



2020年5月4日放送

「抗 IFN- γ 自己抗体陽性免疫不全症」

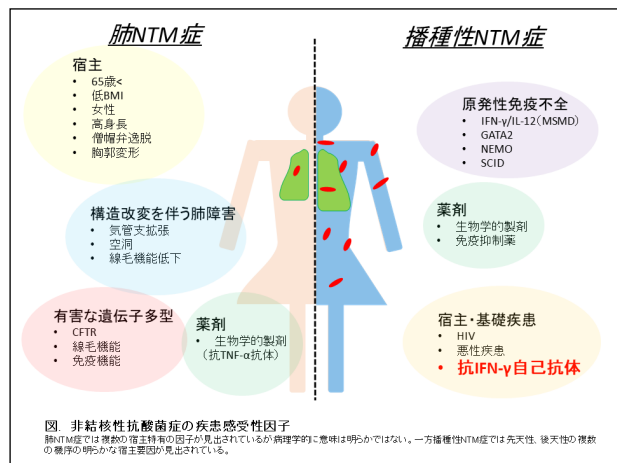
熊本大学大学院 呼吸器内科教授 坂上 拓郎

はじめに

抗 IFN γ 自己抗体という自己抗体をお聞きになられたことのある方は少ないかもしれませんが、この抗体は日常診療でしばしば遭遇する重症感染症例から見出されることがあり、存在をご存じない場合には見過ごしてしまうかもしれない成人発症の免疫不全症の原因となっています。抗 IFN γ 自己抗体陽性の免疫不全は、多臓器が侵される播種性非結核性抗酸菌症（播種性 NTM 症）として発症してくる事が大多数ですので、本日は抗 IFN γ 自己抗体が見出されてきた背景と、本抗体に伴う播種性 NTM 症の臨床につき紹介したいと思います。

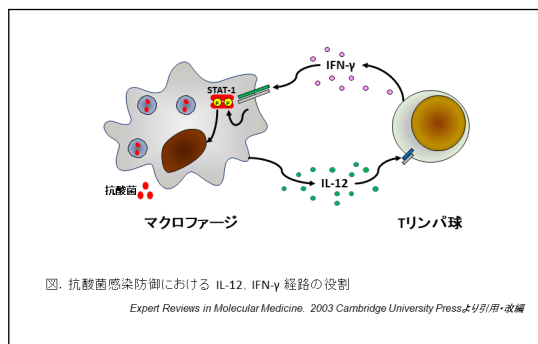
播種性 NTM 症と抗 IFN- γ 自己抗体

NTM は私たちの暮らす環境中に普遍的に存在することから、日常生活での暴露頻度は高いものと考えられます。しかし、暴露した全例で発症するわけではなく、発症する、しないには宿主要因が関与すると考えられています。日常臨床で遭遇する頻度の高い肺 NTM 症では疫学的な検討から、高身長、やせ型、胸郭変形、中高年女性などにより多く認められることが明らかになっていますが、なぜそのような方に多いのかの病理学的な意味は分かっていません。一方で、血流中もしくは多臓器より菌体が検出される播種性 NTM 症では、宿主要因として HIV 感染症による後天性免疫不全、IFN- γ / IL-12 経路に関わる分子の遺伝的欠損を背景とした先天性免疫不全などが知られてきました。近年、こうした既知の明らかな



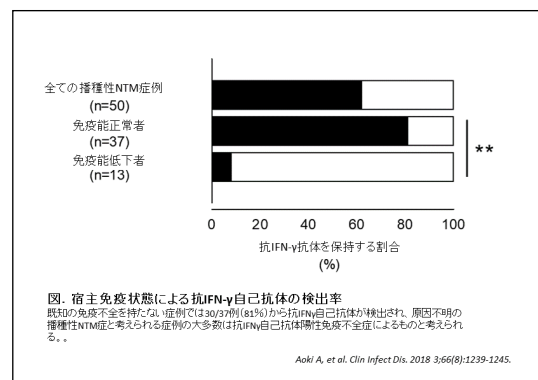
免疫不全症を有さないにも関わらず播種性 NTM 症を発症した患者の多くから抗 IFN- γ 自己抗体が検出されることが知られるようになりました。

