

症例検討会 (症例 1)

大塚 毅 宗像医師会病院 内科

(2012年、第13回博多リウマチセミナー)

症例 75歳 女性

主訴:発熱 生活歴・家族歴:特記すべきことなし

既往歴: 18歳;虫垂切除術 肺結核(詳細不明) 56歳;不安定狭心症

現病歴: 1980年関節リウマチ診断。シオゾール、リマチル、アザルフィジンを使用したが一、二次無効となり、

2007年よりメトトレキサート開始。胸部CTでは結核病変を認めなかった。

2009年4月よりアダリムマブ併用開始。10月までINH6ヶ月間予防投与。

2010年3月に発熱、肝障害にて精査のため入院。

入院時現症

身長:1522 cm 体重:57.3 Kg 体温:38.0 °C 脈拍:96回/分、整 血圧:121 / 69 mmHg 頭頸部:異常なし
胸部:心音、呼吸音;清 腹部:膨満軟、心窩部に圧痛あり 四肢:浮腫(-) 皮膚:皮疹なし 表在リンパ節:触知せず

一般検査成績

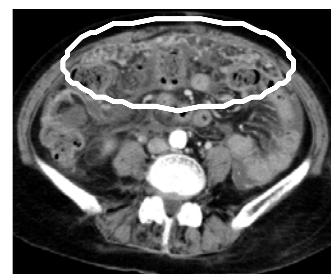
検尿:	血計:	血液生化学:		
pH 7	WBC 3100 /mm³	TP 6.5 g/dl	Na 129 mEq/l	
比重 1.020	RBC 350 × 10 ⁴ /mm ³	Alb 2.7 g/dl	K 4.0 mEq/l	
蛋白 (+)	Hb 11.4 g/dl	GOT 81 U/l	Cl 96 mEq/l	
糖 (-)	Ht 33.4 %	GPT 48 U/l	CK 105 U/l	
ケトン体 (-)	Plt 190 × 10 ⁴ /mm ³	LDH 375 U/l	AMY 53 U/l	
ビリルビン (-)		ALP 518 U/l	CRP 7.45 mg/dl	
潜血 (-)	白血球分画:	γ GTP 104 U/l	Glu 116 mg/dl	
ウレリゲン (+)	Neu 80.2 %	T-Bil 0.5 mg/d	免疫学的検査:	
	Eo 0.0 %	BUN 9.5 mg/d	MMP-3 94.8 mEq/l (1.73-59.7)	
	Ba 0.3 %	Cr 0.46 g/d	RF 170 mEq/l (0-10)	
	Mo 9.2 %	UA 21 g/d	sIL-2R 5420 U/ml (145-519)	
	Ly 10.3 %			



2007 2.15



胸部CT



腹部CT

図2 入院時の胸部と腹部のCT写真



2010 3.11

図1 入院時の胸部XP写真

罹病期間が30年弱のRA患者で種々のDMARDsを使用したあとMTX治療でも不完全なコントロールであったため、2009年(H21)3月よりアダリムマブを開始した。自覚症状の急速な改善を見るとともに、同年10月にINHの予防投与を半年で終了した。2010年(H22)に入って倦怠感・発熱を自覚するようになったが、2月15日に軽い肝機能異常を認めるのみであった。しかし、発熱が38度を超えるようになり、腹部膨満感も増強した。3月11日入院時の胸部XPにて両側肺野に拡がる小粒状影と胸水貯留を認めた。(図1) さらに、CT撮影により小粒状影は腹膜にも認められた。(図2)

以上の経過から、次の疾患を鑑別するために諸種検査を実施した。

- 鑑別診断

 - ① 粟粒結核
 - ② 転移性肺腫瘍、腹膜播種
 - ③ リンパ増殖性疾患、その他

アダリムマブとMTX投与を中止した。結核菌体は喀痰や胃液からは確認できなかった。PCRにて結核菌感染を証明できなかった。転移性肺腫瘍/腹膜播種は否定できないため消化管を含む全身諸臓器の精査を行った。

上部消化管内視鏡検査

異常所見なし、胃液培養：抗酸菌陰性

下部消化管内視鏡検査

上行結腸に径1cmのIsp型ポリープを認める他は特記事項なし

経気管支肺生検

炎症や悪性腫瘍を示唆する所見なし

骨髓検査

骨髓穿刺：低形成骨髓(NCC 12500/mm³, Mgc 55.5/mm³)

