

第81回総会教育講演V

非結核性抗酸菌症治療の展望

倉島 篤行

要旨: 肺 MAC 症化学療法は、主に CAM, RFP, EB の 3 薬剤併用で行い、重症例では aminoglycosides を追加するというレジメンが国際的に同意されている。肺 MAC 症化学療法でこのような多剤併用を行う理由として一つは耐性菌出現阻止のために行うが、これは結核症化学療法と同様である。他には、抗菌力増強のためと、polyclonal infection に対応するために多剤併用を行う必要がある。現在の化学療法薬剤中、単独である程度 MAC 菌を抑制しうるのは CAM と aminoglycoside だけである。CAM は HIV 感染に伴う全身散佈性 MAC 症の無作為対照比較試験で有用性が明らかにされ、これが今日肺 MAC 症化学療法に適用されている。CAM 投与時は血中濃度 $2 \mu\text{g/ml}$ を上回らないと効果的ではない。Aminoglycoside は 15 mg/kg 以下でないと聴覚器障害が発生する。RFP は薬物相互作用をとおして CAM 血中濃度を著しく低下させるが、臨床的には CAM に RFP を併用したほうが有効であり、血中濃度だけでは未知な作用機序があると想像される。多くのガイドラインで化学療法は菌陰性化後 1 年間で終了とあるがこれはエキスパートの意見でエビデンスではない。すべての薬剤を一度に終了すると、数カ月後に再排菌することはしばしば経験する。化学療法終了後再排菌までの期間を検討すると weibull の公式に従うランダムな分布であり、環境からの再感染の可能性が高いと推定される。これらの検討からわれわれは理念的な 3 つの化学療法 phase を考えている。すなわち、① full dose induction chemotherapy (2 年間)、② maintenance chemotherapy (1 年間)、③ preventive chemotherapy (1 年間) である。各々は将来実証されるべき課題である。しかし、MAC に対する化学療法薬が相対的に非力な現在、外科療法との組合せは重要である。気管支拡張や空洞など気道構造破壊性病変は内科治療不応であり、これらが外科摘除の対象病巣である。主要な散布源であるこれらの病巣が摘除された時こそ最も化学療法薬が有効な時期であり集学的治療観点が重要である。

キーワード: 非結核性抗酸菌症, *Mycobacterium avium*, 再排菌, 化学療法, 治療期間, 外科治療

わが国の非結核性抗酸菌症罹患率は現在人口 10 万対 6 以上と推定され、国際的にも米欧を超えて最も高いレベルにあると思われる¹⁾。この中でも近年の非結核性抗酸菌症増加の大部分は *Mycobacterium avium* complex (MAC) に由来するものであり、以下肺 MAC 症治療を中心に論ずる。

1. 今までの治療エビデンス

肺 MAC 症治療で、現在までエビデンスとしての報告は、英国胸部学会 (BTS) が主導し全ヨーロッパ的に行われた HIV 陰性の非結核性抗酸菌症患者における無作

為対照比較臨床試験成績のみである²⁾。

BTS は 2001 年に、HIV 陰性かつ 2 回の培養陽性が確認された肺 MAC 症、肺 *M. malmoense* 症、肺 *M. xenopi* 症を対象にした、rifampin (RFP) と ethambutol (EB)、および RFP と EB と isonicotic acid hydrazide (INH) の 2 つの arm の 2 年間化学療法、3 年間追跡の first randomized controlled trial の結果を発表した。これによれば、MAC 症の場合、75 例が entry し、RE (RFP, EB) 群が 37 例、REH (RFP, EB, INH) 群が 38 例で開始され、それぞれ 6 例と 8 例が脱落し、5 年間に MAC 症による死亡は REH 群で 3 例見られ、24 カ月後でも菌陽性は RE 群で 7

例, REH群で4例, 再排菌はRE群で8例, REH群で2例で, 5年後生存かつ菌陰性例はRE群で31例中10例(32.3%), REH群で30例中13例(43.3%)であった。全体として治療成績はREH群のほうが有意に良いが, 死亡率もREH群のほうが高かったとしている(この理由は不明)。また, 全菌種をとおして化学療法開始前の結核菌用の感受性検査結果は治療成績と何の相関もなかったとしている。MAC症に関してはentryした75症例は, 平均年齢は約64歳, 先行肺疾患ありが46例, 有空洞が46例, 病変の拡がりには3 zone以上が26例, 合併肺疾患が40例と, 全体にかなり重症度が高い症例が多い印象であり, 結果の解釈はなお難しい点があると思われる。

