

## エタネルセプト投与中に発症した食道・腸結核の1例

<sup>1,2</sup>穴澤 梨江    <sup>1,3</sup>鈴木 優毅    <sup>1,4</sup>三輪 秀樹    <sup>1</sup>三木 良浩  
<sup>1</sup>富田 和宏    <sup>1</sup>中村 秀範

**要旨：**症例は88歳女性。2011年に他院にて関節リウマチと診断され、同年7月よりエタネルセプトを開始した。2012年2月に右胸水貯留にて当科紹介となった。胸部単純CTでは右胸水と一部石灰化を伴う縦隔リンパ節の腫脹のほか中部食道壁の肥厚を認めた。上部消化管内視鏡検査では、中部食道に潰瘍性病変があり同部位の生検病理で乾酪壊死を伴わない肉芽腫とその内部にLanghans巨細胞を認めた。病理組織のZiehl-Neelsen染色で陽性を示す抗酸菌菌体も数カ所で観察した。胃液の*Mycobacterium tuberculosis* PCR法が陽性であり併せて食道結核と診断した。腹部単純CTにて腸管膜リンパ節の腫脹があり、下部消化管病変の合併の可能性を考慮し下部消化管内視鏡検査を行った。回盲部の多発性びらんから生検した結果は食道と同様であり、食道結核と腸結核の合併と診断した。抗結核化学療法を12カ月間施行し胸水、消化管病変はいずれも改善した。確定診断ができた食道結核・腸結核の合併例はこれまで世界的にも報告が少なく、きわめて貴重であると考え報告する。

**キーワード：**食道結核, 腸結核, エタネルセプト

### はじめに

食道結核は肺外結核の中で稀な疾患であり、腸結核との合併例は世界的にもごく少数の報告例しかない。今回われわれはエタネルセプト投与中の関節リウマチ (RA) 患者において胸水貯留と食道壁の肥厚を認め精査を行った結果、食道結核・腸結核の合併と確定診断した1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患 者：88歳，女性。

主 訴：なし（胸部異常陰影精査目的）。

既往歴：2011年に関節リウマチの診断。

喫煙歴：なし。

家族歴：結核罹患患者なし。

現病歴：2000年ごろから両膝関節痛があり近医整形外科にて変形性関節症と診断された。2011年3月に多関節炎を認め炎症反応およびMMP-3が高値であったため、他院にて関節リウマチと診断された。サラゾスルフ

ァピリジンやプレドニン (PSL) の内服を開始したが関節症状の増悪を認めたため、PSL 6 mg/日にメトトレキサート 6 mg/週が追加投与された。症状の改善が得られなかったため2011年7月よりエタネルセプト (ETN) 25 mg/週が導入された。ETN導入前のツベルクリン反応は弱陽性 (12 mm×17 mm, 硬結なし) であったが、Quantiferon®TB Gold (QFT-3G) 検査は未施行でありイソニアジド (INH) の治療は行われていなかった。2012年1月に近医で胸部X線と単純CTを施行したところ、右胸水貯留と右上葉から中葉にかけて炎症性変化を認めたため、精査目的に2012年2月6日当科へ紹介となった。

初診時現症：体温36.7度，血圧143/66 mmHg，脈拍87回/分 (整)，呼吸数12回/分，SpO<sub>2</sub> 98% (室内気)，右背側に fine crackles を聴取した。

初診時血液検査所見：WBC 11,560/ $\mu$ l，CRP 7.0 mg/dl と炎症反応高値を認めた。Hb 11.1 g/dl，TP 7.1 g/dl，Alb 3.4 g/dl，BUN 17 mg/dl，Cre 0.55 mg/dl，Na 135 mEq/l，HbA1c (NGSP) 6.5%であり，重度の低栄養や糖尿病は認めなかった。QFT検査は陽性 (TB抗原 4.71 IU/ml，

<sup>1</sup>聖隷浜松病院呼吸器内科，<sup>2</sup>現：東京労災病院呼吸器内科，<sup>3</sup>現：君津中央病院呼吸器内科，<sup>4</sup>現：千葉大学医学部附属病院呼吸器内科

