

●症 例

関節リウマチに対しインフリキシマブ投与後に発症した結核症の2例

高坂 直樹¹⁾²⁾ 豊田恵美子¹⁾ 島田 昌裕¹⁾
有賀 晴之¹⁾ 寺本 信嗣¹⁾ 赤川志のぶ¹⁾

要旨：症例1は69歳女性。関節リウマチに対しインフリキシマブ (infliximab ; IFX) 投与開始21カ月後に粟粒結核を発症した。喀痰抗酸菌塗抹2+・結核菌の polymerase chain reaction (PCR-TB) 陽性、尿抗酸菌培養陽性で、急性呼吸促迫症候群を伴っていたが、ステロイドパルス療法および抗結核療法にて軽快した。症例2は51歳男性。関節リウマチに対し IFX 投与開始4年後に結核患者と接触し、翌年に肺結核・結核性胸膜炎を発症した。気管支洗浄液・胸水ともに抗酸菌塗抹陰性・PCR-TB 陽性・培養陽性で、抗結核療法にて軽快した。2例ともに末梢血 QuantiFERON[®]TB-2G (QFT-2G) 検査は陽性ではなかったが、末梢血 Enzyme-linked immunosorbent spot (ELISPOT) は陽性であり、免疫抑制状態の結核補助診断における ELISPOT の有用性が示唆された。

キーワード：結核，関節リウマチ，インフリキシマブ，クオンティフェロン[®]TB-2G，エリスポット
Tuberculosis, Rheumatoid arthritis, Infliximab, QuantiFERON[®]TB-2G, ELISPOT

緒 言

腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor: TNF- α) に対する抗体であるインフリキシマブ (infliximab ; IFX) は関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) の治療に劇的な進歩をもたらした。しかし、一方で感染防御機構に重要な役割を果たす TNF- α を阻害することによる副作用として重篤な感染症を引き起こすことが報告され¹⁾²⁾、特に結核症は IFX 投与における最も警戒すべき感染症の一つとされている³⁾。今回我々は RA 患者に対して IFX 投与後に発症した結核症の2例を経験したので報告するとともに、このような免疫抑制状態での結核血清免疫学的診断法の意義・問題点について考察する。

症 例

症例1：69歳女性，主婦。

主訴：呼吸困難。

現病歴：1962年にRAと診断，2002年プレドニゾロン (prednisolone ; PSL) 5mg/日とメソトレキサート (methotrexate ; MTX) 4mg/週開始。2006年11月A病院にてIFX投与が追加された。投与前ツベルクリン反応 (ツ反) は陰性・胸部X線で異常所見なし。その

後関節痛が増悪したため，2008年6月よりA病院にて抗IL-6受容体モノクローナル抗体トシリズマブ (tocilizumab) 開始 (ツ反未実施)，2カ月間で計3回投与された。喀痰が増加し，呼吸困難も加わり同年8月A病院受診。胸部レントゲン上びまん性粒状影が認められ，当院紹介入院となった。

入院時身体所見：意識清明，血圧92/58mmHg，脈拍110/min・整，体温37.6℃，SpO₂ 90% (リザーバマスク O₂ 12L/min 下)，心音清，両側肺で coarse crackles 聴取。腹部異常なし，下腿浮腫なし，四肢にSteinbrocker 病期分類 stageIV の変形あり。

入院時検査所見：白血球10,900/ μ l (Nt 93%，Ly 5%)，赤沈10mm/hr，CRP11.6/mg/dl と炎症反応亢進，LDH は515U/l と高値で，Alb 2.6U/l，Cr 1.47mg/dl と低栄養・腎障害を認め，リウマチ因子は546U/mlであった。動脈血液ガスはリザーバマスク O₂ 12L/min 下で pH 7.336，PaO₂ 70.9Torr，PaCO₂ 32.1Torr とI型呼吸不全を認めた。末梢血クオンティフェロン[®]TB-2G (QFT-2G) は判定不可であったが，末梢血 Enzyme-linked immunosorbent spot (ELISPOT) は陽性であった。喀痰の抗酸菌塗抹2+・結核菌 polymerase chain reaction (PCR-TB) 陽性であった。

