

***Mycobacterium avium* Complex 症に対するカナマイシンの治療効果に関する検討**

鈴木あゆ美,^a 西村富啓,^b 太田和秀一,^c 三上二郎,^b
倉島篤行,^d 齋藤政樹,^a 三田充男^{*,a}

The Clinical Efficacy of Kanamycin for *Mycobacterium avium* Complex Disease

Ayumi SUZUKI,^a Takahiro NISHIMURA,^b Syuichi OHTAWA,^c Jiro MIKAMI,^b
Atuyuki KURASHIMA,^d Masaki SAITO,^a and Mitsuo MITA^{*,a}

^aCourse of Clinical Pharmacy, Graduate School of Pharmaceutical Science, Meiji Pharmaceutical University, 2-522-1 Noshio, Kiyose City, Tokyo 204-8588, Japan, ^bDivision of Pharmacy, ^cDivision of Clinical Laboratory, and ^dDepartment of Clinical Research, National Hospital Organization Tokyo Hospital, 3-1-1 Takeoka, Kiyose City, Tokyo 204-8585, Japan

(Received July 30, 2007; Accepted November 7, 2007)

No previous reports have compared clarithromycin (CAM), rifampicin (RFP) and ethambutol (EB) containing regimens with and without an aminoglycoside antibiotic kanamycin (KM) for the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease. We conducted a retrospective study to investigate the clinical efficacy of KM using data from 40 patients who received combined chemotherapy for MAC disease with or without KM in the National Hospital Organization Tokyo Hospital from July, 1999 to December, 2005. All patients were administered CAM, RFP and EB for 6 to 12 months, and 20 of the 40 simultaneously received combined chemotherapy with KM. The difference in the backgrounds of the groups was not statistically significant. The improvement rates of clinical symptoms and radiological findings were significantly higher in the KM-treated group than in the KM-untreated group (75% versus 35% and 80% versus 25%). Moreover, the sputum relapse rate was significantly lower in the KM-treated group (18% versus 75%). However, there were no significant differences in the sputum conversion rate (55% with KM versus 40% without KM). As for adverse reactions, there were no significant differences between the groups. Furthermore, we examined time-kill kinetics of KM and streptomycin (SM) against a clinical isolate of *M. avium*. Most *M. avium* was killed by KM and SM at concentrations higher than MIC (8 µg/ml), and concentration- and time-dependent killing by KM and SM were almost identical. These observations indicate that KM is effective for treatment of patients with MAC disease.

Key words—*mycobacterium avium* complex disease; kanamycin; clinical effect; retrospective study; time-kill assay

緒 言

非結核性抗酸菌とは、抗酸菌の中で結核菌群 (*Mycobacterium tuberculosis* complex: *M. tuberculosis* 及びこれと類似の *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* を一括) を除く培養可能な抗酸菌を一括した呼称であり、それによる感染症を非結核性抗酸菌症という。非結核性抗酸菌は土壌や水中等、自然環境に広く分布しており、日常的に菌の曝露を受けている。*M. avium* complex disease (MAC 症) は、この非結核性抗酸菌症に含まれ、*M. avium*, *M. intracellulare* を病原菌として発症する。ヒトからヒ

トへの感染は否定的であり、感染症の発症には宿主側の因子が強く関与し、進行した Human immunodeficiency virus (HIV) 感染患者にみられる日和見感染症としても知られている。なお、東日本では *M. avium* による発症が多く、西日本では *M. intracellulare* による発症が多いことが報告されている¹⁾が、原因は不明である。非結核性抗酸菌症の罹患率は 1997 年の時点で人口 10 万に対して、3.5 人であり、年々増加傾向にある。そのうちの 70% を MAC 症が占め、残りの約 20% を、*M. kansasii* 症が占めている。以前は既存の肺疾患を有する男性患者が大部分を占めていたが、現在は肺疾患の既往のない中年の女性患者を中心に増加傾向にある。

MAC 症は結核と異なり、抗菌薬に対する感受性が低く、治療に難渋する場合が少なくない。臨床上

^a明治薬科大学大学院臨床薬学専攻, ^b国立病院機構東京病院薬剤科, ^c同臨床検査科, ^d同臨床研究部

*e-mail: mitsuum@my-pharm.ac.jp

クラリスロマイシン (CAM) の有効性が確認されたが、^{2,3)} CAM 単剤での治療は容易に耐性化を引き起こすことが知られたため、現在の MAC 症の治療としては、米国胸部疾患学会 (ATS) ガイドライン⁴⁾や臨床試験においても有効性が示されている、⁵⁾ クラリスロマイシン (CAM)、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB) の 3 剤併用療法が標準治療とされている。

国立病院機構東京病院では、重症 MAC 症患者に対しこれまでの臨床経験を基に、上記 3 剤にカナマイシン (KM) を加えた多剤併用療法が行われているが、ATS ガイドライン⁴⁾や日本結核病学会が示した JST ガイドライン⁶⁾では、病変が広範囲に及んだ患者に対し、上記 3 剤とストレプトマイシン (SM) の併用療法を推奨している。ATS ガイドラインにおいて推奨されている SM を併用した試験はいくつか報告されているが、^{5,7-9)} KM の有効性に関しては、マウスを用いた動物実験^{10,11)}や *M. avium* に対する *in vitro* での感受性試験¹²⁾はあるものの、CAM, RFP, EB の 3 剤併用下での KM の有無における治療効果を比較した臨床試験は希少である。

