症例報告

エタネルセプトによる関節リウマチ治療中に結核性腹膜炎を呈した一例

東 直人^{*1}, 森本麻衣^{*1}, 坪田典之^{*2}, 白野倫徳^{*3}, 黒岩孝則^{*1,*4},
藤田計行^{*1}, 日野拓耶^{*1}, 野上みか^{*1}, 西岡亜紀^{*1}, 岡崎亮太^{*1},
関口昌弘^{*1}, 北野将康^{*1}, 角田慎一郎^{*1}, 佐野 統^{*1}

Tuberculous peritonitis during etanercept therapy for rheumatoid arthritis

Naoto AZUMA^{*1}, Mai MORIMOTO^{*1}, Noriyuki TSUBOTA^{*2}, Michinori SHIRANO^{*3}, Takanori KUROIWA^{*1,*4},
Kazuyuki FUJITA^{*1}, Takuya HINO^{*1}, Mika OKABE-NOGAMI^{*1}, Aki NISHIOKA^{*1}, Ryota OKAZAKI^{*1},
Masahiro SEKIGUCHI^{*1}, Masayasu KITANO^{*1}, Shinichiro TSUNODA^{*1} and Hajime SANO^{*1}

^{*1}Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan

^{*2}Department of Respiratory Medicine, Tanimukai Hospital, Nishinomiya, Japan

^{*3}Center of Infectious Diseases, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

^{*4}Department of Internal Medicine, Yukioka Hospital, Osaka, Japan

(Received October 21, 2011)

summary

In August 2010, a 73-year-old woman with rheumatoid arthritis receiving etanercept (ETN) therapy for two years, developed high-fever and abdominal fullness. Though she had not been exposed to tuberculosis, isoniazid prophylaxis was administrated. Antibiotics were not effective. CT images revealed the massive ascites and peritonitis, and Ga scintigraphy demonstrated notable uptake in the peritoneum. Ascites analysis showed an elevated adenosine deaminase activity value (104.9 IU/l) without malignant cells. Moreover, PCR and culture for *Mycobacterium tuberculosis* were positive. Finally, a diagnosis of tuberculous peritonitis was established. After initiating a standard anti-tuberculosis regimen with four drugs, her clinical condition ameliorated and ascites promptly regressed. Although the tuberculous peritonitis during ETN therapy is rare, this report emphasized the importance of initial suspicion of tuberculosis in these patients with tumor necrosis factor inhibitors such as ETN.

Key words—biologics; etanercept; rheumatoid arthritis; tuberculous peritonitis

抄 録

73才, 女性. 1998年関節リウマチを発症. 2007年よりエタネルセプト (ETN) が開始され, プレドニゾロンおよびメトトレキサート (MTX) との併用で低疾患活動性を維持していた. 結核罹患歴はないが, ETN開始時よりイソニアジドを予防的に内服された. 2010年8月高熱, 腹部膨満感を自覚し, 腹部CTで多量の腹水貯留を認めため当科入院. ETNおよびMTXは中止し, 抗生剤投与を行ったが奏功しなかった. 腹水検査ではADAが104.9 U/lと高値で, 細菌および真菌培養, 抗酸菌塗抹検査は陰性であったが, PCR法で *Mycobacterium tuberculosis* 陽性, 培養検査も陽性で, イムノクロマト法で *M. tuberculosis* と同定でき, 結核性腹膜炎 (TBP) と診断した. 結核診療専門施設に転院し, 抗結核薬4剤による化学療法が開始され, 速やかに改善した. TBPは頻度が低く, 生物学的製剤使用中の合併報告も多くない. ETN使用中に限ると1例報告されているのみである. TNF阻害薬使用中の腹部症状出現時は常に「疑い」, その上で各検査法の特長, 限界を考慮した適切な診断を行うことが重要である.

I. はじめに

生物学的製剤は関節リウマチ (RA) の治療にお

いて優れた効果を発揮する. 一方, 感染症, 特にTNF阻害療法に伴う結核感染の危険性の増加については潜在性結核感染の再活性化や肺外結核の増加として指摘されており^{1,2)}, 各生物学的製剤の使用ガイドラインでは結核感染に対する注意喚起がなされている.

