

## 第71回総会シンポジウム

## Ⅱ. 肺非定型抗酸菌症の化学療法

—ニューマクロライド剤とニューキノロン剤—

座長 久 世 文 幸 (京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学)

受付 平成8年7月4日

The 71st Annual Meeting Symposium

Ⅱ. CHEMOTHERAPY OF NONTUBERCULOUS  
MYCOBACTERIAL DISEASE IN LUNG

—New Macrolides and New Quinolones—

Chairman : Fumiyuki KUZE\*

## Presenters :

1. Chemotherapy of *M. kansasii* infection in lung : Seiji MIZUTANI (The Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association)
2. Preclinical studies on Therapeutic Drugs for *M. avium* complex Disease—focusing on new macrolides and new quinolones—: Haruaki TOMIOKA (The Department of Microbiology and Immunology, Shimane Medical University), et al.  
Additional Comment(1): *In vitro* anti-MAC activities of new quinolones in focus [1] : Kazunari TSUYUGUCHI (The Department of Infection and Inflammation, Chest Disease Research Institute, Kyoto University)
- Additional Comment(2): *In vitro* anti-MAC activities of new quinolones in focus [2] : Shin KAWAHARA (The Department of internal Medicine, National Sanatorium Minami Okayama Hospital), et al.
3. The present status of treatment for *Mycobacterium avium* complex infection : Susumu HARADA (The Department of Internal Medicine, National Ohmuta Hospital)
4. Pilot studies on the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease —New Macrolides and New Quinolones—
  - (1) Continuous positive cases (the failure—cases by initial chemotherapy) in focus : Mitsunori SAKATANI (The 2nd Department of internal Medicine, National Kinki—Chuo Hospital for Chest Diseases)
  - (2) Multi—drug chemotherapy for initial cases on trial : Eisaku TANAKA (The Department of Infection and Inflammation, Chest Disease Research Institute, Kyoto University)

---

\* From the Department of Infection and inflammation, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

(Received 4 July 1996)

A very favorable outcome after chemotherapy of 122 cases of *M. kansasii* lung disease was reported by Dr. Mizutani, who emphasized RFP as the "Key drug", and concluded that three-drug combination (not two-drug), including RFP (RFP·INH·EB or SM) for 1 year, could be a standard regimen for *M. kansasii* lung disease at the time of the moment. In addition, the following items were discussed. (1) In cases resistant to RFP, one could possibly replace RFP by TH, one of new quinolones (NQ), or the new macrolide (NM) (clarithromycin, CAM). (2) In low grade resistant cases to INH (0.1 µg/ml) or EB (2.5 µg/ml), the replacement of the drugs may not be necessary, however, in higher-grade resistance to INH or EB, many cases were looked for the change of drugs according to the results of the questionnaire done by the author.

The present status of basic preclinical evaluations of new drugs were presented by Dr. Tomioka, who summarized *in vitro* and *in vivo* antimycobacterial activities of NMs and NQs. The most potent activity among NMs was demonstrated in CAM, which is probably the candidate for *M. kansasii* and possibly for *M. avium* complex (MAC) disease, followed by roxithromycin (RXM) and azithromycin (AZM) in sequence. NQs including the ones under development were generally potent against *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii* and *M. fortuitum*. NQs were not potent enough for MAC.

In addition, the author discussed more suitable *in vitro* techniques which should reflect *in vivo* evaluations, and proposed the observation of *in vitro* bactericidal activity using both C<sub>max</sub> (maximal *in vivo* concentration) and C (0–8 h) (the average concentration during 8 hours after administration) of drugs, and also the assessment of bactericidal activities of drugs in macrophages as better choices.

As additional comments, the results of *in vitro* activities of NQs and NMs against MAC were supplemented by two authors, Dr. Tsuyuguchi and Dr. Kawahara. The assessment using 7H9 liquid medium by the former author demonstrated the potent activities of both CS-940\* and sparfloxacin (SPFX), followed by AM-1155\*, ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX), OPC-17116\*, NM-394\* in sequence. The author gave attention also to a high C<sub>max</sub> in CS-940\*. *In vitro* activities with 7H11 agar medium reported by Dr. Kawahara demonstrated generally higher activities against *M. avium* than *M. intracellulare*, and reported potent activities of CPFX, SPFX, LVFX, grepafloxacin (GPFX), AM-1155\*, and DU-6859 a\* among 14 NQs tested. The author reported a rather potent activity of CAM against MAC, followed by RXM and AZM in sequence. There was an impression that the MICs in both liquid and agar medium were comparable. (\* : under development)

The present status in the treatment of MAC lung disease was precisely reported by Dr. Harada, who summarized the results of survey both in 13 National Chest Hospitals (by questionnaire) and in the author's Hospital. The former survey demonstrated that 73% of the cases with the initial chemotherapy became consecutively negative for 6 months in the span of 9 months observation, which clearly showed the early response of MAC disease was rather favorable, in spite of very few cases with 4 drug- or more combinations. However, longer the follow up, the percentage of negative cases went down, which suggested bacteriological relapse occurred in relatively high percentage of the early converted cases. The evaluation of 117 cases of pulmonary MAC disease in the author's Hospital disclosed 2 drug-combination, RFP and INH, was clearly less potent than 3-drug combination, RFP·INH·SM or EB, and 1 year after the beginning of initial

chemotherapy, around 60% of cases were negative, while only a little more than 40% of cases were negative in retreatments. The author suggested that around 50% of MAC lung disease may progress with episodes of "relapse". Death occurred 20% in the cases which the author followed so far.

Dr. Sakatani previewed the results of a pilot study of clarithromycin (CAM) on lung disease due to MAC. This study was planned as a cooperative program by the Ad Hoc Committee against MAC disease in the Japanese Society for Tuberculosis and the Nontuberculous Mycobacterial Disease Council, the precise report of which we are expecting shortly. The author summarized that 26.1% of 71 continuously positive cases of MAC lung disease showed response by adding CAM (another unused drug or drugs were combined in only 6 cases) on the ongoing regimens during the span of around 1 year, and suggested that CAM might be effective against 10.9% of these "intractable" cases in view of the resurgence of positive cases by a longer period of observation. 600 mg/day or more of CAM, and combination of unused drugs with CAM may probably obtain a more favorable response.

An ongoing prospective study was reported by Dr. Tanaka. The author planned 4-drug 2-year chemotherapy, REP·EB·CAM·KM (2-6 months, thereafter LVFX), in view of an unfavorable outcome of the combination chemotherapy with antituberculous drugs (even 4-drug) in these 20 years' experience. Although the cases which can be evaluated are still few and the follow up is not enough, 5 initial cases all became negative, and 3 of 4 retreatment cases also became negative. There are considerable dropout cases due to either intolerance or old age, the developments of 1~2 entirely new drugs are mandatory.

**Key words** : *M. kansasii* (infection) disease, *M. avium* complex (infection) disease, New Quinolone, New Macrolide, Chemotherapy, Treatment

キーワード : *M. kansasii* (感染) 症, *M. avium* complex (感染) 症, ニューキノロン, ニューマクロライド, 化学療法, 治療

#### シンポジスト

1. 肺 *Mycobacterium kansasii* 症の化学療法  
水谷 清二 (結核予防会複十字病院呼吸器科)
2. *Mycobacterium avium* complex 症に対する治療薬剤の基礎的検討—ニューマクロライド剤とニューキノロン剤を中心として—  
富岡 治明 (島根医科大学微生物・免疫学教室), 他  
追加発言1: ニューキノロン剤を中心とした *in vitro* 抗菌力の比較検討  
露口 一成 (京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学)  
追加発言2: ニューキノロン剤を中心とした *in vitro* 抗菌力の比較検討  
河原 伸 (国立療養所南岡山病院内科), 他
3. *Mycobacterium avium* complex 症治療の現状  
原田 進 (国立療養所大牟田病院内科)
4. 肺 *Mycobacterium avium* complex 症に対するニューマクロライド剤とニューキノロン剤による治療の試み
  - (1) 持続排菌例を中心とした治療の試み  
坂谷 光則 (国立療養所近畿中央病院第二内科)
  - (2) 初回治療例を中心とした治療の試み  
田中 栄作 (京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学)

*M. kansasii* 症122例の良好な治療成績が水谷清二氏によって報告された。結論として、現時点では、RFP, INH, EB (あるいはSM) 3剤併用1年を当面の標準治療とし得るとの見解であった。*M. kansasii* 症の治療においては、RFPは“Key Drug”であり、治療効果を左右すること、また、RFP, EBの2剤併用よりは、上記3剤併用が薦められるであろうことが述べられた。RFP 耐性例への対処は今後の課題であり、TH, ニューキノロン剤 (NQ), ニューマクロライド剤 (NM) (クラリスロマイシン, CAM) などが可能性のある変更薬剤として議論された。また、少なくともINH 0.1 µg 耐性は治療効果に影響しないとの見解であったが、それ以上の耐性については結論は控えられた。アンケート調査による結果では、INH 0.1 µg/ml 完全耐性より以上の高度耐性例、またEB 5.0 µg/ml の耐性例では多くの症例で薬剤の変更が行われていた。

抗酸菌感染症を対象とした治療薬の基礎的研究の現状が富岡治明氏から報告された。NMsの*in vitro*, *in vivo* 抗菌力は総じてCAM > roxithromycin (RXM) > azithromycin (AZM) の順であり、*M. kansasii* 症、次いでMAC症に治療効果が期待されるが、結核菌には期待が薄いこと、また、NQsについては、現在開発中のものを含め、一般に結核菌、*M. kansasii*, *M. fortuitum* に比較的強い抗菌活性が認められるが、MACに対しては基礎的段階では活性が弱いことが報告された。

また、同氏は、*in vivo* 治療効果をより良く反映する*in vitro* 抗菌力測定法の改良についても考察し、Cmax 濃度、C (0-8h) 濃度 (薬剤投与後0-8時間での平均血中濃度) を用い薬剤の*in vitro* 殺菌様態を観察することに加え、マクロファージ内の殺菌作用を検討することの有用性が示唆された。

基礎的検討の追加発言として、まず、露口一成氏によって、継続検討されているキノロン剤の*in vitro* 抗菌力の成績についての報告があった。対象はMACであるが、従来から有効性を期待されているSPFX, CPFX, OFLX (LVFX) に現在開発中の5薬剤を加えた7H9液体培地を用いた比較検討である。新しく開発中の薬剤の中で、これまでの成績を大きく凌駕するものはなかったが、SPFXと同程度の抗菌力を示したものにCS-940 (開発中) があり、次いでAM-1155 (開発中), CPFX, LVFX, OPC-17116 (開発中), NM-394 (開発中) と続いた。Cmax はCS-940が最も高値をとることも示された。

7H11寒天培地を用いた*in vitro* 抗菌力の検討結果が河原伸氏によって報告された。開発中の薬剤を含む、NQ 14剤, NM 3剤のMACに関する成績である。NQの*in vitro* 活性は、一般に、*M. avium* と *M. intracel-*

*lulare* では差があり、前者に対して強い傾向が認められた。薬剤としてはCPFEX, SPFX, LVFX, GPFX, AM-1155 (開発中), DU-6859 a (開発中) などが活性が強かった。NMsについては、活性はCAM, RXM, AZMの順であった。MIC測定の意義について討論が行われたが、富岡治明氏の検討にも関連して、今後の研究に待つところが多い。なお、7H系培地において、液体培地と寒天培地については、各薬剤のMICの順位については大きな齟齬は認められない印象があった。

原田進氏からは、肺MAC症治療の現状について詳細な報告があった。九州地区の国立療養所13施設のアンケート調査の結果、初回治療では9カ月以上の観察例で、併用薬剤数4剤またはそれ以上の症例が少なかったにもかかわらず、73%の6カ月持続陰性化が見られている。初回治療例には抗結核薬が治療効果を示すことが明らかに示されている。しかしながら観察期間の長期化に伴い、排菌陰性患者は低下している。再排菌例の存在が示唆される。

演者の施設での1979年以来の肺MAC症117例からの観察から、INH・RFP 2剤併用は、INH・RFP・SMあるいはINH, RFP, EB 3剤併用の治療効果よりも明らかに劣ることが示された。治療による排菌陰性化率のまとめとして、1年の観察期間で、初回治療では約60%、再治療では40%強であること、より長期の予後については、50%の症例は再発を繰り返しながら悪化するであろうこと、また現在20%以上の症例の死亡が認められていることが報告された。

坂谷光則氏は、ニューマクロライド剤であるCAMのPilot Studyの結果について報告した。結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会と非定型抗酸菌症研究協議会の合同で行われた研究結果の要約で、後程詳細な報告がされる予定である。1年以上の化学療法歴のある持続排菌肺MAC症71例の治療効果が解析された。CAMの単独治療効果 (ただし6例は未使用抗結核薬と併用された) は、排菌陰性化をみると、短期的には26.1%が有効であり、その後の再排菌を考慮すると10.9%が厳密な意味での有効率とのことであった。また、未使用抗結核薬との併用、少なくともCAM 600 mg/dayの投与、などがCAMの有用性を高めることが示唆された。なお、重篤な副作用は認められていない。

初回治療を中心に、CAM (とLVFX) を抗結核薬多剤併用に組み入れた術式を用いたProspective Studyの中間報告が田中栄作氏から報告された。20年以上にわたる肺MAC症の治療経験から、抗結核薬のみの4剤併用が長期的に見ると満足な治療効果が得られなかったことからの治療改善の試みである。4剤併用でRFP, EB, CAMにKM (開始から2~6カ月、以後は

