

第72回総会シンポジウム

II. 非定型抗酸菌症の現状と将来

1. 感染における生体防御機構

富岡 治明・佐藤 勝昌
清水 利朗・赤木 竜也

島根医科大学微生物・免疫学教室

The 72nd Annual Meeting Symposium

II. NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS; THE PRESENT STATUS
AND IN THE FUTURE

1. MECHANISMS OF HOST RESISTANCE TO *MYCOBACTERIUM AVIUM*
COMPLEX AND *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* INFECTIONS

Haruaki TOMIOKA*, Katsumasa SATO,
Toshiaki SHIMIZU and Tatsuya AKAKI

In order to know profiles of the antimicrobial action of some microbicidal effector molecules against *Mycobacterium avium* complex (MAC) and *M. tuberculosis* (MTB), profiles of collaborating effects among reactive nitrogen intermediates (RNI), free fatty acids (FFA), and reactive oxygen intermediates (ROI) were studied. RNI and FFA exerted synergistic effects in killing MAC and MTB, while the combination of ROI (H_2O_2 -mediated halogenation system) with FFA conversely caused antagonism. The combination of RNI with ROI displayed additive effects in killing MTB, whereas the same combination showed antagonistic effects against MAC. Murine peritoneal macrophages ($M\phi$ s) produced and/or released these three antimicrobial effectors in the order ROI, FFA, and RNI in response to cellular stimulation induced by their contact with MAC or MTB organisms. These findings indicate that the collaborating effect of RNI with FFA is crucial for $M\phi$ -mediated intracellular killing of MAC and MTB. Secondly, we examined the modes of bacterial growth of MAC and MTB in murine peritoneal $M\phi$ s and A-549 type II alveolar epithelial cell line. The growth rate of these organisms was much larger in A-549 cells than in $M\phi$ s. In addition, the growth rate of high-virulence MAC (N-260 strain) was significantly larger than that of low-virulence MAC (N-444 strain), when they were residing in $M\phi$ s or A-549 cells. Although a high-virulence MTB (strain Kurono) also showed much more rapid growth in $M\phi$ s than did low-virulence MTB (strain H₃₇Ra), such a phenomenon was not observed for their intracellular growth in A-549 cells. MTB

別刷り請求先:

富岡 治明
島根医科大学微生物・免疫学教室
〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

* From the Department of Microbiology and Immunology, Shimane Medical University, Izumo, Shimane 693-8501 Japan.

(Received 9 Jan. 1998)

exhibited strong cytotoxic effects against Mφs but not against A-549 cells when resided in these cells. On the other hand, MAC organisms did not cause cytotoxicity even in Mφs. Although MAC and MTB infections caused significant increase in RNI production by Mφs but not by A-549 cells, there was no significant relationship between the degree of Mφ RNI production by a given mycobacterial organism and its virulence. These findings indicate some important roles of type II alveolar epithelial cells as a target cell for primary invasion and transient growth of mycobacterial organisms in the host lungs.

Key words : *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium tuberculosis*, Antimicrobial effectors, Macrophages, Type II alveolar epithelial cells

キーワード : *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium tuberculosis*, 殺菌エフェクター, マクロファージ, II型肺胞上皮細胞

はじめに

最近, HIV感染者における播種性 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症や多剤耐性結核が重要な問題になってきている。今回はこれら抗酸菌症とりわけ MAC 症が何故に難治性であるのかという問題に焦点を当て, 特に宿主マクロファージ (Mφ) と MAC 菌との関わり合いについて, Mφ 内殺菌エフェクター分子の性状, ならびにこうした Mφ 内殺菌機構からの菌のエスケープという2つの観点から考察してみたい。

ところで, MAC と結核菌 (MTB) では宿主感染防御機構との関わり合いの様相がやや異なることが知られており, このことも MAC 症の病態の特殊性を考える上で重要である。例えば, Mφ 内での MTB 殺菌の重要なエフェクターである活性酸化窒素 (RNI) に対して MAC の一部の菌株は強い抵抗性を示すことや, TNF- α で活性化された Mφ では MTB に対する殺菌能が増強されるが, MAC に対する殺菌能の亢進はみられないことなどが報告されており, さらに MAC や BCG 菌に対するマウス感染抵抗性の *Bcg* 遺伝子による支配は MTB の強毒株には当てはまらないとする成績なども散見される^{1)~3)}。今回はこのような観点に立ち, MAC と MTB との性状の差異にも焦点を当て一連の検討を行った。

1. MAC および MTB の Mφ 内殺菌に働くエフェクター分子^{4)~6)}

Mφ 内殺菌エフェクターとしては, 活性酸素 (ROI), RNI, 遊離脂肪酸 (FFA), 塩基性殺菌蛋白などが知られているが, それらの役割については未解明な点が多い。そこで, このようなエフェクターが Mφ 内での非定型抗酸菌, 特に MAC 殺菌にどのようなかたちでかわつ

ているのかについて検討した。まず, Mφ 内 MAC 殺菌メカニズムにおけるこれら殺菌エフェクターの関与の有無を知る目的で, マウス腹腔 Mφ 内での MAC 菌の増殖に及ぼす各種 metabolic inhibitor の影響について検討した。その結果, MAC の細胞内増殖は ROI scavenger や NO scavenger, さらには誘導型 NO synthase 阻害剤, あるいは phospholipase A₂ 阻害剤などにより助長されることが明らかになった (成績省略)。このことより, Mφ 内 MAC 殺菌メカニズムにおけるこれら殺菌エフェクターの部分的な関与が示唆される。

Table 1 には, 3 種の殺菌エフェクター, RNI (acidified NaNO₂), FFA (アラキドン酸) および ROI (H₂O₂ 依存ハロゲン化システム) の MTB (H₃₇Rv 株, H₃₇Ra 株) および MAC (*M. avium* N-265 株, *M. intracellulare* N-260 株) に対する併用殺菌効果についての成績をまとめたが, (1) MTB および MAC に対する RNI および FFA の殺菌作用については, 両者の併用によってそれらの殺菌作用の発現が相乗的に増強されること, (2) H₂O₂ 依存ハロゲン化システムに RNI を併用した場合には, ハロゲン化システムの MAC に対する殺菌作用発現はかえって抑えられてしまうが, 他方, 同じ実験を MTB について行ってみると, MAC の場合とは逆にハロゲン化システムと RNI の併用で殺菌活性の相乗的な増強が認められること, (3) FFA と H₂O₂ 依存ハロゲン化システムとを併用した場合には, MAC および MTB に対する殺菌作用の発現がいずれの場合も相殺されてしまうことが明らかになった。付言するに, 上述の成績のなかでもとりわけ (2) の成績, すなわち H₂O₂ 依存ハロゲン化システムと RNI との併用には MTB の場合には相乗効果がみられるが, MAC の場合には逆に相殺効果がみられるという成績は, MAC と MTB の宿主 Mφ 内での挙動における何らかの差異を示

Table 1 Combined antimicrobial activities of RNI, FFA, and H₂O₂-halogenation system against MTB and MAC organisms

Combination of antimicrobial effectors ^{a)}	Combined antimycobacterial effect ^{b)}			
	MTB H ₃₇ Rv	MTB H ₃₇ Ra	MAC N-260	MAC N-265
RNI + FFA	++	++	++	++
H ₂ O ₂ -halogenation + RNI	++	+	-	-
H ₂ O ₂ -halogenation + FFA	-	-	-	-

a) RNI, acidified NaNO₂-derived RNI; FFA, arachidonic acid; H₂O₂-halogenation, H₂O₂-Fe²⁺-dependent halogenation system.

b) ++, synergistic effect; +, additive effect; -, antagonistic effects.

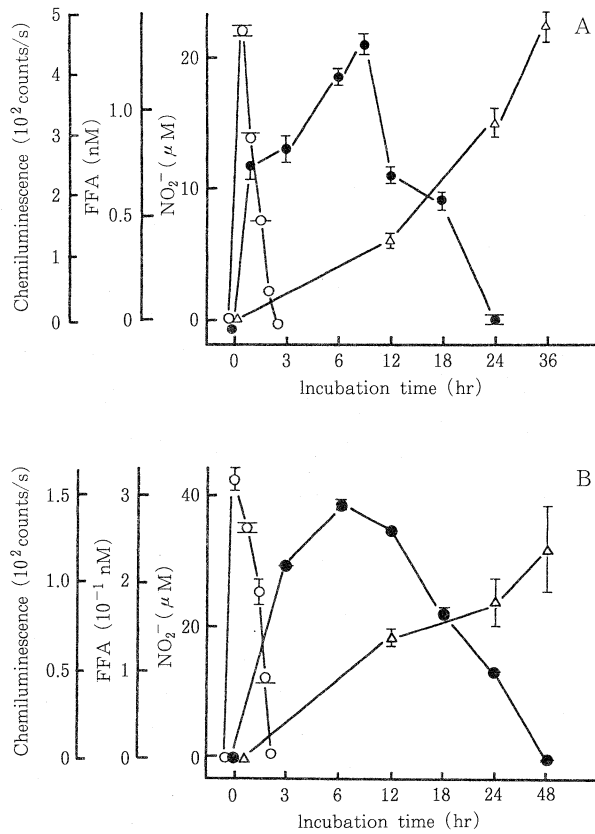


Fig. 1 Production and/or release of ROI (○), FFA (arachidonic acid)(●), and RNI (△) by murine peritoneal Mφs after stimulation by contact with MAC (A) or MTB (B) organisms.

