

原 著

Mycobacterium avium-*M. intracellulare* complex
肺感染症に対する Clarithromycin の臨床的検討

山 本 正 彦	名古屋簡易保険総合検診センター
久 世 文 幸	京都大学医学部胸部疾患研究所
斎 藤 肇	国立多摩研究所
坂 谷 光 則	国立療養所近畿中央病院
下 出 久 雄	立川相互病院
副 島 林 造	川崎医科大学
原 耕 平	長崎大学医学部

受付 平成 8 年 6 月 12 日
受理 平成 8 年 10 月 11 日

THE CLINICAL STUDY OF CLARITHROMYCIN FOR PULMONARY
MYCOBACTERIUM AVIUM-INTRACELLULARE COMPLEX INFECTION

Masahiko YAMAMOTO*, Fumiyuki KUZE, Mitsunori SAKATANI,
Hajime SAITO, Hisao SHIMOIDE, Rinzo SOEJIMA, Kohei HARA

(Received 12 June 1996/Accepted 11 October 1996)

A nationwide study was conducted to investigate the efficacy of Clarithromycin (CAM) on pulmonary atypical mycobacteriosis caused by the *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* complex, including intractable cases. Out of total 97 patients examined, the analysis for bacteriological efficacy was possible in 69 cases. The negative conversion of bacilli was observed in 18 cases (26.1%), and 5 out of 12 cases in which the follow-up was conducted turned out continued negative status. The efficacy of CAM was relatively high in the following cases: the duration of the disease was less than 6 months; the extent of pulmonary lesions on chest roentgenograms was limited or moderate; and antituberculous agents which were previously unused were applied in combination with CAM. Also, the efficacy was high in cases where the dose of CAM was 600 mg/day or higher. Major side effect was mild to moderate digestive symptoms. In conclusion, at daily dose of 600 mg or higher, CAM was effective in the elimination or reduction of *M. avium*-*M. intracellulare* complex that caused atypical mycobacteriosis, without developing serious side effect. Treatment with this drug should be attempted in intractable cases.

* From the Nagoya Medical Examination Center, Postal Life Insurance Welfare Corporation, Shumokucho 1-21 Higashi-ku, Nagoya 461 Japan.

Key words : Clarithromycin, CAM, Macrolide, *M. avium*-*M. intracellulare* complex, Atypical Mycobacteria, Pulmonary infection

キーワード : クラリスロマイシン, マクロライド, 非定型抗酸菌, 肺感染症

緒言

Mycobacterium avium-*M. intracellulare* complex (*M. avium* complex) 肺感染症は、本邦における非定型抗酸菌症の約65%を占めており、また年々増加の傾向にあることなどから¹⁾、臨床上重要な抗酸菌感染症であると言える。しかし、*M. avium* complex は抗結核薬に対して感受性が低い場合が多く、現在行われている数種の抗結核薬の併用治療においても、本症に対する治療効果は結核に比べ十分とは言えない。そのため本症に対する有効な治療法の開発が望まれている。

今回、われわれは結核病学会非定型抗酸菌症対策検討委員会、非定型抗酸菌症研究協議会の両会において、ニューマクロライド系抗生物質の clarithromycin (CAM : クラリス, クラリシッド) の肺 *M. avium* complex 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報告する。

方法

1. 研究参加施設

別表に示すクラリスロマイシン/非定型抗酸菌症研究会に参加した32施設の協力を受けて検討を行った。

2. 採用条件

別表の施設から報告された、CAM 投与を受けた肺 *M. avium* complex 症97例のうち以下の条件を満たす例を有効性解析対象とした。

- ①起炎菌が *M. avium*, *M. intracellulare*, または *M. avium* complex と同定されているもの。
- ②排菌がCAM投与3カ月前, 2カ月前, 1カ月前の3月の間に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, ついで投与直前の2月の成績で代用する。
- ③菌検査成績が投与開始4カ月後, 5カ月後, 6カ月後の3月の間に2回以上あるもの, この間に検査のないものは7カ月後ついで2カ月後の成績で代用する。

