

●症 例

抗インターフェロン- γ 抗体が陽性であった 播種性 *Mycobacterium avium* complex 症の 1 例

樋田 和弘 渡邊 一孝 久木山清貴 石原 裕

要旨：症例は 74 歳，男性，39°C 台の発熱にて受診。乏しい局所所見，WBC，CRP，プロカルシトニン（PCT）高値から感染部位不明の敗血症と診断した。一般抗菌薬は効果なく，喀痰に *Mycobacterium intracellulare* を，骨髓生検にて類上皮細胞性肉芽腫を認めたため播種性 *Mycobacterium avium* complex（MAC）症を疑い，後に骨髓液で *M. intracellulare* が培養され診断が確定した。免疫不全をきたす既知の疾患はなかったが，血清の抗インターフェロン- γ （IFN- γ ）抗体が陽性であり，発症に関与しているものと考えられた。

キーワード：播種性非結核性抗酸菌症，抗インターフェロン- γ 抗体

Disseminated nontuberculous mycobacterial infection, Anti-interferon- γ antibody

緒 言

播種性非結核性抗酸菌症（disseminated nontuberculous mycobacterial infection：播種性 NTM 症）は，後天性免疫不全症候群（acquired immunodeficiency syndrome：AIDS）の出現以前にはきわめてまれな疾患であったが，昨今ではその日和見感染症としてしばしば遭遇する。AIDS 以外でも免疫抑制療法を施行中，血液の悪性疾患，先天的な免疫異常の患者に発症することがあるが，基礎疾患の明らかでない症例の報告も以前から散見される¹⁾。最近ではこのような症例において抗インターフェロン- γ （IFN- γ ）抗体が高率に存在することが報告され²⁾，その病態との関連が注目されている。今回我々は，生来健康で免疫不全をきたす先天の疾患も後天的疾患もない患者に生じた，播種性 *Mycobacterium avium* complex（MAC）症を経験した。抗 IFN- γ 抗体が陽性であり発症への関与が疑われたので，文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者は 74 歳の男性，入院 1 週間前より食欲が低下，入院当日には 39°C 台の発熱が出現したため山梨大学医学部附属病院の救急外来を受診した。明らかな局所症状

はなく，腹痛や下痢もなかったが，WBC，CRP，PCT が著しく高値であり，貧血も高度であったため，感染部位不明の敗血症と診断されて救急部へ入院した。入院 5ヶ月前に他院にて十二指腸潰瘍と診断され保存的に治療されていたが，その他特記すべき既往歴はなかった。家族歴も特記事項なく，両親は血族結婚ではなかった。1 日 40 本（54 年間）の喫煙歴，1 日日本酒 1 合の飲酒歴があった。

身体所見では体温 39.2°C，血圧 93/53 mmHg，心拍は 120/min・整，SpO₂ 98%（2L/min，鼻カニューレ），体表のリンパ節の腫脹はなく，呼吸音は清，心雑音なし，腹部は平坦で軟，腫瘤を触知せず，四肢に浮腫は認めなかった。入院当初の血液検査所見を表 1 に示す。WBC，CRP，PCT が著しく高値であったが，喀痰，尿，血液の一般細菌培養に有意の所見はなく，また，免疫グロブリンの低下や CD4 陽性リンパ球の低下をはじめとした免疫異常の所見も認められなかった。抗核抗体やリウマチ因子は陰性であり，各種の膠原病の標識自己抗体も陰性であった。

入院時の胸部 X 線写真（図 1A）と単純 CT では，感染巣と思われる所見はなかった。数日後の造影 CT（図 1B）では両側の縦隔リンパ節腫大が認められた。また，入院時には認められなかった胸水が両側に出現していたが，これは後の試験穿刺で低アルブミン血症によるものと判断された。

感染巣不明の敗血症に対して種々の一般抗菌薬および γ グロブリン製剤が投与されたが 39°C を超える発熱は連日続き，CRP は 16 mg/dl 前後，PCT も 10 ng/ml 程度から低下しなかった。入院 2 週後に入院当初の喀痰の抗

連絡先：石原 裕

〒409-3898 山梨県中央市下河東 1110

山梨大学医学部循環器・呼吸器内科

(E-mail: ihiroshi@yamanashi.ac.jp)

(Received 16 May 2013/Accepted 20 Jun 2013)

