

肺 *Mycobacterium avium* complex 症に対する シタフロキサシン使用例の検討

八木 光昭 中川 拓 林 悠太 山田 憲隆
垂水 修 福井 保太 小川 賢二

要旨：〔目的〕肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症に対するシタフロキサシン (STFX) 使用症例の使用実態を調査し、効果と安全性について検証した。〔対象と方法〕2012年9月から2016年4月までの間に、肺 MAC 症に対して STFX を新たに開始した89例を対象とし、STFX を開始した理由、標準治療薬の代替薬として使用した症例の転帰、難治例に対する STFX 上乗せ効果、STFX の有害事象について後方視的に検討した。〔結果〕STFX の使用理由は標準治療薬の代替薬としての使用が54例 (61%) と最も多かった。代替薬として使用し、フォローアップ可能であった46例のうち、21例で STFX を終了できていた。難治例に対しては、菌陰性化を達成できた症例はなかったが症状改善を4例、画像改善を3例に認めた。STFX の有害事象は89例中50例 (56%) に見られ、下痢が最も多かった (22%)。有害事象により中止した症例は23例だった。〔結論〕肺 MAC 症に対する STFX は代替薬や難治例へのの上乗せ薬として一定の効果を示したが、効果に限界があり、有害事象も多く見られた。
キーワード：肺 *Mycobacterium avium* complex 症, シタフロキサシン, 代替薬, 難治例, 有害事象

背景

肺 *Mycobacterium avium* complex 症 (肺 MAC 症) は難治性の慢性感染症であり、近年罹患率が急速に増加している¹⁾。肺 MAC 症に対してはリファンピシン (RFP), エタンプトール (EB), クラリスロマイシン (CAM) を基本とし、必要に応じてアミノグリコシドを加える多剤併用化学療法が米国や英国のガイドラインで推奨された標準治療であり²⁾³⁾、日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会と日本呼吸器学会感染症・結核学術部会が発表した「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」でも推奨されている⁴⁾。しかしながら、上記治療だけでは効果が乏しい症例や、有害事象でいずれかの薬剤が使用できない症例もしばしば経験する。ニューキノロン系抗菌薬のシタフロキサシン (STFX) は *in vitro* で MAC に対して抗菌活性を有し、実験的マウス MAC 感染症に対する治療効果も報告されており⁵⁾、上記のような症例に対して臨床応用されている。ただし、現時点

では実臨床での STFX 使用症例に関するまとまった報告はほとんどない。そこで、当院における肺 MAC 症に対する STFX 使用症例の使用実態を調査し、肺 MAC 症治療における STFX の効果と安全性について検証することを目的として本研究を行った。

研究対象・方法

2012年9月から2016年4月までの間に、当院にて肺非結核性抗酸菌症に対して STFX を処方開始した症例118例のうち、菌種が MAC 以外の症例15例、他院よりすでに処方されており当院紹介後も継続処方となった症例14例を除外した89例を対象とした。

電子カルテより年齢、性別、BMI、菌種、罹病期間、画像分類、STFX の開始理由、投与期間、治療転帰、有害事象を収集した。画像分類は線維空洞型 (Fibrocavitary type: FC型)、空洞のない結節・気管支拡張型 (Non-cavitary nodular bronchiectatic type: Non-cavitary NB型)、空洞を伴う結節・気管支拡張型 (Cavitary NB型) に分類した⁶⁾。

本研究は当院の倫理委員会により承認を受けた (IRB No.29-11)。なお、後方視的な研究であり、患者からの同意は不要とした。

以下①から④の項目について検討を行った。

検討①：STFXを開始した理由について

STFXの開始理由については標準治療の代替薬、標準治療で持続排菌、標準治療で画像悪化、重症例、再発例、CAM高度耐性、その他に分類した。

検討②：標準治療薬の代替薬として使用した症例の転帰

有害事象などで使用できなかった標準治療薬の代替薬として使用した症例の2017年3月31日時点での治療転帰を収集した (治療期間の平均525.6日、範囲：9～1507日)。

検討③：難治例に対するSTFX上乗せ効果

難治例を、「標準治療を半年以上行っても持続排菌または画像悪化を認めた症例」と定義し、STFXを4週以上投与できた症例について、投与半年後の治療効果を評価した。治療効果は、排菌状況 (培養陽性例では3回連続で喀痰培養陰性確認を菌陰性化と定義した)、画像の変化、症状の変化について評価した。画像の変化や症状の変化については、2人の呼吸器専門医によりそれぞれ評価を行い、改善、不変、悪化のいずれかで評価した。一致しなかった場合については議論にて決定した⁷⁾。