3. 投与方法

それまで投与されていた化学療法剤に加えて, CAM 1日400mg, 600mg, 800mg, 1200mg のいずれかを投与した。

4. 判定基準

別表 クラリスロマイシン/非定型抗酸菌症研究会

施設名	研究担当医師
東北大学抗酸菌研究所	渡辺 彰
埼玉県立小原療養所	黒沢 知徳 尾内 弘次
国立療養所東埼玉病院	青柳 昭雄 豊田 丈夫 大角 光彦
健生会立川相互病院(中野共立病院)	下出 久雄
大田病院	平山 典保
国立療養所中野病院	豊田 恵美子
(現国立国際医療センター)	鈴木 恒雄 高原 誠 山内 則子
結核予防会複十字病院	水谷 清二
国立病院医療センター	工藤 宏一郎
(現国立国際医療センター)	
国立療養所東京病院	倉島 篤行
国立療養所千葉東病院	山岸 文雄 鈴木 公典 山本 正彦
名古屋市立大学付属病院	鳥井 義夫
名古屋第二赤十字病院	小川 賢二
国立療養所東名古屋病院	津田 美奈子 大宜見 辰雄
県立愛知病院	矢守 貞昭
国立療養所中部病院	久世 文幸
京都大学胸部疾患研究所付属病院	田中 栄作 鈴木 克洋 村山 尚子
国立療養所近畿中央病院	坂谷 光則
結核予防会大阪支部大阪病院	山中 正彰
国立療養所刀根山病院	伊藤 正己
奈良県立医科大学	成田 亘啓 友田 恒一
神戸市立玉津病院	石井 昌生 多田 公英
川崎医科大学付属病院	副島 林造
国立療養所南岡山病院	河原 伸 多田 敦彦
国立療養所広島病院	重藤 えり子
国立療養所愛媛病院	水野 裕雄 西村 一孝
国立療養所徳島病院	渡辺 浩毅
国立療養所大牟田病院	木村 千代美 篠田 厚
国立療養所東佐賀病院	原田 泰子
長崎大学医学部付属病院	谷川 博美
国立療養所長崎病院	原 耕平 中富 昌夫
島根医科大学	藤田 紀代 斎藤 肇

投与開始後12カ月までを観察期間とし、菌陰性化および再排菌の有無について以下の基準で判定した。

1) 除菌効果

①有効(菌陰性化)

投与開始4カ月後、5カ月後、6カ月後の3月の間がすべて菌陰性化となったもの。この間に検査のないものは7カ月後ついで3カ月後の2月の成績で代用する。

②やや有効(菌減少)

投与開始4カ月後、5カ月後、6カ月後の3月の間が2回陰性となったもの。この間に菌検査のないものは7カ月後ついで3カ月後の2月の成績で代用する。

③無効(菌陰性化せず)

投与開始4カ月後、5カ月後、6カ月後の3月の間が2回以上陽性となったもの。この間に菌検査のないものは3カ月後、7カ月後の2月の成績で代用する。

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月以上陰性化を保ち、以後排菌のないもの。

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。

5. 結果

1) 症例内訳

総報告症例97例中、採用基準に満たないため除外した26例(投与前観察回数不足6例、投与前排菌回数不足7例、*M. avium* complex 以外2例、投与後観察不足11例)を除いた71例について臨床効果を検討した。安全性については97例全例で検討した。

2) 患者背景

患者背景をTable 1に示した。

起炎菌は*M. avium*が28例、*M. intracellulare*が17例で、*M. avium* complex とのみ同定された例は26例であった。性別の偏りはなく、平均体重は44.2kgであった。