LVFX) を使用するものである。24カ月の治療を目指しているが、現在、初回治療5例、再治療例4例が対象になっており、それぞれ全例と3例で排菌が陰性化して

いる。少なくとも短期的には有望であるようである。合併症などで適応症例の制約があり、さらに有効な1～2の薬剤の開発が望まれる。

## 1. 肺 *Mycobacterium kansasii* 症の化学療法

結核予防会複十字病院 水谷清二

### はじめに

本邦での *Mycobacterium kansasii* (M.k) 症の比率は20～25%程度と考えられ、ここ十数年増加が報告されている。本症の予後が良好であることは知られているが本邦では症例の蓄積が十分でなく結核のごとき標準化した治療方式は確立されていない。本稿では本症の治療方式につき自験例を中心に諸外国の成績をふまえ、併せて行ったアンケートの結果を加味して、現時点での治療方式のコンセンサスにつき検討する。

### M.k症治療の歴史

治療開始6カ月後の排菌陰性化率は Rifampicin (RFP) を含まない治療方式の場合50～80%と低く、再燃も8～11%と報告され満足なものではない<sup>1)2)</sup>。しかし80年代に入り RFP の有用性が確定し RFP は結核と同様 Key Drug として位置付けられた<sup>3)</sup>。1983年英国の Banks ら<sup>4)</sup>は、Isoniazid (INH) を含まない Ethambutol (EB) と RFP の2剤併用で治療期間15カ月を提起し、2剤併用療法の先駆けとなった。同年 Ahn ら<sup>5)</sup>は、感受性試験、病巣の広がり、合併症に関わらず INH, RFP, EB の3剤を12カ月使用し、治療開始早期3カ月間は Streptomycin (SM) の併用を勧めている。本邦では、1987年日本結核病学会が RFP, Ethionamide (TH) などを併用した場合、治療は1年間でよいとの明快な見解を示している<sup>6)</sup>。1990年 American Thoracic Society<sup>7)</sup>は、SM, INH の低濃度耐性については RFP 併用下では問題にならず、治療方式として、INH, EB, RFP の3者併用18カ月を推奨し、この中で INH が使用不可の場合 SM の使用を勧め、その他の薬剤に関し PAS, Capreomycin (CPM), Pyrazinamide (PZA) は基本的に耐性としている。Hjelm<sup>8)</sup>は1992年 RFP 以外の薬剤で EB をあげ、その併用効果を強調している。治療期間に関し注目すべき報告として1995年 Sauret<sup>9)</sup>は、INH, EB, RFP の3者併用療法を12カ月と18カ月で比較し、12カ月の治療期間で良いとの見解を示した。

現在の治療 (RFP耐性はない場合) については、以下のように要約される。1. 少なくとも INH の低濃度耐

性は RFP が併用されていれば臨床上問題とはならない。2. RFP は Key Drug と位置付けられる。EB は使用するべき薬剤であり、EB, RFP に INH の3者併用療法は1年間で終了することも可能である。3. 結核の治療薬として重要な PZA は本症には耐性である。4. その他 PAS, CPM は耐性であり信頼できない。

### 当院の成績

背景因子を表1に示す。男性が108例 (88.5%)、女性が14例 (11.5%)、計122例。平均年齢は44.9歳。MAC 自験例 (67歳) と比較して若い。病型は一次感染型が38例 (31%)、二次型が84例 (68.9%)。学会分類では空洞例が82.5%と多い。表1-bには基礎疾患を呼吸器疾患とそれ以外に分け示した。呼吸器疾患では結核歴と気腫性疾患が多い。肺外疾患では消化管の潰瘍歴が主たるも

表1 今回検討した背景因子

a)			
性比	男 108 (88.5%)	女 14 (11.5%)	
平均年齢	44.9歳		
病型	一次感染型38例 31%	二次感染型84例 68.9%	
学会病型	I型	4	
	II型	3	4
	II 1+2	92	82.5%
	III	20	
	胸水	1	
	癌と合併	1	
b)			
呼吸器基礎疾患		肺外合併症	
結核歴	38例	消化管潰瘍歴	16例
気腫性病変	37例	悪性腫瘍	8例
慢性気管支炎	8例	糖尿病	5例
肺癌	4例	アルコール依存症	4例
気胸	3例	慢性肝炎	4例
肺炎	3例	その他	9例
膿胸	3例		
その他	6例		

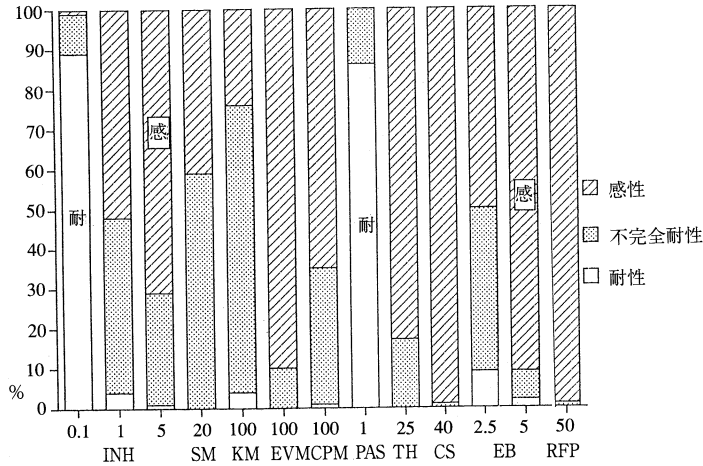


図1 薬剤感受性試験

表2 培養陰性化に要した期間 (月)

		≤2	≤3	4≤	
RFP	+	80 (83.3)	14 (14.6)	2 (2.1)	平均1.8カ月
	n=96				
-		2 (25)	1 (12.5)	5 (62.5)	平均5.0カ月
	n=8				

(%)

のである。全症例の化療終了後の観察期間は44.5カ月。小川培地を用いた薬剤感受性試験の結果を図1に示す。INH 0.1 μg/ml は88%の症例で完全耐性。1 μg/ml では4%と減少し5 μg/ml は1%であった。PAS も1 μg/ml で85%の完全耐性。EB 2.5 μg/ml には9%の耐性。5 μg/ml は2%。RFP には完全耐性例はなかった。培養陰性化に要した期間を表2に示す。RFP ありが96例、なしが8例。RFP が有用でありの症例では平均1.8カ月に陰性化し、なしでは平均5.0カ月に要した。化学療法の成績を示す。表3-a は有空洞例。6カ月間のINH, RFP, EB または SM の3者併用化療が化療開始直後より行われた(33例)。これらは化療開始後に M.k と同定されても治療方式を変更せず。上段の5例はこの上に継続して同一併用療法を6カ月以上継続した。その下は同一の治療を3カ月から6カ月に継続し終了したもの(19例)。下段はINH, RFP の2剤を同様に継続したものである。これらの化療期間中の陰性期間の平均は10.2カ月であった。再燃例はない。ついで表3-b も有空洞例。INH, RFP, EB または SM の先行併用化療をうけ、期間が6カ月以下で不定なもの15例。これらも化療開始後に M.k と同定されても化療方式を

変更せず。この症例の平均陰性期間は9.8カ月にあり28~49.8カ月の観察期間中に再燃はない。化療期間は排菌陰性化に要した全例の平均期間1.8カ月に勘案すると両者とも約12カ月となった。

治療失敗例 (表4)

失敗例は3例。全例男性の有空洞例。第1例は27歳。一次型。薬剤に過敏反応を示すためINH と EB の2剤のみ投与された症例。18カ月の投与後にEB に耐性化し再燃した。薬剤をTH に変更してさらに48カ月に投与。以後3年間観察しているが再燃なし。第2例は50歳。一次型。糖尿病と脾石を伴う慢性脾炎を合併している。RFP を含む化療をうけたが低血糖発作を再々発症し服用は不規則であった。可能な限り継続したものの7カ月後にRFP 耐性化し再燃。手術とした。第3例は46歳。二次型。基礎疾患は糖尿病。RFP を含む化療をうけたが退院後の服薬は極めて不規則であった。9カ月後に再燃したがRFP には耐性化していなかった。RFP に耐性が獲得されるほどにも服用しなかったとの判断である。RFP を確実に服用し化療を終了し得た89例では平均観察期間42.6カ月に再燃はない。

当院の成績のまとめ

RFP が極めて有用で使用例での排菌陰性化までの期間は極めて早期であった。SM は20 μg/ml の濃度で完全耐性を示す場合、症例は少ないが排菌陰性までの期間が延長する例があり抗菌力に不安を感じるものであった。治療に失敗した症例は当然の帰結といえるものであった。RFP を含んだ治療を完全に終了した症例に再燃はなく、RFP を含んだ治療は良好なものであった。INH, RFP,

表3 化学療法の子後

a) [学会病型 I, II型]

薬 剤		症例数	陰性期間 (治療中)	観察期間	再燃例	
6H.R.E/S n=33	+	6<H.R.E/S	5	13.3	61	0
		3≤H.R.E/S≤6	19	9.2	22.4	0
		6<H.R	4	13.7	63.3	0
		3≤H.R≤6	5	9.2	43.2	0

(期間:月)

治療中の陰性期間は10.2カ月

b) [学会病型 I, II型]

薬 剤		症例数 n=15	陰性期間 (治療中)	観察期間	再燃例	
6<H.R.E/S	+	3≤H.R≤11	8	11.6	28	0
5H.R.S	+	5≤H.R≤7	4	9.8	49.8	0
3H.R.S	+	7H.R	3	8.5	37.5	0

(期間:月)

治療中の陰性期間は9.8カ月

表4 治療失敗例

性	年齢	病型	基礎疾患	学会病型	治療・子後
男	27	一次	なし	II <sub>1</sub>	18HEで再燃.EB耐性化。48H.THで終了。
男	50	一次	DM. 肺炎	II <sub>1</sub>	4SHR-3HER継続排菌。R耐性化したため手術
男	46	二次	DM	II <sub>2</sub>	1SHRZ-4SHR-4HER 再燃。耐性なし。服薬不規則

RFP (+) で治療終了後の再燃: 0/89例 平均観察期間: 42.6カ月

EB/SM によるいわゆる標準化学療法に準じた症例の成績では有空洞例においても全治療期間は約1年であり、これを越える治療期間は必要ないものと思われる。

INH 耐性

通常、本症の多くは結核を念頭においた治療が選択され、本症と判明した時点で治療方式の選択について薬剤変更の判断を求められる。この問題と関連して小川培地を使用した薬剤感受性試験での低濃度 INH 耐性が問題となる。INH の耐性程度に応じた使い分けに関して、1981年 Pezzia<sup>1)</sup> は INH は低濃度耐性であれば排菌陰性化に影響を及ぼさないと報告し、同年 Ahn<sup>2)</sup> は INH の高濃度耐性の場合には他剤に変更することを求めたが、これらは基本的には INH の低濃度耐性については臨床上、問題なしとの判断と考えられる。INH 1.0 μg/ml に完全耐性例は当院でも5例ある。このうち2例は同 5 μg/ml 耐性である。全例 RFP が使用されており、培養陰性化に要した期間は1~2カ月であった。INH 1.0 以上完全耐性の場合でも RFP, SM が感性であれば排菌陰性化期間は延長しないようであるが症例が少なく結論

は至らない。INH は小川培地を用いた薬剤感受性試験で 0.1 μg/ml で耐性を示しても臨床的には治療に影響を及ぼさないと考えてよさそうである。

2 剤併用療法

子後に関する成績の蓄積が待たれるところである。われわれの検討でも4例あり、RFP が含まれば良い成績であった。しかし、症例が少なく結論は出せない。1994年 British Thoracic Society は9カ月の EB, RFP 併用療法の成績を報告した<sup>10)</sup>。8.6%の症例での再燃、再感染が報告されており、この成績は RFP 登場以前の再燃率に等しく、服薬不良の症例が含まれるにせよ現時点ではこの治療方式は強く勧められるものではない。

RFP 耐性例

RFP 耐性例はすでに米国では報告されているが、本邦では幸いまだ極めて少ない。しかしいずれ臨床上重大な問題を提起することは明らかである。RFP 耐性の場合のみを想定したものではないが、下出らは TH<sup>11)</sup>、東

村はニューキノロン剤である Ofloxacin<sup>12)</sup>, Ahn は Sulfamethoxazole<sup>13)</sup> の有用性を報告している。Wallace (1994) ら<sup>3)</sup> は RFP 耐性化する要因として服用不規則例、不十分例、1~2 剤療法例が多いとしている。再治療に使用する薬剤には Clarithromycin を Sulfamethoxazole に優先して使用するべきとし、その他併用すべき薬剤として高用量の INH, SM を含め 3~4 剤の併用を勧めている。EB も耐性がない場合は併用を勧めている。その他には Sulfamethoxazole, Ciprofloxacin, Ofloxacin, TH, CS を適宜使用するものとし RFP 耐性例でのニューキノロン剤, ニューマクロライド剤の今後の可能性<sup>14)</sup> を述べている。この考えは INH 高度耐性の場合にも応用可能であろう。予後に関して培養陰性期間が6カ月以内では再発が多く、少なくとも12カ月を越える陰性期間が必要としている。

アンケートの結果 (図2)

本症の治療に関しアンケートを行った。回答は22名の医師より得た。質問の内容は、1. 本症の基本的な治療方針はいかなるものか。2. 本症での薬剤感受性試験の結果をいかに治療に反映させるかである。第1項目に対して図2-aに示すように95.3%は結核の治療に準じるとの考えである。第2項目では図2-bのごとき回答であつ

