

□ 症例報告 □

人工呼吸管理を要した気管支喘息 2 例における 塩酸プロカテロール吸入の有効性と血中濃度との関係

鶴田良介*¹ 井上健*¹ 今井一彰*¹ 小屋敷啓子*¹
小田泰崇*¹ 河村宜克*¹ 山下進*¹ 若月準*¹
池田賢次*² 定光大海*¹ 前川剛志*¹

ABSTRACT

Efficacy of inhaled procaterol in two mechanically ventilated
asthma patients, evaluated by serum concentration

Ryosuke TSURUTA, Takeshi INOUE, Kazuaki IMAI, Keiko KOYASHIKI,
Yasutaka ODA, Yoshikatsu KAWAMURA, Susumu YAMASHITA,
Jun WAKATSUKI, Kenji IKEDA*, Daikai SADAMITSU, Tsuyoshi MAEKAWA

*Department of Critical Care and Emergency Medicine,
Yamaguchi University School of Medicine
1144 Kogushi, Ube, Yamaguchi, 755, JAPAN*

**Division of Pulmonary Diseases, Saiseikai Shimonoseki General Hospital*

Procaterol (PCR), a β_2 -receptor agonist, administered by aerosol in severe mechanically ventilated asthma patients has been evaluated much less efficacious in clinical practice, mainly because its delivery system has been a black box.

In the present study, PCR was administered through tracheal tube using a spacer delivery system and the serum concentration was measured in two severe asthma patients, who was a 64- and a 71-year-old female. PCR concentration was elevated dose-dependently and wheezing, tidal volume and PaCO_2 were begun to improve, when PCR concentration was reached to more than 550 pg/ml in both cases. Side effect of PCR such as hypopotassemia, tachycardia or arrhythmia was not seen in both cases, except hypopotassemia (3.0 mEq/l) in the case 1.

It is concluded that the aerosol delivery system for PCR administration is efficacious, and the measurement of serum PCR concentration is useful to evaluate the system in severe asthmatic mechanically ventilated patients.

要 旨

人工呼吸管理を要した 2 例の喘息患者にプロカ

テロール (PCR) を吸入させて、経時的に血清 PCR 濃度を測定し、臨床効果と副作用を検討した。

症例 1 は 64 歳の女性、症例 2 は 71 歳の女性。共に吸入量に依存して血清 PCR 濃度は上昇

*¹山口大学医学部救急医学講座

*²済生会下関総合病院呼吸器内科

し、発作の改善を認めた。症例1では動脈血カリウム値が5.0から3.0 mEq/lへ低下し、プラトーになったが、症例2ではほとんど変化しなかった。心拍数増加、不整脈は認めなかった。

血清PCR濃度測定は人工呼吸管理中のエロゾル・デリバリー・システムの研究に役立つ可能性がある。

はじめに

人工呼吸管理を要する near fatal asthma の治療において β_2 受容体刺激性エロゾル (β_2 エロゾル) が過小評価されている背景にはエロゾル・デリバリー・システムの問題がある。 β_2 エロゾルが迅速かつ強力な気管支拡張効果を発現するためには、直接気道の受容体に到達するか、気管支微小循環を介して到達する必要がある¹⁾。人工呼吸下では人工呼吸器の設定、回路の問題など種々の要因により β_2 エロゾルの到達率が決定されるので²⁾、通常のデリバリー・システムによる定量投与では気道の β_2 受容体への到達は異なる。従って、副作用に注意しながら臨床効果が発現するまで β_2 エロゾルを反復投与するのが現状では最良の方法である。われわれは人工呼吸管理を要した2例の気管支喘息患者に塩酸プロカテロール (PCR) を吸入させ、経時的に血清PCR濃度を測

定し、臨床効果と副作用を検討した。

症例および方法

症例1は64歳の女性、症例2は71歳の女性で、ともに気管支喘息重症発作と診断した。PCRの反復吸入、ヒドロコルチゾン4 mg/kgの静脈内投与を行ったが、症状の改善はなく、気管内挿管した。人工呼吸中は鎮静薬、鎮痛薬、筋弛緩薬を持続投与した。PCRは定量噴霧式吸入器 (MDI) で、スパーサー (ACE®; DHD社製、米国、L字コネクターと気管内チューブの間に接続) より吸気相直前に1パフずつ連続して噴霧した³⁾。人工呼吸器は従圧式とし、吸入後に一回換気量 (V_T)、心拍数、動脈血ガス分析、血中カリウム値、血清PCR濃度を測定した。血清PCR濃度は血清分離後、ガスクロマトグラフィ質量分析イオン検出法 (GC-MS-SIM) にて測定した。

