

クラリスロマイシン，レボフロキサシン，およびストレプトマイシンを含む化学療法による *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 症の治療効果の検討

多賀 収 小川 賢二 中川 拓 田野 正夫

要旨：〔目的〕肺 MAC 症に対する多剤併用療法の有効性を 3 群に分けて比較検討した。〔対象〕最近 9 年間に於ける当院の *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 検出例 101 名のうち、2003 年の肺非定型抗酸菌感染症に関する見解で示された診断基準を満たし、かつリファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシンの 3 剤、3 剤＋レボフロキサシン、もしくは 3 剤＋ストレプトマイシンのいずれかにて 6 カ月以上治療、観察できた 72 名を対象とした。〔方法〕3 群間の比較は分散分析を、2 群間の比較は t 検定を用いた。〔結果〕男性 30 名女性 42 名、平均年齢 68 歳、平均観察期間 344 日で、初回治療例が 59 名、一次感染型が 58 名を占めた。対象症例の各治療薬剤はほぼ規定量を使用できていた。年齢や BMI など患者背景に有意差が見られたが、3 群間での症状改善率、血沈、画像改善率、そして排菌陰性化率に差を認めなかった。〔考察〕治療開始後 12 カ月間観察可能であった 60 名の症状改善率 54.3%、画像改善率 65.0%、排菌陰性化率 60.0% であり従来の報告に比べて高かったが、一次感染型が多かったことがその理由として考えられた。治療開始後 12 カ月以内の再排菌率は 15.3% であり、ストレプトマイシン併用群に低い傾向が見られた。〔結論〕今回の検討からは、レボフロキサシン併用の有効性は認められなかった。

キーワード：*Mycobacterium avium-intracellulare* complex, クラリスロマイシン, レボフロキサシン, ストレプトマイシン, 症状改善率, 血沈, 画像改善率, 排菌陰性化率, 再排菌率

はじめに

従来、本邦や海外では、*Mycobacterium avium-intracellulare* complex (以下 MAC) による非結核性抗酸菌症に対して、抗結核薬のリファンピシン (以下 RFP)、エタンブトール (以下 EB) にクラリスロマイシン (以下 CAM) を加えた 3 剤併用療法の優れた成績が報告されている^{1)~3)}。また、ストレプトマイシン (以下 SM) 併用の有用性^{1)~4)}や、レボフロキサシン (以下 LVFX) などのニューキノロン系抗酸菌薬の *in vitro* での抗菌活性も指摘されている^{4)~6)}。しかし MAC 症に対する標準的な治療法は未だ確立していないと考えるのが一般的であろう。

今回われわれは、当院を受診した MAC 症例を、RFP、

EB, CAM の 3 剤併用群 (以下 REC 群), RFP, EB, CAM, LVFX の 4 剤併用群 (以下 LVFX 群), RFP, EB, CAM, SM の 4 剤併用群 (以下 SM 群) の 3 群に分け、臨床的患者背景、症状改善率、血沈、画像改善率、排菌陰性化率、および再排菌率を retrospective に検討した。そして MAC 症における SM, LVFX の併用の有用性、および今後の課題について考察したので報告する。

対 象

1995 年から 2003 年の 9 年間に当院を受診した 101 名の MAC 症患者のうち、上記 3 群のいずれかによって 6 カ月以上の継続的な治療および経過観察が可能であり、かつ 2003 年第 35 回非定型抗酸菌症研究協議会での「肺

非定型抗酸菌感染症に関する見解」で示された臨床的、画像的、および細菌学的基準を満たした72名を対象とした。なお、経過観察の期間は、治療開始後最大12カ月間とした。

判定基準

臨床症状、画像所見、排菌陰性化に関しては、以下の基準で治療効果を判定した。

(1) 臨床症状 (咳嗽, 喀痰, 発熱, 血痰・喀血, 呼吸困難)

