

症例報告

難治性の緑膿菌性肺炎に対してトブラマイシン吸入療法が有効だった重症心身障害児の1例

小倉弘嗣¹, 松本 浩^{1,2}, 橋本 悠¹, 星野柚紀¹, 馬淵春菜¹, 仁紙千尋¹,
田村義輝¹, 鈴木秀一¹, 浅野貴子¹, 今井耕輔¹

防医大誌 (2023) 48 (3) : 89-94

要旨：重症心身障害児において、緑膿菌による下気道感染症は難治性かつ反復することが多く、対応に苦慮することが多い。症例は重度の乳児てんかん性脳症（遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん）のため寝たきりの重症心身障害児。4歳ごろから下気道感染症を反復し、喀痰培養から緑膿菌が検出されていた。9歳時に肺炎から急性呼吸不全となり、気管切開および喉頭気管分離術を行ったが、その後も難治性の緑膿菌性肺炎を生じたため、トブラマイシン吸入療法を追加したところ、良好な治療経過が得られた。トブラマイシン吸入療法は、嚢胞性線維症における緑膿菌性肺炎にのみ保険承認された治療法であるが、重症心身障害児における難治性の緑膿菌性肺炎に対して試みる価値があると考えられる。

索引用語： トブラマイシン吸入 / 緑膿菌 / 重症心身障害児（者）

緒言

医療技術の進歩により、重度の知的障害および肢体不自由を重複して持つ重症心身障害児の生存期間は延長し、死因の内訳にも変化がみられるが、肺炎を主とする呼吸器感染症は、依然として死因の第1位を占める重要な課題である^{1,2)}。呼吸筋機能低下や側弯、胸郭変形、喀痰の排出困難、寝返りの可否などの因子と呼吸器感染症の発生との関連が示唆されており³⁻⁵⁾、重症心身障害児ではこれらの因子を複数有することが多いため、しばしば呼吸器感染症を反復する。繰り返す気道感染症の炎症応答により肺構造のリモデリングを来すと、気道のクリアランスが低下し細菌が定着しやすい環境となり炎症が遷延化する⁵⁾。また、緑膿菌はその免疫回避機構や抗菌薬の浸透性の低さから、しばしば治療に対して抵抗性であり、抗菌薬の反復投与により耐性を獲得しやすい⁶⁾。我々は難治性で

んかんによる重症心身障害児において、反復する下気道感染症に対して喉頭気管分離術を行った後も重症の緑膿菌性肺炎・肺化膿症が遷延した症例を経験し、トブラマイシン吸入療法が有効であったので報告する。

症例

症例：9歳10か月女児。

現病歴：新生児期から薬剤抵抗性のけいれん発作を認め、生後2か月時に発作症状および脳波所見から遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（Epilepsy of infancy with migrating focal seizures: EIMFS）と診断された。その後遺伝子検査で神経K-CLコトランスポーターである *SLC12A5* に複合ヘテロ変異が認められた⁷⁾。重度の知的障害と運動発達遅滞、難治性てんかんがあり、ADLは大島分類1（寝たきりで言語獲得なし）の重症心身障害児で、日常生活に全介

¹防衛医科大学校病院小児科
Department of Pediatrics, National Defense Medical College
Hospital, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

²埼玉医科大学病院小児科
Department of Pediatrics, Saitama Medical University Hospital,
Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan

令和5年3月24日受付
令和5年5月16日受理

助を要した。抗てんかん薬（フェノバルビタール，クロナゼパム，臭化カリウム）で発作のコントロールが行われていた。

4歳頃から誤嚥性肺炎，肺化膿症を繰り返し，入退院を繰り返していた。経過中に抗酸菌や真菌感染症の関与についても検索を行ったが，細菌以外の明らかな病原微生物は検出されなかった。13回の入院において下気道から緑膿菌が検出され，薬剤感受性や臨床症状に基づいた複数の抗菌薬による治療が行われた。反復する肺炎・肺化膿症の経過において，右肺上葉に空洞性病変が形成されていた。9歳6か月時に重症肺炎から急性呼吸不全となり，気管挿管・人工呼吸が行われた。また反復する重症の誤嚥性肺炎に対して，気管切開および喉頭気管分離手術が行われた。9歳10か月に肺炎，呼吸不全の再発あり，入院した。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：身長 112.5 cm，体重 15.6 kg，体温 37.1℃，呼吸数 30-40 /分，心拍数 157 /分，血圧 112/86 mmHg，SpO₂ 92%（室内気）。痰の著明な増加あり，右肺優位に呼吸音は減弱し，全肺野でcoarse cracklesを聴取した。

