

原 著

Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare による
肺感染症に対する Minocycline を含む
化学療法 の臨床効果

東村道雄・井上 赳夫・桑原 健

国立療養所中部病院

吉本五 勇

国立高知療養所

中島直 人

国立療養所長崎病院

受付 昭和 55 年 10 月 16 日

CLINICAL EFFECT OF CHEMOTHERAPY INCLUDING MINOCYCLINE
ON LUNG INFECTION DUE TO *MYCOBACTERIUM*
AVIUM-MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE

Michio TSUKAMURA*, Takeo INOUE, Takeshi KUWAHARA,
Kazuo YOSHIMOTO and Naoto NAKAJIMA

(Received for publication October 16, 1980)

Clinical effect of chemotherapy including minocycline on lung infection due to *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* complex was studied in the present study, based on a previous observation by Tsukamura¹⁾ who showed *in vitro* effectiveness of minocycline on this organism.

The Minocycline group consisted of 12 patients (8 male and 4 female) with average age of 63.6 \pm 11.1 years, and the control group of 33 patients (23 male and 10 female) with average age of 57.9 \pm 13.4. The patients had body weight 43.5 kg in average (32 to 51 kg). They showed at least three times excretion of the organism into sputum before and showed two or more excretions of the organism in three months immediately before the beginning of the study. Furthermore, at least one or more excretions showed more than 100 colonies. The minocycline group received chemotherapy with three agents, minocycline (100 mg *per os* daily), enviomyacin (1 g per day, intramuscular, three times weekly), and rifampicin (0.45 g *per os* daily) (8 patients) or the above three plus ethambutol (0.75 g *per os* daily) (4 patients). The control group received administration of three agents among the following: Streptomycin; kanamycin; capreomycin; isoniazid; p-aminosalicylate; rifampicin; ethambutol; pyrazinamide; ethionamide; cycloserine. The control group was obtained retrospectively from patients of the National Chubu Hospital, who were hospitalized in the past three years.

Both groups were observed for six months and followed up by monthly sputum examinations. The results are shown in Fig. 1 and Table 1. Negative conversion was obtained in the minocycline group at a rate of 75% (9/12), and in the control group at a rate of 36% (12/33). No side-effect of mino-

* From the National Chubu Hospital, Obu, Aichi 474 Japan.

cycline was observed throughout the study. From the above finding, it has been considered that chemotherapy including minocycline (minocycline plus enviomyacin plus rifampicin, or minocycline plus enviomyacin plus rifampicin plus ethambutol) is considerably effective for lung infection due to *M. intracellulare*.

緒 言

Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare complex による肺感染症は、非定型抗酸菌症の中で最も頻々みられる疾患であるが、この菌は通常、すべての抗結核剤に耐性を示し、現在のところ、真に有効な治療法は存在しない。最近東村¹⁾は *in vitro* 実験で、minocycline (MC) が *M. intracellulare* の発育を阻止することを見出した (ただし *M. avium* に対しては阻止力を示さない)。MC はすでに他疾患の治療に使用されている薬剤であるので、我々は直ちに MC を用いる本症の治療研究を行なった。本報ではその結果を報告する。

方 法

患者。45名の *M. intracellulare* 肺感染症の患者を観察対象とした。患者は、次の条件を満たすものに限定した。過去に *M. intracellulare* (または *M. avium*) を3回以上喀痰中に排菌し、その排菌中少なくとも1回以上は100集落以上であること²⁾。更に観察開始前の3カ月間に、毎月検痰で少なくとも2回は菌陽性であること。

患者は2群に分ち、12名はMC投与群とし、残りの33名は対照群とした。MC投与は *M. intracellulare* 症との診断が確定した後に開始したので、それまでに何らかの抗結核剤が使用されていたが、MC投与開始をもつて観察開始とした。