治療開始時, 治療開始後12カ月目の時点で, 患者に各症状に関し聴取した。治療開始時に全く症状のない患者は除外し, 有症状者のうちの改善の割合を症状改善率とした。

- ・悪化: 12カ月目の各症状が, 治療開始時と比べて1項目でも悪化している場合。
- ・不変: 12カ月目の各症状が, 治療開始時と比べてすべて変化のない場合。
- ・改善: 12カ月目の各症状が, 治療開始時と比べて1項目も悪化がなく, また1項目でも改善している場合。ただしその中で, 治療開始時と比べて改善しているも、観察期間の途中から悪化傾向のあるものは悪化とした。

(2) 画像所見

治療開始時, 治療開始後3, 6, 12カ月目に撮影された胸部X線正面像 (直接撮影) を基に判定した。

- ・悪化: 3, 6, 12カ月目の画像所見が, 治療開始時と比べて悪化している場合。
- ・不変: 3, 6, 12カ月目の画像所見が, 治療開始時と比べて全く変化のない場合。
- ・改善: 3, 6, 12カ月目の画像所見が, 治療開始時と比べて一部分も悪化がなく, かつ一部分でも改善している場合。ただし治療開始時と比べて改善しているも、観察期間の途中から再び悪化傾向のあるものは悪化とした。

(3) 排菌陰性化

培地は平成12年3月までは小川培地を, それ以降は液体培地 (MGIT) を用いた。塗抹, 培養が両者とも陰性となる場合を排菌陰性とし, 治療開始後5~7カ月目に排菌陰性を確認できた症例を6カ月目の排菌陰性化とした。同様に11~12カ月目に排菌陰性を確認できた症例を12カ月目の排菌陰性化とした。

(4) 再排菌

治療開始後に3カ月以上排菌陰性を得た症例が, その後12カ月目までに再び排菌陽性になった場合, 再排菌とした。なお, 観察期間が12カ月に満たない症例では, 観察期間内に再排菌がある場合のみ再排菌とした。

統計

データは平均±標準偏差で示し, それに続くカッコ内にはデータの範囲を示した。有意差検定では, REC群, LVFX群, SM群の3群間の患者背景, および3, 6, 12カ月目の臨床症状, 血沈, 画像改善率, 排菌陰性化率の3群間における比較に分散分析を用いた。2群間の比較にはt検定を用いた。棄却率 (p) が5%未満を有意とした。

結果

(1) 全例での患者背景

72名における患者背景では, *M. avium* 検出例が50名 (69.4%), *M. intracellulare* 検出例が26名 (36.1%) で, 両菌ともに検出した症例は4名 (5.6%) であった。画像の学会分類の内訳は, b/r/l = 50/17/5, I/II/III = 1/27/44, 1/2/3 = 12/42/18 (名) であった。初回治療例は59名 (81.9%), 再治療例13名 (18.1%) であった。男性30名 (41.7%), 女性42名 (58.3%) で, 治療開始時年齢は68.4 ± 12.1 (32~92) 歳, 観察期間は344 ± 51 (190~365) 日, Body Mass Index (以下 BMI) は18.5 ± 2.9 (12.3~24.6) であった。一次感染型症例が58名 (80.6%) であり, 二次感染型14名 (19.4%, 男性6名, 女性8名) における肺の基礎疾患の内訳は陳旧性肺結核11名, 肺気腫6名, 気管支拡張症4名などであった (以上重複あり)。なお, 気管支拡張症の存在については, 一次感染型の病変とするか, 二次感染型の病変とするかについては議論されているところだが, 今回は二次感染型に含めた。合併症は糖尿病8名 (11.1%), 悪性腫瘍 (全例治癒後) 7名 (9.7%), 肝疾患4名 (5.6%) などであり, ステロイド使用などによる免疫抑制患者は見られなかった。治療開始後12カ月目まで観察できたのはREC群20名中14名 (70.0%), LVFX群38名中33名 (86.8%), SM群14名中13名 (92.9%), 合計72名中60名 (83.3%) であった。治療開始時の臨床症状は72名中40名 (55.6%) に存在し, 咳嗽・喀痰31名, 発熱16名, 血痰・喀血4名, 呼吸困難4名 (以上重複あり) に認められた。治療開始時の血沈は61.7 ± 41.2 (5~140) mm/H, CRP 2.7 ± 5.6 (0.1~41.1) mg/dl, 白血球数6973 ± 2229 (3900~15100) / μ l であった。外科的肺生検症例, HIV陽性例は見られなかった。