胸部X線所見上はⅡ3やⅠなどの重症例は比較的少なかった。病歴は1年を越える化学療法を受けている例が多かった。また、CAMと同時にそれまでその患者に

Table 1 Background of Patients

Background		Number of patients
Sex	Male	39
	Female	32
Body weight	<30kg	2
	30kg ≤ <40kg	15
	40kg ≤ <50kg	25
	50kg ≤ <60kg	15
	60kg ≤ <70kg	2
	unknown	12
Average body weight		44.2kg
Isolate species	<i>M. avium</i>	28
	<i>M. intracellulare</i>	17
	MAC*	26
Roentgenographic pattern and extent of lesion	Ⅲ**	22
	Ⅱ 1 - 2 §	31
	Ⅱ 3 · I +	16
	unknown	2
Duration of chemotherapy prior to CAM administration	~ 6 months	6
	7 ~ 12 months	9
	13 months ~	56
Combination of CAM with agents not previously used	yes	5
	no	66
Initial CAM dose (mg/day)	400	37
	600	18
	800	14
	1200	2

* : *M. avium*-*M. intracellulare* complex, no further differentiation

** : Unstable lesions without cavitation

§ : Cavitory and infiltrative lesions of limited extent

+ : Extensive lesion with multiple cavities

Table 2 Bacteriological Effect of Clarithromycin (CAM)

Bacteriological response	Number of patients	% in evaluated cases
Eradicated	18	26.1
Decreased	11	15.9
Persisted	40	58.0
Excluded from evaluation	2	—
Total	71	—

Table 3 Bacteriological Effect of CAM by Isolate Species

Species	Bacteriological response			Eradication rate (%)	Statistical analysis	
	Eradicated	Decreased	Persisted		Wilcoxon	χ^2 *
<i>M. avium</i>	8	6	12	8/26 (30.8)	N.S.	N.S.
<i>M. intracellulare</i>	5	1	11	5/17 (29.4)		
MAC	5	4	17	5/26 (19.2)		

* : eradication rate

Table 4 Bacteriological Effect of CAM by Roentgenographic Pattern and Extent of Lesion

Roentgenographic pattern and extent of the lesion	Bacteriological response			Eradication rate (%)	Statistical analysis Kruskal-Wallis
	Eradicated	Decreased	Persisted		
III*	6	2	12	6/20 (30.0)	N.S.
II 1-2**	9	7	15	9/31 (29.0)	
II 3 · I §	2	2	12	2/16 (12.5)	
unknown	1	0	1	1/2 (50.0)	

* : Unstable lesions without cavitation

** : Cavitory and infiltrative lesions of limited extent

§ : Extensive lesion with multiple cavities

Table 5 Bacteriological Effect of CAM by Duration of Prior Chemotherapy

Duration of prior chemotherapy	Bacteriological response			Eradication rate (%)	Statistical analysis Kruskal-Wallis
	Eradicated	Decreased	Persisted		
6 months and less	3	1	2	3/6 (50.0)	N.S.
7-12 months	2	0	7	2/9 (22.2)	
13 months and more	13	10	31	13/54 (24.1)	

投与されたことのない抗菌剤を投与開始した例が5例みられたが、有効薬剤併用例として解析対象に加えた。CAMの初期投与量は400mg/日が37例、600mg/日が18例、800mg/日が14例、1200mg/日が2例であった。

3) 除菌効果

効果判定基準を満たす71例中、判定基準では無効だが、8カ月目以降に菌陰性化が続く2例については効果判定を保留し、残り69例について求めた有効率（菌陰性化率）をTable 2に示した。

成績は69例中18例（26.1%）が有効（菌陰性化）、11例（15.9%）がやや有効（菌減少）、40例（58.0%）が無効（菌陰性化せず）であった。

また、菌種別の有効率について検討したところ、*M.*

avium, *M. intracellulare*ともに有効率は約30%となった（Table 3）。

投与開始時の胸部X線所見の重症度別に見ると、IIIの群とII 1-2の群ではともに30%前後の有効率であるのに対し、II 3やIの群では12.5%となり、重症例では奏効しにくいことをうかがわせた（Table 4）。

次にCAM投与開始前の化学療法期間別に検討した（Table 5）。投与前化学療法期間が6カ月以下の症例では有効率が50.0%と、7カ月以上の症例に比べ有効率が高い傾向がみられた。

