

●症 例

投与開始から3年後に発症したアダリムマブによる薬剤性肺障害の1例

小谷内敬史^a 横村 光司^a 杉山 未紗^a
 金田 桂^a 天野 雄介^a 須田 隆文^b

要旨：63歳女性。関節リウマチに対しメトトレキサートとアダリムマブによる治療中に、乾性咳嗽とともに牽引性気管支拡張を伴う両側下葉のすりガラス様陰影が出現した。メトトレキサート中止後も陰影が増強したため、アダリムマブを中止したところ症状、画像所見とも改善し、投与開始から3年後に発症したアダリムマブによる薬剤性肺障害と診断した。アダリムマブ使用中に肺障害をきたした際は感染性疾患等を除外すると同時に、薬剤性肺障害も考慮すべきであり、長期使用中であっても薬剤性肺障害が起こりうることは認識しておく必要がある。

キーワード：アダリムマブ、薬剤性肺障害、関節リウマチ、TNF阻害薬、生物学的製剤
 Adalimumab, Drug-induced lung injury, Rheumatoid arthritis (RA),
 TNF inhibitors, Biological drugs

緒 言

生物学的製剤使用中の関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) 症例に肺びまん性陰影が出現した場合、同剤による薬剤性肺障害に加えて、ニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia*: PCP) などの日和見感染、RA関連間質性肺炎などとの鑑別が必要となる。生物学的製剤の使用が増加しているが、薬剤性肺疾患を正確に鑑別することは容易でないことから報告は少なく、発症時期や画像所見などの特徴について不明な点が多い。TNF阻害薬であるアダリムマブ (adalimumab: ADA) を使用し、開始から3年後に発症した薬剤性肺障害を経験したため報告する。

症 例

患者：63歳，女性。
 主訴：乾性咳嗽。
 既往歴：38歳 RA，シェーグレン症候群。
 家族歴：特記事項なし。
 生活歴：喫煙歴なし。粉塵曝露歴なし。

現病歴：20XX-22年にRA，シェーグレン症候群と診断された。20XX-9年からメトトレキサート (methotrexate: MTX) 6mg/週が開始され，20XX-2年よりインフリキシマブ (infliximab) が追加された。その後RAの病勢増悪のためインフリキシマブは中止され，20XX年7月からADA (40mg隔週皮下注) が開始された。ADA開始後はRAの病勢は安定していたが，20XX+3年5月頃より乾性咳嗽が出現し，同年11月に施行した胸部単純CTで右下葉を中心に両側下葉のすりガラス様陰影を認めたため，当科受診となった。

初診時現症：身長150cm，体重49kg，体温36.1℃，脈拍71/min・整，血圧112/70mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)。呼吸音は右下肺背側でfine cracklesを聴取した。両側手指のスワンネック変形を認めた。ばち状指は認めなかった。

血液検査所見 (表1)：C反応性蛋白 (CRP) は0.5mg/dLと軽度上昇を認めたが白血球数，プロカルシトニンは正常域であった。KL-6は1,327U/mL，SP-Dは253ng/mLと上昇を認めた。抗SS-A抗体，抗SS-B抗体，抗シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体，リウマトイド因子が陽性であった。β-D-グルカンの上昇はなく，T-SPOT，サイトメガロウイルス (CMV) C7HRPは陰性であった。

肺機能検査所見 (表1)：%肺活量72.9%と拘束性換気障害を認めた。%DLco 68.5%と拡散障害を認めた。

初診時胸部高分解能CT (highresolution CT: HRCT) (図1)：右下葉優位に両側下葉に気管支血管束周囲に拡がるすりガラス様陰影と末梢気管支の牽引性拡張を認めた。

連絡先：小谷内 敬史
 〒433-8558 静岡県浜松市北区三方原町3453
^a 聖隷三方原病院呼吸器センター内科
^b 浜松医科大学第2内科
 (E-mail: tak.koyauchi@outlook.jp)
 (Received 19 Dec 2017/Accepted 24 Jan 2018)