(2) 薬剤使用状況

RFP, EB, CAMは72名全員に投与され, LVFX併用は38名 (52.8%), SM併用は14名 (19.4%) で行われた。薬剤投与量はRFP 450 mg/日, EB 750 mg/日, CAM 600 mg/日を基本とし, 主治医の裁量にて適宜増減された。LVFXは300 mg/日を基本とし, 主治医の裁量にて適宜増減された。SMは0.75 g/日, 週2日を基本としたが,

主治医の裁量にてSM併用14名中3名は治療開始後1カ月間0.75g/日を連日投与されていた。各薬剤の患者1人あたりの平均1日投与量はそれぞれRFP 427 ± 54 (300 ~ 450), EB 750 ± 111 (500 ~ 1000), CAM 567 ± 75 (400 ~ 600), LVFX 289 ± 38 (200 ~ 400) mg/body/日, 体重あたりの平均1日投与量はRFP 9.9 ± 2.5 (5.4 ~ 16.3), EB 17.4 ± 4.2 (10.5 ~ 31.3), CAM 13.1 ± 3.3 (6.3 ~ 25.0), LVFX 6.4 ± 1.5 (3.5 ~ 10.7) mg/kg/日, そして観察期間内における平均使用期間はRFP 10.6 ± 2.7 (1.0 ~ 12.0), EB 9.8 ± 3.4 (1.0 ~ 12.0), CAM 11.0 ± 2.2 (2.0 ~ 12.0), LVFX 10.7 ± 2.8 (1.0 ~ 12.0) カ月であった。SMは2.5 ± 0.8 (1.5 ~ 7.0) g/body/週, 19.9 ± 3.9 (4.0 ~ 28.0) 週使用された。

副作用による治療薬中断が72名中34名(47.2%)に認められた。副作用の内訳は, 視力異常19名, 末梢神経障害9名, 肝障害8名, 聴器毒性6名, 発熱6名, 食思不振4名, 骨髄抑制2名(以上重複あり)などであった。3群間における治療薬中断率は, 有意差を認めなかった。

(3) 3群間における患者背景の比較 (Table 1)

性別において有意差が見られ ($p < 0.05$), SM群では女性の占める割合が特に高かった。治療開始時平均年齢にも有意差が見られ ($p < 0.01$), REC群が特に高齢であった。BMIにも有意差が見られた ($p < 0.05$)。他の患者背景に有意差は認めなかった。画像の学会分類, 各薬剤の使用量・使用期間においても3群間に有意差を認めなかった。

(4) 3群間における臨床症状の比較

治療開始後12カ月目まで観察できたREC群14名において, 咳嗽, 喀痰, 発熱, 血痰・喀血, 呼吸困難のうち

いずれかの臨床症状を有した有症状者は12名(85.7%)で, 12カ月目の症状改善9名(75.0%), 不変3名(25.0%)であった。同様にLVFX群33名のうち有症状者16名(48.5%), 症状改善8名(50.0%), 不変7名(43.8%), 悪化1名(6.2%)であり, SM群13名のうち有症状者7名(53.8%), 症状改善2名(28.6%), 不変4名(57.1%), 悪化1名(14.3%)であった。3群間における有症状者の割合, また12カ月目の症状改善率に有意差は認めなかった。当院では症状がない場合でも, 画像の悪化があれば治療する方針であるため, 12カ月目まで観察できた患者60名の中の有症状者は35名であり, そのうち症状改善は19名に認められたため, MAC症における12カ月目の時点における当院の症状改善率は54.3%であった。なお, 無症状者25名で, 治療中に症状が増悪したのは2名(8.0%, 血痰)であった。