KM は SM と同様なアミノグリコシド系抗菌薬であり、1957 年に発見された国産初の抗生物質である。¹³⁾ 当時臨床的に使用されていた抗生物質に耐性を有する病原菌に対して有効性を示し、特に、SM 耐性株による結核の治療に貢献した経緯がよく知られている。しかし、MAC 症に関しては、Tanaka ら¹⁴⁾が KM を用いた試験を行い、その治療効果を認めると報告しているが、この試験では KM 投与後オフロキサシン又はレボフロキサシンを投与しているため、KM 単独での効果を比較することは困難である。また、KM を用いた *in vitro* での *M. avium* に対する長期間の殺菌活性を測定した試験もない。そのため SM と KM の優劣は不明確である。

KM や SM のようなアミノグリコシド系抗菌薬は、聴器毒性や腎機能障害等の副作用発現も心配される。また、両薬剤ともに経口での摂取は不可能であるため、患者は頻繁に医療機関を受診する必要があり、日常生活に負担を掛けることも考えられるため、患者への投与を推奨する際には、投与に関し明確な根拠を示す必要があると考えられる。そこで本研究では、KM の MAC 症に対する治療効果を調べる目的で、カルテ調査による KM の臨床効果及び

in vitro での KM 及び SM の殺菌活性について検討した。

方 法

1. カルテ調査による臨床効果の検討

1-1. 対象患者 1999 年 7 月から 2005 年 12 月までに国立病院機構東京病院を受診した MAC 症患者のうち、CAM, RFP, EB の 3 剤による 6 ヶ月以上の継続的な治療及び経過観察が可能である患者、及び「肺非結核性抗酸菌症に関する見解—2003 年」⁶⁾で示された臨床的、画像的、及び細菌学的基準を満たす連続した患者 40 名を対象とした。なお、治療開始時に症状のない患者、CAM, RFP, EB, KM 以外の抗菌薬及び抗結核薬を併用している患者、外科的肺切除術後より抗菌薬の内服を開始した患者、HIV 感染患者は除外した。

本研究はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、倫理的に十分配慮された条件下に実施された。また、患者のプライバシーの保護には十分配慮し、患者氏名などの個人情報についても特定できない条件下で行った。

1-2. 調査方法 カルテより、年齢、性別、体重、体格指数 (Body mass index: BMI)、喫煙の有無、感染型 (一次型、二次型)、臨床症状 (発熱、呼吸困難、咳嗽、喀痰、血痰・咯血) の有無、白血球数 (WBC)、C 反応性蛋白濃度 (CRP)、赤血球沈降速度 (ESR)、肺野空洞化の有無、病変部位、画像所見、細菌学的所見、抗菌薬 (CAM, RFP, EB 及び KM) の投与量、3 剤 (CAM, RFP, EB) 治療期間、KM 投与期間、薬物の副作用、観察期間の各項目について、レトロスペクティブに調査した。なお、感染型は、MAC 症発症時に既存の呼吸器疾患のない場合を一次型、有する場合を二次型とした。また、使用薬剤については、KM は 0.5-1.0 g/回を 2-3 回/週、筋肉注射し、CAM は 400-800 mg/day, RFP は 300-450 mg/day, EB は 500-750 mg/day を経口投与していた。

1-3. 判定基準 臨床症状、画像所見、排菌陰性化に関しては、Taga ら¹⁵⁾の調査方法を参考に、以下の基準で治療効果を判定した。なお、経過観察の期間は、治療開始後最大 12 ヶ月とした。

臨床症状 (発熱、呼吸困難、咳嗽、喀痰、血痰、咯血) 改善率については治療開始時及び観察期間終

了時点での患者の各症状に関し、カルテより読み取りを行った。観察期間終了時の各症状が、治療開始時と比べて1項目でも悪化している場合を「悪化」、観察期間終了時の各症状が、治療開始時と比べてすべて変化のない場合を「不変」、観察期間終了時の各症状が、治療開始時と比べて1項目も悪化がなく、かつ1項目でも改善している場合を「改善」と判定した。ただし、治療開始時と比べて改善していても、観察期間の途中から悪化傾向のあるものは「悪化」とし、改善した項目があっても、悪化した項目があれば、「悪化」と判定した。

画像所見改善率については、治療開始時及び治療開始後3, 6, 12ヵ月目に撮影された胸部X線正面画像を基に判定した。3, 6, 12ヵ月目の画像所見が、治療開始時と比べて悪化している場合を「悪化」、同所見が、治療開始時と比べて全く変化のない場合を「不変」、同所見が、治療開始時と比べて一部分も悪化がなく、かつ一部分でも改善している場合を「改善」と判定した。ただし、治療開始時と比べて改善していても、観察期間の途中から悪化傾向のあるものは悪化とし、改善した項目があっても、悪化した項目があれば、「悪化」と判定した。

排菌陰性化率については塗抹、培養が両者とも陰性となる場合を排菌陰性とした。治療開始後6ヵ月以内に排菌陰性を確認できた症例を「6ヵ月目排菌陰性化」、治療開始後12ヵ月までに排菌陰性を確認できた症例を「12ヵ月目排菌陰性化」と判定した。

再排菌率については、治療開始後に3ヵ月以上排菌陰性を得た症例が、その後12ヵ月目までに再び排菌陽性となった場合を「再排菌」とした。

1-4. 統計解析 患者背景の2群比較のうち、性別、感染型、病側、空洞、喫煙の有無の比較には χ^2 検定を、臨床所見にはフィッシャーの直接確率計算法を、年齢、BMI、にはスチューデントの t 検定を、ESR、CRP、WBC、CAM投与量、RFP投与量、EB投与量、観察期間、治療期間には、マン・ホイットニーの U 検定を用いた。また、治療後の臨床症状、画像所見、排菌陰性化率の比較には χ^2 検定を、再排菌率の比較にはフィッシャーの直接確率計算法を用いた。また、有害事象の発生頻度の比較には χ^2 検定を用いた。なお、臨床症状、画像所見、排菌陰性化、再排菌の時間に対する改善率の比較には、 Kaplan-Meier法を用いた。統計解析に

