

肺MAC症治療薬における 有害事象マネジメントを考える

● SUMMARY ●

肺MAC症に用いられる標準的治療である多剤併用療法は有害事象が認められやすいことが知られている。そのため、肺MAC症治療においては、副作用を最小限に抑えつつ、症状および画像所見の改善と培養陰性化を達成することが必要であると考えられる

今回の報告においては、ALIS投与に関して、医師や患者さんがさまざまな有害事象対策を講じることで、有害事象の軽減やアドヒアランスの向上に繋がる可能性があることが示唆された

日本における肺MAC症の現状

肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症は世界中で増加しており、今や公衆衛生に対する新たな世界的脅威と認識されています¹⁾。日本も例外ではなく、国内の罹患率は、2007年では10万人年あたり5.7人であったのに対し、2014年では10万人年あたり14.7人と、約2.6倍に増加したと報告されています²⁾。肺NTM症の起因菌として、日本では *Mycobacterium avium complex* (MAC) が最も多く、80～90%を占めています³⁾。

肺MAC症に対する治療として、日本結核・非結核性抗酸菌症学会および日本呼吸器学会は「リファンピシ

ン (RFP)、エタンブトール (EB)、クラリスロマイシン (CAM) あるいはアジスロマイシン (AZM) の3剤併用療法を基本とし、高齢者などRFP忍容性が低いと考えられる場合やRFPと相互作用を有する薬剤の併用を要する場合などは、RFPを除く2剤併用療法を検討すること。また、重症例の治療初期にはストレプトマイシン (SM) あるいはアミカシン (AMK) を、難治例にはアミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (ALIS)、SM、AMKのいずれかを併用すること」を推奨しています (表1)⁴⁾。

表1 肺MAC症の治療

病 型	治療レジメン
空洞のない結節・気管支拡張型 (重症は除く)	A法かB法のいずれかを用いる A法: 連日投与 CAM 800 mg or AZM 250mg EB 10~15mg/kg(750mgまで) *RFP 10mg/kg(600mgまで) B法: 週3日投与 CAM 1000mg or AZM 500mg EB 20~25mg/kg(1000mgまで) *RFP(600mg)
● 線維空洞型 ● 空洞のある結節・気管支拡張型 ● 重度の結節・気管支拡張型	A法+治療初期(3~6ヵ月)に以下を併用する ● SM 15mg/kg以下(1000mgまで)週2~3回筋注 あるいは ● AMK 15mg/kg連日 or 15~25mg/kg週3回点滴、TDMで調節 (50歳以上の場合8~10mg/kg週2~3回、最大500mgまで、TDMで調節) 必要に応じて外科治療の併用を検討
● 難治例 (多剤併用療法を6ヵ月以上実施しても細菌学的効果が不十分な患者)	A法に以下のいずれかを併用する ● ALIS 590mg/日吸入 あるいは ● SM 15mg/kg以下(1000mgまで)週2~3回筋注 あるいは ● AMK 15mg/kg連日 or 15~25mg/kg週3回点滴、TDMで調節 (50歳以上の場合8~10mg/kg週2~3回、最大500mgまで、TDMで調節) 必要に応じて外科治療の併用を検討

*RFP忍容性の低い症例、薬剤相互作用を懸念する症例ではRFPを減量、さらに除くことも検討する(付記のRFPの項を参照)。RFPを除いた場合にはCAMの血中濃度が低下しないので、低体重の患者ではCAMの減量(400~600mg)を考慮する。AZMを使用する場合には用量調節は必要ない。週3回投与では、基本的に3剤併用が望ましいが、忍容性が低いと判断した場合には、RFPの減量(300mg~450mg)を考慮する。

TDM: Therapeutic Drug Monitoring

4) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員会、日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会、Kekkaku. 2023;98:1-11.

