

## ガイドラインに沿った肺 *Mycobacterium avium* complex 症の治療成績

<sup>1</sup>小橋 吉博    <sup>1</sup>沖本 二郎    <sup>2</sup>松島 敏春    <sup>3</sup>重藤えり子  
<sup>3</sup>倉岡 敏彦    <sup>3</sup>竹山 博泰    <sup>3</sup>江田 良輔    <sup>3</sup>矢野 修一  
<sup>3</sup>小林賀奈子    <sup>3</sup>大西 隆行    <sup>3</sup>森 健一    <sup>3</sup>上田 暢男  
<sup>3</sup>森高 智典    <sup>3</sup>西村 一孝    <sup>3</sup>阿部 聖裕

**要旨：**肺 MAC 症に対して、ATS および日本結核病学会が提言した治療ガイドラインが臨床上適切かどうか、過去の治療法との比較も併せ検討した。対象は、1995年4月から2001年3月までに6カ月以上治療がなされ、治療開始から12カ月以上経過観察を施行できた肺MAC症159例とした。治療状況は、抗結核薬・CAM 102例、抗結核薬のみ33例、その他24例であった。治療効果は、抗結核薬・CAMが菌陰性化率45.1%、再排菌率39.1%、臨床的改善率29.4%であった。一方、抗結核薬のみは菌陰性化率30.3%、再排菌率70.0%、臨床的改善率12.1%と不良で、CAMが含まれた治療法で優れた成績が得られていた。次に、抗結核薬・CAMの治療が行われた102例ではガイドラインに一致したRFP, EB, SM, CAMの治療が41例に施行され、菌陰性化率58.5%、再排菌率37.5%、臨床的改善率36.6%であった。一方、他の抗結核薬・CAMは61例に施行され、菌陰性化率36.1%、再排菌率40.9%、臨床的改善率24.6%と、ガイドラインに沿った治療法が最も優れた成績であった。

しかし、いまだ肺結核に対する治療効果と比較すると不十分であり、今後新しい非定型抗酸菌に有効な治療薬の開発が望まれる。

**キーワード：**肺 MAC 症、治療ガイドライン、CAM、抗結核薬

### はじめに

肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症は、本邦においても肺非結核性抗酸菌症のなかでは最も多く、発症頻度も増加してきている<sup>1)</sup>。しかし、肺結核症のごとく確実な化学療法がないため、治療に難渋することが多い。近年になって、Wallace ら<sup>2)</sup>、Dautzenberg ら<sup>3)</sup>が clarithromycin (CAM) の肺 MAC 症に対する有用性を唱えて以降、CAM 単独のみでなくCAMを含む併用療法の有用性も報告されるようになった<sup>4)</sup>。1997年には、American Thoracic Society (ATS)<sup>5)</sup>がRFP, EB, CAMにアミノ配糖体を加えた治療を12カ月以上施行するように唱えてから、日本結核病学会<sup>6)</sup>も1998年にRFP, EB, CAMにアミノ配糖体を加えた治療を提言している。そこで、今

回私どもは、肺 MAC 症に焦点をしばり、ATSならびに日本結核病学会の提言した治療ガイドラインが臨床上適切かどうか、過去の治療法との比較も併せて検討した。

### 対象と方法

対象は、中国四国抗酸菌症研究会に所属する10施設で、国立療養所肺非定型抗酸菌症共同研究班の非定型抗酸菌症(肺感染症)の診断基準<sup>7)</sup>を満たした肺MAC症159例(*M. avium* 72例, *M. intracellulare* 71例, MAC16例)とした。なお、調査期間は1995年4月から2001年3月までの6年間、全例少なくとも6カ月以上の治療が行われ、治療開始から12カ月以上経過観察が施行できた症例とし、アンケート形式で回収されたデータをもとに retrospective に臨床効果判定も含め、各施設の担当医に

<sup>1</sup>川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科, <sup>2</sup>川崎医科大学呼吸器内科, <sup>3</sup>中国四国抗酸菌症研究会

