

関節リウマチに対するインフリキシマブ投与中に発症した粟粒結核の1例

谷口 浩和 泉 三郎

要旨：症例は70歳の女性で、関節リウマチに対し、近医にてメソトレキセートとインフリキシマブにて治療されていたが、インフリキシマブ投与7カ月後に発熱と胸部X線写真上に両側肺野にびまん性小粒状影が認められた。メソトレキセートによる肺臓炎と診断され大量のステロイドが投与されたが、胸部X線写真上は増悪し、喀痰の結核菌群核酸増幅同定検査（r-RNA/TMA法）が陽性と判明したことから粟粒結核と診断され当科に紹介された。イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、ピラジナミドを投与開始した結果、症状は改善した。インフリキシマブ投与中は結核症の発症を念頭においた経過観察が重要と考えられた。

キーワード：インフリキシマブ、結核、粟粒結核、関節リウマチ

はじめに

関節リウマチの原因は、未だ明らかではないが、関節破壊に至る病態は詳細に検討されており、近年、その作用を抑制する治療法が次々と導入されている¹⁾。その1つに、関節リウマチ患者関節滑膜で大量に産生されている腫瘍壊死因子 α （TNF- α ）による炎症細胞浸潤、滑膜増殖、破骨細胞活性化などを介した関節炎や骨・軟骨破壊があると考えられており、TNF- α に特異的に結合するモノクローナル抗体であるインフリキシマブ（レミケード[®]）が²⁾、抗リウマチ薬として世界で発売された。この薬剤は、関節リウマチにおいて高い有効性を示し、その利用が広まりつつあるが、一方で副作用の頻度も少なくはなく、中でも感染症が問題で、その代表が結核である²⁾。

今回われわれは、インフリキシマブ投与中に粟粒結核を発症した1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：70歳、女性。

主 訴：発熱。

既往歴：59歳時に関節リウマチ。64歳時に心筋梗塞、

慢性C型肝炎。67歳時に右膝滑膜切除術。68歳時に左肘滑膜切除術。

職業歴：競輪場にて接客業。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴なし。飲酒歴なし。

現病歴：1993年に関節リウマチと診断され、以後近医に通院していた。1993年から関節リウマチの治療としてメソトレキセートが投与されていたが、2003年12月中旬よりインフリキシマブが追加投与された。2004年7月中旬に発熱が生じたため同院に入院し、胸部X線写真とCT上、両側全肺野にびまん性に小粒状影が認められた。メソトレキセートによる薬剤性肺炎と診断され、7月下旬からステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1gを3日間）を施行され、その後プレドニゾロン40mg/日を投与された。しかし、その後も陰影は増悪傾向を示し、7月下旬に提出された喀痰の結核菌群核酸増幅同定検査（r-RNA/TMA法、ダイレクトTB）が陽性を示したことから、粟粒結核の可能性が考えられて、8月上旬よりイソニアジド300mg/日、リファンピシン450mg/日、エタンブトール750mg/日、ピラジナミド1.2g/日の投与を開始され、その後治療目的に当院に紹介され転院となった。

入院時身体所見：身長148.0 cm，体重44.0 kg，血圧120/70 mmHg，脈拍88/分・整，体温38.2℃，結膜は異常を認めず，表在リンパ節は触知せず，心音は純で心雑音なく，呼吸音はラ音を聴取しなかった。腹部は軟であり圧痛なし。右膝と左肘に手術痕あり，両膝関節に疼痛を認めた。パチ状指なく，チアノーゼを認めなかった。

入院時の検査所見を Table に示す。CRP は 5.0 mg/dl と高値を示した。また，慢性 C 型肝炎のためと思われる肝障害が認められた。

入院時の胸部 X 線写真 (Fig. 1) と胸部 CT 写真 (Fig. 2) では，両肺の全肺野にびまん性に小粒状影を認めた。

入院後経過：画像所見と，前医の喀痰結核菌群同定検査陽性より，インフリキシマブ投与に伴った粟粒結核と診断し，当科に入院後も抗結核薬は継続し，抗リウマチ薬 (メソトレキセート，インフリキシマブ) は中止とし，

ステロイドはプレドニゾン 5 mg/日に減量した。8 月上旬に骨髄穿刺を施行した結果，炎症に伴う変化と思われる左方移動と貪食像を認めるのみであった。

入院後，腹痛と嘔吐を繰り返し，ピラジナミドの副作用を疑い，8 月下旬にピラジナミドを中止した。それにより，腹部症状は消失したため，以後，残りの 3 剤にて治療を継続した。入院時より 9 月下旬まで 38～39℃ の高熱が続いたが，その後解熱した。10 月上旬に退院とし，以後外来にて治療を行い，2005 年 10 月中旬に治療を終了した。また，薬剤耐性検査の結果は，本症例に使用した抗結核薬 4 剤はすべて感性であった。

抗リウマチ薬を中止したため，徐々に関節痛や関節の腫脹が生じ，2004 年 9 月下旬に当院和漢診療科を受診。十全大補湯加附子を投与された結果，関節症状は軽快した。以後同科外来にてプレドニゾン 5 mg/日と和漢薬

Table Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Tuberculin skin test	$\frac{0 \times 0}{14 \times 12}$
WBC	5,200 /mm ³	TP	7.3 g/dl	Sputum	Smear of acid-fast bacterium negative
Neu	84.0 %	Alb	3.20 g/dl		
Eos	0.2 %	LDH	277 IU/l	Culture of acid-fast bacterium	+5 (5 weeks)
Baso	0.0 %	AST	39 IU/l		
Lymph	10.6 %	ALT	55 IU/l	PCR-TB	positive
Mono	5.2 %	ALP	430 IU/l		
RBC	395×10^4 /mm ³	CRE	0.6 mg/dl		
Hb	13.0 g/dl	RF	16 U/ml		
Ht	39.1 %	ANA	(-)		
Plt	18.5×10^4 /mm ³	MMP-3	34.3 ng/ml		
ESR	66 mm/h				
Serology					
CRP	5.0 mg/dl				

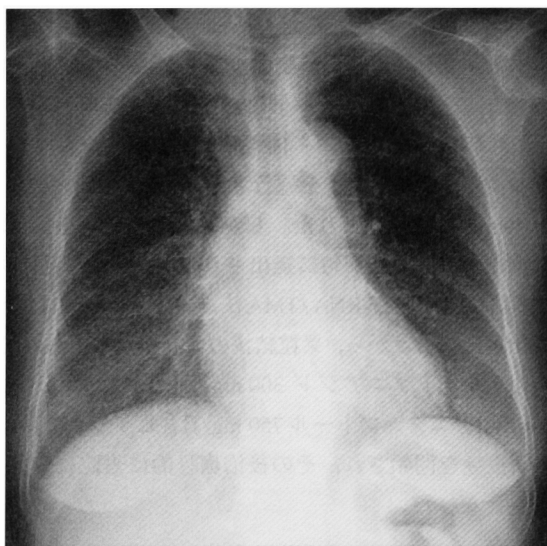


Fig. 1 Chest X-ray shows multiple small nodules in both whole lung fields.



Fig. 2 Chest CT shows multiple small nodules in both whole lung fields.

にて治療継続され、症状安定している。

考 察

インフリキシマブは、腫瘍壊死因子 α (TNF- α) 阻害薬であり、関節リウマチやクローン病に対して承認されている。その副作用としては呼吸器感染症、特に肺結核が知られているが、本剤を投与された症例の死亡報告の中で肺結核が占める割合はごくわずかであり、結核以外の重篤な感染症が生じる可能性が示唆されている³⁾。本邦の関節リウマチに対してインフリキシマブを投与した5000例の全例使用成績調査では、合併症として生じた感染症は、細菌性肺炎が108例と多く、ニューモシステイス肺炎が22例、肺結核が17例（うち3例は疑い）であった（田辺製薬ホームページ医療関係者サイト、レミケード安全情報 <http://medical.tanabe.co.jp>）。本邦でもインフリキシマブ投与中の結核発症の症例報告が数例ある⁴⁾⁵⁾。

結核菌は、人の肺に感染すると、肺胞マクロファージに貪食される。すると、マクロファージからTNF- α 、IL-12等のサイトカインが産生され、それらによりCD4陽性T細胞が活性化してTh1に分化し、IFN- γ が産生される。そのIFN- γ が結核菌を貪食した肺胞マクロファージをアポトーシスに誘導し、肉芽腫形成がなされ、感染が治癒していくと考えられている⁶⁾。インフリキシマブの投与により、TNF- α が阻害されることを通して肉芽腫が形成されにくくなり、結核感染を合併しやすくなるのであろう。

インフリキシマブ投与中の結核の発症は、インフリキシマブ投与開始2週後から認められ、4～6週後がピークであるとされている。また、肺外結核や粟粒結核の発症頻度が高い³⁾。本症例は、粟粒結核の発症であったが、その発症は7カ月後とやや遅い印象がある。

本邦では、日本結核病学会と日本リウマチ学会が、免疫抑制剤による結核合併の対策として、関節リウマチに対してインフリキシマブ投与を行う場合には、結核の既往を示唆する画像所見を有する症例、結核の既往のある症例、結核患者と濃厚な接触歴のある症例、ツベルクリン反応の発赤が20 mm以上である、もしくは硬結の生じた症例は、isoniazidの予防投与を行う、という指

針を示した⁷⁾。本症例は、この指針が示される前の症例である。この指針が徹底されてからは、結核症の発症数は減少傾向にあり、この指針が有用であることを示している。

また、本症例では、インフリキシマブ等の免疫抑制剤中止後は、和漢薬を中心に関節リウマチの治療を行っているが、良好な効果が得られている。和漢薬は免疫抑制効果も低く、和漢薬治療の有用さが窺える。

以上、インフリキシマブ投与中に発症した粟粒結核の1例を報告した。今後も、インフリキシマブ投与に際しては、結核症の発症には十分な注意が必要であると思われる。

謝 辞

本症例の診療にあたり、富山県立中央病院内科 猪又峰彦先生、同院和漢診療科 藤永洋先生に多大な御協力をいただきました。誌上にて深謝いたします。

文 献

- 1) 當間重人：抗体医薬の有効性と安全性；臨床試験の成績を中心に インフリキシマブ. *Pharma Medica*. 2007 ; 25 : 15-18.
- 2) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001 ; 345 : 1098-1104.
- 3) 花岡英紀, 中川典明：インフリキシマブ投与中のRA症例における結核予防プログラム. *リウマチ科*. 2006 ; 36 : 610-615.
- 4) 加藤 清, 谷口ひとみ, 大河内明子, 他：インフリキシマブ投与中に肺結核症を発症した関節リウマチの1例. *日呼吸会誌*. 2004 ; 42 : 782-786.
- 5) 笠井昭吾, 徳田 均, 大塚喜人, 他：インフリキシマブ治療後に呼吸器感染症を発症した2例. *日呼吸会誌*. 2007 ; 45 : 366-371.
- 6) Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al.: Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanism of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003 ; 5 : 148-155.
- 7) 日本結核病学会予防委員会・日本リウマチ学会：さらに積極的な化学予防の実施について. *結核*. 2004 ; 79 : 747-748.

Case Report

**A CASE OF MILIARY TUBERCULOSIS DURING TREATMENT WITH
INFLIXIMAB TO RHEUMATOID ARTHRITIS**

Hirokazu TANIGUCHI and Saburo IZUMI

Abstract A 70-year-old woman afflicted with rheumatoid arthritis was consulted another hospital because of fever and abnormality in chest X-ray. She had been treated with methotrexate and infliximab for seven months. She was diagnosed as methotrexate-induced pneumonia, and was administered large therapeutic doses of corticosteroid, but finding of her chest X-ray exacerbated. Her sputum examination was positive for *Mycobacterium tuberculosis* complex by nucleic-acid amplification test, and she was diagnosed as miliary tuberculosis. She was treated with INH, RFP, EB, and PZA, and showed good clinical response to treatment. When infliximab is prescribed, we have to bear in mind possible complication

of tuberculosis.

Key words : Infliximab, Tuberculosis, Miliary tuberculosis, Rheumatoid arthritis

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

Correspondence to : Hirokazu Taniguchi, Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital, 2-2-78, Nishinagae, Toyama-shi, Toyama 930-8550 Japan.
(E-mail : tan@tch.pref.toyama.jp)