イソフルレン吸入を施行した小児気管支喘息の重積発作の2例

名古屋第二赤十字病院小児科

田中 秀典

浅井 朋子

武田 紹

影山 里実

藤田 直也

志水 麻実子

岸 真司

石井 睦夫

矢守 信昭

神田 康司

上村 治

側島 久典

岩佐 充二

安藤 恒三郎

key words : 気管支喘息重積発作, 吸入麻酔薬, イソフルレン, 小児, パルス療法

要 旨

症例1は5才2カ月女児。3カ月前から喘息コントロールのため他院に入院していたが、呼吸不全のため当院に搬送入院、直ちに人工換気を施行した。入院3日目皮下気腫を併発、イソフルレンを23時間投与し入院4日目に抜管できた。症例2は11才女児。フェノテロールエアロゾル、オルシブレリン吸入等で他院で治療されていた。当院受診時大発作で、種々の治療により一旦軽快傾向を示したが、数時間後増悪し、人工換気、イソフルレン吸入を開始した。85時間の吸入とステロイドパルス療法を行い、入院5日目に抜管した。2例ともイソフルレンによる明らかな副作用は認めなかった。症例1では速やかにイソフルレンの効果が見られたが、症例2ではより長時間の吸入とパルス療法の併用が必要だった。症例2では重症喘息であるにも関わらず、吸入 β 刺激薬による治療が主で、十分な抗炎症治療がなされていなかったことが、イソフルレンの効果発現に関与していると推察された。

緒 言

気管支喘息重積発作の治療として吸入麻酔薬の使用は以前より報告されている。イソフルレンは麻酔の導入及び覚醒が速やかで、循環器系に対する抑制作用が弱く、生体内代謝率が極めて低い特性を有するため、1991年より本邦で全身麻酔薬として広く使用されている。気管支喘息重積発作での吸入麻酔薬の使用は成人での報告は多いが、小児では少ない。今回我々はイソフルレンを2例の小児気管支喘息重積発作に対して使用したので報告する。

症例1

患児：5才2カ月、女児

主訴：呼吸困難

既往歴：喘息1才6カ月初発、30回の入院歴があり入院の度にステロイドの全身投与が必要だった。2才半よりサルブタモールとクロモグリク酸の定期吸入を行っていた。

家族歴：特記すべきことなし。

今回の発作に関して：平成7年3月より他医に長期入院による発作コントロール目的に母親が付き添って入院となった。入院後ステロイドの全身投与は不要で、アミノフィリン75mg/日静注、ベクロメタゾン吸入400 μ g/日、サルブタモールとクロモグリク酸吸入3～4回/日、徐放性テオフィリン製剤200mg/日、ケトチフェン4mg/日、ヨウ素レシチン50mg/日の治療を行っていた。5月には小発作も出ないまでにコントロールされていた。6月26日より咳嗽、鼻汁を認め27日より呼吸困難が出現した。28日朝より咳嗽増強、喀痰の排出が困難、午後になって急激に酸素投与下にPaCO₂の上昇を来とし、アミノフィリン75mg静注、ベタメタゾン8mg静注、ハイドロコルチゾン200mg静注、エピネフリン0.1mg筋注4回、チロキサポール5ml+サルブタモール0.3mg吸入3回等の治療を行ったがPaCO₂80mmHgとなり意識状態も低下したため当院

Abbreviations : ICU ; intensive care unit, MDI ; metered dose inhaler, PCV ; pressure control ventilation, PEEP ; positive end-expiratory pressure

図1. 症例1 臨床経過

紹介搬送入院となった。

入院時現症：意識は傾眠傾向で，全肺野で喘鳴聴取したが呼吸音は減弱し，陥没呼吸，顔面チアノーゼを認めた。

入院後経過（図1）：来院時既に意識障害，呼吸音の減弱が見られ， PaCO_2 90mmHgで急性呼吸不全であった。検査成績は表1の如くであった。直ちにICU（集中治療室：intensive care unit）入室となった。人工呼吸管理，アミノフィリン持続点滴，イソプロテレノール

持続点滴，メチルプレドニゾン静注などの治療を行った。人工呼吸器はニューポート・モデルE200を使用し，モードはpressure control ventilation (PCV) とし， FiO_2 0.5～0.6，positive end - expiratory pressure (PEEP) 10cmH₂O，換気回数20～30/min，最大吸気圧40cmH₂O以下で実施した。しかし，発作は軽快せず喘鳴，高CO₂血症が持続，入院翌日には広範な皮下気腫を併発した。最大吸気圧を35cmH₂O，PEEPを0cmH₂Oとしたところ PaCO_2 は100cmH₂O以上となり，圧損傷

