

## ●症 例

## 塩酸プロカテロールの多量吸入により乳酸アシドーシスと 低カリウム血症を起こした気管支喘息発作の1例

野間 聖<sup>1)</sup> 久保田真吾<sup>2)</sup> 松木蘭和也<sup>2)</sup> 田上あさ子<sup>1)</sup>  
 隈元 朋洋<sup>1)</sup> 太良 哲彦<sup>1)</sup> 三山 英夫<sup>1)</sup> 川島 寿史<sup>1)</sup>  
 末次 隆行<sup>1)</sup> 岩川 純<sup>1)</sup> 是枝 快泉<sup>1)</sup> 松山 航<sup>1)</sup>  
 水野 圭子<sup>1)</sup> 東元 一晃<sup>1)</sup> 納 光弘<sup>1)</sup> 有村 公良<sup>1)</sup>

要旨：症例は28歳男性。2001年に気管支喘息の診断を受けたが、吸入ステロイド薬等の治療は受けずに経過観察としていた。2006年4月24日から喘鳴が出現したため、4月27日昼頃に近医を受診。プロピオン酸フルチカゾン吸入・塩酸プロカテロール等を処方されていたが、塩酸プロカテロールの吸入のみを使用していた。同日20時頃に喘鳴・呼吸困難感が出現し、1時間に20回程塩酸プロカテロールを吸入したところ、四肢脱力・嘔気も出現し始めたため、救急車にて当院救急外来へ搬入となった。入院時の血液検査にて、低カリウム血症およびアニオンギャップ上昇を伴う代謝性アシドーシスを認め、乳酸アシドーシスを合併している事が判明した。 $\beta_2$ 刺激薬の多量投与における副作用として、乳酸アシドーシスが存在することが知られており、本症例は、塩酸プロカテロールの多量吸入により乳酸アシドーシス、低カリウム血症を起こしたと考えられた。

キーワード：塩酸プロカテロール多量吸入、乳酸アシドーシス、低カリウム血症、気管支喘息発作

High dose inhalation of procaterol hydrochloride, Lactic acidosis, Hypokalemia, Bronchial asthma attack

## 緒 言

気管支喘息発作に対して、 $\beta_2$ 刺激薬の吸入は発作治療薬として標準的に施行されている治療方法である<sup>1)</sup>。 $\beta_2$ 刺激薬の副作用として、振戦、頻脈、低カリウム血症、高血糖等があることは良く知られているが、乳酸アシドーシスも来たしうる事が報告されている<sup>2)~5)</sup>。 $\beta_2$ 刺激薬でも吸入療法では、いずれの副作用も少ないとされているが、今回、塩酸プロカテロールの多量吸入により、乳酸アシドーシスと低カリウム血症を起こし、その推移を観察できた1例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

## 症 例

症例：28歳，男性。

主訴：四肢脱力・嘔気・呼吸困難感。

既往歴：23歳時：気管支喘息を指摘（吸入ステロイドの使用歴なし）。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：20歳から20本/日×8年，current smoker。

職業歴：ゲームセンターの店員，粉塵暴露歴なし。

現病歴：2006年4月24日頃から、喘鳴が出現したため、4月27日昼頃に近医を受診。吸入プロピオン酸フルチカゾンおよび塩酸プロカテロール（メプチン<sup>®</sup>エア-10 $\mu$ g）を処方されていたが、塩酸プロカテロールのみを症状出現時に吸入していた。同日20時に喘鳴・呼吸困難感が出現したため、塩酸プロカテロールを吸入した。喘鳴は改善したが、呼吸困難感が改善しなかったため、その後1時間に20回程同薬を追加吸入した。21時頃に、四肢脱力・嘔気も出現したため、救急車を呼び、22時に当院救急外来へ搬入となった。なお、生食はなく、腹痛・下痢等の合併はなかった。

