾。本例はサルコメア関連遺伝子の検査は施行してないが、肥大型心筋症の家族歴を持ち、GC を中止し NS 再発による体液量や血圧、心拍数の変化による影響がない状態となった後も上記基準を満たす心筋肥厚を認めたことから、肥大型心筋症と診断した。

本症例は NS の治療のため PSL を開始した際に再現性をもって心筋の肥厚が増悪し、PSL の中止により心筋肥厚が改善したことから PSL 投与が心筋肥厚の増悪に関与したと考えられた。GC 投与による心筋肥厚に関して、新生児では一過性の心筋肥厚の症例が散見される⁵⁾⁻⁷⁾。しかし、新生児期以降の短期間の GC 投与に関連した心筋肥厚の報告例はまれであり、調べ得る限りこれまでに 2 例しか報告がない。2008 年に加地らが初発の小児 NS の患者に PSL を開始したところ開始から 13 日目に動悸とめまいを訴え、心臓超音波検査で左室流出路狭窄を伴った著しい左室心筋肥厚と収縮期僧帽弁前方運動を認め、閉塞性肥大型心筋症と診断した例を報告しており、彼らの症例も PSL 減量に伴い心筋肥大と左室流

出路狭窄は改善している⁸⁾。また、Jiang らは全身性エリテマトーデスの治療中(PSL 10~20 mg/日)に労作時息切れを認め心臓超音波検査で前部と後部の中隔肥厚を認めた成人女性において、全身性エリテマトーデスの再発時に PSL を 40~120 mg/日に増量したところ 14 日目に左室前壁肥厚の増悪と僧帽弁逸脱を認めた症例を報告している⁹⁾。この際の PSL 累積投与量は 17.3 mg/kg であり、心臓超音波所見は PSL 減量により約 3 か月の経過で PSL 増量前の所見まで改善している。本例は胃炎による前胸部痛を訴えたため、その精査の過程で心筋肥厚を発見し、その後の運動制限を含めた生活指導や肥大型心筋症の診断につなげることができた。しかし、胃痛の訴えがなければ心筋肥厚は見逃されていた可能性もあった。Jiang らは、PSL の 1 日投与量が 60 mg/日または累積投与量が 15 mg/kg を超える場合、1 か月間は慎重に心機能を評価する必要があることを提唱しており、本例や加地ら⁸⁾の報告からも彼らの指摘は合理的である。特に心筋疾患の素因を有する患者への高用量のステロイド投与中は心機能を評価することが望ましいと考えられた。

GC が心筋肥厚を来す機序についてはいくつかの研究報告がある。In vitro で培養心筋細胞にデキサメタゾンを投与すると、GC の投与用量依存性に心筋細胞の容量が増加し、心筋細胞増殖の指標となる atrial natriuretic factor, β -myosin heavy chain, skeletal muscle α -actin などの遺伝子の発現が増加する。また、その反応は GC レセプター阻害薬により抑制されることから GC の直接の作用であると報告されている¹⁰⁾。In vivo では、成獣ラットへのデキサメタゾンの投与によりラットの心室重量が増加し、心筋の収縮能の変化を伴わない拡張能の低下を来すことが報告されている¹¹⁾¹²⁾。デキサメタゾン投与を受け心重量が増加したラットの心臓では、心筋細胞内の Ca^{2+} 上昇に関与する L 型 Ca^{2+} チャネルが増加し、収縮終了期に筋小胞体に Ca^{2+} を取り込む筋小胞体 Ca^{2+} ポンプ(sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase: SERCA)の発現が低下することが報告されており、全体として、デキサメタゾン投与により心筋細胞の細胞質内の Ca^{2+} の調節不全が引き起こされ心筋の弛緩が遅くなると推測されている¹¹⁾。肥大型心筋症の病態はいまだ明確になってはいないが、肥大型心筋症の患者の 50~70% に常染色体優性遺伝に従う家族歴を認めており、多くの変異で Ca 感受性の亢進を来すことが報告されている¹³⁾。心筋細胞の Ca 感受性の亢進は比較的低い Ca^{2+} 濃度下でも筋収縮が生じることを意味しており、変異により筋弛緩の遅延が生じ拡張障害を起こす機序は肥大型心筋症の病態をよく

