

症例報告

10代の百日咳感染による窒息様無呼吸発作に対して フェノバルビタールが奏功した2例

石川 真紀子¹⁾ 中島 千賀子¹⁾ 小池 宏美¹⁾
三村 成巨¹⁾ 黒沢 祥浩¹⁾

要旨 はじめに：10代の百日咳感染では夜間の窒息様無呼吸発作をきたすことがある。今回我々は乳児の whooping に使用されていたフェノバルビタールを窒息様無呼吸発作に投与し著効した2例を経験したので報告する。

症例1：10歳男児。1か月前から持続する咳嗽を主訴に当科を受診。母も同症状がありLAMP法で百日咳と診断されていた。1週間前から夜間の窒息様無呼吸が頻回に出現し、眠れないため当科に入院。フェノバルビタールの内服を開始したところ、夜間の無呼吸発作は消失し、1週間内服を継続し終了した。その後再燃は認めず、後日百日咳の確定診断に至った。

症例2：12歳女児。3週間前から持続する咳嗽を主訴に当科を受診。鎮咳薬とミノサイクリンの内服では改善せず、夜間の窒息様無呼吸発作がみられたため、百日咳を疑いフェノバルビタールの内服を追加した。同日夜から、夜間の咳嗽と無呼吸発作は消失し眠れるようになり、後日百日咳の確定診断に至った。

まとめ：10代の百日咳感染による夜間の窒息様無呼吸発作に対して、フェノバルビタール内服が有用である可能性が示唆された。

はじめに

百日咳は百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) による急性気道感染症であり、感冒症状で始まり連続的な咳込み (staccato) や吸気性笛声 (whoop) を特徴とする。10代の百日咳感染では典型的な咳発作を認めず、夜間の窒息、無呼吸発作を主訴とすることがある^{1,2)}。しかし、窒息様無呼吸発作には有効な治療法がない。今回我々は whooping cough に使用されていたフェノバルビタールを、窒息様無呼吸発作に対して投与し著効した症例を経験したため報告する。

I. 症 例

症例1

症例：10歳、男児

主訴：長引く咳、夜間の無呼吸発作

既往歴：左腎盂尿管移行部狭窄；2歳時手術、アレルギー性鼻炎

家族歴：母親：兄の入院25日前頃から咳嗽、百日咳LAMP法陽性

予防接種歴：三種混合4回

現病歴：入院1か月前から咳嗽が出現し、近医で鎮咳薬を処方された。入院25日前、症状が改善

Key words：百日咳、窒息、無呼吸、フェノバルビタール

1) 上尾中央総合病院小児科

連絡先：石川真紀子 〒362-8588 上尾市柏座1-10-10 上尾中央総合病院小児科

しないため、クラリスロマイシン (CAM) 10mg/kg/日を1週間分処方された。入院17日前に母親が百日咳と診断されたことから、CAMを継続処方された。しかし、入院1週間前から、夜間に突然息が吸えなくなり、嘔吐とともに息が吸えるようになるという窒息様無呼吸発作が頻回に出現し、眠れないために入院した。

入院時現症：意識清明。身長137cm、体重31kg。体温36.6℃、血圧113/65mmHg、心拍数80回/分、呼吸数20回/分、SpO₂100%（室内気）。咽頭発赤なし、後鼻漏なし、胸部聴診上異常なし、腹部平坦軟

入院時検査所見 (表1)：血算、生化学ともに明らかな異常はなく、百日咳菌IgM抗体、IgA抗体ともに上昇していた。胸部エックス線撮影、Waters撮影では明らかな異常所見を認めなかった。

細菌検査所見：LAMP法で百日咳菌は検出されなかった。

入院後経過 (図1)：百日咳による窒息様無呼吸発作と診断し、フルチカゾン (FP) 200μg、CAM 15mg/kg/日の内服に加え、フェノバルビタール2mg/kg/日分1の内服を開始した。それまで夜間に30秒程度持続する無呼吸が3回以上認められていたが、入院同日夜から窒息様無呼吸は消失し、咳嗽も軽減した。その後数日観察入院し、無呼吸の再発がないため外来治療に切り替えた。1週間

表1 症例1の入院時検査所見

【血算】		【生化学】	
WBC	5,800 /μL	AST	25 IU/L
Seg	39.2 %	ALT	19 IU/L
Ly	50.6 %	LDH	240 IU/L
RBC	493 万/μL	CK	95 IU/L
Hb	13.3 g/dL	Na	141 mEq/L
Ht	41.3 %	K	3.8 mEq/L
Plt	37.2 万/μL	Cl	106 mEq/L
		Ca	9.8 mg/dL
		CRP	<0.02 mg/dL
【胸部エックス線写真】		【百日咳抗体】	
明らかな浸潤影なし		百日咳IgM	19.8 NTU
		百日咳IgA	15.6 NTU
【頭部 Waters】		PT-IgG	>160
上顎洞の含気良好		FHA-IgG	126
		【百日咳核酸検出】	
		LAMP法	陰性

