

クラリスロマイシンの耐性化を確認した 肺 *Mycobacterium avium* complex 症の 2 例

^{1,2}黒崎裕一郎 ¹川島 正裕 ^{1,3}寺本 信嗣

要旨：今回われわれは、肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の治療の経過中にクラリスロマイシン (CAM) 耐性を示した肺 MAC 症 2 症例を経験した。CAM 感受性測定値の推移と治療効果とを対比し、CAM 感受性測定の臨床的有用性が示唆されたので、本感受性試験の意義や問題点についても検討し、文献的考察を含め報告する。

キーワード：非結核性抗酸菌症、肺 MAC 症、クラリスロマイシン、プロスミック NTM

はじめに

近年 Nontuberculous mycobacteria (NTM) 症は増加傾向にある。この NTM 症の中でも肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症はしばしば治療困難であり、長期間の抗菌薬併用療法が求められることが一般的である。クラリスロマイシン (clarithromycin: CAM) は肺 MAC 症の治療の中心となる薬剤であり、その薬剤感受性と臨床効果の関連性が報告されている^{1)~4)}。実際、治療経過で CAM の耐性化が認められる場合があり治療効果に大きな影響を与えている⁵⁾。現時点では NTM について標準的薬剤感受性試験実施の方法は確立されておらず、ATS の見解 (勧告) を参考にして治療を行っている¹⁾。

今回、われわれは肺 MAC 症に対しリファンピシン (rifampicin: RFP), エタンブトール (ethambutol: EB), CAM にて治療開始後 CAM 耐性化を確認した 2 症例の経過を検討した。2 例とも画像上の悪化が CAM の耐性化の確認に先行していた。肺 MAC 症で症状や画像所見の悪化を認めた際は MAC 培養陽性株を用い CAM の minimal inhibitory concentration (MIC) 測定を行い治療内容を再考することは意義があると考えられた。

症 例

〔症例 1〕70 歳男性。元金融業。

主 訴：微熱、喀痰の増加。

現病歴：2005 年、咳・喀痰の増加を主訴に受診され複数回の喀痰検査で肺 MAC 症と診断、2006 年 8 月から RFP (450 mg), EB (750 mg), CAM (600 mg) にて治療を開始した (身長 165 cm, 体重 50 kg)。2009 年 1 月頃より胸部 X 線上の悪化を認め、同年 6 月より喀痰の増加を自覚した。同年 8 月より 37℃ 台の微熱、また胸部 X 線上の浸潤影の悪化も認め、治療の再評価目的にて同年 9 月入院となった。

既往歴：小児期に肺結核 (無治療・詳細不明)。

入院時身体所見：意識清明、血圧 110/72 mmHg, 脈拍 80/min・整、体温 37.2℃, SpO₂ 97% (室内気), 心音清、左前胸部で coarse crackles 聴取。

入院時検査所見：白血球 9100/ μ l (Neut 75%, Lym 11%), CRP 2.5 mg/dl, Alb 3.5 g/dl, BUN 12.4 mg/dl, Cr 0.40 mg/dl。喀痰抗酸菌塗抹 3+, MAC polymerase chain reaction (MAC-PCR) 陽性であった。

画像所見：2006 年からの RFP, EB, CAM の 3 剤併用療法開始後左上肺野の陰影 (Fig. 1) は改善傾向にあった。2009 年 1 月の X 線では同陰影は悪化しており 2009 年 9 月の X 線では新たに左中肺野に結節影を認めている (Fig. 2)。

入院後経過：気管支鏡検査を施行し抗酸菌塗抹は左下葉洗浄液 1+, 左上葉洗浄液 2+ であり、左中肺野の結節影の出現は肺 MAC 症の悪化が原因であると推定された。このときの気管支洗浄液から培養された MAC 株にて

¹独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器疾患センター内科, ²現：独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院呼吸器内科, ³現：筑波大学附属病院ひたちなか社会連携教育研究センター内科

連絡先：黒崎裕一郎, 独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院呼吸器内科, 〒211-8510 神奈川県川崎市中原区木月住吉町 1-1 (E-mail: kurosakiy8@gmail.com)
(Received 2 Feb. 2014 / Accepted 25 Feb. 2014)

CAM感受性検査を行い耐性 (MIC > 32 $\mu\text{g/ml}$) と判明したためCAMを中止し, RFP, EB, カナマイシン (kanamycin: KM) の併用治療に変更した。徐々に解熱し, 胸部X線上の陰影も改善を認め退院となった。