肺MAC症治療の課題

肺MAC症の治療期間は培養陰性化の達成後最低1年間⁴⁾とされており、長期にわたるアドヒアランスの維持が求められます。しかし、多剤併用療法は、視神経炎、分泌物や尿の橙色変色、消化器症状、過敏症、肝炎、聴力低下などの有害事象を伴うことが多く、特に、海外の報告においては体重が45~55kg程度で結節・気管支

拡張型を有する高齢者において、その傾向が高いとされています⁵⁾。そのため、副作用のモニタリングが重要であり、「治療に伴う副作用を最小限に抑えつつ、症状および画像所見の改善と培養陰性化を達成すること」が治療目標とされています⁶⁾。

ALISに伴う副作用マネジメントの重要性

ALISは標準的多剤併用療法を6ヵ月以上実施しても効果が不十分な難治例に対する併用が推奨されています⁴⁾。処方際に際しては、ALISに関する使用指針—改訂2024—に基づき、薬剤性肺障害や気管支痙攣などの

重大な副作用ならびに耳鳴、疲労、発声障害、咳嗽などの主な副作用の発現を最小化し、発現時には適切な処置を行い、重症化を防ぐように努めることが重要です⁷⁾。

ALIS関連有害事象に対する医師主導の対策とその有効性

2020年の報告では、ALIS関連呼吸器系有害事象に対して講じられた医師主導の管理戦略とその結果が示されました(表2)。管理を要した有害事象は、発声障害が最多(13例)であり、鎮咳薬やトローチの使用などの対症療法やALISの一時的な投与調整により84.6%が改善しました。

また、発現した有害事象のうち、管理が必要な割合が最多であったものは呼吸困難(73.3%)であり、気管支

拡張薬の事前投与やALISの一時的な投与調整により90.9%が改善しました⁸⁾。この結果から、医師が適切に介入することで、呼吸器系有害事象の改善に寄与する可能性が示唆されました。

また、発声障害の管理にはALISの夜間投与が推奨されています⁷⁾、ALIS投与を夕方や夜間から朝食前に変更することで、速やかに症状が改善したという国内の報告もあります⁹⁾。

表2 ALIS関連呼吸器系有害事象に対する医師主導の管理戦略とその結果(海外データ)

有害事象	有害事象を報告した患者 n/N (%)	有害事象の管理を必要とした患者 n/N (%)	医師主導の管理戦略	管理戦略により改善した患者 n/N (%)
発声障害	19/26(73.1)	13/19(68.4)	対 症 療 法: 鎮咳薬、トローチ、温水またはグリセリンうがい、 ネブライザー使用後のうがい 一時的な投与調整: ALIS投与を夕方に変更、 ALIS投与頻度を一時的に減らす	11/13(84.6)
痰の増加	18/26(69.2)	4/18(22.2)	気道クリアランス: 気道クリアランス/肺衛生	3/4 (75.0)
咳の増加	18/26(69.2)	11/18(61.1)	薬 理 学 的 対 応: 気管支拡張薬の事前投与 一時的な投与調整: ALIS投与頻度を一時的に減らす、 ALIS投与を短期間中断	8/11(72.7)
呼吸困難	15/26(57.7)	11/15(73.3)	薬 理 学 的 対 応: 気管支拡張薬の事前投与 一時的な投与調整: ALIS投与頻度を一時的に減らす、 ALIS投与を短期間中断	10/11(90.9)

対象: 2019年8月から9月において、米国における2つの医療機関でALISによる治療を受けた肺MAC症患者33例中、調査に回答した26例

方法: ALIS関連呼吸器系有害事象の発生率、頻度、種類ならびに医師主導による有害事象管理戦略の有効性を患者アンケート調査によって評価した

本データには承認外の用法・用量が含まれている可能性があります。これらの情報は、承認外使用を推奨するものではなく、あくまで情報提供を目的としています。実際の治療においては、最新の添付文書や診療ガイドラインに従い、個々の患者の状態に応じて適切な判断を行ってください。

