

原 著

*Mycobacterium avium* Complex 肺感染症に対する抗結核剤の  
治療効果 (初回治療の治療効果)

束 村 道 雄 ・ 一 山 智 ・ 宮 地 卓 也

国立療養所中部病院内科

受付 昭和 62 年 3 月 12 日

COMPARISON OF THERAPEUTIC REGIMENS WITH ANTITUBERCULOSIS AGENTS  
IN INITIAL TREATMENT OF LUNG INFECTION CAUSED BY  
*MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX

Michio TSUKAMURA \*, Satoshi ICHIYAMA, and Takuya MIYACHI

(Received for publication March 12, 1987)

Of more than 200 patients with lung disease due to *Mycobacterium avium* complex treated in this hospital in a period of 20 years, 124 patients with the following background factors were the subjects of observation : (1) previously untreated by antituberculosis agents ; (2) the period of observation more than 9 months ; (3) patients with new cavitory lesion in the roentgenographic picture ; (4) the extent of disease not more than two lobes ; (5) twice or more isolations of the *M. avium* complex from sputum specimens by monthly sputa examination. Negative conversion of sputum culture was defined as continuous negative cultures for a period of six months or more by monthly sputa examination. The negative conversion rate in each regimen used initially for treatment was compared by the  $\chi^2$ -test. Regarding the patients treated by INH alone or INH+PAS (+PZA) as the control group, the patients who were treated by the regimens RFP+INH+SM or RFP+INH+EVM, showed a statistically significantly higher negative conversion rate. The patients who were treated by other regimens, including the regimen RFP+INH+EB, did not show such a significant difference. In conclusion, the first retrospective study of the treatment of *M. avium* complex disease revealed that combined regimens RFP+SM or RFP+EVM were really effective in the treatment of this disease.

**Key words** : Lung infection caused by *Mycobacterium avium* complex, antituberculosis agents, initial chemotherapeutic effect

**キーワードズ** : *Mycobacterium avium* complex 肺感染症, 抗結核剤, 初回治療の効果

## 緒 言

我が国における活動性肺結核の発生率は、1971年に

人口 10 万対 133.1 であったが、1985 年には人口 10 万対 44.0 に低下した。これに対して、肺非定型抗酸菌症の発生率は、1971 年以来、人口 10 万対 1 ~ 2 で殆ど横

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

這いであったが、1984年及び1985年には人口10万対2を越えて微増の傾向を示している<sup>1)</sup>。即ち、肺非定型抗酸菌症の重要性は、相対的に増加しつつある。これら肺非定型抗酸菌症の患者の診断には、抗酸菌の培養及び同定が必要で、このためには通常3~4カ月の期間が必要である。従って、この期間は、肺結核として治療されるのが普通である。

肺結核の治療では、初回治療の成功不成功が患者の運命を決定することは周知のとおりであるが、最近、Ahn et al.<sup>2)</sup>は、*Mycobacterium avium* complex 肺感染症の治療においても、初回治療が重要で、初回治療で排菌を止めることに失敗すれば、以後の治療がはなはだ困難になることを強調している。我々の経験でも、最初の6カ月に排菌が止まらない場合には、以後、半永久的に排菌が続くことが多い<sup>3)4)</sup>。従って、*M. avium* complex 肺感染症の場合でも、初回治療の成否が、患者の運命に深く関係していることが考えられる。そこで、本報では、*M. avium* complex 症の初回治療に使用された治療方式 (chemotherapeutic regimen) と培養陰性化率の関係を調べてみた。

## 研究方法

### 1. 患者

過去20年間に国療中部病院に入院治療した *M. avium* complex 肺感染症の患者200余名の中から、次の条件に合致するものを選んで調査の対象とした。1) 入院前に抗結核剤で治療されることがない患者。2) 入院観察期間が6カ月以上で、外来を含め少なくとも9カ月以上排菌の経験を観察できた患者。3) X線像で、浸潤乾酪巣を伴う空洞像を示すか、または、硬化傾向のない薄壁または厚壁空洞を示す患者。そして、病巣の拡がりか2葉を超さない患者。従って、学研分類で、基礎病変がA<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>, A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>で、空洞型がKa, KbまたはKcの患者。4) 入院当初の3カ月間に、月例検痰で、2回以上 *M. avium* complex の培養が陽性であった患者。

