



Mycobacterium avium complex disease: prognostic implication of high-resolution computed tomography findings

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-01-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 黒石, 重城 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/785

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 523号	学位授与年月日	平成21年 3月10日
氏 名	黒 石 重 城		
論文題目	<i>Mycobacterium avium</i> complex disease: prognostic implication of high-resolution computed tomography findings (マイコバクテリウム・アビウム複合体疾患：高分解能 CT 所見の予後との関連)		

博士(医学) 黒石重城

論文題目

Mycobacterium avium complex disease: prognostic implication of high-resolution computed tomography findings

(マイコバクテリウム・アビウム複合体疾患: 高分解能 CT 所見の予後との関連)

論文内容の要旨

[はじめに]

非結核性抗酸菌 (NTM) の中でも、マイコバクテリウム・アビウム複合体 (MAC) は、免疫正常者における肺疾患の原因菌として、その頻度を増してきている。この感染症には、クラリスロマイシンを含む多剤併用治療の有効性が報告されているが、未だ十分な治療効果は得られていない。これまでの肺 MAC 症の CT や高分解能 CT (HRCT) についての報告は、その診断上の有用性を示しているが、治療反応性と CT 所見との関係を示した報告はほとんど無い。今回の研究では、肺 MAC 症において治療による喀痰の菌陰性化の有無に基づき、HRCT 所見が治療の予測因子となるかどうかについて検討を行った。さらに追跡調査により CT 所見の変化についても評価を行った。

[対象と方法]

地域の抗酸菌治療の拠点である 3 施設の医療記録を調査し、米国胸部学会 (ATS) 診断基準に基づいて肺 MAC 症と診断され、かつ治療前に HRCT が撮影された患者を対象とした。肺に基礎疾患を持つ症例、免疫不全例、前治療歴のある症例、肺手術例は除外した。全ての患者はクラリスロマイシンを含む多剤併用治療が行われ、副作用により 12 ヶ月以内に治療を中断した患者は除外した。CT スキャンは各施設で行われ、シングルもしくはマルチスライスのヘリカル CT が使用された。HRCT はスライス厚 1.25~3 mm で高分解能アルゴリズムを使用して再構成された。所見は、粒状影、結節影、塊状影、気管支拡張、融合影、無気肺、空洞、胸膜肥厚、リンパ節腫大に分類され、各陰影の有無と、各陰影が見られる肺葉数 (舌区も 1 葉とした) を集計した。23 例については、12-47 週後に追跡の CT が行われた。最終観察時点で培養陰性が 3 ヶ月以上持続している場合を陰性化と定義し、陰性化群と非陰性化群に分類した。

[結果]

ATS 診断基準を満たした全 190 例のうち 72 例は除外基準により除外された。CT が未施行 (45 例) と治療を中断 (14 例) した症例も除外された。59 例が検討対象となり、そのうち菌の陰性化群は 39 例、非陰性化群は 20 例であった。59 例の対象患者の臨床的特徴では、治療後の菌非陰性化群で赤血球沈降速度と C 反応性タンパクが高値であった。それ以外の患者背景や治療内容については陰性化群と非陰性化群で有意な差は認められなかった。HRCT 所見では、無気肺、空洞、胸膜肥厚の所見は、菌の陰性化群に比して非陰性化群で多く観察されたが、それ以外の粒状影、結節影、融合影、塊状影、気管支拡張、リンパ節腫大、胸水の有無は、両群で有意差を認めなかった。各 HRCT 所見の範囲については、菌非陰性化群では無気肺、空洞、胸膜肥厚の他に気管支拡張所見も広範囲に認められた。治療後の HRCT 所見の変化について、治療開始時と追跡での HRCT 所見を比較したところ、両群で有意差は見られなかったが、粒状影と結節影の所見は、気管支拡張や胸膜肥厚と比較して改善する傾向があった。

[考察]

肺 MAC 症において、治療反応性を予測させる CT 所見は、これまで明らかになっていなかった。胸部レントゲン写真を用いた検討では、病変の広がりや治療反応性に関連がないとする報告がある一方で、それに相反する報告も存在する。今回の研究では、HRCT を用いて無気肺、空洞、胸膜肥厚の所見が非陰性化群において高頻度で観察され、さらにそれらの病変はより広範囲に及んでいた。また、気管支拡張所見は非陰性化群で広範囲に及んでいた。これらの結果から、HRCT 所見は肺 MAC 症における治療反応を見る良い予測因子であると推察された。

本症の CT 所見の推移に関してはいくつかの報告がなされている。治療後 2 年までの追跡検討では、気管支拡張は増悪するが小葉中心性結節は悪化しないとの報告がある。また空洞や気管支拡張所見は結節影と比較して陰影の改善が悪く、さらに気管支末端の結節影は経時的に気管支拡張に進展するとの別の報告もある。本研究でも粒状影や結節影は 70 % の症例で改善を認めている一方で、胸膜肥厚や気管支拡張所見は改善しにくいことが明らかになった。これらの事実は、各 HRCT 所見は別々の経過をたどり、特に小結節は治療で可逆性に改善するものの、気管支拡張は不可逆性であることが示唆された。肺 MAC 症の治療をいつから開始するかについては明らかではないが、これらのことは早期の治療開始が疾患の改善に寄与する可能性を示唆している。

