症例報告

アバタセプト投与後に肺間質影が増悪した関節リウマチの1例

和田 琢, 秋山 雄次, 横田 和浩
佐藤浩二郎, 舟久保ゆう, 三村 俊 英

A case of rheumatoid arthritis complicated with deteriorated interstitial pneumonia after the administration of abatacept

Takuma WADA, Yuji AKIYAMA, Kazuhiro YOKOTA,
Kojiro SATO, Yu FUNAKUBO, and Toshihide MIMURA

Department of Rheumatology and Applied Immunology, Saitama Medical University

(Received April 17, 2012)

summary

We report a case of rheumatoid arthritis (RA) complicated with interstitial pneumonia that deteriorated after the administration of abatacept. A 55-year-old man developed RA and interstitial pneumonia. Although interstitial pneumonia was improved by high-dose glucocorticoids, various disease-modifying antirheumatic drugs including infliximab were ineffective for his arthritis. Tacrolimus was effective but was discontinued due to refractory itching and diarrhea. After 2 months, he was registered on the Phase III trial of abatacept in Japan because of worsening of arthritis. From 2 days after the abatacept administration, frothy sputum frequently appeared, but sputum culture was negative. On 13 days after the administration, the interstitial shadow was deteriorated by chest CT as compared with that of 2 months before, and he was dropped out from the trial. On 27 days after the administration, the dose of prednisolone was increased from 2 to 10 mg/day for his arthritis. On 44 days after the administration, the interstitial pneumonia improved. Abatacept might be the cause of the deterioration of the interstitial pneumonia, but other possibilities such as discontinuation of tacrolimus, flare-up of RA itself or viral infection should be considered. This is the first report of deteriorated interstitial pneumonia after the abatacept administration in the literature. Further cases are needed to identify the relation between abatacept and interstitial pneumonia, however this possibility should be always kept in mind when we use abatacept.

Key words——abatacept; interstitial pneumonia; rheumatoid arthritis

抄 録

アバタセプト (ABT) を投与後に肺間質影の増悪がみられた関節リウマチ (RA) の1例について報告する。55歳時に RA および間質性肺炎を発症した。間質性肺炎は副腎皮質ステロイド大量療法で改善した。RA は多種の疾患修飾性抗リウマチ薬およびインフリキシマブに対して抵抗性であった。タクロリムス (TAC) が有効であったが難治性の掻痒感と下痢のため中止となった。2ヶ月後、関節炎が増悪したため ABT の国内第 III 相試験に参加した。ABT 投与2日目から白色痰が出現。痰培養は陰性であり投与13日後に胸部 CT を施行した。2ヶ月前に比して間質影の増悪がみられたため、臨床試験は中止された。関節炎に対し ABT 投与27日後にプレドニゾロンを2 mg/日から10 mg/日に増量した。ABT 投与44日後に胸部 CT を再検した結果、間質影は改善傾向を示した。本例の発症機序については、ABT による間質性肺炎の増悪以外に、TAC 中止による間質性肺炎の増悪、RA 増悪による間質性肺炎の悪化、ウイルス感染の関与なども考えられた。新規抗リウマチ生物学的製剤である ABT 投与後に間質性肺炎が増悪した症例は未だ報告されておらず、これが最初の症例報告である。ABT と間質性肺炎増悪の因果関係は不明であり、このような症例の蓄積が必要であると考えられる。

はじめに

関節リウマチ (RA) の病態には腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF)- α , interleukin (IL)-6 に代表される炎症性サイトカインが強く関与している¹⁾。これらを阻害することを目的とした抗リウマチ生物学的製剤 (インフリキシマブ, エタネルセプト, アダリムマブ, トシリズマブ) は多くの RA 患者で非常に有効であるが, 投与時反応や結核に代表される感染症などの副作用と, これらの薬剤が無効である症例の存在が問題点として浮上してきている。

