

## An Infant for whom Nebulizing Muscarinic Antagonist Succeeded in stopping Apnea Attack due to Laryngospasm

Kei KUBOTA, Koji IDE, Takashi SAKAGUCHI,  
Ayako GOTO, Daisuke NISHIMA, Takashi KODAMA,  
Makoto TSUTSUMI, Ichiro MATSUMOTO, Sankei NISHIMA,  
Shinichi HIROSE

*Department of Pediatrics Faculty of Medicine Fukuoka University*

### Abstract

A three month-old boy was admitted to our hospital because of repeated apnea attack after cough, which required assist ventilation. Using bronchoscopy, we diagnosed him with laryngospasm. Carbamazepine, which is effective in treating laryngospasm resulting from genetic mutations in SCN4A, proved ineffective because he doesn't have such mutations. We diagnosed as gastroesophageal reflux with 24-hour esophageal pH monitoring, and used a proton pump inhibitor, but it didn't work. After that, he started nebulizing ipratropium bromide, which is a muscarinic antagonist, and it reduced both the intensity and frequency of his laryngospasm. He quit nebulizing ipratropium after a year, and he is free from symptoms now.

It's known that laryngospasm is caused through the reflex arc by stimulation of the vagus nerve, so we thought a muscarinic antagonist was likely to be effective. We would say that nebulizing ipratropium could be effective for laryngospasm and this could prevent unnecessary tracheotomies.

**Key words:** Laryngospasm, Muscarinic antagonist, Gastroesophageal reflux, Infant

## 喉頭痙攣による無呼吸発作に対して抗コリン薬の吸入が奏功した乳児例

久保田 慧	井手 康二	坂口 崇
後藤 綾子	西間 大祐	児玉 隆志
堤 信	松本 一郎	西間 三馨
廣瀬 伸一		

福岡大学医学部小児科

**要旨:** 症例は3ヶ月男児。感冒症状の後にチアノーゼ、低酸素血症、徐脈を伴う無呼吸発作を1日3～5回繰り返し、用手換気を要するため入院した。感染症、痙攣性疾患、心疾患、代謝疾患の鑑別を行ったが異常なく、喉頭気管支鏡検査で喉頭痙攣と診断した。喉頭痙攣を来たしうるSCN4A遺伝子の突然変異に有効なカルバマゼピン内服を2週間行ったが、後日判明した遺伝子解析結果で変異はなく、発作頻度も増加し中止した。24時間pHモニター検査で胃食道逆流と診断し、プロトンポンプ阻害剤を開始するも無呼吸発作は持続した。気管切開も検討したが、喉頭痙攣が迷走神経を介した延髄反射であることを考慮し、抗コリン薬の吸入を行ったところ、開始翌日から発作強度及び頻度は明らかに軽症化した。退院1年後に吸入を中止しても無呼吸発作を起こさず約1年経過している。

喉頭痙攣に対する抗コリン薬の吸入は気管切開など侵襲的治療を減らせる可能性があり、新たな治療法になり得る。

キーワード：喉頭痙攣，抗コリン薬，胃食道逆流，乳児

## はじめに

喉頭痙攣は迷走神経の分枝である上喉頭神経内枝領域に対する知覚刺激を介した声帯の内転運動が持続的に起こる病的な過剰反応であると考えられている<sup>1),2)</sup>。一般的に乳児では稀であるが、致死的な経過を辿りうる疾患であり、乳幼児突然死症候群や中枢性無呼吸の原因疾患の一つでもある。喉頭痙攣を起こす原因で最も多い報告は気管内挿管による全身麻酔前後の浅麻酔時であるが<sup>1)</sup>、胃食道逆流 (GER; Gastroesophageal reflux) や SCN4A 遺伝子の突然変異に関する報告もある<sup>3,4)</sup>。治療の基本は原因除去であるが、喉頭痙攣に対して抗コリン薬の吸入が有効であったとする報告例は見当たらない。今回、我々は抗コリン薬の吸入により明らかに発作頻度が減少した喉頭痙攣の乳児例を経験した。抗コリン薬の吸入が喉頭痙攣に対する治療として有効であったと考えられたため、文献的考察を加えて報告する。