た。INH 0.1 $\mu$ g/ml の完全耐性では85.7%では変更しないが、以後高濃度耐性になるにつれ薬剤変更の頻度が増加する。RFP の場合50 $\mu$ g/ml の完全耐性は71.4%で変更。EB では2.5 $\mu$ g/ml の耐性は変更せず。5.0 $\mu$ g/ml では変更するとの考えであった。SM と KM も現行の結核の耐性濃度で耐性を示す場合は他剤に変更するとの考えが多い。本邦の医師は本症の化療に際し、現行の小川培地での薬剤感受性試験を薬剤採択のひとつの拠り所としていることが窺えた。

まとめ

M.k 症の化療に関して現時点でのコンセンサスを検討した。

1: RFP は本症の Key Drug である。RFP 耐性がなければ、SM/EB, INH, RFP を結核に準じて1年間使用すればよい。EB は RFP に次ぐ薬剤と考えられる。EB 2.5 $\mu$ g/ml 耐性例の場合、積極的に変更すべきとの根拠は認められない。

2: INH 0.1 $\mu$ g/ml 完全耐性は化療予後に影響しないようである。1.0 $\mu$ g/ml 以上の完全耐性例に関して十分な症例の蓄積がなく、使用の是非は不明である。他剤に変更することは検討に値する。

3: 小川培地での感受性試験は薬剤選択の拠り所のひとつと考えられている。

4: ニューキノロン剤, ニューマクロライド剤は有用な薬剤と期待されるが、今後の症例の蓄積を待ちたい。

文献

- 1) Pezzia W, Raleigh JW, Bailey MC, et al. : Treatment of Pulmonary Disease due to *Mycobacterium kansasii* : recent experience with rifampin. Rev Infect Dis. 1981 ; 3 : 1035-9.
- 2) Ahn C, Lowell JR, Ahn SS, et al. : Chemotherapy for Pulmonary Disease Due to *Mycobacterium kansasii* : Efficacies of Some Individual Drugs. Rev Infect Dis. 1981 ; 3 : 1028-34.
- 3) Wallace RJ, Dunbar D, Brown BA, et al. : Rifampin-Resistant *Mycobacterium kansasii*. Clin Infect Dis. 1994 ; 18 : 736-43.
- 4) Banks J, Hunter AM, Campbell IA, et al. : Pulmonary infection with *Mycobacterium kansasii* in Wales, 1970-9 : review of treatment and response. Thorax. 1983 ; 38 : 271-74.
- 5) Ahn CH, Lowell JR, Ahn SS, et al. : Short-

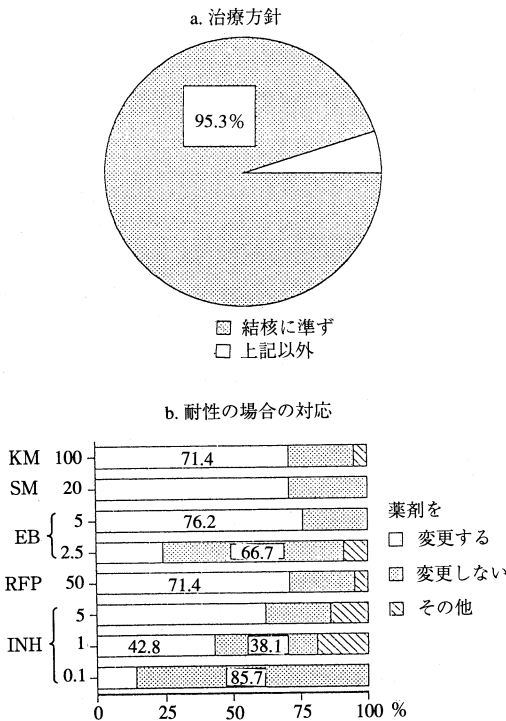


図2 治療に関するアンケートより



- Course Chemotherapy for Pulmonary Disease Caused by *Mycobacterium kansasii*. Am Rev Respir Dis. 1983; 128: 1048-50.
- 6) 日本結核病学会治療委員会: 非定型抗酸菌症の治療に関する見解. 結核. 1987; 62: 77-80.
- 7) Richard JW, Richard O, Jefferey G, et al.: Diagnosis and Treatment of Disease by Non-tuberculosis Mycobacteria. Am Rev Respir Dis. 1990; 142: 940-53.
- 8) Hjelm U, Kaustova J, Kubin M, et al.: Susceptibility of *Mycobacterium kansasii* to Ethambutol and its Combination with Rifamycins, Ciprofloxacin and Isoniazid. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1992; 11: 51-54.
- 9) Sauret J, Hernandez-Flix S, Castro E, et al.: Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*: result of 18 vs 12 months' chemotherapy. Tubercle and Lung Disease. 1995; 76: 104-8.
- 10) Jenkins PA, banks J, Campbell IA, et al.: *Mycobacterium kansasii* Pulmonary infection: a prospective study of the results of nine months of treatments with rifampicin and ethambutol. thorax. 1994; 49: 442-445.
- 11) 下出久雄: 日本における *M. kansasii* 症. 結核. 1977; 52: 577-585.
- 12) 東村道雄: *Mycobacterium kansasii* に対する ofloxacin の殺菌作用. 結核. 1990; 65: 719-21.
- 13) Ahn Ch, Wallace RJ, Steele C, et al.: Sulfonamide-Containing Regimens for Disease Caused by Rifampin-Resistant *Mycobacterium kansasii*. Am Rev Respir Dis. 1987; 135: 10-6.
- 14) Biehle J, Cavalieri SJ: *In Vitro* Susceptibility of *Mycobacterium kansasii* to Clarithromycin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1992; 36: 2039-41.

## 2. *Mycobacterium avium* complex 症に対する治療薬剤の基礎的検討

—ニューマクロライド剤とニューキノロン剤を中心として—

島根医科大学微生物・免疫学 富岡 治明  
佐藤 勝昌  
国立多摩研究所 斎藤 肇

### はじめに

近年、HIV 患者での全身播種性 MAC 症あるいは多剤耐性結核が問題になっているが、これらは極めて難治性であり、抗菌力に優れ、かつ交差耐性のない新規治療薬剤の開発が急務になっている。特に MAC 症については最近種々のニューマクロライド剤やニューキノロン剤が開発され、あるいはその途上であり、その治療効果が大いに期待されている。今回はこれらの薬剤開発の現状について、特にそれらの *in vitro* 抗菌活性ならびに実験的マウス MAC 感染モデルでの治療効果に関する知見<sup>1)~3)</sup> について紹介するとともに、これら化学療法剤の *in vitro* 抗菌活性の測定法について、それらの *in vivo* での治療効果との関連から若干の考察を加えたい。

### 1. 新マクロライド剤<sup>1)~5)</sup>

新マクロライドでは、クラリスロマイシン (CAM)、ロキシスロマイシン (RXM)、アジスロマイシン (AZM) などが開発されてきているが、これらの薬剤は特に MA

C に対する抗菌活性に優れ、AIDS 患者での全身播種性 MAC 症の治療に有効と報告されている。

#### 1) *In vitro* 抗菌活性

新マクロライドの抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌活性についての最近の知見をまとめてみると、その抗菌力は総じて CAM > RXM > AZM の順であること、また CAM は *M. kansasii* に対し強い抗菌力を有し、MAC, *M. scrofulaceum* および *M. fortuitum* などに比較的有效であることが明らかになっている。他方 CAM は MBC/MIC 比が 8~64 と大きくその活性は静菌的な色彩が強いこと、またその MIC 値は測定に用いた培地の pH に大きく依存しており、酸性側では抗菌力が減弱する傾向が著しいことなどは特に留意すべき点かと思われる。なお、いずれのマクロライドとも結核菌に対する *in vitro* 抗菌力は弱く結核治療における有用性は疑問である。

次に CAM の他剤併用効果については、結核菌では CAM+INH, CAM+RFP, CAM+EB などの組合せに、また MAC では CAM(RXM)+EB, CAM (RXM)

+クロファジミン (CFZ), CAM (RXM)+RFP などの組合せや、さらにそれらの多剤併用下での抗菌力の有意な増強が報告されている。

## 2) *In vivo* 抗菌活性

マクロライドのマウス実験的MAC感染症に対する治療効果については、(1) MAC 感染に対する治療効果は CAM > RXM > AZM の順であること、(2) CAM は CFZ やベンゾキサジノリファマイシン KRM-1648 (KRM) と同等かやや優れた活性を有していることが明らかになっている。また、*M. kansasii* などの他の非定型抗酸菌に対しては CAM と AZM はほぼ同等の治療効果が認められている。さらに、(3) 併用効果については、CAM+リファマイシン (RBT, KRM), AZM+RPT, CAM+CFZ などの組合せや、それらの多剤併用 (CAM+RFP+CFZ, CAM+CFZ+EB, AZM+CFZ+EB, CAM+KRM+EB, CAM+KRM+CFZ など) に治療効果の増強が報告されている。

## 2. 新キノロン剤<sup>1)~3) 6) 7)</sup>

キノロン剤ではオフロキサシン (OFLX), シプロフロキサシン (CPFX), トスフロキサシン, フレロキサシン (FLRX), スパフロキサシン (SPFX), テマフロキサシン, ナジフロキサシン, レボフロキサシン (LVFX), グレバフロキサシン, バロフロキサシン (BLFX), パゾフロキサシンなどが開発され、最近では Y-26611, AM-1155, NM441, DU-6859a, CS-940 などの開発が相次いでいるが、これらは一般に結核菌、*M. kansasii*, *M. fortuitum* などに対して比較的強い *in vitro* 抗菌力を有しており、既存の抗結核剤との間には交差耐性を示さないで特に結核治療には有用であると思われる。

### 1) *In vitro* 抗菌活性

諸種キノロン剤についての比較検討より、結核菌に対しては DU-6859a, AM-1155, SPFX > CPFX, LVFX > OFLX, GPFX > FLRX の順の抗菌活性を、また MAC に対しては DU-6859a > AM-1155, SPFX > GPFX > LVFX > OFLX > FLRX の順の抗菌力を有することが明らかになっている。なお、これらキノロンは結核菌や *M. kansasii* に比較的強い活性を示すが、MAC に対しては DU-6859a, AM-1155 や SPFX を除いては、あまり有効ではない。また DU-6859a は特に *M. scrofulaceum* や *M. fortuitum* に対して他のキノロン剤よりも優れた抗菌力を有している。また河原らは結核菌や MAC に対する抗菌力は SPFX > CPFX > LVFX, BLFX > OFLX の順であるとしている。なお OFLX と CPFX の MBC/MIC 比は 2~4 であり、キノロンは比較的殺菌的な活性が強い。

### 2) *In vivo* 抗菌活性

OFLX, CPFX などをはじめとするキノロンには、いずれも結核菌、*M. kansasii*, *M. fortuitum* などによりかなり優れた治療効果がみられるが、特に結核には現在のところ LVFX と SPFX が最も有効と考えられる。他方、MAC 感染症に対しては、いずれのキノロンともほとんど無効である。OFLX, CPFX, PFLX, FLRX の *in vivo* 活性についてのわれわれの検討では、実験的マウス結核症に対しては OFLX の 150mg/kg 投与で生残率の有意な増加さらには脾内還元菌数の若干の低下がみられている。OFLX についての同様な治療効果は東村らによっても報告されている。また、*M. fortuitum* 感染については OFLX と CPFX に優れた治療効果が認められている。また、最近 Ji らによる結核菌感染マウスに対する諸種キノロンの治療効果についての比較検討の成績では、延命効果と脾内生菌数の減少を指標とした場合、LVFX と SPFX とがほぼ同等、また OFLX がそれらよりやや劣る活性を示すことが示されている。以上、OFLX, CPFX, SPFX, LVFX などの新キノロンは上述の一部の抗酸菌症、特に多剤耐性結核の併用治療に有用であろうと思われる。

## 3. *In vitro* 抗菌力測定法の改良の試み

現在、われわれはマクロライドやキノロン剤を中心に、それらの *in vitro* 抗 MAC 抗菌活性発現の様相について、特にそれらの pharmacokinetics との関連からの検討を進めているので、以下にその成績の一端を紹介する。

### 1) 液体培地中での抗菌活性

図1はCAM, LVFX あるいは KRM を各濃度で加えた場合の 7HSF 培地 (7H11寒天とはほぼ同じ組成の液体培地) 中での抗 MAC 抗菌活性発現の様相をみたものである。この実験では、薬剤は臨床投与量下でのヒト血中 Cmax 値 (KRM ではマウスの成績より推定) および 1/10 Cmax, 1/5 Cmax さらには薬剤投与後 0~8 時間での平均の血中濃度 (C<sub>0-8h</sub> 値) に相当する濃度で加えてある。なお今回供試した薬剤では C<sub>0-8h</sub> 値はいずれも 0.6~0.8 Cmax の範囲に分布している。

#### (1) CAM

図1-A からも明らかのように、*M. avium* および *M. intracellulare* のいずれの株も Cmax および C<sub>0-8h</sub> 値の濃度の CAM により速やかに殺菌されている。したがって、この *in vitro* 系での成績では CAM はその薬物動態を考慮した場合、これらの MAC 菌株による感染症に対しての治療効果が期待できるものと予測されることになる。実際に、CAM はヒトの *M. avium* 症や実験的マウス MAC 感染症に対して比較的優れた治療効果を有している<sup>9)</sup>。

