関節リウマチに対して 長期エタネルセプト投与中に 全身性サルコイドーシスを発症した1例

横江 勇¹⁾²⁾ 原岡 ひとみ¹⁾²⁾ 與那嶺 智子¹⁾ 佐藤 ルブナ¹⁾ 西脇 農真¹⁾²⁾ 武井 正美²⁾

要 旨

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) に対してetanercept (ETN) 治療中の74歳女性。低疾患活動性で推移していたが、投与開始6年後、皮膚・肺サルコイドーシスを発症した。さらに、心臓 MRIでは心筋炎を示唆する所見を得た。ETNによるサルコイドーシス発症の可能性を考え、投与を中止したところ所見の改善を得た。TNF阻害薬投与中のサルコイドーシス発症はparadoxical reactionとして注目されており、通常の発症より明らかに頻度が高く注意を要する。

〔日内会誌 104 : 769~774, 2015〕

Key words 関節リウマチ (RA), etanercept (ETN), サルコイドーシス, TNF- α

症例

患者：75歳，女性。主訴：自覚症状なし。既往歴：虫垂炎手術（30歳），甲状腺腫瘍 右葉切除術（44歳），胆嚢摘出術（54歳）。常用薬：エタネルセプト25 mg 2回/週，メトトレキサート（methotrexate : MTX）8 mg/週，葉酸5 mg/週，アトルバスタチン5 mg/日，ファモチジン20 mg/日。生活歴・家族歴：特記事項なし。現病歴：2006年に手指を中心とした多発関節炎が出現し，関節リウマチ（rheumatoid arthritis : RA）の診断でMTXが開始された。しかし，MTX抵抗性のため，2007年8月より，etanercept（ETN）25 mg 2回/週を開始し，低疾患活動性を

得た。2013年12月に右下腿外側に白色調の皮膚硬化が出現し，生検を施行したところ，非乾酪性肉芽腫性皮膚炎の所見であった。同時期に胸痛が出現し，狭心症を疑い，心カテーテル検査を施行したが，明らかな冠動脈病変は認めなかった。しかし，胸部CTで多数の縦隔リンパ節腫大，気管支血管束の肥厚や辺縁不整な多発性結節性病変を認めたため，精査加療目的で当院内科入院となった。身体所見：体温36.5℃。血圧145/70 mmHg。SpO₂ 99%（room air）。眼球結膜貧血・黄染なし，甲状腺腫大なし，リンパ節腫脹なし。心音・呼吸音正常，腹部は平坦・軟・圧痛なし。関節の腫脹・圧痛なし。顔面，右膝蓋部に紅色丘疹を認め，右膝蓋下，右足関

〔第607回関東地方会（2014/7/13）推薦〕〔受稿2014/12/17，採用2015/02/02〕

¹⁾板橋中央総合病院リウマチ内科，²⁾日本大学医学部附属板橋病院血液膠原病内科

Case Report : Long-term treatment with etanercept induced systemic sarcoidosis in a patient with rheumatoid arthritis.

Isamu Yokoe¹⁾²⁾, Hitomi Haraoka¹⁾²⁾, Tomoko Yonamine¹⁾, Rubuna Sato¹⁾, Atsuma Nishiwaki¹⁾²⁾ and Masami Takei²⁾

¹⁾Division of Rheumatology, Itabashi Chuo Medical Center, Japan and ²⁾Division of Hematology and Rheumatology, Nihon University Itabashi Hospital, Japan.

図1 胸部X線経過

左；ETN開始前 中央；サルコイドーシス発症時 右；ETN中止1年後

左；明らかな異常所見なし

中央；気管支血管束の肥厚とそれに沿った多発性粒状影が、特に右下肺野で優位に認められる。

右；気管支血管束の肥厚や粒状影は軽快している。

節に皮膚硬化あり。顔面、四肢に色素沈着は認めず。検査所見：【血液検査】赤血球400万/ μ l, Hb 12.5 g/dl, 血小板16.9万/ μ l。白血球は6,300/ μ lと基準値内も、血液像でリンパ球51%と優位。その他の血算、凝固系に異常なし。【生化学検査】ACE 38.1 IU/l, リゾチーム14.2 μ g/ml, sIL2-R 1,180 U/mlが高値を示し、CRP 0.06 mg/dl, ESR 52 mm/時間と血沈上昇を認めた。肝・腎機能や甲状腺ホルモン、腫瘍マーカーなどは異常なし。免疫学的検査は γ -globulin 25.8%, IgG 2,103 mg/dl, IgA 167 mg/dk, IgG4 3 mg/dl, IgM 159 mg/dl, 抗核抗体320倍 (speckled, nucleolar), その他、特異的抗体は陰性であった。

