

## 【ケーススタディ・第18回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

非結核性抗酸菌症と肺アスペルギルス症を合併し薬物相互作用により薬剤選択に難渋した1例

発表者：小川 拓<sup>1)</sup>・宇野 健司<sup>1)</sup>・笠原 敬<sup>1)</sup>  
三笠 桂一<sup>1)</sup>

コメンテーター：宇野 健司<sup>1)</sup>・高倉 俊二<sup>2)</sup>・森田 邦彦<sup>3)</sup>

司 会：笠原 敬<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 奈良県立医科大学感染症センター\*

<sup>2)</sup> 京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

<sup>3)</sup> 同志社女子大学薬学部臨床薬剤学研究室

(平成23年6月23日発表)

### I. 主訴, 現病歴, 臨床検査, 臨床経過

症例：73歳, 男性。

主訴：喀痰増加, 微熱。

現病歴：某年8月から喀痰増加, 微熱を自覚し, 3カ月以上持続するため近くの内科医院を受診した。胸部レントゲンでは右中～上肺野に浸潤影と粒状影を認め, 喀痰抗酸菌塗抹検査を2回施行され, 2回とも2+(ガフキーIV号相当)であり, 培養結果は2回とも *Mycobacterium avium* であった。そのため肺非結核性抗酸菌症(肺NTM症)と診断され, 同年11月に当科紹介受診となった。2型糖尿病のためグリメピリドを内服している。

生活歴：機会飲酒, 喫煙は20本/日を20年間, 20年以上前に禁煙。職業は会社員(事務系), 粉塵暴露歴なし。

初診時現症：体温37.0℃, 血圧92/68 mmHg, 心拍数88/min, 呼吸数18回/min。末梢血酸素飽和度97%(室

内気), 身長168 cm, 体重50 kg(BMI 17.7)。眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし, 呼吸音に左右差なく, 背部右中肺野で coarse crackles を聴取する。心音正常I音およびII音, 過剰心音・心雑音は聴取せず。腹部は平坦, 軟, 腸蠕動音正常範囲, 自発痛・圧痛なし。下腿浮腫なし。

#### 検査所見：

WBC 6,000/ $\mu$ L (neut 67.9%, baso 0.5%, eos 8.5%, mono 7.4%, lymph 15.7%), RBC 408万/ $\mu$ L, HCT 41.2%, HGB 14.4 g/dL, PLT 23.6万/ $\mu$ L, ESR 43 mm/h, TP 7.1 g/dL, ALB 4.6 g/dL, AST 21 U/L, ALT 20 U/L, LDH 193 U/L, BUN 18 mg/dL, CRE 0.8 mg/dL, GLU 130 mg/dL, Na 135 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Cl 110 mEq/L, CRP 0.1 mg/dL, HbA1c 6.6%

血液ガス(室内気) pH 7.421, PaCO<sub>2</sub> 43.0 Torr, PaO<sub>2</sub> 78.0 Torr, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 24.2 Torr



図1. 入院時胸部レントゲン像



図2. 入院時胸部CT像

表1. 肺非結核性抗酸菌症の診断基準

<ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床的基準（以下の2項目を満たす） <ul style="list-style-type: none"> <li>・胸部画像所見（HRCTを含む）で、結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見のいずれか（複数可）を示す。但し、先行肺疾患による陰影が既にある場合は、この限りではない。</li> <li>・他の疾患を除外できる。</li> </ul> </li> <li>・細菌学的基準（菌種の区別なく、以下のいずれか1項目を満たす） <ul style="list-style-type: none"> <li>・2回以上の異なる喀痰検体での培養陽性。</li> <li>・1回以上の気管支洗浄液での培養陽性。</li> </ul> </li> </ul> <p>経気管支肺生検または肺生検組織の場合は、抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に組織、または気管支洗浄液、または喀痰での1回以上の培養陽性。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・稀な菌種や環境から高頻度に分離される菌種の場合は、検体種類を問わず2回以上の培養陽性と菌種同定検査を原則とし、専門家の見解を必要とする。</li> </ul>
--



