

平成 30 年 5 月 24 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19618

研究課題名(和文)性ステロイドホルモンによる非結核性抗酸菌症治療の可能性

研究課題名(英文)Association of sex steroid hormones and non-tuberculous mycobacteriosis

研究代表者

上養 義典(Uwamino, Yoshifumi)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教

研究者番号：60748789

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：閉経後の女性に好発する難治性の呼吸器感染症である肺非結核抗酸菌症の感染と発症について、性ステロイドホルモンとの関連性を検証するために疫学研究を行った。  
研究の結果、年齢が高いことに加え、女性ホルモンの一種である血中のエストラジオール濃度が低いことと肺非結核性抗酸菌症の発症に関連があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We conducted an epidemiological study to investigate the relationship between sex steroid hormone and pulmonary non-tuberculous mycobacteriosis, which is a refractory respiratory infection common to postmenopausal women.  
As a result of the study, it was suggested that higher age and lower serum estradiol were associated with the onset of pulmonary non-tuberculous mycobacteriosis.

研究分野：感染症内科学

キーワード：性ホルモン 抗酸菌

## 1. 研究開始当初の背景

肺非結核性抗酸菌症は、2014年に行なわれた「疫学・診断・治療に関する研究班」の調査において推計罹患率が人口10万人対14.5と、結核の罹患率(人口10万人対12.9)を上回ったことが示され、また、その90.2%が肺 *Mycobacterium avium complex*(MAC)症であることも明らかになり、肺MAC症は臨床的に重要性が高い呼吸器感染症の1つと言えた。

肺MAC症の発症率は、閉経後の中高年女性に有意に高いとされていた[N Engl J Med 1989; 321: 863-868]。そのためエストロゲンなどの性ステロイドホルモンとMAC感染・発症に何らかの関連性が示唆されるが、未だ解明されていないことが多いという問題があった。

Tsuyuguchiらは性腺除去マウスを用いたMAC感染モデルにおいて、エストラジオール(E2)補充群では対照に比べ有意に肺内菌量が減少したことを証明したが、その機序は明らかではなかった[Clin Exp Immunol 2001; 123:428-434]。またDanleyらが行なった閉経後女性に関する臨床研究[Ann Am Thorac Soc 2014; 11:908-914]では、肺MAC症患者において、健常者に比し血中デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)濃度が有意に低いことが示されているが、*in vitro*においてDHEAとMAC感染症の関係性を明らかにした研究は存在していなかった。

E2やDHEAが肺MAC症に対して防御的に作用することが証明され、その機序が明らかになれば、MAC感染症の成立機序の解明に大きく寄与すると考えられ、さらに、根治が難しい肺MAC症患者に対して、ホルモン補充療法による新たな治療の選択肢が広がることが期待されたため、本研究を開始した。

## 2. 研究の目的

研究開始当初、我々はE2とDHEAが、マクロファージを介したMACに対する宿主感染防御作用があるという仮説を、MAC感染マクロファージモデルにおいて、DHEAおよびE2がMAC貪食の促進および細胞内殺菌の促進を起こす事を確認する。DHEAおよびE2のMAC感染に対する防御的作用を臨床研究において疫学的に明らかにする。DHEAおよびE2のMAC感染に対する防御的作用を動物モデルにおいて明らかにする。という3つの方法により証明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

研究期間中、臨床研究において性ステロイドホルモンとMAC感染および肺MAC症発症の関係性を検証することを中心に以下のような方法で研究を行った。

### (1)臨床研究的手法

慶應義塾大学に勤務する女性教職員より、

大学キャンパス各地区で実施される教職員健康診断時に臨床研究に関する個別の説明と同意を得て、同意の得られた女性教職員より、血液サンプルおよび性周期等に関する質問紙および健診データの提供を受けた。

