

話題の疾患と治療

非結核性抗酸菌感染症と 抗Interferon- γ 自己抗体

新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科分野¹⁾
新潟大学医歯学総合病院感染管理部²⁾

島 賢治郎¹⁾ 坂上 拓郎¹⁾ 田邊 嘉也²⁾

感染・炎症・免疫 第43巻 第1号 別刷

平成25年4月10日発行

鳥居薬品株式会社

【非結核性抗酸菌感染症と抗Interferon- γ 自己抗体】

*新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科分野¹⁾, 新潟大学医歯学総合病院感染管理部²⁾

島賢治郎¹⁾, 坂上拓郎¹⁾, 田邊嘉也²⁾

非結核性抗酸菌 (NTM) 感染症の罹患率は増加傾向にあり, その多くは慢性進行性呼吸器感染症であるが, 多剤併用の抗菌化学療法にて病勢のコントロールに難渋する例は少なくない。易罹患者の生物学的特徴も明らかでなく有効な介入方法の確立までは, いまだその道筋さえ明らかでない現況がある。近年, 明らかな免疫不全症を有さないにもかかわらず播種性NTM感染症を発症した患者の一部から抗IFN- γ 自己抗体が検出され, 新たな後天性免疫不全の部分症として注目を集めている。独立した病因に対しての新たな治療戦略, いわゆる個別化医療の確立も期待され得る。そこで, 本稿ではNTM感染症における抗IFN- γ 自己抗体に関する話題について述べる。

はじめに

非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria; NTM) とは抗酸菌のうち結核菌およびらい菌を除いたものを指し, 病因となりうるNTMの大半は *M. avium* complex (MAC) である。臨床症候群として, 中高年で認められる進行性の肺疾患が一般的に認められるが, NTMが細胞内寄生菌であることから, 同様の感染機序をもつサルモネラ等と合わせ, AIDS, 癌, 免疫抑制薬の投与, 原発性免疫不全症患者など, 特に細胞性免疫不全状態においては播種性疾患として認められることがある^{1~3)}。

生体内に進入したNTMに対する防御機構として, Interleukin-12 (IL-12) や Interferon- γ (IFN- γ) が非常に重要な役割を果たし, これらのサイトカインもしくは受容体の遺伝子欠損によって抗酸菌やサルモネラ等の細胞内寄生菌感染症のリスクが高まる⁴⁾。

近年, 明らかな免疫不全を有さないにもかかわらず, 播種性NTM感染症を発症した患者において, 抗

IFN- γ 自己抗体が認められたとの報告^{5~9)}があり, 以前我々が報告した症例¹⁰⁾を踏まえて知見を述べる。

I. 症例

患者は生来健康な44歳の女性で, 背部の痛みと腫脹を主訴に近医整形外科を受診した。画像検査上, 右上腕骨・胸骨・脊椎・腸骨・右大腿骨およびこれらの周囲の筋において浸潤影が認められた。生検の結果, 炎症細胞を含む肉芽腫 (図1A) が認められ, 培養ではMACが検出された。HIV抗体, HTLV-1抗体は陰性で, その他免疫不全を疑わせる既往症や合併症は認められなかった。CAM + RFP + SM + EBによる多剤併用抗菌化学療法が開始された後も症状が改善しないため当院へ転院した。当初 QuantiFERON[®] TB-2Gが施行されたが, 陽性コントロールである phytohemagglutinin (PHA) 刺激でもIFN- γ が検出されず, 結果は判定不可であった。転院後に患者の全血から分離した末梢血単核球をPHA刺激したところ健常者同様にIFN- γ が産生された。過去の報告より抗IFN- γ 自

己抗体の存在を考え, 患者血清からIgGを分離しIFN- γ との中和反応を検討したところ, IgG濃度依存性にIFN- γ 検出濃度が低下しその存在を確認した。本例に対してはMFLXを追加して化学療法が継続されたが, 膿瘍の脊柱管浸潤による麻痺が出現したためTh7椎体形成術が施行された。その後も腸腰筋・右上腕骨, 左鎖骨, 左大腿骨に認められた膿瘍 (図1B) からのドレナージを繰り返した。徐々に改善傾向となったが, 解熱が得られたのは発症から5カ月後であった。退院後も化学療法は継続され, 再発は認められていない。

