

第86回総会シンポジウム

IV. MAC症の研究・臨床の最前線

座長 ¹倉島 篤行 ²小川 賢二キーワード：マイコバクテリウムアビウム，疾患感受性遺伝子，IS*Mav6*，GPL-core IgA抗体，空洞

シンポジスト：

1. MAC症のヒト遺伝子研究
慶長直人（国立国際医療研究センター研究所）
2. MAC菌遺伝子研究
中川 拓（国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科）
3. MAC症診断における血清診断法（妥当性と臨床データ）
北田清悟（国立病院機構刀根山病院呼吸器内科）
4. MACを中心とする肺NTM症の画像経過と臨床像の関連について
君塚善文（慶應義塾大学病院呼吸器内科）
5. 肺 *Mycobacterium avium* complex 症における治療期間の妥当性—臨床データから見た妥当な期間とは
森本耕三（結核予防会複十字病院呼吸器センター）

IFN- γ 応答と細胞内伝達にかかわる一連の経路が抗酸菌症防御にとって本質的であることは知られており，これらの欠損ないし変異により全身散布性抗酸菌症が起きることも認められている。しかし中高年女性に多く見られる肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症発病に至る宿主因子は未だ不明である。

びまん性汎細気管支の疾患感受性遺伝子研究で多くの業績を発表されてきた国立国際医療研究センター研究所の慶長直人氏は，任意の候補遺伝子の解析ではなくゲノム全体からの関連解析により明らかになった *MICA* 遺伝子の A6 アリルが肺 MAC 症と強く関連していると報告した。その他，気道系に発現するムチン群制御遺伝子多型，CFTR 遺伝子の特定のパターンやマウス *Nramp 1* 遺伝子のヒト相同遺伝子である *SLC11A1* の一部が弱い関連があるだろうとしている。

菌側因子の検討として国立病院機構東名古屋病院の中川拓氏は，従来 MAC 基準株とされてきた HIV 陽性患者由来株ではなく肺 MAC 症分離株の解析から感染経路により異なるクラスターに属する可能性が高いことを明らかにした。さらに IS*Mav6* と命名された新規挿入配列を見だし，わが国の臨床分離株の 50~70% が IS*Mav6* を保有し欧米の MAC 菌株とは異なること，この配列の挿入部位が IFN- γ 強誘導蛋白をコードする *cfp29* の直上流にある場合未治療悪化の頻度が高いと報告した。

国立病院機構刀根山病院の北田清悟氏は，長年の非結核性抗酸菌血清型の研究の中から，共通部分である GPL-core 抗原に着目し，その IgA 抗体検出が肺 MAC 症 70 例を含む多施設共同研究で感度 84%，特異度 100% ときわめて有用なことを報告した。現時点で肺 MAC 100 例を含む米国との協同研究でも高い有用性を示し今後が期待された。

慶應義塾大学病院呼吸器内科の君塚善文氏は，480 例の肺 NTM 症コホート集団を対象に CT 画像所見の推移を検討し，小葉中心性陰影や結節影が可逆性が高くバイオマーカーとして KL-6 がそれを反映すること，気管支拡張や胸膜肥厚，荒蕪肺所見が不可的であることを明らかにした。

結核予防会複十字病院呼吸器センターの森本耕三氏は内外のガイドラインが示す「菌陰性化後 1 年間で終了」という化学療法期間は妥当なのかという問題について，6 カ月以上の標準化学療法終了後 2 年間以上の経過観察可能な肺 MAC 症 100 例の再排菌をアウトカムとしたロジスティック解析により，有空洞例では標準化学療法期間ではなく，より長期化学療法が有意に優れていることを明らかにした。

¹結核予防会複十字病院，²国立病院機構東名古屋病院

連絡先：倉島篤行，結核予防会複十字病院，〒204-8522 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: kurashimaa@fukujuji.org)

(Received 5 Dec. 2011)

以上5氏の発表はきわめて充実したシンポジウムを構成し、その高いレベルは国際的に発信すべき内容と思われた。

以前筆者は、わが国における約70年の非結核性抗酸

菌症研究史において2回の高揚期を指摘できると他誌に記したが、まさしく今第3の高揚期が始まっていると言える内容であった。

1. MAC症のヒト遺伝子研究

国立国際医療研究センター研究所 慶長 直人, 松下 育美, 土方美奈子

はじめに

感染症一般に菌側の因子, 外的環境要因, 内的宿主要因があいまって発症に至ると考えられるが, 特にMACのように弱毒とされる菌の場合, 内的要因の関与は菌の定着, 増殖に重要な意味をもつものと考えられる¹⁾。内的要因には人種, 性, 年齢, ホルモンなどがあげられるが, それらの中で遺伝要因は個体が生まれつきもっており, 明確に識別でき, それらの機能変化が病態と直結する可能性があるため注目される。実際にメンデル式の遺伝様式を示すTh1系遺伝子の欠損が, 小児に重篤な播種型の抗酸菌感染症を生じることはよく知られている。その類推から, 感染防御に関わる小さな遺伝的变化が, より軽症の肺に限局した成人のMAC症の誘因になるという考えは合理性がある。

疾患感受性遺伝子を同定する手法として, 疾患の病態に関連する重要な分子について何らかの手がかりがあれば, それらを候補遺伝子として症例対照研究の手法で関連を有する遺伝子変異を探索する。それらの変異の機能的意義を明らかにすることで病態への関わりを示すことができる。一方, 全く候補遺伝子の推測が難しい場合は, ゲノム全体から候補遺伝子の位置を絞り込み, その候補

領域にある遺伝子を同定していく手法も試みられる。現在, このゲノムワイドな関連解析の方法論はGWASとして確立され, 多くの疾患で有意な結果を示している。しかしながらいずれの場合でも最終的にその遺伝子変異の臨床的意義を明らかにしていかないと, 得られた知見は診療に活かされない (Fig. 1)。

MAC症は, 中高年の女性のいわゆる Lady Windermere症候群といわれる一群, また呼吸器疾患その他の疾患に続発するものが知られる。ほかでも述べられるように, 最近では, 抗TNF療法によるMAC症の発症が知られ, サイトカインネットワークがMAC症の疾患感受性にも重要な役割を果たしていることを示している¹⁾。すなわちMAC症の候補遺伝子は, 結核の感受性遺伝子研究においても検討されている, 感染初期に病原体を認識して感染の成立自体を防止する自然免疫と, その後に生じる獲得免疫による菌の封じ込め, および殺菌能に関わる遺伝子に注目が集まることになる (Fig. 2)。

方 法

症例定義は, 1997年当時のアメリカ胸部疾患学会の旧基準に従っている。ヒト白血球抗原 (HLA), HLA関連遺伝子であるMICA遺伝子, ヒトの気道に発現する代表的

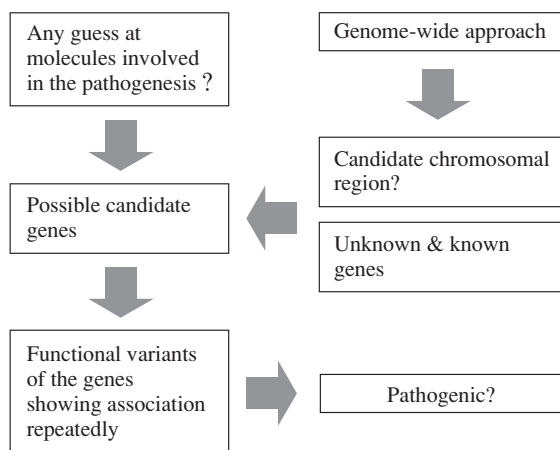


Fig. 1 Identification of disease susceptibility genes

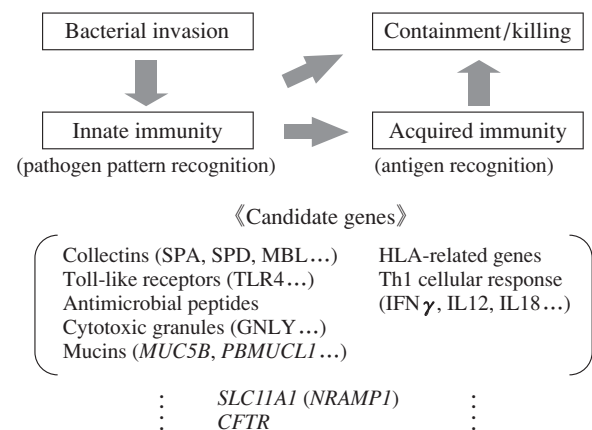


Fig. 2 Immune defense mechanism and candidate genes for MAC disease

なムチン遺伝子である *MUC5B* 遺伝子, 最近, びまん性汎細気管支炎の疾患感受性候補遺伝子の一つとして当研究部から報告したムチン様遺伝子 *PBMUCL1* (*MUC22*), 嚢胞性線維症その他の慢性気道感染症と関連のある *CFTR* 遺伝子, マウスで検討されてきた *NRAMP1* 遺伝子を対象にした。症例対照研究におけるアリル頻度のちがいは, Fisher の正確確率検定により確認した。

