

厚生労働科学研究委託費
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)
平成 26 年度委託業務成果報告書

委託業務題目： アジアの感染症担当研究機関とのラボラトリーネットワークの促進と共同研究体制の強化に関する研究
(H26 - 新興実用化—一般—011)

業務主任者： 国立感染症研究所・副所長 倉根 一郎

業務項目： 非結核性抗酸菌感染症の研究

担当責任者： 国立感染症研究所・免疫部長 阿戸 学

研究協力者： 台湾行政院衛生署疾病管制局分枝桿菌実験室・請負人 周 如文

研究協力者： 国立台湾大学医学院附設医院内科部・主治医師 王 振源

研究協力者： 国立感染症研究所・免疫部主任研究官 松村 隆之

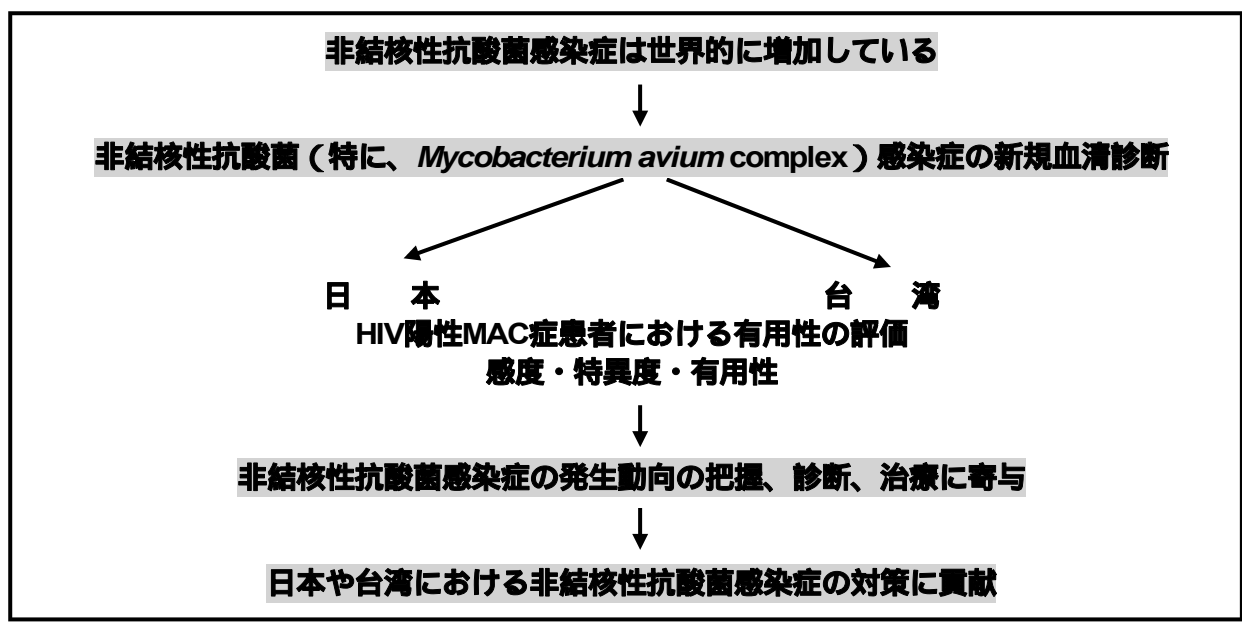
研究協力者： 新潟大学大学院医歯学総合研究科・細菌学教授 松本 壮吉

研究協力者： 国立病院機構刀根山病院・副院長 前倉 亮治

研究協力者： 国立病院機構刀根山病院・呼吸器内科医長 北田 清悟

研究要旨

- 活動性非結核性抗酸菌（特に、*Mycobacterium avium complex* : MAC）感染症の迅速簡便血清診断（所要：約 3 時間）の研究開発に関し、台湾-日本（台日）共同研究を推進した。日本で開発された血清診断キット（キャピリア® MAC 抗体 ELISA タウンズ）の有用性が、先行共同研究により台湾でも確認されている。免疫学的診断キットの弱点でもある、免疫不全者における有効性評価を目的として、日本には少なく研究が困難な、HIV 陽性 MAC 症患者に関して、台湾における診断キットの有用性を解析する臨床研究を計画した、現在、国際評価に資するため、ヒトを対象とする医学研究倫理審査を申請中である、承認後、台湾の供試血清を収集、抗体価を測定し、性能を評価する。