表1 初診時検査所見

血算		血清		肺機能検査	
WBC	3,510/μL	ALP	199 U/L	BNP	15.4 pg/mL
Neut	73 %	CK	33 U/L	KL-6	1,327 U/mL
Mono	2 %	BUN	11 mg/dL	SP-D	253 ng/mL
Eosino	2 %	Cre	0.57 mg/dL	抗核抗体	640 倍
Lymph	23 %	Na	140 mmol/L	抗 ds-DNA IgG	46 U/mL
RBC	329 × 10 ⁴ /μL	K	4.4 mmol/L	抗 SS-A/Ro	256 倍
Hb	10.5 g/dL	Cl	107 mmol/L	抗 SS-B/La	32 倍
Ht	31.8 %	Ca	8.5 mg/dL	抗 CCP	709 U/mL
Plt	17.7 × 10 ⁴ /μL	Glucose	98 mg/dL	リウマトイド因子	533 U/mL
				β-D-glucan	≤5.0 pg/mL
生化学				T-SPOT	(-)
TP	8.5 g/dL	IgG	2,973 mg/dL	CMV C7HRP	(-)
Alb	3.5 g/dL	IgA	420 mg/dL	<i>Aspergillus</i> Ag	1.3
T-Bil	0.8 mg/dL	IgM	234 mg/dL	Cryptococcal Ag	(-)
AST	19 U/L	IgG4	39 mg/dL	sIL-2R	1,330 U/mL
ALT	10 U/L	CRP	0.5 mg/dL		
LDH	216 U/L	プロカルシトニン	0.03 ng/mL		

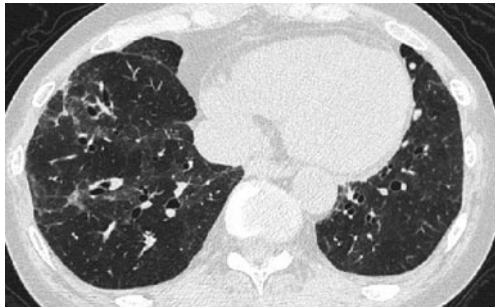


図1 初診時胸部高分解能CT (highresolution CT : HRCT). 右下葉優位に両側下葉に気管支血管束周囲に拡がるすりガラス様陰影と末梢気管支の牽引性拡張を認めた。

臨床経過：血液検査ではPCPやCMV肺炎など感染性肺疾患を積極的に疑う所見は乏しく、この時点ではMTXによる薬剤性肺障害を第一に疑った。酸素化は保たれ、呼吸器症状も軽度であったことからMTXを中止のうえADAは継続として経過観察したが、同剤中止2ヶ月後の胸部単純CTですりガラス様陰影の拡大を認め、肺機能検査でも拘束性換気障害、拡散障害は軽度増悪を認めた。気管支鏡検査を施行し、右B⁵aでの気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) では細胞数の増加 (3.83 × 10⁵/mL)、リンパ球、好中球の増加 (マクロファージ41% : リンパ球24% : 好中球35%) を認め、CD4/CD8比は3.16であった。BALFの*Pneumocystis jirovecii*ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) は陰性で、グロコット染色で染色される菌体を認めず、培養で有意菌の発育はなかった。これらの結果からRA関連間質性肺炎の増悪、リンパ増殖性肺疾患の合併、ADAによる薬剤性

肺障害などを考え、ADA投与を中止して慎重に経過観察したところ、症状は軽快し、陰影、肺機能も改善を認め、KL-6とSP-Dも低下したことから同剤による薬剤性肺障害と診断した。その後、RAに対しては非ステロイド性抗炎症薬の投与が行われていたが関節症状が増悪したため20XX+4年4月よりアバタセプト (abatacept) が開始され、同年8月よりトシリズマブ (tocilizumab) に変更された。現在、RAの症状は安定し、肺病変も再増悪なく経過している (図2)。

