

ガイドラインに沿った治療が行われた肺 *Mycobacterium avium* complex 症の長期追跡調査

小橋 吉博 岡 三喜男

要旨：〔目的〕ガイドラインに沿った治療開始後長期にわたり経過観察しえた肺 MAC 症の症例を集積し、治療終了時期について検討した。〔対象と方法〕対象は1998年4月以降、1年以上ガイドラインに沿った治療ができ、その後1年以上経過観察しえた90例とした。これらの症例の背景因子、治療成績、治療終了後の臨床経過に関して検討した。〔結果〕対象90例の平均年齢は64.8歳、男性34例に対し、女性56例であった。治療成績は、菌陰性化が54例（60%）に比して、臨床的改善は35例（39%）であった。菌陰性化がみられた54例中30例は治療を中止し経過観察していたが、うち18例（60%）はその後再排菌を認めたのに対し、同じ治療を継続していた24例では10例（42%）の再排菌であった。臨床的改善がみられた35例中17例は治療を中止して経過観察していたが、うち9例（53%）はその後再排菌を認めたのに対して、同じ治療を継続していた18例では悪化は6例（33%）にとどまっていた。〔考察〕肺 MAC 症に対する治療は菌陰性化が得られても、中止後再排菌をきたす比率が高いことから、ガイドラインに沿った治療はできるかぎり長期にわたり継続するほうがよいと思われる。

キーワード：肺 MAC 症、治療ガイドライン、長期経過観察

はじめに

肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症は、肺非結核性抗酸菌症のうち70%と最も多く、発症頻度も増加してきている¹⁾。しかし、肺結核のごとく確実に有効な治療法がないため、治療には難渋することが多い。1994年にWallaceら²⁾が初めてclarithromycin (CAM)の肺MAC症に対する有用性を提唱して以降、CAM単独療法のみでなくCAMを含む併用の有用性が報告されるようになった³⁾。1997年にはAmerican Thoracic Society (ATS)⁴⁾がrifampicin (RFP), ethambutol (EB), CAMにアミノ配糖体を加えた治療を提唱して以降、日本結核病学会⁵⁾も1998年にRFP, EB, CAMにアミノ配糖体を加えた治療を提唱した。私どもも1998年以降、肺MAC症に対して原則としてガイドラインに沿った治療を施行してきており、2002年に治療成績に関する報告を行った⁶⁾。しかしながら、現時点ではいつ治療を終了したらよいかに関し

ては一定のエビデンスが得られていない。そこで、今回私どもはガイドラインに沿った治療を施行しながら、しかも長期にわたり経過観察しえた症例を集め、臨床的な検討ならびに治療終了のタイミングについても検討したので報告する。

対象と方法

対象は、1998年4月から2008年3月までの期間内に当施設ならびに関連3施設において日本結核病学会の非結核性抗酸菌症に対する診断基準⁷⁾を満たした肺MAC症の症例の中から少なくとも12カ月以上ガイドラインに沿った治療が施行でき、治療を終了したものは治療終了後少なくとも1年以上経過観察しえた90例とした。これらの症例の背景因子、治療成績、治療終了後の長期にわたる経過観察の臨床所見に関して検討した。

治療内容に関しては、①CAM 400 mgもしくは600 mg/日内服、②EB 750 mg/日内服、③RFP 450 mg/日内服、

④ SM 0.75～1.0 gを週2～3回筋肉内注射（初期の2～3カ月間）による多剤併用療法を12カ月間以上施行した。そして、12カ月以降の治療を継続するかどうかについては主治医の判断に任せた。

治療効果判定は、除菌効果、再排菌の有無、自覚症状や画像所見を含めた臨床的改善度に重点をおいて、主治医による評価をもとに行った。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。臨床的に改善が得られたかどうかの判定については、細菌学的効果とは無関係に自覚症状および画像所見で改善が得られた症例が改善ありとした。

ガイドラインに沿った治療が施行できた症例の中で菌陰性化が得られた後に再排菌をきたした症例ときたさなかった症例、臨床的改善が得られた後に悪化をきたした症例ときたさなかった症例の比較検討については student t-testを用いて、 $p < 0.05$ の場合のみ有意差ありと判定した。

結 果

対象患者90例の背景因子を Table 1 に示した。全体の平均年齢は64.8歳、男性が34例に対し、女性は56例と女性に多かった。基礎疾患は57例（63.3%）に認められ、

Table 1 Backgrounds (90 patients)

Age (years)	64.8 ± 10.5*
Gender (Male/Female)	34/56
Previous physical activity	
Bedridden	4 (4.4%)
Smoking habit	48 (53.3%)
Current smoker	25
Ex-smoker	23
Chronic alcoholism	14 (15.6%)
Underlying disease	57 (63.3%)
Respiratory disease	40 (44.4%)
Healed pulmonary tuberculosis	23
Bronchiectasis	8
Pneumoconiosis	4
Pulmonary fibrosis	3
Pulmonary emphysema	2
Non-respiratory disease	17 (18.9%)
Gastrointestinal disease	7
Endocrine disease	4
Collagen disease	3
Psychological disease	2
Hematological disease	1
Corticosteroid administration	6 (6.7%)
Previously healthy	33 (36.7%)
Prior antituberculous drugs before admission	24 (26.7%)

*Mean ± S.D.

呼吸器疾患が40例で陳旧性肺結核が23例と最も多かったのに対し、非呼吸器疾患は17例で消化器疾患が7例と最も多くみられていた。

ガイドラインに沿った治療法により、菌陰性化は全体で54例（60.0%）に得られ、CAMの投与量別の比較では400 mg/日（35例）が45.7%に対して、600 mg/日（55例）は69.4%と、600 mg/日で有意に高い菌陰性化率が得られていた。再排菌率に関しては、菌陰性化が得られた54例のうち21例（38.9%）で再排菌がみられており、CAM投与量別の比較では400 mg/日（16例）が43.7%に対して、600 mg/日（38例）は36.0%と有意差はなかったものの、600 mg/日で低い再排菌率をとっていた。臨床的改善度に関しては、主治医の判断から改善、不変、悪化、死亡の4段階に評価して Table 2 に示した。全体では、改善が35例（38.9%）、不変30例（33.3%）、悪化23例（25.6%）、死亡2例（2.2%）で、CAM投与量別の比較では改善の35例中、400 mg/日が12例（34.3%）に対して、600 mg/日は23例（41.8%）と有意差はなかったものの、600 mg/日で高率をとっていた。

12カ月以上におよぶ治療後、菌陰性化が得られた54例のうち24例（44.4%）に対しては12カ月間の治療後もガイドラインに沿った治療が1～5年間（平均25.8カ月間）継続して行われた結果、24例中14例（58.3%）では再排菌がなかったのに対して、10例（41.7%）では治療継続中にもかかわらず菌陰性化3～24カ月（平均8.6カ月）後に再排菌がみられていた。ガイドラインに沿った治療が12カ月以降行われなかった残り30例においては12例（40.0%）において再排菌がみられなかったのに対して、残り18例（60.0%）においては治療終了3～24カ月（平均7.0カ月）後に再排菌がみられていた。最終的に、菌陰性化後にも再排菌がなかった26例のうち14例にはガイドラインに沿った治療が継続されていたのに対して、残り12例は無治療のまま経過観察されていた。一方、菌陰性化後に再排菌がみられた28例のうち10例には再び同じガイドラインに沿った治療が再開されており、14例にはlevofloxacin (LVFX) や ciprofloxacin (CPFX) といったニューキノロン系抗菌薬に変更して治療継続、残り4例には外科的切除が行われていた。なお、菌陰性化が得られた54例中治療を継続した24例と治療を中止した30例の間では年齢、性別、喫煙歴、基礎疾患といった背景因子、原因菌、感染型、画像所見（病変の拡がりや空洞の有無）に関して有意差はみられなかった。

Table 3 には、菌陰性化後に再排菌をきたした28例と再排菌がみられなかった26例の臨床所見を比較検討して示した。再排菌した症例は再排菌しなかった症例に比して、性別で男性の占める比率、基礎疾患として特に呼吸器系の基礎疾患を有している比率、陰影の拡がりが大

