

## ●症 例

## バリシチニブ使用中に発症した肺クリプトコッカス症の1例

金子 佳右<sup>a,b</sup> 金澤 潤<sup>b</sup> 斎藤 武文<sup>b</sup>  
南 優子<sup>c</sup> 鈴木慎太郎<sup>a</sup> 相良 博典<sup>a</sup>

要旨：症例は69歳男性。関節リウマチのため近医よりバリシチニブ (baricitinib) とサラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine) で治療を受けていた。胸痛を自覚し、近医で胸部異常陰影を指摘され、精査加療目的で当院に入院した。胸部CTでは左下葉優位に結節影がみられ、気管支鏡検査にて *Cryptococcus neoformans* を検出した。肺クリプトコッカス症と診断し、フルコナゾール (fluconazole: FCZ) 投与を開始して症状・画像ともに改善した。JAK阻害薬は最近になり使用頻度が増している免疫抑制薬であるが、同感染症の報告は少なく、貴重な症例と考え報告する。

キーワード：肺クリプトコッカス症、バリシチニブ、Janus kinase (JAK) 阻害薬、生物学的製剤、フルコナゾール

Pulmonary cryptococcosis, Baricitinib, Janus kinase inhibitor, Biological drug, Fluconazole (FCZ)

## 緒 言

肺クリプトコッカス症は経気道感染により肺に初感染巣が形成され、基礎疾患を持たない健常者でも発症する一方で、後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) 患者や免疫抑制薬使用中の患者にも発症する。

膠原病治療においては生物学的製剤がステロイドに代わるキードラッグとして臨床現場で普及し、なかでも近年はJanus kinase (JAK) 阻害薬の有効性が十分に示されるようになり、その使用頻度が増してきている。バリシチニブ (baricitinib) は2017年に上市されたJAK阻害薬の一種である。今回我々は、関節リウマチに対して同剤を使用中に発症した肺クリプトコッカス症の1例を経験した。若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：69歳、男性。

主訴：左胸痛。

既往歴：喘息、関節リウマチ、高血圧。

嗜好歴：喫煙歴はなし、飲酒はウイスキー 350mL/日。

家族歴：特記すべきことはない。

職業歴：植木店に勤務。

居住環境：木造築35年、風通しや日当りは良好で、カビは目立たない。加湿器の使用はない。自宅の庭で野生の鳥に餌やりをしており、鳩を含めて多数の鳥と接触している。鳥小屋はない。

その他：海外渡航歴はない。ペット飼育はない。

現病歴：関節リウマチで近医通院中であった。関節リウマチに対してバリシチニブ4mg/日とサラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine) 3,000mg/日が投与されていた。20XX年3月より労作や深呼吸とは関係ない胸痛を1ヶ月ほど前から自覚し、症状が軽快しなかったため近医を受診した。胸部単純X線写真で異常陰影を認め、胸部単純CTでも左下葉優位に多発結節影を指摘されたため、同年4月に精査加療目的で当院に入院した。

入院時現症：身長154.3cm、体重70kg、体温35.1℃、血圧154/77mmHg、脈拍73回/分・整、呼吸数16回/分、SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)、意識清明、眼瞼結膜蒼白なし、眼球結膜黄染なし、表在リンパ節腫脹は触知しない、胸部聴診上異常なし、心雑音は聴取しない、腹部は平坦・軟

連絡先：金子 佳右

〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8

<sup>a</sup> 昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科学部門

<sup>b</sup> 国立病院機構茨城東病院胸部疾患・療育医療センター内科診療部呼吸器内科

<sup>c</sup> 同 病理診断科

(E-mail: z.z-5-10@med.showa-u.ac.jp)

(Received 7 Oct 2022/ Accepted 11 Jan 2023)

