

## 第89回総会教育講演

# 抗Interferon- $\gamma$ 中和自己抗体陽性の播種性 非結核性抗酸菌症 — 宿主要因からの新たな疾患概念 —

坂上 拓郎

**要旨：**多臓器に病変をきたす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した疾患であり，その宿主要因はいくつか明らかになっている。近年，既知の免疫不全症を有さずに播種性NTM症を発症した一部から抗IFN- $\gamma$ 中和自己抗体（IFN- $\gamma$  Ab）が検出され，新たな後天性免疫不全症として注目を集めている。われわれはその診断の一環として，臨床検体からのIFN- $\gamma$  Abの検出法を報告し実際に各施設からの疑い症例の判定を行っている。海外からはIFN- $\gamma$  Ab陽性の難治性播種性NTM症において，抗菌化学療法に加え，抗CD20抗体であるRituximabを使用し良好な経過が得られた報告もなされている。このことから診断する重要性は高く，このような病態が存在することを念頭に置くべきである。いまだ大部分の宿主要因の明確でないNTM症において，その一部ではあるが，IFN- $\gamma$  Ab陽性例は病因学的な側面だけでなく，治療戦略の側面からも新たな疾患概念として検討を進めるべきであり，今後の症例の蓄積・解析により疫学的，病理病態学的な知見の集積が待たれる。

**キーワード：**播種性非結核性抗酸菌症，抗インターフェロンガンマ中和自己抗体

## はじめに

抗酸菌種は現在までに150種以上が認められ，その中でもヒトに対しての感染性をもつ抗酸菌は30種程度と考えられている。その中で，結核菌とライ菌を除いた非結核性抗酸菌（Non-tuberculosis mycobacterium: NTM）による感染症（NTM症）は結核の陰に隠れがちであるが，過去50年間で5倍以上の年間発生率の増加を記録している。一般的に感染症は病原微生物側の要因と宿主側の要因が合致した際に成立するものであるが，その進展様式に関しても双方の要因が複雑に絡み合っていることは確実である。

## NTM症の宿主要因

NTM症をその発症様式から大きく分けると，肺に局限した慢性感染巣を形成する肺NTM症が最も一般的であるが，あるいは皮膚感染巣をきたす局所型のNTM症や，全身性に感染巣をきたす播種性NTM症が知られる。

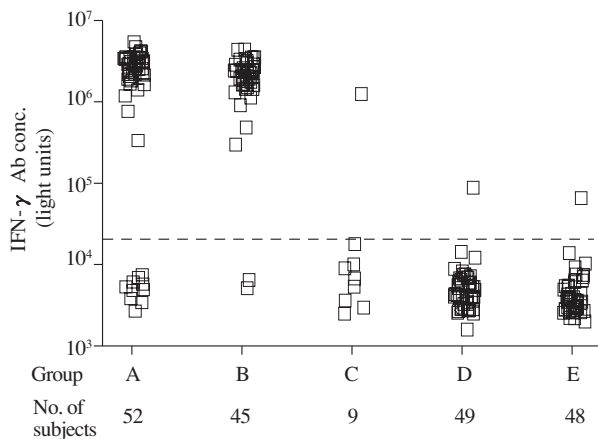
肺NTM症では中高年の痩身女性に多いということが臨床現場では経験的に知られていたが，近年になりその事実が疫学的なデータから裏づけられている<sup>1)</sup>。しかしその生物学的なメカニズムは不明であり，原因であるのか結果であるのかについても議論が多いところである。一方で播種性NTM症は免疫不全を背景として出現する病態として認識されており，関連をもつ宿主要因がいくつか明らかになっている（Table）。

### 播種性非結核性抗酸菌感受性に関する 先天的宿主要因

生体内に侵入した抗酸菌が組織マクロファージなどに貪食されると，Interleukin-12 (IL-12) が分泌されTリンパ球を刺激する。刺激をうけたTリンパ球はInterferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) を分泌し貪食細胞を活性化させ菌体の排除を行う。このIFN- $\gamma$ -IL-12軸は抗酸菌をはじめとする細胞内寄生菌に対する生体防御において非常に重要な位置を占めている。これらのサイトカイン，あるいはそのレ

