

原 著

肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex症の
化学療法を検討¹佐藤 和弘 ²江部 達夫¹長岡赤十字病院呼吸器科, ²江部医院A STUDY ON THE EFFECT OF COMBINED CHEMOTHERAPY ON
MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX PULMONARY DISEASE¹*Kazuhiro SATO and ²Tatsuo EBE¹*Division of pulmonology, Department of medicine, Nagaoka Red Cross general hospital,
²Ebe Clinic

Annual incidence of *Mycobacterium avium* complex (MAC) pulmonary disease has been gradually increasing in the last 10 years in Japan, however, the optimal therapeutic regimen for the disease has not yet established. We investigated the effect of our new regimen in twenty seven cases of pulmonary MAC infection without HIV infection, diagnosed according to the American Thoracic Society criteria during the period from January 1996 to October 1997 at our hospital.

These patients were treated with rifampicin (RFP), ethambutol (EB) and clarithromycin (CAM) for more than 12 months, together with streptomycin (SM) initially (first 2-3 months), except one patient who was treated for 11 months only. Twenty-four months after the therapy, sputum cultures converted from positive to negative in 13 patients and the amount of bacilli in sputum reduced in two patients.

The radiological findings improved in 10 patients, showed no significant changes in 11 patients, while worsened in the remaining 6 patients. As to adverse reactions 1 case of liver damage, 3 cases of skin disorders, 4 cases of gastrointestinal malfunctions, and 1 case of optic neuritis were observed. This regimen was safe and tolerable even in the elderly outpatients, but not so effective against MAC pulmonary disease compared with the results of recent reports from the U.S. and Europe. Size of pulmonary lesions was closely associated with the effectiveness in this study. However, five bacteriologically converted cases did not show radiological improvement, and the reasons behind this fact remain to be investigated.

*〒940-2101 新潟県長岡市寺島町 297-1

* 297-1, Terajima-machi, Nagaoka-shi, Niigata 940-2101 Japan.
(Received 14 Oct. 1999 / Accepted 14 Apr. 2000)

Key words: *Mycobacterium avium* complex, Drug treatment, Clarithromycin, Sputum conversion, Radiological improvement, Safety

キーワード: *Mycobacterium avium* complex, 薬物治療, クラリスロマイシン, 菌陰性化, 画像上の改善, 安全性

はじめに

非結核性抗酸菌症は近年増加傾向にあり、国立療養所共同研究班の報告によるとその罹患率は1996年で人口10万対3.2人と推察されており、特に抗酸菌陽性の入院患者の15%程度の比率を占める¹⁾。なかでも人への病原性を有する抗酸菌菌種のうちMAC症が全体の約70%を占めており、特に肺MAC症が近年その治療の困難さもあり問題となっている¹⁾。肺MAC症は近年の遺伝子解析等の進歩にもかかわらず、肺結核症のように確立された化学療法がないために一般臨床で治療に難渋することが多い。その理由は臨床用量で殺菌的な効果を有し、かつ副作用の少ない薬剤が現状では存在しないこと、*in vitro*の薬剤感受性試験が確立しておらずかつ実際の臨床効果が*in vivo*の感受性試験の成績と相関しないことにある²⁾。1990年の米国胸部疾患学会(以下ATS)の見解では、肺MAC症の治療では薬剤の感受性試験は有用でなく、個々の治療の臨床経験の集積に依存すると述べられている³⁾。このために肺MAC症に対して、化学療法単独では短期的に菌陰性化等の効果が得られても、長期的には再排菌を繰り返して徐々に進行する例が多いとされる⁴⁾。しかし近年肺MAC症にStreptomycin等のアミノ配糖体やClarithromycinを中心としたニューマクロライド剤やCiprofloxacin等のニューキノロン剤を併用することによって短期的には優れた治療成績も報告されている^{5)~7)}。さらに1997年のATS見解は、Rifabutin, Ethambutol, Clarithromycinにアミノ配糖体を加えた治療を12~18カ月行いうように勧告している⁸⁾。また1998年の日本結核病学会の見解では、アミノ配糖体にRifampicin, Ethambutol, Isoniazid等の3剤を併用し、難治例にはClarithromycinを追加することを提言している⁹⁾。今回肺MAC症に対してこのATS見解に準じた化学療法を行い、その臨床効果および副作用・薬剤耐性・予後因子について検討した。