血液サンプルについて、MAC感染に関連があるといわれる血清抗GPL抗体および血清E2、DHEA-S、テストステロンの測定を実施した。

胸部画像所見および既往情報より、肺MAC症発症者を除外したのち、抗GPL抗体の陽性、陰性をカットオフ値0.3U/mLをもって判定した。抗GPL抗体陽性者を無症候性MAC感染者群、抗GPL抗体陰性者を健常者群とし両群間の性ステロイドホルモン測定値を比較した。

さらに、慶應義塾大学病院に通院する肺MAC症患者のうち研究参加への同意の得られた患者を肺MAC症患者群とした。

肺MAC症患者群からも血液サンプルおよび性周期等に関する質問紙回答データの提供を受けるとともに、電子カルテシステム上の診療情報の提供を受けた。

上記サンプル、データより血清E2、DHEA-S、テストステロンの測定を行い、肺MAC症患者群と健常者群の血清性ステロイドホルモン値の比較を実施した。

## 4. 研究成果

まず、健常者群および無症候性MAC感染者群の性ステロイドホルモンの比較では、DHEA-S、テストステロン、E2ともに両群間で明らかな差は認めなかった。

次に、肺MAC症患者群と健常者群の比較については、肺MAC症患者群においてDHEA-SとE2が低い傾向がみられた。特にE2での差は比較的大きかった。多変量解析を実施したところ、肺MAC症発症とE2に相関がありそのような結果であった。

この研究成果は、肺MAC症が閉経後女性に有意に多く発症が認められることについて、閉経に伴うE2の低下と関連して生じている現象であることを示唆するものであり、TsuyuguchiらのMAC感染モデルとの結果と矛盾しなかった。

ただし、本研究の限界として、横断的手法による研究であるため、E2低下がリスクとなり肺MAC症が生じているのか、あるいは肺MAC症罹患の結果としてE2低下が生じているのかを証明できないことがあげられる。

よって、今後さらなる検討として、コホート研究などを通じて、E2低下と肺MAC症の相関を明らかにしていく必要があると考えられる。

また本研究においてはMAC感染とE2低値の相関を見出すことはできなかったが、サンプルサイズの問題が存在するため、本研究の結果をもって、E2はMAC感染とは相関せず、肺MAC症発症の過程と相関があると結論することは難しく、この点については抗GPL抗体の陽性率が想定より低かったことから、より大きなサンプルサイズでの検証の必要性が

示唆された。

また研究期間中に基礎研究的手法で行った検討については、性ホルモン投与とマクロファージ殺菌能・貪食能との間で再現性をもって関連性を示すことはできなかったため、今後、さらに実験手法の検討や、ほかのサイトカイン併存下での感染実験などを進めていく必要があると考えられた。

本研究を通じ、肺 MAC 症発症と血清 E2 低値に関連があることを疫学的に示すことができ、今後さらに細胞モデルや動物モデルおよびよりサンプルサイズの大きなコホート研究などでの疫学的検証の必要性が示唆された。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

Suzuki S, Asakura T, Namkoong H, Okamori S, Yagi K, Kamata H, Uwamino Y, Funatsu Y, Nakano Y, Nishimura T, Ishii M, Ebihara T, Betsuyaku T, Hasegawa N. Aspergillus precipitating antibody in patients with Mycobacterium avium complex lung disease: A cross-sectional study. *Respir Med.* 2018 May;138:1-6. doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.013. 査読あり

Nakamura T, Enoki Y, Uno S, Uwamino Y, Iketani O, Hasegawa N, Matsumoto K. Stability of benzylpenicillin potassium and ampicillin in an elastomeric infusion pump. *J Infect Chemother.* 2018 Apr 25. pii: S1341-321X(18)30107-7. doi: 10.1016/j.jiac.2018.04.003. 査読あり