は、Statcel (ver.2, オーエムエス出版) を用い、 $p < 0.05$ の場合を有意差ありと判定した。データは平均値±標準偏差 (standard deviation; S.D.) 若しくは中央値 [レンジ] で示した。

2. *In vitro* における抗菌活性の検討

2-1. 材料 前述のカルテ調査より、MAC 症治療目的に KM を投与した患者 20 名の KM 投与前の検体より分離、同定した *M. avium* 8 株を用いた。継代培養には、2%小川培地 (極東製薬工業)、前培養用液体培地には Middlebrook 7H9 broth (マイコプロス: 極東製薬工業) を用いた。最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration; MIC) 値の測定には、抗酸菌薬剤感受性検査キット (プロスミック NTM: 極東製薬工業) を用いた。殺菌曲線の作成 (Time-kill assay) には、標準品として生化学用カナマイシン硫酸塩 (和光純薬工業)、生化学用ストレプトマイシン硫酸塩 (和光純薬工業)、培養用液体培地として Middlebrook 7H9 broth (BBL MGIT プロス: 日本ベクトン・ディッキンソン)、SIRE サプリメント (日本ベクトン・ディッキンソン)、寒天平板培地として Middlebrook 7H11 agar base (日本ベクトン・ディッキンソン)、グリセリン (和光純薬工業)、Middlebrook OADC Enrichment (日本ベクトン・ディッキンソン)、滅菌生理食塩水を用いた。雑菌との鑑別にはチール・ネールゼン染色として、石炭酸フクシン (小宗化学薬品)、3%塩酸アルコール (武藤化学)、メチレンブルー (和光純薬) を用いた。また、実験に際してはすべて滅菌蒸留水を用いた。

2-2. *M. avium* に対する KM 及び SM の殺菌活性の測定 *M. avium* に対する KM 及び SM の殺菌活性は、Sano ら¹⁶⁾ 及び Bakker-Woudenberg ら¹⁷⁾ の方法に従い、経時的に測定した (Time-kill assay)。最初に、2%小川培地で継代培養した *M. avium* の臨床分離株を前培養用 Middlebrook 7H9 broth に接種し、McFarland No. 1.0 相当の濁度に到達するまで 37°C で静置培養した。培養した菌液を McFarland No. 0.5 相当の濁度になるよう、滅菌蒸留水で希釈した。続いて、抗酸菌薬剤感受性検査キットを用いて各菌株の MIC 値を求め、KM 及び SM の MIC 値が 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となる 1 株を選択し、Time-kill assay に供した。Time-kill assay には、前培養した菌液を SIRE サプリメント含有培養用

Middlebrook 7H9 broth で 5×10^5 colony forming units (CFU)/ml (McFarland No. 1.0 相当の濁度) に調整したものをを用いた。調整した菌液 10 ml に各濃度の KM 及び SM を加え、 37°C で 21 日間、静置培養を行った。その間、経時的 (day 0, 1, 2, 3, 5, 10, 21) に $230 \mu\text{l}$ の菌液を採取し、集菌 ($2400 \times \text{g}$, 10 分間) 及び遠心洗浄後、 $180 \mu\text{l}$ の培養用 Middlebrook 7H9 broth に懸濁した。さらに、その菌懸濁液を培養用 Middlebrook 7H9 broth で 10 倍段階希釈し、各 $100 \mu\text{l}$ を滅菌綿棒で Middlebrook 7H11 agar plate の一面に塗抹した。 37°C で 10 日間、培養を行い、コロニー数の計測を行った。一平板当たり 30–300 個のコロニーを形成したのから、元の菌液 1 ml 当たりの CFU を求め、殺菌曲線を作成した。なお、チール・ネールゼン染色による雑菌との鑑別も行い、染色されない桿菌、球菌の有無を観察した。

結 果

1. 対象患者 調査対象期間に MAC 症と診断された患者 283 名のうち基準を満たしたのは、KM 投与患者群、KM 非投与患者群ともに 20 名であつ

た (Fig. 1)。各群 20 名の対象患者の特徴を Table 1 に示す。全体の平均年齢は、 64.8 ± 12.1 歳、観察期間は 365 [162–365] 日であった。一次感染型は 28 名 (70%) であり、二次感染型 12 名 (30%) における呼吸器疾患の内訳は、肺結核後遺症 5 例、気管支拡張症 2 例、間質性肺炎、睡眠時無呼吸症候群、低酸素血症、肺気腫、慢性呼吸不全各 1 例ずつ

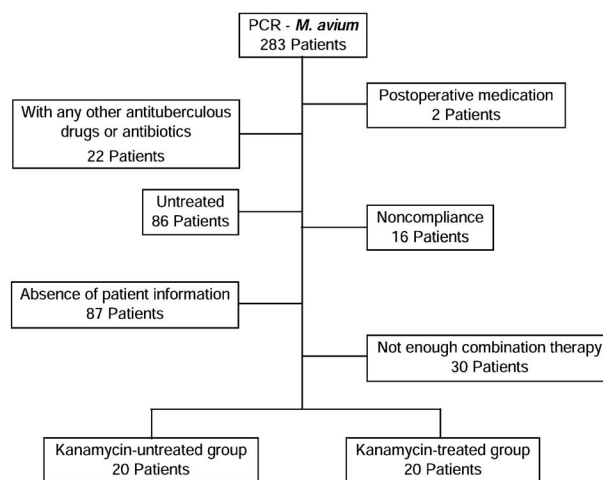


Fig. 1. Flow Diagram of Progress through the Phases of This Study

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Pulmonary Disease Caused by *Mycobacterium avium* ($n=40$)