表1. 症例1 ICU入室時検査成績

動脈血液ガス(FiO ₂ =1.0)	Crea	0.15 mg/dl
pH 7.11	P	5.7 mg/dl
PCO ₂ 90 mmHg	Ca	4.1 mEq/l
PO ₂ 443 mmHg	UA	3.31 mg/dl
BE -3.0 mEq/l	Amylase	89 IU/l
末梢血検査	BS	426 mg/dl
WBC 18900 /μl	TP	6.95 g/dl
RBC 469×10 ⁴ /μl	Alb	3.90 g/dl
Hb 13.4 g/dl	GOT	20 IU/l
Ht 40.2 %	GPT	8 IU/l
Plt 45.3×10 ⁴ /μl	LDH	268 IU/l
血清学的検査	ALP	714 IU/l
CRP 0.84 mg/dl	γ-GTP	9 IU/l
血液生化学検査	LAP	64 IU/l
Na 140 mEq/l	ChE	245 IU/l
K 4.1 mEq/l	TB	0.17 mg/dl
Cl 102 mEq/l	CPK	59 IU/l
BUN 5.0 mg/dl	T-Chol	171 mg/dl

を避けるための人工呼吸器の圧設定が困難となった。夜よりそれまでの治療に加え、イソフルレン吸入を開始した。イソフルレンは気化器に酸素を6ℓ/min流し、気化後人工呼吸器の吸気回路の途中より投与した。ダーテックス社Capnomacにより吸気中のイソフルレン濃度を連続モニターし1.5%程度を維持した。吸入開始直前PaCO₂は90mmHgであったが、開始後10分でPaCO₂は49mmHgと低下、喘鳴も軽減した。また、最大吸気圧の設定も開始7時間後より20cmH₂Oとなった。21時間後からはイソフルレンの減量を開始し、23時間の投与後中止した。イソフルレン投与中、不整脈、肝機能障害、腎機能障害などは発現しなかった。入院4日目人工呼吸器をはずし小児科一般病棟へ転床した。入院6日目イソプロテレノール持続点滴中止、イソプロテレノール持続吸入(ℓ体イソプロテレノール2mgを生理食塩水200mlに溶解しインスピロンにて酸素10ℓ/minで投与)を入院4日目に開始し9日目に中止、メチルプレドニゾロン80mg/日を徐々に減量し入院8日目に中止、アミノフィリン持続点滴(0.83mg/kg/h)を入院10日目徐放性テオフィリン製剤250mg/日に変更した。その後の経過も順調で入院期間16日で退院した。

症例2

患児：11才、女児

主訴：呼吸困難

既往歴：喘息1才4カ月初発、入院歴3回。他院にて非発作時の治療として8才より減感作療法(ハウスダスト)、ヨウ素レシチン、ケトチフェンの内服、入院の4カ月前よりオルシプレナリンとチロキサボールの夜1回の定期吸入を行っていた。発作時には徐放性テオフィリン製剤と漢方薬の内服、9才からフェノテロールのMDI(metered dose inhaler)を本人管理で使用していた。外来通院は患児のみの通院が多く、両親は投薬内容などをほとんど知らなかった。平成7年4月、8月に今回の入院時と同程度の発作があったが、アミノフィリン点滴で軽快し入院加療とはならなかった。また、それ以外にも小発作が頻発していた。

家族歴：特記すべきことなし。

今回の発作に関して：平成7年10月19日夕より呼吸困難が出現し自宅でチロキサボール、オルシプレナリンの吸入を2回行ったが軽快せず、20日午前3時に当院救急外来を受診した。来院時小児アレルギー学会喘息発作判定基準の大発作であり入院を勧めたがこの時点では母親が拒否した。救急外来にてアミノフィリン点滴静注を行い経過を観察しながら、母親に入院加療の必要性を何度も説明した結果、朝になり同意が得られ小児科一般病棟に入院となった。

