

第76回総会シンポジウム

非定型抗酸菌症の治療指針の評価

座長 ¹坂谷 光則 ²岸 不盡弥キーワード：非定型抗酸菌症, *Mycobacterium avium* complex 菌, *Mycobacterium kansasii* 菌, 治療指針

シンポジスト：

1. 非定型抗酸菌症の治療指針の評価
水谷清二（結核予防会複十字病院呼吸器科）
2. ガイドラインに沿った肺 MAC 症の治療成績
小橋吉博（川崎医科大学付属川崎病院呼吸器内科）
3. 肺 *M. avium* complex (MAC) 症の5年以上長期観察例および死亡例から見た検討
原田 進（国立療養所大牟田病院内科）
4. 肺非定型抗酸菌症の治療成績—治療指針評価を中心に
久場睦夫（国立療養所沖縄病院内科）
5. MAC, *M. kansasii* 以外の肺非定型抗酸菌症の治療
鈴木克洋（国立療養所近畿中央病院内科）

水谷は米国 (ATS, 1997), 本邦 (日本結核病学会, 1998), 英国 (BTS, 2000) でのガイドラインを比較して報告した。(1) MAC 感染症に関しては, ニューマクロライド剤の評価が焦点である。HIV 感染者での本剤使用については各国同様のコンセンサスがある。しかし, 非感染者での本剤使用に関しては一律ではない。ATS では初回から積極的に取り入れるものとしているが, BTS ではあまり積極的ではなく, 再治療あるいは初回治療失敗例での使用を勧告し, 本邦では意義を評価するものの保険診療での問題点が指摘されている。治療期間についても, ATS ではニューマクロライド剤の導入を踏まえ, 排菌停止が約1年程度持続すれば終了としているが, BTS では2年程度と長くなっている。その他の薬剤としては EB, RFP/RFB, アミノグリコシド剤が挙げられる。これらが使用できない場合には, TH, ニューキノロン剤などもあるが, いずれのガイドラインでも多くは期待で

きないとされている。治療の前提である診断基準の相違点として, ATS では気管支鏡を用いての積極的早期診断の姿勢を打ち出している。(2) *M. kansasii* 感染症に関しては, どのガイドラインでも RFP の意義が強調されている。しかし, INH の評価には差異があり, ATS と本邦では RFP, EB, INH の3剤併用を勧奨しているが BTS では RFP, EB の2剤併用療法が原則となっている。(3) 迅速発育菌感染症の治療では, いわゆる抗結核薬の評価に関して大きな差異がある。ATS は原則無効の立場をとり, 一方 BTS は抗結核薬の使用を勧奨している。

原田は自施設での肺 MAC 症の長期観察生存例50例と死亡例33例を検討し, 治療指針を評価した。その結果, (1) 死亡例は5年以上の生存例と比較して, 高齢・より重症・肺結核類似の一次感染型および二次感染型が多いという特徴が認められた。(2) 一次型のびまん性気管支拡張様に進展する例よりも, 結核類似型 (一次および二次感染型の) は死亡までの病脳期間が短く, 排菌陽性のままで死亡する。(3) 5年以上の観察例での持続排菌例は約40%, この間, 画像上で悪化が認められるのは54%であった。(4) 長期観察例では, 細菌学的経過と画像変化に相関は認められない。(5) 日本結核病学会の治療指針に従って診療された初回治療例は, その他の例と比較して, 1~2年後の排菌停止率が高い。これらの結果から, 治療開始時の病像が予後に影響する, また, 治療指針は有用であると言える。

小橋は, 中国四国地区の多施設共同研究で, 肺 MAC 症159例の治療状況と症例予後を検討した。観察期間は1995年から2001年3月までの5年間である。抗結核薬のみ使用しての治療が33例, CAM 併用が102例, その他が24例であるが, CAM 併用群では45%の症例で排菌

