

## 症 例

## 難治性緑膿菌気道感染に対しトブラマイシン

## 大量吸入療法を行った気管支拡張症の3例

中村 茂樹<sup>1)</sup> 柳原 克紀<sup>1,2)</sup> 森永 芳智<sup>1)</sup> 大野 秀明<sup>1)</sup> 東山 康仁<sup>1)</sup>  
 宮崎 義継<sup>1)</sup> 平潟 洋一<sup>1,3)</sup> 田代 隆良<sup>1,4)</sup> 河野 茂<sup>1)</sup>

**要旨：**緑膿菌の持続感染を伴う末期の気管支拡張症，慢性呼吸不全症例で抗菌薬の静脈内投与ではコントロール困難であった3症例についてトブラマイシン大量吸入療法を行った．症例1，症例2においては吸入の前後で，明らかに慢性気道感染の急性増悪での入院回数が減少し自覚症状の改善，喀痰量の減少を認めた．特に症例1では画像上の改善も認められた．症例3では吸入療法は無効と思われた．慢性気道感染症におけるトブラマイシン吸入は，喀痰喀出を促進させ肺局所のクリアランスを改善させ，高濃度の抗菌薬を気道局所へ到達させることのできる治療法で外来でも施行可能である．そのため点滴治療に抵抗性で頻りに慢性気道感染症の急性増悪を起こす症例において考慮される治療法の一つであると思われた．

**キーワード：**緑膿菌，トブラマイシン，吸入療法

*Pseudomonas aeruginosa* , Tobramycin , Inhalation therapy

## 緒 言

緑膿菌は院内肺炎ならびにびまん性汎細気管支炎 (DPB), 嚢胞性線維症 (CF) といった慢性気道感染症の主要な原因菌である．緑膿菌は薬剤耐性菌であることが多く，また肺の破壊が進行した症例では抗菌薬の移行も悪くなるので治療が困難な症例もしばしば経験される．欧米ではCFに対して高濃度の抗菌薬を効率よく感染局所に到達させるために，アミノ配糖体系抗菌薬のトブラマイシン吸入療法を施行し，喀痰量，緑膿菌数，生存率等の改善が報告されている<sup>3)-6)</sup>．しかしながら，末期のDPBや気管支拡張症に対して行われた報告は少ない<sup>8)</sup>．

今回，我々は緑膿菌の持続感染を伴う末期の気管支拡張症，慢性呼吸不全症例で抗菌薬の静脈内投与ではコントロール困難であった3症例についてトブラマイシン大量吸入療法を行ったので報告する．

## 症 例

## 症例1．

〒852 8501 長崎市坂本町1丁目7番1号

<sup>1)</sup>長崎大学医学部附属病院第2内科

<sup>2)</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科薬物治療学

<sup>3)</sup>長崎大学医学部附属病院検査部

<sup>4)</sup>長崎大学医学部保健学

(受付日平成16年6月28日)

症例：53歳，女性．

主訴：呼吸困難，膿性痰，咳嗽．

現病歴：昭和38年頃，気管支拡張症の診断をうけ以後，近医で外来経過観察されていた．その後，慢性気道感染症の急性増悪で入院を繰り返すようになった．

身体所見：身長146cm，体重40kg，体温35.5℃，血圧106/65，貧血あり，聴診上，右肺にcoarse crackleを聴取，左肺にrhonchiを聴取する．

検査所見：白血球12,500/mm<sup>3</sup>(Seg 82%，Lym 14%)，Hb 11.3g/dl，T.P 6.0g/dl，LDH 147IU/l，Cr 0.6mg/dl，BUN 17mg/dl，CRP 6.93mg/dl，血液ガス所見(2.5L/min)；pH 7.381，PaCO<sub>2</sub> 53.2Torr，PaO<sub>2</sub> 47.1Torr，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 30.8mEq/L．

