

肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂

平成24年2月

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

1. 本見解改訂に関する経緯

2008年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（以下、本合同委員会）は、「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2008暫定」（以下、2008暫定見解）を発表した¹⁾。同年8月に、リファブチン（RBT）とクラリスロマイシン（CAM）がわが国において肺非結核性抗酸菌症に対する保険適応の承認を受けたことを背景とするものである。1990年代以降アメリカ胸部学会（ATS）の公式ガイドライン²⁾³⁾を筆頭に、CAM、リファンピシン（RFP）またはRBT、エタンブトール（EB）、3剤の内服を基本とし、重症例では初期2～3カ月アミノグリコシドの筋肉注射を加える化学療法レジメンが、肺 *Mycobacterium avium* complex（MAC）症の標準的な治療として世界的に用いられてきた。しかし、わが国においては2008年まで公式に認められた肺非結核性抗酸菌症治療薬がない状態が続き学会の公式見解として治療レジメンを発表できない状態であった。従って2008暫定見解はわが国の肺非結核性抗酸菌症の臨床において画期的な意味をもっていた。

しかし2008暫定見解発表当時、わが国ではRFP、EBは肺非結核性抗酸菌症に対する正式な保険適応がなく、投与量に関してあいまいな表現とせざるをえない事情があった。2011年5月、RFPとEBの保険適応が各方面の努力のおかげで正式に認められたため、2008暫定見解の改訂版として本見解を発表することとした。本見解では肺MAC症に加えて肺 *M. kansasii*（カンサシ）症の化学療法に関しても言及する。肺カンサシ症は化学療法が最も有効な肺非結核性抗酸菌症であり、治療法も比較的確立している²⁾³⁾。一方、その他の肺非結核性抗酸菌症の

治療に関してはいまだ知見が不足していることから本見解では言及しないこととした。今後さらに知見が増え学会としての見解が発表されるまでは、2007年のATSの公式ガイドライン³⁾などを参考に治療していただきたい。

2008暫定見解でも述べられているとおり、以下に述べる化学療法レジメンは肺非結核性抗酸菌症に対するクリニカルエビデンスに基づくものではなく、多剤併用抗HIV療法導入以前のHIV感染症末期に高頻度に合併する全身播種性MAC症を対象として行われた多くの無作為対象比較試験の結果を、肺非結核性抗酸菌症に応用したものである^{4)~6)}。今後本見解に基づく化学療法の効果に関する臨床的な検討を行いクリニカルエビデンスの構築を図る必要がある。

2. 肺MAC症に対する標準化学療法

（1）使用薬剤、投与量、投与方法

肺MAC症化学療法はRFP、EB、CAMの3薬剤による多剤併用が基本であり、必要に応じてストレプトマイシン（SM）またはカナマイシン（KM）の併用を行う。

肺MAC症の単剤による治療は効果が弱いうえに、特にCAM単剤投与では数カ月以内にCAM耐性菌が出現することが警告されているため³⁾、決して行ってはならない。本合同委員会が推奨するわが国成人の標準的用量、用法を表1に掲示する。

（2）副作用

表1の化学療法において発生する一般的な副作用の詳細は個々の薬剤情報に譲る。また厚生労働省医薬食品安全対策課発行の重篤副作用対応マニュアルが同省ホームページから入手可能であるので、特に皮膚、肝臓、血液、

表1 肺MAC症化学療法の用量と用法

RFP	10 mg/kg (600 mg まで) / 日 分1
EB	15 mg/kg (750 mg まで) / 日 分1
CAM	600~800 mg/日 (15~20 mg/kg) 分1 または分2 (800 mgは分2とする)
SM または KM	の各々 15 mg/kg 以下 (1000 mg まで) を週2回または3回筋注

感覚器（眼），感覚器（耳）の項を参照されたい⁷⁾。上記併用療法時に多い副作用として、まず味覚障害、胃腸障害がある。特に高齢者で見られるので、70歳以上の場合、1週間ごとに1薬剤ずつ追加するなどの方法を用い、内服3剤を一挙に開始することはできるだけ避ける。ついで投与数カ月以内に発生する白血球減少と血小板減少がある。多くの場合およそ白血球で2000/mm³、血小板で10万/mm³以上で経過する。しかしそれ以下になる場合RFPなどの中止を考慮する必要がある。時に広範囲な皮疹が生ずる。これはEBまたはRFPに起因する 경우가多く、減感作療法によりかなり対処可能である。RFPの減感作に関しては日本結核病学会治療委員会の提言を参考に行う⁸⁾。EBの投与期間が結核よりも長期間となるため、視力障害の発生には充分注意する必要がある。RFP、EB、SM、KMの副作用対策については日本結核病学会編集「結核診療ガイドライン」⁹⁾なども参考に適切に行う。肝障害や血液毒性は重篤化する危険性もあるため、特に化学療法開始初期には頻回な血液検査が必要である。