症例：3ヶ月，男児

主訴：無呼吸発作

周産期歴：在胎 37 週 6 日，体重 2746g で仮死なし，呼

吸障害なし，完全母乳栄養

予防接種：四種混合ワクチン 未接種

現病歴：鼻汁，咳嗽が出現し，咳嗽後に顔色が赤黒くなることがあったため近医小児科を受診し，鎮咳去痰薬を処方されたが咳嗽は持続した。第5病日より同医院でクラリスロマイシン内服を追加された。その後も症状は改善せず，第7病日に顔色不良で呼吸をしていないことに父親が気づき，すぐに口対口による人工呼吸が行われた。自発呼吸が再開した後に同医院を再診した。RSV 迅速検査は陰性であった。呼吸状態が不安定であったため福岡大学病院救急救命センターへ搬送され，当院小児科に精査加療目的で入院した。

入院時身体所見：身長 53.0cm (-0.22SD)，体重 4.1kg (-0.32SD)，体温 37.0 度，心拍数 140 回 / 分，血圧 92/40mmHg，呼吸数 40 回 / 分，SpO<sub>2</sub> 100% (O<sub>2</sub> mask 3 ℓ / 分)

活気はあり安静時にはチアノーゼはないものの，涕泣後にチアノーゼが出現した。大泉門は平坦で聴診にて呼吸音の異常を認めず，無害性心雑音を聴取するのみで胸腹部，神経所見に異常は認めなかった。

入院時検査所見：入院時検査所見を表 1 に示す。血液，髄液検査所見に明らかな異常はなく，高 CO<sub>2</sub> 血症も認

表 1 入院時検査

血算		動脈血液ガス (mask 3 ℓ / 分)	
WBC	8300 /μl	pH	7.336
Neut	56.8 %	P <sub>CO2</sub>	35 mmHg
Lymph	38.2 %	P <sub>O2</sub>	129 mmHg
Hb	9.4 g/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	18.2 mmol/l
Plt	46.9 万 /μl	BE	-6.5 mmol/l
生化学		内分泌	
BUN	13 mg/dl	TSH	1.02 μIU/ml
Cre	0.3 mg/dl	FT <sub>4</sub>	1.1 ng/ml
AST	19 U/l	百日咳抗体価	
ALT	< 10 U/l	PT-IgG	2 EU/ml
LDH	269 U/l	FHA-IgG	6 EU/ml
Glu	127 mg/dl	迅速検査	
Na	137 mmol/l	RSV	陰性
K	4.7 mmol/l	hMPV	陰性
Cl	104 mmol/l		
Ca	8.6 mg/dl		
CRP	< 0.1 mg/dl		

めなかった。RSV 迅速検査は陰性で、百日咳菌抗体価の上昇はなく、後鼻腔から百日咳菌は検出されなかった。入院時画像所見：胸部単純 X 線写真，喉頭高圧 X 線写真，頭部単純 CT 検査，脳波検査，心臓超音波検査，Holter 心電図検査を施行し，いずれも異常所見はなかった。入院後経過：入院後の経過は図 1 に示す。前医で処方されたクラリスロマイシン内服は継続としたが入院後も SpO<sub>2</sub> 低下及び徐脈を伴う無呼吸発作 (SpO<sub>2</sub> 30%，心拍数 60 回 / 分) を 1 日 3～5 回の頻度で繰り返したため，常に経鼻酸素投与 (O<sub>2</sub> 1 ℓ / 分) を行い，無呼吸発作時

にはときおり用手換気を要した。入院 12 日目に頭部 MRI 検査を施行し，異常所見は認めなかった。入院 13 日目に喉頭気管支鏡検査を施行し，喉頭部への刺激や咳嗽に伴い，披裂部の倒れこみによって喉頭部が 30 秒程度完全に閉塞する所見を認め，喉頭痙攣と診断した (図 2)。上部消化管造影検査で造影剤の食道への逆流はなかったが，入院 14 日目に施行した 24 時間 pH モニター検査で下部食道の Fraction time pH < 4% が 10.8% と，主に夜間の下部食道の pH 低下を認めたため，GER と診断して体位調整とプロトンポンプ阻害剤 (PPI; Proton