また、CAMと同時に投与を開始したそれまで未使用の化学療法剤（併用未使用薬）のある症例は5例と少なかったが、併用未使用薬がない群に比べ有効率が高かつ

た (Table 6)。

初回投与量別の有効率は、400mg投与群では16.2%の有効率であったのに対し、600mg以上の投与を受けた群では37.5%と、有意に有効率が高かった (Table 7)。また、体重が確認でき、投与量の途中変更がなかった53例について体重1kgあたりの初回投与量別有効率を求めたところ、12mg/kg以上投与群は12mg/kg未満投与群に比べ臨床効果が高い傾向が見られた。(Table 8)。

4) 再排菌の有無

再排菌の有無については Table 9 に示した。菌陰性化効果がみられた18例から、有効性判定後観察期間不足のため再排菌の判定が不能であった6例を除いた12例中、「再排菌なし」と判定されたものは5例 (41.7%) であった。

この結果、より厳密な意味での有効率は、「有効」26.1

%に「再排菌なし」41.7%を乗じた10.9%と算出された。

また、「やや有効」と判断された11例のうち、1例において判定期間の最終月 (6カ月目) 以降5カ月間にわたって排菌がみられなかったため、本症例についても「再排菌なし」と判定した。このため、全症例に占める「やや有効」の比率15.9% (11例/71例) に「再排菌なし」12.5% (1例/11例) を乗じた1.9%を上述の厳密な除菌効果10.9%に加えて合計12.8%とすることも可能と考えられた。

5) 安全性

97例中 CAM が原因と思われる副作用としては、中等度または軽度の下痢、食欲不振、嘔気、口中苦みなどが計6例 (6.2%) に、臨床検査値異常は2例 (2.1%) に ALP, LDH, GPT の軽度の上昇がみられた。

Table 6 Bacteriological Effect of CAM in Combination with Antituberculous agents not Previously Used

Combination with antituberculous agents not previously used	Bacteriological response			Eradication rate (%)	Statistical analysis	
	Eradicated	Decreased	Persisted		Wilcoxon	χ^2 **
yes	3*	1	1	3/5 (60.0)	N.S.	N.S.
no	15	10	39	15/64 (23.4)		

* : ethambutol, cycloserine, ciprofloxacin
** : eradication rate

Table 7 Bacteriological Effect of CAM by Initial Dose

Initial daily dose of CAM	Bacteriological response			Eradication rate (%)	Statistical analysis	
	Eradicated	Decreased	Persisted		Wilcoxon	χ^2 *
400mg	6	5	26	6/37 (16.2)	p<0.05	p<0.05
Subtotal of cases that received 600mg or more	12	6	14	12/32 (37.5)		
Details 600mg	9	2	5	9/16 (56.3)	/	
800mg	2	4	8	2/14 (14.3)		
1200mg	1	0	1	1/2 (50.0)		

* : eradication rate

Table 8 Bacteriological Effect of CAM by Initial Dose per Body Weight

Initial daily dose of CAM per body weight	Bacteriological response			Eradication rate (%)	Statistical analysis	
	Eradicated	Decreased	Persisted		Wilcoxon	χ^2 *
less than 12mg/kg	5	5	16	5/26 (19.2)	N.S.	N.S.
12 mg/kg or more	10	5	12	10/27 (37.0)		

* : eradication rate

Table 9 Results of Follow-up on Bacteriological Effect of CAM

Bacteriological response	Remained negative	Relapsed	Rate of remained negative (%)	Statistical analysis	
				Wilcoxon	χ^2 *
Eradicated	5	7	5/12 (41.7)	N.S.	N.S.
Decreased	1	7	1/8 (12.5)		