連絡先: 小橋吉博, 川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科, 〒700-8505 岡山県岡山市中山下2-1-80 (E-mail: kh-info@po.rweb.ne.jp)

(Received 21 Dec. 2001/Accepted 7 Mar. 2002)

よる評価をもとに行った。

臨床効果判定は、喀痰の除菌効果、再排菌の有無、画像所見を含めた臨床的改善度に重点をおいて評価した。効果判定基準は、除菌効果が治療開始後4, 5, 6カ月目の3回の検査ですべて陰性であった場合のみ有効(菌陰性化)として、再排菌なしは菌陰性化後3カ月以上陰性化を保ち、以後経過観察期間内に排菌がなかった場合のみとし、それ以外は再排菌ありとした。

抗結核薬・CAM群(RFP, EB, SM, CAM群と他の抗結核薬・CAM群)と抗結核薬のみの群の群間における統計学的有意差検定は student t-test を用いて、 $p < 0.05$  以下の場合のみ有意差ありと判定した。

## 結 果

### 1. 背景因子

対象患者159例の背景因子を治療法別に Table 1 に示した。全体での年齢は44~89歳(平均 $68.2 \pm 10.7$ 歳)、男性が66例に対し、女性は93例と女性に多くみられた。基礎疾患は、98例(61.6%)に認められ、呼吸器疾患が64例(陳旧性肺結核40例、気管支拡張症8例、塵肺3例、肺気腫3例、器質化肺炎3例、慢性気管支炎2例、肺線維症2例、膿胸2例、気管支喘息1例)に対し、非呼吸器疾患は34例(消化器疾患15例、内分泌疾患9例、膠原病5例、その他5例)であった。基礎疾患として何らかの呼吸器疾患を有する二次型が64例であるのに対し、呼吸器疾患を有しない一次型は95例と、一次型が多くみられた。胸部X線上で病変の拡がりは1:62例, 2:76例, 3:21例, 日本結核病学会による病型分

類はI:17例, II:71例, III:71例であった。抗結核薬・CAMによる治療群と抗結核薬のみによる治療群、治療ガイドラインに沿ったRFP, EB, SM, CAMによる治療群と他の抗結核薬・CAMによる治療群等の群間での年齢、性別、基礎疾患の内訳、病変の拡がり、病型分類といった背景因子に有意差はみられなかった。

### 2. 治療方法

肺MAC症に用いた治療状況は、抗結核薬・CAM102例、抗結核薬のみ33例、その他24例(CAMのみ8例、抗結核薬・CAM・ニューキノロン薬[NQs]7例、抗結核薬・NQs5例、CAM・NQs2例、NQsのみ2例)であった。抗結核薬・CAMを投与した102例中ATSならびに日本結核病学会の治療ガイドラインに沿ったRFP, EB, SM, CAMの治療は41例、他の抗結核薬・CAMは61例に施行されていた。159例中CAMが投与されていたのは119例(74.8%)、投与量は400mg/日107例、600mg/日12例と400mg/日が大半を占めていた。NQsは全体で16例(10.1%)に投与され、LVFX12例、SPFX4例であった。

### 3. 治療成績

#### (1) 除菌効果

肺MAC症を一次型(95例)と二次型(64例)に分けて治療別に菌陰性化率を Table 2 に示した。抗結核薬・CAMが102例中46例(45.1%)に対し、抗結核薬のみでは33例中10例(30.3%)とCAMを含む治療法で高い菌陰性化率をとっていたが有意差はみられなかった。一方、抗結核薬・CAM102例の中では、治療ガイドラインに沿ったRFP, EB, SM, CAMが41例中24例(58.5%)に

Table 1 Backgrounds (159 patients)

