

第87回総会シンポジウム

V. 増加するMAC症の制御を目指して

座長 小川 賢二¹ 佐野 千晶²キーワード：非結核性抗酸菌症, *Mycobacterium avium* complex, 疫学, 病態, 診断と治療

シンポジスト：

1. 非結核性抗酸菌症の日本と世界における疫学の現状
森本耕三（結核予防会複十字病院呼吸器センター）
2. 遺伝子改変マウスを用いた肺MAC症病態生理の解明
松山政史（筑波大学大学院人間総合科学研究科呼吸器内科）
3. MAC症の感染経路について
伊藤 穰（京都大学医学部附属病院呼吸器内科・感染制御部）
4. MAC血清診断キットの実臨床データ解析
林 悠太（国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科）
5. MAC症治療の実際—アミノ配糖体, ニューキノロンを含む
小橋吉博（川崎医科大学呼吸器内科）

起炎菌として *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* が分離される肺MAC (*Mycobacterium avium* complex) 症は、わが国の非結核性抗酸菌症全体のおよそ80%を占めている。また、本症は欧米諸国と比べわが国での罹患率が高く、発生患者数も増加の一途をたどっている。このMAC症罹患率上昇は、わが国における他の呼吸器感染症の中では特異的な位置を占めており、疫学的、基礎医学的、臨床的な対策が急務となっている。MACは、本来細菌学的に病原性が弱く、AIDS患者や高齢者等の易感染性宿主、あるいは肺に基礎疾患を有する患者等に好んで発症するとされているが、近年基礎疾患のない中高年女性に気管支拡張をとまなう中葉・舌区型の本症が急増している。非結核性抗酸菌症に関する2007年のATS/IDSA statement, ならびに本学会の「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年」および「肺非結

核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」を受けて、MAC症の診断、治療は新たな局面を迎えつつあるが、根治制御といった点からは十分とはいえない。本シンポジウムでは、「増加するMAC症の制御を目指して」と題し、未解明である問題点や新しい知見についての議論を行った。

まず、結核予防会複十字病院の森本耕三先生は、本邦における唯一正確な疫学データとして非結核性抗酸菌症の死亡者数年次推移を示した。それによると1990年には158人であったものが2010年には1121人と激増していることが示された。また罹患率や有病率などの疫学調査にはどのような調査方法が適しているのかについて、他国の方法と比較しながら解説があった。今後は学会レベルでの正確な疫学調査が望まれる。

筑波大学大学院人間総合科学研究科呼吸器内科の松山政史先生は、Th1細胞のマスターレギュレーターであるT-betノックアウトマウスを用いて肺MAC症における病態を調べ、T-bet欠損マウスでは野生型に比べMAC感染による肺炎症像が高度であることを示した。さらにTh1/Th17 deviationと病態の関連性についても発表されたが、肺MAC症におけるTh17の役割についてはまだ未解明な部分も多いので、さらなる研究の進展が期待される。

京都大学医学部附属病院呼吸器内科・感染制御部の伊藤穰先生からは、肺MAC症の感染経路についての検討考察が発表された。VNTR解析を用いて行った研究では、感染リスク因子の一つとして土壌曝露も重要であることが示され、風呂場からの感染を示唆するデータと共に感染経路解明への手がかりとなる興味深い内容であった。

MAC症の血清診断法として、2011年8月わが国でGPL

¹国立病院機構東名古屋病院臨床研究部/呼吸器内科, ²島根大学医学部微生物・免疫学教室

連絡先：佐野千晶, 島根大学医学部微生物・免疫学教室, 〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1 (E-mail: sanochi@med.shimane-u.ac.jp) (Received 9 Nov. 2012)

IgA 診断キットが保険適応検査として上市されているが、東名古屋病院呼吸器内科の林悠太先生らによって、本検査法の特異度の高さと外科治療後のMAC抗体値との変動に一定の相関性がみられることが示唆された。また優れた特異度により呼吸器感染症の専門医でない先生方に広くMAC抗体価検査を利用してもらう有用性について議論があった。

川崎医科大学呼吸器内科の小橋吉博先生は、MAC症の治療効果と再発について詳細な長期追跡調査の結果、現在推奨されている治療期間よりも長期治療のほうが再

発率の低いことを報告した。またストレプトマイシンをはじめとしたアミノ配糖体を加えた治療は線維空洞型で有用性の高いことが示された。さらに2008年以降に本邦で可能になったクラリスロマイシン800 mg/日投与レジメンは、以前のレジメンと比べ、菌陰性化、自覚症状、画像所見において改善がみられた等の結果が示された。

本シンポジウムは、本邦における肺MAC症の実態を解明していくうえで、有意義かつ有用な内容であり、今後の肺MAC症研究の進展について布石を打つものと思われる。

1. 非結核性抗酸菌症の日本と世界における疫学の現状

公益財団法人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

肺非結核性抗酸菌症（NTM症）の疫学調査は、感染症としての報告義務がないことから正確な全国の罹患率データを得ることは困難である。簡易で迅速な診断法が確立していないことが基本的な不確定因子となる。最も信頼できるのは、全ての抗酸菌検査の結果を把握し、かつ画像などの臨床像との関連を求めた症例の蓄積を行うことである。しかし、検査データが一括管理されている地域は世界的にも稀であり、さらに患者データを解析することは大きな労力を必要とする。われわれが臨床の場で扱う患者数は年々増加していることもあり、疾患の最も基本となる正確な疫学データを得る試みは今後とも継続していかなくてはならない。

本報告では本邦独自の疫学調査の解説と死亡統計からの有病率の推定を行い、さらに近年海外から報告されている疫学研究の成績をその手法と合わせて紹介した。

本邦の疫学研究 (Fig. 1)

本邦における本格的な肺NTM症の疫学研究は、1970年初頭からの東村らによる国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班（国療研究班）のそれが嚆矢であり¹⁾、その後坂谷らによる1985年からのアンケート調査²⁾、続いて1990年代後半からは国の結核実態調査でのNTM症罹患率の成績³⁾、そして最近では佐藤らによる非結核性抗酸菌症研究協議会の全国アンケート調査⁴⁾がある。

国療研究班は菌種別頻度と地理的分布を明らかにすることを目的として全国12前後の施設にて行われ、様々

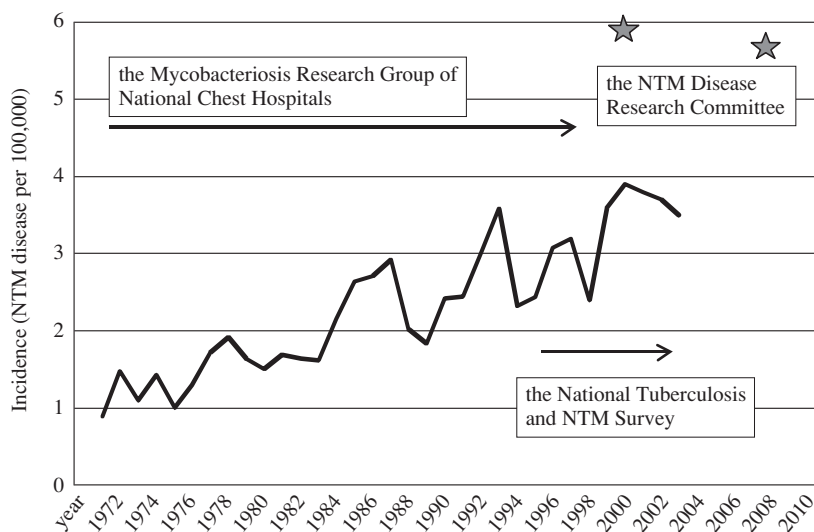


Fig. 1 Estimated increasing incidence rate of pulmonary nontuberculous mycobacterium disease in Japan

な知見が報告された。全抗酸菌中における非定型抗酸菌(かつての呼称)の頻度を基本データとし、のちに非定型抗酸菌症対肺結核の比率と新登録活動性肺結核人口10万対の数値から罹患率の推定値を求める方法を導入した。その結果1970年から1983年の調査では罹患率は1~2(10万人)と推定し、さらに地域差として東京、大阪、高知などの太平洋南面が高く、北海道、東北部に少ないことが報告された。罹患率が10万対2を超えたのは1984年で、以後漸増傾向を示した。もう一つの主たる成果は*M.kansasii*症についてである。1978年頃には絶対数が少ないため罹患率には影響を与えないものの、それまで東京周辺のみであった*M.kansasii*症が1979年に福岡および大阪で、1980年には静岡と高知でも認められ、のちに1987年度に北海道で同定され、全国的な拡がりのあるのが確認された。

坂谷による全国アンケート調査は、1985年から6年間のデータを国公私立の結核診療に実績のある211病院を選択して行われた。調査内容は国療研究班と同様に抗酸菌症の新規入院患者数としている。これまで亜分類されていなかったMAC症において、*M.avium*は近畿以東で、*M.intracellulare*は中国以南で多いことをこの調査で明らかとした。次いで2001年には非定型抗酸菌症研究協議会の調査研究として、全国200床以上の病院機関2051施設を対象として半年間に診断した抗酸菌症についてアンケートを行い、本症は全抗酸菌症中約29.2%の比率にあり、罹患率は10万対5.9とした。また*M.avium*と*M.intracellulare*の地域差については、中国以西がそれまで*M.intracellulare*優位であったのがほぼ同等の症例数になったとしている。2007年1月~2月にも同様の調査が佐藤