今回, RAに対するエタネルセプト (ETN) によ

^{*1}兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科

^{*2}谷向病院呼吸器科

^{*3}大阪市立総合医療センター 感染症センター

^{*4}行岡病院内科

る治療中に結核性腹膜炎 (TBP: tuberculous peritonitis) を併発した一例を経験した。TBP は頻度が低く³⁾, 生物学的製剤使用中の合併報告も少ない。ETN に限ると 1 例のみである。TBP は診断に難渋することも多く, 既存の症例報告のまとめと併せ報告する。

II. 症 例

症 例: 73 才, 女性

主 訴: 発熱, 腹部膨満感, 便秘

現病歴: 1998 年 RA を発症。近医 (A) で抗リウマチ薬 (詳細不明) で加療されるが奏功せず, 他医 (B) に転医となった。B 医によりメトトレキサート (MTX), プレドニゾロン (PSL) などで加療されたが治療抵抗性のため 2007 年 2 月 ETN (25 mg/回×2 回/週) が導入された。以降, ETN, MTX 6 mg/週および PSL 3 mg/日による治療で低疾患活動性を維持していた。尚, B 医での ETN 導入時よりイソニアジド (INH) の予防投与が開始された。B 医異動のため 2008 年 8 月当科転医。その際, INH 予防投与はすでに 18 ヶ月間なされていた。患者に結核罹患歴がなく, B 医で INH を開始した理由が不明瞭であり (ツベルクリン反応 (PPD) 検査, 結核抗原特異的 IFN- γ (QuantiFERON®-TB: QFT) 検査, 胸部画像検査などの結果について B 医より報告がなされていなかった。), かつ INH 予防服用期間としては一般的に十分期間と判断でき, 当科転医時の胸部 X 線検査で明らかな活動性のある異常陰影を認めなかったことも併せ INH 予防服用は中止された。2010 年 8 月 15 日より 38°C 超の高熱, 腹部膨満感が出現したため同 21 日当科受診。CRP 高値, CT 検査で肺炎像および多量の腹水貯留を認め, 即日当科入院となった。

既往歴: 63 才右膝関節人工関節置換術, 64 才左膝関節人工関節置換術, 67 才両足趾切除関節形成術

生活歴: 飲酒, 喫煙ともにせず

家族歴: 特記事項なし, 結核罹患歴なし

入院時現症: 身長 158 cm, 体重 60 kg (2 kg 増加/約 1 週間), 体温 38.8°C, 血圧 112/59 mmHg, 脈拍 84/分・整, 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) (room air) 97%, 意識清明。眼結膜に貧血と黄染を認めず。口腔, 扁桃および咽頭に異常所見を認めず。頸部・鎖骨窩・腋窩リンパ節を触知せず。胸部聴診上ラ音および心雑音を聴取せず。腹部は膨隆・

軟, グル音減弱, 圧痛および反跳痛なし, 波動なし, 腫瘤を触知せず。腹囲 (臍高) 94.5 cm。四肢, 手指・足趾関節に腫脹および圧痛を認めず。神経学的異常所見なし。

入院時検査所見 (Table 1): CD4 陽性 T リンパ球が 229/ μ l と低下し, 免疫抑制状態であった。CRP が 9.6 mg/dl と著明な炎症反応を認めた。免疫学的検査では RF 陽性, MMP-3 の軽度上昇を認めたが, 抗核抗体は陰性で, その他疾患特異的抗体も検出しなかった。血清 CA125 が 517 U/ml, 可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) が 3180 U/ml と著しく上昇していた。HBs 抗原は陰性であったが, HBc 抗体および HBs 抗体が陽性であった。HBV-DNA 定量 (TaqMan 法) は陰性であった。その他各種感染症検査で有意な所見を認めなかった。胸部 CT 検査 (Fig. 1(a)) で右中葉に air bronchogram を伴う浸潤影と両側中・下葉に索状影を認めた。腹部・骨盤内造影 CT 検査 (Fig. 1(b)) では腹腔から骨盤腔内に多量の腹水を認め, 腸管は腹膜側に偏倚していた。腹膜の density はびまん性に上昇し, 造影効果を受けていた。腹腔, 骨盤腔内に悪性腫瘍を疑う腫瘤陰影やリンパ節腫大は認めなかった。Ga シンチグラフィ (Fig. 1(c)) では腹部中部へのびまん性集積が見られたが, 限局した集積像は認めなかった。心臓超音波検査では左室駆出率が 65%, 左室内径短縮率が 36%であり, 壁運動の異常, 心嚢液貯留や心腔内疣贅を認めなかった。

入院後経過: ETN および MTX を中止し, PSL は継続した。抗生剤加療 (TAZ/PIPC を 3 日間, DRPM に変更し 3 日間。)を実施したが奏効せず高熱は持続し, CRP 値は 5-10 mg/dl で推移した。腹水も増加し, 入院後 4 日間で体重は 2 kg, 腹囲 (臍高) が 2 cm 増加した。呼吸状態や関節症状に変化はなかった。入院時肺炎像を認めており, 結核感染も考慮し PPD 検査を実施したが陰性で, また QFT (第 2 世代) は陽性コントロール mitogen で 0.24 IU/ml であり判定不可となった。排痰がなく, 誘発喀痰も得られなかったため喀痰検査は未実施である。胃液検査は 2 度施行し, 塗抹, 培養, polymerase chain reaction (PCR) 法とも陰性であった。また婦人科医による内診, 超音波検査, 細胞診, 子宮および膣分泌物培養検査では婦人科臓器疾患を認めなかった。腹水穿刺は当初患者の同意を得られず施行できなかったが, 入院第 6 病日に患者の同意が得られ施行できた (Table 2)。腹水は約 600