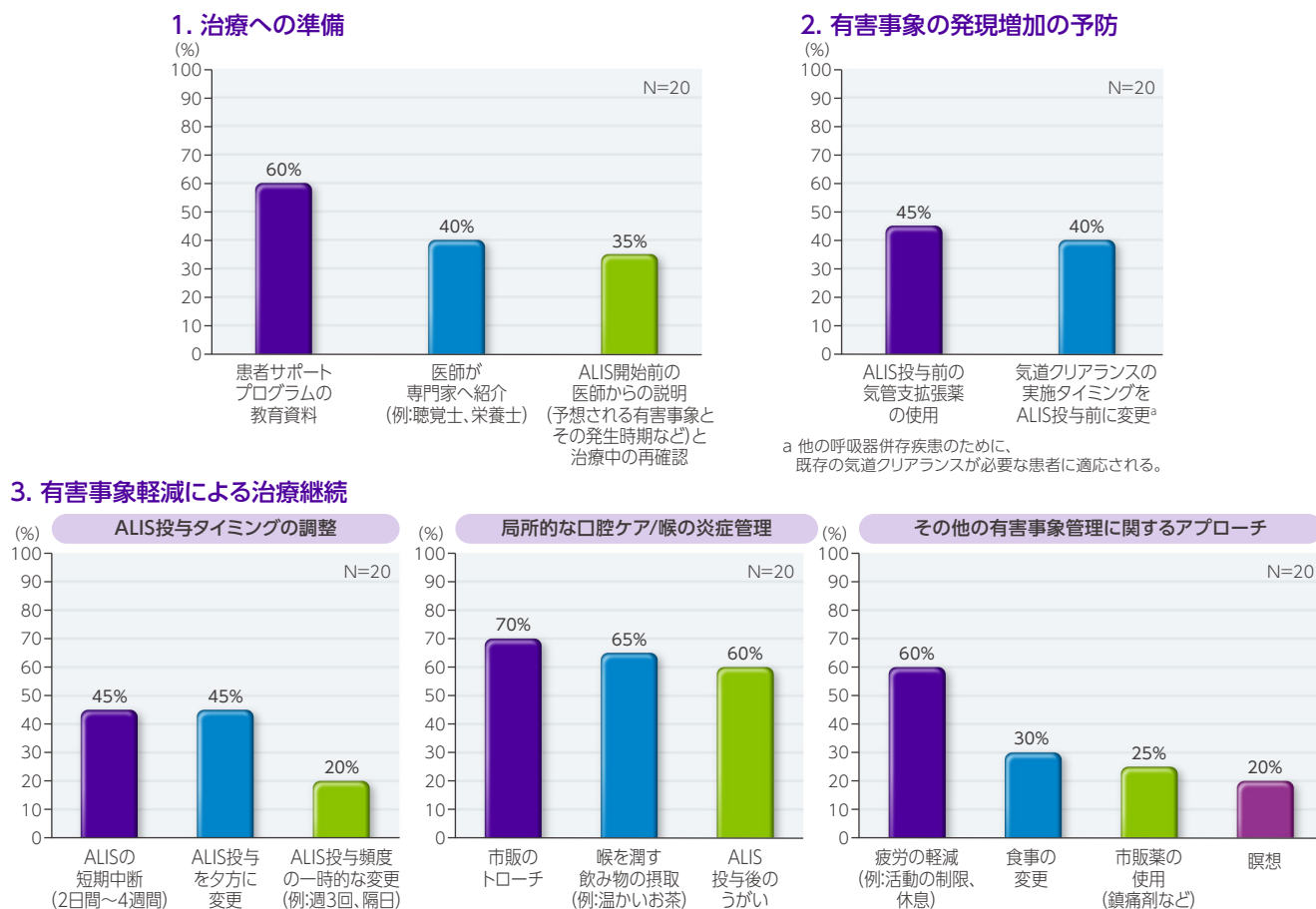
8) Swenson C, et al. Open Forum Infect Dis. 2020;7:ofaa079.より改変 [利益相反]本研究はインスメッドによる資金提供を受けている者から執筆支援を受けている