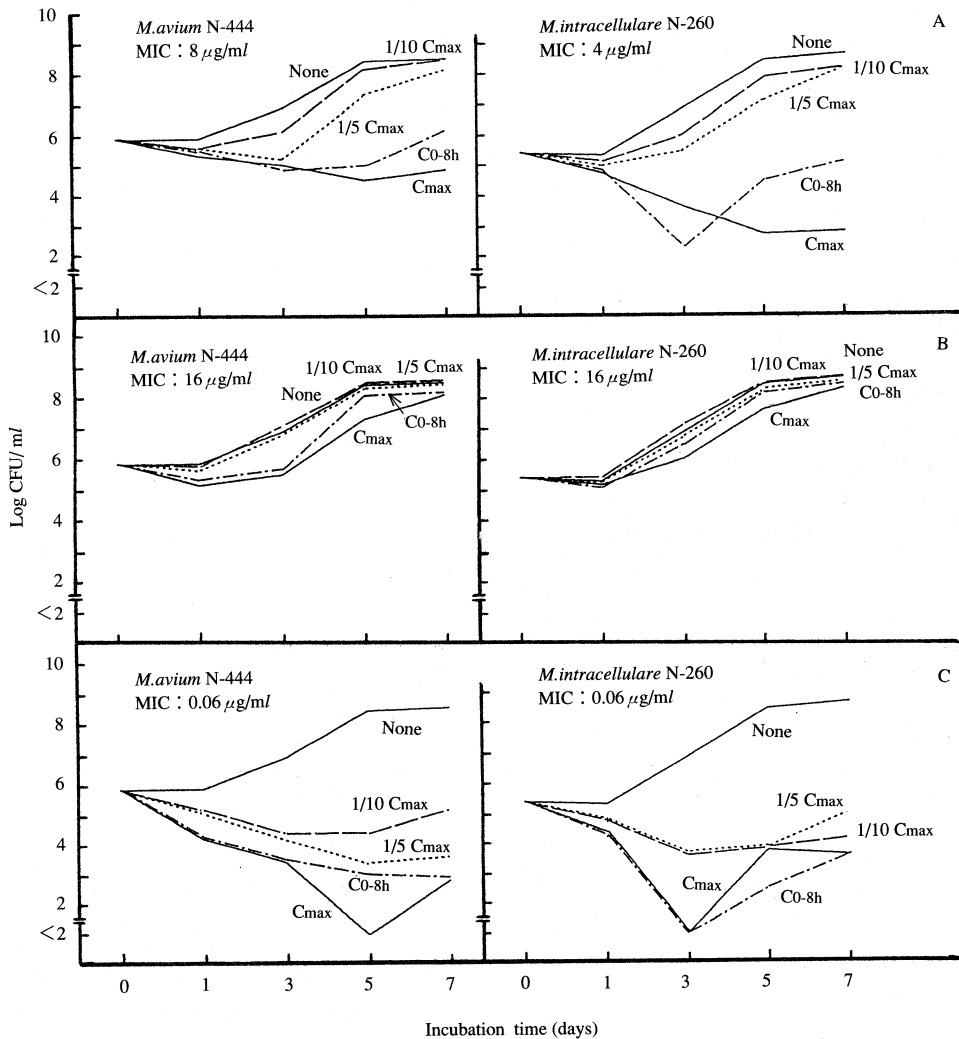


図1 7 HSF 液体培地中での *M. avium* あるいは *M. intracellulare* 各菌株に対する CAM (A), LVFX (B) および KRM (C) の抗菌活性。

各薬剤濃度は臨床投与量下でのヒト血中 Cmax および 1/10 Cmax, 1/5 Cmax, さらには薬剤投与後 0-8 時間での平均血中濃度 (C<sub>0-8h</sub>) に相当する (ただし KRM についてはマウスのデータよりの推定値)

CAM (400 mg 投与) : Cmax = 2.3 μg/ml, C<sub>0-8h</sub> = 1.5 μg/ml  
 LVFX (200 mg 投与) : Cmax = 2.0 μg/ml, C<sub>0-8h</sub> = 1.4 μg/ml  
 KRM (50 mg 投与) : Cmax = 0.050 μg/ml, C<sub>0-8h</sub> = 0.036 μg/ml

(2) LVFX

図1-BはLVFXについての成績であるが、*M. avium* では Cmax 値あるいは C<sub>0-8h</sub> 値の濃度の LVFX により培養初期に軽度の殺菌がみられるものの、それ以降の phase では再増殖がみられ、また *M. intracellulare* では、いずれの濃度の LVFX によっても軽度の増殖阻害が認められるに過ぎない。したがって、この *in vitro*

系での成績からすると、これらの MAC 菌株による感染症に対する LVFX の治療効果は期待薄であると予測されることになる。因みに LVFX の enantiomer である OFLX は実験的マウス MAC 感染症にはほとんど有効ではない<sup>3)</sup>。

(3) KRM

図1-CはKRMについての成績であるが、いずれの

MAC 菌株とも  $C_{max}$  値あるいは  $C_{0-8h}$  値の濃度の KRM により速やかに殺菌されており、それ以下の濃度でも優れた殺菌効果が認められている。この成績からすると、KRM にはこれらの MAC 菌株による感染症に対する治療効果が大きいと期待できるものと予測されることになる。因みに、KRM には実験的マウス MAC 感染症に対して比較的優れた治療効果が認められているが、この程度はその極めて低い MIC 値から考えられるほどに強いものではなく、わずかに CAM と同等あるいはそれ以下のレベルに留まっている<sup>8)</sup>。

以上、7HSF 液体培地中へ  $C_{max}$  あるいは  $C_{0-8h}$  値相当の濃度の薬剤を添加した場合の供試菌の挙動すなわち殺菌の様相を追跡することにより、単に固形培地あるいは液体培地中での MIC 値を基にした場合よりかなり正確な治療効果の予測が可能になるものと考えられる。しかしながら、この方法では依然として薬剤の *in vivo* 治療効果を常に正確に判定出来るものとは言い難い。

## 2) マクロファージ (Mφ) 内被貪食菌に対する抗菌活性

次にマウス腹腔 Mφ 内に貪食された MAC 菌 (*M. intracellulare* N-260 株) に対する上記 3 薬剤の抗菌作用について検討した (図 2-A~C)。

### (1) CAM

図 2-A には CAM の成績を示した。CAM はこの実験で用いた牛胎児血清加 RPMI 培地中の MAC 菌に対しては、先に示した 7HSF 培地中での場合と同様な強い殺菌力を示しているが (図省略)、Mφ 内被貪食菌に対してはその活性発現は著しく減弱し、臨床投与量下のマウス肺での  $C_{max}$  に相当する濃度の CAM の添加でも軽度の殺菌のみみられたに過ぎない。因みに、CAM を MAC 感染マウスに投与した場合、感染早期には肺での一過性の殺菌のみみられるものの、4 週以降では菌の再増殖が認められ感染症の治療には至らない。したがって CAM の *in vivo* での治療効果は、液体培地での細胞外 MAC 菌に対する殺菌活性発現の程度から予測されるほどに強いものではなく、むしろ Mφ 内の MAC 菌に対する抗菌力の程度とよく相関するものと言える。

### (2) LVFX

LVFX についてみると、先の 7HSF 培地の場合 (図 1) と同じく、牛胎児血清加 RPMI 培地中でも細胞外の MAC 菌に対しては LVFX は弱い抗菌力を示すに留まった (図省略)。他方、Mφ 内被貪食菌に対しては  $C_{max}$  濃度でも全く殺菌活性が認められていない (図 2-B)。したがって MAC N-260 株感染症には LVFX の治療効果は期待できないことになる。因みに、われわれの検討では LVFX の enantiomer である OFLX は実験的マウス MAC 感染症にはほとんど無効であった。

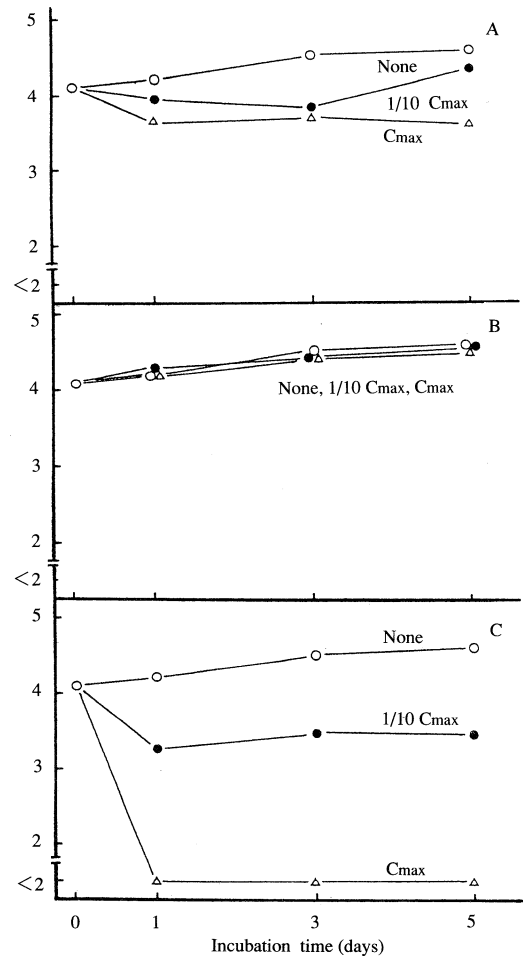


図 2 マウス腹腔マクロファージ内被貪食 *M. intracellulare* N-260 株に対する CAM (A), LVFX (B) および KRM (C) の抗菌活性  
各薬剤濃度は臨床投与量下のマウス肺での  $C_{max}$  および 1/10  $C_{max}$  にほぼ相当する。

CAM (10 mg/kg 投与) :  $C_{max} = 7 \mu\text{g/g}$

LVFX (5 mg/kg 投与) :  $C_{max} = 2 \mu\text{g/g}$

KRM (5 mg/kg 投与) :  $C_{max} = 2 \mu\text{g/g}$

### (3) KRM

KRM についてみると、本剤は牛胎児血清加 RPMI 培地中でも強い抗 MAC 殺菌活性を示すのみならず (図省略)、図 2-C に示すように Mφ 内被貪食菌に対しても  $C_{max}$  濃度では強い殺菌活性を示している。したがってこの成績からすると、MAC N-260 株による感染症に対しては、KRM には上述の CAM の場合 (図 2-A) 以上の治療効果が期待できることになる。ところが MAC N-260 感染マウスに対する KRM の治療効果のみをみると、確かに CAM の場合と同様に感染早

表 種々の方法で測定した *in vitro* 抗 MAC 抗菌活性からの治療効果予測の試み

薬剤	菌株	MIC 値			C <sub>max</sub> (Blood) /MIC <sub>7HSF</sub>	C <sub>max</sub> (Lung) /MIC <sub>7HSF</sub>	7HSF 培地中での 抗菌活性 (C <sub>max</sub> , Co-8h)	FBS-RPMI 培地中での 抗菌活性 (C <sub>max</sub> )	Mφ内の 菌に対する 抗菌活性 (C <sub>max</sub> )	マウス感染 症に対する 治療効果
		固形培地		液体培地						
		7H11	7H9	7HSF						
CAM	MA N-444	6.25	2	8	0.29	0.9	+++	NT <sup>a)</sup>	NT	+
CAM	MI N-260	6.25	0.5	4	0.58	1.8	++++	+++	++	++ <sup>b)</sup>
LVFX	MA N-444	25	1	16	0.13	0.13	+	NT	NT	- <sup>c)</sup>
LVFX	MI N-260	25	1	16	0.13	0.13	+	+	-	- <sup>c)</sup>
KRM	MA N-444	0.025	0.03	0.06	0.83 <sup>e)</sup>	33.3	++++	NT	NT	+
KRM	MI N-260	0.05	<0.004	0.06	0.83 <sup>e)</sup>	33.3	++++	++++	++++	+ <sup>b) d)</sup>

a) Not tested; b) *M.intra* N-241についての成績; c) OFLXについての成績

d) *M.intra* N-260についても同様の治療効果を示した; e) マウス血中濃度から推定した値より算出した

期での肺や脾での殺菌が認められるものの、4週以後には菌の再増殖がみられ治癒には至らない。また、その治療効果は同じ臨床投与量でのCAMに比べてやや劣っており、Mφ内被食食菌に対する殺菌活性についての成績(図2)からの予測とは必ずしも一致していない。

3) 各種 assay 系での *in vitro* 抗菌活性と *in vivo* 治療効果との相関性

表は、CAM、LVFX および KRM の供試 MAC 菌株の 7H11 培地および 7HSF 培地での MIC 値、C<sub>max</sub> 濃度での 7HSF および牛胎児血清加 RPMI 培地中の MAC 菌、あるいは Mφ 内被食食菌に対する *in vitro* 抗菌活性について、これらの薬剤の実験的マウス MAC 感染症に対する *in vivo* 治療効果との関連からまとめたものである。総合的にみて、(1) MIC 値のみでは薬剤の *in vivo* 活性の予測には極めて不十分であること、(2) C<sub>max</sub> 対 MIC 比は MIC 値のみよりも良い指標となりうるが、KRM の場合では C<sub>max</sub> 対 MIC 比と治療効果とは大きく食い違っており、CAM の場合でもその隔たりが大きいこと、(3) C<sub>max</sub> 濃度の薬剤の液体培地中での抗菌活性を指標とした場合では、*in vivo* 治療効果との相関性がさらに改善されるものの、CAM や KRM ではその抗菌力は実際の治療効果よりも著しく高いものとして評価されてしまうこと、(4) 今回実施した assay 法の中では、Mφ 内被食食菌に対する殺菌活性を指標とする方法が各薬剤の *in vivo* 治療効果を最もよく反映すると言えるが、KRM の抗菌力は依然として実際の *in vivo* 活性よりも著しく高く評価されてしまい、CAM と KRM との治療効果の関係が正しく反映され得ない、などのことが明らかになった。

したがって、これらの方法でも未だ十分とは言い難く、

MAC 感染宿主における感染防御免疫の成立・発現、さらにはこれら化学療法剤の宿主免疫系に及ぼす作用などとの関連からの検討をも含めて、各種薬剤の *in vivo* での治療効果をよりよく反映するような *in vitro* 抗菌活性測定法の開発が急務であると言える。

## 文 献

- 1) 富岡治明：新抗結核剤への期待—ターゲットイング療法を含めて。結核。1993; 68: 723-730.
- 2) 斎藤 肇：抗結核薬，化学療法の領域。1996; 12: 160-172.
- 3) 富岡治明，佐藤勝昌，斎藤 肇：新抗結核薬開発の現状。資料と展望。1996 (印刷中)。
- 4) 長手尊俊，森本繁夫：マクロライド剤。化学療法の領域。1995; 11: 1353-1361.
- 5) Heifets LB: Clarithromycin against *Mycobacterium avium* complex infections. Tuberc Lung Dis. 1996; 77: 19-26.
- 6) Leysen DC, Haemers A, Pattyn SR: Mycobacteria and the new quinolones. Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33: 1-5.
- 7) Chu DTW, Fernandes PB: Structure-activity relationship of the fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33: 131-135.
- 8) 富岡治明，斎藤 肇：新抗結核剤としてのベンゾキサジノリファマイシンの実験的マウス抗酸菌感染症に対する諸種治療法の試み。結核。1994; 69: 703-710.