Table 2 Clinical improvement for pulmonary MAC disease

	CAM 400 mg/day (n=35)	CAM 600 mg/day (n=55)	Total (n=90)
Improved	12 (34.3%)	23 (41.8%)	35 (38.9%)
Unchanged	12 (34.3%)	18 (32.7%)	30 (33.3%)
Worsened	10 (28.5%)	13 (23.7%)	23 (25.6%)
Death	1 (2.9%)	1 (1.8%)	2 (2.2%)

CAM: clarithromycin, MAC: *Mycobacterium avium* complex**Table 3** Clinical characteristics of patients showing the sputum relapse after sputum conversion

	Relapse (28 cases)	No relapse (26 cases)	p-value
Age (years, Mean±S.D.)	66.2±10.8	63.2±10.2	N.S.
Gender (Male/Female)	14/14	7/19	p<0.05
Smoking habit	16 (57%)	9 (35%)	N.S.
Underlying disease	20 (71%)	14 (54%)	p<0.05
Respiratory disease	14 (50%)	6 (23%)	p<0.05
Non-respiratory disease	6 (21%)	8 (31%)	N.S.
Causative microorganism			
<i>Mycobacterium avium</i>	15 (54%)	14 (54%)	N.S.
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	13 (46%)	12 (46%)	N.S.
Infections type			
Without pre-existing lung disease	14 (50%)	20 (77%)	p<0.05
With pre-existing lung disease	14 (50%)	6 (23%)	p<0.05
Radiological findings			
Extension of lesion			
1 (within one-third of unilateral lung)	12 (43%)	18 (69%)	p<0.05
2 (within unilateral lung)	14 (50%)	8 (31%)	p<0.05
3 (over unilateral lung)	2 (7%)	0 (0%)	N.S.
Other radiological findings			
Cavity	15 (54%)	6 (23%)	p<0.05
Bronchiectasis	13 (46%)	15 (58%)	N.S.

N.S.: Not significant

きい症例、空洞を有している症例において有意に多くみられていた。

次に、臨床的に改善が得られた35例中、12カ月の治療後もガイドラインに沿った治療が継続されたのは18例(51.4%)あり、このうち6例(33.3%)が12カ月間の治療が終了して4~18カ月(平均8.8カ月)後に治療継続にもかかわらず悪化していたのに対し、残り12例(66.7%)は悪化することはなかった。ガイドラインに沿った治療の継続が行われなかったのは17例(48.6%)あり、このうち9例(52.9%)が悪化を4~20カ月(平均7.4カ月)後にきたしていたのに対し、悪化しなかったのは8例(47.1%)にとどまっていた。なお、臨床的改善が得られた35例中治療を継続した18例と治療を中止した17例との間で、年齢、性別、喫煙歴、基礎疾患といった背景因子、原因菌、感染型、画像所見(病変の拡がりや空洞の有無)に関して有意差はみられなかった。

臨床的改善が得られた35例中、悪化をきたした15例

と悪化しなかった20例の臨床所見を比較してTable 4に示した。悪化した症例は悪化しなかった症例に比して、性別で男性の占める比率、基礎疾患で呼吸器疾患の占める比率、病変の拡がり大きい症例、空洞を有している症例において有意に多くみられていた。

臨床的改善度が不変もしくは悪化がみられた症例に治療終了後どう対処したかをTable 5に示した。不変であった30例(33.3%)のうち、14例はLVFXやCPFXといったニューキノロン系抗菌薬で再治療をしており、11例は無治療で経過観察、3例は他の抗結核薬に変更、2例が外科的切除を受けていた。一方、悪化した23例(25.6%)のうち、11例はニューキノロン系抗菌薬で再治療をしており、7例は無治療で経過観察、3例は他の抗結核薬に変更、2例が外科的切除を受けていた。

なお、今回の検討症例において長期にわたるCAMを含む多剤併用療法により、経過観察しえた症例においては投与中止せざるをえないような重大な副作用を呈した症例は1例もなかった。

Table 4 Clinical characteristics of patients showing the worsened clinical course after clinical improvement

