

THE STUDY OF MINOCYCLINE AND GLUCOCORTICOID NEBULIZING THERAPY IN PATIENTS WITH BRONCHOBRONCHIOLITIS OBLITERANS

YOSHIO NISHIZAWA

NISHIZAWA CLINIC
THE DEPARTMENT OF ANESTHESIOLOGY
SHIGA UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCE

Summary

Eight patients with histologically proven bronchobronchiolitis obliterans are presented, five of whom had collagen disease. This disease had a real interrelationship of immunoabnormality, because this disease associated with collagen disease, especially rheumatoid arthritis.

However, the pathogenesis of this disease linked with bacterial infections of respiratory tract. The combined therapy of minocycline and glucocorticoids showed the improvement on subjective and objective symptoms, respiratory functions, blood gas and others.

閉塞性気管支 細気管支炎に対する Minocycline と glucocorticoid の併用吸入療法効果

西澤 芳 男

西沢 クリニック

滋賀医科大学 麻酔学教室

〔緒 言〕

Diffuse panbronchiolitis (DPB) 症例を集積中新たな慢性閉塞性肺疾患の一つとし Broncho bronchiolitis obliterans (BBO) が発見された¹⁾。BBO は DPB と異なり呼吸細気管支に病変はなく、これより高位の内径 1～3mm の小気管支から非呼吸 (気道系) 細気管支にかけて内腔が肉芽組織により狭窄されるかまたは全閉塞をおこす疾患である。BBO は DPB より強い呼吸不全を生じるため極め

て予後の悪い疾患である。

DPB は①寒冷凝集素価高値の持続²⁻⁴⁾ ②肉親内発生例が存在し、HLA 上 Bw54 抗原を高率に有すること²⁻⁴⁾ ③血中 IgA 高値²⁻⁴⁾ ④ツベルクリン反応陽性²⁻⁴⁾ ⑤ broncho alveolar lavage fluid (BALF) 内 IgA 高値⁵⁾ ⑥血中 Tcell subset 内 OKT4⁺/OKT8⁺, Leu-3a / Leu-2a 比の有意上昇⁶⁻⁸⁾ ⑥ BALF 中 T cell subset 内 OKT4⁺/OKT8⁺, Leu-3a / Leu-2a 比の有意の上昇⁵⁾ 等から何らかの免疫

異常が本症の発症に関与しているのではないかと考えられている。

一方、BBO は特発性のものの他膠原病、特に慢性間接リウマチ (RA) と合併するものが多く⁹⁻¹⁵⁾、本症の発症機序にも何らかの免疫異常の関与が示唆される。

DPB の場合慢性副鼻腔炎が85%近く合併することが疫学的に明らかにされている²⁻⁴⁾。

以上のことから①慢性副鼻腔炎自体何らかの免疫異常が関与するのか。②慢性副鼻腔炎中DPBを合併するのは特別の疾患単位としてその発生機序に何らかの免疫異常を想定するのか。等の問題が提起される。

これらのことはRA等膠原病、即ち免疫異常を極めて高率に合併するBBOとDPBを比較してることが上記の問題を解決するための一つの発端となりうる可能性があることかを示唆する。

そこで、今回筆者が経験したBBOとDBPを比較検討することにより上記の問題を明らかにしてゆく一つの手段をえることとした。あわせて文献的考察も加え検討した。

【対象と方法】

開胸生検あるいはTBLB、剖検所見から病理組織学的にBBOと診断しえた8例(男性:女性=1:7)を対象とした。(21~74歳、平均46.3歳)であった。これとほぼ年齢、性の合致したDPB患者8例、健常者8例を対照とした。(Table1、2参照)

	Healthy volunteers	patients with DPB	patients with BBO	
			Idiopathic	with collagen disease
Case	8	8	3	5
Sex(Male:Female)	1:7	1:7	0:3	1:4
Age	21~74	21~74	21~48	35~74
Mean	46.9	46.1	33.0	59.8
HLA typing BW54(%)	1/8(12.5%)	5/8(62.5%)	0%	0%
with SRS (%)	0(0%)	7/8(87.5%)	1(33.3%)	0(0%)

Table1 The summary of patients with DPB, patients with BBO and healthy volunteers

