

原 著

## 成人気管支喘息大発作におけるイソプロテレノール持続吸入療法の臨床的検討

永田 真<sup>1)</sup> 櫛谷麻理子<sup>2)</sup> 杉田 茂<sup>1)</sup> 保谷 功<sup>3)</sup>  
西 裕一<sup>1)</sup> 木村 功<sup>1)</sup> 坂田 憲史<sup>1)</sup> 坂本 芳雄<sup>4)</sup>

**要旨：**気管支喘息大発作で、 $\beta$  刺激薬の間歇吸入、副腎皮質ステロイド薬、アミノフィリンの投与が充分に行われたが改善せず、治療抵抗性であった 50 例（平均年齢 47.5 歳，男性 34 例，女性 16 例）について、小児科領域に準じて心電図モニター下で I- 体イソプロテレノールの持続吸入療法を試みた。これらの臨床経過と副作用について retrospective に検討した。49 例（98.0%）では明らかな副作用はなかった。81 歳男性の 1 例で血圧上昇が認められたが投与中止により速やかに改善した。PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ならびに換気不全例における PaCO<sub>2</sub> 値は、各々開始 2~4 時間で有意に改善した。47 例（94.0%）で臨床的改善が得られたが、2 例（4.0%）では改善せずに気管内挿管・人工呼吸管理を余儀なくされた。本療法は厳重な管理下では成人喘息大発作に対しても安全に施行でき、治療抵抗性発作での治療の選択肢となりえると考えられる。

**キーワード：**気管支喘息，喘息大発作，イソプロテレノール，持続吸入療法

Bronchial asthma, Acute severe asthma, Isoproterenol, Continuous inhalation therapy

## 緒 言

気管支喘息急性発作に対する薬物治療として、通常は  $\beta$  刺激薬の反復吸入ならびにアミノフィリンと副腎皮質ステロイド薬の静脈内投与が用いられるが、これらを充分に行っても改善が得られないケースに対して、小児科領域ではイソプロテレノールの持続吸入療法が試みられてきた<sup>1)-6)</sup>。1998 年度版厚生省免疫・アレルギー研究班喘息予防・管理ガイドラインにも使用法が記載され<sup>7)</sup>、小児喘息発作ではその意義が認識され、一定の臨床的ポジショニングが確立されたと考えられる。一方、成人内科領域の喘息発作症例について、本療法の有用性を評価した論文は見当たらない。我々はこれまでに、治療抵抗性の成人喘息大発作を対象として、小児科領域の手法に準じて I- 体イソプロテレノールを用いる持続吸入療法を試みてきた。今回、これらの症例を retrospective に解析することにより、成人喘息発作における、本療法の有用性並びに安全性について検討を行ったのでその成績を報告する。

## 対象および方法

対象は 1988 年 10 月から 2001 年 12 月までの期間で、気管支喘息大発作状態にて埼玉医科大学附属病院呼吸器内科に入院となった症例である (Table 1)。男性 34 例，女性 16 例で年齢は 17 歳 ~ 81 歳であり、発作入院前の重症度を retrospective に評価したところ、GINA のガイドラインにおけるステップ 1 が 6 例 (12.0%)，ステップ 2 が 16 例 (32.0%)，ステップ 3 が 17 例 (34.0%)，ステップ 4 が 11 例 (22.0%) であった。病型別ではア

Table 1 Clinical background of the patients (N = 50)

	Items	Cases (%)
Gender:	Male	34 (68.0)
	Female	16 (32.0)
Age:	< 19	6 (12.0)
	20 ~ 39	16 (32.0)
	40 ~ 59	13 (26.0)
	60 ~ 79	14 (28.0)
	80	1 (2.0)
Severity:	Step 1	6 (12.0)
	Step 2	16 (32.0)
	Step 3	17 (34.0)
	Step 4	11 (22.0)
Type:	Atopic	38 (76.0)
	Non-atopic	12 (24.0)
Trigger:	Cold	39 (78.0)
	Indoor cleaning	1 (2.0)
	Unclear	10 (20.0)

