

## ●症 例

多臓器に所見を呈し anti-IFN- $\gamma$  中和自己抗体が陽性であった播種性 MAC 症の 1 例

吉原 実鈴<sup>a</sup> 高桑 修<sup>a,b</sup> 河江 大輔<sup>a</sup>  
 山羽 悠介<sup>a</sup> 國井 英治<sup>a</sup> 秋田 憲志<sup>a,b</sup>

要旨：症例は 45 歳，男性。緩徐進行 I 型糖尿病，糖尿病性腎症で近医に通院中，1 週間ほど前からの背部痛が増強したため当院に救急搬送された。両肺多発結節影，肺門・縦隔リンパ節腫大，肝腫大を認め，背部痛については MRI で多発椎体炎の所見であった。播種性感染症を考慮し各種抗菌薬治療を行うも効果が得られず，全身状態が悪化。気管支鏡と骨髄生検の抗酸菌培養の結果から播種性 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症と診断し，同症に対する抗菌薬治療により多臓器病変および症状の改善を得た。後に抗インターフェロン- $\gamma$  中和自己抗体陽性が判明し播種性 MAC 症の基礎疾患と考えられた。

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- $\gamma$  中和自己抗体，抗 MAC 抗体  
 Disseminated nontuberculous mycobacterial disease,  
 Anti-interferon- $\gamma$  neutralizing autoantibody, Anti-MAC antibody

## 緒 言

播種性非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacteriosis: NTM 症) は免疫不全を背景とした全身性疾患である。近年，既知の免疫不全症を有さずに発症した播種性 NTM 症の原因として抗インターフェロン- $\gamma$  中和自己抗体 (anti-interferon- $\gamma$  neutralizing antibody: anti-IFN- $\gamma$  Ab) 陽性例が報告されているが<sup>1)~4)</sup>，臨床病態は十分に明らかになっていない。多臓器に所見を呈し anti-IFN- $\gamma$  Ab が陽性だった播種性 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：45 歳，男性。

主訴：背部痛。

既往歴：結核性頸部リンパ節炎 (42 歳)。インターフェロン $\gamma$ 遊離試験 (IGRA) が陽性で頸部リンパ節生検で乾酪壊死を伴う類上皮肉芽腫を認めたことから診断し，標準的抗結核治療により軽快を得た。この時点では

肺門・縦隔リンパ節腫大は認めなかった。

現病歴：緩徐進行 I 型糖尿病，糖尿病性腎症，高血圧のため近医に通院中であった。20XX-1 年 9 月から白血球数増多を指摘され，短期的な抗菌薬投与が繰り返されていた。1 週間ほど前から出現した上背部痛が増強したため 20XX 年 4 月，当院へ救急搬送となった。

入院時現症：身長 172 cm，体重 84.5 kg，体温 36.9°C，血圧 163/100 mmHg，脈拍 91/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度 96% (室内気)，呼吸数 22/min，呼吸音は清で心音に明らかな雑音は認めず。疼痛は上背部正中中部で，熱感や腫脹は伴わなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：好中球優位の白血球上昇を含む炎症反応高値と貧血，腎機能障害，胆道系酵素の上昇を認めた。sIL-2R は高値であった。後に検査した HIV 抗体は陰性で，T-スポット<sup>®</sup>.TB (T-SPOT)，MAC 抗体はともに陽性であった。喀痰一般細菌検査で有意菌は検出されず，抗酸菌の塗抹・培養検査は陰性，PCR 検査は結核菌，MAC ともに陰性であった。血液培養は陰性であった。

胸部 X 線写真：左肺門部に結節影を認め，前医の 20XX-1 年 10 月との比較では増大を認めた。

胸腹部 CT：左 S<sup>3</sup>に最大径 7.5 cm の塊状影を認め (Fig. 1)，その他にも右上葉の 1.2 cm を最大として両肺に結節が散見された。肺門・縦隔リンパ節腫大と肝脾腫を認めた。

頸胸椎 MRI (Fig. 2)：下位頸椎から胸椎椎体にかけて脊椎椎体辺縁部に T2 強調画像で高信号が多発していた。胸骨や鎖骨にも同様の所見を認めた。

連絡先：高桑 修

〒462-8508 愛知県名古屋市北区平手町 1-1-1

<sup>a</sup>名古屋市立西部医療センター呼吸器腫瘍センター・呼吸器内科

<sup>b</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科高度医療教育研究センター

(E-mail: takakuwa@med.nagoya-cu.ac.jp)