説明するものである¹⁴⁾。Ca感受性の亢進を来した肥大型心筋症の患者において、心筋細胞内のCa²⁺の調節不全を起こすGCの作用は患者の病態を悪化させる可能性があることが推察される。本例は原因遺伝子の検討がなされておらず、患者が心筋細胞でのCa感受性の亢進を持つかは明らかでない。しかし、本例は再現性をもってPSL開始後に心筋肥厚が増悪しPSL終了により緩徐に心筋肥厚が改善した経過があり、心筋細胞にGCが与える影響を考慮するとPSLが心筋肥厚の増悪に関与したことは十分に考慮される。そのほかにNSの再発そのものも心筋肥厚の要因の一つになった可能性が考えられる。特に肥厚の増悪が強かった再発3, 4では、非再発時から1~1.5 kgの体重増加を認め、持続した高血圧は認めなかったものの、再発の初期の血圧は非再発時より高めであり、心拍数も非再発時より20回/分程度多かった。このことが心筋へ負荷を与え、心筋肥厚のさらなる増悪に関与した可能性も考えられた。

本症例ではCyA減量により再発した場合、GCの再投与による心筋肥厚の増悪が予想されたため、CyAを減量しないという選択肢もあったが、CyAの腎毒性も考慮し注意深くCyAの減量を行う方針にした。Ishikuraらは、本例のようにCyA投与中の2年間に再発を経験しない患者においても、CyA中止後に28%が頻回再発し、53%が頻回再発型ネフローゼ症候群に戻ると報告している¹⁵⁾。そのため、本例も再発のリスクを考慮してミゾリビンを併用するとともに、同報告の減量速度(0.5~1.0 mg/kg per week)より緩徐にCyAの減量を行ったが頻回再発となりGCの再投与を回避することはできなかった。本症例では、蛋白尿消失後に腎生検を行ったが、腎組織は微小変化でありCyA毒性も認めなかったことから現在もCyAを継続している。CyAが心筋に与える影響として、複数の疾患や動物実験において心筋肥大を軽減するという報告がみられるが、肥大型心筋症患者への影響は明確になっておらず、本症例においても慎重に経過を見ていく必要があると考えている¹⁶⁾¹⁷⁾。長期のCyA治療による腎毒性には、血中濃度と継続期間、NSAIDの併用などがリスクファクターとして挙げられている¹⁸⁾。Hamasakiらは、CyAのトラフの血中濃度を50~60 ng/ml程度に保った場合、長期の使用においても間質線維化を伴う重篤なCyA腎症の頻度は低いと報告しているため¹⁹⁾本例も血中濃度を評価しながら今後2~3年間はCyAの継続投与を行う方針である。また、本例でNSが再発した場合、PSL投与量を成人のNS診療ガイドラインに基づいてPSL 0.8~1 mg/kg/日に減量

して行うことを検討している。

結 論

今回、NSの治療中に胸痛を訴え心筋肥厚がみられた1例を経験した。GC投与により心筋肥厚が増悪し、中止により軽快したことから心筋肥厚にGC投与が関与したと考えられた。初診から5年経過した現在は、GC治療を中止しているにもかかわらず心筋肥厚が増悪傾向にあり、最終的に患児は肥大型心筋症であると診断している。本例のように、高用量PSL投与時に急速に心筋肥厚が増悪する症例があり、肥大型心筋症の存在が一因となる可能性が示唆された。GCはNSの治療をはじめ、多くの疾患の治療に用いられる薬剤である。また、肥大型心筋症の本邦での有病率は人口10万あたり374人と決して稀ではないことを考慮すると、GC投与に関しては心疾患の家族歴も詳細に確認することが必要であり、心筋疾患の素因を有する症例では、高用量のステロイド投与中は心機能評価をスクリーニングすることが望ましいと考えられた。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益相反に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) 里見元義：心臓超音波診断アトラス～小児・胎児編～改訂版 (Atlas Series 超音波編)，東京，ベクトルコア，2008。
- 2) 日本循環器学会，日本心不全学会，日本心臓病学会，日本心エコー図学会，日本胸部外科学会，日本不整脈心電学会，日本小児循環器学会，日本心臓血管外科学会，日本心血管インターベンション治療学会，日本心臓リハビリテーション学会，厚生労働省難治性疾患政策研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」研究班，日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究」研究班：心筋症診療ガイドライン(2018年改訂版)，2018。
- 3) Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS: Global burden of hypertrophic cardiomyopathy. JACC Heart Fail 2018; 6: 376-378.
- 4) Kuroda T, Shiina A, Tsuruda K, Fujita T, Yamasawa M, Mitsuhashi T, Suzuki O, Yaginuma T, Hosoda S: Mass screening of cardiovascular disorders by two-dimensional echocardiography. J Cardiol 1989; 19: 933-943.
- 5) 杉山 剛，白石 恭，成田 尚：母体への頻回ステロイド投与により一過性肥大型心筋症を呈した新生児の1例。小児科 2004; 45: 1647-1650.
- 6) Scire G, D'Anella G, Cristofori L, Mazzuca V, Cianfarani S: Marked left ventricular hypertrophy mimicking hypertrophic cardiomyopathy associated with steroid therapy for congenital adrenal hyperplasia. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2007; 8: 465-467.
- 7) Paech C, Wolf N, Thome UH, Knüpfer M: Hypertrophic intraventricular flow obstruction after very-low-dose dexamethasone (Minidex) in preterm infants: case presentation and review of the