を中心に行われ、主要3菌種の罹患率が5.7であり、その中では*M.avium*の増加が主である可能性を示している。

本邦のNTM症死亡統計

罹患率と同様に同症の死亡数は本邦のNTM症の現状の一面を表すものと考え、われわれは厚労省人口動態・死因統計と総務省国勢調査を基にしてNTM死亡状況の調査を行った⁵⁾。その結果、日本では1970年にはじめて3例が報告され、以後1980年30例(男性22/女性8)、1990年158例(男性76/女性82)、2000年608例(男性295/女性313)、2007年912例(男性342/女性570)と明らかに上昇を示していた。男女別では、特に2000年頃から女性優位の傾向を示した(Fig. 2)。人口10万対の粗死亡率は2005年0.654(男性0.558/女性0.745)であり、死亡数と同様に女性の増加が目立った。年齢調整死亡率(年齢構成の異なる地域間で死亡状況の比較ができるように地域別の年齢構成で調整した死亡率)では、2005年に0.31(男性0.33/女性0.29)と男性が1970年以後すべて女性を上回っていたが2000年から横ばいへと転じ、一方女性は全経過中上昇傾向を続けていた。地域別では2007年の死亡数は関東が212例と最も多いものの、粗死亡率では関東は東北・北海道に次いで低い値となり(0.511)、全地域が0.6を上回る中部以西との差異が明らかであった。

2005年の推定有病率

本邦は死亡統計が得られていることから、年間に死亡する割合が得られれば有病率が推定できる。複十字病院において2004年から2006年に肺MAC症と診断した患者

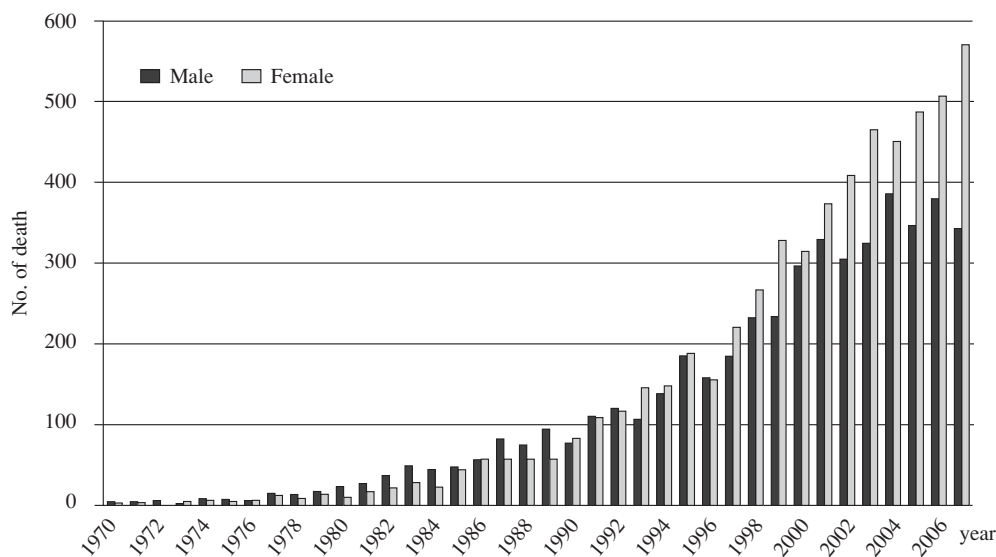


Fig. 2 Annual death number of nontuberculous mycobacterium disease, 1970-2007

309例の5年間の予後を調査した。追跡できたのは996人年で、うち菌陽性であったのは680人年であった。この間の全死亡は31例(10%/5年)であり、うち肺MAC症による死亡は13例(4.2%/5年、肺MAC陽性者中の死亡率は1.9/100人年)であった。死亡統計では2005年のNTM症の死亡数は832であり人口10万あたり死亡率は33、他の報告も含め年間にMAC菌陽性者の1~2%が死亡すると仮定すると、人口10万あたり有病率は33~65と推定される。この有病率は世界で最も高い数字であると思われる。前述のごとく日本のNTM推定罹患率(新発生率)が10万対5.7~5.9とされているのに対して、ほぼ同年度の推定有病率が6~10倍の数値を示していることの原因として、有効な抗生物質が少ないNTM症では新規患者が少なからず翌年も排菌を続け、5年後でもなお約50%が観察中であったというわれわれの追跡調査の結果⁶⁾からみても、国全体でも患者の累積が起きている、それが高い有病率の要因となっているのではないかと考えられた。

小括：本邦のNTM症の罹患率は、結核罹患率と抗酸菌症に占めるNTMの診断の割合から推定する手法を以前から用いている。その中で菌種の変化の継続的な調査が明らかにしたものの意義は大きい。死亡統計では2007年の総死亡数は912であり年齢調整後でも女性が男性を抜きつつある。また試みに現在の有病率推定を行ったが、今後もその検証を行っていく必要がある。

海外からの疫学報告

フランスからは2002年の罹患率が0.73/10万という低い値が報告されている。これは地域中核病院32施設が連携し、診断した結核患者数と国の結核罹患率から全施設

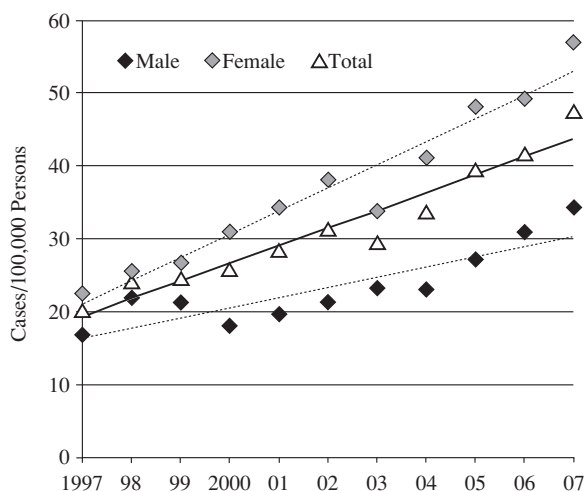


Fig. 3 Annual prevalence of pulmonary nontuberculous mycobacteria patients among a sample of U.S. Medicare Part B enrollees by sex from 1997 to 2007

がカバーする人口を求めることによって導いた数字である⁷⁾。アメリカ西海岸のオレゴン州のWinthropらは州の2年間(2005~2006年)の抗酸菌データについて解析を行い、一定の細菌学的基準を満たす症例を抽出するという手法を用いて有病率5.6/10万と報告している⁸⁾。カナダのオンタリオ州では喀痰の抗酸菌検査の90%は1カ所に集められていることから、喀痰でNTM陽性の頻度、Isolation Prevalenceを以前より報告してきていたが、Winthropらの細菌学的基準を用いる手法を導入して2008年有病率を10万対6.81と推定している⁹⁾。オーストラリアのQueenslandでは患者登録制を行っていることから罹患率3.25/10万と臨床データに基づく推定値を報告している¹⁰⁾。デンマークは国民の医療データが電子的に連携されていることから1997~2008年の年平均罹患率(1.08/10万)だけでなく、その患者背景、予後因子まで明らかにしている¹¹⁾。アメリカのAdjemian J, Oliver KNらのグループはmedicareという65歳以上を中心とした保険制度により集約される医療データを用いて2007年有病率を47/10万と報告した(Fig. 3)¹²⁾。さらに、有病率は南部で高いがハワイ州が最も高かったこと、Asia/Pacific islanderが白人より2倍以上高いことを明らかにしている。これは日本のNTM症の罹患率・有病率がともに諸外国と比して高い理由の一つである可能性を示しているかもしれない。

小括：海外から報告されている疫学調査はほとんどが州や地域レベルのものである。Winthropらの報告した一定の菌の基準を用いた調査は注目されているが、本邦ではその方法を導入することは困難である。国レベルの調査ではデンマークの電子システムを用いた手法があるが、日本では将来医療システム全体が変化しないかぎりには不可能であろう。現在最も可能性があるのがOliverらの保険システムを用いた手法である。われわれはNTM症に関わるレセプト情報公開の申請を行っており、将来これを基に全国的なデータの把握を行いたいと考えている。

総括

本邦の疫学研究の歴史は古く、われわれの肺NTM症理解の基礎となっている貴重なものである。菌種ごとの地域変化を把握した報告は他にないと思われる。今後も年々増え続ける有病者数を継続して把握していくことが重要である。近年本邦から環境(土壌)の曝露の報告がされ疾患理解を深めることに貢献している。疫学調査は患者数把握に限らず宿主、環境研究とリンクして発展していくことが望まれる。

文 献

- 1) 東村道雄, 下出久雄, 喜多舒彦, 他: 国立療養所入院患者における非定型抗酸菌症 (1971-1972年). 結核. 1973; 48: 203-211.
- 2) 坂谷光則: *M. avium* Complex 症の疫学. 第67回総会シンポジウム「*Mycobacterium avium* Complex 症の現状と将来」. 結核. 1993; 68: 43-46.
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症対策課: 「結核の統計2001」. 結核予防会, 東京, 2001.
- 4) 佐藤滋樹: 肺非結核性抗酸菌症の最近の話題. 現代医学. 2008; 56: 317-324.
- 5) 森本耕三, 岩井和郎, 大森正子, 他: 日本の非結核性抗酸菌症死亡に関する統計的分析. 結核. 2011; 86: 547-552.
- 6) 森本耕三, 吉山 崇, 尾形英雄, 他: 肺MAC症の患者累積についての検討. 結核. 2012; 87: 266.
- 7) Dailoux M, Abalain ML, Laurain C, et al.: Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. Eur Respir J. 2006; 28: 1211-1215.
- 8) Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A, et al.: Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. Clin Infect Dis. 2009; 49: e124-129.
- 9) Al-Houqani M, Jamieson F, Mehta M, et al.: Aging, COPD, and other risk factors do not explain the increased prevalence of pulmonary *Mycobacterium avium* complex in Ontario. Chest. 2012; 141: 190-197.
- 10) Thomson RM: NTM working group at Queensland TB Control Centre and Queensland Mycobacterial Reference Laboratory: Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. Emerg Infect Dis. 2010; 16: 1576-1583.
- 11) Andréjak C, Thomsen VØ, Johansen IS, et al.: Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181: 514-521.
- 12) Adjemian J, Oliver KN, Seitz AE, et al.: Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185: 881-886.