MC投与群12名は男8名、女4名であり、平均年齢は63.6±11.1であつた。MC群の化学療法は次のとおりとした。MC (minomycin) 1日100mg内服毎日、Enviomyacin (EVM), 1日1g筋注週3回、Rifampicin (RFP) 1日0.45g内服毎日、Ethambutol (EB) 1日0.75g内服毎日 (ただしEB投与は12名中4名のみ)。

対照群33名は男23名、女10名で、平均年齢は57.9±13.4であつた。対照群は、次の薬剤の3者の組合せを使用した。Streptomycin (SM) 1日1g筋注週2回、Kanamycin (KM) 1日1g筋注週3回、Capreomycin (CPM) 1日1g筋注週3回、RFP 1日0.45g内服毎日、EB 1日0.75gまたは1.0g内服毎日、Ethionamide (TH) 1日0.4g内服毎日、Cycloserine (CS) 1日0.5g内服毎日、Isoniazid (INH) 1日0.3または0.4g内服毎日、Pyrazinamide (PZA) 1日1.5g内服毎日。

抗結核剤およびMCの投与期間は6カ月とし、この間の菌の消長を観察した。

検痰は、朝痰に等量の4% NaOH液を加えて、室温で15分間振盪して液化し、その0.02mlを渦巻白木耳で1%小川培地斜面に塗抹接種した。培地には穴あきゴム栓をかぶせて、37°C 8週間培養した。発育の観察は4週後と8週後に行ない、8週後の成績を最終判定した。発育した集落は既報の方法³⁾で同定し、*M. intracellulare* (または *M. avium*) であることを確かめた。

なお我々は、ここに *M. intracellulare* という表現を使用した。が、*M. avium* と *M. intracellulare* とを厳密に区別したわけではないから、本来ならば *M. avium-M. intracellulare* complex と呼ぶのが正しい。

また、この種の研究では、結核の化学療法の研究で行なわれているように、患者を at random に2群に分け、各群同一の治療を行なつて比較することが望ましいのはいふまでもない。しかしながら本症の患者は比較的被れで、望ましい研究方法を採用するのに充分な数は得られなかつた。したがつて54年10月 (pilot studyの開始は54年8月) に在院した患者で、主治医の了解が得られた症例についてのみMC療法を行なつた (MCの長期投与についての危惧があつたので、在院した本症の患者全部にMCを投与したわけではない)。一方対照群としては、国療中部病院で取り扱つた過去3年間の症例を retrospectively に観察することにした。このため、対照群に使用された抗結核剤の組み合わせは、種々雑多で統一がない。使用された抗結核剤の組み合わせは次のとおりである。RFP・INH・PZA (3例)、SM・INH・EB (3例)、KM・TH・INH、RFP・SM・INH (4例)、SM・TH・CS、RFP・EB・INH (10例)、RFP・EB・PZA、SM・RFP・EB (2例)、CPM・RFP・INH、KM・TH・INH、KM・RFP・EB (2例)、CPM・TH・EB、SM・RFP・EB・INH、SM・PZA・CS、EVM・RFP・TH。したがつて患者を、MC群とその他の群とに分けて、一応の比較を行なうほかはなかつた。

副作用の観察としては、血液像、赤血球数、白血球数、血小板数、Haemoglobin濃度、GOT、GPT、ALP、BUN、尿中蛋白、糖、沈渣を毎月検査した。

(注1) MC投与量としては、はじめ1日200mgが望ましいと考えたが、投与が長期にわたることを考慮して、1日量100mgとした。これには、対象患者の平均体重が43.5kg (32~51kg) であることも考慮した。

(注2) 併用薬剤の一つにEVMを入れた理由は、我々が51名の *M. intracellulare* 症患者の菌株の抗結核剤耐

Table 1. Comparison of Positive Rate of *M. avium-M. intracellulare* Cultures between Minocycline Group and Control Group

	Number of patients	Number of patients who showed positive cultures (%)					
		Time of treatment (months)					
		1	2	3	4	5	6
Minocycline group	12	9 (75)	5 (42)	5 (42)	4 (33)	4 (33)	3 (25)
Control group	33	30 (91)	28 (85)	26 (79)	24 (73)	27 (82)	21 (64)