アバタセプトは 2010 年に国内で RA に対して 5 番目に保険適応となった生物学的製剤で, cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) の細胞外ドメインとヒト免疫グロブリン IgG1 の Fc 領域からなる可溶性融合蛋白 (CTLA4-Ig) である。CTLA-4 のリガンドである抗原提示細胞上の CD80/86 に強い親和性にて結合することにより T 細胞上の CD28 との結合を阻害し, 第 2 シグナルによる T 細胞の活性化を抑制する²⁾。既存の TNF 阻害療法に抵抗性の症例に対する有効性が期待でき³⁾, 副作用についても既存の生物学的製剤に比較して少ない⁴⁾と言われているが, 国内で保険適応となって間もないことから, 今後も慎重な対応が必要と考える。

本症例はアバタセプト国内第 III 相試験に参加した間質性肺炎合併 RA 患者である。アバタセプト投与後に間質性肺炎が増悪した症例は本邦で初めてあり, 以下に文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例 : 62 歳男性

主 訴 : 多関節痛

既往歴 : 虫垂炎 (18 歳時), 痔核手術 (31 歳時), 両眼緑内障, 網膜剥離 (57 歳時), 左人工股関節置換術 (59 歳時), 右人工股関節置換術, 両人工膝関節置換術 (60 歳時)

生活歴 : 喫煙 15 本 30 年間 (7 年前に禁煙)。飲酒なし

薬剤アレルギーおよび副作用 : プシラミン (味覚障害), サラゾスルファピリジン (薬疹), タクロリムス (下痢, 掻痒感)

現病歴 : 7 年前, 胸痛, 発熱および湿性咳嗽が出現。胸部 CT で右胸水貯留と両肺に浸潤影をみとめ (図 1), 当院呼吸器内科に入院。経過中に朝のこわ

図 1 初発時の胸部 CT : RA による器質化肺炎および胸膜炎

ばり, 多関節炎および対称性関節炎が出現し RA と診断。肺病変については RA による間質性肺炎 (器質化肺炎) および胸膜炎と判断し, 肺病変に対してメチルプレドニゾロンパルス療法およびプレドニゾロン (PSL) 60 mg/day (1 mg/kg/day) の内服を行い, 肺病変は改善傾向を示し, PSL を漸減し退院した。しかしながら, 関節炎は各種薬剤 (サラゾスルファピリジン, プシラミン, メトトレキサート, アクタリット, ミゾリビン, D-ペニシラミン) に抵抗性であった。4 年前にインフリキシマブを導入したが, 一次無効と判断し合計 3 回で中止した。シクロスポリン A に変更したが効果不良であり, 2 年前にタクロリムスに変更した。2 mg/日で効果は良好であった⁵⁾が, 腹部膨満感, 頻回の下痢および全身掻痒感が出現し, タクロリムスの有害事象の可能性が考えられ入院 2 ヶ月前に中止した。

その後消化器症状は改善したが, 関節症状は増悪し, RA は高疾患活動性 (疼痛関節数 7, 腫脹関節数 23, 患者 visual analogue scale 95 mm, C-reactive protein (CRP) 12.4 mg/dl, 赤沈値 114 mm/hr, disease activity score (DAS) 28 ESR (4) 7.44) であり, RA の治療目的に入院となった。その他の血液検査所見については表 1 に示す。DMARDs に効果不十分の RA 症例と考え, アバタセプト国内第 III 相試験に参加。アバタセプト導入 49 日前の胸部 CT では両側下肺野の間質影が認められていた (図 2) が, 入院時の胸部レントゲン (図 3a) では目立った所見はなく, 投与 56 日前 (図 3b) と比較しても変化はなかった。その他感染を疑わせる徴候はみられなかったため, 入院 2 日後にアバタセプトを投与した。アバタセプト投与中は副作用なく経過。投与 2 日後から白色痰が出現し, その後も持続したため, 投与 13 日後に胸部 CT を撮影したところ, 両側下