2. 遺伝子改変マウスを用いた肺MAC症病態生理の解明

筑波大学大学院人間総合科学研究科
疾患制御医学専攻呼吸器内科
国立病院機構東名古屋病院臨床研究部

松山 政史, 石井 幸雄, 檜澤 伸之
小川 賢二

はじめに

肺MAC症はいまだ決定的な治療法が存在しない難治性感染症である。その罹患率は過去20年で著しく増加しており、早急な対策が必要である。肺MAC症の病態生理の詳細はいまだ不明であるが、例えば結節・気管支拡張型の肺MAC症は中年女性に好発すること、進展や重症化には個人差があることより、発症進展に何らかの宿主側因子が関与することが推測される。臨床検体を用いた疾患感受性遺伝子探索研究からは、*HLA*, *NRAMP1*, *CFTR*, *MICA*等の各遺伝子多型が肺MAC症の疾患感受性と関連することが報告されている^{1)~6)}。病態との関わりは不明であるが、これらの遺伝子のうち*CFTR*以外は、いずれも免疫担当細胞の機能に関わる遺伝子である。また、閉経後女性に罹患しやすいという点に関連して、エストロゲンと自然免疫との関与がマウスモデルの実験から指摘されている⁷⁾。従って、免疫担当細胞の機能の差異は肺MAC症の発症や増悪に関わる重要な宿主因子であることが推測される。

ヘルパー T (Th) 細胞は獲得免疫の中心となる細胞であり、様々な病原微生物に対する感染防御に重要な役割

を演じている。ナイーブ T (Th0) 細胞は病原微生物やサイトカインなどの刺激により異なるサブセット、すなわち Th1, Th2, Treg および Th17 細胞に分化する。このうち、Th1 細胞はインターフェロン γ (IFN- γ) の産生を介してマクロファージを活性化するなど、結核をはじめとした細胞内寄生菌に対する感染防御の中心的役割を演じる細胞である。Th1 細胞と Th2 細胞は互いに抑制しあうことから、従来これらの菌に対する感染防御は Th1/Th2 バランスで規定されることが指摘されてきた。

Th1 細胞への分化や IFN- γ の産生は転写因子 T-bet により調節されている。実際、T-bet を欠失したマウスでは IFN- γ レベルの低下とともに結核感染に対する感受性が亢進しており、T-bet が結核感染における重要な宿主側因子の 1 つであることが示されている⁸⁾。しかしながら、肺MAC症と T-bet との関係については今までに報告がない。われわれは、T-bet 遺伝子改変マウスを用いて肺MAC症モデルを作成し、感染感受性や病態形成におよぼす T-bet の役割について解析を行った。

方 法

動物は Balb/c 野生型 (WT) マウス、および同系統の

T-bet 欠損 ($T-bet^{-/-}$) マウス, T-bet 過剰発現 ($T-bet^{tg/tg}$) マウスを用いた。各マウスに肺 MAC 症患者からの臨床分離株 (*Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*) を 1×10^7 CFU 気管内投与することで, 肺 MAC 症モデルを作成した。肺病理像, 炎症細胞数, サイトカインの発現, T 細胞サブセット, および肺内の菌量について各マウスで比較した。

結 果

感染後 4 カ月まで WT マウス, $T-bet^{-/-}$ マウス, $T-bet^{tg/tg}$ マウスのいずれも全て生存していたことから, 同モデルはヒトと同様に緩徐に進行する MAC 慢性感染症モデルであると考えられた。感染後 2 カ月の肺組織ではいずれのマウスでも空洞や被包乾酪巣は見られなかった。WT マウスおよび $T-bet^{tg/tg}$ マウスでは, 気管支の拡張と気管支壁への細胞浸潤を, およびマクロファージの肺腔内への集簇を認めたがその程度は軽度であった。また, 病変内に肉芽腫形成を認めたが, ヒトで見られるような典型的な類上皮細胞に乏しかった。一方, $T-bet^{-/-}$ マウスでは気管支壁細胞浸潤, 肺腔内マクロファージ集簇ともに WT マウス, $T-bet^{tg/tg}$ マウスと比較して顕著であった。Ziehl-Neelsen 染色ではマクロファージ内に抗酸菌が確認された。同時点の気管支肺胞洗浄では, WT マウスと比較して $T-bet^{-/-}$ マウスでは総細胞数および好中球数の有意な増加が, 一方, $T-bet^{tg/tg}$ マウスではこれらの有意な低下が認められた。感染 2 カ月後の各マウス肺組織における IFN- γ レベルは WT マウスに比べ $T-bet^{-/-}$ マウスでは低下, $T-bet^{tg/tg}$ マウスでは増加していた。一方, インターロイキン (IL)-17 レベルは $T-bet^{-/-}$ マウスで増加し, $T-bet^{tg/tg}$ マウスで減少していた。IL-4 レベルはそれぞれのマウス間で有意な変化を認めなかった。感染 2 カ月後の各マウスより肺内リンパ球を採取し, Th1 細胞 (CD4 陽性 IFN-

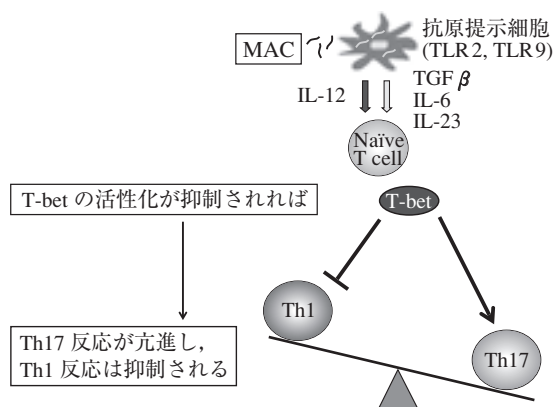
γ 陽性細胞), Th17 細胞 (CD4 陽性 IL-17 陽性細胞) の比率を測定した。Th1 細胞は WT マウスに比べ $T-bet^{-/-}$ マウスで低下し, 逆に $T-bet^{tg/tg}$ マウスでは増加していた。一方, Th17 細胞は $T-bet^{-/-}$ マウスでは WT マウスに比べ増加し, $T-bet^{tg/tg}$ マウスでは WT マウスに比べ低下していた。肺内の菌量は, $T-bet^{-/-}$ マウスで, WT マウス, $T-bet^{tg/tg}$ マウスに比べ増加していた。

考 察

IFN- γ , IL-12, およびこれらの受容体の欠損や機能低下が Mendelian susceptibility to mycobacterial disease を引き起こすこと, 播種性 MAC 症の患者に抗 IFN- γ 自己抗体が検出されることなどより, 肺外 MAC 症や播種性 MAC 症において Th1 免疫が重要であることは疑う余地がない⁹⁾¹⁰⁾。しかし, 肺 MAC 症における Th1 免疫の役割は十分に解析されておらず, 統一見解が得られていないのが現状である^{11)~13)}。

今回われわれは Th1 細胞への分化に必要な不可欠な転写因子である T-bet に注目し, T-bet 遺伝子改変マウスを用いて肺 MAC 症モデルを作成し, MAC 感染や病態形成におよぼす T-bet の役割について解析を行った。 $T-bet^{tg/tg}$ マウスでは肺組織における Th1 細胞や IFN- γ レベルが増加しており, MAC 感染後の肺病変は微弱であった。このことは結核同様, 肺 MAC 症においても T-bet で制御される Th1 反応が発症進展に防御的に働くことを意味するものと考えられた。一方, $T-bet^{-/-}$ マウスでは肺病変の程度は他マウスに比べ顕著であり, 肺内菌量も増加していた。従来の Th1/Th2 バランスの考え方より, T-bet の欠失は Th2 偏移をもたらす肺 MAC 症の感受性を高めたと考えたが, 予想に反し肺組織におけるリンパ球サブセット解析やサイトカイン解析では $T-bet^{-/-}$ マウスの Th2 サイトカインレベルは他マウスと差がなく, 一方で Th17 細胞,

(A) T-bet が不活性化した状態



(B) T-bet が活性化した状態

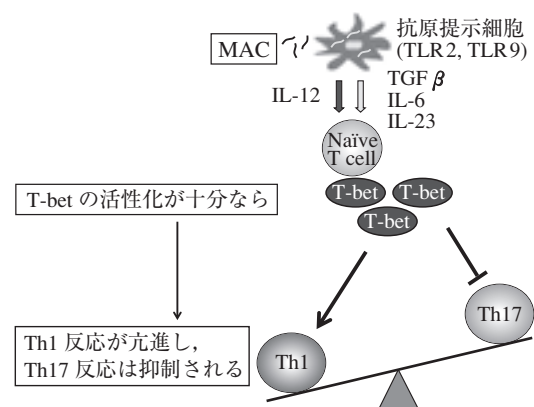


Fig. The role of T-bet in the balance of Th cells in pulmonary MAC disease

およびIL-17の増加が認められた。これらの結果より、T-betが欠失ないしは不活化した状態ではMAC感染に対しTh1抑制とともにTh17亢進が生じ (Fig. A), T-betが活性化した状態ではTh1亢進とともにTh17抑制が生じるものと思われた (Fig. B)。すなわち、T-betで規定されるTh1/Th17バランスが肺MAC症の発症進展の感受性因子として重要であることが示された。