すものであり興味深い知見である。

Fig.1には、MACおよびMTB菌刺激Mφからのこれら殺菌エフェクターの産生・遊離動態を示した。まず

MAC菌刺激Mφでは、(1) ROI産生(Mφよりの化学発光を指標として測定)は刺激30分後にピークを示し、以後速やかに低下してしまうこと。(2) FFA(アラキド

Table 2 Profiles of intracellular growth of MTB and MAC organisms in murine peritoneal Mφs and A-549 type II alveolar epithelial cells

Organisms	Virulence in mice	Growth index ^{a)}		Cytotoxicity		RNI production	
		Mφs	A-549	Mφs	A-549	Mφs	A-549
MTB Kuroono	Strong	22	101	++	-	++	-
MTB H ₃₇ Rv	Strong	21	N.D. ^{b)}	+++	N.D. ^{b)}	+++	N.D. ^{b)}
MTB H ₃₇ Ra	Weak	14	154	++	-	++	-
MAC N-260	Strong	47	437	-	-	+	-
MAC N-444	Weak	1	76	-	-	±	-

a) Growth index = $\frac{\text{intracellular CFU on day 10}}{\text{intracellular CFU at 0-time}}$

b) Not determined.

ン酸)のMφ膜画分からの遊離は、刺激後1時間から24時間にかけて、6~8時間をピークに亢進すること、(3)RNI産生は3時間後から36時間以降にかけて徐々に亢進していくことが明らかになった(Fig. 1-A)。さらにMφをMTB菌で刺激した場合でも同様な推移が観察された(Fig. 1-B)。以上の成績は、MACあるいはMTB菌刺激Mφによるこれら殺菌エフェクターのsequentialな産生を示しているが、Table 1の成績を加味した場合、Mφ内でのMACやMTBの殺菌には、特にRNIとFFAとの協同作用が重要であるものと考えられる。

また、ROIについては、その産生増強がMφのMACあるいはMTB菌刺激後の極く短いphaseに限られていること、さらにはそのphaseでは、ROIの中でも最も強力な殺菌エフェクターであるH₂O₂依存ハロゲン化システムはROIと同時に産生されてくるFFAによる相殺効果により満足な殺菌活性を示し得ないことなど勘案した場合、これら抗酸菌のMφ内殺菌へのROIの関与は部分的なものに過ぎないものように思われる。

2. Mφ殺菌機構からのMACおよびMTB菌のエスケープ、特に肺胞上皮細胞内での菌の増殖動態との関連から

Mφの殺菌機構からの抗酸菌のエスケープには、(1)菌体成分によるMφのROI、RNI産生およびその活性発現の阻害、(2)ファゴソーム・リソソーム融合阻害、(3)V-ATPase活性阻害やure遺伝子産物によるファゴリソソームのacidification阻害、(4)3.2kb遺伝子によりコードされたサイトリシンの作用によるファゴソームからの菌のエスケープ、などのメカニズムが重要である²⁾³⁾。

こうした問題との関連から、われわれは腹腔Mφお

よびA-549 II型肺胞上皮細胞株⁷⁾⁸⁾中でのMTBとMAC菌の増殖動態について、これらの抗酸菌の感染細胞に及ぼす細胞毒性(感染細胞よりのlactate dehydrogenase遊離を指標として測定)、および細胞側のレスポンスとしてのRNI産生(培養上清中へのNO₂⁻の蓄積を指標に測定)との関連から検討した(Table 2)。

この結果、(1)MTBおよびMAC菌のいずれの場合でもA-549細胞内での増殖が腹腔Mφ内でのそれに比べてより旺盛であること、(2)MTB菌の場合、Mφでは強毒株(H₃₇RvとKuroono株)の増殖が弱毒株(H₃₇Ra株)に比べて速いが、他方、A-549細胞内ではそのような関係は認められないこと、さらに、(3)MACの場合では、MφおよびA-549いずれの細胞内でも、マウスに強いビルレンスを示すMAC N-260株(*M. intracellulare*;血清型16)の方が、ビルレンスの弱いMAC N-444株(*M. avium*;血清型1)に比べてより旺盛な増殖能を示すことが明らかになった。

次に、MTBの腹腔Mφに対する細胞毒性については、いずれのMTB菌株ともMφに対して強い毒性を示すものの、最もビルレンスが強くMφ内増殖の旺盛なKuroono株においては弱毒のH₃₇Ra株と同程度の細胞毒性を示すに過ぎず、このことは、Mφ内でのMTB菌の増殖にとっては、感染菌の細胞傷害性が必ずしも有利に働く訳ではないことを示唆している。

さらに感染Mφの細胞側のレスポンスとしての殺菌エフェクター分子の産生については、いずれのMTB菌の感染によってもかなり強いRNI産生誘導がみられることが分かった。この場合、最もビルレンスの強いKuroono株では確かにMφからのRNI産生誘導能が弱く、このことがMφ内での本菌の旺盛な増殖能の理由の一つであろうと考えられる。しかしながら、Kuroono株の次にビルレンスの強いH₃₇Rv株には、弱毒のH₃₇Ra株に比べてかえってより強力なRNI産生誘導能

が認められた。このことは、先に報告したごとく⁵⁾、Mφ内でのMTB殺菌においてはRNI依存メカニズムの果たす役割は部分的なものに過ぎないことを示唆している。

次に、MAC菌のMφに対する細胞毒性については、N-260およびN-444いずれの菌株とも有意な細胞毒性を示さないこと、さらにMAC感染MφのRNI産生についてはビルレンスの強いN-260株ではMTBほどではないものの若干程度のMφのRNI産生誘導能が認められることが明らかになった。これらの成績はMAC N-260株のMφ内での旺盛な増殖能の原因は、この菌株のMφに及ぼす細胞毒性にある訳ではなく、またMφ側の殺菌エフェクターであるRNI産生を誘導させにくいといった性質に関連しているものでもないことを示唆している。

次に、A-549 II型肺胞上皮細胞株へのMTB感染の場合では、いずれのMTB菌株ともA-549細胞に対しては全く細胞毒性を示さず、感染細胞でのRNI産生誘導といったレスポンスも認められなかった。上述のようにA-549細胞内でのMTBの増殖はMφ内でのそれよりはるかに旺盛であるが、これはMTB菌はA-549細胞には細胞毒性を示さず、したがって菌の増殖の場が保証されていることによるものではないかと考えられる。他方、A-549細胞へのMAC感染の場合では、いずれのMAC菌株ともA-549細胞に対する細胞毒性を示さず、また感染細胞側のレスポンスとしてのRNI産生も全く認められなかった。したがって、A-549細胞内でのMAC N-260株とN-444株の増殖動態の違い(N-260株>N-444株)は、これとは別の理由、例えばMAC N-260株はもともと細胞内環境中での増殖能そのものがN-444株より優れているといったことで説明できるのかもしれない。

3. おわりに

以上、今回の検討により、Mφの殺菌メカニズムにおいて重要な役割を演ずると考えられる諸種殺菌エフェクターに対する感受性、特にこれらエフェクターを併用した殺菌系に対する感受性、さらには腹腔MφやA-549肺胞上皮細胞内での増殖動態などの点では、MTBとMACとは互いにはほぼ同様な性状を有するものの、RNIとH₂O₂依存ハロゲン化反応系との協同作用に対する感受性、あるいは腹腔Mφに対する細胞毒性などの点では、互いに明らかに異なる性状を有していることが明らかになった。このことは、Mφ内感染菌の挙動、特にMφ内殺菌機構からのエスケープのメカニズムにおいては、MAC、MTB両者間に何らかの差異があることを示唆するものであり、これら抗酸菌の感染動態を考える上で

興味深い成績と言える。現在、上述の殺菌エフェクターをMTBやMAC菌にsequentialに作用させた場合の協同作用について検討を進めているが、その成績については別の機会に譲りたい。