	Antituberculous drugs+CAM	RFP+EB+SM+CAM	Another antituberculous drugs+CAM	Antituberculous drugs	Others	Total
Age	67.7±10.5	[ 67.1±10.6	68.3±10.5 ]	69.2±10.7	68.8±10.6	68.2±10.7
Sex (M/F)	44/58	[ 17/24	27/34 ]	12/21	10/14	66/93
Underlying disease	62 (60.8)	[ 25 (61.0)	37 (60.6) ]	20 (60.6)	16 (66.7)	98 (61.6)
Respiratory disease	40 (39.2)	[ 16 (39.0)	24 (39.3) ]	13 (39.4)	11 (45.8)	64 (40.3)
Non-respiratory disease	22 (21.6)	[ 9 (22.0)	13 (21.3) ]	7 (21.2)	5 (20.8)	34 (21.4)
Extension of lesion on chest X-ray						
1	39 (38.2)	[ 16 (39.0)	23 (37.7) ]	12 (36.4)	11 (45.8)	62 (39.0)
2	50 (49.0)	[ 20 (48.8)	30 (49.2) ]	17 (51.5)	9 (37.5)	76 (47.8)
3	13 (12.7)	[ 5 (12.2)	8 (13.1) ]	4 (12.1)	4 (16.7)	21 (13.2)
Type of disease (Classification of Kekkakubyo Gakkai)						
I	11 (10.8)	[ 4 ( 9.8)	7 (11.5) ]	3 ( 9.1)	3 (12.5)	17 (10.7)
II	46 (45.1)	[ 19 (46.3)	27 (44.3) ]	14 (42.4)	11 (45.8)	71 (44.7)
III	45 (44.1)	[ 18 (43.9)	27 (44.3) ]	16 (48.5)	10 (41.7)	71 (44.7)

(%)

**Table 2** Sputum converting rate and treatment performed for MAC pulmonary disease

	Antituberculous drugs+CAM	RFP+EB+SM+CAM	Another antituberculous drugs+CAM	Antituberculous drugs	Others	Total
Primary 95 cases	30/62 (48.4)	16/25 (64.0)	14/37 (37.8)	6/19 (31.6)	4/14 (28.6)	40/ 95 (42.1)
		p<0.05				
Secondary 64 cases	16/40 (40.0)	8/16 (50.0)	8/24 (33.3)	4/14 (28.6)	3/10 (30.0)	23/ 64 (35.9)
		p<0.05				
Total	46/102 (45.1)	24/41 (58.5)	22/61 (36.1)	10/33 (30.3)	7/24 (29.2)	63/159 (39.6)
		p<0.05				

(%)

**Table 3** Sputum relapse rate and treatment performed for MAC pulmonary disease

	Antituberculous drugs+CAM	RFP+EB+SM+CAM	Another antituberculous drugs+CAM	Antituberculous drugs	Others	Total
Primary 95 cases	11/30 (36.7)	6/16 (37.5)	5/14 (35.7)	4/ 6 (66.7)	3/ 4 (75.0)	18/40 (45.0)
Secondary 64 cases	7/16 (43.8)	3/ 8 (37.5)	4/ 8 (50.0)	3/ 4 (75.0)	2/ 3 (66.7)	12/23 (52.2)
Total	18/46 (39.1)	9/24 (37.5)	9/22 (40.9)	7/10 (70.0)	5/ 7 (71.4)	30/63 (47.6)

(%)

対し、他の抗結核薬・CAMは61例中22例(36.1%)とガイドラインに沿った治療法が最も優れた除菌効果を呈していた。各群間比較では、ガイドラインに沿った治療法が抗結核薬のみの治療法に比して有意差をもって優れた除菌効果を呈していた。また、一次型と二次型ではすべての群間で有意差は認められなかった。

#### (2) 再排菌の有無

追跡調査で再排菌が確認された症例を治療法別にTable 3に示した。抗結核薬・CAMが46例中18例(39.1%)に対し、抗結核薬のみは10例中7例(70.0%)と高い再排菌率をとっていた。一方、抗結核薬・CAM46例の中では、ガイドラインに沿った治療法が24例中9例(37.5%)に対し、他の抗結核薬・CAMは22例中9例(40.9%)と有意差はなかった。また、一次型と二次型では少数例の治療法を除いて、二次型で高い再排菌率をとっていたが、有意差は認められなかった。

