

●症 例

Mycobacterium kansasii 感染症を合併した GATA2 欠損症の 1 例

岩崎 剛平^a 伊東 友好^a 篠木 聖徳^a
 田村佳菜子^a 稲田 祐也^a 舘 秀和^b

要旨：22歳，男性．幼少期から感染症を繰り返し，2年前にGATA2欠損症と診断された．発熱，乾性咳嗽を自覚し，抗菌薬不応の縦隔リンパ節腫大を認めた．外科的リンパ節生検で非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria：NTM）症や結核を疑う病理組織像を認め，多剤抗菌薬治療を行い解熱および縦隔リンパ節の縮小を認めた．後日，縦隔リンパ節の抗酸菌培養で*Mycobacterium kansasii*が同定された．播種性病変や縦隔リンパ節腫大を呈する若年者のNTM症をみとときにGATA2欠損症を想起する必要があると考える．

キーワード：GATA2欠損症，原発性免疫不全症，縦隔リンパ節腫大，非結核性抗酸菌，

Mycobacterium kansasii

GATA2 deficiency, Primary immunodeficiency, Mediastinal lymphadenopathy,

Nontuberculous mycobacteria (NTM), *Mycobacterium kansasii*

緒 言

GATA2欠損症は2011年に提唱され，抗酸菌に対して易感染性を呈し，MonoMAC症候群（monocytopenia and *Mycobacterium avium* complex infections syndrome）とも呼ばれる原発性免疫不全症候群である¹⁾．先天性疾患にもかかわらず思春期までに診断されず，重症感染症を契機に診断されることが多い²⁾．免疫不全および骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome：MDS）/急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia：AML）を合併し予後不良な疾患のため，同種造血幹細胞移植（allogeneic stem cell transplantation：allo SCT）が重症感染症を含めた病態に対し重要な治療法となる³⁾．*M. kansasii*感染症を合併したGATA2欠損症の報告は少なく貴重な症例であるため，文献的考察を交えて報告する．

症 例

患者：22歳，男性．

主訴：発熱，乾性咳嗽．

既往歴：幼少期から難聴があった．10歳時，血球貪食

症候群と診断され，グロブリン製剤で入院加療されたがEpstein-Barrウイルス感染との関連は指摘されなかった．11,12歳時，肺炎で2度入院加療されたが原因不明であった．20歳時，発熱と倦怠感を自覚し，当院に紹介となり血液検査で白血球および赤血球の減少，家族歴に難聴を認めたことから遺伝性疾患が疑われ，遺伝子検索でGATA2欠損症と診断された．貧血，骨髄での異形成も認めており，MDSも同時に診断された．

家族歴：本症例の診断を契機に父，弟がGATA2欠損症と診断されている．弟はたびたび発熱があり白血球減少を伴ったが一般抗菌薬内服で軽快していた．

生活歴：喫煙歴なし．

現病歴：20XX年5月12日頃より発熱，乾性咳嗽が持続するため，5月23日に当院を受診した．外来でセフトリアキソン（ceftriaxone：CTRX），シタフロキサシン（sitafloxacin：STFX）での抗菌薬加療を受けたが改善がなく，精査・加療の目的で6月7日に入院となった．

入院時現症：身長165cm，体重78.8kg，脈拍113回/分・整，血圧115/66mmHg，呼吸数14回/分，経皮的動脈血酸素飽和度96%（室内気），体温39.1℃．黄疸・貧血を認めず．表にリンパ節触知せず．呼吸音は清．心音異常なし．下腿浮腫なし．

検査所見：血算では白血球数2,300/μL（好中球91.2%，リンパ球7.5%，単球0.4%）と減少，Hb 6.8g/dL，MCV 97.2fL，MCHC 31.3%で正球性貧血を認め，血小板数14.9×10⁴/μLで基準値内であった．血清学的検査ではCRP 10.79mg/dLおよびフェリチン1,417.17ng/mLと上

連絡先：岩崎 剛平

〒553-0003 大阪府大阪市福島2-1-7

^a 関西電力病院呼吸器内科

^b 同 呼吸器外科

(E-mail: kohei.iwasaki@gmail.com)

(Received 5 Mar 2020/Accepted 11 Jun 2020)