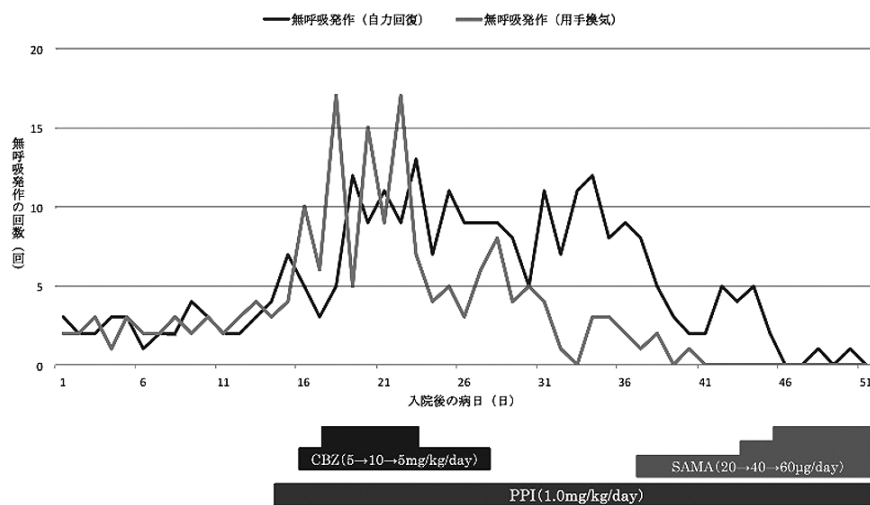


図 1 診断後の無呼吸発作回数と治療

CBZ: Carbamazepine, SAMA: Short-acting muscarinic antagonist, PPI: Proton pump inhibitor

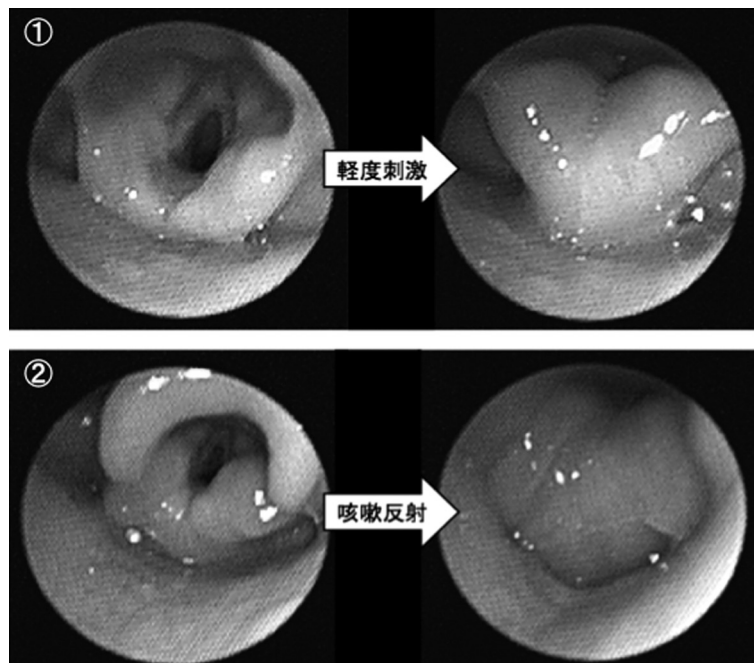


図 2 喉頭気管支鏡検査

①気管支鏡で喉頭部を刺激，②咳嗽後に声門～披裂部の持続的な収縮

pump inhibitor)内服を開始したが、無呼吸発作は軽快しなかった。SCN4A 遺伝子異常症による無呼吸発作を考えて、カルバマゼピン (carbamazepine; CBZ) 5mg/kg/day を開始して2日後に10mg/kg/dayへ漸増したが、鎮静効果による喉頭への分泌物貯留が刺激となり、無呼吸発作が1日30回程度へ増加した。入院18日目に提出していた遺伝子検査でSCN4A 遺伝子異常症がないことから、同薬が無効であると判断して漸減中止、中止後はCBZ開始前と同等の発作頻度に戻った。全身麻酔時の喉頭痙攣予防に使用されるリドカイン静脈内投与を使用して、その効果を喉頭気管支鏡で観察したが、リドカイン 1.0mg/kg/dose 静注前後での喉頭痙攣の持続時間は15秒前後で変化は認めなかった。

