

非結核性抗酸菌症の治療—その課題克服に向けて

菊地 利明

キーワード：VNTR，樹形図分析，主成分分析，ロジスティック回帰分析

非結核性抗酸菌症は、抗酸菌から結核菌とらい菌を除いた非結核性抗酸菌による感染症で、その多くが *Mycobacterium avium* と *M. intracellulare* (いわゆる MAC) による肺 MAC 症である。肺 MAC 症の薬物治療については、日米の診療ガイドラインが整備されたことと、そのガイドラインで推奨されているクラリスロマイシン、リファンピシン、エタンプトールが本邦の保険診療下で使えるようになったことから、非専門医でも比較的容易に行えるようになってきた (Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 367-416/結核. 2012; 87: 83-86)。しかし、肺 MAC 症の病態は症例ごとに異なり、薬物治療についていくつかの臨床的課題が残されている (Respir Med. 2014; 108: 417-25)。すなわち、肺 MAC 症には、「無治療でも目立った進行が見られない」という症例がある一方で、「1年以上の薬物治療を行っても、臨床症状は改善せず、喀痰中の菌も陰性化しない」という症例が混在している。そのため多くの臨床医は、肺 MAC 症と診断のついた患者を前にして、経済的コストと副作用リスクを伴い年に及ぶ薬物治療を開始すべきか否かに悩まされている。

このような状況を踏まえ、われわれは「肺 MAC 症における薬物治療への反応性は、その起因菌に依存しているのではないか」という仮説を立て、この仮説を川崎医科大学の小橋吉博先生との共同臨床研究で検証した (Clin Microbiol Infect. 2014; 20: 256-62)。解析に用いた症例は、クラリスロマイシンを含む多剤併用療法を受けた肺 *M. avium* 症の全 59 例で、治療経過から、30 例を治療反応群、29 例を治療抵抗群と判断した。これらの症例の起因菌をタイピングするために、VNTR (Variable Numbers of Tandem Repeats, 反復配列多型) 法を行った。具体的には、*M. avium* のゲノム上に散在するミニサテライト領域から

16カ所を取り上げ、それぞれのミニサテライト領域において、反復配列の反復回数を菌株ごとに調べた。この VNTR データを樹形図分析と主成分分析したところ、いずれの解析方法でも *M. avium* 菌株は 3 つのクラスターに分類された。そして、分類された菌株のクラスター分布と、菌株が由来する症例の治療反応性との関連を検討したところ、樹形図分析では菌のクラスター分布と治療反応性との間に有意な関連が認められなかったもの ($P = 0.06$)、主成分分析では有意な関連が認められた ($P < 0.05$)。

そこで、VNTR 法に用いた 16カ所にミニサテライト領域のうち、どの領域が治療反応性と関連しているのかを、ロジスティック回帰分析で調べた。多変量解析を行い、16カ所のミニサテライト領域から変数増減法で変数選択したところ、MATR2 (3,836 Kbp), MATR3 (4,792 Kbp), MATR8 (2,424 Kbp), および MATR16 (384 Kbp) と 4カ所のミニサテライト領域が選択された (それぞれのミニサテライト領域のゲノム位置は、*M. avium* 104株について公開されているゲノムデータ [NCBI 参照番号 NC_008595.1・全長 5,475 Kbp] を基に表記した)。さらに、これら 4カ所のミニサテライト領域の VNTR データのみを用いて、東北大学病院の患者コホート (反応群 15 例, 抵抗群 13 例) で治療反応性予測モデルを構築してみたところ、この予測モデルで川崎医科大学附属病院の患者コホート (反応群 15 例, 抵抗群 16 例) の治療反応性を有意に予測することができた ($P < 0.05$)。すなわち、これら 4カ所のミニサテライト領域付近に位置する菌遺伝子の産物が、肺 *M. avium* 症の治療反応性に影響を及ぼしていることが考えられた。

以上の結果から、肺 *M. avium* 症の薬物治療に対する治

療反応性は、その起因菌の形質にある程度左右されており、菌ゲノムの遺伝子多型から予測可能であることが示唆された。ただし、今回の研究は少数例を用いたレトロスペクティブ解析である。また、VNTRデータと薬剤感受性との間には関連性が既に報告されている (Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 31: 445–54)。今回のわれわれの知見を臨床応用につなげていくためにはさらなる検討

が必要と考え、現在その準備を進めている。

なお本稿は、2014年5月に岐阜市で行われた第89回日本結核病学会総会での教育講演の内容をまとめたものである。

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