対象と方法

対象は1996年1月から1997年10月までに当院において喀痰または気管支洗浄液より*M. avium* complex菌が検出された症例中、ATSの非結核性抗酸菌症の診断基準⁸⁾を満たしかつ治療開始後24カ月以上経過を観察

でき、かつ治療に同意された肺MAC症患者37例である。ただし、ニューキノロン剤を追加した10例を除外した27例で検討した。肺MAC症の治療は、リファンピシン450mg(以下RFP)、エタンブトール500~750mg(以下EB)、クラリスロマイシン600mg(以下CAM):体重40kg以下は400mg¹⁰⁾を中心に副作用のないかぎり18カ月から24カ月間または排菌が12カ月間停止するまで投与した。聴力障害や腎機能障害等の禁忌のないかぎり、ストレプトマイシン(以下SM):0.75~1.0g、週2~3回を2~3カ月間併用した。治療効果は、臨床症状・喀痰培養・画像(胸部X線, CT)で行った。副作用は、問診・検査(検血・生化学・検尿)・眼科定期受診・オーゾグラムで行った。投与後24カ月を観察期間とし、画像については、学研肺結核病状経過判定基準に準じて治療後6カ月・12カ月・18カ月・24カ月の時点で内科担当医師および放射線科医師の二重判定とし、改善(著明改善・中等度改善・軽度改善を含む)・不変・悪化に区分した。また、菌陰性化および再排菌の有無については以下の基準で判定した¹⁰⁾。

1: 除菌効果

(1) 有効(菌陰性化)

投与開始後4カ月後, 5カ月後, 6カ月後の3カ月間の排菌がすべて陰性化したもの。この間に検査のない例は7カ月後ついで3カ月後の2回の成績で代用する。

(2) やや有効(菌減少)

投与開始後4カ月後, 5カ月後, 6カ月後の3カ月間の排菌が2回陰性となったもの。この間に検査のない例は7カ月後ついで3カ月後の2回の成績で代用する。

(3) 無効(菌陰性化せず)

投与開始後4カ月後, 5カ月後, 6カ月後の3カ月間の排菌が2回以上陽性となったもの。この間に検査のない例は3カ月後, 7カ月後の2回の成績で代用する。なお、後述する再排菌例は無効(菌陰性化せず)として扱った。

(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カ月以上菌陰性化を維持し、以降再排菌のないもの。

(2) 再排菌あり

菌陰性化後、最終観察時までには1回以上再排菌したものの。

(3) 判定保留

上記に該当しないもの。

結 果

(1) 対象患者背景

性別は男性11例、女性16例で、年齢は男性平均63.8(26~83)歳、女性平均63.1(35~81)歳であった。病型は一次感染型が11例で、呼吸器疾患を有する二次感染型が16例であった。治療歴は初回治療例が24例、再治療例が3例であった。菌種は *M. avium* が23例、*M. intracellulare* が4例であった。(表1)

呼吸器疾患の既往は、肺結核8例、気管支拡張症3例、肺切除術2例、じん肺1例、リウマチ肺1例、乳癌術後放射性肺臓炎1例であった。

(2) 治療状況

対象27例中13例においてRFP・EB・CAMにSMを加えた4者で治療が行われていた。11例がRFP・EB・CAMで治療された。また1例においてCAMの副作用のためRFP・EB・SMで治療された。(表2)

(3) 副作用、安全性

発疹が3例、肝機能障害が1例、胃腸障害4例、視力障害1例であった。薬剤の変更・中止を要した例はRFPによる肝機能障害を来した1例、EBによる視神経炎を来した1例、CAMによる胃腸障害の1例であった。(表2)

(4) 画像所見

日本結核病学会分類¹¹⁾による胸部X線所見上は、両側病変例が17例、病型Ⅲ型の例が18例、拡がり分類2の例が20例であった。病変が片側でかつ拡がり1の例が6例であった。なお、気管支拡張型は5例であった。(表3)