ま と め

今回の一連の検討により以下の事柄、すなわち、(1) MACおよびMTBのMφ内殺菌にはRNIとFFAの協働作用が重要である、(2) H₂O₂ハロゲン化反応系とRNIとの併用ではMTB菌に対しては相乗的な殺菌作用が発揮されるが、MAC菌に対する作用では相殺効果が認められる、(3) MACおよびMTBで刺激したMφからは、ROI→FFA→RNIの順序で殺菌エフェクターの産生・遊離がみられる、(4) 腹腔Mφ内での菌の増殖は、MACおよびMTBのいずれの場合も強毒株>弱毒株であるが、肺胞上皮細胞内ではMACの場合でのみこの関係が保たれている、(5) MTBは腹腔Mφに細胞毒性を示すが、MACではこのような細胞傷害性はみられない、(6) MTB、MACいずれの菌とも肺胞上皮細胞株には細胞毒性を示さない、(7) MTBおよびMAC感染MφでのRNI産生誘導の程度と感染菌のビルレンスとの間には特にこれといった関連は認められないこと、などが明らかになった。

文 献

- 1) 富岡治明, 斎藤 肇: 非結核性抗酸菌症の発症要因に関する基礎的研究. 日本細菌学雑誌. 1991; 46: 827-837.
- 2) 富岡治明: 抗酸菌感染症が難治性である理由を探る. 日本細菌学雑誌. 1995; 50: 687-701.
- 3) 富岡治明: 抗酸菌症と免疫. 臨床と微生物. 1997; 24: 45-52.
- 4) Yamada Y, Saito H, Tomioka H, et al.: Relationship between the susceptibility of various bacteria to active oxygen species and to intracellular killing by macrophages. J Gen Microbiol. 1987; 133: 2007-2014.
- 5) Tomioka H, Sato K, Sano C, et al.: Effector molecules of the host defence mechanisms against *Mycobacterium avium* complex: the evidence showing that reactive oxygen intermediates, reactive nitrogen intermediates, and free fatty acids each alone are not decisive in expression of macrophage antimicrobial activity against the parasites. Clin Exp Immunol. 1997; 109: 248-254.
- 6) Akaki T, Sato K, Tomioka H, et al.: Effector

molecules in expression of the antimicrobial activity of macrophages against *Mycobacterium avium* complex : roles of reactive nitrogen intermediates, reactive oxygen intermediates, and free fatty acids, J Leukocyte Biol. 1997 ; 62 : 795-804.

7) Bermudez LE, Goodman J. : *Mycobacterium tuberculosis* invades and replicates within

type II alveolar cells. Infect Immun. 1996 ; 64 : 1400-1406.

8) Metha PK, King CH, White EH, et al. : Comparison of in vitro models for the study of *Mycobacterium tuberculosis* invasion and intracellular replication. Infect Immun. 1996 ; 64 : 2673-2679.

第72回総会シンポジウム

II. 非定型抗酸菌症の現状と将来

3-追加発言:(1) 新薬開発の展望

河原 伸

国立療養所南岡山病院内科

永 礼 旬

同 臨床検査科

The 72nd Annual Meeting Symposium

II. NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS ; THE PRESENT STATUS
AND IN THE FUTURE3-(1) THE VIEW OF DEVELOPMENT OF NEW DRUGS AGAINST
NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL INFECTIONS

Shin KAWAHARA* and Hitoshi NAGARE

It is obvious that the number of patients with pulmonary nontuberculous mycobacterial infections is increasing gradually in Japan. Of these infections, *M. avium* complex (MAC) is the most common cause, and is known to be resistant to many antimicrobial drugs. At present, no standard regimen which is able to control MAC infections completely is established. For these reasons, the development of new drugs with strong antimycobacterial activity which are not cross-resistant to conventional antimycobacterial drugs is urgently desired.

Thus, we studied *in vitro* activities of various drugs which are expected to be a new promising drug against nontuberculous mycobacterial infections, and reviewed clinical impact of these drugs.

1) New quinolones

New quinolones including ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin and sparfloxacin (SPFX), are considered to be active against *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, but are inactive against MAC, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. scrofulaceum*.

Both AM-1155 and Du-6859a, newer quinolones, seemed to be comparable to or more active than SPFX which is considered to be most active now.

2) New macrolides

Clarithromycin (CAM) has *in vitro* activities against various nontuberculous

別刷り請求先:

河原 伸

国立療養所南岡山病院内科

〒701-0304 岡山県都窪郡早島町早島4066

* From the Department of Internal Medicine, National Minami-Okayama Hospital, 4066 Hayashima, Okayama 701-0304 Japan.

(Received 15 Dec. 1997)

mycobacteria including MAC, and also has proven to have clinical potential not only for disseminated MAC infections in AIDS but also for pulmonary MAC infections. Therefore, CAM seems to be a candidate for one of the key drugs in the treatment of MAC infections.

3) Rifamycins

Rifabutin (RBT) and rifapentine exhibited more potent *in vitro* and *in vivo* antimycobacterial activities than rifampicin. RBT has already demonstrated clinical effect against intractable tuberculosis and MAC infections. Thus, RBT is recommended for the prophylaxis of *M. tuberculosis* and MAC infections in AIDS patients in US. KRM-1648 displayed much more potent *in vitro* and *in vivo* activities than rifampicin against both *M. tuberculosis* and MAC. It is needed an effort to confirm its therapeutic efficacies. Now clinical phase study is going on in US.

4) Phenazines

Clofazimine (CFZ), an effective antileprosy drug, is known to be active *in vitro* against various mycobacteria including MAC, and often used as a component of combination chemotherapy for disseminated MAC infections in AIDS patients in US. Recently, CFZ new analogs have been developed, and it is necessary to evaluate its activities against nontuberculous mycobacteria.

Key words : New drugs, Nontuberculous mycobacterial infections, New quinolones, New macrolides, Rifamycins, Phenazines

キーワード : 新薬, 非定型(非結核性)抗酸菌症, ニューキノロン系薬, ニューマクロライド系薬, リファマイシン系薬, フェナジン系薬

はじめに

本邦において非定型抗酸菌症は明らかに漸増傾向にあり, *M. kansasii* 感染症の著しい増加, 原因菌種の多様化の傾向が見られることが最近の特徴とされている。また, 欧米においては AIDS の重要な日和見感染症として, 本症, とりわけ *M. avium* complex (MAC) 感染症が注目されている。

非定型抗酸菌の抗菌薬に対する感受性は菌種により著しく異なり, 一般的には *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. nonchromogenicum* など抗結核薬が有効な群と MAC, *M. scrofulaceum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* など抗結核薬が無効な群の2群に大別されるが, 抗結核薬以外の抗菌薬に対する反応は, 抗結核薬に対するそれと必ずしも同様ではない。特に, 本症の中で最も頻度の高い MAC 感染症は種々の薬剤に対してきわめて抵抗性で, 呼吸器領域における難治性感染症のひとつとして真菌感染症と共に臨床の場で大きな問題となっている。

本症に対する新たな治療薬として有望視されている薬剤としてはニューキノロン系薬, ニューマクロライド系薬, リファマイシン系薬, フェナジン系薬, チアセタゾ

ン, リポソーム製剤, 各種サイトカインなどが挙げられるが, 今回のシンポジウムでは前4薬剤について紹介した。なお, Table 1~5 に示す薬剤の *in vitro* 抗菌活性は当院において 7H11 寒天培地を用いて検討した。

1) ニューキノロン系薬

本邦においてすでに市販されている薬剤と現在治験中の薬剤を合わせると約20種類のニューキノロン系薬が開発されているが, この系統の薬剤は他の抗結核薬とは交差耐性を示さず, ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, sparfloxacin など一部のものはすでに結核症治療薬として status を得ている^{1)~5)} ことより, 非定型抗酸菌症に対する治療薬としても大いに期待されている⁶⁾。しかしながら, Table 1 に示すごとく非定型抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌活性は概して結核菌に対するそれより劣り, 薬剤により程度の差はあれ, 臨床的效果が確実に期待しうる菌種は *M. kansasii*, *M. fortuitum* などであり, 他の菌種, 例えば MAC に対する抗菌活性は必ずしも良好とはいえず, 現時点で臨床の評価も得られていない。ただ, Table 2 に示すごとく最近開発された AM-1155, Du-6859a は市販されているこの系統の薬剤の中で最も強力な抗抗酸菌活性を有すると評価されている sparfloxacin^{3)~6)} とほぼ同等あるいは菌種

Table 1 Comparative *in vitro* Antimycobacterial Activities of Ofloxacin (OFLX), Ciprofloxacin (CPFX) and Sparfloxacin (SPFX)