細菌学的検査：喀痰グラム染色；*Pseudomonas aeruginosa* 1×10<sup>8</sup>CFU/ml，ムコイド形成を認め，ゲンタマイシンのMICは1μg/mlであった (Table 2)．

画像所見 (Fig. 1)：胸部X線写真上，左肺の容積減少と気管支拡張像，左肺全体に浸潤影を認める．

入院経過 (Fig. 2)：慢性気道感染の急性増悪に対し，アズトレオナム2g/日，ゲンタマイシン120mg/日，ならびにセフトジジム2g/日の併用を約14日間行い，炎症反応は改善した．しかし，多量の喀痰と呼吸困難，微熱が持続するため抗菌薬の点滴を中止した後，トブラマイシン600mg/日×1の吸入を電動ネブライザーを用いて約1カ月間連日行った．その結果，画像所見上，左上肺野の浸潤影，低酸素血症および，自覚症状の改善を認

Table 1 The comparison of three cases of tobramycin inhalation.

	case 1	case 2	case 3
Underlying disease	• Bronchiectasis • NTM	• Bronchiectasis • Sarcoidosis	• Bronchiectasis • Interstitial pneumonia
Frequency of admission	decrease	decrease	no change
Number of bacteria	no change	no change	no change
Symptoms	improve	improve	exacerbation
Sputum	decrease	decrease	no change
Radiographic feature	improve	no change	exacerbation
Blood gas analysis	improve	no change	no change
Side effect	( - )	( - )	hoarseness

Table 2 minimum inhibitory concentration ( MIC ) of *pseudomonas aeruginosa*.

	case 1	case 2	case 3
PIPC	8	8	8
CTM	> 32	> 32	> 32
CAZ	2	1	1
AZT	4	= < 0.5	= < 0.5
GM	1	= < 0.5	1
CFPM	8	4	2
CPFX	2	8	4
MEPM	1	2	2

PIPC: Piperacillin CTM: Cefotiam CAZ: Cef-tazidime AZT: Aztreonam GM: Gentamicin  
CFPM: Cefepime CPFX: Ciprofloxacin  
MEPM: Meropenem

めた。その後は当科外来でトブラマイシン 300 mg/日、週 2 回吸入を隔月で施行し経過観察しているが、急性増悪も認めず安定している。

#### 症例 2 .

症例：74 歳，女性。

主訴：発熱，咳嗽，膿性痰。

既往歴：昭和 35 年気管支拡張症，昭和 49 年サルコイドーシス，平成 2 年非結核性抗酸菌症と診断された。

現病歴：緑膿菌による慢性気道感染の急性増悪で，入院を繰り返すようになった。

身体所見：身長 144 cm，体重 40 kg，体温 37.6 ，血圧 111/57，貧血あり，聴診上，全肺野に coarse crackle 聴取した。

検査所見：白血球 6,000/mm<sup>3</sup> ( Seg 75% ， Lym 5% )，Hb 8.5 g/dl，T.P 6.2 g/dl，LDH 118 IU/l，Cr 0.6 mg/dl，BUN 18 mg/dl，CRP 2.89 mg/dl 血液ガス所見( 1.5 L/min )；pH 7.369，PaCO<sub>2</sub> 66.1 Torr，PaO<sub>2</sub> 77.2 Torr，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 37.2 mEq/L。

細菌学的検索：喀痰グラム染色；*Pseudomonas aeruginosa* 1 × 10<sup>8</sup> CFU/ml，ムコイド形成を認め，ゲンタマイ

