

●症 例

肺MAC症経過中に生物学的製剤を使用し得た関節リウマチ患者の4例

倉重 理絵 榊原 ゆみ 古澤 春彦
 藤江 俊秀 宮崎 泰成 稲瀬 直彦

要旨：肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症合併関節リウマチに治療上の必要があって生物学的製剤を使用し、肺MAC症の悪化を認めなかった4例を経験した。2例は生物学的製剤使用中に肺MAC症と診断され、生物学的製剤は一時中止後に再開された。他の2例は肺MAC症と診断後、生物学的製剤が導入された。肺MAC症の治療として1例で標準治療が行われた。いずれも肺MAC症の悪化はなく、予後不良因子が少ない場合には肺MAC症合併下でも生物学的製剤が使用できる可能性が示された。

キーワード：関節リウマチ, *Mycobacterium avium* complex, 生物学的製剤

Rheumatoid arthritis, Biological agent

緒 言

肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症などの非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria: NTM) 症を合併した関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) において、生物学的製剤の中止・再開に関して議論が分かれるところである。「関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害薬使用ガイドライン」, および「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」ではNTM症の発症の際には上記薬剤を原則使用しないことが記載されているが¹⁾²⁾, 生物学的製剤の中止によりRAの治療が困難となることも多い。当院では2007年から2016年までの間に肺MAC症と診断されたRA患者26例中6例で生物学的製剤が使用されていた。このうち4例では肺MAC症の診断後に生物学的製剤が使用されており、肺MAC症合併RAの診療における課題検討に有用であると思われるため報告する。

症 例

【症例1】

患者：56歳, 女性。Body mass index (BMI) 19.7。

主訴：なし。

喫煙歴：なし。

既往歴：気管支拡張症。

現病歴：20XX-16年にRAを発症した。経過不良のため20XX-4年に当院を紹介受診。同年5月からトシリズマブ (tocilizumab: TCZ) 8mg/月が開始された。20XX年に胸部X線写真にて粒状影が出現し、気管支洗浄液から *Mycobacterium avium* が検出された。

検査所見：WBC 3,800/ μ L, Hb 14.1g/dL, C反応性蛋白 (CRP) 0.03mg/dL。リウマトイド因子 (rheumatoid factor: RF) は182U/mL (基準値: 15U/mL) と高値であった。

胸部CT所見：右中下葉に気管支に沿った粒状影, 舌区に気管支拡張を内部に伴う浸潤影を認めた (図1a)。

治療経過 (図2A)：MAC診断後にTCZは中止し, メソトレキセート (methotrexate: MTX) が開始された。胸部画像所見は改善傾向にあったため肺MAC症の治療は見送られたが, 喀痰培養は陰性であったものの, 喀痰症状が持続したため20XX+1年からクラリスロマイシン (clarithromycin: CAM) が開始された。MTXは増量, プレドニゾロン (prednisolone: PSL) を追加したが, 多関節の腫脹・圧痛が著明となった。呼吸器症状および胸部画像所見の増悪がないことより20XX+3年1月にTCZを再開 (図1a'), MTXとPSLは継続された。20XX+4年に耐性菌の可能性を考慮しCAMはエリスロマイシン (erythromycin: EM) に変更した。気管支鏡を再検できず気管支洗浄液での評価は行えていないが, TCZ再開後に喀痰が出現していた際の培養は持続的に抗酸菌陰性を示し, 再開4年半後においても画像所見は増悪せず (図1a''), 関節炎も良好に経過した。

連絡先：稲瀬 直彦

〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45

東京医科歯科大学呼吸器内科

(E-mail: ninase.pulm@tmd.ac.jp)

(Received 28 Sep 2017/Accepted 19 Feb 2018)

