

肺MAC症に対する手術前後および再燃再発時におけるMAC抗体の変動

— MAC抗体は術後の再燃再発の指標になりうるか？ —

¹山田 勝雄 ³川角 佑太 ⁴安田あゆ子 ³関 幸雄
²足立 崇 ²垂水 修 ²林 悠太 ²中川 拓
²山田 憲隆 ²小川 賢二

要旨：〔背景〕肺MAC症に対する外科治療後は、再燃再発に注意して経過観察することが必要であるが、再燃再発を何によって診断するかは議論の分かれるところである。〔目的と方法〕MAC症の診断を補助する可能性のあるものの一つとして注目されている抗GPL core IgA抗体（MAC抗体）を術後の再燃再発時の診断に応用できないかと考え、再燃再発前と再燃再発時の値を比較検討するとともに、手術前後でのMAC抗体価も比較検討した。〔結果〕再燃再発時のMAC抗体価は再燃再発前の値に比べ平均で約50%の上昇を認め、また、手術後は術前に比較して約30%の低下を認めた。〔結論〕痛における腫瘍マーカーのように、MAC抗体が肺MAC症に対する外科治療後の再燃再発の指標として有効である可能性が示唆された。

キーワード：抗GPL core IgA抗体, MAC抗体, *Mycobacterium avium complex* (MAC), 外科療法, 再燃, 再発

はじめに

肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症は感染症であり化学療法が治療の基本となる。しかし、化学療法のみでは病勢の進行を止めることができず外科治療の対象となる症例も少なくない。近年、肺MAC症の増加とともに外科治療の対象となる症例も増加傾向にある。肺MAC症に対する外科治療は、「肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針」¹⁾にもあるように、根治ではなく原則として病状のコントロールを目的とするため術後に再燃再発をきたす例も少なくなく²⁾、術後も注意深く経過観察することが必要である。

肺MAC症の診断は、画像所見と喀痰もしくは気管支洗浄液による菌培養にてなされ、術後の再燃再発時においてもこの両者で診断されることが望ましい。しかし、術前から排痰が困難な症例も少なからず認め、術後においてはさらに喀痰検査が困難である場合も少なくない。ま

た、仮に痰が採取できたとしても培養の結果が出るまでには数週間かかることも珍しくなく、その間再燃再発のおそれがある患者を放置しておいてよいのか、という問題がある。

われわれは、これまで術後経過観察中に胸部CTで異常影を認めたとき、その画像所見を内科医と外科医が共同で検討し、再燃再発の疑いが強いと判断した場合は菌培養による診断を待つことなく治療を再開する、という方針で術後の再燃再発時に対処してきた。しかし、偽陽性の疑いは常に否定できない。診断の精度をより高め、また見落としを回避するためにも、画像診断を補助する診断方法を探していた。

キャピリア®MAC抗体ELISAによる抗GPL core IgA抗体（MAC抗体）の有用性は、開発者の北田らを中心に報告されている^{3)~8)}。われわれも、手術を施行した5症例で手術前後での値の変動を認めたことを報告した⁹⁾。

今回、外科治療後の経過観察中に画像所見にて再燃再

¹国立病院機構東名古屋病院呼吸器外科, ²同呼吸器内科, ³国立病院機構名古屋医療センター呼吸器外科, ⁴名古屋大学医学部附属病院医療の質・安全管理部

連絡先：山田勝雄, 国立病院機構東名古屋病院呼吸器外科, 〒465-8620 愛知県名古屋市名東区梅森坂5-101 (E-mail: k123yamada@aol.com)

(Received 5 Aug. 2015/Accepted 15 Sep. 2015)

発と診断した症例を対象に、再燃再発前と再燃再発時のMAC抗体価を比較し、MAC抗体が術後の再燃再発の指標となりうるかを検討するとともに、手術前後でのMAC抗体価の変動も比較検討した。

対象と方法

肺MAC症と診断され3カ月間以上の化学療法を行った後、2004年8月から2014年7月までに手術を施行し、術後1年以上の経過観察をした87症例のうち、術後に再燃再発と診断した症例は25例(28.7%)であった。このうち再燃再発前と再燃再発時にMAC抗体価を測定した6例を対象とした。再燃再発は、画像所見にて複数の専門医がみて肺MAC症悪化に矛盾しない所見が出現した場合、と定義した。再燃再発前のMAC抗体価は、再燃再発時からみて5例が2カ月前、1例が3カ月前に計測した。