A. 研究目的

非結核性抗酸菌 (NTM) 感染症は結核など抗酸菌感染症の約 10-20% (世界: 100-200 万人) を占め、世界的に増加している。NTM が結核より発生が多い国もあり、日本でも増加傾向にあると推定されている。特に、*Mycobacterium avium complex* (MAC) 感染症は非結核性抗酸菌感染症の 70-80% を占め、最頻である。また、HIV 感染症の合併症としても知られている。MAC は特異的細胞壁表層糖ペプチド脂質 (GPL) を有し、化学的に GPL は全ての MAC に共通な GPL 核と可変的な糖鎖部分から構成される。アメリカ合衆国胸部疾患学会および感染症学会の診断基準 (2007 年) に合致した活動性 MAC 感染症に関し、感度や特異度を指標として、MAC 共通抗原である GPL 核抗原に対する血清 IgA 抗体検出の診断キットを開発した。国内検体では診断感度: 84%、特異度: 100%、また、所要時間は 3 時間 (従来法では約 1 か月) であり、高い臨床的有用性を示し、厚生労働省は体外診断用医薬品製造販売承認し、保険医療品目として収載されている (2011 年 8 月)。加えて、2012 年 9 月から民間検査機関 (BML) の受託項目となり、保険診療として広く普及することが期待される。

この診断キットは GPL 特異的 IgA 抗体応答を指標しているため、免疫不全をきたす HIV 感染 / AIDS 合併患者で本診断キットの有用性を検証することが課題である。そこで、症例が少ない日本ではなく、比較的多い地域 (台湾) における性能評価を目的とした。

B. 研究方法

活動性抗酸菌感染症の血清

CD4 陽性細胞数が異なる HIV 陽性抗酸菌感染症 (MAC を含む非結核性抗酸菌抗酸菌、結核) 患者の血清を収集する。

キャピリア® MAC 抗体酵素免疫測定 (ELISA) による血清抗体価の測定

MAC 感染症の MAC 特異抗原に対する血清 IgA 抗体を検出する迅速血清診断キット (所要: 約 3 時間、カットオフ値: 0.7 U/mL、キャピリア® MAC 抗体 ELISA タウンズ) を用い、血清抗体価を測定する。

倫理面への配慮

ヒトを対象とする医学研究倫理に関し、ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会 (国立感染症研究所、国立台湾大学医学院附設医院、および台湾行政院衛生署疾病管制局) で申請書を作成、機関で承認を得る。なお、利益相反はなかった。

C. 研究結果

対象患者候補の選定

CD4 陽性細胞数が異なる HIV 陽性抗酸菌感染症 (MAC を含む非結核性抗酸菌抗酸菌、結核) 患者候補を選択した。今後、ヒトを対象とする医学研究倫理審査承認後、登録し、血清を収集する。

ヒトを対象とする医学研究倫理審査

血清検体の収集に先立ち、ヒトを対象とする医学研究倫理審査申請書の作成について、電子郵便による事前協議を終了し、現在申請中である。台湾行政院衛生署疾病管制局や国立台湾大学病院附設医院内科部と最終協議し、大筋合意した。2015 年 4 月に渡台し、計画の細部について確認する予定である。

