

## HIV 感染者におけるプロカテロール・ペンタミジン併用吸入療法時の呼吸機能

古西 満<sup>1)</sup>・森 啓<sup>1)</sup>・山中 貴世<sup>1)</sup>・前田 光一<sup>1)</sup>・三笠 桂一<sup>1)</sup>  
 澤木 政好<sup>1)</sup>・成田 亘啓<sup>1)</sup>・吉岡 章<sup>2)</sup>・藤村 吉博<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 奈良県立医科大学第 2 内科\*, <sup>2)</sup> 同 小児科, <sup>3)</sup> 同 輸血部

(平成 7 年 9 月 27 日受付・平成 8 年 1 月 11 日受理)

ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus: HIV) 感染症に発症する呼吸器感染症ではカリニ肺炎がもっとも重要である。ペンタミジンはカリニ肺炎の予防・治療薬の 1 つであるが、注射投与では全身性副作用が多いため、吸入療法が試みられ、その有用性が報告されている。しかし吸入療法が呼吸機能におよぼす影響についての報告は少ないので、我々は HIV 感染者にペンタミジン吸入療法を施行し、吸入療法前後にスパイロメーター、吸入療法中にパルスオキシメーターを用いて呼吸機能の評価を試みる。対象は HIV 感染を証明した症例 12 例 (平均年齢は  $33.2 \pm 9.4$  歳、基礎疾患は全例血友病) で、ペンタミジン吸入療法の方法は超音波ネブライザーを使用し、塩酸プロカテロール  $80 \mu\text{g}$  を約 5 分間で吸入後、蒸留水 10 ml で溶解したイセチオン酸ペンタミジン 300 mg を 15 ~ 30 分間で吸入させる。吸入療法前後の肺活量 (VC) は前が  $4,226.7 \pm 577.5 \text{ ml}$ 、後が  $4,171.7 \pm 608.0 \text{ ml}$ 、1 秒量 ( $\text{FEV}_{1.0}$ ) は前が  $3,233.3 \pm 699.1 \text{ ml}$ 、後が  $3,253.3 \pm 741.8 \text{ ml}$ 、 $\dot{V}_{25}/\text{Ht}$  は前が  $0.80 \pm 0.32 \text{ l/sec/m}$ 、後が  $0.79 \pm 0.35 \text{ l/sec/m}$  で、いずれも統計学的に有意差は認めない。吸入療法中の酸素飽和度 ( $\text{SpO}_2$ ) は 2 症例で低下したが、他の症例では変化はない。吸入療法中の脈拍数は全体に頻脈傾向を認めたが、統計学的に有意な変化はない。副作用は吸入液の苦しみによる咽頭不快がもっとも多く、重篤なものはない。したがって HIV 感染者でのペンタミジン吸入療法は呼吸機能におよぼす影響は少なく、比較的に安全に行えることが明らかになったが、吸入中酸素飽和度をモニタリングすることが望ましいと考える。

**Key words:** HIV 感染, カリニ肺炎, プロカテロール, ペンタミジン吸入, 呼吸機能

本邦でもヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus: HIV) 感染者は確実に増加し、厚生省サーベイランスへ報告された感染者数は約 3,500 名に達している。HIV 感染者は免疫能低下に伴い種々の日和見感染症を発症するが、特にカリニ肺炎は HIV 感染者でもっとも重要な日和見感染症であることは広く認識されている。

ペンタミジン吸入療法はカリニ肺炎の治療・予防に有用な治療法で、Sulfamethoxazole-trimethoprim 内服やペンタミジン注射療法に比較し、全身的副作用が少ないことが知られているが、呼吸機能に与える影響に関する報告は少なく<sup>1-4)</sup>、今回若干の検討を行ったので報告する。

## I. 対象

対象は確認法で HIV 感染を証明した症例 12 例、平均年齢は  $33.2 \pm 9.4$  歳、基礎疾患は全例血友病、CDC 病型分類は 8 例が II 群、4 例が IV 群である。吸入療法施行時の末梢血 CD 4 陽性リンパ球数は平均  $86.0 \pm 75.9/\mu\text{l}$ 、 $\beta_2$  ミクログロブリンは平均  $2.6 \pm 0.6 \text{ mg/l}$  である。吸入療法の目的は 1 例がカリニ肺炎治療、11 例がカリニ肺炎予防である (Table 1)。