入院時現症：身長178cm，体重85.6kg，血圧126/65mmHg，脈拍118分・整，体温36.2 $^{\circ}$ C，呼吸36回。意識清明。眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄疸なし。表在リンパ節腫張なし。肺音：清（wheezeは聴取しない）。心音：心雑音なし。腹部異常所見なし。ばち指な

〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1

<sup>1)</sup>鹿児島大学医学部歯学部附属病院呼吸器・ストレスケアセンター呼吸器内科

<sup>2)</sup>今村病院分院救急・総合内科

(受付日平成18年9月28日)

**Table 1** Laboratory findings on admission

Peripheral Blood		Chemistry		Glu	160 mg/dl
WBC	6,200/ $\mu$ l	TP	6.6 g/dl		
Neu	92.4%	Alb	4.1 g/dl	Serology	
Lym	5.8%	T-Bil	0.9 mg/dl	CRP	0.1 mg/dl
Mo	0.8%	AST	15 IU/l	Urinalysis	
Eo	0.0%	ALT	18 IU/l	pH	6.0
RBC	$434 \times 10^4$ / $\mu$ l	LDH	167 IU/l	Sugar	(-)
Hb	13.7 g/dl	ALP	150 IU/l	Protein	(-)
Ht	40.6%	$\gamma$ -GTP	16 IU/l	Occult Blood	(-)
Plt	$19.6 \times 10^4$ / $\mu$ l	AMY	32 IU/l	Keton	(-)
Arterial blood gas (room air)		BUN	5.9 mg/dl		
pH	7.443	Cr	0.8 mg/dl		
PaCO <sub>2</sub>	26.0 mmHg	CK	93 IU/l		
PaO <sub>2</sub>	116.3 mmHg	Na	141 mEq/l		
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	17.4 mmol/l	K	2.6 mEq/l		
AG	25.5 mmol/l	Cl	104 mEq/l		
		Ca	8.4 mg/dl		

**Table 2** Blood gas analysis on admission

pH 7.443, PaCO<sub>2</sub> 26.0 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 17.4 mEq/l, Anion gap 25.5 mmol/l

Step 1: pH 7.443 → normal

Step 2: Lower PaCO<sub>2</sub> → Respiratory alkalosis is suspected.

Lower HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> → Respiratory acidosis is suspected.

Step 3: Anion gap → 25.5

$\Delta$  Anion gap = 25.5 - 12 = 13.5 → High anion gap is diagnosed.

Step 4: Corrected HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 17.4 + 13.5 = 30.9

→ Metabolic alkalosis is diagnosed.

Step 5: Formulas for estimating appropriate compensation is the following.

$\Delta$  PaCO<sub>2</sub> =  $\Delta$  HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> × (1.0 ~ 1.3)

$\Delta$  PaCO<sub>2</sub>: 40 - 26.0 = 14.0,  $\Delta$  HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 24 - 17.4 = 6.6

14.0 > 6.6 × (1.0 ~ 1.3) = 6.6 ~ 8.58

→  $\Delta$  PaCO<sub>2</sub> is beyond the compensation change of HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

As above, high anion gap metabolic acidosis, respiratory and metabolic alkalosis are diagnosed.



**Fig. 1** Chest radiograph on admission shows no abnormal lesion.

し。下腿浮腫なし。神経学的には、四肢の筋力低下は認めるが、感覚や深部腱反射の異常は認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1): 血液検査で低カリウム血症、高血糖を認めた。

動脈血液ガス分析 (Table 2): pH 7.443, PaCO<sub>2</sub> 26.0 mmHg, PaO<sub>2</sub> 116.3 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 17.4 mEq/l, アニオンギャップ (以下 AG) 25.5 mEq/l であり, AG 上昇代謝性アシドーシス, 呼吸性アルカローシス, 代謝性アルカローシスを合併していた。

入院時胸部 X 線所見 (Fig. 1): 異常所見は認めなかった。

身体所見上, wheeze は聴取されなかったが, 来院時のピークフロー値 (簡易式ピークフローメーター: パーソナルベスト® を使用) は 140 ml/分 で, 予測値 550 ml/分の約 25% であった。