* : eradication rate

考 察

肺 *M. avium* complex 症に対する抗結核薬以外の治療については、本邦では sulfamethoxine, minocycline, kitasamycin の併用²⁾ や, forphenicol³⁾ などが有効との報告がなされているが、未だその標準的な治療法は確立されていない。そのため同症の有効かつ安全な治療法について新規の薬剤も含めて検討し、標準的な治療法の確立が急務と考えられる。

clarithromycin (CAM) は、ニューマクロライド系と呼ばれる erythromycin 誘導体であるが、呼吸器系組織への親和性が極めて高いこと⁴⁾⁵⁾ に加え、*M. avium* complex に対して rifampicin 等に比べ優れた抗菌力を持ち、国内外において後天性免疫不全症候群 (AIDS) の日和見感染症である播種性 *M. avium* complex 症に対する有効性が報告されている^{6)~8)} ことから、肺 *M. avium* complex 症に対しても有効性が期待される。

近年、本邦の *M. avium* complex 臨床分離株に対する *in vitro* および *in vivo* での CAM の抗菌力が報告されている。Saito ら⁹⁾ によれば、CAM の *M. avium* complex に対する MIC₉₀ 値は、*M. avium* で 12.5 µg/ml、*M. intracellulare* で 6.25 µg/ml で、*in vivo* においても良好な抗菌活性を有するとされている。臨床的にも肺 CAM の *M. avium* complex 症に対する効果の報告が見られることから^{10)~14)}、同症の、特に抗結核薬治療抵抗例に対する有用性の確立が期待されるところといえる。

このような背景を勘案し、結核病学会における非定型抗酸菌症治療対策委員会、非定型抗酸菌症研究協議会の両委員会において、冒頭の別表に示す全国32施設の協力を得て、CAM の臨床的有用性に関する検討を行った。

その結果、CAM は肺 *M. avium* complex 感染症 71 例のうち、18 例 (26.1%) に除菌効果を示した。これらの症例はすべて抗結核薬による前治療の効果が不十分のまま排菌が持続した例であったことから、難治例を含む肺 *M. avium* complex 感染症に対して CAM 療法を試みることの有益性が示唆された。

また、有効と判定された 18 例中、観察が不足のため判定できなかった 6 例を除く 12 例について再排菌の有無について判定した。その結果 5 例は再排菌がみられず、明らかになら有効性が観察された。残る 7 例については投与継続にも関わらず再排菌が認められた。この理由については不明だが、AIDS の播種性 *M. avium* complex 症において、CAM の耐性化がみられたとの報告¹⁵⁾ もあり、耐性菌の発現には注意が必要と思われる。

In vitro の検討⁹⁾ では、*M. avium* に比べ、*M. in-*

tracellulare の方が CAM に感受性が高い傾向があるとされているが、今回のわれわれの臨床的検討の結果をみる限り、*M. avium* の症例群と *M. intracellulare* の症例群の間に有効率の差はみられなかった。今回は症例からの分離株の薬剤感受性に関する詳細な検討は行っていないが、他薬剤との併用効果も含めた今後の検討が期待される。

また、背景別には、CAM 投与前化学療法期間が 6 月以内の場合や、胸部 X 線所見が軽度のもので、有効率がやや高い傾向がみられた。このことから、CAM を含む治療で本症に高い治療効果を得るためには、患者を早期に発見し、早い段階に投与を開始することが望ましいと考えられた。同時に、過去に未使用の抗菌剤を CAM と併用することの有用性も示唆された。

CAM の通常投与量である 400mg/日投与群よりも 600mg/日以上 の投与群の方が有意に高い有効率が得られた。さらに、統計学的な有意差は見られなかったものの、体重あたり投与量でみても 12mg/kg・日未満の群より 12mg/kg・日以上 の群の有効率がやや高い傾向がみられた。今回の症例の平均体重は 44.2kg であるので、12mg/kg は約 530mg/人に相当し、1 日 600mg 量は妥当と思われる。これらのことは、本症の治療における CAM 600mg/日または 12mg/kg・日以上 の高用量投与による有効性を示唆しており、本症の治療方針を決める上で重要な知見と考えられる。

海外のクラリスロマイシンによる播種性 *M. avium* complex 感染症の治療には 1 日 1000mg 以上の高用量の報告がみられる。今回のわれわれの検討では 1 日 800mg または 1200mg 投与の症例が少なく、高用量の有用性については十分な検討ができなかったが、日本人における肺 *M. avium* 感染症では 600mg/日投与でもある程度の有効性が期待できると思われた。

