症例報告

アダリムマブ投与中にニューモシスチス肺炎を発症した関節リウマチ患者 2 例の報告

池内 秀和, 梅元あずさ, 月田真祐子, 櫻井 則之
前嶋 明人, 黒岩 卓, 廣村桂樹, 野島美久

**Pneumocystis pneumonia developed in two patients with rheumatoid arthritis during
treatment of adalimumab**

Hidekazu IKEUCHI, Azusa UMEMOTO, Mayuko TSUKIDA, Noriyuki SAKURAI,
Akito MAESHIMA, Takashi KUROIWA, Keiju HIROMURA and Yoshihisa NOJIMA

Department of Medicine and Clinical Science, Gunma University Graduate School of Medicine

(Received May 17, 2011)

summary

While tumor necrosis factor (TNF) inhibitors have dramatically improved the clinical outcomes of rheumatoid arthritis (RA) in recent years, infectious complications are a serious concern. Adalimumab (ADA) is a newly-developed human monoclonal antibody against TNF- α . Here we report 2 cases of pneumocystis pneumonia (PCP) which developed in RA patients during ADA therapy. One patient is a 66-year-old woman who had a history of RA for 6 months. The patient was given ADA at 40 mg biweekly for her active arthritis which had been refractory to 6 mg/week of methotrexate (MTX), and 5 mg/day of prednisolone (PSL). One hundred and six days later, she was admitted to our hospital because of fever, cough, and dyspnea. Another patient is a 62-year-old man who had a history of RA for 3 years. Since his arthritis was so active even under the treatment with MTX (8 mg/week) and PSL (15 mg/day), the patient started to be given ADA at 40 mg biweekly. After 28 days, the patient was admitted to the hospital because of dyspnea. Chest roentgenogram and computed tomography revealed interstitial pneumonia in both patients. Beta-D-glucan levels were so high in their serum suggesting the diagnosis of PCP, which was confirmed by the detection of *Pneumocystis jirovecii* DNA in the sputa by polymerase chain reaction. The patients were immediately treated with sulfamethoxazole/trimethoprim and high-dose prednisolone, which successfully improved pneumonia, and they were discharged from the hospital on the 8th and 16th day, respectively. PCR and β -D-glucan were useful for the early diagnosis of PCP and lead to the timely induction of adequate treatment and the rescue of these patients.

Key words—Rheumatoid arthritis; Pneumocystis pneumonia; Adalimumab

抄 録

近年各種 TNF 阻害薬が関節リウマチ (RA) の臨床に導入され、めざましい効果を挙げているが、感染症の合併も問題になっている。アダリムマブ (ADA) は新規に開発された完全ヒト型抗ヒト TNF 抗体製剤である。今回我々は ADA 投与中にニューモシスチス肺炎 (PCP) を発症した RA の 2 例を経験したので報告する。【症例 1】66 歳女性。RA 罹病期間 5 ヶ月。ADA 開始時、Steinbrocker の病期分類 II, 機能分類 3, DAS28 (CRP3) 6.18。メトトレキサート (MTX) 6 mg/週, プレドニゾロン (PSL) 5 mg/日を併用していた。ADA は著効し 28 日後には DAS28 (CRP3) 2.04 になった。開始 106 日後、38°C 台の発熱、咳嗽が出現し入院した。【症例 2】62 歳男性。RA 罹病期間 2 年。既存の肺疾患なし。ADA 開始時、Steinbrocker の病期分類 II, 機能分類 3, DAS28 (CRP3) 6.15。MTX 8 mg/週, PSL 15 mg/日を併用していた。関節痛は改善傾向であったが、開始 28 日後、労作時息切れと倦怠感が出現し入院した。両症例とも胸部 CT で間質性陰影を認め、 β -D-グルカン高値であり、PCP と診断した。入院同日よりスルファメトキサゾール/トリメトプリム合剤を開始、70 Torr 以下の低酸素血症があり高用量の PSL も併用した。症状は改善し、それぞれ第 8、第 16 病日に退院した。喀痰 *Pneumocystis jirovecii* DNA は両症例で陽性であり、 β -D-グルカンと共に早期診断に有用であった。早期に ST 合剤を開始できたことも良好な予後につながったと考えられた。

はじめに

nia : PCP) は, *Pneumocystis jirovecii* (Pj) によって引き起こされる日和見感染症である. HIV 感染患者では比較的亜急性に発症するのに対し, 関節リウマチ (RA) を始めとする非 HIV 感染患者に合併するものは急性に発症し, 重篤で生命の危険を伴う病態になりかねない¹⁾. 近年, RA においては TNF 阻害薬が臨床の場に導入され, めざましい効果をあげている. しかし強力な免疫抑制の結果, PCP の発症頻度も上昇していることが報告されている²⁾.

