

●症 例

血球減少の改善に伴い顕在化したメトトレキサート肺炎の1例

芳賀三四郎^a 田中 徹^a 柏田 建^a
齋藤 好信^a 寺崎 泰弘^b 清家 正博^a

要旨：症例は76歳女性，関節リウマチに対してメトトレキサート（methotrexate：MTX）で加療中に，発熱，低血圧や汎血球減少を認め，当院に救急搬送された．MTXによる汎血球減少および発熱性好中球減少症の診断のもと，抗菌薬治療に加えて，MTX休薬および抗葉酸代謝拮抗剤を開始した．その後汎血球減少が改善した時点で，両側肺野びまん性すりガラス陰影の著しい増悪を認め，経気管支肺生検の病理所見等からMTX肺炎と診断された．血球減少の急速な改善に伴いMTX肺炎が顕在化した臨床経過において，免疫再構築症候群の病態が示唆された．

キーワード：メトトレキサート肺炎，汎血球減少，免疫再構築症候群

Methotrexate (MTX) pneumonia, Pancytopenia,
Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)

緒 言

近年，ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染のない例において，膠原病や自己免疫疾患に対するステロイドや免疫抑制薬の減量や中止に伴い免疫能が回復することで感染症の顕在化や新たな自己免疫性疾患が発症する例が報告されており，HIV感染者における免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome：IRIS）と同様の病態と考えられている¹⁾²⁾．今回我々は入院時に軽微であった肺病変が，汎血球減少の改善とともに顕在化し，その機序としてIRISの関与が示唆されたメトトレキサート（methotrexate：MTX）肺炎の症例を報告する．

症 例

患者：76歳，女性．

主訴：全身倦怠感，発熱．

既往歴：骨粗鬆症，逆流性食道炎，脂質異常症．

喫煙歴：なし．

アレルギー歴：なし．

常用薬：MTX（6mg/週），葉酸（folic acid），メトホルミン（metformin），ロキソプロフェン（loxoprofen），フロセミド（furosemide），スピロノラクトン（spironolactone），アトルバスタチン（atorvastatin），オメプラゾール（omeprazole）．

現病歴：関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）に対して約1年前よりMTX（6mg/週）により加療中であった．入院約1ヶ月前に抜歯を行ってから摂食困難となり，徐々に全身倦怠感も認めるようになり，近医を受診した．発熱，低血圧に加え，血液検査にて汎血球減少や腎機能障害を認め，当院に救急搬送となった．

入院時現症：身長174.5cm，体重66.6kg，意識清明，体温39.0℃，脈拍101回/分・整，血圧84/55mmHg，SpO₂94%（room air）．口腔内乾燥あり．表在リンパ節触知せず．胸部聴診上，両側肺野にfine cracklesを聴取する．心音整，心尖部でⅢ/Ⅳの収縮期雑音を聴取．腹部平坦・軟，圧痛なし，肝・脾触知せず．四肢浮腫なし．

入院時検査所見：白血球数800/μL（好中球数500/μL，リンパ球数204/μL），ヘモグロビン値5.7g/dL，血小板数4.5×10⁴/μLと汎血球減少を呈していた．BUN41.9mg/dLとBUNの上昇，またCr2.04mg/dLと腎機能障害を認めた．CRP7.25mg/dLと高値であった．KL-6は未測定，β-D-グルカンは24.2pg/dLと軽度上昇，NT-proBNP124.0pg/mLと正常範囲であった．喀痰検査では一般細菌は常在菌のみ検出され，抗酸菌塗抹・培養や結核菌PCRはいずれも陰性であった．

入院時画像所見：入院時の胸部単純X線写真（Fig. 1-

連絡先：芳賀 三四郎

〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5

^a 日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

^b 日本医科大学付属病院病理部

(E-mail: s-haga@nms.ac.jp)

(Received 4 Apr 2023/Accepted 26 Jun 2023)

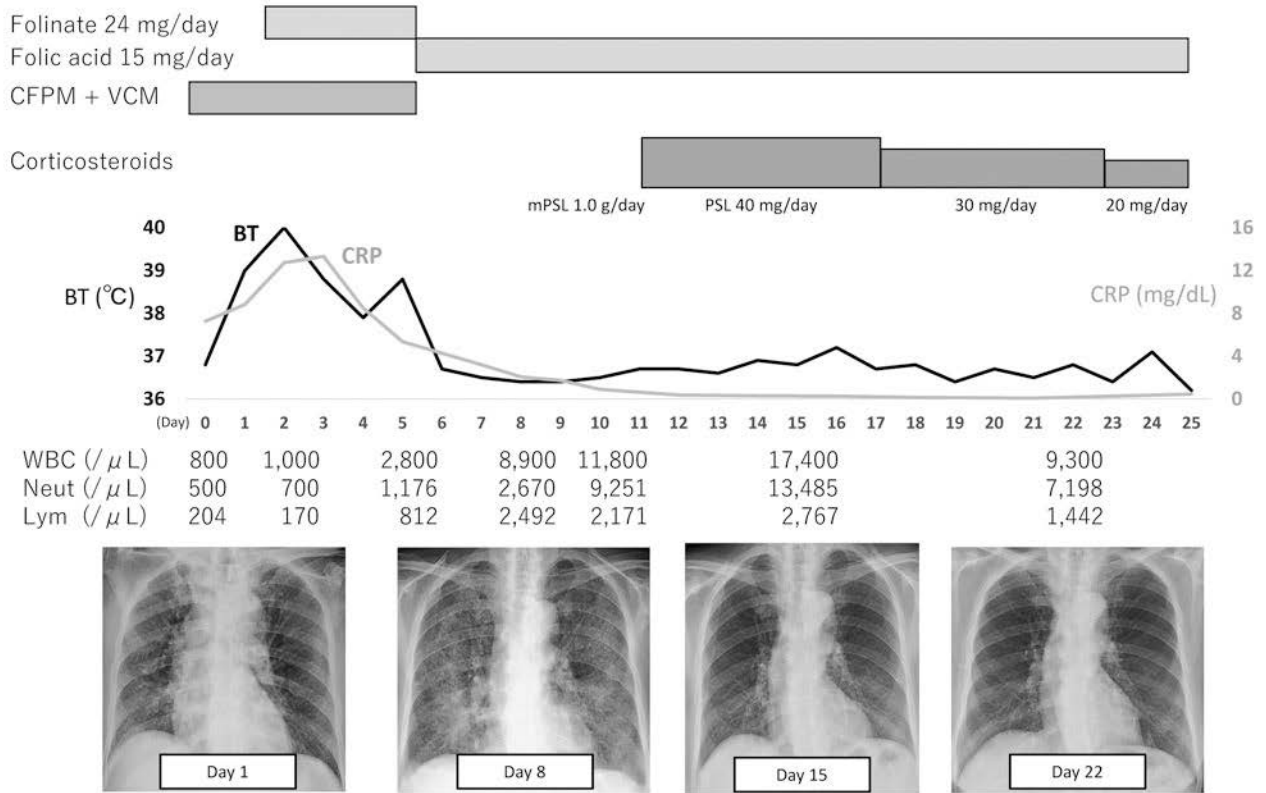


Fig. 1 The clinical course after admission (from the time of admission to the 25th day of admission). Improvement in the clinical condition and chest X-ray findings was achieved. CFPM: cefepime, VCM: vancomycin, BT: body temperature, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, WBC: white blood cell, Neut: neutrophil, Lym: lymphocyte.

day 1) では明らかな肺炎像は認められなかった。入院時胸部CT (Fig. 2A) では両側肺野にごくわずかなすりガラス陰影を認め、新規に両側胸水の出現がみられた。

入院後経過：入院時、汎血球減少を伴う発熱を呈しており、感染源不明の発熱性好中球減少症の診断のもと、セフェピム (cefepime : CFPM)、バンコマイシン (vancomycin : VCM) およびガンマグロブリン (gamma globulin) 製剤を開始した。汎血球減少症に関しては骨髓穿刺で血液疾患の関与は否定され、MTXによる骨髓障害の診断のもと、MTX休薬のうえ、第1病日より抗葉酸代謝拮抗剤の投与 [ロイコボリン® (leucovorin®) レスキューとして、ホリナート (folinate) 24mg/日] を開始した。解熱が得られ、汎血球減少や炎症反応は改善したが、その後一過性の発熱とともに、第8病日にはSpO₂が92% (room air) と軽度低下、胸部単純X線写真で両肺野の陰影増強を認めたため (Fig. 1-day 8)、CTを撮影したところ両側肺野びまん性にすりガラス陰影の急激な悪化が認められた (Fig. 2B)。血液生化学検査ではKL-6 710U/mLと高値で、β-D-グルカン 50.4pg/mLと上昇を認めた。CD4陽性T細胞数は708/ μL 、CMV抗原検査は陰性であった。身体所見や心エコー検査では心不全の所見

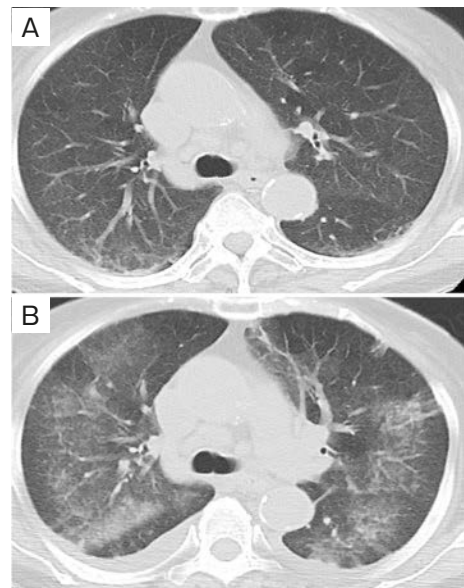


Fig. 2 Chest computed tomography (CT) findings. (A) Chest CT on admission showed very slight ground-glass opacification in both lung fields. (B) Chest CT on exacerbation showed that the diffuse ground-glass opacification had exacerbated in both lung fields.

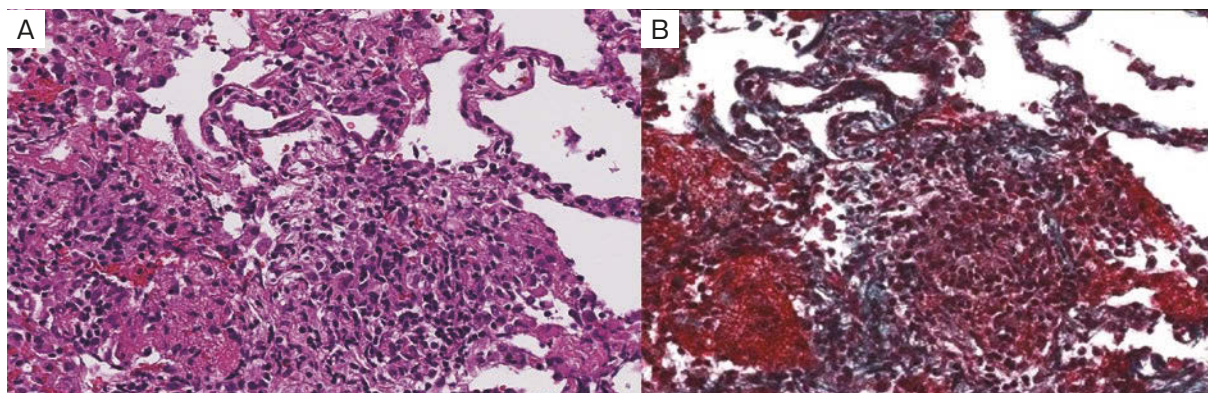


Fig. 3 Transbronchial lung biopsy findings. (A) Hematoxylin-eosin (HE) staining, (B) Elastica Masson-Goldner (EMG) staining. Epithelioid granulomas with multinucleated giant cells were observed. Alveolitis was observed in the alveolar septum, and fibrin deposition was observed in the alveolar space.

は認めなかった。気管支鏡検査を施行し、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) では細胞数は $1.8 \times 10^5/\text{mL}$ 、リンパ球分画 92% とリンパ球優位の細胞数増加を認め、培養検査や *Pneumocystis jirovecii* PCR は陰性であった。経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) では類上皮細胞を伴う肉芽腫、および肺胞隔壁に胞隔炎やフィブリンの析出を認め (Fig. 3)、MTX 肺炎の診断となった。ステロイド治療に伴い肺陰影は速やかに改善し、漸減中止後も再燃なく経過している (Fig. 1)。

考 察

我々は入院時に非常に軽微であった肺陰影が、血球減少の改善とともに増悪および顕在化した MTX 肺炎を経験した。本症例は当初発熱性好中球減少症の病態で入院となった。汎血球減少は MTX による骨髄障害と診断され、抜歯後の摂食障害および利尿剤継続に伴う脱水により MTX の血中濃度が上昇したことが契機と考えられた。抗菌薬治療に加え MTX 休薬および抗薬酸代謝拮抗剤投与により解熱が得られ、炎症反応も速やかに改善したが、血球減少が改善した時点で両側肺野びまん性すりガラス陰影の増悪を認め、気管支鏡検査により MTX 肺炎と診断されるといった特徴的な経過をたどった。

RA 患者における MTX 肺炎の発症頻度は 0.3~7.5% とされ、投与開始後 6 ヶ月以内に約半数が発症する一方、数年経ってからの発症も認められ³⁾、他の薬剤性肺障害とは異なると考えられる。発症機序は明らかとなっていないが、①薬剤に対する過敏反応、②薬剤による肺への直接的な障害、③免疫抑制に伴う潜在感染していたウイルスの再活性化が挙げられている⁴⁾⁵⁾。MTX 肺炎の病理所見として、肉芽腫を伴う間質へのリンパ球浸潤が主体であるとされ、TBLB での類上皮細胞肉芽腫の存在は RA による間質性肺炎との鑑別に有用とされている⁶⁾。本症例

では類上皮細胞肉芽腫を伴うリンパ球浸潤主体の胞隔炎を認め、*P. jirovecii* PCR も陰性であり、画像所見と併せて MTX 肺炎と診断した。MTX 肺炎発症のリスク因子として、高齢、既存の肺病変、他の疾患修飾性抗リウマチ薬の使用、低アルブミン血症、糖尿病⁷⁾に加えて、本症例でみられた腎障害による MTX の排泄低下が挙げられる⁸⁾⁹⁾。

本症例は MTX による血球減少が改善した時点で MTX 肺炎が顕在化したことから、発症機序として IRIS の病態が示唆された。本来、HIV 感染者に対する抗レトロウイルス治療中に、回復した免疫反応により、感染症や自己免疫性疾患などが発症ないし顕在化する例があり、これを IRIS と呼称していた¹⁰⁾。しかし HIV 非感染者においても、近年 IRIS と同様の病態を生じることが報告されている¹⁾²⁾。Sueki らは、①免疫抑制を呈する状態 (免疫抑制療法中の膠原病/自己免疫性疾患、悪性腫瘍、妊婦など) を有する例において、②免疫を再活性化させるトリガー (ステロイド/免疫抑制剤/生物学的製剤の急激な減量や中止、血球減少からの改善、免疫チェックポイント阻害薬による治療、出産など) を契機に、③臨床症状 (感染症の顕在化や増悪、自己免疫性疾患の発症) が出現する多くの病態を、HIV 非感染者における IRIS (non-HIV IRIS) と定義した²⁾。本症例においても RA に対して加療を行っており、入院後血球減少の改善を契機に MTX 肺炎を発症したことから non-HIV IRIS の病態と合致していると判断した。IRIS の病態形成に際して CD4 陽性 T 細胞による免疫の活性化が重要な役割を果たすことが知られており¹¹⁾、本症例では入院時リンパ球数が $204/\mu\text{L}$ と高度リンパ球減少の状態から、陰影悪化時のリンパ球数は $2,492/\mu\text{L}$ まで上昇していたことも IRIS の病態を裏付けるものであった。

本症例では肺陰影の悪化時、KL-6 のみでなく β -D-グル

カン値も上昇したことから *Pneumocystis pneumonia* (PCP) も鑑別に挙げられた。実際に本症例と同様に MTX による骨髄障害をきたしたのち、MTX 休薬と葉酸投与により血球減少から改善した時点で肺障害を生じ、最終的に PCP の診断に至った症例報告があり、発症機序として non-HIV IRIS の病態と判断されている¹²⁾。また HIV の症例であるが、granulomatous *P. jirovecii* pneumonia が免疫再構築に関連したとする報告もあり¹³⁾、PCP でも MTX 肺炎同様、肉芽腫性炎症の病理像を IRIS としてとりうるということが知られている。本症例では BAL 検体での *P. jirovecii* の PCR は陰性であった。IRIS の PCP では菌体を証明できないこともあることが知られている¹⁴⁾が、治療経過や気管支鏡での病理所見からも PCP ではなく MTX 肺炎と診断した。当院で測定に用いた MK 法では、PCP の診断においてカットオフ値を 20 pg/mL とした場合、感度 75.0%、特異度 91.6% とされる¹⁵⁾。一方で、透析でのセルロース膜使用、アルブミン製剤やグロブリン製剤、サルファ剤、多発性骨髄腫、溶血などで偽陽性を示すことがあるとされる¹⁶⁾。本症例では急性期にグロブリン製剤を使用しており、また PCP に対する治療を全く行わなかったにもかかわらず β -D-グルカン値は自然に低下したことから、肺陰影悪化時の β -D-グルカン値の上昇については偽陽性と判断した。

MTX 肺炎発症の機序として IRIS の関与が疑われた症例報告はなく、今後も同様の症例を蓄積していく必要があると考えられた。

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) Fujita J. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the lung in non-human immunodeficiency virus patients. *Respir Investig* 2020; 58: 36-44.
- 2) Sueki H, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunosuppressed patients. *J Dermatol* 2018; 45: 3-9.
- 3) Barrera P, et al. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 434-9.
- 4) Cooper JA Jr, et al. Drug-induced pulmonary disease. Part 1: cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 321-40.
- 5) Lynch JP 3rd, et al. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 395-420.
- 6) Imokawa S, et al. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000; 15: 373-81.
- 7) Alarcón GS, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. *Ann Intern Med* 1997; 127: 356-64.
- 8) Bedrossian CWM. Iatrogenic and toxic injury. In: Dail DH, et al, ed. *Pulmonary Pathology*. New York: Springer New York, 1988; 511-34.
- 9) Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 218-23.
- 10) Achenbach CJ, et al. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 424-33.
- 11) Gopal R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary pathogens. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160042.
- 12) Arakawa N, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome-like condition associated with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia during folinic acid treatment in a rheumatoid arthritis patient. *Intern Med* 2021; 60: 3143-7.
- 13) Sabur N, et al. Granulomatous *Pneumocystis jirovecii* pneumonia associated with immune reconstituted HIV. *Can Respir J* 2011; 18: e86-8.
- 14) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) エイズ対策実用化研究事業「ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」班。免疫再構築症候群 診療のポイント Ver.5. 2021; 41.
- 15) Yoshida K, et al. Clinical viability of Fungitell, a new (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan measurement kit, for diagnosis of invasive fungal infection, and comparison with other kits available in Japan. *J Infect Chemother* 2011; 17: 473-7.
- 16) 吉田耕一郎, 他. 血漿中 (1 \rightarrow 3)- β -D-グルカン測定法における非特異反応出現に関する検討. *感染症誌* 2005; 79: 329-40.

Abstract

A case of methotrexate pneumonia following the improvement of cytopenia

Sanshiro Haga^a, Toru Tanaka^a, Takeru Kashiwada^a, Yoshinobu Saito^a,

Yasuhiro Terasaki^b and Masahiro Seike^a

^aDepartment of Pulmonary Medicine and Oncology,
Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

^bDepartment of Pathology, Nippon Medical School Hospital

A 76-year-old woman treated with methotrexate (MTX) for rheumatoid arthritis was urgently transported to our hospital due to hypotension and pancytopenia. MTX-induced pancytopenia was suspected, and MTX withdrawal and folic acid were started. Although the pancytopenia improved, diffuse ground-glass opacification had exacerbated in both lung fields on chest computed tomography. The pathological findings of a transbronchial lung biopsy showed alveolitis with lymphocytic infiltration and granulomas, and polymerase chain reaction (PCR) for *Pneumocystis jirovecii* from bronchoalveolar lavage fluid was negative, leading to a diagnosis of MTX pneumonia. Her pulmonary opacification improved markedly with steroid treatment. The clinical course, which became apparent with the improvement of pancytopenia, suggested the involvement of immune reconstitution inflammatory syndrome as the mechanism of MTX pneumonia in this case.