入院時検査所見（表1）：血液検査で好中球優位の白血球数増加および，CRP 14.3 mg/dLと炎症反応増加を認めた。静脈血液ガス検査でPvCO₂ 55.6 mmHgとCO₂貯留傾向であった。ま

た胸部X線で右上中肺野を中心とした浸潤影を認めた（図1 a-b）。細菌検査では血液培養は陰性であり，痰培養からは緑膿菌を検出した。

入院後経過：前回入院時の痰培養（表2）の結果を基に，緑膿菌をターゲットとしてメロペネムの経静脈投与を開始した。治療開始後に炎症反応の改善を認めたものの，完全に解熱することはなく（図2），また画像検査上も十分な治療効果が得られていないと判断した（図1 c, 図3 a-b）。抗菌薬の経静脈投与だけでは緑膿菌による肺炎を根治させるには至らないと判断し，適応外使用になるがトブラマイシン吸入療法を試みた。使用にあたっては病院医療安全委員会へ申請を行い，また家族に対しては治療の必要性と治療のメリット・デメリットについて説明を行い，文書による同意を得た。トブラマイシン吸入液は嚢胞性線維症に準じた吸入方法（トービィ[®]吸入液 1回300 mgを1日2回，コンプレッサーに接続したPARI LCプラス[®]ネブライザーを使用。人工呼吸器使用中は，吸入の間のみ人工呼吸器を外して気管切開部へネブライザー噴霧）で投与した。治療開始後は解熱，痰の著明な減少及び血液検査で炎症反応の低下を認め，人工呼吸器から終日の離脱が可能になった（図2）。また胸部X線写真の浸潤影の改善を確認した（図1 d-e）。胸部CT検査においても，右上葉の空洞性病変周囲の浸潤影およ

表1. 入院時血液検査

<血算>			<生化学>			<静脈血ガス>		
WBC	27600	/μL	T-Bil	0.1	mg/dL	pH	7.358	
Neutro	80.0	%	AST	23	IU/L	PvCO ₂	55.6	mmHg
Lymph	14.9	%	ALT	27	IU/L	HCO ₃	30.5	mmol/L
Mono	4.2	%	LDH	188	IU/L	BE	4.2	mmol/L
Eosino	0.8	%	TP	8.2	g/dL	乳酸	1.2	mmol/L
Baso	0.1	%	Alb	3.0	g/dL			
Hb	11.2	g/dL	BUN	8	mg/dL			
Plt	27.6	万/μL	Cre	0.15	mg/dL			
			Na	136	mEq/L			
			K	4.3	mEq/L			
			CK	40	U/L			
			CRP	14.3	mg/dL			
			血沈（1時間）	89	mm			
			プロカルシトニン	0.09	ng/mL			

び両側肺の下葉に認められた肺炎像が著明に改善した(図3c-d)。アミノグリコシド系抗菌薬の副作用である急性腎障害はなく、聴性脳幹反応(ABR)検査でも第8脳神経障害を示唆する所見は認めなかった。28日間のトブラマイシン吸入療法を終了し、肺炎の再燃がないことを確認して第80病日に退院した。治療終了後の痰培養からは、依然としてトブラマイシン感受性(MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$)の緑膿菌が検出された。

表2. 喀痰培養結果(前回入院時)

【気管内採痰】 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
抗菌薬	感受性	MIC
PIPC	S	16
TAZ/PIPC	S	16
MEPM	S	2
CAZ	I	16
CFPM	R	≥ 32
SBT/CPZ	I	32
AMK	S	16
GM	S	4
TOB	S	≤ 2
MINO	R	≥ 16
LVFX	S	1