### 2. 抗結核剤による化学療法

入院の時点では、*M. avium* complex 症か肺結核症か不明であったので、患者は、いずれも肺結核として治療された。治療形式は表に示すが、各抗結核剤の投与方法は、次のごとくであった。最初の治療方式の投与期間は6カ月。Rifampicin (RFP), 1日0.45g 毎日; Isoniazid (INH), 1日0.2g (1日1回) 毎日または1日0.4g (分2) 毎日; Ethambutol (EB), 1日0.75g (1日1回) 毎日または1日1.0g (分2) 毎日; EthionamideまたはProthionamide (TH), 1日0.4~0.5g 毎日; Cycloserine (CS), 1日0.5g 毎日; p-Aminosalicylate (PAS), 1日7.5~8.0g (分3)

毎日; Pyrazinamide (PZA), 1日0.5~2.0g 毎日; Minocycline (MC), 1日100mg 毎日; Streptomycin (SM), 1日0.75g 毎日筋注1~3カ月、以後、1日1g 週2日または、最初から1日1g 週2日; Kanamycin (KM), 1日1g 筋注週3日; Enviomycin (EVM), 1日1g 筋注週3日。

(注: KM投与は、外科病棟で内科的治療を受けた患者で行われた。)

### 3. 治療効果の判定

治療効果の判定は、培養検査に対する効果のみを指標として行った。菌陰性化の判定は、小川培地を使用しての月1回の培養検査で、連続6カ月間以上培養陰性である場合とした。この培養陰性化のはじまりは、治療開始後、遅くとも第4カ月にはじまり、以後、6カ月以上連続陰性の場合をとった。

### 4. 化学療法方式の群別

化学療法方式の群別は、Table 1, 2に示すごとくに行った。この中で、単一治療方式の患者のみからなるA, C, D, Eについては問題はない。しかし、B群は4種の治療方式を1つにまとめた。PASが *M. avium* complex 症に有効であるという報告はないし、*in vitro* 実験でも500 µg/mlに完全耐性を示すので(1%小川培地)、INH単独とINH + PAS併用を1つにまとめることには、異論は少ないと思われる。PZAについても、これが本症に有効であるという確かな根拠はないが、若干の抵抗を感じる向きもあると思われるので、Table 4の治療効果の比較では[INH単独及びINH + PAS群]を別に切り離してある。PZAを使用した患者は、G群にも4例あるが、これらはRFP, TH, EBなど有力とされる抗結核剤<sup>7)8)</sup>と併用してあるので、B群(INHまたはINH + PASと併用)とは別に取り扱った。F群にPAS使用の患者を入れたのも上述と同じ理由による。

## 成績

治療方式別の患者数と、その性及び年齢をTable 1に示した。患者数は合計124名であった。また、各治療方式毎の菌陰性化率(培養陰性化率)をTable 2に示した。A~Fの群に入らない治療が行われた患者をG群にまとめた。これらの患者に行われた治療形式をTable 3に示した。

治療方式毎の菌陰性化率を自由度1とし、Yates補正を行った $\chi^2$ -testで比較した結果をTable 4に示した。このTableに示さなかった組合せでは統計学的有意差( $p < 0.05$ )は認められなかった。治療方式毎の菌陰性化率を比較した結果をまとめると次のごとくである。

1) 最も菌陰性化率が低かったのは、INH, PAS,

**Table 1.** Background Factors of Patients with Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex

	Initial regimen	No. of patients	Ratio male/ female	Average age (Years) <sup>a</sup>	Average period of observation (Months)
A	SM+INH+PAS	12	(10/2)=5.0	56.0 ± 14.4	81.6
B	INH	6	(7/3)=2.3	65.9 ± 11.2	24.6
	INH+PAS	2			
	INH+PZA	1			
	INH+PAS+PZA	1			
C	RFP+INH+SM	30	(23/7)=3.3	57.4 ± 16.2	12.4
D	RFP+INH+EVM	4	(1/3)=0.3	53.3 ± 9.7	31.5
E	RFP+INH+EB	31	(24/7)=3.4	58.7 ± 12.0	23.7
F	RFP+INH	13	(5/11)=0.5	57.1 ± 16.9	26.5
	RFP+INH+PAS	3			
G	Miscellaneous	21	(18/3)=6.0	57.2 ± 12.0	63.2
Total		124	(88/36)=2.4	58.1 ± 14.2	33.9

a (Mean) ± (Standard deviation).