初期評価としては, 気管支喘息発作, 低カリウム血症

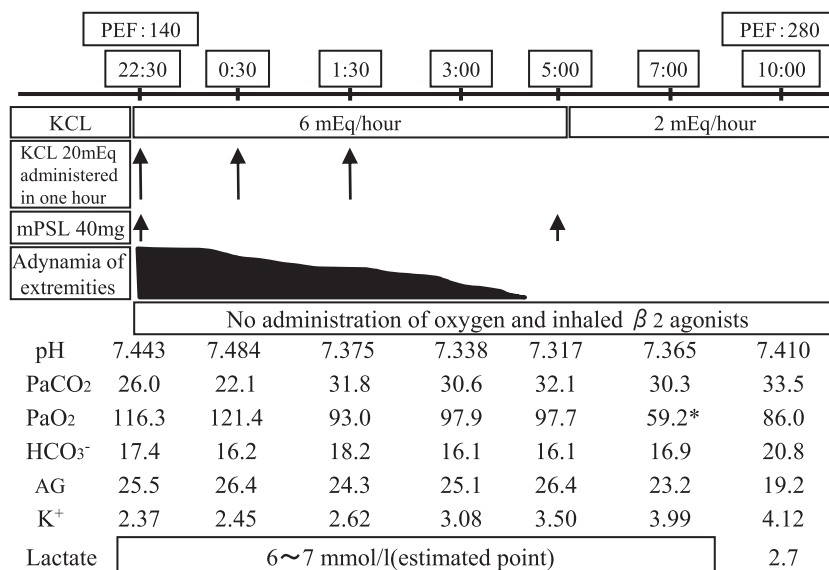


Fig. 2 Clinical course

PEF = Peak flow, KCL = Potassium chloride, mPSL = Methylprednisolone, AG = Anion gap, \* = Data of venous blood

および AG 上昇代謝性アシドーシスを中心とした酸・塩基平衡障害の合併と診断した。気管支喘息発作に対して、メチルプレドニゾロンを経静脈投与し、低カリウム血症に対して、カリウム製剤の経静脈投与で治療を行った。低カリウム血症は、来院後約6時間で3.5mEq/lまで改善し、四肢脱力等の臨床症状の改善が得られた。入院時は検査受注時間外であり、乳酸値の測定が不可能だったが、翌朝の血液検査にて乳酸値が2.7mmol/l (正常1.5 mmol/l以下)と上昇しており、AG 上昇代謝性アシドーシスの原因は乳酸アシドーシスであったと考えられた。酸・塩基平衡障害に関しては、経過観察のみで、来院後約12時間で改善傾向を得られた (Fig. 2)。

入院時に160mg/dlと高血糖を認めたが、HbA1Cは4.5%であり、入院第2病日の血糖値は空腹時110と改善しており、これも $\beta_2$ 刺激薬吸入による一過性の副作用と考えられた。

入院後、第3病日までメチルプレドニゾロン160mg/日の経静脈投与に加え、プロピオン酸フルチカゾン800 $\mu$ g/日の吸入、モンテルカスト10mg/日の内服にて治療を行った。全身状態は落ち着いており、第4病日には、乳酸値が2.2mmol/l、カリウム値が4.2mEq/lと改善しており、動脈血液ガス分析(条件 room air)で、pH 7.452、PCO<sub>2</sub> 36.7mmHg、PO<sub>2</sub> 81.1mmHg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25.1 mmol/l、呼吸機能検査で、VC 4.64L、%VC 105.9%、FEV<sub>1</sub> 3.86L、%FEV<sub>1</sub> 91.3%、FEV<sub>1</sub>% 83.2%と正常化を得られたため、ステロイド投与はプレドニゾロン30mg/日の内服に変更し、以後は外来にてフォローアップする事となり退院となった。その後、2006年5月30日