D. 考察

非結核性抗酸菌 (NTM) 感染症は結核など抗酸菌感染症の約 10-20% を占め、世界的に増加している。特に、*Mycobacterium avium complex* (MAC) 感染症は非結核性抗酸菌感染症の 70-80% を占め、最頻である。NTM 感染症の診断は米国胸部疾患学会 / 感染症学会の診断基準 (2007 年) により、診断される。その骨子は 1) 臨床症状 (慢性咳嗽、喀痰、発熱など)、2) 画像所見 (浸潤、空洞、気管支拡張) および 3) 細菌学的所見 (喀痰培養: 2 回以上陽性) から構成されている。MAC は遅発性 (集落形成に約 2 週間が必要) であり、細菌学的所見 (喀痰培養: 2 回以上陽性) を満足するため、MAC 感染症の確定診断に約 1 か月が必要となる。

この血清診断キットは MAC 特異的細胞壁抗原 (GPL) を用い、特異的血清 IgA 抗体応答を指標としている。日本国内の多施設共同研究による性能評価では感度 (84%)、特異度 (100%)、迅速性 (所要時間: 3 時間) など、高い有用性を示している。しかし、宿主抗体応答を利用した診断補助法のため、免疫不全をきたす HIV 感染 / AIDS 合併患者で本診断キットの有用性を検証することに寛容である。

台湾における活動性 MAC 感染症の血清診断の感度は 61%、特異度は 91% であった。本血清診断は非侵襲性、簡便、迅速であり、台湾においても、日本より感度、特異度は低いものの、有用であったといえる。

今後、台湾で収集した供試血清 (目標: 75 症例程度) を用い、免疫能の指標となる CD4 陽性細胞数によるクラス分けを行い、HIV 感染 MAC 感染症の MAC 特異抗原に対する血清 IgA 抗体を検出する迅速血清診断に関する診断感度・特異度・臨床的有用性を評価・検証する。

E. 結論

- 活動性非結核性抗酸菌感染症の血清診断に関し、台湾行政院衛生署疾病管制局分枝桿菌実験室と国立台湾大学病院で日台共同研究の推進に合意した。
- 日台共同で具体的な研究計画を作成し、ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会に申請中である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishiuchi Y, Tamaru A, Suzuki Y, Kitada S, Maekura R, Tateishi Y, Niki M, Ogura H, Matsumoto S. 2014. Direct detection of Mycobacterium avium in environmental water and scale samples by loop-mediated isothermal amplification. J Water Health. 12:211-9.

2. 学会発表 特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

Serodiagnosis of active *Mycobacterium avium* complex disease in Taiwan

**Manabu ATO
Takayuki MATSUMURA
Department of Immunology
National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan**

**Sohkichi MATSUMOTO
Department of Bacteriology
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan**

**Ryoji MAEKURA
Seigo KITADA
National Hospital Organization Toneyama Hospital, Osaka, Japan**

**Ruwen JOU
Centers for Disease Control, Taipei, Taiwan**

**Jann-Yuan WANG
National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan**

Diagnosis of active *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease (MAC-PD) is complicated and time-consuming, because MAC-PD is diagnosed according to the guidelines set forth by the American Thoracic Society 2007, which include clinical and microbiological criteria. A multicenter study from Japan reported the usefulness of a serodiagnostic test to determine serum IgA antibodies against mycobacterial glycopeptidolipid (GPL) core for diagnosing MAC-PD proven by sputum culture (sensitivity: 84%, specificity: 100%) within a few hours. The objective of this study was to evaluate the usefulness of the test in similar patients in Taiwan. Fifty-seven patients with MAC-LD, 11 with MAC contamination, 13 *M. kansasii*-LD, 26 LD due to rapidly-growing mycobacteria (RGM), 48 pulmonary tuberculosis, and 42 household contacts of patients with TB were enrolled into the study at National Taiwan University Hospital. Serum GPL core IgA antibody levels were measured with an enzyme immunoassay kit, and routine clinical evaluations were performed. The sensitivity and specificity (cut off point=0.73 U/mL) of the serodiagnostic test for diagnosing active MAC-PD were 61% and 91%, respectively. The results were lower when compared to previous reports, perhaps due to high proportion of immune-compromized patients in active MAC-PD and RGD-PD patients. We conclude that measurement of serum anti-MAC-GPL IgA level is useful for the diagnosis of MAC-LD in Taiwan.