アダリムマブ (adalimumab ; ADA) は遺伝子組換えによって作られた初の完全ヒト型抗ヒト TNF モノクローナル抗体製剤である. 抗体成分である蛋白配列が完全ヒト由来であるため, 先行のキメラ抗体製剤 (インフリキシマブ) よりも生体適合性が高いとされている³⁾. ただし我が国では市販後の日が浅く, 長期的な治療効果及び安全性データの集積が待たれている.

今回我々は, RA に対し ADA を投与し PCP を発症した2例を経験した. ADA での PCP 発症は我々が検索しえた範囲では, 全例調査の中間報告⁴⁾の他は症例報告1例⁵⁾しか報告されておらず, その臨床像をとらえる上で貴重と考えたので報告する.

【症例1】

66歳女性. 既存の肺疾患なく, 2年前より抗核抗体陽性を指摘されていたが特に症状なく経過観察されていた. ADA 投与6ヶ月前より関節痛が出現. リウマトイド因子は陰性であったが左手根骨にびらんを認め RA と診断された. Steinbrocker の病期分類は II, 機能分類は3であった. メトトレキサ-

ト (MTX) が開始されたが3ヶ月後も改善せず, ADA 40 mg/2 週およびプレドニゾロン (PSL) 5 mg/日 が投与開始された. 投与開始後10日目に細菌性肺炎の発症がみられたが抗菌薬で改善し, 臨床症状の改善は続いていたことから ADA の投与は継続された. 導入時の DAS28 (CRP3) は 6.18 であったが28日後には DAS28 (CRP3) 2.04 と改善が見られた. ADA 投与開始106日目より 38°C 台の発熱, 咳嗽が出現. 111日目の胸部 Xp・CT でびまん性のスリガラス様陰影を認めたため (図1) 同日当院入院となった. ADA 投与前および入院時の検査所見を表1に示す.

LDH 高値と β -D-グルカンの上昇があり, PCP を疑われた. 低酸素血症 (SpO2 93%, pO2 < 70 Torr) も認めたため PSL の増量 (60 mg/日) とスルファメトキサゾール/トリメトプリム合剤 (ST 合剤) 4.8 g/日の投与が開始された. 喀痰からは特に病原菌になり得る菌は検出されず, 血液培養も陰性だった. その後入院時の喀痰で Pj DNA が PCR で陽性であることが判明し, PCP の確定診断に至った. 症状は改善し, 入院第16病日に退院となった. 全経過を図2に示す. 肝機能障害の出現あり ST 合剤は投与28日目で中止になっている. 退院後関節所見の再増悪あり, 退院後2ヶ月の時点で ADA 再開している. 肝機能障害を考慮し ST 合剤の予防投与は行っていないが, 現在に至るまで PCP の再発は認められていない.