喉頭痙攣は迷走神経を介した反射弓による声門内転筋群の強い連続的な収縮である。大脳皮質を介さない副交感神経の反射弓であることから、抗コリン薬が喉頭痙攣に対して奏功する可能性があると考え、入院37日目に短時間作用性抗コリン薬 (Short-acting muscarinic antagonist; SAMA) であるイプラトロピウムブロマイド (アトロベント<sup>®</sup>) 20μg の吸入をスプレーを用いて1日1回1回1吸入より開始して、咳嗽及び無呼吸発作の頻度や持続時間は徐々に軽減し、開始翌日には明らかに改善した。入院46日目より吸入回数を1日3回へ増やしたところ、無呼吸発作は2～3日に1回へ著明に減少し、酸素投与は無呼吸発作時にのみ使用した。喉頭気管支鏡検査を再度施行し、刺激で喉頭痙攣は誘発されたが、その持続時間は8秒程度に短縮していた。その後、さらに発作頻度は減り、刺激せずに自然回復するようになった。緊急時に自宅でも対応できるように在宅酸素療法を導入し、バックバルブマスクを家族に購入してもらい入院51日目に退院とした。退院後にも上気道感染症を契機にときおり軽症の無呼吸発作はあったが手換気は不要で、徐々に軽快した。SAMA吸入回数を漸減して、1年程度継続した後に中止した。在宅酸素療法は1年半程度で中止できた。以後2歳2ヶ月まで無呼吸発作は起こしていない。

## 考 察

喉頭へ刺激が加わると、気道を防御するために上喉頭神経内枝を求心路として、延髄網様体の喉頭神経核、反回神経 (遠心路) を介した延髄反射により喉頭は閉鎖する。この反射的喉頭閉鎖が強く長く持続することを喉頭痙攣と呼び、その成因は村上らの動物を用いた報告によれば、上喉頭神経内枝に対する連続的刺激があると、刺激に伴う反射波以外に spasmodic after-discharge と呼ばれる大きな電位が持続するために起こるとされている<sup>1),2)</sup>。主症状は吸気性呼吸困難であり、声門狭窄や小

児においては中枢性無呼吸を誘発して、更には肺水腫を生じ得る<sup>5)</sup>。喉頭痙攣を誘発する原因は全身麻酔時の気管挿管操作、内視鏡挿入操作、血液や嘔吐物の喉頭への流入などが主であり<sup>1)</sup>、他にもGER、アレルギー性咽喉頭炎による慢性刺激、心因性、SCN4A 遺伝子異常などが明らかにされている<sup>3),4),6),7)</sup>。さらに過換気により誘発されやすくなることも報告されている<sup>1)</sup>。一般的に喉頭痙攣は新生児や乳児には起こりにくく、幼児になってから発症率が急激に高くなる。その原因はこの時期における小児神経系発達の興奮系と抑制系とのアンバランスが相互に関与している可能性がある<sup>1)</sup>と鈴木らは考察している<sup>1)</sup>。本症例では喉頭痙攣の原因となるような疾患は認めず、その原因は不明であった。考えるべき鑑別診断として百日咳菌感染症が重要と考えられるが、後鼻腔培養検査からは百日咳菌は検出されず、白血球増多やリンパ球率の増加も認めていない。またペア血清で抗体価は第19病日に再検してPT-IgG 1EU/ml, FHA-IgG 4EU/ml と上昇は見られなかった。ただし強い咳嗽発作を伴う症例については今後も百日咳菌感染の可能性は必ず念頭に置くべきである。

治療としては鎮静、局所の安静、刺激の除去、新たな刺激の回避が挙げられる。患者を落ち着かせ、ゆっくりと時間をかけて吸気を行わせるのが良いとされている。局所の安静法としては冷電法が村上らにより薦められており、永澤らも冷水を用いた飲水やうがいがある有効であった症例を報告している<sup>6)</sup>。またGERを誘引とする症例には体位調整とPPI内服が奏功するとの報告もあるが<sup>3)</sup>、本症例においては上部消化管造影検査で食道中部への明らかな逆流の所見はなく、一過性の下部食道括約筋の弛緩に伴う軽度の逆流と考えられ、PPI内服が奏功しなかったことから喉頭痙攣の原因であったとは考えにくい。またSCN4A 遺伝子変異を有する症例においてはCBZ内服が喉頭痙攣を完全に抑制したと報告されているが<sup>4)</sup>、本症例では遺伝子変異は認めずCBZ内服の効果も認めなかった。ネブライザーでの蒸気やステロイド薬の吸入は局所の刺激となり症状の悪化を来し得るため注意が必要である<sup>6)</sup>。術後の喉頭痙攣予防を目的として術前の硫酸マグネシウムやリドカインの投与は有効と報告されているが<sup>8),9)</sup>、本症例は喉頭痙攣の持続時間はリドカイン投与の前後で変化は認めなかった。また一方でElwoodらも術前のSAMA吸入は喉頭痙攣を予防に効果がなかったとしている<sup>10)</sup>。喉頭痙攣の原因別の治療及び予防を表2に示す。