Variables	KM (–) group $n=20$	KM (+) group $n=20$	p value
Age (years)	66 ± 12	64 ± 13	0.504
Gender (male/female)	6/14	9/11	0.327
BMI (kg/m^2)	20.2 ± 2.1	18.8 ± 4.3	0.229
Follow-up period (days)	365 [225–365]	365 [162–365]	0.808
Smoking	6 (30)	7 (35)	0.736
Infection type			1.000
primary	14 (70)	14 (70)	
secondary	6 (30)	6 (30)	
Fever	4 (20)	5 (25)	0.500
Dyspnea	3 (15)	4 (20)	0.500
Cough, sputum	16 (80)	20 (100)	0.053
Hemosputum, hemoptysis	4 (20)	5 (25)	0.500
WBC (count/ μl)	5900 [3800–9600]	6050 [3000–9900]	0.776
CRP (mg/dl)	0.30 [0.30–4.27]	1.34 [0.30–7.51]	0.051
ESR (mm/h)	31 [7–150]	49 [9–150]	0.224
Cavity	8 (40)	12 (60)	0.206
Unilateral disease	4 (20)	2 (10)	0.233
Bilateral disease	16 (80)	18 (90)	0.233

Values represent the number of patients (%), mean \pm S.D. or median [range]. BMI: body mass index, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, KM: kanamycin, S.D.: standard deviation, WBC: white blood cell counts.

であった。呼吸器疾患以外の合併症は 22 例に認められ、内訳として、2 型糖尿病 6 例、高血圧 5 例、白内障及び貧血が各 2 例、胃潰瘍、胃がん手術後、花粉症、肝嚢胞、起立性低血圧、脂肪肝、心室性期外収縮、大腸がん手術後、中耳炎、聴力低下、汎血球減少症、肥厚性鼻炎、便潜血、慢性副鼻腔炎、右椎骨動脈狭窄、耳鳴り、めまい及び緑内障が各 1 例であった。

2 群間において、年齢、性別、BMI、喫煙の有無、感染型、発熱、血痰、呼吸困難の臨床症状、WBC 値、ESR、空洞の有無、病側、治療期間について、有意な差は認められなかった (Table 1)。咳嗽・喀痰及び CRP に関しては統計的には有意差はなかったものの、KM 投与患者群の方が症状及び炎症徴候がより著名な傾向にあった。

2. 薬剤投与量 各薬剤の体重当たり 1 日投与量は、KM 非投与群では CAM は 14.5 mg/kg/day, RFP は 8.6 mg/kg/day, EB は 14.3 mg/kg/day であり、KM 投与群で CAM は 16.4 mg/kg/day, RFP は 8.5 mg/kg/day, EB は 15.0 mg/kg/day であった。また、KM 投与群における KM 投与量は、41.9 mg/kg/week であった。両群で投与されている CAM, RFP 及び EB の 3 剤では、投与量において有意な差は認められなかった (Table 2)。

3. 臨床症状改善率 治療開始後 12 ヶ月において KM 非投与群では、症状の改善が 7 名 (35%) に認められたのに対し、KM 投与群では 15 名 (75%) で認められ、KM 投与群で有意な症状の改善が認められた (Table 3; $p=0.023$)。治療開始後の時間に対する臨床症状の改善率においても、KM 投与群で有意に改善が認められた [Fig. 2(A); $p=0.020$]。

4. 画像所見改善率 治療開始後 12 ヶ月において KM 非投与群では画像所見における改善が 5 名 (25%) でみられたのに対し、KM 投与群では 16 名 (80%) であり、KM 投与群で有意に改善が認められた (Table 3; $p=0.001$)。治療開始後の時間に対する画像所見の改善率においても、KM 投与群で有意に改善が認められた [Fig. 2(B); $p=0.002$]。

5. 排菌陰性化率 KM 非投与群では治療開始後 6 ヶ月目までに排菌陰性化した患者は 6 名 (30%)、12 ヶ月目までに排菌陰性化した患者は 8 名 (40%)、排菌陰性化未達成の患者は 12 名 (60%) であった。一方、KM 投与群ではそれぞれ 8 名 (40%)、

Table 2. Dosage of CAM, RFP, EB and KM, and Duration of KM Treatment

	KM (-) <i>n</i> =20	KM (+) <i>n</i> =20	<i>p</i> value
CAM (mg/kg/day)	14.5 [5.8–18.2]	16.4 [7.9–23.1]	0.094
RFP (mg/kg/day)	8.6 [5.5–10.2]	8.5 [5.6–17.3]	0.534
EB (mg/kg/day)	14.3 [9.1–17.0]	15.0 [5.6–17.3]	0.160
KM (mg/kg/week)	—	41.9 [18.9–65.2]	—
Duration of KM treatment (weeks)	—	25.0 [8.7–52.1]	—

Values represent median [range]. CAM: clarithromycin, EB: ethambutol, KM: kanamycin, RFP: rifampicin.