¹国立療養所近畿中央病院, ²北海道社会保険中央病院

連絡先: 坂谷光則, 国立療養所近畿中央病院, 〒591-8555 大阪府堺市長曾根町1180 (E-mail: Sak-ri@kinchu.hosp.go.jp) (Received 26 Nov. 2001)

陰性化した。しかし、その39%で再排菌が認められた。画像所見の改善を含め、有効率は29%であった。一方、抗結核薬のみでは、排菌陰性化は30%に止まり、さらに再排菌も70%と高率で、臨床的有效率は12%であった。CAM併用の102例中で、CAM, RFP, EB, SMの4剤使用例は41例あり、排菌陰性化率は59%、再排菌率は38%で、臨床的有效率は37%である。この4剤以外の治療による61例での排菌陰性化率は36%、再排菌率は41%、有効率は25%となり、結核病学会ガイドラインに沿った処方での治療成績が最も優れていた。

久場は、自施設で1990年からの11年間に経験した、診断基準に合致した38例のMAC症についての治療成績を分析した。大多数はHRE処方あるいはHRS処方を主体に治療されており、その中でCAM併用例は13例、非併用例が25例である。排菌停止率は前者で60%、後者で58%であるが、前者では60%の例が再排菌なく、後者では53%であることから、前者すなわちCAM併用群で有効率が若干高い傾向が認められた。さらに、CAMの投与量が12 mg/kg以上の例では排菌停止率83%、再排菌率25%であり、12 mg/kg未満投与例でのそれぞれが57%と100%であることと比較して、高用量群で治療効果が優れていた。また、*M. kansasii*症の25例では、21例がHRE処方を主体として治療されていたが、排菌停止効果は96%と高率であり、再排菌率も8%と低率であった。従って、MAC症と*M. kansasii*症に対しては、結核病学会ガイドラインの推奨する処方是有用であることが示唆された。なお、迅速発育菌群14例での排菌停止率は86%、再排菌率は43%であったが、CAM併用の有無と除菌率には関係が認められなかった。

鈴木は、上記に述べられてきたMAC症と*M. kansasii*症以外の非定型抗酸菌症について、経過を十分に観察してきた自験例60例の臨床的検討を行った。1996年から2000年までの5年間の症例である。症例は、ATSの診

断基準に基づいて当該菌による感染症と診断することとした。画像所見はIsemanらによる肺MAC症の分類に準じて、空洞型あるいは結節型のどちらかと判定した。治療内容では、結核病学会の見解もしくはATSのガイドラインで推奨されている薬剤群の中の2剤以上を使用している場合には、指針による治療、それ以外の場合を指針以外の治療とした。検出菌は、*M. abscessus* 19例、*M. fortuitum* 16例、*M. goodii* 11例、*M. chelonae* 5例、*M. szulgai* 4例、その他5例であるが、診断基準を満たした症例は、*M. abscessus* 17例、*M. fortuitum* 9例、*M. szulgai* 3例、その他3例であり、*M. goodii*と*M. chelonae*検出例は全て診断基準を満たしていなかった。男性18例、女性14例で平均年齢は66歳、基礎疾患のない症例も9例あるが、陳旧性肺結核9例、胃切除後3例、肺癌術後2例、肺MAC症後2例、その他7例など基礎疾患が認められたのは23例、画像では空洞型9例(全例男性)、結節型23例であった。十分な治療を受けた30例中で18例が平均3.2月で排菌停止に至っている。指針による治療実施の8例は全例で排菌陰性化しているが、指針外の治療では24例中10例のみが陰性化した。指針外の治療としては、RFP+EB+CAMあるいはRFP+EB+INHが処方された例が多かった。

以上のように、単独施設としてあるいは研究グループとして多数の経験例の薬物治療内容とその有効性が分析された。その結果からは、肺MAC症、*M. kansasii*症およびその他の菌種による各種非定型抗酸菌症に対する化学療法は、ATSおよび日本結核病学会のガイドラインに推奨されている処方がその他の処方よりも有効性が高いと考えられた。しかし、現状ではその効果も、*M. kansasii*症を除き、肺結核に匹敵するほど十分なものとは言えない状況にあり、新薬の開発ならびに更に有効な処方の開発が強く期待されている。

