

## 肺炎に対してアルベカシンの吸入療法を施行した6症例の検討

浜田幸宏<sup>1,2)</sup>・末松寛之<sup>1)</sup>・平井 潤<sup>1,3)</sup>・山岸由佳<sup>1,3)</sup>・三嶋廣繁<sup>1,3)</sup>

<sup>1)</sup> 愛知医科大学病院感染制御部

<sup>2)</sup> Center for Anti-infective Research and Development, Hartford Hospital

<sup>3)</sup> 愛知医科大学病院感染症科

(2014年3月24日受付)

日本においてアルベカシン (ABK) は, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) による敗血症および肺炎に適応をもつ広域スペクトラムの薬剤であり, 緑膿菌を含むグラム陰性菌および耐性グラム陰性菌に対しても抗菌活性を示す。今回, 耐性グラム陰性菌およびMRSAによる肺炎患者に対し, ドラッグデリバリーを考慮したABK吸入療法 (1回50mgを1日3回) を6例に施行したところ, 全例で臨床学的効果が認められた。我々は, エアロゾル化された抗菌薬をすべての耐性菌による肺炎患者に推奨することはできないと考えているが, 全身治療の失敗例, 有害事象のために全身療法が困難である場合, 全身治療拒否, 血管確保が困難など患者側の要因がある場合には, ABK吸入療法もオプションの1つになり得ると考えられ, 今後の継続的な検討が望まれる。

呼吸器感染症の治療薬は, 注射や経口投与で行われることがほとんどであるが, 近年, 難治症例などを対象として, 薬剤を高濃度で肺局所に到達させるために, ドラッグデリバリーシステムの観点から抗菌薬の吸入療法が見直されるようになってきた。実際に, 日本でも2012年には, 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善にアミノ配糖体系抗菌薬 (aminoglycosides; AGs) のトブラマイシン (tobramycin; TOB) の吸入液が上市された。TOBと同系統の薬剤であるアルベカシン (arbekacin; ABK) は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に抗菌活性を有し, 多剤耐性グラム陰性菌にも他剤との併用で相乗効果<sup>1,2)</sup> が期待され, 肺炎および敗血症

治療薬として臨床応用<sup>3)</sup> されている薬剤である。多剤耐性菌感染症は, 難治性感染症となることも多く, 臨床現場では, これらの耐性菌保菌者の感染対策も問題となる。我々は, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) を含む多剤耐性菌に対して, ABK吸入療法を導入した6症例の有効性および安全性の検討を行ったので報告する。

### 対象および方法

2012年9月から2013年12月に愛知医科大学病院において膿性喀痰を有し, 画像にて肺炎と診断され, 複数回に渡り, 同一耐性菌が検出された場合 (疑いも含み) 起因菌とし, 入院患者6名 (男性

3名、女性3名)、年齢1~78歳(中央値27歳)を対象とした。ABKに対する薬剤感受性結果を確認後、吸入療法はABK 200mg/4mLアンプルに生理食塩液8mLを加え全量12mL(ABK濃度として16.67mg/mL)とし、1回量3mLを1日3回吸入投与した。

薬剤感受性測定には、自動同定・薬剤感受性機器のRUISUS<sup>®</sup>を用い、MDRPの判定はRUISUS<sup>®</sup>で判定後にWalk away<sup>®</sup>でも感受性を測定し、感染症法で定義<sup>4)</sup>されている条件に準じて判定した。MDRPのABK感受性試験は日本化学療法学会標準法<sup>5)</sup>を参考とし、Mueller-Hinton brothを用いて液体希釈法によりMIC(minimum inhibitory concentration)値を測定した。

効果判定として臨床学的効果は、画像所見、自他覚症状、その他炎症所見の改善から判定し、細菌学的効果について細菌数の消失、減少、不変から判定し、有害事象に関しては、検査所見異常、自他覚症状の有無にて評価した。投与中止の判断は、成人院内肺炎診療ガイドライン<sup>6)</sup>を参考とし、原則、治療開始2~3日後の臨床症状および微生物検査結果から治療の継続・中止を検討した。その後、感染制御の観点からも1週間おきに培養し、原則、喀痰培養が3回陰性になることを確認し、投与を中止した。その後、喀痰培養で同一菌種が検出された場合には再燃として評価した。