〒350 0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

<sup>1)</sup> 埼玉医科大学呼吸器内科

<sup>2)</sup> 長岡西病院内科

<sup>3)</sup> 保谷内科呼吸器科クリニック

<sup>4)</sup> 湯河原厚生年金病院内科

(受付日平成 15 年 1 月 6 日)

トピー型 38 例, 非アトピー型 12 例であった。肺気腫, 慢性気管支炎, 気管支拡張症ならびにびまん性汎細気管支炎などの慢性気道疾患を明らかに合併した症例はなかった。発作の誘因としては 39 例 (78.0%) で感冒の先行がみられ, その関与が推定された。他に室内の清掃が誘因であった例が 1 例 (2.0%) みられた。非ステロイド系消炎鎮痛解熱薬を含む薬物による発作誘発例はなかった。なお基礎治療として経口ステロイド薬が 10 例 (20.0%), 吸入ステロイド薬が 31 例 (62.0%), 経口気管支拡張薬が 34 例 (68.0%), ロイコトリエン拮抗薬の 6 例を含む抗アレルギー薬が 15 例 (30.0%) で投与されていた。

50 例全例が当科入院時において, 起座呼吸状態で会話困難であり, いわゆる“苦しくて動けない”状態の高度症状・大発作状態<sup>7)</sup>と判断された。入院時より, 厚生省免疫・アレルギー研究班の急性発作に対する対応 (成人<sup>8)</sup>) と同等の用量用法により, 全例で  $\beta$  刺激薬, 副腎皮質ステロイド薬とアミノフィリンの 3 薬併用療法が行われていた。すなわち原則として,  $\beta$  刺激薬は硫酸サルブタモール 1 回 0.5 ml と生理食塩水 5.0 ml の混合液の超音波ネブライザーによる吸入投与が 1 時間毎に反復され, また副腎皮質ステロイド薬はヒドロコルチゾンが最初の 1 時間で 300 mg, 以降は 6 時間毎に 300 mg を持続投与された。アミノフィリンは最初の 1 時間で経口テオフィリン薬非投与例は 250 mg, 投与例では 125 mg, 以降は 0.6 mg/kg/hr での持続点滴静注が行われていた。これらの標準的治療に抵抗性で発作が悪化するか, または意識レベルの低下がみられ人工呼吸管理への移行を余儀なくされると主治医が判断した時点で, 小児科領域の方法<sup>2,3,9)</sup>に準拠してイソプロテレノール持続吸入療法を開始した。即ち, インスピロン・マスク<sup>®</sup>の加湿水ボトル内に I-体イソプロテレノール (プロタノール L<sup>®</sup>) 10 ml (力価 2 mg) を生理食塩水 400 ml で溶解注入し, 酸素療法用フェイスマスクを介して直接吸入させた。開始流量は原則として酸素 6 L/min (酸素濃度 35%) で始め, 血圧・心電図・酸素飽和度をモニターしながら, 適宜増量を行い, 原則として酸素飽和度 95% または PaO<sub>2</sub> 値 80 Torr 以上を保持することを目標に投与した。I-体イソプロテレノールの投与は急性期の症状が軽快したと判断した時点で終了とし, 副作用 (不整脈, 動悸, 血圧上昇, 心拍数 160 回以上/min) の出現や, 低酸素血症改善により PaO<sub>2</sub> 値が 150 torr 以上となる等, 35% 以上の高濃度酸素投与システムであるインスピロン・マスク<sup>®</sup>の使用自体による不都合が生じた場合には, サルブタモールの間歇吸入療法に変更することとした。入院病歴および看護記録を参照し, 情報入手が可能な限りにおいて, 本療法の導入にいたるまでの時間, 本療法の施行

Table 2 Time course of isoproterenol inhalation (N = 50)