Table 1. 当科入院時検査結果

血算		甲状腺機能		感染症	
WBC	5220/ μ l	TSH	4.030 μ IU/ml	HBc 抗体	(-)
Neut.	83.7%	Free T4	1.33 ng/dl	HBs 抗体	(+)
Lymph.	5.9%	腫瘍マーカー		HBs 抗体	(+)
Mono.	9.8%	(()内は基準値)		HBV-DNA (TaqMan)	(-)
Eosin.	0.4%	CEA	4.7 ng/ml (0-5)	HCV 抗体	(-)
CD4 陽性 T リンパ球	229/ μ l	CA19-9	9.9 U/ml (0-37)	血液培養：細菌・真菌とも	(-)
RBC	388 $\times 10^4$ / μ l	CA125	517 U/ml (0-35)	エンドトキシン	<5.0 pg/ml
Hb	12.5 g/dl	sIL-2R	3180 U/ml (145-519)	プロカルシトニン	0.08 ng/ml
Plt.	20.3 $\times 10^4$ / μ l	免疫学的検査		(基準値：<0.05)	
凝固系		IgG	1074 mg/dl	β -D グルカン	<11.0 pg/ml
PT-INR	1.12	IgA	360 mg/dl	C7-HRP	(-)
APTT	37.8 秒	IgM	99 mg/dl	尿中肺炎球菌抗原	(-)
Fib.	314 mg/dl	C3	114 mg/dl	尿中レジオネラ抗原	(-)
D-dimer	6.6 μ g/ml	C4	23 mg/dl	マイコプラズマ抗体	<40
生化学		CH50	52.4 U/ml	ツベルクリン反応	(-)
TP	6.4 g/dl	RF	64.2 IU/ml	発赤：4 mm $\times$ 7 mm	
Alb	3.4 g/dl	MMP-3	87.5 ng/ml	硬結，二重発赤，水疱，壊死なし	
T-bil.	0.4 mg/dl	ANA	< $\times$ 40	結核特異的 IFN- γ	判定不可
AST	23 IU/l	抗 ds-DNA	<10 IU/ml	(QuantiFERON [®] -TB 第2世代)	
ALT	15 IU/l	抗 Sm	<7.0 U/ml	ESAT-6	<0.10 IU/ml
LDH	204 IU/l	抗 RNP	<7.0 U/ml	CFP-10	<0.10 IU/ml
ALP	240 IU/l	抗 SS-A	<7.0 U/ml	mitogen	0.24 IU/ml
γ GTP	23 IU/l	MPO-ANCA	<10 EU	胃液検査 (2度施行)	
Amy.	40 IU/l	PR ₃ -ANCA	<10 EU	抗酸菌塗抹	(-)
CK	31 IU/l	抗 CL β 2GPI	<1.2 U/ml	培養 (液体培地)	(-)
BUN	12 mg/dl	KL-6	358 U/ml	PCR 法	(-)
Scr	0.64 mg/dl			検尿	
Na	139 mEq/l			pH	7.0
K	4.2 mEq/l			蛋白	(-)
Cl	103 mEq/l			潜血	(-)
CRP	9.6 mg/dl			糖	(-)
BS	87 mg/dl			ウロビリノーゲン	normal

Table 2. 腹水所見

外観：淡黄色，軽度混濁あり，血性なし			
比重	1.030	細胞診	陰性 (Class. II)
浸透圧	275 mOsm/l	細胞数	1510/ μ l
リバルタ反応	(-)	細胞分画	
糖	108 mg/dl	好中球	19%
蛋白	3.9 g/dl	リンパ球	75%
SAAG	-0.9 g/dl	組織球	6%
胸水/血清蛋白	1.3	細菌培養	陰性
LDH	238 U/l	真菌培養	陰性
胸水/血清 LDH	1.3	抗酸菌塗抹	陰性
Amy.	28 U/l	PCR 法	陽性
ADA	104.9 IU/l	固形培養 (小川培地)	陰性
CEA	<0.2 ng/ml	液体培養 (MGIT)	陽性
CA19-9	<0.6 U/ml	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
CA125	956 U/ml	(イムノクロマト法による同定)	
AFP	1.4 ng/ml	薬剤感受性試験	
sIL-2R	9592 U/ml	INH	感受性あり
		RFP	感受性あり
		EB	感受性あり
		SM	感受性あり