一方、手術前後のMAC抗体価の比較は、2004年8月から2015年3月までに手術を施行し術前・術後にMAC抗体価を測定した52例のうち、カットオフ値を0.7 U/mlとしたときに術前に異常値(>0.7 U/ml)であった37症例を対象とした(再燃再発症例5例を含む)。手術前の検査は術前1カ月以内に、術後は2~3カ月後に計測した。

術後の化学療法は、全例で1年以上施行した。再燃再発した6症例のうち、2例は化学療法施行中、4例は化学療法終了後の発症であった。

統計解析にはEZRを使用した¹⁰⁾。paired *t*-testにて2群間における統計学的有意差検定を行い、危険率0.05にて有意差ありとした。

結 果

再燃再発をきたした6例の年齢は54~75歳、平均64.8歳、性別は女性5例、男性1例であった。再燃再発までの期間は3~27カ月、平均15.7カ月であった。起原菌は、*M. avium*が4例、*M. intracellulare*が2例であった。病型は、結節・気管支拡張型が5例、線維空洞型が1例であった。

手術術式は、区域切除1例、葉切除4例、葉切除+部分切除1例であった。術後に残存病変を認めたものは5例、残存病変がなかったものは1例であった(Table)。

再燃再発時のMAC抗体価は、再燃再発前と比べると全例で上昇を認めた。再燃再発前は0.16~4.77 U/ml、平均1.64 U/ml、再燃再発時は0.62~6.17 U/ml、平均2.47 U/mlであり、平均値で見ると50.5%の上昇を認めたが、統計学的には有意差を認めなかった($p=0.161$) (Fig. 1)。

手術前後でのMAC抗体価を比較した37例の年齢は24~75歳、平均54.8歳で、性別は女性24例(64.9%)、男性13例(35.1%)、起原菌種は*M. avium* 25例(67.6%)、*M. intracellulare* 12例(32.4%)であった。

手術前後のMAC抗体価は、37例中32例(86.5%)で術後に値が低下したが、5例(13.5%)は術後に上昇を認めた。術前が0.72~21.04 U/ml、平均5.49 U/ml、術後が0.18~27.5 U/ml、平均3.86 U/mlで、手術前に比べ術後は平均にして1.63 U/ml(29.7%)の低下を認め、両群間で明らかな有意差を認めた($p<0.0001$) (Fig. 2)。

考 察

「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針」¹¹⁾では肺非結核性抗酸菌症(肺NTM症)の診断には、画像所見と喀痰もしくは気管支洗浄液による菌培養があげられている。外科治療後の再燃再発においてもこの両方で診断されることが望ましいと考えるが、画像所見は問題ないとしても、術後は痰が出せない患者も少なくない。画像診断で再燃再発を疑った時にあえて気管支鏡検査を施行するかは、実臨床の場では難しいところである。また、菌培養の結果が出るには通常数週間かかることも少なくない。仮に再燃再発だったとすると、その間の病状の進行が憂慮される。特に、外科治療後は、呼吸機能の面からも、また再手術の困難さを考えても、再手術が必要となるような破壊性病変になる前に、早期に発見し治療を再開することが重要と考える。

われわれは、これまでに118例の肺NTM症に対する手術を経験しており、以前より術後の再燃再発の問題に

Table Patients' characteristics

Case	Age	Sex	Relapse period after operation (months)	Organism	Lesion type	Surgical procedure	Residual lesion
1	65	F	27	<i>M. avium</i>	NB	L.L.D. seg	Yes
2	64	M	26	<i>M. avium</i>	FC	L.U. lob	No
3	68	F	18	<i>M. avium</i>	NB	R.M. lob	Yes
4	75	F	6	<i>M. avium</i>	NB	R.L. lob + R.M. pr	Yes
5	54	F	14	<i>M. intracellulare</i>	NB	R.M. lob	Yes
6	63	F	3	<i>M. intracellulare</i>	NB	R.M. lob	Yes

