

*Mycobacterium avium complex*による肺非結核性抗酸菌症に対するアミカシンリポソーム吸入用懸濁液外来導入の実際

松井仁美[†] 別府博仁 玉置伸二^{*} 関本裕美^{**}

IRYO Vol. 78 No. 5 (322–328) 2024

要旨 非結核性抗酸菌 (Non-tuberculous mycobacteria: NTM) による肺の感染症は肺NTM症と呼ばれ、本邦では、*Mycobacterium avium complex* (: MAC) が原因微生物の約90%を占めている。

2020年のガイドラインでは、6ヶ月以上の治療に失敗した肺MAC症患者では、標準的な経口レジメンのみではなく、アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (Amikacin liposome inhalation suspension: ALIS) の追加吸入療法が強く推奨された。今回、独立行政法人国立病院機構奈良医療センターにおいて、外来でのALIS導入を推進するために行った薬剤部の取り組みについて報告する。

ALISは、専用の吸入器（ラミラ[®]ネブライザシステム）によって使用し、超音波洗浄器および蒸気式消毒器による洗浄、消毒を必要とし、また投与期間約1年間の大半は自宅であるため、外来での導入がより望ましいと考えた。われわれは、ALIS外来導入のための各部署の役割と問題点を抽出、可視化し、ALIS導入フローチャートおよびチェックリストを作成した。

ALIS外来導入患者は15名で、そのすべてに薬剤師が介入した。治療継続できたのは10名、1年間の治療完結患者は6名で、4名は喀痰抗酸菌培養が陰性化し、2名は排菌は持続したが、自覚症状の改善や病態のコントロールは可能であった。副作用や症状悪化により中止となった患者は5名で、中止理由は、呼吸困難1名、肺炎1名、耳鳴り1名、めまい1名、体重減少1名であった。

ALIS導入への薬剤師の介入は患者のアドヒアランス向上、医師の負担軽減に有用であり、質の高い医療の提供につながる。また、外来導入では、かかりつけ薬局との連携も重要であり、薬葉連携の強化につながると考える。

キーワード 非結核性抗酸菌, *Mycobacterium avium complex*: MAC,
アミカシンリポソーム吸入用懸濁液, 外来導入

国立病院機構奈良医療センター 薬剤部 *国立病院機構奈良医療センター 内科 **同志社女子大学 薬学部医療薬学科 [†]薬剤師

著者連絡先：松井仁美 国立病院機構奈良医療センター 薬剤部 〒630-8053 奈良県奈良市七条2-789

e-mail : matsui.hitomi.fw@mail.hosp.go.jp

(2023年9月28日受付 2024年8月2日受理)

Introduction of Amikacin Liposome Inhalation Suspension in Outpatient for Pulmonary Non-tuberculous Mycobacterial Disease Caused by *Mycobacterium avium complex*

Hitomi Matsui[†], Hirohito Beppu, Shinji Tamaki^{*}, and Hiromi Sekimoto^{**}

Department of Pharmacy NHO Nara Medical Center, *Department of Internal Medicine NHO Nara Medical Center, **Department of Pharmacy Doshisha Women's College of Liberal Arts

(Received Sep. 28, 2023, Accepted Aug. 2, 2024)

Key Words : non-tuberculosis mycobacteria: NTM, *mycobacterium avium complex*: MAC, amikacin liposome inhalation suspension: ALIS, outpatient introduction

緒 言

非結核性抗酸菌 (Non-tuberculous mycobacteria: NTM) とは、抗酸菌 (*Mycobacterium*) の中で、結核菌やライ菌を除いた菌群の総称である (KOMPAS - Keio University : <https://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/cat1/cat24/>). NTM は土壤、水、および家畜を含む動物など環境中に生息しており、多くは数年から10年以上かけて緩徐に進行し、人から人に感染することはないといわれている。本邦では、肺非結核性抗酸菌症（肺NTM症）は、*Mycobacterium avium* および *Mycobacterium intracellulare* が原因微生物の約 90 % を占め、*Mycobacterium avium complex*(: MAC) と呼ばれている¹⁾。NTM 症の治療成功率は50%前後であり、肺結核症と異なり慢性難治性の経過をきたす症例も多く、今後も患者数の増加が予想される。今回、独立行政法人国立病院機構奈良医療センターにおいて、外来でのアミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (Amikacin liposome inhalation suspension: ALIS) 導入を推進するための薬剤部の取り組みについて報告すると共に、ALIS 導入症例の有効性と安全性について報告する。

