



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
学位記番号	第 1003 号
氏名	渡辺 舞子
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	<p>Serodiagnosis of <i>Mycobacterium avium</i>-complex pulmonary disease with an enzyme immunoassay kit that detects anti-glycopeptidolipid core antigen IgA antibodies in patients with rheumatoid arthritis (関節リウマチ患者における <i>Mycobacterium avium</i>-complex 関連肺疾患での抗 glycopeptidolipid core antigen IgA 抗体を用いた EIA キットによる血清学的診断)</p> <p>Modern Rheumatology. Vol. 21:144-149, 2011</p>
論文審査担当者	主査： 岡本 尚 副査： 長谷川 忠男, 新実 彰男

論文内容の要旨

関節リウマチ (RA) は、破壊性関節炎を主体とする全身性炎症性疾患であり、しばしば関節外病変をきたす。約 70% の患者に認める肺病変 (RA-PD) の中でも頻度が高い気道病変 (気管支拡張症など) による下気道の構造的傷害は感染症のリスクを上昇させる。RA の治療薬として近年生物学的製剤が導入され、RA の治療成績は向上したが、副作用として重篤な感染症のリスク増加が問題となっている。特に、防御反応の一である肉芽腫形成は細胞内寄生細菌に対して有効に作用するが、TNF- α 阻害作用を持つ生物学的製剤の使用により結核や非結核性抗酸菌 (NTM) 症の発症および再燃もしくは重篤化が数多く報告されている。本邦では NTM 症の 70% 以上を *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症が占め、その殆どが肺 MAC 症である。結核とは異なり、MAC 症では完治を望める治療は確立されておらず、長期の多剤併用抗菌療法にても病変が進行する症例も多い。以上から、日本リウマチ学会は非活動性病変を含む NTM 症合併例で TNF- α 阻害薬は禁忌と定めている。

肺 MAC 症の診断には、画像診断に加え、気管支鏡検査を含む細菌学的・病理学的診断など、煩雑で侵襲を伴う検査がしばしば必要となる。MAC は環境中に広く存在する細菌であるため、喀痰検査は陽性でもこれが擬陽性である可能性があり、しかもその検出感度も高くない。TNF- α 阻害薬に関連した NTM 症では肺病変の頻度が高く、起因菌種も MAC が最多であるが、MAC-PD と RA-PD の下気道病変とは CT 所見も類似しており、画像のみでの鑑別は容易ではない。従って、TNF- α 阻害薬の適応決定にあたって肺 MAC 症の有無を優れた感度と特異度で判定できる検査法の確立が望まれる。Kitada らは MAC 特異抗原である glycopeptidolipid (GPL) core antigen に対する IgA 抗体を測定する EIA キットを開発した。GPL は結核菌には存在せず、BCG 接種の影響も受けないため、結核との鑑別上有用である。また、IgA 抗体は MAC 感染に基づく生体応答であるため MAC のコンタミネーションとの鑑別も可能である。しかし、感染応答に伴う抗体を測定する本検査が、原疾患に伴う免疫異常を有し免疫能に影響する種々の治療を受けている RA 患者においても同様に有用であるかは不明であった。

本研究では RA 患者 63 例を対象に MAC-PD 診断における GPL に対する IgA 抗体測定の有用性を検討した。MAC-PD 14 例、MAC-PD 以外の NTM-PD 3 例、肺 CT で異常があるが NTM のない 16 例、肺病変の無い RA 30 例の血清中抗 GPL core IgA 抗体価を測定した。その結果、MAC-PD 群: 1.08 ± 1.42 IU/ml、肺 CT 異常があり NTM 陰性群: 0.04 ± 0.09 IU/ml、肺病変陰性群: 0.09 ± 0.12 IU/ml (cutoff 値 0.7 IU/ml) であった。MAC-PD 群の抗体価は、肺病変陰性群や肺 CT 異常あるも NTM 陰性群と比較して有意に高値であった。また、肺病変の無い群と肺 CT で異常があり NTM 陰性群とでは有意差はなかった。MAC-PD 群 14 例中抗体価陽性例は 6 例であったが (感度 43%)、他の群ではすべて陰性であった (特異度 100%)。また、MAC-PD 治療中の経過を追えた 1 例では EIA 値は徐々に低下した。以上の結果より、抗 GPL core antigen IgA 抗体価測定は、低侵襲ながら特異度が高く、RA 患者における MAC-PD の補助診断に有用であると判断された。