考 察

投与開始から3年と長期の使用後に発症し、薬剤中止のみで改善が得られたADAによる薬剤性肺障害を経験した。近年、生物学的製剤を使用するRA症例が増え、これらによる薬剤性肺障害も増加していくことが懸念されるが、他疾患との鑑別が困難であるため報告例は少なく、その特徴については不明な点が多い。本症例においても薬剤性肺障害以外にPCPなどの日和見感染、RA関連間質性肺炎の増悪、MTXによる薬剤性肺障害、シェーグレン症候群に続発するリンパ増殖性肺疾患などが鑑別として考えられた。当初は0.3~7.5%と比較的高頻度に発症が報告されている¹⁾ MTXによる薬剤性肺障害を疑ったが、同剤中止後の経過から否定された。日和見感染は血液検査およびBALFの結果から否定的であり、RA関連間質性肺炎が薬剤の中止のみで改善するとは考えがたく、リンパ増殖性肺疾患については、MTX中止後も陰影が増悪し、ADA中止後に改善が得られた経過から否定的と考えられ、ADAによる薬剤性肺障害の診断が妥当と判断した。

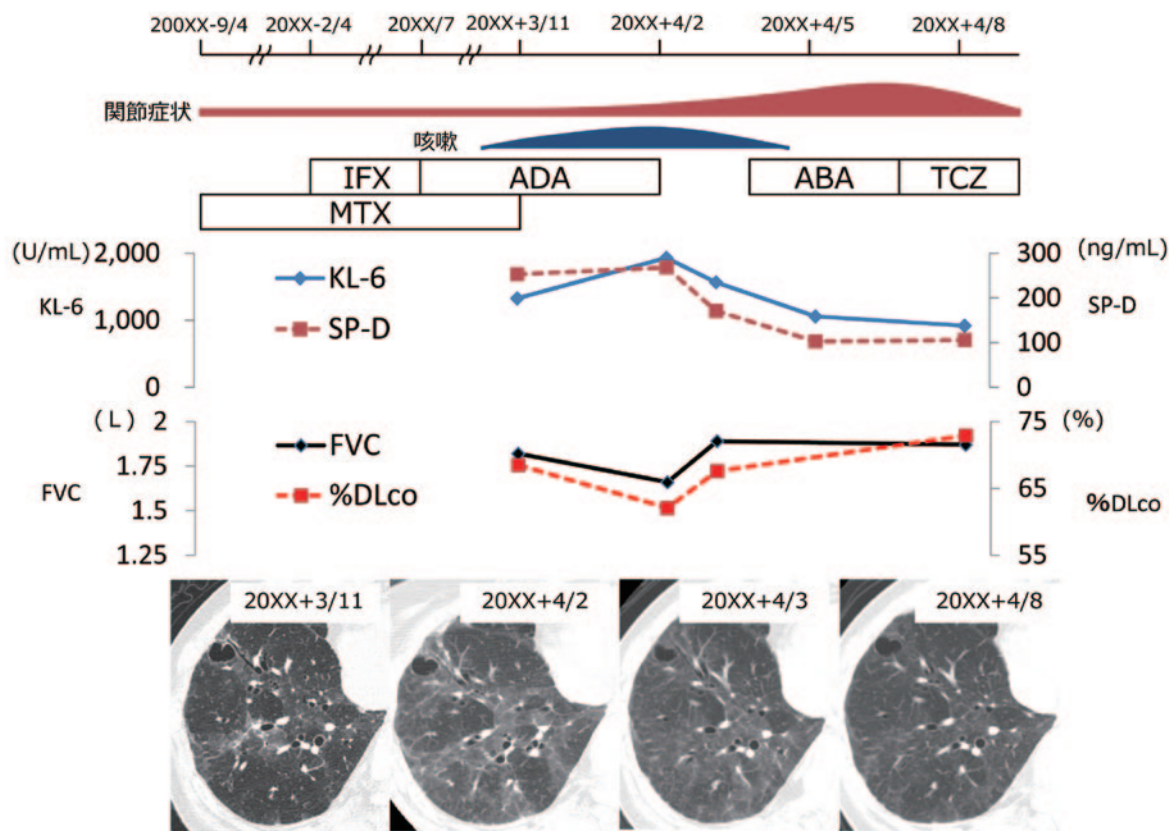


図2 臨床経過. アダリムマブ中止後に陰影, 症状, 肺機能, KL-6およびSP-Dの改善を認めた. IFX: infliximab, MTX: methotrexate, ADA: adalimumab, ABA: abatacept, TCZ: tocilizumab.