臨床効果は喘鳴の程度、最高気道内圧設定下の V_T 、 P_{aCO_2} で、副作用は心電図、動脈血カリウム値で判定し、発作の改善を認めるまでPCRを噴霧した。

結果

[症例1]

PCR吸入による臨床効果を示す(図1)。気管内挿管前にPCRを合計200 μ g (20パフ) 吸入さ

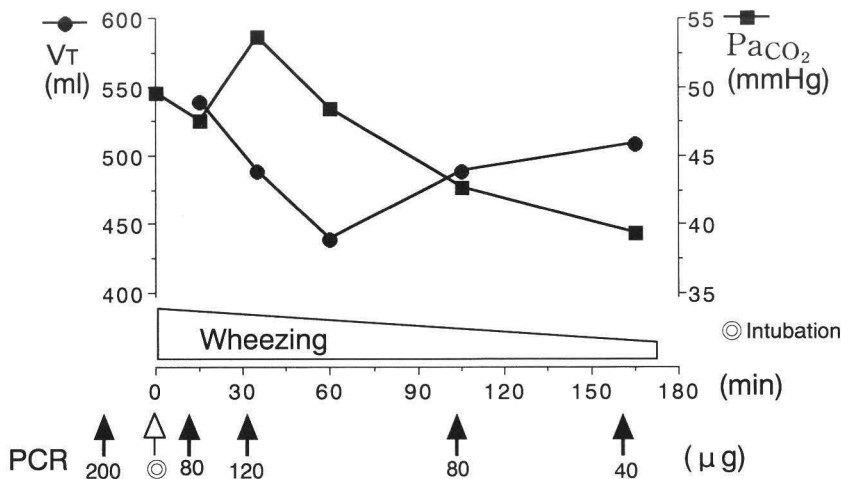


図1 症例1のPCR吸入と臨床効果

V_T : 一回換気量, PCR: 塩酸プロカテロール

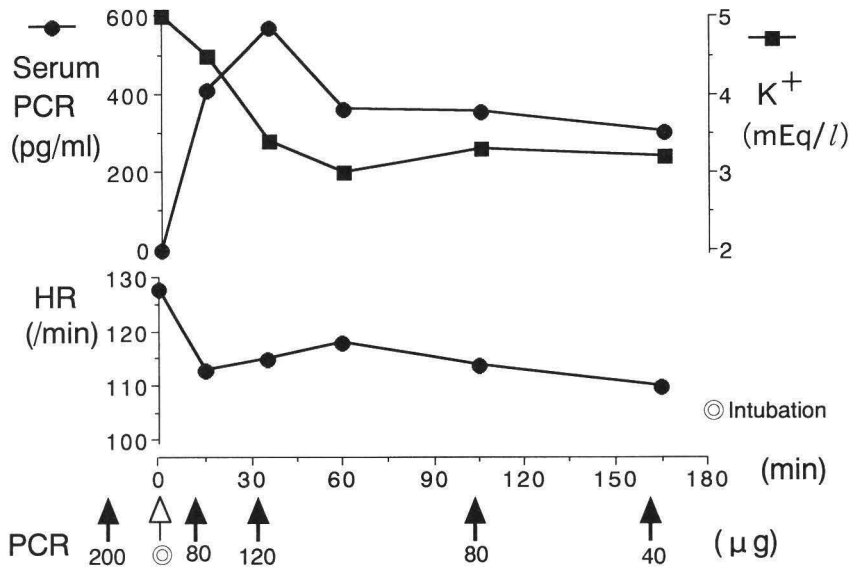


図 2 症例 1 の PCR 吸入後の血清 PCR 濃度，動脈血カリウム値，心拍数の変化

せたが，効果なく，気管内挿管した。挿管後，最高気道内圧を 23 cmH₂O の従圧式換気とし，PCR を合計 200 μg 吸入させた後に V_T は増加し，Paco₂ は低下して，喘鳴は減少し始めた。次いで 80，40 μg を追加吸入させた。

血清 PCR 濃度，動脈血カリウム値，心拍数の変化を示す(図 2)。気管内挿管直後の血清 PCR 濃度は検出限界以下で，80，120 μg と吸入後，血清 PCR 濃度は最高値 573 pg/ml となった。動脈血カリウム値は 5.0 から 3.0 mEq/l まで低下し，プラトーに達した。動脈血 pH は 0 点で 7.12，35 分後に 7.43 とアシドーシスは改善しており，動脈血カリウム値の低下は血清 PCR 濃度の上昇のみでなく，アシドーシスの改善によってもたらされた。心拍数は 128/分から 110/分に減少した。