ml 採取でき，外観は淡黄色，軽度混濁はあったが，血性は認めなかった．腹水所見は滲出性，アデノシンデアミナーゼ (ADA) が 104.9 IU/l と高値で，さらに腹水でも CA125 が 956 U/ml, sIL-2R が 9592 U/ml と著明に上昇していた．細胞診は陰性で，細胞分画ではリンパ球優位 (75%) であった．細菌および真菌培養は陰性，抗酸菌塗抹検査でも陰性であったが，PCR 法で *Mycobacterium tuberculosis* 陽性，培養 (液体培地：Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) 法) でも陽性で，イムノクロマト法で *M. tuberculosis* と同定できた．薬剤感受性試験では INH，リファンピシン (RFP)，エタンブトール (EB)，ストレプトマイシン (SM) のいずれにも感受性が認められた．腫瘍マーカーの上昇もあり癌性腹水も疑われたが諸検査より否定的で，その他心疾患，肝機能障害や TNF 阻害薬の副

Fig. 1 入院時画像所見
 (a) 胸部 CT
 (b-1～b-3) 腹部・骨盤内造影 CT
 (c) Ga シンチグラフィ

作用であるループス様症候群などを示す所見も認めず、これら除外診断と併せ、TBP と診断した。診断後の同年 9 月 4 日に結核診療専門施設に転院し、抗結核薬 4 剤 (INH (300 mg/日), RFP (450 mg/日), EB (750 mg/日) およびピラジナミド (PZA) (1.5 g/日)) による化学療法を開始した。治療開

始後速やかに解熱し、腹水も減少、消失した (Fig. 2)。PZA は胃部症状のため開始後約 1 ヶ月で中止したが、EB を 2011 年 1 月まで投与、その後 INH および RFP を 2011 年 6 月まで投与し、9 ヶ月間の化学療法を終了した。化学療法中 TBP の再燃は認めず、また当初高値であった血清 CA125 および

Fig. 2 経過

sIL-2R 値はともに減少した (Fig. 2). RA による関節炎症状はその間増悪し, MTX および ETN は中止のまま PSL を適宜増量 (10-20 mg/日) した. 尚, 入院時に認めた肺浸潤影は転院直後の胸部 CT 検査で消失していた. 転院後の喀痰検査 (5 度) では塗抹, 培養, PCR 法のいずれでも結核菌は検出せず, その他起炎菌の特定にも至らなかった.

III. 考 察

TBP の頻度は全結核の 0.1-0.7% と低い³⁾. しかし, Keane らの報告¹⁾ではインフリキシマブ (IFX) 投与後に結核を発症した 70 例中 40 例 (57%) が肺外結核で, そのうち 4 例 (6%) が TBP であったことより IFX 投与中は従来より TBP の発生頻度が高いと考える. TBP の感染経路は, 肺病巣からの血行性播種と腸結核や卵管結核など隣接臓器からの連続性播種があるが, 多くは前者である³⁾. 本症例では入院時肺浸潤影を認めたため, 同病変が肺結核で, 血行性播種により TBP を呈したものと推測した. しかし, 結核化学療法開始前に同陰影は消失し, 複数回の喀痰および胃液検査で結核菌を検出なかったため肺結核の診断に至らず, また, 下部消化管内視鏡検査は実施できていないが腸結核を示唆するような腹痛, 下痢・下血がなく, 婦人科診でも

子宮および子宮附属器の異常を認めなかったことから隣接臓器からの連続性播種は考え難く, 残念ながら本症例では TBP の感染経路は特定し得なかった.

生物学的製剤使用中の TBP 合併の報告は 12 例ある (Table 3, 4)⁴⁻¹⁴⁾. IFX が 7 例 (うち ETN からのスイッチ症例 1 例) で最も多く, 次いでアダリムマブ (ADA) が 3 例, ETN およびトシリズマブ (TCZ) は各 1 例 (ADA から TCZ へのスイッチ症例) である. 各製剤開始から TBP 発症までの期間は 3 ヶ月から 4 年超と様々であった. 本症例は RA に対して 42 ヶ月に渡る ETN, MTX, PSL による治療中の TBP 発症であった. 前医 (B 医) での ETN 導入後から TBP 発症までの末梢血リンパ球数は 1000-1500/ μ l で推移していたが (TBP 発症前の最終外来受診時のリンパ球数は 1198/ μ l), 今回入院時のリンパ球数は 308/ μ l, CD4 陽性 T リンパ球数が 229/ μ l と著しい免疫抑制状態を呈した. その契機となり得る明らかな事象 (発熱による脱水やそれに伴う急性腎障害など) は特定しえなかったが, 既存報告においても副腎皮質ステロイド薬が 12 例中 7 例, MTX が 5 例で併用されていたことを踏襲すると TBP 発症には ETN の TNF 阻害作用に加え, MTX や PSL による細胞性免疫低下が関与したことは十分認識しておくべきであろう. 結核の既往に

