

肺非結核性抗酸菌症の治療の問題点と今後の戦略

森本 耕三

複十字病院呼吸器センター・臨床医学研究科*

受付日：2018年10月3日 受理日：2018年11月9日

肺非結核性抗酸菌（NTM）症の標準治療は、副作用や長期治療など問題点が多いにもかかわらず20年間ほとんど変化がない。マクロライド耐性化は1980年以前の治療に戻ることを意味しており、予後不良となる。本邦ではマクロライド単剤投与や ethambutol の副作用による治療逸脱が問題として報告されている。このため、新薬が登場するまでは、副作用の少ない慎重な治療を行っていく必要がある。本稿では、肺 NTM 症治療の歴史的経過と問題点を挙げ、さらに今後の治療戦略について述べた。学会や国を挙げて同症に取り組んでいくことが望まれている。

Key words: atypical mycobacteriosis, treatment

I. 肺 MAC 症治療の歴史

肺 *Mycobacterium avium* complex 症（肺 MAC 症）の内科的治療は、マクロライド導入前の時代（1950年代からの約40年間）には、主に抗結核薬を使って治療されていた。1940～1950年代に開発された isoniazid (INH), p-aminosalicylic acid (PAS), streptomycin (SM) が結核を治療可能な疾患とし、ethambutol (EB), rifampicin (RFP) (1960～1970年代) はより確実に治癒をもたらすことを可能にした。これらの薬剤がそのまま肺 MAC 症治療に用いられたが、結核と異なり MAC はほとんどの抗結核薬に自然耐性を示し、臨床効果は乏しいものであった。ケースシリーズなどのレビューにより、この時代の治療成功率は、INH, PAS, SM が使われた1950年代は32%、RFP や EB が加わった1970年代以降でも38%に留まっている¹⁾。1996年にWallaceらがAIDS患者の播種性MAC症の知見を導入して、clarithromycin (CAM), RFP または RFB, EB, SM による多剤併用療法を行い、高い菌陰性化率が得られたことを報告した²⁾。脱落例を除くと92%が菌陰性化し、再発を除くと64%の成功率であったとした。これが1997年の米国胸部疾患学会（ATS）ガ

イドラインに標準治療法として記載された³⁾。2019年現在の標準治療法は、Wallaceらの報告から20年以上経過したがほぼ変わっていない⁴⁾。上記レビューでは、マクロライドを含む多剤併用療法の成功率は58%であるとしている¹⁾。CAMは、肺MAC症の治療を大きく改善したキードラッグではあるが、実臨床では約40%が失敗していることになる。

II. 現行治療の問題点

1. 有空洞例への乏しい効果

線維空洞型（FC型）への効果は乏しいことがマクロライドの応用開始後まもなく報告されていた⁵⁾。このことは、米国の間欠治療（TIW）を検討した前向き試験でも確認されており⁶⁾、2007年ステートメントにおいて、標準3剤の毎日投与にアミノグリコシド追加を推奨している。さらに、近年の報告では結節気管支拡張型（NB型）でも空洞を有する症例（cavitary NB型）も同様に治療失敗のリスクであることが報告され、CTによる空洞の有無の確認が重要であることが示されている⁷⁾。結核の空洞病変が標準治療により浄化空洞にいたることは対照的であり、いかに肺MAC症治療薬が不十分であるか実感される。

*東京都清瀬市松山3-1-24

2. 投与量の問題

本邦では CAM は 200 mg 錠 (1 日 2 回) のみ認められているという特異な状況があり (海外では 500 mg 錠 1 日 2 回), 肺 MAC 症に対して主治医が保険適応量に上乗せし 600 mg で投与するということが行われていた。保険適応が認められた 2008 年以降は 800 mg 投与が行われ, その増量により明らかに陰性化率が改善することが示されている⁸⁾。しかし, 海外では 1,000 mg 投与が一般的であり, その差異について検討された報告はない¹⁾。