に外来受診し、血液検査にて、乳酸値が1.5mmol/l、カリウム値が3.9Eq/lと正常化していた。

## 考 察

気管支喘息の急性増悪(発作)の自己対応に関しては、喘息予防・管理ガイドライン2006では、中等度までの喘息症状の出現に際しては、まず、短時間作用型の $\beta_2$ 刺激薬の定量噴霧吸入器による1~2パフを吸入し、効果が不十分であれば1時間まで20分おきに吸入を繰り返す。以後は1時間に1回を目安に吸入を行うが、①中等度以上の喘息症状の継続、② $\beta_2$ 刺激薬の吸入を1~2時間おきに必要とする、③気管支拡張薬で3時間以内に症状が改善しない、④症状が悪化していく、という場合には経口ステロイド薬(プレドニゾロン15~30mg)を内服の上、直ちに救急外来を受診することを勧めている<sup>1)</sup>。

また、発作時の $\beta_2$ 刺激薬の吸入は、高用量を単回使用するより、少量(加圧式定量噴霧式吸入器で1回1~2パフ)を一定時間ごとに反復投与する方が治療効果が優れていると報告されている<sup>6)</sup>。

$\beta_2$ 刺激薬の高用量投与による副作用として、振戦、頻脈、低カリウム血症、高血糖等の他に、乳酸アシドーシスが存在することが知られている<sup>2)~5)</sup>。

以前は、気管支喘息発作症例における乳酸アシドーシスに関しては、呼吸不全を起こし、集中治療が必要となるような重症例で起こると報告されていた<sup>7)</sup>。

しかし、近年では、低酸素血症やショックを伴わない喘息発作の場合でも、 $\beta_2$ 刺激薬を静脈あるいは吸入で大

量投与することにより、乳酸アシドーシスが発症することが判明している<sup>3)~5)</sup>。

Rodrigo らは、救急外来を受診した 18 人の喘息発作患者において、アルブテロール (=サルブタモール) 400  $\mu\text{g}$ /回を 10 分毎に 2 時間、合計 4,800 $\mu\text{g}$  吸入し、血中乳酸値の変化を調べたところ、治療前の平均 1.1 $\text{mmol/l}$  から治療後は平均 2.94 $\text{mmol/l}$  に有意な上昇を認めたと報告している。また、同時に脈拍数の増加、血清カリウム値の低下も有意な差を認めたと報告している。これらの症例では、呼吸不全やショック状態、肝・腎疾患を合併した症例はなく、乳酸アシドーシスの原因は、アルブテロール投与以外は否定的であり、血中乳酸値は  $\beta_2$  刺激薬吸入開始後、約 1 時間後に上昇が認められたと報告している<sup>4)</sup>。

$\beta_2$  刺激薬による乳酸アシドーシスの機序は、 $\beta$  アドレナリン受容体刺激により、脂肪分解が促進され、遊離脂肪酸が上昇することで、クエン酸回路におけるピルビン酸のアセチル CoA への変換が阻害され、乳酸の上昇が起こる可能性等が考えられているが、未だ不明な点が多い<sup>8)</sup>。

Bennett らは、サルメテロール吸入 (100, 200, 400 $\mu\text{g}$  の 3 群) とサルブタモール吸入 (600, 1,200, 2,400 $\mu\text{g}$  の 3 群) およびプラセボ群との比較試験で、 $\beta_2$  刺激薬は容量依存性に、QT 延長、低カリウム血症、高血糖、頻脈を起こすことを報告している<sup>9)</sup>。乳酸アシドーシスにおける同様の研究はないが、前述の Rodrigo らの報告<sup>4)</sup> と併せると、乳酸アシドーシスも  $\beta_2$  刺激薬の容量に依存して起こりうる可能性があると考えられる。