II. 抗IFN- γ 自己抗体陽性例の特徴

我々が経験した症例は日本人であるが, これまで報告された抗IFN- γ 自己抗体陽性例の多くもフィリピン・タイ・台湾・日本といったアジア人種であった。これを踏まえ, National Institutes of HealthのBrowneらはアジア地区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感染症患者のうち81%から抗IFN- γ 自己抗体が検出されたことを

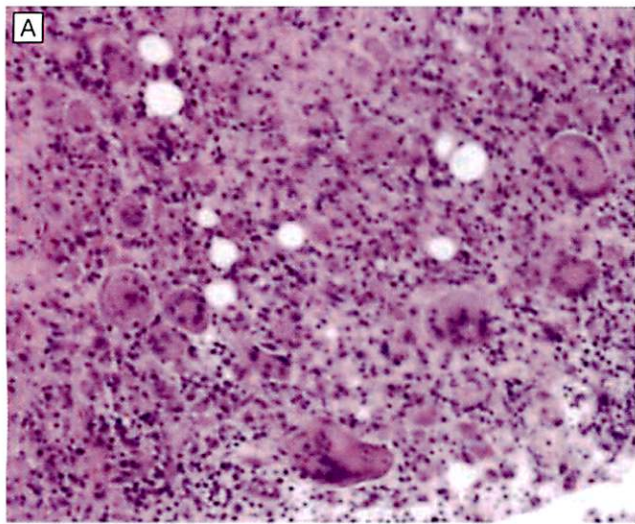


図1 症例における病理所見と画像所見

△ 胸骨病変からの生検標本 (H-E染色)。炎症細胞、多核巨細胞、類上皮細胞を含む肉芽腫性変化を認める。□ 腹部CT画像。骨・軟部組織に複数の膿瘍を認める。文献10より転載。

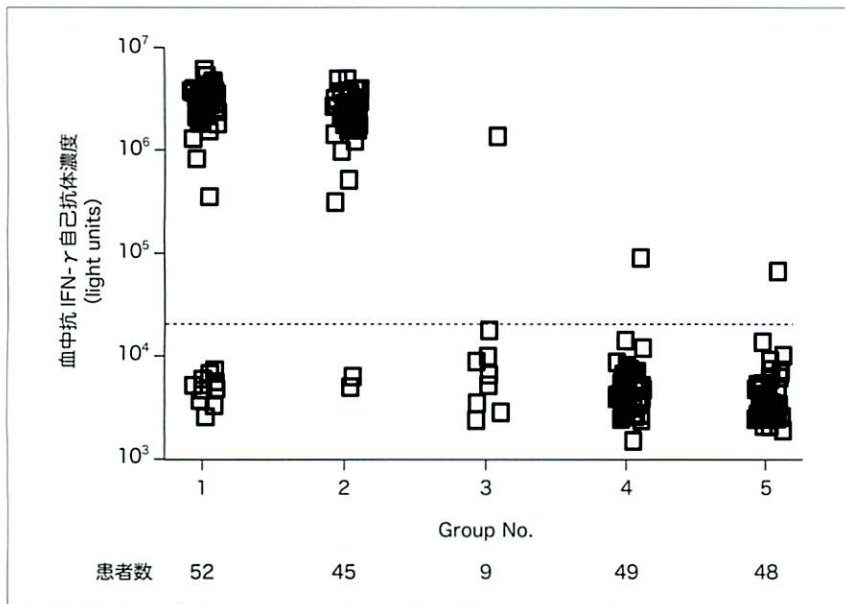


図2 抗IFN- γ 自己抗体の検出率

Group1 (播種性NTM感染症患者)の81%, Group2 (他の日和見感染症±NTM感染症患者)の96%, Group3 (播種性結核症患者)の11%, Group4 (肺結核症患者)の2%, Group5 (健常者)の2%において自己抗体が陽性であった。破線: Group4 + Group5における99% percentile
文献11より転載。