画像所見：2008年5月IFX開始18カ月後，tocilizumab 投与前のX線 (Fig. 1) を取り寄せて検討したところ，既に両側上肺野に結節影を認め，結核病巣の存在が疑われた。同年8月当院入院時X線 (Fig. 2A) には全肺野にびまん性の粒状影・すりガラス影を認めた。CT

¹⁾独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科
〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

²⁾東京慈恵会医科大学呼吸器内科

(受付日平成21年5月27日)

(Fig. 2B) では両上葉に多発結節および全肺野にびまん性に分布する粒状～すりガラス状病変, 両側少量胸水を



Fig. 1 Chest X-ray film, 18 months after the initiation of treatment with infliximab, showed multiple nodules in the bilateral upper lung fields.

認めた。

入院後経過：重症呼吸不全があり急性呼吸促迫症候群が疑われたため、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン；methylprednisolone 1g/日を3日間）を行い、結核症に対してはイソニアジド（isoniazid；INH）・リファンピシン（rifampicin；RFP）・エサンブトール（ethambutol；EB）・ピラジナミド（pirazinamide；PZA）の4剤治療を開始した。血液培養は陰性なものの、尿培養で結核菌陽性であった。

画像と経過から IFX 投与 18 カ月後には肺結核症となり、21 カ月後に粟粒結核に進展したものと推測した。全感受性菌で、次第に自他覚所見が改善、治療 2 カ月後に排菌消失し、Xp・CT も改善傾向にあり (Fig. 3A/3B)、軽快退院した。現在外来通院加療中で経過良好である。なお RA の治療については、tocilizumab を休業、RFP 投与に伴い PSL を 10mg/日に増量し、疼痛コントロール良好である。

