



2022年12月12日放送

「非結核性抗酸菌症の治療薬とアンメットニーズ」

慶應義塾大学 感染症学教授 長谷川 直樹

はじめに

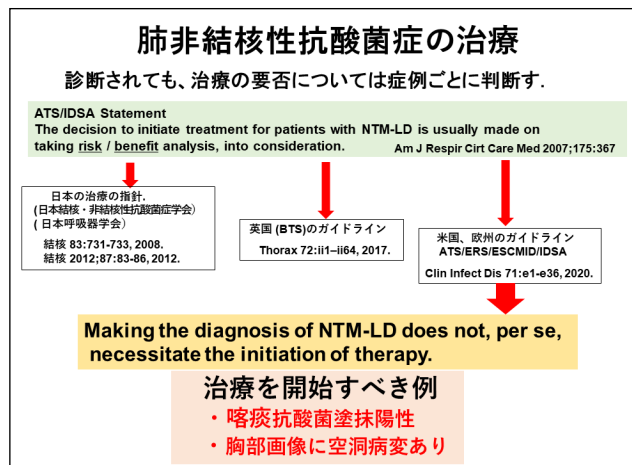
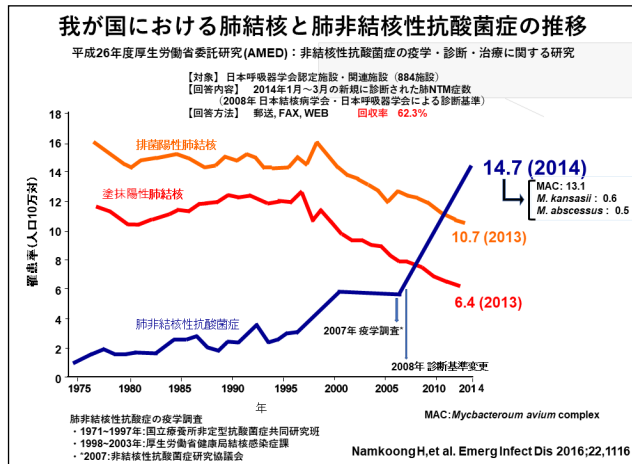
本日は非結核性抗酸菌症のなかでも、日常最も遭遇する機会の多い肺感染症に注目して、その治療上の課題について、unmet needという観点からお話したいと思います。

非結核性抗酸菌症

2014年にAMEDの非結核性抗酸菌症に関する研究班により日本呼吸器学会の認定・関連施設884を対象にしたアンケートによる肺非結核性抗酸菌症の疫学調査の結果、回収率は60%を越えた本調査の結果、人口10万人に対する罹患率は14.7ですすでに排菌を認める肺結核の罹患率を超えて増加傾向にあることが示されました。

原因菌種は、Mycobacterium aviumとMycobacterium intracellulareを合わせたMycobacterium avium complex, いわゆるMAC菌が全体の約90%をしめ、ついでMycobacterium kansasii、Mycobacterium abscessus speciesが数%ずつを占めました。

本疾患の特徴として、診断されても治療の可否については患者さんの背景や画像所見や排菌量などによって



主な非結核性抗酸菌の治療薬

症例ごとに個別に検討するという点が挙げられますが、先にあげた3つの菌種のうち、肺 *M. kansasii* 症の治療ではリファンピシンがキードラッグになりますが、現在我が国ではリファンピシン耐性菌の検出は稀であり、昨今はリファンピシン、エタンブトールに、イソニアジドを加えた3

剤、あるいはイソニアジドが *M. kansasii* には適応を取得していないため、イソニアジドの代わりにマクロライドを用いるレジメンにより、高い排菌陰性化率を達成できますので治療には難渋していないといえます。

| | <i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i> | <i>M. kansasii</i> | <i>M. abscessus</i> <i>M. massiliense</i> |
|-----------|---|-------------------------|--|
| マクロライド系 | クラリスロマイシン アジスロマイシン | クラリスロマイシン# アジスロマイシン# | クラリスロマイシン アジスロマイシン# |
| | エタンブトール | エタンブトール | |
| リファマイシン系 | リファンピシン リファブチン | リファンピシン リファブチン | リファンピシン リファブチン |
| | | イソニアジド* | |
| アミノグリコシド系 | ストレプトマイシン アミカシン# リボソーム化アミカシン | | アミカシン# |
| カルバペネム系 | | | イミベネム# クロファジミン# |
| キノロン系 | シタフロキサシン* | レボフロキサシン* | シタフロキサシン* |
| オキサゾリジン | | | リネゾリド* |
| テトラサイクリン系 | | | チゲサイクリン* |

#: 適応外だが、社会保険診療報酬支払基金における審査事例として保険適用下で使用可能

*: 適応外

Daley CL, et al. Treatment of nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis 71:e1-e36, 2020.