Species	Number of strains	MIC ₉₀ (μg/ml)		
		OFLX	CPFX	SPFX
<i>M. tuberculosis</i>	15	0.78	0.39	0.2
<i>M. avium</i>	15	>50	50	6.25
<i>M. intracellulare</i>	15	>50	>50	12.5
<i>M. kansasii</i>	25	1.56	3.13	0.39
<i>M. fortuitum</i>	15	0.78	0.2	0.39
<i>M. chelonae</i>	15	50	6.25	25
<i>M. abscessus</i>	15	>50	>50	>50

Table 2 Comparative *in vitro* Antimycobacterial Activities of Ofloxacin (OFLX), AM-1155 and Du-6859a

Species	Number of strains	MIC ₉₀ (μg/ml)		
		OFLX	AM-1155	Du-6859a
<i>M. avium</i>	16	25	6.25	25
<i>M. intracellulare</i>	16	100	25	25
<i>M. kansasii</i>	20	3.13	0.78	0.78
<i>M. fortuitum</i>	20	1.56	0.2	≤0.1
<i>M. chelonae</i>	15	12.5	1.56	≤0.1
<i>M. abscessus</i>	19	>100	100	25

Table 3 Comparative *in vitro* Antimycobacterial Activities of Clarithromycin (CAM), Roxithromycin (RXM) and Erythromycin (EM)

Species	Number of strains	MIC ₉₀ (μg/ml)		
		CAM	RXM	EM
<i>M. tuberculosis</i>	15	100	>100	>100
<i>M. avium</i>	15	12.5	100	>100
<i>M. intracellulare</i>	15	6.25	100	>100
<i>M. kansasii</i>	15	≤0.39	1.56	12.5
<i>M. fortuitum</i>	15	6.25	50	>100
<i>M. chelonae</i>	15	6.25	100	>100
<i>M. abscessus</i>	15	12.5	>100	>100

によってはさらに優れた *in vitro* 抗菌活性を有しており、今後の検討結果が期待されている。

2) ニューマクロライド系薬

この系統の薬剤の中では clarithromycin (CAM), roxithromycin (RXM), azithromycin (AZM) の3剤が抗菌薬治療薬としての可能性について検討されている。Table 3 に示すごとく、その中では CAM の *in vitro* 抗菌活性が最も優れており、結核菌に対しては乏しいものの、MAC, *M. kansasii*, *M. marinum*,

M. scrofulaceum などに対しては比較的良好な抗菌活性を有している^{6)~8)}。その臨床効果については、Dautzenberg ら⁹⁾ が末期 AIDS 患者における全身播種型 MAC 感染症に対する Placebo-controlled study により CAM の有用性を証明して以来、いくつかの報告がなされている。肺 MAC 感染症に対する臨床効果は当然ながら薬剤投与量によって大きく異なるが、われわれの成績¹⁰⁾ では CAM 400~600mg/日の単独あるいは準単独投与での菌陰性化率は14.3%、全国規模で行わ

Table 4 Comparative *in vitro* Antimycobacterial Activities of Rifampicin (RFP) and KRM-1648

Species	Number of strains	MIC ₅₀ (μg/ml)		MIC ₉₀ (μg/ml)	
		RFP	KRM-1648	RFP	KRM-1648
<i>M. tuberculosis</i>	23	0.78	≤0.0125	0.78	≤0.0125
<i>M. avium</i>	16	25	0.05	100	0.1
<i>M. intracellulare</i>	16	12.5	0.025	50	0.05
<i>M. kansasii</i>	20	0.39	≤0.0125	0.39	≤0.0125
<i>M. fortuitum</i>	20	>100	6.25	>100	>100
<i>M. chelonae</i>	15	>100	100	>100	>100
<i>M. abscessus</i>	19	>100	>100	>100	>100

Table 5 *In vitro* Antimycobacterial Activities of Clofazimine

Species	Number of strains	MIC (μg/ml)		
		Range	50%	90%
<i>M. tuberculosis</i>	23	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
<i>M. avium</i>	16	1.56	1.56	1.56
<i>M. intracellulare</i>	16	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78
<i>M. kansasii</i>	20	0.025 ~ 0.39	0.1	0.2
<i>M. fortuitum</i>	20	0.78 ~ 6.25	3.13	3.13
<i>M. chelonae</i>	15	1.56 ~ 6.25	3.13	3.13
<i>M. abscessus</i>	19	3.13 ~ 12.5	6.25	6.25

れた多施設共同研究¹¹⁾での菌陰性率は26.1%であったが、Dautzenbergら¹²⁾は500~2000mg/日投与により未治療例において73.9%、既治療例において68.2%というきわめて高い有効率を報告している。しかしながら、薬物相互作用や薬剤耐性出現を考慮した併用薬の選択、本剤の至適投与量、投与方法など基礎的・臨床的研究結果に基づいた更なる検討が必要であろう。

3) リファマイシン系薬

rifabutin (RFB), rifapentine, KRM-1648など数種の薬剤が開発されている。この中で、RFBは結核菌、MACのいずれに対してもRFPより明らかに優れた*in vitro*抗菌活性を有している^{13)~15)}。すでに臨床治験が米国において行われ、難治性結核あるいはMAC感染症に対して良好な治療成績が報告されており、米国ではAIDS患者における結核症およびMAC感染症の発症予防薬として承認が得られている^{16) 17)}。本邦で開発されたKRM-1648は諸種抗酸菌に対してRFPよりはるかに優れた*in vitro*ならびに*in vivo*抗菌活性を有する (Table 4)^{18)~20)}ことがすでに報告されており、臨床的評価が急がれている。現在米国において phase study が展開されている。

4) フェナジン系薬

clofazimineはハンセン病治療薬として広く使用されている薬剤であるが、以前より癩菌以外の抗酸菌に対しても優れた*in vitro*抗菌活性を有することが知られている (Table 5)^{21) 22)}。米国ではAIDS患者における全身播種型MAC感染症に対する多剤併用療法の併用薬の1つに位置づけられている¹⁷⁾が、肺感染症に対する臨床効果については未だ肯定的な報告は見あたらない。また、本剤の連続投与による皮膚の色素沈着が問題とされている。最近になり、本剤の new analog が開発されており^{23)~25)}、非定型抗酸菌に対する抗菌活性の検討が望まれる。

謝 辞

in vitro 抗菌活性を検討するにあたり薬剤をご提供下さいました第一製薬株式会社、バイエル薬品株式会社、大日本製薬株式会社、杏林製薬株式会社、大正製薬株式会社、マリオン・ヘキスト・ルセル株式会社、ファイザー製薬株式会社、鐘淵化学工業株式会社、ノバルティスファーマ株式会社各位に深謝いたします。

文 献

1) 河原 伸, 江尻東伍, 中村邦彦, 他: 肺結核症にお

- けるピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 ofloxacin (OFLX) の基礎的研究と臨床的検討. 日胸. 1988; 47: 1016-1020.
- 2) 河原 伸, 永礼 旬: 第67回総会シンポジウムII. 難治性肺結核の治療 4. 新抗結核薬の検討—ニューキノロン系薬剤について. 結核. 1992; 67: 679-682.
 - 3) 河原 伸, 神坂 謙, 多田敦彦, 他: 新たに開発されたニューキノロン系薬剤 Fleroxacin, Lomefloxacin および Sparfloxacin の結核菌に対する *in vitro* 抗菌活性. 結核. 1991; 66: 643-649.
 - 4) 富岡治明, 佐藤勝昌, 齋藤 肇: Sparfloxacin の抗マイコプラズマ活性. 結核. 1991; 66: 429-431.
 - 5) 河原 伸, 多田敦彦, 竹内 誠, 他: Sparfloxacin の抗酸菌治療薬としての可能性. 結核. 1994; 69: 351-356.
 - 6) 河原 伸, 永礼 旬: 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—, ニューキノロン剤を中心とした *in vitro* 抗菌力の比較検討. 結核. 1996; 71: 537-539.
 - 7) Berlin OGW, Young LS, Floyd-Reising SA, et al.: Comparative *in vitro* activity of the new macrolide A-56268 against mycobacteria. Eur J Clin Microbiol. 1987; 6: 486-487.
 - 8) 富岡治明, 佐藤勝昌, 齋藤 肇: クラリスロマイシンの *in vitro* および *in vivo* 抗マイコプラズマ活性. 結核. 1993; 68: 293-299.
 - 9) Dautzenberg 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.
 - 10) Kawahara S, Tada A, Takahashi K, et al.: Clinical effect of clarithromycin on pulmonary *Mycobacterium avium* complex infections. 19th Int Cong Chemother, Montreal, July 16-22, 1995.
 - 11) 山本正彦, 久世文幸, 齋藤 肇, 他: *Mycobacterium avium*-*M. intracellulare* complex 肺感染症に対する Clarithromycin の臨床的検討. 結核. 1997; 72: 1-7.
 - 12) Dautzenberg B, Piperno D, Diot P, et al.: Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infection in patients without AIDS. Chest. 1995; 107: 1035-1040.
 - 13) Cynamon MH: Comparative *in vitro* activities of MDL 473, Rifampin, and Ansamycin against *Mycobacterium intracellulare*. Antimicrob Agents Chemother. 1985; 28: 440-441.
 - 14) Heifets LB, Lindholm-Levy PJ, and Iseman MD: Rifabutine: Minimal inhibitory and bactericidal concentrations for *Mycobacterium tuberculosis*. Am Rev Respir Dis. 1988; 137: 719-721.
 - 15) Heifets LB, Lindholm-Levy PJ, and Flory MA: Bactericidal activity *in vitro* of various rifamycins against *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis*. Am Rev Respir Dis. 1990; 141: 626-630.
 - 16) Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, et al.: Two control trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. New Engl J Med. 1993; 329: 828-833.
 - 17) Masur H and Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for *Mycobacterium avium* complex: Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. New Engl J Med. 1993; 329: 898-904.
 - 18) 山本 誉, 網谷良一, 久世文幸, 他: 新リファマイシン誘導体の *Mycobacterium tuberculosis* と *M. avium* complex に対する *in vitro* 活性. 結核. 1990; 65: 805-810.
 - 19) Saito H, Tomioka H, Sato K, et al.: *In vitro* antimycobacterial activities of newly synthesized benzoxazinorifamycins. Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35: 542-547.
 - 20) 久世文幸, 山本 誉, 網谷良一, 他: 新リファマイシン誘導体の *Mycobacterium tuberculosis* と *M. avium* complex に対する *in vivo* 活性. 結核. 1991; 66: 7-12.
 - 21) Barry VC, Belton JG, Conalty ML, et al.: A New series of phenazines (riminocompounds) with high antituberculosis activity. Nature (London). 1957; 179: 1013-1015.
 - 22) Ausina V, Condom Mj, Mirekis B, et al.: *In vitro* activity of clofazimine against rapidly growing nonchromogenic mycobacteria. An-