3. 長期投与, 副作用の問題

日本, 米国および欧州 5 カ国で行ったアンケート調査では, 6 カ月以上の標準治療が行われていたのは本邦ではわずか 42% に留まっていた⁹⁾。これは主治医が標準治療を遵守していないという一面もあるが, EB 副作用による治療変更, 中断も大きな要因となっている¹⁰⁾。われわれの行ったレセプトデータ解析では, 標準治療を開始された症例の 26.6% が変更されており, そのうちの 63.3% が EB を除いたものになっていた。また 12 カ月以上の 3 剤治療が継続されていたのはわずか 41% であった。治療期間は菌陰性化 1 年以上とされており, 60% 以上の症例で十分な治療が行えずに変更中断されていることになる。

4. 標準治療の違い

米国や英国のガイドラインでは軽症 NB 型では週 3 回の TIW を推奨している^{4,11)}。毎日投与から TIW に変更することで EB の副作用が 24% から 1% へ減少したという報告がある¹²⁾。本邦では毎日投与が推奨されていることから, 軽症例に毎日投与を行うことで副作用により問題を大きくしている可能性があり, TIW の推奨を検討すべきである¹³⁾。また, 上記のように CAM 800 mg が一般的である本邦の投与量が, TIW では 1,000 mg を推奨しているガイドラインに比べて十分な効果があるのか検討が必要である。

5. CAM 耐性例の問題 (rrl 変異)

本邦の非結核性抗酸菌 (NTM) 症死亡数は女性有意に増加が続いており¹⁴⁾, 2014 年には男性 460 例, 女性 929 例の死亡が報告されている。この増加の原因として CAM 耐性例などの重症例累積があるものと予想される。キードラッグである CAM の効果が期待できないということは, 治療内容は 1980 年以

前のものになってしまうことを意味する。われわれが CAM 耐性 90 例を検討したところ 5 年生存率は 70% であること, 有効な治療はアミノグリコシド長期投与 + 手術療法併用のみであったこと, また, CAM 単剤投与および副作用による EB 中断が CAM 耐性化に関与していることを報告している。EB 中止は肺 MAC 症治療のピットフォールになっている¹⁵⁾。

III. 治療戦略は?

肺 NTM 症治療は, 結核の INH, RFP に相当する新薬の登場がなければ, 内科治療のみで有空洞例の治療を改善することは困難である。短期的に新薬登場を期待することはできないため, 既存薬で抗 NTM 効果のある薬剤の使用, 既存抗菌薬の投与方法の変更, 少ない副作用で現行の標準療法を長期に継続する方法, 薬剤耐性機構に対する薬剤, などさまざまな戦略が検討されている。さらに, 宿主因子, 環境因子に対する介入戦略も重要である。

1. 既存薬で抗 NTM 活性をもつ薬剤の検討

Clofazimine はハンセン病の治療薬であり, 多剤耐性結核の治療薬としても用いられる。カナダの単施設から, 肺 MAC 症に対して標準 3 剤治療 (CAM + RFP + EB) と, 3 剤治療のうち RFP を clofazimine に変えて投与した治療 (CAM + clofazimine + EB) を比較した報告がある。再発, 再治療率に差異は認めなかったが, clofazimine 群のほうが治療反応性は良好であり, 副作用も少なかったとしている¹⁶⁾。Clofazimine を *M. abscessus* complex (MABC) に投与した韓国からの報告では, 難治例に対して clofazimine の追加投与による陰性化は 15%, 初回治療での併用では 40% で得られたとしている¹⁷⁾。しかし, カナダの報告に比して消化器症状や皮膚症状が多かったとも報告しており, アジア人には注意が必要な可能性がある。また, 米国から 52 例 (36 例が肺病変あり, 58% が嚢胞性線維症患者) への投与経験が報告されており, tigecycline も NTM に対して良好な MIC を示したとしている。症例は肺 MABC 症を中心に投与されており, 1 カ月以上投与できた症例では 61% が改善を示したとしている。副作用としては消化器症状を主とした重篤なものが 20% 強に認められたとしている¹⁸⁾。