Table 3. Clinical, Radiological and Bacteriological Efficacies of KM

	KM (-) <i>n</i> =20	KM (+) <i>n</i> =20	<i>p</i> value
Clinical symptoms			0.023
improving	7 (35)	15 (75)	
unchanging	9 (45)	2 (10)	
worsening	4 (20)	3 (15)	
Radiological findings			0.001
improving	5 (25)	16 (80)	
unchanging	3 (15)	3 (15)	
worsening	12 (55)	1 (5)	
Negative conversion in sputum			0.633
conversion by 6 months	6 (30)	8 (40)	
conversion by 12 months	8 (40)	11 (55)	
failure of conversion	12 (60)	9 (45)	

Values represent the number of patients (%). KM: kanamycin.

11 名 (55%)、9 名 (45%) であり、KM 投与群でわずかに排菌陰性化率の上昇が観察されたが、有意な差ではなかった (Table 3; $p=0.633$)。また、治療開始後の時間に対する排菌陰性化率においても、有意な差が認められなかった [Fig. 2(C); $p=0.394$]。

6. 再排菌率 各治療群において、排菌陰性化のみられた患者 (KM 非投与患者群 8 名、KM 投与患者群 11 名) を対象に検討を行ったところ、再排菌を示した患者は KM 非投与群で 6 名 (75.0%)、KM 投与群で 2 名 (18.2%) であり、KM 投与群で有意に改善が認められた (Table 4; $p=0.022$)。排菌陰性化後の時間に対する再排菌率においても、KM 投与群で有意に改善が認められた [Fig. 2(D);

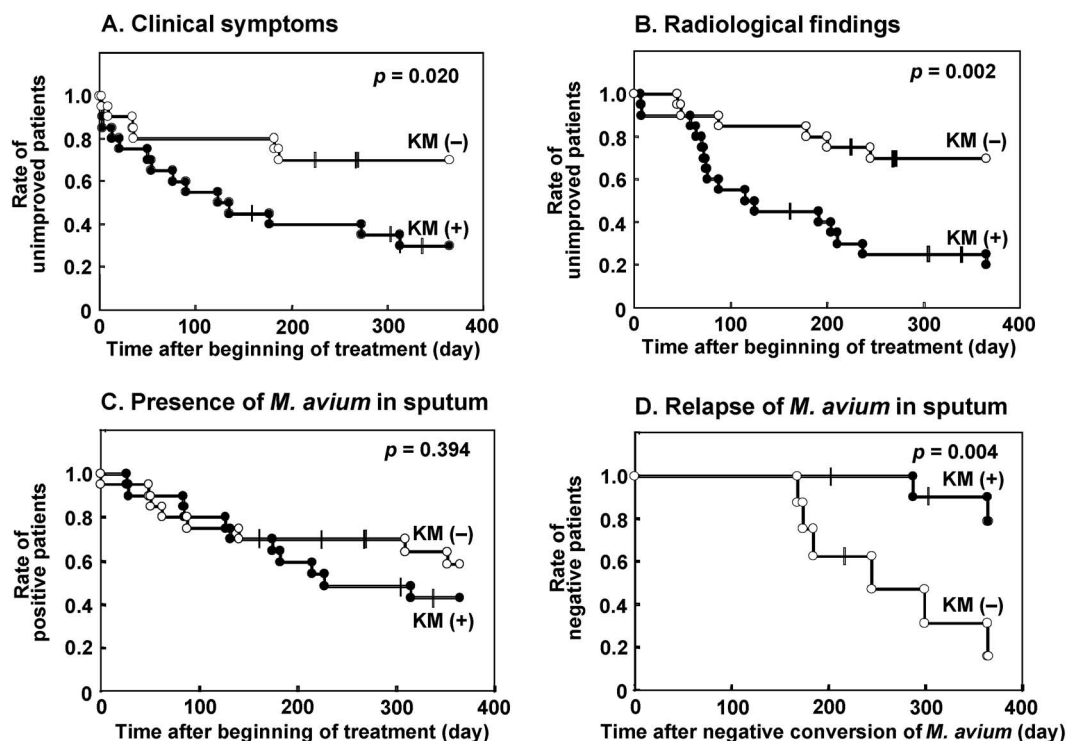


Fig. 2. Time-course of Improvement of Clinical Symptoms and Radiological Findings, and Occurrences of Sputum Conversion and Relapse after Treatment with KM

○ : without KM, ● : with KM.

Table 4. Bacteriological Relapse Rate

	KM (-) n=8	KM (+) n=11	p value
Relapse	6 (75)	2 (18)	0.022
Non-relapse	2 (25)	9 (82)	

Values represent the number of patients (%). KM: kanamycin.

Table 5. Adverse Reactions

	KM (-)	KM (+)	p value
Visual disturbance	2	3	
Hypacusis	0	2	
Renal dysfunction	0	2	
Liver dysfunction	2	0	
Eruption	2	0	
Eosinopenia	0	1	
Nausea	0	1	
Thrombocytopenia	1	0	
Abdominal pain	1	0	
Diarrhea	1	0	
Total	9	9	NS
Withdrawal of KM because of adverse reactions	—	2	—

Values represent the number of patients. Both liver dysfunction and eruption developed in one patient in the KM-untreated group. Both abdominal pain and diarrhea developed in one patient in the KM-untreated group. Both renal dysfunction and eosinopenia developed in one patient in the KM-treated group. KM: kanamycin, NS: not significant.

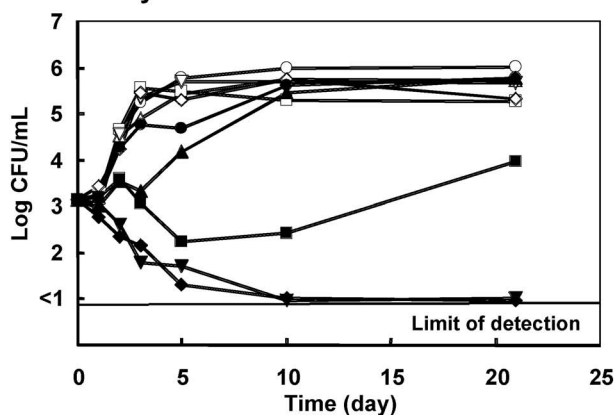
$p=0.004$].