論文審査の結果の要旨

関節リウマチ (RA) は、破壊性関節炎を主体とする全身性炎症性疾患であり、しばしば関節外病変をきたす。約 70%の患者に認める肺病変 (RA-PD) の中でも頻度が高い気道病変 (気管支拡張症など) による下気道の構造的傷害は感染症のリスクを上昇させる。RA の治療薬として近年生物学的製剤が導入され、RA の治療成績は向上したが、副作用として重篤な感染症のリスク増加が問題となっている。特に、防御反応の一である肉芽腫形成は細胞内寄生細菌に対して有効に作用するが、TNF- α 阻害作用を持つ生物学的製剤の使用により結核や非結核性抗酸菌 (NTM) 症の発症および再燃もしくは重篤化が数多く報告されている。本邦では NTM 症の 70%以上を *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症が占め、その殆どが肺 MAC 症である。結核とは異なり、MAC 症では完治を望める治療は確立されておらず、長期の多剤併用抗菌療法にても病変が進行する症例も多い。以上から、日本リウマチ学会は非活動性病変を含む NTM 症合併例で TNF- α 阻害薬は禁忌と定めている。

肺 MAC 症の診断には、画像診断に加え、気管支鏡検査を含む細菌学的・病理学的診断など、煩雑で侵襲を伴う検査がしばしば必要となる。MAC は環境中に広く存在する細菌であるため、喀痰検査は陽性でもこれが擬陽性である可能性があり、しかもその検出感度も高くない。TNF- α 阻害薬に関連した NTM 症では肺病変の頻度が高く、起因菌種も MAC が最多であるが、MAC-PD と RA-PD の下気道病変とは CT 所見も類似しており、画像のみでの鑑別は容易ではない。従って、TNF- α 阻害薬の適応決定にあたって肺 MAC 症の有無を優れた感度と特異度で判定できる検査法の確立が望まれる。Kitada らは MAC 特異抗原である glycopeptidolipid (GPL) core antigen に対する IgA 抗体を測定する EIA キットを開発した。GPL は結核菌には存在せず、BCG 接種の影響も受けないため、結核との鑑別上有用である。また、IgA 抗体は MAC 感染に基づく生体応答であるため MAC のコンタミネーションとの鑑別も可能である。しかし、感染応答に伴う抗体を測定する本検査が、原疾患に伴う免疫異常を有し免疫能に影響する種々の治療を受けている RA 患者においても同様に有用であるかは不明であった。

本研究では RA 患者 63 例を対象に MAC-PD 診断における GPL に対する IgA 抗体測定の有用性を検討した。MAC-PD 14 例、MAC-PD 以外の NTM-PD 3 例、肺 CT で異常があるが NTM のない 16 例、肺病変の無い RA30 例の血清中抗 GPL core IgA 抗体価を測定した。その結果、MAC-PD 群 : 1.08 \pm 1.42 IU/ml、肺 CT 異常があり NTM 陰性群 : 0.04 \pm 0.09 IU/ml、肺病変陰性群 : 0.09 \pm 0.12IU/ml (cutoff 値 0.7 IU/ml) であった。MAC-PD 群の抗体価は、肺病変陰性群や肺 CT 異常あるも NTM 陰性群と比較して有意に高値であった。また、肺病変の無い群と肺 CT で異常があり NTM 陰性群とでは有意差はなかった。MAC-PD 群 14 例中抗体価陽性例は 6 例であったが (感度 43%)、他の群ではすべて陰性であった (特異度 100%)。また、MAC-PD 治療中の経過を追えた 1 例では EIA 値は徐々に低下した。以上の結果より、抗 GPL core antigen IgA 抗体価測定は、低侵襲ながら特異度が高く、RA 患者における MAC-PD の補助診断に有用であると判断された。

審査委員会では、第 1 副査 (長谷川忠男教授) から「GPL とはどのような分子なのか」など論文に関する 10 項目の質問、次に、主査 (岡本尚教授) から「RA に伴う免疫異常の特徴について」など 13 項目の質問があった。また、指導教授である第 2 副査 (新実彰男教授) から「RA の肺病変の分類」など主科目を中心に 3 項目の質問があった。いずれの質問に対しても十分な回答が得られ、本論文について十分に理解するとともに、専攻分野 (内科学) に関する知識を習得しているものと判断された。よって本論文の著者には博士 (医学) の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 岡本 尚 副査 長谷川 忠男、新実 彰男