性度をしらべた結果、8株(16%)が EVM 100 μ g/ml 感性であり、6株(12%)が TH 40 μ g/ml 感性であり、2株(4%)が KM 100 μ g/ml 感性であった。この濃度は1%小川培地で、人型結核菌に対する critical concentrations と考えられる濃度である⁴⁾。また豊原⁵⁾も *M. intracellulare* 11株中3株が EVM に感性であったと言っている。前に KM, TH, CS などに対して、*M. intracellulare* の一部の株が感受性を示すことがあつても、臨床的に必ずしも有効であるとは言えないことを観察した⁶⁾⁷⁾。このような先例をみると、EVM の効果も多くは期待できないと思つたが、さりとて、結核空洞の治療の経験からみて、MC 単独で菌陰性化を期待することも無理であろうと考えて、EVM を併用薬剤として採用した。RFP および EB の併用も同じ意図による。

研究結果

MC 群および対照群の菌消長の経過を表1および図1に示す。結果は、MC 群の方に菌が陰性化するものが多かった。6カ月後の菌陰転率をみると、MC 群75%(9/12)、対照群36%(12/33)であつた。空洞が消失したものは、両群ともになかつた。

副作用については、両群ともに特記すべきものを認めなかつた。

考 察

観察結果からみれば、MC 群の方が対照群よりも菌陰転例が多く、一応 MC 群の治療方式が、主治医まかせの雑多な治療方式よりも勝つているように思われる。

しかし、この研究には方法の項で若干ふれたように、いくつかの問題点がある。まず、第1の難点は、対照群の治療方式が一定でないことである。第2の問題点は、本症の経過中にみられる「自然寛解」かと思われる菌陰性化をどう評価するかということである(この菌陰性化を抗結核剤の効果と結びつける研究者もいる)。

また MC 群12名の治療方式も均一ではない。12名中8名は MC・EVM・RFP の3者併用で、4名は MC・EVM・RFP・EB の4者併用である。MC 群12名中9名

が6カ月に菌が陰性化した。この中に4者併用の4名全部が入つた。しかし、ここに示したとき少数例では、EB の有無による差とは、直ちに考えるべきではなからう。

本報の観察で、対照群にも36%の菌陰性化がみられた。このように、不特定の抗結核剤投与によつても菌の陰性化が起こることは、下出⁸⁾、東村ら⁶⁾⁷⁾によつて、症例の20~30%に起こると報告されている。東村ら⁶⁾⁷⁾は、*M. intracellulare* がほとんど全部の抗結核剤に耐性を示すことから考えて、この菌陰性化は主として自然寛解によるものと考えた。しかし一方では、抗結核剤の作用が多少とも関与しているとも考えるものもある^{9)~13)}。喜多¹⁰⁾

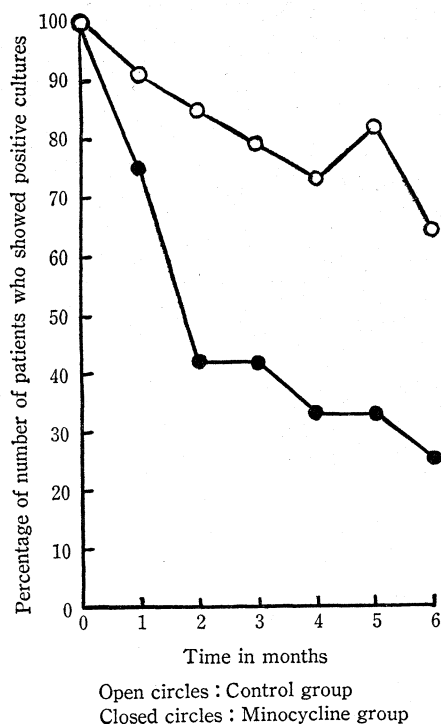


Fig. 1. Comparison of the rate of positive cultures between the minocycline group, 12 patients (closed circles), and the control group, 33 patients (open circles).

