

●症 例

抗インターフェロン- γ 自己抗体陽性の播種性*M. colombiense*症の1例

尾野 慶彦 山本 正嗣 小濱みずき
吉崎 飛鳥 小林 和幸 西村 善博

要旨：68歳女性。発熱，咳嗽，左肩痛のため受診され，抗菌薬治療を行うも全身状態の悪化が著しく，ステロイド剤を投与したところ病状が改善した。漸減中止後に再度発熱し，同時に前胸部に皮下膿瘍が出現し，培養検査を行ったところ*Mycobacterium colombiense*が検出された。血液培養，喀痰培養からも同菌が培養され，播種性非結核性抗酸菌症と診断した。HIV感染は陰性であり抗インターフェロン- γ 自己抗体を測定したところ陽性であり，播種性非結核性抗酸菌症の発症に関与していたと考えられた。

キーワード：播種性非結核性抗酸菌感染症，抗インターフェロン- γ 自己抗体，*Mycobacterium colombiense* Disseminated non-tuberculous mycobacteriosis, Anti-interferon- γ antibody

緒 言

播種性非結核性抗酸菌症（播種性NTM症）はAIDS患者や免疫抑制療法施行中の患者，血液悪性疾患患者に発症する疾患と考えられている。しかし近年免疫不全の明らかでない患者に発症し，そのような症例では抗インターフェロン- γ (IFN- γ) 自己抗体が陽性であるという報告が散見される¹⁾²⁾。IFN- γ は抗酸菌に対する免疫応答において重要な役割を果たしており，抗IFN- γ 自己抗体の存在が播種性NTM症の発症に関与していると考えられる³⁾。今回我々はステロイド剤による治療後に顕在化し，抗IFN- γ 自己抗体陽性であった播種性*Mycobacterium colombiense*症を経験したので報告する。

症 例

患者：68歳，女性。

主訴：発熱，咳嗽，左肩痛。

既往歴：50歳 左乳癌乳房全摘術，62歳 早期胃癌，内視鏡的胃粘膜切除術，67歳 高血圧症。

生活歴：飲酒・喫煙歴なし，アレルギー；スギ花粉。

常用薬：テルミサルタン20mg。

現病歴：20XX年12月中旬より左肩の痛みを自覚し，翌年1月20日より発熱，咳嗽，労作時の呼吸困難を伴う

ようになり，前医を受診した。胸部画像検査にて左肺浸潤影，左胸水を指摘され，細菌性肺炎としてアンピシリン・スルバクタム (ampicillin/sulbactam：ABPC/SBT) による治療が開始されたが，5日後には肺浸潤影，左胸水が悪化し，右胸水，心嚢水も出現したため，精査加療のため2月1日に当院転院となった。

入院時現症：身長158.0cm，体重50.5kg，血圧160/66mmHg，脈拍108/min・整，体温37.7℃，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 97% (room air)，呼吸数18/min。体表のリンパ節腫脹なし。両肺呼吸音減弱，心音整，心雑音なし。腹部所見に異常指摘できず，左上肢と両下腿に浮腫あり。

入院時検査所見 (表1)：血液検査ではWBC，C反応性蛋白 (CRP) の著明な上昇と低アルブミン血症を認めていた。免疫グロブリンの低下は認めず，各種膠原病の自己抗体も陰性であった。血液，喀痰，尿，胸水各種培養も陰性であった。

入院時胸部画像検査所見 (図1)：右肺上葉の浸潤影，両側の多房化した胸水，心嚢水貯留を認めた。

入院後経過 (図2)：前医で投与していたABPC/SBTを継続し，まずは両側の胸水穿刺を行ったが，胸水所見からは細菌感染症，抗酸菌感染症，悪性腫瘍などを積極的に示唆する所見はいずれもみられなかった。また血液検査にてsIL-2Rが高値であったため，悪性リンパ腫の可能性も考慮し，心嚢ドレナージを行った際の心嚢液検体より培養検査や細胞診に加え細胞表面マーカーや染色体検査も追加したが，いずれも診断に寄与する結果は得られなかった。その後気管支鏡検査にて肺生検，気管支洗浄液培養，細胞表面マーカーを評価したが特記すべき所

連絡先：尾野 慶彦

〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-2

神戸大学大学院医学研究科内科学講座呼吸器内科学分野

(E-mail: vividcolor44@gmail.com)