症例 2：51 歳、男性、塗装業。

主訴：胸部異常影。

家族歴：弟が 2007 年に肺結核症（病型：bIII3、抗酸菌塗抹 Gaffky 2 号、咳持続期間 12 カ月）。

現病歴：1993 年 RA と診断され、PSL 5mg/日と MTX 6mg/週開始。2003 年関節痛のため、B 病院で IFX が追

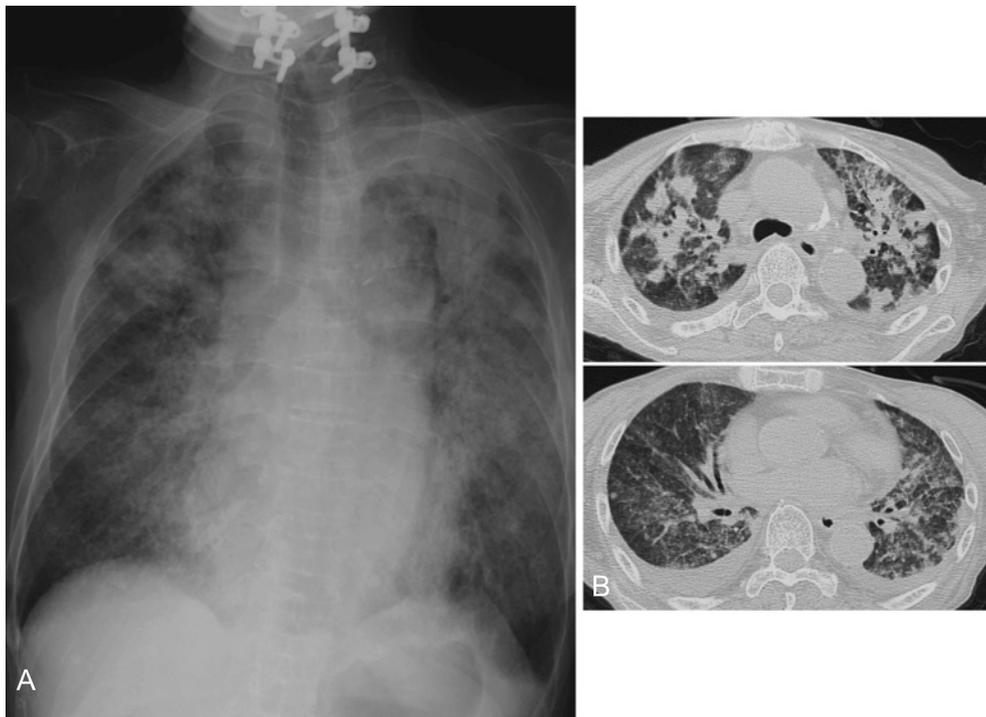


Fig. 2 Chest X-ray film and computed tomography (CT) in case 1 on admission (21 months after the initiation of IFX treatment). (A) Chest X-ray film showed diffuse multiple nodules and ground-glass opacities bilaterally. (B) Chest CT showed multiple masses in bilateral upper lobes, multiple small nodules and ground-glass opacities in all lung fields, and bilateral pleural effusion.



Fig. 3 Chest X-ray and computed tomography (CT) in case 1, 4 months after treatment with anti-tuberculosis medication. (A) Chest X-ray showed improvement of the multiple nodules and ground-glass opacities. (B) Chest CT showed improvement of the shadows.

加された（投与前ツ反陰性）。2007年1月同居者（弟）が肺結核症と診断され、接触者検診を受けたが、胸部X線異常なし。翌年1月再検診で胸部異常影を指摘され、2月当院紹介入院となった。

入院時身体所見：意識清明，血圧116/58mmHg，脈拍70/min・整，体温37.4℃，SpO₂ 97%（室内気），心音・呼吸音に異常なし，四肢にSteinbroker病期分類stage IVの変形あり。

入院時検査所見：白血球8,700/μl（Nt 79%，Ly 11%），赤沈125mm/hr，CRP 19.0/mg/dlと炎症反応の亢進，LDH 416U/lと高値で，リウマチ因子は310U/mlであった。末梢血QFT-2Gは判定保留であったが，末梢血ELIS-POTは陽性であった。

画像所見：入院時胸部X線（Fig. 4A）では両肺尖・右中肺野に融合性結節影，左肺には散在する粒状影，右側優位の胸水を認め，CT（Fig. 4B）では両肺に気道散布性粒状病変を認めた。

入院後経過：喀痰を喀出できず，気管支鏡検査を施行した。気管支洗浄液で抗酸菌塗抹陰性・PCR-TB陽性・培養陽性であった。また胸水は滲出性でadenosine deaminase（ADA）125.4IU/l，抗酸菌塗抹は陰性であったが，PCR-TB陽性・培養で結核菌陽性であり肺結核・結核性胸膜炎（bIII2 pl）と診断した。

治療はINH・RFP・EB・PZAの4剤で開始したが，肝障害が出現しPZAを中止した。後に全感受性菌と判明し，INH・RFP・EBの3剤治療を継続した。画像は

改善し（Fig. 5A/5B），抗結核薬投与は計1年3カ月で終了した。なおRAの治療については，IFXを休薬，RFP投与に伴いPSLを10～15mg/日に増量したが，疼痛コントロールに難渋している。

考 察

結核菌は人の肺に感染すると，まず肺胞マクロファージに貪食される。すると肺胞マクロファージからTNF-α・IL-12等のサイトカインが誘導され，それらによりCD4陽性T細胞が活性化してTh1に分化し，IFN-γを産生する。産生されたIFN-γが肺胞マクロファージをアポトーシスに誘導し，その結果肉芽腫が形成され，感染が治癒に向かうものと考えられている⁴⁾。このことはTNF-αが阻害されれば結核の治癒が抑制されることを意味しており，Mohanらは結核菌を感染させたマウスのTNFを抗体で中和したところ，結核の再活性化が起こり，組織学的に肉芽腫の破壊がみられたと報告している⁵⁾。

こうした実験結果を裏付けるように，TNF-α阻害薬であるIFXが米国でRA治療に導入された1999年から2年後の2001年，KeaneらはRAを含むIFX投与患者14,700例中70例に結核発症をみたと報告し⁶⁾，現在ではIFXをはじめとするTNF阻害薬による結核発症のリスクは，4倍～20倍になるともいわれている⁷⁾⁸⁾。本邦においては2003年7月よりIFXの使用が開始，2004年に最初の結核発症例が報告され⁹⁾，2008年9月現在製薬会