Period prior to isoproterenol (hours, N = 45)	
< 1	6 (13.3%)
~ 4	14 (31.1%)
~ 12	12 (26.7%)
~ 24	9 (20.0%)
24	4 (8.9%)
Duration of isoproterenol inhalation (hours, N = 45)	
< 4	3 (6.7%)
~ 24	2 (4.4%)
~ 72	18 (40.0%)
72	22 (48.9%)

時間, 副作用, 血液ガス所見ならびに臨床的転帰, について retrospective に検討した。

## 成 績

大発作の標準的治療を開始してから, 状態悪化・意識レベル低下などの状態に陥り, イソプロテレノール持続吸入療法導入にいたるまでの前治療時間, ならびに本療法施行総時間を Table 2 に示す。これらが病歴等から算出できたのは全 50 例中 45 例 (90.0%) であった。本療法導入に至るまでの時間は最短で 10 分から最長 72 時間であり, その中央値は 5 時間であった。4 時間以内に開始された例が 20 例 (算出可能例の 44.4%), 24 時間以内に開始された例が 41 例 (同 91.1%) にのぼった。本療法の施行総時間は最短 3.5 時間から最長 240 時間, その中央値は 60 時間であった。72 時間以上の治療継続を要した症例は 22 例 (同 48.9%) にのぼった。

45 例 (90%) において心拍数と血圧の変動を検討しえた。心拍数 (回/分) は本療法開始が  $106.4 \pm 3.0$  (mean  $\pm$  SEM) であったものが, 開始 2~4 時間後は  $99.1 \pm 2.8$ , 翌日は  $88.4 \pm 2.6$  であり, 各々開始前値と比較して有意な減少が認められた (Fig. 1 左)。収縮期血圧 (mmHg) は開始前が  $139.5 \pm 3.3$ , 開始 2~4 時間後が  $130.1 \pm 2.8$ , 翌日が  $132.1 \pm 1.9$  であり, 2~4 時間後において前値と比較して有意な減少がみられた (Fig. 1 右)。なお 81 歳男性の 1 症例において, 本療法前に血圧が 176/84 mmHg であったものが吸入開始後 30 分以内で 210/98 mmHg に上昇したために投与が中止されたが, 中止後 1 時間以内に 160/90 mmHg に改善した。この症例は, 高血圧症と診断され投薬がなされていた。他の 49 例 (98.0%) では明らかな副作用は認められなかった。

40 例 (80%) において, 動脈血ガス分析所見の経時的推移を検討しえた。Oxygenation Index とされる PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio は, 開始前には  $182.6 \pm 8.3$  であったも

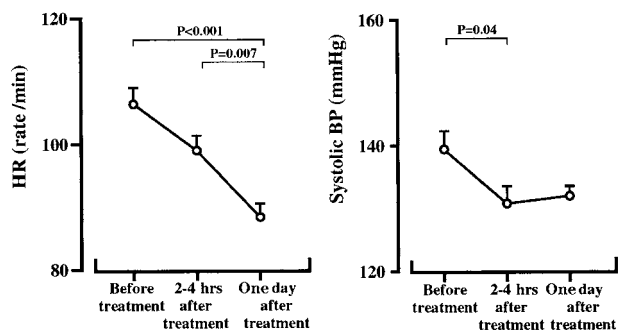


Fig. 1 Changes in heart rate (left) and systolic blood pressure (right) due to continuous isoproterenol inhalation. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM of 45 cases.

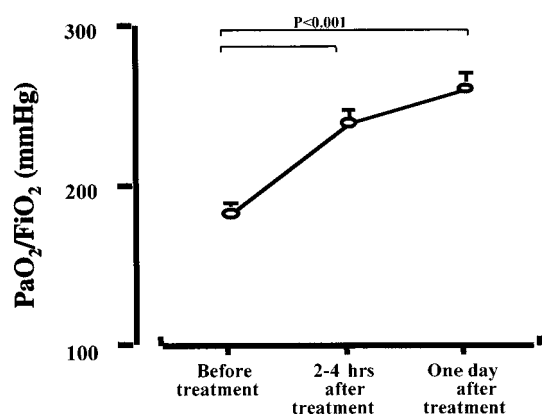


Fig. 2 Changes in the  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio due to continuous isoproterenol inhalation. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM of 40 cases.