(Received 30 Jan 2018/Accepted 6 Mar 2018)

表1 入院時血液・胸水・各種培養検査所見

血算		血清		右胸水	
WBC	25,300/ μ L	CRP	19.9 mg/dL	WBC	800/ μ L
Neu	86.4 %	PCT	0.25 ng/mL	Neu	46 %
Lym	8.6 %	β -D-グルカン	<0.3 pg/mL	Lym	37 %
Mon	2.3 %	sIL-2R	7,470 U/mL	Others	17 %
Eos	2.3 %			TP	2.6 g/dL
CD4陽性細胞*	380/ μ L	免疫学的検査		LDH	234 U/L
Hb	9.0 g/dL	IgG	2,171 mg/dL	Glu	100 mg/dL
Plt	54.4×10^4 / μ L	IgM	108 mg/dL	pH	7.431
		IgA	286 mg/dL	ADA	12.2 U/mL
生化学		ANA	40倍未満		
TP	6.4 g/dL	RF	<5 U/mL	各種培養***	
Alb	1.8 g/dL	抗SS-A抗体	0.3 U/mL	血液	陰性
AST	35 U/L			喀痰	陰性
ALT	17 U/L	感染症		尿	陰性
ALP	445 U/L	HBs抗原	陰性	胸水	陰性
LDH	313 U/L	HCV抗体	陰性	心嚢水	陰性
T-bil	0.5 mg/dL	HIV抗原・抗体	陰性		
BUN	15.1 mg/dL	HTLV-1抗体	陰性		
Cr	0.73 mg/dL	QFT-3G*	判定不可		
		IL-12/IFN- γ 系*			
		STAT1-PI**	152.93 (対照: 614.44)		
		抗IFN- γ 抗体	48.81 E.U. (対照: 13.45)		

*播種性NTM症と診断後に測定. **STAT1-PI: signal transducer and activator transcription 1 phosphorylation index.

***喀痰, 胸水, 心嚢水は一般細菌, 抗酸菌どちらも検査したが, いずれも培養陰性であった.

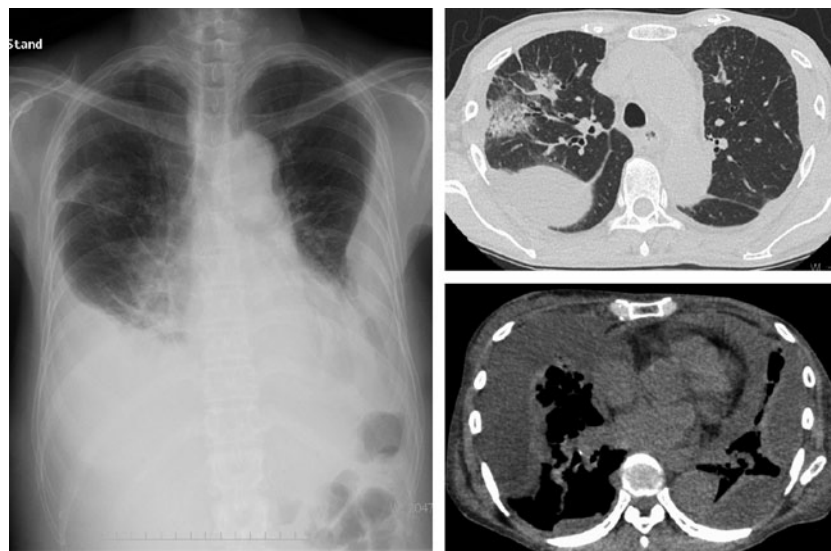


図1 入院時の胸部単純X線写真(左)と胸部CT(右). 右肺上葉の浸潤影と両側に多房化した胸水, 心嚢水貯留を認めた.