図3. 症状悪化時の胸部レントゲン像

喀痰抗酸菌塗抹培養 蛍光法2+（ガフキーIV号相当）、培養1+（*M. avium*）

**画像所見：**初診時の胸部レントゲンでは右上肺野に空洞影と周囲の浸潤影を認めた（図1）。また胸部CTでも右S<sup>2</sup>に同様の所見を認めた（図2）。

## II. 質問と解答、解説

**Question 1：**肺非結核性抗酸菌症の治療は必要か。また使用薬剤は。

**解答 1 および解説：**

肺NTM症の診断基準はATS/IDSAによる非結核性抗酸菌感染症のガイドラインが用いられることが多い<sup>1)</sup>。このガイドラインに示されている肺NTM症の診断基準を示す（表1）。本症例ではこの診断基準に基づいて肺NTM症との診断は妥当である。一方で肺NTM症の治療開始基準は2008年に結核病学会から指針が出されているものの、はっきりしたものはない<sup>2)</sup>。本症例では今後全身状態の悪化が懸念されると判断し、治療を行うこととした。上述のATS/IDSAガイドラインで空洞性病変

表2. CNPAの診断

<ul style="list-style-type: none"> <li>・喀痰培養 <ul style="list-style-type: none"> <li>TBLB検体で<i>Aspergillus</i>培養陽性、病理組織で周囲への浸潤を証明するのが原則である。</li> <li>喀痰培養で<i>Aspergillus</i>が証明され、画像的にCNPAが強く疑われる場合はTBLBに替える。</li> </ul> </li> <li>・臨床経過 <ul style="list-style-type: none"> <li>緩徐な進行もCNPAの特徴である。</li> </ul> </li> <li>・血清マーカー <ul style="list-style-type: none"> <li>血清アスペルギルス抗体、β-Dグルカンも診断の一助となる。</li> </ul> </li> </ul>
---

を伴う*M. avium*の治療はclarithromycin (CAM) 500~1,000 mg/day, ethambutol (EB) 15 mg/kg/day, rifampicin (RFP) 450~600 mg/day, streptomycin (SM) 又はamikacin (AMK) 併用が推奨されているが、頻繁な通院が困難なため前3者による治療とした。

その後喀痰抗酸菌塗抹培養は陰性となり、症状も改善したが、2010年2月に再度症状が悪化、喀痰抗酸菌塗抹で2+（ガフキーIV号相当）が検出されたことから、抗菌薬をazithromycin (AZM) 250 mg/day, rifabutin (RBT) 300 mg/day, EB 750 mg/dayに変更した。しかし食欲低下、体重減少、胸部陰影の増強（図3）が継続し、2010年3月に再入院となった。入院後消化器症状が強く、AZMの継続を断念し、CAM 800 mg/day, RFP 450 mg/day, EB 750 mg/day, SM 0.6 g 週3回による治療に変更した。入院後に採取した喀痰の培養から*Aspergillus fumigatus*が検出され、画像所見と臨床経過から慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）と診断した。

**Question 2：**CNPAと肺NTM症は同時に治療すべきか。

**解答 2 および解説：**

欧州癌研究治療機関/真菌症研究グループ（EORTC/MSG）が発表している侵襲性真菌感染症に示されるCNPAの診断基準を表2に示す<sup>3)</sup>。この診断基準に基づき、本症例もCNPAと診断した。体重減少など栄養状態の悪化があり、血液ガスでは酸素経鼻1L/min投与下で