最新の国際ガイドラインによる 肺 *M. avium* / *M. intracellulare* 症の標準治療

| 病型 | 使用薬剤数 | 好ましいレジメン | 投与頻度 |
|-----------------|-------|---|-------------------------------|
| 結節・気管支拡張型 (NB型) | 3 | アジスロマイシン・クラリスロマイシン エタンブトール リファンピシン(リファブ) | 週3回投与 |
| 空洞あり (FC型含む) | ≥3 | アジスロマイシン・クラリスロマイシン エタンブトール リファンピシン(リファブチン) アミカシン静注(ストレプトマイシン) | 連日投与 (アミノグリコシド併用時は週3回投与も可) |
| 難治性 | ≥4 | アジスロマイシン・クラリスロマイシン リファンピシン(リファブチン) エタンブトール アミカシンリボソーム吸入用懸濁液 またはアミカシン静注(ストレプトマイシン) | 連日投与 (アミノグリコシド併用時は週3回投与も可) |

NB型: nodular bronchiectatic type
FC型: Fibrocavitary type

Daley CL, et al. Clin Infect Dis. 2020; 71: e1-e36.をもとに作成。一部改変。

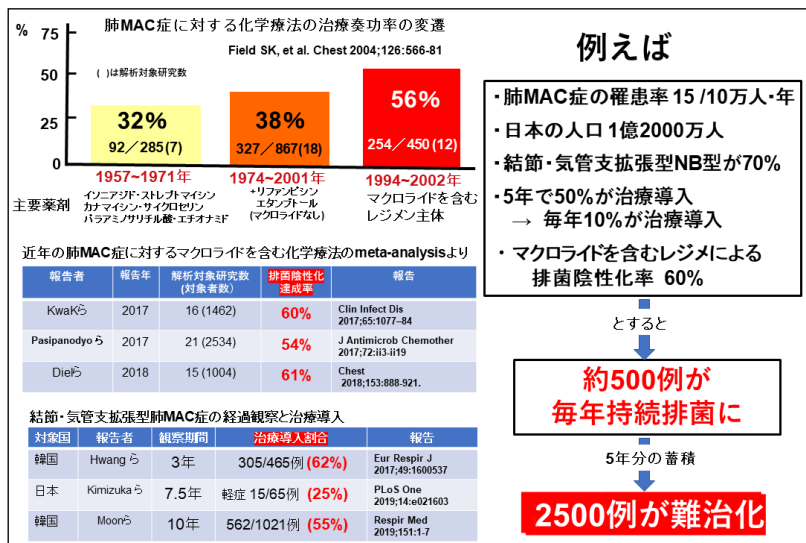
肺 MAC 症

それでは次に最も頻度の多い肺 MAC 症についてみてみましょう。肺 MAC 症の治療は、画像所見に基づく病型によりレジメンが変わりますが、基本的にはマクロライド (クラリスロマイシン、アジスロマイシン)、エタンブトール、リファマイシン (リファンピシンあるいはリファブチン) からなる3剤併用療法が基本で、病状によりアミノグリコシド系薬 (アミカシン、ストレプトマイシン) を追加します。この中で根幹をなす薬剤が、マクロライドであり、その感受性の有無が治療効果と相関することが報告されています。

