

●原 著

肺 MAC 症におけるクラリスロマイシン感受性と治療歴・臨床病型の関連

桑原 克弘 土屋 俊晶

要旨：肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 症の中心的治療薬であるクラリスロマイシン (CAM) の薬剤感受性と臨床背景との関連について検討した。CAM 治療歴のない 243 例では 1 例を除き感受性であり治療前の感受性検査は通常不要と考えられた。CAM 治療歴がある 40 例の検討では耐性 17 例、感受性 23 例であり、耐性例は全例単剤投与歴を認めたが感受性例でも 8 例に単剤投与歴を認めた。臨床病型で比較すると結節性気管支拡張 (NB) 型が耐性例では 2/17 例と少なく、一方感受性例では NB 型が 16/23 例と多数をしめ、NB 型は耐性化しにくい傾向を認めた。NB 型が耐性化しにくい要因として軽症例・少量投与例が多いため殺菌力が弱く耐性菌が選択されにくかったこと、感受性株の再感染によるクローン交代が考えられた。CAM の単剤投与は耐性化予防のため避けるべきだが少量投与例や NB 型症例では耐性化が必ずしも誘導されないことが示唆された。

キーワード：肺 MAC 症, クラリスロマイシン耐性, 結節性気管支拡張, 多クローン性感染
 Pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease,
 Clarithromycin resistance, Nodular bronchiectasis, Polyclonal infection

緒 言

対象と方法

肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 症では既存の抗結核薬の多くは有効性が低く、難治性で適切な治療法は未確定とされている。しかしニューマクロライドの出現以降、積極的な治療が試みられており経験的な有効性から米国胸部疾患学会のガイドラインではクラリスロマイシン (CAM) やアジスロマイシンを基本にしてリファンピシン (RFP) およびエタンブトール (EB), アミノグリコシドを含む多剤併用治療が推奨されている¹⁾。これらの薬剤の薬剤感受性検査の有用性は低いと考えられているが、治療の中心的薬剤と位置づけられている CAM は唯一薬剤感受性と臨床効果の関連が認められている²⁾。

従来 CAM の感受性検査は困難であったが非結核性抗酸菌のための薬剤感受性検査が普及して一般検査室でも CAM 感受性の検討が可能となっている。CAM 単剤投与は耐性を容易に誘導するとされている³⁾⁴⁾が、CAM 感受性と治療歴などの臨床背景との関連はほとんど検討されていない。そこで CAM 少量長期内服を含めた治療歴・画像所見などの臨床像と CAM 耐性化との関連について検討した。

当院で 2002 年から 2005 年に喀痰から分離された MAC 菌株に対して pH7.4 の条件で CAM 感受性を判定可能なプロスミック NTM (極東) を用いて薬剤感受性検査を行った。感受性の判定は NCCLS (米国臨床検査標準化協会) の基準に従って発育最小阻止濃度 (MIC) が 4 μ g/ml 以下を感受性、32 μ g/ml 以上を耐性とした。これらの菌株の得られた症例で肺 MAC 症の定義を満たす例について前治療の有無と性差、既往歴、画像所見などの臨床所見との関連について検討した。画像所見は中葉舌区を中心に気管支拡張と粒状影を認める結節性気管支拡張型 (nodular bronchiectasis 型：以下 NB 型) と、上肺野を中心に空洞病変を有する結核類似型 (空洞型) および結核後遺症に合併し気管支拡張症を主体とした結核後遺症型 (空洞の有無を問わない) を合わせて非 NB 型の 2 型に分類して検討した。2 群間の比較は Mann-Whitney 検定および χ^2 検定もしくは Fisher の直接確率計算法を用いて P<0.05 で有意差ありと判定した。