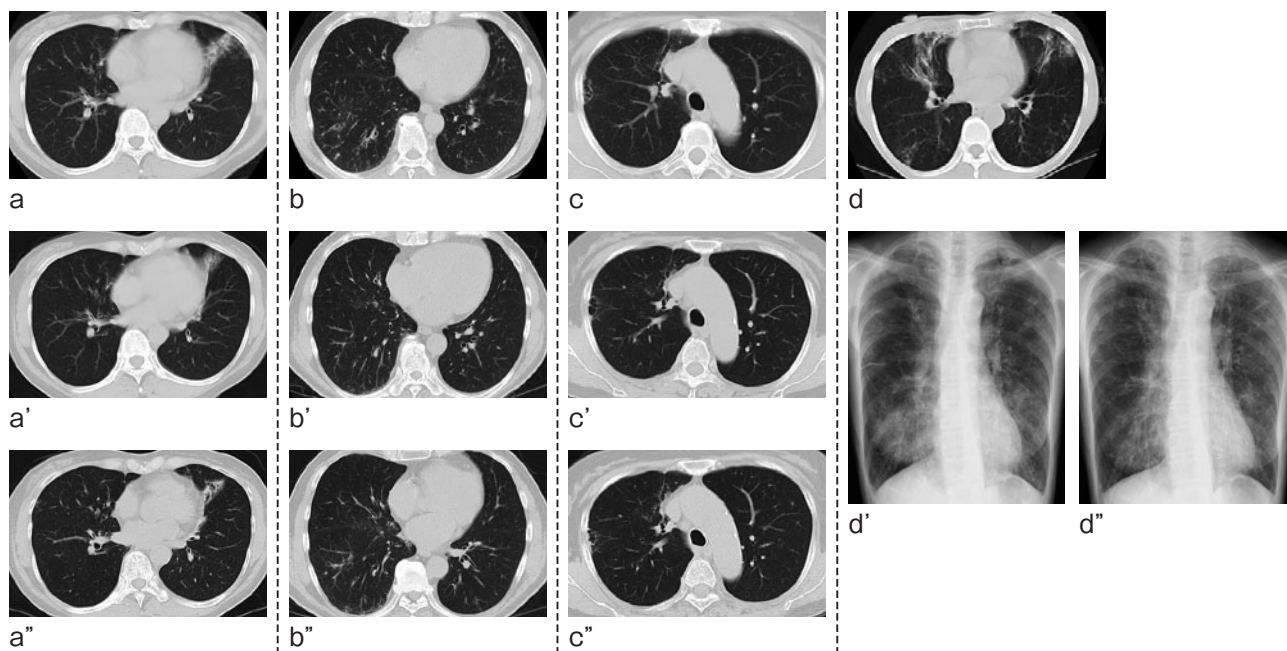


図1 各症例の画像所見.

症例1：(a) 肺MAC症診断時の胸部CT. (a') トシリズマブ (tocilizumab : TCZ) 再開時の胸部CT. (a'') TCZ再開4年半後の胸部CT.

症例2：(b) 肺MAC症診断時の胸部CT. (b') エタネルセプト (etanercept : ETN) 再開時の胸部CT. (b'') ETN再開1年半後の胸部CT.

症例3：(c) 肺MAC症診断時の胸部CT. (c') ETN開始時の胸部CT. (c'') ETN再開3年半後の胸部CT.

症例4：(d) 肺MAC症診断時の胸部CT. (d') ETN開始時の胸部X線写真. (d'') ETN開始2年後の胸部X線写真.

【症例2】

患者：69歳，男性，BMI 22.5.

主訴：なし.

既往歴：糖尿病（インスリン製剤使用），気管支拡張症.

喫煙歴：80本/日×45年間（66歳で禁煙）.

現病歴：20XX-6年にRAを発症した. 20XX-5年から関節炎が増悪し，複数回の喀痰培養で抗酸菌陰性を確認できたため，同年5月よりMTXに加えてエタネルセプト (etanercept : ETN) が開始された. 20XX年12月の胸部X線写真および胸部CT画像で粒状影が出現し，喀痰培養にて3回の *M. avium* の検出があり肺MAC症と診断された.

検査所見：WBC 5,100/ μ L, Hb 13.8g/dL, CRP 0.03mg/dL. RFは47U/mLであった.

胸部CT所見：右中下葉に粒状影と気管支壁肥厚を認めた (図1b).

治療経過 (図2B)：MAC診断後にETNは中止され，リファンピシン (rifampicin : RFP)，エサンブトール (ethambutol : EB)，CAMが開始された. 治療開始12ヶ月後の胸部CTでは両側肺野の粒状影が改善し，20ヶ月後に喀痰でMACの陰性を確認した. MTXを継続，イグランチモド (iguratimod : IGU) を追加したがRAは経過不

良であり，20XX+3年12月にMAC症に対する治療を行いながらETNが再開された (図1b'). 気管支鏡検査の再検は行えていないものの，喀痰培養検査では抗酸菌陰性であり，ETN再開1年半後の胸部CTでは肺MAC症の増悪はなく (図1b'')，関節炎の経過も良好であった.