検討④：STFXの有害事象

有害事象について全例で調査を行った。有害事象のGradeに関してはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0に準じて評価した。

結 果

89例の年齢中央値は66歳、女性が72例 (80.9%)、BMIの中央値が17.7 kg/m²であった。菌種は *M. avium* 65例、*M. intracellulare* 22例、MACと同定されたのが2例だった。画像分類はFC型が18例、空洞のないNB型が52例

で、空洞を伴うNB型は19例認めた (Table 1)。

検討①：STFXを開始した理由について

STFXを開始した理由としては、標準治療薬の代替薬としての使用が54例 (61%) と最も多く、次いで標準治療で悪化した症例への上乗せが21例だった (うち、持続排菌が13例、画像悪化が8例) (Table 2)。

検討②：標準治療薬の代替薬として使用した症例の転帰

標準治療薬の代替薬としてSTFXを使用した54例のうち、フォローアップ可能であった46例の転帰としては、治療継続中が9例、投与終了となったのが21例 (肺MAC症治療終了が19例、標準治療が可能となったのが1例、病状安定で標準治療薬2剤治療となったのが1例)、投与中止となったのが16例 (有害事象による中止が10例、肺MAC症治療中止が2例、アドヒアランス不良が2例、全身状態不良が1例、効果なく中止が1例) だった (Fig.)。

検討③：難治例に対するSTFX上乗せ効果

難治例に対してSTFXを上乗せした19例のうち、4週以上投与され、投与半年後の評価が可能であった15例 (3例は有害事象にて4週未満で中止、1例は半年以内に追加治療) について検討した。15例におけるSTFX追加理由の内訳としては持続排菌が10例、画像悪化が5例だった。半年後に菌陰性化を達成できた症例はなかった (n=10)。画像変化は改善3例、不変10例、悪化2例だった。症状変化は改善4例、不変11例だった。画像改善3例はいずれもSTFX開始理由が画像悪化による症例で、症状改善4例はいずれもSTFX開始理由が持続排菌による症例だった (Table 3)。

検討④：STFXの有害事象

STFXの有害事象は89例中50例 (56%) に68件見られた。STFXの有害事象をTable 4に示す。最も多く見られた有害事象は下痢20件で、次いで肝障害13件、皮疹7件、耐糖能異常6件、食欲不振5件だった。使用開始から有害事象出現までの期間の中央値は52.5日 (1～1448日) だった。投与開始後90日以降の有害事象は23件 (34%) あった。

68件中Grade 2以下が63件と、ほとんどの有害事象が

Table 1 Baseline characteristics

Variable	
Age, years	66 (22-85)
Gender, female	72 (80.9%)
Body mass index, kg/m ² (n=44)	17.7 [11.7-26.0]
Smoking history (never/ex-/current) (n=70)	53/16/1
Etiologic organism	
<i>Mycobacterium avium</i>	65 (73%)
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	22 (25%)
MAC	2 (2%)
Radiological findings	
Fibrocavitary form	18 (20%)
Non-cavitary nodular bronchiectatic form	52 (59%)
Cavitary nodular bronchiectatic form	19 (21%)

Data are presented as median [range] or numbers (%), n=89
MAC: *Mycobacterium avium* complex

Table 2 Reason for prescribing sitafloxacin

Reason	
Alternative medicine for standard therapy drugs	54 (61%)
Sustained positive sputum culture	13 (15%)
Radiological deterioration	8 (9%)
Severe disease	4 (4%)
Recurrence case	2 (2%)
Macrolide resistance	2 (2%)
Others	6 (7%)

Data show number of patients (percent), n=89

軽症であったが、有害事象により STFX 中止に至った症例は 23 例 (26%) だった。

考 察

今回、われわれは当院における肺 MAC 症に対する STFX の使用実態と効果、安全性について調査した。使用理由は標準治療薬の代替薬としての使用が最も多く、そのうち約半数が代替薬としての役目を果たしていた。難治例については、菌陰性化は達成できなかったが症状や画像の改善が得られた症例を認めた。有害事象は半数以上の症例で認め、そのほとんどが軽症だったが有害事象による中止が比較的多かった。

