

原 著

Sulfadimethoxine, Minocycline および Kitasamycin
の併用による *Mycobacterium avium*-*M. intracellulare* Complex 肺感染症の治療

東 村 道 雄

国立療養所中部病院

受付 昭和 58 年 9 月 8 日

CHEMOTHERAPY OF LUNG DISEASE DUE TO *MYCOBACTERIUM AVIUM*-
MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE COMPLEX BY A COMBINATION OF
SULFADIMETHOXINE, MINOCYCLINE AND KITASAMYCIN

Michio TSUKAMURA *

(Received for publication September 8, 1983)

Ten patients with lung disease due to *Mycobacterium avium* - *M. intracellulare* complex were treated by a combination of sulfadimethoxine, minocycline and kitasamycin for 8 to 15 months, and seven showed negative conversion of sputum cultures. On the other hand, only six of 43 patients treated with various combinations of antituberculous drugs showed negative conversion. There was a statistically significant difference between these two groups ($P < 0.005$). The doses used in a new regimen were as follows: Sulfadimethoxine, 1 g daily; minocycline, 100 mg daily; kitasamycin, 600 mg (or 1200 mg) daily. These drugs were given to patients as single dose (*per os*). For initial three months of treatment, 1200 mg of kitasamycin were given daily at three times, each time 400 mg. No significant side effect was observed in the patients who received the new regimen, except for one patient showed decrease of the white blood cell count ($7000/\text{mm}^3$ to $4000/\text{mm}^3$) after administration for 13 months. Two patients who received the new regimen showed also disappearance or marked decrease in size of cavities.

Keywords: *Mycobacterium avium* - *M. intracellulare* complex, Lung disease, Combined chemotherapy, Sulfadimethoxine, Minocycline, Kitasamycin

キーワード: *M. avium*-*M. intracellulare* complex, 肺疾患, 併用療法, サルファジメトキシン, ミノサイクリン, キタサマイシン

緒 言

Mycobacterium avium-*Mycobacterium intracel-*

lulare complex (*M. avium* complex) による肺感染症の治療には、現在のところ、主として抗結核剤の併用療法が行なわれるのが一般的である。その治療効果に

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

ついて、Davidson¹⁾、Dutt and Stead²⁾はかなりの効果があるものと考え、我国の喜多³⁾もある程度の効果を認めている。しかし、一方、*M. avium* complex が殆んどすべての抗結核剤に対して試験管内で耐性を示す点からみられるごとく、結核に対する抗結核剤の臨床効果のような決定的な治療効果を示さないことも動かしがたい事実である。上記の効果ありとする報告でも、対照群は設定されてなく、果して「自然治癒」以上の菌陰転率が得られるのかどうか明らかでない^{4)~7)}。特に本症の「二次感染型」⁸⁾に対して抗結核剤による治療効果が殆んどみられないことは否定しがたい⁸⁾。以上の現状に鑑み、抗結核剤以外の有効な薬剤の発見とその実用化が望まれる次第である。我々は先に Minocycline⁹⁾ および Sulfadimethoxine と Kitasamycin¹⁰⁾ の *in vitro* 有効性を観察したので、これを臨床に応用し、その結果をここに報告する。

方 法

国立療養所中部病院に8ヵ月以上入院観察した *M. avium* complex 肺感染症の患者を研究観察の対象とした。*M. avium* complex による肺感染症の診断基準は既報¹¹⁾によった。本研究で実際に用いた基準は次のごとくである。

- 1) 一次感染型⁸⁾。学研分類で Ka または Kb (非硬化壁空洞—新鮮空洞) に相当する空洞が存在する場合は、月例検痰により6ヵ月以内に3回以上培養陽性。
- 2) 二次感染型⁸⁾。学研分類で Kx または Ky (硬化壁空洞または硬化集中空洞) に相当する空洞が存在する場合は、月例検痰により6ヵ月以内に3回以上培養陽性、且つ、少なくとも1回以上は集落数100以上。

以上の基準は、「一次感染型」についての東村診断基準案¹¹⁾より厳しくなっている。これは以下に述べるごとく、「一過性感染型」および「早期陰転型」⁸⁾を研究対象から除外したためである。先に報告したごとく⁸⁾、非定型抗酸菌症の中の約20%は抗結核剤2~3剤の投与で菌が陰性化する。したがって、新しい化学療法の効果を検討するには、これらの症例を除外した方がよいと思われた。したがって、入院後3ヵ月以内に菌が陰性化した症例は研究対象としなかった。(注：この時期は、感染菌の同定ができないので、肺結核として治療される時期でもある。)

