

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	青木 亜美
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 806 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Clinical significance of interferon- $\gamma$ neutralizing autoantibodies against disseminated nontuberculous mycobacterial disease (抗インターフェロンガンマ中和自己抗体を有する播種性非結核性抗酸菌症の臨床病型)
論文審査委員	主査 教授 松本 壮吉 副査 教授 齋藤 昭彦 副査 教授 菊地 利明

### 博士論文の要旨

#### 背景と目的

多臓器に感染巣をもつ播種性非結核性抗酸菌症 (播種性 NTM 症) は免疫不全を背景とすることが多い疾患であり, 後天性免疫不全症候群や薬剤性免疫不全など宿主因子のいくつかは知られているところである. 近年, 播種性 NTM 症を発症する一部の症例から抗インターフェロンガンマ中和自己抗体 (以下, 抗 IFN- $\gamma$  抗体) が検出されることが報告され, 新たな播種性 NTM 症の宿主要因として注目されている. しかしまれな疾患であり, 疾患背景, 診断および臨床経過については不明な部分が多い. 申請者は, 抗 IFN- $\gamma$  抗体のスクリーニング検査を行うことで抗体陽性症例を見だし, その臨床学的病型を明らかにすることを目的とした.

#### 方法

2012 年 5 月から 2016 年 10 月の間に日本国内から血液検体と症例情報を集積した 331 例の抗酸菌症患者を対象とし, 抗 IFN- $\gamma$  抗体のスクリーニング検査を行った後ろ向き観察研究である. 抗 IFN- $\gamma$  抗体の検出法は血清を検体とし, 申請者らが考案した抗 IFN- $\gamma$  抗体の相対的定量法と中和能の定性法を用いた. 抗 IFN- $\gamma$  抗体の相対的定量法は, IFN- $\gamma$  をコーティングしたプレートに血清を添加し, 二次抗体として抗ヒト IgG 抗体を用いて抗 IFN- $\gamma$  抗体を測定する ELISA 法により行う方法である. 中和能定性法は, 対象血清とヒト T 細胞性白血病由来の細胞株 (Jurkat 細胞) を混合し, 外来性 IFN- $\gamma$  で刺激する方法である. IFN- $\gamma$  レセプターを介したシグナルが Jurkat 細胞内に伝わるとシグナル伝達の下流転写因子である STAT1 のリン酸化をフローサイトメトリーで検出することが可能になる. 一方, 血清中に IFN- $\gamma$  に対する中和成分がある場合 (すなわち抗 IFN- $\gamma$  中和自己抗体を有する場合), IFN- $\gamma$  によるシグナル伝達は起きず, STAT1 がリン酸化されないことを利用した方法である.

#### 結果

抗 IFN- $\gamma$  抗体スクリーニング検査を行った 331 例の内訳は, 189 例が肺結核, 91 例が肺 NTM 症, 51 例が播種性 NTM 症であった. 播種性 NTM 症の背景疾患としては 1 例がヒト免疫不全ウイルス (HIV) に感染し, 13 例が現病や薬歴に免疫不全の要因を有していたが, 37 例は既知の

免疫不全を持たなかった。一方で、331 例中 31 例で抗 IFN- $\gamma$  抗体陽性症例を認め、全例が播種性 NTM 症を発症していた。抗 IFN- $\gamma$  抗体陽性 31 例のうち 30 例は既知の免疫不全を有さず、1 例で悪性リンパ腫の既往があった。

HIV 患者を除く播種性 NTM 症 50 例を抗 IFN- $\gamma$  抗体の有無の点から比較すると、抗体陽性症例は 31 例、陰性症例は 19 例だった。抗体陽性症例で有意に高齢発症 (66 歳 vs 51 歳,  $p < 0.01$ ), 血液検査で強い炎症反応 (WBC 12010 / $\mu$ l vs 6700 / $\mu$ l,  $p < 0.01$ , CRP 6.6 mg/dl vs 4.6 mg/dl,  $p < 0.01$ ) を示していた。また起因菌としては、いずれの群も *M.avium complex* が半数以上を占め、菌種に相違はなかった。感染臓器としては抗体の有無を問わず、肺や骨、リンパ節、骨髄、皮膚が多かった。抗 IFN- $\gamma$  抗体陽性播種性 NTM 症 31 例のうち 30 例 (96.8 %) が既存の免疫不全を有しない一方で、抗体陰性で免疫不全を有しない症例は 19 例中 7 例 (36.8 %) とより少数であった。また、抗 IFN- $\gamma$  抗体陽性播種性 NTM 症は発熱や倦怠感などの症状で発症し、多臓器に腫瘤や結節影など多彩な画像所見を呈することが分かった。非特異的な症状および検査所見で発症し、かつ播種性 NTM 症の背景因子として知られている既知の免疫不全疾患を有さないため、初診時に抗酸菌症を想起することは極めて困難で、悪性リンパ腫や転移性腫瘍が疑われる傾向があった。抗 IFN- $\gamma$  自己抗体陽性播種性 NTM 症の中には、診断されるまでに 1 年以上を要する症例もあった。

抗 IFN- $\gamma$  抗体陽性播種性 NTM 症の治療としては、全例で抗菌薬治療が行われた。一部の症例では外科的ドレナージや抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) による治療も追加された。観察期間は 36 ヶ月 (中央値)、抗菌薬治療継続期間は 21 ヶ月 (中央値) であった。長期の抗菌薬治療で奏功が得られた 6 例で抗菌薬治療が一時終了されたが、全例で NTM 症が再燃し、抗菌薬治療の再開が必要であった。死亡例は 1 例のみ (3.2 %) で、死因は NTM 症の悪化だった。抗体陰性例の死亡例が 19 例中 3 例 (15.7 %) であったことと比較しても、予後良好な疾患といえる。

## 結論

臨床的に既知の免疫不全を持たない播種性 NTM 症患者の大部分が抗 IFN- $\gamma$  抗体を有することを明らかにした。播種性 NTM 症の診断時には抗 IFN- $\gamma$  抗体の関与を疑うことが重要だといえる。また、NTM 感染の安定には長期の抗菌薬治療を要することが示唆され、治療の際には留意が必要である。

## 審査結果の要旨

本論文は、2012 年 5 月から 2016 年 10 月に血液検体と症例情報を集積した 331 例の抗酸菌症患者を対象に、抗 IFN- $\gamma$  抗体のスクリーニング検査を行い、抗 IFN- $\gamma$  中和自己抗体陽性播種性非結核性抗酸菌症 (播種性 NTM 症) の臨床病型を検討した後ろ向き研究である。331 例中、51 例が播種性 NTM 症であり、31 例の抗体陽性症例は全例が播種性 NTM 症であった。HIV 患者を除く播種性 NTM 症 50 例は、抗体陽性が 31 例、陰性が 19 例だった。感染臓器は、肺や骨、リンパ節、骨髄、皮膚が多かった。抗体陽性播種性 NTM 症のうち、既存の免疫不全を有しない症例は 96.8 %, 抗体陰性例では 36.8 % であった。抗体陽性播種性 NTM 症は非特異的な症状で発症し、かつ播種性 NTM 症の背景因子として知られている既知の免疫不全疾患を有さないため、初診時に抗酸菌症を想起することは極めて困難であることが推

察された。また、抗菌薬は有効な治療だが、抗菌薬治療を中断すると NTM 症が再燃するため、継続した治療が必要であることが明らかになった。

診断困難な抗 IFN- $\gamma$  中和自己抗体陽性播種性 NTM 症の臨床病型を明らかにすることで、診断の向上と治療における有用な見解を示した本論文は、博士論文としての価値に値する。