肺 MAC 症の治療の基本は多剤併用化学療法であり、さらにガイドラインに示されている治療期間も菌陰性化後 1 年と長期にわたるため、治療薬による有害事象もし

ばしば経験する。初回肺 MAC 症治療において治療の変更や中止を要する副作用が 29.7% に認められたと報告されており⁸⁾、有害事象により標準治療薬が使用できずに治療中断してしまうことも少なくない。また、標準治療の菌陰性化率は 41~81%^{9)~11)6)}と報告されており、菌陰性化が得られない難治例も多く存在する。そのような場合に使用する抗菌薬の選択肢として MAC に抗菌活性を有するニューキノロン系抗菌薬があり、この中で STFX が *in vitro* や実験的マウスにおける実験において優れた抗菌活性が確認されている⁵⁾¹²⁾。実際、本検討でも STFX の使用理由としては代替薬や難治例に対する上乗せが 8 割以上を占めていた。

代替薬としての使用についてはこれまで報告はなく、本検討において代替薬として使用した症例の約半数が治療終了することができており、また肺 MAC 症が悪化し

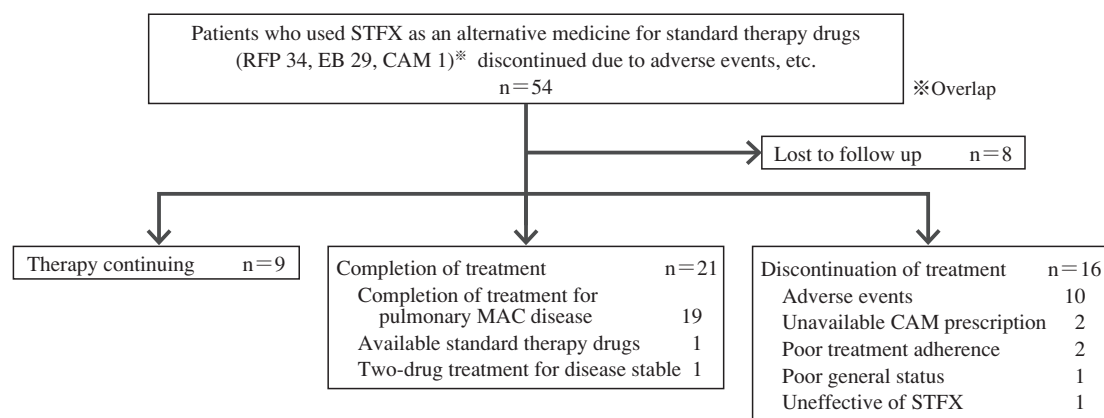


Fig. Treatment outcome of patients prescribed sitafloxacin as an alternative to one of standard therapy drugs. STFX: sitafloxacin, RFP: rifampicin, EB: ethambutol, CAM: clarithromycin

Table 3 Treatment effect after prescribing sitafloxacin for 6 months for refractory cases

No	Age	Gender	Etiologic organism	Reason for prescribing STFX	Sputum culture status at the start of STFX	Radiological findings	Symptoms at the start of STFX	Treatment effect		
								Sputum culture	Radiological findings	Symptoms
1	43	F	<i>M. avium</i>	S	Positive	Cavitary NB	Cough, sputum	S	U	I
2	47	F	<i>M. avium</i>	S	Positive	Cavitary NB	Never	S	U	U
3	49	F	<i>M. avium</i>	S	Positive	Non-cavitary NB	Hemoptysis	S	W	U
4	54	M	<i>M. avium</i>	S	Positive	Non-cavitary NB	Sputum	S	U	I
5	63	F	<i>M. avium</i>	S	Positive	Non-cavitary NB	Sputum	S	U	U
6	64	F	<i>M. avium</i>	S	Positive	FC	Slight fever, cough, sputum	S	U	U
7	65	F	<i>M. intracellulare</i>	S	Positive	Non-cavitary NB	Cough, sputum	S	U	I
8	67	F	<i>M. avium</i>	S	Positive	Cavitary NB	Sputum	S	U	I
9	72	F	<i>M. avium</i>	S	Positive	FC	Sputum	S	W	U
10	80	F	<i>M. avium</i>	S	Positive	Non-cavitary NB	Sputum	S	U	U
11	54	F	<i>M. avium</i>	R	NA	Cavitary NB	Never	NA	U	U
12	59	F	<i>M. intracellulare</i>	R	Negative	FC	Slight fever	Negative	I	U
13	61	F	<i>M. avium</i>	R	Negative	Non-cavitary NB	Never	Negative	I	U
14	67	F	<i>M. avium</i>	R	NA	Non-cavitary NB	Cough	NA	U	U
15	72	F	<i>M. avium</i>	R	NA	Non-cavitary NB	Never	NA	I	U

F: Female, M: Male, S: Sustained positive sputum culture, R: Radiological deterioration, NA: not available, NB: Nodular bronchiectatic form, FC: fibrocavitary form, U: unchanged, I: improved, W: worse

