

症例クイズ

隠岐病院 PGY4

鈴木真紀



後期研修医 募集中！

見学も旅費はかかりません！
FaceBookからDMください

そして、本日はご指導・ご鞭撻のほど、よろしくお願ひいたします。

症例：75歳男性

【現病歴】

来院当日

昼頃から労作時呼吸困難を自覚したが様子を見ていた。
夜になり、呼吸困難が増悪したため当院に受診した。

【既往歴】

COPD、認知症、不眠症

【常用薬】

スピリーバ®
ツロブテロール

【生活歴】

喫煙 20歳～70歳 30本/日
現在は2-3本/日
飲酒 言えないほど飲む
妻と二人暮らし



【身体所見】

BP 128/81mmHg, P 78/min(整), RR 18回/分,
SpO2 91%(室内気), T36.6℃

頭頸部：眼瞼結膜の蒼白なし。

呼吸筋を使用した呼吸あり。頸静脈怒張なし。

呼吸音：両側肺野にwheezesを弱く聴取する

心音：整、心雑音なし

腹部：平坦、軟、圧痛なし。

四肢：下腿浮腫なし。



【血液検査】

pH 7.432、 pO₂ 70Torr、 pCO₂ 40.4Torr、 HCO₃⁻ 26.3mmol/L
WBC 6,000/μL、 Hb 14.1mg/dL 、 CRP 0.12mg/dL 他、特記所見なし。

【心電図】

洞調律、HR 75/min、明らかなSTT変化なし。

【心臓超音波検査】

IVCは虚脱、LVEF>50%、Asynergyなし。

【胸部単純X線写真】

CTR 40%、明らかな肺野病変なし。
心拡大なし、気胸なし。



COPD急性増悪として入院

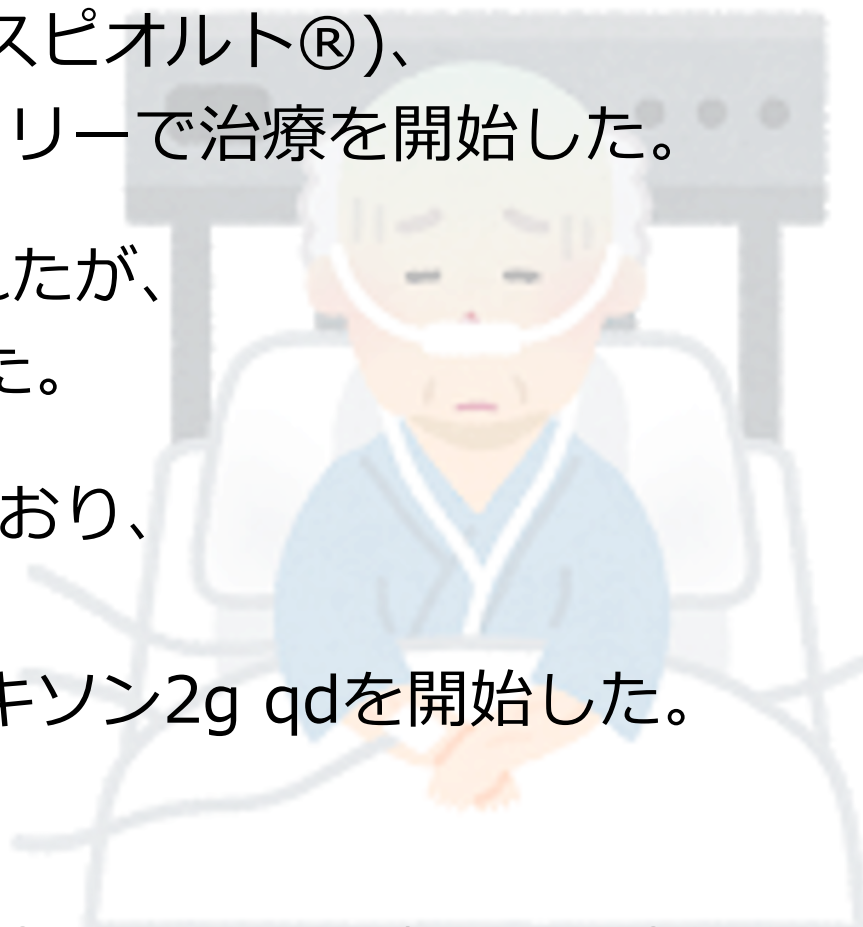
プレドニゾロン0.5mg/kg、LAMA/LABA(スピオルト®)、SABA(ベネトリン®)適宜吸入、抗菌薬はフリーで治療を開始した。

入院2日目、呼吸困難は一旦改善が認められたが、夜間より喘鳴が認められ、酸素開始となった。

血液検査ではCRPが0.67mg/dLと微増しており、胸部X線写真では明らかな変化はなかった。

細菌性気管支炎の合併を考え、セフトリアキソン2g qdを開始した。生食ロック対応とし、補液は行わなかった。

※ LAMA:long acting muscarinic antagonist, LABA:long acting β 2 agonist, SABA:Short acting β 2 agonist



