

抗 MAC 抗体の臨床的意義の検討

和泉市立総合医療センター 呼吸器内科

小林 真晃

1. 諸言

非結核性抗酸菌症 (Non-tuberculous mycobacteria : NTM) による感染症は 2014 年の厚生労働省による調査では推定罹患率は 14.7 人/10 万人年と算出され、2007 年の全国調査 (5.7 人/10 万人年) と比較して約 2.6 倍に増加しており、その中でも *Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* をまとめた *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症が約 90% を占めている¹⁾。肺 MAC 症は結核菌に比して弱毒の菌であり、感染発病しても通常その進展は遅いが、治療の基本はクラリスロマイシンを含む抗菌薬の多剤併用療法であり、排菌陰性化後 1 年以上の長期治療が望ましく、治療終了後も再燃がよくみられ治療に難渋することの多い疾患である。

肺 MAC 症の診断には臨床的基準としての胸部画像所見と細菌学的基準 (2 回以上の喀痰培養陽性または気管支洗浄液で 1 回以上の培養陽性) の両者を満たす必要がある²⁾が、近年、非結核性抗酸菌の細胞壁を構成する主要な成分である glycopeptidolipid (GPL) に対する抗 GPL-core IgA 抗体 (抗 MAC 抗体) が特異度の高い検査として有用性が報告され³⁾、臨床現場で肺 MAC 症の補助診断として頻用されている。しかしながら、胸部 CT において肺 MAC 症が強く疑われ、抗 MAC 抗体陽性でありながら、気管支鏡検査においても細菌学的基準を満たさない症例をしばしば経験する。また、同様に抗 MAC 抗体陰性ではあるが細菌学的基準を満たす症例も経験する。

そこで今回われわれは、胸部 CT 画像や臨床症状などから肺 MAC 症を疑い、かつ抗 MAC 抗体を測定した症例を集積し、肺 MAC 症として細菌学的基準を満たした例 (MAC 診断例) と細菌学的基準を満たさなかった例 (MAC 未診断例) に分け、その患者背景と臨床的特徴を検証し、抗 MAC 抗体の有用性を検討した。

2. 方法

2.1 対象

2016 年 4 月 1 日から 2019 年 5 月 31 日までに当院で画像所見および臨床所見から肺 MAC 症が疑われ、抗 MAC 抗体を測定された症例は 498 例であった。全例において 1 回以上の

喀痰培養は行われていたが気管支鏡検査は一部の症例でのみ行われた。喀痰培養で肺 NTM 症の細菌学的基準を満たさなかった症例のうち気管支鏡検査を行われなかった例や、いずれかの検体で培養陽性であったが菌腫不明であった 173 例は除外し、残りの 325 例を対象とした。

2.2 方法

抗 MAC 抗体はキャピリア MAC 抗体 ELISA 法を使用し、カットオフ値は 0.7 U/mL とした。肺 MAC 症の診断基準には日本結核病学会・日本呼吸器学会基準を用いた²⁾。

対象症例を抗 MAC 抗体陽性または陰性で分け、それぞれ細菌学的基準を満たした MAC 診断例と細菌学的基準を満たさなかった MAC 未診断例の合計 4 群に分けた。そのうち、抗 MAC 抗体陽性かつ MAC 診断例 (Group A) と抗 MAC 抗体陰性かつ MAC 診断例 (Group B)、および抗 MAC 抗体陽性かつ MAC 未診断例 (Group C) の 3 群について患者背景 (年齢、性別、喫煙歴、併存疾患、免疫抑制剤の使用の有無) と臨床的特徴 (細菌学的診断に至った検体の種類、同定された抗酸菌種、画像所見の病型、病変の肺区域数) を比較検討した。ただし、細菌学的診断に至った検体の種類、および同定された抗酸菌種に関しては Group A と Group B の 2 群間比較である。

2.3 統計解析

すべての統計解析には EZR を使用した。EZR は R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトウェアである⁴⁾。なお統計処理は名義尺度には Fisher の正確検定を使用し、量的データには Shapiro-Wilk 検定を行い正規分布に従わないことを確認し Mann-Whitney U 検定または Kruskal-Wallis 検定を使用した。必要に応じてそれぞれの post-hoc 検定として Bonferroni 法と Steel-Dwass 法にて多重比較検定を行った。すべての検定の有意水準は $P < 0.05$ とした。

3.結果

対象症例 325 例中、抗 MAC 抗体陽性者は 106 例、抗 MAC 抗体陰性者は 219 例であった。そのうち、Group A、Group B、Group C にそれぞれ属した症例は 91 例、26 例、15 例であった (図 1)。抗 MAC 抗体の感度、特異度はそれぞれ 0.778 と 0.928 であり既存の報告と同様であった⁵⁾。

