

トブラマイシンの吸入療法により 喀血が制御された気管支拡張症の1例

藤原清宏

IRYO Vol. 62 No. 1 (34-37) 2008

要 旨

症例は63歳，女性．喀血を主訴に来院した．胸部画像所見では，主として右下葉に嚢胞状の気管支拡張症を認めた．喀痰より緑膿菌が検出され，貧血を認めた．点滴による抗菌薬の投与と輸血を行った．喀血の制御として，トブラマイシンの吸入療法を行ったところ，喀痰量が減少し喀血もなくなり，外来通院が可能になり，現在感染症が増悪した時のみ入院で抗菌薬を点滴している．このことから気管支拡張症による喀血に対し，トブラマイシンの吸入療法は，抗菌薬の無効例に試みてよいと考えられた．

キーワード 気管支拡張症，喀血，ネブライザー，トブラマイシン

はじめに

気管支拡張症により肺の破壊が進行すると，抗菌薬の移行は不良となり，とくに緑膿菌による感染症は薬剤耐性になりやすく，難治性となる．欧米では嚢胞性線維症（CF）に対し，アミノ配糖体系抗菌薬であるトブラマイシンによる吸入療法が緑膿菌に有効という多数の報告がなされているが，気管支拡張症についての報告は少ない．今回われわれは，気管支拡張症により喀血を繰り返す症例に対し，トブラマイシンによる吸入療法を行い，有効であったので，文献的考察を加えて報告する．

症 例

症 例：63歳，女性．

主 訴：喀血．

既往歴：生後7カ月目に肺炎を罹患したが，詳細は

不明である．

喫煙歴：なし．

家族歴：特記事項なし．

現病歴：平成1年頃から気管支拡張症の診断を受け，平成2年から在宅酸素療法を必要とし，慢性気道感染症の急性増悪のため入院を繰り返すようになった．喀痰量は漸次増加し，約300ml/日に達するようになり，また喀血の頻度も多くなり，平成18年9月に当院（国立病院機構静岡富士病院）に紹介・入院となった．

入院時現症：身長148cm，体重34kg，意識清明．血圧110/58mmHg，脈拍116回/分・整，体温37.7℃．眼球結膜に貧血あり．聴診上，右肺に連続性ラ音，喘鳴を聴取した．心雑音なし．バチ状指がみられた．腹部は軟・平坦．浮腫なく，神経学的にも異常を認めなかった．

入院時検査所見：白血球数15,600/μl（Seg90.4%，Lym5.4%）で好中球優位であり，CRPも5.35mg/

国立病院機構静岡富士病院 呼吸器外科

別刷請求先：藤原清宏 国立病院機構静岡富士病院 呼吸器外科 〒418-0103 静岡県富士宮市上井出814
（平成19年4月9日受付，平成19年6月15日受理）

A Case of Bronchiectasis in which Hemoptysis was Controlled by Inhalation Therapy of Tobramycin
Kiyohiro Fujiwara

Key Words: bronchiectasis, hemoptysis, nebulizer, tobramycin

dlで上昇していた。赤血球数 $289 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb6.4g/dl, Hct22.6%で貧血を認めた。血液ガス所見は、経鼻カニューラ2L/minでpH7.391, $P_a\text{CO}_2$ 54.7 Torr, $P_a\text{O}_2$ 77.5Torr, HCO_3^- 32.4mEq/Lであった。入院時の喀痰培養検査では緑膿菌を検出し、ムコイド形成を認めた。抗酸菌は認められなかった。

入院時胸部単純X線像(図1)：右中下肺野を主体に著しい囊胞性陰影が認められた。

入院時胸部CT像(図2)：全肺野に気管支拡張と囊胞性変化が認められたが、右下葉に顕著であった。

入院後経過：慢性気道感染の急性増悪に対し、点滴による抗菌薬については、喀痰検査で検出された緑膿菌に対する薬剤感受性検査を考慮して違った種類の2剤の併用療法を行うこととした。用いた抗菌薬は、硫酸ジベカシン100mg×1回/日、硫酸セフピロム1g×2回/日、メシル酸パズフロキサシン500mg×2回/日、ピペラシリンナトリウム2g×2回/日、シプロフロキサシン300mg×2回/日、硫酸アミカシン100mg×2回/日であり、炎症反応の上昇時に併用療法を変更した。また止血剤として、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸を投与した。呼吸困難に対して、入院時からプレドニゾン60mg/日の投与を開始し、漸次減量し10mg/日に維持した。貧血に対しては、入院後2日目に赤血球濃厚液4単位を輸血した。しかし、1日で

最高250mlに及ぶ喀血を繰り返した。図3に示すように、再び貧血が進行したため、11月下旬に再び赤血球濃厚液4単位を輸血した。抗菌薬の投与のみでは、喀血の制御は困難と判断し、全身状態を考慮して、なるべく侵襲が少ない方法を検討した。第一に気管支動脈の塞栓術を勧めたが、患者・家族の同意は得られなかった。次にトブラマイシンによる吸入療法については同意が得られたため、12月下旬から