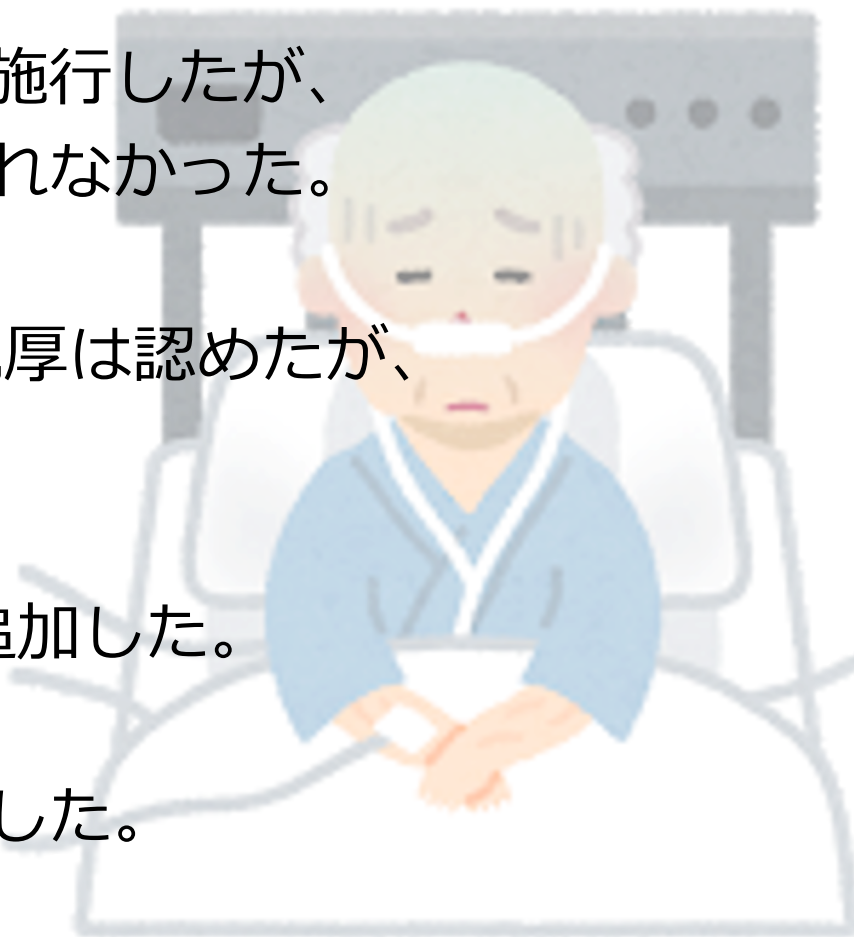
入院3日目以降もさらに病状は悪化

再度技師さんに依頼して心臓超音波検査を施行したが、左室拡張障害はあるものの心不全は示唆されなかった。

胸部CT撮像では慢性の気管支炎を示す壁肥厚は認めしたが、新規の肺炎像などは認めなかった。

LAMA/LABAにICS（シムビコート®）を追加した。
SABA吸入を1日4回＋適宜吸入とした。
アドレナリン筋注を行なったが喘鳴は継続した。

※ ICS:Inhaled corticosteroid



その後も酸素化悪化、食事摂取困難となり、
ビカネイト1000mL/日を開始した。



何を考え、何をしますか？

1. 抗菌薬治療をエスカレーション
2. 挿管、吸入麻酔薬を使用してみる
3. HOT導入し退院を視野に家族と今後の話を進める
4. COVID-19 PCR検査を提出する
5. その他



病棟看護師さんから一言・・・



ベネトリン吸入の後から
喘鳴が悪い気がする…

何を考え、何をしますか？

1. 抗菌薬治療をエスカレーション
2. 挿管、吸入麻酔薬を使用してみる
3. HOT導入し退院を視野に家族と今後の話を進める
4. COVID-19 PCR検査を提出する
5. その他 全部やめてみる



ベネトリン吸入を中止

その後から喘鳴はなくなり、酸素需要もなくなった。



Why???