造血三系統に明らかな異型は認められない

幼若球の増加、異常細胞は認めない

骨髓生検：類上皮肉芽腫や非定型リンパ組織はみられず、
悪性腫瘍を示唆する所見なし

左記の検査においても悪性腫瘍は証明できなかったために、組織診断を得るために腹腔鏡下に腹膜上の粒状組織の生検後に病理組織学的検討を行った。

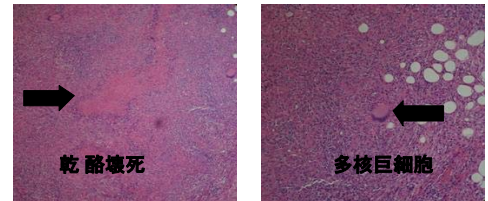
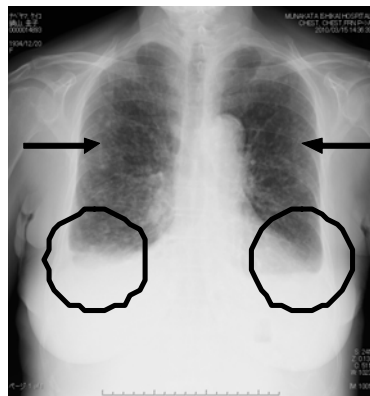


図3 病理組織学的所見 (腹腔鏡下生検標本)

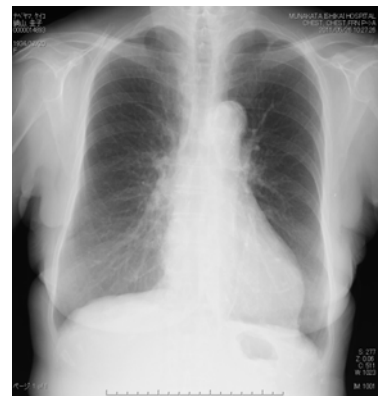
これらの検査結果に基づいて、今回の発熱・倦怠感・腹部膨満の原因が粟粒結核によるものと診断した。INH, RFP, EBの三者併用療法により急速に自覚所見は急速に改善した。(図4)



H22 2月



H22 3月



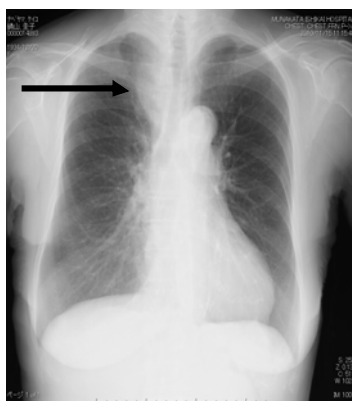
H22 4月

図4 INH, RFP, EB治療開始後の胸部X線写真像の推移

結核症の治療を継続する間に徐々にRA症状が悪化し、炎症反応が亢進した。そのためにMTXを4mg/週より開始し、RAへの治療効果と胸写陰影の評価を定期的に行った。RA症状の改善ははっきりしなかったが、発熱その他の結核症に伴う症状はなかった。

H22 11月の胸写にて右上縦隔に腫瘤陰影を認めた。(図5)結核症の再発は考え難く可溶性IL-2RやLDHなどの上昇は認めなかったものの、MTX使用中であったために悪性リンパ腫の除外は必須であると考えた。

