

ラジオNIKKEI ■放送 毎週水曜日 20:10~20:25

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2012年2月8日放送

「非結核性感染症における最近の話題」

結核予防会複十字病院 臨床研究アドバイザー
倉島 篤行

非結核性抗酸菌症の保険適応

第1に取り上げるべき最近の大きな進展は、昨年2011年5月にリファンピシン、エサンブトールが肺の非結核性抗酸菌症保険診療としての適応を認められたことです。既にリファブチン、クラリスロマイシンについては2008年秋に肺非結核性抗酸菌症の適応が承認されていましたが、今回新たに2薬剤が承認され、我が国でもようやく肺非結核性抗酸菌症の化学療法が正式に展開できるようになり、多くの患者にとって喜ばしい事態といえます。

非結核性抗酸菌症の化学療法は菌種により用いられる薬剤は異なりますが、世界中でもっとも疾患頻度の高い原因菌としてのマイコバクテリウムアビウム、いわゆるMACによる肺病変の化学療法は、実は1990年代末期にはクラリスロマイシン、リファンピシン、エサンブトールの3薬剤併用療法が最も推奨されるべきプロトコールとして確立していました。

これは当時HIV感染症末期に全身散布性のMAC-以下マイコバクテリウムアビウムをMACマックと略称します-が合併し、それが致命的であったため、数多くの無作為対照比較試験が行われ、それを通じて次第に確立してきた組合せで、この結果が肺MAC症化学療法に反映されたわけです。この組合せは今日も有効であり2007年の米国、2008年の我が国のガイドラインでも再確認されています。この中で重要なことはクラリスロマイシンが主軸薬剤であり、この薬剤が耐性にならないように決してクラリスロマイシン単独では投与しないということです。また化学療法期間ですが米国は菌陰性化後1年間、英国は2年間の化学療法期間を推奨していますが、いずれもエビデンスとして検証されたものではなく、我が国の2008年見解では最適化学療法期間は今後解明すべき課題としながら、より長期間を勧めています。

菌陰性化後1年間で薬剤を全て終了とすると数ヶ月後にさらに悪化して再排菌する

という苦い目に会うことは少なからず遭遇します。少なくとも有空洞例ではより長期の化学療法期間を推奨します。

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発表した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)、エタンプトール (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⁾。

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

一部の拡大: 原文は<http://www.kekkaku.gr.jp/hp/commit/commit8/Vol83No11P731-733.pdf> を参照

米国ATS/IDSA 2007 Guideline: 肺MAC症治療

- この10年間画期的な進歩はなかった。
- CAM, RFP, EB 投与が標準で重症例にはaminoglycosideやRFB
- 化学療法期間は菌陰性化後1年間を推奨。

TABLE 5. THERAPY FOR MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX LUNG DISEASE: RECOMMENDATIONS ACCORDING TO DISEASE STATUS AND/OR SEVERITY

	Initial Therapy for Nodular/Bronchiectatic Disease*	Evidence Quality [†]	Initial Therapy for Cavitory Disease	Evidence Quality [†]	Advanced (Severe) or Previously Treated Disease	Evidence Quality [†]
Macrolide	Clarithromycin 1,000 mg TIW or azithromycin 500–600 mg TIW	B, II	Clarithromycin 500–1,000 mg/d or azithromycin 250–300 mg/d	A, II	Clarithromycin 500–1,000 mg/d or azithromycin 250–300 mg/d	B, II
Ethambutol	25 mg/kg TIW		15 mg/kg/d		15 mg/kg/d	
Rifampin	Rifampin 600 mg TIW		Rifampin 450–600 mg/d		Rifabutin 150–300 mg/d or rifampin 450–600 mg/d	
IV aminoglycoside	None		Streptomycin or amikacin [‡] or none		Streptomycin or amikacin [‡]	

Definition of abbreviations: IV = intravenous; TIW = three times weekly.

* Not recommended for severe or previously treated disease.

[†] Rating for entire multidrug regimen, not necessarily for individual agents. For evidence quality, see Table 1.

[‡] Lower dose for weight < 50 kg.

[§] See text for dosing recommendation.

上記をストレートに日本に直輸入するのは危険

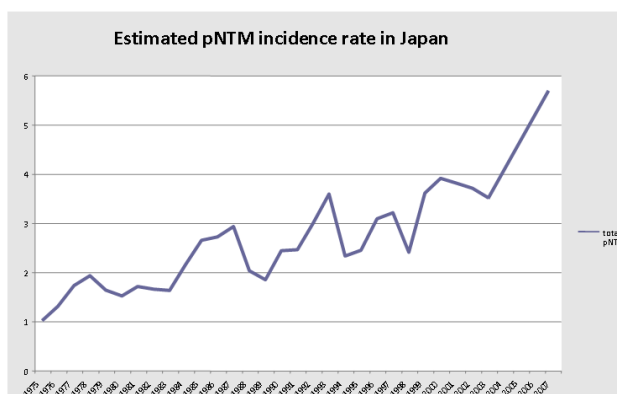
増加傾向の確認

第2に重要なことは我が国において肺非結核性抗酸菌症が増加していることが間接的な推計ではなく直接の根拠に基づいて確認されたことです。

結核症は感染症法の規定により発病が確認されれば届け出で義務があり正確な疫学データが得られています。しかし非結核性抗酸菌症は届け出で義務もなくモニターする機関も無いので、今までは入院例数から結核症との対比で推定する、あるいはアンケート調査で推定するなどの方法に頼るしかなく2007年で推定罹患率が5.7とされていました。

