

4 抗インターフェロン γ 抗体を有する自己免疫性非結核性抗酸菌症について

青木 亜美

千葉大学大学院医学研究院免疫発生学

Autoimmune Nontuberculous Mycobacteria Infection with Interferon- γ Neutralizing Autoantibodies

Ami AOKI

Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University

要 旨

感染は宿主側と病原微生物側の相互作用により発症する。非結核性抗酸菌症 (Nontuberculous Mycobacteria: NTM) は肺内に限局する慢性呼吸器感染症の起病因菌として知られているが、まれに肺外や全身性 (= 播種型) の感染形式を呈することがある。播種型 NTM 症は宿主側要因が感染の成立に大きく関与するといわれており、背景要因としては後天性免疫不全症候群や免疫抑制剤治療、メンデル遺伝型マイコバクテリア感染症 (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: MSMD) の他に、抗インターフェロン γ 中和自己抗体が報告されている。本抗体陽性症例は、まれな疾患群であり、臨床背景や抗体プロファイルは明らかではなかった。新潟大学呼吸器感染症内科では、抗インターフェロン γ 自己抗体の測定法を確立し、日本国内から症例を集積し、スクリーニング検査を実施した。31例の抗インターフェロン γ 中和自己抗体保持症例を見だし、臨床病型を解析した。抗体保持症例は全例が播種型 NTM 症を発症した成人例であり、8割は既知の免疫不全を有さなかった。また、早期診断が困難で治療開始までに時間を要する症例が多い傾向が認められた。治療に関しては、感染症に対する抗菌薬治療への反応が良好である一方、自己抗体減少を目的とした B 細胞除去療法である抗 CD20 モノクローナル抗体治療も有用であると報告されており、一般的な感染症治療とは一線を画することが分かっている。感染症でありながら、自己免疫性疾患の側面を有する抗インターフェロン γ 中和自己抗体陽性の NTM 感染症はユニークな病態であり、自己免疫性 NTM 症という新たな疾患概念として提案したい。

キーワード：抗インターフェロン γ 抗体、播種型非結核性抗酸菌症、自己免疫性非結核性抗酸菌症

はじめに

非結核性抗酸菌 (Nontuberculous Mycobacteria: NTM) は結核菌群とらい菌を除く抗酸菌症で、150種類以上の菌種が知られている¹⁾。その中でヒ

トに対して感染性を持つ菌は50種類程度である。NTM 症は水や土壌の中に豊富に存在し、環境中からヒトに感染すると考えられている。主たる感染巣は肺で、日本では *Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* を含む *M. avium*

Reprint requests to: Ami AOKI
Department of Immunology,
Graduate School of Medicine, Chiba University,
1-8-1 Inohana, Chuo-ku,
Chiba 260-8670, Japan.

別刷請求先：〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1
千葉大学大学院医学研究院免疫発生学

青木 亜美

complex (MAC) が肺 NTM 症の起因菌の 8 割以上を占める。肺 NTM 症は増悪と寛解を繰り返し、治療に難渋することが少なくない。NTM は細胞内寄生菌で、IFN- γ /IL-12 経路を中心とする細胞性免疫が生体防御機構の中核になる。

NTM 症の患者数は世界及び日本で増加傾向であり、日本の肺 NTM 症の罹患率は 2014 年の調査で結核の罹患率を初めて上回った²⁾。一方で、肺外 NTM 症の日本での罹患率は不明だが、2007 年から 2012 年の米国オレゴン州でのサーベイランス調査では肺内 NTM 症の罹患率が 10 万人あたり 5 人であるのに対して、肺外 NTM 症は 10 万人あたり 1.5 人と報告されている³⁾⁴⁾。肺外感染部位の内訳は皮膚・軟部組織感染が 59 %、播種型が 17 %であった⁴⁾。

NTM 症の宿主側要因

感染症は宿主側と病原微生物側の相互作用が発症や進展に重要である。肺 NTM 症の気管支拡張型は中高年の非喫煙女性に多く、線維空洞型は高齢者の喫煙男性に多いといわれている。少数例ではあるが家族集積性が報告されており、疾患感受性遺伝子が存在することが示唆されている⁵⁾。疾患感受性遺伝子は免疫、線毛、結合組織、CFTR 等の複数遺伝子が関連するといわれているが、今後網羅的解析の結果が待たれるところである⁶⁾。播種型 NTM 症に関しては宿主側要因が大きく関与することが明らかになっており、後天性免疫不全症候群や免疫抑制剤使用による医原性免疫不全、メンデル遺伝型マイコバクテリア感染症 (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: MSMD)、Mono MAC 症候群等が挙げられる。近年、播種型 NTM 症の新たな宿主側要因として注目されているのが、抗インターフェロン γ 中和自己抗体である。

抗インターフェロン γ 中和自己抗体と播種型 NTM 症

2004 年に抗インターフェロン γ 抗体陽性症例

が初めて報告された⁷⁾⁸⁾。アジア人種の成人が播種型 NTM 症を発症した症例であった。2012 年、米国 NIH の Browne らはタイと台湾から数十例単位の抗体陽性症例を見だし、CD4 陽性細胞数が正常範囲内の播種型 NTM 症の 81 % から抗インターフェロン γ 自己抗体が検出されたことを報告し、新たな後天的免疫不全症である可能性が示唆された⁹⁾。その後もアジア地域を中心に散発的に症例報告がなされている。