(5) 除菌効果

対象の16例(59.3%)が有効(菌陰性化)、2例(7.4%)がやや有効(菌減少)、9例(33.3%)が無効(菌陰性化せず)であった。最終観察時には菌陰性化16例中3例が再排菌したため、真の有効例は13例(48.1%)、やや有効2例(7.4%)、無効12例(44.5%)であった。

(表3)

(6) 画像上の改善効果

対象例の10例(37%)が改善、11例(40.7%)が不変、6例(22.2%)が悪化した。(表3)

(7) 除菌効果と画像上の経過の関連について

有効13例中8例が画像上改善、3例が不変であり、無効12例中4例が画像上増悪、7例が不変であった。有効例中5例は画像上改善しておらず、排菌経過と画像経過

表1 患者背景

年齢・性差			
性別	全症例	男性	女性
例数	27	11	16
年齢	63.5(26~83)	63.8(26~83)	63.1(35~81)

感染型			
感染型	全症例	一次感染型	二次感染型
例数	27	11	16

治療歴			
治療歴	全症例	初回治療	再治療
例数	27	24	3

菌種			
菌種	全症例	<i>M. avium</i>	<i>M. intra.</i>
例数	27	23	4

表2 治療状況(併用薬剤・治療期間・副作用)

併用薬剤	N=27
RFP, EB, CAM, SM	13
RFP, EB, CAM	11
RFP, EB, SM	1
RFP, EB	2

(注) ニューキノロン使用例は検討より除外。

RFP: rifampicin, EB: ethambutol, CAM: clarithromycin, SM: streptomycin

治療期間(月)	N=27
~12	9
~18	6
~24	11
25~	1

副作用	N=27
薬疹	3
肝障害: 原因薬中止	1
胃腸障害	4
視神経炎	1
発熱	0

の一致しない例がみられた。(表3)

(8) 除菌効果に影響する因子について

治療歴：初回治療24例中11例(45.8%)、再治療3例中2例(66.7%)が有効であった。

病巣の拡がり：日本結核病学会分類¹¹⁾を準用した胸部X線上の拡がりと除菌効果を検討した。有効・やや有効例は、拡がり1が6例中4例、拡がり2が20例中11例であった。無効(再排菌例を含む)例は拡がり1が6例中2例、拡がり2が20例中9例、拡がり3の1例であった。病変の範囲の広い症例は除菌が困難である傾向にあった。(表4)

菌種(*M. avium* <以下MA群>と*M. intracellulare* <以下MI群>)：MA群23例中10例(43.5%)、MI群4例中3例(75%)が有効であった。

(9) 画像上の改善効果に影響する因子について

治療歴：初回治療24例中8例(33.3%)で改善、再治療3例中1例(33.3%)で改善した。

菌種(*M. avium*と*M. intracellulare*)：MA群23例中7例(30.4%)、MI群4例中3例(75%)で改善した。

病巣の拡がり：結核病学会拡がり分類¹¹⁾で検討した。拡がり1は5例(83.3%)で改善、拡がり2は5例(25%)で改善、拡がり3は改善なしであった。胸部X線に広い病変を有する例は画像上悪化する傾向が認められた。(表5)

栄養状態：血清アルブミン3.5g/dl未満群3例中改善例はなく、血清アルブミン3.5g/dl以上群16例中7例(43.8%)が改善した。末梢血リンパ球数1500/ μ l未満群11例中4例(36.4%)で改善、末梢血リンパ球数1500/ μ l以上群15例中5例(33.3%)で改善した。

考 察

肺MAC症の内科的治療は、(1)臨床用量で殺菌的に作用する副作用の少ない薬剤がないこと。(2)使用可能な薬剤の感受性結果が実際の効果と一致しないこと。(3)治療終了後に再排菌し増悪を繰り返す例も多くみられること。以上のために治療薬剤・治療期間等について一定の見解が存在しないのが現状である。近年1997年のATS見解に述べられているようにClarithromycin, Rifamycin, Ethambutolの併用とアミノ配糖体を短期間併用することで優れた成績も報告されている^{5)~7)}。今回検討した27例は、ステロイド投与等の免疫不全を有する例はなくかつ胸部X線の拡がりも学会分類2が20例と従来の報告とほぼ同様であるが、一次感染型の割合と初回治療の割合が高い傾向であった^{11) 12)}。