症例提示で行った IS1245 を用いた DNA フィンガープリント法については Soolingen らの提唱する標準法で行った⁵⁾。

成績 1 分離菌株の薬剤感受性

当院で分離された *M. avium* 283 株のうち 16 株が CAM の感受性が 32 μ g/ml 以上の耐性を示し、残りの

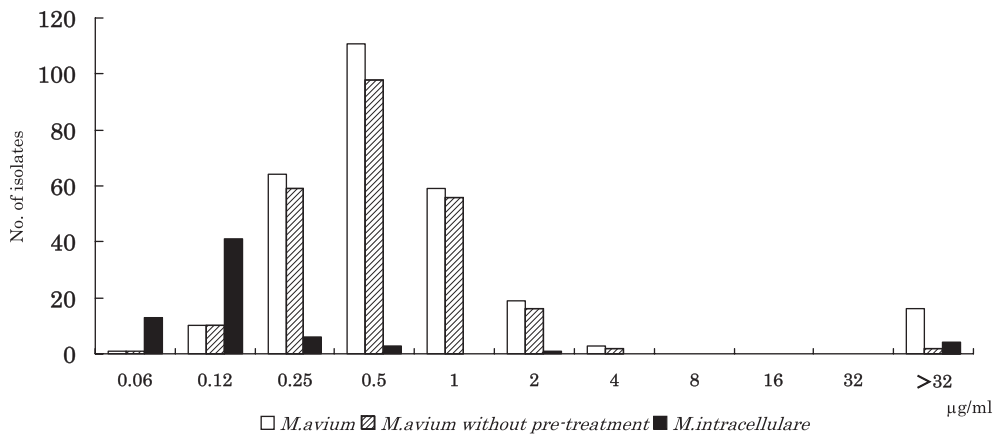


Fig. 1 Distribution of Clarithromycin MIC

M. avium 283 isolates, *M. avium* without pre-treatment 225 isolates, *M. intracellulare* 243 isolates

Table 1 MICs for *M. avium* isolates (n = 283)

µg/ml	≤ 0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	> 32
CAM	0	1	10	64	111	59	19	3	0	0	0	16
RFP	13	25	39	46	44	50	51	6	4	0	0	4
EB		0	0	0	0	0	0	5	33	96	119	31
LVFX	0	0	2	5	34	69	81	53	33	5	1	0
SM		0	0	0	0	3	43	72	77	56	19	4
INH	0	0	0	0	0	0	0	4	57	79	102	42

267株は4µg/ml以下の感受性であり2峰性を示した(Fig. 1)。 *M. intracellulare* 58株でもほぼ同様な所見が得られたが *M. avium* のMICのピークが0.5µg/mlであったのに対し、 *M. intracellulare* のピークは0.12µg/mlであり1/4程度MICが低かった。

以上の結果は前治療の有無を問わず集計したものであるがCAMの投与歴が確認できない初回治療の243例で検討すると1例を除きMICが4µg/ml以下の感受性であった。同時に検討したCAM以外の薬剤ではRFPやレボフロキサシン(LVFX)は比較的良好なMICを示したが、同じく推奨治療に用いられるEBのMICは高値であった(Table 1)。

成績 2 CAM 投与例での感受性と臨床背景

CAMを含む治療を最低6カ月以上おこなったことが確認された *M. avium* 症36例、 *M. intracellulare* 症4例の計40例についてCAM感受性と臨床背景を検討した。CAMに耐性化していた *M. avium* 症例14例、 *M. intracellulare* 症例3例の計17例の耐性群と、耐性化していない感受性群23例に分類された(Table 2)。臨床背景を検討すると年齢、性別では有意差は認められなかった。耐性群の17例すべてに1カ月以上のCAMの単剤投与歴が認められた。一方で感受性群23例中の8例にも単

剤投与歴を認め、残りの15例はRFPまたはEBのいずれか1剤または両者が併用されていた。感受性群と比較すると有意に耐性群で単剤投与歴が多かったが、治療期間は両群とも平均約3年で差を認めなかった。また耐性群では結核既往歴を持つ例を多く認めた。画像所見による分類では耐性群では非NB型が15例(88%)を占めNB型はわずか2例(11%)であったが、感受性群ではNB型が16例(70%)と高頻度であった。

次にCAM単剤投与例だけで耐性群と感受性群を比較すると耐性群では17例中NB型は2例のみであったが感受性群では8例中7例がNB型でありNB型の比率に大きな差異が認められた(Table 3)。またCAMの投与量も600mg以上の6例はすべて耐性化していたが400mgでは70%(3/10例)、200mgの少量投与では45%(4/9例)だけが耐性化していた。CAM単剤投与期間は少量内服例の多い感受性群でむしろ長い傾向を認めたが有意差はなかった。CAM単剤投与の理由は副作用や薬剤相互作用、患者の多剤長期内服の拒否などでRFP、EBが一時的に中断された例や、少量マクロライド治療を選択された例であった。