Rodrigo ら<sup>4)</sup> は、2,000~2,400 $\mu\text{g}$  のサルブタモールを吸入した時点で、乳酸値の上昇・血清カリウム値の低下が出現したと報告し、Bennett ら<sup>9)</sup> は、サルブタモール 600 および 1,200 $\mu\text{g}$  吸入群と比較して、2,400 $\mu\text{g}$  吸入群の方が、有意に QT 延長、低カリウム血症、高血糖、頻脈等の副作用が出現したと報告している。本症例は、メブチン<sup>®</sup> エアー 10 $\mu\text{g}$  を使用し、1 時間に 20 回程吸入を行っていた。メブチン<sup>®</sup> エアー 10 $\mu\text{g}$  は 1 回の噴射で、塩酸プロカテロール 10 $\mu\text{g}$  が噴霧されるため、1 時間で塩酸プロカテロールとして約 200 $\mu\text{g}$ 、サルブタモールに換算すると 2,000 $\mu\text{g}$  相当を吸入したと考えられた。この量は Rodrigo ら<sup>4)</sup> や Bennett ら<sup>9)</sup> の報告で副作用が出現した量とほぼ同等と考えられた。

また、喘息予防・管理ガイドライン 2006<sup>1)</sup> に沿って  $\beta_2$  刺激薬の吸入を行うと、1 時間に 8 吸入 (サルブタモール 800 $\mu\text{g}$ 、プロカテロール 80 $\mu\text{g}$ ) 程を行う可能性がある。前述のように、副作用が出現する吸入量は、サルブタモールで 2,000 $\mu\text{g}$ 、プロカテロールで 200 $\mu\text{g}$  程度と報告されており、ガイドラインに準じた吸入量では、比較

的安全に治療を行えると考えられるが、症例によっては、吸入回数が 10 回を超える場合もあると考えられるため、副作用の発症には、充分留意されなければならないと考えられる。

本症例の動脈血液ガス分析の解釈を Table 2 に、臨床経過を Fig. 2 に示す。入院時は検査受注時間外であり、乳酸値の測定が不可能であったが、尿中ケトン体は陰性であり、翌朝の血液検査にて乳酸値が 2.7 $\text{mmol/l}$  と上昇していたことから、AG 上昇代謝性アシドーシスの原因は、乳酸アシドーシスであったと考えられた。AG および  $\text{HCO}_3^-$  の値から、入院時の乳酸値は 6~7 $\text{mmol/l}$  であったと推定された。呼吸性アルカローシスは喘息発作に伴う頻呼吸が原因で、代謝性アルカローシスは、低カリウム血症に伴う細胞内への  $\text{H}^+$  イオンの移動が原因で起こったと考えられた。

低カリウム血症の補正のため、頻回に血液検査を行う必要性があったため、酸・塩基平衡状態の経時的な変化を観察する事ができた。低カリウム血症が改善したのとはほぼ同時に頻呼吸および呼吸性アルカローシスが改善したが、乳酸アシドーシスの残存により、一時的に pH が 7.317 まで低下していた状況や、発症から約 12 時間後に乳酸値が改善し始めていたことも観察できた。

文献的には、 $\beta_2$  刺激薬の多量投与による乳酸アシドーシスの治療に関しては、経過観察のみで改善が得られており、乳酸アシドーシスの合併により、気管支喘息発作の生命予後が悪化することはなかったと報告されている<sup>4)</sup>。本症例も経過観察のみで乳酸アシドーシスは改善し、第 4 病日に退院できた。

気管支喘息の治療において、短時間作用型  $\beta_2$  刺激薬の頻回使用は、受容体の耐性が生じることや、前述のように種々の副作用が発生する可能性がある。検索した範囲では、これまでに塩酸プロカテロールの吸入により乳酸アシドーシスを起こした報告はなく、本論文が本邦初の報告である。また、長時間作用型  $\beta_2$  刺激薬の多量吸入で乳酸アシドーシスを起こした報告は、検索した範囲では見られなかった。しかし、前述のように、 $\beta_2$  刺激薬の容量に依存して乳酸アシドーシスも、起こりうる可能性があると考えられるため、コントロール不良の患者が、吸入ステロイドを使用せず、長時間あるいは短時間作用型の  $\beta_2$  刺激薬を多量使用する事は、非常に危険であり、発作時のアクションプラン等の患者教育が重要であると考えられる。また、 $\beta_2$  刺激薬の多量吸入によって乳酸アシドーシスが起こることは添付文書に記載されていないため、十分に銘記することも必要であると考えられる。