Table 3. 生物学的製剤使用中に結核性腹膜炎を合併した症例における生物学的製剤開始時の特徴

	年齢/ 性別	原病	種類 (量)	使用 期間	併用 DMARDs	結核 既往	PPD/ QFT	胸部画 像検査	INH 予防
Finlay ⁴⁾ (2005)	44/F	RA, AS	IFX 5 mg/kg	3 ヶ月	なし	N.D.	(-)/N.D.	N.D.	N.D.
Matsumoto ⁵⁾ (2006)	64/F	RA	IFX 3 mg/kg	3 回 3 ヶ月	PSL, MTX SASP	N.D.	(-)/N.D.	正常 (CT)	なし
Verhave ⁶⁾ (2008)	68/F	RA	IFX (N.D.)	4 年	N.D.	N.D.	(+)/N.D.	N.D.	あり 6 ヶ月
Verhave ⁶⁾ (2008)	53/F	RA	IFX (N.D.)	3 ヶ月	CS, MTX	N.D.	(-)/N.D.	N.D.	N.D.
Cooper ⁷⁾ (2009)	N.D./F	AS	IFX 5 mg/kg	34 ヶ月 (17 回)	MTX	幼少 時(疑)	(-)/N.D.	正常 (X 線)	N.D.
Szerszen ⁸⁾ (2009)	70/F	RA	IFX (N.D.)	5 ヶ月	PSL, AZP	家族 歴あり	(-)/N.D.	N.D.	N.D.
小栗ら ⁹⁾ (2010)	55/F	RA	ETN→ IFX (N.D.)	延べ 12 ヶ月	PSL, Tac	家族 歴あり	N.D./(-)	N.D.	N.D.
Manadan ¹⁰⁾ (2003)	19/F	JIA	ETN 25 mgx2	8 ヶ月	MTX	なし	N.D./N.D.	N.D.	N.D.
Gutierrez-Macias ¹¹⁾ (2007)	71/F	RA	ADA 40 mg	18 ヶ月	deflazacort	なし	N.D.	N.D.	N.D.
Antolin ¹²⁾ (2008)	73/F	RA	ADA 40 mg	14 ヶ月	dacortin, MTX	なし	N.D./N.D.	N.D.	N.D.
Szeto ¹³⁾ (2010)	56/F	RA	ADA 40 mg	12 ヶ月	LEF, SASP	なし	(-)/N.D.	正常 (X 線)	N.D.
Kawashiri ¹⁴⁾ (2010)	67/F	RA	ADA→TCZ 8 mg/kg	ADA 4 年, TCZ 22 週	PSL	なし	(-)/(-) 喀痰・胃液培養・ PCR(-)	正常 (X 線, CT)	なし
this case (2011)	73/F	RA	ETN 25 mgx2	42 ヶ月	PSL, MTX	なし	N.D./N.D. (前医)	N.D. (前医)	あり 18 ヶ月

N.D.: no data, RA: rheumatoid arthritis, AS: ankylosing spondylitis, JIA: juvenile idiopathic arthritis, IFX: infliximab, ETN: etanercept (投与量は週単位), ADA: adalimumab (投与量は 2 週毎のもの), TCZ: tocilizumab, DMARDs: disease-modifying antirheumatic drugs, PSL: prednisolone, CS: corticosteroid, MTX: methotrexate, SASP: sulfasalazine, AZP: azathioprine, Tac: tacrolimus, LEF: leflunomide, PPD: purified protein derivative of tuberculin, QFT: QuantiFERON®-TB (第 2 世代) (PPD, QFT ともに生物学的製剤開始時の結果), PCR: polymerase chain reaction, CT: computed tomography, INH: isoniazid

ついては、幼少時に暴露の可能性がある症例が 1 例と家族歴がある症例が 2 例あったが、明らかな結核罹患歴がある症例はなかった。生物学的製剤導入前の PPD 検査で陽性症例が 1 例あるが、その他の症例は PPD 検査, QFT, 胸部画像検査で異常を認めていない。INH 予防投与は記載がない報告が多いが、実施されたのは前述の PPD 検査陽性例と本症例の 2 例のみである。本症例は INH 予防投与を 18 ヶ月行い、その中止後約 2 年での TBP 発症であった。予防投与を行った症例でも結核感染の合併は常に念頭に置くべきである。

TBP は特異的な臨床症状や血液検査所見がない。腹部 CT 検査で高吸収値の腹水貯留、腸間膜の肥厚、腸間膜リンパ節腫大などが見られる³⁾がやはり特異性に乏しい。さらに発生頻度の低さゆえ、TBP と想定され難く、診断に難渋することが多

い。本症例では入院時腹水貯留に加え肺炎像を認めたため、早期から結核感染を想定できた。しかし、Sanai らのメタ解析によると、TBP 症例で胸部 X 線検査で異常所見を呈する頻度は 38%³⁾である。既存報告では TBP 発症時に胸部病変を認めた症例は半数の 6 例で、それが結核感染によると証明できている症例は 3 例のみである。よって、肺病変を伴わない症例でも TBP を疑うことが早期診断において必要である。