表 1 検査所見

[生化学]		[血 算]		[免 疫]	
TP	8.9 g/dl	WBC	13390/ μ l	RF	118 IU/ml
ALB	2.8 g/dl	Neu	77.1%	MMP-3	180.3 ng/ml
AST	25 IU/L	Ly	17.3%	SAA	1080 μ g/ml
ALT	16 IU/L	Mo	4.3%	KL-6	185 U/ml
LDH	135 IU/L	Eo	1.2%	SP-D	22.5 ng/ml
ALP	231 IU/L	Ba	0.1%	IgG	3804 mg/dl
γ GTP	39 IU/L	Hb	9.9 g/dl	IgA	760 mg/dl
BUN	22 mg/dl	Plt	60.9 万/ μ l	IgM	126 mg/dl
Cre	0.95 mg/dl			FANA	40 倍 (Sp+N)
UA	9.2 mg/dl	[凝 固]			
Na	136 mEq/L	APTT	33.1 秒		
K	4.6 mEq/L	Fib	579 mg/dl		
CRP	12.44 mg/dl	FDP	10.3 μ g/ml		
ESR	114 mm/hr	D-dimer	3.82 μ g/ml		

RF : rheumatoid factor, MMP-3 : Matrix metalloproteinase-3, SAA : serum amyloid A
 SP-D : surfactant protein-D, FANA : fluorescent antinuclear antibody, Sp+N : speckled + nucleolar

図 2 アバタセプト導入 49 日前の胸部 CT : 両側下肺の肺底部に網状構造を確認

肺の間質影の増悪が認められた (図 4)。発熱は見られず、痰培養検査では菌の検出は見られなかった。同日の呼吸機能検査では %VC 69%, FEV 1.0%-G 77% と拘束性障害を認めた。なお、アバタセプト投与前に呼吸機能検査は行われていない。投与 18 日後、シアル化糖鎖抗原 KL-6 166 U/ml, サーフアクタントプロテイン D (SP-D) 25.2 ng/ml と入院時に比して目立った変化はない。また、投与 20 日後の血液ガス分析では pH 7.426, pO₂ 79.9 mmHg, pCO₂ 42.0 mmHg (投与 51 日前 pH 7.467, pO₂ 74.3 mmHg, pCO₂ 37.9 mmHg) であった。その他、腫瘍マーカー (SCC, CYFRA, NSE, CEA,

ProGRP) は陰性で、喀痰細胞診は class II, ガリウムシンチグラム・骨シンチグラム・¹⁸F-fluorodeoxy glucose-positron emission tomography (FDG-PET) では集積は見られなかった。

間質影の増悪はアバタセプトの有害事象である可能性が否定できなかったため、医師の判断にて第 2 回目投与前にアバタセプト国内第 III 相試験を中止した。投与 27 日後、関節症状が増悪したため PSL を 2 mg/日から 10 mg/日に増量。呼吸器症状は改善傾向を示し、投与 44 日後に胸部 CT を再検した結果、吸気および息止め不十分であり評価は難しいものの、間質影の増悪はなくむしろ改善傾向と考えられた (図 5)。投与 55 日後、エタネルセプト皮下注 (25 mg/週) を開始。投与 70 日後の胸部レントゲン (図 3c) では悪化はみられず、投与 81 日後に呼吸器症状消失を確認したため、投与 82 日後に退院した。

考 察

RA の関節外症状として肺病変、特に間質性肺炎が代表的であり、約 10-20% に合併すると推測されている⁶⁾。また、本症例のように間質性肺炎先行型の RA も 20% 程度存在することが報告されている⁷⁾。それに加えて、抗リウマチ薬、特にメトトレキサート、レフルノミドによる薬剤性間質性肺炎も存在し、間質性肺炎合併例ではリスクが上昇することが知られており、RA の診療において問題となることが多い^{8,9)}。

現在、寛解を治療標的としてとらえ、DMARDs

図 3

- a. アバタセプト導入 2 日前の胸部レントゲン：明らかな所見は見られず
 b. アバタセプト導入 56 日前の胸部レントゲン：a と同様，明らかな所見は見られず
 c. アバタセプト投与 70 日後の胸部レントゲン：a と比較して悪化は見られず