2. 多剤併用が必要な理由

肺MAC症化学療法はclarithromycin (CAM), RFP, EBの多剤併用療法を主に重症例ではaminoglycosideを加えるというのがエビデンスではないが, 国際的に一致した見解である³⁾。この化学療法は一見同じ抗酸菌属に属する結核症化学療法と類似しているが, 掘り下げてみるとかなり大きな違いがある。

結核症の場合の多剤併用は, 抗菌力自体は1薬剤でも十分な力を有するが, 抗菌薬としては異例な6カ月以上という長期投与下, 単薬剤投与では必ず投与中に耐性菌が出現するため, 機序の異なる薬剤を併用, 耐性菌の出現を抑制することが不可欠だからである。

非結核性抗酸菌症化学療法の場合, EBの併用はCAMに対する耐性出現を抑制することが明らかなので, ひとつには多剤併用の必要性がここにあるのは明らかである⁴⁾。しかし非結核性抗酸菌症の場合さらに次の2つが考えられる。第2に単剤では抗菌力が弱いからである。様々な実験あるいは臨床trialをとおしてMACに対して現在bactericidalな薬剤あるいはその組合せがないのは明らかである。どの薬剤ということにかかわらず併用薬剤数のみで肺MAC症治療経過を評価すると, 併用薬剤数が増えるとそれに比例し菌の減少率は高まる。すなわち単剤では抗菌効果が弱いので抗菌力増強の目的で多剤併用を行っている⁵⁾。第3に結核と異なり肺MAC症ではWallaceの報告⁶⁾のように, HIV感染合併MAC症と同様, polyclonal infectionが常態である可能性が大きい。そうであるならば同一の個体のなかに抗菌薬感受性が異なる多数のクローンのMACが併存することが生じ, Fattoriniの検討が明らかにしているようにpolyclonal infectionに対応可能ということで多剤併用療法が必要になると言える⁷⁾。

3. MAC症治療のkey drugは何か? またそれをどのように使うべきか?

結核症でのkey drugであるpyrazinamide (PZA)あるいはINHはMACに対してはほとんど無効かあるいは抗菌力の評価は低いといえる⁸⁾⁹⁾。既述したように現状ではMACに殺菌的な薬剤はなく, 静菌的ではあっても単剤である程度有効性を評価される薬剤はCAMとaminoglycosideだけである。

CAMはMAC症治療に転回点をもたらした画期的な薬剤である。特に血液培養という定量評価可能なAIDS合併MAC症での多くの無作為対照比較試験でCAMの有用性が明らかになり¹⁰⁾, それが肺MAC症化学療法にfeedbackされ, 肺MAC症でもCAMの有用性は国際的に広く認められてきた³⁾。多くの実験的検討からMAC菌に対するCAMの有効性は, 細胞外液中濃度で2 µg/mlを上回ることを要請されており¹¹⁾, かつCAMがMAC菌に対してPAE (post antibiotic effect) 効果をもつこと¹²⁾, polyclonal infectionによる様々なMIC値すべてを優越する薬剤濃度達成などという諸点から, CAMはわが国のように1日量600 mg投与でも, 分3ではなく分1投与で1日1回は血中濃度で2 µgを上回る投与方法が推奨される。

CAMを含んだ多剤併用で問題になるのは, RFPなどとの薬物相互作用である。rifamycin系薬剤は一般に代謝を更新させ, rifabutin (RFB)はCAM血中濃度を約44%下げ¹³⁾, RFPはRFB以上にCAM血清濃度を下げるとされている。RFBのほうが抗菌力が強くCAMとの相互作用は少ないが, RFBにはぶどう膜炎や好中球減少などRFPにない副作用頻度が高く, また臨床的な帰結ではRFP, RFBに大差は見られないとされている¹³⁾。従ってRFP併用の是非かは悩ましい問題である。エビデンスレベルではないが, 日常臨床ではたとえRFP投与によりCAM血中濃度が下がっても, RFP併用ありのほうがより臨床効果は高いように感ずる。RFPとCAM相互作用の中には併用時の両薬剤の血中濃度だけでは解析しきれない問題があると思わせられるのが事実である。いずれにせよMAC化学療法ではRFP, EBは単独での抗菌効果ではなく, 併用薬としての助剤としての効果を期待されているわけであり, 血中濃度は必ずしも高い必要はないと考えられる。