フェノバルビタールの内服を継続し終了したが、その後も無呼吸の再発はなく、咳嗽も徐々に改善した。

症例2

症例：12歳、女兒

主訴：長引く咳、窒息様無呼吸発作

既往歴・家族歴：特になし

予防接種歴：三種混合4回

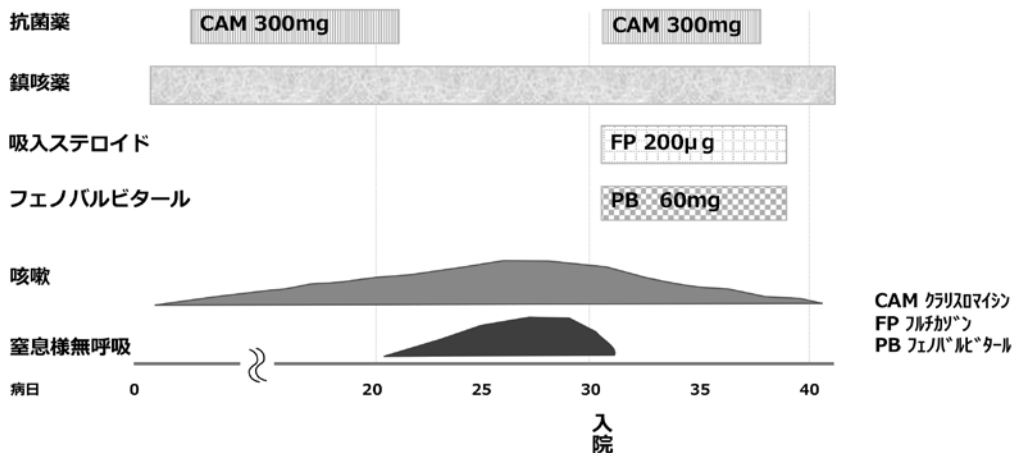


図1 症例1の臨床経過

表 2 症例 2 の初診時検査所見

【血算】	【生化学】
WBC 9,500 / μ L	AST 18 IU/L
Seg 55.9 %	ALT 11 IU/L
Ly 33.4 %	LDH 213 IU/L
RBC 488 万/ μ L	CK 110 IU/L
Hb 14.0 g/dL	Na 141 mEq/L
Ht 41.9 %	K 4.1 mEq/L
Plt 27.2 万/ μ L	Cl 104 mEq/L
	Ca 10.1 mg/dL
	CRP <0.02 mg/dL
【胸部エックス線写真】	【百日咳抗体】
明らかな浸潤影なし	百日咳 IgM 20.4 NTU
	百日咳 IgA 15.6 NTU
【頭部 Waters】	PT-IgG >160
上顎洞の含気良好	FHA-IgG 126
	【百日咳核酸検出】
	LAMP 法 陰性

現病歴：入院 3 週間前から咳嗽が出現した。入院 1 週間前に近医を受診し、鎮咳薬を処方された。しかし、咳嗽が改善せず、夜間に窒息様無呼吸発作があり、嘔吐後に息が吸えるようになるという症状が出現したので当科に受診した。

初診時現症：意識清明。体重 63kg、体温 36.4℃。心拍数 68 回/分、SpO₂ 98%。咽頭発赤軽度、後鼻漏なし、胸部聴診上異常なし

初診時検査所見 (表 2)：血算、生化学ともに明

らかな異常はなく、百日咳菌 IgM 抗体の上昇を認めた。マイコプラズマ PA 抗体は陰性であった。胸部エックス線撮影、Waters 撮影では明らかな異常所見を認めなかった。

初診後経過 (図 2)：長引く咳嗽から肺炎マイコプラズマ感染を疑い、ミノサイクリン (MINO) と鎮咳薬の内服を開始した。しかし、その後も症状は改善せず、夜間の窒息様無呼吸発作が顕著になり夜間眠れないため、初診から 4 日後に再受診した。そこで 10 代の窒息様無呼吸発作から百日咳を強く疑い、フェノバルビタール 1mg/kg/日 1 の内服を追加したところ、同日夜から夜間の咳嗽と窒息様無呼吸は軽減し、眠れるようになった。後日、百日咳菌抗体の上昇が判明し、確定診断に至った。

