

インフリキシマブ投与中に発症した結核性胸膜炎の診断に局所麻酔下胸腔鏡が有用であった1例

石井 聡 竹田雄一郎 高崎 仁 放生 雅章
杉山 温人

要旨：関節リウマチの71歳男性。2010年1月よりinfiximabを導入したが、ツベルクリン反応が陽性であったため2009年12月より9カ月間isoniazid (INH) の予防内服を行った。2011年10月末、右胸水にて当科紹介となった。胸腔穿刺にてリンパ球優位の滲出性胸水、ADA 122U/lと高値であった。この時点で抗結核薬を開始することも考慮したが、INHの内服を過去に行っていたことより耐性結核の検索が必要であった。精査のため局所麻酔下胸腔鏡を施行した。胸腔所見は大小不同の白色～赤色の隆起性病変を認め、生検にて炎症を伴った繊維性の肉芽組織を認め、組織培養でも *Mycobacterium tuberculosis* 陽性であり感受性はすべて陽性であった。局所麻酔下胸腔鏡は結核性胸膜炎の診断だけでなく耐性結核の有無の検索にも有用である。

キーワード：局所麻酔下胸腔鏡, 結核性胸膜炎, インフリキシマブ

はじめに

インフリキシマブ (infiximab) など生物学的製剤の登場により、関節リウマチの治療は飛躍的に向上した。しかし、これらの生物学的製剤が標的としている分子は生体内での免疫応答に関与しており、その阻害により易感染状態になり結核・結核性胸膜炎などの感染が引き起こされることがある。特にisoniazid (INH) などの予防内服を行っていたにもかかわらず発症した症例に関しては耐性結核の有無の精査を行わなければいけない。

症 例

71歳男性。2006年10月手関節痛・抗CCP抗体陽性などより関節リウマチと診断された。メソトレキセート8 mg/週・プレドニンなどの内服によりコントロールしていたが、関節症状増悪のため2008年12月infiximab導入を検討した。しかし、ツベルクリン反応陽性 (16 mm × 17 mm, 硬結あり) のためINH 300 mgの内服を開始し計9カ月間行った。2009年1月よりinfiximab 200 mg/回を開始した。2010年7月関節症状の増悪のためinfiximab

300 mg/回に増量した。それに伴い関節症状の改善を認めた。しかし、関節症状はおちついてきたが2011年10月末、呼吸困難感が出現し、胸部X線にて右胸水貯留を認めたため呼吸器内科紹介、入院となった。既往歴は高血圧である。生活歴は喫煙1日40本20年間、20年前より禁煙。飲酒は機会飲酒である。家族歴は母が大動脈破裂、弟が胃癌である。親族など含め結核の人はいない。

入院時現症：体温36.0℃、血圧131/83 mmHg、脈拍95/分・整、呼吸数14回/分、SpO₂ : 93% (室内気)。心雑音なし、胸部聴診上、右下肺野呼吸音低下、腹部は平坦・軟で肝・脾を触知せず。ツベルクリン反応は陽性 (18 mm × 18 mm, 硬結あり) であった。血液検査所見においてCRPは3.74 mg/dlと高値を認めた。また、QFT陽性 (TB-Nil 4.94, Mitogen-Nil 8.68) であった。画像所見：胸部X線写真としては、2011年3月のX線では見られなかったが10月末のX線にて右胸水貯留を認めた (Fig. 1, Fig. 2)。胸部CTにおいて右胸水貯留を認め、一部に胸膜肥厚を思わせる陰影を認めた (Fig. 3)。

入院後経過：入院後、胸腔穿刺を施行した。胸水の性状は黄色混濁であり、TP 5.6 g/ml, LDH 289 IU/lであり



Fig. 1 No pleural effusion is evident on an X-ray taken in March 2011.



Fig. 2 A right pleural effusion is present on one taken in October 2011.