しかし2011年森本などが発表した論文は厚生労働省人口動態統計中の死亡統計を用い、1970年に非結核性抗酸菌症年間死亡数が3例であったのに対し2007年には912例に達し、2000年以降は特に女性での死亡増加が明らかとしています。また今後10年以内に結核死亡数を上回るだろうと予測していますが、死亡は発病より数十年後の事象であることから考えると現在での発病数は既に結核を上回っていることはそう間違った推測ではないと言えるでしょう。いずれにせよ我が国での本症罹患率あるいは有病率の高さは国際的に見て極めて高いレベルなのですがまだその理由は不明です。

我が国で非結核性抗酸菌症は増えている



1975-1997: from the data of pNTM study groups of Japanese National Sanatorium Union
1998-2003: from the data of National TB survey
(only in these period, pNTM were registered)
2007: from the data of pNTM study groups in the Japanese Society for Tuberculosis
draw by A. Kurashima

我が国の非結核性抗酸菌症死亡数の増加

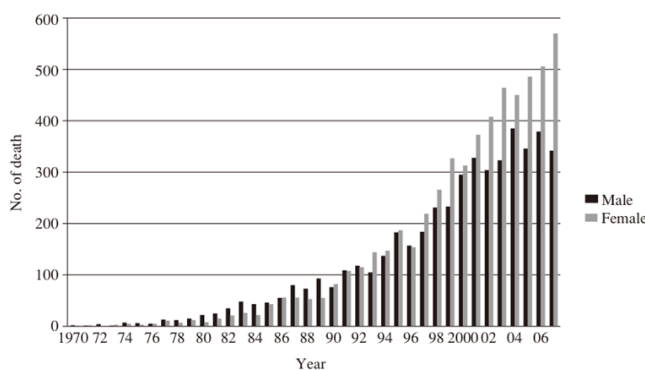


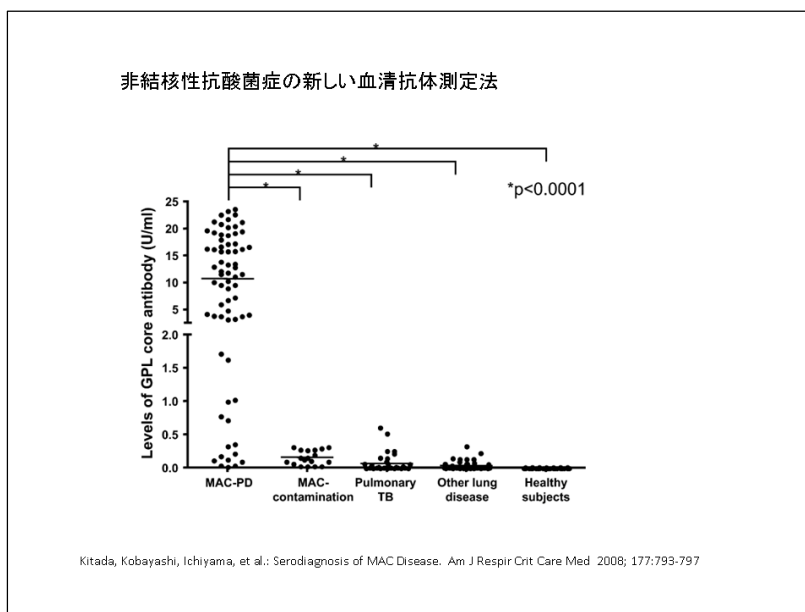
Fig. 1 Annual number of deaths caused by NTM, 1970-2007

森本 耕三(ほか): 結核 2011;5:547-552

新抗体検出法の実用化

第3に我が国から発した研究成果で、末梢血から非結核性抗酸菌の抗体を検出する新しい方法が実用化されたことです。今までも抗酸菌抗体を検出する方法はありましたが結核と区別は不可能で感度も低いのであまり有用ではありませんでした。しかし北田などが開発した方法は非結核性抗酸菌の細胞壁を構成する糖脂質抗原である GPL とよばれる部分の中で結核菌や *M. kansasii* 菌以外の非結核性抗酸菌が共通に持つ GPL-core を抗原としてこれに対する血清中の IgA 抗体を測定する方法で、「キャピリア MAC」という名前で健保収載されたばかりです。