本症例において約2年前からのMAC培養陽性保存株のCAMのMICを経時的に測定した (Fig. 2)。画像上の悪化を認めた2008年9月の検体ではCAMのMIC 0.5 $\mu\text{g/ml}$ と感受性であったが, 以後2009年1月の検体で耐性化 (MIC > 32 $\mu\text{g/ml}$) が認められた。

〔症例2〕83歳女性。主婦。

主 訴：発熱, 食欲不振, 全身倦怠感。

現病歴：2005年, 体重減少を主訴に受診し複数回の喀痰検査で肺MAC症の診断となり, RFP (300 mg), EB (500 mg), CAM (600 mg) を開始した (身長150 cm, 体重40 kg)。以後経過良好にて治療を継続した。その後徐々に発熱, 食欲不振, 全身倦怠感などの全身症状の悪化を認めた。2009年1月の胸部X線では左上肺野陰影の悪化がみられた。その後も徐々にADLの低下あり, 微熱・喀

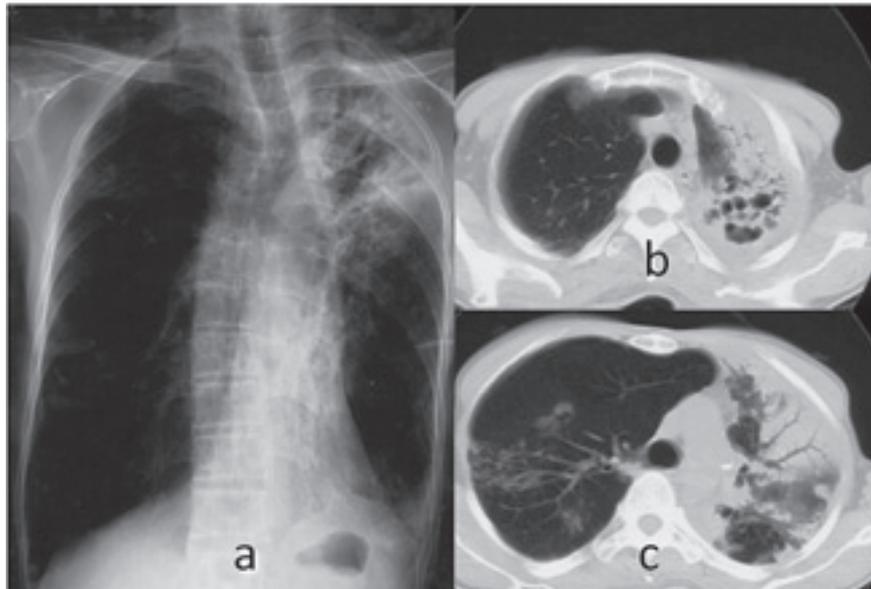


Fig. 1 Chest X-ray and CT scans of case 1, 2006 year

- a: The chest radiograph demonstrates consolidation with cavities.
- b, c: Chest computed tomography demonstrates consolidation with cavities and air bronchograms in left lung, centrilobular granular lesions in right lung.