**Table 2.** Chemotherapeutic Regimens Used for Treatment and the Rate of Negative Conversion of Sputum Cultures

	Initial regimen	No. of patients	No. of patients who had Negative conversion of sputum cultures	Rate of sputum conversion
A	SM+INH+PAS	12	3 (*1)	(3/12) × 100 = 25%
B	INH	6	1 } 0 } 0 } 0 }	(1/10) × 100 = 10%
	INH+PAS	2		
	INH+PZA	1		
	INH+PAS+PZA	1		
C	RFP+INH+SM	30	19 (*1)	(19/30) × 100 = 63%
D	RFP+INH+EVM	4	4 (*1)	(4/4) × 100 = 100%
E	RFP+INH+EB	31	14 (*2)	(14/31) × 100 = 45%
F	RFP+INH	13	5 (*2) } 0 }	(5/16) × 100 = 31%
	RFP+INH+PAS	3		
G	Miscellaneous	21	7 (*1)	(7/21) × 100 = 33%
Total		124	53	(53/124) × 100 = 43%

\* The number of patients who had relapse in further observation.

Remark. The rate of sputum conversion after subtracting the relapse cases is (45/124) × 100 = 36%.

The administration of antituberculosis agents were carried out as follows:

Rifampicin (RFP), 0.45 g daily; isoniazid (INH), 0.2 - 0.4 g daily; ethambutol (EB), 0.75 - 1.0 g daily; ethionamide or prothionamide (TH), 0.4 - 0.5 g daily; cycloserine (CS), 0.5 g daily; p-aminosalicylate (PAS), 7.5 - 8.0 g daily; pyrazinamide (PZA), 0.5 - 2.0 g daily; minocycline (MC), 0.1 g daily; streptomycin (SM), 0.75 g intramuscular daily for 1 - 3 months and thereafter 1 g per day, twice weekly, or from the beginning, 1 g per day, twice weekly throughout for 6 months; enviomycin (EVM), 1 g per day intramuscular, three times weekly; kanamycin (KM), 1 g intramuscular per day, three days weekly.

**Table 3.** The Regimens Used in the Miscellaneous Regimen Group (Group G) and their Chemotherapeutic Effects

	Age	Sex	Initial regimen	Sputum culture
1	63	M	RFP + INH + KM	+
2	57	F	RFP + INH + KM	+
3	75	M	RFP + KM	-
4	48	M	EB + KM + TH	+
5	47	M	RFP + EB + KM	+
6	54	M	RFP + EB + TH	+
7	57	M	EB + TH + EVM	+
8	35	M	TH + INH + PZA	-
9	47	M	RFP + INH + PZA	-
10	55	M	RFP + EB + PZA	-
11	47	M	EB + INH	+
12	50	M	EVM + INH	-
13	50	F	EVM + INH	+
14	75	M	EB + TH	- (Relapse occurred)
15	75	F	INH + MC	+
16	86	M	INH + MC	+
17	55	M	RFP + KM + INH + TH + CS	+
18	52	M	RFP + INH + EVM + TH	+
19	59	M	RFP + EB + SM + INH	+
20	57	M	RFP + EB + SM + INH	+
21	57	M	RFP + EB + INH + PZA	-

PZAの中の1~3者を使用したB群であり、陰性化率10% (1/10)であった(これらの治療はRFP出現前、研究開始初期に行われた)。この治療方式と比較して、有意の差を示して菌陰性化率が高かった治療方式は、RFP+INH+SM (19/30; 63%)及びRFP+INH+EVM (4/4; 100%)であった。RFP+INH+EB (14/31; 43%)は、有意差を示さなかった。B群の代わりに、この中のINH単独またはINH+PASを使用した患者を用いても同じ結果が得られた。