Table 1 Laboratory data on admission

Blood tests		BS	103 mg/dL
WBC	4,900 / $\mu$ L	HbA1c	5.4 %
Neut	72.4 %	PT-INR	1.00
Lym	17.8 %	APTT	31.8 sec
Mono	8.9 %	D-dimer	0.5 $\mu$ g/mL
Eosino	0.9 %	CEA	1.9 ng/mL
RBC	$400 \times 10^4$ / $\mu$ L	CYFRA	1.3 ng/mL
Hb	12.9 g/dL	ProGRP	94 pg/mL
Ht	38.2 %	p-ANCA	(-)
Plt	$37.8 \times 10^4$ / $\mu$ L	c-ANCA	(-)
TP	7.3 g/dL	$\beta$ -D-glucan	2.7 pg/mL
Alb	4.3 g/dL	<i>Aspergillus</i> antigen	(-)
T-bil	0.5 mg/dL	<i>Cryptococcus</i> antigen	(+)
AST	25 U/L	MAC antibody	(-)
ALT	29 U/L	T-SPOT <sup>®</sup> .TB	(-)
LDH	252 U/L	Cerebrospinal fluid tests	
BUN	19.7 mg/dL	Appearance	clear
Cr	0.94 mg/dL	Cell	3 / $\mu$ L
CK	339 U/L	Neut	100 %
Na	142 mmol/L	TP	40 mg/dL
K	3.9 mmol/L	BS	68 mg/dL
Cl	105 mmol/L	<i>Cryptococcus</i> antigen	(-)
CRP	0.39 mg/dL		

MAC: *Mycobacterium avium* complex.

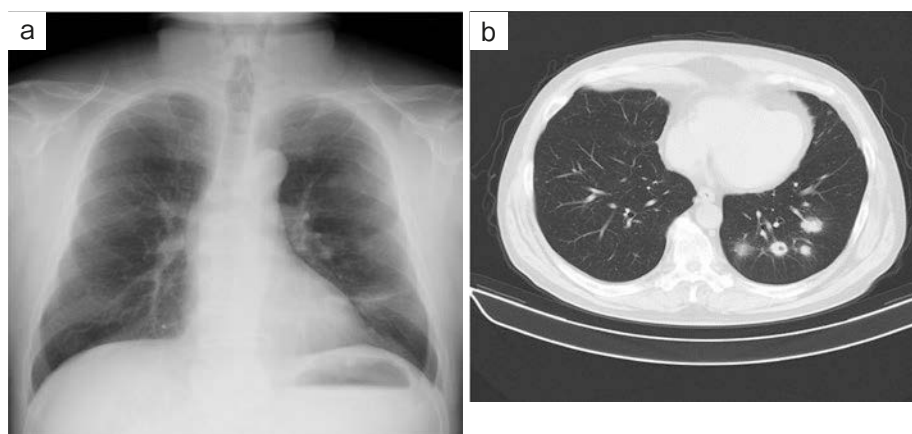


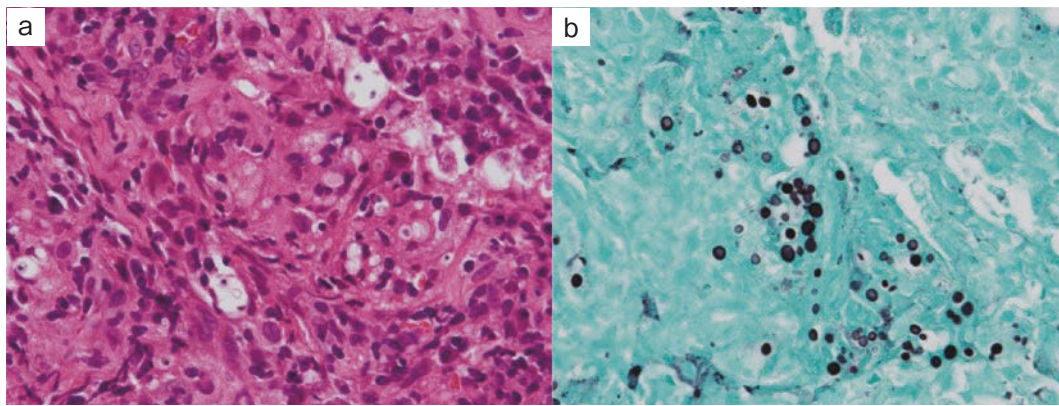
Fig. 1 Imaging findings. (a) Chest X-ray on admission showed a nodular shadow in the left middle and lower lung fields. (b) Chest computed tomography scan showed scattered nodular shadows in the left lower lobe, some of which were cavitary.