II. 考 察

百日咳菌は好気性グラム陰性短桿菌であり、経気道的に感染する。一般的には、1～2 週間のカタル期を経て 4～8 週間の痙咳期、1～2 週間の回復期という経過をたどる。特に成人百日咳感染の症状は、典型的な発作性咳嗽、吸気性笛声、無呼吸のみならず咳嗽後の嘔吐を認めることが特徴である³⁾。本症例で認められた窒息様無呼吸は、いずれも発症後 2～3 週間から出現し、徐々に頻度が増加していた。鎮咳薬などの既存治療には反応せず 1 週間以上持続し、睡眠障害をきたしていた。

窒息様無呼吸の詳細な発症メカニズムは文献的

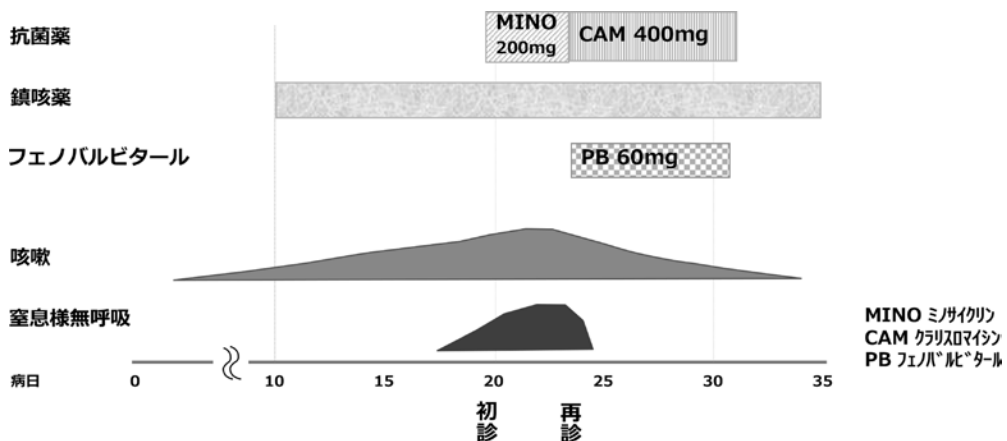


図 2 症例 2 の臨床経過

な報告もなく不明であるため、推測の域を出ないが、我々は whooping cough の極型であると考え、フェノバルビタールの有効性について以下のように考察した。

まず咳嗽反射の機序について述べる。咳嗽反射の求心路は、迷走神経である上喉頭神経を経て、延髄の咳中枢に至る経路である。それに続く咳嗽反射の遠心路は、横隔神経と肋間神経を経て横隔膜と肋間筋ならびに腹筋に至る経路と、疑核から迷走神経の下喉頭神経を経て喉頭筋に至る経路の二つある。いずれの経路においても咳嗽の中核機構は延髄に存在し、その中でも延髄の孤束核からの出力は脳幹部の腹側呼吸群を反射的に調整し、咳嗽を惹起することが明らかになっている^{4,5)}。

次に百日咳菌の生物学的な特徴と咳嗽の機序について述べる。百日咳菌は、繊維状赤血球凝集素 (FHA)、線毛、パータクチンなどの定着因子をもち、百日咳毒素 (PT)、アデニル酸シクラーゼ毒素 (CyaA)、易熱性皮膚壊死毒素などを産生する。PT、CyaA によりアデニル酸シクラーゼが活性化されると cAMP 濃度が上昇し、 Na^+ の再吸収増加と Ca^{2+} の細胞内流入の抑制が起こる。その結果、求心性神経が刺激され、咳反射が増強されると考えられている^{6,7)}。

今回投与したバルビツール酸系薬剤であるフェノバルビタールは、GABA 作用を増強させ、 Cl^- の透過性が亢進し、興奮を抑制させる GABA_A 受容体作動薬である。GABA_A 受容体作動薬は、脳幹での咳反射におけるシグナル伝達を抑制し鎮咳作用を発揮する⁵⁾ ため、フェノバルビタールも同様の機序で鎮咳作用を示すと考えられる。さらに今回、フェノバルビタールが窒息様無呼吸に対し有効性を示したことは、窒息様無呼吸も典型的な咳嗽発作と同様に、延髄を経由する咳嗽反射に起因している可能性を示唆している。

これまで百日咳菌の特徴的な咳嗽発作や無呼吸に対して、抗ヒスタミン薬、百日咳特異的免疫グロブリン、 β_2 刺激薬、中枢性鎮咳薬、ステロイド、オピオイドなどの投与が試みられてきたが、いずれも有効性は証明されていない⁸⁾。過去に私達が経験した 10 代の百日咳感染による無呼吸や長引く咳に対して、抗菌薬、ステロイド吸入など

