

〈短 報〉

***Mycobacterium avium* complex に対する sitafloxacin の MIC 測定と
肺非結核性抗酸菌症治療への応用**藤田昌樹¹⁾・松本武格¹⁾・平野涼介¹⁾・原田英治²⁾・池亀 聡²⁾・中西洋一²⁾・渡辺憲太郎¹⁾¹⁾ 福岡大学医学部呼吸器内科学²⁾ 九州大学胸部疾患研究施設

(2014年9月12日受付)

肺非結核性抗酸菌症は内科的治療に難渋する疾患である。現在の標準的治療には限界があり、新規薬剤の応用が必要になると考えられる。フルオロキノロン系抗菌薬は候補の一つと考えられる。肺非結核性抗酸菌症に対する sitafloxacin (STFX) の有用性を検討した。まず MIC を測定した。フルオロキノロン系抗菌薬の中でも STFX, moxifloxacin (MFLX), gatifloxacin (GFLX) の MIC が低く, garenoxacin (GRNX), tosusfloxacin (TFLX) などは MIC が高い傾向であった。これらの結果をもとに, STFX を用いて, 肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) MAC 症 2 症例に対して治療を行った。症状, 画像とも改善が得られた。有害事象は軽微であった。STFX は MAC に対して優れた抗菌活性を有する薬剤と考えられ, 肺 MAC 症に対する有望な薬剤と考えられた。

近年肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 症の頻度が増加している¹⁾。診断基準として, 2007年アメリカ胸部学会 (ATS)/アメリカ感染症学会 (IDSA) から改定版が発表され²⁾, 我が国でも日本結核病学会と日本呼吸器学会が合同で, ATS/IDSA ガイドラインに準拠した 2008年改訂版を発表した³⁾。診断面では進歩が認められているが, 治療法では clarithromycin (CAM) の導入以降は, 明らかな進歩が得られていない。一般的には MAC 症に対しては抗結核薬 (rifampicin (RFP), ethambutol (EB), streptomycin (SM) など) の 2~3 剤と CAM を組み合わせて 18 ヶ月以上, ま

たは喀痰排菌が陰性になってから 1 年以上投与を行う。原田の報告では, MAC 症の初回治療の場合, 排菌の陰性化は約 80%, 画像上の改善も約 70% に得られているが, 排菌が陰性化した症例でも 5 年後には約半数に再発がみられる。重症例では 20 例中 13 例 (65%) が死亡している⁴⁾。このように治療に難渋しているのが現状である。また, 再発後の治療については, 一般的なコンセンサスは得られていないが, levofloxacin (LVFX) などのフルオロキノロン系抗菌薬が選択されることも多い。

Sitafloxacin (STFX) は 2008 年に発売されたフ

小川培地で発育した4週間以内の新鮮な菌コロニーを、Middlebrook7H9 broth 液体培地含有のマイコビーズ (極東製薬工業) に接種し、37°Cにて培地濁度がMcFarland No. 1に相当するまで3~5日間培養した。その後、菌液をMcFarland No. 0.5度に光学的に調整し、菌液110 μ lを11 mlの滅菌蒸留水に加え接種菌液とした。薬剤固着マイクロプレートに100 μ lずつ分注した。次いでマイクロプレートが乾燥しないように蓋をして、37°Cにて培養した。培養7日目に肉眼的に有意の菌発育が認められない最小薬剤濃度を、供試菌に対するMICとして判定した。

(3) 結果

MAC症臨床分離株16株について検討したMICを(図1)に示す。MIC₅₀ (μ g/ml)は、CPF: 2, GFLX: 1, GRNX: 4, LVFX: 2, MFLX: 1, SPFX: 2, STFX: 0.5, TFLX: 8であった。

症例呈示

症例1: 64歳, 女性。M. avium症, 再発症例。STFX: MIC 1 μ g/ml。EBによるアレルギー症状あり。RFP 450mg/日+CAM 800mg/日+STFX 100mg/日による治療を1年6か月間使用した。症状は開始時から軽微であり変化を認めなかったが、画像の改善, 喀痰培養の陰性化が一時得られた。STFX

図2. 投与症例 症例1

A: 投与前胸部X線写真および胸部CT
B: 投与後胸部X線写真および胸部CT。左舌区の浸潤陰影の改善が得られた。

A



B



表1. 投与症例のまとめ

症例	年齢 性別	基礎 疾患	菌種	投与 期間	併用 薬剤	有害 事象	症状	喀痰 所見	画像
1	64 F	血小板 減少症	<i>M. avium</i>	1年6か月	RFP CAM	なし	不変 (軽微)	改善	一部 改善
2	65 F	うつ病	<i>M. avium</i>	6か月	RFP EB	なし	不変 (なし)	不変 (陰性の まま)	改善

治療終了後のCTを図2に示す。一部は悪化するも、左舌区の浸潤陰影の改善が得られている。明らかな有害事象はなかった。

症例2：65歳，女性。*M. avium*症，STFX: MIC 2 μ g/ml。前医にて治療（RFP+EB+CAM）導入され，治療は奏効していたが，2か月後にうつ症状発症し，自殺企図のため治療が中断された。その後，MAC症に伴う症状などの悪化は認められなかったものの，画像所見が悪化してきたため，治療再開した。RFP 450mg/日+EB 750mg/日+STFX 100mg/日投与し，画像の改善（空洞の縮小）が得られた。喀痰は治療前から陰性だった。画像上改善が得られ，本人の希望により，6か月で使用を中止した。明らかな有害事象はなかった。

以上の症例のまとめを表1に示す。

考察

MAC症は慢性経過をたどる疾患であり，初期治療後も再発がしばしば経験される。その際にLVFXなどのフルオロキノロン系抗菌薬がしばしば使用される。今回，MAC症未治療患者からの菌株でフルオロキノロン系抗菌薬に対するMICを測定した。今回の検討では，フルオロキノロン

系抗菌薬のなかでも非結核性抗酸菌症に対する抗菌活性が良好な抗菌薬の存在が推測された。STFX, MFLX, GFLXは優れた抗菌活性を有する薬剤と考えられた。逆に，GRNX, TFLXはMICが高かった。

また，我々はGFLXを使用したMAC症に対する臨床研究を行っており，今回検討した菌株のなかでは，GFLXを使用した症例7株を含んでいる⁷⁾。GFLXの臨床効果と，MIC測定結果より効果が得られた症例は5例（MICは0.5 μ g/ml:2株，1 μ g/ml:2株，2 μ g/ml:1株）で，効果が認められなかった症例は2例（MICは1 μ g/ml:1株，32 μ g/ml:1株）であった。臨床効果との関連については菌株数が少なく参照程度にしかならないが，MICと臨床効果の関連も推測された。今後肺MAC症の治療において薬剤感受性試験の結果が参照になるかどうか，症例を蓄積し臨床効果との相関についても併せて検討すべきと思われる。

我々は，以前RFPとEBに加えるもう一つの薬剤として，GFLXとCAMを比較検討する臨床試験を行い，GFLXとCAM群で同程度の成績が得られた事を報告した⁵⁾。臨床試験の結果から，CAM耐性の場合には，GFLXの使用も代替薬剤として考慮できると考えられた。高血糖の副作用が問題

となり、GFLXは発売中止となったが、本研究の結果から考慮して、GFLXの代替薬としてSTFX、MFLXなどが使用可能と考えられた。実際にSTFXを2例の肺MAC症に対して使用した。STFXは肺非結核性抗酸菌症に対しては保険適応外の使用だが、今回はパイロットケースであり、倫理審査を受けていない⁸⁾。2例の肺MAC症に対しては、治療にある程度反応が認められた。重篤な有害事象を認めなかった。再発症例やCAMが使用できない症例などの難治症例ではSTFXの使用を検討する価値があると考えられた。

まとめ

MAC症未治療患者からの菌株でフルオロキノロン系抗菌薬のMICを測定したところ、非結核性抗酸菌症に対して抗菌活性が良好な抗菌薬の存在が推測された。STFX, MFLX, GFLXは優れた抗菌活性を有する薬剤と考えられた。実際臨床上の効果もMAC症に対して得られた。再発症例、CAMが使用できない症例などの難治症例では使用を検討する価値があると考えられた。しかしながら、MAC症治療には、長期間の治療が必要とされるので耐性誘導化および他病原菌への耐性の問題が憂慮される⁸⁾。薬剤耐性化の監視を併せて行っていく必要があると思われた。

謝辞

薬剤の原末を供与していただきました各薬剤メーカーに深謝いたします。

文献

- 1) 露口一成, 鈴木克洋: 肺 *M. avium* complex (MAC) 症の診断と最近の動向。日本胸部臨床 66: 541~548, 2007
- 2) GRIFFITH, D. E.; T. AKSAMIT, B. A. BROWN-ELLIOTT, *et al.*: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175: 367~416, 2007
- 3) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年。結核 83: 525~526, 2008
- 4) 原田 進: 肺非定型抗酸菌症の化学療法—ニューマクロライド剤, ニューキノロン剤, MAC症の治療の現状—。結核 71: 540~544, 1996
- 5) TOMIOKA, H.; K. SATO, T. AKAKI, *et al.*: Comparative *in vitro* antimicrobial activities of the newly synthesized quinolone HSR-903, sitafloxacin (DU-6859a), gatifloxacin (AM-1155), and levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 3001~3004, 1999
- 6) 河田典子, 河原 伸, 多田敦彦, 他: Broth-MIC 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 81: 329~335, 2006
- 7) FUJITA, M.; A. KAJIKI, Y. TAO, *et al.*: The clinical efficacy and safety of a fluoroquinolone-containing regimen for pulmonary MAC disease. *J. Infect. Chemother.* 18: 146~151, 2012
- 8) 日本結核病学会治療委員会・社会保険委員会・抗酸菌検査法検討委員会: 薬剤耐性結核の医療に関する提言。86: 523~528, 2011

Measurement of sitafloxacin MIC for *Mycobacterium avium* complex and application for treatment of pulmonary nontuberculous mycobacteriosis

MASAKI FUJITA¹⁾, TAKEMASA MATSUMOTO¹⁾, RYOUSUKE HIRANO¹⁾, EIJI HARADA²⁾, SATOSHI IKEGAME²⁾, YOICHI NAKANISHI²⁾ and KENTARO WATANABE¹⁾

¹⁾ Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Hospital

²⁾ Research Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Treatment for pulmonary nontuberculous mycobacteriosis is difficult. Since current treatment has limitation, new application is needed. Fluoroquinolone is one of candidates. We have investigated the feasibility of sitafloxacin (STFX). At first, the drug of MIC (minimum inhibitory concentration) was determined by the methods based on BrothMIC NTM. The MICs of STFX, moxifloxacin (MFLX), gatifloxacin (GFLX) were low. On contrast, the MICs of garenoxacin (GRNX) and tosufloxacin (TFLX) were high. Two cases of pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) disease were treated by STFX-contained regimen. In all cases of pulmonary MAC disease, improve of symptoms and chest CT images were attained. Adverse events were slight. These MIC studies and case reports suggest that STFX might have excellent *in vitro* and *in vivo* antimicrobial activities against MAC and is considered to be a candidate for the medication against pulmonary MAC disease.