本研究は愛知医科大学医学部倫理委員会の承認のもと実施し、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、患者本人またはその家族の同意を得て実施した。

## 結果

ABK吸入療法を施行した6例の基礎疾患の内訳は、人工呼吸器管理が行われた肺炎症例4例(低酸素脳症に肺炎を合併した例2例、交通外傷に肺炎を合併した1例、肺化膿症1例)とジェッ

トネブライザーによる吸入療法を実施した2例(骨髄異形成症候群に肺炎を合併した1例、全身性エリテマトーデス(SLE)に肺炎を合併した1例)であった。検出された耐性菌は、MDRPが2例、2剤耐性緑膿菌2例、カルバペネム耐性緑膿菌1例、緑膿菌とMRSAの検出1例、その他混合検出菌として*Corynebacterium striatum* 2例、*Stenotrophomonas maltophilia* 1例であった。緑膿菌に対するABKのMIC値は、MDRP 2株に対して8および250 $\mu$ g/mLであった。その他の4例では、症例3ではMIC値測定ができなかったものの、症例4~6のABKのMIC値は症例4では8 $\mu$ g/mL、症例5では1 $\mu$ g/mL、症例6では1 $\mu$ g/mL以下であった(表1)。ABKの吸入療法による有害事象は認めず、全症例で、臨床学的効果および起因菌の減少または消失を認めた。なお、感染症専門医による画像による効果判定では、人工呼吸器関連肺炎が疑われた症例1~4およびジェットネブライザーを使用した2例とも改善を認めた。症例2, 3, 4では、菌の陰性化を確認後、長期吸入療法で画像の改善と喀痰量の減少を認めたこと、臨床所見から中止時期を判定した。ジェットネブライザーを使用した2例の理由として、症例5は基礎疾患である骨髄異形成症候群の抗がん化学療法、症例6はSLEに対しステロイド療法を施行するなど、2症例とも易感染状態が継続することが考えられたため主治医と検討の上、吸入療法を施行することとなった。一方で、ABK吸入療法中止後に同一耐性菌が検出されたのは6例中5例であった(表2)。ABK吸入療法後の初回陰性化までの日数の中央値は7日(最小~最大; 4~23日)であった。症例6では、菌の減少は認めたものの消失までは至らなかったが、主治医と検討の上、臨床所見の改善を認めたため一旦中止となった。症例6の初回ABKの緑膿菌のMIC値は1 $\mu$ g/mL以下であったが、第10病日に測定したMIC値では2 $\mu$ g/mLと上昇していた(表3)。

表1. 患者背景

症例	基礎疾患	年齢	性別	検体	起因菌(疑い)	菌量	緑膿菌に対する ABKの MIC( $\mu$ g/mL)	吸入器
1	交通外傷後 人工呼吸器関連肺炎	7	男	喀痰	MDRP	3+	250	人工呼吸器
2	低酸素脳症 人工呼吸器関連肺炎	1	女	喀痰	MDRP	4+	8	人工呼吸器
3	肺化膿症 縦隔炎	78	女	喀痰	カルバペネム耐性 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Corynebacterium striatum</i>	2+ 3+	-	人工呼吸器
4	低酸素脳症 人工呼吸器関連肺炎	7	男	喀痰	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MRSA	2+ 2+	8	人工呼吸器
5	骨髄異形成症候群	68	男	喀痰	2剤耐性 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (キノロン,アミノグリコシド) カルバペネム低感受性	1+	1	ジェット式
6	全身性 エリテマトーデス	47	女	喀痰	2剤耐性 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (カルバペネム,アミノグリコシド) <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Corynebacterium striatum</i>	2+ 3+ 3+	<1	ジェット式

MDRP; multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, ABK;arbekacin, MIC; minimum inhibitory concentration