- timicrob Agents Chemother. 1986 ; 29 : 951-952.
- 23) Gangadhsram PRJ, Ashtekar D, O'Sullivan JF : *In vitro*, *in vivo*, and intracellular chemotherapeutic activity of B746, analogue against *Mycobacterium avium* complex. Tubercle Lung Dis. 1992 ; 73 : 192-199.
- 24) Jagannath C, Reddy VM, Kailasam S, et al. : Chemotherapeutic activity of clofazimine and its analogues against *Mycobacterium tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med. 1995 ; 151 : 1083-1086.
- 25) Reddy VM, Nadadhur G, Daneluzzi D, et al. : Antituberculous activities of clofazimine and its new analogs B4154 and B4157. Antimicrob Agents Chemother. 1996 ; 40 : 633-636.

第72回総会シンポジウム

II. 非定型抗酸菌症の現状と将来

3 - 追加発言 : (2) 長期追跡症例

重 藤 えり子

国立療養所広島病院

The 72nd Annual Meeting Symposium

II. NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS ; THE PRESENT STATUS
AND IN THE FUTURE3-(2) LONG-TERM PROGNOSIS OF *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX DISEASE

Eriko SHIGETO *

This paper shows long-term course of 71 patients with *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease treated in National Hiroshima Hospital between 1977 and 1991 and were observed for more than 5 years or died between 6 months and years from the onset. In the patients who were not treated with chemotherapeutic agent or treated with less than 3 drugs, about 60 per cent deteriorated and few obtained persistent negativity of bacteria. In patients treated with at least 3 drugs out of isoniazid, rifampicin, ethambutol, ethionamide, cycloserine, clarithromycin and new-quinolones for more than 12 months, 59.2 per cent deteriorated, while 29.6 per cent obtained negative conversion of bacteria by initial chemotherapy. However only 18.5 per cent remained negative during long term observation. In patients treated with at least 3 drugs including one aminoglycoside such as streptomycin for more than 12 months, 64.7 per cent obtained negative conversion and 35.5 per cent remained negative bacteriologically, while 23.5 per cent deteriorated. In twelve patients who were operated, only one patient deteriorated.

The long-term prognosis of MAC disease under the chemotherapy mainly by anti-tuberculous agents up to this time was still poor compared to that by short-term observation. Anticipated new regimens for MAC should be multidrug, to prevent secondary drug resistance.

Key words : *Mycobacterium avium* complex disease, Long-term prognosis, Chemotherapy

キーワード : *Mycobacterium avium* complex 症, 長期予後, 化学療法

別刷り請求先 :
重藤えり子
国立療養所広島病院
〒739-0041 東広島市西条町寺家513

* From the National Hiroshima Hospital, 513 Jike, Saijo-cho, Higashihiroshima, Hiroshima 739-0041 Japan.
(Received 15 Dec. 1997)

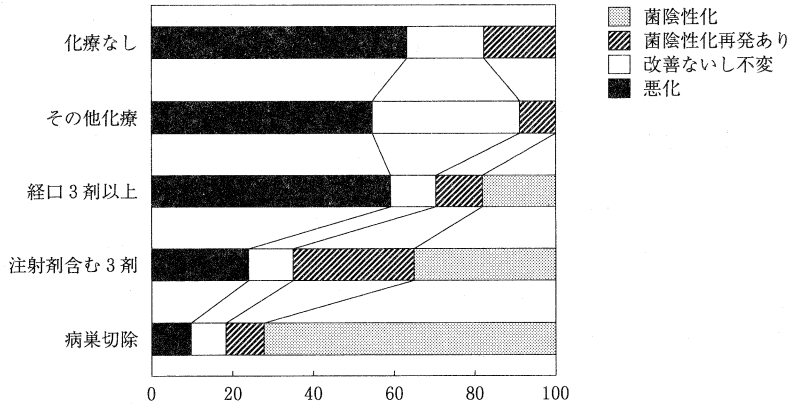


図1 治療方式別長期経過（最終観察時）

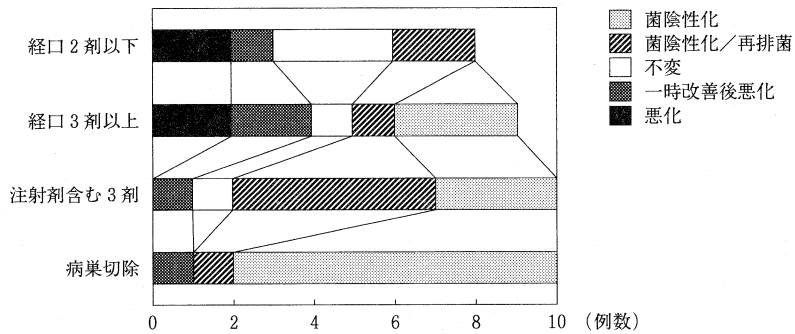


図2 治療別長期経過（初回治療）

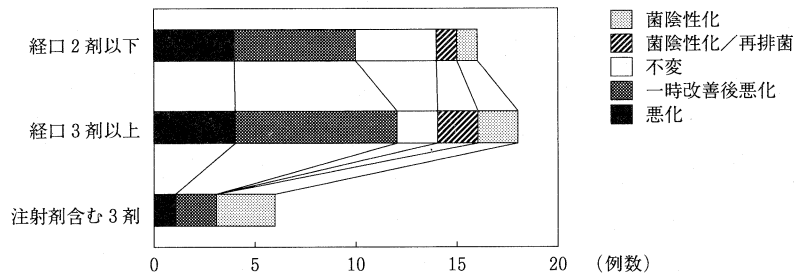


図3 治療別長期経過（再/継続治療）

MAC 症の長期経過と、それに対する化学療法の影響について報告し、これまでの治療の現状と今後の課題を考える。

調査対象と方法

国立療養所広島病院で MAC 症と診断された145例のうち、5年以上の経過を追跡、または6カ月以上の経過

で死亡した71例について菌検査および臨床症状の経過を調査した。今回は、治療方式別にその経過を集計し、検討した。治療方法は症例によりまちまちであったが、大まかに次のように分類した：①化学療法を行わなかった、またはINH単独療法、②化学療法を行ったが③④以外、③抗結核剤、ニューキノロン剤、clarithromycinのうちの3剤以上をおおむね12カ月以上使用、④SM等のア