ADAを含むTNF阻害薬はRA患者に対して優れた臨床症状改善効果, 関節破壊進行抑制効果を有するが²⁾, 有害事象も多数報告されており, 重篤な有害事象の頻度はRA患者への使用時に最も高いことが報告されている³⁾. その一つである間質性肺炎の頻度は全例製造販売後調査でインフリキシマブが0.5%, エタネルセプト(etanercept)が0.62%, ADAが0.7%と報告されている^{4)~6)}. しかし, 前述したとおりPCPやRA関連の間質性肺炎の増悪, MTXによる薬剤性肺障害などの鑑別が難しいことから, 製造販売後調査の間質性肺炎にこれらが含まれている可能性も考えられる. Kamedaらは生物学的製剤投与中に急性発症したびまん性肺疾患26例のうち, 13例がdefinite PCP, 11例がprobable PCP, 2例はMTX関連薬剤性肺障害であったと報告しており⁷⁾, 生物学的製剤投与中にびまん性肺障害を認めた場合, まずはPCPなどの感染性疾患を念頭に, MTXや生物学的製剤による薬剤性肺障害の鑑別を進めるべきと考えられる.

ADAによる薬剤性肺障害の報告は6例検索しえた^{8)~13)}ため, 自験例を含めた7例を表2にまとめた. 発症は7例中5例が中年女性であったが, RAが中年女性に多いことを反映しているものと思われた. 基礎疾患とし

てクローン病での発症も1例あり, RA以外での使用に際しても当然ながら注意が必要と考えられる. 既存の間質性肺疾患は薬剤性肺障害の危険因子と考えられているが⁶⁾¹⁴⁾, 胸部CTで既存の間質性肺疾患を認めなかったが薬剤性肺障害を発症した報告もあり¹³⁾, 既存の間質性肺疾患がないことが安全に使用できる根拠とはならないことを認識する必要がある. 発症時期は半数以上が開始から3ヶ月以内であったが, 本症例と類似し3.5年の使用後に発症した報告もあり, 年単位で使用している場合でも薬剤性肺障害を発症しうるのは鑑別に際して注意すべき点と思われた. CT所見は両側の気管支血管束周囲のすりガラス様陰影, 気管支の牽引性拡張を呈する非特異性間質性肺炎(non-specific interstitial pneumonia: NSIP)パターンが大半で認められていた. 治療は自験例を除く全例でステロイド投与が行われ, 反応性は良好であった. 自験例では自覚症状が軽度で呼吸状態も良好に保たれていたことから薬剤中止のみで経過観察を行ったが, 高度の線維化, 重度の呼吸不全を呈した症例もあり^{11)~13)}, 経過観察を選択した場合には, 増悪時に速やかにステロイドの投与を開始できるよう慎重な態度が必要と考える.

表2 アダリムマブによる薬剤性肺障害の報告

報告者	性別	年齢(歳)	基礎疾患	症状	投与期間	ADA投与前 CXP異常所見	CT所見	治療	転帰
自験例	女性	63	RA	乾性咳嗽	3年	不明	両側下葉すりガラス影, 牽引性気管支拡張	原因薬中止	軽快
Dascaluら ⁸⁾	女性	50	RA	咳嗽, 労作 時息切れ	3.5年	なし	両側びまん性すりガラス影/ 浸潤影	ステロイド (投与量不明)	軽快
Casanovaら ⁹⁾	女性	59	クローン病	息切れ, 咳 嗽, 疲労感	1ヶ月	なし	両側すりガラス影, 牽引性気管支拡張	PSL 40mg/日	軽快
Yamazakiら ¹⁰⁾	女性	64	RA	乾性咳嗽	5ヶ月	なし	両側すりガラス影/浸潤影, 牽引性気管支拡張	PSL 30mg/日	軽快
Schoeら ¹¹⁾	男性	67	RA	発熱, 咳嗽, 息切れ	3ヶ月	なし	両側すりガラス影, 牽引性気管支拡張, 蜂巢肺	PSL 90mg/日	軽快
Huggettら ¹²⁾	女性	76	RA	発熱, 咳嗽	2.5ヶ月	なし	両側網状影, 浸潤影, 蜂巢肺	ステロイド (投与量不明)	軽快
Komiyaら ¹³⁾	男性	78	RA	発熱, 咳嗽	1ヶ月	なし*	両側下葉すりガラス影, 牽引性気管支拡張	mPSL pulse → PSL 30mg/日	軽快