(Received 11 Feb 2019/Accepted 22 Apr 2019)

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	18,380/ $\mu$ L	TP	7.6 g/dL	CEA	2.8 ng/mL
Neut	77.8 %	Alb	2.2 g/dL	CYFRA	2.3 ng/mL
Lym	10.4 %	T-bil	0.2 mg/dL	ProGRP	82.8 pg/mL
RBC	$293 \times 10^4$ / $\mu$ L	ALP	543 U/L		
Hb	8.1 g/dL	$\gamma$ -GTP	95 U/L	Infection	
Plt	$48.2 \times 10^4$ / $\mu$ L	AST	13 U/L	HIV Ab	negative
		ALT	12 U/L	HTLV-1 Ab	negative
Serology		LDH	191 U/L	<i>Aspergillus</i> Ag	negative
CRP	7.6 mg/dL	CK	22 U/L	<i>Cryptococcus</i> Ag	negative
Procalcitonin	0.7 ng/mL	BUN	37 mg/dL	T-SPOT	positive
IgG	2,295 mg/dL	Cre	3.23 mg/dL	MAC Ab*	>10.0 U/mL
IgA	501 mg/dL	Na	135 mmol/L		
IgM	301 mg/dL	K	4.2 mmol/L		
$\beta$ -D-glucan	<6.0 pg/mL	Cl	104 mmol/L		
ANA	<40 $\times$	Ca	8.3 mg/dL		
sIL-2R	7,488 U/mL	Glu	122 mg/dL		
ACE	9.6 U/L				
HbA1c (NGSP)	6.3 %				

\*Anti-*Mycobacterium avium* complex (MAC) glycopeptidolipid (GPL) core IgA antibody.

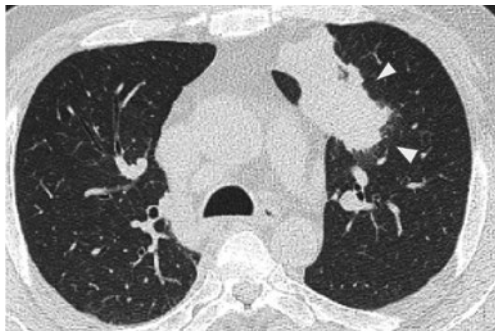


Fig. 1 Chest CT on admission shows a mass lesion in S<sup>3</sup> of the left-sided lung.

入院後経過 (Fig. 3) : 炎症反応高値を伴う多臓器性病変として播種性感染症や悪性疾患, 全身性炎症性疾患などを鑑別に挙げた。広域抗菌薬を開始し, 背部痛は鎮痛剤と安静で対処した。背部痛は徐々に改善したが炎症反応はさらに上昇したため, 第8病日に左S<sup>3</sup>結節に対し気管支鏡検査を, 第14病日に骨髄生検を実施した。いずれも抗酸菌塗抹および結核・MAC-PCR検査は陰性であったが, 骨髄生検の病理像で乾酪壊死は確認できなかったものの肉芽腫性病変を認めた。この頃, 間欠熱が出現し腎不全に伴う肺鬱血も加わって全身状態が悪化しており, 第11病日には白血球数は30,660/ $\mu$ L, CRP 16.1 mg/dLとさらに高値を示した。抗MAC抗体が陽性 (>10.0 U/mL)と判明していたことから播種性MAC症の可能性が高いと考え, クラリスロマイシン (clarithromycin : CAM), リファンピシン (rifampicin : RFP) を追加した。



Fig. 2 MRI findings on admission. MRI T2-weighted short tau inversion recovery image of the thoracic and lumbar spine shows high-intensity areas in multiple vertebral bodies (arrowhead).

