

●原 著

75歳以上の高齢者肺MAC症における多剤併用化学療法の有効性と忍容性の検討

新福 響太 川島 正裕 長瀬 まき 川内梓月香 平野 悠太
池田 みき 武田 啓太 鈴木 純子 永井 英明 松井 弘稔

要旨：高齢者肺MAC症の有病率増加が予想されるが治療の有効性と忍容性は明らかではない。75歳以上の症例で治療継続群と経過観察群、治療継続群の年齢層ごとの比較検討を通じ検証した。対象61人のうち33人で化学療法が開始され、12ヶ月以上の継続が78.8%であった。経過観察群と比較し画像変化 ($p < 0.0001$)、症状変化 ($p = 0.0003$) が優れていた。年齢層ごとでは75~79歳で継続率が85.7%と80歳以上に比較し高かった。75歳以上の高齢者でも治療の有効性を認め、忍容性も期待できると考えられた。

キーワード：高齢者, 肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症, 肺非結核性抗酸菌症
Elderly people, Pulmonary *Mycobacterium avium complex* (MAC) disease,
Pulmonary nontuberculous mycobacteriosis

緒 言

肺非結核性抗酸菌 [pulmonary nontuberculous mycobacteria (NTM)] 症のわが国における推定罹患率は増加傾向である¹⁾。肺結核と異なり数年間の化学療法を行っても根治することが難しく再発率も高いため²⁾、同様に有病率や死亡率も上昇傾向である³⁾。肺NTM症のなかで肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症は約90%を占め、2014年の推定罹患率は13.1 (人口10万対) と最も高く¹⁾、平均年齢73.6歳で70歳以上が86.6%を占め、高齢者の有病者数が多いことが知られている⁴⁾。わが国では2060年まで一貫して高齢化が進み、65歳以上の高齢者は39.9%になると予想されている⁵⁾。肺MAC症の罹患率の変化、疾患特性、社会の高齢化のため高齢者肺MAC症の有病率および死亡者数は今後さらに増加することが不可避であり、化学療法を必要とする機会が増加すると予想される。

肺MAC症に対するリファンピシン (rifampicin : RFP), エタンブトール (ethambutol : EB), クラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) による標準治療の有効性、忍容性についてはより若年の小規模研究が多く、57~67歳の14~99人を対象とした研究では、12ヶ月の標準治療

での陰影改善68~78%、症状改善56~75%、喀痰陰性化40.6~86%で、12ヶ月の継続率は63~91%と報告されている^{6)~9)}。

わが国の2015年『非結核性抗酸菌症診療マニュアル』では75歳以上の高齢者では、肺MAC症の確定診断がなくても経過観察としてもいい症例に含まれ、進行が早ければ治療開始を検討することが記載されている¹⁰⁾。高齢であることは独立した予後不良因子であることが報告されている¹¹⁾ が、高齢者のみを対象とした研究の報告はない。高齢者肺MAC症に対し適切で安全な治療を行うため、高齢者肺MAC症に対する標準治療の有効性と忍容性を明らかにすることが本研究の目的である。

研究対象, 方法

2008年3月から2017年9月の期間に当院で年齢が75歳以上で非結核性抗酸菌症、肺非結核性抗酸菌症のいずれかの保険病名が登録された患者 (疑い症例を含む) 969人を抽出し、2007年米国胸部学会/米国感染症学会 [American Thoracic Society (ATS)/Infectious Disease Society of America (IDSA)] の診断基準¹²⁾ を満たす確定診断例を対象とし、12ヶ月以上経過がフォローできない症例や、肺アスペルギルス症を含む慢性呼吸器感染症や肺癌が合併している症例、肺MAC症に対し外科手術を行った症例、喀血を合併し気管支動脈塞栓術 (BAE) を行った症例も、出血による吸い込み像と肺MAC症の病変の判別が困難となるため除外した。

上記対象患者のうちRFP, EB, CAMの3剤が開始された症例のみを治療開始群とし、治療開始群のなかで12ヶ

連絡先：新福 響太

〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1

独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科

(E-mail: shinfuku.112@gmail.com)

(Received 5 Apr 2020/Accepted 30 Jul 2020)

月以上内服継続された群を治療継続群とした。経過観察中に治療開始されなかった症例を経過観察群とした。内服調整が必要となった場合にはEB, CAMを含む2剤以上で内服継続できたもの、EBの中断が必要な際にはRFP, CAMに他抗菌薬を追加し3剤内服できたものは治療継続群に含めた。エリスロマイシン (erythromycin : EM) 単剤治療は経過観察群に含めた。

