

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Predictors of radiological aggravations of pulmonary MAC disease
別タイトル	肺MAC症における放射線学的悪化の予測因子
作成者（著者）	小高, 倫生
公開者	東邦大学
発行日	2020.12.24
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：舘田一博 / タイトル：Predictors of radiological aggravations of pulmonary MAC disease / 著者：Norio Kodaka, Chihiro Nakano, Takeshi Oshio, Kayo Watanabe, Kumiko Niitsuma, Chisato Imaizumi, Hiroto Matsuse / 掲載誌：PLoS One / 巻号・発行年等：15(8): e0237071, 2020
報告番号	32661乙第2936号
学位記番号	乙第2778号
学位授与年月日	2020.12.24
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD10785963">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD10785963</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

小高倫生より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2778 号

学位申請者 : 小 高 倫 生

学位論文 : Predictors of radiological aggravations of pulmonary MAC disease

(肺 MAC 症における放射線学的悪化の予測因子)

著 者 : Norio Kodaka, Chihiro Nakano, Takeshi Oshio, Kayo Watanabe, Kumiko Niitsuma, Chisato Imaizumi, Hiroto Matsuse

公表誌 : PLoS One 15(8): e0237071, 2020

論文内容の要旨 :

【背景・目的】

肺 MAC 症は近年増加傾向であり、本邦でも罹患率は肺結核を超えている。肺 MAC 症は緩徐進行性であるのが一般的であり、無治療でもほとんど変化を認めない症例も多数認める。しかしながら一部の患者は早急に悪化し、さらに死亡する患者も認める。したがって、肺 MAC 症の悪化の予測因子を同定することは重要であると考えられる。現時点では、肺 MAC 症を悪化させると考えられているものには、画像上の空洞病変の存在、喀痰での抗酸菌塗抹が陽性、および画像上の陰影の進行がある。しかし無治療のみのデータで肺 MAC 症を悪化させる要因について検討した報告はほとんどない。したがって、本研究の目的は、無治療患者のデータのみを使用して、肺 MAC 症の有意な悪化予測因子を明らかにすることである。

【対象・方法】

2011 年 4 月から 2018 年 12 月までに東邦大学医療センター大橋病院呼吸器内科を 568 例の非結核性抗酸菌症 (NTM) 疑いの患者が受診した。その中で 295 例がアメリカ胸部学会/感染症学会の 2007 年のガイドラインに従い NTM と診断された。過去に診断された NTM 患者と MAC 症以外と診断された NTM 患者を除外し、238 例が今回の研究にエンロールされた。症例の年齢、結核既往、採血検査、画像検査を含む臨床的特徴を後方視的に検討評価した。悪化因子の検討の際に、治療のバイアスを除くために、治療が施行されたものを除外し、最終的に未治療の 167 例について、診断時と 1 年後の画像推移に関して比較検討した。画像評価に関しては、線維空洞型 (FC 型) と気管支拡張型 (NB 型) に分類し、加えて、診断時に両肺を CT にて各肺葉で 6 分割し、空洞や小結

節等の異常陰影があるかないかで最高6点の簡易的な点数評価をした。診断1年後の画像評価は悪化、不変、改善と分類評価した。

#### 【結果】

238例の肺MAC症の患者背景は年齢の中央値は76歳であり、*M. avium*が79.4%、*M. intracellulare*が15.1%、両者の混合感染が5.5%であった。女性が68.1%、NB型が80.6%、非喫煙者が64.7%であった。BMIの中央値は19.0 kg/m<sup>2</sup>であり、やせている症例が多く、62例(26%)が観察期間中にMAC治療が開始された。無治療の肺MAC症の単変量解析の結果は、MAC症以外の他の肺疾患がないこと、画像上病変の広がり大きいもの、喀痰塗抹が陽性であるものが、1年後の画像悪化に有意に関連していた。多変量解析はその有意差を認めた3者で施行したが、画像の広がり他他の肺疾患がないことが有意な結果となった。また画像に関して、ROC曲線分析を行い、悪化リスクは、3肺葉以上で有意であった。

