

●症 例

インフリキシマブ療法中に発生した結核関連血球貪食症候群の1例

沼倉 忠久 松浦 圭文 滝口 寛人
原 靖果 天久 康絢 堀江 孝至

要旨：クローン病患者のインフリキシマブ治療中に発症した血球貪食症候群 (Hemophagocytic Syndrome : 以下 HPS) を伴った結核の1例を報告する。48歳女性。発熱，下痢，倦怠感を訴え入院。クローン病の再燃と診断され治療受けるも改善なく，胸部X線上浸潤影を指摘され呼吸器内科紹介となる。喀痰，骨髓の塗抹およびPCRにて結核と診断された。血球減少，フェリチン値上昇，肝脾腫，播種性血管内凝固症候群などの所見に加え骨髓検査からマクロファージによる白血球，血小板貪食像を認めHPSと診断した。抗結核薬，ステロイド， γ -グロブリン製剤にて治療し軽快した。インフリキシマブ投与時発生結核は典型的な臨床症状や空洞や結節病変などの特徴的な画像所見を欠くことから診断が困難で治療が遅れ重症化することがある。本例はインフリキシマブ使用による結核関連HPSの初めての報告で示唆を与える興味深い症例と考えられた。

キーワード：クローン病，インフリキシマブ，結核，血球貪食症候群

Crohn's disease, Infliximab, Tuberculosis, Hemophagocytic syndrome (HPS)

はじめに

インフリキシマブは強力な抗TNF- α 作用を有するヒトとマウスのキメラ抗体製剤で，その使用により細胞性免疫を低下させるために感染し易くなる。なかでも結核の発生頻度は増加すると言われている¹⁾。その際の結核は典型的な臨床症状，空洞や結節病変などの画像所見を欠くことから診断が困難で致命的なことがある。今回本薬剤治療中のクローン病患者に発症した結核関連血球貪食症候群 (Hemophagocytic Syndrome : HPS) の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：48歳，女性。

主訴：発熱，全身倦怠感。

既往歴：13歳胃潰瘍，急性膵炎，32歳小腸型クローン病発症，35～39歳にかけて4回回腸切除，瘻孔切除術施行。46歳膵管胆管合流異常症にて胆管空腸吻合術施行。

嗜好歴：喫煙1日10本20年間，飲酒なし。

現病歴：32歳発症のクローン病にてアザチオプリン



Fig. 1 A chest roentgenogram shows infiltration shadows in the right middle and lower lung fields with hilar lymphadenopathy and widening of the angle of the carina.

とメサラジン治療でも再燃するため，平成21年3月25日からインフリキシマブの投与が開始された。5月19日より発熱，全身倦怠感，下痢などの症状があり原病の増悪と判断され入院。抗生剤，ステロイドの増量とインフリキシマブを継続されるも症状は改善せず右下肺野浸潤影が出現したため呼吸器科紹介となった。

入院時現症：意識清明。血圧82/24mmHg。脈拍108/分。整。体温39℃。SpO₂86%。貧血，黄疸，発疹なし，

〒963-8558 福島県郡山市西ノ内2-5-20

財団法人太田総合病院附属太田西ノ内病院呼吸器センター内科

(受付日平成21年10月27日)