ツベルクリン反応は以前陽性であったが、入院後の検査では陰転化していた。

心電図では異常なし、胸部X線撮影では以前はみられなかった気管支血管束の肥厚および粒状影が多発し、特に右下肺野優位に認められた(図1)。胸部単純CTでは、傍気管部、気管分岐下に多数の縦隔リンパ節腫大を認め、肺野では気管支血管束の不整肥厚像や小葉中心、胸膜下、小葉間隔壁に分布する辺縁不整な小結節性病変を多数認めた。また、少量の右胸水を認め

た。Gaシンチグラフィーでは縦隔リンパ節腫大に相応した異常集積がみられ、 λ signを呈していた。

皮膚の生検では、真皮深層から皮下脂肪層にかけて肉芽腫形成と線維化を認め、拡大像では、血管周囲に分布した典型的な類上皮細胞肉芽腫を認めた。

呼吸機能検査では異常を認めなかったが、気管支肺胞洗浄液ではリンパ球増加(55%)とCD4/CD8比が5.90と上昇していた。

また、経気管支肺生検では、気管支壁や小葉間隔壁、肺野領域にかけて、癒合、壊死を伴わない肉芽腫形成があり、肉芽腫は類上皮細胞、ラングハンス巨細胞で構成され、周囲にリンパ球浸潤を伴っていた。よって、病理所見は皮膚サルコイドーシス、肺サルコイドーシスと一致した類上皮細胞肉芽腫と診断した(図2)。

心エコー検査は心室の肥厚や菲薄化所見なくエコー輝度も正常、EFは69.2%で、asynrgyもなく明らかな異常を認めなかったが、胸部症状は心筋炎による症状の可能性があるかと判断し、心臓MRIを撮像。T2強調画像のblack bloodでcoronaryの分布に一致しない、心内膜下とmid portionの心筋に不均一な淡いhigh intensity

図2 経気管支肺生検の組織所見

気管支壁に肉芽腫形成を認める。小型の肉芽腫は融合せず、壊死も見られない。小葉間隔壁から肺泡領域にかけても同様の肉芽腫形成を認める。

拡大像では、肉芽腫は類上皮細胞、ラングハンス巨細胞より成り、周囲にリンパ球浸潤を伴う。

図3 T2強調画像のblack blood Image

心内膜下およびmid portionの心筋に、coronaryの分布と一致しない、不均一な淡いhigh intensity areaを認め、心筋浮腫所見と考えられた。

areaを認め、心筋浮腫所見と考えられた(図3)。また、遅延造影では、下壁の心内膜下、心基部寄りの中隔に増強効果を認め、心筋炎を発症したことによる線維化が疑われた(図4)。

以上より、組織学的所見および全身反応を示す検査所見をともに満たし、サルコイドーシスと診断した。

臨床経過

ETN導入後約80カ月後にあたる2013年末頃より血沈の上昇を認め、労作時胸痛や右下腿硬結が出現。ETNの投与によるサルコイドーシス発症の可能性が高いと考え、2014年3月よりETNを中止したところ、右下腿硬結は縮小傾向となった。2カ月後のCTでは結節性病変、気管支血管束の不整肥厚像共に軽快した(図5)。

図4 Gd造影後T1強調画像

下壁の心内膜下および心基部寄りの中隔に、一部境界不明瞭な淡い遅延造影を認め、心筋炎を発症したことによる線維化が疑われた。

図5 2014年2月と同年5月の胸部CT比較

同年3月にetanerceptを中止し、約2カ月後のCT所見において結節状病変の縮小とともに気管支血管束の不整肥厚像も軽減。胸水も減少し、画像所見上肺病変の改善を認めた。

考察

サルコイドーシスの病因はいまだ説明はされていないが、何らかの抗原物質に暴露され誘導される、Th1 typeの過敏性免疫反応に起因すると考えられている。抗原物質としてはアクネ菌説が有力であるが¹⁾、サルコイドーシスの本体である肉芽腫形成については、宿主の過度のアレルギー免疫反応が本質と考えられる。

つまり、生体は感染防御反応として、Th1 type優位の免疫反応を生じるが、宿主要因としてアレルギー素因があると、過剰なTh1型免疫反応が生じ、感染を局所に封じ込めるべく強固な肉芽腫が形成される。TNF- α は肉芽腫形成の重要な役割を占めており、サルコイドーシスの病勢とTNF- α 濃度には相関がみられる²⁾。このため、サルコイドーシスの治療としてTNF阻害薬は有効と考えられている。Stagakiらは54例のサルコイドーシス症例に対してinfliximab (IFX) を投与したところ、10例がほぼ消失以上の効果を示し、ステロイドなど他の薬剤と比較して奏功性があったと報告している³⁾。一方で、TNF阻害薬の投与により、逆にサルコイドーシスが誘発されたという相反する症例も報告され、paradoxical reactionとして注目されている。