主要評価項目は治療継続群の化学療法の有効性で陰影変化、症状変化、菌陰性化率を評価した。比較検討は治療継続群と経過観察群、および治療継続群のなかで治療開始時の年齢が75~79歳と80歳以上に分けて行った。副次的評価項目は治療継続率と臨床転帰、副作用症状とした。陰影変化は胸部単純X線写真をNICE scoring systemに基づき評価し¹³⁾、両側肺野を気管分岐部と肺静脈下端に平行な線で6分割し、6つの領域での結節影 [nodule (N)], 浸潤影 [infiltration (I)], 空洞 [cavity (C)], 気管支拡張 [bronchiectasis (E)] を各々の陰影の拡がり (0 : 0%, 1 : 1~24%, 2 : 25~49%, 3 : 50~74%, 4 : 75~100%) に応じて点数をつけ合計し評価した。治療継続群では診断時と治療終了時を、経過観察群では診断時と最終外来受診時を比較した。Scoreが下がれば改善、同一であれば不変、上昇していれば増悪と評価した。画像評価は2人の評価者で行い、評価の異なる症例は協議のうえで評価を決定した。症状変化に関しては咳嗽、喀痰、血痰、呼吸困難、発熱、全身倦怠感に関してカルテ記載から読み取れる範囲で改善、不変、増悪に分けて評価した。喀痰培養に関して3回連続で培養陰性が確認された症例を菌陰性化とした¹⁴⁾。

副次的評価項目における臨床転帰は生存、外来通院中断・他院紹介、死亡について調べ生存割合を評価した。治療継続率は前述のとおり12ヶ月以上内服が続けられた割合とした。副作用症状は内服開始後に生じたすべての副作用症状について調べた。後方視的にCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0に従ってスコアリングできる血球減少、肝腎機能障害についてはGradeごとに評価を行った¹⁵⁾。

統計学的分析はNICE scoreの推移はMann-Whitney's U testで、画像変化、症状変化、菌陰性化に関してはFisher's exact test, chi-square testを用い、生存割合についてはlog-rank testで評価を行い、 p value < 0.05をいずれの検定でも統計学的に有意とした。本研究はヘルシンキ宣言、および人を対象とした医学系研究に関する倫理指針を遵守し、当院の倫理委員会での承認 (承認番号190024) を得た。

成 績

2008年3月から2017年9月の期間に75歳以上で肺

MAC症と確定診断された61人の対象患者のうちRFP, EB, CAMによる化学療法が開始された症例が33人、治療導入は行わず経過観察されていた症例が28人であった (Fig. 1)。患者背景に関して (Table 1)、診断時年齢は治療開始群で有意に低かった ($p=0.018$)。その他、悪性腫瘍、心疾患、脳血管障害などの主な基礎疾患の合併頻度、診断時の病型で有意差を認める項目はなかった。治療開始群では開始時点の平均年齢は79.0歳で平均治療期間は29.8 (1~81) ヶ月であった。治療継続群と治療中断群の各々の平均年齢は診断時点で78.5歳と78.4歳で、治療開始時点では78.8歳と79.6歳であった ($p=0.57$)。

治療開始群のうちで12ヶ月以上治療継続できた症例が26/33人 (78.8%)、75~79歳では18/21人 (85.7%) で、80歳以上では8/12人 (66.7%) であった (Fig. 2)。主要評価項目の治療の有効性について (Table 2)、評価時期は治療継続群では診断時と治療終了時、経過観察群では診断時と最終外来受診時とし、各々のフォロー期間は 38 ± 7.6 ヶ月と 41.5 ± 9.4 ヶ月であった ($p=0.56$)。陰影変化について、NICE scoreの推移は、いずれの陰影パターンも治療継続群が優れた改善傾向を認め、結節影 ($p=0.0003$)、浸潤影 ($p<0.0001$) で有意に改善が認められた。症例ごとの合計scoreに基づく評価 (画像変化) では治療継続群で増悪1人 (3.8%) であったのに対し、経過観察群では増悪22人 (78.6%) であった ($p<0.0001$)。2人の評価者間の診断時と評価終了時点での画像比較の改善・不変・悪化の一致率のinter-rater reliability κ 値は95.2%であった。

症状変化 (Table 2) は、治療継続群では改善9人 (34.6%)、不変17人 (65.4%) で増悪はなかった。経過観察群では改善例はなく、不変17人 (60.7%)、増悪11人 (39.3%) であった。経過中に増悪の症状を認めたか否かについては、治療継続群が優れていた ($p=0.0003$)。

喀痰検査結果 (Table 2) は、診断後に喀痰検査が行われていない症例が治療継続群で10人 (38.5%)、経過観察群では11人 (39.3%) であった。治療継続群で菌陰性化が認められた症例が5人 (19.2%) にとどまり、経過観察群では1人 (3.6%) であった ($p=0.085$)。