TBP を正確に診断するためには個々の検査の特性と限界を知る必要がある。結核感染を疑った際、一般的に PPD 検査が行われるが、TBP の診断における PPD 検査の感度は 53.16%³⁾である。また、QFT は BCG 接種や非結核性抗酸菌感染の影響を受けない優れた検査法であるが、活動性結核の診断における QFT (第 3 世代) の感度は 64%との報告が

Table 4. 生物学的製剤使用中に結核性腹膜炎を合併した症例における結核性腹膜炎発症時の特徴

	年齢/ 性別	PPD/ QFT	腹水所見	その他 腹膜炎の精査	胸部病変	治療	転帰
Finlay ⁴⁾ (2005)	44/F	(-)/N.D.	Ly. 70% 培養(+)	N.D.	浸潤影 BAL で検出	INH, RFP, EB, PZA	改善
Matsumoto ⁵⁾ (2006)	64/F	N.D./N.D.	培養(+)	N.D.	N.D.	INH, RFP, EB, PZA	改善 再 IFX
Verhave ⁶⁾ (2008)	68/F	N.D./N.D.	塗抹(-) PCR(-)	Lap: 生検(-), 培 養(+; 3ヶ月後)	N.D.	N.D.	改善
Verhave ⁶⁾ (2008)	53/F	N.D./N.D.	培養(+)	N.D.	当初異常なし →粟粒結核	INH→EB+ RFP, PZA	改善
Cooper ⁷⁾ (2009)	N.D./F	N.D./N.D.	N.D.	開腹: 視診・生検(+), PCR(+; LN)	N.D.	INH, RFP, EB, PZA	改善 ADA
Szerszen ⁸⁾ (2009)	70/F	N.D./N.D.	培養(+) PCR(+)	腹膜生検 (生検(+))	胸水: 抗酸菌 塗抹・培養(-)	INH, RFP, EB, PZA	改善
小栗ら ⁹⁾ (2010)	55/F	強陽性/(+)	塗抹・培養・PCR (-)/Ly. 100%/ ADA・sIL-2R 上昇	sIL-2R・CA125 上昇/ FDG-PET: 腹膜全 体に集積	胸水, 粒状影胸膜 生検喀痰・胃液培 養・PCR(+)	INH, RFP, EB, PZA	改善
Manadan ¹⁰⁾ (2003)	19/F	(+)/N.D.	Ly. 68% 培養(+)	Lap(大網切除) (生検(+))	胸水	INH, RFP	N.D.
Gutierrez- Macias ¹¹⁾ (2007)	71/F	(-)/N.D.	塗抹・培養・PCR (-)/ADA 上昇/ Ly. 60%	CA125 上昇 Lap: 視診(+), 生 検(+), 塗抹(-)	異常所見なし 喀痰塗抹・培養 (-)	INH, RFP, PZA	改善
Antolin ¹²⁾ (2008)	73/F	(-)/N.D.	Ly. 85 % / 塗抹 (-)/培養(-)→ (+)/ADA 上昇	CA125 上昇 Lap: 視診(+), 生 検(+), 塗抹(+)	異常所見なし 喀痰培養(-)	INH, RFP, PZA	改善
Szeto ¹³⁾ (2010)	56/F	N.D./N.D.	Ly. 92% 塗抹・培養(-) ADA 上昇	Lap: 視診(+), 生 検(+), 塗抹(-), 培養(-)	両側胸水 喀痰塗抹・培養 (-)	INH, RFP, EB, PZA	改善
Kawashiri ¹⁴⁾ (2010)	67/F	(-)/(-)	培養・PCR(-)	開腹: 視診(+), 生 検(+), 塗抹(-), 培養(-)	異常所見なし 喀痰・胃液 培養・PCR(-)	INH, RFP, EB, PZA	改善
this case (2011)	73/F	(-)/判定不可	塗抹(-), 培養・ PCR(+)/Ly. 75 %/ADA・CA125・ sIL-2R 上昇	sIL-2R・CA125 上昇/ Ga シンチ: 腹膜中 部に集積	浸潤影あり 喀痰・胃液の塗抹 ・培養・PCR と も(-)	INH, RFP, EB, PZA	改善

N.D.: no data, PPD: purified protein derivative of tuberculin, QFT: QuantiFERON®-TB (第2世代) (PPD, QFT ともに腹膜炎発症時の結果), Ly.: lymphocyte, Lap: laparoscopy, LN: lymph node, FDG-PET: ¹⁸F-fluorodeoxy glucose positron emission tomography
BAL: bronchoalveolar lavage, PCR: polymerase chain reaction, INH: isoniazid, REF: rifampicin, EB: ethambutol, PZA: pyrazinamide, IFX: infliximab, ADA: adalimumab

あり¹⁵⁾, さらに Ogata らは QFT 検査を用い TNF 阻害薬 (IFX, ETN) 投与群では結核抗原特異的 IFN- γ の産生が低下することを報告している¹⁶⁾. よって, PPD 検査および QFT が陰性でも結核感染は否定できない. 既存報告では TBP 発症時の PPD 検査が 6 例中 2 例陽性, QFT は 2 例中 1 例陽性で, 本症例では PPD 検査は陰性, QFT は判定不可であった.