図 4 アバタセプト投与 13 日後の胸部 CT：新たにスリガラス影が出現

図 5 アバタセプト投与 44 日後の胸部 CT：吸気および息止め不十分であり評価困難ではあるが，図 3 と比較して間質影は縮小している可能性あり

で効果不十分の RA 症例に対しては $\text{TNF}\alpha$ 阻害薬（インフリキシマブ，エタネルセプト，アダリムマブ，ゴリムマブ）， IL-6 阻害薬（トシリズマブ）および T 細胞活性化抑制薬（アバタセプト）を使用することが治療の主流となりつつある。しかし，市販後一定期間経過し，投与経験が蓄積された薬剤において間質性肺炎の副作用は報告されており^{10~14)}，日本国内市販後全例調査の副作用報告によれば，インフリキシマブ 0.5%，エタネルセプト 0.58%，アダリムマブ 0.7%，トシリズマブ 0.54% であった。海外の報告では $\text{TNF}\alpha$ 阻害薬に関連した肺障害の合併率は 0.5~3% とされており¹⁵⁾，さらに The British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) によれば，既存肺病変のある症例では TNF 阻害薬に関連した肺障害のリスクは

6 倍と報告されている (BSRBR May-August 2004 Newsletter)。一方で，肺の線維化に $\text{TNF}\alpha$ が重要なサイトカインとして関与しており^{16,17)}，肺の病態によっては $\text{TNF}\alpha$ 阻害薬が間質性肺炎に対して有効とする報告もあるものの¹⁸⁾，現時点では $\text{TNF}\alpha$ 阻害薬の間質性肺炎合併例への投与には慎重であるべきと考える¹⁹⁾。

アバタセプトは $\text{TNF}\alpha$ 阻害薬で問題となった投与時反応や結核などの副作用が比較的少ないと考えられ，間質性肺炎については国内第 III 相臨床試験では 223 例中本症例のみ (0.4%) であった。海外では二重盲検比較試験中にはアバタセプト群 (1955 例)，プラセボ群 (989 例) とともに間質性肺炎の報告はなく，長期継続投与期間には 3256 例中 6 例 (0.2%) で報告された。また，市販後報告では推定

曝露患者数 32187 人・年のうち重篤な間質性肺炎としては 5 例が報告された²⁰⁾。国内の市販後全例調査では 2011 年 7 月時点では 4539 例中 3 例 (0.07%) の報告があり、2 例が死亡例であった。前述した TNF 阻害薬や IL-6 阻害薬による報告と比較すると低頻度の可能性はある。

本症例の初発肺病変は器質性肺炎であった (図 1) が、アバタセプト導入 49 日前の胸部 CT (図 2) では器質性肺炎とは異なる性状のわずかな網状陰影が認められた。アバタセプト後に白色痰が出現し、胸部 CT (図 4) には胸膜直下に新たにスリガラス影が出現したことから、アバタセプトを中止した。その後アバタセプト投与 44 日後に胸部 CT を再検した結果、吸気および息止め不十分であり評価は難しいものの、間質影の増悪はなくむしろ改善傾向と考えられた (図 5)。

間質性肺炎惹起の可能性が報告されているものの、タクロリムスは膠原病に伴う間質性肺炎に有効な薬剤であると期待される²¹⁾ことから、本症例においては全身掻痒感と下痢のためタクロリムスを中止したが、その後間質性肺炎を増悪させた可能性はある。また、本症例ではタクロリムスが RA に対して有効であった⁵⁾ことから、タクロリムス中止により RA の活動性が増悪したため、RA による肺病変を増悪させた可能性も考え得る。しかし、アバタセプト投与後に呼吸器症状が悪化したことと、アバタセプト中止後に呼吸器症状は改善傾向となり、胸部 CT (図 5) でも吸気および息止め不十分であり評価は難しいものの、間質影の増悪はなくむしろ改善傾向と考えられたため、アバタセプトの関与も否定できないと考える。ただし、KL-6 や SP-D が正常範囲内であり、痰培養は陰性だが白色痰を認めたため、ウイルス感染を発症しその後自然軽快した可能性も否定出来ない。また、アバタセプトを中止し、その後関節症状悪化のため PSL を 2 mg/日から 10 mg/日に増量した結果、肺間質影が改善した可能性については、肺病変を改善させるには PSL の投与量は少ないと考えられるため、積極的には考えにくい。