で圧痛部位なし，両下腿浮腫はなし，関節腫脹や皮疹は認めない。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数は正常値で，分画では好中球が72.4%，CRPは0.39mg/dLであった。LDHは252U/Lで軽度上昇していた。感染症検査ではクリプトコッカス・ネオフォルマンズ抗原が陽性を示した。 $\beta$ -D-グルカン，アスペルギルス抗原，MAC抗体，結核菌特異的IFN- $\gamma$ ，抗好中球細胞質抗体はいずれも陰性で，腫瘍マーカーではProGRPが94pg/mLと軽度上昇を示した。

胸部画像所見：入院時胸部単純X線写真 (Fig. 1a) では左中～下肺野に浸潤影を認めた。胸部CT (Fig. 1b) では左下葉優位に結節影が散在しており，一部は空洞影を呈していた。

入院後経過：入院時には胸痛の訴えは乏しく，全身状態は安定していた。気管支鏡検査では可視範囲の粘膜に異常所見はなく，左B<sup>8</sup>からガイドシース併用気管支腔内超音波断層法 (endobronchial ultrasonography with a guide-sheath：EBUS-GS) を施行し，同部位で擦過・洗



**Fig. 2** Pathological findings. (a) Hematoxylin-eosin staining revealed a granuloma with multinucleated giant cells. Numerous rounded, loose bodies were observed within the multinucleated giant cells. (b) Numerous leukocytes were observed scattered within the multinucleated giant cells that stained black on Grocott staining.

浄も行った。病理所見では hematoxylin-eosin (HE) 染色で多核巨細胞を伴う肉芽腫がみられ、多核巨細胞内には丸く抜ける菌体が多数確認された (Fig. 2a)。同菌体は Grocott 染色で黒色に染色された (Fig. 2b)。また、経気管支肺生検組織および気管支洗浄液から *Cryptococcus neoformans* が検出された。以上から、免疫抑制薬の使用下に発症した肺クリプトコッカス症と診断した。腰椎穿刺を行ったが、髄液所見は正常であった。治療はフルコナゾール (fluconazole : FCZ) 200mg/日で開始し、採血データで肝機能などに問題がないことを確認して、最終的には 400mg/日まで増量した。経時的に結節影は消退傾向であり、胸痛の再燃もなく治療開始から 18ヶ月以上良好な経過を示している。フルコナゾールは計 12ヶ月内服して終了しており、この間、バリシチニブとサラゾスルファピリジンの内服は継続しており、関節リウマチのコントロールも良好であった。

## 考 察

今回我々はバリシチニブ使用中に発症した肺クリプトコッカス症を経験した。バリシチニブの適正使用ガイドによると、2017~2018年の市販直後調査で日本人の関節リウマチ患者 514人が対象となり、そのなかで肺クリプトコッカス症を発症したのは 1人 (0.2%) であったことから、本症例の希少性が示唆される。その他の呼吸器感染症の有害事象としては、ニューモシスチス肺炎が 3人 (0.6%)、細菌性肺炎、レジオネラ肺炎、サイトメガロウイルス肺炎がそれぞれ 1人 (0.2%) であった。JAK 阻害薬は 2013年にトファシチニブ (tofacitinib) が初めて承認されて以降、その他の同系統薬も現在までに 7種類承認されており、関節リウマチのほか、潰瘍性大腸炎、骨髄増殖性疾患などにも用いられている。また、近年では周知のとおり、中等症 II 以上の新型コロナウイルス感染

症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) に対してバリシチニブの適応が追加されており、今後も使用例が増えてくることが予想される。

クリプトコッカスは鳩の糞や土壌中に存在する酵母様真菌であり、人に病原性を示す *Cryptococcus* 属は *C. neoformans* および *C. gattii* に大別される。日本では前者が 9割以上を占めており、後者は主に熱帯・亜熱帯地域で報告されている<sup>1)</sup>。