見は得られなかった. 原因不明の体腔液貯留やsIL-2R高値などの所見から原発性滲出性リンパ腫の可能性なども検討したが, 低アルブミン血症の進行, 全身浮腫の増悪, 呼吸状態の悪化などもみられ衰弱が著しかったため, 2月10日にABPC/SBTを終了しプレドニゾロン(predniso-

lone: PSL) 30mg/日を開始し精査を続ける方針とした. 投薬開始後発熱や胸水, 肺浸潤影, 浮腫, 血液検査所見の改善が得られPSLを漸減したが病状の悪化はなく3月26日に中止した. しかし中止後再度発熱し, 4月10日より前胸部の皮下に結節が出現した. 穿刺したところ膿で

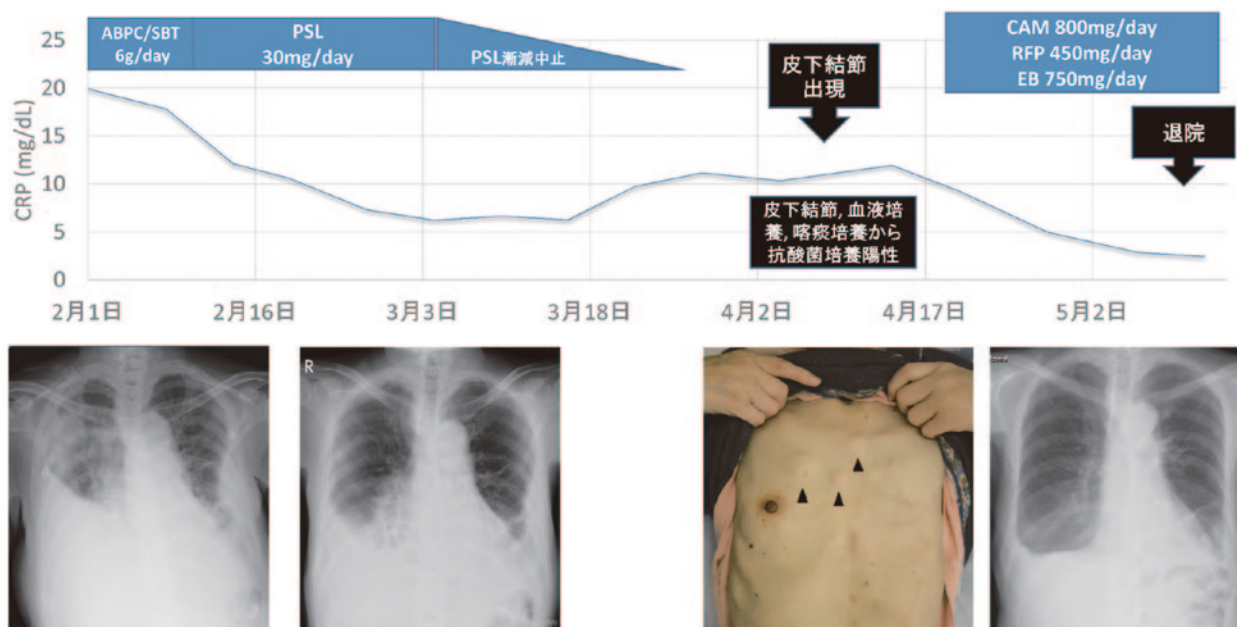


図2 入院後経過。入院時にみられた両側胸水，心嚢水はPSL投与後に改善した。PSL中止後，胸骨上に2.5cm，右第3肋骨上に3cmとその内側に1.5cm大の結節が出現した(▲)。皮下結節の培養と同時に血液培養，喀痰培養を再検したところ，いずれの検体からも*M. colombiense*が検出され，CAM，RFP，EBによる治療を行ったところ，臨床所見の改善とCRPの低下がみられた。

あり切開排膿を行った。膿検体の*M. intracellulare* PCRが陽性であり，同時期に採取した血液培養，喀痰培養にて抗酸菌培養陽性となったため播種性MAC (*M. avium* complex) 症と診断した。4月19日よりクラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) 800mg/日，リファンピシン (rifampicin : RFP) 450mg/day，エタンブトール (ethambutol : EB) 750mg/日による治療を開始し，熱型を含め全身状態の改善を認めた。後日検出された抗酸菌はすべて*M. colombiense*と同定された。基礎疾患としてAIDSをはじめとした免疫不全の存在を疑ったが，HIV検査は陰性であった。抗IFN- γ 自己抗体陽性症例ではQFT-3Gが判定不可となるため測定したところ，陽性コントロール感度以下であり判定不可であった。抗IFN- γ 自己抗体の存在を疑い測定を行ったところ陽性であり，またリンパ球をIFN- γ で刺激した際，下流の転写因子であるSTAT1 (signal transducer and activator transcription 1) のリン酸化が患者血清により抑制されたため，抗IFN- γ 自己抗体が中和抗体として存在することが示唆された。抗酸菌治療開始後は追加治療を必要とせず，病勢コントロールが得られ，現在も治療を継続している。