〔症例 2〕

気管内挿管前に PCR を合計 300 μg 吸入させたが，効果なく，気管内挿管した。挿管後循環が安定せず，瞳孔不同も出現したため他疾患の合併を否定するのに数時間を要した。気管内挿管より 3 時間経過して PCR 吸入を再開したためその時点を 0 点とした(図 3)。PCR を合計 280 μg 吸入させた後に効果が現れた。以後 40 μg を 2 回追加

吸入させた。

気管内挿管後 3 時間を 0 点とした血清 PCR 濃度，動脈血カリウム値，心拍数の変化を示す(図 4)。挿管前の PCR 300 μg の吸入により，血清 PCR 濃度は 465 pg/ml と高値を示したが，0 点では 195 pg/ml，合計 280 μg の吸入により最高値 711 pg/ml に達した。カリウム値はほとんど変化しなかった。心拍数は減少した。

考 察

人工呼吸管理中の β₂ エロゾル吸入療法は種々の問題を残している。表 1 に列挙するように多数の因子がエロゾル・デリバリー・システムに関連している。これらに関する研究は，① 薬物の沈着を定量化する方法と，② 薬物効果の最大到達点を測定する方法の 2 つがある²⁾。前者は，放射性同位元素でラベルした薬物を吸入させて気管内チューブ先端あるいは気道・肺内への沈着率を測定する方法で，限られた施設でのみ行える。後者は，resistive pressure (Ppeak-Ppause) などの換気力学的パラメータを測定しながら吸入量と臨床効果を比較する方法である。われわれの施設では従来より人工呼吸器を従圧式とし，V_T の増大，Paco₂ の低下を指標として臨床効果を判定