Th17細胞は、近年同定された新しいヘルパーT細胞であり、IL-17の産生を介して好中球の遊走・増殖を促進する。Th17細胞と結核との関係については、マウスを用いた実験において、Th1細胞による抗結核免疫応答をTh17細胞が増強することを示唆する報告¹⁴⁾がある一方で、抗結核ワクチン投与による過剰な好中球性肺傷害をTh17細胞が助長する可能性も報告されている¹⁵⁾。臨床検体を用いた研究でも、活動性肺結核患者でTh17免疫が抑制されているという報告¹⁶⁾、逆に活動性肺結核患者でTh17免疫が亢進し組織障害をおこしているという報告もあり¹⁷⁾¹⁸⁾、結核感染におけるTh17細胞の役割は、防御と破壊の両面を持つ諸刃の剣であるとも言える。Th17細胞と肺MAC症との関係についても、肺MAC症患者の末梢血単核球においてTh17免疫が抑制されているという報告がある¹³⁾一方、MACの脂質成分がTh1免疫を抑制し、Th17免疫を亢進するという報告もあり¹⁹⁾²⁰⁾、一定の見解を得ない。今回のわれわれの結果からは、過剰なTh17反応は好中球性炎症を亢進し、肺炎症や組織傷害につながる可能性が示唆された。

T-betがどのような機序でTh17細胞分化を制御しうるかについても、今後の研究課題である。最近T-betがRunx1を介してTh17細胞分化を抑制することが示されたことは興味深く²¹⁾、肺MAC症におけるTh1/Th17バランスの形成に同様のメカニズムが働くかについて今後検証したい。

おわりに

今回の研究では、Th1細胞分化のマスターレギュレーターであるT-betが肺MAC症の重要な宿主因子であることが明らかになった。T-betの欠失はTh1反応の低下とともにTh17反応の亢進を惹起したことより、T-betで規定される肺MAC症の感受性にはTh1/Th2バランスではなく、Th1/Th17バランスが重要であることが示唆された。ヒト肺MAC症悪化群のBALでは、好中球炎症増加がみられるという報告があり²²⁾、今後Th17細胞の関与やT-betの異常との関係について臨床検体で明らかにしたい。また、T-betやTh17細胞の肺MAC症に対する治療標的としての可能性についても今後研究していきたい。

文 献

- 1) Kubo K, Yamazaki Y, Hanaoka M, et al.: Analysis of HLA antigens in *Mycobacterium avium-intracellulare* pulmonary infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 161 : 1368–1371.
- 2) Takahashi M, Ishizaka A, Nakamura H, et al.: Specific HLA in pulmonary MAC infection in a Japanese population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 162 : 316–318.
- 3) Tanaka G, Shojima J, Matsushita I, et al.: Pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection: association with *NRAMP1* polymorphisms. *Eur Respir J.* 2007 ; 30 : 90–96.
- 4) 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 : 808–813.
- 5) Ziedalski TM, Kao PN, Henig NR, et al.: Prospective analysis of cystic fibrosis transmembrane regulator mutations in adults with bronchiectasis or pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Chest.* 2006 ; 130 : 995–1002.
- 6) 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 : 1707–1715.
- 7) Tsuyuguchi K, Suzuki K, Matsumoto H, et al.: Effect of estrogen on *Mycobacterium avium* complex pulmonary infection in mice. *Clin Exp Immunol.* 2001 ; 123 : 428–434.
- 8) Sullivan BM, Jobe O, Lazarevic V, et al.: Increased susceptibility of mice lacking T-bet to infection with *Mycobacterium tuberculosis* correlates with increased IL-10 and decreased IFN-gamma production. *J Immunol.* 2005 ; 175 : 4593–4602.
- 9) Altare F, Jouanguy E, Lamhamedi S, et al.: Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man. *Curr Opin Immunol.* 1998 ; 10 : 413–417.
- 10) Kampitak T, Suwanpimolkul G, Browne S, et al.: Anti-interferon- γ autoantibody and opportunistic infections: case series and review of the literature. *Infection.* 2011 ; 39 : 65–71. Review.
- 11) Vankayalapati R, Wize B, Samten B, et al.: Cytokine profiles in immunocompetent persons infected with *Mycobacterium avium* complex. *J Infect Dis.* 2001 ; 183 : 478–484.
- 12) Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, et al.: Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; 178 : 1066–1074.
- 13) Lim A, Allison C, Price P, et al.: Susceptibility to pulmonary disease due to *Mycobacterium avium-intracellulare* complex may reflect low IL-17 and high IL-10 responses rather than Th1 deficiency. *Clin Immunol.* 2010 ; 137 : 296–302.
- 14) Khader SA, Bell GK, Pearl JE, et al.: IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4⁺ T cell responses after vaccination and during *Mycobacterium*

- tuberculosis* challenge. *Nat Immunol.* 2007 ; 8 : 369–377.
- 15) Cruz A, Fraga AG, Fountain JJ, et al.: Pathological role of interleukin 17 in mice subjected to repeated BCG vaccination after infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med.* 2010 ; 207 : 1609–1616.
 - 16) Chen X, Zhang M, Liao M, et al.: Reduced Th17 response in patients with tuberculosis correlates with IL-6R expression on CD4⁺ T Cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; 181 : 734–742.
 - 17) Marin ND, París SC, Vélez VM, et al.: Regulatory T cell frequency and modulation of IFN-gamma and IL-17 in active and latent tuberculosis. *Tuberculosis.* 2010 ; 90 : 252–261.
 - 18) Basile JJ, Geffner LJ, Romero MM, et al.: Outbreaks of *Mycobacterium tuberculosis* MDR strains induce high IL-17 T-cell response in patients with MDR tuberculosis that is closely associated with high antigen load. *J Infect Dis.* 2011 ; 204 : 1054–1064.
 - 19) Jönsson B, Ridell M, Wold AE.: The surface lipids of non-tuberculous mycobacteria suppress production of phagocyte activating cytokines in human peripheral blood mononuclear cells. *Microbes Infect.* 2012 ; 14 : 768–777.
 - 20) Jönsson B, Ridell M, Wold AE.: Non-tuberculous mycobacteria and their surface lipids efficiently induced IL-17 production in human T cells. *Microbes Infect.* 2012 ; 14 : 1186–1196.
 - 21) Lazarevic V, Chen X, Shim JH, et al.: T-bet represses T (H) 17 differentiation by preventing Runx1-mediated activation of the gene encoding ROR γ t. *Nat Immunol.* 2011 ; 12 : 96–104.
 - 22) Yamazaki Y, Kubo K, Takamizawa A, et al.: Markers indicating deterioration of pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 ; 160 : 1851–1855.

3. MAC症の感染経路について

京都大学医学部附属病院呼吸器内科・感染制御部 伊藤 穰

はじめに

Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) は、自然界では水系や土壌、豚などの動物に広く生息している¹⁾。さらに、ヒト生活環境中でも水道飲料水から菌が分離され、給水配管、浴室、シャワーヘッドなどにバイオフィームを形成して定着することが報告されている。MACではヒト-ヒト感染が確認されていないことから、これらの生息環境からヒトへと感染していると考えられている。

生活環境水に生息するMAC菌とヒトへの感染

Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) や Restricted fragment length polymorphism (RFLP) 法などの分子疫学解析の結果、米国からは病院の循環給湯システムや家庭からの飲料水中から分離されたMAC菌株が、患者由来株と同一もしくは関連のある遺伝子型を示しており、飲料水からの感染が考えられている²⁾。一方、国内では西内らの報告で、MAC菌は台所水道水中からは分離されず、浴槽内出水口、シャワーヘッド、排水などの患者浴室のみから分離されている。この浴室分離株はPFGE法およびRFLP法で患者喀痰分離株と相同性が示されている³⁾。その後、米国からの環境調査研究からも病院、アパート、ホテルのシャワーヘッドからMACが検出されており⁴⁾、浴室が感染源となっている可能性が考えられている。

土壌中に生息するMAC菌とヒトへの感染

環境調査研究からはMAC菌は環境土壌中の20～60%という高頻度で分離されている⁵⁾。さらに、農業や建築業、土壌を運搬するトラック運転手など土壌曝露のある職業に従事している人で有意にMAC皮内反応陽性者(MAC感染者)が多いことが報告されている⁶⁾。このことから、土壌からもMACはヒトへと感染していることが考えられてきたが、MAC患者由来株と土壌分離株との関連性を示した報告は乏しい。De Grooteらの報告では、1人のMAC患者にしか患者由来株と患者宅の鉢植え用土からの分離株でPFGE法による相同性が示されておらず⁷⁾、これまで土壌が感染源であることは明確には示されていないかった。

肺MAC症患者の環境危険因子の検討

われわれは肺MAC症患者106人(男性23人, 女性83人, 年齢64.3±9.2歳)と性別, 年齢をマッチした肺MAC症を有さない気管支拡張症患者(対照)53人(男性7人, 女性46人, 年齢63.0±11.0歳)を対象に, 環境曝露に関するアンケート調査を行った⁸⁾。両群間で既往歴, 喫煙・飲酒歴, 閉経年齢, BMI(痩せ型体型), 脊椎側弯症, 漏斗胸, 胃食道逆流症状など既知の肺非結核性抗酸菌症の危険因子を含む患者背景因子に統計学的に有意差は認めなかったが, 肺MAC症患者では対照群に比べて有意に高土壌曝露群(週2回以上の土壌接触あり)の割合が多