Kamata H, Asakura T, Suzuki S, Namkoong H, Yagi K, Funatsu Y, Okamori S, Uno S, Uwamino Y, Fujiwara H, Nishimura T, Ishii M, Betsuyaku T, Hasegawa N. Impact of chronic Pseudomonas aeruginosa infection on health-related quality of life in Mycobacterium avium complex lung disease. *BMC Pulm Med.* 2017 Dec 13;17(1):198. doi: 10.1186/s12890-017-0544-x. 査読あり

Yagi K, Morimoto K, Ishii M, Namkoong H, Okamori S, Asakura T, Suzuki S, Asami T, Uwamino Y, Funatsu Y, Fujiwara H, Kamata H, Nishimura T, Betsuyaku T, Kurashima A, Hasegawa N. Clinical characteristics of pulmonary Mycobacterium lentiflavum disease in adult patients. *Int J Infect Dis.* 2018 Feb;67:65-69. doi: 10.1016/j.ijid.2017.12.001. 査読あり

Nishimura T, Tamizu E, Uno S, Uwamino Y, Fujiwara H, Nishio K, Nakano Y, Shiono H, Namkoong H, Hoshino Y, Iwata S, Hasegawa N. hsa-miR-346 is a

potential serum biomarker of Mycobacterium avium complex pulmonary disease activity. *J Infect Chemother.* 2017 Oct;23(10):703-708. doi: 10.1016/j.jiac.2017.07.015. 査読あり

Yagi K, Ishii M, Namkoong H, Asami T, Iketani O, Asakura T, Suzuki S, Sugiura H, Yamada Y, Nishimura T, Fujiwara H, Funatsu Y, Uwamino Y, Kamo T, Tasaka S, Betsuyaku T, Hasegawa N. The efficacy, safety, and feasibility of inhaled amikacin for the treatment of difficult-to-treat non-tuberculous mycobacterial lung diseases. *BMC Infect Dis.* 2017 Aug 9;17(1):558. doi: 10.1186/s12879-017-2665-5. 査読あり

Uwamino Y, Sugita K, Iwasaki E, Fujiwara H, Nishimura T, Hasegawa N, Iwata S. The First Case Report of Acute Cholangitis and Bacteremia Due to Neisseria subflava. *Intern Med.* 2017;56(2):221-223. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7482. 査読あり

Uwamino Y, Sugita K, Hasegawa N, Nishimura T, Fujiwara H, Iwata S. Rapid Detection and Typing of Carbapenemase Genes from Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolates Collected in a Japanese Hospital Using the Xpert Carba-R Assay. *Jpn J Infect Dis.* 2017 Jan 24;70(1):124-125. doi: 10.7883/yoken.JJID.2015.660. 査読あり

Suzuki S, Morino E, Ishii M, Namkoong H, Yagi K, Asakura T, Asami T, Fujiwara H, Uwamino Y, Nishimura T, Tasaka S, Betsuyaku T, Takasaki J, Iwata S, Hasegawa N. Clinical characteristics of pulmonary Mycobacterium scrofulaceum disease in 2001-2011: A case series and literature review. *J Infect Chemother.* 2016 Sep;22(9):611-6. doi: 10.1016/j.jiac.2016.06.006. 査読あり

Nishimura T, Fujita-Suzuki Y, Mori M, Carpenter SM, Fujiwara H, Uwamino Y, Tamizu E, Yano I, Kawabe H, Hasegawa N. Middle-aged to elderly women have a higher asymptomatic infection rate with Mycobacterium avium complex, regardless of body habitus. *Respirology.* 2016 Apr;21(3):553-5. doi: 10.1111/resp.12699. 査読あり

## 5 . 研究組織

### (1)研究代表者

上 蓑 義典 (UWAMINO, Yoshifumi)  
慶應義塾大学・医学部 (信濃町)・助教 (有期・医学部)  
研究者番号 : 60748789

(2)研究協力者

長谷川 直樹 (HASEGAWA, Naoki )  
西村 知泰 (NISHIMURA, Tomoyasu )  
田水 映子 (TAMIZU, Eiko )  
宇野 俊介 (UNO, Shunsuke )