謝辞：本症例の入院治療等に際しまして御協力頂きました、今村病院分院の加塩信行先生に深謝致します。

## 引用文献

- 1) 大田 健, 富岡玖夫, 西間三馨. 社団法人日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会: 喘息予防・管理ガイドライン 2006. 協和企画, 東京, 2006; 109—112.
- 2) Wong C, Pavord I, Williams J, et al. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet* 1990; 336: 1396—1399.
- 3) Maury E, Ioos V, Lepecq B, et al. A paradoxical effect of bronchodilators. *Chest* 1997; 111: 1766—1767.
- 4) Rodrigo G, Rodrigo C. Elevated plasma lactate level associated with high dose inhaled albuterol therapy in acute severe asthma. *Emerg Med J* 2005; 22: 404—408.
- 5) Stratakos G, Kolomenidis J, Routsis C, et al. Transient lactic acidosis as a side effect of inhaled salbutamol. *Chest* 2002; 122: 385—386.
- 6) Fishwick D, Bradshaw L, Macdonald C, et al. Cumulative and single-dose design to assess the bronchodilator effects of  $\beta_2$ -agonists in individuals with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 474—477.
- 7) Appel D, Rubenstein R, Schragger K, et al. Lactic acidosis in severe asthma. *Am J Med* 1983; 75: 580—584.
- 8) Haffner C, Kendall M. Metabolic effects of  $\beta_2$ -agonists. *J Clin Pharm Ther* 1992; 17: 155—164.
- 9) Bennett J, Tattersfield A. Time course and relative dose potency of systemic effects from salmeterol and salbutamol in healthy subjects. *Thorax* 1997; 52: 458—464.

## Abstract

**Bronchial asthma attack with lactic acidosis and hypokalemia in a case receiving high dose inhalation of procaterol hydrochloride**

Satoshi Noma<sup>1)</sup>, Shingo Kubota<sup>2)</sup>, Kazuya Matsukizono<sup>2)</sup>, Asako Tanoue<sup>1)</sup>, Tomohiro Kumamoto<sup>1)</sup>, Tetsuhiko Taira<sup>1)</sup>, Hideo Mitsuyama<sup>1)</sup>, Toshihumi Kawabata<sup>1)</sup>, Takayuki Suetsugu<sup>1)</sup>, Jun Iwakawa<sup>1)</sup>, Yoshimizu Koreeda<sup>1)</sup>, Wataru Matsuyama<sup>1)</sup>, Keiko Mizuno<sup>1)</sup>, Ikkou Higashimoto<sup>1)</sup>, Mitsuhiro Osame<sup>1)</sup> and Kimiyoshi Arimura<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Respiratory Medicine, Respirology and Stress Care Center, Kagoshima University Hospital

<sup>2)</sup>Division of Emergency and General Internal Medicine, Imamura Bun'in Hospital

We report a case of bronchial asthma attack with lactic acidosis and hypokalemia in a patient receiving high-dose inhalation of procaterol hydrochloride. A 28-year-old man was transferred to our hospital because of adynamia, nausea and dyspnea. He had used inhaled procaterol hydrochloride with a pressurized metered dose inhaler about 20 times before admission. On admission, there were no signs of shock state or hypoxemia and laboratory data showed hypokalemia, hyperglycemia and metabolic acidosis with elevated anion gap. Lactic acidosis was identified as the reason for the metabolic acidosis with elevated anion gap. Lactic acidosis improved after 12 hours. Lactic acidosis due to high dose inhalation of procaterol hydrochloride was suggested.