

〔一般演題〕

喘息重積発作へのカルシウム拮抗剤の意外な効果

—肺コンプライアンスの改善—

財津昭憲* 鮎川勝彦* 甲斐哲也* 相原啓二*

はじめに

カルシウム拮抗剤は血管平滑筋に作用するので高血圧の管理に使用されている。薬理学の教科書¹⁾²⁾には、血管平滑筋に対しての薬理作用については述べられているが、気道平滑筋への作用については触れられていない。しかし、喘息重積発作患者の高血圧の治療目的に使用したカルシウム拮抗剤が、肺コンプライアンスを改善させる作用があることを偶然に知ったので報告する。

症例

症例は58歳、女性で、非アトピー性ステロイド依存性通年型喘息患者の喘息重積発作による心肺停止の救急蘇生後患者である。

現病歴はS.61.10喘息を発症し、S.61.12ステロイド依存となり（リンデロン1mg/day）、S.61.12-S.62.01 町立病院で入院治療を受ける。S.62.04-S.62.09 町立病院へ再入院し、S.62.12-S.63.03 町立病院へ再々入院した。ステロイドの減量のために、S.63.05.17より九州大学病院心療内科へ転院してきた。今回の重積発作までステロイドの減量中（リンデロン1mg/day → プレドニン3mg/day）に、気管内挿管が必要な大発作が2回あった。最後の発作は、H.1.02 で中等度の発作であった。

今回の発作重積はH.1.04.03 軽いwheezingあり、薬物の吸入で改善したが、翌日のH.1.04.04 朝には軽いdyspneaが起り、夕方からdyspneaが増強し、wheezingができた。そこで、19:00ステロイド+ネオフィリン点滴+ソリタT3（200ml）をしながら、吸入

（ベネトリン+ビスルボン+生食）したけれども一向に改善せず、19:30 dyspnea, wheezingはさらに増強したが、cyanosis（-）であった。プレドニン40mg静注して様子を観察していたら、20:00 cyanosisが現われた。鼻カニューラにてO₂5 l/min吸入させ、ボスミン3mg皮下注するも、換気不能となり、意識低下、心肺停止となる。ただちに、20:15院内蘇生チーム要請のハリコール（院内蘇生チーム呼集暗号）がなされた。病棟医師および蘇生チームにより救急蘇生バッグにて純酸素人工換気と心マッサージ1分間、サクシゾン600mg、ソルメドロール250mgを静注で、呼吸循環はすぐに再開した。心肺蘇生直後の血液ガスPco₂=107.8mmHg、Po₂=30.3mmHgであった。意識が回復してきたので、マスクによる補助呼吸を約1時間続行した。しかし、Pco₂=83.2mmHg、Po₂=448.8mmHgと肺における血液の酸素化能は良かったが、換気は不良でwheezingがまだ強かった。そこで、ICUでの呼吸管理を決断して、21:10経鼻挿管をし、21:35にICUへ入室した。

既往症として、九州大学病院入院後、S.63.06喘息発作時に左基底核部脳出血を起こしたが、現在は回復し何らの神経症状はなかった。また、喘息の発症と同じ頃から、高血圧症となり、現在、塩分制限とペルジピン2錠で、BP120~150/70~90にコントロールされていた。

ICUでの治療は、人工呼吸器（Bird respirator mark 8）を用いて従圧式補助換気を行い、呼吸モニター（日本光電OMR 7101）で監視し、ベッドサイドモニターで心電図、心拍数、および、左橈骨動脈で観血的血圧モニターを行った。入室直後の血圧は207/60mmHg、脈拍126/minであった（図1）。