本邦におけるTNF阻害薬使用中のサルコイドーシスの発症例はETNで18例、Infliximab (IFX) 2例、adalimumab (ADA) 2例、Golimumab (GLM) 1例となっているが、我々が症例報告数を検索した範囲では、海外を含め全62症例であり、うちわけはETN33例、ADA15例、IFX14例であった。Daïen CIらによると、フランスにおけるTNF阻害薬によるサルコイドーシス発症率は約0.04% (1/2,800) であり、同国のサルコイドーシス発症率 (6/100,000) と比較して著しく高値であり、TNF阻害薬は独立した発症因子と報告されている⁴⁾。TNF阻害薬でサルコイドーシスが誘発される機序は、様々な報告があり、未だ一定の見解は得られていない。肉芽腫

形成に関わるサイトカインはTNF α のみではなく、TNF α の抑制がIL-2やIL-18等の他のサイトカイン産生に影響し、症例によっては、却ってTh1反応を増強させることや、TNF阻害が不十分な場合、組織でのTNFの再分布が生じ、逆に炎症反応を惹起することなどが想定されている⁵⁾。

とりわけETNで多いのは、IFXなどの抗体製剤と異なり、膜型TNFに対する結合能は有するものの、TNF産生細胞での補体依存性細胞障害活性やアポトーシス誘導能は低く、肉芽腫形成を阻害する程の十分なTNF阻害ができにくい可能性が指摘されている。発症までの平均投与期間は22カ月であり、最長例でも60カ月であることを考慮すると、本症例の80カ月は非常に長期投与後の発症といえる。TNF阻害薬によるサルコイドーシスの予後は良好であり、TNF阻害薬の中止で自然軽快する事が多いとされる。報告ではステロイド投与例も散見されるが、肉芽腫形成により拡散を抑制していると考えれば、ステロイドの使用は新たな潜伏感染の引き金になる危険性もあり、通常のサルコイドーシスの治療同様、心臓病変や広範な肺野病変がなければTNF阻害薬の中止のみで経過を見る事が望ましいと思われる。

サルコイドーシスにおける心臓病変の合併は約5%と頻度は低いものの、本邦におけるサルコイドーシス関連死亡の大半は心サルコイドーシスによるものであり、死因の2/3以上を占める⁶⁾。さらに剖検例の報告では生前に心サルコイドーシスと診断されていたものは26.2%に過ぎず、心病変の早期診断と治療は生命予後に非常に重要である⁷⁾。本症例では心サルコイドーシスの診断基準はいずれも満たさないが、心臓MRIで冠動脈の支配領域に一致しない異常信号を認めた。永井らは、心臓外病変でサルコイドーシスと診断された症例のうち、心サルコイドーシスの基準を満たさず、心病変の症候もなく、心臓超音波検査で左室駆出率が50%以上に保

たれた57例に造影心臓MRI検査を施行し、8例(14%)に異常を認めたと報告している⁸⁾。

近年RAを始めとする膠原病の合併症としての心血管障害が注目されているが、本症例においてRAの活動性は低く、さらにサルコイドーシスの皮膚・肺病変の出現と時期を同じくして生じた心筋の異常信号であり、サルコイドーシスの病勢に伴う心筋障害と考えた。

一般に病変が軽微であるほどステロイドが有効であり、心機能が低下する以前での投与が望ましいと考えられるが、本症例では、ETN中止後自覚症状が速やかに消失した事、心臓MRIで一部に小さな心筋の線維化がみられたものの、T2WIでの信号は淡く、活動期は過ぎているものと判断した事、高齢である事を考慮し、ステロイド投与のbenefitよりもriskの方が高いと考え

ステロイド投与は行わず、TNF阻害薬の中止のみとした。再検したMRIでは遅延造影像は残存していたものの、T2WIでの淡い高信号は消失していた。

結語

近年、関節リウマチの治療は生物学的製剤の登場により飛躍的に進歩したが、治療に伴う様々な合併症に注意せねばならず、サルコイドーシスもその1つとして念頭においた診療が重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Ishige I, et al : Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 354 : 120-123, 1999.
- 2) González-López MA, et al : Development of sarcoidosis during etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 55 : 817-820, 2006.
- 3) Stagi E, et al : The treatment of lupus pernio : results of 116 treatment courses in 54 patients. *Chest* 135 : 468-476, 2009.
- 4) Daïen CI, et al : Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers : 10 cases. *Rheumatology (Oxford)* 48 : 883-886, 2009.
- 5) Wallis RS, et al : Tumor necrosis factor and granuloma biology : explaining the differential infection risk of etanercept and infliximab. *Semin Arthritis Rheum* 34 : 34-38, 2005.
- 6) Kato Y, et al : Efficacy of corticosteroids in sarcoidosis presenting with atrioventricular block. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 20 : 133-137, 2003.
- 7) 矢崎善一, 関口守衛 : 心サルコイドーシス重症化の要因と心不全治療の問題点—症例の検討から、サルコイドーシス/肉芽腫性疾患 19 : 17-25, 1999.
- 8) 永井利幸, 他 : 心臓外サルコイドーシス症例の心臓病変早期検出における心臓MRIの有用性. *日サ会誌* 32 : 93-100, 2012.