INF γ と IL-12 は細胞内寄生菌である抗酸菌感染に対する感染防御に重要な役割を果たします。生体内に侵入した細胞内寄生菌が貪食細胞である組織マクロファージに貪食されると、IL-12 が分泌され T リンパ球や NK 細胞を刺激します。刺激を受けたリンパ球は IFN- γ を分泌し貪食細胞を活性化させることにより生体からの菌体排除を行います。これらサイトカインに関連する分子が遺伝的に欠損する例はメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症と呼ばれ、幼少期より重症サルモネラ感染症や播種性抗酸菌感染症を繰り返すことが知られています。



抗 IFN- γ 自己抗体が見出されてきた背景

ここで、抗 IFN- γ 自己抗体が見出されてきた背景を解説します。2004 年に先天的にも後天的にも既知の免疫不全の既往のないタイ人女性の播種性 NTM 症例から、IFN- γ に特異的に結合する IgG 分画の中和自己抗体が検出された事が世界に先駆けて報告されました。その後、散発的な症例報告がなされていましたが、2012 年に米国 NIH の免疫不全疾患の研究チームがタイと台湾をフィールドとして大規模な調査を行い、CD4 陽性 T リンパ球数の正常な播種性 NTM 症例（非 AIDS 症例）の 50 人中 42 人から抗 IFN- γ 自己抗体が検出されることを確認し、新たな後天性免疫不全として報告したことにより、抗 IFN- γ 自己抗体陽性免疫不全症は新たな疾患概念として認知されることとなりました。



症例の典型的な経過を紹介します。生来健康な 60 代の女性です。ある年の 1 月に腰痛が出現、3 月になり腰背部痛の増悪と、胸骨付近の疼痛を伴う腫脹を自覚しお近くの医院を受診しています。対症療法では改善せず、5 月からは発熱も出現したため基幹病院に紹介の上で精査が行われました。脊椎を中心とした多発骨病変と、内部組織の壊死をともなう複数の軟部組織腫瘍、複数の腹腔内リンパ節腫大を認めました。多発骨転移を伴う原発不明癌を疑われ、骨生検を行ったところ、抗酸菌・多核巨細胞を伴う肉芽腫をみとめ MAC が培養されました。その時点で播種性 NTM 症の診断となり、多剤併用抗菌化学療法 (RFP+EB+CAM) と外科的ドレナージを併用した集学的治療を半年以上行ない改

善が得られました。免疫不全をきたす原疾患の検索を行いました。HIV 感染を含め認められませんでした。IFN- γ 遊離試験 (IGRA) であるクオンティフェロンテストの陽性コントロールが測定感度以下であったことから抗 IFN- γ 自己抗体の存在が疑われました。抗 IFN- γ 抗体の ELISA で抗体価の上昇、また IFN- γ に対する中和能を患者血清が保持する事がフローサイトメトリーを用いた手法で確認されたことから、抗 IFN- γ 自己抗体の存在が証明されています。

この症例のように初発症状は非特異的であり、主治医の初期診断として多発骨転移を伴う原発不明癌や悪性リンパ腫と考えられた症例、また診断までに数カ月を要する症例も多数存在し、鑑別疾患として想定しにくい疾患と言えます。

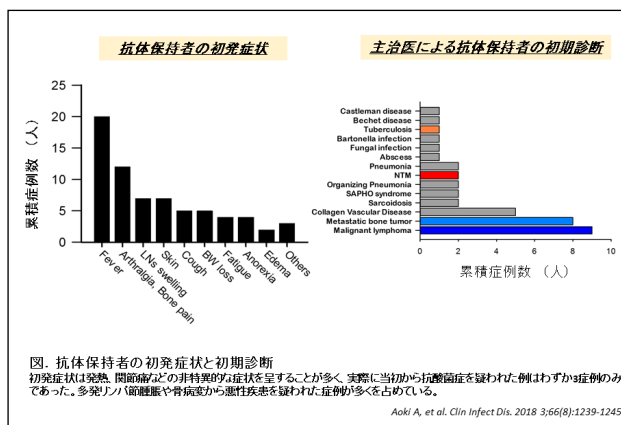


図. 抗体保持者の初発症状と初期診断
初発症状は発熱、関節痛などの非特異的な症状を呈することが多く、実際に当初から抗酸菌症を疑われれば必ずしもこのように診断された。多発リンパ腫や骨転移を伴う悪性疾患を疑われれば必ずしもこのように診断された。

Aoki A, et al. Clin Infect Dis. 2018 3;66(8):1239-1245.