## II. 方法

### 1. ペンタミジン吸入療法の方法

超音波ネブライザー (ウルトラソニックネブライザー-UN-70, 吸入粒子径 3 ~ 5  $\mu\text{m}$ ) で、塩酸プロカテロール  $80 \mu\text{g}$  を約 5 分間で吸入後、蒸留水 10 ml で溶解したイセチオン酸ペンタミジン 300 mg を 15 ~ 30 分間で吸入する。

### 2. 呼吸機能の検討

吸入療法前後にスパイロメーターで、肺活量 (VC)、1 秒量 ( $\text{FEV}_{1.0}$ )、 $\dot{V}_{25}/\text{Ht}$  を測定する。吸入療法中にパルスオキシメーターで酸素飽和度 ( $\text{SpO}_2$ ) と脈拍数とを経時的に観察する。

### 3. 患者の同意

治療開始前に試験の目的、内容、薬剤の治療効果および副作用などについて患者に対して十分な説明を行い、被験者になることの同意を文書または口頭で得る。

### 4. 統計学的解析

統計学的解析には Wilcoxon 符号付順位和検定を用い、危険率 5 % 以下を有意と判定する。

## III. 成績

吸入療法前後の VC は前が  $4,226.7 \pm 577.5 \text{ ml}$ 、後が  $4,171.7 \pm 608.0 \text{ ml}$ 、 $\text{FEV}_{1.0}$  は前が  $3,233.3 \pm 699.1 \text{ ml}$ 、後が  $3,253.3 \pm 741.8 \text{ ml}$ 、 $\dot{V}_{25}/\text{Ht}$  は前が  $0.80 \pm 0.32$

Table 1. Characteristic of patients

Case	Age	Sex	Underlying disease	Classification by CDC	CD4 + cell ( $\mu$ l)	$\beta_2$ -MG (mg/l)	Purpose
1	18	male	hemophilia A	IV-C · 1	5	3.1	prophylaxis
2	20	male	hemophilia A	II	30	1.6	prophylaxis
3	21	male	hemophilia A	IV-C · 1	27	2.7	prophylaxis
4	29	male	hemophilia A	II	74	2.9	prophylaxis
5	32	male	hemophilia A	II	91	2.0	prophylaxis
6	33	male	hemophilia A	II	241	2.0	prophylaxis
7	33	male	hemophilia A	II	145	3.2	prophylaxis
8	38	male	hemophilia A	IV-C · 1	2	4.0	treatment
9	38	male	hemophilia A	IV-C · 1	11	2.5	prophylaxis
10	44	male	hemophilia B	II	167	2.4	prophylaxis
11	46	male	hemophilia B	II	178	2.5	prophylaxis
12	46	male	hemophilia A	II	61	2.1	prophylaxis
mean $\pm$ SD	33.2 $\pm$ 9.4				86.0 $\pm$ 75.9	2.6 $\pm$ 0.6	

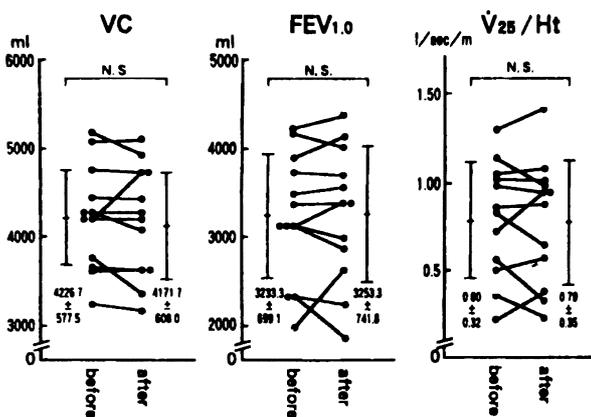


Fig. 1. Pulmonary functions in patients receiving combined therapy of aerosol procaterol and pentamidine.

l/sec/m, 後が  $0.79 \pm 0.35$  l/sec/m で、いずれも有意差は認めない (Fig. 1)。

吸入療法中の  $SpO_2$  は症例 3・4 を除き、大きな低下を認めない。しかし症例 3 は吸入中  $SpO_2$  が 96 % から 94 % に低下し、吸入終了後も吸入前値に回復せず、1 時間後の再検で 96 % に復している。症例 4 は吸入中一時的に  $SpO_2$  が 94 % にまで低下している (Fig. 2)。吸入療法中の脈拍数は全体に類脈傾向を認めるが、有意な変化を認めない (Fig. 3)。