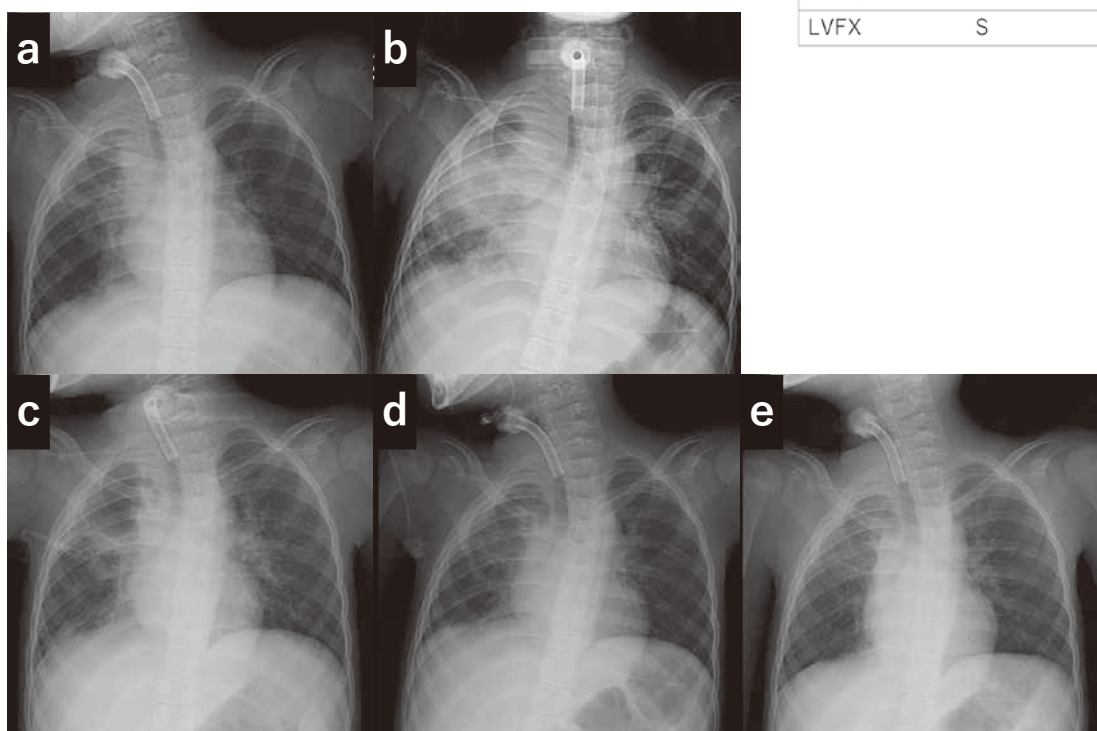


図1. 胸部X線

a. 前回退院時, b. 入院時
c. トブラマイシン吸入前, d. トブラマイシン吸入後, e. 退院前

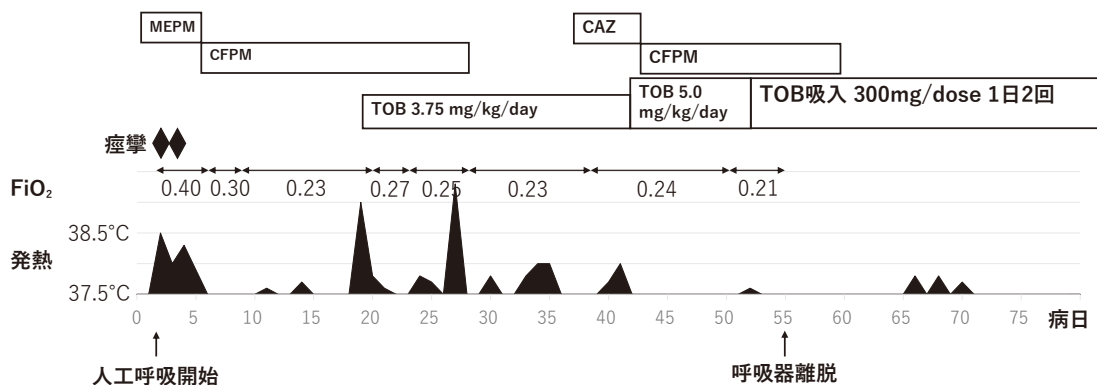


図2. 治療経過

MEPM : meropenem, CFPM : cefepime, CAZ : ceftazidime, TOB : tobramycin

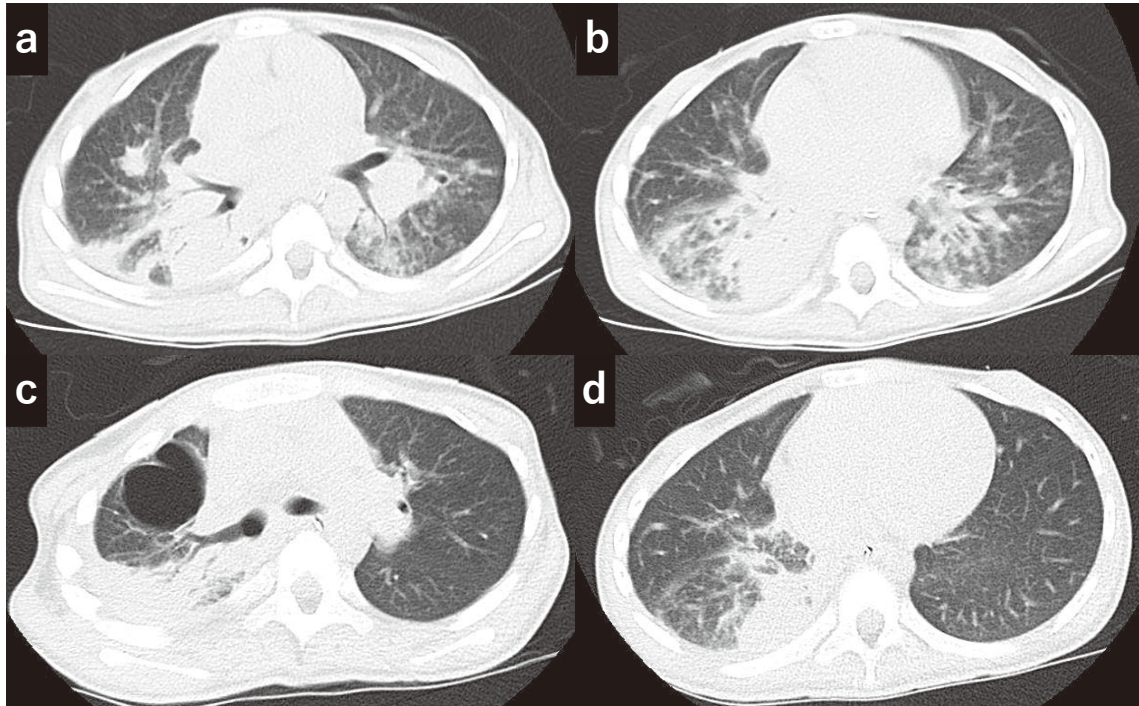


図3. 胸部CT (a, b トブラマイシン吸入前 c, d トブラマイシン吸入治療後)
 a, b 右肺中下葉および、左肺中下葉に新出の浸潤影を認めた。
 c, d 右上葉に嚢胞性変化およびS6の無気肺を認めるが、両肺の浸潤影は改善した。

考 察

今回我々が経験した症例は、緑膿菌による肺炎、肺化膿症を幾度となく繰り返しており、抗菌薬の経静脈投与だけでは治癒に至らせることができなかったが、トブラマイシン吸入療法を追加したことが非常に有効であった。緑膿菌はそのⅢ型毒素分泌機構、Exoenzyme、バイオフィーム形成などの免疫回避機構⁸⁾をもつ細菌である。治療として薬剤感受性試験の結果を参考に抗菌薬の経静脈投与を行うが、しばしば治療は長期化し薬剤耐性が問題になることがある。また、呼吸筋機能低下、側弯、胸郭変形、喀痰の排出困難、寝たきりなどの因子と呼吸器感染症の発生との関連が示唆されているが³⁻⁵⁾、本症例もこれらの因子を複数有する重症心身障害児であり、反復する難治性の下気道感染症の原因となったことが考えられた。