入院時現症：意識は清明だが発語は不可、肺野では喘鳴を著明に聴取、陥没呼吸、肩呼吸、チアノーゼを呈していた。

入院後経過(図2)：入院時検査成績は表2の如くであった。入院後アミノフィリン持続点滴、ヒドロコルチゾン静注、イソプロテレノール持続吸入(ℓ体イソプロテレノール3mgを生理食塩水200mlに溶解しインスピロンにて酸素10ℓ/minで投与)を行い一旦は軽快傾向を示した。しかし、数時間後SaO₂93%(口元O₂10ℓ/min投与)と増悪したため入院1日目の深夜、ICUに入室した。それまでの治療に加え、イソプロテレノール持続静注療法を行った。しかし、心拍数が200/min以上、PaCO₂は59mmHgと上昇し、動悸、呼吸困難感の訴えが増強したため入院2日目(ICU入室3時間後)人工呼吸管理となった。調節呼吸FiO₂1.0、PEEP3cmH₂O、呼吸回数20/min、1回換気量350ml、最大吸気圧33cmH₂Oの条件下でpH7.07、PaO₂197mmHg、PaCO₂128mmHgだった。このままでは換気不全が進行すると判断され、入院2日目(ICU入室5時間後)イソフルレン吸入を開始した。症例1と同様の機器を用い、人工呼吸器のモードはPCVとし、FiO₂は

図2. 症例2 臨床経過

0.4~0.5, PEEP0cmH₂O, 呼吸回数は20~30/min, 最大吸気圧35cmH₂O以下の設定で行った. 吸入開始直後吸入回路のトラブルによりイソフルレン濃度が上昇せずPaCO₂は179mmHgまで上昇したが, その後イソフルレン吸入濃度が2~3%と安定すると下降した. 開始後も著明な喘鳴を聴取, PaCO₂は70mmHg台を持続し一時的には100mmHgを越えた. 吸入開始12時間後(入院2日目)よりステロイドパルス療法(メチルプレ

ドニゾロン1000mg)を1クール施行した. 入院3日目には皮下気腫を併発したが, 入院4日目からはPaCO₂は40mmHg台と下降傾向となった. 吸入開始80時間後から徐々にイソフルレン濃度を減らし, 吸入は85時間で中止した. 吸入中止後もPaCO₂は40mmHg前後であり, 入院5日目抜管した. 抜管後PaCO₂は40mmHg台で意識は清明だったが, 著明な喘鳴, 多呼吸, 陥没呼吸を呈していた. アミノフィリン持続静注, イソプロ

表2. 症例2 来院時検査成績

静脈血液ガス	BUN	10.8 mg/dl
(経鼻O ₂ 3 l/min)	Crea	0.32 mg/dl
PH	Ca	4.9 mEq/l
7.374	P	4.8 mg/dl
PCO₂ 48.3 mmHg	UA	3.35 mg/dl
PO₂ 141.5 mmHg	Amylase	52 IU/l
BE +2.2 mEq/l	BS	125 mg/dl
末梢血検査	TP	7.96 g/dl
WBC 12500 /μl	Alb	4.73 g/dl
RBC 475$\times$10⁴ /μl	GOT	19 IU/l
Hb 13.8 g/dl	GPT	158 IU/l
Ht 41.9 %	LDH	225 IU/l
Plt 29.6$\times$10⁴ /μl	ALP	464 IU/l
血清学的検査	γ-GTP	15 IU/l
CRP 0.06 mg/dl	TB	0.47 mg/dl
血液生化学検査	CPK	131 IU/l
Na 136 mEq/l	T-Chol	152 mg/dl
K 4.2 mEq/l		
Cl 99 mEq/l		

テレノール持続吸入および静注、ヒドロコルチゾン静注を併用、徐々に呼吸困難は軽快し入院7日目にイソプロテレノール持続静注を中止し、一般小児病棟へ転床となった。イソフルレン投与中に、不整脈、肝機能障害、腎機能障害などは発現しなかった。入院11日目にイソプロテレノール持続吸入を中止、14日目にヒドロコルチゾンを減量中止、12日目にアミノフィリン持続静注を徐放性テオフィリン経口薬400mg/日に変更し、ベクロメタゾン吸入(1200 μ g/日)を開始。その後の経過は順調で入院期間20日で退院となった。

考 察

従来から吸入麻酔薬が種々の治療に反応しない重積発作に用いられてきた。しかし、ハロセンは催不整脈性、肝障害など、エンフルレンは肝障害を呈する可能性が示唆されている。イソフルレンは気管支拡張作用は同等で、不整脈、肝障害、腎障害等の副作用の発現が少なく、体内での代謝率が低いため、これらに比べ長期の使用に適している¹⁾。1986年にBiermanらの報告²⁾以来、喘息重積発作の治療にイソフルレンは使用されてきている。文献的には安全に使用できたとする報告がほとんどだが、他の吸入麻酔薬に比べイソフルレンには気道刺激性があり、吸入開始で発作を増悪さ

せる可能性もある³⁾。我々の2症例では導入後の発作の増悪はなく経過中、不整脈、肝、腎機能障害を呈さなかった。症例1ではICU入室時血糖が426mg/mlと高値だったが、以後の経過では血糖値は正常で、イソフルレンの副作用とは考えられなかった。

症例2では85時間と症例1に比べ長時間吸入したが、安全に行うことができた^{4) 5)}。喘息重積発作に対するイソフルレン吸入の小児例の報告は少ないので報告した^{6) ~10)}。使用年齢に関しての検討でも、森らは5才3カ月の女児例であるが¹⁰⁾、我々の症例1では5才2カ月で最年少の使用症例と思われる。小児の使用報告は少ないが、我々の2例からも小児でも安全に行うことができると考えられた。

症例1ではイソフルレン吸入開始後速やかな発作の軽減が得られたが、症例2ではより長時間の吸入とステロイドパルス療法の併用が必要であった。症例2では症例1と比べ、頻回に起こる発作に対してMDIやモーターネブライザーによる β 刺激剤単独吸入とテオフィリン製剤の頓用で一時的な発作の軽快感を得る治療で、十分な抗炎症治療がなされていないことが喘息発作の悪化を招いた可能性がある¹²⁾。また症例1では入院中の急激な悪化のため早期よりステロイド全身投与などの重症発作に対する治療が開始されたのに対し、症例2では重症発作に対する親の理解が少なく、早期より十分な治療を行うことができなかった。(ステロイド全身投与開始するまでの時間は症例1では悪化後1時間以内だが、症例2では13時間)

これらのことより症例2では気道の炎症および損傷が高度であった可能性があり、イソフルレンの効果発現に関与している可能性が考えられた。

症例2ではメチルプレドニゾロン26.3mg/kg/日、3日間のステロイドパルス療法がPaCO₂および気道内圧の改善に有効であった。また、他のイソフルレン吸入を小児で行った報告でも、在津ら⁹⁾はメチルプレドニゾロン21.3mg/kg/日を4日間投与、Miyagiら¹⁰⁾は30mg/kg/日を3日間投与を行い症状の改善を得たことを報告している。重症喘息患者へのステロイドパルス療法についてはHaskellらが重症喘息患者へのメチルプレドニゾロンの投与量を比較し、より高容量の投与群で改善がみられたとする報告¹³⁾の一方で、Harfiらはメチルプレドニゾロン30mg/m²と300mg/m²の投与量を比較して効果に差がなかったと報告¹⁴⁾しており、この点についても今後検討が必要と思われた。

ま と め

- 1) イソフルレンを小児気管支喘息重積発作の2例に投与した。症例1では速やかな効果発現を得られたが、症例2ではより長時間の吸入とステロイドパルス療法の併用が必要だった。
- 2) 症例2では十分な抗炎症治療がなされていなかったことが、イソフルレンの効果発現に関与していることが推察された。
- 3) 症例2ではステロイドパルス療法との併用によりPaCO₂は下降し人工呼吸器より離脱する事ができた。