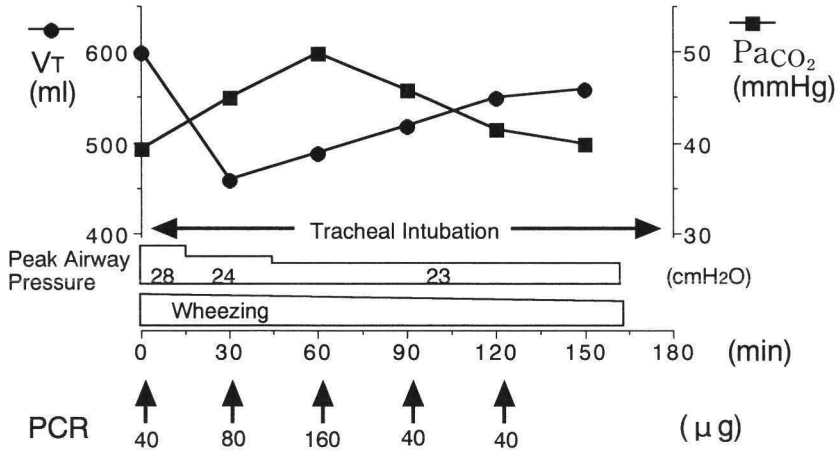


図3 症例2のPCR吸入と臨床効果

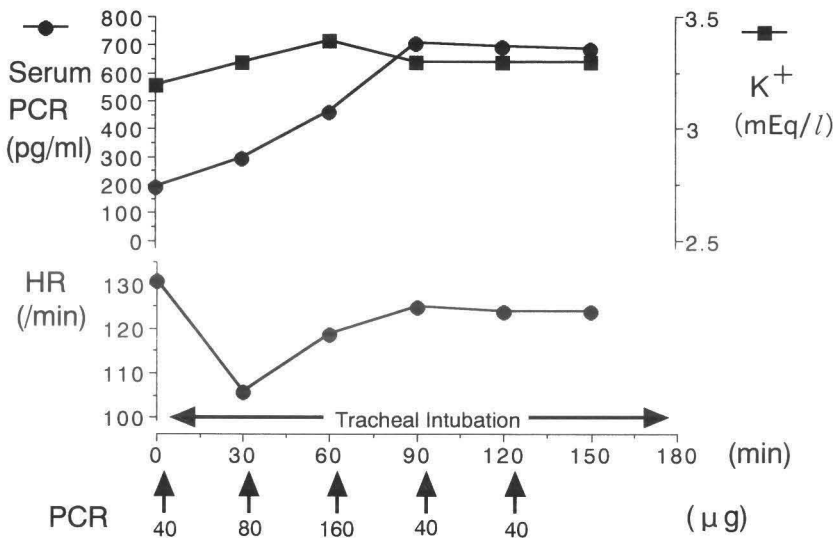


図4 症例2のPCR吸入後の血清PCR濃度、動脈血カリウム値、心拍数の変化

し、短時間に大量のβ₂エロゾルをMDIで投与することにより、早期の発作改善を報告してきた⁴⁾。しかし、多くの臨床研究にもかかわらず、人工呼吸管理中のβ₂エロゾル吸入療法に関しては至適投与法・投与量の結論は未だ出ていない。従って、医師はその吸入療法に習熟し、効果と副作用を厳重に監視しながら個々の症例で至適投与法・投与量を決定している³⁾。

池田らはPCRを安定期喘息患者に吸入させた臨床研究で、吸入量に依存して血清PCR濃度が上昇し、その濃度上昇が血清カリウム値の低下をもたらした可能性を報告した⁵⁾。今回われわれは

その手法を用いて人工呼吸管理を要した2例の喘息患者で検討した。症例1では気管内挿管前にPCRを200μg(20パフ)吸入させたにもかかわらず、血清PCR濃度は検出限界以下であったが、症例2では465pg/mlと高値を示した理由は吸入法の巧拙によると考えられる。症例2では、吸入療法に習熟した医師が深呼吸、息ごらえ(1~2秒でも可)を大きな声で指示し、患者の呼吸サイクルと噴射のタイミングを図りながら1パフずつ噴霧した。2例とも発作の改善を認めるまでPCRを投与したが、心拍数増加、不整脈の出現を認めず、血中カリウムの最低値も3.0mEq/l

表 1 気管内挿管患者のエロゾル伝播を決定する因子

A. 人工呼吸器/回路関連因子	
人工呼吸器設定	
1.	呼吸流速
2.	呼吸回数
3.	一回換気量
4.	吸気波形
5.	吸気から呼気へのサイクル (従量式/従圧式)
6.	手動的バッグ加圧による伝播
回路決定因子	
1.	エロゾル発生装置の種類による特徴
a. ネブライザ	
①	吸入液量
②	超音波ネブライザの周波数
③	粒子径の大きさを含むネブライザの特異性
④	ジェットネブライザの酸素流量
b. 定量噴霧式吸入器 (MDI)	
①	噴霧のタイミング
②	スパーサー
③	噴霧装置
④	気管内チューブ内カテーテル
2.	薬物投与量
3.	加湿
4.	MDI とネブライザの回路中の接続部位
5.	回路チューブの径と長さ
6.	気管内チューブの径と長さ
7.	低密度ガスの使用 (ヘリウム-酸素)
B. 患者決定因子	
気道決定因子	
1.	気管支収縮
2.	分泌物
3.	粘膜機能
患者の気流に及ぼす因子	
1.	自発呼吸パターン
2.	内因性 PEEP の発生

で、重篤な副作用を認めなかった。血清 PCR 濃度は吸入量に依存して上昇し、池田らが報告したように症例 1 では血清カリウム値の低下も認められたが、これはアシドーシスの改善による影響も考えられた。このように吸入により血清 PCR 濃度が上昇したことより人工呼吸管理中の PCR 吸入は気管より末梢の気道粘膜で吸収されると考えられ、血清 PCR 濃度測定はエロゾル・デリバリー・システムの研究に役立つ可能性がある。

本論文の要旨は第 18 回日本呼吸療法医学会総会 (1996 年, 名古屋) にて発表した。

参考文献

- 1) Newhouse MT, 小山 弘, 訳: 閉塞性肺疾患における吸入療法—エアロゾルによる呼吸器用薬剤投与の原理とドラッグ・デリバリー・システム. 最新医学 46: 1587-1598, 1991
- 2) Manthous CA, Hall JB: Administration of therapeutic aerosols to mechanically ventilated patients. Chest 106: 560-571, 1994
- 3) 鶴田良介, 井上 健, 定光大海ほか: 重症発作時の吸入療法 (β_2 刺激薬を中心に). ICU と CCU 20: 281-287, 1996
- 4) 鶴田良介, 笠岡俊志, 池田賢次ほか: β_2 刺激性エロゾル定量噴霧式吸入器が有効であった重症喘息発作の 3 例. 日集中医誌 1: 115-118, 1994
- 5) Ikeda K, Minamizono N, Obata H, et al: Acute hypopotassemia by inhaled procatenol (PCR) was resulted in systemic absorption of PCR. Am J Crit Care Respir Med 153: A 68, 1996

(文献 2) より引用)