ALIS関連有害事象に対して患者さんが用いた対策とその有効性

2024年にはALISに関連する有害事象の軽減策として、患者さんが用いた44の戦略について報告されました。これらは「治療への準備」、「有害事象の発現増加の予防」、「有害事象軽減による治療継続」の3つのグループに分類することができ、「有害事象軽減による治療継続」は、さらに「ALIS投与タイミングの調整」、「局所的な

口腔ケアおよび喉の炎症管理」、「その他の有害事象管理に関するアプローチ」に分類されました。参加者の50%以上が用いた戦略は、患者サポートプログラムの教育資料使用(60%)、市販のトローチ使用(70%)、喉を潤す飲み物の摂取(65%)、ALIS投与後のうがい(60%)、疲労の軽減(60%)でした(図1)。

図1 参加者における有害事象軽減策の使用割合 (海外データ)



a 他の呼吸器併存疾患のために、既存の気道クリアランスが必要な患者に適応される。

対象: 難治性肺MAC症と診断され、ALISの7日間以上の連続投与が自己申告により確認された米国の成人患者20例

方法: 2021年8月から9月に患者インタビューを実施し、インタビュー内容を分析・コード化し、ALIS治療経験のパターン、有害事象とその影響、有害事象軽減戦略とその有効性を特定した

本データには承認外の用法・用量が含まれている可能性があります。これらの情報は、承認外使用を推奨するものではなく、あくまで情報提供を目的としています。実際の治療においては、最新の添付文書や診療ガイドラインに従い、個々の患者の状態に応じて適切な判断を行ってください。

10) Ali J, et al. Pulm Ther. 2024;10:315-330. [利益相反] 本研究はインスメッドによる支援を受け実施された。また、本論文の著者のうち4名はインスメッドの社員である。

参加者の40%超が報告した有害事象軽減策の有効性評価では、肯定的/有効の評価が多かったものとして、ALISの短期中断 (5例/8例、63%)、ALIS投与後のうがい (6例/10例、60%)、ALIS投与を夕方に変更 (3例/7例、43%) が挙げられました¹⁰⁾。

2020年の肺NTM症診療ガイドラインでは、有害事象

について患者さんに教育し、患者さんが有害事象に対処できるよう支援することの重要性が指摘されています^{10,11)}。実際に患者さんは症状、教育、行動の面でさまざまな対策を講じており、これらを活用することでALISの治療アドヒアランス向上に寄与する可能性があります。

参考文献

- 1) Brode SK, et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18:1370-1377. [利益相反] 本論文の著者には所属施設がインスメッドによる資金提供を受けている者が含まれる
- 2) Namkoong H, et al. Emerg Infect Dis. 2016;22:1116-1117.
- 3) 国立健康危機管理研究機構 感染症情報提供サイト. 非結核性抗酸菌症. <https://id-info.jihgs.go.jp/surveillance/iasr/IASR/Vol46/541/541r11.html> (2025年5月20日参照)
- 4) 日本結核・非結核性抗酸菌学会 非結核性抗酸菌症対策委員会、日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会. Kekkaku. 2023;98:1-11.
- 5) Griffith DE, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:367-416.
- 6) Pathak K, et al. Int J Gen Med. 2022;15:7619-7629.
- 7) 日本結核・非結核性抗酸菌学会 非結核性抗酸菌症対策委員会、日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会. Kekkaku. 2024;99:1-2.
- 8) Swenson C, et al. Open Forum Infect Dis. 2020;7:ofaa079. [利益相反] 本研究はインスメッドによる資金提供を受けている者から執筆支援を受けている
- 9) Kurahara Y, et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2023;27:872-873. [利益相反] 本論文の著者にはインスメッドから講演料を受領している者が含まれている
- 10) Ali J, et al. Pulm Ther. 2024;10:315-330. [利益相反] 本研究はインスメッドによる支援を受け実施された。また、本論文の著者のうち4名はインスメッドの社員である
- 11) Daley CL, et al. Clin Infect Dis. 2020;71:e1-36. [利益相反] 本論文の著者にはインスメッドの諮問委員会委員、コンサルタント、インスメッドによる研究支援を受けている者が含まれている