次に、副次的評価項目の臨床転帰に関しては、いずれの群も診断から最終受診を観察期間とした。観察期間は治療継続群47.9ヶ月で、経過観察群では41.5ヶ月であった ($p=0.35$)。治療継続群26人のうち生存が18人、他院への紹介と通院中断が8人であった。一方の経過観察群28人のうち生存が15人、他院への紹介と通院中断が8人、死亡が5人であった。Kaplan-Meier曲線 (Fig. 3) では治療継続群で生存割合が高い傾向を認めた ($p=0.054$)。死亡の経過をたどった5人は慢性心不全1人以外の主な基礎疾患の指摘はなく、死因は誤嚥性肺炎3人、慢性心

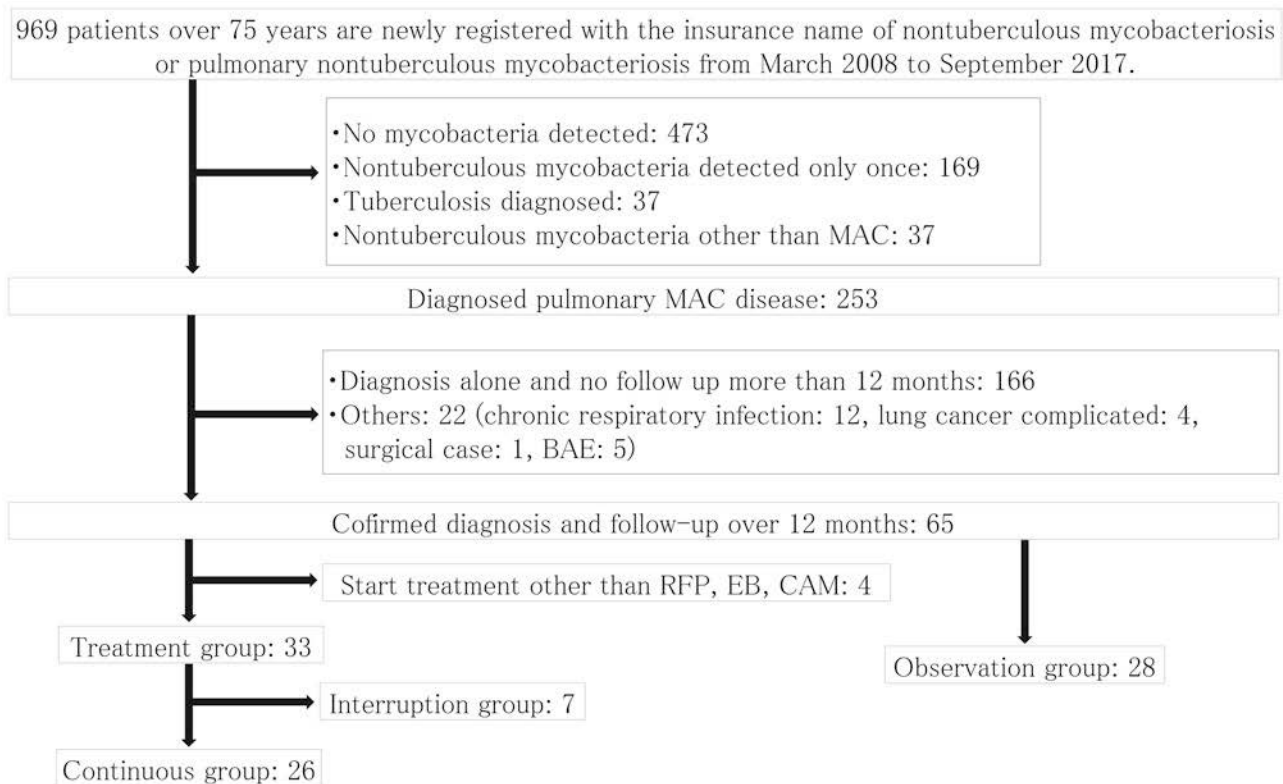


Fig. 1 Study selection flow diagram. A total of 253 definitive patient diagnoses were selected from 969 patients who had been newly registered for insurance purposes with nontuberculous mycobacteria or pulmonary nontuberculous mycobacteria from March 2008 to September 2017. From there, we excluded cases that could not be followed for more than 12 months and cases that met the exclusion criteria. Finally, we targeted 33 people as the treatment group and 28 people as the observation group. MAC: *Mycobacterium avium* complex, BAE: bronchial arterial embolization, RFP: rifampicin, EB: ethambutol, CAM: clarithromycin.