かった (23.6% vs. 9.4%, $p=0.032$)。一方, 入浴・シャワー回数, hot-tub の使用, 食器洗い, 水泳の水曝露やペット飼育などの他の環境因子項目では有意差は見られず, 多変量解析にても, 土壌曝露のみが有意項目として残り (オッズ比 5.9, 95% 信頼区間 1.4~24.7, $p=0.015$), 環境からの土壌曝露が肺 MAC 症の危険因子である可能性が示唆された。

肺 MAC 症患者の自宅土壌からの MAC 菌分離と患者由来株との同源性

引き続きわれわれは, 肺 MAC 症患者 100 人 (*M. avium* 症 67 人, *M. intracellulare* 26 人, *M. avium* + *M. intracellulare* 症 7 人) と肺 MAC 症を有さない気管支拡張症患者 (対照) 35 人に対して, 日頃扱っている農地 ($n=7$) や自宅の庭土 ($n=79$) や鉢植え用土 ($n=49$) の土壌を回収し, 2%NaOH にて処理した後に MGIT にて培養し, PCR 法にて MAC の検出を行った⁹⁾。肺 MAC 症患者群では 50 検体, 対照群では 16 検体で MAC が陽性で, その検出率に有意差はなかった (50.0% vs. 45.7%, $p=0.66$, Table)。回収した土壌の種類ごとでは, 農地, 庭土, 鉢植え用土で, 農地に多い傾向があったものの有意差はなかった (71.4%, 50.6%, 42.9%, $p=0.33$)。肺 MAC 症患者での患者感染菌別に比較しても, *M. avium* 症, *M. intracellulare* 症, *M. avium* + *M. intracellulare* 症の 3 群間で土壌からの MAC 菌分離率に有意差はなかった (53.7%, 38.5%, 57.1%, $p=0.38$)。この患者コホートでも肺 MAC 症患者では対照群に比べ, 土壌への高頻度曝露者 (週 2 時間以上の土壌接触あり) が多かった (34.0% vs. 14.3%, $p=0.03$) が, 肺 MAC 症患者内で高頻度曝露 ($n=34$), 低頻度曝露 ($n=22$), 曝露なし ($n=44$) の 3 群に分け MAC 菌検出率を比較しても, 有意差は認められなかった (58.8%, 45.5%, 45.5%, $p=0.45$)。このことから肺 MAC 症に罹患しているか否かおよび肺 MAC 症の感染起因菌や土壌曝露頻度の違いに無関係に, 自宅周囲の環境土壌中には広く MAC が生息していることが判明した。

肺 MAC 症患者のうち菌株が保存されていた喀痰分離株

(*M. avium* 47 株, *M. intracellulare* 18 株) および肺 MAC 症患者自宅からの土壌由来株 (*M. avium* 27 株, *M. intracellulare* 26 株) と対照群の土壌由来株 (*M. avium* 14 株, *M. intracellulare* 11 株) に対して, *M. avium*, *M. intracellulare* それぞれについての variable-number tandem-repeat (VNTR) 型別解析を行った。異なる VNTR 型は *M. avium* 88 株中 78 パターン, *M. intracellulare* 55 株中 51 パターン認め, 13 人の肺 MAC 症患者と 11 人の対照群から同一の土壌から異なる VNTR 型を示す複数クローン菌が分離された。VNTR 型による系統樹を作成したところ, 患者株と土壌株の分布は重なりあい, 特定のクラスターに分けられなかったが, 6 人の肺 MAC 症患者で喀痰分離株とその患者自宅の土壌分離株の VNTR 型が一致し, 自宅土壌が感染源であることが示唆された。これら 6 株は農地もしくは庭土由来で, 6 人の患者はすべて高土壌曝露群であった (6/16, 37.5%)。一方, 低曝露群からは VNTR 型で同一株が認められず (0/19, 0%), 高土壌曝露が肺 MAC 症の危険因子であることを支持する結果となった。

おわりに

浴室を共用する肺 MAC 症患者の家族からの発症はまれであり, 農業, 建設業などの土壌曝露に関わる職業の従事者での肺 MAC 症罹患率が高いという明らかな報告もまだないことから, 肺 MAC 症の発症には環境因子のみでは説明できず, 宿主因子も重要である。最近米国から報告された感染危険因子の検討では, 対照者をランダムに選んだ一般人とした場合は, 環境因子よりも COPD, 肺炎での入院, ステロイド投与という宿主因子のほうがリスクとして強く残っている¹⁰⁾。感染リスクを下げるという意味で環境指導は重要と考えられるが, これはすべての人というよりはすでに発病している肺 MAC 症患者や発病していない感受性宿主に対して向けられることになろう。われわれの研究結果からは, 都市生活者においてもガーデニングなどの活動により恒常的にもしくは季節性に土壌曝露をうけている患者は意外に多く含まれていたことも判明した。患者指導をするうえで浴室の環

Table Recovery of MAC strains from soil samples from the residences of patients with and without pulmonary MAC disease

Species isolated from soil	Case (MAC)				Control (non MAC)				p value
	Farm (n=6)	Yard (n=58)	Pot (n=36)	Total (n=100)	Farm (n=1)	Yard (n=21)	Pot (n=13)	Total (n=35)	
MAC	5 (83.3)	29 (50.0) ^a	16 (44.4) ^a	50 (50.0)	0 (0.0)	11 (52.4) ^b	5 (38.5) ^b	16 (45.7)	0.66
<i>M. avium</i>	3 (50.0) ^c	16 (27.6) ^d	9 (25.0)	28 (28.0)	0 (0.0)	6 (28.6)	4 (30.8)	10 (28.6)	0.71
<i>M. intracellulare</i>	2 (33.3) ^e	17 (29.3)	8 (22.2)	27 (27.0)	0 (0.0)	7 (33.3)	2 (15.4)	9 (25.7)	0.54

Data show number (%) of samples positive for MAC strains. P values were calculated between total isolates from case and control patients.

^aBoth *M. avium* and *M. intracellulare* strains were detected in four residential yard soil samples and one planting pot soil sample from case patients.

^bBoth *M. avium* and *M. intracellulare* strains were detected in two residential yard soil samples and one pot soil sample from control patients.

^{c, d}One identical pair of VNTR genotypes was detected in one agricultural farm soil sample and four identical pairs of VNTR genotypes were detected in residential yard soil samples.

^eOne identical pair of VNTR genotypes was detected in one agricultural farm soil sample.

境整備に加えて、土壌曝露などを含む生活行動に関する詳細な問診を行うことも重要である。

文 献

- 1) Falkingham JO, 3rd: Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *J Appl Microbiol.* 2009; 107: 356-367.
- 2) von Reyn CF, Maslow JN, Barber TW, et al.: Persistent colonisation of potable water as a source of *Mycobacterium avium* infection in AIDS. *Lancet.* 1994; 343: 1137-1141.
- 3) Nishiuchi Y, Maekura R, Kitada S, et al.: The recovery of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) from the residential bathrooms of patients with pulmonary MAC. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 347-351.
- 4) Feazel LM, Baumgartner LK, Peterson KL, et al.: Opportunistic pathogens enriched in showerhead biofilms. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106: 16393-16399.
- 5) Reznikov M, Dawson DJ: Mycobacteria of the *intracellulare-scrofulaceum* group in soils from the Adelaide area. *Pathology.* 1980; 12: 525-528.
- 6) Reed C, von Reyn CF, Chamblee S, et al.: Environmental risk factors for infection with *Mycobacterium avium* complex. *Am J Epidemiol.* 2006; 164: 32-40.
- 7) De Groot MA, Pace NR, Fulton K, et al.: Relationships between *Mycobacterium* isolates from patients with pulmonary mycobacterial infection and potting soils. *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72: 7602-7606.
- 8) Maekawa K, Ito Y, Hirai T, et al.: Environmental risk factors for pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. *Chest.* 2011; 140: 723-729.
- 9) Fujita K, Ito Y, Hirai T, et al.: Genetic relatedness of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex isolates from patients with pulmonary MAC disease and their residential soils. *Clin Microbiol Infect.* 2012 [Epub ahead of print].
- 10) Dirac MA, Horan KL, Doody DR, et al.: Environment or host?: A case-control study of risk factors for *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 [Epub ahead of print].