	Worsened (15 cases)	Improved or unchanged (20 cases)	p-value
Age (years, Mean \pm S.D.)	65.5 \pm 10.7	61.9 \pm 10.4	N.S.
Gender (Male/Female)	8/7	5/15	p < 0.05
Smoking habit	8 (53%)	7 (35%)	N.S.
Underlying disease	10 (67)	11 (55)	N.S.
Respiratory disease	7 (47)	5 (25)	p < 0.05
Non-respiratory disease	3 (20)	6 (30)	N.S.
Causative microorganism			
<i>Mycobacterium avium</i>	8 (53)	10 (50)	N.S.
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	7 (47)	10 (50)	N.S.
Infections type			
Without pre-existing lung disease	7 (47)	15 (75)	p < 0.05
With pre-existing lung disease	8 (53)	5 (25)	p < 0.05
Radiological findings			
Extension of lesion			
1 (within one-third of unilateral lung)	6 (40)	12 (60)	N.S.
2 (within unilateral lung)	7 (47)	8 (40)	N.S.
3 (over unilateral lung)	2 (13)	0 (0)	N.S.
Other radiological findings			
Cavity	9 (60)	5 (25)	p < 0.05
Bronchiectasis	6 (40)	15 (75)	p < 0.05

N.S.: Not significant

Table 5 Clinical course after the completion of treatment for unchanged or worsened patients

Clinical effect	
Unchanged	30/90 (33.3%)
No medication	11/30 (36.7)
Combined with new quinolones (LVFX, CPF, etc)	14/30 (46.7)
Changed to other antituberculous drugs	3/30 (10.0)
Operation	2/30 (6.7)
Worsened	23/90 (25.6)
No medication	7/23 (30.4)
Combined with new quinolones (LVFX, CPF, etc)	11/23 (47.8)
Changed to other antituberculous drugs	3/23 (13.0)
Operation	2/23 (8.7)

考 察

ATSや日本結核病学会によって提唱された肺 MAC 症に対する治療のガイドラインに従って前向き研究をした報告は少ない³⁾⁷⁾。Wallace ら³⁾は AIDS を伴わない肺 MAC 症 39 例に対して、2 年間ガイドラインに沿った治療を施行したところ菌陰性化率は 92% と比較的良好的な結果が得られていた。Tanaka ら⁷⁾も同様な治療を施行しているが菌陰性化率は 72% と Wallace らに比して低率になっており、今回の検討では 60% とさらに低率になっていた。こうした違いをきたした理由としては、①治療開始時における肺 MAC 症の重症度、②CAM の投与量の違い、などがあげられる。肺 MAC 症による肺病変の拡がりに関しては、今回の検討症例においても約半数の症例が片

側肺の 3 分の 1 以上にみられていたのに対して（今回本文には記載していない）、Wallace らの報告³⁾には記載されていない。CAM の投与量に関しては、Wallace らの報告³⁾では 1000 mg/日（15～20 mg/kg/日）と大量に投与されていたのに対して、Tanaka ら⁷⁾は 10 mg/kg/日、今回の検討でもほぼ同じ投与量でかなり少ないと思われる。実際、ATS のガイドライン⁴⁾においても CAM のみは肺 MAC 症に対して有用であるというエビデンスが唱えられていることから CAM の投与量は治療効果に大きな影響を及ぼすと思われる⁴⁾。

治療効果判定の評価法に関しては、多くの報告が細菌学的効果のみを指標としているが、今回の検討では MAC の除菌効果のみでなく、対象患者の自覚症状（持続する咳、発熱、血痰や咯血、体重減少）もしくは画像

所見（病変の拡がり）といった臨床所見にも重点をおいて評価した（主治医の主観的評価が入ってくる可能性も否めない）。その結果、臨床的にも改善が得られたと思われる比率は39%と菌陰性化率（60%）に比して有意に低率であった。この違いをきたす理由としては、①治療の途中では菌陰性化がみられていても、最終的には再排菌をきたしている症例が多数あること、②治療中に喀痰が喀出できなくなった症例も菌陰性化と評価している点、などがあげられる。

