

症 例

インフリキシマブ投与中に肺結核症を発症した関節リウマチの1例

加藤 清¹⁾ 谷口ひとみ¹⁾ 大河内明子³⁾ 工藤 誠³⁾ 川井 孝子³⁾

要旨：症例は72歳男性。25年前より関節リウマチの診断を受け様々な免疫調整剤の投与を受けていたが、プレドニゾン、メトトレキサートに加え2003年12月6日よりインフリキシマブの投与を受けていた。2004年1月21日より発熱があり、2月3日内科入院となる。入院時胸部X線検査と胸部CTで少量の右胸水と右肺野の空洞形成を伴う浸潤影を認め、ただちに抗結核薬による治療を開始した。インフリキシマブは関節リウマチ治療に初めて臨床応用された生物製剤であり、欧米で結核症発症が指摘されているが、本邦における危険度はさらに高いと考える。本邦ではこれまでにインフリキシマブ治療による結核発症の報告例はなく、呼吸器領域の重篤な有害事象と考え早期に提示する。

キーワード：インフリキシマブ、関節リウマチ、肺結核症

Infliximab, Rheumatoid arthritis, Pulmonary tuberculosis

緒 言

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, 以下 RA と略す) に対する抗腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor α , 以下 TNF α と略す) キメラ抗体であるインフリキシマブ (商品名レミケード[®]) の治療効果が認められている¹⁾が、感染症において果たす TNF α の活性も抑制する²⁾⁻⁴⁾。欧米においてその治験の段階から結核感染症の発現が報告されていた²⁾。こうしたなかで本邦においては、結核を含めた感染症に十分な注意をはらうことを義務付けられたうえで2003年7月RAへの使用を認可された⁴⁾。

今回、投与6週後に発熱と食思不振をもって発症し、8週後に診断しえた肺結核症を経験した。インフリキシマブは認可後間もないこととRAとクローン病のみに適応があるため、呼吸器領域の重篤な有害事象を知る機会が少ない。本邦でも今後新たな生物製剤治療が導入される予定があり⁴⁾、肺結核症を含めた重篤な感染症等の有害事象に目を向ける必要が生じている。今回の我々の経験を早期に報告する。

症 例

症例：72歳、男性。

主訴：発熱、食思不振。

〒240 8585 横浜市保土ヶ谷区釜台町 43 1

¹⁾ 横浜総合病院内科

²⁾ 桐蔭横浜大学工学部医用工学科

³⁾ 横浜船員保険病院内科

(受付日平成16年2月25日)

既往歴：71歳、前立腺肥大症手術。

家族歴：特記すべきことなし。

職業：元調理師、現在無職。

生活歴：飲酒・喫煙なし。

現病歴：25年前より多発性関節痛が出現し、血清RAテスト陽性、関節X線変化などよりRAと診断され、金製剤・D-ペニシラミン・ブシラミン等の薬剤を順次投与され寛解と増悪を繰り返していた。1994年よりプレドニゾン6mg/日を追加されていた。整形外科/リウマチ科において2003年6月よりメトトレキサート (methotrexate, 以下 MTX と略す) 6mg/週を投与されるも改善傾向みられず、12月6日より入院の上インフリキシマブ3mg/kgの点滴投与を受けた。認可時の条件としての投与前検査成績においては、ツベルクリン反応は陰性であり、各種炎症反応検査もRAに伴う炎症反応のため特異的な変化は認められなかった。胸部X線写真 (Fig. 1) では、右中下肺野の線状影を認めた。同様にインフリキシマブの投与を12月19日、2004年1月16日に入院の上で受けた。1月21日より37.5 の発熱と食思不振が出現し、以後毎日37.5 以上が持続した。1月27日内科に紹介あり、2月3日内科再診後直ちに感染症対応の個室入室となる。

入院時現症：身長150cm、体重53kg、血圧160/60mmHg、脈拍108/分、整。呼吸数18/分、体温37.6、結膜には貧血・黄疸はなし、表在リンパ節は触知せず、心音清、胸部聴診上両側背部に湿性ラ音聴取、腹部異常なし、関節病変は両肘関節の腫脹熱感あり、両手関節の腫脹と可動域制限あり、中手指節関節・近位指節関節の腫脹あり、両膝人工関節置換術後。神経学的に異常認め

ず。

入院時検査所見 (Table 1): 末梢血では白血球数 6,200/ μ l と正常で分画も異常を認めなかった。赤沈 1 時間値 65 mm, CRP 5.69 mg/dl と亢進を認めた。肝機能, 腎機能は正常であった。ツベルクリン反応は中等度陽性であった。RA 経過中の検査値との比較 (Table 2) では, インフリキシマブ使用前の検査値と変化なく, 使用直後より炎症反応を示す検査値は軽快したが, 2004 年 1



Fig. 1 Chest radiograph on December 6, 2003, before the infliximab treatment was initiated, showing linear shadows in right lung.