シンの MIC は 0.5 μg/ml であった ( Table 2 )。

画像所見 ( Fig. 3 )：胸部単純写真上ほぼ全肺野に粒状網状影が分布している。胸部 CT では全肺野に気管支拡張及び嚢胞性変化を認める。

入院経過 ( Fig. 4 )：慢性気道感染症の急性増悪に対しセフトラジム，シプロフロキサシンの点滴静注にて解熱したが，抗菌薬の投与を中止すると再び発熱を認めたため経口抗菌薬でのコントロールが困難であった。外来管理へ移行する手段として電動ネブライザーを用いてトブラマイシン 600 mg/日，連日吸入を隔月で開始した。その結果，解熱傾向を示し喀痰量も吸入前は 80 ~ 100 ml であったものが，5 ~ 10 ml/日まで減少し有効であった。その後，経過良好でトブラマイシン吸入を 600 mg/日，3 回/週，隔月に変更し，外来経過観察となった。

#### 症例 3

症例：77 歳，女性。

主訴：呼吸困難，膿性痰，咳嗽。

既往歴：平成 13 年膠原病 ( PSS ) に伴う間質性肺炎と診断された。

現病歴：平成 15 年 10 月頃より胸部 X 線写真上，左上肺野に淡いスリガラス状陰影の出現を認め，間質性肺炎の急性増悪を疑われ当科入院となった。

身体所見：身長 157 cm，体重 52 kg，体温 36.7 ，血圧 110/72，貧血あり，聴診上，両側肺 ( 右 > 左 ) に fine crackle を聴取する。

検査所見：白血球 5,100/mm<sup>3</sup> ( Seg 56% ， Lym 33% )，T.P 7.1 g/dl，LDH 213 IU/l，Cr 0.6 mg/dl，BUN 15 mg/dl，CRP 5.78 mg/dl，血液ガス所見 ( 3.0 L/min )；pH 7.433，PaCO<sub>2</sub> 40.7 Torr，PaO<sub>2</sub> 95.9 Torr，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 26.7 mEq/L。

細菌学的検索：喀痰グラム染色；*Pseudomonas aeruginosa* 6 × 10<sup>7</sup> CFU/ml。ゲンタマイシンの MIC は 1 μg/ml であった ( Table 2 )。