ペンタミジン吸入療法の副作用は吸入液の苦みによる咽頭不快感が 10 例、咳嗽が 4 例、咽頭痛、血痰、吸入後声が甲高くなる変声各 1 例に認められたが、重篤なものはない。

#### IV. 考 察

HIV 感染症では免疫能の低下に伴い、種々の日和見疾患を合併し、後天性免疫不全症候群 (Acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) を発症するが、カリニ肺炎はもっとも重要な日和見感染症の一つである。従来 HIV 感染者の約 60 % はカリニ肺炎 AIDS を発症し、約 85 % は HIV 感染症の経過中にカリニ肺炎を合併する<sup>9)</sup>と報告されている。欧米諸国での AIDS 症

例の集積に伴い、末梢血 CD 4 陽性リンパ球数が  $200/\mu$ l 以下になるとカリニ肺炎を発症する危険性が高くなることが明らかになり<sup>9)</sup>、予防処置をすることが多くなっている。

カリニ肺炎の治療・予防薬には主に ST 合剤とペンタミジンとの二薬剤があるが、ST 合剤は HIV 感染者の場合副作用の発現頻度が高く<sup>7)</sup>、重篤な副作用を呈する症例や投与継続が困難な症例などが存在する。一方芳香族ジアミジン誘導体であるペンタミジンも筋肉注射や点滴静注投与では毒性の発現頻度が高いため吸入投与方法が試みられ、一定の治療成果とともに全身的副作用の発現が少ない<sup>8)</sup>と報告されている。しかしペンタミジンの吸入時には咳嗽や気管支痙攣が誘発されやすく<sup>9)</sup>、この原因はイセチオン酸ペンタミジンのスルホン酸部分あるいはペンタミジンの細気管支への直接作用にある<sup>10)</sup>とされている。

また Monk ら<sup>11)</sup> は吸入粒子径が  $1 \mu$ m 前後の小粒子では薬剤の均等な肺胞分布が期待できるが薬剤到達効率は低下し、 $5 \mu$ m 前後の比較的大きな粒子では肺分布はやや不均一になるが薬剤到達効率は高くなり、いずれのネブライザーでも効率的にカリニ肺炎を予防することが可能であると文献的に考察している。

ところが現在までにペンタミジン吸入療法時の呼吸機能に関する検討の報告は少なく、Smith ら<sup>12)</sup> はカリニ肺炎予防のために吸入療法を受けている患者 8 例で最大呼気速度が 75 % 低下していることを確認し、ペンタミジン吸入前に気管支拡張薬であるサルブタモールの投与を行うと最大呼気速度の低下を抑制できる<sup>13)</sup>と報告している。また Conte ら<sup>14)</sup> は気管支拡張薬を吸入後に施行したペンタミジン吸入療法では肺活量・1 秒量には有意な変化がないことを報告している。また Montaner ら<sup>15)</sup> は前処置をサルブタモール・臭化イプラトロピウムまたはクロモグリク酸ナトリウムのいずれかで行った後ペンタミジン吸入療法を施行したところ 1 秒量の低下率はサルブタモールの前処置が最も低く、気管支痙