本研究の観察対象とした患者数は合計53名で、その中で10名には新しい regimen の治療を行ない、残りの43名は対照とした。

対照の43名は入院期間8ヵ月以上の本症患者とし、抗結核剤の3者併用で治療された。使用された regimens は次のごとくである。(1) RFP・EB・INH；(2) RFP・SM・INH；(3) RFP・EB・SM (RFP=Rifampicin, 1日0.45g 毎日；EB=Ethambutol, 1日0.75g または1.0g 毎

日；INH=Isoniazid, 1日0.2~0.4g 毎日；SM=Streptomycin, 1日1g 筋注週2回または毎日)。ただし、例外的に3例は RFP・INH で治療された。以上は第1回の6ヵ月間の使用 regimen であるが、第2回以降には上記(1)~(3)の他に、(4) KM・TH・EB・INH；(5) EVM・RFP・EB・INH；(6) KM・EB・INH；(7) SM・RFP・EB・INH；(8) CPM・TH・EB；(9) KM・PAS・EB；(10) KM・RFP など使用された (KM=Kanamycin, 1日1g 筋注、週3日；TH=Ethionamide, 1日0.5g 毎日；PAS=P-Aminosalicylate, 1日7.5g 毎日；CPM=Capreomycin, 1日1g 週3日筋注；EVM=Enviomycin, 1日1g 週3日または毎日筋注)。

中部病院で過去10年間に8ヵ月以上入院観察した本症の症例数は77例で、その中の24例(31%)が3ヵ月以内に抗結核剤の投与で菌が陰転していたので、残りの43例が対照群となった。この43例の平均体重は51.2±11.3kg(平均値±標準偏差)、男女別は男31、女12、男の平均年齢は57.1±11.4、女の平均年齢は59.8±19.2であった。X線像の分類では、20例が「一次感染型」に、23例が「二次感染型」に属した。

一方、新 regimen 使用群は10例で、男6例、女4例であった。平均年齢は、男66.3±6.6、女62.3±13.6であった。X線像の型別は「一次感染型」5例、「二次感染型」5例であった。この群に使用された regimen は次のとおりである。Sulfadimethoxine (=SX；中外製薬、東京；商品名 Sulxin；1日1g 毎日)；Minocycline (=MC；日本レダリー、東京；商品名 Minomycin；1日100mg 毎日)；Kitasamycin (=LM；東洋醸造、静岡；商品名 Leucomycin；1日600mg—1,200mg 毎日)。LM は最初の3ヵ月間原則として1日1,200mg を分3して毎日経口投与し、以後は1日600mg 1回投与とした。上記の SX・MC・LM は朝食後1回に投与した(1日1回に全量投与)。なお、10例中病歴が10年以上の症例(10年以上抗酸菌の排菌が持続的または間欠的に続いていた症例)には、上記の SX・MC・LM の上に更に RFP 1日0.3g 毎日、EB 1日0.5g 毎日の一方または両方を追加投与した(表1)。

抗酸菌の検査法。喀痰中の抗酸菌の検査は、入院第1月は毎日3~7日間行ない、第2月からは月1回毎月行なった。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 を渦巻白金耳で "Tween 卵培地"¹²⁾ に塗抹接種した¹³⁾。培地は37℃に8週培養した。発育した集落について Ziehl-Neelsen 染色法で抗酸菌であることを確かめ、PNB 培地¹⁴⁾ で screening を行ない、PNB 培地発育陽性の菌については、既報¹⁵⁾の方法で菌種同定を行なった。

分離した *M. avium* complex の SX, MC, LM に対する感受性検査は1%小川培地を用い、"actual

count法¹⁶⁾で測定した。判定は37°C 4週後に行なった。使用した薬剤濃度は、次のごとくである。対照培地(薬剤なし)の他にSX10, 5, 2.5, MC20, 10, 5, LM20, 10 μ g/ml。菌液は湿菌量10mg/mlの菌液を作り、原液と10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷の4種の液を渦巻白金耳で0.02mlずつ接種した。“actual count”の集落数は10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷のいずれかで得られた。