Table 4 Adverse events observed during sitafloxacin administration

	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Any	50 (56%)	4 (4%)	1 (1%)
Diarrhea	20 (22%)	0	0
Elevation of liver enzymes	13 (15%)	1 (1%)	0
Rash	8 (9%)	1 (1%)	0
Impaired glucose tolerance	6 (7%)	0	0
Decreased appetite	5 (6%)	2 (2%)	0
Dysgeusia	2 (2%)	0	0
Leukopenia	2 (2%)	0	0
Blood bilirubin increased	2 (2%)	0	0
Vertigo	2 (2%)	0	0
Thrombocytopenia	1 (1%)	0	1 (1%)
Stomatitis	1 (1%)	0	0
Fatigue	1 (1%)	0	0
Abdominal pain	1 (1%)	0	0
Hyponatremia	1 (1%)	0	0
Headache	1 (1%)	0	0
Joint swelling	1 (1%)	0	0
Itching	1 (1%)	0	0

Data show number of patients (percent), n=89

Grade of adverse event was evaluated according to CTCAE, version 4.0.

たという症例もなかったことから、STFXは代替薬として肺MAC症治療に対して一定の効果をもたらしたと思われる。ただし、今回の検討は有害事象により被疑薬中止のみで治療継続した場合と比較した結果ではないため、その解釈には注意が必要と考える。

難治性肺MAC症に対するキノロン系抗菌薬の上乗せ効果については、6カ月以上の標準治療で排菌が陰性化しなかった肺MAC症に対してモキシフロキサシン(MFLX)を追加投与した後ろ向き検討で、41例中12例(29%)で菌陰性化が達成されたと報告されている¹³⁾。MFLXとSTFXはMACに対する抗菌活性がほぼ同等であるとされている。また、1年以上の標準治療で排菌が陰性化しないまたは再発性の肺MAC症にSTFXを4週以上追加投与した後ろ向き検討では、18例中10例(56%)で画像の改善、8例(44%)で6カ月後の菌陰性化が達成されたと報告されている⁷⁾。さらに、STFXよりも抗菌活性が劣るとされるガチフロキサシン(GFLX)の検討では、CAMと同等の治療成績が得られたという報告もある¹⁴⁾。今回の検討では難治例に対してSTFXを上乗せしたところ、画像や症状の改善が見られた症例があり、STFXは難治例に対する上乗せ薬として一定の効果をもつ可能性が考えられた。その一方で、STFX投与開始時培養陽性例では菌陰性化を達成できた症例はなかったことから、STFXの効果には限界があるということも知っておく必要があると考えられる。どのような症例に対して効果があるかに関しては今後検討が必要である。

今回、STFXによる有害事象は56.2%と多く見られた。STFX市販後の使用成績調査では、対象疾患は様々ではあるが副作用発現率は2.11%から4.44%で、主な副作用

としては下痢や肝機能障害が挙げられている¹⁵⁾¹⁶⁾。肺MAC症でSTFXを使用する場合には他の抗菌薬と併用して使用するため、これらの報告よりも有害事象が多く見られたと考えられる。また、使用成績調査でのSTFX投与日数は平均7~8日と短期間であり、長期投与についての安全性はよくわかっていない。実際、本研究でも投与開始3カ月以上経過してからの有害事象が68件中21件と約3割を占めており、数カ月経過して有害事象が見られなかった場合でも継続して有害事象の出現に注意が必要であると考えられる。

本研究の限界点としては、単施設、後ろ向きの観察研究であることが挙げられ、STFXの肺MAC症に対する真の効果を証明するには前向きと比較試験が必要である。2点目としては、キノロン薬の長期使用による一般細菌の耐性化についての評価ができなかったことが挙げられる。肺MAC症では黄色ブドウ球菌や緑膿菌の合併が見られるといわれており¹⁷⁾、STFX長期使用によるこれらの菌のキノロン耐性が懸念されるが、それに関しては本研究では調査できなかった。3点目としては、難治例の定義に画像の悪化のみも加えたことが挙げられる。症状、血液検査、典型的な画像所見などから総合的に肺MAC症の画像悪化と判断したが、先に述べたように、肺MAC症では一般細菌による二次感染も見られるため、画像の悪化が本当に肺MAC症の悪化であったかどうかはわからず、細菌感染による画像悪化に対してSTFXの効果が見られた可能性も否定できない。