Table 1 Laboratory examinations on admission

CBC		Chemistry		Serum	
WBC	3,100/cmm	TP	6.8 g/dl	Fe	21 µg/dl
Neu	83.7%	Alb	47.1%	Ferritin	11,920 ng/ml
Eo	0%	α1-gl	6.7%	KL-6	298 U/ml
Ba	0%	α2-gl	9.8%	sIL2R	2,670 U/ml
Mo	3.6%	β-gl	8.6%	CEA, CYFRA, proGRP:	normal
Ly	12.7%	γ-gl	27.8%	CD4	28.1% (110/µl)
RBC	255 × 10 ⁴ /µl	IgG	1,211 mg/dl	EBV-DNA (PCR)	-
Hb	8.7 g/dl	IgA	277 mg/dl	Cytomegalovirus anti-genemia	-
Hct	26.2%	IgM	196 mg/dl	β-D-glucan	<1.2 pg/ml
Plate	12.1 × 10 ⁴ /µl	T-bil	0.51 mg/dl	Cryptococcus antigen	-
		AST	89 IU/L	Aspergillus antigen	-
		ALT	34 IU/L		
Coagulation		LDH	838 IU/L	Culture	
ATIII	46%	ALP	208 IU/L	Blood:	no growth
FDP	41.9 µg/ml	γGTP	52 IU/L	Sputum:	normal flora
D-dimer	26.4 µg/ml	BUN	13.9 mg/dl		acid fast bacilli + , G1
		Cre	0.63 mg/dl		<i>M.tuberculosis</i> -PCR +
		Na	128 mEq/L		<i>P.jiroveci</i> PCR -
		K	3.7 mEq/L	Bone marrow:	acid fast bacilli +
		Cl	95 mEq/L		<i>M.tuberculosis</i> -PCR +
		CRP	14.9 mg/dl		
		Glu	188 mg/dl		

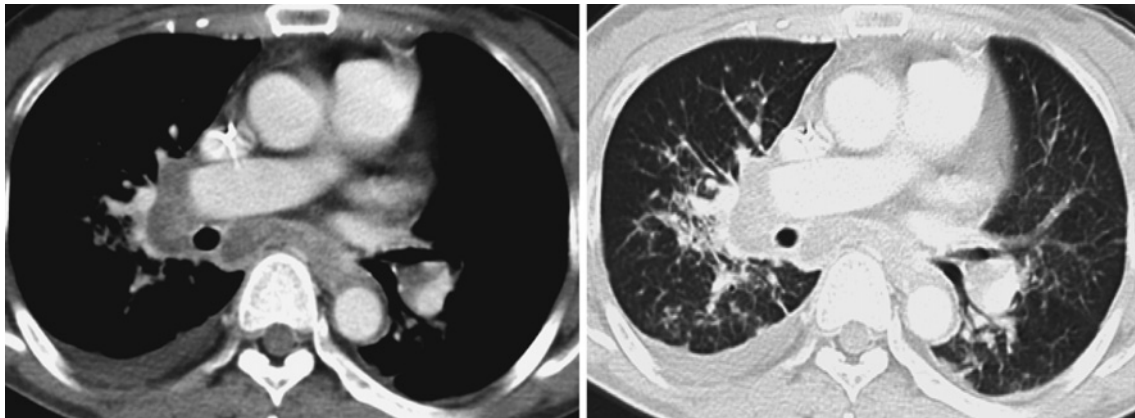


Fig. 2 Thoracic contrast-enhanced CT demonstrates multiple large lymphadenopathies of the hilum and mediastinum with slight pleural effusion in both thoracic cavities (left). A lung image shows scattered infiltration with thickening of the bronchovascular bundles in both the middle and lower lung fields (right).

右鎖骨上に3cm大、可動性不良で圧痛を伴わないリンパ節を触知した。心雑音なし。右下肺背側にて軽度 fine crackles を聴取。腹部圧痛なく、グル音亢進、肝2横指触知、脾触知せず。下腿浮腫なし、神経学的異常所見は認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1) : 白血球減少と貧血を認め、CRP, LDH, フェリチン, FDP の上昇と喀痰塗抹から抗酸菌を証明し、喀痰結核 PCR も陽性であった。

胸部 X 線写真 (Fig. 1) : 気管分岐部角の開大、右肺門部リンパ節腫脹と右中下肺野に浸潤影を認めた。

胸部 CT スキャン (Fig. 2) : 気管分岐部下リンパ節と #11, 12 肺門リンパ節が著明に腫大し一塊となっていた。縦隔リンパ節、右鎖骨上リンパ節腫脹と肺野では右中下肺野優位に網状粒状影を認めた。その他右胸水、肝脾腫も伴っていた。