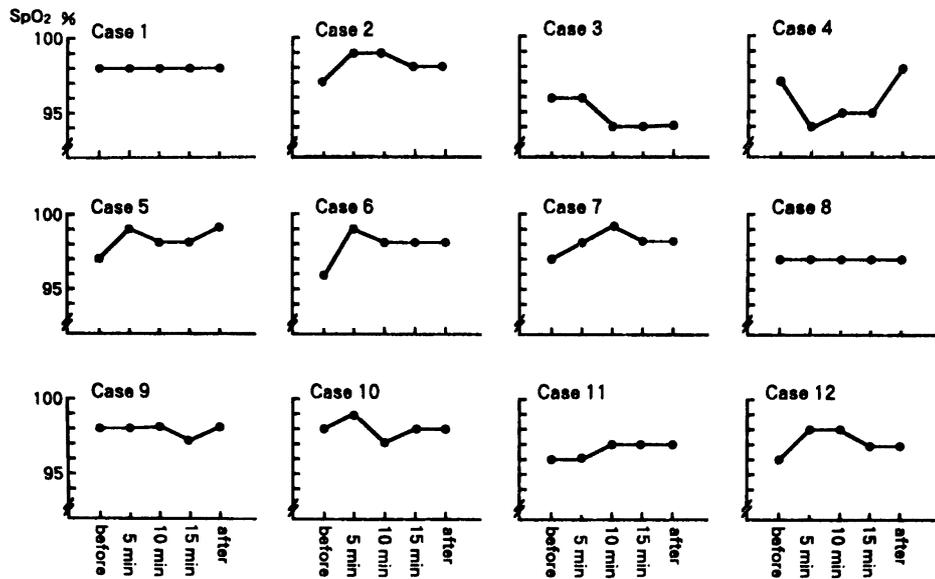
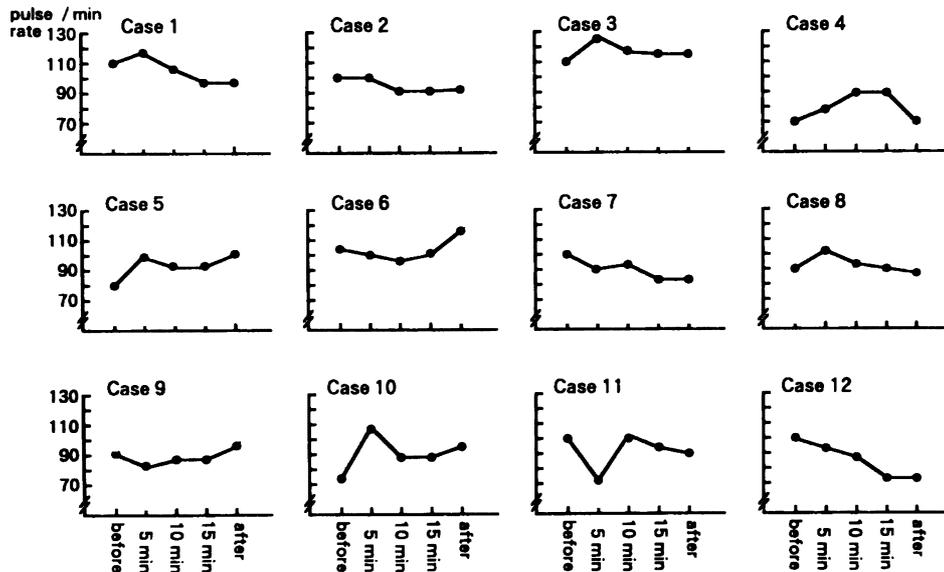
Fig. 2. SpO<sub>2</sub> during the inhalation of pentamidine.

Fig. 3. Pulse rate during the inhalation of pentamidine.

撃の予防に有用であると報告している。

今回我々も吸入粒子径が 3~5  $\mu\text{m}$  である超音波ネブライザーを用い気管支拡張薬を前投与後ペンタミジン吸入療法を施行したところ、肺活量・1秒量・ $\dot{V}_{25}/\text{Ht}$ には有意な変化を認めていない。しかしペンタミジン吸入中に酸素飽和度が一時的に低下する症例が存在することが明らかになり、注意が必要である。またペンタミジン吸入療法の副作用は吸入液の苦みによる咽頭不快が主なもので、重篤なものは認めていない。したがって HIV 感染者におけるペンタミジン吸入療法は気管支拡張薬の前処置をした場合には呼吸機能への影響は少なく、安全に施行できるが、吸入中酸素飽和度をモニタリングすることが望ましいと考える。

#### 文 献

- 1) Smith D E, Herd D, Gazzard B G: Reversible bronchoconstriction with nebulised pentamidine. *Lancet* 2: 953, 1988
- 2) Smith D E, Hills D, Harman C, Gazzard B G, Hawkins D: Pentamidine versus co-trimoxazole for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. *JAMA South East Asia (Suppl)*: 72~75, 1990
- 3) Conte J E, Chernoff D, Feigal D W, Joseph P, McDonald C, Golden J A: Intravenous or inhaled pentamidine for treating *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *Ann Intern Med* 113: 203~209, 1990
- 4) Montaner J S G, Hunter J, Pare P D: Aerosolized pentamidine induced bronchospasms (PIB) and its response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 141: 268, 1990