2) RFP+INH+SM及びRFP+INH+EVMを1群にまとめ、SM+INH+PASと比較してみると、菌陰性化率は有意差を示して前者の方が高かった。

### 考 察

抗結核剤の*M. avium* complex肺感染症に対する治療効果については、多くの報告がある<sup>2)5)-13)</sup>。しかし、いずれも、抗結核剤を3~6剤併用した場合に20~90%の患者に菌陰性化がみられたという報告で、適当な対照をおいての研究ではなかった。従って、菌陰性化が抗結核剤の治療効果によるという確証はなく、自然治癒によるものではないかという疑問が常に残った。適当な対照がおかれなかった原因は、主として、本症が比較的稀な感染症で、一施設で十分な症例が集まらなかったこと

によると思われる。我々も、このような研究を意図しながら、症例不足のために発表にいたらず、20年間の症例蓄積によってようやく本研究を行い得た次第である。

本報では、INH、PAS、PZAを使用したB群または、B群中のINH単独治療またはINH+PAS療法を行った患者と比較して、RFP+INH+SMまたはRFP+INH+EVMを使用した患者で、有意の差を示して、菌陰性化率が高かった。この結果は、RFP+SMまたはRFP+EVMの治療が、*M. avium* complex症に有効であることを示している。

やや意外であったことは、RFP+INH+EBの治療が有意差を示さなかったことである。この結果は、RFP+EBの有効性を否定するものではないが、INHまたはINH+PASという常識的に弱力と思われる治療に対して有意差を示すにいたらなかったという事実は、向後の治療方針を決めるにあたって留意すべきことと思われる。

また、RFP+INH及びRFP+INH+PASをまとめたF群も、B群に対して有意差を示すにいたらなかった。この結果は、もちろん、RFPの有効性を否定するものではないが、RFP単独では、治療に力不足であることを示唆している。従って、現在、行われつつある多剤併用は妥当な方向であることが分かる。要するに、本報の結果は、*M. avium* complex症の治療には、RFP

Table 4. Statistical Comparisons of the Rate of Negative Conversion of Sputum Cultures between Various Chemotherapeutic Regimens

Initial regimen	Rate of sputum conversion	Statistical significance
RFP + INH + SM INH or INH + PAS	19/30 1/8	+ (p < 5%)
RFP + INH + EVM INH or INH + PAS	4/4 1/8	+ (p < 2.5%)
RFP + INH + SM (INH, INH + PAS, INH + PZA) (INH + PAS + PZA)	19/30 1/10	+ (p < 2.5%)
RFP + INH + EVM (INH, INH + PAS, INH + PZA) (or INH + PAS + PZA)	4/4 1/10	+ (p < 2.5%)
RFP + INH + SM (SM + INH + PAS, INH, INH + PAS, ) (INH + PZA or INH + PAS + PZA )	19/30 4/22	+ (p < 0.5%)
RFP + INH + EVM (SM + INH + PAS, INH, INH + PAS, ) (INH + PZA or INH + PAS + PZA )	4/4 4/22	+ (p < 1%)
(RFP + INH + SM or ) (RFP + INH + EVM ) RFP + INH + PAS or RFP + INH	23/34 5/16	+ (p < 5%)
SM + INH + PAS RFP + INH + SM	3/12 19/30	- (p = 6%)
RFP + INH + EVM SM + INH + PAS	4/4 3/12	+ (p < 5%)
(RFP + INH + SM or RFP + INH + ) (EVM SM + INH + PAS	23/34 3/12	+ (p < 5%)

Statistical significance was examined by the  $\chi^2$ -test.

Statistical comparison was made by the chi square test with the Yates correction (freedom 1).

+SMまたはRFP+EVMの組合せを軸とすることの必要性を示していると思われる。

RFPとの組合せで使用する薬剤としてSMまたはEVMの有効性を示唆した本報の結果をみると、それでは、KMとRFPの組合せはどうかという疑問が起こる。RFPとKMの組合せが使用された症例は4例ある (Table 3の症例1, 2, 3, 5)。この4例中1例のみに菌陰性化が起こっただけで、KMの有効性は証明されなかった。

別報する予定であるが、最近の我々の研究室における基礎的研究で、KMが *M. avium* complex の治療に比較的不利であることを示唆する所見が得られた。それ

は、研究対象とした *M. avium* complex の3株ともが、原株中に  $10^{-5}$  -  $10^{-7}$  の割合で  $1,000 \mu\text{g/ml}$  以上高耐性菌を含有することが分かったことである。この結果は、KMの使用によって早期に高度耐性が発現して治療効果がなくなることを示唆している。一方、SMでは耐性上昇に two step を必要とし、EVMでは低耐性菌しか生じないことが分かった。

4剤または5剤の多剤併用は5例に行われた (Table 3)。しかし、これら5例の菌陰性化率は必ずしもよくない。これは、多剤併用が、背景因子をそろえた中でも比較的重症例にのみ行われたことが関係しているかもしれない。

なお、PZAを使用したのは、B群の2例とG群の4例の合計6例であるが、この6例中4例に菌陰性化が起こっている。しかし、この菌陰性化率4/6を、B群またはB群中のINH単独またはINH+PAS使用例と比較しても、統計学的に有意差はなかった。G群の4例では、4例とも菌陰性化が起こっているが、これを直ちにPZAと結びつけることは不可能である。なぜなら、この4例は、有力な他の抗結核剤が使用されているからである。

*M. avium* complex症に対する抗結核剤の治療効果については、更に背景因子を細かく分けた検討が必要であると思われる(例えば、本報では、B群の年齢が偶然他より高くなっていて問題を残している)。しかし、そのような症例数を蓄積することは、将来も決して容易ではないと期待される。不完全ではあるが、本報を報告する理由は、そこにある。

### 結 論

背景因子を比較的そろえた *Mycobacterium avium* complex 肺感染症の患者124名について抗結核剤による初回治療の菌培養陰性化率を比較した。その結果、RFP+INH+SMまたはRFP+INH+EVM療法は、INH単独またはINH+PAS療法を行った群に対して、統計学的に有意の差を示して菌陰性化率が高かった。これに対して、RFP+INH (+PAS)療法またはRFP+INH+EB療法を行った患者は、有意差を示さなかった。

これまで、抗結核剤が *M. avium* complex症に対して有効であったという報告はあったが、適当な対照を置いた研究はなかった。本報の結果は、少なくともRFP+SMまたはRFP+EVMによる治療が、菌陰性化に有効であることを示したといえる。

### 文 献

- 1) 束村道雄他：日本における非定型抗酸菌感染症の研究(国療非定型抗酸菌症共同研究班1985年度報告)。*Mycobacterium kansasii*症の増加が続き、これが非定型抗酸菌症発生率を押し上げている。結核, 62 : 319, 1987.
- 2) Ahn, C. H., Ahn, S. S. et al. : A four-drug regimen for initial treatment of cavitary disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134 : 438, 1986.
- 3) 束村道雄他：*Mycobacterium avium* - *Mycobacterium intracellulare* complexによる「一過性感染症」について。結核, 56 : 309, 1981.
- 4) 下出久雄：非定型抗酸菌症の臨床的研究, 第4報, 予後について, 日本胸部臨床, 31 : 399, 1972.
- 5) 束村道雄他：*Mycobacterium intracellulare*による肺感染症の臨床像, 結核, 49 : 139, 1974.
- 6) 束村道雄他：*Mycobacterium avium* - *intracellulare* complexによる肺感染症の臨床像, 結核, 51 : 41, 1976.
- 7) 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.
- 8) 下出久雄：非定型抗酸菌症の臨床的研究, 第13報, 多剤(4-5剤)併用療法による *M. intracellulare* 肺感染症の治療成績, 日本胸部臨床, 40 : 669 ~ 676, 1981.
- 9) Davidson, P. T. : Treatment and long-term follow-up of patients with atypical mycobacterial infections. *Bulletin of International Union against Tuberculosis*, 51 : 257, 1976.
- 10) Dutt, A. K. and Stead, W. W. : Long-term results of medical treatment in *Mycobacterium intracellulare* infection. *American Journal of Medicine*, 67 : 449, 1979.
- 11) Rosenzweig, D. Y. : Pulmonary mycobacterial infections due to *Mycobacterium intracellulare-avium* complex. Clinical features and course in 100 consecutive cases. *Chest*, 75 : 115, 1979.
- 12) Hunter, A. M., Campbell, I. A. et al. : Treatment of pulmonary infections caused by mycobacteria of the *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Thorax*, 36 : 326, 1981.
- 13) Etkorn, E. T., Aldarondo, S. et al. : Medical therapy of *Mycobacterium avium-intracellulare* pulmonary disease. *American Review of Respiratory Disease*, 134 : 442, 1986.