その後, 上昇傾向が続いていた白血球数は横ばいとなり抗菌薬治療が有効の感触を得ていたが, 第22病日に高熱とともにショック状態となった。一時的に high care unitでの治療を要したが, 広域抗菌薬への切り替えと集中的な全身管理により回復を得た。この頃, 気管支鏡と骨髄生検検体での抗酸菌培養検査が陽性となりPCR検査

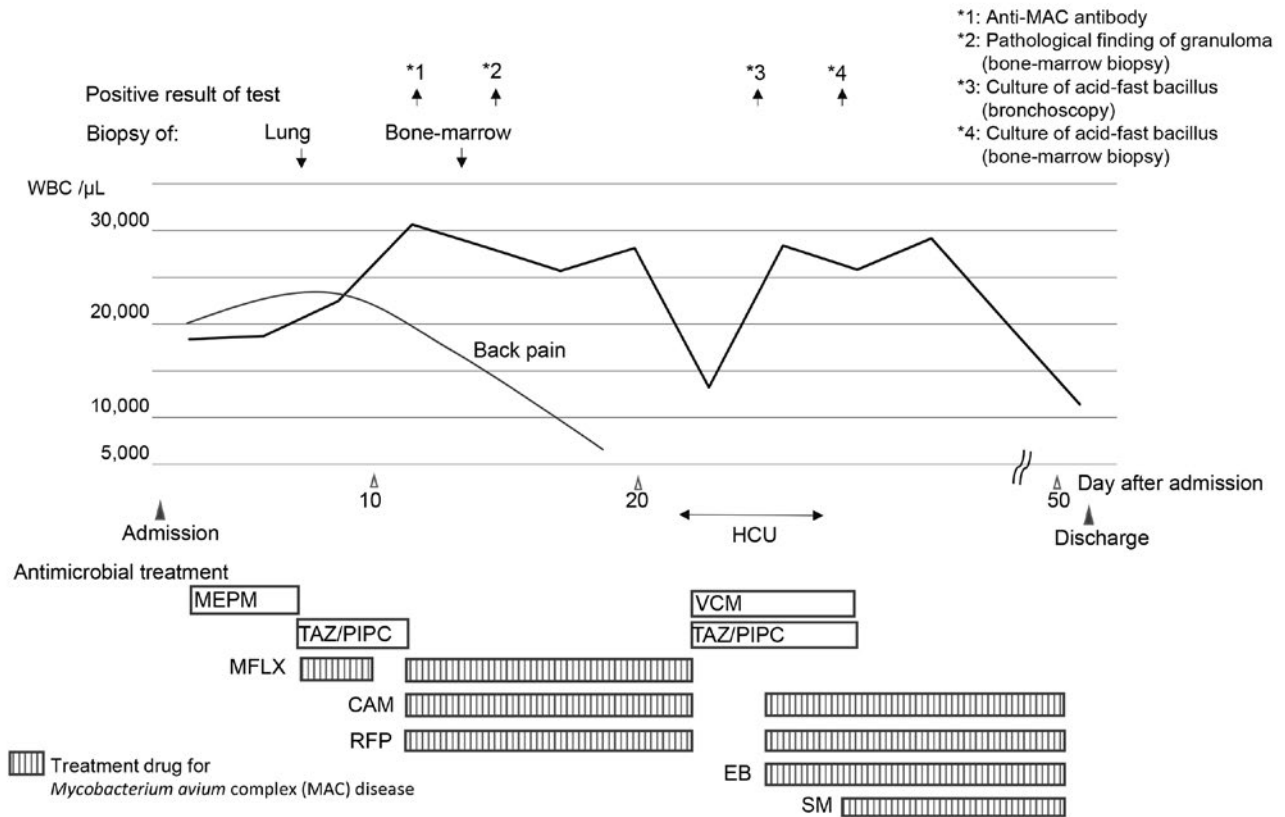


Fig. 3 Clinical course. MEPM : meropenem, TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin, VCM : vancomycin, MFLX : moxifloxacin, CAM : clarithromycin, RFP : rifampicin, EB : ethambutol, SM : streptomycin.