結論として、肺MAC症に対するSTFXは標準治療薬の代替薬や難治例の上乗せ薬として一定の効果を示したが、効果には限界があり、長期投与による有害事象も見

られた。投与中は有害事象のモニタリングを行い、定期的に治療効果を評価し、漫然と投与することを避けることが重要であると考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan (1). *Emerg Infect Dis.* 2016 ; 22 : 1116-1117.
- 2) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ; 175 : 367-416.
- 3) Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al.: British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017 ; 72 : ii1-ii64.
- 4) 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.
- 5) Sano C, Tatano Y, Shimizu T, et al.: Comparative *in vitro* and *in vivo* antimicrobial activities of sitafloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin against *Mycobacterium avium*. *Int J Antimicrob Agents* 2011 ; 37 : 296-301.
- 6) Koh WJ, Moon SM, Kim SY, et al.: Outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease based on clinical phenotype. *Eur Respir J.* 2017 ; 50. pii : 1602503.
- 7) Fujita K, Fujita M, Ito Y, et al.: Preliminary Evaluation of a Sitaflaxacin-Containing Regimen for Relapsed or Refractory Pulmonary *Mycobacterium avium* Complex Disease. *Open Forum Infect Dis.* 2016 ; 3 : ofw147
- 8) 市木 拓, 渡邊 彰, 植田聖也, 他：肺*Mycobacterium avium* complex症治療における副作用の検討. *結核.* 2012 ; 87 : 487-490.
- 9) Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al.: Azithromycin-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis.* 2001 ; 32 : 1547-1553.
- 10) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M: A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med.* 2007 ; 101 : 130-138.
- 11) Koh WJ, Jeong BH, Jeon K, et al.: Clinical significance of the differentiation between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* in *M. avium* complex lung disease. *Chest.* 2012 ; 142 : 1482-1488.
- 12) Fujita M, Matsumoto T, Hirano R, et al.: Measurement of sitafloxacin MIC for *Mycobacterium avium* complex and application for treatment of pulmonary nontuberculous mycobacteriosis. *Jpn J Antibiot.* 2014 ; 67 : 395-400.
- 13) Koh WJ, Hong G, Kim SY, et al.: Treatment of refractory *Mycobacterium avium* complex lung disease with a moxifloxacin-containing regimen. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 ; 57 : 2281-2285.
- 14) Fujita M, Kajiki A, Tao Y, et al.: The clinical efficacy and safety of a fluoroquinolone-containing regimen for pulmonary MAC disease. *J Infect Chemother.* 2012 ; 18 : 146-151.
- 15) 松本卓之, 内納和浩, 山口広貴, 他：使用実態下におけるsitafloxacinの安全性及び有効性の検討. *Jpn J Antibiot.* 2011 ; 64 : 319-337.
- 16) 堀 誠治, 内納和浩, 松本卓之, 他：使用実態下におけるsitafloxacin 100 mg 1日1回投与の安全性・有効性. *Jpn J Antibiot.* 2014 ; 67 : 175-191.
- 17) Fujita K, Ito Y, Hirai T, et al.: Prevalence and risk factors for chronic coinfection in pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *BMJ Open Resp Res.* 2014 ; 1 : e000050.

Original Article

EFFICACY AND SAFETY OF SITAFLOXACIN FOR
MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX PULMONARY DISEASEMitsuaki YAGI, Taku NAKAGAWA, Yuta HAYASHI, Noritaka YAMADA,
Osamu TARUMI, Yasutaka FUKUI, and Kenji OGAWA

Abstract [Objective] We investigated the actual condition, the efficacy, and the safety of use of sitafloxacin (STFX) for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease (MAC-PD).

[Materials and Methods] Eighty nine patients who were newly prescribed STFX for MAC-PD were retrospectively investigated about reasons for prescribing STFX, efficacy as an alternative drug for standard therapeutic agents, efficacy of add-on therapy for refractory cases, and adverse events.

[Results] STFX were the most frequently prescribed in 54 patients (61%) as an alternative drug for standard therapeutic agents. Of the 46 patients who were able to follow up, 21 patients completed treatment. In refractory cases, no cases achieve negative sputum conversion, although symptom improvement was observed in 4 cases and radiological improvement was confirmed in 3 cases. Adverse events of STFX were seen in 50 (56%) of 89 patients. Diarrhea was the most common adverse event (22%). Twenty-three patients

were discontinued due to adverse events.

[Conclusion] STFX for MAC-PD shows a certain effect as an alternative drug, and add-on therapy for refractory cases. However, there was a limit to the efficacy, and many adverse events were seen.

Key words: *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease, Sitafloxacin, Alternative medicine, Refractory case, Adverse events

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital

Correspondence to: Mitsuaki Yagi, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital, 5-101, Umemorizaka, Meito-ku, Nagoya-shi, Aichi 465-8620 Japan.

(E-mail: yagim@e-nagoya.hosp.go.jp)