7. 有害事象 有害事象はKM非投与群で8名, KM投与群で8名の計16名(40%)の患者に認められた(Table 5). 有害事象の内訳は視力障害5例, 聴力障害, 腎機能障害, 肝機能障害及び皮疹各2例, 好酸球減少, 悪心・嘔吐, 血小板減少, 腹痛及び下痢が各1例であった。しかし, KM非投与群では, 2名の患者でそれぞれ, 肝機能障害及び皮疹, 腹痛及び下痢を併発していた。また, KM投与群では, 1名の患者で腎機能障害及び好酸球減少を併発していた。有害事象による治療薬中断はKM非投与群で1名, KM投与群で4名認められ, 治療中断理由は, KM非投与群では原因薬剤不明の肝機能障害, KM投与群のうち2名はEBによる視力障害, 他の1名ずつがKMによる腎機能低下と聴器

障害であった。2群間において有害事象の発生頻度及びそれによる服薬中止の頻度に有意な差は認められなかった(Table 5)。

8. *M. avium* に対する KM 及び SM の Time-kill assay Figure 3 に示すように, KM 及び SM の殺菌活性パターンに, 大きな差異はみられなかった. KM 及び SM とともに $1 \times \text{MIC}$ 値に相当する $8 \mu\text{g/ml}$ の薬剤存在下では培養開始 5 日目から, それ以下の薬剤濃度では培養開始 2 日目から菌数の経時的な増加が観察された. 一方, KM 及び SM とともに $2 \times \text{MIC}$ 値 ($16 \mu\text{g/ml}$) 以上においては, 経時的に菌数の減少が認められ, 10 日目には KM, SM とともに $8 \times \text{MIC}$ 値 ($32 \mu\text{g/ml}$) 以上では菌は検出されなかった. しかし, KM では $2 \times \text{MIC}$ 値 ($16 \mu\text{g/ml}$), SM では $2 \times \text{MIC}$ 値 ($16 \mu\text{g/ml}$) 及び $8 \times \text{MIC}$ 値 ($64 \mu\text{g/ml}$) の培養菌液において, 培養開始 21 日目に菌数の増加がみられた.

A. Kanamycin



B. Streptomycin

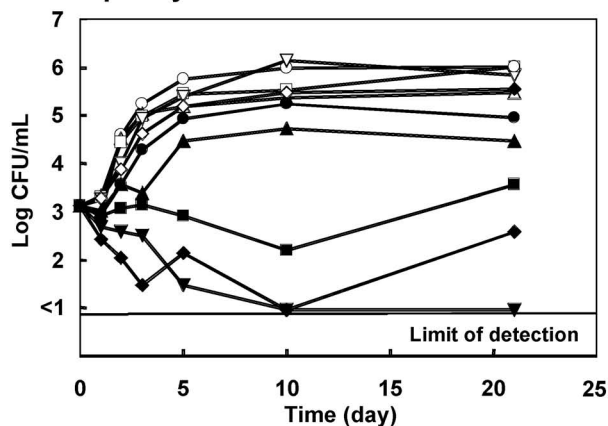


Fig. 3. Time-Kill Curves for *Mycobacterium avium* by KM and SM

○ : control, △ : $1/32 \times \text{MIC}$, □ : $1/16 \times \text{MIC}$, ▽ : $1/8 \times \text{MIC}$, ◇ : $1/4 \times \text{MIC}$, ● : $1/2 \times \text{MIC}$, ▲ : $1 \times \text{MIC}$, ■ : $2 \times \text{MIC}$, ▼ : $4 \times \text{MIC}$, ◆ : $8 \times \text{MIC}$.

考 察

本研究における KM 非投与群と KM 投与群の対象患者の特徴を Table 1 に示したが, 両群で有意な差はみられなかった. しかし, 咳嗽・喀痰及び CRP 値は KM 投与群において若干大きい傾向がみられる. KM の投与の必要性に関しては明確な判断基準が存在する訳ではないが, この結果は比較的重症患者に KM が投与されていたことを示すと考えられる.

今回のカルテ調査より, KM 投与により臨床症状, 画像所見, 再排菌率において改善が認められたことより (Tables 3 and 4 及び Fig. 2), MAC 症に対する KM による臨床効果が期待できることが示唆された. しかし, 本研究では十分な観察期間の元で SM を投与された MAC 症患者がみられなかったことから, SM 投与群との直接比較は不可能であった. Taga ら¹⁵⁾による CAM, RFP, EB, SM の 4 剤を用いたうしろ向きコホート研究では, 治療開始後 12 ヶ月での症状改善率は 28%, 画像所見改善率は 53.8% であり, 本研究の KM 投与群の改善率 (それぞれ 75% と 80.0%) と比較すると, 本研究の KM 投与群の方が優れた改善率を示していた (Table 3). しかしながら, 今回の調査では, 画像所見の判定が主治医単独で行われている点や, KM 投与の有無に関して盲検化されていないことから, 判定に主観的バイアスが掛かっている可能性, も考えられる. 一方, 排菌陰性化率や再排菌率では, KM ではそれぞれ 55.0% (Table 3) 及び 18.2% (Table 4) であったが, SM 投与群での報告では, それぞれ 61.5% 及び 7.1% と優れた改善率を示していた.¹⁵⁾ しかし, 今回のカルテ調査における患者背景と, Taga ら¹⁵⁾の報告を比較したところ, SM 投与群において咳・喀痰症状のある患者の割合 (57.1%) 及び CRP 値 (0.8 mg/dl) に関して本研究の KM 投与群の方が高い傾向にあり, 本研究の KM 投与群の対象患者の方がより症状の重い患者が含まれていた可能性が考えられる. また, 同様に Kobashi ら⁷⁾は CAM, RFP, EB, SM の 4 剤併用による治療効果をレトロスペクティブに調査した結果を報告しているが, 排菌陰性化率は 58.5% と本研究における KM 投与群の値とほぼ同等であった. しかし, 症状改善率や再排菌率はそれぞれ 37.5%, 36.6% と本研

