

肺 *Mycobacterium avium* complex 症治療における副作用の検討

¹市木 拓 ²渡邊 彰 ²植田 聖也 ²佐藤 千賀
²阿部 聖裕

要旨：〔目的〕肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症治療の副作用は標準治療の障害となるが、それに関する報告はきわめて少ない。肺MAC症治療における副作用の現状について検討した。〔対象〕2001年1月～2009年12月の間、当院を受診した肺MAC症例のうち、RFP, EB, CAMによる治療を1年以上行った患者および副作用のため何らかの対応を要した患者、計74例について後ろ向きに検討した。〔結果〕治療の中止・変更を要する副作用がみられた症例は22例、副作用がなかった症例は52例で副作用出現率は29.7%であった。その内訳は、視力障害9例、肝機能障害2例、皮疹5例、発熱5例などであった。そのうち大部分の症例は、治療中止や薬剤変更などのため、標準治療から逸脱していた。〔考察〕EBによる視力障害が最も多くみられ、その場合は使用を中止せざるをえず、標準治療継続を困難にする副作用であった。また、その他の薬剤の副作用においても、使用を中止した場合の代替薬がなく、標準治療ができない場合の対策は今後検討すべき課題である。

キーワード：肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症、副作用、エタンブトール (EB)、視力障害

1. はじめに

肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の治療における副作用については、呼吸器内科医にとっては、結核治療の経験からある程度想定可能であるが、結核治療とは薬剤の組み合わせが異なり、また、治療がより長期にわたることが多いため、結核治療とは別個に副作用についての検証が必要である。しかし、その報告は少ない。肺MAC症治療における副作用を明らかにするために、当院における肺MAC症治療症例にみられた副作用の状況について検討した。

2. 対象と方法

2001年1月から2009年12月の間、当院を受診した肺MAC症例のうち、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB)、クラリスロマイシン (CAM) による治療を1年以上実施された症例、および副作用のため何らかの対策が必要であった症例を対象とした。なお、転院、来

院中断などのため経過観察できなかった症例を除外した結果、最終的に対象となった症例は74例（男性21例、女性53例、年齢44～88歳、平均年齢66.9±11.2歳）であった。薬剤の副作用発生に影響する可能性がある既存の肝機能障害は、C型慢性肝炎を有する1例にみられた。血清Cr値は、1.7 mg/dlを呈した1例を除いたすべての症例で1.0 mg/dl以下であった。これらの症例の副作用について、その種類、頻度、発生時期をretrospectiveに検討した。

3. 結果

治療の変更、中止など何らかの対策を要した副作用がみられた症例は74例中22例（29.7%）、23件あった。副作用別の症例数と副作用内に占める割合（Fig. 1）は、視力障害が9例、39.1%と最多であった。9例とも視力低下の自覚があり、うち8例は眼科受診の結果、フリッカー値の低下などEBによる視力障害の可能性を指摘されていた。次いで、皮疹5例、発熱5例などのアレルギー

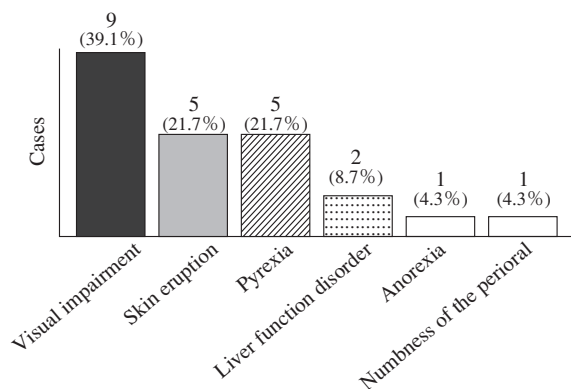


Fig. 1 Types of adverse drug reactions: Number of patients with each reaction and the incidence

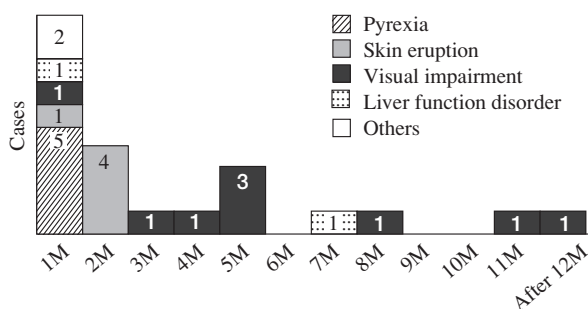


Fig. 2 Time of onset of an adverse drug reaction

一症状が多く、各21.7%であった。肝機能障害は2例、8.7%においてみられ、うち1例はC型慢性肝炎が本症治療前から存在していた症例であった。食欲不振は1例、4.3%であった。

副作用の出現時期 (Fig. 2) は、発熱、皮疹、食欲不振などが治療開始2カ月以内の時期にみられていたが、視力障害は全治療期間を通じて起こっていた。肝機能障害は1例では1カ月以内に起こっていたが、C型慢性肝炎合併例では7カ月の時点で副作用の可能性を考えられ投薬を中止されていた。