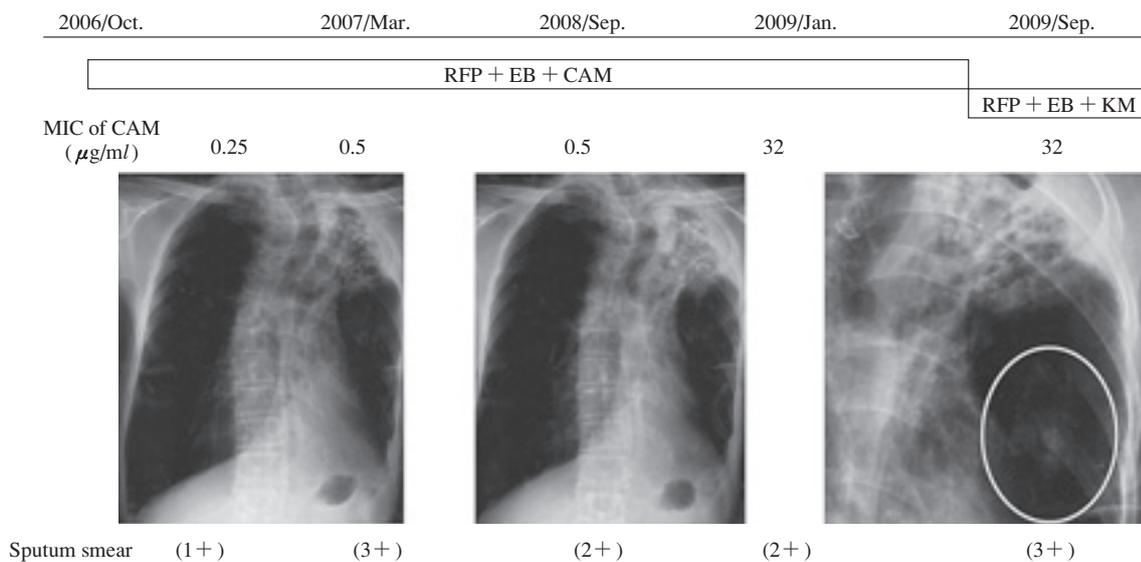


Fig. 2 Clinical course of case 1

RFP: rifampicin EB: ethambutol CAM: clarithromycin KM: kanamycin

痰の増加などの症状の悪化を認めていた。同年9月、39℃台の発熱を認め精査加療目的に入院となった。

既往歴：なし。

入院時身体所見：意識やや混濁あり (JCS I-2)、血圧110/75 mmHg、脈拍85/min・整、体温38.5℃、SpO₂ 94% (室内気)、心音清、両肺尖部で coarse crackles 聴取。

入院時検査所見：白血球8800/ μ l (Neut 87%, Lym 10%), CRP 21.8 mg/dl, Alb 3.0 g/dl, BUN 15.4 mg/dl, Cr 0.37 mg/dl。喀痰抗酸菌塗抹3+, MAC-PCR陽性であった。

画像所見：2005年X線で左上葉を中心に浸潤影を認

め、CTでは左上葉に気管支透亮像を伴う浸潤影を認めた (Fig. 3)。治療開始後も徐々に同陰影は悪化し、今回入院時X線では肺容積の減少、両上葉の浸潤影の悪化を認めた (Fig. 4)。

入院後経過：2009年9月のMAC培養株にて、CAM耐性 (MIC > 32 μ g/ml) と判明しCAMを中止した。他剤による治療を考慮したが、入院時ADL低下を認め嚥下性肺炎も併発していたため、これ以上のMAC治療の変更は困難と考えられた。以後薬剤は中止し症状緩和および対症療法に重点をおいた。

本症例においても約2年前からのMAC培養陽性保存

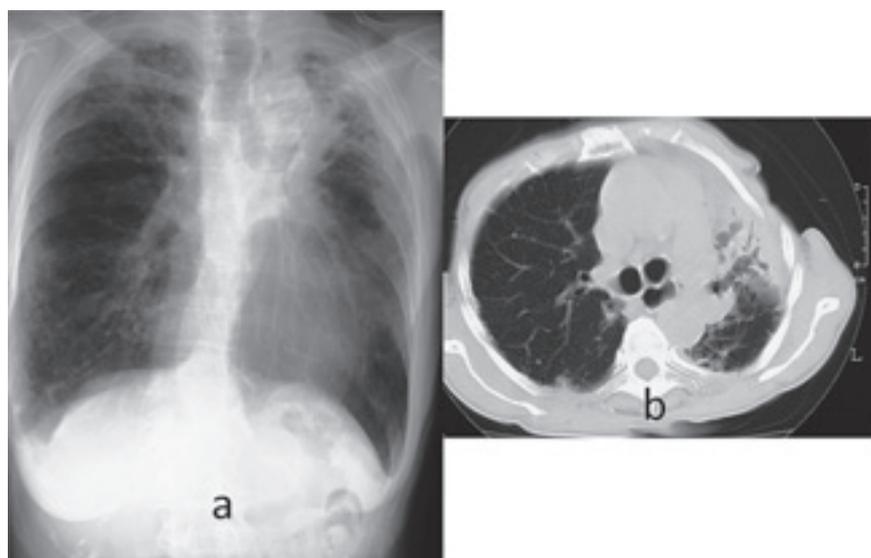


Fig. 3 Chest X-ray and CT scans of case 2, 2005 year

a: The chest radiograph demonstrates consolidation in left lung, granular lesions in right lung.
b: Chest computed tomography demonstrates consolidation in middle lobe of right lung.