不全1人，死因不明1人で肺MAC症が直接の死因と記載された症例はなかった。

治療開始群全体の副作用症状について (Table 3)，血液検査データ以外の副作用症状では，食思不振4人 (12.1%)，嘔気4人 (12.1%)，視力障害3人 (9.1%) などが認められた。CTCAE 5.0による血液検査データの評価では白血球減少11人 (33.3%)，貧血は7人 (21.2%) で，増悪進行を認めた症例はなかった。血小板減少は18人 (54.5%) でGrade 4の減少を1人に認め，全薬剤が中止された。RFPが被疑薬と考えられ，血小板回復後にEB, CAMで内服再開し，再燃なく継続している。次に肝機能障害 (AST/ALT/ALP上昇) は14人 (42.4%)，腎機能障害 (Cr上昇) は3人 (9.1%) に認め，全例Grade 1で増悪症例はなかった。

内服中断群7人 (Table 4) のうちで消化器症状の合併による中断が5人で最多であった。いずれも内服中止のみで改善し，後遺症を残す副作用は認めていない。また，内服調整を行った症例は6例で，1例は上記のGrade 4の血小板減少を認めた症例で，2例はRFPを被疑薬とする

消化器症状で中止し，減感作療法を行い継続している。また，EBによる視神経障害が疑われた3例はEB中止にて改善し，RFP, CAMにシタフロキサシン (sifloxacin : STFX) を追加し内服継続していた。

考 察

高齢者肺MAC症に対する多剤併用化学療法の有効性を評価し，経過観察群と比較し治療継続群で陰影変化，症状変化で増悪が抑制されることを確認した。また，75歳以上の治療継続率は78.8%と維持されていた。

患者背景から読み取れる治療開始の理由に関しては，治療開始群で年齢が低い以外に有意な差は認められなかった。治療開始におけるセレクションバイアスが想定されるが，後方視的検討では臨床経過と忍容性を加味し各担当医が治療開始を判断し，年齢が若い方がより積極的に治療が開始されたと考えられる。

主要評価項目の陰影変化について，治療により浸潤影，結節影のNICE scoreが有意に低下を認めたことはKurashimaらの報告¹³⁾と合致していた。既存の報告では

Table 1 Patients' characteristics

	Treatment group (n = 33)	Observation group (n = 28)	p value
Age (at diagnosis, years)	78.5 ± 1.08	80.2 ± 1.23	0.018
Male/Female	7/26	10/18	0.26
BMI (kg/m ²)	19.9 ± 0.65 (24)	19.0 ± 0.75 (17)	0.26
PS (0/1/2/3/4)*	8/19/0/0/0 (27)	4/21/0/0/0 (25)	0.33
Total follow up time (months) †	39.8 ± 3.8	41.5 ± 4.6	0.89
Underlying pulmonary diseases	7	6	1
Interstitial lung disease	4	2	
Chronic obstructive pulmonary disease	1	2	
Bronchiectasis	1	1	
Old pulmonary tuberculosis	1	1	
Comorbidity	8	7	0.95
Malignant tumor	1	2	
Chronic heart disease	5	1	
Cerebrovascular disease	1	2	
Chronic renal failure	1	1	
Dementia	1	2	
Diagnosis method			0.59
Bronchoscope	14	10	
Sputum	19	18	
Positive sputum AFB over 2 +	9	4	0.35
Etiologic organism			0.089
<i>M. avium</i>	23	12	
<i>M. intracellulare</i>	4	8	
MAC	6	8	
Disease type			1
Nodular bronchiectatic form	28	23	
Fibrocavitary form	3	0	
Mixture	2	5	
Blood test			
Alb (g/dL)	3.8 ± 0.08 (33)	3.7 ± 0.1 (23)	0.16
Cr (mg/dL)	0.66 ± 0.03 (33)	0.72 ± 0.036 (25)	0.14
AST (U/L)	21.9 ± 0.83 (33)	23.8 ± 1.7 (25)	0.9
ALT (U/L)	14.6 ± 0.8 (33)	15.2 ± 1.4 (25)	0.72
ALP (U/L)	226.8 ± 10.9 (28)	240.6 ± 18.8 (21)	0.75
CRP (mg/dL)	1.0 ± 0.29 (33)	1.1 ± 0.33 (25)	0.36
WBC (/μL)	6,218 ± 341.7 (33)	6,452 ± 437.2 (25)	0.78
Hb (g/dL)	12.2 ± 0.25 (33)	12.3 ± 0.29 (25)	0.87
Plt (× 10 ⁴ /μL)	22.5 ± 1.1 (33)	23.5 ± 1.2 (25)	0.48
Age (at treatment, years)	79.0 ± 1.1		
Time interval between diagnosis and treatment (months)	8 (0-50)		
Reasons for starting treatment			
Symptom persistence/Image exacerbation/Cavity	10/11/6 (27)		
Treatment period (months)	29.8 (1-81)		
Drug dose (average)			
RFP/EB (mg/kg/day)	8/12.1		
CAM (400/600/800) (mg/day)	684.8 (2/15/16)		
Method of starting treatment			
3 drugs simultaneously/From 2 drugs	31/2		

BMI: body mass index, PS: performance status, AFB: acid-fast bacilli.