(5) 3群間における血沈の比較 (Fig. 1)

72名の血沈は治療開始時61.7 ± 41.2 (5 ~ 140) mm/H, 治療開始後3カ月目42.8 ± 37.3 (6 ~ 159, 治療開始時に対し $p < 0.001$), 治療開始後6カ月目38.9 ± 36.2 (4 ~ 140, 治療開始時に対し $p < 0.001$), 治療開始後12カ月目36.5 ± 33.1 (2 ~ 125, 治療開始時に対し $p < 0.01$, $n = 60$)であり, 治療とともに有意に改善した。REC群では治療開始後6カ月目にて血沈が治療開始時に対し $p < 0.01$ と有意に改善した。LVFX群では治療開始後3, 6, 12カ月目においてそれぞれ治療開始時に対し $p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.001$ と有意に改善した。SM群では治療開始時との比較では血沈の有意な改善を認めなかった。治療開始時の3群間の血沈, および治療開始後3, 6, 12カ月目のそれぞれの時点での3群間の血沈の

Table 1 Comparison of baseline patient characteristics

Variables	REC group n=20	LVFX group n=38	SM group n=14	p-value
Gender, male/female	8/12	20/18	2/12	< 0.05
Age, yr	75.2 ± 9.1	66.5 ± 12.5	63.9 ± 11.9	< 0.01
Follow-up period, day	328 ± 66	347 ± 46	357 ± 30	NS
BMI, kg/square meter	17.2 ± 2.9	18.9 ± 2.8	19.7 ± 2.4	< 0.05
Primary/secondary	17/3	30/8	11/3	NS
Cough, sputum	11	12	8	NS
Fever elevation	5	9	2	NS
Hemosputum, hemoptysis	3	1	0	NS
Worsened dyspnea	2	1	1	NS
ESR, mm/H	78.1 ± 42.9	59.3 ± 40.8	45.6 ± 34.4	NS
Serum CRP, mg/dl	3.7 ± 4.5	2.8 ± 6.9	0.8 ± 1.6	NS
White blood cell count, / μ l	6726 ± 2249	7290 ± 2452	6464 ± 1406	NS
Needed to stop medication because of adverse effects	12	17	5	NS

The results are shown as means ± SD, unless otherwise indicated. A p-value of less than 0.05 is considered to indicate statistical significance for all analysis. Each p-value between three groups is measured with the use of ANOVA. REC means RFP, EB, and CAM. BMI means body mass index. ESR means erythrocyte sedimentation rate. CRP means C-reactive protein. NS means not significant (p-value above 0.05).

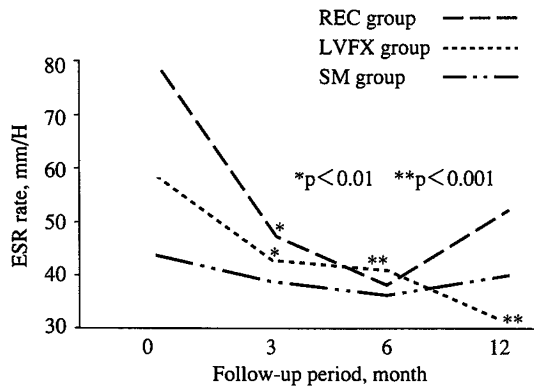


Fig. 1 Change of the erythrocyte sedimentation rate

REC means RFP, EB, and CAM. In each group, a p-value is measured with the comparison between the ESR rate of 3 or 6 or 12 months after medication and the rate before treatment. In each month, no significant difference is found among three groups.