- 5) Murray J F, Felton C P, Garay S M, Gottlieb M S, Hopewell P C, Stover D E, Teirstein A S: Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: Report of National Heart, Lung and Blood Institute Workshop. *N Engl J Med* 310: 1682~1688, 1984
- 6) Engelberg L A, Lerner C W, Tapper M I: Clinical features of *Pneumocystis pneumonia* in the acquired immune deficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 130: 689~694, 1984
- 7) Kovacs J A et al.: *Pneumocystis carinii pneumonia*: A comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 100: 663~671, 1984
- 8) Armstrong D, Bernard E: Aerosol pentamidine. *Ann Intern Med* 109: 852~853, 1988
- 9) Tronto Aerosolized Pentamidine Study (TAPS) Group: Acute pulmonary effects of aerosolized pentamidine: A randomized controlled study. *Chest* 98: 907~910, 1990.
- 10) Martinez C M, Romanelli A, Mullen M P, Lee M: Spontaneous pneumothoraces in AIDS patients receiving aerosolized pentamidine. *Chest* 94: 1317~1318, 1988
- 11) Monk J P, Benfield P: Inhaled pentamidine An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in *Pneumocystis carinii pneumonia*. *Drugs* 39: 741~756, 1990

### Pulmonary functions in HIV-infected patients receiving combined therapy of aerosol procaterol and pentamidine

Mitsuru Konishi<sup>1)</sup>, Kei Mori<sup>1)</sup>, Takayo Yamanaka<sup>1)</sup>, Koichi Maeda<sup>1)</sup>,  
Keiichi Mikasa<sup>1)</sup>, Masayoshi Sawaki<sup>1)</sup>, Nobuhiro Narita<sup>1)</sup>,  
Akira Yoshioka<sup>2)</sup> and Yoshihiro Fujimura<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Second Department of Internal Medicine, <sup>2)</sup>Pediatrics and <sup>3)</sup>Blood Transfusion Service,  
Nara Medical University 840 Shijo, Kashihara, Nara 634, Japan

*Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP) is one of the most common opportunistic infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Pentamidine is one of the drugs used to prevent and treat this type of pneumonia. When administered by injection, this drug is likely to induce adverse systemic reactions. For this reason, pentamidine inhalation has been attempted and its usefulness has been reported. To date, however, few reports have been published concerning the effects of pentamidine inhalation on the respiratory functions. The present study was undertaken to examine changes in the respiratory functions of HIV-infected patients following pentamidine inhalation therapy, by means of a spirometer before and after pentamidine inhalation and a pulseoximeter during inhalation therapy. The subjects were 12 patients with established HIV infection (mean age:  $33.2 \pm 8.4$  years). Hemophilia was the underlying disease in all subjects. Each patient inhaled  $80 \mu\text{g}$  of procaterol hydrochloride during approximately the first 5 minutes, using an ultrasonic nebulizer. The patient then inhaled 300mg of pentamidine isothianate dissolved in 10 ml of distilled water. The vital capacity (VC) was  $4,226.7 \pm 577.5$  ml before inhalation and  $4,171.7 \pm 608.0$  ml after inhalation. The forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1.0</sub>) was  $3,233.3 \pm 699.1$  ml and  $3,253.3 \pm 741.8$  ml before and after inhalation, respectively. The  $\dot{V}_{25}/\text{Ht}$  was  $0.80 \pm 0.32$  l/sec/m and  $0.79 \pm 0.35$  l/sec/m before and after inhalation, respectively. None of these parameters differed significantly between pre- and post-inhalation periods. The oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) decreased in 2 cases during inhalation therapy, but it did not change in any other case. Pulse rate tended to increase during inhalation, although this change was not statistically significant. The most frequent adverse reaction was pharyngeal discomfort caused by the bitter taste of the solution inhaled. No severe adverse reactions were seen. These results indicate that pentamidine inhalation doesn't seriously affect the respiratory functions of HIV-infected patients and that it is relatively safe. It is, however, desirable to monitor the oxygen saturation level of individual patients during this therapy.