Table 2 Clinical feature of pre-treated patients with CAM

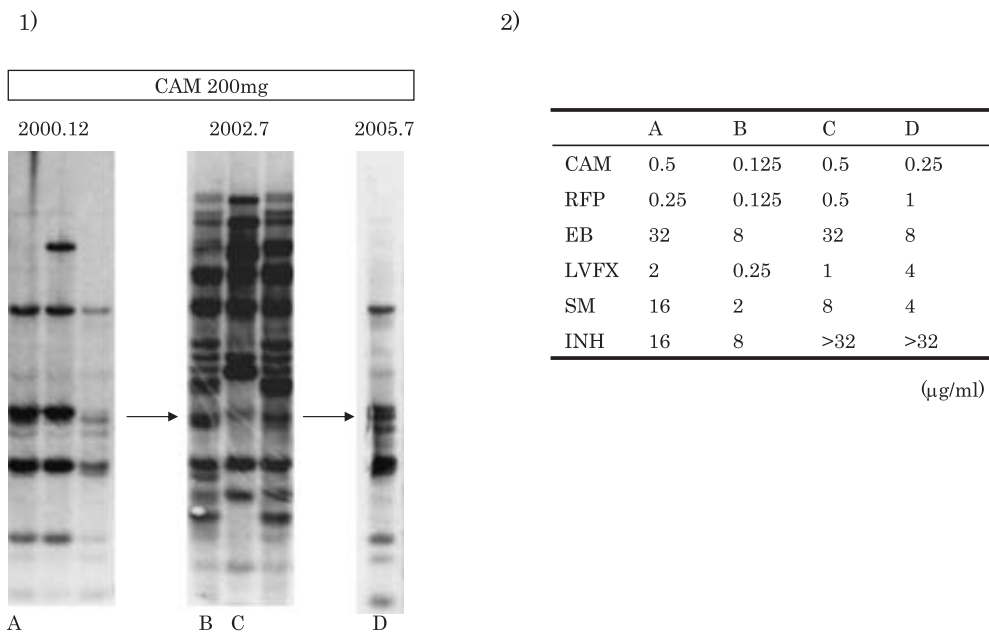
	Resistant patients n = 17	Susceptible patients n = 23	P value
<i>M. avium</i>	14	22	
<i>M. intracellulare</i>	3	1	
Mean age (year ± SD)	72.1 ± 12.8	65.8 ± 12.8	n.s.
Gender ratio M/F	5/12	5/18	n.s.
History of CAM monotherapy	17 (100%)	8 (34.8%)	P < 0.001
History of tuberculosis	11 (64.7%)	7 (30.4%)	P < 0.05
Treatment duration with CAM (mean years ± SD)	3.4 ± 1.3	3.2 ± 1.3	n.s.
Clinical subtype			
NB type	2	16	P < 0.001
non-NB type	15	7	

NB: nodular bronchiectasis

Table 3 Clinical feature of patients with CAM monotherapy

	Resistant patients n = 17	Susceptible patients n = 8	P value
NB type	2	7	P < 0.001
non-NB type	15	1	
CAM			
200 mg	4	5	n.s.
400 mg	7	3	
> 600 mg	6	0	
Duration of CAM monotherapy (mean years ± SD)	3.2 ± 1.3	3.6 ± 2.4	n.s.

NB: nodular bronchiectasis

**Fig. 2** CAM susceptibility patient with nodular bronchiectasis despite long-term monotherapy: 1) Clinical course and DNA fingerprint analysis. 2) Susceptibility patterns of four strains.

症例提示 長期間のCAM単剤投与でも耐性化していないNB型症例 (Fig. 2)

症例は中葉舌区を主体に気管支拡張と小粒状影の散布を認めNB型に分類された59歳女性。1999年から2000年まではRFP, EB, CAM 400mgで治療したが消化器症状のため2001年よりCAM 200mg単剤の治療をなされた。2005年まで持続排菌していたがIS1245を使用したDNAフィンガープリント法では2000年(A)と2002年(B, C)は異なるパターンで異なる菌株による感染と考えられる。特に2002年は同一検体から2種類の異なる菌株(B, C)が検出されている。2005年の菌株(D)は2000年検出の菌株(A)と類似したパターンであった。すべての分離菌株はCAMの長期単剤投与にもかかわらず耐性化しておらずフィンガープリントパターンの異なる菌株は薬剤感受性パターンからも異なる菌株と考えられた。この症例ではCAM感受性のある菌株が複数感染し、時期によって検出される菌株の変化も認められている。感受性を有する複数の*M. avium*菌株による重感染・再感染が耐性化せず感受性を維持した要因であると考えられた症例であった。