測定法の確立

新潟大学呼吸器感染症内科では、これまで解明されていなかった抗体陽性症例の臨床背景や抗体プロフィールを明らかにする目的で、抗インターフェロン γ 自己抗体の測定法を確立した¹⁰⁾。測定法は相対的定量法と中和能定性法である。相対的定量法は ELISA 法を用いて、インターフェロン γ をコーティングしたプレートに血清もしくは血漿を添加し、ヒト IgG に対する二次抗体で抗インターフェロン γ 自己抗体を検出する方法である。中和能定性法は、インターフェロン γ 刺激による STAT1 のリン酸化をフローサイトメトリーで検出する方法で、血液中に抗インターフェロン γ 中和自己抗体が存在する場合には STAT1 のリン酸化が抑制される。二つの測定法を組み合わせることで、抗インターフェロン γ 抗体の質的および量的診断が可能になる。

抗インターフェロン γ 中和自己抗体保持症例の特徴

上記診断法を用いて、2012 年 1 月から 2016 年 10 月までの間に日本国内から症例を集積し、331 例の抗酸菌感染症患者を対象に抗インターフェロン γ 中和自己抗体測定を施行した。結果、31 症例を抗体保持症例と診断し、臨床病型を解析した。抗体保持症例は全例が播種型 NTM 症を発症した成人症例で、8 割は既知の免疫不全を有さなかった。また、肺抗酸菌症等の限局型抗酸菌症には抗体保持症例は認められなかった。起因菌

は *Mycobacterium avium* complex が半数以上で複数菌の感染も散見された。発熱や倦怠感や体重減少を主訴に初回受診し、病変が骨やリンパ節など全身に及び、約4割が肺内に抗酸菌症を疑う画像所見を有さないことから、発症初期には膠原病や悪性腫瘍を疑われ、診断までに時間を要する傾向があった。診断に苦慮することが多いが、まずは本疾患を鑑別に挙げて診断を進めることが早期診断・治療介入につながると考える¹¹⁾。また、早期診断には Interferon-gamma release assay (IGRA) の QuantiFERON® (QFT) の結果が有用である。抗インターフェロンγ抗体陽性症例は「判定不可」と判定されることが多い。「判定不可」とは陽性コントロール (Mitogen) においてインターフェロンγが基準以下になることである。一般には、リンパ球数不足や免疫不全で「判定不可」になりうるが、本疾患を示唆する病態があり、QFT が「判定不可」である場合には抗インターフェロンγ抗体の存在が強く疑われる。

治療に関しては、抗インターフェロンγ中和自己抗体陽性播種型 NTM 症 31 例のうち、抗菌薬治療を継続した 18 例 (75 %) で病勢のコントロールが得られていた。しかし病勢制御後に治療を中止した 6 例は全例が NTM 症を再燃し、継続した抗菌薬治療が必要であることが示唆された¹¹⁾。感染症に対する抗菌薬治療への反応が比較的良好であることに加え、通常は感染症治療には用いない自己抗体減少を目的とした抗 CD20 モノクローナル抗体治療も有用であると報告されており、一般的な感染症治療とは異なる。

おわりに

抗インターフェロンγ中和自己抗体が易感染性の原因であるかは直接的には証明されていない。しかし、MSMD の知見や上記の抗体療法が有用である点等から、抗インターフェロンγ抗体が感染症の発症や病勢変化に対して大きく関与していることが想定され、自己免疫学的特徴を持つ NTM 症は自己免疫性 NTM 症という新たな疾患群であると考えられる。臨床病型が明らかになっ

てきた一方、抗体産生機序や制御因子等は解明されていない点が多く、今後の研究の進展が待たれる。

文 献

- 1) Johnson MM and JA Odell: *Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections*. J Thorac Dis 6: p. 210-220, 2014.
- 2) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al: *Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan*. Emerging Infectious Diseases 22: p. 1116-1117, 2016.
- 3) Henkle E, Hedberg K, Schafer S, et al: *Population-based Incidence of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease in Oregon 2007 to 2012*. Ann Am Thorac Soc 12: p. 642-647, 2015.
- 4) Henkle E, Hedberg K, Schafer SD, et al: *Surveillance of Extrapulmonary Nontuberculous Mycobacteria Infections, Oregon, USA, 2007-2012*. Emerg Infect Dis 23: p. 1627-1630, 2017.
- 5) Tanaka E, Kimoto T, Matsumoto H, et al: *Familial pulmonary Mycobacterium avium complex disease*. Am J Respir Crit Care Med 161: p. 1643-1647, 2000.
- 6) Szymanski EP, Leung JM, Fowler CJ, et al: *Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection. A Multisystem, Multigenic Disease*. Am J Respir Crit Care Med 192: p. 618-628, 2015.
- 7) Doffinger R, Helbert MR, Barcenas-Morales G, et al: *Autoantibodies to interferon-gamma in a patient with selective susceptibility to mycobacterial infection and organ-specific autoimmunity*. Clin Infect Dis 38: p. e10-14, 2004.
- 8) Hoflich C, Sabat R, Rosseau S, et al: *Naturally occurring anti-IFN-gamma autoantibody and severe infections with Mycobacterium chelonae and Burkholderia cocovenenans*. Blood 103: p. 673-675, 2004.
- 9) Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al: *Adult-onset immunodeficiency in Thailand*

- and Taiwan. N Engl J Med 367: p. 725-734, 2012.*
- 10) Shima K, Sakagami T, Tanabe Y, et al: *Novel assay to detect increased level of neutralizing anti-interferon gamma autoantibodies in non-tuberculous mycobacterial patients. J Infect Chemother 20: p. 52-56, 2014.*
- 11) Aoki A, Sakagami T, Yoshizawa K, et al: *Clinical Significance of Interferon-gamma Neutralizing Autoantibodies Against Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Disease. Clin Infect Dis 66: p. 1239-1245, 2018.*
-