The 76th Annual Meeting Symposium

THE ESTIMATION OF THERAPEUTIC GUIDELINES AGAINST
NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIOSISChairpersons: ¹Mitsunori SAKATANI and ²Fujiya KISHI

Abstract Mizutani estimated three therapeutic guidelines in US, UK and Japan. (1) MAC infection: In USA, CAM and AZM are the essential drugs and combination therapy with EB, RFP/RBT and SM were recommended by ATS in 1997. In UK, the administration of CAM and AZM are restricted to the cases of treatment failure or the relapsed cases. In Japan, though the efficacy of CAM and AZM have been well understood, these drugs are officially not recommended as key drugs yet, because recommended dosage of such medications by ATS are not covered by medical health insurance. In Japan and USA, one year is estimated enough to finish the treatment with the regimens include CAM or AZM. In UK, two years are recommended for treatment period. The New-Quinolons and TH are listed as the other drugs for medications, but all guidelines stated that these drugs are not so useful. (2) *M. kansasii* infection: The all guidelines stated that RFP has an excellent activity against *M. kansasii*. The usefulness of INH is disputable, therefore ATS recommended the regimen with HRE (INH, EB and RFP). It comes to the same recommendation in Japan, but BTS recommend the prescription with RFP and EB. (3) The rapid growers: The anti-tuberculous drugs are recommended for these species in UK, but the ATS guideline stated that anti-tuberculous drugs have no effect for such species.

Harada evaluated the usefulness of the Japanese guideline of treatment for non-tuberculous mycobacteriosis (NTM), studying the outcome of treatment and the prognosis of pulmonary MAC disease for 50 cases of long term follow-up and 33 dead cases in his hospital. The results were as follows: (1) The dead cases were older and severer on chest X-ray features at starting of initial treatment, comparing survived cases which were observed for more than 5 years. In clinical patterns, a tuberculosis-like pattern of primary infection type and secondary infection type were more frequent in dead cases than in survived cases. (2) Among dead cases, the cases of tuberculosis-like pattern died earlier than the cases of diffuse bronchiectatic pattern, inclining to be in persistent bacilli-positive condition. (3) In the long survivors more than 5 years, the rate of persistent bacilli-positive cases was 40%, but the rate of worsened cases on chest X-ray was 54%. (4) In long survivors, bacteriological prognoses are not correlative with the courses of chest X-ray features. (5) The bacteriological prognoses in 1–2 years of primarily treated cases following the Japanese guideline were better than the prognoses of other treated cases. These results showed that the prognoses of MAC patients were strongly affected by clinical features before treatment, and the Japanese guideline is useful

for the treatment of pulmonary MAC disease.

Kobashi analysed the many cases of pulmonary MAC disease for their treatment courses and prognoses. He studied 159 cases at the several hospitals of Chugoku-Shikoku Research Committee for Mycobacteriosis, in the period from 1995 to 2001. The number of cases treated with anti-tuberculous drugs only were 33, and CAM was prescribed with anti-tuberculous drugs for 102 cases. The other cases were 24. By utilizing the regimen with CAM, sputum conversion rate was 45%, but 39% were relapsed. The 29% of cases clinically improved, for instance, chest X-ray features showed some improvements. While, by the treatment with anti-tuberculous drugs only, sputum conversion rate was 30%, the relapse rate was 70%, and clinical improvement was obtained only in 17%. Among 102 patients treated with the regimen containing CAM, 41 cases were administered RFP, EB, SM and CAM, corresponding to the guideline. The sputum conversion rate and relapse rate for them were 59% and 38% respectively. The clinical improvement was obtained in 37% of cases. In the 61 patients treated with regimens containing other anti-tuberculous drugs and CAM, the conversion rate, relapse rate and improvement rate were 36%, 41% and 25% respectively. These results indicated that combined chemotherapy with RFP, EB, SM and CAM, which is recommended in Japanese guideline, was one of the most effective treatment for the pulmonary MAC disease.

Kuba evaluated 85 NTM patients in his hospital on their therapeutic outcome from 1990 to 2000. The causative organism was *M. avium* complex in 38 patients, *M. kansasii* in 25, rapid growers in 14, and others in 8. In 38 patients with *M. avium* complex lung disease, 25 (66%) patients were treated with conventional regimens that include RFP, INH, EB and/or SM, and 13 (34%) patients were treated with CAM-containing regimen with anti-tuberculous drugs. The sputum conversion rate was slightly higher in patients with CAM containing regimen (60%) compared with regimen contained anti-tuberculous drugs only (58%). The relapse rate were 0% and 47% respectively in these two groups. From these observations, the regimen which contained CAM seemed to be superior to the regimen with anti-tuberculous drugs only. Besides, regimen with higher dose of CAM (over 12 mg/kg) seems to be more effective than that with lower dose of CAM (under 12 mg/kg). Because, the sputum conversion rate and the rate of relapseless on former regimen were slightly higher than the rates on later regimen. The 85% of regimens applied for treatment of 25 cases with *M. kansasii* disease were with HRE, showing the 96% of sputum conversion rate and 8% of

relapse rate. It was suggested that CAM-containing regimen for MAC disease and HRE regimen for *M. kansasii* disease, those are recommended in Japanese guideline, are clinically useful. The 14 cases with rapid growers were treated with many kinds of regimen. The sputum conversion rate and relapseless rate were 86% and 57%. Effects of treatment were not correlative to the regimens with CAM or without CAM.

Suzuki studied the clinical courses of hospitalized cases with NTM other than MAC or *M. kansasii*. In sputa of 60 cases between 1996 and 2000, 19 strains of *M. abscessus*, 16 strains of *M. fortuitum*, 11 strains of *M. goodii*, 5 strains of *M. chelonae*, 4 strains of *M. szulgai* and 5 strains of other rare NTM were identified. The 17 cases with *M. abscessus*, 9 cases with *M. fortuitum*, 3 cases with *M. szulgai*, and 3 cases with other rare strains were satisfied with diagnostic criteria of nontuberculous mycobacterial lung disease proposed by ATS. These 32 cases consisted of 18 men and 14 women, and mean age of the patients were 66. The underlying disorders comprised healed tuberculosis in 9 cases, gastrectomy in 3 cases, pulmonary MAC disease in 2 cases, lung cancer in 2 cases and others in 7 cases, but any underlying disorders was not recognised in 9 cases. The 18 of 30 patients showed sputum conversion by chemotherapy within 3.2 months on an average. All of 8 patients treated with regimens recommended

by ATS or Japanese Society for Tuberculosis showed sputum conversion, while only 10 of 24 patients treated with other regimens got sufficient results. In the other regimens, prescriptions with RFP and EB plus CAM, or with HRE were representative.

As mentioned above, many NTM cases were analyzed in their chemotherapeutic regimens and outcomes. The results showed that the regimens recommended by ATS or Japanese Society for Tuberculosis might be superior than the other regimens. However, even such regimens resulted not so sufficiently as in the treatment for pulmonary tuberculosis. The development of new anti-NTM drugs and also the new effective regimens for the treatment of NTM other than *M. kansasii* is strongly expected.

Key words: Nontuberculous mycobacteriosis. *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium kansasii*, Guideline for treatment

¹National Kinki-Chuo Hospital for Chest Diseases, ²Hokkaido Social Insurance Hospital

Correspondence to : Mitsunori Sakatani, National Kinki-Chuo Hospital, 1180 Nagasone-cho, Sakai-shi, Osaka 591-8555, Japan. (E-mail: Sak-ri@kinchu.hosp.go.jp)