【症例2】

62歳男性. 既存の肺疾患なし. 4年前より発熱・

図1 症例1

- A) 入院時胸部正面 X 線写真 両下肺野にびまん性に広がるスリガラス状陰影を認める
B) 胸部 CT 全肺野ほぼ均一なスリガラス状陰影を認める

表 1 症例 1 検査結果

		正常範囲	ADA 開始時	入院時
Ht	%	35.0–45.0	42.0	36.8
Hb	g/dl	11.8–15.1	13.7	12.0
RBC	× 10 ⁴ /ul	4.00–5.00	435	384
WBC	/ul	4000–9600	17900	9700
Neu	%	42.2–73.2	87.2	43
Eos	%	0.5–7.3	0.4	0
Baso	%	0.0–1.8	0.1	1
Mono	%	2.2–8.4	4.0	10
Lym	%	20.1–47.3	8.5	41
PLT	× 10 ⁴ /ul	16.0–35.0	38.4	28.4
ESR (1 hr)	mm	20	64	
TP	g/dl	6.3–7.9	6.5	6.5
ALB	g/dl	3.5–4.5	3.2	3.5
T-bil	mg/dl	0.3–1.2	0.5	1.2
AST	IU/l	13–33	20	66
ALT	IU/l	6–27	18	21
LDH	IU/l	119–229	234	465
ALP	IU/l	115–359	183	245
γ-GTP	IU/l	13	50	
CK	IU/l		94	77
UA	IU/l	2.6–5.8	7.9	5.6
BUN	mg/dl	8–20	27	16
Cr	mg/dl	0.6–1.0	0.75	0.83
Na	mEq/l	137–145	139	139
K	mEq/l	3.5–4.8	4.2	4.4
Cl	mEq/l	100–107	106	106
BS	mg/dl	70–105	119	79
T-Chol	mg/dl	128–219	239	145
IgG	mg/dl	870–1700		1187
IgA	mg/dl	110–410		381
IgM	mg/dl	35–220		274
eGFR			81.3	52.8
CRP	mg/dl	<0.1	4.93	1.53
β-D-glucan	pg/ml	<3.1	<3.1	16.4
Quantiferon		negative	negative	
KL-6	U/ml			632
SP-A	U/ml			93.4
SP-D	U/ml			1130
BGA				
pH				7.449
pCO2	mmHg			30.8
pO2	mmHg			69.5
HCO3 ⁻	mmol/L			22.6
BE	mmol/L			-2.2
SaO2	%			94.0

表 2 症例 2 検査結果

		ADA 開始時	入院時
Ht	%	43.2	42.2
Hb	g/dl	14.4	14.0
RBC	× 10 ⁴ /ul	444	438
WBC	/ul	16200	13300
Neu	%	89.2	87.5
Eos	%	0.4	0.1
Baso	%	0.1	0.1
Mono	%	3.6	2.2
Lym	%	6.7	9.8
PLT	× 10 ⁴ /ul	42.3	38.4
TP	g/dl	7.4	5.9
ALB	g/dl	3.6	2.6
T-bil	mg/dl	0.5	0.5
AST	IU/l	18	43
ALT	IU/l	14	32
LDH	IU/l	198	574
ALP	IU/l	187	214
γ-GTP	IU/l	11	19
CK	IU/l	41	84
UA	IU/l	6.4	7.2
BUN	mg/dl	18	23
Cr	mg/dl	0.74	0.96
Na	mEq/l	139	
K	mEq/l	4.1	
Cl	mEq/l	104	
BS	mg/dl	143	102
eGFR		82.9	62.1
CRP	mg/dl	8.49	5.67
MMP-3	mg/dl	634.9	
β-D-glucan	pg/ml	<3.1	34.8
Quantiferon		negative	
Cytomegalo virus antigen			negative
BGA			
pH			7.428
pCO2	mmHg		33.1
pO2	mmHg		63.8
HCO3 ⁻	mmol/L		22.5
BE	mmol/L		-2.2
SaO2	%		91.8

全身関節痛・サーモンピンク疹・白血球増多・肝障害が出現した。リウマトイド因子も 58 と高値ではあったが、フェリチン値 656 mg/dl と上昇もあり、成人スティル病と診断された。PSL 投与にて加療され症状は改善していたが、PSL 10 mg/日への減

量と共に両手・右膝関節痛の再出現あり。軽減しないため 2 年前に右膝関節の MRI を施行したところ滑膜増殖所見を認めた。発熱、肝機能障害、フェリチン値の上昇などはなく、成人スティル病から RA に移行したものと考えられた。ブシラミン、MTX を投与されたが効果に乏しかった。PSL も 10 mg/日前後で経過を見ていたが疼痛の悪化あり 15 mg/日に増量。Xp 上骨破壊の進行も認めたため ADA 40 mg/2 週の投与が追加された。ADA 開始時は

Steinbrocker の病期分類 II, 機能分類 3, DAS28 (CRP3) は 6.15 であった。ADA 開始後関節痛は改善傾向にあったが, 22 日目頃より労作時息切れ・倦怠感を自覚。28 日目に外来受診。胸部 Xp にて間質影, CT にて両肺野に広がる地図状スリガラス様陰影を認め (図 3), 同入院となった。ADA 投与前と入院時の検査所見を表 2 に示す。

LDH 高値・ β -D-グルカン陽性であり, PCP が疑われたため, ST 合剤 4.8 g/日の投与を行った。低酸素血症 (SpO₂ 91%, pO₂ < 70 Torr) も認めたため高用量ステロイド剤 (80 mg/日) の併用も行った。本症例ではその他の肺炎球菌性肺炎・異型肺炎の可能性も考え, アジスロマイシン, セフトリキアソンの併用も行っている。喀痰からは特に病原菌になり得る菌は検出されなかった。血液培養は陰性

だった。喀痰から Pj DNA が PCR にて検出され, PCP の確定診断に至った。ST 合剤以外の投薬は中止された。症状改善したため, 入院第 16 病日退院となった。経過を図 4 に示す。この症例は退院後 4 ヶ月の時点で関節所見の再増悪あり, トシリツマブを導入したがアレルギー反応の出現のため中止され, 5 ヶ月目より ADA を再開している。本症例でも ST 合剤の予防投与は消化器症状のため行っていないが, 現在まで PCP の再発は認められていない。

考 察

近年各種の生物学的製剤が導入され, RA の治療は長足の進歩を遂げている。一方でこうした強力な治療による副作用の報告も増加している。中でも PCP は進行が早く重篤化することが多いため, 最

図 2 症例 1 臨床経過

PSL ; プレドニゾロン, MTX ; メトトレキサート, ST ; ST 合剤, Pj ; *Pneumocystis jirovecii* DNA PCR 検査

図 4 症例 2 臨床経過

PSL ; プレドニゾロン, MTX ; メトトレキサート, ST ; ST 合剤, Pj ; *Pneumocystis jirovecii* DNA PCR 検査

図 3 症例 2

- A) 入院時正面胸部 X 線写真 両中下肺野にびまん性に広がるスリガラス状陰影を認める。
B) 入院時胸部 CT スリガラス状陰影がモザイク状に分布している。胸膜直下に正常部分を残している。

も重要な合併症の一つである¹⁾。しかし ADA においては報告例が少なく、その臨床像は不明である^{4,5)}。今回の我々の自験例を通じ、ADA による PCP の特徴について文献的考察を交えながら考察する。

ADA 治療中に発症した PCP が少数例ではあるが報告されている。我が国では RA に対する全生物学的製剤にて市販後全例調査が行われており、その報告によると疑い例も含めた PCP 発症率はインフリキシマブで 5000 例中 22 例 (0.4%)⁶⁾、エタネルセプトで 7091 例中 16 例 (0.2%)⁷⁾、トシリズマブで 6424 例中 10 例 (0.2%) と報告されている⁸⁾。これに対し ADA は、中間報告時点での成績ではあるが、7855 例中 27 例 (0.3%) となっており⁴⁾、他の TNF 阻害薬と同様、PCP 発症の危険性がある。インフリキシマブでは欧米に比し我が国での PCP の発症率が高いと報告されており²⁾、実際の使用にあたっては十分注意しながら本剤を使用する必要があると考えられる。

ADA における PCP 発症の危険因子は定かではない。インフリキシマブにおいては我が国の市販後全例調査を用いた PCP 危険因子の解析が行われており、①高齢 (65 歳以上)、②既存の肺疾患、③ステロイド投与 (PSL 換算 6 mg 以上) の 3 項目が挙げられている²⁾。PCP 発症時には血清 IgG、血清アルブミン値、末梢血リンパ球数の減少があるとの報告もある⁹⁾。我々の例においては症例 1 では高齢であり、発症時の血清 IgG は 1187 mg/dl と上述した報告での PCP 発症群と同程度 (平均 1192 mg/dl) であった。症例 2 では発症時血清 IgG 値は計測されていなかったが、血清アルブミンが 2.6 g/dl と低下しており 15 mg の PSL 投与も危険因子として当てはまっていた。ADA においてもインフリキシマブと同様な危険因子が存在していることが予想される。

どのような症例で ST 合剤投与などの PCP の予防処置が必要なのかは定かではない。我が国では 2004 年に厚生労働省の研究班が発表した予防投与基準があるが、RA では実際にこの基準を満たす症例は少なく¹⁰⁾、我々の症例でも満たしていない。PCP の予防のため ST 合剤を投与することは、AIDS および Wegener 肉芽腫に関しては多くのエビデンスがある^{11,12)}。しかし RA に関してはそのようなコンセンサスは現時点では存在しない¹²⁾。ST 合剤の副作用には用量に依存しない重篤なものがある

り、安易な投与は推奨できない¹⁰⁾。今後の研究および確かな予防基準の確立が待たれるところである。

一方で、RA 患者で喀痰中の Pj DNA を調べるとある程度の割合で陽性となり、Pj のキャリア症例と考えられることが報告されている¹³⁾。こうした症例では PCP 発症のリスクが高い可能性が考えられ、このような例に限って ST 合剤の予防投与を行うことにより、PCP の発生を防止できたとする報告もある¹⁴⁾。この報告では ST 合剤の予防投与により 1-2 週間で Pj DNA は消失し、そうした例では PCP の発症は認められなかった。Pj キャリア症例に対する ST 合剤予防投与の妥当性については今後のさらなる検討が必要である。一度 Pj を治療し駆除してしまえばその後は PCP 感染の可能性は低くなるとも考えられる。実際我々の症例は 2 例とも ADA を再投与しているが、現在まで PCP 再発の所見は認められていない。

TNF 阻害薬の投与から PCP 発症までの期間に関しては、インフリキシマブ投与 RA 患者で、投与開始後 6 週以内に 4 割、14 週以内に約 8 割、26 週以内に 9 割と、大半の症例が投与後早期に発症している²⁾。我々の症例でも ADA 開始後 4 週および 8 週での発症であり、インフリキシマブと同様の傾向が認められた。治療開始後早期には関節炎に対する効果のみならず副作用にも注意して患者の状態をよく観察する必要があると考えられた。

RA では疾患自体により間質性肺炎を合併することがあるほか、併用される DMARD (特に MTX) の副作用による間質性肺炎など、PCP との鑑別診断が問題となる。我々の症例では ADA 投与前に間質性陰影はないことを確認しており、経過からも RA によるものは考えにくい。MTX 肺炎の可能性は考慮に入れ休薬を行っているが (図 2, 4)、再開後も再燃がなかったことから考えにくい。細菌性肺炎や異型肺炎の可能性に関して症例 2 では抗菌薬の併用も行ったものの、痰培養で病因になりうる菌が検出されなかった点、PCR による Pj DNA 検出が PCP において特異度が高い点¹³⁾、ST 合剤投与が著効した臨床経過から、本症例における間質性肺炎は PCP によるものと考えるのが妥当であろう。

RA などの非 HIV 患者における PCP は予後不良の疾患であり、早期治療が予後を決定する鍵となる¹⁾。そのためには β -D-グルカン、胸部 CT、Pj DNA などの検査を遅れることなく実施し、疑いを持った時点で PCP として治療を行うことも重要で

ある。我々の2例においても Pj DNA PCR 検査結果が不明の段階で本疾患を疑って治療を開始しており、良好な予後につながった可能性がある。特に上述した危険因子を有する症例の場合は常に PCP の発症を念頭に入れて診察する必要があると考えられた。

ま と め

ADA に伴う PCP を2例経験した。早い段階での診断と治療により良好な予後を得たが、診断が遅れた場合重篤化していた可能性もあった。他の生物製剤と同様の危険性があることを認識し使用していく必要がある。

文 献

- 1) Thomas C. F., Limper A. H. : Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med.* **350** : 2487–2498, 2004.
- 2) Harigai M., et al. : Pneumocystis Pneumonia Associated with Infliximab in Japan. *N Engl J Med.* **357** : 1874–1876, 2007.
- 3) Weinblatt M. E., et al. : Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate : the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* **48** : 35–45, 2003.
- 4) アボット株式会社 : ヒュミラ適正使用情報 ; 2010.
- 5) Kalyoncu U., et al. : Pneumocystis carinii pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab. *Scand J Infect Dis.* **39** : 475–478, 2007.
- 6) Takeuchi T., et al. : Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **67** : 189–194, 2008.
- 7) Koike T., et al. : Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol.* **36** : 898–906, 2009.
- 8) 中外製薬株式会社 : 重点調査項目. アクテムラ点滴静注用 80 mg, 200 mg, 400 mg 安全性情報全例調査の中間報告. 2010 : 21.
- 9) Komano Y., et al. : Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab : a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Rheum.* **61** : 305–312, 2009.
- 10) Minowa K., et al. : Examination of availability of the criteria for protective therapy against Pneumocystis pneumonia. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* **32** : 256–262, 2009.
- 11) Benson C., et al. : Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children : recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* **53** : 1–112, 2004.
- 12) Green H., et al. : Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clinic proceedings.* **82** : 1052–1059, 2007.
- 13) Lu J. Comparison of six different PCR methods for detection of Pnumocystis carinii. *J Clin Microbiol.* **33** : 2785–2788, 1995.
- 14) Mori S., et al. : A Followup Study of Asymptomatic Carriers of Pneumocystis jiroveci During Immunosuppressive Therapy for Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* **36** : 1600–1605, 2009.