ムチン 5B (*MUC5B*) 遺伝子

呼吸器系のムチンは杯細胞や気管支腺から分泌され, 物理的な粘膜防御とともに糖鎖による病原微生物の捕捉などの役割を果たすと考えられるが, 一方で気道過分泌が生じると病的状態を生じる。われわれは以前に気道系に発現するムチン群の制御遺伝子多型をスクリーニングして, *MUC5B* のプロモータ多型が転写活性に影響を与えること, 特に D-アリルを有するハプロタイプの保有者はムチン分泌が少ない可能性について報告した²⁾。この多型はアジア人に見られるが白人には見られない欠失変異であり, D-アリルがびまん性汎細気管支炎の疾患抵抗性, I-アリルが感受性に働く結果であった。この多型はさらに MAC 症にも弱く関連しており, 慢性気道感染症における気道分泌物の多寡という副次的表現型が, 遺伝子多型と関連している可能性が推測された。すなわち *MUC5B* のプロモータ多型は疾患の発症に本質的な変異というよりは, 喀痰量などに関係するものではないかと思われる。

HLA 遺伝子, HLA 関連遺伝子

MICA 分子はヒト NKG2D 受容体リガンドの一つであり, 感染・癌化などのストレスを受けて, 上皮や樹状細胞の表面に発現し, NK 細胞などの NKG2D 受容体と結合して, 細胞融解反応をはじめとした免疫を誘導する。一方, 本マーカー A6 アリルと自己免疫疾患との関連が繰り返し報告されている。*MICA* 遺伝子近傍の *HLA-B* と *HLA-DRB1* 遺伝子については, MAC 症の疾患関連解析上, 多重比較の補正に耐える有意なアリルは見いだされず, *HLA-B*, *MICA*, *HLA-DRB1* のうち, *MICA* 遺伝子の A6 アリルのみが強く疾患と関連していた³⁾。肺 MAC 症は弱毒菌にもかかわらず, 一見健常な中高年女性に多く見られることから, 何らかの隠された免疫系の異常が発症のきっかけになる可能性があり, 肺 MAC 症においてベーチェット病などと同様に A6 アリルが関連を示したことは興味深く思われた。われわれは *HLA-B* 遺伝子近傍にびまん性汎細気管支炎に関連する可能性のある新規遺伝子 *PBMUCL1* (*MUC22*) をクローニングしたが⁴⁾, この遺伝子は MAC 症と明らかな関連を認めなかった。

嚢胞性線維症 (*CFTR*) 責任遺伝子

欧米で cystic fibrosis (CS) の患者には MAC の感染が一定の割合で見られることはよく知られているが, アジア地域では典型的な CF はきわめて稀である。ところが, 最近, アジア人で従来多型として扱われていた遺伝子変異がびまん性気管支拡張症など慢性気道感染症の病変形成に関与するのではないかという報告が散見される。*CFTR* 遺伝子のイントロン 8 のチミジン (T)・リピートの数が少ないほどエクソン 9 のスキッピングが生じやすくなり, 正常の mRNA 量が減少することが知られている。特に 5T のホモ接合では, 正常 mRNA の割合が 10% 以下になって, CF 様疾患の発症危険因子となるとされている。アジア人では T の数とともに, その配列直近に見られる TG の繰り返しの数もスキッピングに関係することがわかってきた。われわれの検討でも, 日本人はエクソン 9 の脱落の要因となる, 12, 13 個のチミジン・グリシン反復配列 (TG12, TG13) のもとに, 5 個のチミジン (5T) を有する症例が MAC 症に有意に多かった⁵⁾。これは稀なアリルが稀な疾患の成り立ちに部分的に関与する例と考えられる。

自然抵抗性関連マクロファージタンパク 1 (*NRAMP1*) 遺伝子

NRAMP1 は, 細胞内寄生細菌の感受性遺伝子としてかつてマウスの研究から明らかにされた分子で, 鉄イオンの輸送に関連して殺菌に関わると言われている。マウスの抗酸菌感染モデルで疾患感受性を規定する *Nramp1* 遺伝子のヒト相同遺伝子である *SLC11A1* (*NRAMP1*) では, 4 つの遺伝子多型のうちの一部が MAC 症と弱い関連を示した。これは, 基礎疾患のない例, 中葉舌区型でのみ関連が認められている⁶⁾。

ま と め

気道と外部から侵入する病原微生物との関係を考えて時, 気道にはいくつもの生体防御機構が働いており, MAC 症の疾患感受性候補遺伝子もここに述べたように気道分泌に関連した表現型, 粘液線毛輸送など, 粘膜防御能に関連した方向が見られる (Fig. 3)。今後, さらにアジア人とそれ以外の人種のゲノム構造の違いも踏まえて検討が必要であり, 知見の蓄積が望まれる。このような遺伝子が MAC の発症にそれぞれどのくらい影響を与えるか, 同様な結果が繰り返し有意に報告されるか, 今後の研究の大事なポイントである。

本研究の一部は, 東海大学 猪子英俊先生, 岡晃先生, 徳島大学 田宮元先生, 安藤覚先生, 国立病院機構 (NHO) 近畿中央胸部疾患センター 井上義一先生, 鈴木克洋先

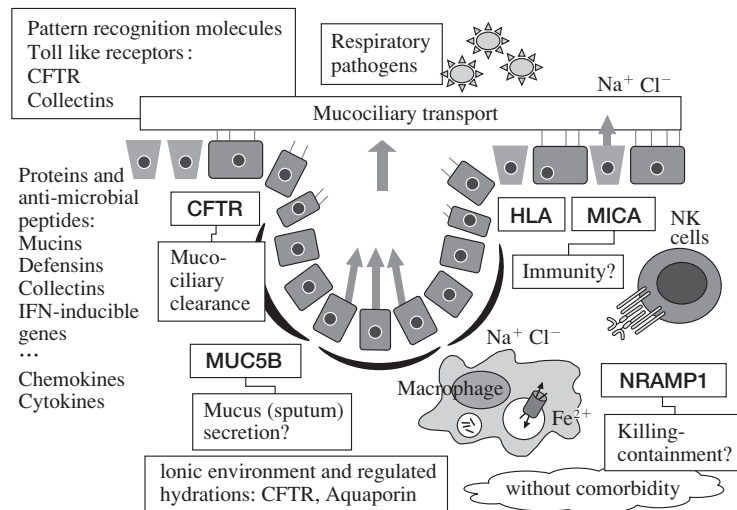


Fig. 3 Airway defense mechanism and susceptibility genes reported in MAC disease

生, 坂谷光則先生, 岡田全司先生, NHO大牟田病院 加治木章先生, NHO東京病院 永井英明先生, 豊田恵美子先生, 倉島篤行先生, NHO西新潟中央病院 桶谷典弘先生, NHO天竜病院 早川啓史先生, 新潟大学 中田光先生, 日本赤十字社医療センター 武村民子先生, 国立国際医療センター戸山病院 小林信之先生, 工藤宏一郎先生, 森田敬知先生, 伊藤秀幸先生との共同研究であり, 同センター研究所では, 庄嶋淳子, 田中剛, マイ・ハイ・ナムが中心に解析を担当した(所属は共同研究当時のもの)。

文 献

- 1) 慶長直人, 土方美奈子, 田中 剛, 他: 肺MAC症の疾患感受性. 呼吸. 2010; 29: 463-468.
- 2) Kamio K, Matsushita I, Hijikata M, et al.: Promoter analysis

and aberrant expression of the MUC5B gene in diffuse panbronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 949-957.