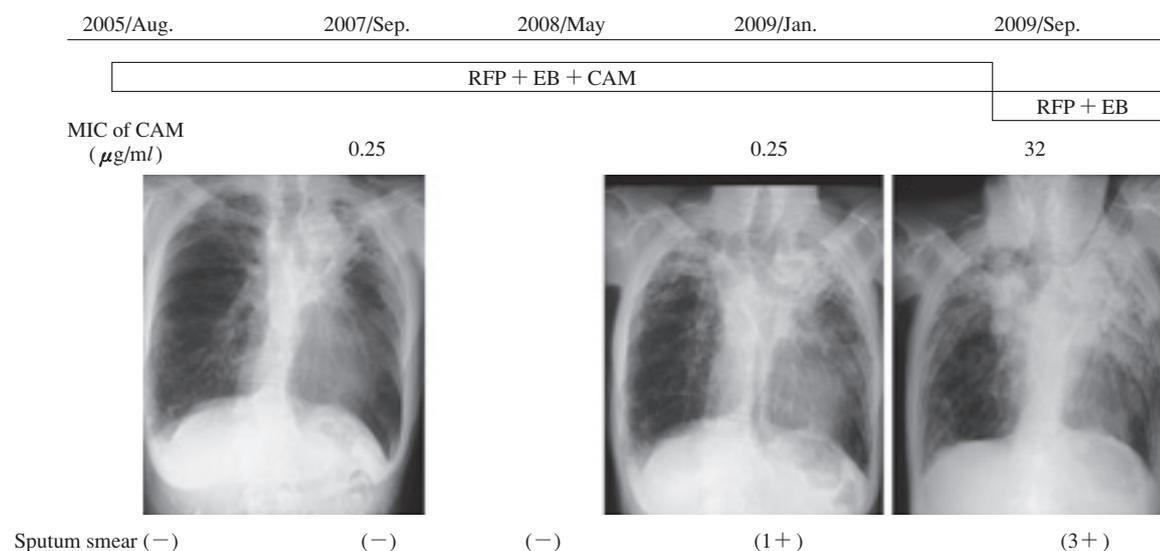


Fig. 4 Clinical course of case 2

株のCAMのMICを経時的に測定した (Fig. 4)。細菌性肺炎の影響も否定はできないが、画像上の悪化を認めた2009年1月の検体ではCAMのMICは0.25 $\mu\text{g/ml}$ と感受性であったが、2009年9月の検体で耐性化 (MIC > 32 $\mu\text{g/ml}$) を確認している。このときにはすでに症状の悪化を認めていた。

上記2症例において2年前の保存MAC (CAM感受性) 株と今回のMAC (CAM耐性) 株のVariable Numbers of Tandem Repeats (VNTR) 型別解析を施行したところ、2007年と2009年の株は同一菌株であることを確認した。治療経過中でのMAC他菌株の再感染は否定的であり、同一菌株におけるCAM耐性化であることが確認された。

考 察

肺MAC症は近年増加傾向にあり、治療の重要性も増している。これまでに診断基準や治療法は示されてきているが、治療開始基準や治療効果と予後との関係は必ずしも明らかではない^{6,7)}。一般的に、胸部画像所見の明らかな増悪を認めない肺MAC症例は治療を開始する必要はないが、増悪を認める肺MAC症例ではCAMを含めた多剤併用化学療法を行い、治療抵抗性の場合には早期にアミノグリコシド系薬などさらなる薬剤の追加が検討されている¹⁾⁶⁾。

現状では、肺MAC症では、CAMを中心としてRFP, EBによる3剤併用療法が標準的治療として推奨されている¹⁾⁶⁾。したがって、key drugであるCAMの耐性化は疾病の制御の重大な障害となり、大きな問題である。すでにこのCAMの耐性化の危険因子や耐性化獲得における遺伝子の変異が検討され報告されている^{8)~10)}。しかし、実際の症例でCAM感受性測定値の推移と治療経過との関連を詳細に検討した報告はなく、CAM耐性化が症状や画像の悪化に先行するのか、またはそれらの悪化がみられた後、CAM耐性化が生ずるのかは必ずしも明らかではない。今回のわれわれが追跡した2例は、画像上の悪化がCAMの耐性化の確認に先行していた。症例1では症状の悪化の前にCAMの耐性化を確認できた。この2例の成績のみから推論は困難であるが、少なくとも画像上の悪化がみられるときにはCAM感受性測定を行い、耐性化の有無を確認することは、治療内容の変更に明確な指針を与えるものと考えられる。