のが、2~4時間後で  $239.3 \pm 9.7$ 、翌日で  $260.3 \pm 11.9$  であり、各々前値と比較して有意に上昇した (Fig. 2)。なお Respiratory Index ( $\text{PaO}_2/\text{PAO}_2$ ) も、本療法開始前  $0.344 \pm 0.017$  であったのが 2~4時間後で  $0.428 \pm 0.018$ 、翌日で  $0.464 \pm 0.023$  となり、前値と比較して各々有意な上昇がみられた。  $\text{PaCO}_2$  は、開始前が  $48.4 \pm 2.8$  (torr)、2~4時間後では  $44.4 \pm 1.9$  で差がなかったが、翌日では  $42.5 \pm 1.3$  であり、前値と比較して有意に低下した (Fig. 3A)。  $\text{PaCO}_2$  が 45 torr 以上に上昇していた換気不全例 18 症例に限定して検討すると、前値が  $61.8 \pm 4.4$ 、2~4時間後が  $51.3 \pm 3.4$ 、翌日が  $45.7 \pm 2.4$  であり、2~4時間後と翌日の値は前値と比較して有意に改善していた (Fig. 3B)。なお本検討は後ろ向き研究で本療法の効果を厳密に判断することは困難であるが、臨床経過の転帰上、47例 (94.0%) は結果的に軽快退院となった (Table 3)。2例 (4.0%) では発作は悪化し、各々4時間、6時間の経過ののちに気管内挿管と人工呼吸管理が導入された。なおこれら2症例は、各々52歳、51歳の女性で

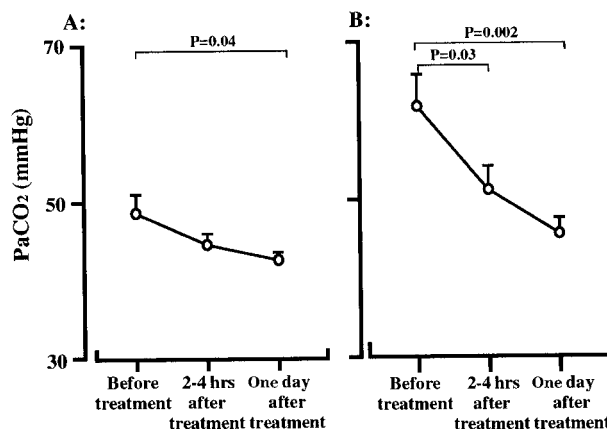


Fig. 3 Changes in  $\text{PaCO}_2$  due to continuous isoproterenol inhalation. A: Data from all 40 cases. B: Data from 18 cases of hypercapnic failure preceding the continuous inhalation treatment. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM.

Table 3 Clinical consequences of continuous inhalation therapy using isoproterenol (N = 50)

Results	Cases (%)
Improved	47 (94.0)
Progressed	2 (4.0)
Withdrawn due to side effect *	1 (2.0)

\* Elevation of blood pressure

いずれもステップ3のアスピリン喘息のケースであったが発作の誘因は感冒と考えられ、薬物との関連性は明らかでなかった。

## 考 察

インスピロン・マスク®を用いるイソプロテレノール持続吸入療法の長所として、

1. 用法・手技が簡単であり、熟練を要することなく直ちに治療を開始できる、
2. 小児科での治療成績上、通常の治療により改善しない重症発作で効果が期待でき、かつ安全性が高いと考えられる、
3. 短時間作用薬であって即効性が期待でき、一方心脈管系に対する副作用が発現しても中止により速やかな回復が期待できる、などが考えられる。

今回の検討は retrospective な検討であって対照群を置いた研究ではないが、本療法が喘息大発作で生じた酸素化能低下ならびに換気不全を、各々施行4時間以内に改善させたことが確認された。また症例の全てが大発作で起座呼吸・会話困難を呈する状態であり、一般的治療