Paradoxical responses to inhaled bronchodilator 吸入気管支拡張薬による逆説的反応

- ✓気管支拡張薬吸入（特にネブライザー）で、
逆説的に喘息がひどくなるという事象がよく知られている。

J Allergy Clin Immunol 1989;84:272-273

Well known だと・・・？



✓吸入気管支拡張薬に添加されている保存剤の sulfites、ベンザルコニウム、EDTAは**気管収縮作用**を持つ

J Allergy Clin Immunol 1989;84:272-273

3. 組成・性状

3.1 組成

ベネトリン吸入液0.5%

有効成分	1mL中 日局サルブタモール硫酸塩 6mg (サルブタモールとして 5mg)
添加剤	濃ベンザルコニウム塩化物液50、pH調節剤

ベネトリン®添付文書

ベンザルコニウム塩化物？



四級アンモニウム塩の混合物。
水溶液は[日本薬局方](#)収載医薬品で[逆性石鹼](#)
として[殺菌](#)・[消毒](#)用に用いられる。

消毒液としてオスバン®、チアミトール®
などの商品名で販売されている。

吸入薬や目薬、コンタクト保存液の中に、
防腐剤として含まれていることが多い。

Wikipedia

それでコンタクトしているときにはいけない目薬があるんですね



ベンザルコニウム塩化物？



そもそもSABAボトル内での
*Burkholderia cepacia*アウトブレイクがあり
SABAボトル内に充填されるようになった。

Pediatrics 2020;145:e20193590

ベンザルコニウム塩化物？



ベンザルコニウムは
肥満細胞からのヒスタミン放出を誘発し、
容量依存性/濃度依存性/蓄積性に
気管収縮作用を持つ。
重症の気管支狭窄患者では、強く作用する。

J Allergy Clin Immunol 1989;84:272-273

気管収縮の閾値は $50\mu\text{g}/2.5\text{mL}$
1回吸入量で 0.3mg (0.15mg - 2.4mg)
効果は1分から始まり、60分程度継続する。

Am Rev Respiratol 1990;141:1405-1408

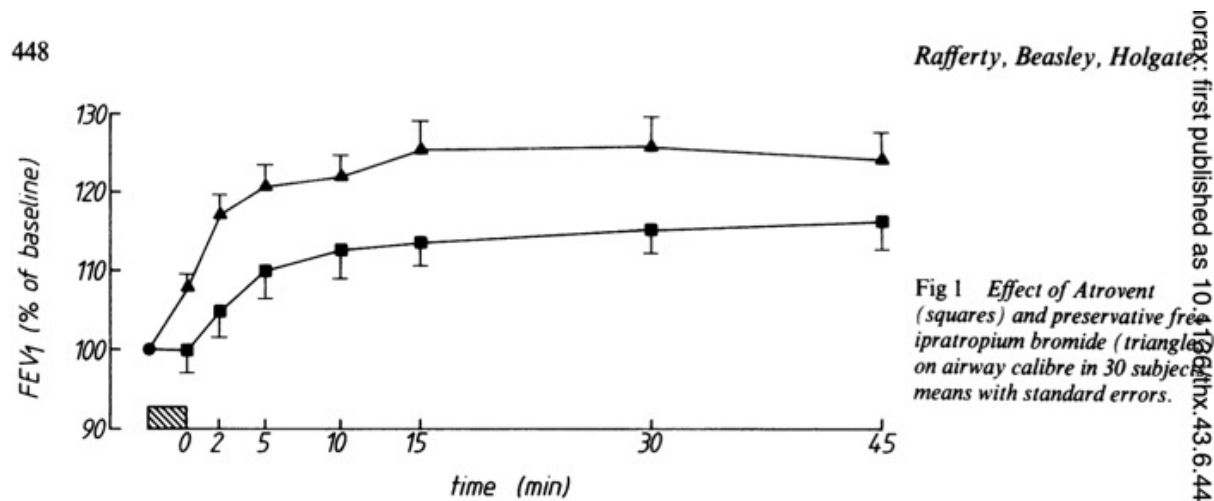
Comparison of the efficacy of preservative free ipratropium bromide and Atrovent nebuliser solution

P RAFFERTY, R BEASLEY, S T HOLGATE

From the Immunopharmacology Group, Southampton General Hospital, Southampton

30人の喘息患者で、48時間空けてベンザルコニウム含有SABA、ベンザルコニウム非含有SABAを吸入し、FEV1%を測定。

→6人がベンザルコニウム含有SABAでFEV1%が低下した。
ベンザルコニウム非含有SABAでは低下した人はいなかった。



ベンザルコニウム含有群ではFEV1%が低い傾向にあった。

Thorax 1988;43:446-450

Benzalkonium Chloride in Albuterol Solutions: Time for a Change?

Alan D. Woolf, MD, MPH,^{a,b} Shannon F. Manzi, PharmD^{a,b}

Pediatrics 2020;145:e20193590

本症例に起こったことの推測

頻回のベネトリン吸入により、
ベネトリンに入っていたベンザルコニウムに暴露

→ 気管支狭窄を起こしていたのではないか？

先生方は、喘息でネブライザー吸入すると
逆に悪くなる人をよく見ますか？



ちなみに

薬剤師さんに聞いてもらった



ベネトリン®中の
濃ベンザルコニウムの濃度を教えてください。

企業秘です。



...



スピリーバも一緒の対応でした。
ということで、日本国内のSABAに含有されたベンザルコニウムの濃度は不明

まとめ

- ベネトリン吸入で、（おそらく）添加物による気管支狭窄を呈した症例を経験した。
- おかしい、と思ったら添加物まで調べよう。
- 入院後に増悪した病態を見たら、元疾患の増悪の他に入院後に介入した事による増悪がないか、と思いを馳せよう
- コメディカルの話をよく聴こう

~もしご意見をいただけたら鈴木 m12020mo@jichi.ac.jp までご連絡ください~