ミノ配糖体を3カ月以上と抗結核剤、ニューキノロン剤、clarithromycinのうちの2剤以上をおおむね12カ月以上使用、⑤外科療法。

治療方式別長期経過

図1に治療方式別の最終観察時の状態（治療終了後最低1年以上経過）を示す。化療なし、または2剤以下の化療では6カ月以上の菌陰性化例はわずかで、そのすべてで再排菌がみられ、全体の過半数は悪化している。経口3剤以上化療群では、29.6%が菌陰性化した長期に菌陰性にとどまったのは18.5%であり、最終的に59.2%は悪化した。注射剤を含む化療群では64.7%で菌陰性化が得られた。再燃も多かったが、35.5%は菌陰性が持続し、悪化は23.5%であった。外科治療では8割が菌陰性化持続しており、予後良好であった。なお、clarithromycinは今回調査対象中5例のみで、他の薬剤による治療途中から使用開始されていたのみであった。

治療方式で比較すれば、注射剤を含む3剤以上化療群の予後がよい。一方、その他の化療では、化療を行わなかった場合と同様、その6割が最終的に悪化していた。長期追跡できた例のみを調査対象としたため、その比率には多少偏りはあろうが、MAC症では有効な治療がされなければ、過半数の患者は結局悪化し、その多くは呼

吸不全のため死に至ると推定される。一方、化療を行わなくても自然軽快したり、排菌は持続するものの長期にわたり悪化しない例もあった。

以上より、これまでの抗結核剤を中心とした治療でも長期的に予後の改善が認められ、MAC症のすべてではないにしても、その多くで治療が必要であると考えられた。しかし、その効果は満足できるものではなく、今後さらに、より有効な化学療法を考えてゆく必要がある。また当然のことではあるが、薬剤の選択も大きな要素であることが示された。

なお、図2と図3に示すように、初回の化学療法と、いわゆる再治療や継続治療では、その予後に大きな差があり、病状の進行や薬剤耐性の獲得による治療効果の低下が考えられた。

長期経過からみたMAC症の化学療法への提言

これまでの、抗結核剤を中心とした化療では、菌陰性化率は低く、再発、再燃も多い。しかし、化学療法を行った群では長期的にも予後の改善がみられ、しかも、多剤併用で注射剤を含む場合の治療成績がまさっていた。今後、新しい薬剤を含むregimenを考える場合も、多剤併用を原則とし、耐性の出現を防ぎ、長期的な菌陰性化が得られることを目標にすることが望ましいと考える。

第72回総会シンポジウム

II. 非定型抗酸菌症の現状と将来

4. HIV 感染症と非結核性抗酸菌症

水谷清二

結核予防会複十字病院

The 72nd Annual Meeting Symposium

II. NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS ; THE PRESENT STATUS
AND IN THE FUTURE4. INFECTION WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)
AND NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS

Seizi MIZUTANI*

Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (DMAC) infection is a common complication of AIDS. The cumulative incidence is 40% in patient surviving 2 years after diagnosis of AIDS. AIDS patients with DMAC reduced life expectancy compared with those without. Antimycobacterial therapy with Clarithromycin (CAM) can significantly reduce bacteremia and improve symptoms, quality of life, and survival of patients with DMAC. Prophylactic therapy with Rifabutin, CAM and Azithromycin is effective and Synergic effect can be expected as Rifabutin and Azithromycin are administered together. But it is serious problem to get resistance to CAM when prophylactic therapy with CAM failed because we lose one of the most effective medicines against DMAC. It is recommended to start prophylactic therapy when CD4 Lymphocyte count falls below 50-75/ μ l in patients who had opportunistic infection.

In Japan, 32 cases of AIDS with NTM are reported. All of them are male and mean count of CD4+lymphocyte was 11/ μ l. Twenty three out of 32 were MAC and 6 were *M. kansasii*. Cases of NTM bacteremia were 9 (69.2%) and cases of those without bacteremia were 4 (30.8%). Three out of 4 were cases of *M. kansasii*.

Key words : AIDS, Nontuberculous mycobacteriosis, Clarithromycin, Prophylaxis

キーワードズ : エイズ, 非結核性抗酸菌, クラリスロマイシン, 予防-

別刷り請求先:
水谷 清二
結核予防会複十字病院
〒204-0022 東京都清瀬市松山3-1-24

* From the JATA, Fukujiji Hospital, Matsuyama 3-1
-24, Kiyose city, Tokyo 204-0022 Japan.
(Received 12 Jan. 1998)

緒言

HIV 感染症の治療法が混沌としていた時代はそれ自身が悲観的予後であることともあわせ、積極的に合併症についての病態検索がなされなかった。しかし昨今の HIV 感染症治療法の開発につれ、次第に日和見疾患/感染症の管理/制圧が予後を左右するものとして理解され研究されるようになった。

非結核性抗酸菌症は AIDS と診断後 2 年以内に 10~40% で合併するとされ¹⁾、AIDS 患者が長期生存するほど、今後その頻度がさらに増加すると推測されている。その発症時期が CD4+Lymphocyte が著減した終末期に多発することと関連し、予後不良因子として知られている。このようなことから、非結核性抗酸菌症の克服は、AIDS の予後を改善するためには不可欠といえる。本稿では、現時点での HIV 感染症と非結核性抗酸菌症の合併症の実態を明らかにし、本邦でも確実に増加しつつある HIV 感染症での非結核性抗酸菌症対策の一助としたい。

1. 感染菌種

表 1 に感染菌種を示す。この中では *M. malmoense*²⁾, *M. flavescens*, *M. genavense*³⁾ が従来見慣れないものである。*M. malmoense* はスウェーデンの Molmo に由来し、この地方では決して希な菌種ではない。*M. genavense* はスイスの Geneva に由来し 1990 年に初めて報告された。この菌種はスイスでの AIDS 患者の 12.4% に検出されている (1990-92)。菌種の中で最も多いものは *M. avium* complex (MAC) であり、特に *M. avium* (*M.a*) が大多数を占め 90-95% 程度である。次いで *M. kansasii* が多く、その他の菌種の頻度は極めて少ない⁴⁾。

しかし、近年感染を引き起こす菌種は次第に多様化しており、以前であれば非感染性菌種として理解されていた菌種が新たな感染菌種として認知されている。この傾向は、今後さらに増加する可能性があり注意が必要である。複数の NTM との混合感染症の比率は 1.3% とされ、このうち *M.a* と *M. kansasii* の頻度が高く 13% とされている⁵⁾。このため AIDS では、他の NTM との混合感染症にも配慮が必要である。

2. 病態

HIV 感染症から AIDS となり、細胞性免疫を主体とする免疫不全の状態が発症する日和見感染症である。通常 CD4+Lymphocyte が障害された細胞性免疫の指標とされ、これが著減した時期 (従来 CD4+Lymphocyte が $100/\mu\text{l}$ 以下) になると発症の危険が増すとされ

表 1 感染菌種 (報告のある菌)

M. avium complex (MAC), *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. gordonae*, *M. haemophilum*, *M. ulcerans*, *M. simiae*, *M. malmoense*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. genavense*, *M. flavescens*, *M. scrofulaceum*, *M. celatum*, *M. conspicuum*, *M. marinum*

ていた。他方 AIDS に合併する結核では必ずしも CD4+Lymphocyte の数に関連なく発症しており、非結核性抗酸菌症の場合はその弱毒性と発症が関連するものと思われる。特徴的なことは、AIDS の多い米国でも呼吸器感染症の報告が少ないことであり、大多数で、進入門戸を消化管 (多くは十二指腸) とする血行性全身播種の形で発症することである。このため、少なくとも発症初期は胸部レ線が 80% 以上の症例が正常であり注意が必要である。また胸部レ線で所見がある場合でも、浸潤影、間質性肺炎、リンパ節腫大などの所見であり非典型的である。このため、画像のみを拠り所に抗酸菌症を疑診することは容易ではない。NTM のうち最も多い *M.a* による播種性 NTM 症を合併した AIDS と合併のない AIDS での予後の比較を図に示すが、共に合併例で不良な予後を示しており、対策が急がれるゆえんである。

3. 臨床症状

進入門戸が消化管であるため、腹部症状が多い。発熱、下痢、腹痛、体重減少、リンパ節腫大、寝汗、肝腫、脾

	with DMAC	without	p
Horsburgh 1991 (survival)	5.6±1.1 (mo)	10.8±1.3	<0.0001
Chaisson 1992 (death rate)	60%	40%	<0.0001

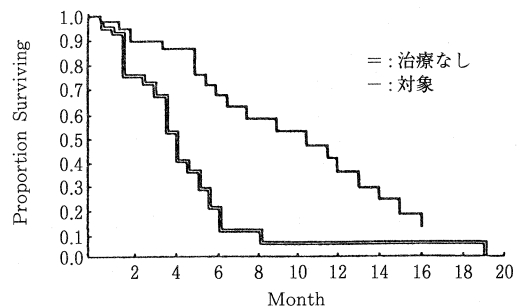


図 DMAC 症は予後を不良とするか YES!