月 27 日より軽度上昇を認めた。喀痰検査は塗抹と PCR には陰性であったが, 液体培地にて抗酸菌の発育を認め, ナイアシンテスト陽性であった。感受性検査では, 硫酸ストレプトマイシン, イソニアジド, リファンピシン, ピラジナミドすべてに感受性を認めた。

画像所見: 2004 年 1 月 27 日 (Fig. 2) には右中下肺野に浸潤影が加わった。入院時 2 月 3 日 (Fig. 3) では, 浸潤影は更に増強し, 右胸水貯留を認めた。入院時 CT (Fig. 4) では空洞形成も認められた。

入院後経過: 入院後直ちに胸水穿刺を行い, 結核菌を検索した。結核菌は塗抹陰性, PCR 陰性であったが, ツベルクリン反応がインフリキシマブ投与前は陰性で, 今回中等度陽性となったことと胸部画像所見より臨床的に肺結核症と診断した。入院当日より, MTX 中止, プレドニゾロンを 5 mg に減量し硫酸ストレプトマイシン 0.75 g/日, イソニアジド 0.4 g/日, リファンピシン 0.45 g/日にて治療を開始した。2 月 6 日リウマチ科医師の希望により, 他院転院となったが抗結核治療により経過は良好である。

考 察

抗サイトカイン抗体をはじめとした生物製剤による自己免疫疾患の治療は, インフリキシマブが最初の薬剤であり, V 領域 (F ab 部分) がマウス由来のキメラ型抗 TNF α 抗体である⁴⁾。現在様々な生物製剤が臨床応用を

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Blood chemistry		Serology	
WBC	6,200/ μ l	TP	6.7 g/dl	CRP	5.69 mg/dl
Neut	62.1%	Alb	3.5 g/dl	PPD test	10 \times 8/31 \times 25
Lym	25.8%	AST	15 IU/l	Sputum	
Eos	0.8%	ALT	13 IU/l	M.Tbc	smear negative
Bas	0.3%	LDH	175 U/l	culture	positive
Mon	11.2%	ALP	166 IU/l		
RBC	456 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	15 mg/dl		
Hb	10.2 g/dl	Cr	1.1 mg/dl		
Hct	33.2%	Na	140 mEq/l		
Plt	31.9 \times 10 ⁴ / μ l	K	4.0 mEq/l		
ESR	65 mm/hr	Cl	105 mEq/l		

Table 2 Serial laboratory data

	2003/6/27	2003/12/6	2004/1/22	2004/2/3
PPD test (mm)	ND	0 \times 0	ND	31 \times 25
CRP (mg/dl)	3.38	4.62	1.89	5.69
ESR (mm/h)	49	76	55	65
WBC (/ μ l)	12,800	8,300	6,300	6,200
Rheumatoid factor	161	245	181	ND



Fig. 2 Chest radiograph on January 27, 2004, showing an infiltrative shadow in the right lung.



Fig. 3 Chest radiograph on admission showing an extensive shadow in the right lung and right pleural effusion.

図られているが、いずれの薬剤もサイトカインネットワークを阻害することにより自己免疫疾患の進展を阻止することが期待されている。このネットワークの阻害は感染症時の生体反応を著しく障害すると考えられる²⁴⁾。

インフリキシマブは早期より感染症への注意が喚起されており、2001年11月Keaneらは、米国においてインフリキシマブ投与後に発症した結核症70例を報告している³⁾。ツベルクリン反応の陽性率が低い米国では、この陽性をもって過去の結核菌暴露の証明になるが、本邦においてはBCG接種が行われている理由もあり陽性率が著しく高く、ツベルクリン反応単独で判定は困難であると考えられる。また免疫抑制を有するMTXが併用

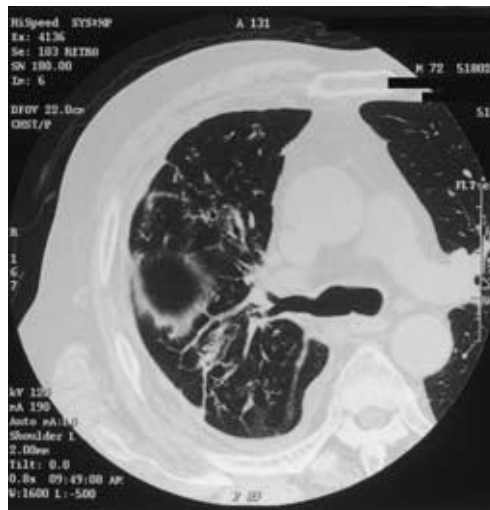


Fig. 4 Chest CT scan on admission showing an infiltrative shadow with cavity formation in the right S₃ and pleural effusion.

