

令和 5 年 4 月 5 日現在

機関番号：84305

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K16067

研究課題名（和文）肺非結核性抗酸菌症の病態予測バイオマーカーの探索

研究課題名（英文）Predictive biomarker for prognosis of nontuberculous mycobacteria lung disease

研究代表者

藤田 浩平 (Fujita, Kohei)

独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）・展開医療研究部・研究員

研究者番号：10790876

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,700,000円

研究成果の概要（和文）：気管支鏡検査で診断した肺NTM症、気管支拡張症患者を対象とし、BAL液および血清でhCAP/LL-37、SP-A、SP-Dの測定を行い、フレイルの評価のため基本チェックリスト(KCQ)およびHADS質問票を用いた。結果は、いずれの質問票においても肺NTM患者は有意にスコアが低く、フレイルであった。また肺NTM症患者はBAL液中のhCAP/LL-37とSP-Dが有意に高値である一方で、血清のhCAP/LL-37は有意に低値であった。これらの結果から軽症の肺NTM症患者でも、診断時点で既にフレイルであることが判明し、肺NTM症患者では全身よりも肺局所での炎症がより強く出ていることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、診断に気管支鏡検査を要するような軽症の肺非結核性抗酸菌症患者においても、診断時点で既にフレイルな状態にあることが判明した。またその炎症は全身より局所において強く生じていることが判明した。肺NTM症は中高年に多い疾患であり、臨床医は肺非結核性抗酸菌症の患者の診療において、軽症であっても既にフレイルな状態にあることを認識し、早急な治療介入に加えて、呼吸リハビリや生活・社会環境の整備を意識した診療を行っていく必要がある。

研究成果の概要（英文）：This study was conducted to compare the difference in frailty and the expression of inflammatory biomarkers between patients with NTM-LD and bronchiectasis (BE). Patients suspected of having NTM-LD were prospectively recruited, and 33 were diagnosed with NTM and 36 were diagnosed with BE based on the results of bronchoscopy. Measurements of hCAP/LL-37, SP-A, SP-D were performed in BALF and serum. In addition, the Kihon Checklist (KCQ) and HADS questionnaire were used to assess the frailty. The results showed that in both the KCQ and HADS, NTM patients had significantly lower scores and were more frail than BE patients. In biomarker analysis, hCAP/LL-37 and SP-D in BALF were significantly higher in NTM patients, whereas serum hCAP/LL-37 was significantly lower in NTM patients. These results indicate that even in mild NTM disease, they are already in a frail state. Biomarker analysis revealed that inflammation in the lung local was stronger in NTM patients than in the systemic body.

研究分野：呼吸器感染症

キーワード：肺非結核性抗酸菌症 肺MAC症 気管支拡張症 フレイル 抗菌ペプチド サーファクタントプロテイン
基本チェックリスト HADS質問票

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

肺非結核性抗酸菌症、とりわけ肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染症は世界的に増加傾向にあることが報告されている。肺非結核性抗酸菌症は難治性で長期の経過を辿ることが多く、しばしば気管支拡張症や空洞病変の合併を来し、10年～20年の経過で呼吸不全に陥り死に至る。肺非結核性抗酸菌症の予後不良因子として低体重、貧血の存在、胸部画像所見で空洞病変を認めることなどが報告されている。一方、肺MAC症の経過において予後予測因子としてCT画像を用いたスコアリングやQOL質問票などが検討されているが(Maekawa K, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2013)、確立された指標はいまだ存在しない。中高年者に多い肺非結核性抗酸菌症の病態の予測には客観的で侵襲度の低いバイオマーカーの確立が急務である。また慢性炎症患者はフレイル状態にあることが知られており、肺非結核性抗酸菌症患者においても病態マネジメントの上で、フレイル状態にあるかを調べることは重要である。