CAMに並ぶ主役剤としての効果を発揮しうるaminoglycosideの最大の利点は内服化学療法薬と異なり簡単に数十µg/mlの血中濃度を達成しうることである。これは同時に第8神経障害をきたしやすいという欠点につながる。非結核性抗酸菌症化学療法は一般に結核より長期に及ぶので副作用発現防止は重要であり, aminoglycoside

投与時の注意は streptomycin (SM) でも kanamycin (KM) でも 15 mg/kg を厳守することであり 15 mg/kg では副作用発現ラインである 40 μ g/ml に達することはない¹⁴⁾。また蝸牛管内リンパ液中にある aminoglycoside のクリアランスは血中より遅れるので連日投与は好ましくない。aminoglycoside は一般に細胞内には移行しにくいので、HIV 感染合併 MAC のような菌が主に細胞内に分布する病態より、菌が主に細胞外環境に分布するような肺感染症病変でより有用と推定される。

4. 化学療法はいつまで続けるのか？ その考え方

日米ともガイドラインでは菌陰性化後 1 年間の化学療法期間で終了するとしている^{3) 15)}。既述した英国のトライアルは化学療法期間を 2 年間で設定している²⁾。これらにはいずれもエビデンスはなくエキスパートオピニオンである。

われわれは肺 MAC 症化学療法終了後の再排菌例の検討をとおして肺 MAC 症化学療法は内容的に次の 3 つの phase に区分されると考えている。最初は full dose induction chemotherapy である。これは菌の陰性化をめざす期間であり薬物は full dose で現在のセオリーどおりの多剤併用を行う期間である。この phase は 1 年間でなくおそろく 2 年間は必要と思われる。次の phase は maintenance

chemotherapy で、これは最初の chemotherapy で菌が陰性化した場合、bacterial load の減少に応じて投与薬剤量あるいは薬剤種類を減らすという結核症化学療法と同様の考え方で設定した期間であり、約 1 年間は必要と考えている。3 番目の phase は環境からの外来性再感染を防止する preventive chemotherapy である。

Wallace の報告¹⁶⁾は、有空洞以外の肺 MAC 症では外来性再感染が繰り返していることを示唆している。われわれの検討でも化学療法後の再排菌は有空洞の場合以外は、再排菌までの期間は weibull 分布に従うもので全くランダムなものと考えられ¹⁶⁾、3 番目の phase は既に除菌された、MAC と親和性ある個体での外来性の菌再定着を阻止するという概念の phase である。これにはどのくらいの化学療法が必要か、あるいは有効かは全く不明であり、現在はとりあえず 1 薬剤 1 年間を考えている。

以上の枠組みはいまだ仮説でありそれぞれ実証されるべき課題であるが、長期の化学療法を漫然と行うのではなく、一定の理念に基づいて行うことは重要と思われる。

5. 内科治療と組み合わせた外科治療

Table は現在われわれが準拠している治療適応選択基

Table A proposal of adaptation reference for pulmonary MAC treatment with age and severity

Classification by age 年齢区分		X-ray severity on first admission 初診時画像重症度	
	Minimal change (within one lobe and one side lung) 軽症 (病変が 1 側 1 葉内)	Moderately advanced (not relevant minimal change and far advanced) 中等症 (軽症, 重症以外)	Far advanced (total lesions exceed one side of lung area) 重症 (病変面積合計が 1 側肺野以上)
Under 50 y. 50 歳未満	Surgical resection (in case of the lesions with bronchiectasis) 外科療法 (気管支拡張など気道構造の破壊がある場合) Chemotherapy (in case of the lesions without bronchiectasis) 化学療法 (気道構造破壊がない場合)	Chemotherapy or surgical resection (in case of the lesions without bronchiectasis at another side) 化学療法または外科療法 (対側に気道構造破壊がない場合)	Chemotherapy 化学療法
Over 50 y. under 70 y. 50 歳 ~ 70 歳	Chemotherapy or surgical resection 化学療法または外科療法	Chemotherapy or symptomatic treatment 化学療法または対症療法	Chemotherapy 化学療法
Over 70 y. 70 歳以上	Symptomatic treatment or chemotherapy 対症療法または化学療法	Symptomatic treatment or chemotherapy 対症療法または化学療法	Chemotherapy 化学療法