図1 入院時胸部X線像

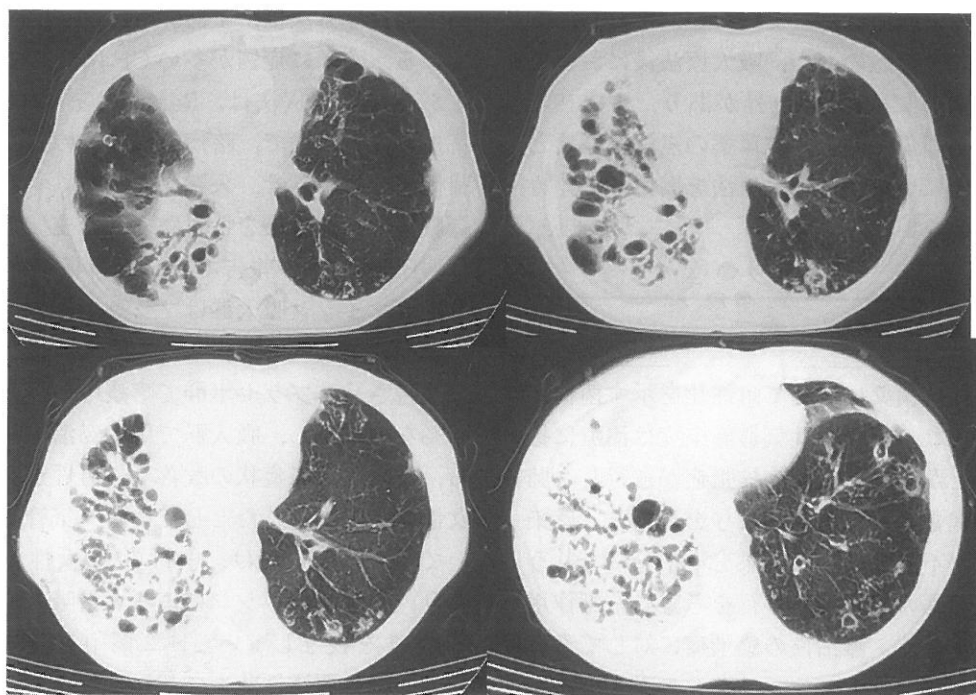


図2 入院時胸部CT像

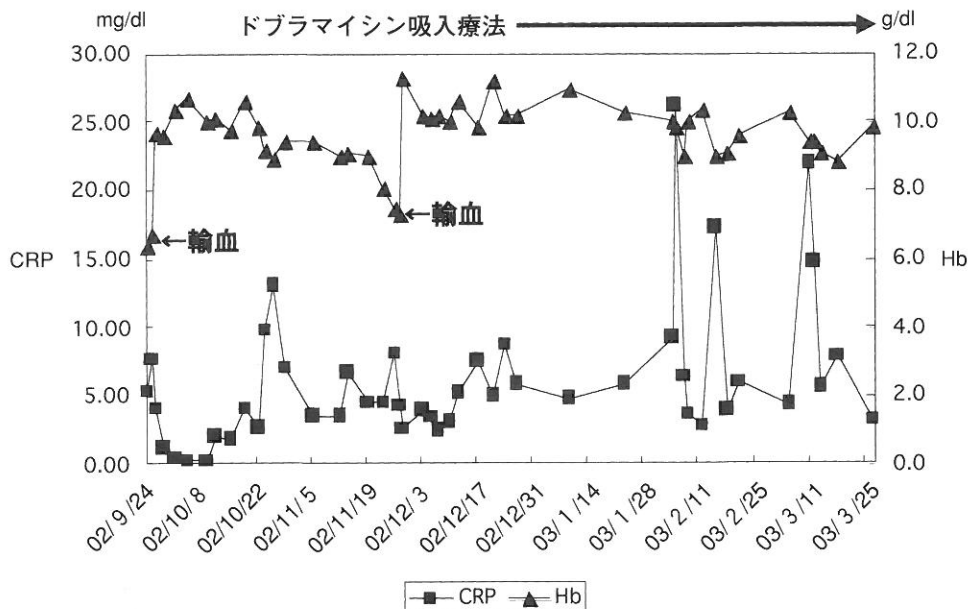


図3 CRPとHbからみた臨床経過と治療

開始した。すなわち、トブラマイシン60mg×3回/日を生理的食塩水10mlに混じ、連日吸入のために超音波ネブライザーを用いた。その結果、喀痰量は約70-80ml/日ほどに減少し、膿性の痰であるが、喀血はおこらなくなり、時に血液を混じる程度になり、吸入による副作用はなかった。吸入を開始して1週間後に退院・自宅療養とし、自宅で入院中と同様の方法で吸入療法を施行するように指導した。図3に示すように吸入療法を開始してから、Hbの著しい低下はなく、輸血は行っていない。ただし、気管支拡張症の急性増悪のため、吸入療法後においても図3に示すようにCRPの上昇があり、平成19年2月、3月の2回入院の上、抗菌薬の点滴を必要としている。喀血については吸入療法を開始して4カ月間発症していない。

考 察

緑膿菌は各種抗菌薬に対して耐性化を示す菌株が、近年増加しており、その慢性気道感染症は治療に抵抗性であることが多い。気管支拡張症が進行し、肺の組織破壊が進むと、抗菌薬の投与をしても、感染局所への移行が不良となり、効果も不十分になりうる。そこで抗菌薬の局所への移行を考慮し、副作用ができる限り少なく、難治性の感染症に対しても有効な治療方法として、トブラマイシンの吸入療法が報告されている。気管支拡張症における吸入療法の

利点として、気道表面が潰瘍化している部位では経気道的に投与されたトブラマイシンは組織に移行しやすい可能性がある。

沖ら¹⁾はトブラマイシン吸入療法の検討をし、トブラマイシン吸入後3時間の喀痰中濃度が呼吸器感染症の主要起炎菌のMIC(最小発育阻止濃度)₉₀値を大きく越えたのは120mg吸入と60mg吸入の症例であったとし、1回120mgの吸入によっても血中濃度は低く、副作用は認められず、トブラマイシンの至適投与方法は、1回60mg、1日3-4回と述べている。欧米に症例が多いCFに対して、トブラマイシンの吸入療法は、Ramseyら²⁾の報告では二重盲検無作為試験で、喀痰の緑膿菌の濃度を減少させ、肺機能を改善させ、入院期間を短くするとしている。緑膿菌の持続感染をとまなう気管支拡張症については、Bakerら³⁾の報告では二重盲検無作為試験で、トブラマイシン吸入群はプラセボ群に比較して、喀痰の緑膿菌濃度を減少させ、臨床症状、肺機能ともに改善させ、プラセボ群で喀痰中の緑膿菌消失率が0%なのに対し、吸入群では42%消失したとしている。また、臨床症状の改善は、男性が31%に対し、女性は62%であったとしている。気管支拡張症について本邦においては、中村ら⁴⁾の女性3例の報告があり、トブラマイシンによる大量吸入療法で600mg/日×1を投与している。3例中2例に有効で、無効の1例は間質性肺炎で認知症があり、適切に十分な吸入が行われなかった可能性を考えている。

緑膿菌感染に対するトブラマイシン吸入療法の効果判定としては、蜂須賀ら⁵⁾は喀痰量、痰中細菌量、炎症反応としての白血球数、CRP、血沈、および体温、血液ガス、呼吸困難の程度、胸部X線写真上の所見などの項目を設け、吸入前後の比較からその有効性を14例の呼吸器疾患症例で検討している。最も効果がみられたのは痰中細菌量で有効率（対象症例中有効と判定した症例の比率）は86%であり、次いでCRP（69%）、呼吸困難（62%）の順であった。咯血や血痰についての記載はなかった。

トブラマイシンの吸入療法では血中の移行はわずかであり、腎機能障害、聴覚障害等の副作用はほとんど生じないとされている¹⁾²⁾。また、呼吸困難、喘鳴等の自覚症状の悪化が報告されている³⁾が、自験例ではなかった。

慢性気道感染症に対する吸入療法は、喀痰喀出を促進し、肺局所のクリアランスを改善し、高濃度の抗菌薬を気道局所へ到達させる治療方法である⁴⁾。ネブライザーの操作は簡便であり、自宅でも施行可能である。自験例は進行した気管支拡張症による咯血例であり、検索した限りでは吸入療法が有効であるという症例の報告はないが、咯血が制御されて患者の満足度は高かった。本邦では保険適応外という

問題点があるが、本邦においても気管支拡張症に対する吸入療法の性差を含めたさらなる研究が望まれる。

[文献]

- 1) 沖 和彦, 木浦勝行, 堀口 隆ほか. アミノ配糖体抗生剤の吸入法トブラマイシン吸入法の検討. 基礎と臨 1985; 19: 425-430.
- 2) Ramsey BW, Pepe MS, Quan LM et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340: 23-30.
- 3) Baker BW, Couch L, Fiel SB et al: Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 481-85.
- 4) 中村茂樹, 柳原克紀, 森永芳智ほか. 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. *日呼吸会誌* 2005; 43: 41-7.
- 5) 蜂須賀久喜, 小山信一郎, 斉藤 修ほか. 緑膿菌感染に対するトブラマイシン (TOB) 吸入療法の検討. *呼吸* 1988; 7: 1060-65.