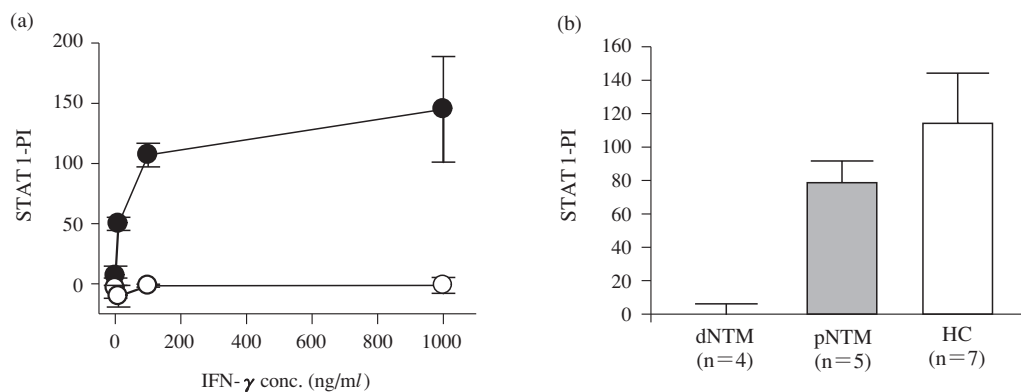
**Table** Host factors of disseminated nontuberculous mycobacteriosis

Mendelian susceptibility to mycobacterial disease
HIV infection
Immunosuppressant use
Hematological malignant tumors
Presence of neutralizing anti-interferon- $\gamma$ autoantibodies



**Fig. 1** Anti-interferon- $\gamma$  autoantibody detection rates (reference 7, revised)

In a population with no clear background of immunodeficiency, 81% of Group A (patients with disseminated nontuberculous mycobacteriosis [NTM] infection), 96% of Group B (patients with other opportunistic infections  $\pm$  NTM infection), 11% of Group C (disseminated tuberculosis patients), 2% of Group D (pulmonary tuberculosis patients), and 2% of Group E (healthy controls) were autoantibody positive. Dotted line: 99 percentile of Groups D and E.



**Fig. 2** Method of detecting neutralizing capacity of anti-interferon- $\gamma$  autoantibodies (qualitative method) (reference 8, revised)

Qualitative evaluation of neutralizing capacity: After stimulating the leukocytes in a whole blood sample with interferon (IFN)- $\gamma$  at various concentrations, the phosphorylated STAT1 in myeloid leukocytes is stained using fluorescent antibodies. Flow cytometry is used for detection. (a) In healthy controls (●), the intensity of STAT1 phosphorylation (STAT1 phosphorylation index: STAT1-PI) increased as the concentration increased, but in cases of disseminated nontuberculous mycobacteriosis (dNTM) infection that were positive for IFN- $\gamma$  antibodies (○), phosphorylation was not detected. (b) Compared with pulmonary NTM infections (pNTM, n=5) and healthy controls (HC, n=7), phosphorylation was not detected in dNTM infections (n=4), indicating the presence of substances that are able to neutralize IFN- $\gamma$  in the blood.

セプターの完全・部分欠損は抗酸菌感染症における先天的な宿主要因であり、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メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: MSMD) として知られている。

#### 播種性NTM症と抗 Interferon- $\gamma$ 中和自己抗体

MSMDの知見から、IFN- $\gamma$ -IL-12軸が抗酸菌防御に重要な役割をヒトにおいて果たしていることが明らかになっているが、近年になり背景に既知の免疫不全が存在しない播種性NTM症例から広く抗IFN- $\gamma$  中和自己抗体 (IFN- $\gamma$  Ab) が検出されることが報告され、新たな播種性NTM症に対する宿主要因として注目を集めている。