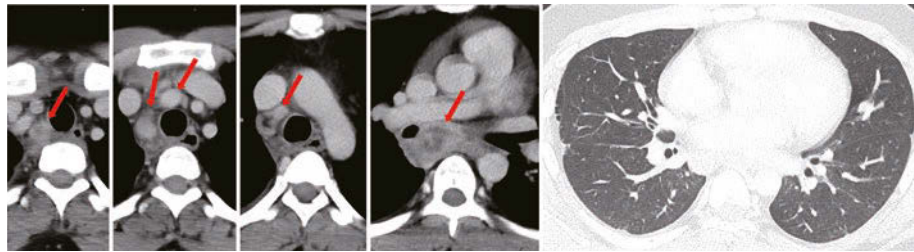


Fig. 1 Contrast-enhanced CT scan showing the enlarged mediastinal lymph node (arrows).

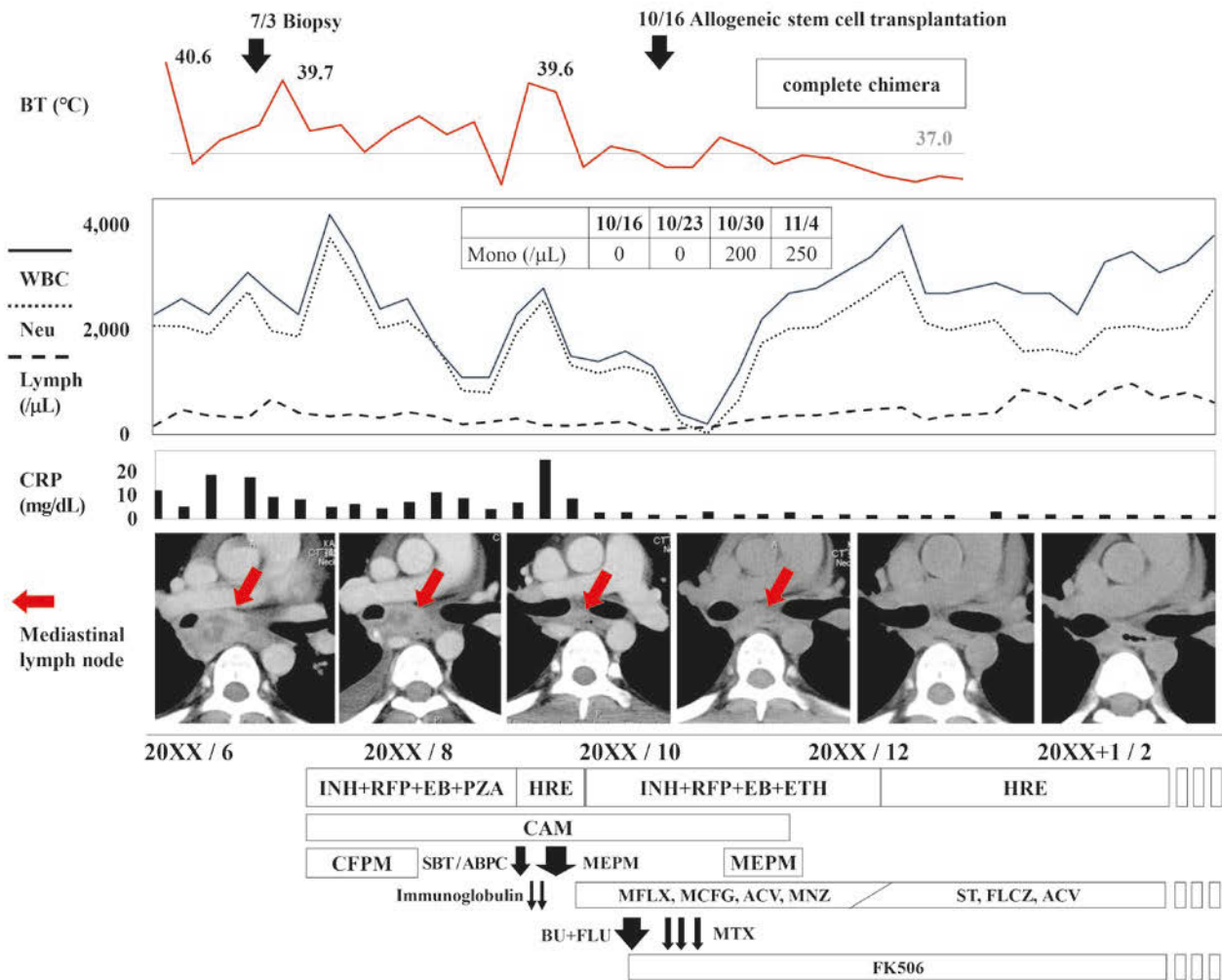


Fig. 2 Clinical course. INH: isoniazid, RFP: rifampicin, EB: ethambutol, PZA: pyrazinamide, HRE: INH + RFP + EB, ETH: ethionamide, CAM: clarithromycin, CFPM: cefepime, SBT/ABPC: sulbactam /ampicillin, MEPM: meropenem, MFLX: moxifloxacin, MCFG: micafungin, ACV: aciclovir, MNZ: metronidazole, ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, FLCZ: fluconazole, BU: busulfan, FLU: fludarabine, MTX: methotrexate, FK506: tacrolimus.

昇を認めた。骨髄検査では異形成を伴った巨核球が優位にみられ、G-banding法での染色体検査では異常は認めなかった。喀痰で抗酸菌塗抹およびTB-PCR、MAC-PCRは陰性であった。

胸部造影CT (Fig. 1)：肺野に異常陰影は認めず、造影効果を伴う縦隔リンパ節腫大を認めた。