で *M. avium* と判明したため播種性MAC症と診断し、第24病日よりCAM, RFP, エタンブトール (ethambutol : EB) を開始し、後にストレプトマイシン (streptomycin : SM) を追加した。その後、熱型や白血球増多は徐々に改善し、肺野結節影、リンパ節腫大、肝腫大といった画像所見も改善を認めた。パニック障害を発症しMRIは再検できなかったが、背部痛も再燃なく経過した。全身状態が安定し第51病日に退院となった。

播種性MAC症の原因として糖尿病や腎不全では説明が付きにくかったため、anti-IFN- $\gamma$ Abについて検討したところ、陽性と判明した。T-SPOTは陽性であったが、anti-IFN- $\gamma$ Ab陽性を受け、QuantiFERON<sup>®</sup>TBゴールド (QFT-3G) について検討したところ「判定不能」(陽性コントロールが感度以下)であった。抗MAC抗体については退院まで高値 (>10.0U/mL)であったが、退院後4ヶ月経過した時点で6.89U/mLへ低下していた。

SMは3ヶ月間で終了し化学療法を継続しているが、その後1年5ヶ月経過した現在再燃を認めていない。

## 考 察

播種性NTM症は血液培養もしくは、骨髄、肝臓、リ

ンパ節などの無菌的臓器から同菌を検出した場合に診断される<sup>5)</sup>。本症例では気管支鏡と骨髄検体で *M. avium* を検出したことから同菌による播種性NTM症と診断した。播種性NTM症の基礎疾患としてはヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) 感染が多いが<sup>5)</sup>、アジア人を対象としたCD4陽性細胞数正常の播種性NTM症患者の検討では81%でanti-IFN- $\gamma$ Abが検出されたことが報告されている<sup>6)</sup>。本症例では糖尿病や腎不全など免疫低下につながりうる要因を認めたが、多臓器かつ比較的急速な経過の要因としては説明しにくく、anti-IFN- $\gamma$ Abの関与を疑い検査を行った。明らかな基礎疾患を有さない播種性NTM症ではanti-IFN- $\gamma$ Abの関与を念頭に置く必要がある。

本症例では背部痛を主訴に受診し、肺結節、縦隔リンパ節腫大、肝腫大、白血球増多、多発性骨炎といった多臓器にわたる症状や所見を呈した。日本人のanti-IFN- $\gamma$ Ab陽性播種性NTM症における病変部位としては、肺が61%と最も多く、次いで骨/関節 (58%)、リンパ節 (48%)、骨髄/血液 (48%) と報告されている<sup>7)</sup>。本症例では *M. avium* を検出した肺と骨髄は播種性MAC症の病変臓器であったと考えられ、肺門・縦隔リンパ節腫大や肝腫大に関し

でもMAC症に対する治療が奏効した経過からMAC感染の関与があったと考えている。一方、発症契機となった背部痛については改善の経過が早く、多発性骨炎についてもMRIによる再評価を行えていないため推測の域を出ないが、anti-IFN- $\gamma$ Ab陽性播種性NTM症において骨は頻度が高い臓器であること、同様のMRI所見が過去にも報告されていることから<sup>8)</sup>、播種性MAC症による病変であった可能性が高いと考えている。

Anti-IFN- $\gamma$ Ab陽性の診断には血液中の白血球を外来性のIFN- $\gamma$ で刺激して下流転写因子のリン酸化を検出する方法が用いられるが<sup>9)</sup>、その実施は研究レベルに限られる。Ishiiらは実地臨床でも可能なスクリーニング方法としてともにIGRAであるT-SPOTとQFT-3Gの結果の乖離を挙げている<sup>10)</sup>。すなわちQFT-3Gでは全血を用いるため中和抗体が存在すると陽性コントロールが感度以下となり、精製したリンパ球を用いるT-SPOTの結果との間に乖離が生じる。本症例では、T-SPOT陽性に対しQFT-3Gは陽性コントロールが感度以下で、Ishiiらの報告と一致していた。

本症例では3年前に結核性頸部リンパ節炎を発症している。その時点でIGRAが陽性であったが、その詳細については確認しえなかった。ただanti-IFN- $\gamma$ Abが陽性のNTM感染患者のうち8%の症例で結核感染を合併したとの報告があり、anti-IFN- $\gamma$ Ab関連疾患の初期症状としてNTM感染の前もしくは同時に結核感染が生じることが多いとされている<sup>11)</sup>。本症例においてもNTM感染前に結核性頸部リンパ節炎を発症しており、その時点でanti-IFN- $\gamma$ Abが陽性であった可能性がある。