	Case	sex	Age	with SRS	With collagen disease	Prognosis	Autopsy or TBLB
Idiopathic	1	F	21	-	-	live	T
	2	F	30	+	-	death	T+A
	3	F	48	-	-	death	T+A
with collagen disease	1	F	35	-	RA	live	T
	2	F	55	-	SLE	live	T
	3	F	63	-	PSS	live	T
	4	F	72	-	RA	death	A
	5	M	74	-	RA	death	A

Table2 The summary of patients with BBO

BBOの経気道的治療は8% Lidocaineで局所麻酔後、Beclomethasone dipropionate (BD) 100 μgを37℃、50の滅菌蒸留水を溶解し超音波ネブライザーで15分間吸入させ、54℃30の滅菌蒸留水に50mgのminocycline (MINO)を溶解し10分間超音波ネブライザーで吸入、これを1日2回施行した。あわせ原疾患の治療をおこなった。

【結 果】

1) DPBとBBOの相違点

大きな相違点としDPBでは8例中5例(62.5%)でBW-54を有したがBBOは特発性、膠原病合併例共にBW-54を全例に認めなかった。対照健常者は8例中1例で12.5%であった。また、慢性副鼻腔炎合併は健常者0例、DPB7例(87.5%)BBO1例(特発性とし33.3%)(12.5%)であった(Table1)

2) BBOの呼吸能の治療による改善

基礎疾患を有するBBOの場合、基礎疾患に対する投薬がほとんど変化しなかった4例と特発性BBO3例計7例に関してBDとMINOの吸入療法による呼吸能改善を検討した。治療開始前に比較し開始後1ヶ月目、および6~12ヶ月目の呼吸機能をみると全例において改善がみとめられた。(Table3) また、BBOでは単にBDを吸入させるだけよりBDとMINO併用吸入療法で効果があった。(Fig1)

3) BBO患者喀痰検出菌の消長

治療期間中に認められた菌はTable4の如くで菌の消失率はTable4のとおりであった。

	Case 1			Case 2			Case 3			Case 4		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
IFVC(L)	37.2	49.7	62.7	36.9	49.6	67.2	44.6	57.6	64.9	52.2	64.7	97.4
FEV _{1.0} (L)	32.6	45.6	57.9	35.7	59.3	71.3	51.0	64.4	72.6	55.0	70.3	82.2
ITLC(L)	42.3	59.1	82.6	43.6	59.6	84.3	54.6	67.7	76.6	62.7	82.3	94.1
IFRC(L)	56.7	74.6	98.3	55.7	71.6	99.6	62.3	76.7	98.6	70.6	89.5	97.9
IRV (L)	52.9	77.2	97.6	53.6	74.2	98.6	64.7	80.2	98.1	71.7	85.9	98.4
V ₅₀ (l/sec)	0.67	0.78	1.32	0.58	0.79	1.41	0.79	0.97	1.55	0.84	1.24	1.61
V ₇₅ (l/sec)	0.17	0.32	0.54	0.15	0.37	0.55	0.23	0.46	0.62	0.32	0.66	0.78
R _{rec} (cmH ₂ O/l/sec)	4.17	5.32	6.46	4.13	5.49	6.62	4.96	5.79	6.99	5.07	6.21	6.94
DLCo(L)	52.3	65.3	84.9	51.6	67.2	88.1	65.3	76.7	90.1	70.1	81.1	99.3
MPEFR(l/sec)	1.16	1.62	2.20	1.18	1.58	2.32	1.58	1.82	2.74	1.79	2.01	2.86
PaO ₂ (mmHg)	36.6	49.6	63.3	35.7	51.6	67.2	58.7	69.7	70.2	62.0	75.6	86.2
PaCO ₂	45.5	41.3	40.6	45.6	46.1	44.1	44.2	42.6	43.1	41.3	42.6	40.9
pH	7.46	7.53	7.44	7.52	7.48	7.46	7.39	7.42	7.41	7.46	7.45	7.44

	Case 5			Case 6			Case 7		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
IFVC(L)	36.2	54.9	75.2	45.1	60.3	84.6	28.1	36.6	45.2
FEV _{1.0} (L)	38.7	44.3	57.8	40.2	57.6	61.3	30.2	41.1	44.6
ITLC(L)	47.5	67.2	82.6	50.3	71.8	89.7	37.6	44.3	50.6
IFRC(L)	58.6	71.0	91.3	62.3	77.6	99.4	49.7	59.6	67.7
IRV (L)	52.3	73.6	99.7	60.3	74.1	94.6	45.3	54.6	60.9
V ₅₀ (l/sec)	0.65	0.75	1.11	0.68	0.77	1.13	0.47	0.59	0.72
V ₇₅ (l/sec)	0.12	0.30	0.42	0.15	0.28	0.45	0.07	0.15	0.26
R _{rec} (cmH ₂ O/l/sec)	4.26	5.11	6.12	4.32	5.26	6.22	3.98	4.23	5.08
DLCo(L)	55.1	64.4	82.3	57.2	68.6	88.4	42.2	53.3	59.6
MPEFR(l/sec)	1.13	1.52	2.32	1.32	1.64	2.51	0.98	1.12	1.51
PaO ₂ (mmHg)	37.2	45.6	61.3	40.6	52.2	68.1	31.0	40.5	46.2
PaCO ₂	45.6	43.7	42.2	46.6	42.3	43.0	45.9	46.6	47.7
pH	7.49	7.52	7.46	7.53	7.51	7.48	7.51	7.46	7.52

Table3 The effect of MINO and BD combined nebulizing therapy on the respiratory functions and blood gas in patients with BBO

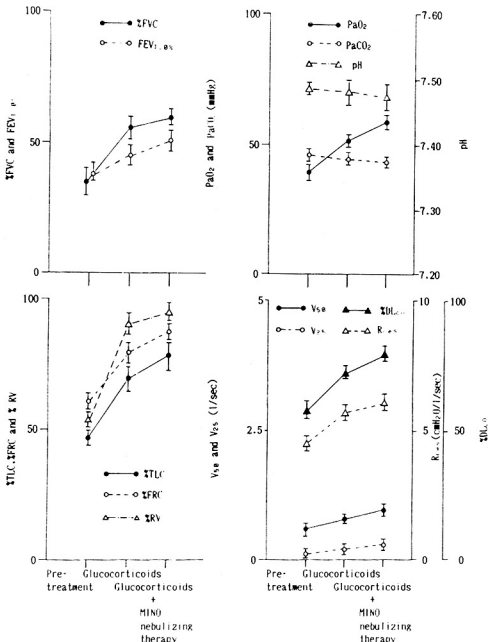


Fig1 The effect of MINO and BD combined nebulizing therapy on the respiratory functions and blood gas in patients with BBO

	Cases	Bacterial eradication(%)	Appeared bacteria(cases)
H.influenzae	26	22/26 (84.6)	3
S.pneumoniae	14	12/14 (85.7)	2
P.aeruginosa	27	26/27 (96.3)	9
klebsiella	18	11/18 (61.1)	5
Pneumococcus	14	10/14 (71.4)	3
E.coli	10	7/10 (70.0)	2
Serratia	7	7/ 7 (100.0)	5
A.xylooxidans	2	1/ 2 (50.0)	3
P.maltophilia	8	6/ 8 (75.0)	2
S.aureus	5	5/ 5 (100.0)	1
Bacteroides sp.	7	4/ 7 (57.1)	3
Proteus sp.	9	6/ 9 (66.7)	2
S.epidermidis	4	4/ 4 (100.0)	2
Moraxella sp.	5	3/ 5 (60.0)	5
Others	13	10/13 (76.9)	10
Candida	2	0/ 2 (0.0)	0

Table4 The effect of MINO and BD combined nebulizing therapy on bacterial eradication in sputum from patients with BBO

4) 本併用療法の副作用

BBO 患者に対する BD と MINO 併用療法中の副作用の全体における出現率は 28.5%であった。

Usefulness of MINO nebulizing therapy in patients with BBO	Case No (%)	} (57.2) } (71.5)
Remarkable usefulness	2 (28.6)	
Modulate	2 (28.6)	
Slight	1 (14.3)	
NO	2 (28.6)	

Table5 The usefulness of MINO and BC combined therapy in patients with BBO

5) 本併用療法の BBO 患者に対する有用性

本併用療法の BBO 患者に対する有用性は 自他覚所見、各種臨床検査値、菌消長、呼吸機能、動脈血ガス所見、副作用等を加味し著しく有用以上 28.6%、有用以上 57.2%、やや有用以上 71.5%、無効 28.6%であった。(Table5)

【考 察】

文献上、BBO と DPB の相違点をまとめると以下のようなになる 1) 特発性に関して (a)