4. MAC血清診断キットの実臨床データ解析

国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科 林 悠太

国立病院機構東名古屋病院臨床研究部 中川 拓, 小川 賢二

はじめに

本邦の肺非結核性抗酸菌症（肺NTM症）の約8割を占める肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症は年々増加傾向にあり、呼吸器内科領域において大きな関心事である。わが国で開発されたMAC血清診断キット（キャピリア®MAC抗体ELISA）が2011年8月に保険収載され日常臨床で用いることが可能となった。これは、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、少量の血清があれば検査可能である。日本国内で行われた多施設共同研究によると、現在排菌している患者群で抗体価のcut off値を0.7 U/mLにすると、肺MAC症診断の感度84%、特異度100%であり、その有用性が報告されている¹⁾。また、血清抗体価は肺MAC症の病型によって異なり、fibrocavitary diseaseより nodular bronchiectatic diseaseで陽性率が高く、また病変の拡がりとも相関を認めたとしている¹⁾。また、化学療法が奏効した群では、治療前後で抗体価が低下し、1例ではあるが外科的治療により術後速やかに抗体価の減少がみられたという報告もある²⁾。しかし、現時点（2012年5月）において大手検査会社でまだ導入されていないため、限られた施設でのみ検査が行われているのが実情である。そのため、保

険収載後の実臨床データに乏しく、本検査の臨床的意義、またどのような症例に有用であるかなどの詳細は不明であり、本稿では当院におけるMAC血清診断キットの臨床データ解析結果および有用性・課題について述べる。

対象と方法

2011年10月から2012年2月までにMAC抗体価測定を行った当院通院中の肺MAC症確定診断例136例、肺MAC症疑診例27例、非MAC-肺NTM症10例、活動性肺結核症33例、計206症例を対象としてMAC特異的血清診断法（キャピリア®MAC抗体ELISA、以下MAC抗体）を用いて、抗体価を測定した。肺MAC症患者136例の臨床情報とMAC抗体価との関連を後ろ向きに解析した。肺MAC症確定診断例は日本結核病学会の診断基準を満たす症例とした³⁾。画像および臨床所見より肺MAC症が疑われるが、菌証明が得られていない症例および喀痰からのMAC菌検出が1回のみを肺MAC症疑診例とした。非MAC-肺NTM症の内訳は、*M. abscessus* 5例、*M. goodii* 2例、*M. fortuitum*, *M. scrofulaceum*, *M. terrae* が各々1例であった。臨床データはMAC抗体測定時の年齢、BMI、罹病期間、細菌学的検査、画像検査、血液生化学検査、および性別、基礎疾患、ステロイド剤・免疫抑

制剤使用の有無を評価した。MAC抗体価はcut off値0.7 U/mL以上を陽性とした。

結 果

MAC抗体測定による肺MAC症診断の感度は71.3% (97/136例)、特異度は92.9% (65/70例)であった。肺MAC症で排菌持続陽性例のみで評価すると、診断感度は84.7% (50/59例)であった。肺MAC症確定例以外で陽性となった症例は24例中5例で、肺MAC症疑診例4例(うち2例は1回のみ*M. avium*検出歴あり)および*M. abscessus*持続排菌患者1例であった。活動性肺結核症患者で陽性例はみられなかった (Fig. 1)。

肺MAC症確定例の平均年齢は67.7±10.5歳、男性35例、平均BMIは19.2±2.4、呼吸器基礎疾患を有する症例は48例、免疫低下を起こす基礎疾患を有する症例は29例、平均罹病期間5.0±4.3年であった。菌種は*M. avium* 108例、*M. intracellulare* 26例、*M. avium*と*M. intracellulare*の混合

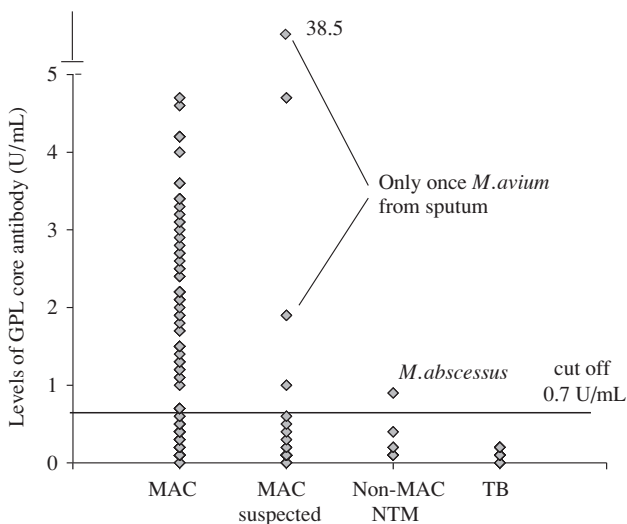


Fig. 1 The levels of GPL core antibody
MAC: *M. avium* complex TB: tuberculosis
NTM: nontuberculous mycobacteriosis

感染2例であった。肺MAC症病型は線維空洞型 (FC型) 25例、小結節・気管支拡張型 (NBE型) 111例であった。抗菌化学療法歴のある症例が115例、肺病変の拡がりを日本結核病学会病型分類 (学会分類) で数値化 (0~3) した平均値は1.52±0.63であった。MAC抗体陽性群と陰性群に分け比較したところ、年齢、性別、BMI、呼吸器基礎疾患の有無、免疫低下基礎疾患の有無、菌種の違い、肺MAC症病型の違い、抗菌化学療法歴の有無は両群間で差がなかった。有意差がみられたものは、MAC抗体陽性例は陰性例より平均罹病期間がそれぞれ5.3年、4.2年と陽性例のほうが長く、学会分類でみた病変の拡がりが広範であった (Table)。

病変の拡がりに応じてMAC抗体価を比較すると、拡がり2 (7.7 U/mL) は拡がり1 (3.5 U/mL) より抗体価が高かった。拡がり3は症例数が少ないため他群と比較して有意差はつかないが、高い傾向であった。また、肺MAC症の病型によるMAC抗体価の違いを比較したところFC型、NBE型それぞれ6.0 U/mL、5.4 U/mLであり差はみられなかった。

血沈1時間値、血清CRP値、白血球数、血清アルブミン値とMAC抗体価の間に臨床的に有意な相関はみられなかった。

MAC抗体の経時的変化をみることのできた症例のうち、臨床的に悪化傾向にある症例 (排菌が持続しており、画像の改善を認めない群) を悪化群8例、悪化傾向のない症例 (排菌が陰性化し画像の悪化を認めない群) を非悪化群14例として、両群を比較検討したところ、抗体価の測定間隔が悪化群118日、非悪化群116日で、両群ともに抗体価は上昇傾向であった (悪化群7.2→13.3 U/mL、非悪化群5.9→8.0 U/mL)。手術前後でMAC抗体価を測定できた5症例のMAC抗体価は前後で3.7 U/mLから2.6 U/mLに低下した (有意差なし)。手術前後で5例中4例は抗体価が減少し、1例は抗体価がcut off値以下まで低下した (Fig. 2)。

Table Patient characteristics

	Level of GPL core antibody < 0.7 U/mL	Level of GPL core antibody ≥ 0.7 U/mL	P value
Number	39	97	
Age mean, yr ± SD	66.7 ± 9.7	68.3 ± 10.8	0.43
Sex (M/F)	9/30	26/71	0.65
Body mass index (BMI)	19.6 ± 2.1	19.1 ± 2.5	0.23
Underlying respiratory disease (Yes/No)	17/22	31/66	0.20
Underlying immune system disorders (Yes/No)	8/31	21/76	0.88
Strain (<i>avium/intracellulare</i>)	32/7	76/19	0.79
Duration of MAC disease mean, yr ± SD	4.2 ± 3.7	5.3 ± 4.5	0.048
Disease pattern (FC/NBE)	5/34	20/77	0.29
Chemotherapy history (Yes/No)	33/6	82/15	0.99
Extent of lesion in X-ray (0-3, mean, ± SD)	1.23 ± 0.54	1.55 ± 0.72	0.005

FC: fibrocavitary NBE: nodular-bronchiectatic

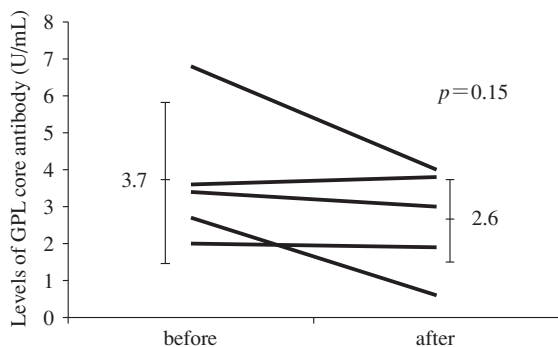


Fig. 2 Comparison of serum antibody levels before and after surgical therapy

考 察

本研究開始時点では大手検査会社で検査実施されていなかったため、院内で検査導入することとした。当院においてもMAC血清診断キットを用いた検査精度が確保されていることを確認したうえで当院通院中の患者においてMAC抗体価測定を行い、臨床データとの関連を調べた。肺MAC症診断の特異度は92.9%と従来の報告と同等で診断法として優れていると考えられた。しかし、今回の検討でもみられたように、迅速発育菌感染でMAC抗体が陽性となる症例もあるため、肺MAC症と診断するには感染症診断の原則に基づき最低でも1回は菌を証明する必要がある。以上を踏まえて、現在の肺MAC症の診断基準は、喀痰検体においては「2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性」となっているが、本キットの高い特異度より、「2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性、もしくは1回以上の喀痰検体での培養陽性およびMAC血清抗体陽性」（すなわち血清抗体陽性は喀痰検体の培養陽性1回に相当する）と診断基準に組み入れることを提案したい。

今回の検討では肺MAC症診断の感度は71.3%と低かったが、従来の報告と同様に排菌陽性例に限って評価をすると、診断感度は84.8%と同等であった。今回の対象症例は、実際に肺MAC症と診断され通院治療を行っている症例を無作為に抽出したため、治療により現在は排菌がおさまっている治療患者、準治療患者も含まれていた。そのなかで排菌陰性例において抗体価の陽性率が低く、排菌陽性例で抗体価の陽性率が高かったことから、抗体価が疾患活動性を反映している可能性があると考えられた。また、MAC抗体価が陽性の症例のほうが学会分類による病変の拡がり広範であり、さらに病変の拡がり広範であるほどMAC抗体価が高かったことも、抗体価が疾患活動性を反映していることを支持するものと考えられた。従来の報告では、NBE型のほうがFC型よ

りMAC抗体価が高いとされていたが、今回のわれわれの検討ではFC型とNBE型のMAC抗体価に有意差がみられなかった。このことはFC型のほうが治療に反応せず排菌陽性例が多く、逆にNBE型のほうが治療に反応して排菌陰性化している症例が多かったことに起因するのかもしれない。