表3. VRCZによる主な薬物相互作用

・併用禁忌	■併用注意
- リファンピシン, リファブチン	<input type="checkbox"/> フェニトイン
- エファビレンツ, リトナビル	<input type="checkbox"/> サキナビル, アンブレナビル
- カルバマゼピン	<input type="checkbox"/> シクロスポリン
- キニジン	<input type="checkbox"/> ワルファリン
- エルゴタミン	<input type="checkbox"/> オメプラゾール
- トリアゾラム	<input type="checkbox"/> ミダゾラム, ジアゼパム
	<input type="checkbox"/> トルプタミド
	<input type="checkbox"/> オキシコドン, フェンタニル
	<input type="checkbox"/> イブプロフェン, ジクロフェナク
	<input type="checkbox"/> エストラジオール
	<input type="checkbox"/> セントジョーンズワート

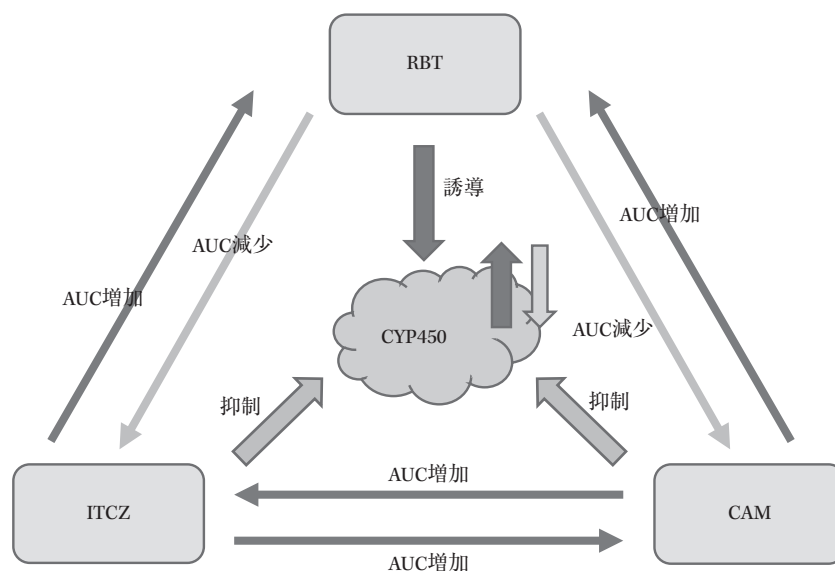


図4. RBT, CAM, ITCZの相互作用

PaO<sub>2</sub> 65.3 Torr と呼吸状態の悪化も認められたため CNPA と肺 NTM 症の治療は同時に行うこととした。

**Question 3** : 抗真菌薬を追加するには何をどのように使用すべきか(現在投与中の薬剤は CAM 800 mg/day, RFP 450 mg/day, EB 750 mg/day, SM 0.6 g を週に 3 回, グリメピリド 1 mg/day)。

解答 3 および解説 :

上述のガイドラインでは侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) に対する抗真菌薬の第一選択として voriconazole (VRCZ) があげられていたため, VRCZ を使用することとした<sup>3)</sup>。

VRCZ による薬物相互作用を表 3 に示す。特に RFP は VRCZ と併用禁忌となるため, 肺 NTM 症の治療薬を CAM 800 mg/day, SM 0.6 g 週 3 回, levofloxacin (LVFX) 400 mg/day に変更した。しかし投与開始 2 日後に意味不明の言動があり血糖を測定したところ 40 mg/dL と低血糖を認めたため, グリメピリドと VRCZ の相互作用による低血糖を疑い VRCZ を中止した。

Itraconazole (ITCZ) は RBT であれば併用可能である

とされているため, RBT, CAM, ITCZ 内用液を併用することを目標に薬物相互作用を検索した。その結果, 図 4 に示すような複雑な薬物相互作用が存在することがわかったが, RBT 150 mg/day, ITCZ 200 mg/day, CAM 400 mg/day に用量調節を行って治療を行うこととした<sup>4,5)</sup>。また有効性と安全性の確認のため, ITCZ と RBT の血中濃度の測定を依頼した。