表 1 入院時の検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology		Infection	
WBC	21,840/ μ l	TP	6.1 g/dl	CRP	17.96 mg/dl	QFT	indeterminate
Neut	97.0%	Alb	1.7 g/dl	PCT	46.6 ng/ml	HIV antibody	negative
Lymph	2.0%	T-Bil	0.4 mg/dl	β -D-Glucan	5.3 pg/ml	HTLV-1 antibody	negative
Eosino	0.0%	ALP	485 IU/L	IgG	1,401 mg/dl	<i>Cryptococcus</i> antigen	negative
Baso	0.0%	γ -GTP	49 U/L	IgA	238 mg/dl	<i>Candida</i> antigen	negative
Mono	1.0%	LDH	159 U/L	IgM	139 mg/dl	<i>Aspergillus</i> antigen	negative
RBC	310×10^3 / μ l	AST	23 U/L	RF	10 IU/ml	C7-HRP	negative
Hb	7.1 g/dl	ALT	15 U/L	ANA	$\times 40$	Bacteriology	
Ht	22.4%	CK	354 mg/dl	sIL-2R	13,700 U/ml	Sputum	
Plt	51.6×10^3 / μ l	BUN	21.9 mg/dl	ACE	10.1 IU/L	Bacteria	<i>Candida albicans</i>
CD4/CD8		Cre	1.02 mg/dl	Tumor marker		AFB smear	negative
CD4	80.2%	Na	135 mEq/L	CEA	0.8 ng/ml	Urine	negative
CD8	15.1%	K	4.1 mEq/L	CA19-9	3.25 U/ml	Blood	negative
CD4/CD8	5.32	Cl	101 mEq/L	SCC	0.6 ng/ml		
		Glu	126 mg/dl	CYFRA	0.95 ng/ml		

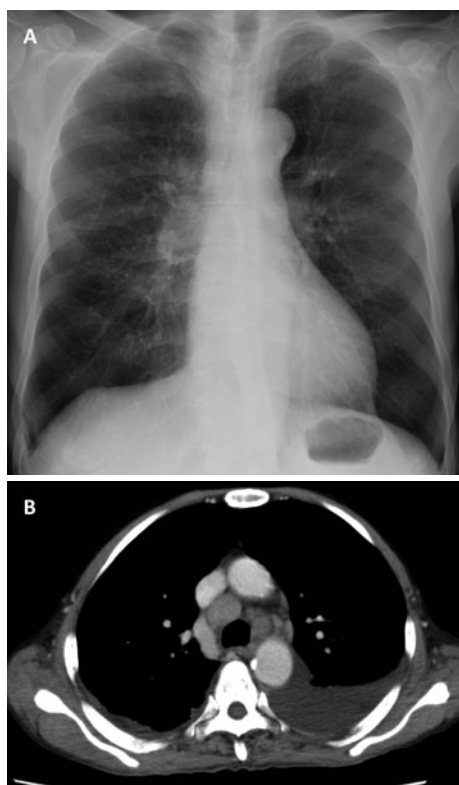


図 1 (A) 入院時の胸部単純 X 線写真. 肺野に浸潤陰影を認めない. (B) 入院数日後の造影 CT, 縦隔条件. 両側縦隔リンパ節腫脹と両側性の胸水貯留を認める.

酸菌培養が陽性と判明し, PCR にて *Mycobacterium intracellulare* と同定された. また, ガリウムシンチグラフィでは縦隔リンパ節への集積はわずかであったが, 骨髄への著しい集積が認められた. 骨髄生検にて類上皮細胞性肉芽腫が認められたため播種性 MAC 症が疑われ, また, クオンティフェロン[®]TB ゴールド (QFT) は陽

性コントロールが 0.00 IU/ml と低値で判定不可であり, 何らかの免疫不全が基礎にあるものと考えられた.

入院 6 週目に循環器・呼吸器内科に転科, 高熱が連日続いたため確定診断を待たずに RFP, EB, CAM, SM による抗酸菌治療を開始したところ徐々に下熱し, PCT は陰性化, CRP も低下した. その後骨髄の抗酸菌培養は陽性となり, *M. intracellulare* と同定され診断が確定した. 血液の抗酸菌培養は陰性であった. また, 入院 11 週目に血清抗 IFN- γ 抗体が陽性であり, かつ, ヒト末梢血リンパ球細胞株を IFN- γ で刺激したときに細胞内シグナル伝達として生じる signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) のリン酸化が患者血清で抑制されたことより, 中和抗体であることが判明した. 入院 17 週目に退院し, 現在外来で治療を継続している.

考 察

播種性 NTM 症は AIDS 患者や血液の悪性疾患, 先天的な免疫異常, 免疫抑制療法を施行中の患者において日和見感染症としてしばしば発症する. その診断は血液培養で非結核性抗酸菌を証明することによりなされるが, これが 2 回陰性の場合には骨髄, 肝, 腫大したリンパ節などを生検しその病理像や培養結果から確定される³⁾. 本症例は血液の抗酸菌培養は陰性であったが, 喀痰および骨髄から *M. intracellulare* が培養され, また骨髄生検で類上皮細胞性肉芽腫が証明されたことにより播種性 MAC 症と診断した.

