

潜在性結核感染症の治療後にもかかわらずインフリキシマブ投与中に頸部リンパ節結核を発症した Crohn 病の 1 例

¹池上 達義 ^{1,2}中川 淳 ¹古田健二郎 ¹森田 恭平
¹杉田 孝和 ¹西山 秀樹

要旨：症例は41歳女性。Crohn病に対するインフリキシマブ投与前スクリーニングにてクオンティフェロン®TB陽性で、かつ活動性結核を疑わせる症状や胸部異常影を認めず、潜在性結核感染症の診断にてINH 5 mg/kgを6カ月間投与された。INH開始7週間後よりインフリキシマブ1回250 mgを投与されCrohn病は緩解したが、15カ月後に有痛性右頸部リンパ節腫脹を訴え来院した。頸部リンパ節生検にて乾酪性肉芽腫を認め、組織のPolymerase chain reactionにて結核菌群陽性であったことから頸部リンパ節結核と診断した。組織培養は陰性であった。インフリキシマブは中止し、INH、RFP、EB、PZAによる抗結核治療を行い軽快した。潜在性結核感染症治療により結核発症リスクを低下させうるが、完全に予防できるわけではないため、TNF α 阻害薬投与中は咳、発熱、倦怠感、体重減少、盗汗、リンパ節腫脹のような肺結核および肺外結核の症状について患者に教育を徹底し、監視を続ける必要があると考えられた。

キーワード：インフリキシマブ、TNF α 阻害薬、頸部リンパ節結核、潜在性結核感染症、Crohn病

はじめに

インフリキシマブをはじめとするTNF α 阻害薬は関節リウマチや炎症性腸疾患などの炎症性疾患の治療において重要な進歩をもたらした。一方で抗酸菌症をはじめとする感染症、注射部位反応、重篤な投与時反応、腸閉塞などの合併症や副作用が報告されている。TNF α 阻害薬は潜在性結核感染症 (LTBI) の再活性化のリスクを上昇させる¹が、LTBIのスクリーニングおよびイソニアジドによる治療を先行して行うとする結核予防対策指針が各国より出されてからそのリスクは低下した^{2,3}。しかし、LTBI治療を完遂したにもかかわらず結核を発症する症例も報告されている。われわれはイソニアジドによるLTBI治療を完遂したにもかかわらず、Crohn病に対するインフリキシマブ治療中に頸部リンパ節結核を発症した症例を経験したので、若干の考察を含め報告する。

症 例

症 例：41歳，女性。

主 訴：有痛性頸部リンパ節腫脹。

既往歴：29歳時、子宮頸癌で手術。41歳時、イレウス (クローン病による回盲部狭窄)。

生活歴：喫煙歴なし。飲酒歴なし。受動喫煙歴あり。ペットなし。

現病歴：28歳時Crohn病と診断され5-ASA (ペンタサ®) およびエレンタール®による食事療法にて治療されていたが、コントロール不良となったため平成20年8月インフリキシマブ導入を予定された。その際インターフェロン γ リリースアッセイ (クオンティフェロン®TB) 陽性のため当科紹介となった。自覚症状および結核患者との接触歴はなく、胸部XP、CTで異常陰影を認めなかったことからLTBIと診断し、8月よりイソニアジド (INH)

¹日本赤十字社和歌山医療センター呼吸器内科，²現：神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科

連絡先：池上達義，日本赤十字社和歌山医療センター呼吸器内科，〒640-8558 和歌山県和歌山市小松原通4-20 (E-mail: tikeue@iris.eonet.ne.jp)

(Received 28 Mar. 2011 / Accepted 24 Aug. 2011)

250 mg (5 mg/kg)/日・6カ月間の投与が行われた。10月よりインフリキシマブ250 mg点滴投与を開始された(第0, 2, 6週, 以後8週ごと)。平成22年1月頃(INH投与開始から17カ月後, インフリキシマブ投与開始から15カ月後, 10回投与後)から圧痛を伴う右頸部リンパ節腫脹に気づいたため平成22年2月に外来を受診した。

身体所見: 身長159 cm, 体重52 kg, 意識清明, 体温36.5°C, 右後頸部, 耳後部に有痛性可動性のリンパ節腫脹あり。心音整。肺音清。腹壁平坦, 軟。腸音異常なし。皮膚所見異常なし。

検査所見 (Table): 特に異常なし。

胸部XP: 異常なし。

頸部CT (Fig. 1): 多発性の右頸部リンパ節腫脹を認めた。

Table Laboratory findings

WBC	6500 / μ L	CK	42 IU/L
Neu	56.4 %	BUN	8 mg/dL
Eo	1.7 %	UA	3.3 mg/dL
Baso	0.5 %	Cre	0.8 mg/dL
Ly	35.3 %	Na	141 mEq/L
Mo	6.1 %	K	4.9 mEq/L
RBC	490 $\times 10^4$ / μ L	Cl	106 mEq/L
Hb	14.4 g/dL	CRP	0.05 mg/dL
Ht	43.4 %	ESR	3 mm/hr
PLT	20.3 $\times 10^4$ / μ L		
TP	7.0 g/dL	IL2-R	363 U/mL
Alb	4.32 g/dL		
ALP	185 IU/L	IGRA (Quanti-FERON [®] TB)	
AST	15 IU/L	ESAT-6	11.25 IU/mL
ALT	14 IU/L	CFP-10	0.98 IU/mL
LD	146 IU/L	Mitogen	15.98 IU/mL
ChE	212 IU/L		
T-Bil	0.4 mg/dL		

IGRA: Interferon-gamma release assay

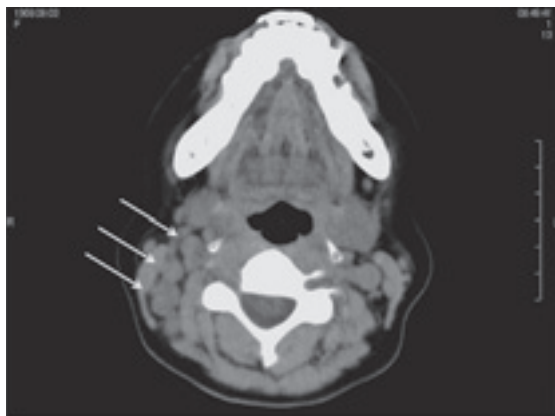


Fig. 1 A cervical CT shows a swelling of cervical lymph nodes.

経過: 頸部リンパ節腫脹の原因検索のため耳鼻科コンサルトし, 3月右頸部リンパ節生検を行った。その結果, Langhans巨細胞を伴った小型肉芽腫が多発性に認められた (Fig. 2)。抗酸菌染色および抗酸菌培養は陰性であったが, 組織のPolymerase chain reaction (PCR) 検査にて結核菌群陽性の結果を得たため頸部リンパ節結核と診断した。インフリキシマブは投与中止し, INH250 mg/日, リファンピシン (RFP) 450 mg/日, エタンブトール (EB) 750 mg/日, ピラジナミド (PAZ) 1.3 g/日による抗結核治療を開始した。2カ月後よりPZAを中止し3剤で治療継続した。9カ月後のCTでは頸部リンパ節の縮小を認めた。しかしその直後より再び右頸部リンパ節の有痛性腫脹が認められた。平成23年1月頸部リンパ節生検を施行したところ, やはり乾酪性肉芽腫を認め, 結核菌PCRも陽性であった。しかし組織培養では抗酸菌は認められなかったため, 3カ月間治療を延長し計12カ月で終了し経過観察中である。リンパ節は再び縮小した。

考 察

生体内に侵入した結核菌に対する細胞性免疫が成立すると, 感作Tリンパ球が各種のサイトカインを放出し, 結核菌を肉芽腫内に封じ込め, 感染を終息に向かわせる。TNF α はこの肉芽腫形成および持続に重要な働きを有している⁴⁾。インフリキシマブをはじめとするTNF α 阻害薬は潜在性結核感染症の再活性化を引き起こし, 活動性結核発症のリスクを上昇させる。Wallisらは1998年から2002年に米国Food and Drug Administration (FDA) に報告された副作用報告を分析し, TNF α 阻害薬投与中の患者の結核発症率は, インフリキシマブ投与患者では10万人対144人, エタネルセプト投与患者では10万人対35人で

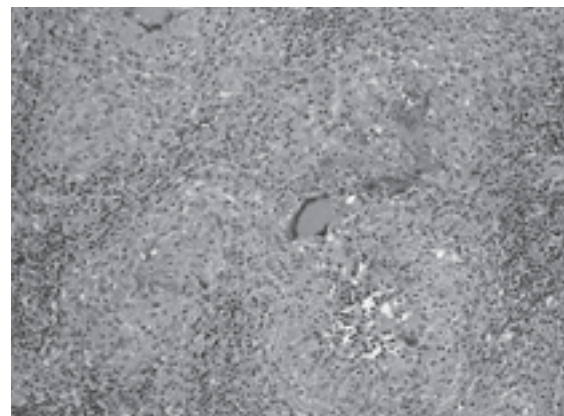


Fig. 2 Microscopic findings of a right cervical lymph node shows epithelioid granulomas associated with Langhans' giant cells.

あったと報告したりが、これは同時期の米国の結核発症率（10万人対5.2～6.2人）と比べ高かった⁵⁾。またCrohn病については、Marehbianらが米国の22,310人のCrohn病患者と111,550人の非Crohn病患者を対象とした大規模調査結果を報告している⁶⁾。その報告によるとTNF α 阻害薬で治療されたCrohn病患者の結核発症リスクは無治療のCrohn病患者の5.44倍と高かった。TNF α 阻害薬間でLTBI再活性化のリスクの差が認められており、エタネルセプトよりインフリキシマブやアダリムマブのほうがハイリスクであるとされている⁷⁾。

結核発症を予防するためLTBIのスクリーニングおよびINHによる治療を先行して行うとする結核予防対策指針が各国より出されており効果を上げている。スペインでは2002年にLTBIのスクリーニングおよび治療に関する公的勧告がなされたが、その前後で関節リウマチ患者の結核罹患率は10万人対564から95へと83%減少した³⁾。また日本における関節リウマチ患者に対するレミケード[®]市販後全例調査において、結核罹患率は結核予防対応指針⁹⁾が提示される前の2,000例中11例（0.55%）から指針提示後は3000例中3例（0.1%）へと減少した²⁾。14例全例がINH未投与例で、INHを投与された948例からは発症例はなかった。

しかしながらLTBI治療により完全に結核発症を予防できるわけではない。本邦での唯一の文献報告例は65歳男性、関節リウマチ症例でインフリキシマブ投与に先立ちINH9カ月の治療が行われたが、インフリキシマブ投与開始から17カ月に肺結核を発症した症例である¹⁰⁾。興味深いことにINH感受性菌であった。海外の報告例としては、65歳の関節リウマチの女性でINH6カ月投与後、19カ月のインフリキシマブ治療後に尿路結核を発症した症例¹¹⁾、58歳の関節リウマチの男性でINH9カ月投与後インフリキシマブにて14カ月治療後に腹腔内リンパ節結核を発症した症例¹²⁾、77歳の関節リウマチの女性でINH7カ月投与後インフリキシマブ4カ月治療後に肺結核を発症した症例¹²⁾の報告がある。いずれも感受性菌であった。SichletidisらはTNF α 阻害薬を投与されたリウマチ疾患患者613例について活動性結核の頻度およびLTBI治療の効果を検討した。LTBIのクライテリアを満たした45例のうち、LTBI治療（INH6カ月またはINH+RFP3カ月）を完遂できた36例中7例（19%）、不完全な治療となった9例中3例（33%）に活動性結核を発症した¹³⁾。全例INH感受性菌であった。この研究における活動性結核の頻度は449/10万人・年と諸家の報告より高いが、LTBI治療期間の短いレジメンを採用していたことが関連していた可能性は考えられる。TNF α 阻害薬開始から数カ月で発症する例が多いが、1年以上投与後の発症も少なくなかった。INH耐性菌は上記報告例ではみら

れなかった。持続生残菌の量によっては、LTBI治療により完全に駆逐しえない場合がある可能性が考えられる。また長期経過後の発症例については新規感染の可能性も否定しえない。本症例では明らかな結核患者との接触はなかったと考えられ、発症要因は不明であった。

TNF α 阻害薬投与中に発症する結核は、肺外結核や播種性結核が多いことが特徴とされている。本邦の集計では5,000例中14例に結核が併発し、うち肺結核のみは5例で、粟粒結核が3例、肺結核+結核性胸膜炎、結核性胸膜炎、結核性腹膜炎がそれぞれ2例ずつであった。肺結核を有しない例は7例と半数にみられた²⁾。またFDAの報告では70例中40例（57%）が肺外結核であった¹⁴⁾。またスペインにおける調査では17例中11例（65%）が肺外結核であった⁷⁾。

本症例では発症要因を特定できていないが、TNF α 阻害薬投与中は潜在性結核感染症治療後であっても結核発症を完全に予防できるわけではないことに十分留意すべきである。咳、発熱、倦怠感、体重減少、盗汗、リンパ節腫脹のような肺結核および肺外結核の症状について患者に教育を徹底し、長期にわたり監視を続ける必要があると考えられた。

文 献

- 1) Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al.: Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004 ; 38 : 1261–1265.
- 2) 渡辺 彰：生物学的製剤使用時の肺炎および結核の合併頻度とその対策. *医学のあゆみ*. 2007 ; 221 : 405–409.
- 3) Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al.: Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005 ; 52 : 1766–1772.
- 4) Algood HM, Lin PL, Flynn JL: Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005 ; 41 Suppl 3 : S189–193.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Trends in Tuberculosis—United States, 1998 to 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004 ; 53 : 209–214.
- 6) Marehbian J, Arrighi HM, Hass S, et al.: Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009 ; 104 : 2524–2833.
- 7) Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al.: Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003 ; 48 : 2122–2127.
- 8) Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al.: Risk of tuberculosis is

- higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009 ; 60 : 1884–1894.
- 9) 日本結核病学会予防委員会, 有限責任中間法人日本リウマチ学会: さらに積極的な化学予防の実施について. *結核.* 2004 ; 79 : 747–748.
- 10) Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, et al.: A case of lung tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab after antituberculosis chemoprophylaxis with isoniazid. *Mod Rheumatol.* 2009 ; 19 : 323–328.
- 11) Raychaudhuri S, Shmerling R, Ermann J, et al.: Development

of active tuberculosis following initiation of infliximab despite appropriate prophylaxis. *Rheumatology.* 2007 ; 46 : 887–888.

- 12) Parra Ruiz J, Ortego Centeno N, Raya Alvarez E: Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid. *J Rheumatol.* 2003 ; 30 : 1657–1658.
- 13) Sichelidis L, Settas L, Spyros D, et al.: Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 ; 10 : 1127–1132.
- 14) 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.

Case Report

DEVELOPMENT OF CERVICAL TUBERCULOUS LYMPHADENITIS IN A PATIENT WITH CROHN'S DISEASE RECEIVING INFLIXIMAB DESPITE OF CHEMOPROPHYLAXIS WITH ISONIAZID

Tatsuyoshi IKEUE, Atsushi NAKAGAWA, Kenjiro FURUTA, Kyohei MORITA, Takakazu SUGITA, and Hideki NISHIYAMA

Abstract We herein report a case of a 41-year-old female with a 14-year history of Crohn's disease who had been treated with diet and mesalazine. Because of inadequate control, therapy with infliximab was planned. She had a positive result on the interferon-gamma release assay (QuantiFERON®TB). After active tuberculosis was ruled out by chest x-ray and computed tomography, she was started on a six-month course of isoniazid 7 weeks prior to starting infliximab. After 10 doses of infliximab (15 months of therapy), she presented with pain of cervical lymphadenopathy. A biopsy of the lymph nodes revealed Langhans' giant cells from granulomas and a positive result of polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis*. The treatment with infliximab was discontinued and anti-tuberculosis therapy was started. Although treatment for latent tuberculosis infection lowers the risk of reactivation of tuberculosis due to tumor necrosis factor alpha-blockers, it cannot completely inactivate tuberculosis. Despite the completion of chemoprophylaxis, patients receiving such

agents should be instructed to watch out for any symptoms associated with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis such as fever, cough, malaise, body weight loss, night sweating and lymphadenopathy, and they should also be closely followed up.

Key words : Infliximab, Tumor necrosis factor-alpha inhibitor, Cervical tuberculous lymphadenitis, Latent tuberculosis infection, Crohn's disease

Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

Correspondence to: Tatsuyoshi Ikeue, Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center, 4-20, Komatsubara-dori, Wakayama-shi, Wakayama 640-8558 Japan. (E-mail: tikeue@iris.eonet.ne.jp)