オキサゾリジノンの linezolid (LZD) は多剤耐性結核に有効であり, 内科治療で重要な位置づけとな

りつつある。LZD を肺 NTM 症難治例に追加投与した報告があるが、骨髄抑制や末梢神経障害などの副作用が強く 50 週で約半数の症例が中止となったと報告されている¹⁹⁾。まだ報告は乏しいが、tedizolid (TZD) が 2018 年 9 月から使用可能となる。LZD に比して *in vitro* 抗酸菌活性が良好であること、副作用もより少ないと報告されており、今後の動向が注目される^{20,21)}。

2. 既存薬の投与方法を変える検討

Yagi らは 26 例の肺 MAC 症および肺 MABC 症難治例に対して amikacin (AMK) 吸入を追加投与したところ全体で 43.5%、CAM 耐性でも 37.5% で陰性化を得たとしている²²⁾。同様に米国 NIH が AMK 吸入投与を行った報告では、副作用が多く十分な効果が得られなかったとしている²³⁾。

3. 新薬

リポソーマル AMK は、上記 AMK をリポソーマル化して吸入投与するものである。リポソーマル化することにより組織移行性を改善するとされる。第 III 相試験結果が報告され、継続群 9% に対して追加投与群で 29% の陰性化 (調整 OR=4.22, 95% CI, 2.08~8.57) を得たことから 2018 年 9 月末に FDA より承認されている²⁴⁾。

Bedaquiline は多剤耐性結核に対して開発された薬剤で 2018 年 1 月から製造販売が承認されている。米国から肺 MAC 症および肺 MABC 症難治例 10 例に対して 6 カ月間の投与を行った報告があり、60% に細菌学的な反応を示し、50% で 1 回以上の陰性化を得たとしている²⁵⁾。しかし菌量減少の後に再増加を認めており、何らかの耐性機序が働いたものと推測されている²⁶⁾。その他、TZD を含む pipeline drugs には抗 NTM 効果がある薬剤が含まれているかもしれない。

4. 投与方法および投与期間の検討

(1) TIW の検討

本邦における肺 NTM 症治療の問題点として、毎日投与における副作用を挙げ、TIW 導入の必要性について前述した¹²⁾。新薬が開発されるまでの間、現行治療薬を有効に、大切に使う必要がある。現在国立病院機構東名古屋病院の中川医師が、NB 型症例に対する現行 3 剤治療と TIW の比較試験を計画している。

(2) 治療期間の検討

NB 型、cavitary NB 型、そして FC 型の 3 群にわけて標準治療効果を検討した報告では、NB 型は再感染が多いことから治療後の長期フォローが必要であること、有空洞例では再発が多いことからより強い治療を長期に投与する必要があると結論している⁷⁾。当施設の検討でも、有空洞例では長期治療で予後良好であったことを報告している。

5. NTM の耐性機序に作用する薬剤の検討

(1) バイオフィルム阻害

バイオフィルムは薬剤の到達を阻害する因子として知られている。バイオフィルム内に細胞外 DNA が存在しており、この DNA をドルナーゼアルファで分解すると、CAM の効果が高まるという *in vitro* の報告がある。DNase は、ブルモザイムとして海外では吸入薬で使えるため、リポソーマル AMK と一緒に吸入するというアイデアも提案されている²⁷⁾。

6. 環境介入

NTM の感染源は環境であることから感染経路を同定し介入することは必須である²⁸⁾。われわれは再発性肺 NTM 症患者宅でエアースAMPLINGを行っている。*M. massiliense* 難治例の風呂場を乾燥した状態では培養されないが、給湯を始めてエアロゾルがでてきた時点で再度エアースAMPLINGすると複数の *M. massiliense* が同定された。この菌は臨床株と whole genome sequence で一致を確認した。シャワー使用時のエアロゾルからは培養されなかったことから浴槽の使用をやめてシャワーを継続使用したところ再発なく経過した。残念ながら 2 年後に浴槽の使用を再開したことにより再発したが、有効な環境介入は、罹患率および再発率を 50% 程度下げることができると考えている²⁹⁾。

7. 宿主因子の同定

(1) 線毛機能

鼻腔一酸化窒素濃度は原発性線毛機能不全症候群 (PCD) では低値になることが知られている³⁰⁾。肺 NTM 症患者は PCD ほど低くはないものの正常コントロールよりも低値を示したとする報告がある³¹⁾。このため、線毛機能が cGMP 作用のある sildenafil で改善する可能性について追加検討が行われている。