#### (2) 臨床的改善度

感染型別で自覚症状、画像所見の改善度から治療法別に改善、不変、悪化、死亡の4段階に評価してTable 4に示した。抗結核薬・CAMの102例中30例(29.4%)に

対し、抗結核薬のみは33例中4例(12.1%)と、CAMが含まれる治療法が高い改善率を呈していた。一方、抗結核薬・CAM102例の中では、ガイドラインに沿った治療法は41例中15例(36.6%)に対し、他の抗結核薬・CAMは61例中15例(24.6%)と、ガイドラインに沿った治療法が最も優れた臨床的改善度をとっていたが、改善率では各群間で有意差はみられなかった。また、死亡率は抗結核薬・CAMが102例中7例(6.9%)に対し、抗結核薬のみは33例中8例(24.2%)、ガイドラインに沿った治療法は41例中1例(2.4%)に対し、他の抗結核薬・CAMは61例中6例(9.8%)と、有意差はなかったもののガイドラインに沿った治療法が最も低い死亡率であった。一次型と二次型の比較では、すべての治療法で一次型の臨床的改善率が高かったが、有意差はなく、死亡率は抗結核薬・CAMによる治療法、抗結核薬のみによる治療法で一次型が二次型に比して有意に低率で、予後は良好であった。

#### (4) 副作用

治療法別に副作用出現率および内訳をTable 5に示した。抗結核薬・CAMの102例中22例(21.6%)に対し、

Table 4 Outcome and treatment performed for MAC pulmonary disease

	Outcome	Antituberculous drugs+CAM	RFP+EB+SM+CAM	Another antituberculous drugs+CAM	Antituberculous drugs	Others	Total
Primary 95 cases	Improvement	20/62 (32.3)	10/25 (40.0)	10/37 (27.0)	3/19 (15.8)	2/14 (14.3)	25/95 (26.3)
	Unchanging	34/62 (54.8)	11/25 (44.0)	23/37 (62.2)	9/19 (47.4)	9/14 (64.3)	52/95 (54.7)
	Worsening	8/62 (12.9)	4/25 (16.0)	4/37 (10.8)	4/19 (21.1)	2/14 (14.3)	14/95 (14.7)
	Death	0/62 (0)	0/25 (0)	0/37 (0)	3/19 (15.8)	1/14 (7.1)	4/95 (4.2)
Secondary 64 cases	Improvement	10/40 (25.0)	5/16 (31.3)	5/24 (20.8)	1/14 (7.1)	0/10 (0)	11/64 (17.2)
	Unchanging	18/40 (45.0)	7/16 (43.8)	11/24 (45.8)	6/14 (42.9)	5/10 (50.0)	29/64 (45.3)
	Worsening	5/40 (12.5)	3/16 (18.8)	2/24 (8.3)	2/14 (14.3)	3/10 (30.0)	10/64 (15.6)
	Death	7/40 (17.5)	1/16 (6.3)	6/24 (25.0)	5/14 (35.7)	2/10 (20.0)	14/64 (21.9)
Total		102	41	61	33	24	159

(%)

抗結核薬のみは33例中5例(15.2%)と、CAMが含まれる治療法で高かったものの有意差はみられなかった。内訳では肝機能障害、眩暈症で差はなかったが、CAM投与により消化器症状、視力障害が多く出現していた。また、ガイドラインに沿った治療法は41例中10例(24.4%)に対し、他の抗結核薬・CAMは61例中12例(19.7%)とガイドラインに沿った治療法が最も高い副作用出現率を呈していたが、有意差はなかった。