- 3) Shojima J, Tanaka G, Keicho N, et al.: Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. J Infect Dis. 2009; 199: 1707-15.
- 4) Hijikata M, Matsushita I, Tanaka G, et al.: Molecular cloning of two novel mucin-like genes in the disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. Hum Genet. 2011; 129: 117-28.
- 5) Mai HN, Hijikata M, Inoue Y, et al.: Pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection associated with the IVS8-T5 allele of the CFTR gene. Int J Tuberc Lung Dis. 2007; 11: 808-13.
- 6) Tanaka G, Shojima J, Matsushita I, et al.: Pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection: association with NRAMP1 polymorphisms. Eur Respir J. 2007; 30: 90-6.

2. MAC菌遺伝子研究

国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科 中川 拓, 小川 賢二

はじめに

肺MAC症の感染源・感染経路や発病, 重症化の機序は不明である。なぜ日本で急増しているのか, なぜ明らかでない免疫不全がない中高年女性に多いのかもわかっていない。臨床経過は症例によりばらつきが大きく, 予測が難しい。急速に治療抵抗性に悪化する症例もある。薬物治療効果には限界があるうえに, 診療全般にエビデンスが乏しく, 臨床家にとっては非常にやっかいな疾患といえる。ブレイクスルーが求められている状況といえる。

われわれはMAC菌の遺伝子研究をすすめることにより, この状況の打破を目指している。

*M. avium*の遺伝子タイピング

*M. avium*の遺伝子タイピングとしては従来はIS1245-RFLP法が標準的な分子疫学解析法とされてきた。この方法は多量のゲノムDNAを必要とすることから増菌を含めた2カ月以上の検査期間が必要であり, 解析結果は画像データであるため扱いにくく, わずかな実験条件の差が影響するため再現性に乏しく, 施設間での比較が

難しいという問題があった。これに対しVNTR型別解析はPCR法が主体であるためRFLP型別解析法と比較して非常に迅速な方法で、菌量が微量でも検査可能であり、再現性が高く、デジタルデータとして扱えるため多施設間での比較も容易である。われわれは簡便で迅速性と再現性の高いMATR-VNTR型別解析法²⁾のほうがIS1245-RFLP法より菌株鑑別能力も優れていることを示した³⁾。VNTR型別解析法は、病勢予測のほか、長期排菌継続の一因ともいわれるポリクロール感染の検出、再排菌例における外来性再感染と内因性再燃の鑑別、環境菌との比較などに用いられている。

感染経路の違いによる菌遺伝子の違い

HIV陽性患者における播種性*M. avium*症では、食物・水などに含まれる菌が消化管より感染し全身に播種すると考えられている。一方、基礎疾患をもたない通常の肺*M. avium*症は経気道感染である。われわれは*M. avium* subsp. *hominissuis* 187株（肺*M. avium*症患者由来108株とHIV陽性患者由来33株、ブタ由来46株）に対しMATR-VNTR解析を行った。HIV陽性患者由来株、ブタ由来株を多く含むクラスターと、肺*M. avium*症患者由来株を多く含むクラスターに分かれた。HIV陽性患者由来株は肺MAC症由来株よりむしろ消化管からの感染をおこすブタ由来株に近いことが明らかになり、感染様式によって菌の遺伝子に違いがあることが示唆された。

M. avium subsp. *hominissuis*の全ゲノム解析

この2つの菌の違いを解明するために全ゲノム解析による遺伝子比較を行った。これまでに全ゲノムが公開されている基準株*M. avium* 104はHIV陽性播種性MAC症患者由来である。HIV陰性肺*M. avium*症の代表として、治療抵抗性に悪化し呼吸不全死した当院重症例由来の*M. avium*菌株HN135のゲノム解析を行った。イルミナのGenome analyzer IIを用いて解析し、592本の遺伝子断片であるコンティグが得られた。得られた遺伝子断片を遺伝子解析ソフトにより基準株*M. avium* 104に対してマッピングを行った。同じ亜種*M. avium* subsp. *hominissuis*でありながらかなり遺伝子が異なることが明らかになった。*M. avium* 104特異的配列とHN135特異的配列には、感染様式の違いを示す要因が含まれていると考えられる。そこでHN135特異的領域のなかから12領域を選び出し、他の株での保有状況と系統樹との関連性の検討を行った。その結果、HN135特異的領域保有群はクラスターを形成し、統計学的に有意に肺MAC症患者由来株が保有していることが示された。*M. avium* subsp. *hominissuis*はかなり遺伝子の多様性が高い亜種であることがわかり、今後感染様式によりさらに分類される可能性が示

唆された。

新規プラスミドについて

さらにHN135のゲノム解析をGenome sequencer FLX system（ロシユ）を用いてすすめた結果、サイズの異なる2つの環状配列が得られた。サイズの大きな配列は染色体、小さなサイズの配列はプラスミドと考えられた。これまで*M. avium*において報告されているプラスミド（pVT2, 12.8 kbp）の10倍以上のサイズであり、新規プラスミドの可能性が示唆された。このプラスミドに含まれるタンパクをコードする配列CDSのうち42%はhypothetical proteinであり機能不明であった。宿主の異なる菌株におけるこの新規プラスミドの保有率を検討したところ、HIV陰性肺*M. avium*症由来において有意に保有率が高く、ブタ由来株の保有率は0%であった。

ISMav6について

われわれは、菌のゲノム上に存在する挿入配列（Insertion Sequence: IS）の解析を行い、日本の臨床分離*M. avium*株の50～70%が新規挿入配列ISMav6を保有することが、欧米の菌にはみられない特徴であることを報告した⁴⁾。ISMav6の保有の有無が日本での肺MAC症増加に関わっているのではないかとわれわれは考えている。

ISMav6の挿入位置を解析したところ、その一つはIFN- γ の強誘導タンパクをコードする遺伝子*cfp29*のShine-Dalgarno配列に挿入されていることがわかった（Fig. 1）。このことからISMav6は菌がもつヒトIFN強誘導蛋白の発現を抑制し、マクロファージからのサイトカイン攻撃をうけにくくして病原性を発揮する可能性が示唆された（Fig. 2）。実際に日本の菌と欧米の菌が、ISMav6の保有率という点で明確に異なることが明らかになり、日本と欧米の臨床像あるいは罹患率の差が菌側因子に由来する可能性が示唆された。

*M. avium*の全国調査

肺MAC症の臨床経過はばらつきが大きく、予測が難しい。治療開始時期は必ずしも診断時期と一致しなくてもよいとされており、確立していない。菌を調べることによって病勢予測が可能になれば、治療開始決定のひとつの判断材料になるかもしれない。また、ときに急速に治療抵抗性に悪化する症例がみられるが、こうした症例は菌側に何か特徴があるのではないかと考えるのは自然であろう。このような背景から、全国研究を行った。

全国12施設（北海道から九州まで）から、増悪群（CAMを含む多剤併用療法を12カ月以上行い塗抹陽性が継続かつ胸部X線で悪化した症例と定義）43株、未治療群（治療歴のない症例）49株の合計92株の*M. avium*

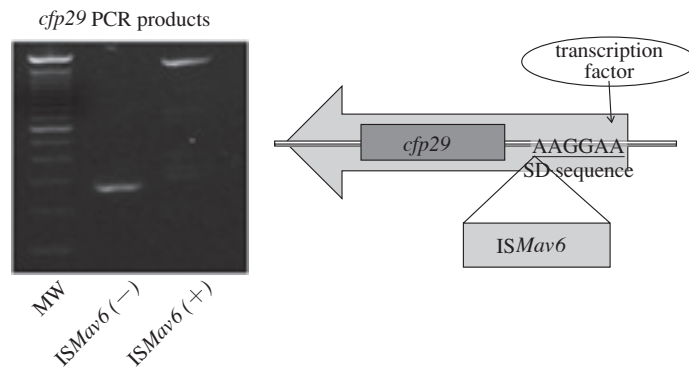


Fig. 1 One of ISMav6 insertion sites was Shine-Dalgarno sequence of *cfp29* gene which encodes a protein involved in the release of high levels of gamma interferon.

