

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	藤 田 浩 平
論文題目	Association between polyclonal and mixed mycobacterial <i>Mycobacterium avium</i> complex infection and environmental exposure (肺 <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC)症におけるMAC多クローンおよび複数抗酸菌感染と環境暴露の関連)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】肺 <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC)症は非結核性抗酸菌の一つであるMACによって引き起こされる肺感染症である。MACを含む非結核性抗酸菌は生活環境中の水や土壌に広く生息しており、感染源と考えられている。MAC多クローン感染や複数抗酸菌感染はacquired immune deficiency syndrome患者の播種性MAC症で広く知られており、human immunodeficiency virus非感染の肺MAC症患者では結節・気管支拡張型の肺病変を有する患者に多く見られるとされている。これまで、患者分離のMAC菌と同一の遺伝子型をもつ菌が土壌や浴槽のシャワーヘッドから分離された報告があり、土壌やシャワーが感染源の一つであることが示唆されている。近年、週2時間以上の高頻度の土壌暴露が肺MAC症の危険因子であることや自宅の土壌に多クローンのMAC菌が存在することが示されおり、環境暴露が肺MAC症患者での多クローン感染を引き起こしうると考えられた。本研究では、肺MAC症患者でのMAC多クローンおよび複数抗酸菌感染の頻度を求め、それらと交絡する基礎疾患や背景、画像所見で調整しても環境暴露が関連性を有するかについて検証した。</p> <p>【方法】京都大学医学部附属病院に通院する肺MAC症患者のうち、同意の得られた120人を前向きに追跡し、基礎疾患や生活歴等の臨床情報、胸部CT画像所見の収集および、農業・ガーデニングなどの土壌暴露歴、シャワー使用頻度、プール使用頻度などの水暴露歴に関する質問を行った。また平均2年の間隔で採取した2回の患者喀痰から分離されたMACを保存し、その遺伝子型をvariable number tandem repeat (VNTR)法を用いて解析した。2回とも同一のVNTR遺伝子型を呈したMAC感染を単クローン感染、異なるVNTR遺伝子型を呈したMAC感染を多クローン感染とした。また1回目と2回目で菌種が異なったものを複数抗酸菌感染とした。単クローン感染者群と多クローンおよび複数抗酸菌感染者群の2群に分けて、単変量解析でP<0.05の変数に対してステップワイズ重回帰分析による多変量解析を行い、P<0.05を有意とした。</p> <p>【結果】単クローン感染者が78人、多クローン感染者が27人、複数抗酸菌感染者が15人であった。背景因子では、多クローンおよび複数抗酸菌感染者は男性優位で気管支喘息の病歴を有するものが多かった。両群でMAC治療歴に差はなかった。胸部CT所見では両群とも気管支拡張所見が最もよくみられる病変で、中葉舌区に多かった。単クローン感染者に空洞病変を有するものが多くみられた。環境因子では、多クローンおよび複数抗酸菌感染者に高頻度の土壌暴露歴、シャワー利用歴、プール利用歴を有する者が多かった。多変量解析の結果、気管支喘息の病歴(OR, 11.56; 95%CI, 1.4-255.77)、高頻度の土壌暴露(OR, 4.31; 95%CI, 1.72-11.45)、シャワー使用(OR, 4.57; 95%CI, 1.28-23.23)、プール使用(OR, 9.69; 95%CI, 1.21-206.92)が有意な因子であった。</p> <p>【結論】環境暴露は、臨床所見や画像所見と独立してMAC多クローンおよび複数抗酸菌感染と強い関連をもつことが示された。今回の結果は、肺MAC症患者の疾患管理に</p>			

においてMACの反復感染を予防する上で、有用な情報を与えると考える。

(論文審査の結果の要旨)

水や土壌などの環境中には多クローンの*Mycobacterium avium* complex (MAC)や複数の抗酸菌が存在することが示されている。また、高頻度の土壌暴露は肺MAC症の危険因子であることから、環境暴露が肺MAC症患者での多クローンおよび複数抗酸菌感染を引き起こすと考えられるが、その関連は明らかではなかった。本研究では肺MAC症患者120人を前向きに追跡し、患者情報、画像所見の収集、環境暴露歴の質問を行った。また、平均2年の間隔で喀痰を2回採取し、分離されたMAC菌の遺伝子型をvariable number of tandem repeats(VNTR)法を用いて解析した。同一のVNTR遺伝子型を呈したMAC感染を単クローン感染、異なるVNTR遺伝子型を呈したMAC感染を多クローン感染、菌種が交代した感染を複数抗酸菌感染とし、単クローン感染と多クローンおよび複数抗酸菌感染の2群に分けて比較した。

ステップワイズ重回帰分析の結果、気管支喘息、週2時間以上の高頻度の土壌暴露歴、シャワー使用、プールでの水泳が、臨床所見や画像所見と独立して多クローンおよび複数抗酸菌感染に有意に関連し、土壌や水への暴露がMAC反復感染を引き起こしていることが示唆された。

以上の研究は肺MAC症患者における反復感染と環境暴露との関連の解明に貢献し、肺MAC症患者の疾患管理において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認める。

なお、本学位授与申請者は、平成26年2月12日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降