### 考 察

CAMの肺MAC症に対する有用性は、1996年に初めてWallaceら<sup>2)</sup>が除菌効果82%と高率であったことを報告して以降、1997年にATSがCAMを含んだ併用療法による治療ガイドラインを提唱した<sup>5)</sup>。治療期間がRFP, EB, CAMはそれぞれ10~12カ月間、SMは2カ月間と述べている。その後、本邦でも1998年に日本結核病学会がATSの治療ガイドラインを踏まえて「非定型抗酸菌症の治療に関する見解」を発表した<sup>6)</sup>。そこでは、肺MAC症の治療法としてSM, KMなどのアミノ糖系抗菌薬にEB, RFPを加えた3剤併用もしくはINHを加えた4剤併用療法が一般的とした。しかし、ATSが述べたINHの無効性とCAMの有用性にも言及し、CAMを加えた治療が有用とも述べている。

本邦においてCAMを取り入れた治療成績をみると、1996年に初めて山本ら<sup>8)</sup>がCAMのみによる治療で肺MAC症69例中18例(26.1%)に菌陰性化がえられたと報告して以降、1999年に田中ら<sup>9)</sup>がCAMにRFP, EB, KMを併用した治療法で70%以上の菌陰性化率がえられると優れた成績を報告した。さらに、秋田ら<sup>10)</sup>も10例の肺MAC症に対して、抗結核薬・CAMの併用療法で80%という高い除菌効果がえられたと優れた成績を報告している一方、2000年に佐藤ら<sup>11)</sup>が肺MAC症27例にATSの治療ガイドラインに準じた治療法を行った成績では菌陰性化が48%、画像上の改善41%と不良であったと諸家の報告と異なった成績を述べている。そこで、今回私どもは中国四国抗酸菌症研究会に属する多数の施設の協力により159例という多数の肺MAC症に対してretrospective studyではあるが、ATSの治療ガイドラインに沿った治療法のみでなく、抗結核薬のみや他の治療法による成績も比較検討した。

その結果、CAMを含めた治療法全体では菌陰性化率が45.1%、そしてATSの治療ガイドラインに沿ったRFP, EB, SM, CAMが投与された41例でさえ菌陰性化率58.5%と佐藤らの報告と同様な不良の成績であった。しかし、CAMを含まない抗結核薬のみの30.3%に比較すると高い除菌効果であり、CAMの肺MAC症に対する治療の

Table 5 Adverse reaction and treatment performed for MAC pulmonary disease

Adverse reaction	Antituberculous drugs + CAM		RFP + EB + SM + CAM		Another antituberculous drugs + CAM		Antituberculous drugs		Others		Total	
	Appearance rate	Item	Appearance rate	Item	Appearance rate	Item	Appearance rate	Item	Appearance rate	Item	Appearance rate	Item
	22/102 (21.6%)	Digestive symptom Liver dysfunction Eruption Visual disturbance Vertigo Fever Fever + Liver dysfunction Renal dysfunction Thrombocytopenia	10/41 (24.4%)	Liver dysfunction Visual disturbance Vertigo Fever + Liver dysfunction Digestive symptom Eruption Fever	12/61 (19.7%)	Digestive symptom Eruption Liver dysfunction Vertigo Renal dysfunction Visual disturbance Thrombocytopenia	5/33 (15.2%)	Liver dysfunction Vertigo	4/24 (16.7%)	Eruption Liver dysfunction Vertigo	31/159 (19.5%)	Liver dysfunction Vertigo Digestive symptom Eruption Visual disturbance Fever Fever + Liver dysfunction Renal dysfunction Thrombocytopenia