では改善が得られず、人工呼吸管理を余儀なくされる可能性があったことを考慮すると、その90%以上で結果的に臨床的改善が得られた事実は、本療法の成人喘息大発作治療における有効性を示唆すると考えられる。心拍数および血圧は本療法により低下した。この機序のひとつとして発作が改善したことの影響が考えられ、また本療法の安全性を示唆する成績とも考えられた。明らかな副作用は81歳男性の1例での血圧上昇のみであり、これも本療法中止後速やかに改善した。イソプロテレノール持続吸入療法は、厳重な管理下では、成人喘息においても安全に施行でき、治療抵抗性の発作における有効な選択肢であると考えられる。しかしながら小児科領域においても頻拍性不整脈あるいは心筋障害が惹起されたとの報告もなされており<sup>8,9)</sup>、本検討でも81歳男性で高血圧と診断されていた症例では血圧の上昇がみられたことなどから、高齢者や心血管系合併症を有するケースにおいては慎重に考慮する必要があると思われる。またイソプロテレノール製剤には*l*-体と*dl*-体があるが、*dl*-体の非活性部分が心筋毒性に關与する可能性があり<sup>13)</sup>、成人では*l*-体の使用が望ましいものと考えられる。なお本療法開始4時間以内でガス交換などが改善したが、72時間以上にわたり投与が継続された症例が約半数あった。この理由のひとつとして、担当医による発作鎮静化の判断に差異があった可能性が考えられる。今後は、統一された厳密な中止基準が必要と考えられた。

小児科領域における本療法の投与量の設定法は完全に確立されているわけでないが、体重1kg当たり容量で1ml、あるいは力価2~10mgの*l*-イソプロテレノール注射液(プロタノール-L<sup>®</sup>)を生食水500mlに溶解して用いる、といった方法等が推奨されている<sup>2,3,10)</sup>。我々の方法では体重を平均50kgと仮定し生食水500mlあたりとして換算すると、容量で体重1kg当たり0.25ml、力価で2.5mgが含有されることとなり、小児科領域での下限かその四分の一程度の投与量となる。この程度の量による本療法は成人でも安全に遂行でき、かつ臨床的に有効と考えられた。

成人の喘息発作でβ刺激薬の間歇吸入法と持続吸入法とを比較した研究として、Linら<sup>11)</sup>はサルブタモールを用い、治療前1秒量が予測値の50%以上の症例では両者で差がなかったが、50%未満であったケースでは持続吸入法の肺機能改善効果が大きかったと報告している。Rudnitskyら<sup>12)</sup>は、成人喘息発作で救急部を受診した患者をサルブタモールの間歇吸入群と持続吸入群とに大別して検討を行い、120分後のピーク・フロー値の改善ならびに心拍数変動、さらに入院回避率のいずれもが持続吸入群で優れていたと述べている。一方、最近のメタ分析では、サルブタモールの間歇吸入と持続吸入を比

較すると脈拍数減少作用は後者が優れるが、3時間以内の呼吸機能改善効果と入院阻止効果では差がなかったとされている<sup>13)</sup>。サルブタモールの間歇的吸入とイソプロテレノール持続吸入療法とを比較した研究はまだない。本検討では、本療法前のβ刺激薬の反復吸入は原則として1時間毎に行われていたが、我が国の喘息予防・管理ガイドラインでは20~30分おきに反復してよいとされており<sup>7)</sup>、今後は本療法と、この条件での間歇的吸入とを比較検討する必要があると思われる。

