

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Development and exacerbation of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases
別タイトル	膠原病患者の肺非結核性抗酸菌症の発生と増悪
作成者（著者）	武中, さや佳
公開者	東邦大学
発行日	2020.08.27
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：Development and exacerbation of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases / 著者：Sayaka Takenaka, Takehisa Ogura, Hisaji Oshima, Keisuke Izumi, Ayako Hirata, Hideki Ito, Kennosuke Mizushina, Yuki Inoue, Takaharu Katagiri, Norihide Hayashi, Hideto Kameda / 掲載誌：Modern Rheumatology / 巻号・発行年等：30(3):558-563, 2020
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2930号
学位記番号	乙第2772号
学位授与年月日	2020.08.27
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD30076042

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

武中さや佳より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2772 号

学位申請者 : 武 中 さ や 佳

学位論文 : Development and exacerbation of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases

(膠原病患者の肺非結核性抗酸菌症の発生と増悪)

著 者 : Sayaka Takenaka, Takehisa Ogura, Hisaji Oshima, Keisuke Izumi, Ayako Hirata, Hideki Ito, Kennosuke Mizushima, Yuki Inoue, Takaharu Katagiri, Norihide Hayashi, Hideto Kameda

公表誌 : Modern Rheumatology DOI: 10.1080/14397595.2019.1619220

論文内容の要旨 :

免疫抑制剤や生物学的製剤の出現により関節リウマチを含むリウマチ性疾患の治療は向上した。しかし、ニューモシチス肺炎や非結核性抗酸菌症 (NTM) などの日和見感染のリスクは増加した。生物学的製剤を使用した関節リウマチ患者の日本の市販後調査では NTM 感染の発生率は 0.1~0.2% であり、結核の発生率に匹敵すると報告されている。2014 年日本呼吸器学会のガイドラインでは生物学的製剤は「NTM 症と確診されている場合、原則禁忌であるが、菌種が MAC で、さまざまな条件をクリアし、RA の疾患活動性が高度で生物学的製剤の投与を強く必要とする場合に限り、リスク・ベネフィットバランスを十分検討した上で考慮される。」と記載されている。これは結核とは異なり、NTM の予防的治療法がないことに基づいており、NTM 合併リウマチ性疾患の治療は難渋することが多い。そこで本研究ではリウマチ性疾患の患者における NTM 感染の発生や増悪の状況とその危険因子を検討した。

東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 (大橋) あるいは国立病院機構東京医療センターリウマチ膠原病内科で診療を行った膠原病患者合計 7,013 例のうち、日本結核病学会、日本呼吸器学会の診断基準による NTM を有し、NTM 診断後より 1 年以上の経過を観察しえた 17 例を対象とした。対象群は年齢、性別、および原病を 2:1 の比率で一致させた。診療録を用いて後方視的に調査した。NTM 診断時から最終観察日までの胸部 CT 検査の所見の変化は放射線科医の読影レポートとリウマチ専門医の判断の

一致で評価した。統計分析は JMP Pro (バージョン 11.2、SAS Institute Japan Ltd、東京、日本)を使用した。連続変数は中央値 (四分位範囲) で表示し Mann-Whitney U 検定を、二項変数は Fisher 直接確率検定をそれぞれ行った。

NTM 群 17 例 (女性 11 例) の NTM 診断時年齢は 68 歳 (中央値)、膠原病の内訳は、関節リウマチ 8 例、血管炎 4 例、シェーグレン症候群 3 例、皮膚筋炎 1 例、全身性エリテマトーデス 1 例であった。膠原病発症から NTM 診断までの期間は 4 年 (中央値)、NTM の菌種は *Mycobacterium (M.) avium* 12 例、*M. Chelonae* 2 例、*M. intracellulare*、*M. Kansasii*、*M. Abscessus* が各 1 例ずつであった。既存肺疾患は対象群より NTM 群で多く (88%対 38%、 $p=0.0009$)、特に気管支拡張症 (65%対 29%、 $p=0.033$) であった。また体格指数 (BMI) と血清アルブミン値は対象群より NTM 患者で優位に低かった。末梢血白血球およびリンパ球数、血清 IgG レベルに差はなかった。NTM 群では NTM 診断前に 11 例がステロイドを使用し、MTX 6 例、スルファサラジン、ミゾリピンが各 2 例、アザチオプリン、タクロリムス、インフリキシマブが各 1 例であった。最終観察時、17 例中 13 例では膠原病の活動性は認めなかった。17 例中 NTM に対する化学療法をしたのは 9 例 (5 例はクラリスロマイシン単剤治療、4 例が多剤併用治療) であった。本研究では NTM で死亡した患者や肺外 NTM 感染は認めず、2 例を除いて NTM の最終転帰は良好であった。その 2 例はともに女性で、気管支拡張症を有し、*M. Avium* に対してクラリスロマイシン単剤治療をしていた。その他 4 例にも経過中に一時 NTM 増悪を認めた。NTM 増悪を認めた 6 例と非増悪群 11 例で、年齢、性別、NTM 観察期間、原病、画像に関して有意差はなかった。免疫学的状態は末梢血白血球 ($6500 \pm 2658 / \mu\text{l}$ 対 $6892 \pm 2630 / \mu\text{l}$; $p = 0.721$) およびリンパ球数 ($1422 \pm 445 / \mu\text{l}$ 対 $1105 \pm 345 / \mu\text{l}$; $p = 0.104$) および血清 IgG レベル ($1597 \pm 485\text{mg} / \text{dl}$ 対 $1183 \pm 310\text{mg} / \text{dl}$; $p = 0.096$) は、両群で同等であった。ステロイド治療や生物学的製剤など膠原病の治療に関しても NTM 増悪、非増悪群で有意差はなかった。