肺MAC症の疾患活動性を評価する指標として有用な血液検査はないので参考にとどまるが、血沈、白血球数、CRP値、アルブミン値などの各種血液検査パラメーターとMAC抗体価との間に臨床的に有意な相関はみられなかった。

臨床的に悪化傾向にある患者群と改善傾向にある患者群を比較したところ、平均3カ月の短期間においてMAC抗体価の推移は、両群共に抗体価は上昇傾向で有意差はみられなかった。以上より、MAC抗体価は短期間では疾患活動性を反映しないと考えられた。しかし、手術前後でMAC抗体価を測定した5症例では1例を除いて、いずれも抗体価は低下しており、症例数が少ないため有意差はついていないが、症例によっては疾患活動性を反映すると考えられた。日米のガイドラインで薬剤投与期間は菌陰性化後約1年が目安とされているが、気管支鏡診断例や手術後で痰の咯出困難である場合、排菌の陰性化が評価できない症例も多々経験する。疾患活動性の指標が画像、自覚症状、細菌学的検査しかない現状で、有用な血液マーカーとなりうるか引き続き検討予定である。

ま と め

肺MAC症の診断において、MAC抗体測定は有用で診断基準に組み入れることも可能と考えられるが、持続排菌している活動性肺MAC症においても偽陰性症例があるので注意が必要である。疾患活動性の評価ツールとしての有用性も期待されるが、長期にわたる評価をした前向き研究など更なる知見の集積が必要であり、現時点では参考にとどめるべきと思われる。また、MAC抗体が陽性で菌を検出することのできていない症例への対応、生物学的製剤使用時のスクリーニング検査としてのMAC抗体測定の有用性評価などが今後の検討課題として挙げられる。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.

3) 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—2008年. 結核. 2008; 83: 525-526.

5. MAC症治療の実際—アミノ配糖体, ニューキノロンを含む

川崎医科大学呼吸器内科 小橋 吉博, 岡 三喜男

1. アミノ配糖体を含む治療の現状

〔はじめに〕

2007年にアメリカ胸部疾患学会(ATS)がMAC感染症に対する治療のガイドラインを提唱したが, その中で治療の基本はクラリスロマイシン(CAM), リファンピシン(RFP), エタンプトール(EB)の3剤による多剤併用療法とし, アミノ配糖体は空洞を有する初回治療例, 進行例もしくは既治療例に併用すると述べている¹⁾。一方, 日本結核病学会は2012年にMAC感染症に対する化学療法の改訂版を発表したが, この中でアミノ配糖体は必要に応じて併用すると述べているのみであり, ニューキノロン薬に関してはエビデンスもないので推奨できないと述べている²⁾。私共は, 1998年以降アミノ配糖体を含む多剤併用療法をMAC感染症の治療には原則として行っており, ストレプトマイシン(SM)を含む治療と含まない治療の比較では, 含む治療のほうが良好な成績が得られることを報告してきた³⁾。今回の検討では, 2008年以降CAM 800 mg/日投与が可能になったため, 最近のCAM 800 mg/日を含むRFP, EB, SM(2~3カ月間)との多剤併用療法による成績を2007年以前の治療成績と比較して検討した。また, 2008年以降, 他施設におけるMAC感染症に対する治療成績がアミノ配糖体を含むレジメンと含まないレジメンで異なるかについても検討し

た。

〔対象と方法〕

対象は2008年以降, 当院および関連施設においてMAC感染症の診断基準⁴⁾を満たし, CAM 800 mg/日を含む多剤併用療法を施行できた60例(後期)と1998年から2007年にかけてCAM 400 mg/日もしくはCAM 600 mg/日を含む多剤併用療法を施行できた206例(前期)とした。これらの症例に対して, 治療成績を菌陰性化率(投与開始4, 5, 6カ月後の3回がすべて菌陰性化もしくは喀痰喀出不可), 再排菌率(菌陰性化後に再排菌), 臨床的改善度(自覚症状and/or画像所見で改善)で評価した。また, 他施設において非結核性抗酸菌症の診断基準⁴⁾を満たし, CAMを含むガイドラインに沿った治療が施行できたMAC感染症の症例はアンケート形式で98例を回収することができ, これらの症例に関しても同様な評価を行った。

〔結果〕

背景因子に関しては両期間ともに平均年齢, 性別, 基礎疾患の内訳, 細菌学的所見などに有意差はみられなかった。臨床病型は小結節・気管支拡張型が前期65%に比して, 後期73%と有意差はないものの増加していたが病変の拡がりには有意差はみられなかった。治療成績に関しては, 前期でCAM投与量400 mg/日が70例に行われ, 菌陰性化率は43%。再排菌率は44%, 臨床的改善度は27%と不良であったのに対して, CAM投与量600 mg/日は

Table 1 Clinical effect between 1998-2007 (Former period) and 2008-2010 (Latter period)

Clinical effect	Former period (206 cases)		Latter period (60 cases)	Total (266 cases)
	CAM 400 mg/day (70 cases)	CAM 600 mg/day (136 cases)	CAM 800 mg/day	
Improved	73 (35%)		31 (52%)	104 (39%)
	19 (27%)	54 (40%)		
Unchanged	75 (36%)		19 (32%)	94 (35%)
	27 (39%)	48 (35%)		
Worsened	58 (28%)		10 (17%)	68 (26%)
	24 (34%)	34 (25%)		

$p < 0.05$

136例に行われ、菌陰性化率は69%、再排菌率は33%、臨床的改善度は40%にまで上昇していた。一方、後期になると菌陰性化率は84%、再排菌率30%、臨床的改善度は52%と菌陰性化率が有意に上昇していたものの、臨床的に改善する症例は半数にとどまっていた (Table 1)。

次に、両期間における菌種別の評価では、*M. avium*が前期112例、後期34例、*M. intracellulare*が前期94例、後期26例で分離同定されていたが、両期間ともに菌種間で治療効果に差はみられなかった。両期間における臨床病型別の評価では、小結節・気管支拡張型が前期128例、後期44例、線維空洞型が前期68例、後期13例にみられていたが、菌陰性化率と臨床的改善度が両期間ともに小結節・気管支拡張型が線維空洞型に比して有意差をもって治療成績は良好であった。また、両期間における病変の拡がり別の評価では、病変の拡がりが結核病学会分類の1の症例 (前期78例、後期24例)、2の症例 (前期107例、後期30例)、3の症例 (前期21例、後期6例)に分けられたが、1の症例は3の症例に比して菌陰性化率、臨床的改善度ともに有意差をもって良好であった。

副作用および臨床検査値異常に関しては、前期では25%にみられ、肝機能障害が13例と最も多く、次いで白血球and/or血小板減少が6例、発疹4例、消化器症状4例の順に多くみられていた。一方、後期では37%にみられ消化器症状が6例と最も多く、次いで白血球and/or血小板減少が4例、肝機能障害が4例の順に多くみられていた。

次に、アミノ配糖体を含む治療と含まない治療での治療成績を比較する目的で中国四国地区の複数の参加施設

に依頼してアンケート形式で回答してもらい検討した。その結果、アミノ配糖体併用群が38例に対して、非併用群は60例であった。その背景因子をTable 2にまとめて示した。臨床病型で線維空洞型の症例がアミノ配糖体併用群で多かったこともあり、非併用群で有意に女性が多くみられていた。使用したアミノ配糖体はカナマイシン (KM) が多くみられていた。治療終了後の菌陰性化率は併用群が84% (32/38) に対して、非併用群は83% (50/60) と有意差はなかったがいずれも高率であった。臨床症状の改善は併用群が61% (23/38) に対して、非併用群は62% (37/60)、陰影の改善は併用群が58% (22/38) に対して、非併用群は60% (36/60) といずれも両群間で有意差はみられなかったが、私共の関連施設における治療成績に比して良好であった。

2. ニューキノロン薬を含む治療の現状

ニューキノロン薬は長期間投与した場合、一般細菌に対する耐性化という問題もあり、私共は原則としてCAMを含む多剤併用療法に無効もしくは悪化する症例に限定してレボフロキサシン (LVFX) などを使用しているのが現状である。過去にJenkinsら⁵⁾がシプロフロキサシン (CPFX) をRFP、EBと併用して、CAM、RFP、EBとの併用療法と比較した試験や、Fujitaら⁶⁾によりガチフロキサシン (GFLX) をRFP、EBと併用して、CAM、RFP、EBとの併用療法と比較した試験が報告されている。いずれも両群間で除菌率や症状の改善、画像の改善などに有意差は認めておらず、ニューキノロン薬でのMAC感染症に対する治療の有用性を唱えた文献は報告されていない。

Table 2 Clinical characteristics of pulmonary MAC disease in other hospitals

	RFP+EB+CAM+Aminoglycoside (38 cases)	RFP+EB+CAM (60 cases)	p-value
Age(Mean±S.D.)	64.8±10.8	65.0±11.0	N.S.
Sex (Male: Female)	15:23	13:47	p<0.05
Smoking history (+)	15 (39%)	14 (23%)	N.S.
Underlying disease (+)	19 (50%)	33 (55%)	N.S.
Respiratory disease	10 (26%)	13 (22%)	N.S.
Non-respiratory disease	9 (24%)	20 (33%)	N.S.
Clinical type			
NBE type	22 (58%)	45 (75%)	N.S.
FC type	16 (42%)	14 (23%)	N.S.
SN type	0	1 (2%)	N.S.
Radiological findings			
1 (< 1/3 of unilateral lung)	15 (39%)	24 (40%)	N.S.
2 (< unilateral lung)	19 (50%)	34 (57%)	N.S.
3 (> unilateral lung)	4 (11%)	2 (3%)	N.S.
Aminoglycoside antibiotics			
Streptomycin	13 (34%)		
Kanamycin	24 (63%)		
Amikacin	1 (3%)		