菌陰性化の判定規準。M. avium complex 症では、いわゆる「一過性感染症」型⁶⁾の場合を除いて容易には空洞の消失がみられないので、化学療法の効果の判定は主として菌の陰性化に頼る結果となった。菌の陰性

化の判定規準としては、暫定措置として、「観察期間の後期4ヵ月以上の間、連続して培養陰性」であることと定義した。

成 績

菌陰性化率

表1に示すように、10例中7例に菌の陰性化が認められた。一方、対照群43例では、同じ判定基準を適用すると、43例中6例のみに菌陰性化がみられた。新 regimen 使用群と対照群では、平均年齢、「一次感染型」と「二次感染型」の比率について大差がないので、背

Table 1. Course of Sputum Conversion in Patients Treated with Combined Chemotherapy, Sulfadimethoxine, Minocycline and Kitasamycin

Case no.	Age	Sex	Body weight kg	X-ray feature*	Sputum culture**												Drugs additionally used***	
					Month													
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
1 K.K.	72	M	35	II	+	+	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2 E.I.	62	M	36	I	+	+	+	-	-	+	-	-	3	15	+	6	RFP 0.3g+EB 0.5g	
3 T.S.	61	M	53	I	+	+	+	-	-	-	-	-						
4 S.C.	69	M	43	II	+	++	+	15	+	+	+	-	+	+	-	-	RFP 0.3g+EB 0.5g	
5 M.Y.	59	M	36	II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	RFP 0.3g	
6 I.N.	66	F	48	I	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
7 M.Y.	47	F	66	I	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
8 Y.S.	57	F	45	I	+	-	4	+	-	-	-	-						
9 T.N.	79	F	36	II	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	RFP 0.45g	
10 F.K.	75	M	39	II	+	-	2	-	9	-	-	-	-	-	-	-	RFP 0.45g	

* I, Primary infection-type; II, secondary infection-type (Tsukamura, 1975).
 ** Number of colonies which grew on the isolation medium. +, more than 100, discrete colonies; ++, partially confluent growth.
 *** The patients who had the disease for more than 10 years, except for the case 1, were treated adding one or two antituberculous agents.

Table 2. Comparison of Sputum Conversion-Rate between the Patients Who Were Treated by Combined Chemotherapy with Sulfadimethoxine, Minocycline and Kitasamycin (SMK-group) and the Patients Who Were Treated by a Combined Chemotherapy of Antituberculous Agents (AntiTB-group)

Group	Number of patients		
	Sputum conversion was not obtained	Sputum conversion occurred	Total
SMK-group	3	7	10
AntiTB-group	37	6	43

Difference of the sputum conversion-rate between two groups is statistically significant by the χ^2 -test ($p < 0.005$).

景因子が近似しているとみなして統計学的比較 (χ^2 -test)を行なってみると、 $P < 0.005$ で新治療群の方が菌陰性化率が高かった(表2)。即ち、新 regimenの方が抗結核剤の無作為な3者併用(これらは少なくともはじめの6ヵ月は患者を肺結核と考えて使用されたものである)よりも有効であると思われる。

X線像

菌の陰性化が10例中7例でみられたにもかかわらず、X線像の著明改善は2例のみにみられた。したがって、大部分が、いわゆる「開放治癒」の形を取った。X線像改善の2例については次に簡単に説明する。対照群に空洞の消失はなかった。

症例3. T. S., 61歳男。会社経営者(溶接35年)。

1970年6月、左肺上葉に中等大空洞を生じ、中部病院に入院、SM・INH・PASを投与された。この時、結核菌陽性。菌陰性化し、空洞も消失したため1971年9月退院。以後、外来に通院、INH・SF、INH・PASを投与されていたが、1973年2月左上葉に再び小空洞を生じ、1973年11月には中空洞(ka₂)となった。以後INH・EB、RFP・EB、RFP・EB・INH、RFP・INHを投与されて1978年に至った。この間、患者は外来通院が不規則で、検痰は4年間に25回しか行ないえなかったが、すべて塗抹培養陰性であった。1978年4月にはじめて培養(+) (100集落以上)で *M. avium* complex を排菌した。通院は不規則で1978—1979年に6回検痰、上記以外すべて塗抹培養ともに陰性。1980年に4回検痰して2回培養陽性(集落数100以上)。1981年に3回検痰して2回培養陽性(1集落と+=100集落以上)、1982年に3回検痰して2回塗抹陽性(Gaffky III号2回)、培養3回とも陽性(+=100集落以上3回)。1983年1月5日38°C発熱、痰、咳を訴えて入院。体重60kg、身長167cm。1月入院時の検痰は塗抹Gaffky-, II, V, IV, V、培養は5集落、+, +, +, +。以上の排菌は1978年以降すべて *M. avium* complex と同定された。入院時左上葉に薄壁大空洞があり、少量の空洞周囲浸潤と右上葉の撒布巣を認めた。入院後1ヵ月して(本例は外来で診断が確定していたので)、SX・MC・LM療法を開始した。排菌は2月、3月陽性(+)であったが、4月から塗抹培養ともに陰性化した。空洞は4月のX線像で偏平化し、7月のX線像で消失した。なお、本例は入院時、軽い黄疸があり、GOT455、GPT355、ALP9であったが2月にGOT24、GPT27、ALP6.4となったので2月からSX・MC・LM療法を開始した。