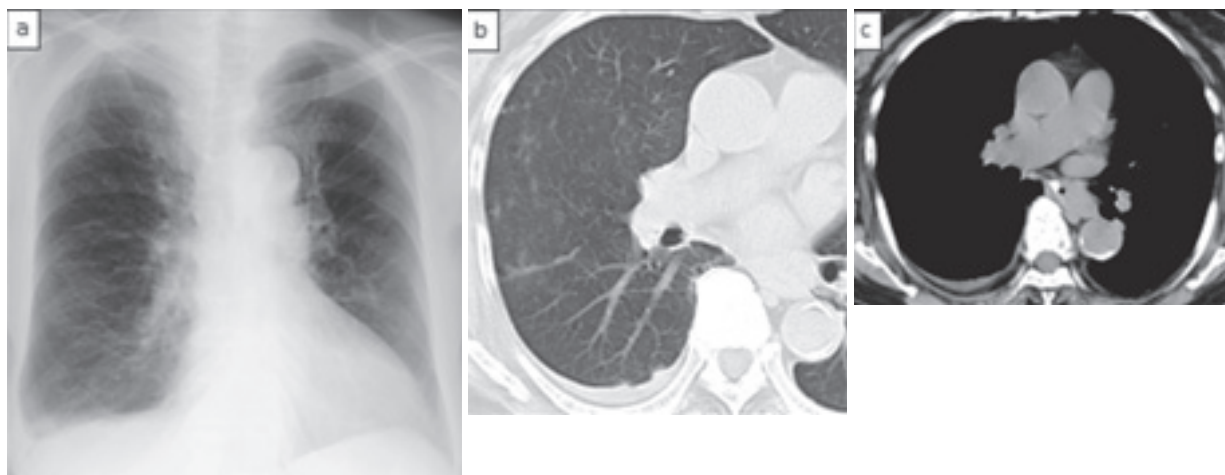
連絡先：穴澤梨江，東京労災病院呼吸器内科，〒143-0013 東京都大田区大森南4-13-21 (E-mail: mossap6@hotmail.com) (Received 28 Feb. 2014/Accepted 5 Jun. 2014)

Nil 0.27 IU/ml, Mitogen 1.00 IU/ml) であった。

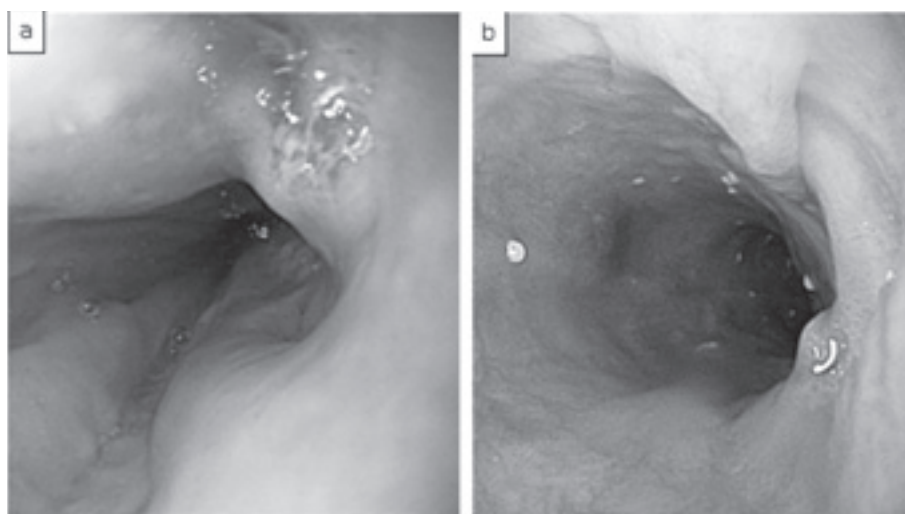
画像検査 (Fig. 1) : 胸部X線, CTで右胸水を認めた。右上葉から中葉にかけては葉間胸膜の肥厚と多発する胸膜結節を認めた。縦隔条件では中部食道壁が軽度肥厚しており, 周囲のリンパ節は腫脹し一部石灰化を認めた。