肺コレクチンであるサーファクタントタンパク質 A(SP-A)および D(SP-D)は2型肺上皮細胞で合成され、肺胞腔に分泌される脂質タンパク質で、肺胞腔の虚脱を防ぐ表面活性剤として作用するのみならず、病原微生物に対するパターン認識分子として生体防御を担う自然免疫を構成する因子の一つである。肺コレクチンはマクロファージの貪食促進作用により *M. avium* の増殖を抑制することが知られている。また抗菌ペプチドである Cathelicidin は気道上皮細胞や好中球から分泌され、結核菌を含む抗酸菌や一般細菌に対して自然免疫の一翼を担っていることが明らかにされている。非結核性抗酸菌感染症においてもコレクチンや抗菌ペプチドが防御的に働いていることが報告されているが、肺非結核性抗酸菌症患者において、感染時や感染後の肺胞内の炎症局所や血液中におけるこれらのタンパク質、ペプチドの動態に関するまとまった報告はない。呼吸器領域において肺生検を行い肺胞局所の病態を検索するのは侵襲性が高く必ずしも容易ではない。このため肺胞内の炎症を反映するものとして気管支肺胞洗浄液が代用されている。またこれらのタンパク質は血液検査でも測定可能であり、肺胞局所(気管支肺胞洗浄液)と全身(血液)での相関及び動態評価が可能である。

2. 研究の目的

本研究は、肺非結核性抗酸菌症患者(肺NTM症)と気管支拡張症患者(BE症)における frailty の差および炎症性バイオマーカーの発現状況を比較検討することを目的として実施した。肺NTM症が疑われ気管支鏡検査を行った患者を、検査結果に応じて肺NTM症患者とBE症患者に振り分ける。それぞれの患者から気管支肺胞洗浄液、血液を回収し、気管支肺胞洗浄液・血清の中に存在するコレクチンや抗菌ペプチドの濃度を調べ、臨床所見、検査所見、画像所見、治療反応性との関連を検討する。また血液中のコレクチン、抗菌ペプチド濃度と気管支肺胞洗浄液中のこれらの濃度の相関を調べる。またフレイルの評価のため、厚生労働省版の基本チェックリスト(KCQ)およびHADS質問票を用いて、各患者の身体的、精神的 frailty の評価を行なう。これらのデータを肺NTM症患者とBE症患者で比較を行う。

3. 研究の方法

1) 患者選択基準

国立病院機構京都医療センター呼吸器内科に外来通院または入院加療をしている肺非結核性抗酸菌症疑いの患者のうち、気管支鏡検査で診断を要する者。

対照者は気管支鏡検査を行ったが、肺非結核性抗酸菌症の診断に至らなかった者（気管支拡張症）

2) 診断基準

（肺非結核性抗酸菌症の診断基準）

2008年に発表された日本結核病学会・日本呼吸器学会基準（表1）のうち、気管支肺胞洗浄液で新規に肺非結核性抗酸菌症と診断された患者

表1 肺非結核性抗酸菌症の診断基準（日本結核病学会・日本呼吸器学会基準）

A. 臨床的基準（以下の2項目を満たす）

1. 胸部画像所見（HRCTを含む）で、結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見のいずれか（複数可）を示す。

但し、先行肺疾患による陰影が既にある場合は、この限りではない。

2. 他の疾患を除外できる。

B. 細菌学的基準（菌種の区別なく、以下のいずれか1項目を満たす）

1. 2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性。

2. 1回以上の気管支洗浄液での培養陽性。

3. 経気管支肺生検または肺生検組織の場合は、抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に組織、または気管支洗浄液、または喀痰での1回以上の培養陽性。

4. 稀な菌種や環境から高頻度に分離される菌種の場合は、検体種類を問わず2回以上の培養陽性と菌種同定検査を原則とし、専門家の見解を必要とする。

以上のA, Bを満たす。

3) 除外基準

ヒト免疫不全ウイルスに感染している者、胸部CT画像が欠損している者、経過観察期間が1年未満の者、播種性のMAC症を有する者を除外する。

4) 観察・検査項目とスケジュール

診断時に回収した気管支肺胞洗浄液中及び血清中のSP-A、SP-D、hCAP/LL-37を測定する。またフレイルの評価のため、厚生労働省版の基本チェックリスト(KCQ)およびHADS質問票を用いて、各患者の身体的、精神的 frailty の評価を行なう。

4 . 研究成果

2017年10月から2020年5月までの間に、69名の患者が本研究に参加した。気管支鏡検査の結果によって、33名が肺NTM症患者、36名がBE症患者に振り分けられた。

KCQとHADSのいずれの質問票においてもBE患者と比較して、肺NTM患者は有意にスコアが低く、frailな状態であることが判明した。(KCQ:P=0.026, HADS:P<0.01)またバイオマーカー解析では、BAL液中のhCAP/LL-37とSP-Dは肺NTM症患者で有意に高値であった。(hCAP/LL-37:P=0.001, SP-D:P=0.007)一方で、血清のhCAP/LL-37は肺NTM症患者で有意に低値であることが判明した。(P=0.023)

これらの結果から、気管支鏡検査で診断がつくような軽症の肺NTM症患者においても、診断時点で既にフレイルな状態にあることが判明した。また炎症性バイオマーカーの解析では肺NTM症患者では全身よりも肺局所(肺泡領域)での炎症がより強く出ていることが明らかになった。

本研究において、診断に気管支鏡検査を要するような軽症の肺NTM患者においても、診断時点で既にフレイルな状態にあることが判明した。またその炎症は全身より局所において強く生じていることが判明した。肺NTM症は中高年に多い疾患であり、臨床医は肺NTM症の患者の診療において、軽症であっても既にフレイルな状態にあることを認識し、早急な治療介入に加えて、呼吸リハビリや生活・社会環境の整備を意識した診療を行っていく必要がある。

この研究は論文として下記の通り発表を行なった。

1. **Fujita K**, Ito Y, Yamamoto Y, Kanai O, Imakita T, Oi I, Ito T, Saito Z, Mio T. Comparison of frailty in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease and bronchiectasis: a prospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2022 Nov 3;22(1):395.
doi: 10.1186/s12890-022-02206-5. PMID: 36329435; PMCID: PMC9632157.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fujita Kohei, Ito Yutaka, Yamamoto Yuki, Kanai Osamu, Imakita Takuma, Oi Issei, Ito Takanori, Saito Zentarō, Mio Tadashi	4. 巻 22
2. 論文標題 Comparison of frailty in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease and bronchiectasis: a prospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 395
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12890-022-02206-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Fujita Kohei, Elkington Paul, Redelman-Sidi Gil, Kanai Osamu, Yamamoto Yuki, Imakita Takuma, Okamura Misato, Nakatani Koichi, Mio Tadashi	4. 巻 71
2. 論文標題 Serial interferon-gamma release assay in lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: a prospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 2757 ~ 2764
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00262-022-03198-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Morelli Tommaso, Fujita Kohei, Redelman-Sidi Gil, Elkington Paul T	4. 巻 77
2. 論文標題 Infections due to dysregulated immunity: an emerging complication of cancer immunotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thorax	6. 最初と最後の頁 304 ~ 311
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/thoraxjnl-2021-217260	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Fujita Kohei, Yamamoto Yuki, Kanai Osamu, Okamura Misato, Nakatani Koichi, Mio Tadashi	4. 巻 7
2. 論文標題 Development of Mycobacterium avium Complex Lung Disease in Patients With Lung Cancer on Immune Checkpoint Inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Open Forum Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 ofaa067
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ofid/ofaa067	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Kohei, Yamamoto Yuki, Kanai Osamu, Okamura Misato, Hashimoto Masayuki, Nakatani Koichi, Sawai Satoru, Mio Tadashi	4. 巻 7
2. 論文標題 Incidence of Active Tuberculosis in Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Open Forum Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 ofaa126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ofid/ofaa126	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kashihara Eriko, Fujita Kohei, Uchida Naohiro, Yamamoto Yuki, Mio Tadashi, Koyama Hiroshi	4. 巻 101
2. 論文標題 Case Report: Disseminated Mycobacterium kansasii Disease in a Patient with Anti-Interferon-Gamma Antibody	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	6. 最初と最後の頁 1066 ~ 1069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4269/ajtmh.19-0047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Kohei, Ito Yutaka, Oguma Tsuyoshi, Mio Tadashi, Niimi Akio, Hirai Toyohiro	4. 巻 97
2. 論文標題 Association between Mycobacterium avium complex lung disease and serum vitamin D status, antimicrobial peptide levels, and bone mineral density	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e12463 ~ e12463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000012463	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kohei Fujita
2. 発表標題 Preliminary evaluation of serial interferon-gamma release assay test in NSCLC patients treated with immune checkpoint inhibitors
3. 学会等名 European Respiratory Society International Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fujita Kohei
2. 発表標題 Prevalence and risk factors of frailty in patients with mycobacterium avium complex lung disease-preliminary study
3. 学会等名 European Respiratory Society International Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関