RBTはMACに対する抗菌力はRFPよりやや強力とされるが、RFPが投与できない時またはRFPの効果が不十分な時に投与を考慮する。概ねRBT 300 mgがRFP 600 mgに相当すると考えられている¹⁰⁾。RBT特有の副作用としてぶどう膜炎があげられる。ぶどう膜炎の症状は、充血、目の痛み、飛蚊症、霧視、視力の低下、物がゆがんで見える、視野の中心が見づらいなどであり、EBによる視神経の症状（視力障害、視野狭窄、視野欠損、色覚異常）とはほぼ区別可能とされている。多くの文献報告ではRBT投与開始2ないし5カ月で発症が見られている。RBTぶどう膜炎の発症機序はアレルギー性ではなく中毒性とされ、発症頻度は体重あたりの投与量に依存する¹¹⁾。発症した場合は薬剤の中止、ステロイド点眼薬などの投与により軽快する。軽症例のほとんどはRBT再投与が可能であるが、兆候または症状が再発した場合投与中止が必要とされている。RBTはCAMと併用した場合、血中濃度が1.5倍以上に上昇することが知られており¹²⁾、これによるぶどう膜炎発症頻度も高くなる¹³⁾。2000年の米国からの報告では、RBT 450 mgの単独投与の場合のぶどう膜炎発生が391例中1.8%に対し、RBT 450 mgとCAM 1000 mgの併用の場合は389例中8.5%だったとしている¹⁴⁾。従ってCAM併用時のRBT初期投与量は150 mg/日とし、6カ月以上の経過で副作用がない場合は300 mg/日まで増量を可とする。またこの2薬剤にEBを併用する場合は視力障害に関していっそうの注意が必要とされる。また好中球減少など他の副作用もCAM併用時は頻度が高いので注意を要する。

（3）治療開始時期に関する考察

治療開始時期は従来暗黙に診断基準合致が治療開始時期とされてきたが、日米双方とも診断基準合致は即治療開始ではないという立場を表明し、治療開始時期は別個に決めるべき要件になった。一般論としては早期診断、早期治療がより望ましいと思われるが、副作用を考慮したうえで現行の化学療法をいつ開始するのが妥当なのかは明確な根拠がまだなく、臨床医の総合的な判断に依存する。以上の問題や外科適応も含め、治療全般に関して専門医へ一度相談しておくことが望まれる。

（4）肺MAC症の病型

肺MAC症には画像所見から二つのタイプがあることが知られている³⁾。一つは結核と同様に、肺尖や上肺野中心に空洞が多発する線維空洞型。もう一つは中葉・舌区を中心に気管支拡張と小結節が多発する結節・気管支拡張型である。線維空洞型は喫煙男性に多く、一方、結節・気管支拡張型は50代以降の非喫煙女性に多い。現在わが国で診断する肺MAC症の90%以上は結節・気管支拡張型である。線維空洞型は結節・気管支拡張型と比べて予後の悪いことが多く²⁾³⁾¹⁵⁾、診断後は速やかに最大限の化学療法を実施し、外科適応も積極的に考慮しなければならない。一方、結節・気管支拡張型の経過や予後は一律ではなく、大きな幅があるのが特徴である。

（5）薬剤感受性検査

肺MAC症の治療効果を推測できる薬剤感受性検査はCAMを除き確立していない³⁾。CAMのみが単剤ですべての肺MAC症に効果のある唯一の薬剤であるからである。その他の薬剤の場合、併用効果は期待できるが単剤での臨床効果は乏しいため、そもそも薬剤感受性検査を確立しにくい事情がある。CAM耐性は初回治療例ではほとんど存在しないので、再治療例や化学療法後経過の悪い例のみ薬剤感受性検査を実施する。方法はATSのガイドラインに準じ³⁾、液体培地で最少発育阻止濃度(MIC)を求める。MICが4 μg/ml以下を感受性、32 μg/ml以上を耐性と判定し、8 μg/mlと16 μg/mlは判定保留とする。CAM耐性の場合、CAMは中止とする。判定保留の場合CAMは使用継続とし、定期的に薬剤感受性検査を繰り返す。CAM耐性はCAMの単剤使用もしくはCAMとフルオロキノロン(FQ)剤の併用例に多いとされており¹⁶⁾、このような治療はできるだけ避ける。CAM耐性例の治療が難しいことはいうまでもなく、推奨できるレジメンも存在しない。経験的にRFP、EB、SM/KM、各種FQ剤などを併用しているのが実情である。FQ剤の臨床的な有効性、FQ剤のなかでの個別の薬剤の臨床効果などを今後検討していく必要がある。

（6）投与期間に関する考察

薬剤投与期間について日米のガイドラインで記載されている「菌陰性化後約1年」はエビデンスではなく^{1)~3)}、

表2 肺カンサシ症化学療法の用量と用法

INH	5 mg/kg (300 mg まで) / 日	分1
RFP	10 mg/kg (600 mg まで) / 日	分1
EB	15 mg/kg (750 mg まで) / 日	分1
結核よりも投与期間が長いのでこの投与量でも視力障害の発生に注意を要する		