肺MAC症に対する治療の実際であるが、27例中13例においてRFP, EB, CAM, SMの併用がされてお

表3 治療前の画像所見(N=27)
(日本結核病学会分類を準用)

病側 例数	b	r	l
17		7	3
病型 例数	I	II	III
0		9	18
拡がり 例数	1	2	3
6		20	1

画像の経過と排菌の経過、対比(N=27)
(最終観察時)

画像経過	改善 (N=10)	不変 (N=11)	悪化 (N=6)
排菌停止(N=13)	8	3	2
排菌少量化(N=2)	1	1	0
排菌持続(再排菌3例を含む)(N=12)	1	7	4

表4 除菌効果に影響する因子

病巣の拡がり(学会分類)	病巣の拡がり(学会分類)		
	1 (N=6)	2 (N=20)	3 (N=1)
排菌停止(N=13)	3	10	0
排菌少量化(N=2)	1	1	0
排菌持続(再排菌例を含む)(N=12)	2	9	1

表5 画像上の改善効果に影響する因子

学会分類	病巣の拡がり(学会分類)		
	1 (N=6)	2 (N=20)	3 (N=1)
改善(N=10)	5	5	0
不変(N=11)	1	10	0
悪化(N=6)	0	5	1

り、11例において合併症・担当医の判断によりRFP, EB, CAMの内服のみが行われていた。また副作用のために薬剤の中止・変更を要した例はCAMによる胃腸障害2例、RFPによる肝機能障害、EBによる視神経炎各1例ずつであった。今回の検討例数は27例と少

ないが、70歳以上の高齢者も含まれている。治療の脱落症例はなく治療期間は11～41カ月間であった。外来にても継続可能な安全性・忍容性の高い治療と考えられた。除菌効果は、最終観察時において27例中13例(48.1%)で菌陰性化、2例(7.4%)で菌減少、9例(33.3%)で排菌持続していた。また短期的には除菌できた3例(11.1%)は再排菌していた。この成績は従来の本邦の成績とほぼ同様である¹¹⁾¹³⁾。近年非HIV症例においてもCAMの*M. avium* complexに対する効果が知られるようになった。近年本邦の*M. avium* complexの臨床分離株に対するCAMの抗菌力も報告されている。斉藤らは、CAMのMIC 50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報告している¹⁴⁾。さらに山本らは、CAMを12mg/kg以上使用した群がそれ以下の群よりも治療成績が良いことを報告している¹⁰⁾。ATS見解では、CAMは1000mg/日を投与することを推奨しており⁸⁾、RFB、EB、CAM、SMとの4剤併用によって70～90%の菌陰性化率を報告している^{5)～7)}。また重藤らは、多剤併用療法の長期成績を検討し、3剤より4剤を併用した群の治療成績が良く、特にアミノ配糖体を併用した群で良好であると報告している⁴⁾。今回の検討例の治療成績が、アミノ配糖体を併用しているにもかかわらず従来の本邦の報告と不変であり、かつ諸外国の最近の報告より悪いのは、CAMの投与量の不足およびRFPより強い抗菌活性を有するRFBが使用できないことも一因であろう。

次に肺MAC症の除菌効果に影響する因子について検討した。今回の検討症例はニューキノロン剤を追加した治療例を検討から除外しているために、再治療の例数が少なく、治療歴の因子は検討しなかった。また*M. intracellulare*群の症例数が少ないため、菌種間の除菌効果の差は検討しなかった。次に、胸部X線上の病巣の拡がりは重要な因子である。検討症例では、日本結核病学会の拡がり分類2と3の群は排菌持続の割合が増大する傾向を示した。山本、水谷、下出らは既治療例や胸部X線上有空洞例・病巣の拡がりが大きい例が難治性であることを報告している¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾。また画像の改善に関係する因子について胸部X線上の病巣の拡がり、栄養状態(血清アルブミン値・末梢血リンパ球数)で検討した。検討症例は拡がり分類が1, 2, 3と拡がるにつれて改善率が低下し、画像上増悪する割合が増加した。病巣の拡がりが分類2の面積を超える例は難治性である。Princeら、水谷・和田らは、肺MAC症の予後因子を検討し、病巣の拡がりが重要な予後因子であると報告している¹¹⁾¹⁵⁾。症例数が少ないために治療歴、菌種、血清アルブミン値や末梢血リンパ球数の栄養因子の画像の