なお、本研究は、実臨床での治療導入に関わった実例報告であり、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針、個人情報保護法、ヘルシンキ宣言の倫理綱領を遵守し、実施している（倫理審査承認番：2023-9）。

背 景

2020年、ATS/ERS/ESCMID/IDSA (American Thoracic Society/European Respiratory Society/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/Infectious Diseases Society of America) から、肺NTM症に関する診療ガイドライン（以下、ATS/ERS ガイドライン2020）が発表された。肺 MAC 症の標準化学療法はリファンピシン (RFP), エタンブトール (EB), クラリスロマイシン (CAM) の3薬剤による多剤併用療法が基本で、重症例では、多剤併用療法開始当初の2～3カ月間、ストレプトマイシン (SM) またはカナマイシン (KM) の筋注併用を推奨している²⁾。また、アミカシン (AMK) の静注製剤は肺への浸透性が低く、肺NTM症の治療に対する使用は限定的であり、重大な全身的な副作用のリスクがともなうため、注意

深い観察下におかれなければならない³⁾。治療成功率が不十分な原因として、NTM 菌の自然耐性、細胞内やバイオフィルムへの抗菌薬の浸透性が低いことが挙げられるが、近年抗菌薬濃度を上昇させるための技術としてリン脂質二重層よりなるリポソームが注目されており、細網内皮系へ効率よく薬剤を輸送可能である。吸入抗菌薬は直接下気道に抗菌薬が到達するため、殺菌力を発揮可能な十分な肺組織内濃度を得られ、全身投与にともなう副作用を回避することができると考えられている⁴⁾。

ATS/ERS ガイドライン2020では、6カ月以上の治療に失敗した肺 MAC 症患者では、標準的な経口レジメンのみではなく、ALIS の追加投与が強く推奨された。2020年12月時点で ALIS は5つの国または地域で承認されている（2018年9月：米国、2020年10月：欧州）⁵⁾。2021年に本邦でもアリケイス®吸入液として承認された。ALIS は発声障害、喀痰や咳の増加、呼吸困難といった呼吸器関連の副作用が多くみられたが、適切に対処することで管理可能であったとの報告もある⁶⁾。

方 法

2021年8月～2023年8月までの期間に、国立病院機構奈良医療センターにおいて、ALIS 外来導入を試みた患者について以下の内容を調査した。

1. ALIS 導入の問題点

ALIS は、専用の吸入器（ラミラ®ネブライザシステム）によって使用し、超音波クリーナー（周波数 42 kHz 程度）による週1回のエアロゾルヘッドの洗浄、および煮沸もしくは蒸気式消毒器による日々の吸入器の分解する部分（以下、ハンドセット）の消毒を必要とする。吸入器の組み立て、薬剤の準備、吸入方法、分解、洗浄、消毒、あとかたづけまでの一連の管理と使用方法を患者は熟知しなければならない。また、投与期間は約1年間であり、外来での導入がより望ましいと考えた。われわれは外来での ALIS の治験にも関わっており、外来導入に問題はなかったが、高額な薬剤費に対する説明、煩雑な手技および副作用モニタリングなど、他部署との調整と体制整備が必要であったため、調整会議を立ち上げた。調整会議のメンバーは医師、薬剤師、看護師およびメディカルソーシャルワーカーである。会議では、ALIS 外来導入のための各部署の役割と