され、副腎皮質ホルモン剤の使用例もあることから、ツベルクリン反応が陰性であっても、十分な注意が必要である。本例も、インフリキシマブ治療開始直前のツベルクリン反応は陰性であったが、プレドニゾンおよびMTXを服用しており、偽陰性であった可能性が高い。ツベルクリン反応が中等度陽性に転じたことについては、病勢の発展と関連があると考えられるが、詳細な機序は不明である。

インフリキシマブは、MTX 6~8 mg/週と併用して3 mg/kgを生理食塩水に溶解し2時間かけて点滴静注する。2回目は2週後、3回目はその4週後、以後8週ごとに投与する。本邦では市販後5,000例まで全例追跡調査が義務付けられ現在進行中である⁴⁾。添付文書には結核治療経験医師に相談することと記されている。このように感染性疾患に対して十分な注意喚起が要求されていたが、リウマチ膠原病の領域と消化器の領域を主とした生物製剤であり、呼吸器領域の医師に対しての情報提供がなされていない。結核診療経験の持つ機会の少ない整形外科・リウマチ科によって使用されている危険がある。

1999年より臨床に用いられている欧米では、結核はインフリキシマブ投与3回目までに8割が発現するとされている³⁾。イソニアジドの予防投与で発症を抑えることができる⁵⁾が、病変についても急速な進展と粟粒結核が高率で起きるとされ、インフリキシマブ投与前にイソニアジドによる治療を受けていた患者でさえ、粟粒結核を併発したとの報告もある⁶⁾。本症例も、第3回の投与直後に結核を発症した。胸部X線上的変化は急速であり、CTでも空洞は壁が薄く、空洞の大きさに比して周

囲の散布陰影が乏しかった。インフリキシマブ治療中の肺結核では肉芽腫形成が阻害されることが指摘されている³⁾。本例においても、このために空洞形成が非典型的であったものとする。また、インフリキシマブ治療中に発症した結核症に粟粒結核が多いことも、肉芽腫形成の阻害が関与している可能性がある。

インフリキシマブは2種あるTNFレセプターの両者を阻害すると考えられ、NF- κ Bを抑制することを通して炎症性サイトカイン産生をネットワークの初期に抑えている⁴⁾。TNF α 阻害作用を持つ生物製剤では、インフリキシマブと同様2種類のTNFレセプターの両者に働くアダリムマブにても結核発現が示唆されている⁷⁾が、一種のレセプターのみを阻害するエタネルセプトでは、高率のそれを認めていない⁸⁾。TNF α を阻害する作用点が異なることで結核症の発現が異なる可能性もある。

インフリキシマブの欧米での結核症は粟粒結核を含めた肺外病変の指摘が多く、呼吸器を含めた多くの診療科に関わると考えられる。また、本邦の高齢者には結核既感染者が多く、年齢を考慮した適切な使用を望みたい。今後、有害事象発現時の早期発見とその対策についてよりいっそうの注意を喚起したい。

結 語

抗TNF α 抗体であるインフリキシマブの投与開始約6週後に肺結核症を発症したRAの1例を経験した。生物製剤治療に伴う重症呼吸器感染症に十分な注意が必要である。

文 献

1) Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al :

Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1594-1602.

2) Havell EA : Evidence that tumor necrosis factor has an important role in antibacterial resistance. *J Immunol* 1989 ; 143 : 2894-2899.

3) Kaene J, Gershon S, Wise RP, et al : Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1098-1104.

4) 天野宏一, 竹内 勤 : 新しい抗リウマチ薬の効果と問題点 3) 生物学的製剤. *リウマチ科* 2004 ; 31 : 48-54.

5) Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al : Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. A multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 2122-2127.

6) Ruiz JP, Centeno NO, Alvarez ER : Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1657-1658.

7) Hamilton CD : Tuberculosis in the cytokine era : what rheumatologists need to know. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 2085-2091.

8) Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al : Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk : mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003 ; 3 : 148-155.

Abstract

A case of rheumatoid arthritis presenting with pulmonary tuberculosis

Kiyosi Katoh^{1,2,3)}, Hitomi Taniguchi¹⁾, Akiko Okouchi³⁾,
Makoto Kudo³⁾ and Takako Kawai³⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Yokohama General Hospital, 2201 Kurogane-cho, Aoba-ku, Yokohama,

²⁾Department of Biomedical Engineering, Toin University of Yokohama,

³⁾Department of Internal Medicine, Yokohama Seamen & Insurance Hospital

A 72-year-old man who had been suffering from rheumatoid arthritis for 25 years developed pulmonary tuberculosis after treatment with infliximab. He had been receiving this treatment since December 2003. Forty-six days later, a fever developed and the patient was hospitalized on February 3, 2004. Chest radiography and chest CT showed an infiltrative shadow with cavity formation. *Mycobacterium tuberculosis* was detected in the sputum. Infliximab is a monoclonal antibody toward tumor necrosis factor alpha (TNF α). It has been reported that infliximab increases the risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Europe and north America. This is the first case of pulmonary tuberculosis in a patient treated with infliximab in Japan.