画像所見 ( Fig. 5 )：胸部 X 線写真上，右肺の容積減少と右上中肺野にかけて気管支拡張像を認め両側下肺野

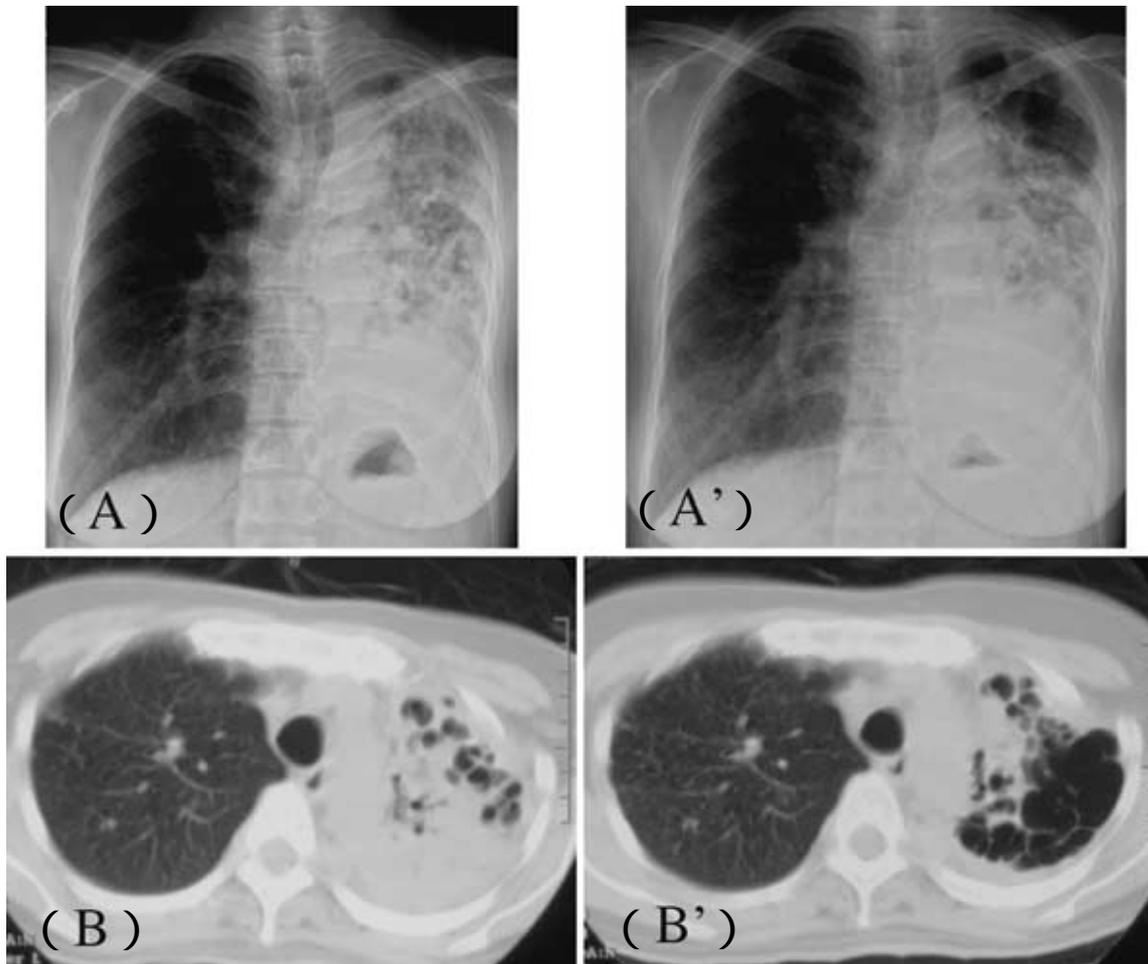


Fig. 1 ( A ʘ B )Chest radiograph and chest CT ( before inhalation therapy ) showing bronchiectatic change and large consolidation on whole left lung.( A ' ʘ B ' )After inhalation therapy, the consolidation on apex of left lung was improved.

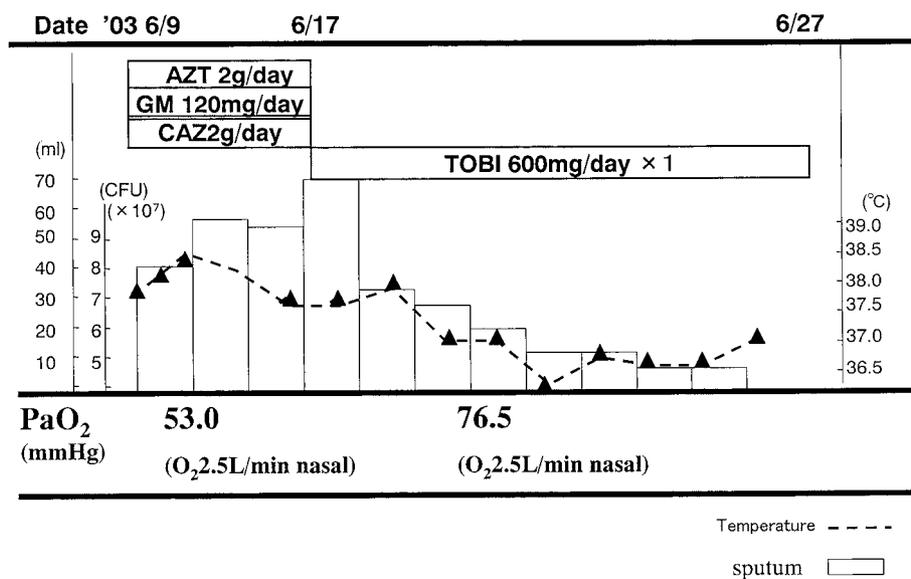


Fig. 2 Clinical Course ( case 1 )