尚、本論文の要旨は第8回日本アレルギー学会春季臨床大会で発表した。稿を終えるにあたり、ご指導いただきました昭和大学医学部小児科学教室飯倉洋治教授に深謝致します。

文 献

- 1) 片山 浩, 福島臣哲, 石井智子, 高橋修治, 溝淵知司, 落合陽治: 喘息重積発作患者に対するイソフルレン吸入療法. ICUとCCU 16 (6), 545-549, 1992.
- 2) Bierman, M. I., Brown, M., Muren, O., Keenan, R. L. and Glauser, F. L.: Prolonged isoflurane anesthesia in status asthmaticus. Crit. Care. Med. 14 (9), 832-833, 1986.
- 3) 菊池浩太郎, 松田知之, 武藤 真, 熊谷健二, 青野 允: イソフルレンが有効であった喘息重積発作の2症例. 臨床麻酔 16 (4), 497-498, 1992.
- 4) 福島臣啓, 片山 浩, 高橋修治, 石井智子, 金内正樹, 落合陽治: 寛解に長時間のイソフルレン吸入を要した重症喘息発作の1症例. ICUとCCU 15 (12), 1299-1303, 1991.
- 5) 竹山和秀, 高谷哲夫, 滝口 守, 山崎陽之介, 山本道雄: イソフルレン長期吸入により寛解した喘息重積発作の1症例. 麻酔 44, 1559-1562, 1995.
- 6) Kita, Y., Sahara, H., Yoshita, Y., Shibata, K., Ishise, J. and Kobayashi, T.: Status asthmaticus complicated by atelectasis in a child. Am. J. Emerg. Med. 13 (2), 164-167, 1995.
- 7) Johnston, R. G., Noseworthy, T. W., Friesen, E. G., Yule, H. A. and Shustack, A.: Isoflurane therapy for status asthmaticus in children and adults. Chest 97 (3), 698-701, 1990.
- 8) 柴田義浩, 久木田一郎, 馬場知子, 後藤俱子, 吉永 健: イソフルレン吸入により救命しえた喘息重積発作症例. 麻酔 42, 116-119, 1993.
- 9) 在津正文, 佐藤理香, 室英理子, 小林育子, 市丸智浩, 濱崎雄平, 宮崎澄雄, 谷口良雄, 十時忠秀: イソフルレン吸入麻酔とpressure support ventilationおよびhigh jet ventilationを併用し救命し得た気管支喘息重積発作の一例. 日本小児アレルギー学会誌 10 (2), 67-72, 1996.
- 10) Miyagi, T., Gushima, Y., Matsushima, T., Okamoto, K., Miike, T.: Prolonged isoflurane anesthesia in a case of catastrophic asthma. Acta Paediatrica Japonica 39, 375-378, 1997.
- 11) 森 正和, 水谷明男, 濱田孝光, 日高智子, 野口隆之, 本多夏生: イソフルレンが有効であった喘息重積発作の1症例. 臨床麻酔 18 (5), 671-672, 1994.
- 12) 神田康司, 武田 紹, 藤田直也, 牛瀧克実, 田中秀典, 永井幸代, 岸 真司, 石井睦夫, 矢守信昭, 山口信行, 上村 治, 岩佐充二, 安藤恒三郎: 最近3年間の集中治療室入院喘息児症例の検討. 日本小児アレルギー学会誌 9 (4), 289-293, 1995.
- 13) Haskell, R. J., Wong, B. M., Hansen, J. E.: A double-blind, randomized clinical trial of methylprednisolone in status asthmaticus. Arch Intern Med. 143 (7), 1324-1327, 1983.
- 14) Harfi, H., Hanissian, A. S., Crawford, L. V.: Treatment of status asthmaticus in children with high doses and conventional doses of methylprednisolone. Pediatrics 61 (6), 829-831, 1978.

ISOFLURANE THERAPY FOR STATUS ASTHMATICUS IN TWO CHILDREN

Hidenori Tanaka, Tomoko Asai,

Satomi Kageyama, Sho Takeda, Naoya Fujita

Mamiko Shimizu, Shinji Kishi, Mutsuo Ishii

Nobuaki Yamori, Yasushi Kanda, Osamu Uemura

Hisanori Sobajima, Mitsuji Iwasa, Tsunesaburo Ando

Department of Pediatrics, Nagoya Daini Red Cross Hospital

Case 1 is a 5-year-2-month-old girl. She was admitted to another hospital for an asthma attack 3 months ago. Because of respiratory failure she was then moved to our hospital, and immediately mechanically ventilated. On the 3rd hospital day she developed subcutaneous emphysema, and was administered isoflurane. After 23 hours, this therapy was discontinued and the endotracheal tube was removed on the 4th hospital day. Case 2 is an 11-year-old girl who had been treated with MDI (metered dose inhaler) of fenoterol and regular inhalation of orciprenaline. She was brought to our hospital in severe asthmatic attack. Though she initially responded to conventional therapy, she no longer responded within several hours. She was thus mechanically ventilated together with administration of isoflurane for 85 hours and pulse therapy of corticosteroid. On the 5th hospital day, the endotracheal tube was removed. Both of above cases showed no significant side-effects of isoflurane. Case 1 improved by isoflurane rapidly, but case 2 needed the longer-term isoflurane inhalation and pulse therapy together. In case 2, inhaled β stimulants were the main treatment despite the severity of the asthma. Insufficient treatment with anti-inflammatory agents was thought to have contributed to the expression of the isoflurane effectiveness.

(Accepted : May 3, 1998)