F: female M: male NB: nodular bronchiectatic FC: fibrocavitary

R.M.: right middle R.L.: right lower L.U.: left upper L.L.D.: left lingular division

lob: lobectomy seg: segmentectomy pr: partial resection

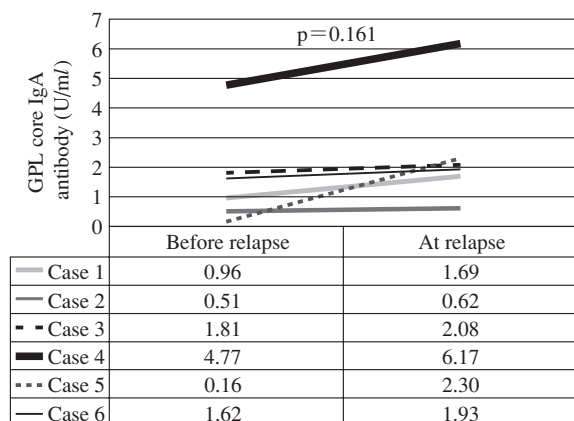


Fig. 1 Comparison of serum antibody levels before and at relapse

取り組んできた²⁾。これら外科治療後の再燃再発は、胸部CTによる画像診断のみにてなされたものが多くを占めるが、複数の専門医による診断であっても画像診断のみでは偽陽性例の混入を否定することはできない。菌培養の結果が出るまで放置し病状が進行してしまうより、少数の偽陽性例の混入があったとしても、再燃再発の疑いのある症例には速やかに治療を再開するほうが患者にとってメリットが大きいと考えた。このような中で、画像診断を補強もしくは単独で再燃再発を診断でき、簡易で菌培養検査よりも早期に結果が出る診断法の必要性を感じていた。

キャピリア®MAC抗体ELISAはわが国で開発されたMAC血清診断キットである。MAC菌に特異的な細胞壁表層糖ペプチド脂質 (GPL core) 抗原に対する血清IgA抗体をELISA法にて検出するもので、少量の血清にて検査可能である。肺MAC症の診断的有用性は、北田らによる2008年の報告⁵⁾では、カットオフ値を0.7 U/mlに設定した場合、感度84%、特異度100%、サンプルサイズが大きくなった最近の報告⁸⁾では、感度78.6%、特異度96.9%と高い特異性を示している。しかし、米国における検討では感度は51.7%であり、人種や地域による違いが影響する可能性も否定できないとされる⁷⁾。線維空洞型と結節・気管支拡張型では、前者でより抗体価のレベルが高かったとの報告⁹⁾がある一方、両者間で統計的に有意差はなかったとの報告⁷⁾⁸⁾もある。また、*M. avium*と*M. intracellulare*で抗体価の差異はないと報告されている⁹⁾。

抗体価は疾患の活動性を反映する可能性があると考えられる³⁾⁸⁾。化学療法後の再燃再発と異なり、外科治療後は画像上病巣が全くないか、あったとしても主病巣を摘出した後の残存病変のみである。われわれが、術後の再燃再発を胸部CT画像で診断した症例も、ごく狭い範囲の散布影や浸潤影の出現がほとんどであった。病巣の拡が

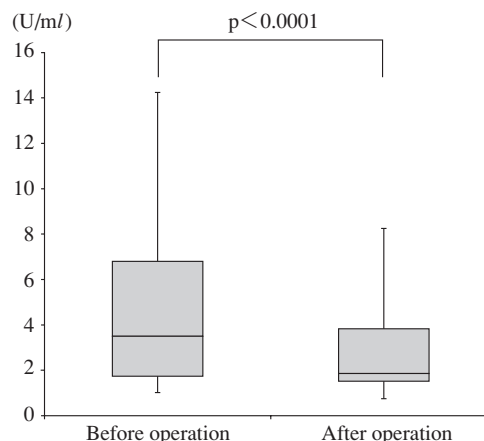


Fig. 2 Comparison of serum antibody levels before and after surgery

りとしては大きなものではなかったが、再燃再発時のMAC抗体価は再燃再発前に比べ全例で上昇し、平均値でも再燃再発前に比べ約50%の上昇を認めた。今回の対象は6例と少数であり、症例数が増えた後にさらなる検討が必要ではあるが、MAC抗体価が術後の再燃再発時の指標として有用である可能性は示唆された。

手術後のMAC抗体価は手術前に比べ平均で約30%低下し、統計的にも明らかな有意差を認めた。抗体価と病巣の拡がりは相関を認めるという報告³⁾⁴⁾⁸⁾を裏付ける結果となった。

以上より、肺MAC症におけるMAC抗体価は、手術後に低下し再燃再発時に上昇するという癌に対する腫瘍マーカーと同様の変動をする傾向があることが示唆された。しかし、37例中5例(13.5%)は術後に抗体価の上昇を認めた。疾患の活動性と病巣の変化とのバランスの問題である可能性も考えられるが、今後も検討が必要である。

MAC抗体価が腫瘍マーカーのように、術後の再燃再発も含めた病勢の評価およびモニタリングに有用となれば、その臨床的意義は大きい。今後も症例数を増やした後のさらなる検討が必要であるが、今回の検討から術後観察期間中におけるMAC抗体価の有用性が示唆された。

結 語

肺MAC症に対する外科治療において、MAC抗体価が手術後に低下し、術後の再燃再発時に上昇するという傾向を認めた。癌における腫瘍マーカーのように、MAC抗体価は外科治療後における再燃再発時の指標として有用である可能性がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 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.
- 2) 山田勝雄, 杉山燈人, 安田あゆ子, 他：肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療後の再燃/再発症例の検討. 結核. 2013 ; 88 : 469-475.
- 3) 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 Immunol. 2005 ; 12 : 44-51.
- 4) Kitada S, Nishiuchi Y, Hiraga T, et al.: Serological test and chest computed tomography findings in patients with *Mycobacterium avium*-complex lung disease. Eur Respir J. 2007 ; 29 : 1217-1223.
- 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 : 793-797.
- 6) Kitada S, Kobayashi K, Nishiuchi Y, et al.: Serodiagnosis of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium*-complex proven by bronchial wash culture. Chest. 2010 ; 138 : 236-237.
- 7) Kitada S, Levin A, Hiserote M, et al.: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease in the USA. Eur Respir J. 2013 ; 42 : 454-460.
- 8) Kitada S, Yoshimura K, Miki K, et al.: Validation of a commercial serodiagnostic kit for diagnosing pulmonary *Mycobacterium avium*-complex disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2015 ; 19 : 97-103.
- 9) 林 悠太, 中川 拓, 小川賢二：MAC血清診断キットの実臨床データ解析. 第87回総会シンポジウム「増加するMAC症の制御を目指して」. 結核. 2013 ; 88 : 364-367.
- 10) Kanda Y: Investigation of the freely available easy to use software 'EZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013 ; 48 : 452-458.
- 11) 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診断に関する指針. 結核. 2008 ; 83 : 525-526.

Original Article

CHANGES IN MAC ANTIBODY LEVELS BEFORE AND AFTER SURGERY
AND AT THE TIME OF RELAPSE/RECURRENCE
IN MAC LUNG DISEASE

— Can MAC Antibodies Be an Indicator of Postoperative Relapse/Recurrence? —

¹Katsuo YAMADA, ³Yuuta KAWASUMI, ⁴Ayuko YASUDA, ³Yukio SEKI,
²Takashi ADACHI, ²Osamu TARUMI, ²Yuuta HAYASHI, ²Taku NAKAGAWA,
²Noritaka YAMADA, and ²Kenji OGAWA

Abstract [Background] Patients receiving surgical treatment for *Mycobacterium avium* complex (MAC), lung disease should be followed up with careful attention paid to relapse/recurrence, but there is some debate regarding the findings based on which relapse/recurrence should be diagnosed.

[Purpose and Methods] We hypothesized that we might be able to use anti-GPL core IgA antibodies (MAC antibodies), which have been attracting attention as a factor that may support diagnosis of MAC lung disease, to diagnose postoperative relapse/recurrence. Therefore, we compared the levels of these antibodies before and at the time of relapse/recurrence, and also compared antibody titers before and after surgery.

[Result] MAC antibody titers were elevated by an average of about 50% at the time of relapse/recurrence compared to those before relapse/recurrence for 6 patients. In contrast, MAC antibody titers were about 30% lower after surgery compared to those before surgery for 37 patients.

[Conclusion] It may be possible to use MAC antibodies

as an indicator of postoperative relapse/recurrence for MAC lung disease.

Key words: Anti-GPL core IgA antibody, MAC antibody, *Mycobacterium avium* complex (MAC), Surgical treatment, Relapse, Recurrence

Departments of ¹Thoracic Surgery, and ²Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Higashi Nagoya National Hospital; ³Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Nagoya Medical Center; ⁴Department of Quality and Patient Safety, Nagoya University Hospital

Correspondence to: Katsuo Yamada, Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Higashi Nagoya National Hospital, 5-101, Umemorizaka, Meito-ku, Nagoya-shi, Aichi 465-8620 Japan.

(E-mail: k123yamada@aol.com)