## 追加発言 1

ニューキノロン剤を中心とした *in vitro* 抗菌力の比較検討

京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学 露 口 一 成

*M. avium* complex 症に対する治療法ははまだ確立されていず、有効な治療薬が待望されているが、ニューキノロン剤は其中でも有望視されているものの一つである。*M. avium* complex に対するニューキノロン剤の *in vitro* 抗菌活性については、これまでに多数の検討がなされ、いくつかのものに比較的良好な抗菌活性が認められることが報告されている。当研究室では、キノロン剤の *in vitro* 抗菌活性について継続検討<sup>1)</sup> しており、いわゆる初期キノロン剤は、いずれの菌種に対してもほとんど抗菌活性を示さなかったが、ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX) の2剤は、*M. avium* complex に対する MIC<sub>90</sub> が、それぞれ 12.5 μg/ml, 25 μg/ml であり、また、*M. tuberculosis* と *M. kansasii* に対しては、強力な活性を示すことを認めている。

その後、多数の新たなニューキノロン剤が開発され、より強い抗菌活性が期待されている。今回われわれは、これらの、以後に発売されたニューキノロン剤、さらに、現在開発中のものも含めて、*M. avium* complex に対する抗菌活性の測定を行った。

まず、今回の検討薬剤としては、現在開発中のものとして、T-3761, CS-940, AM-1155, OPC-17116,

NM 394, それに加えて, OFLX, levofloxacin (LVFX), CPFX, sparfloxacin (SPFX), さらに, isoniazid (INH), rifampicin (RFP), clarithromycin (CAM) を加えた計12種の薬剤を対象とした。また、菌株としては、当教室保存の臨床分離株 *M. avium* 株36株, *M. intracellulare* 株17株を用いた。これらは、いずれも 7H10 寒天培地上で thin-transparent な集落形態を示したものである。

MIC 測定は、Wallace らの方法<sup>2)</sup> を一部改変し、7H9 液体培地を用いた、100~0.025 μg/ml に至る 2 段階希釈濃度の薬剤含有培地を作製して行った。培地量は 2.0ml とした。接種菌量は 10<sup>5</sup> CFU/ml で、判定は、37℃培養 2 週間に行った。肉眼的に菌の発育の認められない管の最小薬剤濃度をもって MIC とした。

これより得られた結果を Fig., Table 1 に示す。CS-940 と SPFX がほぼ同等で最も強い抗菌力を示した。MIC<sub>90</sub> でみると、CS-940 が 3.13 μg/ml, SPFX, AM-1155 が 6.25 μg/ml, CPFX, LVFX, OPC-17116, NM 394 が 12.5 μg/ml, OFLX が 25 μg/ml, T-3761 が 100 μg/ml という結果であった。また、*M. avium* と *M. intracellulare* との比較では、SPFX,

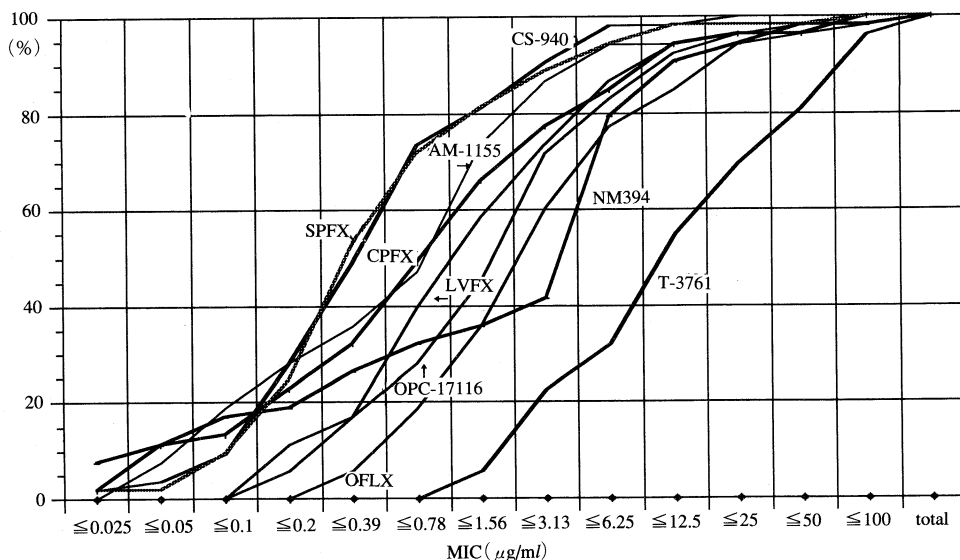
Fig. MICs against *M. avium* complex

Table 1 MIC<sub>90</sub>s against *M. avium* complex

Drugs	<i>M. avium</i> (36)	<i>M. intracellulare</i> (17)	total (53)
CS-940	3.13	3.13	3.13
SPFX	1.56	6.25	6.25
AM-1155	6.25	3.13	6.25
CPFX	6.25	25	12.5
LVFX	6.25	25	12.5
OPC-17116	12.5	12.5	12.5
NM394	12.5	25	12.5
OFLX	12.5	50	25
T-3761	100	100	100
CAM	25	12.5	25
RFP	50	25	50
INH	100	100	>100

(μg/ml)

CPFX, LVFX, NM 394, OFLXなどで、*M. avium*に対するMICの方が良好である傾向がみられた。なお、CAM, RFP, INHの*M. avium* complexに対するMIC<sub>90</sub>はそれぞれ25 μg/ml, 50 μg/ml, >100 μg/mlであった。

さて、これら抗菌薬の*in vivo*での効果を考えるうえで、MICだけではなく、その薬剤の体内動態を欠かすことはできない。Heifetsも、抗酸菌に対する薬剤の効果を評価するうえで、MICを決定し、それを、薬剤の最高血清中濃度(C<sub>max</sub>)あるいは組織中濃度と比較することが重要であろうと述べている<sup>3)</sup>。Table 2に、今回われわれが検討したニューキノロン剤のMIC<sub>90</sub>と、各々200mg投与時のC<sub>max</sub>をあげた。CS-940は、C<sub>max</sub>のうえでも他のニューキノロン剤に比し良好な値を示しており、MICとあわせて、より期待のおけるニューキノロン剤であると考えられる。

今回われわれが検討した結果においては、新たなニューキノロン剤の*in vitro*抗菌力は、これまでのニューキ

Table 2 MIC<sub>90</sub>s against *M. avium* complex and C<sub>max</sub>

Drugs	MIC <sub>90</sub> (μg/ml)	C <sub>max</sub> (μg/ml)
CS-940	3.13	3.06
SPFX	6.25	0.65
AM-1155	6.25	1.71
CPFX	12.5	1.21
LVFX	12.5	2.04
OPC-17116	12.5	0.7
NM394	12.5	1.09
OFLX	25	1.65
T-3761	100	2.98

ノロン剤を大きく凌駕するものではなかったが、より良好な体内動態を示すものもあり、*M. avium* complexの治療薬として、考慮する価値のあるものと思われる。今後さらに、臨床への応用にあたっては、他薬剤との併用効果などもふまえた検討が必要と考えられる。

(開発中の薬剤の提供を頂いた、杏林製薬株式会社、明治製薬株式会社、大塚製薬株式会社、三共薬品株式会社、富山化学工業株式会社の関係各位に深謝致します。)

## 文 献

- 1) 加藤元一, 鈴木克洋, 田中栄作, 他: ピリドン・カルボン酸系11薬剤の抗酸菌に対する試験管内制菌力. 結核. 1988; 63: 360-361.
- 2) Wallace RJ Jr., Nash DR, Steele LC, et al.: Susceptibility testing of slowly growing mycobacteria by a microdilution MIC method with 7H9 broth. J Clin Microbiol. 1986; 24: 976-981.
- 3) Heifets L: Qualitative and quantitative drug-susceptibility tests in mycobacteriology. Am Rev Respir Dis. 1988; 137: 1217-1222.

## 追加発言 2

### ニューキノロン剤を中心とした*in vitro*抗菌力の比較検討

国立療養所南岡山病院 河原 伸・永 礼 旬

## 目 的

近年、非定型(非結核)抗酸菌症は徐々に増加する傾向を示しているが、その中で最も頻度の高い*Mycobac-*

*terium avium* complex (MAC) 感染症に対して満足しうる十分な効果を有する薬剤は現時点では未だ見当たらず、結核症とは異なり有効な標準的治療法が確立されていないため、治療に難渋する症例が多く認

**Table1** Susceptibility of *Mycobacterium avium* (MA) and *Mycobacterium intracellulare* (MI) to Various New Quinolones (n=16)

Drugs	Species	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
		0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	50%	90%
NFLX	MA						2	3	9	2		50	100
	MI								1	2	13	>100	>100
OFLX	MA			1	2	1	5	6	1			12.5	25
	MI							2	9	5		50	100
ENX	MA						1	3	8	4		50	100
	MI								1	7	8	100	>100
CPFX	MA			2	2	6	5	1				6.25	12.5
	MI						1	8	6	1		25	50
LFLX	MA					1	5	7	3			25	50
	MI								4	11	1	100	100
TFLX	MA										16	>100	>100
	MI										16	>100	>100
FLRX	MA							3	8	4	1	50	100
	MI							1	7	1	7	50	>100
SPFX	MA	2	3	3	4	3		1				1.56	6.25
	MI				2	6	7	1				6.25	12.5
LVFX	MA			3	1	3	8	1				12.5	12.5
	MI						2	5	8	1		50	50
GPFX	MA			1	1	6	6	2				6.25	25
	MI					1	14	1				12.5	12.5
BLFX	MA			2	1	3	7	2	1			12.5	25
	MI						1	4	10	1		50	50
PZFX	MA						3	3	5	3	2	50	>100
	MI									1	15	>100	>100
AM-1155	MA		2	7	3	4						1.56	6.25
	MI					5	9	2				12.5	25
DU-6859a	MA		2	2	2	6	3	1				6.25	12.5
	MI				2	4	7	3				12.5	25

められる。

最近になり新リファマイシン誘導体 KRM-1648が MAC に対して優れた *in vitro*, *in vivo* 効果を有することが報告され注目されているが、臨床応用には未だ程遠く、したがって、現在われわれが入手しうる抗菌薬の中から既存の抗結核薬に交差耐性を示さない強力な抗菌力を有する薬剤を模索しなければならないのが現状である。そこで、今回われわれは新しい抗酸菌症治療薬として期待されているニューキノロン剤、ニューマクロライド剤

の MAC に対する *in vitro* 抗菌力について検討した。

#### 材料と方法

##### (1) 薬 剤

ニューキノロン剤としては、norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX), lomefloxacin (LFLX), tosfloxacin (TFLX), fleroxacin (FLRX), sparfloxacin (SPFX), levofloxacin (LVFX), grepafloxacin



Table 2 Susceptibility of *Mycobacterium avium* (MA) and *Mycobacterium intracellulare* (MI) to Various New Macrolides (n=16)

Drugs	Species	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
		1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	50%	90%	
CAM	MA				9	7					12.5	25
	MI	1	4	11							6.25	6.25
RXM	MA						2	8	6	100	>100	
	MI					1	12	3		50	100	
AZM	MA								16	>100	>100	
	MI						1		15	>100	>100	

(GPFX), balofloxacin (BLFX), pazufloxacin (PZFX), AM-1155, DU-6859aの計14剤を, ニューマクロライド剤としては, clarithromycin (CAM), roxithromycin (RXM), azithromycin (AZM) の計3剤を検討薬剤とした。

#### (2) 菌 株

当院を受診した未治療 MAC 感染症患者から分離された *M. avium* (MA), *M. intracellulare* (MI) それぞれ16株を薬剤感受性試験に用いたが, MA, MI の同定は DDH マイコバクテリアによって行った。なお, これらすべての菌株は 7H11 寒天培地上集落形態が smooth で transparent な SmT variant であった。

