

関節リウマチに対するアダリムマブの使用中に発症した結核性腹膜炎の1例

佐藤新太郎 川辺 梨恵 天野 雅子 松島 秀和

要旨：症例は68歳男性、ステロイドとメトトレキサートに抵抗性の関節リウマチに対しアダリムマブの使用を開始したところ、7カ月後に腹水と下痢を伴う発熱が出現したため当院入院した。腹部CTで腹水貯留と腸間膜脂肪濃度上昇を認め、腹水検査ではADA 164.7 IU/lと高値を示した。腹水培養で結核菌を同定、腹腔鏡下腹膜生検で類上皮細胞肉芽腫を認め結核性腹膜炎の確定診断に至った。アダリムマブを中止のうえ結核治療を開始し結核性腹膜炎は次第に改善したが、関節症状が増悪し非常にコントロールに難渋した。そのためアダリムマブをアバタセプトに変更して生物学的製剤を再投与したところ、以後関節症状は消退し、結核も再発なく経過している。製剤を変更しての生物学的製剤の再投与が有用かつ安全だった症例を経験したため報告する。

キーワード：生物学的製剤、アダリムマブ、関節リウマチ、結核性腹膜炎、再投与

はじめに

現在国内において合計7種類の生物学的製剤が関節リウマチに対する治療薬として使用されているが(2018年1月時点)、同剤は感染に対する自然免疫能を減弱させるため感染症を併発することがしばしば経験される。結核を含めた抗酸菌感染症を発症した場合、生物学的製剤の使用を中止して対応することが本邦においては一般的であるが、同製剤中止により関節リウマチや結核のコントロールに難渋することも報告されている。

今回われわれは関節リウマチに対するアダリムマブの使用中に結核性腹膜炎を発症し、関節症状の悪化のためアバタセプトを再投与し良好な経過を経た1例を経験したため報告する。

症 例

症 例：68歳、男性。

主 訴：発熱、下痢。

既往歴：14歳結核(治療はなし)、43歳関節リウマチ。

家族歴：兄が結核にて死亡(14歳時)。

生活歴：喫煙歴なし。飲酒歴なし。

内服歴：プレドニゾロン2 mg/日、メトトレキサート8 mg/週、グリメピリド1 mg/日、シタグリブチンリン酸塩50 mg/日、ミグトリール150 mg/日。

現病歴：43歳発症の関節リウマチで近医通院、プレドニゾロン(PSL)の内服治療を受けていたが徐々に関節症状が悪化、X年4月当院膠原病リウマチ内科に紹介受診した。当初メトトレキサート(MTX)を追加したが効果が認められず、T-SPOT®.TBが陰性であることを確認しX年7月からアダリムマブを40 mg/回で追加したところ次第に関節症状は軽減し安定した。7カ月後のX+1年2月39度台の発熱と下痢が出現、近医で感染性腸炎の診断で抗菌薬の処方を受けたが症状改善せず、同月精査および加療目的に当院に紹介入院となった。

入院時現症：身長169 cm、体重58.5 kg、意識清明、血圧101/58 mmHg、脈拍96回/分、体温38.9℃、SpO₂ 98% (室内気)。頭頸部：眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄染なし。胸部：呼吸音異常なし、心音整、心雑音なし。腹部：やや膨隆・軟、圧痛なし、腸蠕動音正常。四肢：浮腫なし。

入院時血液検査所見 (Table)：WBC 6910/ μ l、CRP 19.2 mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。またCA 125が249.9