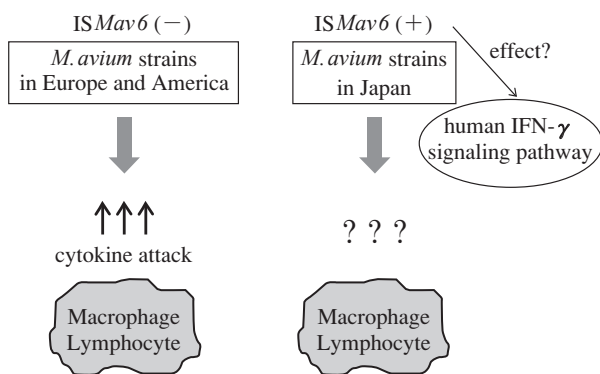


Fig. 2 Our hypothesis for how ISMav6 enhances the pathogenesis of *M. avium* infection. *M. avium* strains in Japan with ISMav6 may attenuate signaling pathway involving IFN- γ production, and become resistant to cytokine attack by macrophages and lymphocytes.

菌株を集めて両群の菌遺伝子の比較検討を行った。さらに未治療群においては経過観察し、病状悪化により治療開始したものを未治療悪化群（20株）として残りの未治療不変群（29株）と比較検討を行った。

VNTR型別解析の結果、地域や病勢（増悪群、未治療悪化群、未治療不変群）において固有のクラスター形成はみられなかった。サブ解析ではポリクローナル感染8症例中6症例、CAM高度耐性株12株中11株が増悪群であった。さらに未治療群のポリクローナル感染2症例、CAM高度耐性株1例はすべて未治療悪化群であった。また、ISMav6がINF- γ を誘導するとされる*cfp29*の直上流に挿入されている株は未治療群の中では未治療悪化群において有意に多く存在していた。さらに新規プラスミドも未治療群の中で悪化群において有意に保有率が高かった。本研究の結果、VNTRのみでは病勢予測は困難であるが、ポリクローナル感染、CAM高度耐性が治療抵抗性悪化に関係し、*cfp29*に挿入されたISMav6および新規プラスミドの保有の有無が無治療での進行に関係する

可能性が示唆された。

M. intracellulare の遺伝子研究

これまでNTMに対しVNTR型別解析法が可能なのは*M. avium*のみであり、同じMACに含まれる*M. intracellulare*に対しては分子疫学解析のための簡便で有用なツールが開発されていなかった。われわれは2007年に公開された*M. intracellulare* ATCC1395のゲノム情報をもとにVNTR検索ソフト（Tandem Repeat Finder）を用いてVNTR領域を検索し、それぞれのVNTR領域の外側にPCRプライマーを設計した。この設計したプライマーセットを用いて臨床分離株を対象に解析したところ、非常に高い菌株鑑別能力と*in vivo*における安定性を示した⁵⁾（Table）。このMulti Locus VNTR analysis（MLVA法）により*M. intracellulare*の分子疫学解析が可能となり、簡便で有用な分子疫学ツールとして感染経路や病態の解明に役立つと期待される。

われわれはMLVA法を用いて当院臨床分離*M. intracellulare*株に対してVNTR解析を行った。その結果、大きく2つのクラスターを形成し、2つのクラスターは*M. tuberculosis*の毒因子の一つとして知られているmammalian cell entry operon 3（mce3）遺伝子の有無ではっきりと分かれるという興味深い知見がえられた。

最後に

菌の遺伝子研究の将来像としては、予後予測や治療方針決定の臨床応用、（菌のもつ病原因子の研究により）肺MAC症の感染・発病・重症化の機序の解明、分子標的治療のターゲットなど新たな治療戦略発見、などの糸口になればと考えている。

また宿主であるヒト側の遺伝的素因や、環境中の菌の分析などの研究も同時にすすめる必要があり、菌遺伝子研究の成果と協調しながらすすめていく必要があると考えられる。

Table VNTR allelic distribution in *M. intracellulare* clinical isolates (Ichikawa K et al. 2010)⁵⁾

Isolate and locus	No. of isolates with the specified TR allele							Allelic diversity
	0	1	2	3	4	5	6	
VNTR-1	0	5	52	14	0	3	0	0.46
VNTR-2	3	43	18	8	2	0	0	0.58
VNTR-3	7	62	5	0	0	0	0	0.27
VNTR-4	0	32	9	13	20	0	0	0.69
VNTR-5	14	2	55	3	0	0	0	0.40
VNTR-6	0	20	35	16	3	0	0	0.65
VNTR-7	0	20	38	15	1	0	0	0.62
VNTR-8	35	0	37	2	0	0	0	0.52
VNTR-9	2	1	71	0	0	0	0	0.07
VNTR-10	1	44	3	1	20	5	0	0.56
VNTR-11	0	1	34	0	36	2	1	0.54
VNTR-12	0	0	60	14	0	0	0	0.30
VNTR-13	3	1	33	37	0	0	0	0.54
VNTR-14	0	1	65	8	0	0	0	0.21
VNTR-15	0	38	31	5	0	0	0	0.55
VNTR-16	0	4	70	0	0	0	0	0.09

文 献

- 1) van Soolingen D, Bauer J, Ritacco V, et al.: IS1245 restriction fragment length polymorphism typing of *Mycobacterium avium* isolates: Proposal for standardization. J Clin Microbiol. 1998 ; 36 : 3051-4.
- 2) 西森 敬, 内田郁夫, 田中 聖, 他: VNTR (Variable Numbers of Tandem Repeats) 型別による結核菌群および鳥型結核菌の分子疫学的解析マニュアル. 動衛研研究報告書. 2003 ; 109 : 25-32.
- 3) Inagaki T, Nishimori K, Yagi T, et al.: Comparison of a variable-number tandem-repeat (VNTR) method for typing *Mycobacterium avium* with mycobacterial interspersed repetitive-unit-VNTR and IS1245 restriction fragment length polymorphism typing. J Clin Microbiol. 2009 ; 47 : 2156-64.
- 4) Ichikawa K, Yagi T, Moriyama M, et al.: Characterization of *Mycobacterium avium* clinical isolates in Japan using subspecies-specific insertion sequences, and identification of a new insertion sequence, ISMav6. J Med Microbiol. 2009 ; 58 : 945-950.
- 5) Ichikawa K, Yagi T, Inagaki T, et al.: Molecular typing of *Mycobacterium intracellulare* using multilocus variable-number of tandem-repeat analysis: identification of loci and analysis of clinical isolates. Microbiology. 2010 ; 156 : 496-504.

3. MAC症診断における血清診断法 (妥当性と臨床データ)

国立病院機構刀根山病院呼吸器内科 北田 清悟, 前倉 亮治

はじめに

非結核性抗酸菌感染症は結核など抗酸菌感染症の約20%を占めるが、特に、*Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染症は非結核性抗酸菌感染症の70~80%を占め、最頻である。またその頻度は年々増加の傾向にあり、MAC感染症の診断、治療に対する関心は高まっている。MACは環境常在菌であるため、喀痰などの気道系検体から発病していなくても検出されることがある。そのため、MACによる感染症の診断は結核とは異なり1度の菌検出だけでは不十分である。診断には診断基準が用いられ、米国では2007年に、本邦では2008年に改訂された

診断基準が発表されている¹⁾。これらによると、肺MAC症の診断には、臨床画像所見に加え細菌学的基準を満たす必要がある。細菌学的基準では、複数回の喀痰からのMAC培養陽性、もしくは気管洗浄液によるMAC培養陽性、または1回の培養陽性に加えて抗酸菌に特徴的な組織所見を満たすことが要求される。そのため、診断には長期間を要することや、侵襲的検査を必要とすることがあり、日常臨床での困難点となっている。また、診断基準の感度にも問題がある。喀痰検体よりMAC菌が検出された症例の約50%しか診断基準を満たさないものの、診断基準を満たさない群と、満たす群の胸部画像所見はきわめて類似しているとの報告がある²⁾。診断努力にも

依存するが、診断基準の感度の低さが示されている。さらに肺MAC感染症は肺結核と臨床像が類似しており迅速な鑑別が必要である。これらの問題点から、より迅速・簡便な診断法の開発が望まれていた。われわれはMAC特異的な血清診断法を開発し、2011年8月からキャピリア®MAC抗体ELISAとして保険診療で使用できることとなった。本稿では、これまで行ってきた臨床研究結果を含め、MAC血清診断の有用性について述べたい。

MAC特異的血清診断法の開発

MAC特異的血清診断法（キャピリア®MAC抗体ELISA）はマイクロプレートを固相として用いるELISA法で、抗原としてGlycopeptidolipid (GPL)-coreを用い、血清中抗GPL-core IgA抗体を測定する。血清10 μ Lを希釈して使用し、約3時間で測定可能である。