RA : rheumatoid arthritis, ADA : adalimumab, CXP : chest X-ray photograph, PSL : prednisolone, mPSL : methylprednisolone.

* : CTにより既存の間質性肺疾患がないことを確認した症例.

TNF阻害薬が肺障害を誘発する機序の全容は不明であるが, TNF- α は炎症細胞のアポトーシスを誘導し組織修復に働くことが報告されている¹⁵⁾ことから, 肺障害を誘発する機序としてアレルギー機序や代謝産物による細胞障害とは別に, TNF阻害作用によって炎症細胞のアポトーシスが抑制され炎症細胞が肺に残存することによる機序が考えられている. 本症例はADAの投与を継続したところ緩徐に下葉の陰影の増悪を認めた. 上記の薬理作用を踏まえると, 血流量の多い下葉で薬理作用が蓄積した結果, 炎症細胞のアポトーシスが抑制され, 炎症細胞が残存, 蓄積し発症した可能性も考えられた. TNF阻害薬の肺障害の発症機序のみならず, 発症時期や発症の危険因子なども含め検討課題は多く, 今後の症例の集積が待たれる.

本論文の要旨は, 第112回日本呼吸器学会東海地方学会(2017年11月, 三重)で発表した.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に関して特に申告なし.

引用文献

- 1) Barrera P, et al. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 434-39.
- 2) Scott DL, et al. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094-108.
- 3) Burmester GR, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, anky-

losing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 517-24.

- 4) Takeuchi T, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 189-94.
- 5) Koike T, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol* 2009; 36: 898-906.
- 6) Koike T, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 498-508.
- 7) Kameda H, et al. Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents: importance of *Pneumocystis* pneumonia in Japan revealed by a multicenter study. *Intern Med* 2011; 50: 305-13.
- 8) Dascalu C, et al. Adalimumab-induced acute pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2010; 16: 172-4.
- 9) Casanova MJ, et al. Adalimumab-induced interstitial pneumonia in a patient with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2260-2.
- 10) Yamazaki H, et al. A case of adalimumab-associated interstitial pneumonia with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 518-21.
- 11) Schoe A, et al. Pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 157-9.

- 12) Huggett MT, et al. Adalimumab-associated pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1312-3.
- 13) Komiya K, et al. Adalimumab-induced interstitial pneumonia with an improvement of pre-existing rheumatoid arthritis-associated lung involvement. *Intern Med* 2011; 50: 749-51.
- 14) Perez-Alvarez R, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 256-64.
- 15) Kuroki M, et al. Repression of bleomycin-induced pneumopathy by TNF. *J Immunol* 2003; 170: 567-74.

Abstract

A case of adalimumab-induced lung injury that developed 3 years after administration

Takafumi Koyauchi^a, Koshi Yokomura^a, Misa Sugiyama^a,
Kei Kanata^a, Yusuke Amano^a and Takafumi Suda^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Respiratory Disease Center, Seirei Mikatahara Hospital

^bSecond Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

A 63-year-old female with rheumatoid arthritis developed a dry cough and bilateral lower lobe ground-glass opacities with traction bronchiectasis during treatment with methotrexate and adalimumab. Although methotrexate was discontinued, the ground-glass opacities spread. After adalimumab was discontinued, her symptoms and image findings improved. She was diagnosed with adalimumab-induced lung injury that developed 3 years after initial administration of the drug. If lung injury occurs during treatment with adalimumab, adalimumab-induced lung injury should be taken into consideration, while excluding infectious diseases and so on. In addition, we should recognize that adalimumab-induced lung injury can occur even if adalimumab has been used long term.