Table Laboratory findings on admission

Hematology		Serology		[Ascitic fluid]	
WBC	6910 / μ l	CRP	19.2 mg/dl	TP	4.3 g/dl
Neut.	77.9 %	CEA	1.5 ng/ml	Albumin	2 g/dl
Lymph.	10.9 %	CA19-9	4.9 ng/ml	Glucose	220 mg/dl
Mono.	10.9 %	CA125	249.9 U/ml	LDH	699 IU/L
Eos.	0 %	sIL-2R	2280 U/ml	ADA	164.7 IU/L
RBC	472 \times 10 ⁴ / μ l	IgG	1176 mg/dl	CEA	1 ng/ml
Hb	14.7 g/dl	RF	117 mg/dl	CA125	2030 U/ml
Plt.	23.8 \times 10 ⁴ / μ l	MMP-3	70.3 ng/ml	Cell count	10070 / μ l
		T-SPOT	Indeterminate	Cell fraction	
Biochemistry				Neut.	55 %
TP	6.7 g/dl	[Gastric aspirate]		Lymph.	35 %
Alb	3.2 g/dl	Acid-fast bacillus		Mono.	10 %
T-Bil	0.6 mg/dl	Smear	(-)	Acid-fast bacillus	
AST	41 IU/L	Culture	(-)	Smear	(-)
ALT	40 IU/L			Culture	(+)
ALP	241 IU/L	[Stool]		PCR	
LDH	255 IU/L	Acid-fast bacillus		<i>M. tuberculosis</i>	(+)
γ -GTP	31 IU/L	Smear	(-)	<i>M. avium</i>	(-)
BUN	14 mg/dl	Culture	(-)	<i>M. intracellulare</i>	(-)
Cr	0.98 mg/dl			Cytology	class II
Na	138 mg/dl	[PPD skin test]			
K	3.9 mg/dl	0 \times 0/6 \times 4mm			
Cl	108 mg/dl				
Glucose	127 mg/dl				
HbA1c	5.8 %				

U/ml, 可溶性IL-2受容体が2280 U/mlといずれも高値を示した。T-SPOT®.TBは判定保留だった。

入院時画像所見：胸部X線および胸部CTでは異常所見を認めなかった。第1病日に施行した腹部・骨盤部造影CT検査では腸間膜脂肪濃度の上昇 (Fig. 1 (A)) と少量腹水を認めた (Fig. 1 (B))。第12病日の腹部MRI検査では腸間膜に淡い高信号所見を認めたほか、腹水の増加を認めた (Fig. 1 (C) (D))。Gaシンチグラフィでは腹腔内全体でやや強い集積を認めた (Fig. 1 (E))。

入院経過 (Fig. 2)：MTXおよびアダリムマブは中止としPSLは継続した。入院後腹水が次第に増加したため第10病日に試験穿刺を施行したところ、外観は黄色混濁、ADA 164.7 IU/l, CA 125 2030 U/mlと著明に上昇していた。細胞診はclass IIで、細胞分画は好中球優位 (55%)であった。上部および下部消化管内視鏡検査で異常所見は認められず、発熱と下痢症状が入院後も同様に継続していたため、結核性腹膜炎や癌性腹膜炎の鑑別を目的に第20病日に腹腔鏡下腹膜炎生検を施行した。腹腔内では腹膜全面に顆粒状小結節が分布しており (Fig. 3 (A))、大網や小腸腸間膜は肥厚していた (Fig. 3 (B))。腹膜、大網、腸間膜リンパ節から生検実施、病理組織学的検査ではいずれにおいても中心部に乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫を認め、悪性所見は認められず、結核性腹膜炎に矛盾しない所見が得られた (Fig. 3 (C))。第24病日より初回治療としてイソニアジド (INH) 300 mg/日、

リファンピシム (RFP) 450 mg/日、エタンブトール (EB) 750 mg/日、ピラジナミド (PZA) 1.5g/日の抗結核薬4剤での治療を開始、PSLは2 mg/日から4 mg/日に増量した。その後解熱し下痢も消退、腹部超音波検査では腹水貯留や大網肥厚所見の軽減が認められた。第42病日に腹水検体での抗酸菌培養が陽性となり結核菌群を同定したことから結核性腹膜炎と確定診断した。同定された結核菌に対する薬剤感受性検査では全感受性であった。第48病日に再検したT-SPOT®.TBは陽性だった。その後2HREZ+7HRの合計9カ月の結核治療を実施した。

一方、MTXとアダリムマブの投与中止後から徐々に関節症状が増悪したため第40病日からMTX 6 mg/日を再開した。その後MTX 10 mg/日、PSL 10 mg/日まで投与量を漸増したが関節症状は持続しコントロールに難渋した。そのため結核治療終了直後から抗酸菌感染症への影響が比較的少ないとされるアバタセプトを開始したところ、以後関節症状はすみやかに消退し、結核に関しても2年以上再発なく経過している。

考 察

結核性腹膜炎 (tuberculous peritonitis: TBP) は全結核の中で占める割合は非常に少なく稀な肺外結核である。従来その頻度は国外において0.1~0.7%¹⁾、国内において0.04~0.5%²⁾と報告されている。近年本邦では全結核患者数は年々減少傾向であるがTBPの患者数は横ばいで

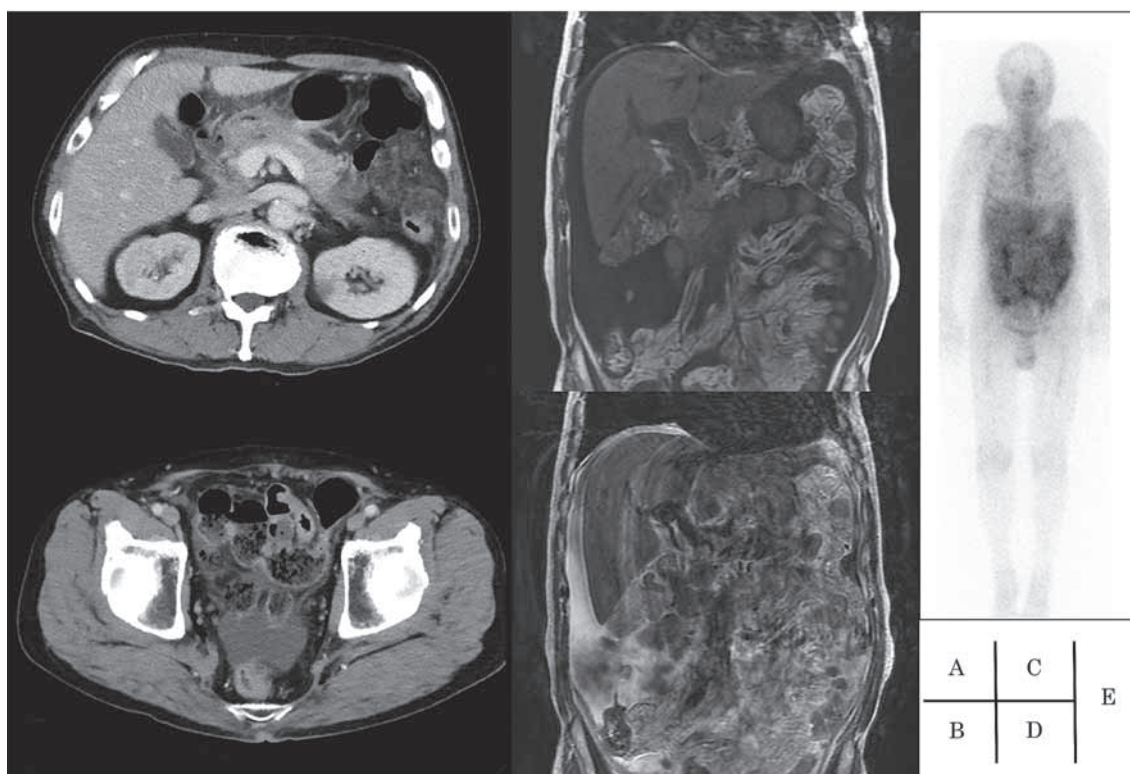


Fig. 1 (A) Abdominal CT scan showed stranding in the mesenteric fat. (B) A small amount of ascites were stored in the Douglas' pouch. (C) Increased ascites were observed in the T1-weighted image. (D) High signal intensity of mesentery were observed in the T2-weighted image. (E) Gallium scintigraphy revealed diffuse ⁶⁷Ga accumulation in entire abdomen.

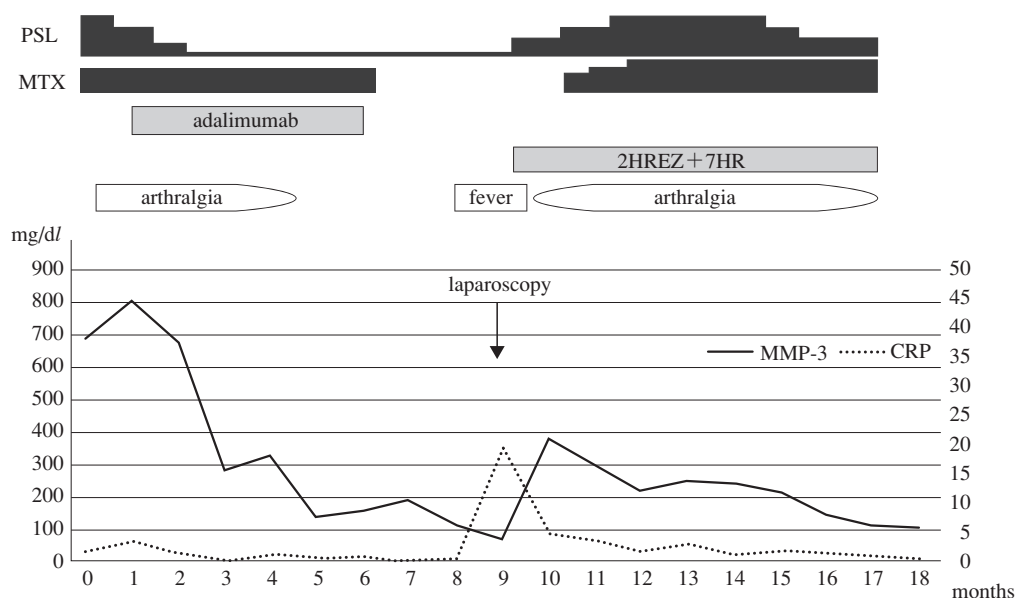


Fig. 2 Clinical course
 PSL: prednisolone MTX: methotrexate HREZ: isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide

推移しており、TBPの全結核に占める頻度は2007～2011年では0.78%、2012～2016年では0.95%とやや増加傾向となっている³⁾。

TBPの感染経路として、①腹膜の潜在性感染巣の再活

性化、②活動性肺病変からの血行性播種、③腸管、卵管などの腹腔内臓器病変からの進展、などがあるとされている⁴⁾。本症例においては明らかな活動性肺病変はなく、上部および下部消化管内視鏡検査で腸結核所見も認めら

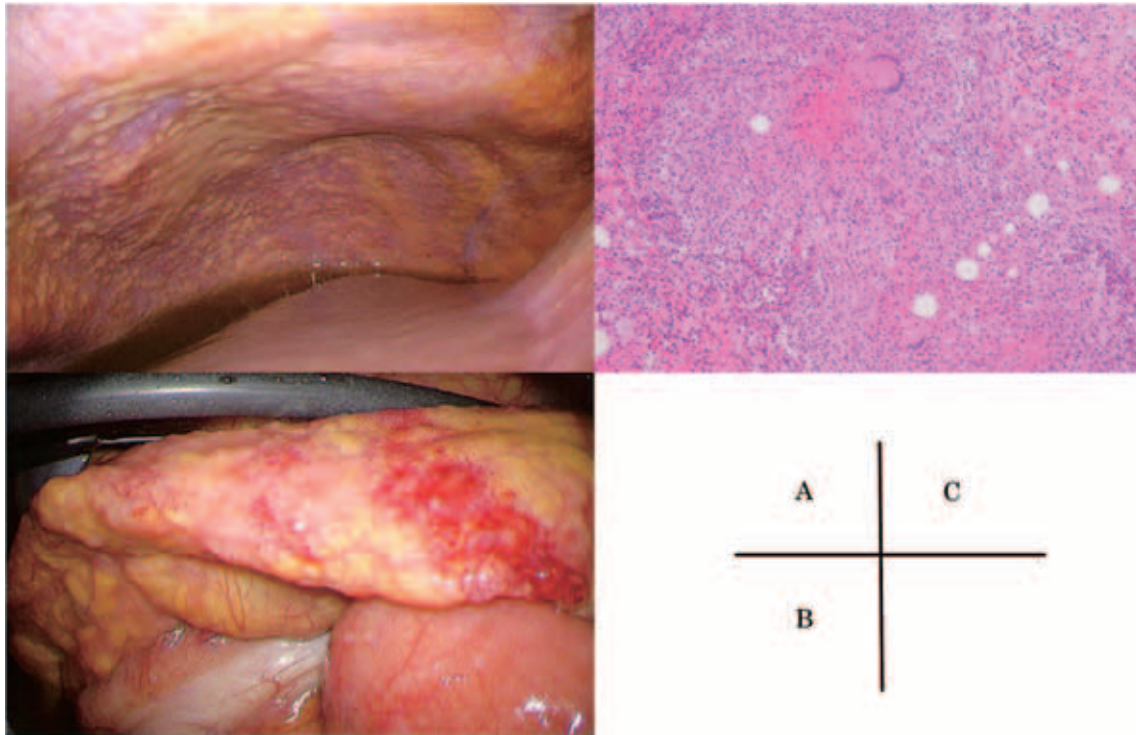


Fig. 3 (A) A large number of miliary white nodules spread throughout the peritoneum. (B) The greater omentum were thickened (omental cake). (C) Histological findings of peritoneum revealed epithelioid cell granulomas with caseous necrosis (HE staining: $\times 100$).

れなかったため、腹膜組織内での潜在性病巣が生物学的製剤の使用により再活性化され、結核症を再発した可能性が考えられる。

TBPの臨床症状として特異的なものはないが、腹水(73%)、腹痛(64.5%)、体重減少(61%)、発熱(59%)などが比較的多く、下痢(21.4%)、便秘(11%)、肝脾腫(14.3~28.2%)などは少ないとされている⁵⁾。下痢をきたす病態生理としては、腸間膜と小腸との癒着により腸管ループの拡張と内容物停滞が生じ、小腸内で過剰な腸内細菌が発生するためと推測されているが正確な機序は不明である⁶⁾。肺結核を併発する症例は15~20%と少なく、粟粒陰影を呈するものはきわめて稀である。腹部CTでは腹水貯留、平滑な腹膜肥厚、腸間膜肥厚などが特徴的である⁷⁾。

確定診断は腹水中の結核菌の証明、あるいは腹膜生検検体での乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫の証明によりなされる⁸⁾。Sanaiらの結核性腹膜炎402症例の検討では、腹水抗酸菌塗抹陽性率は3%、培養陽性率は35%、PCR陽性率は48%といずれも満足できる結果ではなかったが、腹腔鏡検査については感度93%、特異度98%と良好な結果が得られ、本疾患の診断におけるゴールドスタンダードであると結論付けられている⁹⁾。また腹水検査において、腹水中ADA高値は感度93%、特異度96%、腹水検体での抗原特異的インターフェロン- γ 遊離検査

(interferon-gamma release assay: IGRA) 陽性も感度93%、特異度98%と報告されており⁹⁾¹⁰⁾、腹腔鏡検査が高度心肺機能不全や出血傾向などにより実施できない場合は診断補助に有用な可能性が高いものと考えられる。

一方、ツベルクリン反応陽性率は約38%前後と低く、全血検体でのIGRAの有用性はまだ確立していない。腹水でリンパ球優位の細胞分画を認めた報告は多いが、その頻度は約68%とされ、本症例のように好中球優位の分画となることもしばしば認められている⁷⁾。したがってこれらの検査項目に関しては必ずしも確定診断や除外診断に繋がるわけではないことを認識したうえでその結果を解釈すべきである。

生物学的製剤使用中に結核を発症した場合、本邦の「生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き」では同製剤の使用は原則として中止すべきという見解が述べられており、再投与については結核治療終了直後~2カ月目以降とすることが提唱されている¹¹⁾。しかし、同製剤を結核治療開始後も継続使用した場合との比較や、使用中に再投与する際に製剤の種類を変更すべきかどうかについては具体的には言及されていない。

Matsumotoらは活動性結核を有する関節リウマチ症例における生物学的製剤の使用方法について比較検討を行い、結核発病後であっても生物学的製剤を中止せずに継続使用したほうが臨床的有益性は大きかったと結論して

いる¹²⁾。具体的には、生物学的製剤を継続使用した群のほうが一時中止のちに再投与した群と比較して、関節症状のコントロールが得やすく、喀痰抗酸菌塗抹が陰転化するまでの期間が短縮され（継続群が平均5.4日、再投与群が平均33.5日）、結核初期悪化が明らかに少なかった（継続群は7例中0例、再投与群は7例中3例）と報告している。特に初期悪化については、生物学的製剤を中止することによりそれまで抑制状態であった免疫応答が正常状態となるため発症頻度が増加することは十分予想され、また同時に予後不良ともなりうる病態でもあるため、近年は急な生物学的製剤の投与中止を懸念する見解も増えつつある¹³⁾。現在、結核発病後は原則として生物学的製剤を中止すべきという見解が主流とは思われるものの、今後継続投与という選択肢の妥当性についてさらなる検証が待たれるところと思われる。

また生物学的製剤の中止後の再投与については前出のMatsumotoらが報告して以来¹⁴⁾、いずれも同一製剤の再投与であるものの、インフリキシマブ¹⁴⁾、アダリムマブ¹⁵⁾、アバタセプト¹⁶⁾などでその有用性と安全性が報告されている。

今回われわれはアダリムマブ中止後に関節リウマチのコントロールに難渋したため、生物学的製剤をアバタセプトに変更し再投与を実施し良好な臨床経過を得ることができたが、この薬剤選択にあたっては同剤がメトトレキサート効果不十分例に対するアダリムマブとの比較試験（AMPLE試験）で非劣性が証明されていること、同試験において抗酸菌感染症を含めた重篤な感染症の合併頻度がより少なかったこと¹⁷⁾を重視した背景がある。再投与において同一製剤を選択すべきか製剤変更すべきかについては依然高いエビデンスレベルの検討はなく、今後の知見の蓄積が待たれるところと思われるが、アバタセプトへの変更については一つの選択肢になりうるものと考えられる。

今回われわれは結核性腹膜炎の発症後にアダリムマブ投与を中止し、その後生じた関節症状増悪に対してアバタセプトにて生物学的製剤を再投与し良好な経過を経た1例を経験した。結核発病後の生物学的製剤の中止や再開についてはさらなる検討が必要と思われる。

本文の要旨は第91回日本結核病学会総会（2016年5月、金沢）で発表した。

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) Gilinsky NH, Marks IN, Kottler RE, et al.: Abdominal

tuberculosis: a 10-year review. *S Afr Med J.* 1983 ; 64 : 849-57.