表2. 有効性および有害事象

症例	ABK200mg/4mL (150mg/day)	治療 日数	臨床学的効果	細菌学的効果	有害事象	耐性菌に 対する 全身投与	中止後の 同一菌の再燃 (日数)
1	1mL+生食2mL 1日3回	45	有効	あり(消失)	なし	CL+BIPM	あり(24日)
2	1mL+生食2mL 1日3回	52	有効	あり(消失)	なし	-	あり(13日)
3	1mL+生食2mL 1日3回	19	有効	あり(消失)	なし	-	あり(13日)
4	1mL+生食2mL 1日3回	110	有効	あり(消失)	なし	-	なし
5	1mL+生食2mL 1日3回	24	有効	あり(消失)	なし	-	あり(3日)
6	1mL+生食2mL 1日3回	36	有効	あり(減少)	なし	-	あり(2日)

ABK;arbekacin, CL;colistin, BIPM;biapenem

## 考察

抗微生物薬の吸入療法は、ドラッグデリバリー

システムの観点からも全身投与による有害事象が回避でき、病変部位に薬剤が直接到達して効果を発揮する理想的な局所療法であり、耐性緑膿菌に対するTOB吸入療法<sup>7-10)</sup>、肺アスペルギルス症

表3. 経時的な細菌学的効果

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	~	33	36	43	45	52	110	(日)	
1										3+						陰性													陰性		陰性	終了				
2			4+	陰性					1+									陰性						陰性											終了	
3							陰性		陰性							陰性			終了																	
4					陰性												陰性						陰性													終了
5						2+				2+								1+					陰性	終了												
6			3+							2+							1+							3+		2+		~								終了

終了;治療終了日

投与中止の目安は、原則、感染制御の観点から3回培養陰性を確認後とする。

症例5は臨床的効果があると判断し、1度陰性を確認し一旦中止となる。

症例6は陰性確認できなかったものの臨床的効果を認めたため中止となる。

に対するアムホテリシンB吸入療法<sup>11~13)</sup>などが報告されている。MDRPをはじめとする耐性菌は、組織移行性や菌量によって全身投与で治療しても菌量の減少あるいは除菌を得られないことも少なくない。本邦では2012年9月にTOB吸入製剤の製造販売が承認されているが、MDRPをはじめとする多剤耐性グラム陰性菌に対して抗菌活性を示す割合が高いABKの吸入療法もオプションの1つになり得ると考えられ、検討が必要である。米国国立医学図書館(National Library of Medicine)により設立された臨床試験登録・公開サイトによれば、米国においてABKの吸入療法はMRSAや耐性グラム陰性菌に対し院内感染肺炎・人工呼吸器関連肺炎の第1相試験が開始されている<sup>14)</sup>。多剤耐性菌の感染対策は重要であるが、一般的な検査実施期間の目安などはない。今回症例数は少ないものの、ABK吸入療法後の初回陰性化日の中央値は7日であったことから、初回培養検査は7日前後に実施することを目安とする可能性が示唆された。

ABKの吸入療法がMRSA感染・保菌者に有用であった報告<sup>15~19)</sup>は散見される、また、MRSA感染症に対し、グラム陰性菌混合感染が疑われる患者にABKを全身投与し有効であった臨床報告<sup>20)</sup>はあるが、グラム陰性菌に対しABKの吸入療法を実施した報告<sup>16,21)</sup>は少ない。

今回、ABKの吸入療法を選択した理由として、ABKが他のAGsと比べ、耐性菌を含めたグラム陽性菌および陰性菌に抗菌活性を示すこと、MRSAに対しABK吸入療法を施行し、吸入後の血中濃度は検出限界以下であった報告<sup>17)</sup>や、その肺組織濃度は十分量到達している報告<sup>18)</sup>など、吸入療法に関する臨床データが比較的多いことが挙げられる。また、呼吸器感染症を対象としたABK点滴静注時の喀痰中移行率は10.1%であったことから<sup>21)</sup>、本症例の緑膿菌に対するMIC値からも点滴静注では抗菌力を発揮するのに十分な濃度に達しないことが考えられ、このような症例では吸入療法が良い適応になると考えている。