#### (3) 薬剤感受性試験

7H9 broth 中37°Cで  $\text{OD}_{540\text{nm}}=0.1$  に達した培養菌を滅菌精製水で  $10^6$  CFU/ml になるように調整した。その希釈菌液の  $5 \mu\text{l}$  を  $100 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  に至る 2 倍階段希釈の薬剤含有 7H11 寒天培地に microplanter を用いて接種し, 37°C 5%  $\text{CO}_2$  環境下で14日間培養後に発育陰性あるいは5コロニー以下の集落発生しかみられなかった薬剤濃度を供試菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) と判定した。

### 結 果

MA, MI に対するニューキノロン剤, ニューマクロライド剤の MIC の分布,  $\text{MIC}_{50}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) を Table 1, 2 に示すが, MA に対するニューキノロン剤, ニューマクロライド剤の  $\text{MIC}_{50}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) は NFLX : 50, 100, OFLX : 12.5, 25, ENX : 50, 100,

CPFEX : 6.25, 12.5, LFLX : 25, 50, TFLX : >100, >100, FLRX : 50, 100, SPFX : 1.56, 6.25, LVFX : 12.5, 12.5, GPFX : 6.25, 25, BLFX : 12.5, 25, PZFX : 50, >100, AM-1155 : 1.56, 6.25, DU-6859a : 6.25, 12.5, CAM : 12.5, 25, RXM : 100, >100, AZM : >100, >100であった。

一方, MI に対する  $\text{MIC}_{50}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) はそれぞれ, NFLX : >100, >100, OFLX : 50, 100, ENX : 100, >100, CPFEX : 25, 50, LFLX : 100, 100, TFLX : >100, >100, FLRX : 50, >100, SPFX : 6.25, 12.5, LVFX : 50, 50, GPFX : 12.5, 12.5, BLFX : 50, 50, PZFX : >100, >100, AM-1155 : 12.5, 25, DU-6859a : 12.5, 25, CAM : 6.25, 6.25, RXM : 50, 100, AZM : >100, >100であった。

### 考 察

ニューキノロン剤に対する感受性は MI に比し MA が 2~3 管良好であり, 今回検討した14剤の中では CPFEX, SPFX, LVFX, GPFX, AM-1155, DU-6859a などが比較的優れた *in vitro* 抗菌力を有していた。ニューマクロライド剤の中では CAM が MA, MI いずれに対しても比較的優れた *in vitro* 抗菌力を有していた。

しかしながら, この結果を踏まえてニューキノロン剤, ニューマクロライド剤の MAC 感染症治療薬としての可能性を検討するにあたっては, 血中濃度, 喀痰あるいはマクロファージへの移行などの薬剤体内動態のみならず, 他の薬剤との薬物相互作用や長期投与による慢性毒性なども考慮して慎重なる判断が必要であろう。

### 3. *M. avium* complex (MAC) 症の治療の現状

国立療養所大牟田病院 原田 進

#### はじめに

*M. avium* complex (以下MAC) は弱毒で病原性は弱く、人から人への伝染はない<sup>1)</sup>と考えられている。また、ほとんどの抗菌剤に耐性を示すため、肺結核症の化学療法のように標準化された治療法もない。したがって、MAC 症に対しては、無治療から多剤併用までさまざまな対応がなされていると思われる。そこで、第一に九州地区の国立療養所13施設(福岡東, 南福岡, 東佐賀, 川棚, 長崎, 西別府, 再春荘, 熊本南, 三角, 宮崎, 宮崎東, 南九州, 沖縄)のアンケート調査を行い、MAC 症に対して現在どのような治療が行われているかを検討した。次に、国立療養所大牟田病院に入院したMAC 症の治療に関して詳細に検討するとともに、長期観察からみたMAC 症の治療効果について追跡調査を行った。

#### I. 九州地区国立療養所13施設のアンケート調査の検討

〔対象〕対象は国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準に基づいてMAC 症と診断され、1991年から93年に入院した124症例(男性52例, 女性72例)で、初回治療85例, 再治療39例, 年齢は図1のごとく70歳代をピークとして30~90歳まで幅広く分布し、平均年齢±SDは69.2±11.6歳であった。

〔結果〕初回治療と再治療に分けて以下の項目について検討した。

①治療期間(表1): 初回治療の治療期間は1年以内

の治療が75.3%, 再治療例では66.6%を占め、初回治療に比べ再治療では治療期間が長くなる傾向を示した。

②抗菌剤数および組合せ(表2): 治療期間を通じて投与された抗菌剤の数および組合せを、治療期間別に検討した。初回治療では治療期間が長くなるにしたがって投与薬剤数は増加する傾向を示したが、4剤以上の同時併用例は極めて少なかった。再治療例では初回治療例と同様の傾向を示したが、さらに多くの薬剤が投与されていた。

抗菌剤の組合せは、抗結核剤のみ、クラリスロマイシン(以下CAMと略)と抗結核剤、ニューキノロン剤(以下NQsと略)と抗結核剤、CAM, NQsと抗結核剤の4群に分けて、治療期間別にその頻度を検討した。初回治療例では表2に示すごとく、治療期間が長くなるにしたがってCAMまたはMQsと抗結核剤を併用した症

表1 治療期間(九州地区国療13施設集計)  
症例数(%)

期間(月)	初回治療 85例	再治療 39例
~ 2	5 (6)	8 (21)
3 ~ 6	31 (36)	8 (21)
7 ~ 12	28 (33)	10 (26)
13 ~ 18	10 (12)	6 (15)
19 ~	11 (13)	7 (18)

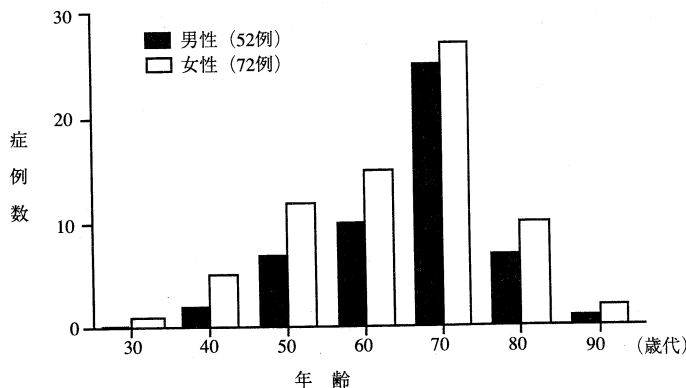


図1 年齢分布(九州地区国療13施設集計)

表2 治療期間別薬剤数および薬剤の組合せ（九州地区国療13施設集計）

治療期間（月）	初 回 治 療			再 治 療		
	3～6 31例	7～12 28例	13～ 21例	3～6 8例	7～12 10例	13～ 13例
薬剤数						
2剤以下	3 (10)	3 (11)	2 (10)	1 (13)	0 (0)	2 (15)
3剤	19 (61)	17 (61)	9 (43)	4 (50)	6 (60)	4 (31)
4剤	7 (23)	3 (11)	5 (24)	1 (13)	3 (30)	5 (39)
5剤以上	2 (7)	5 (18)	5 (24)	2 (25)	1 (10)	2 (15)
薬剤の組合せ						
抗結核剤のみ	25 (81)	22 (79)	12 (57)	8 (100)	7 (70)	7 (54)
CAM+抗結核剤	2 (7)	3 (11)	5 (24)	0 (0)	0 (0)	1 (8)
NQs+抗結核剤	3 (10)	2 (7)	2 (10)	0 (0)	2 (20)	3 (23)
CAM, NQs+抗結核剤	1 (3)	1 (4)	2 (10)	0 (0)	1 (10)	2 (15)

初回治療において、12カ月以内の治療に比べ13カ月以上の治療は、CAMまたはNQsと抗結核剤の組合せの頻度が有意に高かった。  $\chi^2 = 4.06$   $p < 0.05$

表3 初回治療40例における排菌の陰転化率（九州地区国療13施設集計）

治療期間 陰転化率 (%)	9～12カ月 19/22 (86)	13カ月以上 10/18 (56)	$\chi^2 = 4.71$ $p < 0.05$
抗菌剤の数 陰転化率 (%)	3剤以下 22/24 (92)	4剤以上 7/16 (44)	$\chi^2 = 11.05$ $p < 0.01$
薬剤の組合せ 陰転化率 (%)	抗結核剤のみ 22/28 (79)	抗結核剤と CAMまたはNQs 7/12 (58)	$\chi^2 = 1.73$ $p < 0.2$
空洞の有無 陰転化率 (%)	非空洞例 16/17 (94)	有空洞例 13/22 (59)	$\chi^2 = 6.17$ $p < 0.02$

例が増加し、再治療例でも同様の傾向が認められた。

③治療の諸因子と排菌の陰転化率（表3）：治療により6カ月以上排菌が止まったものを排菌の陰転化として、排菌の陰転化率と治療の諸因子の影響を検討した。観察期間が少なくとも9カ月以上あった初回治療例40例においては、29例73%に排菌の陰転化が得られ、治療期間が長いほど、また治療薬剤数が多いほど排菌の陰転化率が有意に低く、CAMまたはNQsと抗結核剤の併用群で排菌の陰転化率は低い傾向を示した。再治療例は症例数が少ないために結果を省略した。

④空洞の有無と治療効果：治療開始時の胸部X線像における非空洞例（結核病学会分類Ⅲ型に相当）と有空洞例（Ⅰ、Ⅱ型に相当）の比較では、表3に示すごとく有空洞例で排菌の陰転化率が有意に低かった。また主治医判定による初回治療終了時の転帰では、非空洞例で17例中軽快13例（76%）、不変4例（24%）、悪化0例（0%）

であったのに対し、有空洞例22例では軽快14例（64%）、不変5例（23%）、悪化3例（14%）と、有空洞例において転帰も悪い傾向を示した。

## II. 国立療養所大牟田病院入院症例の検討

〔対象および方法〕対象は国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準に従ってMAC症と診断され、1979年から94年までの16年間に当病院に入院した99症例（男性44例、女性55例）、初回治療92例、再治療25例（初回治療との重複を含む）で、確定診断時の年齢分布は九州地区国立療養所13施設における年齢分布とほぼ同様であり、平均年齢±SDは69.2±11.0歳であった。これらの症例の入院および外来時の治療経過をretrospectiveに検討するとともに、1995年7月（最終観察時）の時点で追跡調査を行った。

〔結果〕①治療期間：初回治療92例の治療期間は、1～3カ月8%、4～6カ月20%、7～12カ月21%、13～18カ

月9%, 19~24カ月11%, 25~48カ月21%, 49~98カ月10%と1年以上治療をされた症例が全体の51%, 2年から8年に及ぶ症例が31%に認められ, 九州地区国立療養所13施設の治療期間に比べると長期例が多かった。

②治療期間と排菌の陰転化率: 排菌の陰転化率を治療期間別に検討した。排菌の陰転化率は1~3カ月(7例)では29%, 4~6カ月(18例)では72%, 7~12カ月(19例)では84%, 13~18カ月(8例)では100%, 19~24カ月(10例)では60%, 25~48カ月(19例)では53%, 49~98カ月(9例)では56%と, 19カ月以上の長期治療例において排菌の陰転化率は低下を示した。

③抗菌剤の組合せと排菌の陰転化率および転帰(表4): 治療開始時の抗菌剤の組合せは28通りで種々雑多であつ

表4 初回治療例における治療開始時の薬剤の組合せと背景因子および臨床効果  
症例数(%)

薬剤の組合せ	HR 10例	HRE 25例	HRS 26例
胸部X線像の重症度			
軽症	3 (30)	6 (24)	7 (27)
中等症	7 (70)	15 (60)	16 (62)
重症	0 (0)	4 (16)	3 (12)
治療期間			
~ 6	2 (20)	11 (44)	9 (35)
7 ~ 12	2 (20)	5 (20)	9 (35)
13 ~ 24	4 (40)	4 (16)	4 (15)
25 ~	2 (20)	5 (20)	4 (15)
排菌の陰転化	4 (40)	19 (76)	21 (81)
治療終了時の転帰			
軽快	4 (40)	15 (60)	18 (69)
不変	1 (10)	3 (12)	6 (23)
悪化	5 (50)	5 (20)	2 (8)
原病死	0 (0)	2 (8)	0 (0)

排菌の陰転化率に有意差  
 HR群とHRE群  $\chi^2 = 4.10$   $p < 0.05$   
 HR群とHRS群  $\chi^2 = 5.66$   $p < 0.02$   
 悪化率に有意差  
 HR群とHRE, HRS群  $\chi^2 = 4.95$   $p < 0.05$

たが, 主な組合せは, HR 10例, HRE 25例, HRS 26例で, そのほか HRS+PZA, HR+OFX, HR+AMKなどが数例ずつあった。

そこでHR, HRE, HRSが投与された症例についてその背景因子を検討した。表4に示すごとく治療開始時の胸部X線像から見た重症度においても, また治療期間の長短においても, 3群間に有意差は認められなかった。しかし, 排菌の陰転化率では, HR群はHRE, HRSの3剤併用群に比べて, 排菌の陰転化率が有意に低く, 初回治療終了時の転帰においても悪化率が有意に高かった。

④病型別排菌の陰転化率(表5): 肺局所あるいは全身的に合併症や基礎疾患が認められないMAC症を一次型MAC症, 基礎疾患あるいは合併症を有し, それに続発してMAC症が発症したと考えられる症例を二次型MAC症とし, さらに一次型MAC症は胸部X線やCT像から結核類似型, 中葉舌区型, びまん型に分類<sup>2)</sup>した。二次型MAC症の先行肺疾患は全例肺結核症であった。これらの病型別排菌の陰転化率は, 有意差はなかったが中葉舌区型で肺菌の陰転化率が最も高かった。

