

症例検討

多彩に変化する肺陰影の RA 症例

宗像医師会病院 内科

大塚 毅

(2018年 第19回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ (RA) の診療において肺病変の経過観察は極めて重要である。免疫抑制作用のある薬剤投与によって、RA の活動性制御と関節破壊防止など ADL に対する予後は極めて良好になったが、合併する肺病変に対する経過観察と診断・治療は日常診療において極めて重要な課題である。今回、RA 治療中に生じた合併肺病変において、その時々の方針決定に難渋してきた症例を提示し、検討を加えた。

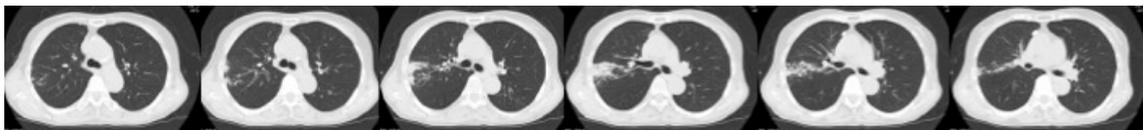
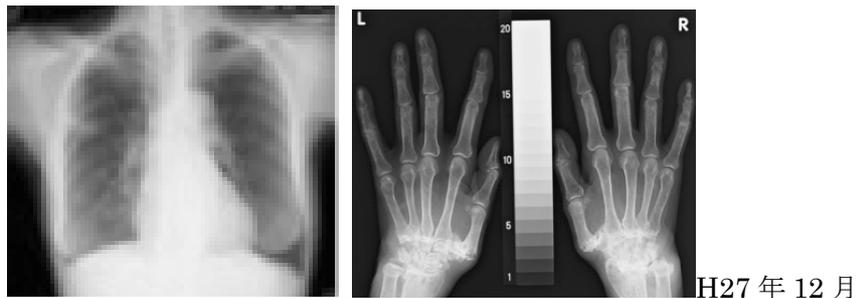
症例提示 (74 歳 女性)

既往歴 卵巣嚢腫手術 (30 歳) 高血圧・狭心症 (50 歳) 胃癌：胃部分切除 (54 歳)
脊柱管狭窄症 (68 歳)

現病歴 H10 年 (54 歳時) RA 発症。

種々の csDMARDs 抵抗性であったが、レフルノミド(LEF)により比較的良好的なコントロールが付き、LEF20mg+プレドニゾロン(PSL)5mgにて寛解状態。
その後、LEF 10mg + PSL 3mgにて安定していた。

H27 年 12 月 特に自覚症状なく、定期的な経過観察中に胸写異常が指摘された。



右肺上葉 S2 に気管支拡張を伴う浸潤影。左肺舌区に索状影。

質問1 この症例に対する診療方針を考えてください。(診断や治療など)

H28年初 両手関節炎が再燃し、PSL増量(10mg)+Tac1mg併用後、関節炎は軽快した。

H28年6月 胸部CT所見増悪。咳・喀痰なし。呼吸器専門医療施設にて気管支鏡検査

気管支洗浄液培養にて *Mycobacterium fortuitum* が確認された。

7月28日 多関節痛増悪 全身倦怠感 食欲低下のため入院した。

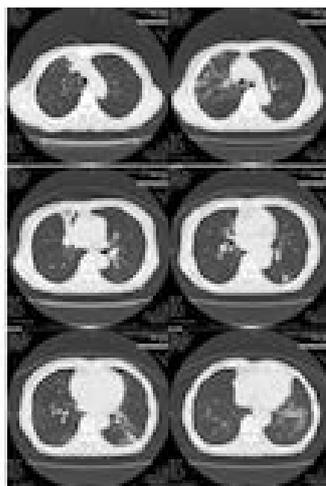
入院時現症 BT37.0°C BP139/78 HR80 SpO2 95% 湿性咳嗽あり 呼吸苦なし