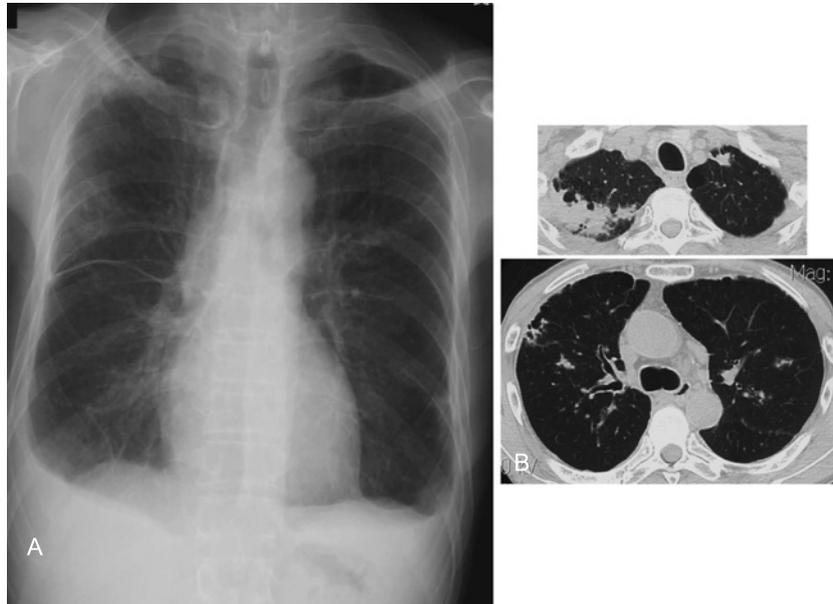


Fig. 4 Chest X-ray film and computed tomography in case 2 on admission, 5 years after the initiation of IFX treatment. (A) Chest X-ray showed nodules in both upper lung fields and bilateral pleural effusions. (B) Chest CT showed several infiltrates in both upper lung fields and centrilobular nodules in the left lung.

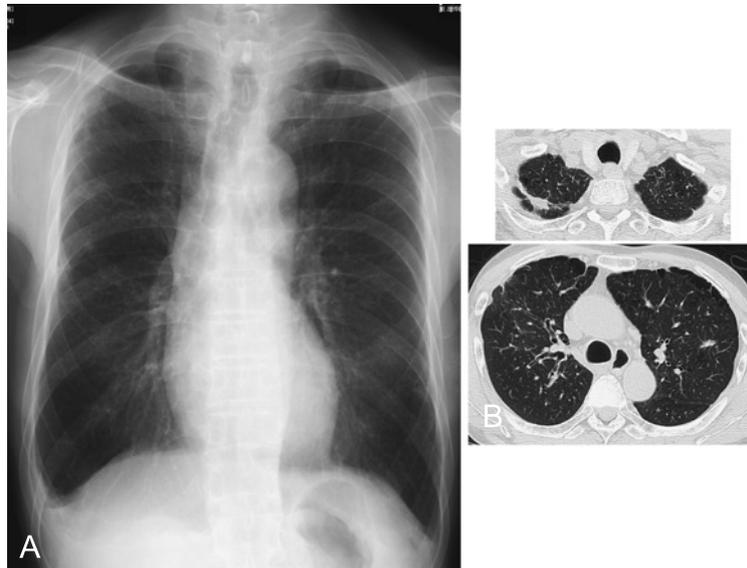


Fig. 5 Chest X-ray and computed tomography (CT) in case 2, 13 months after treatment with anti-tuberculosis medication. (A) Chest X-ray showed improvement of nodules in both upper lung fields and bilateral pleural effusions. (B) Chest CT showed disappearance of the infiltrates and centrilobular nodules.