⑤胸部X線像からみた重症度別の排菌陰転化率(図2)および転帰(表6): 治療開始時の胸部X線像から軽症, 中等症, 重症に分類し, 治療開始後12カ月までの菌の陰転化率を図2に示した。軽症, 中等症例に比べ重症例は有意に菌の陰転化率が低かった。

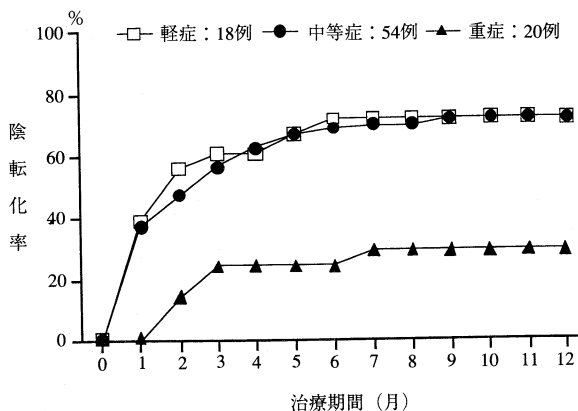


図2 胸部X線像からみた重症度別の排菌陰転化率の比較

表5 初回治療における病型別の排菌陰転化率

病型	一次型MAC症			二次型MAC症
	結核類似型	中葉舌区型	びまん型	
陰転化率(%)	9/17 (53)	10/12 (83)	20/30 (67)	14/24 (58)

表6 胸部X線像からみた重症度別転帰

重症度	初回治療終了時			最終観察時		
	軽症 18例	中等症 54例	重症 20例	軽症 18例	中等症 54例	重症 20例
	軽快	14 (78)	31 (57)	8 (40)	7 (39)	17 (31)
不変	1 (6)	13 (24)	4 (20)	2 (11)	6 (11)	2 (10)
悪化	3 (17)	9 (17)	5 (25)	6 (33)	17 (31)	1 (5)
原病死	0 (0)	1 (2)	3 (15)	2 (11)	6 (11)	13 (65)
他病死	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	6 (11)	2 (10)
不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	0 (0)

軽快率の有意差  
 初回治療終了時：軽症と中等症  $\chi^2 = 8.46$   $p < 0.02$   
 中等症と重症  $\chi^2 = 3.85$   $p < 0.05$   
 軽症と重症  $\chi^2 = 5.55$   $p < 0.02$   
 最終観察時：軽症と重症  $\chi^2 = 4.37$   $p < 0.05$

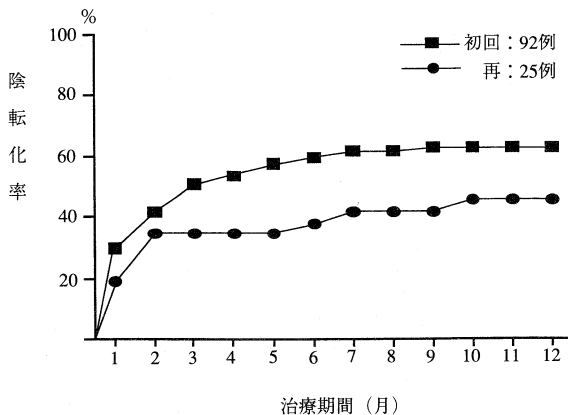


図3 初回治療と再治療の排菌の陰転化の比較

初回治療終了時と1995年7月の最終観察時における転帰を表6に示した。初回治療終了時における軽快率は治療開始時の胸部X線像が重症であるほど低下し、特に重症例20例のうち3例(15%)は入院後4カ月以内に死亡した。また、治療開始時軽症であっても、最終観察時における転帰では、悪化33%、原病死11%が認められ、治療開始時重症例では軽快10%、不変10%に対し、20例中13例65%がMAC症によって死亡していた。すなわち長期的にみるとMAC症の予後はきわめて悪く、治療開始時の胸部X線像による重症度は、その予後に強い影響を示した。

⑥初回治療と再治療における排菌の陰転化率(図3)および転帰(表7):1年間の治療による排菌の陰転化率は、再治療で排菌の陰転化率が低い傾向を示した。また、

表7 初回治療終了時、再治療終了時および最終観察時の転帰

転帰観察時	症例数 (%)		
	初回治療終了時 92例	再治療終了時 29例	最終観察時 92例
軽快	53 (58)	13 (45)	26 (28)
不変	18 (20)	1 (3)	10 (11)
悪化	17 (18)	15 (52)	24 (26)
原病死	4 (4)	0 (0)	21 (23)
他病死	0 (0)	0 (0)	9 (10)
不明	0 (0)	0 (0)	2 (2)

軽快率の有意差  
 初回治療終了時と最終観察時  $\chi^2 = 11.3$   $p < 0.01$   
 悪化率の有意差  
 初回治療終了時と再治療終了時  $\chi^2 = 8.81$   $p < 0.01$   
 初回治療終了時と最終観察時  $\chi^2 = 19.6$   $p < 0.01$

初回治療、再治療および最終観察時のそれぞれの転帰は、経過が長くなるにしたがって軽快率が低下し、最終観察時の転帰では、92例中軽快26例(28%)に対し、悪化24例(26%)、原病死21例(23%)であった。

Ⅲ. 考案とまとめ

日本結核病学会治療委員会による「非定型抗酸菌症の治療に関する見解<sup>3)</sup>」によれば、MAC症に対する化学療法はSM, KM, EVMのうちの1剤と抗結核剤2~3剤の内服を組み合わせた3~4剤の併用を1年以上使用したほうが良いとしている。またATS<sup>1)</sup>はMAC症の初回治療はHRESの4剤併用療法を18~24カ月、あるいは排菌の陰性化が得られて少なくとも12カ月行うべき

であるとし、これらの薬剤が使用できない場合には、CSやTHなどの他の薬剤を使用して、これより弱い治療方式は用いるべきではないと報告している。また近年欧米で問題になっているHIV感染症を基礎疾患としたMAC症に対しては、4剤以上の多剤併用療法が<sup>4)</sup>行われている。

このように多剤併用療法が推奨されているにもかかわらず、九州地区国立療養所13施設のアンケート調査では、HRE、HRSまたはHRにCAMまたはNQsの1剤を加えた3剤併用療法が多く用いられ、治療期間も3~12カ月の比較的短期な症例が多かった。そして、表3の一見矛盾するような結果は、排菌の陰転化や改善が困難な症例、重症例に対して、薬剤の変更や追加、CAMまたはNQsの併用などを行って、より多数の薬剤を用い、長期に治療が行われている現状を示した結果と考えられた。その結果、MACがほとんどの薬剤に強い耐性を示すにもかかわらず、初回治療における排菌の陰転化率が70%以上と、短期経過観察による予後は予想以上に良好であった。

当病院の検討結果では、初回治療において2剤より3剤併用療法が有意にすぐれた成績を示し、排菌の陰転化率も60%以上であった。しかし、長期間経過を観察すると、50%近くの症例が再発を繰り返しながら悪化し、最終経過観察時においては20%以上の症例が死亡していた。すなわち、このような結果が示すように、MAC症は長い年月をかけて進行を続け、肺の破壊性病変により、次第に呼吸不全や全身消耗をきたす予後不良の疾患と考えられた。特に治療開始時重症であった症例は、65%がMAC症によって死亡するなど、治療開始時の胸部X線像による重症度は、治療効果や予後に大きな影響を示したことから、MAC症はできるだけ早期に治療を開始することが重要と考えられた。

そこで、MAC症が疑わしい症例には、頻回に喀痰の抗酸菌検査を行いながら、胸部X線やCTなどの画像の経過を注意深く観察すると共に、TBLBや洗浄採痰などの気管支鏡検査やPCR法などを積極的に行って、早期診断につとめるべきと考える。

MAC症は経験的に病型によって進行の早さや治療に対する反応性に違いがあることが報告<sup>1)</sup>されている。高齢であったり基礎疾患や合併症の存在のために、副作用やコンプライアンスにも注意を払いながら、ケース・バイ・ケースで治療方式を考慮しなければならないが、診断が確定したら少なくとも3剤以上の抗菌剤を併用して、長期に治療を行うべきであり、MAC症の化学療法の進歩のためには、広範で長期予後の検討まで含めた前向きな治療試験が必要と考える。

最後にアンケート調査にご協力を頂いた九州地区国立療養所13施設の先生方に感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) Ad hoc committee of the Scientific Assembly on Microbiology, Tuberculosis, and Pulmonary Infections: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Resp Dis.* 1990; 142: 940.
- 2) 原田泰子, 他: *M. avium* Complex 症の臨床的検討 I. 一次感染型 *M. avium* Complex 症における画像診断を中心とした検討, 医療, 投稿中.
- 3) 日本結核病学会治療委員会: 非定型抗酸菌症の治療に関する見解. *結核.* 1987; 62: 37.
- 4) Ellner JJ, et al.: *Mycobacterium avium* infection and AIDS: a therapeutic dilemma in rapid evolution. *J Infect Dis.* 1991; 163: 1326.

## 4. 肺 *Mycobacterium avium* complex 症に対するニューマクロライド剤とニューキノロン剤による治療の試み

### (1) 持続排菌例を中心とした治療の試み

国立療養所近畿中央病院 坂谷 光 則

## 緒 言

*Mycobacterium avium* complex はほとんどの抗結核薬に対して感受性が低いと考えられ、これまで行われてきた数種類の抗結核薬の併用治療も、本症での効果

は結核と比較すると十分とは言えず、特に持続排菌例に対しては、その治療効果は望み薄と言わざるを得ない現状にある<sup>1)2)</sup>。

今回、結核病学会非定型抗酸菌症対策検討委員会および非定型抗酸菌症研究協議会の両会合同で、ニューマク

表1 効果判定基準

1) 除菌効果	
① 有効 (菌陰性化)	: 投与開始後4月後, 5月後, 6月後のすべての検査で菌陰性となったもの。
② やや有効 (菌減少)	: 投与開始後4月後, 5月後, 6月後の3回検査で2回菌陰性となったもの。
③ 無効	: 投与開始後4月後, 5月後, 6月後の検査で2回以上菌陽性であったもの。
④ 判定保留	: 上記に該当しないもの。
2) 再排菌の有無	
① 再排菌なし	: 菌陰性化後3カ月以上陰性持続するもの。
② 再排菌あり	: 菌陰性化後再排菌したもの。
③ 判定保留	: 上記に該当しないもの。

表2 症例の背景因子

性別:	男性	39 (例)	X線写真	Ⅲ型	21 (例)
	女性	32	所見:	Ⅱ <sub>1-2</sub> 型	33
				Ⅰ, Ⅱ <sub>3</sub> 型	14
体重:	30kg以下	2 (例)	それまでの	~6月	7 (例)
	~40kg	15	治療期間:	~12月	9
	~50kg	25		13月~	55
	~60kg	15			
	~70kg	2	未使用抗結核薬併用:		6 (例)
	平均体重	44.2 kg			
菌種:	<i>M. avium</i>	28 (例)	CAM	400 mg	37 (例)
	<i>M. intra.</i>	17	投与量:	600 mg	16
	MAC	26		800 mg	14
				1200 mg	2

ロライド系抗生物質のクラリスロマイシン (Clarithromycin: CAM) の本症に対する効果について、全国規模の臨床的な検討を行ったのでその概要を報告する。

対象と方法

本症の診療に実績のある、全国の医療施設に依頼し、持続排菌例ですでにクラリスロマイシン (CAM) を投与され、経過観察中の症例について報告してもらう方法、すなわち retrospective study で検討を行った。

計30施設より97症例の調査票が回収されたが、下記の3項目を満足する症例を解析対象とした。

①原因菌が *M. avium* あるいは *M. intracellulare* と同定されている症例、もしくは *Mycobacterium avium* complex であることが明らかな症例。

②排菌が CAM 投与3カ月前, 2カ月前, 1カ月前の3月間に2回以上あったもの。この間に検査のないものは、

4カ月前および投与直前の2回の排菌陽性で代用することも可とする。

③投与開始4カ月後, 5カ月後と6カ月後の3月間に2回以上の菌検査があったもの。この間に検査のないものは、3カ月後と7カ月後の2回の検査で代用することも可とする。

CAM 投与開始後12カ月までを観察期間とし、その効果は、排菌陰性化 (除菌効果) および再排菌の有無に分けて、効果判定委員会で表1の基準をもとに判定した。

結果

報告症例97例中で、解析対象の基準を満たさない26例を除外例とし、残る71例について CAM の効果を検討した。これら71症例の背景因子は表2に示した。男女ほぼ同数であるが、やせた体格の例が多い。大多数が、それまで1年以上の化学療法歴があり、この間排菌が持続し

表3 除菌効果

効果	例数	菌種別の比較		
		<i>M. avium</i>	<i>M. intra.</i>	MAC
有効	18 (26.1%)	8 (30.8%)	5 (29.4%)	5 (19.2%)
やや有効	11 (15.9%)	6	1	4
無効	40 (58.0%)	12	11	17
判定保留	2			
合計	71 (69例中)	26	17	26

表4 X線写真所見別の除菌効果

効果	X線所見			
	Ⅲ	Ⅱ <sub>1-2</sub>	Ⅰ・Ⅱ <sub>3</sub>	不明
有効	6(例)	9	2	1
やや有効	2	8	1	0
無効	13	16	11	1
有効率	28.6%	27.3%	14.3%	50%