他方で、吉山<sup>22)</sup>はネブライザー療法でAGsの

安定性や臭気を検討しており、ジェットネブライザーでも超音波ネブライザーでも安定性では大きな相違はないものの、超音波ネブライザーを用いることで、分解生成物が産生し臭気がでると報告している。内藤ら<sup>17)</sup>はABKは無臭であり、pHが7.0で浸透圧比も1.0であり刺激性が少ないと考察している。一方で、超音波ネブライザーではエアロゾル粒子が比較的均一で1~5 $\mu\text{m}$ と小さいため末梢気道・肺胞レベルまで到達し、ジェットネブライザーは粒子が大きいいため末梢に到達し難く、ジェットネブライザーが有効であった理由として中枢の気道に存在していた可能性も示唆している。このような理由から当院では、投与薬剤としてABKを選択し、人工呼吸器装着による投与以外はジェットネブライザーを選択した結果、良好な細菌学的効果を得られたと考えられる。しかし、今回ジェットネブライザー群において菌の消失および減少を認め、比較的ABKの感受性が良好にも関わらず早期に再排菌していたことは、基礎疾患に慢性閉塞性肺疾患などの肺障害は人工呼吸器装着群でジェットネブライザーではなかったことから、吸入方法に問題があった可能性が示唆される。

人工呼吸器関連肺炎<sup>23)</sup>、全身治療の失敗や有害事象、全身治療拒否、血管確保が困難などの場合に、抗菌薬ネブライザーはオプションとして考慮されるべきと結論付けている<sup>24)</sup>。本検討では、ABK吸入療法中止後は6例中5例で同一菌が再燃していること、症例6に限ってはMIC値が上昇していることなどを鑑み、ABK吸入療法により一定の効果が得られたことから多剤耐性菌による肺炎治療のオプションの1つになり得ると考えられるが、今後の継続的な検討が必要である。

## 文献

- 1) ARAOKA, H.; M. BABA, K. TATEDA, *et al.*: *In vitro* combination effects of aztreonam and aminoglycoside against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 65: 84~87, 2012
- 2) TATEDA, K.; Y. ISHII, T. MATSUMOTO, *et al.*: 'Break-point checkerboard plate' for screening of appropriate antibiotic combinations against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Scand. J. Infect. Dis.* 38: 268~272, 2006
- 3) ARAOKA, H.; M. BABA, S. TAKAGI, *et al.*: Monobactam and aminoglycoside combination therapy against metallo- $\beta$ -lactamase-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* screened using a 'break-point checkerboard plate'. *Scand. J. Infect. Dis.* 42: 231~233, 2010
- 4) URL ; <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-42-01.html>
- 5) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会 : *Chemotherapy* 38: 103~105, 1990
- 6) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 : 成人院内肺炎診療ガイドライン, 2008
- 7) 岡田 宏, 石和田稔彦, 津留智彦, 他 : 難治性緑膿菌呼吸器感染に対してトブラマイシン吸入療法が著効した小児例. *日本小児科学会雑誌* 117: 1295~1298, 2013
- 8) 藤原清宏 : トブラマイシンの吸入療法により咯血が制御された気管支拡張症の1例. *医療* 62: 34~37, 2008
- 9) 蜂須賀久喜, 小山信一郎, 齊藤 修, 他 : 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* 7: 1060~1065, 1988
- 10) 柳原克紀, 中村茂樹, 泉川公一, 他 : 生体肺移植を施行した耐性緑膿菌感染合併の嚢胞性線維症の1例. *Therapeutic Research* 32: 798~800, 2011
- 11) TAKAZONO, T.; K. IZUMIKAWA, T. MIHARA, *et al.*: Efficacy of combination antifungal therapy with intraperitoneally administered micafungin and aerosolized liposomal amphotericin B against murine invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53: 3508~3510, 2009
- 12) ALEXANDER, B. D.; E. S. D. ASHLEY, R. M. ADDISON, *et al.*: Non-comparative evaluation of the safety of aerosolized amphotericin B lipid complex in patients undergoing allogeneic

- hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 8: 13~20, 2006
- 13) RIJNDERS, B. J.; J. J. CORNELISSEN, L. SLOBBE, *et al.*: Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 46: 1401~1408, 2008
- 14) URL ; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01961830?term=ME1100&rank=2>
- 15) 松波 潤, 北條真之, 関谷 繁: アルベカシン吸入液によるMRSA除菌効果の検討。日本病院薬剤師会雑誌42: 57~60, 2006
- 16) 横田欣児, 横田剛男, 長野 準: HBKの効果に関する臨床的検討。日本化学療法学会雑誌34(S-1): 300~305, 1986
- 17) 内藤隆志, 大塚盛男, 長谷川鎮雄: MRSA下気道感染に対するarbekacin吸入療法と体内動態。日本化学療法学会雑誌42: 1254~1258, 1994
- 18) 鶴田良介, 原田一樹, 山下久幾, 他: アルベカシン (ABK) の肺組織内濃度の検討よりMRSA保菌者に対するABK吸入療法の有効性を証明した1例。化学療法の領域19: 1653~1657, 2003
- 19) 田村幸子, 石井哲哉, 五十嵐 隆, 他: 気管支喘息におけるMRSA気管支肺炎にアルベカシン吸入療法が効果を示した症例。小児感染免疫10: 31~35, 1998
- 20) HAMADA, Y.; K. TAMURA, I. KOYAMA, *et al.*: Clinical efficacy of arbekacin for Gram-negative bacteria. *J. Infect. Chemother.* 17: 876~879, 2011
- 21) 吉田俊昭, 山本真志, 大石和徳, 他: 新アミノ配糖体系抗生物質HBKの基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 34: 332~343, 1986
- 22) 吉山友二: エアロゾル療法に用いる薬剤の特性と適切な取扱い。耳鼻咽喉科展望55: 40~43, 2012
- 23) MOHR, A. M.; Z. C. SIFRI, H. S. HORNQ, *et al.*: Use of aerosolized aminoglycosides in the treatment of Gram-negative ventilator-associated pneumonia. *Surg. Infect. (Larchmt)* 8: 349~357, 2007
- 24) ABU-SALAH, T. & R. DHAND: Inhaled antibiotic therapy for ventilator-associated tracheobronchitis and ventilator-associated pneumonia: an Update. *Adv. Ther.* 28: 728~747, 2011
-

## Evaluation of six cases of arbekacin inhalation for pneumonia

YUKIHIRO HAMADA<sup>1,2)</sup>, HIROYUKI SUEMATSU<sup>1)</sup>, JUN HIRAI<sup>1,3)</sup>,  
YUKA YAMAGISHI<sup>1,3)</sup> and HIROSHIGE MIKAMO<sup>1,3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Infection Control and Prevention,  
Aichi Medical University Hospital

<sup>2)</sup> Center for Anti-infective Research and Development, Hartford Hospital

<sup>3)</sup> Department of Clinical Infectious Diseases,  
Aichi Medical University Hospital

Arbekacin (ABK) is one of aminoglycosides which has indications for septicemia and pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Japan. ABK shows good clinical and microbiological efficacies also against Gram-negative bacteria (GNB), including *Pseudomonas aeruginosa*. In addition, furthermore, ABK would be sometimes effective also against antimicrobial-resistant GNB. We investigated ABK inhalation, which showed good pulmonary drug delivery, for the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative organisms and MRSA. Six patients with pneumonia were treated with ABK inhalation therapy (50 mg×three times/day). We observed clinical effect for multidrug-resistant organisms in 6/6 patients. Although routine use of aerosolized antibiotics might not be able to be recommended for multidrug-resistant organisms, we might be able to adopt the ABK inhalation therapy for pneumonia especially caused by multidrug-resistant Gram-negative organisms in some situations where systemic therapy alone might be failure or inadequate, or where intravenous access is not available because of systemic toxicity. Further studies would be needed for ABK inhalation therapy for pneumonia.