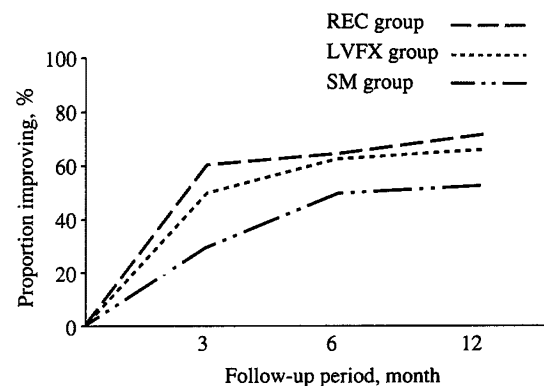


Fig. 2 Improving rate of the chest X-ray

REC means RFP, EB, and CAM. In each month, no significant difference is found among three groups.

Table 2 Results of follow-up on bacteriological effect

	Rate of remained negative		Rate of relapse
	6 months after treatment	12 months after treatment	
All patients, n=72	47/72 (65.3%)	36/60 (60.0%)	11/72 (15.3%)
REC group, n=20	14/20 (70.0%)	9/14 (64.3%)	3/20 (15.0%)
LVFX group, n=38	25/38 (65.8%)	19/33 (57.6%)	7/38 (18.4%)
SM group, n=14	8/14 (57.1%)	8/13 (61.5%)	1/14 (7.1%)
Statistical analysis	NS	NS	NS

If both of smear and culture were negative in sputum, we judged as "remained negative" case. If both of smear and culture were positive in sputum again in the "remained negative" case, we judged as "relapsed" case. A p-value of less than 0.05 is considered to indicate statistical significance. Each p-value among three groups is measured with the use of ANOVA. NS means not significant (p-value above 0.05). REC means RFP, EB, and CAM.

比較では、有意差を認めなかった。

(6) 3群間における画像改善率の比較 (Fig. 2)

72名全体の画像改善率は、治療開始後3, 6, 12カ月目(12カ月目のみn=60)においてそれぞれ52.4%, 61.3%, 65.0%であった。REC群では治療開始後3, 6, 12カ月目のそれぞれにおける画像改善率は60.0%, 65.0%, 71.4%であった。同様にLVFX群50.0%, 63.2%, 66.7%, SM群28.6%, 50.0%, 53.8%であり、3群間の画像改善率に有意差を認めなかった。

(7) 3群間における排菌陰性化率、再排菌率の比較 (Table 2)

排菌陰性化率は、治療開始後6, 12カ月目(12カ月目のみn=60)においてそれぞれ65.3%, 60.0%であった。治療開始後6, 12カ月目の排菌陰性化率は、それぞれREC群70.0%, 64.3%, LVFX群65.8%, 57.6%, SM群57.1%, 61.5%であり、3群間に有意差を認めなかった。治療開始後12カ月目までの再排菌率は15.3%で3群間に有意差を認めなかったが、SM群のみ7.1%と若干低い傾向が見られた。

考 察

当院は人口200万を超える名古屋市の東端に位置し、名古屋地区で最大規模の結核患者入院施設である。名古屋市は現在、大阪市に次いで結核罹患率の高い都市であり、当院近隣の施設が続々と結核病床を縮小、閉鎖している流れを受け、抗酸菌排菌患者(初発例、軽症例も多く含まれる)が名古屋地区や愛知県内の各地域からほぼ連日と言えるほど紹介入院している。そのためMAC症に遭遇する機会も必然的に多く、また治療に難渋することもしばしばである。当院ではMAC症に対して、1990年代よりRFP, EB, CAMを中心に治療を行ってきた。CAMは、可能なかぎり600 mg/日を投与し、また近年の海外、本邦の報告^{4)~6)}を考慮してLVFXあるいはSMも併用を検討してきた。これまでのわれわれの臨床的経験では、LVFXやSMを併用したほうがより効果的であるという印象があったが、しかし世界的に見ても、実際のところ本当に4剤併用療法が3剤に比べて勝るのかどうかに関しての報告が乏しく、特にLVFXに関しては、臨床的な検討に関してはわれわれの知るかぎりにおいては