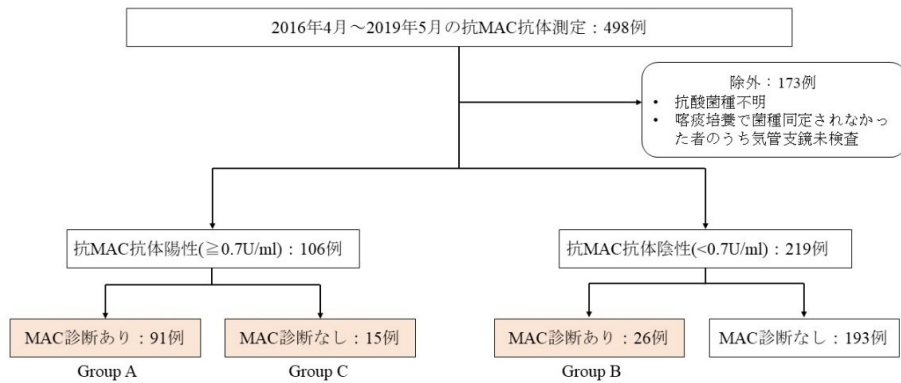


図 1 登録症例のフローチャート

表 1 各 Group 間の患者背景と臨床的特徴の結果

	Group A (n=96)	Group B (n=21)	Group C (n=15)	P
年齢	78 (50～93 歳)	74.5 (41～91 歳)	76 (53～84 歳)	n.s.
性別	女性 65 (71.4%) 男性 26 (28.6%)	女性 22 (81.5%) 男性 5 (18.5%)	女性 12 (80.0%) 男性 3 (20.0%)	n.s.
喫煙歴	あり 17 (18.7%) なし 74 (81.3%)	あり 3 (18.7%) なし 74 (81.3%)	あり 4 (26.7%) なし 11 (73.3%)	n.s.
診断検体	喀痰 46 (50.5%) 気管支鏡 45 (49.5%)	喀痰 6 (23.1%) 気管支鏡 20 (76.9%)	N/A	n.s.
菌種	M.avium 54 (59.3%) M.intracellulare 37 (40.7%)	M.avium 16 (61.5%) M.intracellulare 10 (38.5%)	N/A	p>0.05
【画像所見】				
病型	結節・気管支拡張型 71 (78.0%) 線維空洞型 17 (18.7%) 孤立結節型 3 (3.3%)	結節・気管支拡張型 25 (96.2%) 線維空洞型 1 (3.8%) 孤立結節型 0 (0.0%)	結節・気管支拡張型 11 (73.3%) 線維空洞型 1 (6.7%) 孤立結節型 3 (20.0%)	p<0.05 Group 間は 有意差なし
病変区域数	3 (1～18 区域)	2 (1～5 区域)	4 (1～12 区域)	p<0.05 A:B 間で p<0.05
【併存症】				
呼吸器疾患	10 (11.0%)	5 (19.2%)	4 (26.7%)	n.s.
糖尿病	6 (6.6%)	6 (23.1%)	2 (13.3%)	p<0.05 Group 間 有意差なし
腎障害	7 (7.7%)	2 (7.7%)	2 (13.3%)	n.s.
悪性腫瘍	13 (14.3%)	6 (23.1%)	1 (6.7%)	n.s.
膠原病	3 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	n.s.
免疫抑制剤	1 (1.1%)	2 (7.7%)	1 (6.7%)	n.s.

※N/A: not applicable、n.s.: not significant

3 群間で年齢、性別、喫煙歴、免疫抑制剤の使用に対する患者背景に有意な差はみられなかった。併存疾患に関しては糖尿病において要因全体で $P < 0.05$ と有意差がみられたが、post-hoc 検定において各水準間の差は明確とはならなかった。いずれのグループも女性が多く、また非喫煙者が多かった。

診断検体は Group A と Group B 間で $P < 0.05$ で有意差がみられたが、菌種に関する有意差はみられなかった。抗 MAC 抗体陽性例では喀痰のみで診断がつく可能性が高いこと示唆された。

画像所見の病型に関して要因全体としての差は有意であったが、post-hoc 検定において水準間の差は明確とはならなかった。病変区域数は Group A、Group B の水準間で $P < 0.05$ で有意差を認め、抗 MAC 抗体陽性の肺 MAC 症では病変が広範囲におよぶことが示唆された (表 1)。

4. 考察

肺 MAC 症に対する抗 MAC 抗体の意義として、その高い特異度から肺 MAC 症診断への補助が言われている。MAC 以外の抗酸菌では陽性になりにくいことに加え、環境菌である MAC の colonization 例でも陰性となることが報告されている⁶⁾。今回の研究において抗 MAC 抗体陽性でありながら細菌学的に肺 MAC 症の診断がつかなかった例 (Group C) が 15 例みられた。そのうち 2 例において *M. abscessus* が検出された。*M. abscessus* では MAC と同様に細胞壁に GPL が存在するため、抗 MAC 抗体において偽陽性になることが知られている⁷⁾。1 例においては進行性であったため肺 MAC 症に対する標準化学療法導入により症状および陰影の改善をみた症例もあった。同様の症例は複数報告されており⁸⁾、抗 MAC 抗体陽性例では潜在的な肺 MAC 症が存在する可能性が示唆される。NTM は結核菌と比して検体の雑菌処理のための前処理により殺菌あるいは発育不能化されてしまう可能性が報告されており⁹⁾、菌同定に難渋する例を時に経験する。疑わしい場合には血清補助診断を参考に繰り返しの検体採取と画像検査で病勢の進行を評価することが重要である。