【症例3】

患者：64歳，女性，BMI 23.3.

主訴：なし.

既往歴：陳旧性肺結核，気管支拡張症，間質性肺炎.

喫煙歴：なし.

現病歴：20XX-22年にRAを発症し，サラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine : SASP) が開始された. 20XX年に胸部X線写真で右肺野に粒状影が出現，喀痰培養にて2回以上 *M. avium* が検出され肺MAC症と診断された.

検査所見：WBC 4,200/ μ L, Hb 11.4g/dL, CRP 0.2mg/dL. RFは356U/mLと高値であった.

胸部CT所見：右中葉に気管支拡張と粒状影，両側肺底部に淡いすりガラス影を認めた (図1c).

治療経過 (図2C)：気管支拡張症に対して使用していたEMが継続された. 20XX+2年から関節症状が増悪

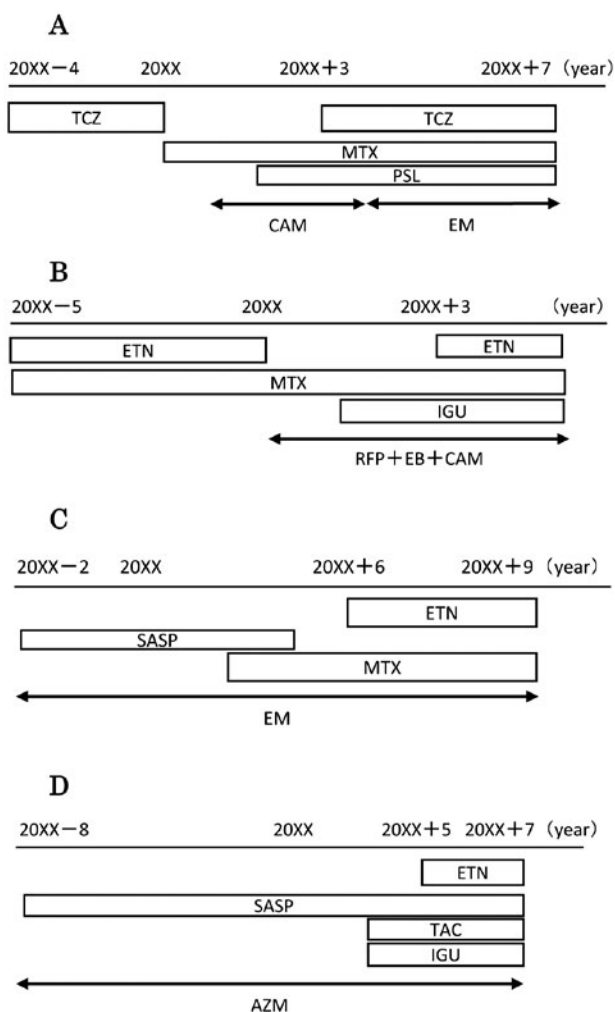


図2 各症例の治療経過. (A) 症例1, (B) 症例2, (C) 症例3, (D) 症例4.

TCZ: トシリズマブ, MTX: メソトレキセート, PSL: プレドニゾロン, CAM: クラリスロマイシン, EM: エリスロマイシン, ETN: エタネルセプト, IGU: イグラチモド, RFP: リファンピシン, EB: エサンプトール, SASP: サラゾスルファピリジン, TAC: タクロリムス, AZM: アジスロマイシン.

し, MTXを使用したが生RAの経過は不良であった. 抗酸菌検査は定期的に提出し多くは培養陰性を示したものの, 断続的に陽性となることが2回あった. しかし呼吸器症状がなく, 胸部画像所見の増悪がなかったため20XX+6年5月にENTが開始された(図1c). MAC症に対する標準治療に関しては, 症状に乏しいことから患者の容認が困難であり, EMのみの継続希望が強く, 行えなかった. 20XX+7年以降は喀痰抗酸菌検査で持続的に陰性を示しており, ETNを再開後3年半が経過したが(図1c), 肺MAC症の悪化はみられていない.

【症例4】

患者: 63歳, 女性. BMI 14.9.