(2) 家族発症例の検討

米国の疫学調査により肺 NTM 症有病率はアジア

人に高いことが示されており、何らかの遺伝的背景の差異が存在することが考えられる³²⁾。われわれは家族内発症例でのエキソーム解析などを検討している。何らかの因子が特定されれば発症予測、および宿主因子改善といった戦略が加えられる可能性がある。

おわりに

肺 MAC 症治療の歴史的経過と現在の問題点を挙げ、今後の治療戦略について主たる取り組みを概説した。世界で最も高い肺 NTM 症有病率を有する本邦から、ブレイクスルーを目指した研究が続けられることが期待されている。

注) 2018 年 10 月現在、従来の *Mycobacterium* 属は *Mycobacterium* 属, *Mycobacteroides* 属, *Mycolicibacterium* 属, *Mycolicibactor* 属および *Mycolicibacillus* 属の 5 つに再分類されている。しかしながら、本邦では長年 Nontuberculous *Mycobacterium* (NTM) の呼称が定着しており、読者の利便を考慮して本稿では NTM の呼称をそのまま使用した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Field S K, Fisher D, Cowie R L: *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest* 2004; 126: 566-81
- 2) Wallace R J Jr, Brown B A, Griffith D E, Girard W M, Murphy D T: Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex. The first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1766-72
- 3) Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S1-25
- 4) Griffith D E, Aksamit T, Brown-Elliott B A, Catanzaro 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
- 5) Sato K, Ebe T: A study on the effect of combined chemotherapy on *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Kekkaku* 2000; 75: 471-6
- 6) Lam P K, Griffith D E, Aksamit T R, Ruoss S J, Garay S M, Daley C L, et al: Factors related to response to intermittent treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1283-9
- 7) Koh W J, Moon S M, Kim S Y, Woo M A, Kim S, Jhun B W, et al: Outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease based on clinical phenotype. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602503
- 8) Kobashi Y, Abe M, Mouri K, Obase Y, Miyashita N, Oka M: Clinical usefulness of combination chemotherapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *J Infect* 2010
- 9) van Ingen J, Wagner D, Gallagher J, Morimoto K, Lange C, Haworth C S, et al: Poor adherence to management guidelines in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601855
- 10) Ichiki H, Watanabe A, Ueda S, Sato C, Abe M: A study of adverse drug reactions in the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Kekkaku* 2012; 87: 487-90
- 11) Haworth C S, Banks J, Capstick T, Fisher A J, Gorsuch T, Laurenson I F, et al: British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017; 72(Suppl 2): ii1-64
- 12) Jhun B W, Moon S M, Kim S Y, Park H Y, Jeon K, Kwon O J, et al: Intermittent Antibiotic Therapy for Recurrent Nodular Bronchiectatic *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e01812-17
- 13) Nontuberculous Mycobacteriosis Control Committee of the Japanese Society for Tuberculosis; Scientific Assembly for Infection and Tuberculosis of the Japanese Respiratory Society: Guidelines for chemotherapy of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease--2012 revised version. *Kekkaku* 2013; 88: 29-32
- 14) Morimoto K, Iwai K, Uchimura K, Okumura M, Yoshiyama T, Yoshimori K, et al: A steady increase in nontuberculous mycobacteriosis mortality and estimated prevalence in Japan. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1-8
- 15) Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, Nakagawa T, Morino E, Shiraiishi Y, et al: Macrolide-Resistant *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease: Analysis of 102 Consecutive Cases. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 1904-11
- 16) Jarand J, Davis J P, Cowie R L, Field S K, Fisher D A: Long-term Follow-up of *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease in Patients Treated With Regimens Including Clofazimine and/or Rifampin. *Chest* 2016; 149: 1285-93
- 17) Yang B, Jhun B W, Moon S M, Lee H, Park H Y, Jeon K, et al: Clofazimine-Containing Regimen for the Treatment of *Mycobacterium abscessus* Lung Disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e02052-16