* According to Eastern Cooperative Oncology Group criteria, classified performance status 0-4.

† In the treatment group, from diagnosis to the end of treatment, and in the other groups from diagnosis to last outpatient consultation.

Compared with the observation group, the treatment group was significantly younger. There were no other significant differences between the two groups.

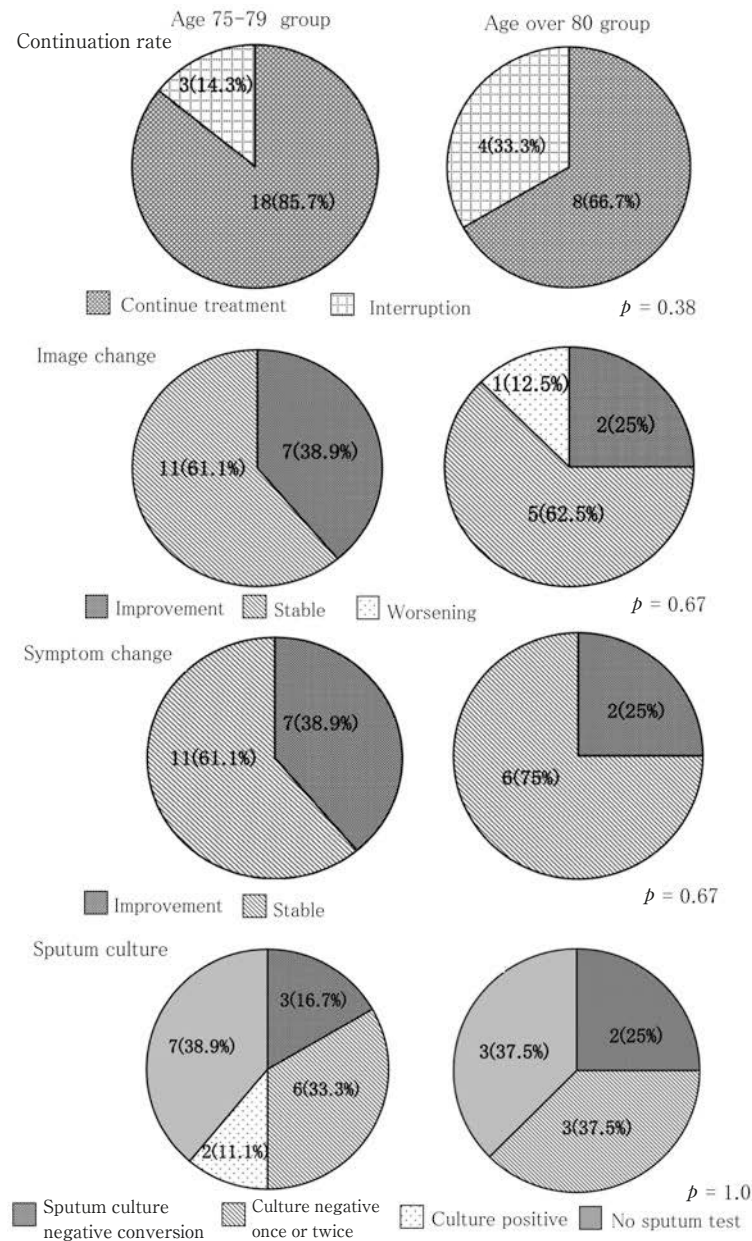


Fig. 2 Comparison by age group. A treatment continuation rate of 12 months or more was as high as 85.7% when treatment was initiated between the age of 75 to 79 years. The continuation rate was lower when treatment was started at the age of 80 or over.

59~67.9歳を対象とし標準治療12ヶ月後のCTによる画像改善が68~78%とされている⁶⁾⁷⁾. 本研究ではNICE scoreに基づく評価で改善34.6%という結果で改善の割合は低かった. 改善割合の相違は評価方法が異なることが最も影響していると考えられた. なお, 経過観察群の増悪は78.6%で, 経過観察では多くの症例が緩徐に陰影が増悪し, 治療介入により増悪が抑制されることが確認された.

症状変化において治療継続群で増悪症例はなかったが, 経過観察群では39.3%に認められた. 75歳以上の高

齢者肺MAC症患者を12ヶ月経過観察したAsakuraらの報告では, 36 Item Short-Form Health Survey (SF-36)の身体症状およびSt. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) scoreの増悪が報告されている¹⁶⁾. 経過観察では症状の増悪が一定の割合で緩徐に進行し, 陰影変化と同様に治療介入により増悪抑制が確認された.