有用性の裏づけがえられる結果であった。また、画像上の陰影改善度から判定した臨床的改善度も抗結核薬 + CAM が 29.4% と低率で、最も優れた ATS の治療ガイドラインに沿った治療法でさえ 36.6%、抗結核薬のみによる治療に至っては 12.1% と最も不良な成績であった。今回の検討は、それぞれの結核専門施設における複数の医師が判定し、アンケート形式で回収したデータであるため、主観的判断が含まれることは否めないが、一定の信頼はおけるものと考えている。今回の検討で、菌陰性化率および臨床的改善度が他の報告に比して不良な成績であった理由として、CAM の投与量が 600 mg/日 が 119 例中 12 例しかなく、他はすべて 400 mg/日 と少量しか投与されていなかった点があげられる。ATS のガイドラインに至っては CAM の投与量は 1000 mg/日 を推奨しており、この点は欧米人と日本人の体型を考慮すると日本人では多すぎると思われるが、他の報告<sup>8)9)11)</sup>でも CAM は 600 mg/日 投与が行われ、その除菌効果への有用性が有意差をもって証明されている。しかし、本邦では現時点で非定型抗酸菌症に対して保険適応が認められた薬剤もなく、CAM の使用量も 400 mg/日 が上限となっていることを考慮すると今後こうした成績をもとに厚生労働省に CAM 使用量増加を申請していくことが重要と考えられる。もう一つ、少なくとも過去に抗結核薬を中心とした治療が 33 例 (20.8%) に施行されており、こうした再治療例が他にもあった可能性が考えられ、不良な成績に関与していたものと思われる。

また、CAM を含む抗結核薬との併用療法の肺 MAC 症に対する治療期間に関しては、ATS および日本結核病学会の治療ガイドラインで 9~12 カ月と述べられている。今回の検討では、原則として 6 カ月以上施行された症例としたが平均するといずれの治療法も 10~12 カ月間施行されていたにもかかわらず、CAM を含む抗結核薬の併用療法でも 39.1% と高い再排菌率を示していた点を考慮すると田中ら<sup>9)</sup>が施行したように 24 カ月と長期間治療継続することも重要と思われ、現状ではこの点に関して一定の見解はえられていない。

近年、CAM と同じニューマクロライド系で azithromycin (AZM) が登場し、ATS の治療ガイドラインでは CAM に変更して AZM でもよいと述べているが、Ward らの報告<sup>12)</sup>では肺 MAC 症に対する治療効果が CAM が除菌率 86% に対し、AZM は除菌率 38% と有意差をもって不良であったといわれていることから、現時点ではまだ CAM にまさる有用な治療薬は開発されていない。

さらに、今回の検討では肺 MAC 症 159 例を基礎疾患として呼吸器疾患を有する二次型 64 例と有しない一次型 95 例に大別して、治療別に効果判定も行ったが、大半は一次型が有意差までは認められないが良好な成績

で、特に死亡率の点では一次型がCAMを含む治療法で有意差をもって良好であり、一次型肺MAC症は1例も死亡例がなかった点が特徴的であった。

最後に、副作用に関してはCAMを含む併用療法の場合、CAMによる消化器症状、EBに由来する末梢神経症状や視神経障害、併用薬との相互作用による骨髄抑制等があげられている<sup>13)</sup>。しかし、今回の検討では副作用出現率が20%前後と他の報告<sup>9)11)</sup>とほぼ同率で、CAMを含む治療法で消化器症状、視力障害が目立っていた程度で、致死的となる高度の副作用はいずれの治療法でも1例も出現しておらず、安全性に関してはCAM投与量が400 mg/日と大半が少量であったこともあり、問題はなかった。

今後の検討として、CAM投与量を少なくとも600 mg/日とし、ATSの治療ガイドラインに沿ったRFP、EB、SMとの併用療法を少なくとも12カ月以上継続し、治療終了後の再排菌率、臨床的改善度に重点をおいて、できるかぎり長期間の経過観察を今回検討した症例も含めて多施設で行う予定である。また、CAMが現時点では肺MAC症に最も有用性が高い薬剤といえるが、CAMを含めた併用療法で70%以上と高い菌陰性化率がえられても、陰影の改善を含む臨床的改善がえられる率は肺結核症に対する抗結核薬に比較すると不十分であり、今後CAMにまさる新しい治療薬の開発が望まれる。