本症例では AIDS やその他の免疫不全をきたす疾患はなかったが, QFT が判定不可であったことから IL-12/IFN- γ 経路の障害による易感染性が発症に関与していたと推測された. IL-12/IFN- γ 経路は抗酸菌などの細胞内

表2 抗 INF- γ 抗体陽性の播種性非結核性抗酸菌症の報告例

Number	Age	Gender	Ethnicity/nationality	<i>Mycobacterium</i>	Microorganism other than <i>Mycobacterium</i>	Treatment other than antibiotics	Year reported	Reference
1	25	F	Thai	<i>M. chelonae</i>	<i>B. cocovenenans</i>		2004	5)
2	47	M	Filipino	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. chelonae</i>	cytomegarovirus oral candidiasis	IFN- γ	2004	6)
3	46	F	UK resident	MAC		IFN- γ	2005	7)
4	32	M	South African	MAC			2005	7)
5	59	F	UK resident	<i>M. fortuitum</i>			2005	7)
6	43	F	Taiwanese	MAC			2005	8)
7	45	F	Filipino	MAC			2005	8)
8	52	F	Chinese-Vietnamese	<i>M. chelonae</i> <i>M. tuberculosis</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. scrofulaceum</i>			2005	8)
9	40	F	Filipino	<i>M. abscessus</i> <i>M. fortuitum</i> MAC			2005	8)
10	66	F	Filipino	<i>M. abscessus</i> <i>M. avium</i>	hepatitis C <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> <i>A. xylosoxidans</i>		2005	8)
11	31	F	Filipino	MAC	varicella-zoster		2005	8)
12	54	M	Japanese	<i>M. avium</i>	<i>S. pyogenes</i>		2007	9)
13	38	F	Filipino	MAC		cyclophosphamide plasma exchange immunoglobulin	2009	10)
14	44	F	Asian	MAC			2009	11)
15	56	M	Thai	<i>M. intermedium</i>	<i>P. marneffei</i>		2011	12)
16	45	M	Thai	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. abscessus</i>	group D <i>Salmonella</i> varicella-zoster		2011	12)
17	39	M	Thai	<i>M. abscessus</i>	group D <i>Salmonella</i>		2011	12)

寄生菌に対する感染防御反応の中で重要な役割を果たしており、この経路にかかわる一連の分子の先天的な遺伝子異常では播種性NTM症を高い頻度で発症する。これまでに6種類の遺伝子異常が報告され、Mendelian susceptibility to mycobacterial diseasesと総称されている⁴⁾。本症例では遺伝子検査はしていないが、生来健康であることからこのような先天的な免疫不全の存在は否定してよいと思われる。

他方、本症例では血清抗INF- γ 抗体が陽性で、かつ、中和抗体であることが示された。近年、免疫不全をきたす既知の疾患のない播種性NTM症においてINF- γ に対する中和抗体が存在する症例が報告されている^{5)~12)}。抗INF- γ 抗体はウイルス感染などにおいて血中に低濃度に認められることは1990年代から知られており¹³⁾、過剰な炎症反応を抑制しているのではないかと推測されていた。しかし、最近報告された播種性NTM症に認められた抗INF- γ 抗体の濃度はこれよりはるかに高濃度であり⁸⁾、本抗体による免疫能低下がその発症に関与しているものと考えられている。本症例でも中和抗体である抗INF- γ 抗体が発症に関与し、また、QFTの陽性コントロー

ル反応を抑制していたと考えられた。

抗INF- γ 抗体陽性の播種性NTM症の報告例はほとんどがアジア人であり(表2)、さらに、台湾とタイの患者を対象とした調査²⁾では、免疫不全をきたす既知の疾患のない播種性NTM症の81%で抗INF- γ 抗体が陽性であった。アジア人にこのような病態が多いことは、発症に何らかの遺伝的背景が関与している可能性を示唆している。最近、このような症例にHLA-DRB1*16:02とHLA-DQB1*05:02が高率に認められることが報告されており¹⁴⁾、今後この方面で本病態の解明が進むことが期待される。

抗INF- γ 抗体を伴った播種性NTM症に対する治療法は確立されていない。過去には抗酸菌に対する薬物療法に加えて、INF- γ の補充⁶⁾⁷⁾、自己抗体の抑制効果を期待した γ グロブリン療法¹¹⁾、血漿交換療法とシクロホスファミド(cyclophosphamide)¹⁰⁾などが試みられたが1例報告のためその評価は難しく、他方、抗酸菌に対する抗菌薬のみで治療している例も多い(表2)。最近ではリツキシマブ(rituximab)の効果を報告したものもあり¹⁵⁾今後の進展に期待したいが、現時点ではまず抗菌療法単