究の KM 投与群の方がより改善度が良好であると考えられる。また最近、Kobashi ら⁹⁾により CAM, RFP, EB の 3 剤に SM の併用の治療効果を比較したプロスペクティブな研究が報告された。その結果では、SM 投与により症状改善率及び再排菌率では有意な差を認めなかったが、排菌陰性化率についてはより改善がみられるとしている（改善率 71.2%）。本研究と比較し、SM の使用により、より高い排菌陰性化率が得られているが、SM を除く CAM, RFP, EB の使用期間が 24 ヶ月と長く、これがより高い排菌陰性化率に寄与していることも考えられる。これらのことより、KM が SM よりも MAC 症治療に対し有効であることを直接的には示唆することはできないが、少なくとも KM は SM と同等若しくはそれ以上の効果が期待できると考えられる。

In vitro の殺菌活性の測定では、各濃度による KM 及び SM の殺菌活性パターンに、大きな差異はみられず、*M. avium* に対して KM と SM はほぼ同等の殺菌活性が得られることが示された (Fig. 3)。今回の測定では、KM 及び SM 両者で $2 \times \text{MIC}$ ($16 \mu\text{g/ml}$) の処理により培養 21 日目に菌数の増加が認められたことより、薬剤耐性が生じた可能性が考えられる。そのため、KM 及び SM 処理後 21 日目の菌のそれぞれの MIC 値を測定したところ、KM 及び SM 両者で $1 \times \text{MIC}$ ($8 \mu\text{g/ml}$) 及び $2 \times \text{MIC}$ ($16 \mu\text{g/ml}$) 処理により MIC 値が 2-8 倍増加していた (data not shown)。一方、両者とも $4 \times \text{MIC}$ 以上の処理によっては MIC 値の変化は観察されなかった。このことより、MIC 値付近の薬剤濃度の長期間暴露が、*M. avium* の KM, SM に対する薬剤耐性を誘導する可能性が示唆された。今回の測定では、SM の $8 \times \text{MIC}$ ($64 \mu\text{g/ml}$) 処理により培養 21 日目に菌数の増加が認められたが、この原因については、高濃度薬剤の長期に渡る接触によって菌側に耐性が誘導された可能性が残されている。この点については今後の詳細な検討が必要であろう。さらに、これらの菌における同じアミノグリコシド系抗菌薬であるアミカシン (AMK) の MIC 値も測定したところ、KM を処理したものよりも SM を処理した菌の方が AMK に対する MIC 値が大きく増加していた (KM 処理では 2 倍、SM 処理では 4 倍)。このことより、*M. avium* の SM 投与による交差耐性

出現の可能性が示唆される。MAC 症治療は他剤併用、長期服用が推奨されており、⁴⁾ 治療に難渋した場合、投与薬剤の変更を考慮する可能性は高いと考えられる。その際、選択できる薬剤数を可能な限り多く残しておくことは、治療を円滑に進める上で、重要である。そのため、交差耐性を引き起こす可能性の高い薬剤の使用は、できる限り回避すべきであると考えられる。CAM に関しては MIC 値と臨床効果がよく相関しているが、他の抗結核薬や SM に関しては相関性がないことが示唆されている。⁸⁾ KM に関して MIC 値と治療効果の相関性は明らかではないが、MIC 値を測定することは、効果的かつ有害作用の発現を減少させるために必要であると考えられる。

KM, SM はどちらもアミノグリコシド系抗菌薬であり、その重大な副作用として腎機能障害、聴器毒性が上げられる。本研究においても、KM が原因と考えられるこれらの副作用が 2 名に発生し、投与中止となった。個々の腎機能で全身クリアランスを補正後、KM 予測最高血中濃度及び予測血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を算出してみると、副作用未経験群が中央値 $36.5 [22.4-54.1] \mu\text{g/ml}$ 及び $88.9 [39.4-123.9] \text{mg} \cdot \text{hr/l}$ 、副作用経験群が中央値 $28.9 [26.7-52.4] \mu\text{g/ml}$ 及び $128.8 [90.3-145.3] \text{mg} \cdot \text{hr/l}$ であり、予測最高血中濃度においては両群間に有意な差は認められなかったが、AUC においては副作用経験群で有意に大きかった ($p = 0.014$)。なお、最低血中濃度は全例において無視し得る程十分に低下していると予測された。このことから、本研究における副作用の発現には KM に対する 1 回投与当たりの暴露量が関与している可能性が示唆された。アミノグリコシド系抗菌薬による副作用の発現は、薬物の総投与量及び投与期間（すなわち、総暴露量）と有意に関係するという報告^{18,19)} もあり、今回の AUC の相違はこれらの報告と同様の意義を示しているものと考えられる。また、KM 投与患者群において、腎機能障害を発生した患者が 2 名とも 2 型糖尿病合併患者であったことから、KM の投与を検討する際には、基礎疾患による腎機能障害の発現リスクも考慮し、適切な患者選択や個別の用量設定を行う必要があると考えられる。一方、*in vitro* の結果においては、KM を $4 \times \text{MIC}$ ($32 \mu\text{g/ml}$) 以上で培養 10 日目に CFU が検出限界以下と

なったことから、病変部位で KM の高濃度が達成されれば、耐性化を防ぎ、菌数を減少させることも可能であると考えられる。副作用予防の観点からも、アミノグリコシド系抗菌薬による不適切な投与量での、長期間治療は望ましくないと考えられ、患者個人に合った投与設計を行い、AUC を考慮した血中濃度を得ることで、菌の耐性化を抑え、より速やかに大きな治療効果を得られることが期待される。実際、Kawazu らは短時間で簡便に KM の血中濃度を測定できる方法を用いて、肺結核患者において患者間で KM の血中濃度にかかなりのばらつきがあることを報告しており、体重による投与決定では問題があり、血中濃度測定による個人毎の投与設計が必要であることを示唆している。²⁰⁾

本研究により従来から用いられている SM と同様に KM も MAC 症の治療に有効であることが示された。2007 年、ATS ガイドラインがおよそ 10 年ぶりに改訂され、¹⁷⁾ MAC 症の薬物治療について、線維化病変、空洞病変のある患者や初回薬物治療に失敗した患者、病変が広範囲に及ぶ患者に対し、SM に加え新たに AMK 投与の考慮が追加された。日本人を対象とした MAC 症に対する AMK の有効性を検討した臨床試験はなく、今後の検討が期待される。さらには、今後 KM についても、症例数を増やしたプロスペクティブ調査を行い、また SM あるいは AMK との比較検討を行う必要があると考える。

謝辞 本研究の遂行に当たり、貴重な御助言、御教授を賜りました明治薬科大学微生物学教室 池田玲子教授、免疫生物学教室 石橋芳雄准教授、松井勝彦講師並びに薬物治療学教室 小川竜一氏に深謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) Sakatani M., *Kekkaku*, **74**, 377-384 (1999).
- 2) Wallace Jr. R. J., Brown B. A., Griffith D. E., Girard W. M., Murphy D. T., Onyi G. O., Steingrube V. A., Mazurek G. H., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **149**, 1335-1341 (1994).
- 3) Dautzenberg B., Piperno D., Diot P., Truffot-Pernot C., Chauvin J. P., *Chest*, **107**, 1035-1040 (1995).
- 4) American Thoracic Society Medical Section of The American Lung Association, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **156**, S1-S25 (1997).
- 5) Wallace Jr. R. J., Brown B. A., Griffith D. E., Girard W. M., Murphy D. T., *Am. Respir. Crit. Care Med.*, **153**, 1766-1772 (1996).
- 6) The Japanese Society for Tuberculosis, *Kekkaku*, **78**, 569-572 (2003).
- 7) Kobashi Y., Okimoto N., Matsushima T., Shigetou E., Kuraoka T., Takeyama H., Eda R., Yano S., Kobayashi K., Ohnishi T., Mori K., Ueda Y., Moritaka T., Nishimura K., Abe T., *Kekkaku*, **77**, 435-441 (2002).
- 8) Kobashi Y., Yoshida K., Miyashita N., Niki Y., Oka M., *J. Infect. Chemother.*, **12**, 195-202 (2006).
- 9) Kobashi Y., Matsushima T., Oka M., *Respir. Med.*, **101**, 130-138 (2007).
- 10) Kuze F., *Am. Rev. Respir. Dis.*, **129**, 453-459 (1984).
- 11) Sakurai N., Kuze F., *Kekkaku*, **62**, 7-12 (1987).
- 12) Kuze F., Kurasawa T., Bando K., Lee Y., Maekawa N., *Rev. Infect. Dis.*, **3**, 885-897 (1981).
- 13) Takeuchi T., Hikiji T., Nitta K., Yamazaki S., Abe S., Takayama H., Umezawa H., *J. Antibiot.* (Tokyo), **10**, 107-114 (1957).
- 14) Tanaka E., Kimoto T., Tsuyuguchi K., Watanabe I., Matsumoto H., Niimi A., Suzuki K., Murayama T., Amitani R., Kuze F., *Am. Respir. Crit. Care Med.*, **160**, 866-872 (1999).
- 15) Taga S., Ogawa K., Nakagawa T., Tano M., *Kekkaku*, **80**, 1-7 (2005).
- 16) Sano K., Sato K., Tomioka H., *Jpn. J. Chemother.*, **49**, 649-652 (2001).
- 17) Bakker-Woudenberg I. A., van Vianen W., van Soolingen D., Verbrugh H. A., van Agtmael M. A., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **49**, 2387-2398 (2005).
- 18) Peloquin C. A., Berning S. E., Nitta A. T., Shimone P. M., Goble M., Huitt G. A., Iseman M. D., Cook J. L., Curran-Everett D., *Clin. Infect. Dis.*, **38**, 1538-1544 (2004).
- 19) De Jager P., van Altena R., *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **6**, 622-627 (2002).
- 20) Kawazu Y., Sagara S., Miura M., Kuniyoshi M., Yoneda R., Kurashima A., Haga T., *Kiso*

To Rinsyo, **19**, 401–412 (1985).

- 21) Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Holland S. M., Horsburgh R., Huitt G., Iademarco M. F., Iseman M., Olivier K.,

Ruoss S., von Reyn C. F., Wallace R. J., Winthrop K.; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **175**, 367–416 (2007).