

●症 例

リドカイン吸入療法が奏効した妊婦難治性喘息の1例

齋藤 圭子 佐藤 長人 下野 暢隆
萩原 弘一 金澤 實 永田 真

要旨：妊婦難治性喘息患者において、リドカイン吸入療法が奏効した1例を経験した。症例は27歳女性、既往に小児喘息があり、2003年4月より当科外来に通院していたが種々の薬物投与に加えベタメタゾン1.5mg/日の維持量を要していた。2004年2月9日に発作にて入院。この時点で妊娠11週目であった。β2刺激薬および抗コリン薬の吸入、ベタメタゾンとテオフィリンの点滴静注、高用量吸入ステロイド、ロイコトリエン拮抗薬を投与したが、咳と喘鳴の改善が乏しく、PEFRの低下と低酸素血症も持続していた。そこでMayo Clinicの方法に準じてリドカイン吸入療法を導入した。吸入開始後より咳症状、ピークフローが著明に改善し、ステロイドの減量が可能となり、妊娠30週で帝王切開にて出産に至った。リドカイン吸入療法は難治性喘息治療の補助療法として期待できるとともに妊娠中の患者にも安全に施行することが示せた。

キーワード：気管支喘息，妊娠，リドカイン吸入療法

Bronchial asthma, Pregnancy, Nebulized lidocaine treatment

緒 言

難治性喘息の治療はしばしば困難である。副腎皮質ステロイド薬を吸入のみならず全身的にも長期投与を余儀なくされるが、ときに副作用が懸念され、その減量に難渋することが少なくない。ステロイド薬の減量や症状コントロールの上で免疫抑制薬が有用との報告もあるが、喘息におけるその導入は慎重とならざるをえない。とくに患者が妊婦であるような場合には、常に薬物が胎児への影響を及ぼす可能性を考慮する必要があり、薬剤の選択に苦慮することがある。キシロカイン（リドカイン[®]）は、従来から局所麻酔薬や抗不整脈薬として臨床に広く使用されてきた。近年リドカインの定期的吸入療法が、難治性喘息患者の経口ステロイド薬の減量をふくめ、気管支喘息の治療上、有用であることが報告されている¹⁾²⁾。今回われわれは高用量の全身性ステロイドの投与下においても症状の制御が困難であり、ステロイド減量がままならなかった難治性喘息の妊婦症例に対し、リドカイン吸入療法を施行し、これが奏効して出産にいたった症例を経験したので報告する。

症例，方法

症例：27歳，女性。

主訴：咳，呼吸困難。

生活歴：17歳から23歳までで20本/日の喫煙歴。

現病歴：7歳頃から気管支喘息発症し、近医に外来通院していた。アスピリン使用にて喘息発作の誘発された履歴があった。2003年1月には他院にて気管内挿管にいたる喘息重責発作の既往があった。同年4月当科に紹介され、以降は外来通院にて加療がなされていた。基礎治療として高用量吸入ステロイド薬（ブデソニド1,600μg/日）、長時間作用性β2刺激薬（long acting β2-agonist, LABA）（サルメテロール100μg/日）、経口ベタメタゾン1.5mg/日、徐放性テオフィリン製剤（800mg/日）、ロイコトリエン受容体拮抗薬モンテルカスト（10mg/日）で治療されていた。2004年2月初めに感冒罹患に伴う咳、呼吸困難などの喘息症状が徐々に悪化してきたため、2004年2月9日午前11時頃に当科外来受診。サルブタモール吸入、ステロイド点滴治療にて症状軽減し帰宅したが、同日午後4時から再度喘息症状が出現してきた。同日午後9時に当院救急部を受診しサルブタモール吸入、ステロイドおよびアミノフィリンの点滴治療などが施行されたが症状の改善がみられず、当院入院となった。この時点で妊娠11週であることが判明した。

入院時現症：入院時身体所見では体温37.5℃と微熱があった。脈拍120/分、整、呼吸数24/分と頻脈、頻呼吸であった。仰臥位困難で起座位を呈し、胸部聴診上両側でwheezeが著明に聴取された。また呼吸延長も著明であり、激しい持続的な乾性咳を呈していた。

入院時検査所見（Table 1）：基礎処方が高用量吸入ス

Table 1 Laboratory data on admission

< Peripheral blood >		< Blood chemistry >		< allergy >	
WBC	14,120/ μ l	AST	13 IU/l	IgE	< 15 IU/L
Neut	95.1%	ALT	8 IU/l	IgE-RAST score:	
Lymp	3.9%	LDH	181 IU/l	Dp	0
Mono	0.5%	T-Bil	0.3 mg/dl	Df	0
Baso	0.0%	T.P	6.5 g/dl	Aspergillus	0
Eos	0.5%	Alb	4.5 g/dl	Candida	0
RBC	4.40×10^6 / μ l	BUN	11 mg/dl	J.Cedar	0
Hb	12.7 g/dl	Cr	0.45 mg/dl	O.Glass	0
Plate	22.2×10^4 / μ l	Na	141 mEq/l	S.Ragweed.	0
		K	3.8 mEq/l	Cat	0
		Cl	107 mEq/l	Dog	0
		CRP	0.1 mg/dl 以下		