は KM, EB, RFP を含む治療では、菌陰転が起りやすいと述べ、田村ら¹¹⁾は KM, TH, EB が、Dutt & Stead¹²⁾は TH, EB, CS が多少とも有効であると思われるという。しかし、これらの研究も効果証明の点で決して充分とはいえない。また現在の抗結核剤の組み合わせで *M. intracellulare* 症を治癒させうると言える人はいないであろう。一方我々として、抗結核剤が本症に無効であると断言はできないと思つている。しかし我々の経験の実感からすれば、極めて微力であるといわざるをえない。有効といわれる抗結核剤の組み合わせで、不特定の組み合わせでも起こる30%の菌陰転率を上回る成績を得たという報告は皆無であるのも事実である。

本報の MC 群の治療では、多少とも対照群の菌陰転率を上回る成績が得られた。しかし MC 群の症例が少ないだけに、患者自体の背景因子が等しいかどうかの不安が残る。事実、本症には極めて難治の症例と、比較的早期に自然治癒する症例があるように思われる。東村¹⁴⁾¹⁵⁾は3カ月以内に菌が陰性化し、6カ月以内に空洞が消失する症例があると報告し、これを「一過性感染症」と呼んでいる。実は本研究は、MC 群14例で開始したのであるが、2例が3カ月以内に菌が消失し、6カ月以内に空洞が消失したので、この2例は「一過性感染症」であつたと考えて、観察対象から除外した。これに応じて、対照群に含まれていた「一過性感染症」と思われる症例2例も観察対象から除いた。先の成績に空洞消失例がないのはこのためである。症例が多ければ、「一過性感染症」と思われる症例をも含めて at random に2群に分割すべきであろう。

一概に *M. intracellulare* 症と言つても長期間排菌が止まらず、硬化性病巣中の空洞を示す型は、極めて難治であろうということが、我々の実感から想像される。このような症例を含めば、治療成績も当然悪くなるであろうから、対象患者の背景因子をできるだけ揃えることが将来の研究には必要と思われる。

本報の研究で、MC 群では菌陰転率が高いことが観察されたが、MC 群では MC の他に EVM と RFP、一部の症例にはこの他に EB も使用されている。一体何が有効であつたろうか。まず EVM, RFP, EB であるが、MC 群の12例ではいずれも EVM 100 μ g/ml, RFP 50 μ g/ml, EB 5 μ g/ml に耐性(1% 小川培地)で、この成績からは特に有効であるとは思われない。MC については、国療中部病院の症例9例について感受性を測定したが、8例は 5 μ g/ml 感性、1例は 10 μ g/ml 感性であつた(1% 小川培地)。こうしてみると、MC の作用が最も期待できそうであるが、MC 単独で、しかも1日100mg の投与量で菌が陰性化するのであろうか。こうしてみると、極めて微力であるが無効ではない EVM, RFP, EB などの併用も、多少とも手助けとなつたのであろうか。

すなわち喜多¹⁰⁾、久世ら¹³⁾の言う「重なり効果」があつたのであろうか。*M. intracellulare* 症に対する抗結核剤の効果は、多剤耐性結核菌に対する抗結核剤の効果に似ているのかもしれない。かつて東村¹⁶⁾¹⁷⁾は次のごとく述べたことがある。「耐性になつた薬剤は、菌を陰性化させることはできない。この点では耐性薬剤は無効である。しかし疾病を悪化させないという消極的な役割では有効と思われる」と。多剤耐性結核にも耐性薬剤併用がある程度有効と思われた。