考 察

日本でCAMはびまん性汎細気管支炎やその他の慢性下気道感染症にマクロライド少量長期投与を目的として頻用されている。肺MAC症でも軽症例や確定診断されず気管支拡張症と認識されている例などに少量マクロライド治療としてCAMが長期単剤投与されている例があることが予想され、key drugであるCAMの耐性化が懸念される。今回のCAM感受性の検討では従来の報告⁴⁾のように4μg/ml以下の感受性と32μg/ml以上の耐性の2峰性の分布を示し、*M. avium*と比較すると*M. intracellulare*は約1/4低いMIC値を示したが臨床的意義は不明である。また河田らの報告⁶⁾と同じくCAMによる前治療がない例だけに限ると1例のみが耐性であり治療歴のない例ではほぼ感受性と考えられ、初回治療時の感受性検査は通常不要であると考えられる。しかしこの耐性の1例については気管支炎症状で頻回に抗菌薬治療を受けておりCAMが一定期間継続使用された可能性がある。日本の現状を考えると初回治療であっても過去に抗菌薬治療を頻回に受けた既往のある例では感受性検査を考慮すべきである。CAM以外の薬剤のMICについてはRFP, LVFXがやや良好、EBが不良であった。しかし多くの経験的治療指針とは相関せずCAM以外の薬剤感受性の臨床的有用性が低いことが確認された。

次に6カ月以上のCAM治療歴を有する40例の検討

では17例のCAM耐性例すべてに単剤治療歴を認めた。23例の感受性例では15例がRFPもしくはEBのいずれかあるいは両者を含む多剤併用が行われていた例であったが、CAM長期単剤治療しても耐性化していない例を8例認めた。投与量で検討すると600mg以上の治療量の単剤治療では6例すべてが耐性化していたが、200mgの少量例での耐性化は9例中4例であった。以上の結果から治療量でのCAMの単剤長期投与は耐性化を誘導すると考えられ、経験的治療指針の通りRFP, EBを含む多剤併用をすることが耐性防止の観点からも望まれる。また単剤投与であっても少量では必ずしも耐性を誘導しないという結果であるが約半数は耐性化しておりMAC症と診断もしくは疑われるような症例ではマクロライド少量投与の目的でCAMを単剤投与するべきではないと考えられる。

さらに詳細に臨床所見との関連を検討すると感受性例、特に単剤投与でも感受性であった例ではいわゆるNB型症例が圧倒的に多く、耐性例では非NB型が多いことが判明した。この理由としてNB型が比較的慢性の経過をとる軽症型が多くCAMも200mgの少量内服が選択された例が多いため殺菌の効果が弱く耐性菌が選択されにくかった可能性が考えられる。一方、非NB型では空洞型のように重症で進行性の経過をとる例が多いため治療量が選択され耐性菌が選択されやすいことを反映している可能性がある。しかし耐性例で多く認めた結核後遺症型では比較的慢性の経過をとっていた例が多く急性で重症であることだけでは説明が困難である。また病型分類については進行例などで分類困難な例が多く異論のあるところだがNB型が特徴的な臨床像を有し区別できることは以前より指摘されている⁷⁾。すなわちNB型は基礎疾患を持たない中年以降の女性に多く発症し緩徐に進行するという特徴があり、多くが基礎疾患を持ち男性の頻度も高い空洞型にくらべ発病・進展の病態が異なることが推測されている。NB型症例が耐性化を避けるメカニズムとしてWallaceのグループや我々が以前から指摘しているようにNB型では多クローン性感染をおこしやすい^{8)~10)}ことも一因であると考えている。実際にWallaceらの報告¹¹⁾ではNB型症例でマクロライド治療後にみられた再排菌の多くは異なるクローンによる再感染であることを指摘しており多クローン性感染の意義が示唆される。今回提示した長期間のCAM単剤投与でも耐性化していない症例に見られたように単一クローンの持続的感染ではなく再感染・重感染により感受性のある新しいクローンに交代することで見かけ上、耐性化をまぬがれている可能性も考えられる。これはMAC症が治療により排菌が長期間停止していても、しばしば治療中止後早期に再発・再燃する事実と一致する。一方でWal-

lace と同じ MAC 症例グループの Griffith らの最近の報告によると CAM 耐性 MAC 症例 51 例のうち 47% が NB 型、53% が空洞型と分類され、やはりマクロライド単剤投与が危険因子であったとしている¹²⁾。本研究では NB 型が耐性化しにくいという結果であり相違があるが日本とアメリカの結核罹患率の違いから来る病型頻度の違いや日本での CAM 投与量が少量投与を含め少ないことなどの相違の影響も考えられ、耐性化の背景をさらに検討する必要があると考えられる。CAM 耐性例の予後は悪く、前述の Griffith らの報告では耐性診断後に外科的切除とアミノグリコシド薬の長期注射の併用ができなかった例では 2 年で 45% が死亡したとしている¹²⁾。今回検討の耐性症例も感受性例に比べ進行例・重症例が多い傾向がみられたが治療開始時の進行度が均一でないため予後の比較はできなかった。今後、耐性化後の化学療法への反応性や予後も検討する必要があると考えられる。