改善効果は今回検討できなかったが、岡村ら、水谷・和田らは肺MAC症の予後因子としてhostのリンパ球数、総蛋白・アルブミン値、コリンエステラーゼ値、栄養状態を採り上げ、栄養状態の改善が治療上重要としている¹¹⁾¹⁶⁾。病巣の拡がりが大きく栄養状態の不良の症例は、難治性で予後不良であるといえる。ところで下出、水谷らは排菌の停止・少量化と画像上の経過が相関しない場合があり、治療の指標として画像上の改善も併せて検討すべきと述べている¹¹⁾¹³⁾。今回の検討症例で排菌経過と画像上の経過との関連を検討すると、排菌停止例は61.5%が画像上改善、排菌持続症例は91.7%が画像上不変または増悪した(表3)。

また、排菌停止しても画像上改善しない例を5例認めた。すなわち、2例で排菌停止後も画像上新たに散布巣が出現、3例で結節陰影、浸潤陰影に変化を認めなかった。水谷らは、排菌停止例で73.6%が画像上改善または不変で、排菌持続例で85.2%が画像上悪化していることを報告しており、同様の成績であった。ATS見解では排菌停止が治療のEnd-Pointとされているが³⁾⁸⁾、排菌経過と画像上の経過が相関しないこともあり、治療の効果判定には排菌・画像の経過の判定が必要である。すなわち、排菌停止・画像増悪例には他疾患の合併も考えて、気管支鏡等の検査も必要と考えられる。

まとめ

- (1) 肺MAC症27例に対してATS見解に準じたRFP、EB、CAM、SMの4剤併用療法を行い、排菌停止48%、画像上の改善41%であった。副作用は低率であった。
- (2) CAMの用量が諸外国の報告と比して低量であり、これが奏効率に影響しているものと考えられるため、今後検討する必要がある。
- (3) 胸部X線上の病変の拡がりが、治療効果に相関する傾向がみられた。
- (4) 排菌停止と画像上の改善は必ずしも併行しない例がある。治療効果の評価には、排菌経過と画像の経過を総合する必要がある。

文 献

- 1) 坂谷光則：第73回総会教育講演、非定型抗酸菌症の疫学と臨床。結核。1999；74：377-384。
- 2) 倉島篤行：第72回総会シンポジウム、非定型抗酸菌症の現状と将来、治療薬剤選択の考え方と短期効果。結核。1998；73：371-377。
- 3) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis. 1990；142：940-953。

- 4) 重藤えり子：第72回総会シンポジウム，非定型抗酸菌症の現状と将来，長期追跡症例。結核。1998；73：83-85.
- 5) Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, et al. : Initial clarithromycin monotherapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. Am J Respir Crit Care Med. 1994；149：1335-1341.
- 6) Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, et al. : Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease; the first 50 patients. Am J Respir Crit Care Med. 1996；153：1766-1772.
- 7) Dautenberg B, Piperno D, Diot P, et al. : Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS. Chest. 1995；107：1035-1040.
- 8) American Thoracic Society : Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997；156：S1-S25.
- 9) 非定型抗酸菌症対策委員会報告：非定型抗酸菌症の治療に関する見解。結核。1998；73：599-605.
- 10) 山本正彦，久世文幸，斎藤 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.
- 11) 水谷清二，清田明宏，和田雅子，他：非定型抗酸菌症の治療。呼吸。1987；6：968-974.
- 12) 秋田裕子，西尾昌之，前野 健，他：一般病院における非定型抗酸菌症の現状。結核。1999；74：107-113.
- 13) 下出久雄：非定型抗酸菌症の臨床的研究。日本胸部臨床。1981；8：669-675.
- 14) 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.
- 15) Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al. : Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med. 1989；321：863-868.
- 16) 岡村英生，塚口勝彦，生野雅史，他：肺非定型抗酸菌症の増悪因子の検討—栄養障害との関連—。結核。1999；74：341-345.