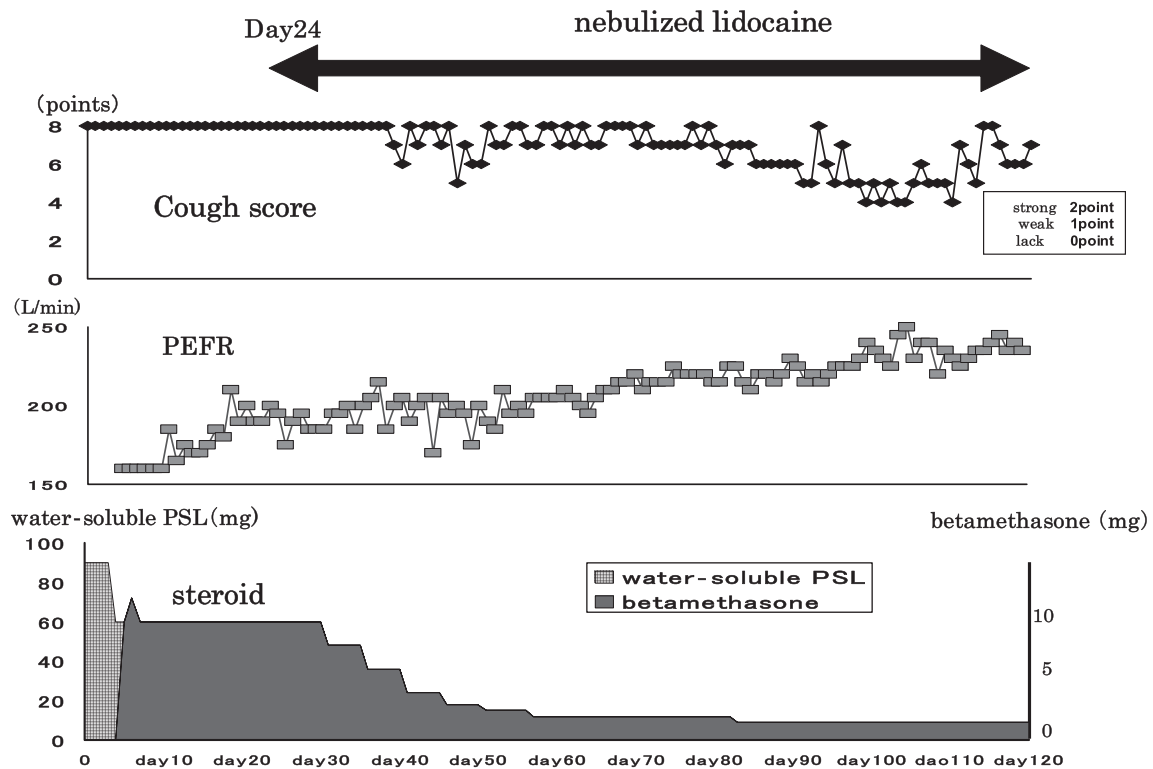


Fig. 1 Changes in her cough, PEFR and the amount of steroid medication after the lidocaine inhalation are shown. Her cough symptom was recorded four times a day and scored, with 2 points when it was strong, 1 point when it was weak and 0 point when there was no cough. The peak flow was an average value of three measurements per day.

テロイドとベタメタゾン 1mg の持続内服が投与されていることに加え、外来でのステロイド点滴後の状態であり、白血球数及び好中球の増加が認められ、また好酸球増多はみられなかった。CRP の上昇は認められなかった。アレルギー検査では IgE 値は低値であり、また IgE-RAST でもダニ、アスペルギルス、カンジダ、花粉類等を含めすべて陰性であった。入院時よりサルブタモ-

ル反復吸入、ベタメタゾン 20mg/日投与およびアミノフィリン 750mg/日の持続点滴でテオフィリン血中濃度 10 μ g/ml 前後を維持しつつ治療したが第 24 病日にいたっても咳症状が極めて高度であり、wheeze、呼吸延長も改善が得られず、起座呼吸状態が続き、ステロイド薬の減量は困難と判断された。