クリプトコッカスの画像所見の典型像は 1~3cm 程度の単発もしくは多発結節影であり、約 40% で空洞影を呈すと言われている<sup>2)</sup>。また、多発結節影の場合は同一肺葉内の胸膜近傍にみられることが多い<sup>3)</sup> とされており、いずれも本症例の画像所見と合致していた。画像パターンには TNF- $\alpha$  阻害薬使用中に発症した器質化肺炎像を呈したケース<sup>4)</sup> のほか、TNF- $\alpha$  阻害薬の影響で肉芽腫を形成する機序である細胞性免疫の低下により、典型的な結節影ではなく浸潤影を示すケースが報告されている<sup>5)</sup>。また、クリプトコッカスの生体内からの排除機構には T 細胞が関与しており<sup>6)</sup>、TNF- $\alpha$  阻害薬のような T 細胞の免疫作用を抑制する素因はクリプトコッカス症のリスク因子になると言える。一方で JAK 阻害薬は I 型および II 型サイトカイン受容体を阻害し、シグナル伝達を抑制して抗炎症作用を示す。特に JAK1, 2 は IFN family (IFN- $\alpha/\beta, \gamma$ ) などのサイトカインのシグナルと関連があり<sup>7)</sup>、バリシチニブは JAK1, 2 を選択的に阻害するため、IFN 阻害作用を生じ、T 細胞性免疫を抑制する効果も示すことから、バリシチニブも肺クリプトコッカス症のリスクになると考えられている。また、先に述べたように、肉芽腫の形成が阻害されると胸部 CT 所見上、典型的な結節影ではなく、浸潤影を呈することにも留意する。つまり、ステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤などの T 細胞性免疫を抑制する薬剤の使用下では、クリプトコッカス症



の典型的な陰影を呈することもあるが、浸潤影などの非典型的な陰影もきたしうるため、鑑別疾患としてクリプトコッカス症を想起する必要がある。

肺クリプトコッカス症の重症度分類は確立されていないが、髄膜炎の評価は重要である。健常者でもクリプトコッカス髄膜炎を発症する可能性を有する<sup>8)</sup>が、同病態の発症は予後不良な経過をたどる<sup>9)</sup>ため、明らかな中枢神経症状がなくてもクリプトコッカス抗原陽性例では積極的に髄液穿刺を行うことが推奨されている<sup>10)</sup>。髄膜炎や播種性クリプトコッカス症をきたしていない症例ではフルコナゾールが第一選択<sup>11)</sup>であり、治療期間は基礎疾患がなければ3ヶ月、基礎疾患や免疫抑制下では6~12ヶ月<sup>11)</sup>である。本症例では髄液所見は正常であったが、免疫抑制作用を有する薬剤の使用であり、画像所見や状態をみながら約1年間フルコナゾールで治療した。肺クリプトコッカス症の治療中にJAK阻害薬の使用を継続するか中止するかに関しては、具体的なコンセンサスは得られていない。同じJAK1,2阻害薬であるルキソリチニブ(ruxolitinib)を使用中にクリプトコッカス症を発症した症例報告が散見される。そのなかにはJAK阻害薬使用がクリプトコッカス症治療の妨げになる可能性があるため、重症例の場合はJAK阻害薬を中止することが望ましい、と報告しているものがある<sup>12)</sup>。一方で、疾患は異なるが、TNF- $\alpha$ 阻害薬使用中に発症した肺結核の治療時に、同薬剤を継続した方が画像改善や菌陰性化に優れているという報告がある<sup>13)</sup>。生物学的製剤を中止した方が結核治療中に症状がむしろ悪化する現象については、免疫再構築症候群と機序は同じで、結核菌に対する免疫反応の増加が関与しているとされている<sup>13)</sup>。つまり、TNF- $\alpha$ 阻害薬と同様に、T細胞性免疫を抑制するJAK阻害薬でも、中止するより継続した方が奏効する可能性があるかと推察する。本症例に関しては全身状態が比較的良好であり、バリシチニブの投与は継続しながら、クリプトコッカス症に対する治療薬としてフルコナゾールを12ヶ月間併用したが、クリプトコッカス症、関節リウマチのいずれも経過中の増悪は認めず、有害事象も認められなかった。どのような症例においてJAK阻害薬を中止すべきか、休薬期間はどのくらいが適切か、代替する関節リウマチ治療薬としては何が相応しいか、などの諸問題については、今後の症例集積による検討が必要と考える。