TBP の診断は, (1) 腹水中の結核菌の証明 (塗抹, 培養, PCR 法による), (2) 腹膜生検による乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫の証明により確定される¹⁷⁾. 本症例を含めた全例でこれらの方法によって TBP の確定診断がなされている. 腹水検査と腹

膜生検についてもその特性を知る必要がある. 腹水検査では塗抹検査の感度が 2.93%³⁾と著しく低く, PCR 法も塗抹検査が陽性であれば感度は 95%だが, 塗抹検査が陰性なら感度は 48%であり³⁾, 塗抹検査の陽性率の低さを考慮すると PCR 法の感度も低いと考えるべきであり, これらの陰性をもって TBP は除外できない. 腹水培養も感度が 34.75%³⁾と高くなく, 迅速性を欠くのが難点である. 腹水検査で注目したいのは腹水中の細胞分画がリンパ球優位であることと ADA 値の上昇である. リンパ球優位であることは感度が 68.34%³⁾と低くない. ADA については 2 つのメタ解析があり, Riquelme らによると腹水中 ADA の cut off 値を 39 IU/l とすると

感度 100%, 特異度 97.2%¹⁸⁾, Sanai らによると cut off 値が 30 IU/l で感度 94%³⁾と報告されている。ただし, 腹水中 ADA の感度は肝硬変合併 TBP 症例では低下することや悪性腫瘍や細菌性腹膜炎でも偽陽性になることが報告されており¹⁹⁾, 注意を要する。本症例では腹水中細胞分画でリンパ球は 75%と優位で, 腹水中 ADA は 104.9 IU/l と高値であった。既存報告でも同様の結果が見られ, 両検査とも TBP の診断に直結はしないものの, 特殊な検査法ではなく, TBP を疑うきっかけとして貴重な存在と言えよう。腹膜生検は侵襲を伴うが, 迅速かつ正確な診断ができる検査法である。既存報告では開腹下でなされた症例もあるが, 一般には腹腔鏡下でなされる。腹腔鏡下の肉眼所見では, 腹膜・大網の肥厚化, 腹部臓器間の癒着, リンパ節腫大, 腹膜に散在する白色結節などが見られる。この腹膜に散在する小結節の病理組織学的所見として乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫を認める。Sanai らは腹腔鏡での肉眼所見は感度が 93%と非常に高く, さらに病理所見と併せると感度 93%, 特異度 98%で, 腹膜生検は正確な診断と適切な結核治療薬の選択においてゴールドスタンダードの検査法であると結論づけている³⁾。

本症例を含め既存報告の数例で血清および腹水中の CA125, sIL-2R の上昇が見られる。CA125 は子宮内膜, 卵管, 腹膜, 胸膜などの中皮細胞に存在する。そのため TBP に限らず腹水を伴うほぼ全症例で, 疾患の良悪を問わず腹膜に刺激が加わることによって血清や腹水中の CA125 が上昇する^{3,9,20)}。腹膜の炎症を反映するため結核化学療法による TBP の改善と併行して血清 CA125 値は低下する^{3,9,20)}。sIL-2R は T リンパ球の活性化を反映し上昇するが, 結核菌感染では CD4 陽性 T リンパ球が活性化されるため上昇するとされる²¹⁾。肺結核では病巣が拡大する程, また胸膜炎を呈していると血清 sIL-2R が高値になると報告されている²¹⁾。TBP 症例で腹水中 sIL-2R が高値であったという報告は我々が調べた限り 2 例のみ^{9,22)}だが, 胸膜炎同様上昇すると考えられている²¹⁾。血清 sIL-2R は CA125 同様に TBP の改善と併行して低下する^{9,20,22)}。これらより CA125, sIL-2R とも TBP の診断における特異性は乏しいが, 治療効果判定の良い指標になると考える。