そこで難治性喘息での有効性が報告され、かつ妊婦で

も使用しやすいと考えられた。リドカインの定期的吸入療法を Mayo Clinic の方法¹⁾に基づき施行することとした。事前に埼玉医科大学病院 IRB に申請し審査、承諾を得た後、本人と夫からインフォームド・コンセントを取得した。

方法：各吸入 30 分前にサルブタモールを吸入したのちに、局所麻酔用 4% リドカイン（商品名キシロカイン[®]、アストラゼネカ社）を最初の 1 週間は 1 回 40mg、以降は 1 回 100mg として、1 日 5 回ネブライザーにて吸入投与した（2 時、7 時、11 時、16 時、21 時）。なお咽喉頭部が麻酔された状態となり、誤嚥の可能性があり吸入後 1 時間の飲食は禁止とした。

治療経過（Fig. 1）：リドカイン吸入前後の咳症状、起床時ピークフロー（PEF）値、全身性ステロイド投与量の変化を図で示した。喘息日記の咳症状を、強い、弱い、無しの 3 段階にわけ、それぞれ 2 点、1 点、0 点とし 1 日 4 回記録してもらい、その合計を示した。ピークフローは 1 日 3 回の平均値を示した。入院第 24 日目からリドカイン吸入療法を開始したところ、ピークフロー値の改善、また咳症状をふくむ自覚症状の軽減が認められ、全身ステロイドの円滑な減量が可能となった。第 83 病日以降は外来での基礎投与量であったベタメタゾン 1.5 mg にまで減量でき、これを維持量として安定した状態に導くことができた。すなわち、リドカイン吸入療法が有効であったと考えられた。

なお妊娠末期に喘息症状の再度の悪化があり、入院 138 日目、妊娠 30 週で帝王切開にいたった。産婦は出産後、発作に対しステロイド増量を必要としたが、以降一か月ほどの経過で基礎投与量のベタメタゾン 1.5mg にまで減量し退院した。リドカイン吸入は退院直前まで継続した。出産後の乳児は 1,900mg と未熟児ではあったが、現在までに後遺症等の報告はない。

考 察

難治性喘息では副腎皮質ステロイド薬の反応性が不良な場合があったり、病状改善やステロイド減量が円滑に行えないことがある。かかる症例ではステロイド自体の投与総量も大となり、その副作用も危惧される。かかる重症難治性喘息の不安定期における治療のひとつとして、リドカイン吸入療法があり、重篤な副作用なくしてステロイド離脱効果があることが報告されている。今回筆者らは、リドカイン吸入療法が奏効し、咳を中心とした症状の軽快とステロイドの円滑な減量がなされた妊婦難治性喘息の 1 例を経験した。大量の全身性ステロイドの投与下においても制御が困難であった著明な咳などの症状がピークフロー値の改善と伴って軽減し、かつ明らかな副作用はみられず、その後のステロイド減量が円滑

になしえた。

リドカイン吸入により運動誘発性の気道収縮反応や高張食塩水吸入後の気道収縮反応が抑制されることは以前から報告されていた^{3)~5)}。リドカイン吸入療法の喘息における臨床的有効性について、Hunt らはステロイド依存性の難治性喘息患者に対するリドカイン吸入療法により、呼吸機能の改善と経口ステロイド薬使用量の減量効果を示す成績を報告した¹⁾。同様の結果が小児のステロイド依存性の難治性喘息患者においても報告された⁶⁾。本症例のリドカイン吸入療法は Mayo Clinic の Hunt らの方法¹⁾に準じて施行した。喘息患者が前投薬なしでリドカインを吸入すると気管支平滑筋の収縮が生じるとの報告があり、まず β_2 刺激薬（サルブタモール）を 30 分前に吸入投与したのちにリドカイン吸入を施行した。最初の 1 週間は 1 回 40mg、以降は 1 回 100mg として、1 日 5 回ネブライザーにて吸入投与した。本療法について副作用として重篤なものは報告されていないが、苦味感などの軽度局所的副作用は高頻度に見られるとされ¹⁾、吸入の刺激による吐き気・嘔吐が生じる可能性も考えられる。薬物動態としては咽頭、気管内への噴霧後の血漿中濃度は投与後 5~20 分で最高濃度に達し、主として肝臓で代謝され、投与量の約 70% が尿中に排泄されるとされる。本症例ではリドカイン吸入中の血中濃度を測定していないが、静脈注射と異なり代謝が早いため初期量を少量から開始し、副作用の出現に注意しつつ吸入量を増量した。本療法の作用機序としては、神経膜のナトリウムチャンネルをブロックし、神経における活動電位の伝導を可逆的に抑制し、知覚神経、運動神経を遮断すること、炎症細胞に対する作用として好酸球のアポトーシスの誘導、脱顆粒の抑制⁷⁾⁸⁾、好中球の活性酸素産生抑制⁹⁾、肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制¹⁰⁾、T 細胞のサイトカイン産生抑制、アポトーシスの誘導などがあげられる¹¹⁾。