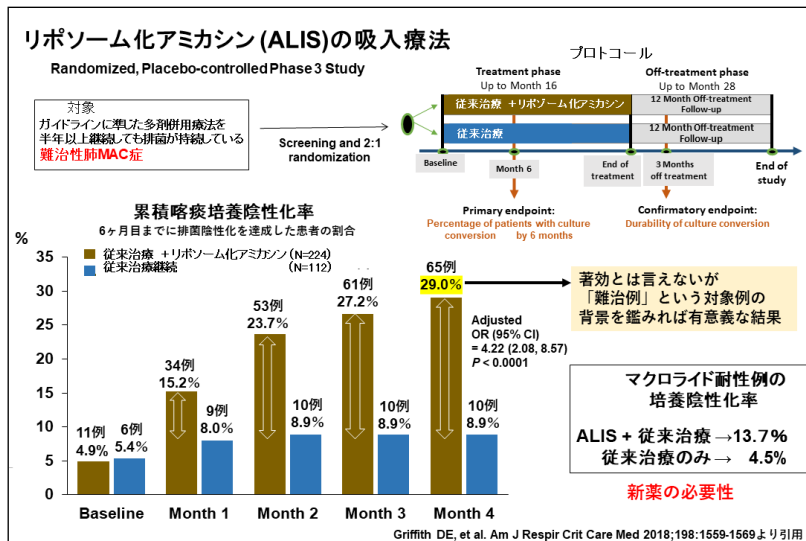
肺 MAC 症の化学療法に対する奏功率は1994年以降、マクロライドを含むレジメンが中心になってから明らかに向上しましたが、その後報告された、肺 MAC 症に対するマクロライドを含むレジメンを評価した報告の systematic review, meta-analysis によれば、喀痰培養陰性化を指標とした奏功率は約60%と報告されています。つまりマクロライドを含むレジメンでも多くの症例では排菌が持続すると考えられます。

先にも触れましたが、肺非結核性抗酸菌症では診断されても治療の要否については個別に判断されます。肺 MAC 症では空洞を伴う場合や、喀痰抗酸菌塗抹鏡検で陽性を認めるなどの排菌量が多い場合には早期に治療が開始されますが、それ以外の場合には経過観察が選択されることが多いと思われます。そこで、空洞を伴わない結節気管支拡張型を経過観察した報告をみますと、3年から10年前後経過観察される中で、25~65%の症

例に治療が開始されています。このようなデータをもとにして、非常に大まかですが、シミュレーションしてみました。人口1億2千万、肺非結核性抗酸菌症の罹患率15, そのうち90%が肺MAC症でその10%に治療が導入される、そのうち40%は排菌が陰性化しない、と仮定すると毎年約500例が排菌陰性化しない難治例になると考えられます。さらに、2年目、3年目になって治療導入される例もありますから、排菌陰性化を達成できない難治例が毎年数千例発生していると予想されます。



このような難治例に対して開発、実用化されたのがリポソーム化アミカシンです。従来点滴で用いられるアミカシンをリポソーム化することにより吸入療法が可能になりました。その結果、アミカシンが経気道的に直接病巣に到達し、病巣で高い濃度を得られるため、より良い治療効果が期待されます。我が国でも2021年に難治性肺MAC症に対して実用化されました。しかし、実際には第3相国際共同治験の結果によれば、排菌陰性化しない従来の治療にボソーム化アミカシンを追加投与することにより排菌陰性達成する例は約20%とされています。この数字は従来の難治性MAC症の状況を鑑みれば決して低いものではありませんが、マクロライド耐性例では低下することが報告されています。



現在肺MAC症に対する治療の選択肢を増やすために、多剤耐性結核に使用されているペダキリンの難治性肺MAC症に対する可能性を評価する治験、また、リポソーム化アミカシンを難治性だけでなく、初回治療から使用することを目指す治験が進められています。しかしながら、今までのお話からお分かりのように、効果的な新薬の開発が切望さ

れます。

肺 *M. abscessus* species 症

つぎに肺 *M. abscessus* species 症についてみてみたいと思います。先にお話しした我が国に肺非結核抗酸菌症の疫学からも、我が国では肺 *M. abscessus* species 症は決して多くはありませんが、近年増加が実感されます。本菌は MAC と同じく非結核性抗酸菌ですが、発育速度を含め細菌学的な性質は MAC とはかなり異なり、治療法も異なりますが、鍵になる薬剤は肺 MAC 症と同様にマクロライド系薬です。