病変主座が気道系、(b) 女性に多い、(c) 胸部レントゲン像上異常所見に乏しく過膨張所見のみ (d) 副鼻腔炎合併が少ない (e) 好発年齢が若年化する (f) 呼吸器症状とし DPB より病変数が少ないが閉塞部支配領域が広いので呼吸困難が強い、(g) 予後は DPB より不良である²⁾。膠原病合併例としては (a) 特発性 BBO と似ている (b) 女性が圧倒的に多い (c) 主病変は内径 1-3 mm の気道系細気管支に多い (d) 予後が極めて悪いことである³⁾。今回の結果 (Table1、2) は上記の BBO の特徴によく一致した。

また、DPB 患者では免疫能の異常を示唆する結果が多く、BW-54 を有する例が DPB では 70% 近くをしめること²⁻³⁾ より DPB は BW-54 を介して免疫異常があり、これが DPB の発症機序に何らかの関与を果している可能性が示唆されている。一方、BBO は膠原病、特に RA によく合併することより⁹⁻¹⁵⁾ やはり免疫異常によるがその発症機序は異ると考えられる。また、BBO ではこれまで報告がなかった嗜痰中菌を検討し (Table4)、glucocorticoid だけでなく MINO 吸入療法を併用することで呼吸機能の改善を認めたこと (Table3、Fig1) より細菌感染が症状悪化に何らかの関与をしていることが示唆された。この場合、DPB と BBO の易細菌感染性を両者の免疫異常を比較することから検討してゆくことは両疾患の成立機序を検討する上から興味あるものと思われる。また、BBO の治療上 glucocorticoid と抗生物質の併用が glucocorticoid 単独より秀れることが示唆された。

〔文 献〕

- 1) 山中晃：閉塞性気管支・細気管支炎、日胸：45：539-549, 1986
- 2) 本間正臣：びまん性汎細気管支炎：日胸疾患誌，13：383-395, 1975
- 3) 本間正臣：びまん性汎細気管支炎：代謝 16：71-85, 1986
- 4) 平田健雄他：びまん性汎細気管支炎の免疫学的考察，日胸：38：90-95, 1979
- 5) 西澤芳男：びまん性汎細気管支炎に対する Minocycline (MINO) 吸入療法の効果 II 気管支肺胞洗浄液中リンパ球サブセットの変化の研究：日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 7 (印刷中)
- 6) 吉村邦彦他：びまん性汎細気管支炎の免疫学的研究，とくに本症における T リンパ球サブセットの解析：日胸疾患誌 22：992-999, 1984
- 7) 杉山幸比古他：びまん性汎細気管支炎患者における末梢血リンパ球 subset の検討：日胸疾患誌，22：1116-1121, 1984
- 8) 西澤芳男：慢性副鼻腔炎に合併したびまん性汎細気管支炎に対する Minocycline (MINO) 呼吸療法の効果の検討：日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 6：11-18, 1988
- 9) Jansen, H. M. et al, Progressive obliterative bronchiolitis in a patient with rheumatoid arthritis. Eur J. Respin Dis. 121：43-52, 1982
- 10) Cooney, T. P. : Interrelationship of chronic eosinophilic pneumonide, bronchiolitis obliterans, and rheumatoid disease : a hypothesis. J. clin. Patho. 34：129-137, 1981
- 11) Lahdensuo, A. et al Brochiolitis in rheumatoid arthritis : Cest 85, 705-708, 1984
- 12) Duncan, M. et al Progressive airway obliteration in adults and its association with rhumatoid diseaes Quart, J Med. 184：427-444, 1977
- 13) Begin, R. et al Airway Misease in subset of norzmoking rheumatoid patients : Characterization of the disease and evidence for an autoimmune pathoglnesis Am, J Med, 72 743-750, 1982
- 14) Kinney W. W. et al Bronchiolitis in sys-

temic lupus erythematosus Chest 82 : 644-645, 1982
15) Matthay, R. A. et al Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematos-

us : : Review of twelve cases of acute lupus Pneumonitis : Medicina 54 : 397-409 1974

質 疑 応 答

質問 木村繁（東京都）

副作用として、耳鳴、眩暈が掲げられているが、耳科的所見は如何。本研究会は耳科専門家が基盤となっているので、その点について特に注意して見て頂きたい。

応答 西沢芳男（西沢クリニック）

耳鳴等に関しては耳鼻咽喉科的に調べていない。