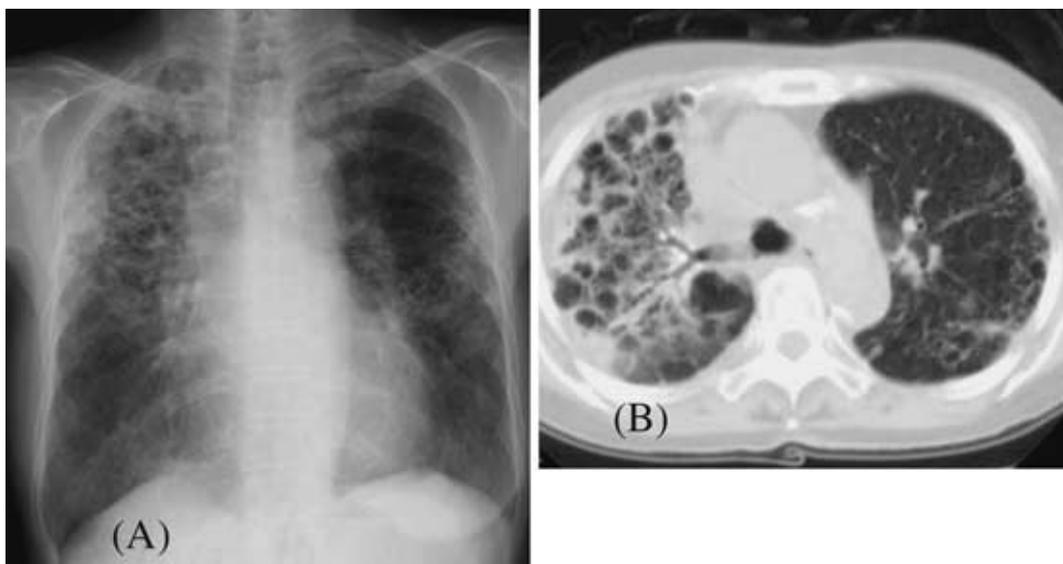


Fig. 3 ( A ) ( B ) Chest radiograph and chest CT, showing diffuse bronchiectatic change with consolidation around it.

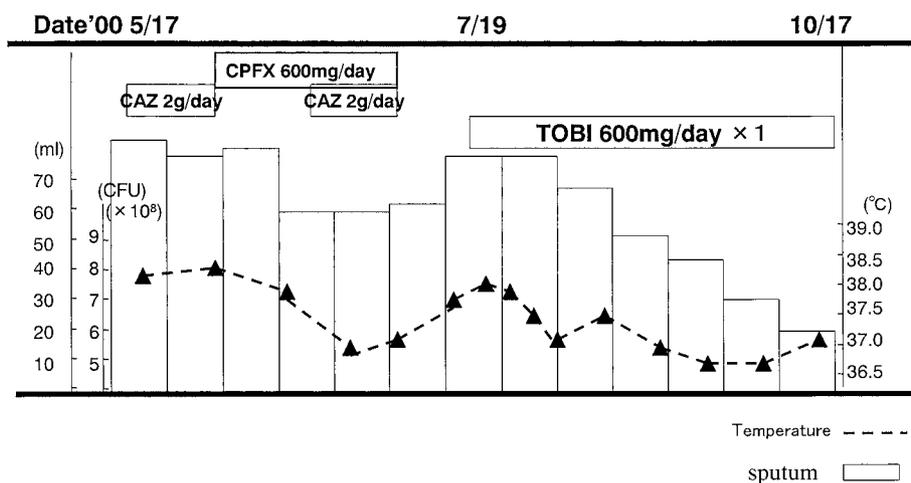


Fig. 4 Clinical Course ( case 2 )

( 右 > 左 ) に輪状網状影を認める . 左上肺野に淡いスリガラス状陰影を認める .