主訴: 喀痰.

既往歴: 気管支拡張症.

喫煙歴: 10本/日×20年間(50歳で禁煙).

現病歴: 20XX-10年にRAを発症し, SASPで治療された. 20XX年から喀痰が増加し, 同年7月に喀痰検査で2回*M. avium*が検出され肺MAC症と診断された.

検査所見: WBC 6,200/μL, Hb 11.4g/dL, CRP 0.3mg/dL. RFは469U/mLと高値であった.

胸部CT所見: 右中葉・左舌区を中心に気管支拡張と浸潤影, 中葉・舌区・両側肺底部に粒状影, 結節影を認めた(図1d).

治療経過(図2D): 肺MAC症の標準治療を試みたが嘔気等の副作用のため継続できず, 気管支拡張症に対し20XX-8年から使用されていたアジスロマイシン(*azithromycin*: AZM)を継続した. 20XX+3年からタクロリムス(*tacrolimus*: TAC)とIGUを開始したが関節炎は悪化していた. 20XX+5年4月に喀痰培養で抗酸菌陰性を確認し, 5月からETNを開始した(図1d'). ETN開始後も粒状影や浸潤影の明らかな増悪はなく, 開始後の喀痰培養では抗酸菌陰性を確認し, これを維持していた. 胸部CTでの評価を行えなかったが, 胸部X線写真では生物学的製剤導入時と比較し2年経過後も粒状影, 浸潤影の増悪は認めなかった(図1d'').

考 察

NTM症発症の危険因子として慢性閉塞性肺疾患, 気管支拡張症, 低体重, RA, 免疫抑制剤, 抗TNF製剤, ステロイドの使用などが知られている³⁾. また, RAの罹患率はNTM症を合併していない人の2.2倍との報告がある⁴⁾. RA患者がNTM症に易感染である機序は明確でないが, RAでは治療や感染の繰り返しのためでない, RA固有の病態としての気管支拡張や細気管支炎といった気道病変の合併が多いことが知られており, これがNTM症の定着や感染の原因に大きく関与していることが示唆されている⁵⁾. また新規Tリンパ球の産生や, 病原体を攻撃できるTリンパ球への分化能の低下によることが報告されている⁶⁾. TNF阻害薬は細胞内病原体に対する肉芽腫形成, アポトーシス作用を阻害するため抗酸菌の感染リスクを増大する. 結核やNTM症の感染がRAで多い理由として, TNF阻害薬の投与により肉芽腫の破綻をきたし, 抗酸菌が再燃することも一因とされている⁷⁾⁸⁾.

近年RAの治療として早期から生物学的製剤が推奨されているが, NTM症合併例に関しては原則禁忌とされ, 患者の全身状態, RAの活動性, 菌種等を慎重に検討したうえで開始を考慮してもよいとされている¹⁾²⁾. 米国で

は生物学的製剤投与下のNTM症に関して、9%にあたる9例の死亡例が報告されており、特に慎重な対応を求めている⁹⁾。この米国での報告は菌種の検討はされていないが、日本では稀である *Mycobacterium abscessus* や、日本での分布と異なる他の迅速発育菌が比較的多く、またこれまでMAC症での死亡例は確認されていないことから、わが国ではMAC症合併RA患者への生物学的製剤投与が少しずつ試みられている段階である。一方で、生物学的製剤が必要とされる患者では他に変わる薬剤がないという側面があり、適応可能な患者、菌種側の要因の検討が早急に求められている。Hayashiらは肺MAC症の予後不良因子として、線維空洞型や線維空洞型+結節・気管支拡張型、BMI \leq 18.5、貧血を挙げている¹⁰⁾。今回報告した4例は、全例が結節・気管支拡張型であり、1例を除いてBMI $>$ 18.5、高度の貧血はなく、予後不良因子は少なかった。また、生物学的製剤再開にあたっては喀痰培養の抗酸菌陰性化や、経時的な画像変化から肺MAC症の病勢が落ち着いていることを確認し、再開後も慎重に経過観察した。治療に関しては、呼吸器症状が乏しい例や以前より気管支拡張症に対するマクロライド単剤治療で自覚症状が良好であった例は3剤標準治療や単剤治療の中止を患者に受け入れてもらえず、また副作用の出現により肺MAC症診断後もやむを得ずEM, CAM, AZMの単剤少量投与を行っていた例が3例あった。マクロライド系抗菌薬の抗菌活性以外の作用として、気道における過剰分泌の抑制や炎症性サイトカインの調整など気道炎症に対する作用が明らかになってきており¹¹⁾、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症などに適応があるが、NTM症に対して、特にCAMに関しては、単剤使用は試行しないように強く提言されている。Komiyaらは肺MAC症に対するEM単剤少量長期投与の有効性を報告しており¹²⁾、今後さらなる検討が必要ではあると考えられるが、化学療法においてCAMをはじめとするマクロライドはキードラッグであり、耐性化の際の治療は非常に難しいものとなる。本症例でも今回は良好な経過であったが、マクロライド単剤使用のために肺MAC症の治療に難渋することになった可能性も否定できない。