アバタセプトによる間質性肺炎増悪の詳細な報告は認めず、発症機序については不明である²²⁾。実際には、原病悪化による肺病変増悪や併用薬剤の関与など、肺病変増悪との因果関係を証明することが難しい場合が多いこともあり、アバタセプトと間質性肺炎の関与について検討するには、さらなる症例の

蓄積が必要であると考ええる。また、他の生物学的製剤と同様にアバタセプトを使用する際には肺病変の有無について確認し、適応は慎重に検討する必要があると考える。

謝 辞：本症例の画像所見に関して貴重な御意見をいただきました。埼玉医科大学国際医療センター画像診断科教授酒井文和先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Feldmann M, et al. : Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*, **14** : 397–440, 1996.
- 2) Vital EM, Emery P. : Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.*, **2**(4) : 365–375, 2006.
- 3) Genovese MC, et al. : Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*, **353** : 1114–1123, 2005.
- 4) Singh JA, et al. : Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.*, Feb 16(2), 2011.
- 5) Yokota K, et al. : Efficacy of tacrolimus in infliximab-refractory progressive rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, **29**: 459–461, 2009.
- 6) 山田昭夫：関節リウマチおよび類縁疾患。杉本恒明，小俣政男，水野美邦総編集，内科学 III，第 8 版，朝倉書店，東京，pp1215–1221，2005.
- 7) 佐藤啓太，本間 栄：関節リウマチの肺病変，呼吸 **29**(9) : 917–921, 2010.
- 8) Golden MR, et al. : The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, **22** : 1043–1047, 1995.
- 9) Wolfe F, et al. : Rheumatoid arthritis treatment and the risk of severe interstitial lung disease. *Scand J Rheumatol*, **36** : 172–178, 2007.
- 10) Dascalu C, et al. : Adalimumab-induced acute pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*, **16** : 172–174, 2010.
- 11) Huggett MT, et al. : Adalimumab-associated pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*, **45**: 1312–1313, 2006.
- 12) Taki H, et al. : Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy without methotrexate treatment. *Rheumatol Int*, **30**:

- 275–276, 2009.
- 13) Sakaida H, et al. : Organizing pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mod Rheumatol*, **20** : 611–616, 2010.
- 14) Yamazaki H, et al. : A case of adalimumab-associated interstitial pneumonia with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*, **20** : 518–521, 2010.
- 15) Roberto Perez-Alvarez, et al. : Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies : Analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum.*, **41**(2) : 256–264, 2011.
- 16) Piguet PF, Vesin C. : Treatment by human recombinant soluble TNF receptor of pulmonary fibrosis induced by bleomycin or silica in mice. *Eur Respir J.*, **7**(3) : 515–518, 1994.
- 17) Miyazaki Y, et al. : Expression of a tumor necrosis factor-alpha transgene in murine lung causes lymphocytic and fibrosing alveolitis. A mouse model of progressive pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*, **96**(1) : 250–259, 1995.
- 18) Vassallo R, et al. : Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *Chest*, **122** : 1093–1096, 2002.
- 19) Dixon WG, et al. : Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease : results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*, **69** (6) : 1086–1091, 2010.
- 20) 針谷正祥 : オレンシア®点滴静注用 250 mg 適正使用ガイド, プリストル・マイヤーズ株式会社, pp36–37, 2010.
- 21) 宮坂信之, 高田和生 : 膠原病に合併する難治性間質性肺炎に対するタクロリムスの有効性に関する検討, 厚生労働省特定疾患 自己免疫疾患に関する調査研究 平成 16 年度 : 64–69, 2005.
- 22) Hadjinicolaou AV, et al. : Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic disease-a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*, **50** : 2297–2305, 2011.