副作用出現後の治療 (Fig. 3) としては、副作用を契機に治療を中止された症例が8例、原因薬剤のみ中止された症例が9例、原因薬剤を変更された症例が3例、減感作後投与再開された症例が1例、CAM単剤治療となった症例が1例であった。減感作後投与再開された症例を除いた21例が標準治療から逸脱していた。

4. 考 察

日本結核学会非結核性抗酸菌症対策委員会、日本呼吸器学会感染症・結核学術部会による肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂¹⁾では、肺非結核性抗酸菌症、特に肺MAC症の化学療法は、RFP、EB、CAMの3剤による多剤併用が基本とされている。その

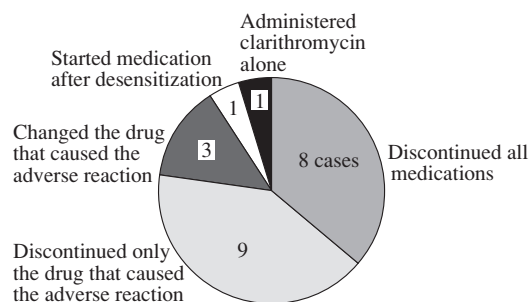


Fig. 3 Treatment administered after the onset of an adverse drug reaction

見解のなかでは新たに標準化学療法における副作用の項目を設け、2008年暫定版に比べてより詳細に副作用について記載されている。しかし、RFP、EB、CAM併用療法時の各副作用の発生頻度などの詳細に関しては触れられていない。

決められた期間をほぼ必ず薬剤服用する肺結核症と違って、様々な事情で服薬が短期間で終了する場合や、途中で経過観察が中断することがある本症では副作用の正確な発生頻度の算出は困難である。今回の検討では、およそその発生頻度を知るために、本症の治療期間として最低必要とされる1年間以上の治療をした症例と同期間内にみられた副作用出現症例を母数として計算した。その結果、治療の中止、変更など、何らかの対策を要した副作用の出現例は29.7%であった。本症の治療を結核の治療と比較してみると、これは山本らが報告²⁾した861例の結核治療の検討における副作用の頻度28.7%とほぼ同様であった。しかし、結核治療時の副作用の内訳では、肝機能障害が多く、視力障害は少数であり²⁾、この傾向は当院の過去の検討でも同様³⁾であった。それに対し、今回検討した肺MAC症治療例では、肝機能障害は副作用のうちの8.7%とむしろ少数で、逆に視力障害が39.1%と最多であった。RFPは薬剤代謝酵素を誘導しINHの代謝物を増加させ肝毒性のリスクを高める²⁾とされ、その両者を併用する結核治療では肝機能障害が多くみられているが、肺MAC症の治療ではINHを使用しないため肝機能障害の発生が少なかったと考えられる。しかし、化学療法の内容は若干異なるが、Kobashi⁴⁾らはRFP、EB、CAMにストレプトマイシンを加えた4剤併用の化学療法を施行した65例中16例 (24.6%) に副作用があったとし、その中では肝障害は最多の5例にみられていることから、注意すべき副作用であることは間違いない。

視力障害に関しては、EBによることが古くから知られており、その発生頻度については1~13%程度の報告があるが、3%前後とする報告が多い⁵⁾。MAC症治療におけるEBの視力障害については、Griffithら⁶⁾はEBを毎

日服用（最初2カ月25 mg/kg, 以後15 mg/kg）した139人中8人（6%）に視力障害がみられたとしている。副作用対策としては、EB投与量を減らすことにより、視神経症の発症率が低下したとの報告⁷⁾がある。先のGriffithらの報告⁶⁾ではEBを間歇的に服用（週3回25 mg/kg）した90人では副作用がみられなかったとしていることもそれと関連しているのかもしれない。しかし、一方で適正量のEB服用者の2.6%に視神経症が発生しているとの報告⁸⁾もあり、私たちの症例でもEB投与量は500～750 mg/日の範囲内で、過量投与と考えられた症例はなかった。さらに、総投与量、投与期間と発生頻度との関連は不明とする報告⁸⁾⁹⁾もあり、その発症を予防することは困難と思われた。結核治療に比べて視力障害の発生頻度が高い理由として、EBの使用期間が結核治療では短期間になってきているのに対して、肺MAC症では長期の治療が必要とされることも無関係ではないと思われる。それに加えて、肺結核症は感染症であるためにEB使用時期の多くを隔離された結核病棟で過ごし、その副作用チェック方法としては視力検査が主体となり、眼科受診の機会は少ないと思われる。一方、肺MAC症治療の主体は外来治療であり、当院では、副作用チェックの目的でEB使用中の眼科受診を極力勧めている。そのため、限界フリッカー値の低下などにより視神経症の発症が早期にとらえられたことも一因と考えられる。今回の検討でも、視力障害を発症した9例中8例は眼科受診の結果、EBによる視力障害を指摘されていた。