- Follow-up observation or symptomatic treatment can be permitted before starting with multidrugs chemotherapy.
多剤併用の化学療法を開始する前の対症療法による経過観察を可とする。
- In case of surgical treatment, 6 month-chemotherapy must be preceded in principle. After the operation, over one year chemotherapy is needed.
外科療法を選択した場合でも、原則 6 カ月の化学療法を先行し、再評価。術後も約 1 年以上の化学療法を行う。
- Classifications by age and severity are not strictly absolute.
年齢区分、重症度区分は絶対的なものではない。
- Symptomatic treatment can be changed to chemotherapy in case of worsening.
対症療法の場合、悪化したら化学療法に切り替える。

準である¹⁷⁾。これらは、現在のMAC症内科治療は、気管支拡張や空洞などの気道構造破壊性病巣には非力であり、有効性を発揮しうるのは均等影や樹枝状あるいは結節性の散布性病巣にとどまるという立場で構成している。

当院で行った肺MAC症外科切除91例を検討してみると、再発は18例(19.8%)に見られ、切除後残存病変なし群では7.7%、残存病変あり群では28.8%で有意差が見られた。さらに残存病変あり群の中で気道構造破壊性病変なし群では再発が10%であったのに対し、気道構造破壊性病変あり群では54.5%と有意な差が見られた¹⁸⁾。すなわち非切除肺野に病変があってもそれが軽微で、かつ気道構造破壊性病変を含まない場合は内科治療との併用で外科治療の有用性が高まると言える。外科治療と内科治療はそれぞれ別個の治療方法ではなく、集学的治療体系として組み合わせられてこそ意味がある。Table下の追記2はこれを表すが、たとえ外科適応があっても化学療法未治療の場合、原則6カ月の化学療法を先行するのは、化学療法を行うことにより外科摘除が不必要なくらいまで改善する例もあるからである。また術後も1年間以上の化学療法を行うのは、その個体の肺全体から、散布源となる粗大病巣が外科的に摘除された時こそ、相対的に非力な現在の化学療法でも有用性を発揮する絶好の時期であるという認識に基づいている。