が投与されていたが、症状は改善しなかった。臨床的にコデイン類含有製剤は一定の効果があったが、使用制限があるため現在は 10 代の患者に使用することができない。

フェノバルビタールは、添付文書上で、てんかんのけいれん発作以外に不眠症・不安緊張状態の鎮静に対する適応が認められている。2 症例ともに不眠を訴えており、症例 1 に関しては窒息により死に至るのではという不安緊張状態が持続していたことから、適応内使用と判断した。家族にも薬剤の特性について説明し同意いただいた上で、フェノバルビタールを投与した。本症例では抗菌薬、鎮咳薬は 1 週間以上使用されていたが効果は乏しく無効と判断したが、排菌期間を短縮させる目的で追加投与を行った。また症例 1 では吸入ステロイドをフェノバルビタール内服と同時に使用したため、単剤での効能や併用による相乗効果については追及することができない。しかし治療開始日より症状が緩和したことから、効果発現まで数日を要する吸入ステロイドよりフェノバルビタールの効果が大きかったと推測した。今回我々が使用したフェノバルビタールは、百日咳菌による全身痙攣の抑制効果⁹⁾ や、whooping cough に対する有効性¹⁰⁾ は報告されている。咳嗽反射経路に対するフェノバルビタールの関与についてこれまで検討されていないが、今後検討する価値があるかもしれない。

最後にフェノバルビタールの投与量と注意点について考察する。過去の報告でも明確な基準は示されていないが、催眠作用を抑えるため症例 1 では治療最少量となる $2\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 分 1 で投与を行い有効性が得られた。症例 2 については成人相当の体重であったため、成人における初期導入量で治療を行ったが、症例 1 と同様に有効であった。このことから、より安全に使用するには、治療域となる最少量から治療を開始し、症状や副作用に合わせて増減すべきだと考えられる。またフェノバルビタールは、百日咳のように乾性咳嗽を主訴とする感染症に対する有効性は見込めるが、気道分泌物が多い気道感染症に対しては下気道狭窄のリスクがあるため、症例選択には十分な注意が必要である。

結 語

夜間の窒息様無呼吸発作を主訴とする学童期百日咳感染症の2症例を経験した。窒息様無呼吸に対する治療法として、フェノバルビタール内服の有用性が示唆された。

本症例の論文投稿にあたり、保護者の同意を得ています。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

本論文の要旨は、第122回日本小児科学会学術集会で発表した。

文 献

- 1) 堀中千尋, 他: 夜間の無呼吸発作を主訴に来院した10代の百日咳2例. 日本小児科学会雑誌 120: 1531-1532, 2016
- 2) 西尾 健, 他: 学童期に意識消失発作もしくは無呼吸発作を伴う吸気性呼吸困難を呈した3例: 百

日咳の関与. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌 11: 82, 2000

- 3) De Serres G, et al: Morbidity of pertussis in adolescents and adult. J Infect Dis 182: 174-179, 2000
- 4) 塩谷隆信: 咳嗽の発生機序. 日本胸部臨床 74: 1168-1178, 2015
- 5) Canning BJ, et al: Anatomy and neurophysiology of cough, CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 146: 1633-1648, 2014
- 6) 岡田賢司: 百日咳: 咳の特徴. THE LUNG perspectives 21: 354-356, 2013
- 7) O'Brien DP, et al: Calcium-dependent disorder-to-order transitions are central to the secretion and folding of the CyaA toxin of Bordetella pertussis, the causative agent of whooping cough. Toxicon 149: 37-44, 2018
- 8) Wang K, et al: Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 22; 2014 (9): CD 003257.
- 9) Ormandy GC, et al: Pertussis toxin potentiates seizures induced by pilocarpine, kainic acid and N-methyl-D-aspartate. Brain Res 553: 51-57, 1991
- 10) Davis JA: Treatment of whooping cough. Br Med J 1: 219, 1976

Successful treatment with phenobarbital for choking in two pertussis cases

Makiko ISHIKAWA¹⁾, Chikako NAKAJIMA¹⁾, Hiromi KOIKE¹⁾, Shigenao MIMURA¹⁾, Yoshihiro KUROSAWA¹⁾

1) *Devision of pediatrics, Ageo central general hospital*

Pertussis in teenage sometimes causes choking. This study reports successful treatment with phenobarbital for choking in two pertussis cases. Case 1 was a 10-year-old boy who was admitted to this hospital complaining of cough lasting one month and night choking. His mother was diagnosed as pertussis using the LAMP method. The boy's night choking disappeared soon after taking phenobarbital. Case 2 was a 12-year-old girl who visited this hospital with a cough lasting 3 weeks. Minocycline and antitussives were not beneficial and night choking occurred. Phenobarbital was started because of suspected pertussis. The patient slept well without night choking on the first night of taking phenobarbital. Phenobarbital is supposed to be effective in treatment of choking from pertussis.

Key words: pertussis, choking, apnea, phenobarbital

(受付: 2019年12月27日, 受理: 2020年4月24日)