ほぼ皆無に近い。ゆえに今回われわれは、SMのみならず、LVFXを加えた治療に関しても検討を行ってみた。

今回の検討は retrospective なものであり、REC群、LVFX群、そしてSM群の3群間における患者背景の比較において、性別、年齢、およびBMIに有意差を認めたことが大きな問題である。性別に関し、特にSM群では女性の占める割合が大きくなったが、その理由は不明である。年齢に関してはREC群が最も高く、LVFX群、そしてSM群の順に低くなった。これはおそらく、副作用や注射の手間などの問題から、高齢者ほどLVFXもしくはSM併用を避ける傾向があったことが原因であろう。なお、3群のうちSM群の症例数が少なかったのも同じ理由であろう。栄養状態の指標として今回われわれが用いたBMIは、REC群が最も低く、LVFX群、そしてSM群の順に高くなっていった。栄養状態の改善が治療上重要とする報告^{7,8)}があることから、治療薬による群分けとは別に、BMIを測定できた62名をBMI<18 (n=29)、BMI≥18 (n=33)の2群に分け、栄養状態が臨床的諸指標の改善率に与える影響の検討を試みた。その結果、血沈ではBMI≥18群のほうが有意に低いということが示された(3カ月目:p<0.02, 12カ月目:p<0.05)ものの、症状改善率、画像改善率および排菌陰性化率に関しては2群間に差は認めなかった。3群間の薬剤使用状況、画像の学会分類に示される重症度に差がないうえで、上述の患者背景の偏りがあることを考慮すると、常識的には年齢がより若く、栄養状態のより良好なLVFX群やSM群のほうが臨床症状、血沈、画像、そして排菌陰性化率などの臨床的諸指標の改善率が良いと考えるのが一般的であろう。今回の検討は症例数も少なく、かつ retrospective なものであるため、年齢や栄養状態の偏りがあっても臨床的諸指標の改善率には全く差がないという結果となってしまったが、今後LVFXやSMの併用による臨床的有用性を、多施設において prospective に再検討する必要があると思われる。

従来報告では、山本らは、われわれとは治療薬の種類や量に違いがあるが、菌陰性化26.1%、菌減少15.9%、菌陰性化せず58.0%と報告した⁸⁾。小橋らはRFP、EBの抗結核薬+CAMでは臨床的改善率(画像上の陰影改善度)24.6%、菌陰性化率36.1%、また、その3剤にSMを加えると臨床的改善率36.6%、菌陰性化率58.5%と報告した⁹⁾。また、佐藤らは、菌陰性化率48.1%、再排菌率11.1%と報告した¹⁰⁾。画像の学会分類上での重症度や初回治療例の割合がこれらの報告とほぼ同様であるにもかかわらず、再排菌率(15.3%)こそほぼ同様の成績であったものの、症状改善率(54.3%)、画像改善率(65.0%)、排菌陰性化率(60.0%)に関しては、従来の成績を上回っていた。

一次感染型58名と二次感染型14名の2群における検討において、治療開始後12カ月目の症状改善率、血沈、そして排菌陰性化率には有意差を認めなかったものの、治療開始後6カ月目の血沈、排菌陰性化率においては一次感染型の群のほうが有意に(それぞれp<0.01)良好な値を示したことから、一次感染型症例の割合が高かったことが、従来の成績を上回った理由の1つと推測される。

なお、MAC症に対する早期治療の有用性の報告⁸⁾や、画像所見その他などにおける重症例では治療が奏功しにくいという報告^{8)~12)}、また病巣の拡がりや予後と関連があるという報告¹¹⁾を考慮し、当院では排菌が証明され、そして臨床症状もしくは胸部画像所見の悪化が見られた症例には、無治療で経過観察せず早期に治療介入している。この早期治療介入の方針が、高い改善率につながった理由の1つであろうと推測している。今回は症例数の問題などのため早期治療介入の臨床的諸指標に与える影響に関し十分な検討が行えなかったが、今後は症例を重ねてさらに検討する必要があると思われる。