(Horsburgh: Am Rev Respir Dis. 1991;144. より引用)

腫, 黄疸などである。

4. 診 断

まず血液培養で証明することである。溶血と遠沈を組み合わせた集菌キットがあり陽性率が高い。菌量は重症度と関連する。肝臓と骨髄の検索も有用かつ容易であり、時に血液の検査に先行して陽性を示す場合がある。便の塗抹検査で抗酸菌陽性の場合、播種性NTM症を疑診するきっかけとなる。注意すべきことは、血液中の菌量が少ないとき血液培養で必ずしも毎回陽性にはならないことである。このため、検査は繰り返しておこなうことが必要である。

5. 治 療

種々の治療が報告されているが、現時点で最も基本とされる薬剤は Clarithromycin (CAM) であり、次いで Ethambutol (EB) といつてよい。CAM は血液濃度に比較して組織内、マクロファージ内で高い濃度をえることが可能である。EB は NTM の細胞膜での薬剤透過性を改善するとともに CAM の耐性化を抑制する機序が推測されている⁶⁾。これらに次ぐ薬剤は Rifabutin であり、Amikacin など Aminoglycoside 剤である⁷⁾。

1996年、上記 CAM, EB, Rifabutin の3者併用療法と、CAM を含まない RFP, EB, CPF, Clofazimine を用いた4者併用療法の初めての前向き研究の成績が報告された⁸⁾。これによると前記3者療法で69%、4者療法では29%の陰性化率であり、また平均生存期間でも8.6カ月対5.2カ月と有意差のある成績が報告されており、CAM を含む療法の有用性が強調されている。

以上の報告を勘案すると、現時点でまず上記3者で開始することが実際的と考えられる。しかし Rifabutin は本邦では原則入手不能であり、このため RFP を併用することとなる。もちろん Aminoglycoside 剤の併用は禁ずるものではないが、AIDS 末期では高度の体重減少に伴う筋肉減少のため筋肉注射は強い苦痛が伴うことを忘れてはならない。なお Amikacin についても経口剤に加うるに多くを望めないとするものもあり、漫然とした長期の使用を諫めるものもある。少し古いですが、治療に関して CAM と EB を優先するものとして U.S. Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for MAC (1992) の治療勧告案があり、表2のごとく勧告している⁹⁾。

6. 播種性 M.a 症の予防

すでに AIDS の状態では患者は多くの抗 AIDS 剤を投与されており、この上にさらに複数、かつ長期間抗

表2 治療勧告案

(DMAC)

*U.S.Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for MAC (1992)

- 1: すべての治療方式には Azithromycin または CAM のいずれかを含むべきである。
- 2: EB は Second Drug.
- 3: その他として以下の薬剤から1または2剤を選択する。
Clofazimine, Rifabutin, RFP, CPF, AMK.
- 4: INH, PZA は無効である。

表3 予防効果

Rifabutin 300mg daily	55%
CAM	69
Azithromycin (weekly)	59
Rifabutin + Azithromycin	85
Rifabutin + CAM	69

NTM 剤を服用することは容易ではない。また本来疾患は予防することが最上であり、本症に関しても予防投薬の考えが導入されるようになった。まず1992年に米国 FDA は Rifabutin の導入を認可した。その後 Pierce は予防効果と生存率に関して CAM 単剤の有用性を報告している¹⁰⁾。次いで Havlir らは Rifabutin/Azithromycin の単剤ないし両者の併用効果につき検討し、より併用療法が優れていることを、また単剤では Azithromycin が Rifabutin より優れていることを報告している¹¹⁾。また CAM の用量に関して Chaisson らは一日1000mg, 2000mg, 4000mg の3群で比較検討し、この中で用量制限因子として異味症、腹部症状を挙げ一日4000mg の群では約40%の症例で服用不能にいたると報告している。このため上記各群で血液中での陰性化率に有意差はなく、さらには生存率にも差を認められなかった¹²⁾。

以上の結果をまとめてみると、表3のごとくである。予防効果は単剤では CAM が69%と最も良好であり、併用療法の場合 Azithromycin と Rifabutin が85%と良好である。しかし CAM と Rifabutin には相乗作用が認められない。大きな問題は予防に失敗した例であり、これらの例では CAM に28-58%で耐性化が報告されている。その他 Azithromycin には11%の耐性化が報告されているが、Rifabutin, Azithromycin+Rifabutin の併用例では耐性化は報告されていない

表4 予防投与開始時期

- 1-a. Opportunistic Disease (+)
 CD4 Lymphocyte < 75/μl
 A panel of the Public Health Service
 and the Infectious Diseases Society
 of America (1994)
- 1-b. Opportunistic Disease (-)
 CD4 Lymphocyte < 50/μl
2. Combination Prophylaxis
 CD4 Lymphocyte < 10/μl
 (within 1 year: 40% *M. avium*)

い。CAM 耐性の場合、治療に際し有力な薬剤を一剤失うこととなり重大である。

CD4+Lymphocyte をもちいた予防開始時期のガイドラインは表4のごとく考えられる。従来より予防開始時はより低く設定されるようになり、カリニイ肺炎など日和見疾患がすでにある場合は75/μl以下(ATS(1997)は50/μl以下)で予防を開始し、日和見疾患が先行していない場合では開始時期を50/μl以下とする。しかしCD4+Lymphocyteが10/μl以下になった時点では症例の40%が1年以内に播種性 M.a 症を発症するとされ、併用で予防投与を開始する。

7. AIDS 治療薬との相互関連

抗 AIDS 薬と種々の薬剤は、肝臓での酸素誘導を通じて複雑な相互関係がある。このため、AIDS 患者での NTM 症の治療は容易ではない。表5に示すような多彩な関係があり、特に RFP は HIV Protease 阻害剤の活性を 1/10 に低下させることが判明しており使用禁忌になっているほどである。その他 CAM は AZT の吸収を阻害し、Rifabutin も同様の作用がある。このためこれらの薬剤相互作用を加味した予防方法/治療ガイドラインが必要であり、現在米国を中心に検討が重ねられ

表6 播種性 MAC の危険因子

- Increased Risk ;
1. Low CD4+Lymphocyte, Anemia
 2. Time since the diagnosis of AIDS
 3. Interruption of Zidovudine
 4. PC pneumonia during follow up
- その他
- Swimming in an indoor pool
 - History of BFS
 - Regular consumption of raw or partially cooked fish/shellfish
 - Treatment with G-CSF
 - Hard cheese
 - NTM in either stool or sputum
- Decreased Risk ;
1. Occupational exposure to soil and water
 2. History of TB

ている。

8. 播種性 M.a 症の危険因子 (表6)

危険を増大するものとして CD4+Lymphocyte が低く貧血があること、AIDS の診断から時間が経ているもの、Zidovudine の使用中止に至ったもの、過去に *Pneumocystis Carinii* 肺炎の既往のあるものなどがあげられ当然ともいえる。その他、感染源としての水との接触、チーズなど食事、便または喀痰中の NTM を危険因子とする報告があるが、真の評価は不明である。一方、埃や水との接触はあるものの職業性の場合や確実な結核の病歴は危険因子を軽減するとの考えもあり興味深い。

9. 本邦での報告例^{13)~30)}

表7, 8 に示すように32例が報告されている。実態は

表5 他の薬剤との相互作用

	HIV prote inhibitor	Rifabutin	CAM
抗真菌剤	↑	↑	↑
HIV prote inhibitor		↑	↓
Rifabutin	↓		↓
RFP	↓ ↓		
CAM		↑	
Rifabutin, RFP : P-450を誘導して薬剤血清濃度を低下。			
RFP > Rifabutin : CAM代謝を促進する。			
Fluconazole : P-450を抑制して血清濃度を上昇させる。			
EB, SM, CPF, X : CAM濃度を変化せず。			

表7 HIV感染とNTM症の本邦合併例-1

n=32	
1: 全例 男性	
2: 年齢 21-46歳 平均年齢 34.4歳	
3: 感染菌種 (n=32)	
MAC	23 (71.9%)
<i>M. kansasii</i>	6 (18.8%)
<i>M. marinum</i>	1 (3.1%)
不明	2 (6.2%)
4: CD4+Lymphocyte (n=32)	
0~53/mm ³ 平均 11/mm ³	
5: 感染ルート (n=32)	
性的接触	19 (59.4%)
血液製剤	11 (34.4%)
不明	2 (6.3%)

もっと多いものと推測されるが、本邦での AIDS の社会的側面も複雑にからみ、現時点では公表されていない症例も多い。報告された32例の情報も不十分であるが大変貴重であり、可能な限り情報を読みとるようにしたところ、以下の成績であった。