以上、肺 MAC 症では無治療では CAM 感受性であるが CAM 単剤投与で耐性化した例を多く認めた。臨床背景を検討すると単剤投与でも少量投与例や NB 型症例では耐性化しにくい傾向があり、NB 型が慢性経過の軽症例が多く少量投与が選択されている例が多いことが一因と考えられた。また NB 型では感受性株によるクローン交代も耐性化を避ける要因の一つと考えられた。

引用文献

- 1) American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156: S1—25.
- 2) Wallace RJ, Brown BA, Griffith D, et al. Initial Clarithromycin monotherapy for pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1335—1341.
- 3) Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. *Ann Intern Med* 1994; 121: 905—911.
- 4) Meier A, Kirschnaer P, Springer B, et al. Identification of mutations in 23S rRNA gene of Clarithromycin-resistant *Mycobacterium intracellulare*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 381—384.
- 5) Soolingen D, Bauer J, Ritacco V, et al. IS1245 restriction fragment length polymorphism typing of *Mycobacterium avium* isolates: Proposal for standardization. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3051—3054.
- 6) 河田典子, 河原 伸, 多田敦彦, 他. BrothMIC NTM を用いた非結核性抗酸菌の薬剤感受性についての検討. *結核* 2006; 81: 329—335.
- 7) Prince S, Peterson D, Steiner M, et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 1989; 321: 863—868.
- 8) Wallace RJ, Zhang Y, Brown B, et al. Polyclonal *Mycobacterium avium* complex infections in patients with nodular bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1235—1244.
- 9) 桑原克弘, 渡辺 靖, 和田光一, 他. IS1245 を用いた肺 *Mycobacterium avium* 症の臨床病型と多クローン性感染の関連についての分子疫学的検討. *結核* 2004; 79: 39—46.
- 10) 奥村昌夫, 岩井和郎, 矢野郁也, 他. 肺 *Mycobacterium Avium* complex 症の結核類似空洞型と結節性気管支拡張症型, その発症要因に対する基礎的立場からの検討. *日呼吸会誌* 2006; 44: 91—98.
- 11) Wallace RJ, Zhang Y, Brown B, et al. Repeat positive cultures in *Mycobacterium intracellulare* lung disease after macrolide therapy represent new infections in patients with nodular bronchiectasis. *J Infect Dis* 2002; 186: 266—273.
- 12) Griffith DE, Brown 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.

Abstract

Clinical features and treatment history of clarithromycin resistance in *M. avium-intracellulare* complex pulmonary disease patients

Katsuhiko Kuwabara and Toshiaki Tsuchiya

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Nishi-Niigata Chuo National Hospital

Effective antimicrobial treatment of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) has not been established. Clarithromycin (CAM) is an extremely important drug in treatment regimens of MAC diseases. Except for monotherapy, the clinical features of CAM resistance are not clear. We investigated the clinical background of CAM resistance of pulmonary MAC disease patients. Minimum inhibitory concentrations (MICs) of CAM to 283 strains of *M. avium* and 58 strains of *M. intracellulare* were determined by drug susceptibility test using BrothMIC NTM. All 243 *M. avium* isolates from untreated patients except one isolate were susceptible to CAM. We also examined CAM susceptibility of 40 pulmonary disease patients who received chemotherapy including CAM during a period of over 6 months. Seventeen patients (43%) were resistant to CAM. All (17/17) resistant patients were treated with CAM monotherapy. However 8 of the 23 (35%) susceptible patients were also treated with monotherapy. Many resistant patients were treated with high dose CAM monotherapy and were classified as the non-nodular bronchiectasis type. However 7 of 8 susceptible patients despite long-term monotherapy were the nodular bronchiectasis type. High dose CAM monotherapy and non-nodular bronchiectasis subtype were considered to be risk factors for CAM resistance.