* 九州大学病院救急部

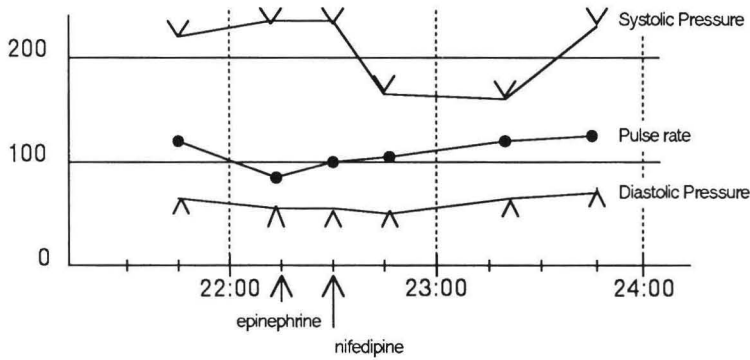


図 1 Vital Sign の推移

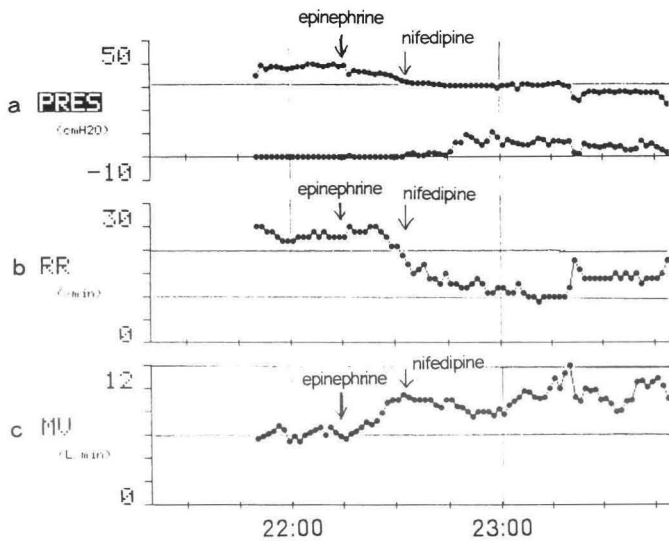


図 2 a. 気道内圧 (PRES cmH₂O) b. 呼吸数 (RR/min)
c. 分時換気量 (MV/min)

呼吸器の初期設定条件は最低呼吸回数の保証のため、12回/分の補助調節呼吸モード (Assist-control ventilation) とし、最高気道内圧 (Peak pressure) 設定を 32 cmH₂O とした。しかし、実際の呼吸数は 40 回/分強 (図 2 b) で、最高気道内圧は患者自身の呼気努力のためオーバーシュートして、40 cmH₂O 前後を示した (図 2 a)。分時換気量は 6 l/min 弱 (図 2 c) で、呼気終末炭酸ガス分圧は 60 mmHg (図 3 a) であった。炭酸ガス排出量は 300 ml/min 前後 (図 3 b) であった。このことは肺コンプライアンスが 10 ml/cmH₂O (図 4 a) と低く、気道抵抗が 37 cmH₂O/l/S (図 4 b) と高かった。死腔換気率は

30% 前後 (図 4 c) であった。患者は必死で高い気道抵抗と低い肺コンプライアンスを克服しようと呼吸努力していた。血液ガスは FIO₂ = 1.0 で、pH = 7.26, Pco₂ = 65.4 mmHg, BE = 0.1, Po₂ = 481 mmHg であった。

22:15 吸入療法として、人工呼吸下にラセミ型エピネフリンの気管内吸入 (15 分間) を始めたところ、気道抵抗が次第に下がり (図 4 b)、努力様呼気が次第に治まり、最高気道内圧の設定値オーバーシュートはなくなった (図 2 a)。呼吸数の減少にもかかわらず、分時換気量が 6 → 9 l/min へと増加した (図 2 c)。呼気終末炭酸ガス分圧は一過性的の上昇を見せ (図 3 a)、炭酸ガス

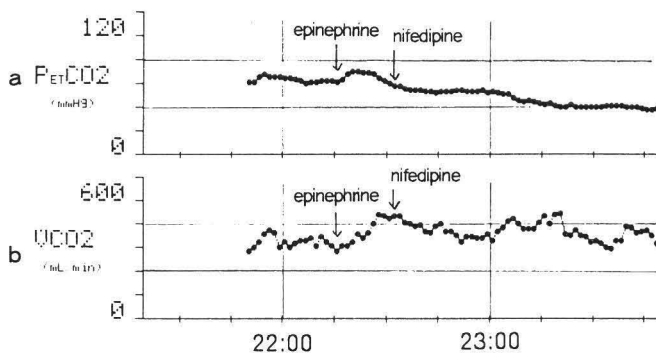


図 3 a. 呼気終末炭酸ガス分圧 ($P_{ET}CO_2$ mmHg) b. 炭酸ガス排出量 ($\dot{V}CO_2$ ml/min)