実際に抗 IFN- γ 自己抗体の存在が疑われた時の診断法ですが、確立された診断基準はありません。第一に重要な事は、こうした病態が存在することを認識し、疑うことになります。第二に留意すべき点として、日常診療においては患者全血を用いた IGRA であるクオンティフェロンテストにおいて、mitogen 刺激によっても症例リンパ球より分泌された IFN- γ が中和され検出されず (陽性コントロールが検出不可)、判定不可の結果が得られる事が自己抗体の存在を強く疑う根拠となります。抗 IFN- γ 自己抗体そのものを外注検査等で検出する事は現時点では行われておりませんが、私たちの研究グループでは、様々なご施設からの依頼を受け、定量法である ELISA 法と定性であるフローサイトメトリーを用いた解析を組み合わせて判定を行っています。

本邦での現況

次に本邦での現況を紹介します。私たちが集積した既知の免疫不全を有しない 37 例の播種性 NTM 症のうち 30 例 (81%) より抗 IFN- γ 自己抗体が検出されています。NIH からの報告も約 80% であったころから、今まで健康とされていた方が播種性 NTM 症を発症した場合には、大多数が本抗体陽性と考えられます。

罹患部位としては肺病変が約 60%、リンパ節病変が約 50%、骨・軟部組織病変が約 60% と高率でした。HIV 感染症にお

表. 抗 IFN- γ 自己抗体陽性播種性 NTM 症例の罹患部位

罹患部位 (菌検出部位 or 画像所見)	抗 IFN- γ 自己抗体陽性, n=31 人数 (%)
肺	19 (61.3)
リンパ節	15 (48.4)
骨・関節	18 (58.1)
血液、骨髄	15 (48.4)
皮膚	8 (25.8)
脾臓、肝	6 (12.9)
筋	4 (12.9)
心膜	0 (0)
尿路	2
生殖器	1
中枢神経系	1
眼	1

Aoki A, et al. Clin Infect Dis. 2018 3;66(8):1239-1245.

ける播種性 NTM 症では骨・軟部組織病変をきたすことは極めて稀であることから、根本的な病態が異なることが示唆されると同時に、骨軟部組織病変をきたす NTM 症では本抗体の関連を考慮すべきと言えます。

検出菌種は約 70%から MAC が検出されています。その他、今までは極めて弱毒菌として知られていた菌種の播種性例も散見されています。また、症例の中にはサルモネラ症やレプトスピラ症、帯状疱疹などの既往を持つ例も存在します。

治療は全例にクラリスロマイシンを中心としたマクロライド系抗菌薬を併用した多剤併用療法が行われ、追加治療として外科的ドレナージ、IFN- γ 投与、抗 CD20 モノクローナル抗体 (Rituximab) の併用が行われています。治療により寛解と判断された後に抗菌化学療法を終了された例は全例で再燃、もしくは再感染を認めています。これらの症例では播種性 NTM 症が改善していても血中の IFN- γ 自己抗体は残存している事が認められており、抗菌薬による維持療法、もしくは予防的な抗菌薬の継続が検討されています。

抗体産生機序は明らかではありませんが、一つの説として IFN γ と外来病原微生物との分子的な相同性が考えられています。台湾のグループは、症例から検出した抗 IFN- γ 自己抗体の一部のエピトープが IFN- γ の C 末端領域に認められ、その部位のアミノ酸配列がアスペルギルス属の NOC2 タンパク質と高度に相同であることを報告しています。これは、抗 IFN- γ 自己抗体産生がアスペルギルス属の先行感染の後にタンパク質の分子相同性により誘発されたことを推測する結果ととらえられていますが、追試験の報告はなく未だ確実な機序とは言い切ることができません。

まとめ

まとめになりますが、抗 IFN γ 自己抗体陽性免疫不全症の主たる症候は播種性 NTM 症で、他に難治性の細胞内寄生菌やウイルス感染症を来す場合があります。想定される病態は、生体外蛋白との分子相同性などにより抗 IFN- γ 自己抗体の産生が惹起され生体の抗酸菌防御能は低下し、播種性 NTM 症を発症します。スクリーニングにはクオンティフェロン検査が有用です。長期に渡る抗菌化学療法が効果を示しますが、一部の難治例では抗体産生を抑制するリツキシマブにより病勢の改善が得られません。

未だ診断に至らぬ例が相当数存在すると考えられます。このような病態を呈する自己抗体が存在することを“知っている事”が重要となりますので、NTM 症に関わる新たな後天性免疫不全症として是非ご存じになってください。