MAC症の治療において、近年、CAMに関する報告が多い^{1)~3)5)8)9)13)~15)}。山本らはCAMに関し、通常投与量400 mg/日よりも600 mg/日以上投与群のほうが有意に高い有効率が得られ、また有意差はないながら、12 mg/kg/日以上を投与した群では有効率が高いと報告した⁸⁾。当院ではCAMはほとんどの症例において600 mg/日で投与されていることから、このCAMの量の問題が臨床的諸指標の高い改善率の理由の1つであろうと推測していた。しかしCAM 400 mg/日投与群とMAC 600 mg/日投与群との比較や、12 mg/kg/日以上と以下の2群間での比較検討では、何ら臨床的諸指標の改善率に差を認めなかった。欧米では30 mg/kg/日などといった大量のCAM使用が有用と報告されている³⁾ため、やはり12 mg/kg/日以上と以下の2群間での検討では差が生じにくいと思われる。また、本邦では保険上の問題から、体重の重い症例ほど体重あたりの投与量が少なくなるという問題が生じており、さらにCAMの血中濃度はRFPに強く影響を受けるため、RFPの併用の有無や投与量によって結果が修飾されている可能性がある。そのため、今後は体重あたりの投与量とその効果の検討よりも、むしろRFPの投与量の問題と絡めたCAMの血中濃度を用いた臨床的検討が望ましいであろう。

MAC症などの非結核性抗酸菌症は、外来での治療上のコンプライアンスの問題から、当院でも長期フォローは困難な場合が多い。そのため、今回の検討でも12カ月以上の長期的な成績、予後などに関しては検討が十分行えなかった。症例数が限られることを前提のうえで治療開始後24カ月間経過が追えた症例におけるわれわれ

の臨床的経験を述べるならば、いったん臨床症状や画像所見、排菌陰性化が得られた症例ではその後も継続して良好な経過を示し、特に治療開始後速やかに改善傾向を示した患者ほどその後も良好な経過を示すように思われた。また、治療開始後いったんは臨床症状や画像所見、排菌に関して改善傾向を示しても、その後再排菌をきたす症例ではやがて徐々に臨床症状や画像所見の再悪化をきたし長期的に悪化していくことが多く、いったん悪化傾向を示すとその後治療薬をいろいろ変えてもなかなかコントロールできないことがしばしば経験された。どのような患者が悪化、再排菌するのかに関しては、今回の検討では示すことができなかった。ただし、その中でSM群では再排菌患者の数が少ない傾向が見られ、SM併用がMAC症の長期成績を改善するという報告¹⁶⁾に矛盾しない結果であった。SM併用の再排菌に対する抑制効果に関し、今後さらなる検討の必要があると思われる。

ま と め

今回のわれわれの検討では、治療開始後12カ月間におけるRFP、EB、CAMの治療にLVFXやSMの臨床的な併用の有用性を証明できなかったが、retrospectiveな検討のため問題点も多いと思われる。臨床的諸指標の改善率が当院で優れていたのは、一次感染型の多かった点とその理由の1つである可能性がある。再排菌をきたす症例の背景因子は不明であるが、症例が少ないながらSM併用例では再排菌例が少ない傾向が見られ、今後さらなる検討が必要と思われる。MAC症に対する化学療法において、今回われわれが検討したLVFXやSMの問題のみならず、CAMの投与量や血中濃度の問題、RFPとの相互作用の問題、治療期間の問題、また再排菌(悪化)例の治療の問題など、今後の検討課題は山積みである。増加の一途をたどっている非結核性抗酸菌症の諸問題を検討するにはすでに個々の施設レベルでの検討では困難であり、地域、国家、そして世界レベルでのprospectiveな検討が今後さらに必要であろう。