- 2) 望月福治, 藤田直孝, 長南明道: まれな腹膜炎 (2) 結核性腹膜炎, 肉芽腫性腹膜炎. *臨床消化器内科.* 1995 ; 10 : 1389-94.
- 3) 結核予防会結核研究所疫学情報センター: 結核の統計. <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/> (2017年11月1日アクセス)
- 4) Dineen P, William PH, William RG: Tuberculous peritonitis. *Ann Surg.* 1976 ; 184 : 717-722.
- 5) Sanai FM, Bzeizi KI: Systematic review: tuberculous peritonitis—presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 ; 22 : 685-700.
- 6) Khuroo MS, Khuroo NS: Abdominal tuberculosis. In: *Tuberculosis*, Madkour MM, ed., Springer-Verlag, Berlin, 2004, 659-78.
- 7) Vaid U, Kane GC: Tuberculous peritonitis. *Microbiol Spectr.* 2017 ; 5 : 1-6.
- 8) 岩崎吉伸, 中川雅夫: 消化器系結核—腸結核, 結核性腹膜炎. *日本臨牀.* 1998 ; 56 : 3110-3.
- 9) Shen YC, Wang T, Chen L: Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2013 ; 30 : 601-7.
- 10) Sathar MA, Simjee AE, Coovadia YM: Ascitic fluid gamma interferon concentrations and adenosine deaminase activity in tuberculous peritonitis. *Gut.* 1995 ; 36 : 419-21.
- 11) 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」, 克誠堂, 東京, 2014, 1-94.
- 12) Matsumoto T, Tanaka T: Continuation of Anti-TNF Therapy for Rheumatoid Arthritis in Patients with Active Tuberculosis Reactivated during Anti-TNF Medication is more Beneficial than its Cessation. *Infectious Diseases and Therapeutics.* 2015 ; 3 : 35-7.
- 13) Watanabe S, Kaneko Y, Kawamoto H: Paradoxical response with increased tumor necrosis factor- α levels to anti-tuberculosis treatment in a patient with disseminated tuberculosis. *Respir Med Case Rep.* 2017 ; 20 : 201-4.
- 14) Matsumoto T, Tanaka T, Kawase I: Infliximab for rheumatoid arthritis in a patient with tuberculosis. *N Engl J Med.* 2006 ; 355 (7) : 740-1.
- 15) Wallis RS, van Vuuren C, Potgieter S: Adalimumab treatment of life-threatening tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2009 ; 48 : 1429-32.
- 16) Kawamoto H, Takasaki J, Ishii S: Re-administration of abatacept for the control of articular symptoms of rheumatoid arthritis during anti-tuberculous therapy. *Respir Med Case Rep.* 2017 ; 21 : 147-50.
- 17) Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al.: Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 ; 73 : 86.

Case Report

A CASE OF RHEUMATOID ARTHRITIS COMPLICATED WITH
TUBERCULOUS PERITONITIS DURING TREATMENT WITH ADALIMUMAB

Shintaro SATO, Rie KAWABE, Masako AMANO, and Hidekazu MATSUSHIMA

Abstract The patient was a 68-year-old man who was admitted to our hospital because he developed a fever associated with ascites and diarrhea. 7 months after the beginning of adalimumab treatment for rheumatoid arthritis that was uncontrollable by using steroids and methotrexate. An abdominal CT scan revealed an increase of ascites and mesenteric fat tissue concentration. The examination of ascites showed elevated ADA at 164.7 IU/l. A definitive diagnosis of peritoneal tuberculosis was made through identification of *Mycobacterium tuberculosis* in culture of ascites and epithelioid cell granuloma in laparoscopic peritoneal biopsy. Peritoneal tuberculosis resolved along with the discontinuation of adalimumab and initiation of tuberculosis treatment. However, joint symptoms began to worsen gradually. When it became uncontrollable despite the gradual increase of steroids and methotrexate, abatacept was re-administered in place of biological agents after the comple-

tion of tuberculosis treatment. Since then, the patient had an uneventful course without any relapse or exacerbation of both tuberculosis and rheumatoid arthritis. We report this case in which we confirmed an efficacy and safety of re-administration of biological agent.

Key words: Biological agent, Adalimumab, Rheumatoid arthritis, Tuberculous peritonitis, Re-administration

Department of Respiratory Medicine, Saitama Red Cross Hospital

Correspondence to: Shintaro Sato, Department of Respiratory Medicine, Saitama Red Cross Hospital, 1-5, Shintoshin, Chuo-ku, Saitama-shi, Saitama 330-8553 Japan.
(E-mail: smaller@s@hotmail.com)