菌陰性化率に関して過去の3剤併用での菌陰性化率は65.7%と報告されている¹⁷⁾が, 本研究では19.2%であった. 治療継続群の各薬剤の平均投与量はRFP 7.7 mg/kg/day, EB 12mg/kg/day, CAM 676.9mg/dayでCAM 400mg/

Table 2 Clinical course (NICE score, imaging, symptoms, sputum)

	Treatment group (n = 26)	Observation group (n = 28)	p value
Total follow up time (months)	38 ± 7.6	41.5 ± 9.4	0.56
NICE score* change	diagnosis/after treatment	diagnosis/last consultation	
Nodule	2.5/2.3	2.4/3.0	0.0003
Infiltration	4.3/3.5	5.0/6.9	<0.0001
Cavity	0.46/0.54	0.36/0.64	0.25
Bronchiectasis	2.3/2.3	2.1/2.5	0.028
Total score	9.6/8.7	9.5/13.1	<0.0001
Image change			
Improvement/Stable/Worsening	9/16/1	2/4/22	<0.0001
Symptom change			
Improvement/Stable/Worsening	9/17/0	0/17/11	0.0003
Sputum culture change			
Sputum culture negative conversion	5	1	0.085
Culture negative once or twice	9	5	
Culture positive	2	11	
No sputum test	10	11	

* NICE score: The lung field on both sides of the chest X-ray is divided into 6 parts at the horizontal line passing the tracheal bifurcation and lower pulmonary vein. Evaluate the spread area of nodule (N), infiltration (I), cavity (C), bronchiectasis (E) in each 6 zone, score 0-4 based on the spread of shadows (0: 0%, 1: 1-24%, 2: 25-49%, 3: 50-74%, 4: 75-100%) and assess total score.

Significant improvements were observed in terms of images and symptoms in the treatment group. It was difficult to evaluate the sputum culture negative conversion rate because sputum could not be obtained in many cases.

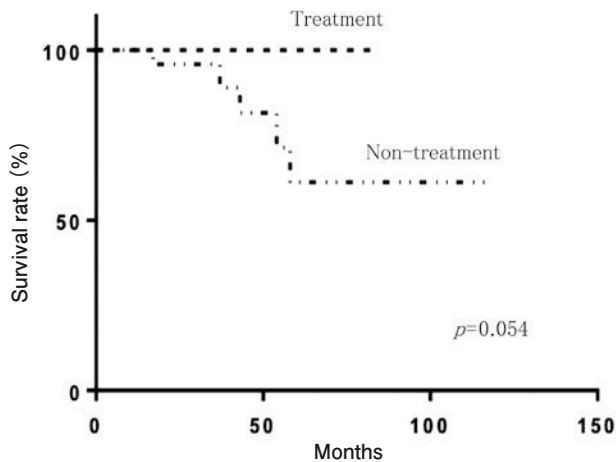


Fig. 3 Survival curves. Based on the Kaplan-Meier curves, the death rate tended to be higher in the observation group.

dayでの投与も2人含まれており、規定の用量に比較し少量で、菌陰性化が低い要因の一つと考えられた。しかしながら、両群とも喀痰未提出の症例が多く、それが菌陰性化率が低い主な原因と考えられた。高齢者では行動・認知の両面から、外来で喀痰提出できないことが多いの

ではないかと推測される。前向き研究での再評価が必要である。

次に副次的評価項目の臨床転帰についてKaplan-Meier曲線では経過観察群で死亡が多い傾向にあった。診断時年齢は治療継続群に比べて経過観察群で高い以外に、両群で客観的に評価可能な項目で差は認めなかった。しかしながら、治療開始される時点で忍容性に不安を感じる患者には治療が開始されないことによるバイアスの存在が考えられる。そして、死亡直前の低栄養や全身状態悪化への肺MAC症の間接的関与は疑われるが、死因で肺MAC症と記載された症例はなく、診断時年齢の差が影響したものと考えられる。死亡に関する治療の有無の関係性についても、前向き研究での再評価が必要である。

継続率について既存の報告では平均年齢59~67歳で3剤併用療法の場合の継続率は63~91%とされており^{6)~8)}、本研究では75歳以上の高齢者全体で78.8%と低率ではなく、特に75~79歳では85.7%と高く増悪抑制効果も認められた。ただし、治療開始されたなかで継続群は中断群と比較して治療開始年齢が低く、高齢者において治療開始の判断は早めに行うことが望ましいのではないかと考えられた。

Table 3 Side effects (overall)