文 献

- 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.
- 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.
- 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.
- American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of diseases caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: s1-s25.
- 小川賢二, 三輪太郎, 笹本基秀, 他: *Mycobacterium avium* および *Mycobacterium intracellulare* のニューマクロライド剤, ニューキノロン剤および抗結核剤に対する感受性. 結核. 1992; 67: 735-738.
- 河原 伸, 多田敦彦, 永礼 旬: 諸種抗酸菌に対する ofloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin の *in vitro* 抗菌活性の比較. 結核. 2001; 76: 357-362.
- 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.
- 山本正彦, 久世文幸, 斎藤 肇, 他: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 肺感染症に対する Clarithromycin の臨床的検討. 結核. 1997; 72: 1-7.
- 小橋吉博, 沖本二郎, 松島敏春, 他: ガイドラインに沿った肺 *Mycobacterium avium* complex 症の治療成績. 結核. 2002; 77: 435-441.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 症に対する治療効果について. 結核. 1993; 68: 270.
- 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.
- 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.

Original Article

THE CLINICAL STUDY ON EFFICACY OF CLARITHROMYCIN, LEVOFLOXACIN,
AND STREPTOMYCIN FOR PULMONARY
MYCOBACTERIUM AVIUM-INTRACELLULARE COMPLEX INFECTION

Shu TAGA, Kenji OGAWA, Taku NAKAGAWA, and Masao TANO

Abstract [Objective] The purpose of this study was to elucidate retrospectively the clinical effects of using RFP, EB, CAM, LVFX, and SM for pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex infection.

[Materials and Methods] During 9-year (1995–2003) period, 72 patients diagnosed according to the criteria of the Japanese Society for Tuberculosis Guidelines and treated for at least 6 months were available for this study.

[Results] The age averaged 68 (range, 32–92) years. The male to female ratio was approximately 2 : 3. The follow-up period averaged 344 (190–365) days. 59 of 72 patients were treated for the first time. 58 of 72 patients were diagnosed as primary infection type. Among them, 20, 38, and 14 patients were treated by RFP, EB, and CAM (REC group), RFP, EB, CAM and LVFX (LVFX group), and RFP, EB, CAM, and SM (SM group), respectively. Comparing the baseline patient characteristics among three groups, we found significant difference (measured by ANOVA) in gender (male/female, REC group : 8/12, LVFX group : 20/18, and SM group : 2/12, $p < 0.05$), age (REC group : 75.2 ± 9.1 , LVFX group : 66.5 ± 12.5 , and SM group : 63.9 ± 11.9 , $p < 0.01$) and body mass index (REC group : 17.2 ± 2.9 , LVFX group : 18.9 ± 2.8 , and SM group : 19.7 ± 2.4 , $p < 0.05$). However, we did not find any significant difference in the clinical outcomes (improving rate of the symptoms, change of the erythrocyte sedimentation rate, improving rate of the chest X-ray, and the results of follow-up on bacteriological effect). In the 60 of 72 patients

treated for 1 year, the results were superior to those of some previous reports (1-year improving rate of the symptoms, 1-year improving rate of the chest X-ray, 1-year improving rate of the sputum conversion, and 1-year rate of the relapse were 54.3%, 65.0%, 60.0%, and 15.3%, respectively).

[Conclusion] Further study was warranted that no advantage was shown by an additional use of LVFX or SM on REC from the point of view of the clinical effects for pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex infection, in spite of the higher age and deteriorated nutritional status of REC group.

Key words: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex, Clarithromycin (CAM), Levofloxacin (LVFX), Streptomycin (SM), Improving rate of the symptoms, Erythrocyte sedimentation rate, Improving rate of the chest X-ray, Improving rate of the sputum conversion, Rate of the relapse

Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Higashi Nagoya National Hospital

Correspondence to: Kenji Ogawa, Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Higashi Nagoya National Hospital, 5–101, Umemorizaka, Meito-ku, Nagoya-shi, Aichi 465–8620 Japan.

(E-mail: ogawak@toumei.hosp.go.jp)