見出し、新たな後天性免疫不全の疾患概念として報告した(図2)¹¹⁾。検出される菌種は、MAC以外にも *M. abscessus* や *M. fortuitum* といったRapidly growing NTMが多く認められる傾向がある^{11, 12)}。また、一般的なNTM感染症と異なり本抗体陽性例は播種性に骨軟部組織を

中心に病巣をきたすといった臨床的な特徴をもつ。治療法に関しては従来通りの多剤併用抗菌化学療法を行うことにより寛解が得られる例がみられる一方で、治療抵抗性である例も報告されている。そういった難治例に対して、感染症という疾患概念からは驚くべきことであるが、抗IFN- γ

自己抗体の産生抑制を標的とした抗CD20モノクローナル抗体であるRituximabを用いた治療効果も報告されている。対象となった全3例は同抗体価の低下と病状の改善が得られ、本治療が有効である可能性が示唆された¹³⁾。

III. まとめ

本抗体陽性症例に対しての基礎的・臨床的検討は始まったばかりであるが、症例の蓄積をはかり、今日までの単純な公衆衛生的な感染症としての概念だけに括られず、明らかな宿主要因を踏まえた病態の評価・治療の検討が重要となる。現在のところ、その宿主要因である抗IFN- γ 自己抗体を検出する検査法は確立されていないが、疑わしい症例に対して、我々は実験的にFlow cytometryおよびELISAを用いて抗IFN- γ 自己抗体検出を試み良好な結果を得ている¹⁴⁾。

難治性NTM感染症の一部ではあるが、本抗体陽性例は新たな疾患概

念としての治療戦略が確立されうる可能性を秘めている。臨床的には同抗体の存在を疑うことが第一であり、今後の症例の蓄積により“らしい”例を簡便に選択できうる知見の集積、スクリーニング法の確立が待たれる。

参 考 文 献

- 1) Reichenbach J, Rosenzweig S, Doffinger R, *et al.* Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001 ; 1 : 503-11.
- 2) Doffinger R, Patel S, Kumararatne DS. Human immunodeficiencies that predispose to intracellular bacterial infections. *Curr Opin Rheumatol* 2005 ; 17 : 440-6.
- 3) Doffinger R, Dupuis S, Picard C, *et al.* Inherited disorders of IL-12 and IFN γ -mediated immunity : a molecular genetics update. *Mol Immunol* 2002 ; 38 : 903-9.
- 4) Dorman SE, Holland SM. Interferon-gamma and interleukin-12 pathway defects and human disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000 ; 11 : 321.
- 5) Doffinger R, Helbert MR, Barcenas-Morales G, *et al.* Autoantibodies to interferon- γ in a patient with selective susceptibility to mycobacterial infection and organ specific autoimmunity. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38 : e10-e4.
- 6) Hoflich C, Sabat R, Rosseau S, *et al.* Naturally occurring anti-IFN- γ autoantibody and severe infections with *Mycobacterium chelonae* and *Burkholderia coccovenans*. *Blood* 2004 ; 103 : 673-5.
- 7) Kampmann B, Hemingway C, Stephens A, *et al.* Acquired predisposition to mycobacterial disease due to autoantibodies to IFN- γ . *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 2480-8.
- 8) Patel SY, Ding L, Brown MR, *et al.* Anti-IFN- γ autoantibodies in disseminated nontuberculous mycobacterial infections. *J Immunol* 2005 ; 175 : 4769-76.
- 9) Tanaka Y, Hori T, Ito K, *et al.* Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in a patient with autoantibody to interferon- γ . *Intern Med* 2007 ; 46 : 1005-9.
- 10) Koya T, Tsubata C, Kagamu H, *et al.* Anti-interferon- γ autoantibody in a patient with disseminated *Mycobacterium avium* complex. *J Infect Chemother* 2009 ; 15 : 118-22.
- 11) Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, *et al.* Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 725-34.
- 12) Kampitak T, Suwanpimolkul G, Browne S, *et al.* Anti-interferon-gamma autoantibody and opportunistic infections : case series and review of the literature. *Infection* 2011 ; 39 : 65-71
- 13) Browne SK, Zaman R, Sampaio EP, *et al.* Anti-CD20 (rituximab) therapy for anti-IFN- γ autoantibody-associated nontuberculous mycobacterial infection. *Blood* 2012 ; 119 : 3933-9.
- 14) 島賢治郎, 坂上拓郎, 青木信将, 他. 播種性非結核性抗酸菌症における抗IFN γ 抗体検出法の確立. 第62回日本感染症学会東日本地方会学術集会抄録集 2012 ; 281