全例男性であり年齢は21歳から46歳に分布し平均年齢は34.4歳であった。感染菌種はMACが最も多く約72%であるが、米国の報告に比較した場合MACの比率が少ないとも言える。その他の菌種ではM.kが多く約19%であった。CD4+Lymphocyteの平均値は他の報告と同様11/ μ lと低値であった。本邦での感染ルートは性的接触が最も多く59.4%、次いで血液製剤を介して感染したものが34.4%と多かった。病型では全身播種型が最多で69.2%であったが、一方で肺局所も多く30.8%であった。この場合4例中3例がM.kであり、AIDSでもM.k症は局所肺感染症が多いとするLevineらの報告³¹⁾と同様であった。胸部レ線所見は従来の報告とは異なり所見有りとするものが多く、61.5%と高値であるがM.k症を除いた10例では半数で胸部レ線は正常であった。予後ではすでに56.3%が死亡しているが、近年CAM使用例の成績が良いとする報告が散見される。

現時点でのAIDSとNTM症特に播種性*M. avium*症の実態につき、その理解を述べた。今後本邦でも、AIDSの増加とともに日和見感染症としてみます本症の位置づけが重要になるものと考えられる。

まず発症予防が対策の大きな柱と考えられる。不幸にも発症した場合はCAM、EBを中心とする併用化学療法を生涯行うこととなる。この場合、抗AIDS薬との相互作用のため、副作用の増加、効果の源弱などが観察されており、この方面での知識の集積が切望されている。

表8 HIV感染とNTM症の本邦合併例-2

n=32	
1: 病型 (n=13)	
全身播種	9 (69.2%)
肺局所	4 (30.8%)
<i>M. kansasii</i> 3. MAC 1	
2: 胸部XP (n=13)	
所見 (+)	8 (61.5%)
空洞 2 浸潤 2 スリガラス 2	
小粒状 1 結節影 1	
所見 (-)	5 (38.5%)
3: 予後 (n=32)	
死亡	18 (56.3%)
軽快	13 (40.6%)
不明	1 (3.1%)

文 献

- 1) Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al.: Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patient. J Infect Dis. 1992; 165: 1082-5.
- 2) Henriques B, Hoffner SH, Petrini B, et al.: Infection with *Mycobacterium malmoense* in Sweden; Report of 221 cases. Clin Infect Dis. 1994; 15: 596-600.
- 3) Pechere M, Opravil M, Wald A, et al.: Clinical and Epidemio-logic Features of Infection with *Mycobacterium genavense*. Arch Intern Med. 1995; 155: 400-404.
- 4) Wallace RJ, O'Brien R, Glassroth J, et al.: Diagnosis and Treatment of Disease Caused by Nontuberculous Mycobacteria. Aer Rev Resp Dis. 1990; 142: 940-953.
- 5) Massenkeil G, Opravil M, Salfinger M, et al.: Disseminated Coinfection with *Mycobacterium avium* Complex and *Mycobacterium kansasii* in a Patient with AIDS and Liver Abscess. Clin Infect Dis. 1992; 14: 618-9.
- 6) Bermudez LE, Nash KA, Petrofsky M, et al.: Effect of Ethambutol on Emergence of Clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* Complex in the Beige Mouse Model. J Infect Dis. 1996; 174: 1218-22.
- 7) Wallace RJ, Glassroth J, Griffith DE, et al.: Diagnosis and Treatment of Disease Caused

- by Nontuberculous Mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: pps1-s25.
- 8) Shaffran SD, Singer J, Zarowny DP, et al.: A Comparison of Two Regimens for the Treatment of *Mycobacterium avium* Complex Bacteremia in AIDS: Rifabutin, Ethambutol, and Clarithromycin versus Rifampin, Ethambutol, Clofazimine, and Ciprofloxacin. New EJ Med. 1996; 335: 377-383.
 - 9) U.S. Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for *Mycobacterium avium* Complex. Recommendation on Prophylaxis and Therapy for Disseminated *Mycobacterium avium* Complex for Adults and Adolescents Infected with Human Immunodeficiency Virus. MMWR. 1993; 42: 8-13.
 - 10) Pierce M, Crampton S, Henry D, et al.: A Randomized Trial of Clarithromycin as Prophylaxis against Disseminated *Mycobacterium avium* Complex Infection in Patients with Advanced Acquired Immunodeficiency Syndrome. N Eng J Med. 1996; 335: 384-391.
 - 11) Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al.: Prophylaxis against Disseminated *Mycobacterium avium* Complex with Weekly Azithromycin, Daily Rifabutin, or Both. N Eng J Med. 1996; 335: 392-398.
 - 12) Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al.: Clarithromycin Therapy for Bacteremic *Mycobacterium avium* Complex Disease. Ann Int Med. 1994; 121: 905-911.
 - 13) 鈴木隆史, 立山雅己, 賀来雅弘, 他: 非定型抗酸菌の播種を抑え, 腹腔内膿瘍に限局できた血友病B, AIDS 症例. 臨床とウイルス. 1994; 22: 444-450.
 - 14) 勝田浩司, 矢花 正, 草野五男, 他: AIDS に伴う全身性非定型抗酸菌感染症の一例. 病院病理. 1988; 6: 43.
 - 15) 曾根辰巳, 遠藤 徹, 新井哲郎, 他: 十二指腸生検により診断しえた AIDS 関連非定型抗酸菌症の一例. Gastroenterological Endoscopy. 1996; 38: 331-335.
 - 16) 西村寧洋, 根岸昌功, 楊 振典, 他: 非定型抗酸菌症 (*M. kansasii* 症) を合併した AIDS 発症者の一例. 日胸誌. 1986; 24: 1293.
 - 17) 古西 満, 鈴木夕子, 森井武志, 他: *Mycobacterium kansasii* による肺非定型抗酸菌症を発症した後天性免疫不全症候群の一例. 1995: 呼吸. 14: 1211-1215.
 - 18) 味澤 篤, 今村顕史, 根岸昌功, 他: AIDS に合併した非定型抗酸菌症に関する臨床研究. 感染症誌. 1996; 70: 64.
 - 19) 四方伸明, 泉野良夫, 森井外吉, 他: 非定型抗酸菌 (MAI) 感染症及び脳原発悪性リンパ腫を合併した AIDS の一剖検例: 日本病理会誌. 1991; 80: 150.
 - 20) 古西 満, 塚口信彦, 山本泰弘, 他: カリニ肺炎治療中に非定型抗酸菌症を発症した AIDS の一例. 日胸. 1992; 51: 697-701.
 - 21) 岸原康浩, 中島孝哉, 貫名英之, 他: 播種性非定型抗酸菌症を合併した後天性免疫不全症候群 (AIDS) の 2 例. 感染症学誌. 1993; 67: 1223-1227.
 - 22) 高見沢重隆, 海渡 健, 堀 誠治, 他: 国内にて感染した日本人男性同性愛 AIDS 患者 2 例の臨床経過と剖検所見. 感染症学誌. 1990; 64: 210-217.
 - 23) 大瀬寛高, 齊藤武文, 上遠野賢之助, 他: 骨髄より *M. avium* を検出した播種性非定型抗酸菌症合併 AIDS の 1 例. 結核. 1997; 72: 73-77.
 - 24) 小野一雄, 単 良, 河野伊智郎, 他: 全身性非定型抗酸菌症, 多重悪性腫瘍 (甲状腺乳頭癌, 肝悪性リンパ腫, 副腎, 胸壁膿瘍) を伴った AIDS の 1 剖検例. 日本病理会誌. 1995; 84: 342.
 - 25) 鈴木恵子, 長友安弘, 諫山義人, 他: 脳内に非定型抗酸菌の著名な播種性病変を認めた AIDS の 1 例. 感染症誌. 1996; 70 (臨時増刊): 63.
 - 26) 鈴木浩一, 大角光彦, 豊田丈夫, 他: AIDS に合併した *M. kansasii* 症. 医療. 1993; 48: 74.
 - 27) 小池盛雄, 前田義治, 船田信顕, 他: 日本人 AIDS 24 剖検例の肺病変. 日胸疾会誌. 1992; 30: 746-755.
 - 28) 味澤 篤, 増田剛太, 根岸昌功, 他: AIDS 合併 MAC 症に関する臨床研究. 結核. 1993; 68: 222.
 - 29) 真鍋俊明, 並木秀男: AIDS 患者にみられた *Mycobacterium avium-intracellulare* 感染症の 1 例. 岡山外科病理研究会誌. 1989; 26: 86-87.
 - 30) 萩原 剛, 天野景裕, 杉村大作: 巨大肝脾腫を呈し全身播種性抗酸菌症を合併した AIDS 症例. 結核. 1995; 70: 423-429.
 - 31) Levine B, Chaisson RE: *Mycobacterium kansasii*: a cause of treatable pulmonary disease associated with advanced human immunodeficiency virus (HIV) infection. Ann Intern Med. 1991; 114: 861-868.