症例4. S. C., 69歳男、漁業。

1979年5月に入院。身長165cm、体重45kg。入院当初から *M. avium* complex が毎月陽性(100集落以上)で塗抹も陽性であった。入院から5ヵ月間SM・RFP・INHの治療を受けたが、排菌が *M. avium* complex と判明したので、1979年9月20日からEVM・RFP・EB・

MCの4者併用とした。この治療開始後、咳、痰が減少し、血沈も1時間値70→42mmであったのが9→18mmとなり、1980年2月から培養も陰性となった。しかし、3ヵ月後には5集落が出現し、以後2~12集落の排菌となった。1980年11月から治療法をINH・EBとしたところ、排菌が増加し100集落以上(記号+)、Gaffky III—VI号となった。本人の都合で1981年4月退院した。X線像は左上葉に硬化傾向のない大空洞と週辺浸潤像であった。大空洞は退院時やや縮小し、中空洞2ヶの「ひょうたん型」の連なりとなった。

この患者は、1982年7月15日再入院したので直ちにSX・MC・LM療法を行なった。LMははじめ3ヵ月(7月~9月)1,200mg、分3毎日、以後(10月以降)600mgを1回に毎日投与した。1983年1月からはRFP0.3g、EB0.5gを併用した。空洞像は左肺の巨大空洞と右上葉の浸潤乾酪巣を示していた。この患者の排菌経過は表1の症例4に示すとおりで1982年7月から1983年4月まで陽性であるが、5月から陰性化している。(注:本患者は前回入院で診断確定していたので、入院時の7月から治療を開始し、その成績を表に示した。また、この患者は病歴が10年に満たないが、病変が広汎なのでRFPとEBを併用した。)判定では菌陰性化しない方に入れたが、5、6、7月と3ヵ月陰性で、次に示すX線像の経過から多分陰性化したものと考えてよきそうである。この患者のX線像は著明に好転し、1983年1月には右上葉の浸潤乾酪巣が殆んど消失し、1983年7月には左上葉の大空洞が径2cm弱まで著明に縮小し、空洞周囲の浸潤乾酪巣も殆んど消失した。

副作用

現在の投与期間は8ヵ月~15ヵ月で、その間、GOT、GPT、ALPなどの肝機能、血液像、赤血球数、白血球数、血小板数、尿所見(蛋白、糖、沈渣)に異常所見を認めない。また、患者の自覚症状の変化により治療を中止した例はない。唯一の例外は、症例4で投与13ヵ月で白血球数が7,000/mm³から4,000/mm²に減少したのでSXの投与を中止した。

M. avium complexのSX、MC、LMに対する感受性。

治療開始前のSX、MC、LMに対する感受性試験は6例でのみ行なった。菌陰性化が全くみられなかった2例(症例2と症例5)の菌はSX10 μ g/ml、MC20 μ g/ml、LM20 μ g/mlに耐性であった。菌陰性化が起こった4例(症例1、3、6、7)の菌はSX5 μ g/mlとMC10 μ g/mlに感性であった。また、症例1と6の菌はLM10または20 μ g/mlにも感性であった。即ち、感受性と薬剤効果の間に関係があると思われた。