腸管出血性大腸菌の重症化要因

*千葉大学大学院医学研究院 病原細菌制御学

清水 健, 野田公俊

腸管出血性大腸菌のうち最も重症化に関わっている菌株の特徴は、①血清型がO157であり、②Stx2を産生し、③完全型の一酸化窒素還元酵素を保持するタイプである。しかしながら、このなかではStx2産生が最も重要な項目であり、O157以外の血清型でもStx2を産生するものは重症化に関連があると思われる。

はじめに

腸管出血性大腸菌(enterohemorrhagic *Escherichia coli*; EHEC)は牛の腸管内に常在しているため、牛の糞便で汚染された食品がEHEC感染症の原因食材となる。そのなかでも解体作業中に汚染される可能性のある牛肉が最も問題になる。ただ、この段階での汚染では、病原細菌は牛肉の表面だけに存在しているので、表面を削ったり、表面を焼いて調理したりすることで感染を防ぐことができる。しかしながら、ハンバーガーで用いるパテのような挽き肉や細かい肉等で加工する成形肉になった状態では表面の処理だけでは肉の内部に入り込んだ病原細菌を取り除く、あるいは死滅させることができないのでEHEC食中毒を防ぐためには調理の仕方にも注意が必要である。また、直接的な食材の糞便汚染だけではなく、汚染された種子から栽培した新芽野菜が原因食材となったEHEC食中毒も存在している。

EHEC感染症の典型的な臨床症状は比較的長い潜伏期間の後(3～10日)、腹痛、水様性の下痢の症状を呈し、後に血便となる。また、重

症の場合には鮮血便を伴う出血性大腸炎となり、溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome; HUS)や急性脳症を併発し、死に至ることがある。

EHEC感染症ではHUSなどに移行するような重症化の要因として、乳幼児や高齢者など、ホスト側に由来するものと、どのような病原因子を保持するかというような細菌側に由来するものがある。また、それ以外にも経口的に摂取した菌数やそのときの菌の状態など、感染時の状況に依存する要素が数多く存在し、それらの要因が複雑に絡み合って重症化が生じると思われる。ここではEHEC感染症における細菌側の重症化の要因について述べる。

I. 産生する志賀毒素 — 志賀毒素2 —

EHECは病原因子として志賀赤痢菌(*Shigella dysenteriae* type 1)が産生する志賀毒素(Shiga toxin)と同一の志賀毒素1(Shiga toxin 1; Stx1)とそれらとアミノ酸レベルで50%程度の相同性がある志賀毒素2(Shiga toxin 2; Stx2)を産生する。ちなみに志賀赤痢菌を発見した

のは志賀 潔博士であり、EHECを志賀毒素産生性大腸菌(Shiga toxin-producing *Escherichia coli*; STEC)ともいう。また、志賀毒素2にはアミノ酸残基に数個の置換が生じている複数のStx2バリエーションタイプが存在する。

疫学的な解析から、Stx2を産生するEHEC(Stx1とStx2の両方産生株、およびStx2単独産生株)の方がStx2を産生しないEHEC(Stx1単独産生株)よりも重症化に関与していることが報告されている¹⁾。このことはStx1とStx2では毒素活性や実験動物に対する致死活性、あるいはEHECによる毒素の産生量、産生のタイミング、産生された毒素の菌体外への放出機構などに違いがあり、そのような違いがStx2を産生するEHECによる感染症のより頻度の高い重症化の要因であることを示していると思われるが、Stx1とStx2のどのような違いがEHEC感染症の重症化の違いに関与しているかは、まだ明らかになっていない。

II. O血清型 — O157 —

病原性大腸菌は特定の血清型がその病原性と関連していることが明ら