

## ●症 例

## 関節リウマチに対してアバタセプトによる治療中、 肺クリプトコッカス症を発症した1症例

狩野 孝之<sup>1)</sup> 大崎 幸七<sup>1)</sup> 金森 斎修<sup>2)</sup> 八幡 知之<sup>2)</sup>

要旨：症例は49歳女性。関節リウマチのコントロールのため、生物学的製剤アバタセプトの治験に参加し治療中であった。治療中、定期的スクリーニング目的で撮影された胸部X線写真で異常影を指摘された。胸部CTでは両肺に多発する結節影を認め、血清および気管支洗浄液中クリプトコッカス抗原が陽性を示したため肺クリプトコッカス症と診断した。アバタセプトを中止しフルコナゾール内服で治療したところ、肺病変は次第に縮小した。アバタセプト投与に関連した肺クリプトコッカス症はこれまで報告されていないが、今後注意を要すると考えられたので報告する。

キーワード：アバタセプト、肺クリプトコッカス症

Abatacept, Pulmonary cryptococcosis

### 緒 言

アバタセプトは2010年6月現在わが国では未承認であるが、海外では関節リウマチに対して頻用されている生物学的製剤であり、これまでの大規模臨床試験では他の生物学的製剤に比較して呼吸器感染症の合併は少ないと考えられている。今回、同薬剤の治験に参加中に肺クリプトコッカス症を発症した1症例を経験したので報告する。

### 症 例

49歳、女性。

既往歴：2001年ころ関節リウマチと診断された。

喫煙歴：なし。

職業歴：主婦。

ペット飼育歴：なし。(鳥類との接触機会も特になかったことであった。)

主訴：胸部異常陰影。

現病歴：2001年、関節リウマチと診断。他院で消炎鎮痛薬+プレドニゾロン5mg/日で治療を開始されたが症状が改善せず、2002年2月からメソトレキセート4mg/週追加。同年メソトレキセート8mg/週+プレドニゾロン7.5mg/日に増量しコントロールを受けていたが、

関節痛などの症状が持続するため2007年2月から生物学的製剤アバタセプトの治験に参加。上記薬剤に加えアバタセプト2mg/kgを4週間隔で7回、以後同年10月からは長期試験として10mg/kgを4週間隔投与によって治療中であった。この間関節痛は軽減しており、また特に呼吸器症状はなかったという。アバタセプト開始時の胸部X線写真およびCTでは異常を認めなかったが、10mg/kg投与13回終了時点の2008年9月、定期スクリーニング目的の胸部X線写真で両肺に異常陰影が出現しており、精査のため10月国立病院機構兵庫中央病院(以下兵庫中央病院)呼吸器科へ紹介となった。

身体所見：身長158cm、体重51kg、血圧108/60、脈拍90/min、体温36.1℃。SpO<sub>2</sub> 97% (room air)。意識清明。眼球・眼瞼結膜に貧血、黄疸なし。神経学的異常なし。皮膚に明らかな発疹を認めず。胸部聴診上異常なし。心雑音は聴取せず。両側手関節、MP関節に軽度疼痛あるも、明らかな関節変形は認めなかった。

検査成績：検査では白血球6,500/mm<sup>3</sup>、CRP 0.1mg/dlと炎症反応は認めず。QFTは陰性であった。1,3β-D glucan値の上昇は認めなかったが血清クリプトコッカス・ネオフォルマンズ抗原は陽性を示した。喀痰はごくわずかで、培養検査でも有意菌や異型細胞を認めなかった。(Table 1)。

胸部X線写真およびCTでは両肺に散在する結節影あり。一部に空洞形成や周辺への粒状影の集積も認められた(Fig. 1)。気管支鏡検査では可視範囲の気管支粘膜に明らかな異常は認めなかった。それぞれの病巣が小さくX線透視下で位置確認が難しかったため経気管支肺

〒623-0046 京都府綾部市大島町二反田7-16

<sup>1)</sup>綾部ルネス病院呼吸器内科

<sup>2)</sup>国立病院機構兵庫中央病院呼吸器内科

(受付日平成22年6月18日)

Table 1 Laboratory findings

WBC	6,500/ $\mu$ l	T-Bil	0.5 mg/dl	Rheumatoid factor	10 U/ml (-20)
eosino	0.2%	AST	19 IU/l	Antinuclear antibody	<40
seg	84.5%	ALT	15 IU/l	QFT	
lymph	12.1%	ALP	221 IU/l	ESAT-6	<0.05 IU/ml (-0.10)
mono	3.1%	$\gamma$ GTP	16 IU/l	CFP-10	<0.05 IU/ml (-0.10)
RBC	$397 \times 10^4$ / $\mu$ l	LDH	172 IU/l	Cryptococcus neoformans Ag	(+)
Hb	11.5 g/dl	BS	105 mg/dl	1.3 $\beta$ -D gulcan	<5.0 pg/ml
Plt	$23.9 \times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	19.4 mg/dl	Sputum culture: normal flora	
		Cr	0.7 mg/dl	Sputum cytology: class II	
		Na	139 mEq/l	Bronchial lavage fluid (left B6, right B8)	
		K	4.4 mEq/l	Culture: negative	
		Cl	103 mEq/l	Acid-fast bacteria: negative	
		CRP	0.1 mg/dl	Cytology: class II	
		ESR	25/53 mm	<i>Cryptococcus neoformans</i> Ag	(+)

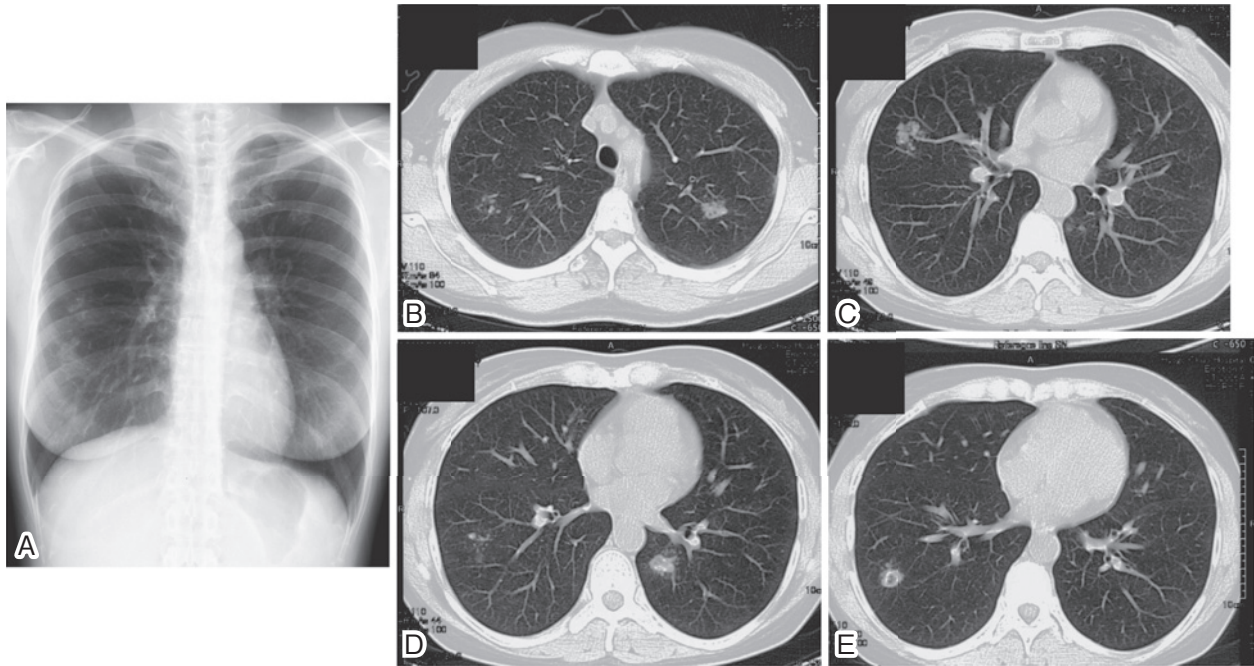


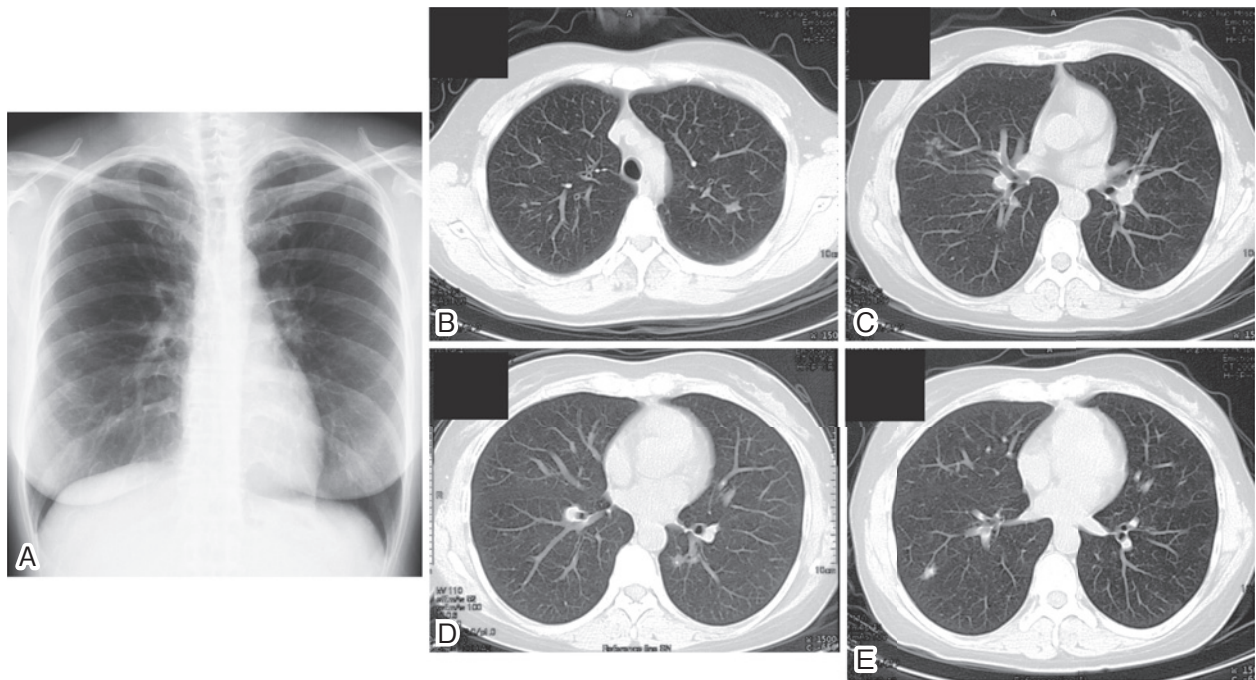
Fig. 1 A chest X-ray film shows multiple nodules in both lung fields (A). Chest CT reveals lung nodules in both upper lobes (B), the right middle lobe (C), left S6 (D) and right S8 (E). Cavities were observed in the right S8 and left S6 lesions. Small nodular shadows were also detected around the nodules.

生検は行わなかったが、左肺 B6 および右肺 B8 から採取した気管支洗浄液でクリプトコッカス・ネオフォルマン抗原が陽性を示した。なお同検体で異型細胞は認めず、一般細菌、抗酸菌、真菌とも培養されなかった (Table 1)。

### 経 過

クリプトコッカス菌体そのものは証明されなかった

が、以上の検査結果から臨床的には肺クリプトコッカス症の可能性が強く示唆された。紹介元医療機関において胸部異常影出現の時点でアバタセプトの関与が疑われてすでに休薬されており、兵庫中央病院呼吸器科ではフルコナゾール 400mg/日内服による治療を開始した。治療開始後も呼吸器症状は特に出現せず。画像上は両肺の異常陰影は次第に縮小してゆき、2009年4月の胸部X線写真およびCTでは初診時と比較しいずれの肺病変も縮



**Fig. 2** A chest X-ray film shows shrinkage of the areas of lung involvement after 6 months of treatment (A). Each nodule showed obvious shrinkage on chest CT (B) (C) (D) (E). The cavities in the nodules had nearly disappeared.

小し空洞も見られなくなっていた (Fig.2). 血清中クリプトコッカス・ネオフォルマンシ抗原は2009年8月まで引き続き陽性を示したため同年10月まで合計12カ月治療を続行したが、症状なく画像上も安定していると考えられたため11月より治療終了とし経過観察中である。関節リウマチに対しては紹介元医療機関で引き続きメソトレキセート8mg/週+プレドニゾロン10mg/日などにより症状コントロール中である。

## 考 察

生物学的製剤は近年関節リウマチ治療に頻用されており、2010年6月の時点ではわが国では3種類のTNF阻害薬と1種類のIL-6阻害薬が承認・市販されている<sup>1)</sup>。当初から呼吸器感染症や間質性肺炎などの重篤な合併症が懸念されており、4剤とも発売後6カ月間の全例製造販売後調査が実施された。このうちインフリキシマブとエタネルセプトの調査についてはすでに集計されており、細菌性肺炎の合併はそれぞれ2.2%および1.09%、結核の合併はそれぞれ0.3%および0.09%であったと報告されている。「クリプトコッカス性肺炎」についても、インフリキシマブの調査で4例(0.1%)、エタネルセプトでは1例(0.01%)が報告されており、生物学的製剤治療においては比較的良好ではあるが注意を要する合併症と考えられる<sup>2)3)</sup>。

一方アバタセプトは、活性化T細胞の抑制シグナル

を伝達するT細胞表面分子であるcytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (以下CTLA-4)とIgGとの融合蛋白質で、CD28を介したT細胞活性化の刺激経路を遮断する生物学的製剤である。海外の大規模臨床試験では、メソトレキセート治療抵抗症例への上乗せ効果、メソトレキセートとの併用効果、さらにTNF阻害薬の治療効果不十分症例に対する切り替え効果が示されており<sup>4)~6)</sup>、2008年アメリカリウマチ学会の勧告においてもメソトレキセート無効で中等度以上の疾患活動性と予後不良因子を持つ関節リウマチに対しては第1選択薬のひとつと位置づけられている<sup>7)</sup>。また安全性に関しても、大規模臨床試験のひとつのATTEST trialでは、重篤な日和見感染症の発生在インフリキシマブとの比較で少なかったことが示されている<sup>6)</sup>。重篤な真菌感染症としては、同じく大規模試験のひとつであるAIM trialにおいて肺アスペルギローマ+緑膿菌性敗血症で死亡した1例が報告されているが<sup>5)</sup>、今回検索した範囲ではアバタセプト投与中に肺クリプトコッカス症を合併した事例の報告は見当たらなかった。しかしながら動物実験においては、アバタセプトの構成分子であるCTLA-4をブロックすることによりクリプトコッカスに対する細胞性免疫反応が影響を受けることが示されており<sup>8)</sup>、さらにクリプトコッカスの莢膜抗原がCD4陽性T細胞表面にCTLA-4を発現させることで宿主の免疫応答を低下させ感染を成立させている可能性についても報告されている<sup>9)</sup>。これらの

基礎的レベルの知見からは、CTLA-4がクリプトコッカスの感染成立に一定の役割を果たしている可能性も示唆される。臨床的にクリプトコッカス症を発症した事例は現在のところ比較的まれと考えられるが、今後はクリプトコッカス症に対する注意も必要と考えられる。

生物学的製剤は他の抗リウマチ薬との併用が一般的であり、本症例でもメソトレキセート+プレドニゾロンが併用されておりこれらによる免疫抑制作用がクリプトコッカス症発症の1因であった可能性は否定できない。しかしこれらは2002年から継続使用されており、アバタセプト開始時の胸部X線写真、CTでは異常のなかったことが確認されていることから、やはり同薬剤が発症の主な契機となったのではないかと考えられた。

関節リウマチに対する生物学的製剤治療は当初から感染症の合併が懸念されていたことから、日本リウマチ学会によるTNF阻害療法施行ガイドラインなどによって、開始の適応基準や投与中感染症状が出現したときの対応が示されている<sup>10)11)</sup>。これらにより治療開始前の潜在的結核の発見やその予防内服、白血球数やリンパ球比率による免疫機能の評価、さらに血清中1.3β-D glucan値をモニタリングすることによるニューモシスティス肺炎や真菌感染症の早期発見と治療が積極的に行われるようになり、こうした呼吸器感染症の合併は現在ある程度コントロールされていると考えられる。ただクリプトコッカス症の場合は真菌感染症でありながら通常1.3β-D glucan値の変動はみられないため、血液検査でのフォローアップでは不十分であり、やはり定期的な胸部X線写真やCTでの綿密な観察がきわめて重要と思われる。本症例では自覚症状出現以前に胸部画像診断で発見されたため、現在までのところ重篤な呼吸不全や入院を経験することなく診断・治療が進んでいるとも考えられた。

深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007では、非HIV患者でのクリプトコッカス症に対するフルコナゾールなどによる抗真菌薬治療について、基礎疾患のある場合は6カ月、ない場合は3カ月程度を目安とするよう記載されている<sup>12)</sup>。本症例ではアバタセプト投与中という特殊な条件で発症していたこと、血清中クリプトコッカス・ネオフォルマン抗原が陽性であり続けたことから結局約12カ月にわたる内服治療を行い、最終的には画像上病巣が縮小し安定していることから治療終了とした。しかしながらガイドラインに示された治療期間は現時点での暫定的なものとも考えられ、また血清中クリプトコッカス抗原については臨床的に治癒していると思われる症例でも陽性を示し続ける場合があることが報告されており、治療効果判定の基準となりうるかどうかは不明確である<sup>13)14)</sup>。本症例に対する治療はこれで十分

であったかどうか、今後も慎重に再発の有無を観察する必要があると考えている。

謝辞：本症例の関節リウマチに対する治療経過を詳細にご教示いただき、また関節リウマチ治療に関する記載についてご指導をいただきました松原メイフラワー病院内科・三浦孝子先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 野々村美紀, 針谷正祥. 膠原病・リウマチ性疾患診療のより深い理解を目指して III. 適正な治療のために 7. 関節リウマチにおける生物学的製剤の使い方とフォローアップの要点. 日内会誌 2009;98:2524—2530.
- 2) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 189—194.
- 3) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol* 2009; 36: 898—906.
- 4) Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114—1123.
- 5) Kremer JM, Genant HK, Moreland MW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 865—876.
- 6) Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in AT-TEST: a phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1096—1103.
- 7) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendation for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)* 2008; 59: 762—784.
- 8) McGaha T, Murphy JW. CTLA-4 down-regulates the protective anticryptococcal cell-mediated immune response. *Infect Immun* 2000; 68: 4624—4630.
- 9) Pietrella D, Perito S, Bistoni F, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen costimulation influences T-cell activation in response to *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 2001.
- 10) 宮坂信之. 関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害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, 2008.
- 11) Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, et al. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007; 17: 451—458.
  - 12) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 協和企画, 東京, 2007; 8—9.
  - 13) 阪本考司, 麻生裕紀, 横山俊樹, 他. 原発性肺クリプトコッカス症の臨床的検討. *感染症誌* 2007; 81: 403—407.
  - 14) 道津安正, 石松祐二, 高谷 望, 他. 原発性肺クリプトコッカス症 16 例の臨床的検討—血清クリプトコッカス抗原の推移に着目して—. *感染症誌* 2005; 79: 656—663.

### Abstract

#### A case of pulmonary cryptococcosis which developed in a patient receiving abatacept therapy for rheumatoid arthritis

Takayuki Karino<sup>1)</sup>, Kohichi Osaki<sup>1)</sup>, Kiyonobu Kanamori<sup>2)</sup> and Tomoyuki Yahata<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, Ayabe Renaiss Hospital

<sup>2)</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hyogo-Chuo Hospital

A 59-year-old woman who had been receiving abatacept therapy for rheumatoid arthritis was noted to have multiple nodules in both lungs on routine chest X-ray films. Chest computed tomography (CT) revealed multiple nodules with small cavities in both lung fields. The *Cryptococcus neoformans* antigen was detected from her serum and bronchial lavage fluids, indicating a diagnosis of pulmonary cryptococcosis. Abatacept was discontinued, and antifungal treatment with fluconazole was started. The lung nodules gradually shrank, and the cavities disappeared. To the best of our knowledge, we describe the first case of pulmonary cryptococcosis associated with abatacept therapy.