経過: 肺野病変に関しては抗酸菌感染症の可能性が考えられたため外来にて3日間の喀痰抗酸菌検査を行ったが, 塗抹検査, *Mycobacterium tuberculosis* PCR法は共に陰性だった。食道壁の肥厚があり食道癌も考えられたため2月13日に上部消化管内視鏡検査 (GIF) を施行した。門歯より27 cmの中部食道12時方向に辺縁不整な隆起性病変を認め, 中心部には潰瘍を伴っていた (Fig. 2a)。他に食道炎 (ロサンゼルス分類 grade M) の所見も認めた。潰瘍周堤部から生検を施行したところ, 食道粘

膜全体にリンパ球の浸潤があり乾酪壊死を伴わない類上皮肉芽腫を認めた。肉芽腫組織内にはLanghans巨細胞が散見された。Ziehl-Neelsen染色陽性の抗酸菌菌体を数カ所で認めた (Fig. 3)。胃液の *Mycobacterium tuberculosis* PCR法が陽性であり併せて食道結核と診断した。他の消化管病変の合併を考慮し腹部CTを施行したところ腹膜の肥厚と腸間膜リンパ節腫脹を認めた (Fig. 4a, 4b)。下部消化管内視鏡検査 (CF) では回腸末端に小びらんが散見された (Fig. 4c)。同部位からの生検組織は食道の生検組織と同様で回腸粘膜全体のリンパ球浸潤と乾酪壊死を伴わない類上皮肉芽腫があり, Ziehl-Neelsen染色陽性の抗酸菌菌体を認めた。2月24日よりINH 300 mg/日, リファンピシン (RFP) 450 mg/日, エタンブトール (EB) 750 mg/日の3剤にて結核治療を開始した。治療開始2



**Fig. 1** (a) Plain chest X-ray revealed right-sided pleural effusion. No opacities nor cavitory lesion were shown in the both lung field. (b) (c) Computed tomography showed pleural effusion, thickening and nodules of the fissures in the right lung, lymphadenopathy of mediastinal lymph node with partial calcification, and the thickened wall on the middle esophagus.



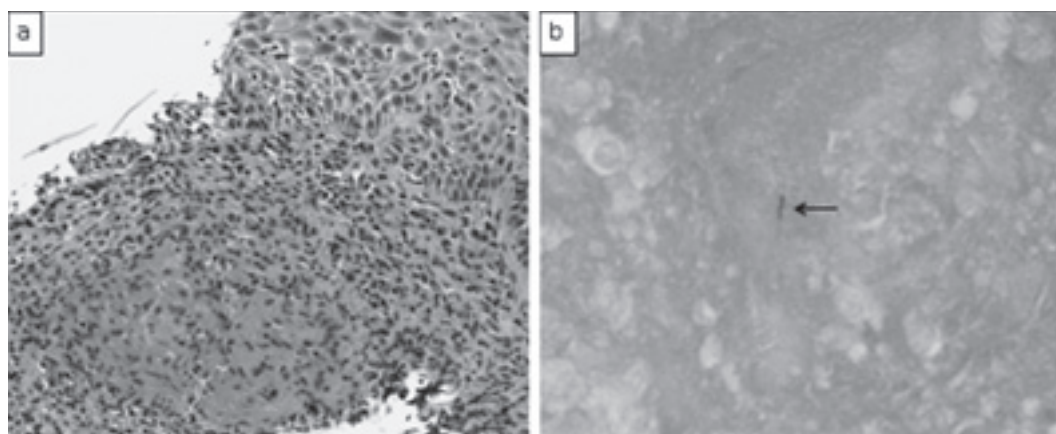
**Fig. 2** (a) Before anti-tuberculosis therapy, gastroendoscopy revealed the ulcerative lesion on the middle esophagus. (b) After treatment, ulcerative lesion and narrowing were improved.