入院後経過 (Fig. 2)：スルバクタム/アンピシリン (sulbactam/ampicillin：SBT/ABPC) および免疫グロブリンを投与したが解熱はなく、縦隔リンパ節は増大を認めた。確定診断の目的で7月3日に外科的に気管分岐部下リンパ節生検を施行した。鑑別疾患として、肺癌、悪性リンパ腫、サルコイドーシス、結核および肺MAC症

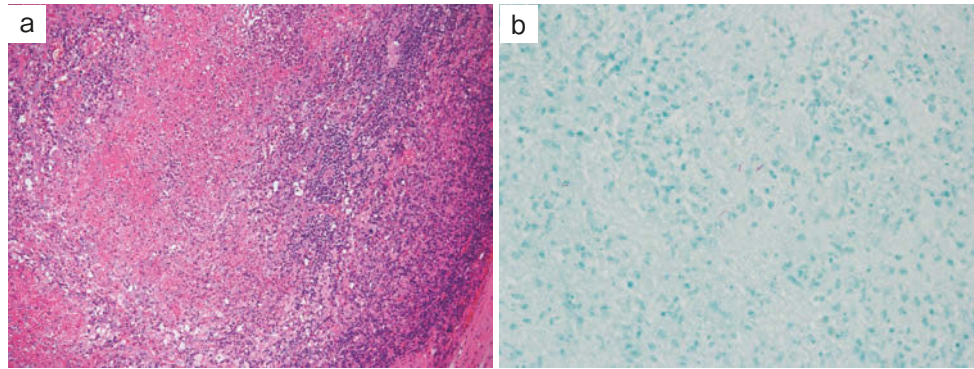


Fig. 3 Pathological findings. (a) Histological examination of the subcarinal lymph node revealed caseous necrosis, epithelioid cells, and macrophages (hematoxylin-eosin stain). (b) A specific stain for acid-fast bacilli was negative.

を含む抗酸菌感染症を考慮し、術後はセフェピム (cefepime : CFPM), イソニアジド (isoniazid : INH), リファンピシン (rifampicin : RFP), エタンブトール (ethambutol : EB), ピラジナミド (pyrazinamide : PZA), クラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) の併用療法を開始した。以後は解熱傾向となり、炎症反応の改善、腫大リンパ節の縮小を認めた。外科的生検した縦隔リンパ節の病理組織は、膿瘍の周囲に凝固壊死、類上皮細胞を含むマクロファージを認めた (Fig. 3)。同検体の抗酸菌塗抹および TB-PCR, MAC-PCR は陰性であったが、治療開始 2 ヶ月後に抗酸菌培養陽性が判明、DNA シークエンス解析で *M. kansasii* を同定し、同菌による縦隔リンパ節炎と診断した。