誤嚥性肺炎を反復する重症心身障害児に対する根治的治療として、喉頭気管分離術の有用性が報告されており⁹⁾、本症例にも試みられたが、術後も肺炎・肺化膿症を発症した。繰り返す下気道感染症に伴い肺構造のリモデリング（空洞性病変）が存在することが、喉頭気管分離術後の再発の原因

となった可能性がある。

トブラマイシンはアミノグリコシド系抗菌薬であり、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し幅広い抗菌活性を示す。以前は嚢胞性線維症における緑膿菌感染の治療にはトブラマイシンの静脈投与が行われていたが、トブラマイシンが濃度依存性の薬剤である一方で有効域と治療域が近い薬剤であるため、重大な副作用である急性腎障害や第8脳神経障害への注意が必要であった。トービィ[®]吸入液は静注による高い血中濃度を回避し、適切な濃度の抗菌薬を感染部位に直接到達させることで、効率的に殺菌効果を得ることを目的として開発された薬剤であり、我が国では嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に対し、2012年に保険収載された。トブラマイシン吸入療法は薬剤の血中移行が僅かであり、喀痰中の薬物濃度を血清の500倍以上と高濃度にすることができるとされ、その副作用の局限化が期待される¹⁰⁾。また、臨床試験では、喀痰中の緑膿菌コロニー形成単位の有意な減少、呼吸機能が改善、追加の抗菌薬全身投与日数の短縮、平均入院日数の短縮効果が報告されている。