2004年にIFN- $\gamma$  Ab陽性の播種性NTM症例がドイツよりBlood誌<sup>2)</sup>に報告されて以来海外からの報告が相次ぎ<sup>3)4)</sup>、本邦からも複数の報告がなされている<sup>5)6)</sup>。米国NIHのBrowneらはタイと台湾での大規模な調査を行いCD4陽性細胞数が正常な播種性NTM症患者の52例のうち81%から抗IFN- $\gamma$  自己抗体が検出されたことを見出し (Fig. 1)、新たな後天性免疫不全の疾患概念として報告した<sup>7)</sup>。

#### 臨床検体を用いた血清学的診断法

IFN- $\gamma$  Abの検出法に関しては現時点で臨床検査として行われてはならず実験室での検出が試みられている。われわれが報告した中和能の定性評価と相対的な定量評価を以下に紹介する<sup>8)</sup>。定性法は、患者血液を採血後に外来性のIFN- $\gamma$  で白血球を刺激し、IFN- $\gamma$  レセプターを経由した細胞内シグナル伝達の下流の転写因子である

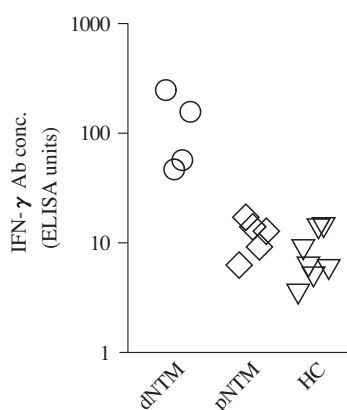
Signal Transducer and Activator of Transcription 1 (STAT1) のリン酸化の有無を、蛍光抗体によりフローサイトメトリーで検出する。血液中に抗IFN- $\gamma$  中和抗体が存在した場合には、白血球ではSTAT1のリン酸化は生じない (Fig. 2 a, b)。定量法は、IFN- $\gamma$  をコーティングしたプレートに、血清もしくは血漿を添加し、二次抗体として抗ヒトIgG抗体を用いたELISA法により行う (Fig. 3)。

### 治療におけるパラダイムシフトの可能性

本邦からの報告例は、大部分が従来どおりの感受性のある多剤併用抗菌化学療法を長期にわたり行うことに加え、外科的ドレナージ等の集学的治療を行うことにより寛解が得られている。しかし、このような治療に抵抗性である例も海外からは報告されている。このような例において感染症という疾患概念からは驚くべきことであるが、IFN- $\gamma$  Abの産生抑制を目的とし、抗CD20モノクローナル抗体であるRituximabを用いたB細胞を標的とした治療が効果を上げることが報告されている<sup>9)10)</sup>。このことは治療介入の観点からは自己免疫疾患的な性格を併せもった疾患概念として捉える必要があることも示唆され、治療戦略に大きな変革をもたらす可能性をはらんでいる。

### 終わりに

本抗体陽性例の確実な診断をつけることが重要であるが、過去の症例報告において“免疫能に異常のない播種性NTM症例”では、IFN- $\gamma$  Abの有無に関しては検討されておらず、現時点では見過ごされている例が多いものと考えられる。診断の第一歩として、こうした病態が存



**Fig. 3** Relative quantitative method for neutralizing anti-interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) autoantibodies (reference 8, revised) Serum or plasma is added to a plate coated with human IFN- $\gamma$ . Measurements are performed using an enzyme-linked immunosorbent assay using anti-human immunoglobulin G antibodies as the secondary antibody. Elevated antibody levels were observed in all four measured cases of disseminated nontuberculous mycobacteriosis (NTM) infection but not in cases of pulmonary NTM infection or healthy controls.