9月10日に39℃台の高熱を認め、炎症反応が高値となった。免疫グロブリン, SBT/ABPC, メロペネム (meropenem : MEPM), モキシフロキサシン (moxifloxacin : MFLX), ミカファンギン (micafungin : MCFG), アシクロビル (aciclovir : ACV), メトロニダゾール (metronidazole : MNZ) で追加治療を行ったところ、解熱し炎症反応の改善を認めた。重症感染症を繰り返すことから根本治療として allo SCT の方針とし、10月16日に GATA2 欠損症を認めない human leukocyte antigen (HLA) 適合血縁者から強度減弱前処置を用いた末梢血幹細胞移植を行った。移植後に感染徴候はなく、末梢血単球数から徐々に改善した。移植後19日目に単球数 250/μL, 好中球数 650/μL まで回復し、移植後29日目の骨髓染色体検査で 46, XX とドナー型を確認した。同定した *M. kansasii* の薬剤感受性をもとに、INH, RFP, EB による抗酸菌治療に変更した。

その後、感染再燃を示唆する所見はなく経過し12月28日に退院、外来で抗酸菌治療を合計14ヶ月間継続し、腫大リンパ節の縮小および喀痰での抗酸菌培養陰性が維持できている。

考 察

GATA2 欠損症は抗酸菌に対して易感染性を呈する原発性免疫不全症候群であり、世界で約 380 例が報告されている⁴⁾⁵⁾。GATA は転写因子で GATA2 は造血系細胞の発生に重要な役割を果たしている⁶⁾。ヒト GATA2 遺伝子は 3 番染色体長腕に存在し、GATA2 欠損症はこの遺伝子のヘテロ異常 (*de novo* あるいは常染色体優性遺伝子) で起こるとされ⁷⁾、それにより単球などの血球減少が起こり、MDS/AML の造血器疾患をはじめとしたさまざまな臨床所見を呈する。幼少期に MDS を突然発症する症例もあるが、そうでない症例は血球減少の進行とともに免疫不全が進行し⁵⁾、60% の症例が重症のウイルス感染症や非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria : NTM) 症で発症する²⁾。血球減少はさらに進行し、年齢中央値 19.7 歳 (12~35 歳) で MDS/AML を発症する⁸⁾。本症例は感染症を契機に GATA2 欠損症および MDS を診断、以降免疫不全が進行し、NTM 症の発症に至ったと考えている。

GATA2 欠損症では、ヒトパピローマウイルス感染に伴う難治性尋常性疣贅をはじめとするウイルス感染症、クリプトコックス、アスペルギルスなどの真菌感染、結核を含む抗酸菌症などへの易感染性が報告されている⁹⁾。本症例は胸部 CT で縦隔リンパ節腫大を認め、感染症として精査を進めた。一般的な縦隔リンパ節腫大の原因として、悪性リンパ腫、サルコイドーシス、転移性肺腫瘍、縦隔リンパ節結核などが多い¹⁰⁾ が、NTM 症の報告は少ないとされる。一方、GATA2 欠損症に合併した NTM 症 23 例 (重複感染を含む 29 例の NTM 症) の検討において、15 例 (52%) が *MAC*, 9 例 (31%) が *M. kansasii*, 4 例 (14%) が *M. fortuitum*, 1 例 (3%) が *M. abscessus* で、*M. kansasii* 合併症例すべてで縦隔リンパ節腫大を認めたとの報告があり¹¹⁾、若年者で NTM 症による縦隔リンパ節

炎との診断に至った際には、GATA2欠損症を想起する必要がある。本症例は縦隔リンパ節生検で*M. kansasii*を同定した。GATA2欠損症は同定されるNTMにMACが多いことからMonoMAC症候群と呼ばれるが、縦隔リンパ節腫大を認めた際は、本例と同様に*M. kansasii*をはじめとした他の抗酸菌感染症を考慮する必要があると考える。

GATA2欠損症の初期治療は感染症のコントロールで、重症感染症を繰り返す場合などはallo SCTが治療の中心となる³⁾。造血幹細胞はすべての造血細胞に分化する能力と、自己複製能力を有する細胞で、allo SCTはドナー由来（同種）の造血幹細胞を輸注することによって造血能を補う治療法である¹²⁾。本症例ではallo SCTを行うことで単球をはじめとした血球減少が改善し、免疫不全が改善することで感染症のコントロールが可能となった。GATA2欠損症においてallo SCTを行う時期については明確ではないが、芽球の増加を伴うMDSを発症する前や、核型異常、全身感染症を伴う重症免疫不全、重症肺疾患などで考慮されるべきとされる¹³⁾。本症例では、重症感染症に対する広域抗菌薬治療後は合併症はなくallo SCTが施行できた。以前よりallo SCTを勧められていたが、今回の*M. kansasii*による縦隔リンパ節炎合併を契機に同意が得られ、施行することとなった。移植後は感染のコントロールが得られ、抗酸菌治療を完遂することができた。