	Patient	Frequency (%)	Onset time (months)
Symptoms			
Anorexia	4	12.1	2.8 (2-5)
Nausea	4	12.1	3.5 (2-8)
Visual impairment	3	9.1	19 (13-29)
Diarrhea	2	6.1	1
General malaise	2	6.1	1.5 (1-2)
Tremor	1	3	1
Itching	1	3	1
Stomatitis	1	3	1
Blood test			
Leukopenia	11	33.3	7.9 (1-30)
Grade 1/2/3/4	3/7/1/0		
Improvement/Persistence/Worsening	8/3/0		
Thrombocytopenia	18	54.5	8.2 (1-53)
Grade 1/2/3/4	17/0/0/1		
Improvement/Persistence/Worsening	10/7/1		
Anemia	7	21.2	13 (1-66)
Grade 1/2/3/4	7/0/0/0		
Improvement/Persistence/Worsening	5/2/0		
Hepatic dysfunction	14	42.4	6.1 (1-30)
Grade 1/2/3/4	14/0/0/0		
Improvement/Persistence/Worsening	12/2/0		
Renal dysfunction	3	9.1	12 (2-25)
Grade 1/2/3/4	3/0/0/0		
Improvement/Persistence/Worsening	3/0/0		

Gastrointestinal symptoms such as anorexia, nausea, and diarrhea were most frequent. Although cytopenia as well as hepatic or renal dysfunction were observed in many cases, interruption of chemotherapy was required only in one case.

Table 4 Side effects (interruption group)

Age (onset)/Sex	Symptoms	Blood test	Onset time (months)	After interruption	Outcome
78/female	stomatitis	leukopenia (G2)/hepatic dysfunction (G1)	1	improvement	EM
82/female	diarrhea		1	improvement	EM
80/female	anorexia		2	improvement	interruption
81/female	anorexia/tremor	anemia (G2)/hepatic dysfunction (G2)	2	improvement	EM
79/male	nausea/general malaise		2	improvement	EM
80/female	general malaise		2	improvement	interruption
79/female	anorexia/nausea		5	improvement	interruption

EM: erythromycin.

Gastrointestinal symptoms constituted five out of the seven side effects requiring treatment interruption.

治療開始群の副作用については消化器症状が中断理由として最も多く5人(15.2%)を占めていた。被疑薬としてはRFP, CAMが考えられる¹⁰⁾¹⁸⁾。Miwaraらの検討では3剤加療で10.1%であった食思不振がEB, CAM治療では1.6%に減少している⁶⁾。長期2剤治療ではCAM耐性誘導が5.6%と報告され¹⁹⁾、十分な注意が必要だが食思不振出現例ではEB, CAM 2剤への変更も可能と考えられる。CAMに関しては400mg/dayでは治療効果減弱が懸念さ

れる²⁾が、必要に応じた減量も有効と考えられる。また、EBによる視神経障害は3人(9.1%)に認められ、既存の報告では発症頻度は0.7~7.7%、投与量と投与期間が発症に影響し4~12ヶ月に多いことが知られている^{20)~22)}。高齢は独立したリスク因子で²¹⁾、治療継続中は視力、色覚の定期的な検査が不可欠である。

血球減少に関して、平均年齢70歳の当院のKamiiらの報告では白血球減少20.0%、血小板減少28.6%で²³⁾、平

均年齢78.5歳の本研究ではより高率であった。被疑薬はRFPが考えられ^{10) 18)}、内服開始により造血機能への影響が高齢で顕在化しやすいと考えられた。発症時期には幅があり、定期的な血液検査の継続が必要と考えられた。

なお肝機能障害もKamiiらの報告では19.5%と報告されており²³⁾、高齢者でより高率であった。肝機能障害はRFP、CAMが被疑薬と考えられ^{10) 18)}、CAM 1,000mg/dayを70歳以上の高齢者へ投与した際には1～6週の間、38%で肝機能障害が出現しており、高齢が独立したリスク因子と報告されている²⁴⁾。可能な限りCAMの減量も内服調整の方法と考えられた。また、本研究では十分に検討できていないが、胆汁うっ滞型の肝障害を認めた際にはRFPが被疑薬の可能性があり²⁵⁾、アレルギー機序が疑われる際には漸増による内服も有効な内服調整方法と考えられる^{26) 27)}。

本研究のlimitationとして単施設の後ろ向きの研究で、症例数も限られていること、治療開始においてセレクションバイアスが想定されること、喀痰検査について定期的な喀痰採取ができていない症例が多く、菌陰性化率については十分な評価ができていないこと、副作用症状について抗菌薬以外の要因については検討できていないことが考えられた。