N.S.: Not significant, NBE: Nodular-bronchiectatic, FC: Fibrocavitary, SN: Solitary-nodular

考 察

2008年以降、MAC感染症に対してCAM 800 mg/日が使用可能になり、アミノ配糖体も含む多剤併用療法により、菌陰性化率は特に小結節・気管支拡張型を中心に80%以上にまで上昇していたが、臨床的な改善度は半数を超えたところが現状である。他施設の結果からみると、一般的にはATSが提唱したガイドラインに準じて、小結節・気管支拡張型にはアミノ配糖体を含まない治療、線維空洞型にはアミノ配糖体を含む治療が選択されている傾向がみられた。治療成績は両群間で有意な差はみられておらず、少なくとも抗菌薬の移行性が悪く、治療の有用性が見込めない線維空洞型もしくは再治療例に関してはアミノ配糖体を含む治療を施行すべきであると思われる。私共のこれまでの経験からアミノ配糖体（SMもしくはKM）を2～3カ月間使用する程度なら大きな副作用はほとんどないことから、安全性においても問題はないと思われる。他に、CAMを含む多剤併用療法をいつ開始し、いつ終了するかという問題に関しても現時点ではエビデンスはなく、私共は原則として80歳未満で自覚症状が出現もしくは陰影が増悪した時点をもとにして、患者本人とも相談したうえで開始している。治療を終了する時期は英国のガイドラインを除いては菌陰性化後1年間でいいとしている。しかし、過去に私共が報告している⁷⁾ように治療終了後1年以内に再排菌する症例も多数あることから副作用さえ出現しなければ可能なかぎり長期間施行するのも一つと思われる。

最後にご協力いただきました先生方に深謝いたします。国立病院機構東広島医療センター：重藤えり子先生、国立病院機構愛媛病院：阿部聖裕先生、市木 拓先生、

国立病院機構松江医療センター：矢野修一先生、愛媛県立中央病院：森高智典先生、国立病院機構高知病院：大串文隆先生、三豊総合病院：山地康文先生、福岡大学呼吸器内科：藤田昌樹先生、東北大学呼吸器内科：菊池利明先生、倉敷第一病院呼吸器センター：松島敏春先生

文 献

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliot BA, et al. On behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee: an official ATS/IDSA statement. Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 367-416.
- 2) 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—2012年改訂. *結核.* 2012; 87: 83-86.
- 3) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M: A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med.* 2007; 101: 130-138.
- 4) 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—2008年. *結核.* 2008; 83: 525-526.
- 5) Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, et al.: Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung disease and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. *Thorax.* 2008; 63: 627-634.
- 6) Fujita M, Kajiki A, Tao Y, et al.: The clinical efficacy and safety of a fluoroquinolone-containing regimen for pulmonary MAC disease. *J Infect Chemother.* 2012; 18: 53-58.
- 7) 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.

STRATEGIES FOR *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX INFECTION CONTROL IN JAPAN: HOW DO THEY IMPROVE THE PRESENT SITUATION?

Chairpersons: ¹Kenji OGAWA and ²Chiaki SANO

Abstract *Mycobacterium avium* complex (MAC) were the most frequently isolated (about 80%) and most common cause of lung nontuberculosis. Its rate of infection is globally increasing, especially in Japan. In this situation, it is urgently needed to provide scientific evidences and develop therapeutic interventions in MAC infections. Recently, more and more patients are elderly women with no history of smoking, and they have reticulonodular infiltrates and patchy bilateral bronchiectasis. However the prognostic and intractable factors of MAC infections are poorly known. In this symposium, we address five novel strategies for MAC infection, concerning the more accurate incidence and prevalence rates compared with other countries, host defense associated with Th1/Th17 balance, route of MAC infection related soil exposure, MAC IgA antibody as a diagnosis maker, and improved chemotherapy including aminoglycoside or new quinolone. Appropriate clinical intervention may help to reduce the prolongation of MAC infection or enhance the activity of chemotherapy for the improved control of MAC. Below are the abstracts for each of the five speakers.

1. Review of current epidemiological study of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Japan and the rest of the world: Kozo MORIMOTO (Respiratory Center, Fukujiji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association)

The studies on pulmonary nontuberculous mycobacterial (NTM) disease prevalence were started in early 1970s in Japan by the Mycobacteriosis Research Group of National Chest Hospitals. They were followed by a questionnaire survey in 1990s, by the National Tuberculosis and NTM Survey in late 1990s, and recently by the questionnaire surveys conducted by the NTM Disease Research Committee. The latest data in Japan (from 2007) indicated a morbidity rate of 5.7 per 100,000 population. Deaths from NTM disease were reported for the first time in 1970 and showed a marked, steady increase until 2007, with 912 deaths in that year. We estimated NTM prevalence in our country in 2005 to be 33–65/100,000 using death number and the 1–2% fatality rate obtained from in our hospital. Epidemiologic study conducted by some regions, states and countries estimated the incidence or prevalence of NTM by unique methods in each. Although the microbiologic criteria of diagnosis is attractive to get information of prevalence, we think the most reliable method is to use the health insurance claims that should be done in future in Japan.

2. The elucidation of the pathogenesis of pulmonary MAC disease by using gene modified mice: Masashi MATSU-

YAMA, Yukio ISHII, Nobuyuki HIZAWA (Division of Respiratory Medicine, Institute of Clinical Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba), Kenji OGAWA (Department of Clinical Research, National Hospital Organization Higashi Nagoya National Hospital)

Th1 immune responses are associated with protective immunity to intracellular pathogens. T-bet is the master regulator for Th1 cell differentiation. We therefore investigated the role of T-bet in the host defense against pulmonary MAC infection using T-bet knockout (*T-bet*^{-/-}) mice and T-bet overexpressing (*T-bet*^{tg/tg}) mice. Pulmonary MAC infection was induced by intratracheal instillation with 1×10^7 CFU of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*. The degrees of pulmonary inflammation and the number of organisms were much enhanced in *T-bet*^{-/-} mice than in wild-type mice and *T-bet*^{tg/tg} mice after MAC infection. A significant decrease in Th1 cytokines and increase in Th17 cytokines were observed in the lungs of *T-bet*^{-/-} mice, compared with wild-type mice and *T-bet*^{tg/tg} mice. Interestingly, however, the level of Th2 cytokines was not different among mice genotypes in response to MAC. These findings indicate that T-bet plays a central role in controlling MAC disease progression, through the regulation of both Th1 and Th17, but not Th2 responses.

3. Route of infection in *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease: Yutaka ITO (Department of Respiratory Medicine, Department of Infection Control and Prevention, Kyoto University)

Environmental exposure is considered to be the primary route for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) infection. MAC is isolated from drinking water distribution systems, bathroom and showerheads and the genetic relatedness of clinical isolates from MAC patients with water isolates have been reported. We reported that patients with pulmonary MAC disease had significantly more soil exposure (>2 per week) than noninfected control patients after adjustments for the potential confounding diseases and conditions in pulmonary MAC disease. Moreover, we found six pairs of clinical isolates and corresponding soil isolates with identical variable numbers of tandem repeats profiles among patients with high soil exposure, suggesting that residential soils are a likely source of pulmonary MAC infection.

4. Clinical data analysis of *Mycobacterium avium* complex serodiagnosis kit: Yuta HAYASHI (Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Higashi Nagoya

National Hospital), Taku NAKAGAWA, Kenji OGAWA (Department of Clinical Research, National Hospital Organization Higashi Nagoya National Hospital)

Mycobacterium avium complex (MAC) serodiagnosis kit was covered by health insurance in August 2011 in Japan, but experience with this kit in daily clinical practice is still scarce. We analyzed the clinical data of MAC serum diagnostic kit in our hospital. Considering the high diagnostic performance of this kit (specificity 92.9%), that can also be incorporated into the diagnostic criteria. However it should be noted that there can be false-negative even in patients with active pulmonary MAC. Although this test is also expected usefulness as a marker of disease activity, at the present time should be kept for reference.

5. Clinical effect of combined chemotherapy containing aminoglycoside or new quinolone antibiotics for *Mycobacterium avium* complex disease: Yoshihiro KOBASHI, Mikio OKA (Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School)

Because it was possible to administrate CAM 800 mg/day for the treatment of *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease after 2008, we compared the clinical effect of combined chemotherapy (RFP, EB, CAM 800 mg/day) contain-

ing aminoglycoside (SM) and combined chemotherapy (RFP, EB, CAM 400 mg/day or 600 mg/day) containing SM before 2007. Subsequently, the latter treatment was significantly better in the sputum conversion rate and clinical improvement such as clinical symptoms or radiological findings than the former treatment. Concerning the side effects or abnormal laboratory findings, although gastrointestinal symptoms were frequently appeared in the latter period, there was no significant difference between both periods.

Key words: Nontuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium avium* complex, Epidemiological survey, Pathogenesis, Diagnosis, Chemotherapy

¹Department of Clinical Research, National Hospital Organization Higashi Nagoya National Hospital, ²Department of Microbiology and Immunology, Shimane University School of Medicine

Correspondence to: Chiaki Sano, Department of Microbiology and Immunology, Shimane University School of Medicine, 89-1, Enya-cho, Izumo-shi, Shimane 693-8501 Japan. (E-mail: sanochi@med.shimane-u.ac.jp)