

京都大学	博士（医学）	氏名	前川 晃一
論文題目	Environmental Risk Factors for Pulmonary <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> Complex Disease (肺 <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> Complex 症における環境危険因子の検討)		
(論文内容の要旨) 肺 <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> complex (MAC)症は非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) の1つで環境常在菌である MAC による肺感染症で、免疫正常者における肺 MAC 症の危険因子についてはさまざまな報告がある。巨大な空洞陰影を特徴とする線維空洞型では COPD や陳旧性結核などの既存の肺疾患に合併することが多く、結節気管支拡張型では非喫煙の高齢女性に多い。また、肺 NTM 症患者では痩せ型体型で、脊柱側弯症、漏斗胸、僧帽弁逸脱症の合併がみられ、肺 MAC 症患者では胃食道逆流症の頻度が高い。 いくつかの疫学調査からは、鉢植えの土や患者宅の土壌、シャワー水を含む浴室などが MAC 症の感染源である可能性が報告されている。また、職業的な土壌暴露は MAC 皮内反応でみた MAC 感染と関係していた。しかし、免疫正常な肺 MAC 症患者における環境危険因子についての知見は少ない。そこで、私どもは既報の肺 NTM 症に関して交絡しうる危険因子を変数として調整した上で、肺 MAC 症患者に関連する環境危険因子を決定していく症例対照研究を行った。 2007年1月から2010年1月まで京都大学医学部附属病院呼吸器内科外来を受診された免疫正常である肺 MAC 症患者 106 症例と、対照として過去1年間に MAC の排菌が見られなかった気管支拡張症患者で肺 MAC 症患者と年齢を合致させた 53 例を対象に、年齢、性別、閉経年齢、喫煙・飲酒歴、肺疾患を含む基礎疾患、制酸剤の使用歴、農業・ガーデニング活動などの土壌暴露歴、シャワーの使用頻度などの水暴露歴およびペット飼育に関する質問をした。また、FSSG、QUEST 質問表に基づき、胃食道逆流症状の有無を求めた。それぞれの患者の胸部 X 線、胸部 CT 所見より脊柱側弯症、漏斗胸の有無を確認した。統計解析は両群間で $\chi^2$ 乗検定および Wilcoxon 検定を行った。単変量解析で $P<0.1$ の変数に対してロジスティック回帰分析による多変量解析を行い、 $P<0.05$ を有意とした。 単変量解析では、両群間で患者背景、基礎疾患、body mass index、自覚症状に有意差は認められなかった。これは健康正常人を対照として得られた脊柱側弯症や漏斗胸、痩せ型体型、胃食道逆流などの肺 NTM 症の危険因子を、今回の対照者である気管支拡張患者でも共有していたためと考えられた。また、胸部 CT 所見では肺 MAC 症群の約 90%に気管支拡張を認め、結節気管支拡張型が大半を占めていた。環境危険因子については、肺 MAC 症患者では対照患者と比し、週 2 回以上の高頻度土壌暴露者の頻度が有意に多かった (23.6% vs. 9.4%, $P=0.032$ )。水暴露やペット飼育などの他の環境因子には違いは見られなかった。多変量解析でも高頻度土壌暴露が唯一有意な影響因子となった (OR 5.9; 95%CI 1.4-24.7; $p=0.015$ )。肺 MAC 症患者を高頻度と低頻度土壌曝露の 2 群に分けると、年齢以外には高頻度土壌暴露に有意に交絡する因子はなかった。 以上より、土壌への高頻度の暴露は肺 MAC 症への進展の危険因子である可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)

肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC)症は環境常在菌である MAC による肺感染症である。免疫正常者における肺 MAC 症の危険因子については、COPDや陳旧性結核などの既存の肺疾患の存在や、痩せ型体型、脊柱側弯症、漏斗胸、僧帽弁逸脱症の合併、胃食道逆流症との関係が報告されている。一方、MACの環境からヒトへの感染源としては、いくつかの疫学研究で、鉢植えの土や患者宅の土壌、浴室などが可能性として報告されてきているが、明らかな免疫異常のない肺 MAC 症患者における環境危険因子についての知見は少ない。

本研究では、肺 MAC 症患者 106 症例と管支拡張症患者 53 人を対照に、交絡し得る危険因子を調整した上で環境危険因子の解析を行った。結果、肺 MAC 症患者では対照患者と比し、週 2 回以上の高頻度土壌暴露者の頻度が有意に多く、他の水暴露やペット飼育などの環境因子や、既報の危険因子は両群間で差は見られなかった。多変量解析でも高頻度土壌暴露が唯一有意な影響因子となり (OR 5.9; 95%CI 1.4-24.7;  $p=0.015$ )、土壌への暴露が肺 MAC 症進展における危険因子である可能性が示唆された。

以上の結果は、肺 MAC 症の進展における環境危険因子の解明に貢献し、今後の本感染症における発症の予防対策に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 9 月 24 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格を認められたものである。