M. abscessus species は我が国では主に *M. abscessus* と *M. massiliense* の 2 種類の亜種に大別されますが、これらの中にマクロライドに耐性を示すものがあります。

M. abscessus ではマクロライドを使用することにより、*erm41* とよばれるマクロライドの作用点をメチル化する酵素が誘導されます。メチル化した作用点にはマクロライドが結合できなくなりマクロライドに耐性を示すようになります。*M. abscessus* の一部では *erm41* の変異によりこの酵素が機能しないものがあります。一方 *M. massiliense* は *erm41* を欠失しているために、この機序によるマクロライド耐性はありませぬ。*erm41* が関与する耐性のほかに 23S-rRNA のマクロライドが結合する部位の変異よりマクロライドが結合できなくなり耐性を示す機序があり、これは *M. abscessus* と *M. massiliense* にも認めることがあります。このように *M. abscessus* species にはマクロライド耐性化に関与する 2 つの機序がありますが、最終的には迅速発育菌用の薬剤感受性試験でマクロライドに感受性があるかどうかを判定することが重要になります。

2020 年に欧米の呼吸器および感染症に関連する学会から合同で発出された肺非結核性抗酸菌症の治療に関する国際ガイドラインによれば *M. abscessus* species に対する治療は点滴で用いる薬剤を主体とした治療導入期とそれに続く経口剤を主体とする維持治療期にわけるとしています。そしてマクロライドへの感受性の有無によりそれぞれの治療期に必要とされる薬の数が異なるとしています。

肺MAC症を対象とする治験

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04631092
11例 6例 3.0%

難治性肺MAC症へのベダキリン

A Study of Bedaquiline Administered as Part of a Treatment Regimen With Clarithromycin and Ethambutol in Adult Patients With Treatment-refractory Mycobacterium Avium Complex Lung Disease (MAC-LD).
<https://clinicaltrials.gov>

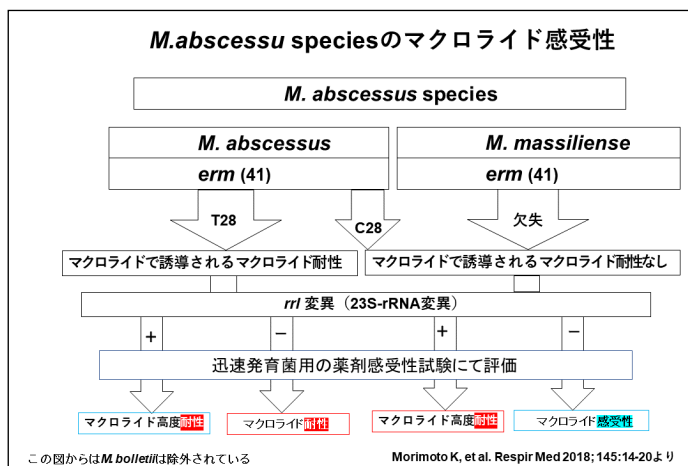
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04677543

肺MAC症新規診断など未治療例に対するリポソーム化アミカシン

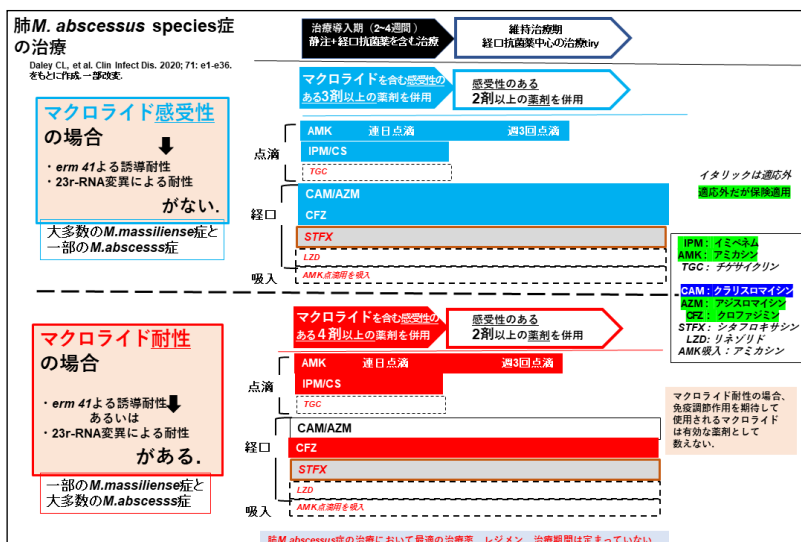
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active Comparator, Multicenter Study to Validate Patient-Reported Outcome Instruments and Evaluate the Efficacy and Safety of an Amikacin Liposome Inhalation Suspension (ALIS)-Based Regimen in Adult Subjects with Newly Diagnosed Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infection Caused by *Mycobacterium avium* Complex (MAC)