なお、肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解¹⁾のなかで多い副作用としてあげられている味覚障害、胃腸障害に関しては、Fieldら¹⁰⁾がCAM使用例で高率に同症状がみられたことを報告している。今回の検討では、薬剤の変更・中止を要するほどのものは食欲不振がみられた1例のみであった。その他、治療に影響するような白血球減少や血小板減少はみられなかったが、発生すれば重症化することもありえるので注意は必要である。

肺MAC症治療の副作用の発生時期からすると、治療初期2カ月間は肝機能障害や発熱、皮疹などのアレルギー症状に注意し、経過全般を通じては視神経障害の発症に注意する必要があると考えられる。とはいえ、肝機能障害など重篤な合併症は少ないため、定期的眼科受診により視力障害に早期に気づき、それを不可逆的な障害にしなければ、副作用を恐れるあまり本症の治療について消極になる必要はなく、高齢者に対しても使用困難とはいえなかった。しかし、副作用が発生した症例では、その多くが標準治療から逸脱しており、特にEBによる

視力障害は、減感作等の方法も使用できないため、その使用を中止せざるをえなかった。また、本症は進行が緩やかで高齢者も少なくないことから、副作用が発生すれば治療者、被治療者双方ともに今後の治療に消極的になり、それを契機に治療を中止する例も多かった。肺MAC症治療に使用可能な薬剤はきわめて限られており、その代替薬がないことは今後解決すべき問題の一つである。

5. 結 論

肺MAC症の治療の副作用として、EBによる視力障害が最も多くみられ、全治療経過を通じて注意する必要がある。また、副作用が発生した多くの症例は標準治療から逸脱しており、その対策は今後解決すべき課題である。

文 献

- 1) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂. 結核. 2012; 87: 83–86.
- 2) 山本吉章, 長谷川洋一, 小川賢二: 抗結核薬の副作用発生と危険因子に関する後ろ向きコホート研究. 結核. 2011; 86: 499–507.
- 3) 渡邊 彰, 阿部聖裕, 佐藤千賀, 他: 結核標準治療における副作用と在院日数に与える影響. 結核. 2008; 83: 350.
- 4) Kobashi Y, Matsushima T: The Microbiological and Clinical Effects of Combined Therapy according to Guidelines on the Treatment of Pulmonary *Mycobacterium avium* Complex Disease in Japan—Including a Follow-Up Study. Respiration. 2007; 74: 394–400.
- 5) 永井崇之: 知っておきたい抗結核薬の基礎知識. 診断と治療. 2007; 95: 1966–1972.
- 6) Griffith DE, Brown BA, Shepherd S, et al.: Ethambutol Ocular Toxicity in Treatment Regimens for *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 250–253.
- 7) 竹下佳利, 井上美奈香: エタンブトール投与量と視神経症の発症率. 臨眼. 2003; 57: 687–690.
- 8) 金嶋良憲, 伊藤 正, 朝見知恵, 他: エタンブトール視神経症の診断基準. あたらしい眼科. 2005; 22: 1439–1442.
- 9) 中尾雄三: 視路障害をきたす全身薬. あたらしい眼科. 2008; 25: 455–460.
- 10) Field SK, Cowie RL: Treatment of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex Lung Disease with a Macrolide, Ethambutol, and Clofazimine. Chest. 2003; 124: 1482–1486.

Original Article

A STUDY OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN THE TREATMENT OF
PULMONARY *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX DISEASE

¹Hiraku ICHIKI, ²Akira WATANABE, ²Seiya UEDA, ²Chika SATO,
and ²Masahiro ABE

Abstract [Objectives] Adverse drug reactions interfere with the standard treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease; however, few studies have investigated this issue. We studied adverse drug reactions in the treatment of pulmonary MAC disease.

[Subjects] We retrospectively examined 74 patients who underwent treatment for pulmonary MAC disease in our hospital between January 2001 and December 2009. These patients had received treatment with rifampicin, ethambutol (EB), and clarithromycin. We analyzed the adverse drug reactions seen in these patients.

[Results] Twenty-two patients developed one or more adverse drug reactions that led to treatment discontinuation or change in medication, whereas 52 patients did not experience any adverse reactions. The incidence rate of adverse reactions was 29.7%. The adverse drug reactions included visual impairment in 9 patients, liver function disorder in 2, skin eruption in 5, and fever in 5. In most of the cases, the standard treatment could not be continued.

[Discussion] Visual impairment associated with EB was

the most common adverse drug reaction, and it led to the discontinuation of EB, and thus the standard treatment. Additionally, in case of other adverse drug reactions, it was difficult to find appropriate replacements for the causative drugs. Further investigations are required to establish a standard policy for the management of adverse drug reactions that can lead to the discontinuation of chemotherapy.

Key words : Pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease, Adverse drug reaction, Ethambutol (EB), Visual impairment

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization (NHO) Ehime National Hospital

Correspondence to: Hiraku Ichiki, Department of Internal Medicine, NHO Ehime National Hospital, 366 Yokogawara, Toon-shi, Ehime 791-0281 Japan.
(E-mail: hiraich@ehime-nh.go.jp)