同部の生検を行った結果、本病巣はリンパ節結核であることが証明された。



H22 11月

リンパ腫疑い
↓
リンパ節生検



H23 2月

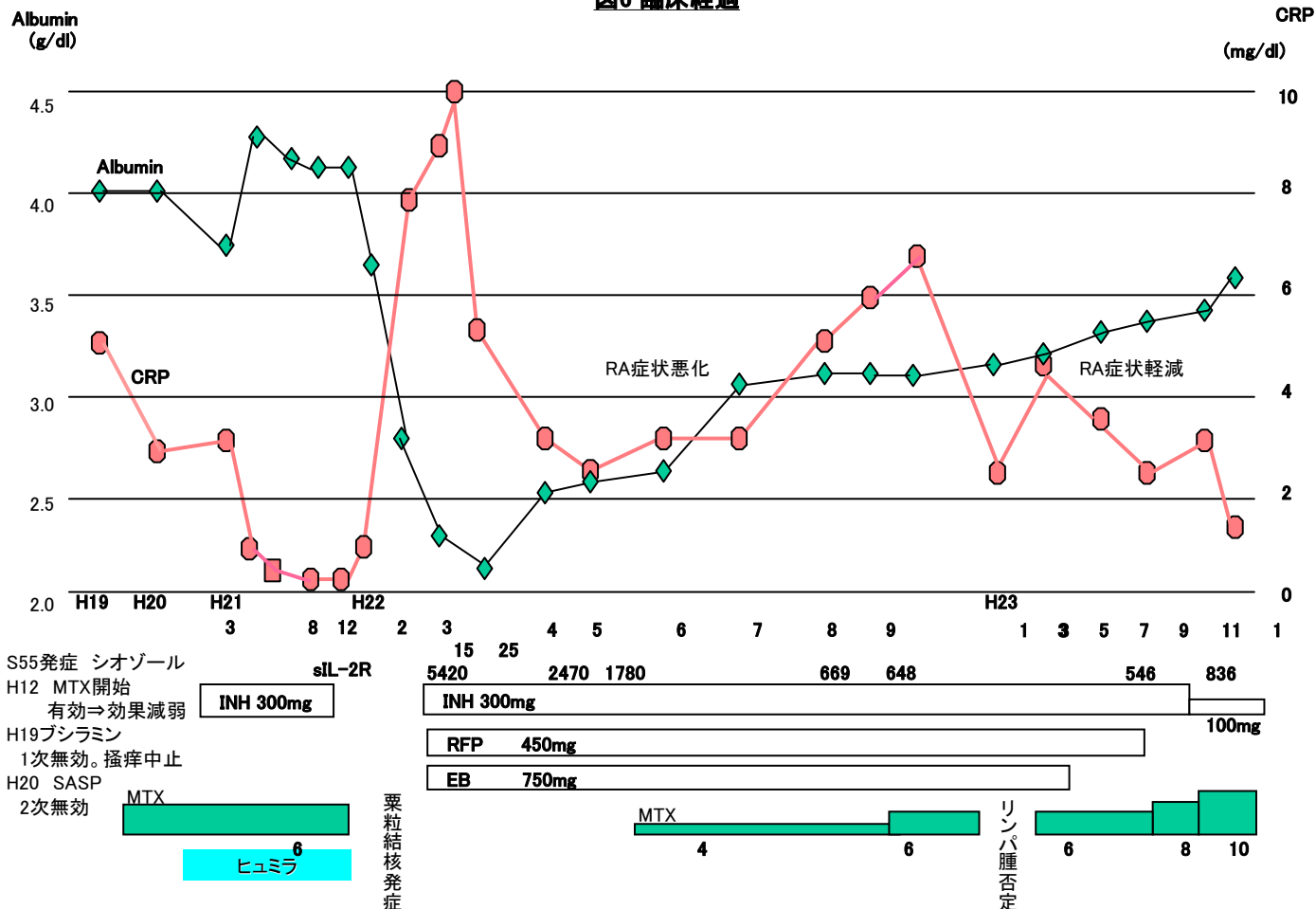


H23 11月

図5 結核症に対する治療8ヶ月後の胸部X線写真とその後の経過

その後、EBはH23年3月に中止、胸写上の改善を認めるようになったためにH23年7月にRFPを中止した。さらに、INHを同年9月まで300mg使用したが肝機能の悪化を認めたために100mgに減量し現在に至っている。一方、結核の再燃と肝機能の悪化がないことを確認しながらMTX増量を試みている。アダリムマブ開始時期よりの臨床経過のまとめを図6に示した。

図6 臨床経過



考察

アダリムマブとMTXによるRA治療中に粟粒結核症を合併した。粟粒結核の診断は最終的には組織診断をもって確定した。臨床的に悪性腫瘍を除外することは必須であり、可溶性IL-2Rの血清値が5,000U/ml以上あったために腹腔鏡下に腫瘤サンプルを採取した。

結核症の既往があったが胸部X-PやCT写真では陳旧性病変を認めなかったために推奨されたようにINHを半年間予防投与した。この間、結核の再燃は確認できなかったが、INH中止数ヶ月後に結核症を発症してきたと考えられる。結核症の既往がある場合の長期予防投与は結核菌の耐性獲得を危惧する公衆衛生的見地からは薦められない。(1,2)本症例の臨床経過を考えると予防投与の必要性を痛感するが、その期間をどのように定めればよいのかについて結論はない。RA治療を優先するという見地からすれば最大限の予防投与を試みたいが、この症例のように再発後も抗結核剤に良好な反応を示した結果を得たので、安易に予防投与を長期化させないほうがよいとも言える。そのうえで、再発すれば結核治療を再開することが止むを得ない現実と考えるべきかもしれない。

