

論文名：

Clinical Significance of Interferon- γ Neutralizing Autoantibodies Against Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Disease

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 青木 亜美

背景と目的

多臓器に感染巣を有する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造血器疾患，医原性免疫不全などの宿主要因が知られている．近年，播種性 NTM 症の一部から抗インターフェロンガンマ中和自己抗体（抗 IFN- γ 抗体）が検出されることが報告され，新たな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は明らかではない．本研究は，抗 IFN- γ 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検出し，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- γ 抗体のスクリーニング検査を行い，症例の臨床情報を解析した後ろ向き観察研究である．スクリーニング検査には血清を検体とした抗 IFN- γ 抗体の相対的定量法と中和能の定性評価法を用いた．

結果

抗 IFN- γ 抗体の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- γ 抗体が陽性となり，全例が播種性 NTM 症を発症していた．抗 IFN- γ 抗体陽性 31 例のうち 30 例（96.8%）は既知の免疫不全を有さず，1 例には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- γ 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．抗体陽性症例は全例が成人，特に高齢で発症し，性差はなかった．起因菌は抗体の有無に関わらず *M. avium complex* が半数以上を占め，感染臓器は肺や骨，リンパ節，骨髄，皮膚が多かった．抗 IFN- γ 抗体陽性播種性 NTM 症は非特異的な症状および検査所見で発症し，大部分の症例では免疫不全の既往がないことから，初期診断として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- γ 抗体陽性播種性 NTM 症には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）による治療が追加された．観察期間

【別紙 2】

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。3 年間の致死率は 3.2 % で比較的予後良好な疾患といえる。

結論

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- γ 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- γ 抗体の関与を疑うことが重要である。また、抗 IFN- γ 抗体陽性播種性 NTM 症では長期に渡る継続した抗菌薬治療が必要であることを明らかにした。