考 察

抗酸菌種のうち結核菌とライ菌を除いたものを非結核性抗酸菌 (NTM) と総称しており，わが国では*M. avium*と*M. intracellulare*が8割を占めている。両者を併せて

MACと呼称しており，その後遺伝子検索の進歩に伴い，現在ではMACに分類される菌は9種類同定されている⁴⁾。

本症例では胸部皮下膿瘍の*M. intracellulare* PCR (コバス TaqMan[®]) が陽性であったため当初は同菌が原因菌と考えたが，GENECUBE[®]によるMACのPCRは陰性であり，結果が乖離した。コバス TaqMan[®]にて偽陽性となっている可能性を疑い，質量分析法 (MALDI Biotyper[®]) および*rpoB*のシーケンス解析を行ったところ，*M. colombiense*と同定された。さらに*M. colombiense*はウレアーゼ活性にて他のMACと鑑別できることから⁵⁾，ウレアーゼ活性を測定したところ，分離株はすべて陽性となり，*M. colombiense*が原因菌であると診断した。

*M. colombiense*は2006年にMurciaらによって初めて報告されたMACの一種であるが⁵⁾，まだまだ報告数が少なく不明な点も多い。Leeらの報告⁶⁾ではNTMによる菌血症30例のうち4例において*M. colombiense*が検出され，うち3例が死亡の転帰となっていた。いずれもAIDSが基礎疾患であり，他の日和見感染症なども併発していたため*M. colombiense*症自体が予後不良な菌種であるのかどうかは定かでない。MAC症に対してCAMは唯一薬剤感受性と臨床効果の関連が認められ⁷⁾，4症例ともCAMに対する薬剤感受性は最小発育濃度 (MIC) 1~4 μ g/mLと低値で，本症例も0.06 μ g/mLと低値であった。*M. colombiense*に対する治療が確立されていない現状ではCAMを中心とした多剤併用療法が望ましいと考える。

播種性NTM症は血液培養、骨髓培養、あるいは連続性のない2部位からNTMが検出された場合に診断され、AIDS患者や血液悪性腫瘍患者などに日和見感染として発症する疾患である⁸⁾。生体に侵入した抗酸菌に対する免疫応答では、貪食したマクロファージが分泌するインターロイキン12 (IL-12) が、Tリンパ球を刺激しIFN- γ が産生され、貪食細胞の活性化により、菌体が排除される。既知の免疫不全がない患者でIFN- γ に対する中和抗体によりこうした免疫応答が障害され播種性NTM症が発症したと考えられる症例が2004年に初めて報告された¹⁾。2012年にはBrowneらが非AIDS患者に生じた播種性NTM症52例のうち42例において抗IFN- γ 自己抗体が陽性であったことを見だし、新たな後天性免疫不全の疾患概念として報告した²⁾。

本症例は当初不明熱として各種精査を行ったものの確定診断は得られず、ステロイド剤を投与したことにより病勢が改善し、漸減中止後に再度病勢が悪化したという経過をたどった。当初は他の熱性疾患であり、ステロイド剤を投与したことによって播種性NTM症を発症したという可能性を否定はできないが、抗IFN- γ 自己抗体が陽性であったことや、*M. colombiense*に対する抗菌薬開始後は腫瘍性疾患や自己免疫性疾患などを含め、免疫不全の原因となる疾患が出現せず経過していることから、本症例は当初から播種性NTMによる一連の感染症であるものと考えた。一般的に播種性NTM症は抗菌薬治療のみで改善することが多く、抗IFN- γ 自己抗体陽性の播種性NTM症でも同様に抗菌薬治療のみで改善を得た報告⁹⁾¹⁰⁾が多い。しかし抗菌薬治療のみでは病勢制御ができず、抗IFN- γ 自己抗体の産生抑制を目的に抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブ (rituximab) を投与し病勢コントロールを得た症例報告¹¹⁾¹²⁾も散見される。本症例もステロイド剤によって抗IFN- γ 自己抗体の産生抑制をきたし病勢が改善した可能性を検討したが、検索した限りではステロイド剤単剤で改善したという報告はなかった。逆に本症例のように診断前にPSLを投与した症例ではむしろ病勢が増悪したと記載されていた¹³⁾ため、ステロイド剤によって抗IFN- γ 自己抗体の産生が抑制されるのか、またそれが病態の改善につながるのかどうかはわかっていない。現時点ではステロイド剤の使用・併用を推奨する根拠に乏しいと考えるが、今後のさらなる症例の集積によりステロイド剤使用の意義について解明されることが待たれる。