入院経過 : 間質性肺炎の急性増悪に対しステロイドパルス ( 1 g / 日 × 3 日間 ) を施行した . 呼吸状態 , 画像上の改善を認めたものの緑膿菌性肺炎が左右下肺野に出現した . パズフロキサシン , ゲンタマイシンの点滴静注 , 好中球エラスターゼ阻害剤の点滴静注で治療したが効果は不十分であった . 緑膿菌がアミノ配糖体以外の抗菌薬に耐性であったこと , 薬剤の感染局所への移行の改善を考え電動ネブライザーを用いてトブラマイシン 600 mg / 日 , 連日の吸入を点滴と併行して行った . しかし喀痰量 , 血液ガス所見 , 画像所見等の改善はなく , 呼吸状態は徐々に増悪し , 平成 16 年 4 月 13 日に永眠された .

に増悪し , 平成 16 年 4 月 13 日に永眠された .

## 考 察

緑膿菌は慢性気道感染症の主要な原因菌であり , 多剤耐性で治療に抵抗性であることが多い . 気管支拡張症 , 先天性疾患 ( immolite cilia 症候群 , Williams-cambell 症候群など ) , 末期のびまん性汎細気管支炎 ( DPB ) などの慢性気道感染症や , 無  $\gamma$  グロブリン血症などの免疫能が低下した症例に難治例が多い . 近年 , マクロライド系抗菌薬の少量持続投与により DPB を始めとした慢性気道感染症患者の臨床症状 , 予後は大きく改善した . しかし , 一方で肺の荒廃が進行した状態では , マクロライド

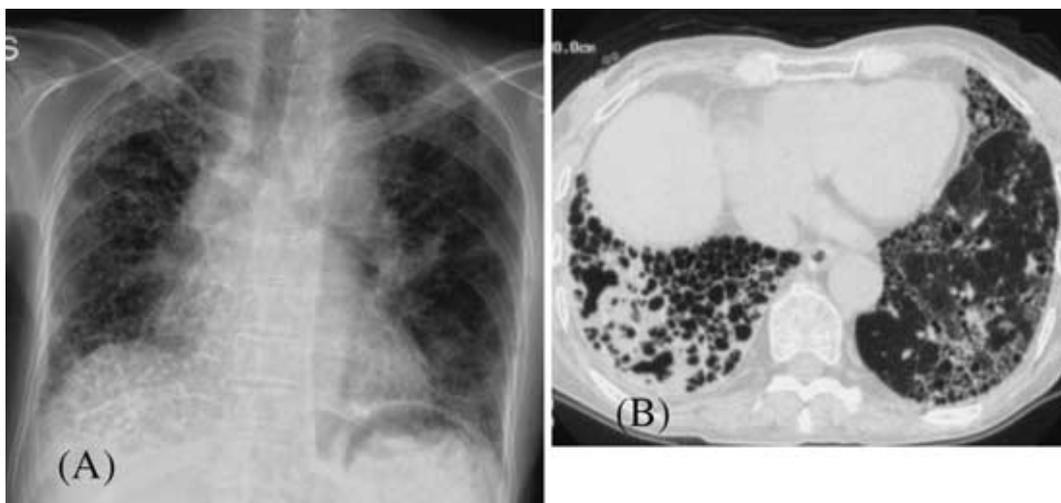


Fig. 5 (A & B) Chest radiograph and chest CT on admission, showing bronchiectatic change, consolidation, and honeycomb change on both basal lung fields.