GPLはMAC菌細胞壁を構成する主要糖脂質抗原である。結核や*M.kansasii*の細胞壁には存在しないが、*M.abscessus*, *M.chelonae*, *M.fortuitum*などの迅速発育菌にGPLを有する菌種がある。GPLは従来、MACの血清型を規定する抗原であることで知られてきた。MACの血清型はSchaeferらの分類によると28種類あるとされており、地域的な分布の差異や、病原性の違いが報告されている³⁾。血清型は共通部分であるGPL-coreのThr残基に結合する各血清型特異な糖鎖によって規定される。GPL-coreは血清型や*M.avium*, *M.intracellulare*の菌種にかかわらず高い抗原性をもつことが確認され、これを血清診断の抗原とした。

診断基準を満たす肺MAC症患者、MACの単なる気道への混入と考えられるもの（MAC colonization）、肺結核患者、肺*M.kansasii*症患者、健常人を対象に血中GPL-core抗体を測定した⁴⁾。その結果、血清中抗GPL-core抗体価はMAC患者群で他の疾患群や健常人に比べてIgG, IgA, IgMともに有意 ($p < 0.0001$) に上昇をみとめた。それぞれの感度、特異度は、IgG：感度72.6%、特異度92.2%、IgA：感度92.5%、特異度95.1%、IgM：感度78.3%、特異度91.0%であり、IgA測定が最も優れていた。このことから、キャピリア®MAC抗体ELISAではIgA抗体を測定することとした。

国内での成績

キャピリア®MAC抗体ELISA（試作品）を用いて日本国内における多施設共同研究を施行した⁵⁾。対象は肺MAC患者70名、肺結核患者37名、その他の肺疾患患者45名、環境からの混入と考えられた者18名、および健常人76名であった。血清抗体価は肺MAC症群で有意に上昇しており（Fig.）、カットオフ値を0.7 U/mLとすると肺MAC症の診断的有用性は感度84%、特異度100%であった。肺結核や他呼吸器疾患、さらにMAC菌の環境からの混入と考えられた疾患との鑑別にも有用であった。また、血清抗体価はfibrocavitary (FB) typeよりもnodular bronchiectatic (NBE) typeで陽性率が高く、*M.avium*, *M.intracellulare*での抗体価の差異は認められなかった。また抗体価とCT画像での病巣の拡がり是非常に弱いものの相関性を認め ($r = 0.43$, $p < 0.05$) 疾患の重症度を反

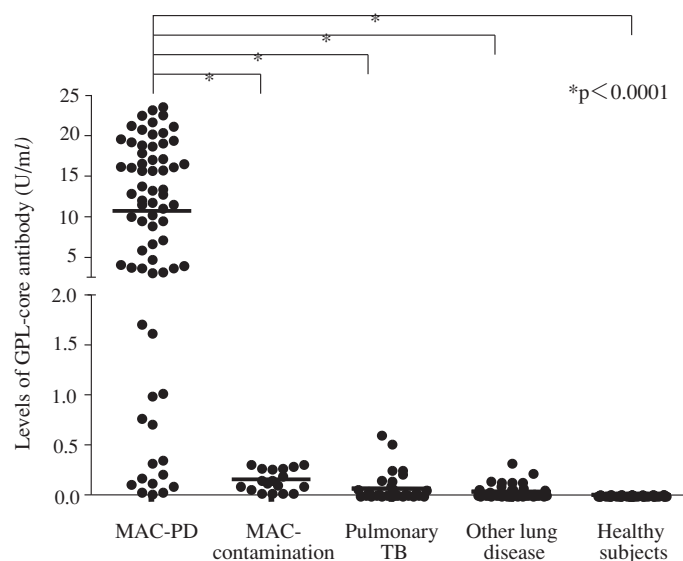


Fig. The level of serum IgA antibody to GPL-core antigen. Serum samples from six different institutions included 70 patients with MAC-PD, 18 with MAC contamination, 37 with pulmonary TB, 45 with other lung diseases, and 76 healthy subjects. Antibody levels in MAC-PD were significantly higher than in the other groups ($p < 0.0001$). All results are expressed as individual data, and horizontal bars indicate geometric means.

映する可能性が示唆された。

関節リウマチ患者の気管支病変とMAC症との鑑別に関する研究を紹介する⁶⁾。生物学的製剤使用にあたっては、非結核性抗酸菌合併は禁忌となっておりリウマチ診療においてMAC症の診断は重要である。またリウマチ肺の気管支病変はNBE typeのMACと類似しており鑑別に苦慮する。63名の関節リウマチ患者血清抗GPL-core IgA抗体価を検討し、その内訳は、14名の肺MAC症、および3名のMAC以外のNTM症、16名の気管支拡張所見などを有する患者、30名の胸部異常所見のない患者であった。カットオフ値を0.7 U/mLとすると、感度47%、特異度100%であった。感度は低かったものの、特異度に優れ鑑別診断に有用であると考えられた。

米国での成績

2009年1月から2009年11月にかけてMAC感染症の罹患や宿主免疫応答に地域や人種による差異を解析するため、異なる人種・地域（National Jewish Health：デンバー市、コロラド州、アメリカ合衆国と国際共同研究）における有用性について検証した。National Jewish Health外来患者で、肺MAC症または肺MAC症を疑う患者、合計100名、および健常人コントロール52名を対象として血清を収集、その後臨床的評価を行った（総数：152名、年齢：57.1±17.0、男：女=116：36、人種：白人138、アジア系7、アフリカ系5、ヒスパニック系2名）。キャピリア®MAC抗体ELISA（試作品）を用いて、血清抗体価を測定した。活動性肺MAC感染症（64例）における血清抗体価は2.79±3.66 U/mL、非活動性肺MAC感染症（23例）における血清GPL-core IgA抗体価は1.56±1.76 U/mL、非MAC感染症（13例）1.11±3.68 U/mL、なお、健常者（52例）は0.22±1.11 U/mLであった。これら成績から、感度75%、特異度94%であることが判明した。非活動性肺MAC感染症（23例）における陽性率（カットオフ値>0.3 U/mLを示す割合）は56.5%、さらに、健常者（52例）における陽性率は7.7%であった。陽性を示した健常者は日常的にHot tubを使用、室内スイミングプールでの水泳、ガーデニングなど行っておりMAC曝露の機会が多いと推定され、無症候性MAC感染症である可能性が示唆された。肺MAC感染症の血清抗GPL-

core抗体の検出による血清診断は異なる人種・地域、さらに、無症候性MAC感染の診断に有用であることが判明した。

まとめ

血清診断は体外診断であるため安全、そして迅速であり、有用性が高いと考えられる。キャピリア®MAC抗体ELISAは高い特異性を有し、肺MAC症と鑑別頻度の高い肺結核や肺*M.kansasii*症との鑑別に有用である。一方、活動性肺MAC症の診断における感度は80%前後であり、持続排菌または重症度の高いMAC症でも20%前後は陰性になる場合がある。また、無症候性感染、一部の迅速菌肺感染症でも抗体価上昇することがあり、使用には留意が必要である。

文献

- 1) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, et al.: ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 367-416.
- 2) Prevots DR, Stickland D, Jackson L, et al.: Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 970-6.
- 3) Schaefer WB: Serologic identification and classification of the atypical mycobacteria by their agglutination. *American Review of Respiratory Disease.* 1965; 92 (Suppl.): 85-93.
- 4) Kitada S, Maekura R, Toyoshima N, et al.: Use of glycopeptidolipid core antigen for serodiagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in immunocompetent patients. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005; 12: 44-51.
- 5) Kitada S, Kobayashi K, Ichiyama S, et al.: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 793-7.
- 6) Watanabe M, Banno S, Sasaki K, et al.: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease with an enzyme immunoassay kit that detects anti-glycopeptidolipid core antigen IgA antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2011; 21: 144-9.