本症例では播種性MAC症の診断確定に約1ヶ月を要し、腎障害や全身状態不良から抗菌薬の多剤投与も容易ではなかったが、抗MAC抗体陽性から播種性MAC症を疑い確定診断前から抗MAC治療を開始できたことが救命につながったと考えている。抗MAC抗体検査は肺MAC症について感度84.3%、特異度100%と報告されているが<sup>12)</sup>、播種性MAC症を含む肺外病態に対する有用性については現時点で明らかではない。本症例のように抗MAC抗体は播種性MAC症のスクリーニングに有用である可能性があり、今後の症例蓄積が望まれる。

多臓器に所見を呈しanti-IFN- $\gamma$ Abが陽性だった播種性MAC症の1例を経験した。Anti-IFN- $\gamma$ Ab陽性播種性MAC症では基礎疾患を有さないため診断が困難な場合もあり、多臓器症状を呈する炎症性疾患に遭遇した際に本症を鑑別に挙げるのが重要である。

謝辞：本症例のanti-IFN- $\gamma$ Abの診断にご協力をいただきました熊本大学大学院生命科学研究部呼吸器内科学分野 坂上拓郎教授（当時の所属は新潟大学呼吸器・感染症内科）に感謝申し上げます。

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

## 引用文献

- 1) Höflich C, et al. Naturally occurring anti-IFN- $\gamma$  autoantibody and severe infections with *Mycobacterium chelonae* and *Burkholderia coccovenans*. *Blood* 2004; 103: 673-5.
- 2) Patel SY, et al. Anti-IFN- $\gamma$  autoantibodies in disseminated nontuberculous Mycobacterial infections. *J Immunol* 2005; 175: 4769-76.
- 3) Kampmann B, et al. Acquired predisposition to mycobacterial disease due to autoantibodies to IFN- $\gamma$ . *J Clin Invest* 2005; 115: 2480-8.
- 4) Koya T, et al. Anti-interferon- $\gamma$  autoantibody in a patient with disseminated *Mycobacterium avium* complex. *J Infect Chemother* 2009; 15: 118-22.
- 5) 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.
- 6) Browne SK, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med* 2012; 367: 725-34.
- 7) Aoki A, et al. Clinical significance of interferon- $\gamma$  neutralizing autoantibodies against disseminated nontuberculous mycobacterial disease. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1239-45.
- 8) Laredo JD, et al. SAPHO syndrome: MR appearance of vertebral involvement. *Radiology* 2007; 242: 825-31.
- 9) 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.
- 10) Ishii T, et al. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in a patient carrying autoantibody to interferon- $\gamma$ . *J Infect Chemother* 2013; 19: 1152-7.
- 11) Hase I, et al. Patient ethnicity and causative species determine the manifestations of anti-interferon-gamma autoantibody-associated nontuberculous mycobacterial disease: a review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017; 88: 308-15.
- 12) Kitada S, et al. Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 793-7.

## Abstract

**Disseminated *Mycobacterium avium* complex with symptoms in multiple organs in a patient carrying interferon- $\gamma$  neutralizing autoantibody**

Misuzu Yoshihara<sup>a</sup>, Osamu Takakuwa<sup>a,b</sup>, Daisuke Kawae<sup>a</sup>,  
Yusuke Yamaba<sup>a</sup>, Eiji Kunii<sup>a</sup> and Kenji Akita<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Thoracic Oncology Center, Nagoya City West Medical Center

<sup>b</sup>Department of Education and Research Center for Advanced Medicine,  
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

A 45-year-old man with slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus and diabetic nephropathy was admitted to our hospital complaining of intense back pain. Computed tomography (CT) showed multiple lung nodules in both lung fields, swelling of hilar and mediastinal lymph nodes, and hepatic enlargement. Magnetic resonance imaging of the spine showed multiple osteolytic lesions without abscess. Broad-spectrum antibiotics were administered on suspicion of disseminated infection, but this proved ineffective and his general condition deteriorated. Disseminated *Mycobacterium avium* complex (MAC) was diagnosed after detection of *M. avium* from bronchoscopic and bone-marrow biopsies. His condition and the pathological findings in multiple organs improved with antibiotics for MAC. Interferon- $\gamma$  neutralizing autoantibody was detected from a blood sample and was considered a critical risk factor for his disseminated MAC disease.