

肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2008 暫定

平成20年10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

〔はじめに〕

日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会（以下、本委員会）は既に1998年に肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解を公表した¹⁾。その中で肺 *M. avium* complex (MAC) 感染症には、ストレプトマイシン (SM) またはカナマイシン (KM) などのいずれかのアミノグリコシド、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB) の3薬剤による多剤併用療法が基本であるが、クラリスロマイシン (CAM) 600 mg/日以上を主薬とした多剤併用療法がより効果的であり、これらの化学療法を菌陰性化後1年以上継続するという骨子の勧告を行った。

この内容は前年発表されたアメリカ胸部学会 (ATS) の公式ガイドライン²⁾ とほぼ同様であり、CAMを主軸とする多剤併用療法は既に当時から国際的な標準治療であり、今日も同様である³⁾。

これらの知見は直接に肺非結核性抗酸菌症治験から得られたものではなく、多剤併用抗 HIV 療法 (HAART) 導入以前の HIV 感染症末期に高頻度に合併する全身散布性 MAC 症を対象に行われた多くの無作為対象比較試験の結果によるものである^{4)~6)}。

国内外とも、肺非結核性抗酸菌症に関しての CAM を中心とした無作為対象比較試験は今日に至るも十分な集積がなく、エビデンスに基づいた確実な治療指針を提起する状況には未だ至っていない。

しかしわが国の非結核性抗酸菌症罹患率は、推定値ではあるがこの10年間で約2倍の上昇を示し⁷⁾、多くの市中病院で本症の増加が目立ってきている。

また今年秋、関係者が待ち望んでいた薬剤のうち、リファブチン (RBT)、CAMの2つについて、肺非結核性抗酸菌症が適応症として承認されるに至った。

本委員会は今年4月、日本呼吸器学会と合同で「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008」を作成発表した⁸⁾、上記の新たな状況の中で改めて肺非結核性抗酸菌症内科治療、特に肺 MAC 症化学療法についての暫定的見解の提示が緊急に必要と考え、再び日本呼吸器学会と合同で以下を公表する。

1. 肺 MAC 症化学療法の原則は RFP, EB, CAM の3薬剤による多剤併用が基本であり、必要に応じさらに SM または KM の併用を行う。

肺 MAC 症の場合いかなる薬剤でも単剤投与はほとんど有効でなく、特に CAM 単剤投与は数カ月以内に CAM 耐性菌が出現することが警告されている³⁾。

本委員会が推奨するわが国成人の標準的用量、用法は以下のとおりである。

RFP 300 mg ~ 600 mg/日, 分1

EB 500 mg ~ 750 mg/日, 分1

結核症より投与期間が長期に及ぶので 15 mg/kg でも視力障害の発生に注意を要する。

CAM 600 mg ~ 800 mg/日, 分1 または 分2 処方

SM または KM の各々 15 mg/kg を週2回または週3回の筋注

以上の化学療法において発生する一般的な副作用は個々の薬剤情報に詳細を譲るが、上記の併用療法時に多い副作用として投与初期数カ月以内に発生する白血球減少と血小板減少があげられる。多くの場合、およそ白血球で 2000/mm³、血小板で 10万/mm³ 以上で経過するが、それ以下になる場合は RFP 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が、EB または RFP に起因する場合が多く、減感作療法によりかなり対処可能である。

2. RBT は、MAC に対する抗菌力は RFP よりやや強力とされるが⁹⁾、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行う。概ね RBT 300 mg は RFP 600 mg 相当と考えられている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、視野の中心部が見づらいなどであり、EB による視神経炎の症状 (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 (以下の文献参照) では RBT 投与開始後 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て軽快する。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は投与中止が必要とされている。

3. 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、RBT450 mg単独投与の場合のぶどう膜炎発生が391例中1.8%に対し、RBT450 mgとCAM1000 mg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薬剤にさらに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。

4. 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)}、従ってそこで終了してもよいという論拠は得られていない。英国胸部学会のガイドラインは薬剤投与期間を2年間としており¹⁵⁾、わが国の長期観察報告ではATSガイドライン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¹⁶⁾、最適化学療法期間は今後の研究課題の一つである。

5. 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⁸⁾³⁾、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未だなく、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の相談が望ましい。

本見解は肺非結核性抗酸菌症治療に関する総合的、包括的なものではなくMAC以外の菌種による肺非結核性抗酸菌症治療については本委員会1998年の見解¹⁾を変更するものではない。

最後に本委員会として、既に国内外で肺MAC症化学

療法の標準治療薬剤として必須であり、かつ十分な実績を有してきたRFP, EB, SM, KMにおいても適応症としての承諾を強く要望するものである。

〔文 献〕

- 1) 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—1998年. 結核. 1998 ; 73 : 599-605.
- 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) 坂谷光則, 倉島篤行, 佐藤滋樹, 他 : 肺非結核性抗酸菌症の診断と治療. 呼吸. 2005 ; 24 : 106-109.
- 8) 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.
- 9) Heifets LB, Iseman MD : Determination of *in vitro* susceptibility of Mycobacteria to Ansamycin. Am Rev Respir Dis. 1985 ; 132 : 710-711.
- 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. : Determinants of rifabutin-associated uveitis in patients treated with rifabutin, clarithromycin, and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex bacteremia : a multivariate analysis. Canadian HIV Trials 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 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 Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. *J Infect Dis.* 2000; 181: 1289–1297.
- 15) Subcommittee of the Joint Tuberculous Committee of the British Thoracic Society: Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculous Committee guidelines 1999. *Thorax.* 2000; 55: 210–218.
- 16) 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.

日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会

委員長	倉島 篤行			
副委員長	鈴木 克洋			
委員	網島 優	大内 基史	小川 賢二	加治木 章
	桑原 克弘	白石 裕治	多田 敦彦	徳島 武
	中島 由槻	長谷川直樹	藤田 明	本間 光信
	渡辺 真純			

日本呼吸器学会感染症・結核学術部会

部会長	河野 茂
副部会長	渡辺 彰
委員	岸 不盡彌