カ月で胸部X線右上胸水は消失した。同時期に施行したGIFでは消化管の潰瘍性病変は癒痕化していた (Fig. 2b)。胃液の培養が8週目で陽性となりINH, RFP, EBへの感受性が良好であったため、EBは6カ月で終了としINH, RFPにて合計12カ月治療を行った。治療中に副作用や合併症は認めず、治療終了後のGIFでも潰瘍性病変は癒痕化しており経過は良好であった。高齢のためCFの再検は行わなかった。

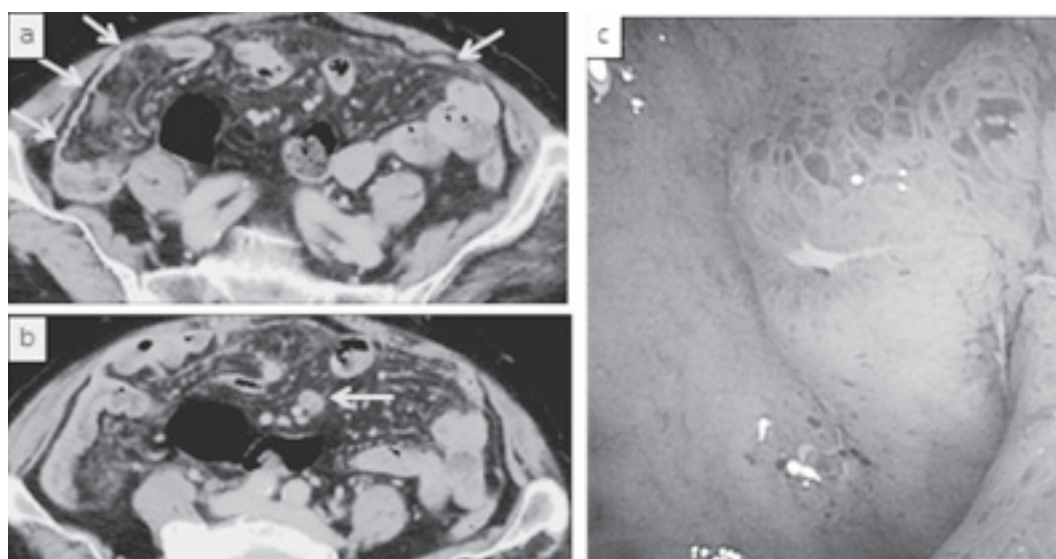
### 考 察

関節リウマチ患者は免疫機能異常に伴う疾患そのものの影響や、ステロイド・メトトレキサートなどの免疫抑制剤による治療を必要とするため、結核発症のリスクが高いと考えられてきた。さらに近年関節リウマチの治療において劇的な進歩をもたらした生物学的製剤は、tumor

necrosis factor (TNF) を阻害することで結核発症リスクを増加させることは世界各国から報告されている。結核罹患率が日本と同程度のスペインからの報告ではインフリキシマブ (IFX) またはETNを使用した1,540例中17例に結核発症を認めており、そのうち65%が肺外結核であった<sup>1)</sup>。日本におけるETNの市販後調査では13,894例中12例に結核発症を認めており、そのうち30%が肺外結核であった<sup>2)</sup>。国内外の報告からも分かるようにTNF阻害薬を使用した際には肺外結核が多くみられることが特徴で、大半は潜在性結核感染 (LTBI) からの内因性再燃と考えられている。2008年に米国リウマチ学会から生物学的製剤使用前の結核スクリーニングに関する報告がなされ、2012年に改訂されたものと同様の主旨が日本でも日本呼吸器学会から発表された。その中でLTBIのスクリーニング検査としてツベルクリン反応検査だけ



**Fig. 3** Histological examination of the esophageal biopsy showed (a) non caseating granuloma with Langhans giant cells (10×150), and (b) Ziehl-Neelsen stain was positive for acid-fast bacilli (10×600).



**Fig. 4** Computed tomography showed (a) thickening of the peritoneum and (b) swelling of mesenteric lymph nodes. (c) Colonoscopy showed multiple erosions on the ileum.



でなく IGRA 検査を行うことの重要性や、疑わしければ胸部X線検査のみならず胸部CT検査を積極的に併用すること、LTBIの診断となった際のINH予防投薬などについて述べられている<sup>3)4)</sup>。本症例ではETN導入前に行ったスクリーニング検査はツベルクリン反応検査と胸部X線のみであり、ツベルクリン反応は弱陽性であったがそれ以上の精査は行わなかったためLTBIを発見できなかった可能性がある。ETNを導入したことでLTBIが再燃し、肺外結核である食道結核、腸結核、結核性胸膜炎が発症したと考えられる。

食道結核は肺外結核の中では稀な疾患であり、その頻度は結核死亡患者の剖検の解析ではわずか0.15%と報告されている<sup>5)</sup>。Taniaらの報告では、肺外結核の中で消化管結核は6番目に多く全体の1.2%程度だが、その中で食道結核は約0.2%であった<sup>6)</sup>。またMominらは1995年から2010年の16年間で結核患者3,123人のうち食道結核は2例(0.06%)のみであったと報告している<sup>7)</sup>。その理由としては食道の内腔は平滑で彎入も少ないこと、嚥下運動により菌の付着に至るまでの時間的余裕が少ないこと、組織学的にも扁平上皮からなること、他の消化管粘膜と比較してリンパ装置が少ないことなどが挙げられる<sup>8)</sup>。食道結核の大半が周辺臓器からの波及による二次性で、肺

・咽頭・縦隔が主な原因として挙げられる。中でも食道や気管支に近接している気管分岐部リンパ節が病変となることが多く、中部食道に好発する<sup>9)10)</sup>。本症例でも中部食道付近の縦隔内リンパ節に一部石灰化を伴う腫脹を認めており、縦隔内リンパ節からの穿破による続発性の感染が推測される。

本邦においては2000年から2012年の13年間で21例の食道結核(食道気管瘻の症例は除く)の報告がある(Table)。6例で血液維持透析患者や癌の合併を認めており免疫抑制状態にある患者は意外にも少数であった。培養陽性は5例(喀痰3例、胃液1例、食道組織1例)、組織学的に乾酪性肉芽腫や抗酸菌菌体を認めたものは6例であった。消化管結核患者のうち肉芽腫は約60%で確認できるが結核に典型的な乾酪性肉芽腫は19~25%でしか確認できず、培養陽性は7%しか認められなかったとの報告もある<sup>11)12)</sup>。自験例では培養陽性であり、乾酪性肉芽腫は認めなかったもののZiehl-Neelsen陽性の抗酸菌菌体を証明することができた。

また食道結核の併発病変としては縦隔リンパ節炎が16例と最も多く、他に肺結核5例、結核性胸膜炎2例、頸部リンパ節炎2例、粟粒結核1例が報告されている(Table)。自験例では初診時に認めた右胸水の胸腔穿刺を行わず結

Table Cases of the esophageal tuberculosis in Japan, 2000–2012.

Case	Age	Sex	Medical past history	Other lesion/Lower gastrointestinal tract	Bacteriology	Histopathology	Clinical course
1	71	M		CL	Unknown	Caseating granuloma	
2	30	M		ML	Esophageal tissue culture (+)	Granuloma	
3	30's	M		ML/Normal (CF)	Negative	Epithelioid granuloma	
4	27	M	During treatment of Tb	ML, miliary Tb	Unknown	Epithelioid granuloma	
5	76	F		ML	Unknown	Epithelioid granuloma	
6	20	F		ML	Gastric juice PCR (+)	Epithelioid granuloma	
7	39	M		ML	Negative	Epithelioid granuloma	
8	64	M		ML	Negative	Epithelioid granuloma	
9	42	F		Primary/Normal (barium enema)	Esophageal tissue PCR (+)	Caseating necrosis	
10	55	M	HCV	ML, pulmonary Tb	Sputum smear (+)	Granuloma	Well after anti-tuberculous treatment.
11	57	M	Esophageal cancer	ML	Unknown	Caseating granuloma	
12	23	M	During treatment of Tb	ML	Sputum PCR & culture (+)	Granuloma	(Case 8 & 11 unknown)
13	33	M		Tuberculous pleurisy	Unknown	Epithelioid granuloma	
14	52	M	Diabetes, hemodialysis	Pulmonary Tb	Gastric juice smear & PCR (+)	Granuloma	
15	56	M	Diabetes, hemodialysis	CL & ML, pulmonary Tb	Sputum culture (+)	Normal	
16	35	F	During treatment of Tb	ML, pulmonary Tb	Sputum smear & culture (+)	Not done	
17	72	M	HCC	ML, tuberculous pleurisy	Gastric juice PCR (+)	Langhans giant cells, Z-N stain (+)	
18	59	M	Schizophrenia	ML	Gastric juice PCR (+)	Epithelioid granuloma	
19	80's	F		ML/Normal (unknown)	Negative	Caseating granuloma	
20	73	M	SLE	Pulmonary Tb	Sputum smear (+)	Epithelioid granuloma, Z-N stain (+)	
21	40's	M		ML	Gastric juice culture (+)	Epithelioid granuloma	

M= male. F= female. Tb=tuberculosis. HCV=hepatitis C virus. HCC=hepatocellular carcinoma. SLE=systemic lupus erythematosus. CL=cervical lymphadenitis. ML=mediastinal lymphadenitis. CF=colonoscopy. Z-N stain=Ziehl-Neelsen stain.

核性胸膜炎の確定診断には至らなかったが、食道結核に対する治療により胸水は消失したため臨床的には結核性胸膜炎も合併していたと考えられる。結核性胸膜炎の合併例はこれまでも報告されているが、食道結核・腸結核の合併例は国内外の文献を検索した中でも Nagai らの報告例のみであった<sup>13)</sup>。食道結核と腸結核の合併例の報告が少ない原因としては、食道結核は続発性の発症が多く胸部病変に関してはほぼ全例で精査が行われる<sup>14)</sup>が、他の消化管病変を調べることは稀なためと推察する。本邦の21例のうち記載のなかった3例以外は胸部X線またはCTを施行しているが、下部消化管に関して評価しているものは3例のみであった。この3例の報告例はいずれも無症状で腸結核の合併は認めなかったが、自験例では無症状でありながら腸結核を合併していた。腸結核の発症機序としては続発性の場合、結核菌を含んだ喀痰を嚥下することにより発症すると考えられており<sup>15)</sup>、活動性肺結核患者における腸結核の合併は25%との報告もある<sup>16)</sup>。同様な機序で考えると本症例は縦隔リンパ節炎から食道に穿破して食道結核となり、胃酸の影響は受けるものの食道病変の菌体が消化管を通過して回盲部にたどりつき、続発性に腸結核を発症したと考えられる。現在食道結核と腸結核の合併例はごく少数の報告しかないが、下部消化管病変の検索を行うことで両者の合併例がより多く見つかるかもしれない。また食道結核の確定診断がつかない例でも下部消化管病変の検索を行って腸結核を疑うような所見があればそこから診断できる可能性があり、肺以外の合併臓器の評価も検討すべきであると考えた。

本論文の要旨は第120回日本結核病学会東海地方学会、第102回日本呼吸器学会東海地方学会（2012年11月、岐阜）で報告した。

## 謝 辞

本症例の検討に際し、病理学的所見のご指導をいただきました聖隷浜松病院病理診断科 大月寛郎先生、新井義文先生、清水進一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特になし。

## 文 献

1) Gomez-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 ; 30 : 2122-2127.
- 2) 針谷正祥：わが国におけるエタネルセプトの安全性と有効性. *リウマチ科.* 2009 ; 41 (1) : 8-19.
- 3) Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al.: 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012 ; 64 : 625-639.
- 4) 日本呼吸器学会 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会：「生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き」, 2014.
- 5) Lockard LB: Oesophageal tuberculosis: a critical review. *Laryngoscope.* 1913 ; 23 : 561-584.
- 6) Tania MW, Thomas K, Wolfram B, et al.: An unusual cause of dysphagia: esophageal tuberculosis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010 ; 19 : 321-324.
- 7) Momin RN, Chong VH: Oesophageal tuberculosis: rare but not to be forgotten. *Singapore Med J.* 2012 ; 53 : 192-194.
- 8) 富永和作, 上田美和, 渡辺俊雄, 他：食道結核. *日臨.* 2009 ; 11 (別冊) : 89-91.
- 9) Jain SK, Jain S, Jain M, et al.: Esophageal tuberculosis: is it so rare? report of 12 cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 2002 ; 97 : 287-291.
- 10) 石川成範, 矢野修一, 若林規良, 他：結核性縦隔リンパ節炎により食道穿孔をきたした粟粒結核の1例. *結核.* 2009 ; 84 : 159-164.
- 11) Uygur-Bayramicli O, Dabak G, Dabak R: A clinical dilemma: abdominal tuberculosis. *World J Gastroenterol.* 2003 ; 9 : 1098-1101.
- 12) Khan R, Abid S, Jafri W, et al.: Diagnostic dilemma of abdominal tuberculosis in non-HIV patients: An ongoing challenge for physicians. *World J Gastroenterol.* 2006 ; 12 : 6371-6375.
- 13) Nagai K, Ueno Y, Hayashi R, et al.: Interstitial tuberculosis with hoarseness as a chief complaint due to mediastinal lymphadenitis. *Case Rep Gastroenterol.* 2011 ; 5 : 540-545.
- 14) Mokoena T, Shama DM, Ngakane H, et al.: Oesophageal tuberculosis: a review of eleven cases. *Postgrad Med J.* 1992 ; 68 : 110-115.
- 15) Kapoor VK: Abdominal tuberculosis. *Postgrad Med J.* 1998 ; 74 : 459-467.
- 16) 垂水研一, 古賀秀樹, 小橋吉博, 他：活動性肺結核患者における下部消化管病変の検討. *川崎医学会誌.* 2006 ; 32 : 23-28.

## Case Report

## A CASE OF ESOPHAGEAL AND INTESTINAL TUBERCULOSIS THAT OCCURRED DURING TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH ETANERCEPT

<sup>1,2</sup>Rie ANAZAWA, <sup>1,3</sup>Masaki SUZUKI, <sup>1,4</sup>Hideki MIWA, <sup>1</sup>Yoshihiro MIKI,  
<sup>1</sup>Kazuhiro TOMITA, and <sup>1</sup>Hidenori NAKAMURA

**Abstract** An 88-year-old woman with rheumatoid arthritis who had started etanercept treatment in July 2011 was referred to our hospital in February 2012 for right-sided pleural effusion. Chest computed tomography showed right pleural effusion, partial swelling of a calcified mediastinal lymph node, and mid-esophageal thickening of the mucosal wall. Gastroendoscopy showed mid-esophageal ulceration. Histological examination of biopsy specimens from this ulceration revealed noncaseating granulomas with Langhans giant cells. Ziehl-Neelsen staining of this section was positive for acid-fast bacilli. Polymerase chain reaction analysis of gastric juice was positive for *Mycobacterium tuberculosis*; we therefore diagnosed the patient with esophageal tuberculosis. However, since abdominal computed tomography showed swelling of mesenteric lymph nodes, we also suspected intestinal tuberculosis. Colonoscopy showed multiple ileal erosions; histological analyses of biopsied specimens revealed granulomas with Langhans giant cells, similar to the esophageal findings. We finally diagnosed the patient with both esophageal and intestinal tuberculosis. After anti-tuberculosis treatment, the

right pleural effusion disappeared and the abdominal lesions improved. Although mycobacterial involvement of both the esophagus and intestine is rare in immunocompromised and immunocompetent hosts, differential diagnosis of these diseases is likely to become more important.

**Key words:** Esophageal tuberculosis, Intestinal tuberculosis, Etanercept

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, Seirei Hamamatsu General Hospital, <sup>2</sup>Department of Pulmonary Medicine, Tokyo Rosai Hospital, <sup>3</sup>Department of Pulmonary Medicine, Kimitsu Central Hospital, <sup>4</sup>Department of Pulmonary Medicine, Chiba University Hospital

Correspondence to: Rie Anazawa, Department of Pulmonary Medicine, Tokyo Rosai Hospital, 4-13-21, Omori-Minami, Ota-ku, Tokyo 143-0013 Japan.  
(E-mail: mossap6@hotmail.com)