今回の検討では、さらに治療をいつ中止したらよいかという点に関しても考察するために前向きに治療終了1～5年間の長期にわたって経過観察した。その結果、菌陰性化が得られた54例（60%）の症例のうち、1～5年間（平均25.8カ月間）にわたり、ガイドラインに沿った治療を継続していると42%の再発率に対して、治療を12カ月程度でいったん中止してしまうと60%と高い比率で再排菌が認められた。そして、これらの症例の臨床的特徴は呼吸器系基礎疾患を有する男性に多く、陰影上空洞を有し、病変の拡がりも大きい症例に多くみられていた。この点は、臨床的改善度についても同様な傾向がみられ、臨床的改善が得られた35例（39%）の症例のうち、ガイドラインに沿った治療を継続していると33%にしか悪化した症例がなかったのに対して、治療を12カ月程度でいったん中止してしまうと53%の症例において悪化が認められていた。そして、これらの症例の臨床的特徴は菌陰性化と同様に基礎疾患に呼吸器疾患を有する男性に多く、陰影上空洞を有し、病変の拡がりも大きい症例に多くみられていた。ATSのガイドライン⁴⁾では、菌陰性化後24カ月間の治療継続、日本結核病学会のガイドライン⁵⁾では、菌陰性化後12カ月間の治療継続が推奨されている。しかし、こうしたガイドラインに沿って前向きに長期間治療し、その後も長期間に及ぶ経過観察をしえた報告は私どもが文献検索しえたかぎりみられなかった。今回の検討からMACの菌陰性化もしくは臨床的な改善が得られても、重大な副作用がみられなにかぎり、治療は中止せずそのまま継続したほうが長期的予後からは良好と考えられる。しかし、もし治療を中

止したことにより、再排菌もしくは臨床的に悪化をきたした場合には、同じガイドラインに沿った治療を再開するかもしれない。また、MACの一部に対して感受性のあるといわれているニューキノロン系抗菌薬を併用していかざるをえない症例が大半を占めていたが、これらにより改善していく症例は少数にすぎなかった。

最後に、今回の検討結果から画像上空洞を有し、呼吸器系基礎疾患を有する男性例では、内科的治療によりいったん菌陰性化もしくは臨床的改善が得られたとしても、その後再排菌もしくは臨床的悪化に転じる症例が多いことから、今回の検討では少数例にしか施行していなかったが病変が限局されていれば可能な限り外科的治療も考慮に入れるほうが良いと思われた。

（共同研究者：杉生忠昭，清水大樹，大藤 貴，大植祥弘，矢木真一，毛利圭二，尾長谷靖，宮下修行）

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) 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.
- 4) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997；156：S1-S25.
- 5) 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。結核。2003；78：569-572.
- 6) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：非定型抗酸菌症の治療に関する見解。結核。1998；73：599-605.
- 7) 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.

Original Article

LONG-TERM OBSERVATION OF PULMONARY *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX DISEASE TREATED WITH CHEMOTHERAPY FOLLOWING THE GUIDELINES FOR TREATMENT

Yoshihiro KOBASHI and Mikio OKA

Abstract [Objective] We performed a long-term retrospective investigation of pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease treated with combined chemotherapy following the ATS guideline or the Japanese Society for Tuberculosis guideline. We also studied when to terminate the combined chemotherapy.

[Materials and methods] The subjects of this study consisted of 90 patients who underwent combined chemotherapy according to these guidelines for minimum one-year period and followed up for at least one year since April, 1998.

[Results] The mean patients' age was 64.8 years old and the gender distribution consisted of 34 males and 56 females. While the sputum negative conversion was observed in 54 of 90 patients (60%), clinical improvement was recognized in 35 patients (39%) following combined chemotherapy administered according to the guidelines. Out of 54 patients with sputum conversion, 30 cases were followed up after the discontinuation of treatment, and sputum relapse later was seen in 18 patients. Out of 24 patients who continued the same treatment, sputum relapse was seen in 10 patients. Out of 35 patients with clinical improvement, 17 cases have been

followed up after the discontinuation of treatment, clinical worsening was later recognized in 9 patients. Out of 18 patients who continued the same treatment, clinical worsening was recognized in 6 patients.

[Conclusions] As the probability of sputum relapse after discontinuation of treatment was high even among patients whose sputum converted to negative by combined treatment according to the guidelines, we think that it is better to continue treatment according to the guidelines as long as possible.

Key words: Pulmonary MAC disease, Treatment guideline, Long-term follow-up

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

Correspondence to: Yoshihiro Kobashi, Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki-shi, Okayama 701-0192 Japan. (E-mail: yoshihiro@med.kawasaki-m.ac.jp)