右肩関節の運動時の疼痛あり。両手関節は変形(+)で軽度の熱感・腫脹・疼痛あり。 両手

指 MP・PIP 関節には軽度の熱感あり。膝や足関節に腫脹・疼痛はなし。腰痛あり。

検査所見

白血球	4000 (μl)	TP	6.1 (g/dl) ↓	ESR	102mm(1時間) ↑
赤血球	328 (万/μl) ↓	Alb	3.2 (U/l) ↓	IgG	1301(mg/dl)
ヘモグロビン	9.9(g/dl) ↓	GOT	39 (U/l) ↑		
ヘマトクリット	32.1 ↓	GPT	39 (U/l) ↑		
MCV	97.9	LDH	154 (U/l)	RF	16 (U/ml) ↑
MCH	30.2	ALP	131 (U/l)	Fe	54 (μg/dl)
MCHC	30.8 ↓	γ-GTP	19 (U/l)	フェリチン	313 (ng/ml) ↑
血小板	14.8 (万/μl) ↓	ChE	477 (U/l) ↑	UIBC	175 (μg/dl)
Nr	46.9 (%)	T-Bil	0.6 (mg/dl)	B-Dゲロクトン	8.6 (pg/dl)
Eo	3.5 (%)	CPK	34 (U/l) ↓		
Ba	0.5 (%)	AMY	58 (U/l)	CRP	0.40 (mg/dl) ↑
Mo	7.5 (%)	BUN	12.1 (mg/dl)	T-SPOT	(-)
Ly	41.6 (%)	CRE	0.63 (mg/dl)		
		Na	139 (mEq/dl)		
		K	4.2 (mEq/dl)		
		Cl	105 (mEq/dl)		
		Ca	9.0 (mg/dl)		



H28年7月

右上葉 S2-3 に小葉性の粒状影。新たに、右下葉と左下葉に同様の陰影増加。

質問2 この時点での診療方針を考えてください。（診断や治療など）

非定型抗酸菌症の起炎菌の中で *Mycobacterium fortuitum* の頻度は低く(1,2,3,4)、検出は気管支洗浄液の培養からのみであった。しかし、比較的急速な陰影拡大の起炎菌として知られており、肺の浸潤影の増悪が自覚症状の悪化と考え、肺 NTM 症の治療が必要と考えた。この菌種は REF、INH などの一般的抗菌薬は無効で、キノロン系・カルバペネムあるいはアミカシンなどに対する感受性が高い。多くはマクロライド系にも感受性を有する。治療期間は、排菌消失後1年間は推奨されている。H28年7/30よりLVFX+CAMを開始してCRPは3.21→0.87と速やかに低下し、8/2よりAMK併用しCRPは0.20~0.40で推移した。全身倦怠感や関節症状も速やかに改善し、肺陰影の縮小を確認して外来観察とした。

H28年 9



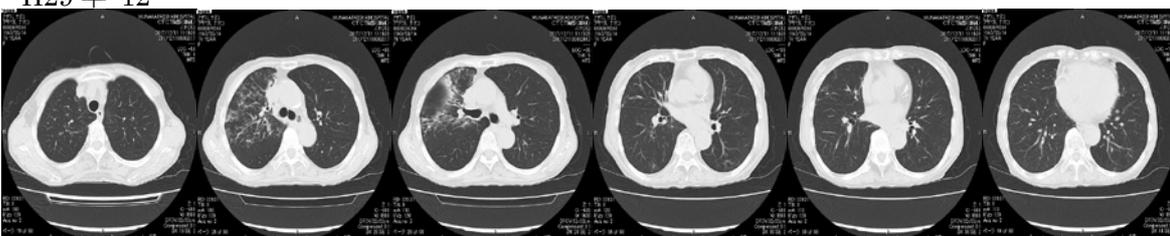
H28年 11



H29年 3



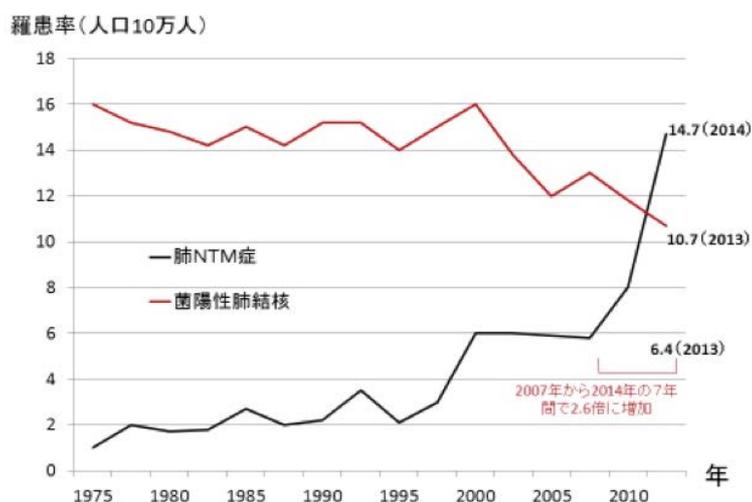
H29年 12



外来経過観察中も RA 関節痛は再燃を繰り返しているが、NSAID 増量で軽快する。また、上記の胸部 CT 写真に示すように両肺の浸潤影は部分的に増悪・寛解を繰り返している。

質問3 周期的な RA 症状の増悪と下図のように炎症反応の変動が続いています。肺非定型抗酸菌感染症が持続する患者に対する診療を、今後の方針について検討してください。

肺 NTM 症罹患率推移 (1998~2014)