## 文 献

- 1) 坂谷光則：非定型抗酸菌症の疫学と臨床。結核。1999；74：377-384。
- 2) 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.
- 3) Dautzenberg 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.
- 4) 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.
- 5) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997；156：S1-S25.
- 6) 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。1988；73：599-605。
- 7) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班（東村道雄他）：非定型抗酸菌症（肺感染症）の診断基準。結核。1985；60：51。
- 8) 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。
- 9) Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, et al.: Effect of Clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999；160：866-872。
- 10) 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。
- 11) 佐藤和弘，江部達夫：肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 症の化学療法の検討。結核。2000；75：471-476。
- 12) Ward T: The comparison of clinical effect between clarithromycin and azithromycin for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex pulmonary disease. Clin Infect Dis. 1998。
- 13) 水谷清二，非定型抗酸菌症。内科治療。日経メディカル。2001；403：135-138。

## Original Article

THE EFFECT OF COMBINED CHEMOTHERAPY FOLLOWING THE GUIDELINES ON TREATMENT FOR *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX PULMONARY DISEASE

<sup>1</sup>Yoshihiro KOBASHI, <sup>1</sup>Niro OKIMOTO, <sup>2</sup>Toshiharu MATSUSHIMA, <sup>3</sup>Eriko SHIGETOU,  
<sup>3</sup>Toshihiko KURAOKA, <sup>3</sup>Hiroyasu TAKEYAMA, <sup>3</sup>Ryousuke EDA, <sup>3</sup>Shuichi YANO,  
<sup>3</sup>Kanako KOBAYASHI, <sup>3</sup>Takayuki OHNISHI, <sup>3</sup>Kenichi MORI, <sup>3</sup>Yoshio UEDA,  
<sup>3</sup>Tomonori MORITAKA, <sup>3</sup>Kazutaka NISHIMURA, and <sup>3</sup>Takahiro ABE

**Abstract** We retrospectively investigated the clinical appropriateness of combined chemotherapy following the Japanese Society for Tuberculosis guidelines corresponding with those of the American Thoracic Society guideline for MAC pulmonary disease including a comparison with the past treatment for MAC pulmonary disease. The subjects of this study were 159 patients at several hospitals surveyed by the Chugoku-Shikoku Research Committee on *Mycobacterium* who were diagnosed as having MAC pulmonary disease between April 1995 and March 2001.

Among them, 102 patients were treated using a regimen of antituberculous drugs with CAM, 33 patients received antituberculous drugs without CAM, and 24 patients were treated using other regimens. With a regimen of antituberculous drugs plus CAM, the sputum conversion rate was 45.1%, the relapse rate was 39.1% and clinical improvement was obtained in only 29.4%. On a regimen of only antituberculous drugs, the sputum conversion rate was 30.3%, the relapse rate was 70.0% and clinical improvement was obtained in 12.1%. Among the 102 patients receiving the regimen of antituberculous drugs plus CAM, 41 patients were treated with RFP, EB, SM and CAM following exactly the guidelines. The sputum conversion rate was 58.5%, the relapse rate was 37.5% and clinical improvement was obtained in 36.6%. Among 61 patients treated with other antituberculous drugs plus

CAM, the sputum conversion rate was 36.1%, the relapse rate was 40.9% and clinical improvement was obtained in 24.6%.

The clinical effect of the combined chemotherapy (RFP, EB, SM and CAM) was better than that of the other regimens throughout this study. However, the efficacy of this combined chemotherapy was unsatisfactory compared with the clinical effect for pulmonary tuberculosis. Therefore, the development of new companion drugs for the disease with *mycobacteria* other than *M. tuberculosis* is needed.

**Key words:** MAC pulmonary disease, Treatment guideline, CAM, Antituberculous drugs

<sup>1</sup>Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital, <sup>2</sup>Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, <sup>3</sup>Chugoku-Shikoku Mycobacterium Research Committee

Correspondence to: Yoshihiro Kobashi, Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital, 2-1-80, Nakasange, Okayama-shi, Okayama 700-8505 Japan. (E-mail: kh-info@po.rweb.ne.jp)