安全性については、6.2% に消化器症状を中心とした副作用がみられたが、いずれも重篤なものはなかった。副作用発現例のうち、1 例は体重 51kg の 800mg 投与例で、残りは 400~600mg 投与例であったが、41kg の 1 例を除いていずれも体重 20~40kg の症例であった。

今回の検討では、投与開始後 12 カ月目までの排菌の観察を評価の対象としたため、CAM 治療の長期的な予後に与える影響については必ずしも十分な観察とは言えないが、他剤で除菌が困難であった症例に対する今回の検討での CAM の効果は、評価に値するものと思われる。さらに長期の予後も含めた今後の検討に期待したい。

本研究の結果より、難治例を含む肺 *M. avium* complex 感染症に対し、CAM を 600mg/日 (12mg/kg) 以上の用量で他の化学療法と併用投与することにより有効性が期待でき、試みるべき療法と思われた。

文 献

- 1) 坂谷光則 : *M. avium* complex 症の疫学. 結核. 1993; 68: 43-46.
- 2) 東村道雄 : sulfadimetoxime, minocycline および, kitasamycin の併用による *Mycobacterium avium-M. intracellulare* complex 肺感染症の治療. 結核. 1984; 59: 33-37.
- 3) 石橋凡雄, 高木正祇, 篠田 厚, 他 : *Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare* complex 肺感染症に対する forphenicinol の臨床的検討. Jap. J. Antibiotics. 1987; 40: 711-726.
- 4) 諏訪俊男, 河野喜郎, 吉田英生, 他 : TE-031 の体内動態 (第2報) ラットにおける N-Methyl-¹⁴C 標識体を用いた TE-031 とエリスロマイシンの比較. Chemotherapy. 1988; 36 (S-3): 205-212.
- 5) 後藤 純, 生田真澄, 山崎 透 : マクロライド系抗生物質 TE-031 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における臨床応用. Chemotherapy. 1988; 36 (S-3): 737-749.
- 6) Deutzenberg B, Truffot C, Legris S, et al. : Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the acquired immune deficiency syndrome. Am Rev Respir Dis. 1991; 144: 564-569.
- 7) 岡 慎一 : エイズ患者における抗酸菌感染症. 呼吸. 1993; 12: 1106-1111.
- 8) Brradell LB, Posker GL, McTavish D : Clarithromycin / a review of its pharmacological properties and therapeutic use in *Mycobacterium avium* infection in patients with acquired immune syndrome. Drugs. 1993; 46: 289-312.
- 9) Saito H, Tomioka H, Sato K, et al. : In vitro and in vivo activities of clarithromycin against the *Mycobacterium avium* complex. Int J Antimicrob Agents. 1994; 4: 175-181.
- 10) 永井英明, 川辺芳子, 宍戸春美, 他 : Clarithromycin の肺 *M. avium* complex 症に対する臨床効果について. 結核. 1993; 68: 270.
- 11) 下出久雄, 大石不二雄, 村田嘉彦, 他 : クラリスロマイシンの再治療/*M. avium* complex 肺感染症に対する治療効果について. 結核. 1993; 68: 270.
- 12) 小川賢二, 三輪太郎, 笹本基秀, 他 : *Mycobacterium avium* および *Mycobacterium intracellulare* 感染患者に対するニューマクロライド剤 (CAM, RXM) の治療成績について. 結核. 1993; 68: 271.
- 13) 朝野和典 : 非定型抗酸菌症に対するマクロライド薬の臨床効果. 結核. 1994; 69: 204.
- 14) Wallece RJ, Brown BA, Griffin DE, et al. : Initial clarithromycin monotherapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 1335-1341.
- 15) Ruf B, Schürmann D, Mauch H, et al. : Acquired resistance of MAI to clarithromycin. Am Rev Respir Dis. 1992; 145: 1241-1242.