考 察

M. avium complex 感染症の中には、いわゆる「一

過性感染症⁶⁾と呼ばれる病型がある。これらの患者は、入院後3ヵ月以内に——肺結核として治療している間に——菌の陰性化が起こり、次いで空洞も消失してしまう。換言すれば、排菌は入院後1~2ヵ月のみ陽性で、後は陰性となる。また、「early conversion」⁶⁾の型のもは、早期に菌が消失するが、空洞は残存する。これらの型を除くと、大抵の者は容易に菌が陰転しない。本報で治療の対照としたのは、上記の「一過性感染症」と「early conversion型」を除いた患者であるから、対照群(抗結核剤治療群)にみられるように菌の陰性化率が低いのが通常である——本報の場合、 $(6/43) \times 100\% = 14\%$ 。これに対して、新regimen群では $(7/10) \times 100\% = 70\%$ の菌陰性化率が得られた。新regimen群は、まだ10例の少数例であるゆえ、この陰性化率を直ちに信じるわけにはいかないが、対照群との間の統計学的有意差にみられるように、少なくとも抗結核剤3者併用よりも有効と思われる。抗結核剤の多剤併用については経験例が少ないので論評は避けるが、3者併用を越えて特に有効とまで思われないうい感触を持っている。少なくとも、本報で示した治療法は抗結核剤以外の薬剤の併用療法をはじめて臨床に移した新しい方法であるので、他の研究者による向後の御検討を得たいと思う次第である。

結 論

10例の *Mycobacterium avium* - *M. intracellulare* complex による肺感染症の患者に、Sulfadimethoxine 1日1g毎日、Minocycline 1日100mg毎日、Kitsamycin 1日600mg(最初の3ヵ月は1日1,200mg)毎日を経口投与した。投与期間は8~15ヵ月。一部の患者にはRFPおよびEBを併用した。この治療法により、10例中7例の患者に菌の陰性化が起こった。2例では空洞の著明縮小または消失がみられた。著明な副作用はみられなかったが、1例で投与13ヵ月後に白血球数の減少が起こった。一方、抗結核剤で治療した対照群では、43例中6例のみに菌の陰性化がみられた。

文 献

- 1) Davidson, P. T. : Treatment and long-term follow-up of patients with atypical mycobacterial infections, Bull Int Un against Tuberc, 51 : 257-261, 1976.
- 2) Dutt, A. K. and Stead, W. W. : Long-term results of medical treatment in *Mycobacterium intracellulare* infection, Am J Med, 67 : 449-453, 1979.

- 3) 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 : 543-546, 1979.
- 4) 東村道雄・下出久雄・瀬川二郎他 : *Mycobacterium intracellulare* による肺感染症の臨床像, 結核, 49 : 139-145, 1974.
- 5) 東村道雄・下出久雄・喜多舒彦他 : *Mycobacterium avium*-*intracellulare* complex による肺感染症の臨床像, 結核, 51 : 41-46, 1976.
- 6) 東村道雄他 : *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* complex による「一過性感染症」について, 結核, 56 : 309-317, 1981.
- 7) Rosenzweig, D. Y. : Pulmonary mycobacterial infections due to *Mycobacterium intracellulare*-*avium* complex. Clinical features and course in 100 consecutive cases, Chest, 75 : 115-119, 1979.
- 8) 東村道雄 : *Mycobacterium intracellulare* 肺感染症のX線像(一次感染と二次感染), 結核, 50 : 17-30, 1975.
- 9) Tsukamura, M. : *In vitro* antimycobacterial activity of minocycline, Tubercle, 61 : 37-38, 1980.
- 10) 東村道雄 : Sulfadimethoxine と Kitasamycin の *Mycobacterium avium*-*M. intracellulare* complex にたいする発育阻止作用, 結核, 58 : 247-250, 1983.
- 11) 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 : 367-376, 1978.
- 12) Tsukamura, M., Toyama, H. and Fukaya, Y. : "Tween egg medium" for isolating mycobacteria from sputum specimens, Microbiol, Immunol, 23 : 833-838, 1979.
- 13) 東村道雄・外山春雄・深谷勇二 : 喀痰から抗酸菌を分離するための渦巻白金耳接種法についての知見補遺, 医療, 33 : 509-513, 1979.
- 14) Tsukamura, M. and Tsukamura, S. : Differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis* by p-nitrobenzoic acid susceptibility. Tubercle, 45 : 64-65, 1964.
- 15) Tsukamura, M. : Identification of mycobacteria, p. 1-75, The National Chubu Hospital, Obu, Aichi, Japan 474, 1975.
- 16) Tsukamura, M. : 'Actual count' method for the resistance test of tubercle bacilli, Japan J Tuberc, 12 : 46-54, 1964.