従ってそこで終了しても良いとする論拠は得られていない。英国胸部学会ガイドラインは薬剤投与期間を2年としており¹⁷⁾、わが国の長期観察報告ではATSガイドラインの指示期間以降も継続投与のほうが予後は良いとしており¹⁸⁾、最適化学療法期間は今後の研究課題の一つである。

3. 肺カンサシ症に対する標準化学療法

肺カンサシ症は薬剤効果が最も高い肺非結核性抗酸菌症である。RFP, EB, イソニアジド (INH), SMなどのアミノグリコシド, CAM, レボフロキサシンなどのFQ剤, ST合剤などは基本的に有効である³⁾。しかしピラジナミドとパスは効果が期待できない。結核菌用の薬剤感受性検査において, INHやSMはしばしば耐性と判定されるが, RFPが感受性であればRFPとの併用での臨床効果に問題はないとされる³⁾。初期に結核として治療されることが多いこともあり, INH, RFP, EBによる多剤併用化学療法を排菌陰性化から1年間継続することでほとんどの症例を治癒させることが可能である。本合同委員会が推奨するわが国成人の標準的用量, 用法を表2に掲示する。

わが国でのRFP耐性肺カンサシ症の割合は1%未満と少なく, 特に初回治療例ではほとんどない¹⁹⁾。従って全例に薬剤感受性検査を実施する必要はなく, 再発例もしくは標準療法で治療効果の乏しい場合にのみ結核菌用の薬剤感受性検査を実施する。前述したようにRFPの結果のみを参照し, RFP耐性であった際はEB, SM, CAM, FQ剤, ST合剤などの多剤併用療法を菌陰性化から1年間実施する。RFP耐性の場合, 液体培地などで各薬剤に対するMICを検査し使用薬剤を決定することが望まれるので³⁾, 専門病院に相談しておくほうが良い。

RFPやEBの副作用への対応は, 先に述べた肺MAC症副作用の項を参考に行う。INHの主な副作用は, 肝障害, 神経障害, 皮疹, 過敏反応などである。糖尿病, アルコール依存症, 栄養障害のある患者, また高齢者などでは神経障害防止のためビタミンB₆製剤を当初から併用しておく。副作用への対応は, INHの薬剤情報, 前述した厚生労働省ホームページ⁷⁾や「結核診療ガイドライン」⁹⁾も参照して適切に行う。

〔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—2008暫定. 結核. 2008; 83: 731-733.
- 2) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: S1-S25.
- 3) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 367-416.
- 4) 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.
- 5) Chaisson RE, Benson CA, Dubé MP, et al.: Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team. Ann Intern Med. 1994; 121: 905-911.
- 6) Dubé MP, Sattler FR, Torriani FJ, et al.: A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. California Collaborative Treatment Group. J Infect Dis. 1997; 176: 1225-1232.
- 7) 厚生労働省医薬食品安全対策課: 重篤副作用疾患別対応マニュアル (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1.html>)
- 8) 日本結核病学会治療委員会: 抗結核薬の減感作療法に関する提言. 結核. 1997; 72: 697-700. (<http://www.kekkaku.gr.jp/ga/ga-1.htm>)
- 9) 日本結核病学会編集: 「結核診療ガイドライン」, 南江堂, 東京, 2009.
- 10) McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, et al.: Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154: 1462-1467.
- 11) Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al.: Determination of rifabutin-associated uveitis in patients treated with rifabutin clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex bacteremia: a multivariate analysis. Canadian HIV Trial Network Protocol 010 Study Group. J Infect Dis. 1998; 177: 252-255.

- 12) Hafner R, Bethel J, Power M, et al.: Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-infected volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 ; 42 : 631–639.
- 13) Kelleher P, Helbert M, Sweeney J, et al.: Uveitis associated with rifabutin and macrolide therapy for *Mycobacterium avium intracellulare* infection in AIDS patients. *Genitourin Med.* 1996 ; 72 : 419–421.
- 14) Benson CA, Williams PL, Cohn DL, et al.: Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. *J Infect Dis.* 2000 ; 181 : 1289–1297.
- 15) 原田 進, 原田泰子, 落合早苗, 他: 肺MAC症の死亡例の臨床的検討—5年以上経過観察した生存例と対比して. *結核.* 2002 ; 77 : 709–716.
- 16) Griffith DE, Brown-Elliott 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.
- 17) Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society: Management of opportunistic mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999. *Thorax.* 2000 ; 55 : 210–218.
- 18) 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.
- 19) 鈴木克洋, 吉田志緒美, 露口一成, 他: 肺カンサシ症の治療. 第80回総会シンポジウム「非結核性抗酸菌症の治療」. *結核.* 2006 ; 81 : 41–43.

日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会

理事長 渡辺 彰
 委員長 鈴木 克洋
 委員 秋山也寸史 菊地 利明 長谷川直樹 馬島 徹
 佐藤 和弘 佐藤 滋樹 伊藤 穰 多田 敦彦
 田代 隆良 倉島 篤行 小川 賢二

日本呼吸器学会感染症・結核学術部会

部会長 朝野 和典
 委員 館田 一博 松本 哲哉