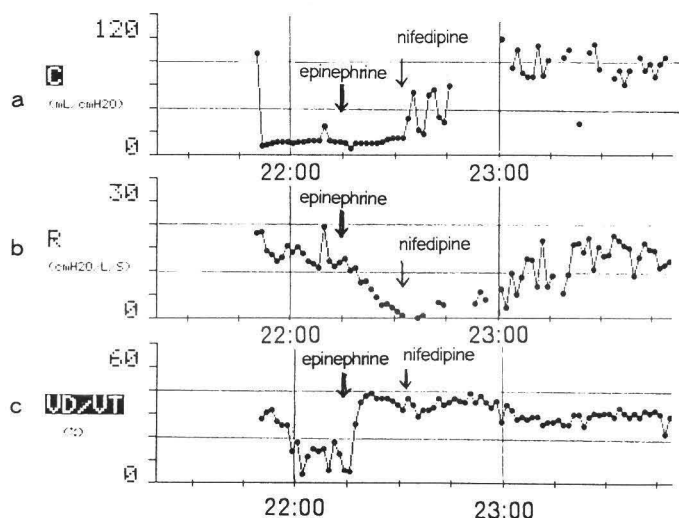


図 4 a. 肺コンプライアンス (C ml/cmH₂O) b. 吸気抵抗 (R cmH₂O/l/s) c. 死腔換気率 (VD/VT %)

排出量は 300 → 400 ml/min へと増加した (図 3 b)。死腔換気率は急激に 5~15% → 40% 弱に上昇 (図 4 c) したが、肺コンプライアンスはほとんど変化しなかった (図 4 a)。これらの所見はエピネフリン吸入による中枢側気道の拡張効果を示唆している。吸入後、給湿を十分にするために呼気相にも予備回路からネブライゼーションを始めたので、回路内に残圧が生じるようになった (図 2 a)。

22:30 呼吸状態が一応落ちついたのに、あまりにも高血圧 (BP 230/56) が持続するので、脳出血を心配して、カルシウム拮抗剤のニフェジピン 10 mg の舌下投与を行った。血圧は 230/56 → 166/56 へと低下した (図 1)。呼吸数は次第に減

少し (図 2 b)、45 分後には呼吸数 12/min で調節呼吸になってしまった。その間、分時換気量はほとんど変化しなかった (図 2 c)。これに伴って、肺コンプライアンスは波動的な経過を見せながら 10 → 80 ml/cmH₂O へと改善した (図 4 a)。呼気終末炭酸ガス分圧も 60 → 40 mmHg へと徐々に減少した (図 3 a)。死腔換気率は 40 → 30% 前後で落ち着いた。これらのデータはカルシウム拮抗剤のニフェジピンが末梢気道の痙攣を緩解させ、肺コンプライアンスの改善をもたらしたことを示唆している。

23:20 呼気終末炭酸ガス分圧が 40 mmHg まで下がったので、気胸などの圧損傷の発生を予防しつつ、現状の換気状態を維持するように、気道

内圧設定を32→26 cmH₂Oに下げ、呼吸数を12/min→15/minに増やした。血圧はニフェジピンの効果が薄れたため、160/58→236/76へと上昇した。血液ガスはFI_O₂=0.5で、pH=7.35、Pco₂=51.2 mmHg、BE=2 mEq/l、Po₂=126.4 mmHgであった。

この症例はここまでの治療が奏功し、喘息重積の悪循環を断つことができたので、呼吸状態はその後次第に改善した。翌朝(H.1.04.05)ウィーニングを開始し09:25抜管、無事に病棟へ帰すことができた。

考 察

カルシウム拮抗剤のニフェジピンが血管平滑筋の細胞膜に作用して、カルシウムの流入を阻止して血管平滑筋収縮を抑制して筋弛緩をさせることは薬理学の教科書¹²⁾に述べられている。しかし、気道平滑筋に対しての薬理作用についてはまったく触れられていない。