在することを認識し疑うことが重要である。当施設で抗体測定を行った例のなかでQuantiFERON®試験 (QFT) の測定例は全例でPHA刺激により分泌されたIFN- $\gamma$  が中和されるため検出されず (陽性コントロールが検出不可)、この点が疑うきっかけとなる。

いまだ大部分の宿主要因の明確でないNTM症において、その一部ではあるが、IFN- $\gamma$  Ab陽性例は病因学的な側面だけでなく、治療戦略の側面からも新たな疾患概念としての認識が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

### 文 献

- 1) Kartalija M, Ovrutsky AR, Bryan CL, et al.: Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 ; 187 : 197-205.
- 2) Hoflich C, Sabat R, Rosseau S, et al.: Naturally occurring anti-IFN-gamma autoantibody and severe infections with *Mycobacterium chelonae* and *Burkholderia covecovenans*. *Blood.* 2004 ; 103 : 673-5.
- 3) Kampmann B, Hemingway C, Stephens A, et al.: Acquired predisposition to mycobacterial disease due to autoantibodies to IFN-gamma. *J Clin Invest.* 2005 ; 115 : 2480-8.
- 4) Patel SY, Ding L, Brown MR, et al.: Anti-IFN-gamma autoantibodies in disseminated nontuberculous mycobacterial infections. *J Immunol.* 2005 ; 175 : 4769-76.
- 5) Koya T, Tsubata C, Kagamu H, et al.: Anti-interferon-gamma autoantibody in a patient with disseminated *Mycobacterium avium* complex. *J Infect Chemother.* 2009 ; 15 : 118-22.
- 6) Ishii T, Tamura A, Matsui H, et al.: Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in a patient carrying autoantibody to interferon-gamma. *J Infect Chemother.* 2013 ; 19 : 1152-7.
- 7) Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al.: Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med.* 2012 ; 367 : 725-34.
- 8) 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.* 2014 ; 20 : 52-6.
- 9) Browne SK, Zaman R, Sampaio EP, et al.: Anti-CD20 (rituximab) therapy for anti-IFN-gamma autoantibody-associated nontuberculous mycobacterial infection. *Blood.* 2012 ; 119 : 3933-9.
- 10) Czaja CA, Merkel PA, Chan ED, et al.: Rituximab as successful adjunct treatment in a patient with disseminated nontuberculous mycobacterial infection due to acquired anti-interferon-gamma autoantibody. *Clin Infect Dis.* 2014 ; 58 : e115-8.

## — The 89th Annual Meeting Educational Lecture —

DISSEMINATED NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS THAT IS POSITIVE  
FOR NEUTRALIZING ANTI-INTERFERON-GAMMA AUTOANTIBODIES:  
A NEW DISEASE CONCEPT BASED ON HOST FACTORS

Takuro SAKAGAMI

**Abstract** Disseminated nontuberculous mycobacteriosis (NTM infection) is a disease that causes multiple organ lesions and occurs against an immunodeficiency background. Several host factors for this disease have been identified. Recently, neutralizing anti-interferon- $\gamma$  autoantibodies (IFN- $\gamma$  Ab) have been detected in some cases of disseminated NTM infection that had no previously known immunodeficiency, garnering attention as a new form of acquired immunodeficiency. We previously reported on methods for detecting IFN- $\gamma$  Ab in clinical specimens as part of the diagnostic process that are being used to evaluate suspected cases at various institutions. Overseas reports of positive results were achieved by administration of the anti-CD20 antibody rituximab in addition to antibacterial chemotherapy in cases of intractable disseminated NTM infection that tested positive for IFN- $\gamma$  Ab. This highlights the importance of diagnosis as well. Clinicians should consider the existence of this pathology. Although many host factors for NTM

infection have yet to be identified, IFN- $\gamma$  Ab positivity should be investigated further as a new disease concept, not only for its pathological dimensions but also from the standpoint of treatment strategies. In the future, more cases need to be examined and analyzed to obtain further epidemiological and pathological findings.

**Key words:** Disseminated nontuberculous mycobacteriosis, Neutralizing anti-interferon-gamma autoantibodies

Division of Pulmonary Internal Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

Correspondence to: Takuro Sakagami, Division of Pulmonary Internal Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, 757 Asahimachidori 1 Bancho, Chuo-ku, Niigata-shi, Niigata 951-8510 Japan.  
(E-mail: stakuro@med.niigata-u.ac.jp)