独で治療を始め、効果のない場合に別の治療を検討するのが適当と思われる。本例では非結核性抗酸菌に対する抗菌治療のみで発熱は 37°C 台に低下し、PCT は陰性化した。CRP は 10 mg/dl 前後で推移しており、また、慢性感染に伴うと思われる貧血も改善していない。今後、注意深く治療を継続していく予定である。

謝辞：抗 IFN- γ 抗体を測定していただきました新潟大学医学総合研究科内部環境医学講座の島賢治郎先生、坂上拓郎先生、同 感染管理部の田邊嘉也先生に深謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 上野史朗, 他. 高 γ グロブリン血症紫斑病, C 型肝炎の加療中に播種性非結核性抗酸菌症を発症した 1 例. 感染症誌 2008; 82: 644-9.
- 2) Browne SK, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *New Engl J Med* 2012; 367: 725-34.
- 3) Griffith DE, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367-416.
- 4) 楠原浩一, 他. 結核菌/非結核性抗酸菌に対する易感染性と IL-12/IFN- γ 経路. 日サ会誌 2007; 27: 9-19.
- 5) Höflich C, et al. Naturally occurring anti-IFN- γ autoantibody and severe infections with *Mycobacterium chelonae* and *Burkholderia cocovenenans*. *Blood* 2004; 103: 673-5.
- 6) Döffinger R, et al. Autoantibodies to interferon- γ in a patient with selective susceptibility to Mycobacterial infection and organ-specific autoimmunity. *Clin Infect Dis* 2004; 38: e10-4.
- 7) Kampmann B, et al. Acquired predisposition to mycobacterial disease due to autoantibodies to IFN- γ . *J Clin Invest* 2005; 115: 2480-8.
- 8) Patel SY, et al. Anti-IFN- γ autoantibodies in disseminated nontuberculous Mycobacterial infections. *J Immunol* 2005; 175: 4769-76.
- 9) Tanaka Y, et al. Disseminated Mycobacterium avium complex infection in a patient with autoantibody to interferon- γ . *Intern Med* 2007; 46: 1005-9.
- 10) Baerlecken N, et al. Recurrent, multifocal Mycobacterium avium-intracellulare infection in a patient with interferon- γ autoantibody. *Clin Infect Dis* 2009; 49: e76-8.
- 11) Koya T, et al. Anti-interferon- γ autoantibody in a patient with disseminated Mycobacterium avium complex. *J Infect Chemother* 2009; 15: 118-22.
- 12) Kampitak T, et al. Anti-interferon- γ autoantibody and opportunistic infections: case series and review of the literature. *Infection* 2011; 39: 65-71.
- 13) Turano A, et al. Natural human antibodies to γ interferon interfere with the immunomodulating activity of the lymphokine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4447-51.
- 14) Chi CY, et al. Anti-IFN- γ autoantibodies in adults with disseminated nontuberculous mycobacterial infections are associated with HLA-DRB1*16:02 and HLA-DQB1*05:02 and the reactivation of latent varicella-zoster virus infection. *Blood* 2013; 121: 1357-66.
- 15) Browne SK, et al. Anti-CD20 (rituximab) therapy for anti-IFN- γ autoantibody-associated nontuberculous mycobacterial infection. *Blood* 2012; 119: 3933-9.

Abstract**A case of disseminated nontuberculous mycobacterial infection with anti-interferon- γ antibody**

Kazuhiro Toida, Kazuyoshi Watanabe, Kiyotaka Kugiyama and Hiroshi Ishihara

Department of Internal Medicine II, Faculty of Medicine, University of Yamanashi

Disseminated nontuberculous mycobacterial infection is one of the opportunistic infections among patients with congenital and acquired immunodeficiency, including AIDS and some disease- or therapy-related conditions. Here we report a case of disseminated nontuberculous mycobacterial infection, which seems to be caused by an autoantibody against interferon- γ , a pivotal cytokine for combating *Mycobacterium* and other intracellular microorganisms. The patient was a 74-year-old man who presented with high fever. His physical findings were unremarkable, but WBC count, CRP, and procalcitonin levels were elevated. Chest radiograph and CT revealed bilateral mediastinal lymph node enlargement without any consolidation. He was diagnosed as sepsis of unknown origin, but several courses of antibiotics were ineffective. Meanwhile, his sputum yielded *Mycobacterium intracellulare*, and a bone-marrow biopsy revealed epithelioid granuloma, leading to the diagnosis of disseminated nontuberculous mycobacterial infection. Afterward, his bone marrow yielded *M. intracellulare*. He had neither suffered from immunodeficient diseases nor taken any immunosuppressive medications, but anti-interferon- γ antibody was found in his serum, which appeared to be the culprit of his illness.