血液中のTP 8.1 g/mlでありLightの基準より滲出性胸水であった。白血球分画はリンパ球優位であり、またADA 122 U/lであった。ツベルクリン検査陽性・採血でもQFT陽性・胸水中のADA高値であり、結核性胸膜炎が考慮された。すぐに抗結核薬を開始することも考えたが、以前にINHの内服をしていたこともあり、抗結核薬の感受性の精査も含め局所麻酔下胸腔鏡を施行した。胸腔内所見としては、壁側胸膜に大小不同の白色～赤色の隆起性病変を認め、その部位を生検した (Fig. 4)。病理結果としては炎症を伴った繊維性の肉芽組織を認めた (Fig. 5)。抗酸菌染色 (Auramin, Ziehl-Neelsen) では陰性であ

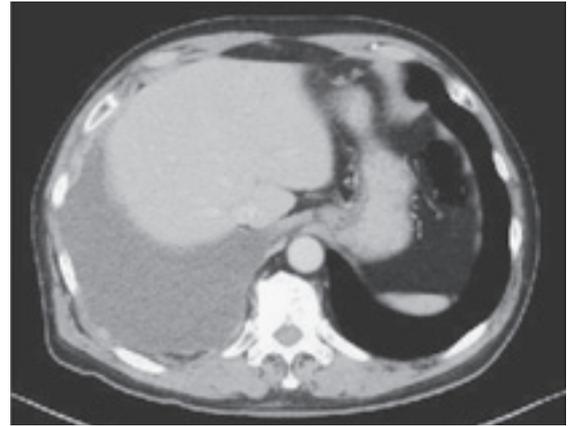


Fig. 3 Thoracic CT shows a right pleural effusion. Some shadowing suggestive of pleural thickening is observed.

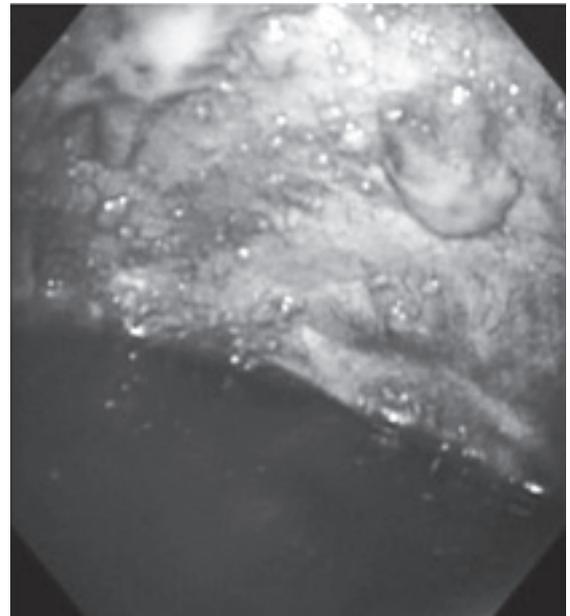


Fig. 4 In terms of thoracoscopic findings, multiple white to red protruded nodules of various sizes are present in the parietal pleura.

ったが、採取した組織培養が1週で*Mycobacterium tuberculosis*陽性であり感受性はすべて陽性であった。その後、抗結核薬—INH, rifampicin (RFP), ethambutol (EB), pyrazinamide (PZA)—4剤内服を行い胸水の制御が得られている。

考 察

TNF- α 阻害薬であるinfliximabは2003年7月より使用可能となり、関節リウマチ (RA) の治療において高い病態制御率を認めている。しかしその一方で合併症として各種の呼吸器感染症の発症が指摘されている。infliximabを使用した患者は生物学的製剤非使用患者と比較して、

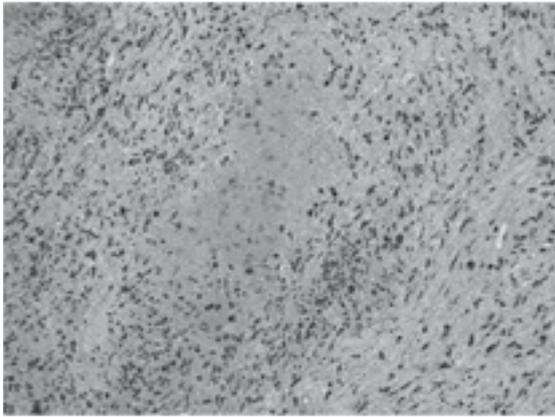


Fig. 5 Fibrous granulation tissue and inflammation are present. Fibroblast and small blood vessel proliferation is evident, with infiltration by lymphocytes, macrophages, and a small number of neutrophils. Scattered epithelioid cell granulomas are also present.

重篤な副作用の発現頻度は1.8倍に、重篤な感染症の発症頻度は2.4倍に増加した¹⁾。KeaneらはRAを含むinfliximab投与患者14700例中70例中に結核発症を認めたと報告している²⁾。またinfliximab関連結核症のもう一つの臨床的特徴は肺外結核が多いことであり70例中40例が肺外結核で、うち17例が粟粒結核と報告している²⁾。このような感染が増加する原因としては、結核菌は人の肺に感染するとまず肺胞マクロファージに貪食される。肺胞マクロファージからTNF- α などのサイトカインが誘導されそれらによりCD4陽性T細胞が活性化してTh1に分化し、IFN- γ を産生する。産生されたIFN- γ が肺胞マクロファージをアポトーシスに誘導し、その結果肉芽腫が形成され、感染が治癒に向かうと考えられる³⁾。このことはTNF- α が阻害されれば結核の治癒が抑制されることを意味しており、Mohanらは結核菌を感染させたマウスのTNFを抗体で中和したところ、結核の再活性化が起り、組織学的に肉芽腫の破壊がみられたと報告している⁴⁾。RAに対してinfliximab投与を行う場合の結核予防対策として、画像を含めて結核の既往のあるもの、濃厚な接触歴があるもの、ツベルクリン反応の発赤が20 mm以上あるいは硬結があるものに関してはINHの内服を行うという指針が出された。日本ではINHを6~9カ月間内服することが推奨されている⁵⁾。INH 6カ月間内服した時の発症予防率は65%、9カ月以上の内服では75%まで上昇する⁶⁾。しかし、INHの内服を行っていても肺結核を発症した症例も散見される。INHの内服を9カ月間行っていたにもかかわらず、infliximab投与から27カ月後に肺結核を発症した症例も認める⁷⁾。infliximab投与によって引き起こされる結核症の臨床的特徴としてはinfliximab開始から結核発症までの期間が比較的短期間

であることが挙げられ、Asklingらは投与開始後90日以内の発症が72%⁸⁾、Carmonaらは平均10カ月で発症と述べている⁹⁾。当症例はinfliximab導入から35カ月経過しており、増量から16カ月経過している。当症例が潜在性結核の再燃か新規に結核に感染したかを見分けることは困難である。

当症例においては、ツベルクリン反応が陽性であること、採血にてQFT陽性であること、胸水中のADA高値であることより、結核性胸膜炎が強く疑われドレーンを挿入し抗結核薬を開始することも検討した。胸水のADAが50 U/l以上であれば結核性胸膜炎の感度91%・特異度81%と報告されている¹⁰⁾。しかし当症例においては過去にINHの内服をしていることもあり耐性結核の精査が必要であった¹¹⁾。通常はINH・RFP・EB・PZAの4剤にて治療となるが、INHが耐性の時はRFP・PZA・EB・streptomycin (SM)の4剤を中心とし、排菌量が多い時にはlevofloxacin (LVFX)、ethionamide (TH)を加えることになっており、INHが耐性かどうかで治療法が異なる⁵⁾¹²⁾。

結核性胸膜炎の胸水の抗酸菌培養陽性率は40%以下と低い¹³⁾。それに対して胸膜生検での診断率は約80%と高値である¹⁴⁾。このような胸膜生検を行う手技として胸腔鏡検査がある。胸腔鏡は多くの場合、全身麻酔下に外科医によって施行されるが、壁側胸膜病変に限局すれば局所麻酔下に内科医の手によっても施行しうる。これまでに盲目的胸膜針生検などが行われてきたが、盲目的に行っており診断率が低下する。悪性胸膜中皮腫に関して言えばBoutinらは盲目的な胸膜生検での診断率は20.7%、胸水細胞診と胸膜生検の併用で38.7%、胸腔鏡を用いた生検では98%と報告されている¹⁵⁾。局所麻酔下胸腔鏡は直接胸腔内を確認し、病変を確認し生検を行うことで診断率は向上する¹⁶⁾¹⁷⁾。

胸腔鏡所見としては壁側胸膜上に多発性の白色~赤色の結節を認め、過去の結核性胸膜炎の胸腔鏡所見の報告とも合致するものであった¹⁸⁾。ADA高値を認める疾患としてはリウマチ性胸膜炎などもあるが、その胸腔鏡所見は直径0.5 mmほどの多数の顆粒を伴っている所見を認め¹⁹⁾、当症例とは合致しない。病理所見と胸膜培養の結果より結核性胸膜炎と診断した。INHの内服を行っていたこともあり、耐性の有無が心配されたが組織培養は1週にて陽性となり、抗結核薬の薬剤感受性はすべて陽性であった。

結 論

インフリキシマブ投与中に発症した結核性胸膜炎の診断に局所麻酔下胸腔鏡が有用であった1例を経験した。局所麻酔下胸腔鏡は結核性胸膜炎の診断だけでなく、耐性結核の検索にも有用である。

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。

文 献

- 1) Komano Y, Tanaka M, Nanki T, et al.: Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. *J Rheumatol.* 2011 ; 38 : 1258-1264.
- 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) Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al.: Antitumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis.* 2003 ; 3 : 148-155.
- 4) Mohan VP, Scanga CA, Yu K, et al.: Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun.* 2001 ; 69 : 1847-1855.
- 5) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し—2008年. *結核.* 2008 ; 83 : 529-535.
- 6) International union against tuberculosis committee on prophylaxis: Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bulletin of the World Health Organization.* 1982 ; 60 : 555-564.
- 7) Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y: 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.
- 8) Askling J, Fored CM, Brandt L, et al.: Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum.* 2005 ; 52 : 1986-1992.
- 9) Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, et al.: Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005 ; 52 : 1766-1772.
- 10) Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I: Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest.* 1996 ; 109 : 414-419.
- 11) Madariaga MG, Lallo UG, Swindells S: Extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Med.* 2008 ; 221 : 835-844.
- 12) Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, et al.: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 ; 149 : 1359-74.
- 13) Berger HW, Mejia E: Tuberculous pleurisy. *Chest.* 1973 ; 63 : 88-92.
- 14) Valdés L, Alvarez D, San José E, et al.: Tuberculous pleurisy ; a study of 254 patients. *Arch Intern Med.* 1998 ; 158 : 2017-2021.
- 15) Boutin C, Rey F: Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer.* 1993 ; 72 : 389-393.
- 16) Sakuraba M, Masuda K, Hebisawa A: Diagnostic value of thoracoscopic pleural biopsy for pleurisy under local anaesthesia. *ANZ J Surg.* 2006 ; 76 : 722-724.
- 17) Michaud G, Berkowitz DM, Ernst A: Pleuroscopy for diagnosis and therapy for pleural effusions. *Chest.* 2010 ; 138 : 1242-1246.
- 18) Sugiyama M, Horiguchi T: Clinical utility of diagnostic thoracoscopy. *The Journal of the Japan Society for Bronchology.* 2004 ; 26 : 337-342.
- 19) Ishii S, Takeda Y, Hirano S, et al.: Rheumatic pleurisy diagnosed by thoracoscopy under local anesthesia. *The Journal of the Japan Society for Respiratory Endoscopy.* 2011 ; 33 : 99-103.

Case Report

**USEFULNESS OF THORACOSCOPY UNDER LOCAL ANESTHESIA
IN THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS PLEURISY OCCURRING DURING
INFLIXIMAB ADMINISTRATION: A CASE REPORT**

Satoru ISHII, Yuichiro TAKEDA, Jin TAKASAKI, Masayuki HOJO,
and Haruhito SUGIYAMA

Abstract We report the case of a 71-year-old man with rheumatoid arthritis. Infliximab administration was started as treatment for rheumatoid arthritis in January 2009. As he showed a positive result for the tuberculin test, he was treated with isoniazid for 9 months. He was subsequently referred to our department in October 2011 with a right-sided pleural effusion. When thoracoscopy was performed under local anesthesia, white and red protruding lesions of various sizes were observed in the pleural cavity. A biopsy revealed fibrous granulation tissue, and tissue culture and all sensitivity tests were positive for *Mycobacterium tuberculosis*. Therefore, thoracoscopy is useful for not only diagnosis but also determining

whether resistant tuberculosis is present.

Key words: Thoracoscopy under local anesthesia, Tuberculous pleurisy, Infliximab

Division of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine

Correspondence to: Satoru Ishii, Division of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655 Japan.
(E-mail: satishii@hosp.ncgm.go.jp)