社の安全情報によると、IFX 投与患者における結核発症は約 60 例にのぼっている¹⁰⁾。

IFX 投与によって引き起こされる結核症の臨床的特徴としては IFX 開始から結核発症までの期間が比較的短期間であることが挙げられ、Asklinhg らは投与開始後 90 日以内の発症が 72%⁷⁾、Carmona らは平均 10 カ月で発症と述べている⁸⁾。これは前述のとおり、IFX が TNF- α を阻害することで、潜在性結核の活性化、すな

わち内因性再燃が起こるためと考えられている。今回の 2 例とも IFX 投与前のスクリーニングがツ反・胸部 X 線のみであり、PSL・MTX が投与によるツ反陰性化から潜在性結核を見落としたことによる内因性再燃も否定はできない。しかし今回の症例 1 は IFX 開始 18 カ月後、症例 2 は IFX 開始 5 年後の発症であり、IFX 開始から発症までの期間はかなり長く、外因性感染の可能性が高いと考えられた。特に症例 2 については、Restriction

fragment length polymorphism (RFLP) 解析は未施行であるが、結核排菌者である同居の弟との接触1年後に発症しており接触感染からの発症が強く疑われた。

また IFX 関連結核症のもう一つの臨床的特徴は肺外結核が多いことであり、Keane らは70例中40例が肺外結核で、うち17例が粟粒結核と報告している⁶⁾。本邦での60例の報告においても結核性胸膜炎が17例、粟粒結核が11例みられ、肺外結核が多くみられるが¹⁰⁾、この理由は明らかではない。今回の2症例でも肺外結核である粟粒結核や結核性胸膜炎を発症した。

IFX 治療における結核発症対策としては、投与開始前のスクリーニングが重要とされ、Carmona らは病歴・画像所見・ツ反を行い、活動性結核患者には IFX 投与を原則禁忌とし、結核既感染あるいは潜在性結核が疑われる患者では必要に応じ INH 投与を行うことで、結核発症を78%減らすことができたと報告している⁸⁾。本邦の IFX 投与ガイドラインでも Carmona らと同様のスクリーニングを行うことになっているが¹¹⁾、本邦においてはほとんどの国民に bacille Calmette-Guerin (BCG) が接種されており、ツ反陽性であっても結核感染と BCG 陽転との判別が困難な状況にある。また IFX 投与対象患者の多くは既に MTX や PSL が投与されており、結核感染者でもツ反陰性を示しやすいと思われる。以上より現在のスクリーニングでは結核感染の存在を十分検出できない可能性が高い。

近年本邦ではツ反に代わる新しい結核感染の免疫学的診断法である QuantiFERON (QFT) が普及しつつある。QFT は結核菌に存在する特異抗原を用いて全血を刺激し、T 細胞から産生される IFN- γ を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) により測定する方法である。通常の免疫状態での結核感染診断については、ツ反が感度70%・特異度66%に対し、QFT は感度76%・特異度97%と優れており¹²⁾、本邦では現在第二世代の QuantiFERON[®]TB-2G (QFT-2G) が用いられている。しかし免疫抑制状態では QFT が判定保留となる率が3.35倍になるという報告¹³⁾や、ステロイド剤など免疫抑制療法中の結核患者では QFT-2G 陽性率が63.6%にとどまるとの報告があり、その限界も示唆されている¹⁴⁾。今回の2例の QFT-2G もともに判定不可ないし判定保留であり、陽性ではなかった。

一方 ELISPOT は全血から末梢血単核球を分離後に、結核菌抗原特異的 IFN- γ 産生細胞を single cell level で検出するため、QFT より高感度に結核菌を検出する方法といえる¹⁵⁾。実際通常の免疫状態では感染の感度88%・特異度92%と QFT より高感度であるとされる¹²⁾。またステロイド剤投与下の結核発病および潜在性結核が強く疑われる群において、QFT では判定不可率