*M. kansasii*感染症を合併したGATA2欠損症という希少な症例を経験した。GATA2欠損症は抗酸菌に対し易感染性を示す疾患で、播種性病変や縦隔リンパ節腫大を示す若年者のNTM症をみたときにGATA2欠損症を想起する必要があると考える。また、GATA2欠損症に合併する感染症に対しては慎重に抗菌薬を選択し、allo SCTの適応を考慮することが重要と考える。

本論文の要旨は、第58回日本呼吸器学会学術講演会（2018年4月、大阪）において発表した。

謝辞：本症例についてご指導いただきました関西電力病院呼吸器外科 吉村誉史先生、田中 亨先生、同血液内科 三好隆史先生、井尾克宏先生、同病理診断科 桜井孝規先生、河合 潤先生に深謝申し上げます。

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) Hsu AP, et al. Mutations in *GATA2* are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood* 2011; 118: 2653-5.
- 2) Spinner MA, et al. *GATA2* deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood* 2014; 123: 809-21.
- 3) 藤原 亨. 造血障害とその類縁疾患—最近の展開 MonoMAC症候群の病態と診療. *血液内科* 2018; 76: 95-100.
- 4) 江口克秀, 他. 抗酸菌感染症の最新情報と展望 免疫不全症候群と結核・非結核性抗酸菌症. *日医師会誌* 2018; 147: 57-61.
- 5) Hirabayashi S, et al. Heterogeneity of *GATA2*-related myeloid neoplasms. *Int J Hematol* 2017; 106: 175-82.
- 6) Bresnick EH, et al. Master regulatory *GATA* transcription factors: mechanistic principles and emerging links to hematologic malignancies. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: 5819-31.
- 7) Pan X, et al. Identification of human *GATA-2* gene distal IS exon and its expression in hematopoietic stem cell fractions. *J Biochem* 2000; 127: 105-12.
- 8) Camargo JF, et al. MonoMAC syndrome in a patient with a *GATA2* mutation: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 697-9.
- 9) Wlodarski MW, et al. *GATA2* deficiency and related myeloid neoplasms. *Semin Hematol* 2017; 54: 81-6.
- 10) LYONS HA, et al. The diagnosis and classification of mediastinal masses. 1. A study of 782 cases. *Ann Intern Med* 1959; 51: 897-932.
- 11) Lovell JP, et al. Mediastinal and disseminated *Mycobacterium kansasii* disease in *GATA2* deficiency. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 2169-73.
- 12) 神田善伸. 急性骨髄性白血病の治療. *日内会誌* 2018; 107: 1279-86.
- 13) Wlodarski MW, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of *GATA2*-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood* 2016; 127: 1387-97.

Abstract**A case of GATA2 deficiency with *Mycobacterium kansasii* infection**

Kohei Iwasaki^a, Tomoyoshi Itoh^a, Masato Shinoki^a,
Kanakano Tamura^a, Yuya Inada^a and Hidekazu Tachi^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kansai Electric Power Hospital

^bDepartment of Thoracic Surgery, Kansai Electric Power Hospital

A 22-year-old Japanese male, who was diagnosed with GATA2 deficiency two years ago, was admitted to our hospital complaining of a one-month history of fever and dry cough. A contrast-enhanced chest computed tomography (CT) scan revealed mediastinal lymphadenopathy. He was treated with broad-spectrum antibiotics, but this proved ineffective. Surgical lymph node biopsy was performed, and the resected mediastinal lymph node showed caseous necrosis, epithelioid cells, and macrophages histopathologically. Broad-spectrum antibiotics were administered on suspicion of nontuberculous mycobacteria (NTM) or tuberculosis lymphadenitis, and his general condition and mediastinal lymph node swelling deteriorated. At a later date, *Mycobacterium kansasii* was confirmed in the mediastinal lymph node culture. This case illustrates that in young patients with disseminated NTM infection or mediastinal lymphadenopathy due to NTM, GATA2 deficiency must be ruled out, and appropriate diagnosis and treatment should be considered.