抗 MAC 抗体は肺 MAC 症の病勢との関連も報告されている。空洞を有する症例は空洞をもたない症例より抗体価が高い¹⁰⁾、喀痰塗抹の菌量が多いほど抗体価が高い¹¹⁾、胸部 CT で病変が広範囲であるほど抗体価が高いなど報告されている^{11,12)}。さらに治療開始で陰影の軽快に伴い抗体価が低下することも報告されている¹³⁾。今回の検討においても抗 MAC 抗体陽性の肺 MAC 症は抗体陰性の肺 MAC 症に比して有意に病変が広範囲におよんでいた。また、今回の検討にて抗 MAC 抗体陽性の肺 MAC 症は気管支鏡を行わず喀痰検体で診断に至りやすいことが示唆された。抗 MAC 抗体陽性者の中には複数回の喀痰培養を行う前に気管支鏡検査を行った症例も多数存在していた。それらの症例においても繰り返しの喀痰培養で診断がついた可能性がある。気管支鏡検査は侵襲度の高い検査であり、画像から肺 MAC 症が疑われ抗 MAC 抗体陽性であるならば喀痰検査のみで診断がつく可能性

があり、繰り返しの喀痰培養が重要である。

5.結語

抗 MAC 抗体と MAC 検出の有無における患者背景と臨床的特徴を検討した。画像上 MAC 症を疑う症例で抗 MAC 抗体陽性者においては繰り返しの喀痰検査を行うことが望ましい。

6.文献

- 1) 倉島篤行. 7 年ぶりに行われた肺非結核性抗酸菌症全国調査結果について. 結核. 2015; 90(7): 605-606.
- 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診断に関する指針 2008 年. 結核. 2008; 83(7): 525-526.
- 3) Kitada S, Kobayashi K, Ichiyama S, Takakura S, Sakatani M, Suzuki K et al. Serodiagnosis of Mycobacterium avium-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177(7): 793-797.
- 4) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013; 48(3): 452-458.
- 5) Tam WO, Wong CF, Wong SSY, Kwan CLY. Serological diagnosis of Mycobacterium avium complex lung diseases by enzyme immunoassay of IgA antibodies against MAC-specific glycopeptidolipid core antigen. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2020; 21: 100189.
- 6) Kitada S, Maekura R, Toyoshima N, Naka T, Fujiwara N, Kobayashi M et al. Use of glycopeptidolipid core antigen for serodiagnosis of mycobacterium avium complex pulmonary disease in immunocompetent patients. Clin Diagn Lab Immunol. 2005; 12(1): 44-51.
- 7) Jeong BH, Kim SY, Jeon K, Lee SY, Shin SJ, Koh WJ. Serodiagnosis of Mycobacterium avium complex and Mycobacterium abscessus complex pulmonary disease by use of IgA antibodies to glycopeptidolipid core antigen. J Clin Microbiol. 2013; 51(8): 2747-2749.
- 8) 東祥嗣, 中村茂樹, 朝野寛視, 井手昇太郎, 高園貴弘, 宮崎泰可ほか. キャピリア®MAC 抗体検査の精度評価と患者背景の臨床的検討. 結核. 2016; 91(2): 27-32.
- 9) 日本結核病学会(編). 非結核性抗酸菌症診療マニュアル. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2015. p.21.
- 10) 日本結核病学会(編). 非結核性抗酸菌症診療マニュアル. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2015. p.63-65.
- 11) Shimizu Y, Takise A, Morita H, Hosomi Y, Kasahara N, Kawata T et al. Serum glycopeptidolipid core IgA antibody levels in patients with chest computed tomography features of mycobacterium aviumintracellulare complex pulmonary disease. J Biol Regul Homeost Agents. 2014; 28(3): 399-405.

12) Kitada S, Yoshimura K, Miki K, Miki M, Hashimoto H, Matsui H et al. Validation of a commercial serodiagnostic kit for diagnosing pulmonary Mycobacterium avium complex disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2015; 19(1): 97-103.

13) Kitada S, Maekura R, Yoshimura K, Miki K, Miki M, Oshitani Y et al. Levels of Antibody against Glycopeptidolipid Core as a Marker for Monitoring Treatment Response in Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease: a Prospective Cohort Study. J Clin Microbiol. 2017; 55(3): 884-892.

7.成果発表

学会発表

- 小林真晃, 上田隆博, 上西力, 古瀬秀明, 中辻優子, 田中秀典ほか. 抗 MAC 抗体 ELISA 法を用いた肺 MAC 症診断と臨床像の検討. 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京. 2021.