## 文 献

- 1) 朱 博光, 清酒外文, 中野猛夫, 他: 気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法について. 小児科 1981; 22: 537-543.
- 2) 足立雄一, 吉住 昭, 五十嵐隆夫, 他: 小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法 発作の重症度による効果の差の検討(早期実施の試み). アレルギー 1992; 41: 654-661.
- 3) 笹本昭義, 斎藤誠一, 松本広伸, 他: 気管支喘息重症発作に対する低濃度イソプロテレノール持続吸入療法の効果. 日小ア誌 1992; 6: 20-26.
- 4) 内山宏幸, 小幡俊彦, 椿 俊和, 他: 喘息患児の呼吸器感染症合併時におけるイソプロテレノール持続吸入療法の効果の検討. アレルギー 1995; 44: 70-76.
- 5) 大澤正彦, 小田嶋博, 津田恵次郎, 他: イソプロテレノール持続吸入療法についての検討 第2報 *l*-isoproterenol と *dl*-isoproterenol における気管支拡張作用と心拍数増加作用の比較. 日小ア誌 1997; 11: 81-85.
- 6) 橋本光司, 飯倉洋治, 小屋二六, 他: 小児気管支喘息重症発作に対する多施設共同による *l*-イソプロテレノール持続吸入療法に関する検討. 小児科診療. 1997; 60: 1050-1062.
- 7) 喘息予防・管理ガイドライン 1998: 牧野莊平・古庄巻史・宮本昭正監修. 厚生省免疫・アレルギー研究班作成, 協和企画通信, 1998.
- 8) 野々村和男, 島田司巳: イソプロテレノール持続吸入療法中に頻拍性不整脈を認めた重症気管支喘息の1例. 日小ア誌 1996; 7: 230.
- 9) 三好麻理, 足立佳代, 櫻井 隆, 他: *l*-イソプロテレノール持続吸入療法中に心筋障害, うっ血性心不全を呈した3歳幼児例. 日小ア誌 1999; 13: 51-58.
- 10) EBMに基づいた喘息治療ガイドライン: 宮本昭正監修. 厚生労働省医療技術評価総合研究喘息ガイドライン班作成, 協和企画通信, 2001.
- 11) Lin RY, Sauter D, Newman T, et al. Continuous versus intermittent albuterol nebulization in the treat-

- ment of acute asthma. *Ann Emerg Med* 1993; 22 : 1847-1853.
- 12) Rudnitsky GR, Eberlein RS, Schoffstall JM, et al : Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. *Ann Emerg Med* 1993; 22 : 1842-1846.
- 13) Rodrigo GJ, Rodrigo C : Continuous vs intermittent  $\beta$ -agonists in the treatment of acute adult asthma. A systematic review with meta-analysis. *Chest* 2002; 122 : 160-165.

### Abstract

## Clinical Evaluation of Continuous Isoproterenol Inhalation in Adult Patients With Severe Acute Asthma

Makoto Nagata<sup>1)</sup>, Mariko Kusiya<sup>2)</sup>, Shigeru Sugita<sup>1)</sup>, Isao Houya<sup>3)</sup>, Isao Kimura<sup>1)</sup>,  
Yuichi Nishi<sup>1)</sup>, Kenji Sakata<sup>1)</sup> and Yoshio Sakamoto<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical School, <sup>2)</sup>Internal Medicine, Nagaoka West Hospital, <sup>3)</sup>Houya Clinic of Respiratory and Internal Medicine,

<sup>4)</sup>Internal Medicine, Yugawara Kousei Nenkin Hospital

The clinical efficacy and safety of continuous inhalation therapy using l-isoproterenol in adult acute severe asthma were retrospectively evaluated. Fifty adult patients ( 34 men and 16 women, mean age 47.5 ) with severe acute asthma, which was not improved by conventional therapy including intermittent inhalation of salbutamol, intravenous aminophylline, and corticosteroid, were given continuous l-isoproterenol inhalation treatment. Both the lowered PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and the elevated PaCO<sub>2</sub> improved significantly within 4 hours later. Forty-seven patients ( 94.0% ) showed clinical improvement whereas two ( 4.0% ) did not respond and received mechanical ventilation. No obvious side effects were noted in 49 patients ( 98.0% ) while an 81-year-old man showed an elevation of blood pressure, which recovered promptly after discontinuation of the treatment. Based on these observations, we conclude that continuous inhalation therapy using l-isoproterenol is a safe and possibly useful option in the treatment of severe adult acute asthma, especially in patients who do not respond to conventional therapy.