今回全例で生物学的製剤投与後の肺MAC症の再燃はなかった。生物学的製剤を使用しているRA合併NTM症に関して、画像の増悪が認められなかったことやNTM症治療への反応が良好であったという報告があり¹³⁾、MoriらはNTM症治療下、厳密な監督下でTNF阻害剤を安全に使用できた症例を報告している¹⁴⁾。予後不良因子が少ないこと、画像経過や呼吸器症状、喀痰の排菌の量や有無などを指標に肺MAC症の活動性が落ち着いていることを確認し、条件を満たせば生物学的製剤を使用できる可能性が示唆された。しかし現時点で、どの症例に

使用可能かといった明確な指標はなく、さらなる症例の集積、安全性の評価が望まれる。

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) 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、関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害薬使用ガイドライン (2017年3月21日改訂版)；2017：1-8.
- 2) 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、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 (2017年3月21日改訂版)；2017：1-7.
- 3) Prevots DR, et al. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: A review. Clin Chest Med 2015; 36: 13-34.
- 4) Adjemian J, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in US Medicare beneficiaries. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 881-6.
- 5) Mori S, et al. Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: A retrospective multicenter study in Japan. Mod Rheumatol 2012; 22: 727-37.
- 6) Brode SK, et al. Risk of mycobacterial infections associated with rheumatoid arthritis in Ontario, Canada. Chest 2014; 146: 563-72.
- 7) Yoo JW, et al. Mycobacterial diseases developed during anti-tumour necrosis factor- α therapy. Eur Respir J 2014; 44: 1289-95.
- 8) Borchers AT, et al. Immune-mediated adverse effects of biologicals used in the treatment of rheumatic diseases. J Autoimmun 2011; 37: 273-88.
- 9) Winthrop KL, et al. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor- α therapy. Emerg Infect Dis 2009; 15: 1556-61.
- 10) Hayashi M, et al. Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 575-83.
- 11) Kanoh S, et al. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 590-615.
- 12) Komiya K, et al. Long-term, low-dose erythromycin monotherapy for *Mycobacterium avium* complex lung disease: A propensity score analysis. Int J An-

- timicrob Agents 2014; 44: 131-5.
- 13) Yamakawa H, et al. Clinical investigation of nontuberculous mycobacterial lung disease in Japanese patients with rheumatoid arthritis receiving biologic therapy. J Rheumatol 2013; 40: 1994-2000.
- 14) Mori S, et al. Is continuation of anti-tumor necrosis factor- α therapy a safe option for patients who have developed pulmonary mycobacterial infection? Clin Rheumatol 2012; 31: 203-10.

Abstract

Four cases of rheumatoid arthritis with pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection treated with biological agents

Rie Kurashige, Yumi Sakakibara, Haruhiko Furusawa, Toshihide Fujie,
Yasunari Miyazaki and Naohiko Inase

Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University

We report four cases of rheumatoid arthritis (RA) with a pulmonary *Mycobacterium avium* complex (pMAC) infection that were treated with biological agents, which were needed for the treatment of RA. In two of the four cases we had withdrawn the biological agents when the patients developed pMAC; however, subsequently we resumed treatment with biological agents after confirming that the pMAC was sufficiently stable. In the other two cases we administered biological agents after the diagnosis of pMAC. One of the four cases received standard anti-pMAC therapy. Because none of the cases experienced an exacerbation in pMAC during its clinical course, this case series suggests that biological agents may be a potential treatment option in cases of RA with pMAC in which few factors indicating a poor prognosis for the pMAC are observed.