4. MACを中心とする肺NTM症の画像経過と臨床像の関連について

慶應義塾大学病院呼吸器内科 君塚 善文

慶應義塾大学病院感染制御 長谷川直樹

はじめに

抗酸菌感染症において、本邦の結核感染率は徐々に減少し、WHOが定義する中蔓延国からの離脱間近である。一方、水系（水道水、浴槽、湖沼など）や土壤に生息する非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria: NTM）を起炎菌とする肺非結核性抗酸菌症（肺NTM症）は、特に簡素化された新たな診断基準により軽症例が増加するとともに、基礎疾患をもたない中高年の女性を中心に気道症状を起こす例が増加している¹⁾。NTMは、疫学的にヒトからヒトには感染しないとされているが、一度感染すると軽度の自覚症状を呈しながら慢性に経過し、既存の肺構造を破壊して呼吸不全に至る場合もある。わが国の肺NTM症では、*Mycobacterium avium complex* (MAC)を起炎菌とするものの頻度が最も高く、約80%を占める²⁾。CAMを含む化学療法の奏効率も低く、臨床現場において結核に比べて大きな問題になりつつある。肺NTM症の長期臨床経過は本邦を中心に研究されてきたが、病態生理や化学療法の効果などについて不明の点も多い。

肺NTM症の画像所見は多様であり、短期的には可逆的な病変もあるが、長期的には不可逆的な変化が蓄積し予後に関連していることは多くの臨床医が認識している。また米国呼吸器学会（American Thoracic Society: ATS）/米国感染症学会（Infectious Disease Society of America: IDSA）のガイドラインをはじめとして、国際的な病型分類も必ずしも実際の臨床像を正確に反映しているとは言えない³⁾。しかし、可逆的病変と非可逆的病変の詳細や、このような乖離が起こる原因に関して、画像所見と臨床像を対比して検討した報告は少ない。

そこで、われわれは自施設における肺NTM症480例を対象としてCT画像の経時的変化と臨床像との関連および、本疾患の病勢を反映するバイオマーカーとして血清KL-6の可能性について検討した。

方 法

2001年1月から2009年3月まで、自施設に通院歴がある480例を対象とし、2007年に発表されたATS/IDSAによるNTM症の診断・治療・予防に関する見解に準じる患者の中から、画像評価に影響を与えうる他の呼吸器疾患の既往を有するものを除外した。

最終受診歴から最長6年間までを遡り、診療録にもと

づく臨床情報を年度ごとに抽出した。

CT画像の評価は、臨床情報を知らされていない2人の呼吸器内科医により実施された。画像の評価は、Moore法を一部改変し、病変の要素（小葉中心性陰影: CN, 結節影: LN, 空洞影: CA, 気管支拡張: BE, 胸膜肥厚/無気肺: PT/Ate, 荒蕪肺）ごとに数値化した⁴⁾⁵⁾。経時的変化の解析は、経過観察期間中に最低3年度以上の間隔をあけて撮影されたCTから、病変の要素ごとに、観察期間内に改善のみを示した群、増悪のみを示した群、両方の変化を示した群（変動を認めた群）、変化を認めなかった群に分類し解析を行った。

また、患者の同意を得て経時的に採取された凍結保存血清のサイトカイン濃度をBioplex®を用いて解析した。なお本研究は自施設の倫理委員会により研究計画承認後に実施された。

結 果

〔経時的変化の評価〕

観察期間内における各CT所見の時間的経過についてMcNemer検定で評価すると可逆性の傾向が高い病変要素（CN: $p=0.065$, LN: $p=0.054$ ）と、低い病変要素（BE: $p=0.000$, PT/Ate: $p=0.000$, CA: $p=0.000$, 荒蕪肺; $p=0.000$ ）に大別されることが明らかとなった。

〔患者臨床像とCT所見との関連〕

BMIや肺機能検査などの臨床指標とCT所見の病変要素ごとの比較をしたところ、BMIや肺機能の低下が特に非可逆性病変の進行と関連することを認めた（BMI: $p=0.0032$, %VC: $p<0.0001$, %FEV1.0: $p<0.0001$, peak flow: $p=0.0001$, Kruskal-Wallis test）。

〔可逆性病変および不可逆性病変の成因〕

観察期間に不可逆性病変の増悪を示した群とそうでない群とに分け比較すると、同時期に可逆性病変の増悪を伴うことが多いことを示した（CN vs. BE: $p=0.012$, LN vs. BE: $p=0.034$, Chi-square test）。

また、この患者群（可逆的病変の増悪を伴いながら不可逆性病変の蓄積を認めた群）から得られた血清では、この増悪期にIL-8等の炎症性サイトカインの上昇が認められ、病変形成に寄与している可能性が示唆された。

〔可逆性病変の病勢評価を反映するバイオマーカー〕

CTによる可逆性病変の経時的変化を反映するバイオマーカーとして、抗酸菌感染症で上昇することが報告さ

れているKL-6に注目した⁶⁾。肺MAC症の切除肺の切片標本におけるKL-6の免疫染色による病理組織学的検討では、KL-6が類上皮肉芽腫などの病変部周囲に強発現していること、および血清KL-6は非可逆的病変のCTスコアとは相関しないが、可逆性病変のCTスコアと有意に相関することを示した。一般的に抗酸菌症の細菌学的病勢の臨床指標とされるGaffky号数、末梢白血球数、末梢血好中球、末梢血CRP、およびSP-Dなどのうち、病変の可逆性に依らずCTスコアと相関を認めるものがあったが、可逆性病変に限定した相関を示したのはKL-6のみであった ($p=0.249$, partial correlation)。

まとめ

われわれは、肺NTM症のCT所見が、病変の性状によって可逆性を有するものと不可逆的なものに大別され同一症例にこれら可逆性病変と不可逆性病変の要素が混在していることを示した。また、肺機能や患者の体重減少が不可逆性病変との関連を認めたことから、患者の不可逆性肺病変を蓄積させないことが肺NTM症の管理上重要と考えられた。さらに、可逆性病変の増悪と不可逆性病変の増悪とが同時期に起こり、血清中の炎症性サイトカイン (IL-8など) が上昇していることから、双方の病変の形成が関連している可能性が示唆された。

一方、バイオマーカーであるKL-6は、肺NTM症患者の画像所見、特に可逆性病変の経時的変化に比較的相関を示しており、可逆性病変の出現、治療開始時期、および、治療の効果判定に関する補助的指標となる可能性が示された。

ただし、肺MAC症の可逆性病変がclarithromycin (CAM) を含む抗菌薬による治療効果を期待できる病変を意味するかについては今後の検討課題である⁷⁾。

また、今研究ではBMIや肺機能などの生理学的指標に着目しているが、実際の臨床では肺NTM症の非特異

的な症状 (咳嗽, 咯痰, 血痰など) も患者のQOLに大きな影響を与えている。今後の前向きの評価においては、今研究で明らかにされた生理学的指標だけでなく、QOLなども評価指標として重要と考えられる⁸⁾。

さらに、今回の研究でわれわれが採用したCTのスコアリング法では微妙な改善増悪を示す小葉中心性陰影の病勢を反映しにくい点もあり、より簡便で客観的な画像スコアリング法の開発が今後の課題であろう。

文 献

- 1) 倉島篤行: 非結核性抗酸菌症と臨床. 「結核 Up to Date 結核症+非結核性抗酸菌症+肺アスペルギルス症」, 改訂第2版, 四元秀毅, 倉島篤行編, 南江堂, 東京, 2005, 208-214.
- 2) 鈴木克洋: 第6章 非結核性抗酸菌症. 我が国における最近の動向, 病態. 「結核・非結核性抗酸菌症」, 最新医学, 2006, 262-269.
- 3) An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 367-416.
- 4) Moore EH: Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appearance. Radiology. 1993; 187: 777-82.
- 5) Obayashi Y, Fujita J, Suemitsu I, et al.: Successive follow-up of chest computed tomography in patients with *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. Respiratory Medicine. 1999; 93: 11-5.
- 6) Inoue Y, Nishimura K, Shiode M, et al.: Evaluation of serum KL-6 levels in patients with pulmonary tuberculosis. Tuberc Lung Dis. 1995; 76: 230-3.
- 7) Hasegawa N, Nishimura T, Ohtani S, et al.: Therapeutic Effects of various Initial Combinations of Chemotherapy Including Clarithromycin against *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. Chest. 2009; 136: 1569-1575.
- 8) 長谷川直樹: 肺非結核性抗酸菌症に対する治療戦略. 新薬と臨床. 2008; 57: 1295-1301.