以上、JAK阻害薬使用中に発症した肺クリプトコッカス症の1例を報告した。今後、JAK阻害薬の使用頻度が増えることが予想され、同薬剤を使用中に胸部異常陰影を呈したときは非典型像であったとしてもクリプトコッカス症を鑑別に挙げる必要がある。

謝辞：本報告の作成に協力してくださった国立病院機構茨城東病院 佐藤陽子先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

## 引用文献

- 1) Springer DJ, et al. Projecting global occurrence of *Cryptococcus gattii*. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 14-20.
- 2) Fox DL, et al. Pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients: CT findings in 12 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 622-6.
- 3) Lindell RM, et al. Pulmonary cryptococcosis: CT findings in immunocompetent patients. *Radiology* 2005; 236: 326-31.
- 4) Iwata T, et al. Adalimumab-associated pulmonary cryptococcosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17: 390-3.
- 5) Khoury MB, et al. Thoracic cryptococcosis: immunologic competence and radiologic appearance. *ARJ Am J Roentgenol* 1984; 142: 893-6.
- 6) Huffnagle GB, et al. Afferent phase production of TNF-alpha is required for the development of protective T cell immunity to *Cryptococcus neoformans*. *J Immunol* 1996; 157: 4529-36.
- 7) O'Shea JJ, et al. Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 173-82.
- 8) 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 2014. 2014; 18-9.
- 9) Cox GM, et al. *Cryptococcus neoformans*: treatment of meningoencephalitis and disseminated infection in patients without HIV. UPToDate®. <https://www.uptodate.com/contents/cryptococcus-neoformans-treatment-of-meningoencephalitis-and-disseminated-infection-in-patients-without-hiv> (accessed on January 30, 2023)
- 10) Singh N, et al. Pulmonary cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of serum cryptococcal antigen. *Clin Infect Dis* 2008; 46: e12-8.
- 11) Perfect JR, 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.
- 12) Hirano A, et al. Pulmonary cryptococcosis in a ruxolitinib-treated patient with primary myelofibrosis. *Respir Med Case Rep* 2017; 22: 87-90.
- 13) 松本智成. 生物学的製剤による結核発症時の結核治療とparadoxical response. *結核* 2015; 90: 707-13.

## Abstract

## A case of pulmonary cryptococcosis during the use of baricitinib

Keisuke Kaneko<sup>a,b</sup>, Jun Kanazawa<sup>b</sup>, Takefumi Saito<sup>b</sup>,  
Yuko Minami<sup>c</sup>, Shintaro Suzuki<sup>a</sup> and Hironori Sagara<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Division of Allergology and Respiratory Medicine, Department of  
Internal Medicine, Showa University School of Medicine

<sup>b</sup>Internal Medicine Clinical Department Respiratory Medicine,  
National Hospital Organization Ibarakihigashi National Hospital,  
The Center of Chest Diseases and Severe Motor & Intellectual Disabilities

<sup>c</sup>Department of Pathological Diagnosis, National Hospital  
Organization Ibarakihigashi National Hospital, The Center of  
Chest Diseases and Severe Motor & Intellectual Disabilities

A 69-year-old man who received baricitinib and salazosulfapyridine for treatment of rheumatoid arthritis developed left-sided chest pain and was admitted to our hospital for further evaluation and treatment. Chest radiography revealed an infiltrative shadow in the left lower lung and chest computed tomography revealed scattered nodular shadows predominantly in the left lower lobe. Serum cryptococcal antigen test results were positive. Evaluation of bronchoscopy specimens showed *Cryptococcus neoformans* and the patient was diagnosed with pulmonary cryptococcosis. We administered fluconazole, which led to both symptomatic and radiographic improvement. Janus kinase (JAK) inhibitors have increasingly been used as immunosuppressants in recent years; however, few studies have reported cryptococcosis associated with their use. We report a rare case of JAK inhibitor-induced cryptococcosis.