入院後経過 (Fig. 4) : 右下肺野浸潤影、喀痰検査結果に加え、右鎖骨上リンパ節生検組織から乾酪壊死を伴う肉芽腫性病変と抗酸菌を確認し結核と診断した。また、一方で血球減少、LDH, FDP, フェリチン、可溶性 IL-2 受容体上昇と胸部造影 CT 上鎖骨上、縦隔、肺門のり

ンパ節腫脹，肝脾腫を認める事に対して悪性リンパ腫や結核に伴うHPSを疑い鑑別のため骨髓検査を行った。その結果，骨髓内に抗酸菌と白血球や血小板を貪食するマクロファージ（以後，Mφ）が確認された（Fig. 3）。以上から結核に伴うHPSと診断し抗結核薬4剤（INH+RFP+EB+PZA）とステロイドホルモン50mg，γグロブリン治療を開始した。経過中抗結核薬による胆汁うっ

滞型肝障害が出現したためLVFX+EB+SMに変更した。しかしHPSの状態が思わしくなくγグロブリンとステロイドパルス療法の追加を行い何とか改善した。中断していたINHとRFPは徐々に減感作療法を行い最終的にINH 300mg+RFP 300mg+SM1g×2/週+EB750mgまで増量出来た。その後肝機能検査値の異常は見られず，退院2カ月後の経過も良好であった。（Fig. 4）

考 察

クローン病に対するインフリキシマブ療法は米国で1998年，我国では2002年に承認され有効性が認知され，広く使用されている。しかし，一方で細胞性免疫低下から感染症を惹起することが懸念されている。結核に関しては治療後28週以内に発生頻度が増加し¹⁾，投与患者20万例中172例に結核を発症し，その約半数が粟粒結核や肺外結核であったとされている²⁾。本邦におけるクローン病に対する本剤の市販後調査報告では2,927例中細菌性肺炎21例，ニューモシステイス肺炎（PCP）2例，結核6例発生したと報告され³⁾，その結核の特徴として投与後早期に発症し易く，多くは3回投与前後，2~3カ月の時点で集中していた。免疫能の指標とされるIgGやCD4の値と発症時期には相関が無いと考えられている⁴⁾。我国では結核発症率が高いことからハイリスク患者に対してisoniazid（INH）の予防投与が推奨され

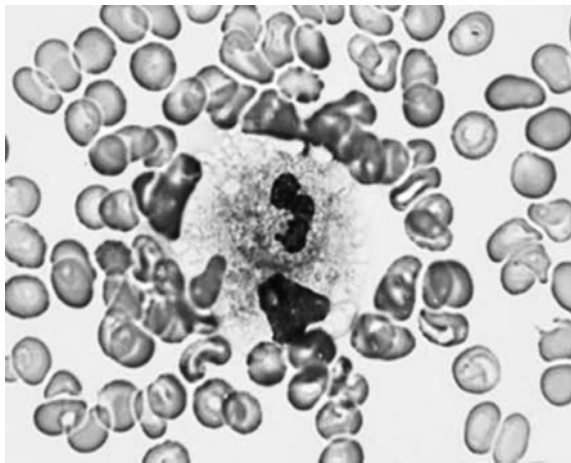


Fig. 3 Reactive histiocytes show phagocytosis of nucleated red blood cells and leukocytes. (Wright-Giemsa stain, ×1,000).