5. 肺 *Mycobacterium avium* complex 症における治療期間の妥当性

—臨床データから見た妥当な期間とは—

結核予防会複十字病院呼吸器センター 森本 耕三

はじめに

肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症に対する治療期間について、ATS/IDSAのステートメントは菌陰性化1年としており¹⁾, その根拠としてWallaceらの研究結果などを挙げている²⁾。一方、本邦の見解はATS/IDSAステートメントに準じて作成されてはいるが³⁾, 小橋らの

「ガイドラインに準じた治療はできるかぎり長期にわたり継続するほうがいい」とする報告もあることから³⁾⁴⁾, 「菌陰性化後約1年はエビデンスではなく、従ってそこで終了してもよいという論拠は得られていない……最適化学療法期間は今後の研究課題の一つである」と注釈が加えられている。治療期間が短ければ容易に再発するが逆に長すぎる治療期間は副作用などの問題があり重要な

テーマである。

今回、当院における治療経験から、推奨される治療期間の妥当性について検討したので報告する。

方 法

対象：2004年から2010年までに公益財団法人結核予防会複十字病院で肺MAC症の細菌学的診断基準を満たした903例のうち、6カ月間以上の標準治療〔clarithromycin (CAM) 600 or 800 mg〕を終了後、2年間以上の観察が

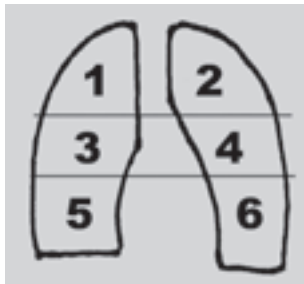


Fig. NICE (accumulating the points in each zone)

Table 1 Patient characteristics

Age, years (mean ± SD)	65.86 ± 10.3
Gender M/F	24/76
Smoking habit	
Current or past	21 (21%)
Never smoker	79 (79%)
Body Mass Index, kg/m ²	19.1 ± 2.6
Lung underlying disease	40 (40%)
Past NTM treatment history	9 (9%)
G/L	3.2 ± 3.5
CRP	0.9 ± 2.5
Radiological score	
Pre treatment	11.2 ± 5.2
After treatment	8.3 ± 4.4

可能な100例。治療期間は、菌陰性化1年で終了している症例、菌陰性後1年間を超えて終了している症例、およびそれ以外に分類した。Primary endpointは治療終了時から2年間の再発（培養2回陽性）とし、その確率（アウトカム不良）と各因子との関連をロジスティック解析した。評価項目は年齢、性別、喫煙歴、BMI、肺基礎疾患の有無、治療歴、CAM投与量、CRP、好中球/リンパ球比、空洞の有無、画像スコアとし、単変量解析および多変量解析を行った。

画像所見の定量評価として (Fig. 1): 結節 (N: Nodule), 浸潤陰影 (I: Infiltration), 空洞 (C: Cavity), 気管支拡張 (E: Ectasis) の各項目を、結核で報告されているOrsらの報告に準じて0から4点までゾーンごとに評価し、これらの積算値とした⁶⁾。

結 果

患者背景をTable 1に示した。男性24例、女性76例。平均年齢は66歳。喫煙歴は21例にあった。BMIは19.1、肺基礎疾患は40%に認めた。血液データでは好中球/リンパ球比が3.2、CRPは0.9であった。画像スコアは治療開始前が11.2、終了時が8.3となっていた。

単変量解析 (Table 2) では肺基礎疾患、BMI、空洞、治療期間、画像スコアが予後不良に影響しているという結果であった。多変量解析 (Table 3) を行うと、空洞ありと長期治療が予後に有意に影響ありとなった。

この結果について空洞の有無と治療期間でアウトカムを層別した (Table 4)。非空洞例では標準治療と長期治療において予後が良く、空洞例では標準治療で予後が悪いが、長期治療で予後が良かった。標準治療と比較し、空洞なしの長期治療では有意差がなく、空洞の長期治療ではp=0.0228と有意差が示された。

Table 2 Univariate logistic regression analysis

	OR	95% C.I		p value
		lower	upper	
Underlying lung disease (-)	2.455	1.02	5.906	0.045
Body Mass Index, kg/m ²	0.823	0.68	0.995	0.045
Cavity (+)	0.368	0.145	0.931	0.035
Prolonged (vs. standard)	4	0.824	19.423	0.086
Radiologic score	1.085	0.995	1.183	0.066

Table 3 Multivariable logistic regression analysis

	OR	95% C.I		p value
		lower	upper	
Cavity (-) (vs. Cavity (+))	5.045	1.370	18.581	0.015
Standard treatment (vs. short-term treatment)	10.737	2.905	36.691	0.000
Standard treatment (vs. prolonged treatment)	0.206	0.044	0.963	0.045

Table 4 Outcome stratified by the presence of cavity and duration of chemotherapy

	n			%		p value with chi test (short/prolonged vs. standard)
	Poor	Good	Total	Poor	Good	
Cavity (−)						
Short	30	7	37	81	19	0.0012
Standard	3	9	12	25	75	
Prolonged	3	13	16	19	81	0.9470
Cavity (+)						
Short	21	0	21	100	0	0.4959
Standard	5	1	6	83	17	
Prolonged	1	7	8	13	88	0.0353

考 察

米国における非結核性抗酸菌症ガイドラインは1997年⁷⁾にATSが初めて発表し、2007年¹⁾にATSとIDSAが合同して改訂しているが、基本的な治療レジメはこの10年間変化はなく、リファマイシン系、エタンブトール、ニューマクロライドおよびアミノグリコシド系の4剤がベースであり、病型や重症度により投与方法を3通りに分けている。一方、2回のRCTを基としてBTSは、REによる治療をベースとしイソニアジドまたはシプロフロキサシンの追加を推奨している⁸⁾⁹⁾。一般的なエビデンスレベルからはBTSに分があると考えられるが、欧州から報告される非結核性抗酸菌症の多くが線維空洞型 (fibrocavitary type: FC型) で患者背景が異なること、本邦でもケーススタディーなどによりCAMの有効性が明らか¹⁰⁾などから本邦の指針は米国のガイドラインに準じたものとなっている⁵⁾。現時点でCAM以外の有効な薬剤はなく¹¹⁾、新規薬剤などが開発されるまでは現行薬剤の中で副作用が少なく、最も治療効果を高める投薬法・治療期間を求めている段階にあると言える。

今回の検討では、有空洞症例に菌陰性化1年以上の治療が予後に良いという結果であった。結核において空洞症例に再発が多いことが明らかであり、ATS/CDC/IDSAの治療ガイドラインでは空洞例かつ治療2カ月後培養陽性例では維持療法を3カ月間延長することが示されており¹²⁾、本邦の医療基準でも空洞例、特に広汎空洞例に同様の延長を推奨している¹³⁾。これは空洞病変に菌量が多いという病理学的所見からも納得のいくものと言える¹⁴⁾。肺MAC症でも空洞症例が治療反応性に乏しいという報告があり¹⁵⁾¹⁶⁾、陰性化1年よりも長期に行ったほうが良い、という結果は理にかなったものと考えられる。

当院は肺MAC症治療において、空洞を主として切除可能な組織破壊性病変に対して外科治療を積極的に行っている¹⁷⁾。(今回の検討では外科治療施行例は検討には加えていない)。外科治療前には化学療法を少なくとも3~6カ月行っているが¹⁸⁾、術前に排菌陰性化しても切

除肺の組織培養で陽性を示す症例も多い。それらの症例に、術後12カ月で治療を終了すると再発が多いことから、24カ月の化学療法を行っている。これは結核と同様に空洞病変には組織菌量が多いことと関連しているものと考えられる。

今回の検討で、「標準治療よりも長期」の定義は菌陰性化1年よりも30日以上長いものとしたが、有空洞例における陰性化12カ月後の延長期間は平均259日(±108日)であった。この中で再発を認めた1例は最も短い陰性化1年+90日の症例であった。この1例を除くと283日となり約+9カ月という結果であった。化学療法継続例は手術適応外症例とも言え、病変の進行した症例や身体的な制限がある症例が含まれていると考えられる。一般に予後の悪いとされるFC型に対しては、可能であれば延長治療を行っていく必要があると考えられた。

非空洞症例では標準治療と長期治療で差異を認めなかった。空洞例と比較して延長期間が平均183日と短かったが、結節気管支拡張型における再発には、CAMの投与量の影響はないとする報告があり¹⁹⁾、再感染の影響が大きいかもしれない。しかし、治療開始からの長期予後と考えれば、治療期間が長ければ長いほど予後は良いとも言え換えられる。今後はこのような症例について、感染症の長期抗生剤治療に対して議論されるように耐性化や菌交代、副作用、コスト²⁰⁾などを含めた検討が必要と思われた。