過去に喉頭痙攣に対する治療として抗コリン薬の吸入の有効性を検証した報告は筆者が検索した限りでは見当たらない。抗コリン薬は神経筋接合部の神経終末より遊離されるアセチルコリンと拮抗して、その作用を遮断するため、喉頭痙攣の成因が前述の通り副交感神経である



表 2 喉頭痙攣に対する原因別の治療法と予防法

原因	治療, 予防
特になし	冷罨法 (飲水, うがい) <sup>6)</sup>
胃食道逆流症	体位調整, プロトンポンプ阻害薬 <sup>3)</sup>
SCN4A 遺伝子異常	カルバマゼピン <sup>4)</sup>
心因性	患者の病態理解, 抗不安薬 <sup>7)</sup>
全身麻酔	リドカイン (予防投与) <sup>9)</sup>
アデノイド口蓋扁桃摘出術	硫酸マグネシウム (予防投与) <sup>8)</sup>

迷走神経を介した延髄反射であることを考えれば抗コリン薬が奏功すると考えられる。今回は本症例に対して使用したアトロピンを 4 級塩化した誘導体であるイプラトロピウム臭化物水和物の吸入である。イプラトロピウムブロマイド (アトロベント<sup>®</sup>) は通常は気管支喘息や肺気腫などの閉塞性障害に基づく呼吸困難に対して使用される。吸入薬として使用した場合は副作用も稀であり、嘔気 (0.4%)、口内乾燥 (0.3%)、頭痛 (0.2%) など軽微なものが多く、比較的安全な治療法と言える。本質的に喉頭痙攣が機能的な病態であることを考慮すると、状況によっては気管挿管の必要な症例があるとしても、観血的な手段を用いずに対応することが望ましい疾患であり <sup>6)</sup>、今回我々は喉頭痙攣の病態と抗コリン薬の薬理作用を考慮し、抗コリン薬を使用して無呼吸発作を軽快させることができた。この結果から抗コリン薬の吸入は気管切開などの観血的手段を行う前に考慮すべき治療法であることが示唆された。更なる知見の集積に期待したい。

## 文 献

- 1) 鈴木 理：喉頭痙攣。耳鼻咽喉科・頭頸部外科 MOOK 23: 162-166. 1992.
- 2) 村上 泰：声門けいれんのメカニズムに関する電気生理学的研究。日本耳鼻咽喉科学会会報 79: 660-666. 1976.
- 3) 三枝 英, 新美 成, 八木 聡：喉頭痙攣と胃食道逆流症 (GERD): PPI による診断的治療の有用性。喉頭 14: 25-28. 2002.
- 4) Singh RR, Tan SV, Hanna MG, Robb SA, Clarke A, Jungbluth H: Mutations in SCN4A: a rare but treatable cause of recurrent life-threatening laryngospasm. *Pediatrics* 134: e1447-1450. 2014.
- 5) McGonagle M, Kennedy TL: Laryngospasm induced pulmonary edema. *Laryngoscope* 94: 1583-1585. 1984.
- 6) 永沢 昌, 浜井 行, 大野木 信, 佐伯 菊子, 平川 勝洋, 鈴木 衛：喉頭痙攣の 1 症例。耳鼻咽喉科臨床 補冊: 169-173. 1994.
- 7) 丸山 裕, 古川 侃：日常生活での反復性喉頭痙攣発作の 7 例。耳鼻咽喉科臨床 95: 513-520. 2002.
- 8) Marzban S, Haddadi S, Naghipour MR, Sayah Varg Z, Naderi Nabi B: The effect of intravenous magnesium sulfate on laryngospasm after elective adenotonsillectomy surgery in children. *Anesth Pain Med* 4: e15960. 2014.
- 9) Mihara T, Uchimoto K, Morita S, Goto T: The efficacy of lidocaine to prevent laryngospasm in children: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 69: 1388-1396. 2014.
- 10) Elwood T, Morris W, Martin LD, Nespeca MK, Wilson DA, Fleisher LA, Robotham JL, Nichols DG: Bronchodilator premedication does not decrease respiratory adverse events in pediatric general anesthesia. *Can J Anaesth* 50: 277-284. 2003.

(平成 29. 2. 22 受付, 平成 29. 4. 1 受理)

「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態：なし」