文 献

- 1) 坂谷光則, 倉島篤行, 佐藤滋樹, 他: 肺非結核性抗酸菌症の診断と治療. 呼吸. 2005; 24: 106-109.
- 2) Reserch Committee of the British Thoracic Society: First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M. avium intracellulare*, *M. malmoense*, and *M. xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. Thorax. 2001; 56: 167-172.
- 3) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: S1-S25.
- 4) Dube MP, Torriani FJ, See D, et al.: Successful short-term suppression of clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS. California Collaborative Treatment Group. Clin Infect Dis. 1999; 28: 136-138.
- 5) 倉島篤行, 下出久雄: 第62回総会シンポジウム *M. avium intracellulare* 症の内科的治療. 結核. 1987; 62: 585-588.
- 6) Wallace RJ Jr, Zhang Y, Brown BA, et al.: Polyclonal *Mycobacterium avium* complex infections in patients with nodular bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158: 1235-1244.
- 7) Fattorini LL, Li B, Piersimoni C, et al.: *In vitro* and *ex vivo* activities of antimicrobial agents used in combination with clarithromycin, with or without amikacin, against *Mycobacterium avium*. Antimicrob Agents Chemother. 1995; 39: 680-685.
- 8) Heifets LB, Iseman MD, Crowle AJ, et al.: Pyrazinamide is not active *in vitro* against *Mycobacterium avium* complex. Am Rev Respir Dis. 1986; 134: 1287-1288.
- 9) Heifets LB, Lindholm-Levy PJ, Flory M: Comparison of bacteriostatic and bactericidal activity of isoniazid and ethionamide against *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis*. Am Rev Respir Dis. 1991; 143: 268-270.
- 10) 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.
- 11) Mor N, Heifets L: Inhibition of intracellular growth of *Mycobacterium avium* by one pulsed exposure of infected macrophages to clarithromycin. Antimicrob Agents Chemother. 1993; 37: 1380-1382.
- 12) Kuper JI, D'Aprile M: Drug-Drug interactions of clinical significance in the treatment of patients with *Mycobacterium avium* complex disease. Clin Pharmacokinet. 2000; 39: 203-214.
- 13) Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al.: Azithromycin activity against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 1996; 23: 983-989.
- 14) 川津泰仁, 相良眞一, 三浦雅恵, 他: 蛍光偏光免疫測定法(FPIA法)による肺結核患者のStreptomycin(SM)およびKanamycin(KM)血清中, 尿中濃度測定. 基礎と臨床. 1985; 19: 3449-3460.
- 15) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解—2003年. 結核. 2003; 78: 569-572.
- 16) 倉島篤行, 長山直弘: 肺MAC症の治療—再排菌例の検討一, 第80回総会シンポジウム. 結核. 2006; 81: 36-38.
- 17) 倉島篤行: 非結核性抗酸菌症の診断と治療. 結核. 2002; 77: 815-821.
- 18) 松井芳憲, 倉島篤行, 川島正裕, 他: 肺MAC症の集学的治療としての外科適応と予後の検討. 結核. 2006; 81: 231.

The 81st Annual Meeting Educational Lecture

THE PERSPECTIVE OF PULMONARY MAC INFECTION TREATMENT

Atsuyuki KURASHIMA

Abstract Chemotherapy of pulmonary MAC (*Mycobacterium avium* complex) infection has been almost universally agreed with the multidrugs regimen that contains Clarithromycin (CAM), Rifampin (RFP), Ethambutol (EB), and aminoglycoside in case of advanced stage.

One of the reason for the multidrugs regimen which is similar to tuberculous chemotherapy is to inhibit the emersion of resistant MAC strain. The other reasons, enhancement of anti microbial activity and response to polyclonal infection are unique to the MAC chemotherapy. In the current MAC chemotherapy, both CAM and aminoglycoside are main axes because only they can suppress the growth of MAC alone respectively. Efficacy of CAM was revealed through the randomized controlled trials of disseminated MAC infection with HIV and that consequences applied to pulmonary MAC infection treatment. CAM is not effective unless exceed $2\ \mu\text{g/ml}$ blood concentration. RFP decreases CAM blood concentration remarkably, but the regimens contained RFP and CAM are superior clinically to the regimens without RFP. There seemed to be unknown pharmacological mechanisms with RFP. Although the advantage of aminoglycosides is easily achieved high blood concentration, if aminoglycoside dosage is exceed $15\ \text{mg/kg}$, the possibility of auditory disturbance increase.

About the duration of MAC chemotherapy, many guidelines recommended that one year continuation after the negative conversion of sputum culture. It is not the evidence but an expert opinion. We often experience recurrences several months later after the all drugs are ceased. The interval days to positive conversion of sputum culture from the day of

completion of chemotherapy are randomly distributed with weibull's equation. It suggests that exogenous re-infection may cause the recurrence of pulmonary MAC infection as pointed out by Wallace Jr.

Considering these issues, we have the conception of pulmonary MAC infection chemotherapy as follows.

1. full dose induction chemotherapy (two years)
2. maintenance chemotherapy (one year)
3. preventive chemotherapy (one year)

These conceptions have to be the problem validated.

However, these current chemotherapies are not effective adequately, we need the combination treatment with surgical resection when indicated as a localized focus for example. Generally chemotherapy could not cured the destructed bronchial lesion due to MAC infection as like as local bronchiectasis or cavities. Consequently, the chemotherapy just after the surgical resection of destructed focus is most appropriate period.

Key words: Non tuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium avium*, Relapse, Chemotherapy, Treatment period, Surgical resection

Division of Clinical Research, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Atsuyuki Kurashima, Division of Clinical Research, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (E-mail: krsm@tokyo.hosp.go.jp)