結論として、本報の研究は不完全なものである。しかし *M. intracellulare* 症の治療に、従来の抗結核剤だけによる治療が無効と言いきれないまでも、はなはだ希望の少ないものであることは事実である。MC の使用は、そのような暗闇の中における一つの小さい光(はなはだ弱いものではあるが)であるゆえ、一応の経過報告をしておくのも無意味ではないと考えて本稿を草した次第である。最後に MC に関する我々の実感を述べる。それは本症の治療につながるほど強力な薬剤とは思われないが、在来の抗結核剤よりは、わずかにましな手応えがある薬のように思われる。

(追加) *M. avium*-*M. intracellulare* complex で、*M. avium* 43株中30株が MC 10 μ g/ml 耐性であつた。一方 *M. intracellulare* 300株の中に、MC 10 μ g/ml 耐性のものはなかつた(1% 小川培地使用、被検株1白金耳接種)。

結 論

Minocycline と EVM・RFP または EVM・RFP・EB を併用した *M. intracellulare* 症の患者12名中9名が6カ月後に菌陰性を示した。一方、従来の抗結核剤の組み合わせを使用した33名の対照群では12名が菌陰性を示した。*M. intracellulare* 症に対して、minocycline を含む併用療法は、多少とも有効であるように思われた。なお1日100mg の minocycline の6カ月の内服は、特記すべき副作用を示さなかつた。

文 献

- 1) Tsukamura, M.: *In vitro* antimycobacterial action of minocycline, *Tubercle*, 61: 37, 1980.
- 2) 東村道雄: 非定型抗酸菌による肺疾患の診断基準案, *結核*, 53: 367, 1978.
- 3) Tsukamura, M.: Identification of mycobacteria. A publication of the National Chubu Chest Hospital, Obu, Aichi, Japan, p. 1-75, 1975.
- 4) 東村道雄他: 肺結核化学療法時における結核菌の tuberactinomycin-N, viomycin, capreomycin および lividomycin 耐性の境界値——化学療法実施時にみられる TUM-N, VM, CPM, LVM および KM に関する交叉耐性, *結核*, 50: 123, 1975.
- 5) 豊原希一: Enviomycin (tuberactinomycin) の非定型抗酸菌に対する抗菌力。その1. 試験管内抗菌力,

- 結核, 53: 255, 1978.
- 6) 東村道雄他: *Mycobacterium intracellulare* による肺感染症の臨床像, 結核, 49: 139, 1974.
 - 7) 東村道雄他: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex による肺感染症の臨床像, 結核, 51: 41, 1976.
 - 8) 下出久雄: 非定型抗酸菌症の諸問題, 日本胸部臨床, 32: 711, 1973.
 - 9) Davidson, P. T.: Treatment and long-term follow-up of patients with atypical mycobacterial infections. Bulletin of Int. Union against Tuberc., 51: 257, 1976.
 - 10) 喜多舒彦: 非定型抗酸菌症の化学療法——特に *M. intracellulare* 症を中心として, 結核, 54: 543, 1979.
 - 11) 田村昌敏他: *Mycobacterium intracellulare* 症に対する化学療法, 結核, 54: 75, 1979.
 - 12) Dutt, A. K. and Stead, W. W.: Long-term results of medical treatment in *Mycobacterium intracellulare* infection, Amer. J. Med., 67: 449, 1979.
 - 13) 久世文幸他: 実験的非定型抗酸菌症に関する研究. 2. *Mycobacterium intracellulare* (米国株) 感染マウスに対する抗結核薬の併用効果——経尾静脈感染の成績, 結核, 54: 453, 1979.
 - 14) 東村道雄: 短期間で軽快した *Mycobacterium intracellulare* による肺感染症について, 結核, 51: 35, 1976.
 - 15) 東村道雄: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex による「いわゆる一過性肺感染症」について, 結核, 53: 569, 1978.
 - 16) 東村道雄: 細菌学的立場からみた重症肺結核の成立とその治療, 結核研究の進歩, 27: 185, 1959.
 - 17) 東村道雄: 結核菌の薬剤耐性に対する考え方の再検討, 日本胸部臨床, 21: 370, 1962.