の効果も乏しく、また抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の投与も感染局所への移行が不良であるため効果不十分である症例がしばしば経験される。そのため抗菌薬の局所への移行を十分考慮した上で、患者への副作用ができる限り少なく、かつ感染症に対しても有効な治療法が望まれる。抗菌薬の吸入療法はトブラマイシンをはじめ、カリニ肺炎でのペンタミジン吸入、肺アスペルギルス症に対するアムホテリシンB吸入、インフルエンザウイルス感染に対するザナミビル吸入などが知られている。

トブラマイシンの吸入は欧米で多い疾患である Cystic Fibrosis (CF) でしばしば用いられ、喀痰量、肺機能、さらに長期予後を改善したという報告が Ramsey<sup>7)</sup>らをはじめ数多くなされている。しかし末期の DPB 患者なども含めた CF 以外の症例での難治性緑膿菌感染に対する有用性の報告は少ない<sup>8)9)</sup>。Baker らは緑膿菌の持続感染が成立した気管支拡張症の症例で二重盲検無作為試験を行っている<sup>10)</sup>。それによればトブラマイシン吸入群 (300 mg/日×2, 連日, 4 週間) 37 症例とプラセボ群 37 症例に分け、緑膿菌数、臨床症状、肺機能で比較し、臨床的、細菌学的にはトブラマイシン吸入群が良好な結果を得ている。また 2 群間において、プラセボ群は喀痰中の緑膿菌消失率は 0% であるのに対し吸入群では 42% が消失している。

最近当科でトブラマイシン吸入療法を行った 3 症例の比較をすると (Table 1), 症例 1, 症例 2 においては吸入の前後で、明らかに慢性気道感染の急性増悪での入院回数が減少し自覚症状の改善、喀痰量の減少を認めており、特に症例 1 では画像上、左上肺野の浸潤影が改善し含気を認めるようになった。症例 2 では、明らかな検査所見上、画像上の改善は認めなかったものの、喀痰量の

著明な減少に伴い、外来通院が可能となり患者の QOL は格段に向上した。症例 3 では吸入療法は無効と思われたが、その原因として膠原病に伴った間質性肺炎も合併していたこと、浅速呼吸で痲呆もあり、適切に十分な吸入を行えていなかった可能性、また間質性肺炎に対しステロイドの長期投与を行っていたことによる免疫能低下などが考えられる。なお、肺機能検査は各 3 症例ともに呼吸状態が悪く施行不能であった。尚、薬剤の吸入には 3 症例とも電動ネブライザーを使用し、喀痰溶解剤などの併用吸入は行っていない。

トブラマイシン吸入療法は吸入量は多量であるが、血中への移行はわずかであり、腎機能障害や聴覚障害などの副作用はほとんど生じない<sup>11)12)</sup>。実際、トブラマイシン吸入期間中のトラフ値を測定したが、今回の 3 症例ともに、いずれも低値であり (0.2 μg/ml 以下)、経過中、腎機能障害や聴覚障害、口腔内の炎症などの副作用を呈することはなかった。しかし、喀痰量の減少とは相反して、トブラマイシンを吸入した群が患者の呼吸困難、喘鳴などといった自覚症状の訴えが増悪したという報告<sup>10)</sup>もあり、急性期には施行が困難であることが考えられる。

また緑膿菌による慢性気道感染症の症例は、他の疾患と比較し入院期間が長期になる傾向がある。通常の治療と吸入療法を比較して入院期間、医療費においても吸入群の方が優れた結果を得ており<sup>13)</sup>、医療経済学的観点からもトブラマイシンの吸入は考慮されるべき治療法である。

慢性気道感染症におけるトブラマイシン吸入は、喀痰喀出を促進させ肺局所のクリアランスを改善させる。高濃度の抗菌薬を気道局所へ到達させることのできる治療法で外来でも施行可能である。そのため点滴治療に抵抗

性で頻回に慢性気道感染症の急性増悪を起こす症例において考慮される治療法の一つであると思われた。しかし、保険適応外の治療となること、患者のコンプライアンス、基礎疾患の重症度、薬剤アレルギーの有無などを十分に考慮し症例を選択することが必要である。そのためにも、今後はCF以外の気管支拡張症におけるトブラマイシン吸入療法のさらなる検討や、その他の一般抗菌薬の吸入との併用における臨床効果の研究が望まれるところである。