本研究の結果は、膠原病患者の NTM 感染は、全身性免疫状態よりもむしろ肺局所のバリア機能障害で発症・増悪する可能性が高いことを示唆している。肺 NTM 感染の危険因子では既存肺疾患、特に気管支拡張症が重要であると報告されているが、気管支拡張症は NTM 感染に起因する可能性もある。この研究では NTM を発症した患者の 65%に既存の気管支拡張症があった。膠原病患者で NTM 発症する前からの胸部 CT を確認できたため、この知見は重要である。また NTM 治療は耐性出現のリスクがあるクラリスロマイシン単剤療法ではなく、初期より多剤併用化学療法を行うことが重要と考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2772 号	氏 名	武 中 さや佳
学位審査担当者	主 査	館 田 一 博
	副 査	松 瀬 厚 人
	副 査	南 木 敏 宏
	副 査	岸 一 馬
	副 査	石 井 良 和

学位論文の審査結果の要旨 :

近年、非結核性肺感染症 (NTM 症) の増加が世界的な問題となっている。特にリウマチ性疾患患者で広く使用される生物学的製剤との関連において、NTM 症の診断・病態・治療は極めて重要な問題となっている。申請者は、東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 (大橋) および国立病院機構東京医療センターリウマチ膠原病内科の膠原病患者合計 7,013 例のうち、NTM 症として診断、かつ診断後より 1 年以上の経過を観察しえた 17 例を対象にその臨床的特徴について後方視的に解析を加えた。胸部 CT 検査の所見は放射線科医の読影レポートとリウマチ専門医の判断により評価した。NTM 群 17 例 (女性 11 例) の NTM 診断時年齢は 68 歳 (中央値)、膠原病の内訳は、関節リウマチ 8 例、血管炎 4 例、シェーグレン症候群 3 例、皮膚筋炎 1 例、全身性エリテマトーデス 1 例であった。膠原病発症から NTM 診断までの期間は 4 年 (中央値)、NTM の菌種は *Mycobacterium (M.) avium* 12 例、*M. chelonae* 2 例、*M. intracellulare*、*M. kansasii*、*M. abscessus* が各 1 例ずつであった。既存肺疾患は NTM 群で多く ($p=0.0009$)、特に気管支拡張症 ($p=0.033$) の合併が有意に高かった。NTM 群では診断前に 11 例がステロイド、6 例で MTX が使用されていた。最終観察時、17 例中 13 例では膠原病の活動性は認められなかった。NTM 症に対する化学療法は 17 例中 9 例で行われていた (5 例はクラリスロマイシン単剤治療、4 例が多剤併用治療)。本研究では NTM 症で死亡した患者や肺外 NTM 感染症は認めず、2 例を除いて NTM の最終転帰は良好であった。その 2 例はともに女性で、気管支拡張症を有し、*M. avium* に対してクラリスロマイシン単剤治療が行われていた。本研究の結果から、膠原病患者の NTM 症には基礎疾患による免疫不全の状態より既存の肺疾患 (65% で気管支拡張症) の存在が重要なリスク因子となることが示唆された。また NTM 症に対する治療としては、クラリスロマイシンを含む多剤併用療法を実施することが重要と考えられた。

申請者による研究結果の説明ののち、審査委員から多数の質問が寄せられた。NTM 症と気管支拡張症との関連、コントロール群の選択方法、NTM 菌種と重症度・治療抵抗性、クラリスロマイシン治療の考え方などに対する質問に対して、申請者は現時点でのエビデンスと本研究の限界に関して適切に回答した。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。