75歳以上の肺MAC症の多剤併用化学療法の有効性と忍容性について検討し、治療介入により陰影、症状の増悪が抑制され病勢コントロールに寄与することが確認された。治療開始に伴う後遺症を残す副作用は認めなかった。継続率は全体で78.8%、75～79歳で85.7%と高く、75歳以上の高齢者でも、病勢の進行が疑われる際にはより積極的に治療導入を試みてもよいのではと考えられた。今後前向き研究を含め、高齢者肺MAC症に対する治療の症例集積を行い有効性と安全性についてさらなる検討が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Namkoong H, et al. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 1116-7.
- 2) Kobashi Y, et al. The microbiological and clinical effects of combined therapy according to guidelines on the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease in Japan — including a follow-up study. *Respiration* 2007; 74: 394-400.
- 3) Morimoto K, et al. A steady increase in nontuberculous mycobacteriosis mortality and estimated prev-

- alence in Japan. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1-8.
- 4) Morimoto K, et al. A laboratory-based analysis of nontuberculous mycobacterial lung disease in Japan from 2012 to 2013. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 49-56.
- 5) 厚生労働省. 平成28年版 厚生労働白書 平成27年度 厚生労働行政年次報告. 2016; 4-13.
- 6) Miwa S, et al. Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 23-9.
- 7) Jeong BH, et al. Intermittent antibiotic therapy for nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 96-103.
- 8) Wallace RJ Jr, et al. Macrolide/azalide therapy for nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Chest* 2014; 146: 276-82.
- 9) Jarand J, et al. 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.
- 10) 日本結核病学会編. 非結核性抗酸菌症診療マニュアル. 2015; 83-5.
- 11) Hayashi M, et al. Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 575-83.
- 12) Griffith DE, 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.
- 13) Kurashima A, et al. A method for visual scoring of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease: "NICE scoring system". *J Mycobac Dis* 2013; 3: 1-5.
- 14) van Ingen J, et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800170.
- 15) Division of Cancer Treatment & Diagnosis, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Published: November 27, 2017. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (accessed on August 12, 2020)
- 16) Asakura T, et al. Health-related QOL of elderly patients with pulmonary *M. avium* complex disease in a university hospital. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018; 22: 695-703.

- 17) Diel R, et al. Microbiologic outcome of interventions against *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: a systematic review. *Chest* 2018; 153: 888-921.
- 18) Haworth CS, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017; 72 (Suppl 2): ii1-64.
- 19) Morimoto K, et al. Macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease: analysis of 102 consecutive cases. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 1904-11.
- 20) Griffith DE, et al. Ethambutol ocular toxicity in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 250-3.
- 21) Yang HK, et al. Incidence of toxic optic neuropathy with low-dose ethambutol. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 261-4.
- 22) Grzybowski A, et al. Toxic optic neuropathies: an updated review. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: 402-10.
- 23) Kamii Y, et al. Adverse reactions associated with long-term drug administration in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018; 22: 1505-10.
- 24) Wallace RJ Jr, et al. Drug intolerance to high-dose clarithromycin among elderly patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 16: 215-21.
- 25) Thompson NP, et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995; 8: 1384-8.
- 26) 佐々木結花, 他. 抗酸菌治療薬における急速減感作療法の経験. *結核* 2014 ; 89 : 797-802.
- 27) 近藤有好, 他. 抗結核薬の減感作療法に関する提言. *結核* 1997 ; 72 : 697-700.

Abstract

Investigation of the effectiveness and tolerability of standard chemotherapy in elderly patients over 75 years old with pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease

Kyota Shinfuku, Masahiro Kawashima, Maki Nagase, Shizuka Kawauchi, Yuta Hirano, Miki Ikeda, Keita Takeda, Junko Suzuki, Hideaki Nagai and Hirotohi Matsui
 Department of Internal Medicine, Division of Respiratory Medicine,
 National Hospital Organization Tokyo National Hospital

The prevalence of pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease in the elderly population is expected to increase. However, there are few reports on the effectiveness and tolerability of standard chemotherapy in elderly pulmonary MAC patients. To investigate the effectiveness and tolerability of standard chemotherapy in pulmonary MAC patients over 75 years old, we retrospectively examined the differences in clinical course between a treatment group and an observation group, and between those aged 75-79 years old and those over 80 years old in the treatment group. Among the 61 elderly patients included, 33 patients started standard chemotherapy and 28 patients were under observation without treatment. Twenty-six patients (78.8%) could continue treatment for more than 12 months with a continuous rate of 85.7% at the age of 75-79. Significant image ($p < 0.0001$) and symptom ($p = 0.0003$) improvement were observed in the treatment group. Most elderly pulmonary MAC patients tolerated the standard treatment and experienced improvement of imaging studies and symptoms.