- literature. *J Perinatol* 2014; 34: 244–246.
- 8) 加地倫子, 林麻衣子, 吾郷耕彦, 田口和裕, 港 敏則, 吉田真策, 寺野和宏, 城戸佐知子, 田中亮二郎: 初発のネフローゼ症候群の治療経過中に心筋肥厚が増強し, 閉塞性肥大型心筋症(HOCM)の合併が判明した1例. *日小児会誌* 2008; 112: 78.
 - 9) Jiang M, Pu J, Shen XD, He B: Prednisone induced two-way myocardial development in a patient with systemic lupus erythematosus *BMJ Case Rep* 2014; 30: 1–4.
 - 10) Ren R, Oakley RH, Cruz-Topete D, Cidlowski JA: Dual role for glucocorticoids in cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis. *Endocrinology* 2012; 153: 5346–5360.
 - 11) de Salvi Guimaraes F, de Moraes WM, Bozi LH, Souza PR, Antonio EL, Bocalini DS, Tucci PJ, Ribeiro DA, Brum PC, Medeiros A: Dexamethasone-induced cardiac deterioration is associated with both calcium handling abnormalities and calcineurin signaling pathway activation. *Mol Cell Biochem* 2017; 424: 87–98.
 - 12) De P, Roy SG, Kar D, Bandyopadhyay A: Excess of glucocorticoid induces myocardial remodeling and alteration of calcium signaling in cardiomyocytes. *J Endocrinol* 2011; 209: 105–114.
 - 13) Elliott K, Watkins H, Redwood CS: Altered regulatory properties of human cardiac troponin I mutants that cause hypertrophic cardiomyopathy. *J Biol Chem* 2000; 275: 22069–22074.
 - 14) 木村彰方: 肥大型心筋症の発症機序. *日小児循環器学会誌* 2015; 31(Suppl. 1): s1–112.
 - 15) Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T, Honda M; Japanese Study Group of Renal Disease in Children: Two-year follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1576–1583.
 - 16) Martínez-Martínez S, Lozano-Vidal N, López-Maderuelo MD, Jiménez-Borreguero LJ, Armesilla ÁL, Redondo JM: Cardiomyocyte calcineurin is required for the onset and progression of cardiac hypertrophy and fibrosis in adult mice. *FEBS J* 2019; 286: 46–65.
 - 17) Dhandapany PS, Fabris F, Tonk R, Illaste A, Karakikes I, Sorourian M, Sheng J, Hajjar RJ, Tartaglia M, Sobie EA, Lebeche D, Gelb BD: Cyclosporine attenuates cardiomyocyte hypertrophy induced by RAF1 mutants in Noonan and LEOPARD syndromes. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 51: 4–15.
 - 18) Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M: Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 481–508.
 - 19) Hamasaki Y, Komaki F, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, Ogata K, Ando T, Honda M: Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 1383–1390.

A case of hypertrophic cardiomyopathy complaining of chest pain during treatment for nephrotic syndrome

Miwa Goto^{1,2}, Anna Kobayashi², Hiroaki Kanai², Hiroaki Kise², Minako Hoshiai², Emi Sawanobori²

¹Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kofu National Hospital

²Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Yamanashi

We report a case of myocardial hypertrophy during treatment for nephrotic syndrome (NS). Initially, the hypertrophy was thought to be the effect of glucocorticoid (GC) because it was recovered after GC was discontinued. However, myocardial hypertrophy gradually progressed after GC was stopped. According to myocardial thickness over 13 mm and his family history of cardiomyopathy, he was diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy. Myocardial hypertrophy was exacerbated again by the resumption of GC treatment, suggesting that GC could be deteriorating factors of myocardial thickening. GC is widely used for treatment for many diseases, including NS. In addition, hypertrophic cardiomyopathy is not a rare disease in Japan, which is 374 per 100,000 population. In administering GC, the cardiac assessment will be mandatory especially in cases with family history of myocardial disease.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, nephrotic syndrome, glucocorticoid