CAM耐性の要因としては単剤投与の経過や有空洞例に多いとされている⁸⁾。2症例ともにコンプライアンスは良好で、3剤での治療を継続されていた。症例1は有空洞症例であるが、症例2は非空洞症例であった。ともに治療歴は3年以上の長期投与となっており、3剤治療ではあるが長期投与自体もCAM耐性化の一因となっている可能性は否定できないと考えた。

肺MAC症の臨床的悪化は緩徐な場合があり、経過観察している間に治療内容の変更が遅れる場合がしばしばある。そこで、治療の有効性の判断に迷う場合にCAM感受性を測定することで、的確な判断を行うことが可能であると考えられる。

しかし、CAM感受性試験には問題点もある。感受性測定には菌の株が樹立される必要があり、最低でも1週間以上の時間を要する。通常、抗菌薬の変更のためにはリアルタイムの評価が必要であるが、タイムラグが生ずるという問題がある。したがって、長期治療症例などでは、症状の悪化がなくとも定期的に喀痰の塗抹・培養検査を行い、治療効果を判定し、また培養陽性株が得られたかを把握しておくことは、治療効果を正しく、遅れずに判定するうえで重要と考えられる¹¹⁾¹²⁾。

以上より、われわれは今後肺MAC症の治療戦略を考えるうえで、特に症状や画像所見の悪化を認める場合にはMAC培養陽性株を用い、CAMのMIC測定を行って耐性化の有無の判断を行うべきであると考ええる。そこで個々の症例により治療内容を検討し、得られたデータの蓄積と解析が今後も重要であると言える。

謝 辞

本2症例における、MAC培養株のVNTR型別解析を施行していただいた国立病院機構名古屋病院小川賢二先生に深謝いたします。

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) American Thoracic Society: Diagnosis treatment and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 367-416.
- 2) Hasegawa N, Nishimura T, Ohtani S, et al.: Therapeutic Effects of Various Initial Combinations of Chemotherapy Including Clarithromycin Against *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. Chest. 2009; 136: 1569-1575.
- 3) Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, et al.: Initial clarithromycin monotherapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 1335-1341.
- 4) Heifets LB, et al.: Clarithromycin against *Mycobacterium avium* complex infections. Tubercle and Lung Disease. 1996; 77: 19-26.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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診断に関する指針—2008年. 結核. 2008 ; 83 : 525-526.
- 8) 桑原克弘, 土屋俊晶：肺MAC症におけるクラリスロマイシン感受性と治療歴・臨床病型の関連. 日呼吸会誌. 2007 ; 45 ; 587-592.
- 9) Griffith DE, Brown BA, Langsjoen B, et al.: Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006 ; 174 : 928-934.
- 10) Heifets L, et al.: Susceptibility Testing of *Mycobacterium avium* Complex Isolates. Antimicrob Agents Chemotherapy. 1996 ; 40 : 1759-1767.
- 11) 河田典子, 河原 伸, 多田敦彦, 他：BrothMIC NTMを用いた非結核性抗酸菌の薬剤感受性についての検討. 結核. 2006 ; 81 : 329-335.
- 12) 河原 伸：非定形抗酸菌感染症の臨床細菌学的特徴. 化学療法の領域. 2001 ; 17 : 202-208.

Case Report

TWO CASES OF PULMONARY *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX DISEASE WITH RESISTANCE TO CLARITHROMYCIN

^{1,2}Yuichiro KUROSAKI, ¹Masahiro KAWASHIMA, and ^{1,3}Shinji TERAMOTO

Abstract We encountered 2 patients with pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease in whom resistance to clarithromycin (CAM) was confirmed after treatment with rifampicin, ethambutol, and CAM. We evaluated the disease course in both patients. The deterioration of radiological findings was preceded by the acquisition of resistance to CAM in both cases. When symptoms of pulmonary MAC disease exacerbate, and radiological findings deteriorate, we should reconsider the type of treatment after determination of the minimal inhibitory concentration (MIC) of CAM for culture positive MAC strains.

Key words : Nontuberculous mycobacteria, Pulmonary

Mycobacterium avium complex disease, Clarithromycin, Broth-MIC NTM

¹Department of Respiratory Medicine, Center for Pulmonary Disease, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, ²Kanto Rosai Hospital, ³Hitachinaka Education and Research Center, University of Tsukuba

Correspondence to: Yuichiro Kurosaki, Department of Respiratory Medicine, Kanto Rosai Hospital, 1-1, Kizukisumiyoshi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 211-8510 Japan. (E-mail: kurosakiy8@gmail.com)