AZM + EB + placebo vs. AZM ± EB ± ALIS

Primary outcome: QOL
Secondary Outcome: 細菌学評価



マクロライド感受性の場合には、アミカシン、イミペネム、クロファジミンの両点滴製剤にマクロライドを使用すれば3剤となり、維持期にはマクロライドとクロファジミンを使用できれば2剤を確保することができますのでガイドラインの基準を持たすことができます。一方マクロライド耐性の場合にはマクロライドを有効な薬剤としては数えないこと、治療効果を上げるためにはマクロライド以外に使用する薬剤の数を増やすことが示されています。しかし現在の日本では治療導入期にも維持治療期にも必要とされる数の薬剤を確保することは不可能な状況です。つまり、多くの肺 *M. abscessus* 症には十分な治療法がない、ということになります。



それでも我が国では、日本結核・非結核性抗酸菌症学会の社会保健委員会の尽力により、未だ保健適用はないものの、社会保険診療報酬支払基金にお行ける審査事例として、アジスロマイシン、アミカシンが非結核性抗酸菌症に使用された場合、イミペネム、クロファジミンが、*M. abscessus* species 症に使用された場合には保険を適用することが認められました。これにより我が国の非結核性抗酸菌症の治療におけるアンメットニーズの多くが満たされたといえます。しかし、肺 MAC 症においても、肺 *M.*

治療の選択肢の拡大

日本結核・非結核性抗酸菌症学会の社会保健委員会から社会保険機構へ審査事例として申請

| | |
|---|-------------------------------|
| 硫酸アミカシン硫酸塩 (2019年2月) | 社会保険診療報酬支払基金 第20次審査情報提供事例(医科) |
| 非結核性抗酸菌症に対し処方した場合に、審査上認める。 ・ <i>M. abscessus</i> 症以外における一次治療での使用は不相当である。 | |
| アジスロマイシン (2020年2月) (ジスロマック®錠250mg) | 社会保険診療報酬支払基金 第22次審査情報提供事例(医科) |
| 肺非結核性抗酸菌症に対し処方した場合に、審査上認める。 ・ 結節・気管支拡張型の場合には、1日1回500mg(力価)を、1週間に3回原則として隔日投与することもできる。 | |
| イミペネム (2021年9月) (チエナム®) | 社会保険診療報酬支払基金 第26次審査情報提供事例(医科) |
| 非結核性抗酸菌症(ただし、対象菌種は <i>Mycobacterium abscessus</i> 症に限る)に対して投与した場合、当該使用事例を審査上認める。 ・ 成人1回0.5-1.0g(力価)/kgを1日2-3回、30分以上をかけて点滴静脈内注射する。 ・ 投与期間は90日を上限とする。 ・ 本剤の重要性に鑑み単剤での治療は行わない。 ・ 発育菌用の薬剤感受性試験を行い、感受性である場合にのみ投与を行うこと。 | |
| クロファジミン (2021年10月) (ランブレ®錠50mg) | |
| 原則として「 <i>Mycobacterium abscessus</i> 」症に肺非結核性抗酸菌症に対し処方した場合に、当該使用事例を審査上認める。 ・ 100mgを1日1回、食直後に経口投与する。 ・ 本剤の投与にあたっては、日本結核・非結核性抗酸菌症学会の指導医にコンサルトを行うこと ・ 原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性を確認すること。 ・ 皮膚の着色(脚づつ、自殺企図のリスクもあり)、QT延長(併用薬に留意、定期的EKGを) | |

M. abscessus species 症においても持続排菌状態になった場合には、その中から、病状の進行により重度の気管支拡張となり、さらに慢性呼吸不全となり一命にかかわる経過をたどる例があることは紛れもない事実であり、肺非結核性抗酸菌症には、マクロライド、アミノグリコシド系に加えて、それ以上に有効な薬剤の開発は喫緊の課題です。

おわりに

以上のような現況を踏まえて、2021年3月に日本医療研究開発機構感染症創薬産学官連絡会および7学会・創薬促進検討委員会が発表した日本版 Priority Pathogen List (第1版)において非結核性抗酸菌は、結核と並び Priority 1 として最重要に位置づけられています。今後、既存薬の re-positioning だけでなく、非結核性抗酸特異的な作用を有する画期的な新規抗菌薬の開発が望まれます