本症例を含め全症例で結核化学療法によって TBP は改善している。しかし, 本症例では MTX および ETN の中止によって RA による関節炎症状

は増悪しており, 今後の RA に対する治療, 特に生物学的製剤の再投与について講じる必要がある。既存報告で生物学的製剤を再開した症例は 2 例ある。Matsumoto ら⁵⁾は IFX 投与中に TBP を発症し, TBP 治療後 INH 投与を行いながら IFX を再開し, Cooper ら⁷⁾は IFX 投与中に TBP を合併し, TBP 治療後 ADA に変更して生物学的製剤を再開している。ともに結核の再燃徴候はなく経過している。また, Ogata ら¹⁶⁾は IL-6 阻害薬の TCZ は TNF 阻害薬と異なり結核抗原特異的 IFN- γ の産生を抑制しなかったことに基づき, 結核菌の殺菌において重要な役割を果たす IFN- γ の産生を抑制しない TCZ は潜在性結核感染の再活性化の危険性が低いと考えている。ただ, このような症例での生物学的製剤の再投与についてはその可否に加え, 「どのタイミングで再開するか」, 「どの生物学的製剤が望ましいか」, 「INH 予防投与はどうか」など問題点が山積しており, 今後の症例の集積が必要である。

TBP は頻度が低く, また特異的所見を欠くため診断が難しい。そのため TNF 阻害薬使用中の腹部症状出現時はまずは結核感染を「疑う」ことが何よりも重要であり, その上で各検査法の特長, 限界を理解した適切な診断を進めたい。

文 献

- 1) Keane, J., et al. : Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha neutralizing agent. *N. Engl. J. Med.* **345** : 1098–1104, 2001.
- 2) 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.
- 3) Sanai, F. M. and Bzeizi, K. I. : Systematic review : tuberculous peritonitis-presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* **22** : 685–700, 2005.
- 4) Finlay, D. G., et al. : Tuberculous peritonitis. *Am J Gastroenterol.* **100** : 1624–1625, 2005.
- 5) Matsumoto, T., et al. : Infliximab for rheumatoid arthritis in a patient with tuberculosis. *N Engl J Med.* **355** : 740–741, 2006.
- 6) Verhave, J. C., et al. : Tuberculous peritonitis during infliximab therapy. *Neth J Med.* **66** : 77–80, 2008.
- 7) Cooper, J., et al. : Abdominal pain in a patient with ankylosing spondylitis under treatment

- with infliximab. *J Clin Rheumatol*. **15** : 244–246, 2009.
- 8) Szerszen, A., et al. : Peritoneal tuberculosis complicated by immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient treated with infliximab ? : a case for adjuvant immunosuppressive therapy. *J Clin Rheumatol*. **15** : 417–418, 2009.
- 9) 小栗知世, ほか : インフリキシマブ投与中に急増する胸腹水を伴う粟粒結核を発症した関節リウマチの 1 例. 日呼吸会誌 **48** : 192–197, 2010.
- 10) Manadan, A. M., et al. : Mycobacteria tuberculosis peritonitis associated with etanercept therapy. *Clin Exp Rheumatol*. **21** : 526, 2003.
- 11) Gutierrez-Macias, A., et al. : Tuberculous peritonitis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Clin Rheumatol*. **26** : 452–453, 2007.
- 12) Antolin, J., et al. : Tuberculous peritonitis after treatment with adalimumab. *Scand J Infect Dis*. **40** : 677–678, 2008.
- 13) Szeto, T., et al. : A case of tuberculous peritonitis in the United States in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *J Clin Rheumatol*. **16** : 135–137, 2010.
- 14) Kawashiri, S., et al. : Switching to the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab in rheumatoid arthritis patients refractory to antitumor necrosis factor biologics. *Mod Rheumatol*. **20** : 40–45, 2010.
- 15) Dewan, P. K., et al. : Low sensitivity of a whole-blood interferon-gamma release assay for detection of active tuberculosis. *Clin Infect Dis*. **44** : 69–73, 2007.
- 16) Ogata, A., et al. : Minimal influence of tocilizumab on IFN-gamma synthesis by tuberculosis antigens. *Mod Rheumatol*. **20** : 130–133, 2010.
- 17) 岩崎吉伸, 中川雅夫 : 化器系結核 — 腸結核, 結核性腹膜炎 —. 日本臨床 **56** : 3110–3113, 1998.
- 18) Riquelme, A., et al. : Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis : a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. **40** : 705–710, 2006.
- 19) Hillebrand, D. J., et al. : Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology*. **24** : 1408–1412, 1996.
- 20) Kuno, Y., et al. : A case of tuberculous peritonitis in a hemodialysis patient with high serum soluble interleukin-2 receptor and CA-125 levels. *Intern Med*. **49** : 1783–1786, 2010.
- 21) Takahashi, S., et al. : Soluble interleukin-2 receptor in sere of patients with pulmonary tuberculosis. *Chest*. **99** : 310–314, 1991.
- 22) 政家寛明, ほか : 腹水が自然軽快を示し, 血中および胸腹水中の sIL-2R が著明に高値を示した結核性胸腹膜炎と考えられる 1 症例. 総合臨 **50** : 182–185, 2001.