過去にも難治性の緑膿菌性肺炎を反復する重症心身障害児に対して、トブラマイシン吸入療法を行い、肺炎の頻度を減少させた報告がある¹¹⁾。本症例でも嚢胞性線維症における緑膿菌感染の治療に準じたトブラマイシン吸入療法を行い、臨床症状および検査所見の改善が得られた。高濃度のトブラマイシンを直接肺胞へ到着させることで、抗菌薬耐性を獲得、あるいはバイオフィルムを形成した緑膿菌に対しても治療効果を認めたものと考えている。

結 語

難治性の緑膿菌性肺炎を反復する重症心身障害児において、トブラマイシン吸入療法は検討する価値がある治療法である。

本文の要旨は、第77回日本小児神経学会関東地方会（2022年10月）において報告した。また論文掲載について保護者の同意を得た。

文 献

- 1) 高山直樹, 網中真由美, 森那美子, 他: 重症心身障害児(者)施設における呼吸器感染症対策の実態調査. 日環境感染症誌 33: 213-219, 2018.
- 2) 尾上幸子, 幸田徳二, 延時達朗, 他: 重症心身障害者の死亡に関する検討. 脳と発達 48: 407-412, 2016.
- 3) 水野勇司, 高松美紀, 曳野晃子: 重症心身障害児(者)における無気肺の発生要因の検討と気管支鏡による治療の有効性. 脳と発達 36: 304-310, 2004.
- 4) 渡辺 淑, 小俣 卓, 星野 直, 他: 重症心身障害児(者)における肺膿瘍の検討. 脳と発達 49: 322-325, 2017.
- 5) 目片由子: 重症心身障害児(者)における呼吸器感染症とその要因について. 日重障誌 28: 125-128, 2003.
- 6) 右山洋平, 廣佐古進, 山口絵美, 他: トブラマイシン吸入療法で人工呼吸器離脱が可能となった難治性緑膿菌気道感染の1例. 日集中医誌 22: 122-126, 2015.
- 7) Saitsu H, Watanabe M, Akita T, et al.: Impaired neuronal KCC2 function by biallelic SLC12A5 mutations in migrating focal seizures and severe developmental delay. *Sci Rep.* 6: 30072, 2016.
- 8) 嶋田高広, 松村 到: 緑膿菌の免疫回避機構. 日臨免疫会誌 37: 33-41, 2014.
- 9) 梶本まどか, 市山高志, 末永尚子, 他: 喉頭気管分離術を施行した重症心身障害児11例の臨床的検討. 脳と発達 39: 366-370, 2007.
- 10) Geller DE, Konstan MW, Smith J, et al.: Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: pharmacokinetics and safety. *Pediatr Pulmonol.* 42: 307-313, 2007.
- 11) 三宅 進, 杉田真喜雄, 岡崎富男, 他: トブラマイシン吸入療法が有効であった反復性緑膿菌性肺炎の重症心身障害児(者)3例. 日重障誌 41: 121-124, 2016.

Effectiveness of tobramycin inhalation therapy for recurrent pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* in a child with severe disability

Hirotsugu OGURA¹, Hiroshi MATSUMOTO^{1,2}, Yu HASHIMOTO¹, Yuki HOSHINO¹,
Haruna MABUCHI¹, Chihiro NIGAMI¹, Yoshiteru TAMURA¹, Syuichi SUZUKI¹,
Takako ASANO¹ and Kohsuke IMAI¹

J. Natl. Def. Med. Coll. (2023) 48 (3) : 89–94

Abstract: Recurrent lower respiratory tract infections due to *Pseudomonas aeruginosa* are serious problems in children with severe physical and mental disabilities. Here, we report the case of a 9-year-old girl with severe developmental and epileptic encephalopathy (epilepsy of infancy with migrating focal seizures) who had recurrent pneumonia due to *P. aeruginosa* since 4 years of age. When she was 9 years old, suffered acute respiratory failure due to severe pneumonia, leading to surgical intervention with tracheostomy and laryngotracheal separation. However, pneumonia due to *P. aeruginosa* recurred. Intravenous administration of antibiotics did not show sufficient therapeutic effect; thus, tobramycin inhalation therapy was initiated, which exhibited a good clinical treatment course. Tobramycin inhalation therapy is insurance-approved only for treating *P. aeruginosa* pneumonia in patients with cystic fibrosis; however, it may also be effective for the treatment of refractory *P. aeruginosa* pneumonia in children with severe mental and physical disabilities.

Key words: tobramycin inhalation / *Pseudomonas aeruginosa* / children with severe physical and mental disabilities