気道系も同じ平滑筋であるので、ニフェジピンに気管支拡張作用が期待されたが、それは認められない³⁴⁾と報告されている。われわれの症例でも、ニフェジピンによる気道抵抗の改善効果はみられず、エピネフリンの効果が切れるに従って気道抵抗が増加しているの、中枢側気道平滑筋の弛緩作用はないと思われる。

しかし、ニフェジピンの喘息に対する薬理効果として、運動負荷^{35)~7)}、メサコリン⁸⁾、または、Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A)³⁹⁾による喘息の誘発を抑制する効果が報告されている。一方、アデノシンによる喘息誘発¹⁰⁾は予防できないとの報告もある。これは一口に喘息といっても、色々な型があることを示しており、カルシウム代謝に関連しているものとそうでないものとに区分される。

越野⁹⁾はニフェジピンが中枢側気道よりも末梢側気道により強く作用していることを報告している。それは、われわれの症例で気道抵抗は改善しなかったが、肺コンプライアンスが改善したことと一致する。ニフェジピンの投与は緊張状態にある肺実質の末梢気道(細気管支、呼吸細気管支や肺胞管)平滑筋の痙攣緩和に有効だと考えられ

る。

ゆえに、喘息の治療には、1) 中枢側気道の抵抗を下げることを目的として、β₂-受容体を刺激する気管支拡張剤と、2) 末梢側気道を弛緩させ肺コンプライアンスを改善するカルシウム拮抗剤との併用が望ましい。

まとめ

高血圧を伴った喘息重積患者に降圧剤として、カルシウム拮抗剤のニフェジピンの舌下投与したところ、血圧の低下と同時に肺コンプライアンスの改善という予想外の効果が得られた。喘息の治療には、気管支拡張剤と肺コンプライアンス改善剤との併用が望ましい。

文 献

- 1) 日本医薬情報センター編：〈医療薬〉日本医薬品集1989、ニフェジピン。東京、薬業時報社、1989、pp801-802
- 2) Needleman P, Corr PB, and Johnson Jr EM : Drugs Used For The Treatment of Angina : Organic Nitrates, Calcium Channel Blockers, and β-Adrenergic Antagonists. in : Gilman, AG., Goodman, LS, Rall, TW., and Murad, F. : Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th ed. New York, MacMillan Publishing Co, 1985
- 3) 笛木隆三, 富岡真一, 田中哲治ほか : 抗アレルギー薬, カルシウム拮抗剤. *Medicina* 21(4) : 528-631, 1984
- 4) Lidji M, Molho M, Chagnac A, et al : Therapy with Nifedipine in Asthma : A Randomized Double-Blind Crossover Trial. *Isr J Med Sci* 24 : 1-4, 1988
- 5) Cerrina J, Denjean A, Alexandre G, et al : Inhibition of Exercise-Induced Asthma by a Calcium Antagonist, Nifedipine. *Am Rev Respir Dis* 123 : 156-160, 1981
- 6) Williams DO, Barnes PJ, Vickers HP, et al : Effect of nifedipine on bronchomotor tone and histamine reactivity in asthma. *Br Med J* 283 : 348, 1981
- 7) Rafferty P, Varley JG, Edwards JS, et al : Inhibition of exercise-induced asthma by

- nifedipine : a dose-response study. *Br J clin Pharmac* 24 : 479-484, 1987
- 8) 岡山美智子, 井上千恵子, 芳賀武志ほか：気管支喘息におけるメサコリン吸入誘発気道収縮に対するニフェジピンの効果. *呼吸*2(1) : 105-109, 1983
- 9) 越野 健：Slow Reacting Substance of A naphylaxis (STS-A) を主体としたモルモット喘息モデルでの Ca^{++} 拮抗剤, Nifedipine および Nicardipine の効果. *アレルギー*-33(1) : 6-16, 1984
- 10) Crimi N, Palermo C, Vancheri C, et al : Effect of Sodium Cromoglycate and Nifedipine on Adenosine-Induced Broncho constriction. *Respiration* 53 : 74-80, 1988
-