倉島らは肺MAC症再発症例(6カ月間陰性持続の後の培養2回陽性)の検討を行い、その治療期間と再発までの日数には有意な関係は認めなかったこと、再発の早い群には有意差は認めないものの空洞例が多かったことを述べている²¹⁾。この所見は今回の結果と結びつけて考えてよいと考えている。上記の治療反応性の報告¹⁶⁾や細菌学的診断基準のもととなっている東村の論文など²²⁾、本邦における過去の研究が現時点の問題解決の糸口となっている可能性を常に意識していく必要があると考えられた。

以上肺MAC症の治療期間の妥当性について検討結果

を報告した。有空洞例には菌陰性化1年以上の治療期間が良好であるという結果であった。肺MAC症における治療法の比較は評価法が明確でないこと、長期間のフォローが必要であることなどから容易ではないが、今回の検討についても前向き比較試験を行う必要があると考えられた。

文 献

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Barbara A, 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.
- 2) Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, et al.: Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex. The first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 1766-1772.
- 3) Kobashi Y, Matsushima T: 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.
- 4) 小橋吉博, 岡三喜男: ガイドラインに沿った治療が行われた肺*Mycobacterium avium* complex症の長期追跡調査. *結核.* 2008; 83: 779-784.
- 5) 日本結核病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: 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2008暫定. *結核.* 2008; 83: 731-733.
- 6) Ors F, Deniz O, Bozlar U, et al.: High-resolution CT findings in patients with pulmonary tuberculosis: correlation with the degree of smear positivity. *J Thorac Imaging.* 2007; 22: 154-159.
- 7) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of diseases caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: S1-25.
- 8) British Thoracic Society: Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. *Thorax.* 2000; 55: 210-218.
- 9) Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, et al.: Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. *Thorax.* 2008; 63: 627-634.
- 10) 山本正彦, 久世文幸, 斎藤 肇, 他: *Mycobacterium avium-M.intracellulare* complex肺感染症に対するClarithromycinの臨床的検討. *結核.* 1997; 72: 1-7.
- 11) Griffith DE: Nontuberculous mycobacterial lung disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2010; 23: 185-90.
- 12) ATS, CDC, and IDSA update recommendations on the treatment of tuberculosis. *Am Fam Physician.* 2003; 68: 1854, 1857-8, 1861-2.
- 13) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し—2008年. *結核.* 2008; 83: 529-535.
- 14) Canetti G: The tubercle bacillus. Springer Publishing Company, Inc., New York, 1955.
- 15) Lam PK, Griffith DE, Aksamit TR, et al.: Factors related to response to intermittent treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 1283-1289.
- 16) 佐藤和弘, 江部達夫: 肺*Mycobacterium avium-intracellulare* complex症の化学療法の検討. *結核.* 2000; 75: 471-476.
- 17) Shiraishi Y, Nakajima Y, Takasuna K, et al.: Surgery for *Mycobacterium avium* complex lung disease in the clarithromycin era. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002; 21: 314-318.
- 18) 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に対する外科治療の指針. *結核.* 2008; 83: 527-528.
- 19) Kobashi Y, Abe M, Mouri K, et al.: Clinical usefulness of combination chemotherapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *J Infect.* 2010 Nov. 19. [Epub ahead of print]
- 20) Ballarino GJ, Olivier KN, Claypool RJ, et al.: Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections: antibiotic treatment and associated costs. *Respir Med.* 2009; 103: 1448-1455.
- 21) 倉島篤行, 長山直弘: 肺MAC症の治療—再排菌例の検討. 第80回総会シンポジウム「非結核性抗酸菌症の治療」. *結核.* 2006; 81: 38-41.
- 22) Tsukamura M: Diagnosis of disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Chest.* 1991; 99: 667-669.

The 86th Annual Meeting Symposium

FOREFRONT OF THE CLINIC AND RESEARCH OF PULMONARY MAC DISEASE

Chairpersons: ¹Atsuyuki KURASHIMA and ²Kenji OGAWA

Abstract The estimated prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in Japan was a high level identified 5.6 in 2007 and that continued to increase thereafter.

We focused on pulmonary MAC disease with this symposium and five reports were presented from the facilities vigorously conducted on MAC treatment and research.

Each subject was the genetic host factor, the genetic bacterial factor, a development of new serodiagnostic test, the cohort study of trends in pulmonary MAC HRCT images and the validation of the appropriate chemotherapy period. The all presentations were an epoch-making high level contents.

1. Human susceptibility genes for pulmonary MAC disease: Naoto KEICHO, Ikumi MATSUSHITA, Minako HIJIKATA (Department of Respiratory Diseases, National Center for Global Health and Medicine, Research Institute)

Pulmonary MAC infection is a disease in which genetic predisposition is deeply involved. Candidate gene association studies and animal models have been used to determine disease susceptibility genes for mycobacterial infection. Although many associated genes involved in mucosal immunity and systemic immunity such as *MUC5B*, HLA-related genes, *CFTR* and *SLC11A1* have been reported thus far, no major susceptibility genes have been found, partly because non-genetic host factors, environmental factors and virulence of pathogens also confer a risk and partly because insufficient systematic approaches have been adopted. Genome wide association studies and other high-throughput technology may also be a breakthrough in this field.

2. Genetic research of *Mycobacterium avium* complex: Taku NAKAGAWA, Kenji OGAWA (Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital)

We conducted genetic research of *Mycobacterium avium* complex (MAC) to elucidate the bacterial factors contributing to an increase in the prevalence of MAC infection in Japan and diversity of disease progression. MATR-VNTR typing is inexpensive and easy to perform and has an excellent discriminatory power compared with IS1245-RFLP typing. MATR-VNTR typing revealed that *M.avium* isolates from HIV-positive patients are analogous to the isolates from pig enterically-transmitted rather than those from HIV-negative patients with pulmonary diseases. Clinical strain of *M.avium* from a HIV-negative patient with severe pulmonary disease was subjected to genome sequencing. It is considerably different from the published sequence of *M.avium* 104, which is recovered from a HIV-positive patient.

We showed that *M.avium* strains in Japan are distinct from strains in Western countries in terms of the prevalence of IS*Mav6*. Genetic analysis for *M.avium* isolates collected from 12 hospitals all over Japan failed to show that distinct clusters correlate with disease progression or region with the use of VNTR typing. We identified 16 VNTR loci in the genome of *M.intracellulare* ATCC1395 and applied them as a molecular epidemiological tool to clinical isolates.

3. Serodiagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: Seigo KITADA, Ryoji MAEKURA (Respiratory Medicine, National Hospital Organization Toneyama National Hospital)

Diagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease (MAC-PD) can be difficult because isolation of the organism does not necessarily mean that the patient has disease. New diagnostic tests are needed to help clinicians differentiate patients with MAC-PD from those without disease. The serodiagnostic test that detect serum IgA antibody to glycopeptido lipid core could be used in clinical settings for the rapid diagnosis for MAC-PD.

4. Characteristics of changes over time of computed tomographic findings in the pulmonary non-tuberculous mycobacteriosis: Yoshifumi KIMIZUKA, Naoki HASEGAWA (Division of Pulmonary Medicine, Keio University School of Medicine)

We reviewed records of patients who met the ATS criteria for the diagnosis of non-tuberculous mycobacteriosis. The data of patient demographics were collected. Including them, we extracted the patients who were examined regularly computed tomography. The results were analyzed to examine the correlation with other clinical parameters.

5. Evaluating the treatment period in patients with pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease: Kozo MORIMOTO (Respiratory Center, Fukuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association)

The optimal treatment period for pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease is unclear. We retrospectively studied 100 patients evaluable for post-treatment 2 years. The primary endpoint was 2 consecutive positive cultures. 12 months of culture-negative were not significantly different from >12 months of culture-negative with non-cavitary lesions. However, in patients with cavitary lesions, >12 months treatment showed significantly better prognosis than treatment for standard periods.

Key words: *Mycobacterium avium*, Disease susceptibility genes, IS*Mav* 6, GPL-core IgA antigen, Cavitiy

¹Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²National Hospital Organization Higashinagoya

National Hospital

Correspondence to: Atsuyuki Kurashima, Fukujuji Hospital, JATA, 3-1-24, Matsuyama. Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan. (E-mail: kurashimaa@fukujuji.org)