表5 CAM投与前の化学療法期間別の除菌効果

効果	化学療法期間		
	6月以内	1年まで	13月以上
有効	3(例)	2	3
やや有効	1	0	10
無効	3	7	32
有効率	42.9%	22.2%	23.6%

表6 CAM投与量と除菌効果(1)

効果	CAM1日投与量			
	400mg	600mg	800mg	1200mg
有効	6(例)	9	2	1
やや有効	5	2	4	0
無効	26	5	8	1
有効率	16.2%	56.3%	14.3%	50%
		(600mg以上) 37.5%		

表7 CAM投与量と除菌効果(2)

効果	CAM体重あたり投与量(1日量)	
	12mg/kg未満	12mg/kg以上
有効	5(例)	10
やや有効	6	5
無効	13	12
有効率	19.2%	37.4%

ており、広範空洞型の例も少なくない。すべての症例で、CAMは複数の抗結核薬と併用投与されているが、6例ではそれまで未使用の抗結核薬との併用である。

まず除菌効果について表3に示した。判定基準では無効となるものの、8カ月以降に排菌陰性化し、それが持続している2例は判定保留とした。残る69例中で18例(26.1%)が有効、11例(15.9%)がやや有効、40例(58.0%)は無効と判定された。*M. avium*と*M. intracellulare*の菌種別の有効率は30.8%と29.4%である。

レントゲン所見別に見ると、Ⅲ群とⅡ<sub>1-2</sub>群ではそれぞれ29%と27%の有効率であるが、Ⅱ<sub>3</sub>+Ⅰ群では14.3%であった(表4)。それまでの化学療法期間が6カ月未満の例と7カ月以上の例を比較すると、有効率はそれぞれ42.9%と23.4%となる(表5)。それまで未使用の抗結核薬をCAMと併用した6例では、5例中3例(60%)

で有効と判定され、残る1例も8カ月以降ではあるが排菌陰性化した。その他の例での有効率は23.8%である。

CAM投与量別の比較(表6、表7)では、400mg/日投与例(37例)で16.2%、600mg/日以上投与例(32例)で37.5%の有効率を示した。体重当たりの投与量で比較すると、12mg/kg以下と12mg/kg以上では、それぞれ19.2%と37.4%の有効率である。

再排菌の有無を見ると、除菌効果で有効とされた18例の中で、その後の観察期間不十分の6例を除く12例中で、再排菌なしと判定されたのは5例(41.7%)であるが、やや有効および判定不能の9例中でも2例(22.2%)で再排菌を認めていない(表8)。

## 考 察

今回解析の対象とした71例の背景因子から、本症の一



表8 除菌効果別にみた再排菌の有無

再排菌	除菌効果		
	有効	やや有効	判定不能
再排菌なし	5例	1	1
再排菌あり	7	7	0
判定不能	6	3	1
有効率	41.7%	12.5%	50%

一般的な比率—全国集計では男性例が47.3%—よりも男性に多く(54.9%), やせ型の体格で、広範な空洞を有する割合も高いことが、難治性の持続排菌例の特徴として見えてくる。それまでの治療にもかかわらず、77.5%の症例が13カ月以上排菌が持続している。

これらの症例に、抗結核薬との併用であるが、クラリスロマイシンを投与したところ、18/69例(26.1%)で投与開始後4~6カ月の3カ月間は排菌を認めなくなり(除菌効果有効)、1例では8カ月以降排菌が停止している。また、他の11例では、この3カ月間に2カ月だけではあるが排菌を認めない月があった(やや有効)。各背景因子で層別化したところ、レントゲン所見がⅢ+Ⅱ<sub>1-2</sub>型、排菌持続が6カ月未満、それまで未使用の抗結核薬を併用開始の群で、その他の群よりも有効率が高い傾向を認めた。原因菌が *M. avium* と *M. intracellulare* の両群では差を認めなかった。

CAM 投与量別に見ると、600mg/日以上の場合では、400mg/日投与の例と比較して高い有効率(37.5%)が認められ、体重当たりの投与量と比較しても、12mg/kg 以上の例で有効率が高い(37.4%)傾向を認めた。

除菌効果有効と判定された18例中、その後比較的長期の観察期間を有する12例で、再排菌なしと判定されたのは5例(41.7%)であり、これに除菌効果での有効率26.1%を乗じた10.9%が、厳密な意味での本治療法の有効率と言えよう。

なお、CAM 服用に起因すると思われる副作用は、軽度または中等度の下痢、食欲不振、吐気、口中の苦みなどが6例(6.2%)に、血液生化学検査で軽度の肝機能異常が2例(2.1%)に認められたのみであり、安全性に関しても問題ないと考えられる。

## 結 論

全国規模の97例の症例報告を基に、*Mycobacterium avium* complex 症の持続排菌例に対する、クラリスロマイシン投与の有用性について検討した。検討委員会で設定した条件を満たす71例を解析し、26.1%の症例で3カ月間の除菌効果を、10.9%でその後の再排菌停止効果を認めた。

除菌効果は、それまでの排菌持続期間が短く、病巣も広範でなく、本剤の投与量が600mg/日以上(12mg/kg以上)、未使用抗結核薬と併用投与した症例で特に良好であった。副作用にも重篤なものは見られず、本剤は持続排菌例あるいは初回治療例にかかわらず、広くMAC症に投与を試みてよい薬剤であると思われた。

## 文 献

- 1) 坂谷光則：非定型抗酸菌症の疫学と臨床。結核。1994; 69: 61-66.
- 2) 坂谷光則：日本における非定型(非結核性)抗酸菌症。結核 資料と展望。1996; 17: 15-26.

## 4. 肺 *Mycobacterium avium* complex 症に対するニューマクロライド剤とニューキノロン剤による治療の試み

### (2) 初回治療例を中心とした併用化学療法の試み

京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学 田中栄作

#### はじめに

*M. avium* complex 症は病態が多様であり化学療法の効果が限られているために、最も治療が困難な非定型抗酸菌症である。現行の結核菌に準じた薬剤感受性試験ではほとんどの抗結核薬に耐性を示し、薬剤の選択には全く役に立たない。1970年代末より、4~5剤以上の抗結

核薬による多剤併用療法の有効性が相次いで報告され<sup>1)~3)</sup>、マウス感染モデルでの多剤併用療法の有効性の報告もあり<sup>4)</sup>1985年の American College of Chest Physician (ACCP)<sup>5)</sup>、1987年の日本結核病学会<sup>6)</sup>、1990年の American Thoracic Society (ATS)<sup>7)</sup>による、抗結核薬の(3~)4剤を組み合わせた多剤併用療法をとりあえず使用するという見解が出されている。

当科では1986年以前は、主にイソニアジド (INH)・リファンピシン (RFP)・エタンブトール (EB)・カナマイシン (KM) の4剤併用療法を施行していた(第一期)が、いったんは排菌陰性化が達成されても数年すると再排菌する例が多く、再排菌例では治療効果が不十分であることから、1986年以降、主に再排菌例に対してオフロキサシン (OFLX) を加えた治療法を施行した(第二期)。しかし満足な治療効果は得られず、1993年から RFP・EB・クラリスロマイシン (CAM)・KM (6カ月以降レボフロキサシン (LVFX) に変更) の4剤併用療法を18~24カ月間使用するという統一プロトコルに基づいた治療を開始し、効果を prospective に検討している(第三期)。未だ症例数が少なく結果の解析にまでは至っていないが、当プロトコルの現状と問題点について報告する。

### 第一期

1986年以前に当科で肺 MAC 症と確定診断を受け入院加療を受けた症例のうち、31例で画像・診療記録が保存されていた。治療は主に INH+RFP+EB+KM の4剤併用療法が施行されており、治療期間は最短で1カ月(死亡のため終了)、最長で33カ月であった。現在までの10年間に31例中9例(29%)の死亡が確認されており、うち8例が MAC 症の増悪による呼吸不全であった。死亡時の平均年齢は71.2±15.2歳であった。残る22例中、現在も当科外来通院中あるいは入院加療中で、病状が確認できる例は10例であるが、うち7例は徐々に増悪している。治療により排菌が陰性化し、この10年間病状および画像所見が安定し非排菌状態が続いている症例は3例であり、うち2例は外科治療に加えて化学療法を施行した症例、他の1例は化学療法だけで改善した症例である。

INH+RFP+EB+KM の4剤併用療法は、日本結核病学会<sup>6)</sup>、ATS<sup>7)</sup>の見解に合致する治療法ではあるが、その長期予後は決して良好とはいえないものであった。

### 第二期

1986年以降、主に持続排菌例に対して3剤の抗結核薬に OFLX を加えた併用療法を施行した。症例は18例で、うち16例は再治療例であった。18例中、排菌が陰性化した症例は初回治療例の2例のみで、しかもこの2例は外科治療を併用した症例であった。18例中4例の死亡が確認されており、4例共に MAC 症による呼吸不全であった。死亡時平均年齢は73.8±7.3歳であった。対象症例が排菌持続例がほとんどであるという悪条件を差し引いても、抗結核薬+OFLX という治療の効果も良好とはいえないものであった。

表 第三期(1993年以降): ニューキノロン剤とニューマクロライド剤を含む統一プロトコル

Four-drug regimen for 24 months	
RFP	
EB	
CAM	
+	
KM	for initial 2-6 months
LVFX	thereafter

・RFP, EBが使用できないときはTHを使用。  
 ・KMが使用できないときはEVMを使用。

### 第三期

第一期、第二期の不満足な治療結果をふまえて、*M. avium complex* に対して *in vitro* において十分な抗菌作用を持った CAM を含む多剤併用療法のプロトコルを決め(表) prospective に効果を判定するという試みを1993年より開始した。CAMは *in vivo* においても、当時すでに AIDS に合併した全身播種型感染症に対する有効性が controlled randomized trial において確認されており<sup>8)</sup>、併用療法の中心的役割を果たすであろう薬剤として採用した。その後1994年には6カ月間の監察期間ではあるが、肺感染症に対しても CAM 単剤での有効性が報告されている<sup>9)</sup>。これまで使用してきた INH は Heifets, Iseman の提案<sup>10)</sup>を参考にして除外した。

対象は非定型抗酸菌症研究協議会あるいは国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準を満たす症例18例のうち、治療開始前の検査の結果、主治医がプロトコルの適応を不相当と判断した9例を除外した9症例である。プロトコル除外の理由は、80歳以上の高齢(2例)、肝機能障害(2例)、ニューキノロン剤アレルギーの既往(1例)、視神経障害の既往+肝機能障害(1例)、視神経障害+聴力障害(1例)、RFP・EB・マクロライドアレルギーの既往(1例)、急速悪化例のため6剤併用療法を施行(1例)であった。

プロトコルに基づいた治療を開始した9症例では、1例で軽度の末梢神経障害が出現しただけで重篤な副作用は認めなかった。9症例中初回治療は5例、再治療は4例であった。初回治療例中2例で全24カ月の治療を終了した。初回治療例5例全例と再治療例4例中3例で6カ月以内に排菌陰性化が達成できたが、再治療例中1例で排菌陰性化1年後から再び排菌が出現している。症例数が少ないため現時点での印象ではあるが、当プロトコルは初回治療例に対して、短期効果としてはかなりの有効性が期待できると考えられる。

当プロトコールの最大の問題点としては、患者は高齢者で種々の合併症を有する例が多く、治療開始前の全身検索の時点で肝機能障害や視覚・聴覚障害のため半数の症例が除外症例となった点があげられる。また効果と副作用のモニタリングのため長期の入院が必要であったことも問題点である。今後、これらの薬剤を組み合わせた併用療法の有効性が期待されるが、*M. avium* complex 症の自然経過を考えると、10年以上にわたる長期的なスパンでの検討が必要と思われる。

#### 文 献

- 1) Dutt AK, Stead WW : Long-term Results of medical treatment in *Mycobacterium intracellulare* infection. Am J Med. 1979 ; 67 : 449-453.
- 2) Davidson PT, Khanijo V, Goble M, et al. : Treatment of disease due to *Mycobacterium intracellulare*. Rev Infect Dis. 1981 ; 3 : 1052-1059.
- 3) 下出久雄 : 非定型抗酸菌症の臨床的検討 (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 - . 日胸. 1981 ; 40 : 669-676.
- 4) Kuze F : Experimental chemotherapy in chronic *Mycobacterium avium intracellulare* infection of mice. Am Rev Respir Dis. 1984 ; 129 : 453-459.
- 5) Iseman MD, Corpe RF, O'Brien RJ, et al. : Disease due to *Mycobacterium avium intracellulare*. Chest. 1985 ; 87 : 139S-149S.
- 6) 日本結核病学会, 治療委員会報告 : 非定型抗酸菌症の治療に関する見解. 結核. 1987 ; 62 : 77-80.
- 7) Wallace RJ, O'Brien, Glassroth J, et al. : Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis. 1990 ; 142 : 940-953.
- 8) Dautzenberg B, Truffot C, Legris S, et al. : Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. A controlled clinical trial. Am Rev Respir Dis. 1991 ; 144 : 564-569.
- 9) Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, et al. : Initial clarithromycin monotherapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease. Am Rev Respir Crit Care Med. 1994 ; 149 : 1335-1341.
- 10) Heifets LB, Iseman MD : Individualized therapy versus standard regimens in the treatment of *Mycobacterium avium* infections. Am Rev Respir Dis. 1991 ; 144, 1-2.