#### 【考察・結語】

今回の目的は、無治療の肺MAC症を対象にすることにより、自然悪化因子を同定することであった。これまでは、肺MAC症の悪化の定義は、治療の開始を必要とするもの、もしくは放射線画像の悪化のどちらかを引用されていたが、本研究では、肺MAC症の悪化は放射線画像の悪化と定義した。結果的に、他の肺疾患がないことと広範な放射線所見の存在が、肺MAC症の悪化と有意に関連していた。今回の検討は、初期診断時の放射線所見が広範囲であるほど、その後の肺MAC症の悪化の可能性が高くなることを示しており、これは以前の研究の結果と一致している。他の肺疾患の有無を、肺MAC疾患の悪化因子として調査した研究はなく、未治療の肺MAC症における他の肺疾患の欠如が、肺MAC疾患の悪化要因であることを示した。他の肺疾患を有する患者は、他の肺疾患を有さない患者よりも頻繁に放射線検査を受けることが予想されるため、肺MAC症の初期段階で診断できる機会が増える可能性がある。しかし、ある種の肺疾患自体、およびその治療の一部が、肺MAC疾患の進行を抑制する要因である可能性も否定できない。これらは私たちの将来の研究目標となる。今回の分析では、広範な放射線所見が悪化要因であり、ROC曲線分析による追加の分析を使用し、単純なスケール評価が行われた。過去の報告は、肺MAC疾患における放射線学的採点方法を報告しているが、それらは複雑で多くの努力を必要とする。過去の報告と比較して、本研究の採点システムにはいくつかの制限とメリットがある。肺の容量や陰影の種類に関係なく、異常な病変の数を数えるだけであるが、実際の臨床診療で容易に実施できる。無治療の肺MAC症の1年間の悪化因子は、本研究の採点システムで3肺葉以上の画像の広がりをみとめるものと他の肺疾患がないことであり、早期の診断が重要であることが示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2778 号	氏 名	小 高 倫 生
学位審査担当者	主 査	館 田 一 博
	副 査	岸 一 馬
	副 査	五 味 達 哉
	副 査	石 井 良 和
	副 査	伊 豫 田 明

学位論文の審査結果の要旨 :

肺非結核性抗酸菌症（肺 MAC 症）の増加は世界的な問題となっている。特に本症では、無治療でも進行が遅い症例から、短期間に急速に増悪する症例まで、病型が多彩であることが特徴であるが、その理由に関しては明らかにされていない。申請者らは、肺 MAC 症の悪化予測因子に関して、167 例の未治療患者を対象に診断時および 1 年後の画像所見に関して比較検討を行っている。2011 年～2018 年の 7 年間に東邦大学医療センター大橋病院呼吸器内科を受診した 568 例を対象に、2007 年米国胸部学会/感染症学会のガイドラインに従い肺 MAC 症と診断された 238 例を組み入れ、その中で未治療にて経過が観察できた 167 例を対象に検討を加えている（図 1）。表 1 に 238 例の肺 MAC 症の臨床的特徴をまとめて示した。患者の年齢の中央値は 76 歳であり、*M. avium* が 189 例（79.4%）、*M. intracellulare* が 36 例（15.1%）、両者の混合感染が 13 例（5.5%）であった。また、従来から報告されているように、女性が 162 例（68.1%）と多く、結節性気管支拡張型（NB 型）が 80.6%、BMI の中央値は 19.0kg/m<sup>2</sup> と痩せている症例が多くみられた。このうち経過中に治療が開始された 62 例を除き、1 年間未治療で経過を観察できた 167 例について解析を加えた。表 2 の単変量解析の結果では、(1) 肺 MAC 症以外の肺疾患がないこと、(2) 画像上病変の広がりが多いもの、(3) 喀痰抗酸菌染色が陽性であるものが、また図 2 の多変量解析の結果では (1) 肺 MAC 症以外の肺疾患がないこと、(2) 画像上病変の広がりが多いもの、で有意な関連が示された。肺病変の広がりにおいては、3 肺葉以上の病変の広がりがある症例において有意な画像の悪化が確認された（図 3）。

本論文に関する発表ののち、審査委員からの多数の質問が寄せられた。肺病変の増悪の評価方法に関して（タイミング、評価方法、評価者など）、肺 MAC 症と他の疾患合併例の画像上の鑑別、肺 MAC 症の遺伝子診断法、他疾患合併のない症例において画像上で増悪が見られやすかったことに対する考察、などに関して、本研究の結果から考えられる可能性および限界、文献的考察を含めて申請者は適切に回答した。本研究では、未治療で経過が観察された症例に焦点を当てたことが重要であったが、経過中に治療が開始された症例も多数認められており、これらの症例の多くで画像上の悪化が観察されていた。今後、前向き研究で肺 MAC 症の画像の増悪因子を研究していくことの重要性が説明された。発表・質疑応答ののち審査委員で議論され、本論文は学位に値する研究成果であることが全員一致のもとに確認された。