## 文 献

- 1) John J. Lipuma: Microbiological and Immunologic Considerations With Aerosolized Drug Delivery. CHEST 2001; 120: 1185-1235.
- 2) David E. Geller, William H. Pitlick, Pasqua A. Nardella, et al: Pharmacokinetics and Bioavailability of Aerosolized Tobramycin in Cystic Fibrosis. CHEST 2002; 122: 219-226.
- 3) Quittner AL, Buu A, et al: Effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection. Pediatr Pulmonol 2002; 33: 269-276.
- 4) Richard B. Moss, et al: Long-term Benefits of Inhaled Tobramycin in Adolescent Patients With Cystic Fibrosis. CHEST 2002; 121: 55-63.
- 5) David E. Geller, David A. Waltz, Robert W. Wilmott, et al: Efficiency of Pulmonary Administration of Tobramycin Solution for Inhalation in Cystic Fibrosis Using an Improved Drug Delivery System. CHEST 2003; 123: 28-36.
- 6) Rothman KJ, Wentworth CE 3rd, et al: Mortality of cystic fibrosis patients treated with tobramycin solution for inhalation. Epidemiology 2003; 14: 55-59.
- 7) Bonnie W. Ramsey, Margaret S. Pepe, Joanne M. Quan, et al: Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1999; 340: 23-30.
- 8) Orrrios R, Rolg J, Ferrer J, et al: Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by Pseudomonas aeruginosa. Respir Med 1999; 93: 476-480.
- 9) Cole PJ: The role of nebulized antibiotics in treating serious respiratory infections. J Chemother 2001; 12: 354-362.
- 10) ALAN F. Baker, Leslie Couch, Stanley B. Fiel, et al: Tobramycin Solution for Inhalation Reduces Sputum Pseudomonas aeruginosa Density in Bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 481-485.
- 11) Pal VB, Nahata MC, et al: Efficacy and safety of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2001; 32: 314-327.
- 12) Smith AL, Ramsey BW, Hedges DL, et al: Safety of aerosol tobramycin administration for 3 months to patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1989; 7: 265-271.
- 13) Jacques LeLoirer, Sylvie Perreault, Howard Birnbaum, et al: Saving in Direct Medical Costs from the Use of Tobramycin Solution for Inhalation in Patients with Cystic Fibrosis. Clinical Therapeutics 2000; 22: 140-151.

## Abstract

Case reports of the treatment with Tobramycin Solution for Inhalation in severe bronchiectasis patients continuous infection of *pseudomonas aeruginosa*

Shigeki Nakamura<sup>1)</sup>, Katsunori Yanagihara<sup>1,2)</sup>, Yoshitomo Morinaga<sup>1)</sup>,  
Hideaki Ohno<sup>1)</sup>, Yasuhito Higashiyama<sup>1)</sup>, Yoshitsugu Miyazaki<sup>1)</sup>,  
Youichi Hirakata<sup>1,3)</sup>, Takayoshi Tashiro<sup>1,4)</sup> and Shigeru Kohno<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Second Department of Internal Medicine

<sup>2)</sup>Department of Pharmacotherapeutics, Nagasaki University  
Graduate School of Pharmaceutical Sciences

<sup>3)</sup>School of Health Sciences

<sup>4)</sup>Department of Laboratory Medicine

Aerosolized tobramycin has been frequently used in cystic fibrosis patients in order to directly deliver the antibiotic to the endobronchial site of infection. Recently, we experienced three cases of severe chronic bronchial infection of *pseudomonas aeruginosa* treated by aerosolized tobramycin inhalation ( TOBI ) For two cases, we succeeded in improving the patient's medical condition, quality of life, and reduced the amount of sputum. We consider that TOBI should be useful for chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa* in the case of a patient who does not respond to usual antibiotics via other routes. But further investigation is necessary to reveal clinical efficacy and safety in non-CF patients with bronchiectasis.