- 18) Wallace R J Jr, Dukart G, Brown-Elliott B A, Griffith D E, Scerpella E G, Marshall B: Clinical experience in 52 patients with tigecycline-containing regimens for salvage treatment of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae* infections. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1945-53
- 19) Winthrop K L, Ku J H, Marras T K, Griffith D E, Daley C L, Olivier K N, et al: The tolerability of linezolid in the treatment of nontuberculous mycobacterial disease. *Eur Respir J* 2015; 45: 1177-9
- 20) Yuste J R, Bertó J, Del Pozo J L, Leiva J: Prolonged use of tedizolid in a pulmonary nontuberculous mycobacterial infection after linezolid-induced toxicity. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 625-8
- 21) Deshpande D, Srivastava S, Pasipanodya J G, Lee P S, Gumbo T: Tedizolid is highly bactericidal in the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(Suppl_2): i30-5
- 22) Yagi K, Ishii M, Namkoong H, Asami T, Iketani O, Asakura T, et al: The efficacy, safety, and feasibility of inhaled amikacin for the treatment of difficult-to-treat nontuberculous mycobacterial lung diseases. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 558
- 23) Olivier K N, Shaw P A, Glaser T S, Bhattacharyya D, Fleshner M, Brewer C C, et al: Inhaled amikacin for treatment of refractory pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 30-5
- 24) Griffith D E, Eagle G, Thomson R, Aksamit T R, Hasegawa N, Morimoto K, et al: Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT): A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198
- 25) Philley J V, Wallace R J Jr, Benwill J L, Taskar V, Brown-Elliott B A, Thakkar F, et al: Preliminary Results of Bedaquiline as Salvage Therapy for Patients With Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Chest* 2015; 148: 499-506
- 26) Alexander D C, Vasireddy R, Vasireddy S, Philley J V, Brown-Elliott B A, Perry B J, et al: Emergence of *mmpT5* Variants during Bedaquiline Treatment of *Mycobacterium intracellulare* Lung Disease. *J Clin Microbiol* 2017; 55: 574-84
- 27) Rose S J, Babrak L M, Bermudez L E: *Mycobacterium avium* Possesses Extracellular DNA that Contributes to Biofilm Formation, Structural Integrity, and Tolerance to Antibiotics. *PLoS One* 2015; 10: e0128772
- 28) Nishiuchi Y, Iwamoto T, Maruyama F: Infection Sources of a Common Non-tuberculous Mycobacterial Pathogen, *Mycobacterium avium* Complex. *Front Med* 2017; 4: 27
- 29) Morimoto K, Aono A, Murase Y, Sekizuka T, Kurashima A, Takaki A, et al: Prevention of aerosol isolation of nontuberculous mycobacterium from the patient's bathroom. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00150-2017
- 30) Leigh M W, Hazucha M J, Chawla K K, Baker B R, Shapiro A J, Brown D E, et al: Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 574-81
- 31) Fowler C J, Olivier K N, Leung J M, Smith C C, Huth A G, Root H, et al: Abnormal nasal nitric oxide production, ciliary beat frequency, and Toll-like receptor response in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1374-81
- 32) Adjemian J, Olivier K N, Seitz A E, Holland S M, Prevots D R: Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 881-6

Treatment strategy for pulmonary nontuberculous mycobacterial disease

Kozo Morimoto

Division of Clinical Research, Fukujuji Hospital, 3-1-24 Matsuyama, Kiyose-city, Tokyo, Japan

Guideline-recommended treatment for NTM pulmonary disease has not changed over 20 years, and it has many problems associated with side effects, treatment duration, and success rates. Acquired macrolide resistant cases, primarily caused by macrolide monotherapy and cessation of ethambutol due to side effects, need intensive treatment but have poor success rates. Thus, it is important to discuss each problem in the clinical setting to improve the treatment success rates until newer treatment methods are introduced. In this review, we describe the history and current treatment strategy for NTM pulmonary diseases, along with a discussion of several issues that need to be addressed. Recently developed strategies are also described. It is essential to develop newer antimicrobial agents and implement countermeasures, including educational efforts, to resolve this problem.