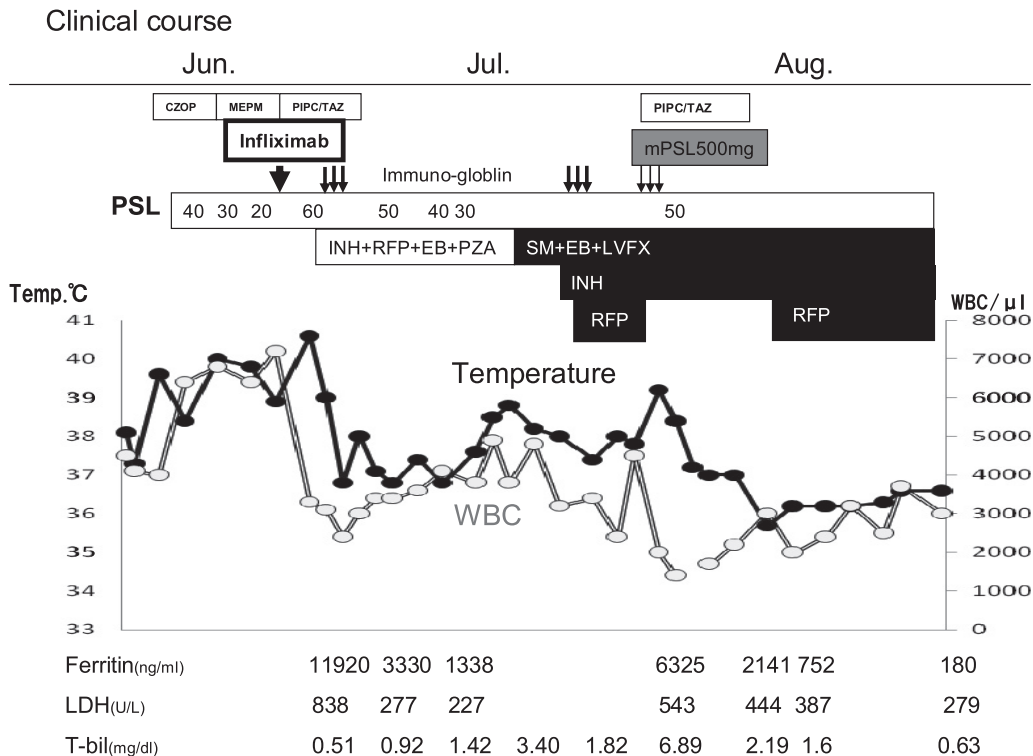


Fig. 4 Clinical course

ている⁵⁾⁶⁾。HPSは末梢血や骨髓、リンパ節や脾臓などの網内系内でMφによる血球貪食が見られる疾患の総称である。成人例のほとんどは二次性で感染症関連やリンパ腫関連のHPSなどがあるが、前者は感染症に伴い過剰分泌されたサイトカインが発症の一因と考えられている。起病病原体では結核も原因の1つに挙げられる⁷⁾。結核関連HPSの報告はChandra⁸⁾らの初めての報告以来、本邦でも4例の報告⁹⁾¹⁰⁾が確認されている。いずれも粟粒結核などの重症結核で発症している。結核関連HPS患者35例の検討¹¹⁾では男性21例、女性14例で平均年齢46歳、83%は肺外結核を合併していた。それらは基礎疾患に腎不全8例、悪性腫瘍5例、AIDS2例などの免疫不全状態を合併した。抗結核薬、ステロイド、免疫グロブリン、血漿交換などの治療が施行されているが、残念なことに約半数は死亡している。我々の調査ではインフリキシマブ投与後に発症したHPSの報告は2003年に始まり¹⁴⁾、結核によりHPSを発症したものは本例が初めてであった。結核菌は細胞内増殖菌でMφに貪食され、サイトカイン(TNF- α 、IL-12、IL-18、IL-2など)や免疫細胞(Th1細胞、NK細胞など)が関与し産生されたIFN- γ がMφを活性化することで、アポトーシスと肉芽腫形成が生じ感染を終息に向かわせる¹²⁾¹³⁾。本症例においてもTNF阻害剤投与と結核発症、結核の重症化からHPS発症に至る過程には、TNF α 、IFN γ などをはじめとするサイトカインや免疫細胞の相互作用が重要な役割を果たしていると考えられる。一方で、全身性ループス(SLE)関連の治療抵抗性HPSに対してTNF阻害剤が有効であったとする報告もあり非常に興味深い¹⁵⁾¹⁶⁾。現在、本剤は様々な方面での治療に応用されている薬剤で、その使用に伴う合併症対応に示唆を与える興味深い症例と考え報告した。

今回の報告内容は平成21年9月12日、福島市で開催された第89回日本呼吸器病学会東北地方会にて発表した。

引用文献

- 1) Keane J, Gershon S, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098—1104.
- 2) FDA meeting March 2003. Update on the safety of New Drugs for Rheumatoid arthritis. Part II: CHF, Infection and other safety issues. HOTLINE in Homepage of American College of Rheumatology. (h

ttp://www.rheumatology.org/publications/hotline/08/03).

- 3) レミケード100 安全性情報 田辺三菱製薬ホームページ. (<http://medical.tanabe.co.jp>).
- 4) 良元章浩, 藤村政樹, 中村裕行, 他. 結核起因性血球貪食症候群の1例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 889—893.
- 5) 日本結核予防委員会, 日本リウマチ学会. さらに積極的な化学予防についての実施について. *結核* 2004; 79: 747—750.
- 6) 関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬療法施行ガイドライン(改訂版). 日本リウマチ学会, リウマチ性疾患治療薬検討委員会(委員長:宮坂信之), 2008.
- 7) Henter J-I, Elinger G, Ost A, et al. Diagnostic guidelines for Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Sem Oncol* 1991; 18: 29—33.
- 8) Chandra P, et al. Transient histiocytosis with striking phagocytosis of platelets, leukocytes, and erythrocytes. *Arch Intern Med* 1975; 135: 989—991.
- 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) 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.
- 11) Brastianos PK, Swanson JW, et al. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 44—54.
- 12) Gadram MA, Keystone EC, et al. Anti tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk. *Lancet Infect Dis* 2003; 5: 148—155.
- 13) Tsuda H, et al. Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematology* 1997; 65: 215—226.
- 14) Aouba A, De Bandt M, et al. Haemophagocytic syndrome in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. *Rheumatology* 2003; 42: 800—802.
- 15) Henzan T, Nagafuji K, et al. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematology* 2006; 81: 59—61.
- 16) Ideguchi H, Ohno S, et al. Successful treatment of refractory lupus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis with infliximab. *Rheumatology* 2007; 46: 1621—1622.

Abstract**Tuberculosis associated with hemophagocytic syndrome complicated by treatment with infliximab**

Tadahisa Numakura, Yoshifumi Matsuura, Hiroto Takiguchi, Yasuka Hara,
Koken Ameku and Takashi Horie

Ohta General Hospital Foundation, Ohta Nishinouchi Hospital, Center of Respiratory Disorders

We report a case of tuberculosis associated with hemophagocytic syndrome (HPS) which was complicated by treatment with infliximab for Crohn's disease. A 48-year-old woman was admitted because of fever, diarrhea and general malaise. Her condition did not improve with treatment for recurrence of Crohn's disease, and an abnormal shadow was pointed out on chest imaging. She was referred to our department and received a diagnosis of tuberculosis based on the results of smear and polymerase chain reaction examination of the sputum and bone marrow. HPS was suspected based on subsequent results such as hepatosplenomegaly, leukocytopenia, elevated ferritin, disseminated intravascular coagulation, hemophagocytosis of nucleated red cells, and leukocytes in the bone marrow. She was treated with antituberculous drugs, steroids and gamma globulin, and improved. A diagnosis of tuberculosis during the administration of infliximab therapy was very difficult because of atypical clinical symptoms and images e.g. the absence of cavities or nodular shadows on her chest roentgenogram. To the best of our knowledge this case is the first report of tuberculosis associated with HPS, which was complicated by treatment with infliximab.