謝辞：抗IFN- γ 自己抗体を測定していただきました新潟大学医歯学総合病院 呼吸器・感染症内科講師 坂上拓郎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) Höflich C, et al. Naturally occurring anti-IFN- γ autoantibody and severe infections with *Mycobacterium chelonae* and *Burkholderia coccovenans*. *Blood* 2004; 103: 673-5.
- 2) Browne SK, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med* 2012; 367: 725-34.
- 3) Shima K, et al. Novel assay to detect increased level of neutralizing anti-interferon gamma autoantibodies in non-tuberculous mycobacterial patients. *J Infect Chemother* 2014; 20: 52-6.
- 4) Barretto AR, et al. A fatal case of pulmonary infection by *Mycobacterium colombiense* in Para State, Amazon Region, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 85: 344-6.
- 5) Murcia MI, et al. *Mycobacterium colombiense* sp. nov., a novel member of the *Mycobacterium avium* complex and description of MAC-X as a new ITS genetic variant. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006; 56: 2049-54.
- 6) Lee MR, et al. Clinical features of patients with bacteraemia caused by *Mycobacterium avium* complex species and antimicrobial susceptibility of the isolates at a medical centre in Taiman, 2008-2014. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 50: 35-40.
- 7) Wallace RJ Jr, et al. Initial clarithromycin monotherapy for pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1335-41.
- 8) 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.
- 9) Hase I, et al. Disseminated *Mycobacterium gordonae* and *Mycobacterium mantanii* infection with elevated anti-IFN- γ neutralizing autoantibodies. *J Infect Chemother* 2015; 21: 468-72.
- 10) Suzuki K, et al. Pulmonary *Mycobacterium fortuitum* infection with cervical lymphadenitis in a patient carrying autoantibodies to interferon- γ . *Intern Med* 2014; 53: 1361-4.
- 11) Browne SK, et al. Anti-CD20 (rituximab) therapy for anti-IFN- γ autoantibody-associated nontuberculous mycobacterial infection. *Blood* 2012; 119: 3933-9.
- 12) Czaja CA, et al. Rituximab as successful adjunct treatment in a patient with disseminated nontuber-

ulous mycobacterial infection due to acquired anti-interferon- γ autoantibody. Clin Infect Dis 2014; 58: e115-8.

13) Ishii T, et al. Disseminated *Mycobacterium avium*

complex infection in a patient carrying autoantibody to interferon- γ . J Infect Chemother 2013; 19: 1152-7.

Abstract

A case of disseminated *Mycobacterium colombiense* infection with anti-interferon- γ antibodies

Yoshihiko Ono, Masatsugu Yamamoto, Mizuki Kohama, Asuka Yoshizaki,
Kazuyuki Kobayashi and Yoshihiro Nishimura

Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine

Disseminated nontuberculous mycobacterial (NTM) infection is known as an opportunistic infection among patients with congenital or acquired immunodeficiency. But recently several reports in the literature have described a link between anti-interferon- γ antibodies and disseminated non-tuberculous mycobacteriosis. Here we report a case of disseminated *Mycobacterium colombiense* infection which seems to be associated with anti-interferon- γ antibodies. The patient was a 68-year-old woman who presented with fever, cough, and left shoulder pain. She was treated by antibacterial drugs, but there was no improvement in her symptoms. Corticosteroid administration improved her symptoms. After tapering and withdrawing corticosteroids, she developed fever again and subcutaneous abscesses in the front of her chest. *M. colombiense* was detected in abscess culture, blood culture, and sputum culture. She was diagnosed with a disseminated NTM infection. While she had not suffered from an immunodeficiency disease or shown any AIDS symptoms, she was positive for anti-interferon- γ antibodies which appeared to be associated with her illness.