国内での肺 MAC 症 70 例、健常者 76 例を含む計 246 例を検討した多施設共同研究では肺 MAC 症診断で感度 84%、特異度 100%という極めて優れた結果を報告しています。



さらに米国との国際共同研究で異なる人種、地域からなる肺 MAC 症および疑い例 100 例および健常者 52 例での検討では感度 75%、特異度 94%という優れた結果を得ています。実際の測定は ELISA 法なので病院の検査室で簡単にと言うわけにはいかず、導入している検査施設もまだ無いので広く臨床応用はされていませんが補助診断法としての有用性が今後大きく期待されているところです。特に興味深いところは疾患経過や重症度と相関するかどうかという点ですが今後の検討に待つところと言えます。

副作用としての抗酸菌症発病

第4に関節リウマチ治療に新たな薬剤としていわゆる生物学的製剤が登場し、副作用としての抗酸菌症発病が問題となって来ました。生物学的製剤導入当初は初期 5000 例中結核発病が 15 例-これは一般人口での約 15 倍になります-ということで嚴重な注意が寄せられましたが、その後は減少しています。

結核症の場合は感染、発病、治療の各段階での対応が確立されており、それなりに対処は明確です。従ってリウマチ学会の勧告では結核症の場合には結核症の治療を行えば生物学的製剤投与は認められていますが、「非結核性抗酸菌感染症に対しては有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には原則として投与すべきでない」としています。

そもそも関節リウマチ好発集団である中高年女性というのは肺非結核性抗酸菌症の好発集団でもあります。また画像的には非結核性抗酸菌症の画像所見は限局性の気管支拡張症と微細散布病巣という所見が多く、いわゆるリウマチ肺と呼ばれるリウマチ本来の肺病変画像所見と類似することが多いと言えます。こういう背景の上に、非結核性抗酸菌症には結核症と異なり現段階で殺菌的な効果のある薬剤あるいはその組合せがなく、またより効果的な化学療法を目指そうにも感受性検査結果が実際の臨床効果とは一致せず、菌種毎に蓄積した臨床経験に依存するしかない、という現状があります。

非結核性抗酸菌症の菌種毎に化学療法による治療の容易さが異なっています。また生物学的製剤もかなり種類が豊富になり製剤により抗酸菌症発病に及ぼす影響も異なるようです。

従ってこの両者の組合せにより絶対禁忌に近いものから、場合により差し支えない組合せまで対応の幅が広い可能性があると言えます。もちろんこれらは何らかの evidence で検証されるべき課題ですが現時点で全世界的レベルでも症例の集積は不十分と言えるでしょう。

初歩的に重要なことは菌種をキチンと同定することであり、かつ診断基準に従って colonization 例を除外することです。つまり喀痰なら2回の培養陽性を確認することです。また画像の把握は胸部単純X線写真では困難でありCT画像が望ましいでしょう。また骨関節やリンパ節など肺外抗酸菌症も常に念頭に置かなければいけません。

一般に肺非結核性抗酸菌症化学療法で *M. kansasii* 症および *M. szulgai* 症は結核と同様の RFP、INH、EB の3薬剤併用を菌陰性化後1年間の継続で十分と認められています。従ってこの2菌種で抗酸菌発病に影響の少ない生物学的製剤は許容できる範囲内かもしれません。また *M. fortuitum* 症はフルオロキノロン系薬剤がかなり効果的なことは知られており、その他クラリスロマイシンなどの感受性ある薬剤などとの併用が推奨されています。最も頻度の多い肺 MAC 症は判断が難しいところです。極めて軽症なら呼吸器内科との協同での注意深い follow の元に生物学的製剤が強要される場合もあるだろうとしか言えません。

M. abscessus

最後に上記の生物学的製剤投与時の非結核性抗酸菌症とも関連する内容ですが、近年 *M. abscessus* という菌種による肺非結核性抗酸菌症が増加している様です。

この菌は MAC と同様土壌、水中などの環境に常在し時にヒトに感染すると考えられ、韓国、台湾などでは MAC に次いで多い菌種になっています。困ることは MAC より早期に空洞を伴って肺全体に広がりやすく、化学療法は MAC より更に困難であるということです。*M. abscessus* の化学療法は他の多くの非結核性抗酸菌症と異なり RFP や EB といういわゆる抗結核薬は殆ど効果がないとされ、クラリスロマイシンは多くの場合感受性があり、その他は IPM、AMK または KM、フルオロキノロンなどが用いられます。

M. abscessus とされている中に一群の比較的化学療法反応性が良く総合的な予後も良好な一群があることが知られており最近 *M. massiliense* として独立した菌種として認められてきているようです。いずれにせよ *M. abscessus* 症の場合は画像上軽症であっても経過観察などではなく最初から外科療法も念頭に置きつつ全力を用いた治療を行うべきでしょう。またこの菌種の場合は、生物学的製剤投与は明らかに禁忌と言えるでしょう。