喘息は若年者患者が多く、当然妊婦での喘息症例にはしばしば遭遇することとなる。妊娠自体により喘息は増悪することがあることなどから、妊婦における難治性症例が治療上大きな問題となることがある。リドカインはかかる症例に今後も投与が考慮される場合がありえると考えられる。本薬は薬剤胎児危険度分類である米国 FDA カテゴリー B とされ動物実験で催奇性がないとされ、有益性がリスクを上回るとされる場合には全身投与であっても妊婦への使用が容認されており、我が国でも同様の認識がなされている。リドカイン吸入療法は、妊婦をふくめ、ステロイド全身投与にても安定しない難治性喘息患者に限定して、その症状軽減、またステロイド減量効果を期待して、試みてよいオプションのひとつと考える。しかしリドカイン吸入による副作用として中毒症

状、誤嚥などがあり、入院の上、厳重な観察下での施行が条件と考えられ、可能であればリドカイン血中濃度を確認したり、吸入後の飲食の中止を徹底させることなど、実施にあたり課題が挙げられる。

今後、妊婦を含め難治性気管支喘息患者を対象としたリドカイン吸入療法のさらなる臨床的な検討が望まれる。

引用文献

- 1) Hunt LW, Swedlund HA, Gleich GJ. Effect of nebulized lidocaine on severe glucocorticoid-dependent asthma. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 361—368.
- 2) Hunt LW, Frigas E, Butterfield JH, et al. Treatment of asthma with nebulized lidocaine: a randomized, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 853—859.
- 3) Groeben H, Silvanus MT, Beste M, et al. Both intravenous and inhaled lidocaine attenuate reflex bronchoconstriction but at different plasma concentrations. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 530—535.
- 4) Makker HK, Hlgate ST. The contribution of neurogenic reflexes to hypertonic saline-induced bronchoconstriction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 82—88.
- 5) Enright PI, McNally JF, Sonuhrada JF. Effect of lidocaine on the ventilatory and airway response to exercise in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 823—828.
- 6) Decco ML, Neeno TA, et al. Nebulized lidocaine in the treatment of severe asthma in children: a pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 29—32.
- 7) Ohnishi T, Kita H, Mayeno AN, et al. Lidocaine in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) is an inhibitor of eosinophil-active cytokines. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 325—331.
- 8) Okada S, Hagan JB, Kato M, et al. Lidocaine and its analogues inhibit IL-5-mediated survival and activation of eosinophils. *J Immunol* 1998; 160: 4010—4017.
- 9) Ohsaka A, Saionji K, Sato N, et al. Local anesthetic lidocaine inhibits the effect of granulocyte colony-stimulating factor on human neutrophil functions. *Exp Hematol* 1994; 22: 460—466.
- 10) Yanagi H, Sankawa H, Saito H, et al. Effect of lidocaine on histamine release and Ca²⁺ mobilization from mast cells and basophils. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1138—1144.
- 11) Tanaka A, Minoguchi K, Oda N, et al. Inhibitory effect of lidocaine on T cells from patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; Mar; 109: 485—490.

Abstract**A pregnant woman with severe asthma effectively treated by inhalational lidocaine therapy**

Keiko Saito, Nagato Sato, Nobutaka Shimono, Kouichi Hagiwara,
Minoru Kanazawa and Makoto Nagata
Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical School

We report a case of a pregnant woman with severe asthma that was not controlled with ordinary medications but was effectively treated by inhalational lidocaine treatment. The case was a 27-year-old woman who had been repeatedly hospitalized due to acute asthma since her infancy. The patient had an episode of asthma attack caused by the use of aspirin. The daily medication for controlling her asthma included 1.5mg betamethasone. In February, 2004, she was hospitalized because of asthma exacerbation during her 11th week of pregnancy. Despite intensive treatments including repetition of inhaled β_2 -agonist and anti-cholinergic drugs, intravenous injection of betamethasone and theophylline, and a leukotriene receptor-antagonist, no obvious improvement in severe cough, wheeze, or hypoxemia was observed for more than 3 weeks. Then inhalational lidocaine was introduced according to the method described by Mayo Clinic, USA. Namely, following inhalation of β_2 -agonist, 40 to 100mg lidocaine was given via an ultrasonic nebulizer 5 times a day. Interestingly, symptoms such as wheezing or cough and also her hypoxemia dramatically improved following this treatment and reduction of systemic corticosteroid became possible. Finally, she was delivered of a girl by caesarean section. Nebulized lidocaine treatment may be a useful option as supplementary treatment for refractory asthma especially in pregnant cases.