また、結核の既往のある患者にはTNF抑制のためにモノクローナル抗体製剤よりも可溶性レセプターのほうが発症が少ないという文献を尊重すべきであったかも知れない。(3)

結核治療が順調に推移したが徐々にRA症状が増悪したために、このような場合のRA治療の優先順位は難しい問題である。消炎鎮痛剤やステロイド剤による対症療法も高齢者である本症例には考慮すべきである。しかし、関節破壊も継続して進行中であることからMTX再投与を試みた。この間に右上縦隔のリンパ節腫大が顕著になり、MTX誘導リンパ増殖性疾患を念頭に置いたが、リンパ節生検の結果は結核性病変であったため引き続き結核治療を優先することにした。(4,5,6) 一般的には結核治療は結核治療ガイドラインに準ずるべきと考えるが、本症例のように免疫抑制療法が背景にあるものについては長期にわたるのもやむをえないのではないかと考えている。

その後は結核治療も順調でINH300mg単独療法を続けていたが肝障害が出てきたために100mgに減量した。肝機能が正常化したことを確認してMTX治療を現在継続している。H23年に日本でも8mg/週以上の投与が可能になったので、10mg/週にしたところRAコントロールに対する種々の指標が改善してきた。

本症例の初期症状は発熱・倦怠感以外の症状は明らかではなかったが、血清アルブミン低下が入院前より認められた。(図6) 薬剤性間質性肺炎のリスクファクターや種々の感染症や悪性腫瘍の予後にも血清アルブミン値は重要な予測因子であることが知られている。RAのコントロールが悪い場合もアルブミン低下や貧血が進行するが比較的緩徐である。経過観察中に血清アルブミン値が通常よりも急速に減少する場合には、とくに生物製剤投与中には重篤な有害事象(間質性肺炎、感染症、腫瘍など)を念頭において診療に当たらなければならないと考える。(7,8,9,10,11)

今後のRA治療は？

- ・ NSAID・PSL増量
- ・ MTX継続・増量
- ・ 他のDMARD (レフルノミド、プログラフなど)
- ・ 他の生物製剤併用 (エンブレル、オレンシア、アクテムラなど)
- ・ 抗結核剤の使用はいつまで

参考文献

1. 結核は今ー現状と問題点 臨床と研究 84 (4), 2007
2. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS et al. TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med. 2011 Dec 8;365(23):2155-66
3. Tubach F, Salmon P, Ravaud P et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody Therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research axed on tolerance of biotherapies registry. Arthritis Rheum. 2009 Jul; 60(7): 1884-94.
4. Rizzi R, Curci P, Delia M et al. Spontaneous remission of "methotrexate-associated lymphoproliferative disorders" after discontinuation of immunosuppressive treatment for autoimmune disease. Review of the literature. Med Oncol. 2009;26(1):1-9. Epub 2008 May 7.
5. Kojima M, Itoh H, Hirabayashi K et al. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. A clinicopathological study of 13 Japanese cases. 2006;202(9):679-85. Epub 2006 Jul 21.
6. 関節リウマチにおけるメトトレキサート(MTX)診療ガイドライン 2011年版 日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン 策定小委員会/編 羊土社
7. Sawada T, Inokuma S, Otsuka T et al. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2009 Sep;48(9):1069-72. Epub 2009 Mar 25.
8. Otsuka T, Koyama T, Ohtani R et al. Leflunomide-induced lung injury that developed after its withdrawal, coinciding with peripheral blood lymphocyte count decrease. Mod Rheumatol. 2008;18(1):96-9. Epub 2007 Dec 27.
9. Zisman DA, Kawut SM, Lederer DJ et al. Serum albumin concentration and waiting list mortality in idiopathic interstitial pneumonia. Chest. 2009 Apr;135(4):929-35. Epub 2008 Nov 18.
10. Boonpipattanapong T, Chewatanakornkul S. Preoperative carcinoembryonic antigen and albumin in predicting survival in patients with colon and rectal carcinomas. J Clin Gastroenterol. 2006 Aug;40(7):592-5.
11. Lee CS, Min IS, Hwang JH et al. Clinical significance of hypoalbuminemia in outcome of patients with scrub typhus BMC Infect Dis. 2010 Jul 21;10:216