が18%であったのに対し、ELISPOT では判定不可率は3%と極めて低く¹⁶⁾、欧米では HIV 感染者などの免疫抑制状態における潜在性結核の診断においても ELISPOT が有用とされている^{17)~19)}。今回の症例1・2でも QFT-2G は陽性を示さなかったが、ELISPOT は陽性であった。IFX 投与後の結核症における ELISPOT 陽性例の症例報告は本邦初である。現在のところ本邦では ELISPOT の測定は研究レベルにとどまっているが、免疫抑制状態における IFX 投与前スクリーニングや結核発症が疑われる患者への補助診断として積極的に行われるべきと思われた。

今後 RA をはじめとする TNF 阻害薬投与例の増加に伴い結核症の増加が予想される。結核発症の診断には、定期的な画像による経過観察および病変見落とし防止や適切な判断を期すために呼吸器専門医と連携することが重要と考えられる。また免疫抑制状態における結核診断に有用と思われる ELISPOT の普及が望まれる。

引用文献

- 1) Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-2285.
- 2) 笠井昭吾, 徳田 均, 大塚喜人, 他. インフリキシマブ治療後に呼吸器感染症を発症した2例. *日呼吸会誌* 2007;45:366-371.
- 3) 渡辺 彰. 抗 TNF- α 療法と肺感染症—結核とニューモシスチス肺炎を中心に—. *呼吸* 2005;24:985-992.
- 4) 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.
- 5) Mohan VP, Scanga CA, Yu K, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun* 2001;69:1847-1855.
- 6) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104.
- 7) Askling J, Forede CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986-1992.

- 8) Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1766—1772.
- 9) 加藤 清, 谷口ひとみ, 大河内明子, 他. 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. *日呼吸会誌* 2004; 42: 782—786.
- 10) 田辺製薬ホームページ. 医療関係者サイト. レミケード安全性情報. (<http://medical.tanebe.co.jp>).
- 11) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K. Proposed Japanese guidelines for the use of infliximab for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2005; 15: 4—8.
- 12) Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007; 146: 340—354.
- 13) Ferrara G, Losi M, Meacci M, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon- γ assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 631—635.
- 14) 川辺芳子. クォンティフェロン第二世代の結核対策への応用と課題—(2) 臨床への応用—. *結核* 2007; 82: 61—66.
- 15) Kobashi Y, Sugiu T, Shimizu H, et al. Clinical evaluation of the T-SPOT. TB test for patients with indeterminate results on the QuantiFERON TB-2G test. *Intern Med* 2009; 48: 137—142.
- 16) Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006; 367: 1328—1334.
- 17) Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells. *AIDS* 2002; 16: 2285—2293.
- 18) Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004; 364: 2196—2203.
- 19) Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P, et al. Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2006; 28: 31—34.

Abstract

Two cases of tuberculosis after treatment of rheumatoid arthritis with infliximab

Naoki Takasaka^{1,2)}, Emiko Toyota¹⁾, Masahiro Shimada¹⁾, Haruyuki Ariga¹⁾,
Shinji Teramoto¹⁾ and Shinobu Akagawa¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Tokyo Hospital

²⁾Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine

We report two cases of tuberculosis (TB) after treatment with infliximab (IFX) for rheumatoid arthritis (RA). The first case, a 69-year-old woman with RA, developed miliary TB with acute respiratory distress syndrome 21 months after initiation of IFX therapy. Sputum samples revealed smears and cultures positive for *Mycobacterium tuberculosis* and also positive polymerase chain reaction for TB (PCR-TB); in addition urine samples were smear-negative and culture-positive for TB. She was treated with corticosteroid pulse therapy and anti-tuberculosis drugs, and recovered. The second case, a 51-year-old man with RA, had had contact with a tuberculosis patient four years after initiation of IFX therapy. One year later, he developed pulmonary and pleural tuberculosis. *Mycobacterium tuberculosis* was detected in the bronchial lavage fluid and pleural effusion (smear-negative and culture- and PCR-TB positive). He clinically improved by treatment with anti-tuberculosis drugs. In both cases, the enzyme-linked immunosorbent spot (ELISPOT) tests revealed positive responses although the QuantiFERON[®]-TB-2G tests were not positive. We suggest that the ELISPOT test may be useful as a supportive diagnostic tool for tuberculosis in immunocompromised conditions including RA treated with a tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitor.