

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 9 月 5 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461157

研究課題名(和文) 肺MAC症の重症化・致死化と鉄代謝異常との関連～新規治療法の開発に向けて

研究課題名(英文) Iron status and cytokine profile in pulmonary MAC disease

研究代表者

茂呂 寛 (Moro, Hiroshi)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：40509452

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：肺MAC症の慢性の経過において炎症、栄養障害とともにヘプシジンの上昇と鉄の低値、貧血が認められ、これらの要因は肺MAC症の予後不良の要因として報告されていることから、経過中に注意を要するものと考えられた。また、肺MAC症例の血液検体を対象とした網羅的サイトカイン解析の結果、Interferon gamma-induced protein 10 (IP-10)が、画像所見(スコアリング結果)、栄養障害、炎症などの肺MAC症の既知の予後不良因子と有意に関連していることが明らかとなり、病態に深く関与している可能性が推定されるとともに、病勢を評価する有用なバイオマーカーとして期待された。

研究成果の概要(英文)：Patients with fibrocavitary MAC lung disease tend to have elevated inflammatory markers, poor nutritional status and deterioration of iron status, and long-term management is necessary. Serum IP-10 levels were significantly increased in the cavitary form, and it is significantly correlated with CRP, Fe, pre-Alb. With prolonged pro-inflammatory state of pulmonary MAC disease, IP-10 might associated with comorbid poor nutritional status and deterioration of iron status, and it might reflect the disease forms and severity of pulmonary MAC disease, as well as pulmonary tuberculosis.

研究分野：感染症内科

キーワード：肺MAC症 鉄

1. 研究開始当初の背景

肺 MAC 症は、大部分は進行が緩徐で慢性に経過する一方、急激な病状の進行から呼吸不全におちいり、不幸な転帰をとる症例も少なからず存在する。肺 MAC 症の進行例に対しては多剤併用による抗菌化学療法が実施されるが、確実な治療効果は期待できず、長期にわたりガイドラインに準拠した標準治療を行っても、病態を制御できない場面もしばしばであり、抗菌化学療法以外のアプローチによる補助療法の確立が望ましい。

進行肺 MAC 症の病態には不明な点が多いが、高頻度に鉄と UIBC の低下を伴う鉄代謝異常と正球性正色素性貧血がみられ、終末期まで改善されない。また、病勢を判断する有効なバイオマーカーが存在しないため、治療開始や終了の判断に難渋する場面も多い。このように肺 MAC 症の診療は、診断と治療において、重大な課題を残している。

2. 研究の目的

肺 MAC 症は増加傾向にあり、従来とは異なるアプローチによる診断、治療法の開発が急務である。最近、ペプチドホルモン、ヘプシジンが鉄代謝の中心的な調節因子であることが明らかにされた。鉄は宿主にとっても、病原体にとっても不可欠な元素であり、感染症の発症時には、生体側は鉄代謝の調節により微生物の鉄獲得を阻止する方向に作用し、その結果は、宿主における血清鉄濃度の低下として認められる。こうした働きは、宿主側の免疫能の一つとして認識されている。

今回我々は、肺 MAC 症における鉄代謝、ヘプシジン発現、および血清中のサイトカインを網羅的に解析し、病態との関連を明らかにするとともに、有用なバイオマーカーの探索を研究目的として設定した。

3. 研究の方法

【研究対象のデータベース作成】

新潟大学医歯学総合病院(825 床、新潟市中央区)において、2013 年 4 月から 2016 年 3 月にかけて、肺 MAC 症と診断が確定している成人例を対象に、臨床背景を調査する。

さらに画像所見(陰影の範囲、性状、空洞

の有無)、喀痰所見(排菌の量)により慢性例と進行例を層別化する。

【肺 MAC 症における鉄代謝の評価】

データベースの症例を対象に、鉄代謝に関わる検査項目を網羅的に調査する。具体的な項目は、以下の通りである。

血算：赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、網赤血球数

生化学検査：鉄、TIBC、UIBC、フェリチン、トランスフェリン、血清中ヘプシジン濃度

なお、ヘプシジン濃度の測定にあたり、ELISA キットも市販されているが、より正確な値を期して、質量分析法による測定を委託により行った。

【網羅的サイトカイン解析】

対象症例の血清を用い、サイトカインパネルを用い、38 種類のサイトカイン濃度を同時測定した。この結果を、前述の項目と比較し、特に予後不良因子(病型、BMI、Alb、CRP、貧血、鉄代謝)との関連を検討した。

4. 研究成果

【臨床背景】

対象となった症例(表 1)は 27 例で年齢の中央値は 71 歳 (IQR 65 - 78)、22 例(81.5%) が女性であった。貧血は全体の 37.0%、鉄欠乏は 29.6% で認められた。血清ヘプシジン濃度の中央値は 21.2 pg/mL (最小 1.4-最大 97.8) と、健常者に比して高値であった。

【鉄代謝の動態】

血清鉄濃度はヘモグロビン濃度と強い正の相関(図 1a, $r=0.66$, $p<0.001$)、CRP と強い負の相関(図 1b, $r=-0.69$, $p<0.001$)を示した。また、鉄はヘプシジンと弱い負の相関(図 1c, $r=-0.34$, $p=0.09$)を示した。さらに、同じ IL-6 刺激を介し肝細胞で産生される CRP とヘプシジンは有意な正の相関(図 1d, $r=0.48$, $p=0.01$)を示し、慢性炎症に伴うヘプシジンの上昇と、これに伴う血清鉄濃度の低下が生じ、貧血に結び着いている可能性が考えられた。

【サイトカインの網羅的解析】

Lumix® 200™ system を用い、38 種類のサイトカインの血清濃度を確認した。その結果、

ヘプシジン濃度と相関しているサイトカインは認められなかった。なお、Interferon gamma-induced protein 10(IP-10)については、線維空洞型の病型で有意に高く(図 2a, $p=0.008$)、血清アルブミン(図 2b, $r=-0.59$, $p=0.002$)、CRP(図 2c, 画像スコア(図 2d, $r=0.69$, $P<0.0001$)と有意に相関していた。これらの結果から、IP-10濃度は肺 MAC 症の予後不良因子として報告されている線維空洞型、炎症、栄養不良状態と何らかの形で関与しており、その動態が肺 MAC 症の慢性の経過において、重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

【結論】

肺 MAC 症の慢性の経過において炎症、栄養障害とともにヘプシジンの上昇と鉄の低値、貧血が認められ、これらの要因は肺 MAC 症の予後不良の要因として報告されていることから、経過中に注意を要するものと考えられた。また、IP-10 が肺 MAC 症の病態に関与している可能性が考えられ、同時に病勢を評価する有用なバイオマーカーとして期待された。

表 1 臨床背景

Characteristic	Total (n = 27)
年齢, 中央値 (IQR)	71(65- 78)
性別, 男性, n (%)	5(18.5)
BMI, 平均 ± SD	18.9 ± 2.8
線維空洞型, n(%)	6(22.2)
原因微生物, n (%)	
<i>M. avium</i>	21(77.8)
<i>M. intracellulare</i>	4(14.8)
Both	2(7.4)
貧血*1, n (%)	10(37.0)
鉄欠乏*2, n (%)	8(29.6)
栄養不良状態*3, n (%)	13(48.1)
免疫抑制薬使用, n (%)	7(25.9)
既治療/治療中, n(%)	12(44.4)

*1 男性 Hb<12g/dL, 女性 Hb<11g/dL

*2 鉄飽和度(血清鉄/TIBC)<20%

*3 Pre-Alb<22mg/dL

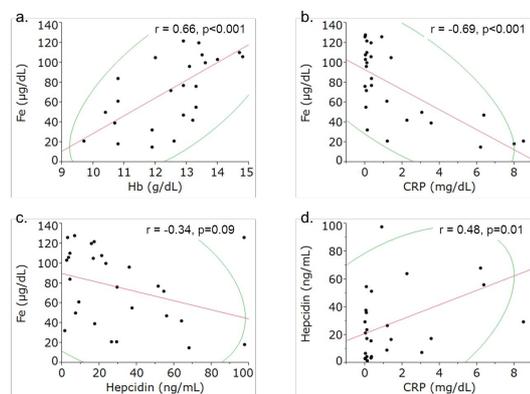


図 1 肺 MAC 症における鉄代謝

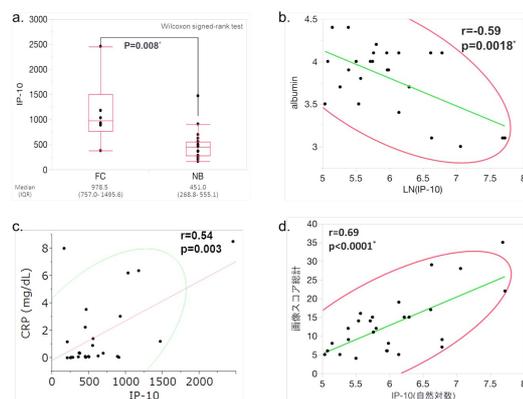


図 2 IP-10 の動態

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. Pneumonia Severity Assessment Tools for Predicting Mortality in Patients with Healthcare-Associated Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Noguchi S, Yatera K, Kawanami T, Fujino Y, Moro H, Aoki N, Komiya K, Kadota JI, Shime N, Tsukada H, Kohno S, Mukae H: (査読あり) *Respiration*. 93(6): 441-450, 2017.
2. The effect of intravenous gamma-globulin reagents on the measurement results of (1-3)-D-glucan. Moro H (Corresponding author), Bamba Y, Koshio N, Kikuchi T, et al. *Kansenshogaku Zasshi*. (査読あり); 91(1): 1-6, 2017
3. Prognostic implications of aspiration pneumonia in patients with community acquired pneumonia: A systematic review with meta-analysis.

- Komiya K, Rubin B. K, Kadota J. I, Mukae H, Akaba T, Moro H, Aoki N, Tsukada H, Noguchi S, Shime N, Takahashi O, Kohno S: (査読あり) Sci Rep 6: 38097, 2016
4. Novel assay to detect increased level of neutralizing anti-interferon gamma autoantibodies in non-tuberculous mycobacterial patients.
Shima K, Sakagami T, Tanabe Y, Aoki N, Moro H, Koya T, et al. Journal of infection and chemotherapy : (査読あり) ; 20: 52-56. (2014)

〔学会発表〕(計3件)

1. 肺MAC症におけるサイトカインの網羅的解析
第57回日本呼吸器学会学術講演会,
東京国際フォーラム(東京都千代田区),
2017.04
2. Meet the up-front translational researchers
鉄代謝からみた感染症
第65回 日本感染症学会東日本地方会学術集会
朱鷺メッセ(新潟県新潟市)
2016年10月26-28日
3. Comparison of cytokine profile, nutrition and iron status in two forms of pulmonary MAC disease,
IDWeek2015, San Diego (USA), 2015.10

〔図書〕(計5件)

1. Moro H, Kikuchi T.
Mycobacterium infections (Tuberculosis and nontuberculous mycobacteriosis)
In: Gono T, Tokuda H, Sakai F, Takemura T, eds.
Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. 1st edn. Tokyo: Springer Japan, 2017; in press.
2. 茂呂寛, 菊地利明:
NTM症の診断と化学療法
結核 改訂版(医薬ジャーナル社) 2017年予定
3. 茂呂寛, 菊地利明:
関節リウマチと非結核性抗酸菌症 -生物学的製剤投与時を中心に
感染と抗菌薬 20(1): 65-70, 2017.03
4. 番場祐基, 茂呂寛, 菊地利明:
呼吸器感染症とBM
呼吸器内科 30(5): 401-403, 2016.11

5. 茂呂寛, 菊地利明:
関節リウマチ治療における生物学的製剤を使いこなすためには 結核症/非結核性抗酸菌症の対策と予防
リウマチ科 56(1): 58-63, 2016.07

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

茂呂 寛 (MORO Hiroshi)
新潟大学 医歯学総合病院・助教
研究者番号: 40509452

(2)研究分担者

高田 俊範 (TAKADA Toshinori)
新潟大学 医歯学総合病院・特任教授
研究者番号: 40361919

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし