

## ●症 例

トシリズマブ使用中にニューモシスチス肺炎とクリプトコッカス症を発症した  
関節リウマチの1例

辻 泰佑<sup>a</sup> 新井 徹<sup>a,b</sup> 庄田 武司<sup>a</sup>  
 審良 正則<sup>c</sup> 北市 正則<sup>d</sup> 井上 義一<sup>b</sup>

要旨：症例は79歳，女性．関節リウマチに対して，NHO近畿中央胸部疾患センター初診11ヶ月前よりトシリズマブとメトトレキサート，プレドニゾロンによる治療中であった．10回目のトシリズマブ投与後に倦怠感と呼吸困難が出現した．胸部CTでは，両肺びまん性のすりガラス様陰影と右下葉の癒合傾向のある結節影が出現し，気管支洗浄液で*Pneumocystis jirovecii* DNA PCR陽性，血清*Cryptococcus neoformans* 抗原陽性を示し，ニューモシスチス肺炎とクリプトコッカス症と診断．トシリズマブのためCRP上昇は軽度であり，メトトレキサートによる血球減少も加わり，感染徴候はマスクされていた．トシリズマブ，メトトレキサート中止，ステロイド増量，スルファメトキサゾール・トリメトプリムおよび抗真菌薬投与により，治療開始1ヶ月後に一時的にCRP上昇を認めたが治療を変更することなく継続し，その後CRP低下，陰影の改善を認めた．

キーワード：トシリズマブ，メトトレキサート，ニューモシスチス肺炎，クリプトコッカス症，関節リウマチ  
 Tocilizumab, Methotrexate, Pneumocystis pneumonia, Cryptococcosis, Rheumatoid arthritis

## 諸 言

トシリズマブ (tocilizumab: TCZ) は2008年4月に関節リウマチに対する適応追加がなされた抗interleukin (IL)-6受容体抗体であり，炎症性サイトカインのIL-6の作用を阻害することで，関節リウマチの活動性の制御に非常に有用であると報告されている<sup>1)~6)</sup>．しかし，一方では，感染に伴う炎症所見が顕在化しにくくなるために感染症の診断には注意が必要である．今回，我々は，TCZによる加療中にニューモシスチス肺炎 (PCP) とクリプトコッカス症を発症した関節リウマチの1例を経験し，教訓的な経過と考え報告する．

## 症 例

患者：79歳，女性．

連絡先：井上 義一

〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町1180

<sup>a</sup>独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター  
 内科

<sup>b</sup>同 臨床研究センター

<sup>c</sup>同 放射線科

<sup>d</sup>同 病理

(E-mail: giichi@kch.hosp.go.jp)

(Received 20 Feb 2012/Accepted 10 Aug 2012)

主訴：倦怠感，呼吸困難 (MRC Grade 5)．

既往歴：69歳，頸椎前方後方固定術．71歳，右肘人工関節置換術，両側前足部手術．73歳，両膝人工関節置換術．

喫煙歴：なし．

職業歴：主婦．

ペット飼育歴：なし．

現病歴：40年前に関節リウマチと診断され，ブシラミン (bucillamin) やサラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine)，タクロリムス (tacrolimus)，プレドニゾロン (prednisolone: PSL) などの薬剤による治療が行われた．当院初診11ヶ月前からメトトレキサート (methotrexate: MTX) (6 mg/週)，PSL (5 mg/日)，TCZ (8 mg/kg/4週) の併用療法が開始された．当院初診1ヶ月前にMTXは8 mg/週に増量された．その後，全身倦怠感，労作時呼吸困難 (MRC Grade 5) が出現し徐々に増強するため当院を紹介され緊急入院した．TCZの最終投与は当院初診の2週間前であった．

身体所見：身長143 cm，体重40 kg，血圧110/70 mmHg，脈拍75/min，体温36.8℃，SpO<sub>2</sub> 92% (経鼻2 L/min)．意識清明．胸部聴診上 coarse cracklesを全肺野に聴取し，心雑音は聴取せず．頸部は手術痕あり．可動性ほとんどなく，項部硬直不明．手指は尺側変位とボタンホール変形を認めた．足趾は外反母趾を認め，左手

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Biochemistry		Serology		Infection	
WBC	2,600/ $\mu$ l	TP	5 mg/dl	IgG	622 mg/dl	$\beta$ -D-Glucan	37.4 pg/ml
Neutro	62.9%	Alb	3 mg/dl	IgA	118 mg/dl	C7-HRP	negative
Lym	12.9%	AST	21 IU/L	IgM	18 mg/dl	<i>Cryptococcus</i> Ag	positive
Mono	0.4%	ALT	13 IU/L	IgE	8 IU/ml	<i>P. jirovecii</i> DNA	positive
Eos	23.4%	LDH	478 IU/L	CRP	0.36 mg/dl	(Bronchial lavage fluid)	
Baso	0.4%	Na	143 mmol/L	KL-6	912 g/ml	DLST	
RBC	$326 \times 10^4/\mu$ l	K	4.4 mmol/L	SP-D	203 ng/ml	Drug	S.I.
Hb	9.9 g/dl	Cl	107 mmol/L	SP-A	189 ng/ml	Tocilizumab	159 %
PLT	$17.6 \times 10^4/\mu$ l	Ca	8.5 mg/dl	IL-6	858 pg/ml	Methotrexate	158 %
ESR	14 mm/h	BUN	19 mg/dl				
	36 mm/2 h	Cr	0.92 mg/dl				
		Glu	88 mg/dl				

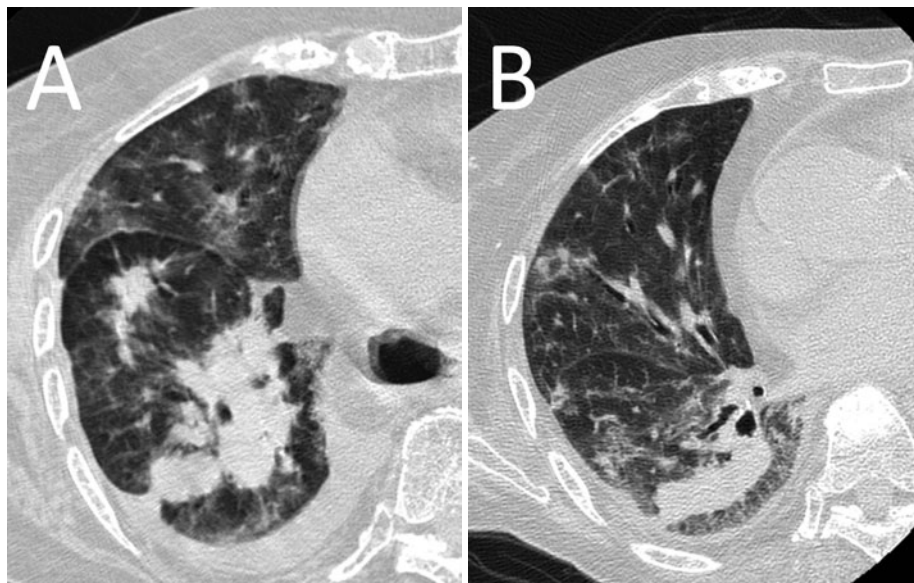


Fig. 1 (A) Chest CT on admission revealed pan-lobular ground-glass opacities (GGO) symmetrically and predominantly distributed in the upper lung field and inside portion of the lung. A mass lesion with a pleural tag is seen in the right lower lobe. (B) Three weeks after treatment, including the cessation of tocilizumab and methotrexate, diffuse GGO on the chest CT improved. However, the confluent nodules in the right lower lobe remained unchanged.

関節と両膝，右肘関節で関節腫脹を認めた。

検査成績 (Table 1)：白血球，リンパ球の減少と好酸球の増加を認めた。ヘモグロビン，血小板は入院時には正常範囲内であったが，第3病日には減少した。CRPの上昇はわずかであった。KL-6, surfactant protein (SP)-A, SP-D,  $\beta$ -D-グルカンも上昇を認め，血清 *Cryptococcus neoformans* 抗原は陽性を示した。TCZとMTXに対するリンパ球刺激試験は陰性であった。

画像所見：入院時の胸部X線写真では両側びまん性の浸潤影が新たに出現していた。当院初診の1年前の胸部CTでは右下葉に軽度の気管支拡張を認めたが，入院時胸部CTでは新たに，両側肺にびまん性すりガラス様

陰影と少量の両側胸水 (右>左)，右側下葉の容量の減少と癒合傾向のある結節影を認めた (Fig. 1A)。

気管支鏡検査：気管支洗浄液 (右B'a) 中の *Pneumocystis jirovecii* DNA PCRは陽性であった。Grocott染色，墨汁染色では菌体の確認はできなかった。右下葉の結節性病変については，経気管支肺生検組織からは確定診断に至らず，病変部の気管支洗浄液の培養検査では一般細菌，抗酸菌，真菌とも陰性であった。

臨床経過：入院時，病歴，画像所見，採血所見より薬剤性肺炎，免疫抑制に伴う日和見感染を疑った。薬剤性肺炎の原因薬剤としてMTX, TCZの可能性が考えられたため両薬剤の中止を行った。また上記の諸検査の結果

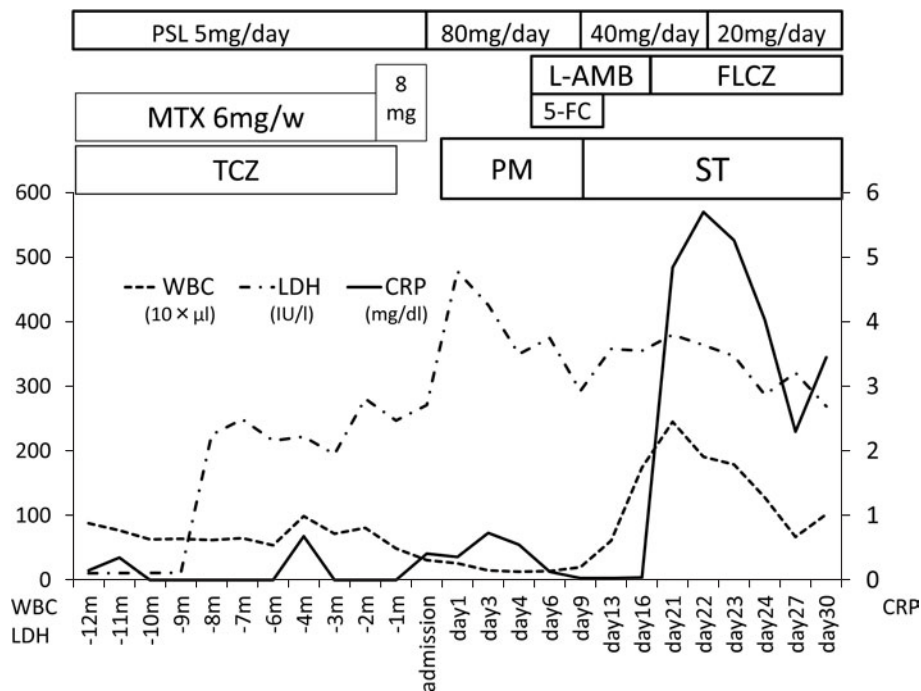


Fig. 2 Clinical course and drug therapy before and after admission. Leukocytopenia of the patient occurred with increased dose of methotrexate and a 10-time administration of tocilizumab. Treatment for pneumocystis pneumonia was started after admission in addition to a cessation of tocilizumab and methotrexate and supplementation of folic acid; leukocytopenia improved, and LDH decreased after treatment. CRP increased 3 weeks after admission; however, it again spontaneously decreased without additional treatment. PSL, prednisolone; MTX, methotrexate; L-AMB, liposomal amphotericin B; 5-FC, flucytosine; FLCZ, fluconazole; ST, sulfamethoxazole-trimethoprim; PM, pentamidine isethionate; WBC, white blood cell; LDH, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein.

から、PCP、クリプトコッカス症と診断した。PCP に対しては、MTX による血球減少を考慮してスルファメトキサゾール・トリメトプリム (sulfamethoxazole-trimethoprim: ST) 合剤ではなくイセチオン酸ペンタミジン (pentamidine isethionate) を開始したが、腎機能障害が出現したために ST 合剤へ変更した。PSL は ST 合剤開始とともに 80 mg/日から開始し、漸減を行った。リウマチに伴う脊椎変形により髄液検査が実施できなかったため、*Cryptococcus* による中枢神経感染の合併を除外できず、フルシトシン (flucytosine) とリボソーマルアムホテリシン B (liposomal amphotericin B) の投与を行った。2 週間後、フルコナゾール (fluconazole: FLCZ) 内服へ変更した。LDH は入院時に高値を示したが、治療に伴い低下した。CRP は PSL 開始後にいったん陰性化した。約 1 ヶ月後には再上昇を認めた。しかし、PCP とクリプトコッカス症の治療継続のみで再度低下した (Fig. 2)。体温は当院入院中の全経過で 37°C を超えることはなかった。上記の治療により画像所見の改善 (Fig. 1B)、酸素化の改善を認めたが、消化管出血が出

現したため他院へ転院となった。

## 考 察

本症例は、関節リウマチに対する TCZ 投与中に PCP とクリプトコッカス症を発症したと考えた。TCZ による関節リウマチ治療中の感染症発生頻度は 7.6~34.4%、重篤な感染症の頻度は 1.4~3.0%と報告されている<sup>1)~6)</sup>。TCZ の関節リウマチにおける特定使用成績調査・製造販売後臨床試験・自発報告<sup>7)</sup>ではクリプトコッカス症の報告はなく、PCP は 22 例であった。TCZ 使用症例における感染症発現の危険因子は、①呼吸器疾患の既往、② TCZ 使用開始時のステロイド 1 日投与量 5 mg/日を超える症例、③高齢者 (65 歳以上)、④関節リウマチ罹患期間 10 年以上と報告されている<sup>8)</sup>。本症例ではすべての危険因子を認めていた。Campbell らは TCZ と MTX を併用した臨床試験と TCZ 単独投与の臨床試験の結果から、TCZ 単剤に比較して、MTX の併用により感染のリスクが増加することを報告している<sup>9)</sup>。本症例では、TCZ の使用における感染症発症のリスクが高い症例に



対して MTX, PSL を併用したことが, PCP とクリプトコッカス症の発症につながったと考えられる。

また, 血球減少も日和見感染の発症に関与したと考えられる。TCZ の副作用として血球減少の報告はあるが, 本症例においては MTX 増量後に汎血球減少が出現したため, MTX による副作用と考えられた。

日本リウマチ学会の関節リウマチに対する TCZ 使用ガイドラインでは, TCZ 使用例においては, 感染症を発症しても炎症所見が著明に抑制されるため, 感染症の早期診断が困難であると記載されている<sup>8)</sup>。そのため, 使用開始前に胸部 X 線写真や血清β-D-グルカン測定などにより感染を除外すること, 使用中には感染徴候が顕在化しないため X 線写真や経皮的動脈血酸素飽和度の経過を慎重に観察することの必要性が示されている<sup>8)</sup>。本症例でも, 入院時には炎症所見は抑制されていた。その後, 治療により画像や臨床所見が改善していたにもかかわらず CRP の上昇を認めた。入院当初は TCZ の効果により CRP 上昇が抑制されていたが, その後, TCZ の効果減弱, ステロイド漸減に伴って CRP が再上昇し, PCP とクリプトコッカス症の治療継続に伴って低下したと考えられた。また, β-D-グルカン測定が推奨されているが, クリプトコッカス症ではβ-D-グルカン値の変動は認めないため, 適宜, 血清 *C. neoformans* 抗原の測定を追加することが必要であろう。

血清 *C. neoformans* 抗原が陽性の場合, 中枢神経系感染の可能性を考え, 髄液検査を積極的に行うべきであるが, 本症例のように髄液検査ができない場合には, 中枢神経系感染に合わせた治療<sup>10)</sup>が必要と考える。また FLCZ の維持療法が一般的となる以前の中枢神経系クリプトコッカス症の再発率は約20%と報告<sup>11)</sup>されているが, 6ヶ月以上の維持療法により再発率は1.3%まで低下<sup>12)</sup>, 高い再発予防効果を認める。本例において今後も免疫抑制作用を持つ薬剤の使用を継続するのであれば, 1年以上の長期間の治療や再発予防を目的とした FLCZ などの投与継続も検討が必要であろう。

今後ますます TCZ の使用が増加し, それに伴って感染徴候が顕在化せず発見の遅れる肺炎が増加する可能性があり, 注意が必要である。

## 引用文献

- 1) Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 88-96.
- 2) Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduc-

es disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2968-80.

- 3) Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI) : evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1162-7.
- 4) Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study) : evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1580-4.
- 5) Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study) : a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 987-97.
- 6) Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI) : significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 12-9.
- 7) アクテムラ® 点滴静注用 80 mg, 200 mg, 400 mg 副作用名別件数一覧表 (特定使用成績調査・製造販売後臨床試験・自発報告). ([http://chugai-pharm.jp/hc/ss/pa/sf/act/RA/PDF/sft/tadr/20100928\\_act\\_tadr.pdf?blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=content-disposition&blobheadervalue1=inline%3Bfilename%3D20100928\\_act\\_tadr.pdf&blobwhere=1259626095405&ssbinary=true](http://chugai-pharm.jp/hc/ss/pa/sf/act/RA/PDF/sft/tadr/20100928_act_tadr.pdf?blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=content-disposition&blobheadervalue1=inline%3Bfilename%3D20100928_act_tadr.pdf&blobwhere=1259626095405&ssbinary=true)) 2010.09.28 更新
- 8) 一般社団法人日本リウマチ学会 調査研究委員会 生物学的製剤使用ガイドライン策定小委員会 (委員長: 竹内 勤). 関節リウマチ (RA) に対するトシリズマブ使用ガイドライン (2012年改訂版). 2012. [http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline\\_TCZ\\_120704.html](http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TCZ_120704.html)
- 9) Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology* 2011;

- 50: 552-62.
- 10) Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 291-322.
- 11) Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 1987; 317: 334-41.
- 12) Singh N, Lortholary O, Alexander BD, et al. Antifungal management practices and evolution of infection in organ transplant recipients with cryptococcus neoformans infection. *Transplantation* 2005; 80: 1033-39.

### Abstract

#### A case of rheumatoid arthritis complicated with pneumocystis pneumonia and cryptococcosis during treatment with tocilizumab

Taisuke Tsuji<sup>a</sup>, Toru Arai<sup>a,b</sup>, Takeshi Shoda<sup>a</sup>, Masanori Akira<sup>c</sup>,  
Masanori Kitaichi<sup>d</sup> and Yoshikazu Inoue<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

<sup>b</sup>Department of Diffuse Lung Diseases and Respiratory Failure, Clinical Research Center,  
National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

<sup>c</sup>Department of Radiology, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

<sup>d</sup>Department of Pathology, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

A 79-year-old female had been treated with tocilizumab, methotrexate, and prednisolone for 11 months before the first visit to our hospital. After the 10th administration of tocilizumab, she began to complain of dyspnea on exertion and general fatigue. At the time of her first visit, chest computed tomography revealed bilateral diffuse ground-glass opacity and confluent nodules in the right lower lobe. *Pneumocystis jirovecii* DNA was detected in the bronchial lavage and *Cryptococcus neoformans* antigen was positive in the serum. We diagnosed her as pneumocystis pneumonia and cryptococcosis. Clinical findings suggesting infectious diseases, such as fever, elevation of C-reactive protein (CRP), and leukocytosis, were not apparent because of the anti-inflammatory effects of tocilizumab and myelosuppression induced by methotrexate. One month after cessation of tocilizumab and methotrexate, CRP increased without prominent deterioration of radiological findings and respiratory status. However, CRP decreased spontaneously along with improvement of the chest radiograph.