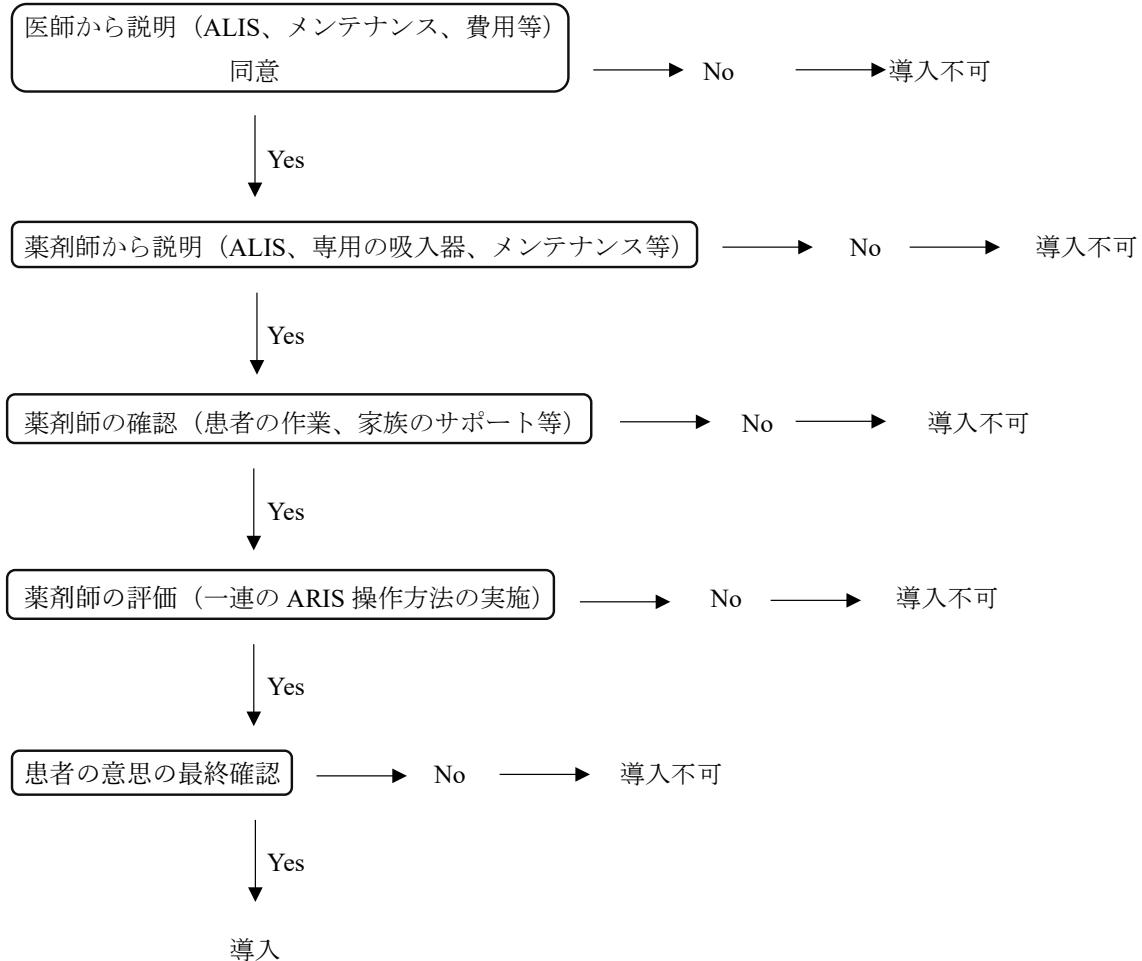


図1 ALIS導入フローチャート

問題点を抽出、可視化し、ALIS導入フローチャート（図1）およびチェックリスト（図2）を作成した。

2. ALIS導入フローチャート

ALIS導入可能な患者に対しての初回対応について

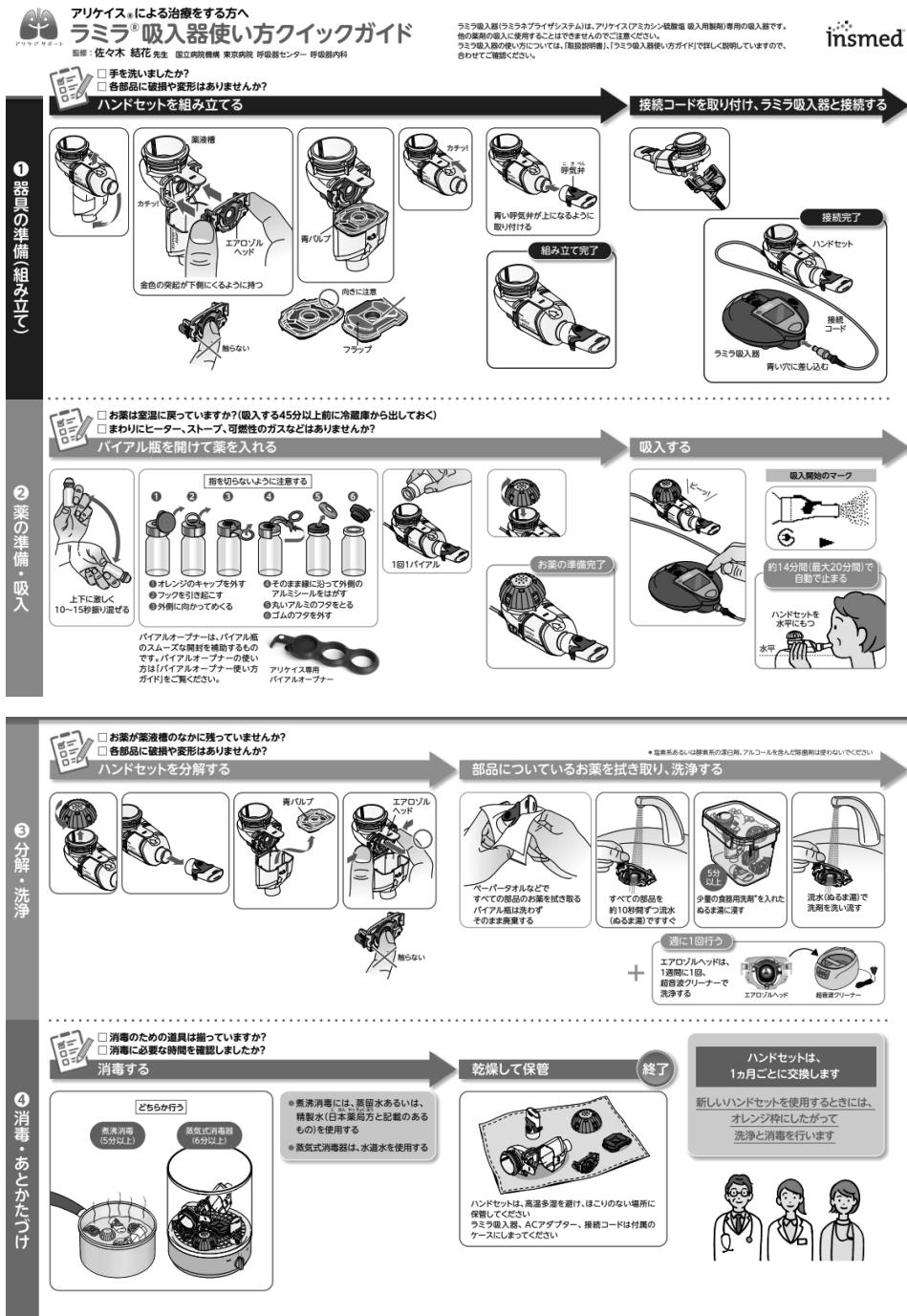
- ① 医師が、診察時にALISについて、費用と専用の吸入器（ラミラ[®]ネブライザシステム）について説明し、同意が得られた場合に薬剤部に導入説明を依頼する。
- ② 薬剤師は、患者情報（医師からの説明内容、かかりつけ薬局の確認など含む）を電子カルテにより収集し、薬剤、専用の吸入器、超音波洗浄器、蒸気式消毒器およびメンテナンスについて、企業から提供されたパンフレットと吸入器のデモ機を用いて説明する。患者は、ラミラ[®]吸入器使い方クイックガイド（図3）をみながらデモ機を実際に使用し、薬剤の準備、吸入方法、吸

入器の組み立て、分解、洗浄、消毒、あとかたづけまで（以下、一連の流れ）を確認する。

- ③ 薬剤師は、患者の手技および1年間の継続実施の可否を評価する。導入可能な患者に対して、再度、本人の意思、自宅での様子（一連の流れの中で、薬剤を薬液層に入れたあと、キャップを取り付ける際、キャップを回す動作が発生するため、ペットボトルの開閉のしやすさ、指先の使いやすさなど）および家族のサポートについて確認する。独居など、サポートが必要な場合、かかりつけ薬局、訪問看護ステーションと連携をとることとする。
- ④ 薬剤師は、かかりつけ薬局と製薬企業の医療情報担当者（Medical Representatives : MR）にALIS導入についての情報（処方開始日、担当医師、かかりつけ薬局）を提供し、医薬品卸売業者へラミラ[®]ネブライザシステムを発注する。
- ⑤ 患者は、薬剤師の確認の元、メンテナンス用品（超音波洗浄器、蒸気式消毒器など）購入申し

担当者	○月○日		○月○日	
	導入前来院（2～4週間前）		治療開始日	
医師	<input type="checkbox"/> 製薬企業から提供されたパンフレットを用い、ALIS・ラミラ®ネブライザシステムの説明		<input type="checkbox"/> ALIS・ラミラ®ネブライザシステムの説明 副作用の確認、特に投与初期の呼吸器障害	
	<input type="checkbox"/> 薬価・高額療養費の説明→詳細はメディカルソーシャルワーカーメンテナンス用品の購入→詳細は薬剤部		<input type="checkbox"/> 注意点を伝える ①毎月の喀痰の採取 ②毎日メンテナンスを行うように再度指示 ③初期の副作用について（吸入時むせることもあるが、少しづつ吸入して慣らしていく）	
	<input type="checkbox"/> 上記について同意が得られた場合、薬剤部に詳しい説明を依頼する		<input type="checkbox"/> ALIS処方 月初めのALIS処方に指導料	
薬剤師 看護師 ソーシャルワーカー（必要に応じてサポート）	<input type="checkbox"/> •吸入器のデモ機を用い、操作説明、メンテナンスの説明 <input type="checkbox"/> •ウェルカムパックの説明→患者さんの自宅に郵送（アリケアサポート登録後）	薬剤師	<input type="checkbox"/> •ラミラ®ネブライザシステム手渡し •蒸気式消毒器や超音波クリーナーが自宅に届いているか確認	薬剤師
	<input type="checkbox"/> メンテナンス器具の注文用紙に記載してもらう→ポストに投函	薬剤師	<input type="checkbox"/> 一連の流れをデモ機も用いながら確認し、前回の来院から今回の来院までの間で、気になる点を聞き出し、不明な点を解消してもらう。	薬剤師
	<input type="checkbox"/> アリケアサポートについての説明、登録紙に記載してもらう→ポストに投函	薬剤師	<input type="checkbox"/> ハンドセットは4週に一度交換となる旨説明	薬剤師
	<input type="checkbox"/> 高額療養費制度（限度額適用認定書の事前取得）の案内	メディカルソーシャルワーカー	<input type="checkbox"/> 使い方がわからない場合はコールセンター（アリケアサポート）に電話すること、定期的に確認の電話がくること等説明	薬剤師
	<input type="checkbox"/> 吸入器のデモ機を用い、操作説明、メンテナンスの説明	薬剤師		
	<input type="checkbox"/> 利用しているかかりつけ薬局を確認し、連絡⇒担当MRに連絡	薬剤師		
	<input type="checkbox"/> ラミラ®ネブライザシステム・ハンドセットの購入 <input type="checkbox"/> ラミラ®一式→薬剤部 <input type="checkbox"/> ハンドセット→SPD管理/看護師	薬剤師・看護師		
調剤薬局	<input type="checkbox"/> ALISが開始となる旨、患者、病院薬剤師より連絡受ける		<input type="checkbox"/> ALISを処方に基づき調剤し、患者へ交付 吸入指導・メンテナンス指導	
			<input type="checkbox"/> アリケアサポートの説明 実際の使い方の紹介 サポートの電話番号	
患者	<input type="checkbox"/> •ウェルカムパックの中身を確認 •メンテナンス機器の到着後、使い方を簡単に確認しておく •限度額適用認定書の申請をしておく（申請から約1週間） •次回外来の際はリュック（保冷バッグ）を必ず持参する		<input type="checkbox"/> •クイックパットを見ながら一連の流れを行う •むせるようであれば口をつけずに少しづつ吸入する •洗浄、消毒をする（毎日） •わからないことがあればコールセンターに連絡する	

図2 チェックシート



インスマッド合同会社資料より引用

図3 ラミラ®吸入器使い方クイックガイド

- 込みハガキ、アリケアサポート登録用紙に必要事項を記載し、院内ポストへ投函する。また、メンテナンス機器申し込みハガキのコピーを控えとする。
- ⑥ メディカルソーシャルワーカーは、必要に応じて費用に関して説明する。
 - ⑦ MRは、かかりつけ薬局へ出向き、説明会を開催する。
 - ⑧ 外来看護師は、ハンドセットを4週に一度手

渡しする。ハンドセットの在庫数量管理は、物流管理構築支援 (Supply Processing and Distribution: 以下、SPD) とする。

3. ALIS 処方の患者指導

- ① 処方時に医師から薬剤部に依頼の連絡が入る。
- ② 診察終了後、ラミラ®ネブライザシステム、デモ機、パンフレット、ラミラ®吸入器使い方クイックガイド、開封方法指導用空バイアルを使

表 1 ALIS 導入患者

年齢	性別	標準治療	標準治療日数	ALIS 投与日数	終了時排菌評価	副作用症状	再燃の有無
77	女	EB, RFP, CAM	2923	503	陰性	無	無
69	女	EB, RFP, CAM	4248	35	—	呼吸困難	中止
				5	—	呼吸困難, 発熱, 過敏性肺炎	中止
69	男	EB, CAM, STFX	2879	370	陽性	無	有
74	女	RFP, CAM, STFX	1043	497	陰性	無	無
64	男	EB, RFP, CAM, STFX	3775	7	—	耳鳴り	中止
70	女	EB, RFP, CAM	2282	182	—	過敏性肺炎	中止
73	女	EB, RFP, CAM	2059	197	—	めまい	中止
78	女	EB, RFP, CAM	969	364	陰性	無	無
67	女	EB, RFP, CAM	1904	371	陰性	無	無
83	女	EB, RFP, CAM	884	55	陽性	無	有
		EB, RFP, STFX	469	302			
73	女	EB, RFP, CAM	774		継続中	無	—
		EB, RFP, CAM, STFX	1571	366			
82	女	RFP, CAM, STFX	3010	28	—	体重減少, 腹部膨満, 食事摂取困難	中止
75	女	EB, RFP, CAM	2298	196	継続中	無	—
69	女	EB, RFP, CAM	1565	107	継続中	無	—
78	男	EB, RFP, CAM, STFX	4228	6	継続中	無	—

「EB」：エタンブトール, 「RFP」：リファンピシン, 「CAM」：クラリスロマイシン, 「STFX」：シタフロキサシン

用して 1 時間程度、以下の確認事項を指導する。

- ・ウェルカムパック、メンテナンス用品の自宅での受取確認
- ・ラミラ[®]ネブライザシステムを開封および内容確認
- ・デモ機、ラミラ[®]吸入器使い方クイックガイドを用いて、一連の流れを確認
- ・ハンドセットの交換日の確認
- ・気になる点、疑問点、不明点などの確認

4. ALIS の有効性と安全性

ALIS 外来導入患者について、ALIS 治療後の喀痰抗酸菌培養結果と副作用症状および ALIS 治療中止症例における中止理由を検討した。

結 果

ALIS 外来導入患者は 15 名で、その全てに薬剤師が介入した。治療継続できたのは 10 名で、1 年間の治療完遂患者は 6 名、現在継続中の患者は 4 名で

あった。1 年間の治療完遂患者のうち 4 名は喀痰抗酸菌培養が陰性化し、その後の再燃もなかった。2 名は陰性化しなかったものの、自覚症状の改善や病態のコントロールが認められた。副作用や症状悪化により中止となった患者は 5 名で、中止理由は、呼吸困難 1 名、肺炎 1 名、耳鳴り 1 名、めまい 1 名、体重減少 1 名であった（表 1）。

ALIS 初回対応では、デモ機の搬入遅れのため実技指導ができずパンフレットで説明を行った事例があった。また、メンテナンス用品購入申し込みハガキの投函により、配送業者に代金を支払うようになっていたため、代引き手数料、送料などが明瞭になるよう、マーカーで色付けの工夫をした。

一方、フローチャートで導入が困難となった患者は、自宅で牛乳パックを冷蔵庫から取り出しづらい、瓶の蓋、ペットボトルの蓋が開けにくいなど、指先が動きにくい場合や独居や家族のサポートがない場合であった。また、ALIS 使用に自信がない患者については不安について傾聴しながら、患者と共に操作方法の再確認を行い、不安軽減に努めると共に、

ALIS 処方時の患者指導の際、訪問看護師も同席し、一連の流れを確認してもらい、吸入開始時、訪問看護師、かかりつけ薬剤師も一緒に吸入指導を実施した。

考 察

ALIS 導入については、購入費用に関する情報提供および吸入手技の指導が重要となるが、自宅で約1年間毎日実施する点については、指導だけではなくその評価を行うことで、アドヒアラランスが向上し、薬物治療効果も増大することが示された。また、メンテナンス用品購入申し込みハガキの記載やアリケアサポートの登録は、煩雑であり、薬剤師が患者と共に記載、登録することで、患者負担に配慮して確実に導入できたものと思われる。また、外来導入では多職種の連携が必須である。導入にあたり、医師、薬剤師、外来看護師、メディカルソーシャルワーカー、かかりつけ薬局、訪問看護ステーションおよびその他関係部署が共通認識を持ち、チーム医療として取り組まなければならない。薬剤師が主体となって多職種連携のチーム構築を行うことは、薬薬連携の強化および質の高い医療の提供に有用であると考えられた。

一方、効果判定は投与1年後の喀痰抗酸菌培養の陰性化の継続と考えられているため、喀痰抗酸菌培養の意義を十分に説明し理解を得て、定期的に検査を実施することが重要である⁷⁾。今回、1年間の治療完遂患者6名のうち4名は陰性化して有効であったが、今後の再燃には留意が必要である。また、アミノグリコシド注射薬では第8脳神経障害、腎機能障害が主であるが、ALISは吸入薬であるため発声障害、咳嗽、呼吸困難などが多く、その対策は、吸入後のうがい、吸入時間を夜に変更することで改善がみられたという報告もある。今回、めまい、耳鳴、難聴などの第8脳神経障害による中止が2例(13.3%)あり、アリケイス®吸入液インタビューフォームと同様の結果⁴⁾であり、とくに血中濃度が高くなりやすい患者（腎機能障害患者、高齢者、長

期間投与患者など）では聴力検査が必要と考えられた。また、ALISの腎機能障害については腎機能モニタリングとともに、患者自身が副作用症状を理解し、薬剤師へ報告できるように吸入指導を徹底することが必要であると考える。

結 語

ALIS 導入にあたり、薬剤師が主体となって多職種連携のチーム構築を行うことは、薬薬連携の強化および難治性肺 MAC 症の ALIS 追加投与に有用であると考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

[文献]

- 1) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al. Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. Emerg Infect Dis 2016; 22: 1116-7.
- 2) Opinions on chemotherapy of non-tuberculous acid-fast bacterial infection of the lung. Kekkaku (Tuberculosis) 2012; 87: 83-6.
- 3) インスマッド合同会社. アリケイス®吸入液、インタビューフォーム 2022年6月改訂（第4版）
- 4) 朝倉崇徳. 治療薬解説リボソーマルアミカシン吸入用懸濁液. Current Therapy 2022; 40: 75-80.
- 5) O'Brien R J, Geiter L J, Lyle M A. Rifabutin (ansamycin LM427) for the treatment of pulmonary Mycobacterium avium complex. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 821-6.
- 6) Swenson C, Lapinel NC, Ali J. Clinical Management of Respiratory Adverse Events Associated With Amikacin Liposome Inhalation Suspension: Results From a Patient Survey. Open Forum Infect Dis 7: ofaa079, 2020.
- 7) 長谷川直樹. 肺 Mycobacterium avium/Mycobacterium intracellulare (MAI) 症の治療. 医のあゆみ 2022; 280: 707-12.