投与開始 7 日後の ITCZ (未変化体と OH 体) の血中濃度は 1,638 ng/mL であり, これはアスペルギルス症の治療において推奨される血中濃度 (1,000 ng/mL 以上) であった<sup>6)</sup>。また投与開始 7 日後の内服 12 時間後の RFB の血中濃度は 284.7 ng/mL であり, これは欧米健常人男性に RBT 450 mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与した際の平均血漿中濃度の約 250 ng/mL に近い値であり, ほぼ適正な血中濃度であると考えられた<sup>7)</sup>。

### III. 最終診断

- #1 肺非結核性抗酸菌症 (*M. avium* による)
- #2 慢性壊死性肺アスペルギルス症
- #3 2 型糖尿病

#### IV. 考 察

本症例は、2型糖尿病、肺NTM症の加療中に発症したCNPAの1例である。近年、NTM症に合併するCNPA症例報告が散見される。藤内らは、1997年から2007年までの10年間で診断されたNTM/CNPA合併例と、肺結核/CNPA合併例を比較し、NTM症のうち、CNPAの合併した割合は6.8%であり、同一期間に肺結核症例からCNPAを合併した割合(4.2%)よりも多かったことを報告している<sup>8)</sup>。近年NTM症の罹患率が上昇していることを考慮すると、NTM症例では、CNPA合併の有無を十分に観察すべきであると考えられる<sup>9)</sup>。

本症例では薬剤の相互作用に非常に苦慮しており、特にRBT・CAM・ITCZの相互作用を考慮に入れて各薬剤の有効性を発揮できると期待される用法・用量を設定した。本症例はRBTの血中濃度を測定することができ、適正な血中濃度であることが推測されたが、今後のNTM/CNPA合併症例の増加とともに、血中濃度モニタリングがさまざまな抗微生物薬で可能になることが望ましいと感じられた1例であった。

#### V. ま と め

抗酸菌活性、あるいは抗真菌活性をもつ薬剤にはRFPやCAM、ITCZなどCYPを介して代謝される薬剤が数多くある。RFPはブドウ球菌による心内膜炎や肺炎球菌性髄膜炎などの重症感染症において、併用薬としてガイドラインなどでも推奨されてきた。近年では人工関節感染症やMRSA肺炎、複雑性皮膚軟部組織感染症などにおいてもその併用薬としての有用性が報告されている。一方でRFPそのものによる肝機能障害などの副作用や前述の他薬剤との相互作用によるさまざまな薬剤の血中濃度の上昇・低下が懸念される。加えて、肺結核などが(診断されずに)存在した場合、RFP耐性結核菌の選択なども危惧される。

本症例のような抗酸菌感染症や真菌感染症では必然的

に多数の薬剤を使用せざるをえない状況が多く、各薬剤の必要性、メリット・デメリットを十分に勘案したうえで、投与中にはさまざまな薬剤の体内動態について医師・薬剤師間で十分に検討を行い、必要に応じて血中濃度測定を行うべきである。

#### 文 献

- 1) Griffith D E, Aksamit T, Brown-Elliott B A, Cantanzaro A, Daley C, Gordin F, 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
- 2) 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
- 3) De Pauw B, Walsh T J, Donnelly J P, Stevens D A, Edwards J E, Calandra T, et al: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-21
- 4) Baciewicz A M, Chrisman C R, Finch C K, Self T H: Update on rifampin and rifabutin drug interactions. *Am J Med Sci* 2008; 335: 126-36
- 5) Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S: Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of itraconazole in normal volunteers and AIDS patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 155-8
- 6) Johns Hopkins Hospital, Arcara K, Tschudy M: *The Harriet Lane Handbook*. 19th ed, Mosby, 2011
- 7) 医薬品インタビューフォーム「ミコブティンカプセル150mg」第3版, 2010
- 8) 藤内 智, 作並通子, 山本泰司, 武田昭範, 西垣 豊, 藤田結花, 他：非結核性抗酸菌症を背景因子とする慢性壊死性肺アスペルギルス症。結核 2008; 83: 573-5
- 9) 坂谷光則：非定型(非結核性)抗酸菌症の臨床。日本胸部臨床 2000; 59: 557-64