なお本研究は後向き研究であるため、個々の症例における治療内容の不統一や患者選択にも偏りが存在する。今後、前向き研究を行うことにより、HRCT 所見が有用な予後予測因子であることの、より強い根拠が与えられると思われる。

[結語]

HRCT 所見は、肺 MAC 症での治療反応性についての重要な予測因子である。

論文審査の結果の要旨

非結核性抗酸菌とは結核菌、ライ菌以外の抗酸菌の総称で、そのうちマイコバクテリウム・アビウム複合体 (MAC) と呼ばれるものが肺非結核性抗酸菌症の原因の 80% 以上を占める。MAC は *Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* の 2 つの菌のことであるが、以前はこの 2 つの抗酸菌の鑑別が困難であったことと臨床所見や治療法が同じで区別する必要がないことから、2 つの菌をまとめて MAC と呼ばれる。肺 MAC 症は中年の女性を中心に年々増加している。肺 MAC 症にはクラリスロマイシンを含む治療が有効であるが、結核より難治である。

肺 MAC 症において、X 線 CT が診断に有用であるとの報告は多数あるが、CT 所見と治療効果の関係を検討した報告はほとんどない。申請者は、肺 MAC 症患者の胸部 CT 所見を高分解能 CT (HRCT) により検討し、喀痰の菌陰性化を治療効果の指標として用いて、治療効果の有無と HRCT 所見の関係を解析した。さらに治療前後の CT 所見の変化についても評価し、HRCT 所見が治療効果の良い予測因子となることを示した。

検討対象は、医療記録より米国胸部学会診断基準に基づき肺 MAC 症と診断され、治療前に HRCT が撮影された 3 施設の患者である。肺に基礎疾患を持つ症例、免疫不全例、前治療歴のある症例、肺手術例は除外した。全ての患者はクラリスロマイシンを含む多剤併用治療が行われ、副作用により 12 ヶ月

以内に治療を中断した患者は除外した。CT スキャンは各施設で行われシングルもしくはマルチスライスのヘリカル CT が使用された。HRCT はスライス厚 1.25～3 mm で高分解能アルゴリズムを使用して再構成した。所見は、粒状影($\leq 5\text{mm}$)、結節影($> 5\text{ mm}$)、塊状影($>3\text{ cm}$)、気管支拡張、融合影、無気肺、空洞、胸膜肥厚、リンパ節腫大に分類し、各陰影の有無と、各陰影が見られる肺葉数(左肺舌区も 1 葉とした)を集計した。

23 例については、12-47 週後に追跡の CT が行われた。喀痰の培養陰性化、培養陰性が 3 ヶ月以上持続した場合を陰性化群と定義し、それ以外を非陰性化群に分類した。

診断基準を満たした全 190 例のうち 72 例は除外基準により除外した。CT が未施行(45 例)と治療を中断(14 例)した症例も除外した。59 例が検討対象となり、そのうち菌の陰性化群は 39 例、非陰性化群は 20 例であった。59 例の対象患者の臨床的特徴では、治療後の菌非陰性化群で治療前の赤血球沈降速度と C 反応性タンパクが高値であった。それ以外の患者背景や治療内容については陰性化群と非陰性化群で有意な差は認められなかった。HRCT 所見では、粒状影、結節影、融合影、塊状影、気管支拡張、リンパ節腫大、胸水の有所見率は、両群で有意差を認めなかったが、無気肺、空洞、胸膜肥厚、有所見率は非陰性化群で高かった。また、菌非陰性化群では無気肺、空洞、胸膜肥厚、気管支拡張が菌陰性化群と比較してより多くの肺葉で認められ、広範囲に分布していた。治療前後の HRCT 所見を比較したところ、粒状影と結節影の改善が高頻度で認められた一方、気管支拡張や胸膜肥厚の改善率は低かった。

申請者の研究は、肺 MAC 症において HRCT で観察される無気肺、空洞、胸膜肥厚が治療抵抗性を示唆する所見であることを明らかにし、HRCT 所見で治療効果を予測できることを示した優れた研究であると、審査委員会で評価した。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) 最近の肺 MAC 症の罹患率の増加はなにゆえか
- 2) 肺 MAC 症と中葉症候群とはどのような関係か
- 3) 免疫不全患者でおこる播種性病変の頻度はどの程度か
- 4) 肺 MAC 症が中年女性に多い理由時何か
- 5) 米国胸部学会/米国感染症学会が推奨する肺 MAC 症の治療はエビデンスレベルとしてどの程度か
- 6) 肺 MAC 症が肺結核より難治であるのはどうしてか
- 7) 診断基準を満たさなかった症例はどのような症例か
- 8) どの程度の副作用で治療中断とするかの基準はあるか
- 9) 菌陰性化と喫煙歴とに関係が見られたか
- 10) 無気肺、空洞、胸膜肥厚を有する患者で治療効果が低い理由は何か
- 11) 統計解析においてなぜ Student *t* 検定と Mann-Whitney *U* 検定が混在しているのか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	阪原 晴海	
	副査	永田 年	竹下 明裕