【解説】

NTM 症は個々の抗菌薬の有効性は低いと言われており、有効な治療法が確立しているとは言えない。直接死因につながることは稀有であると言われてきたが、免疫抑制療法が様々な疾患に対して実施されるようになって NTM 症は増加し続けている (5,6)。感染病巣の拡大に伴って症状は増強するが、本症例では肺病変が発見された時は無症状であった。約半年後に倦怠感・食欲低下などの不定愁訴が出てきた。このような傾向は NTM 症ではよく認められる。喀痰は半数に見られるが、無症状も 30% で不定愁訴が多い(7)。

最初に発見された右肺の浸潤影は、胸部 CT 所見は当初より NTM 症がもっとも疑われた。本人が気管支鏡検査を希望されず未実施で、薬物治療を開始しないまま経過観察とした。一方、多関節痛が強く NSAIDs では ADL を改善することができずに、PSL を一時的に 3mg から 10mg に増量した。その後 5mg で経過観察したが、半年後に全身倦怠感や食欲不振が強くなり、肺野病変の拡大を認めたために気管支鏡検査を行った。全経過を通して喀痰排出はなく、洗浄液培養により *Mycobacterium fortuitum* が検出された。起炎菌の確認が 2 度は必要であると言われていたが、比較的早い肺病変の拡大でもあったためにこの菌種を治療対象と考えた。既報の治療成功例の治療方法に準じて LVFX・CAM に AMK を追加投与して、当初の導入治療は功を奏した(3,4)。NTM 症の軽快に伴って RA 症状も改善したため、その後はタクロリムスを基本薬剤として RA の経過観察を行っている。

入院治療後約1年が経過したとき味覚異常が出現した。CAMを400mgから200mgに減量して味覚異常は改善した。現在は抗菌療法としては充分と言えない状況が続いており、再び肺病変の拡大と多関節症状の一進一退が続いている。経済的理由から生物学的製剤導入はむずかしい。MTXは骨髄抑制などの副作用の既往により使用が難しく、タクロリムス量の調整や有効性を経験しているレフルノミドの再開も検討中である。

非定型抗酸菌症は結核菌群を除いた抗酸菌により発症した疾患の総称で、非結核性抗酸菌症 (Non Tuberculous Mycobacteriosis、NTM症) と表記されることが多い(7)。多くの菌種があり Mycobacterium avium complex (MAC症)が最多でほぼ70~75%を占め、Mycobacterium kansasii (M.k症)が20~25%程度と推定されている。いずれのNTM症でも化学療法プロトコルが完全に確立しているわけではないが、通常の抗結核薬単剤では効果は期待できず多剤併用にて効果が増すと考えられる(8,9)。MAC症ではクラリスロマイシン (CAM)、エタンブトール (EB)、リファンピシン (RFP) の3剤併用を基本にストレプトマイシン (SM)、カナマイシン (KM) などが加味される。ニューキノロン剤の併用効果も指摘される。

このうちCAMは現在第一選択剤と位置付けられているが、副作用として異味症・胃腸障害が用量依存的に出現する。本症例ではCAM400mgを使用していたが、味覚障害の際に200mgに減量したところ症状は改善した。時に服用を中止せざるを得ない症例があるが、600mg程度ならば再使用で可能となる例もあると言われている。CAM長期使用例では耐性化の問題があることは留意すべきである。長期投与の第一選択薬はエリスロマイシン (EM) ともいわれている。EBは第2選択剤とされる薬剤である。その理由としてEBがNTMの膜の薬剤透過性を増強し、薬剤が浸透しやすいことがあげられている。副作用として視神経障害、知覚障害が重大である。

カンサン症治療のキードラッグはRFPである。INHとEBの3剤併用が標準的治療と言われており、MAC症に比して有効率は高く、無治療では悪化する頻度が高いために積極的治療が勧められている。幸いに本邦ではRFP耐性例は少ない。化療期間は現時点で1年とされている。

NTM症を完全治癒に持っていくことは難しい。気管支拡張型では多彩な画像変化が知られているが本症例もその典型例であり、関節症状増悪の際にもまずはNTM症の状況を把握して取り組むべきだと考えている(10)。AMKなどのアミノグリコシド/マイシン系を含めた肺病変のコントロールが必要と考えている。RAとNTM症の両病態の合併状態は今後も継続すると考えたうえで、現在はNTM症のコントロールを優先させる方針である。さらに本症例では胃部分切除の既往や食欲不振にも陥りやすいために、栄養の摂取には消化の良い食事への配慮も長期的に必要である。ヒトからヒトへの感染は基本的に否定されており、感染源は環境、特に塵埃、水だと考えられている。したがって、耐性菌の拡大防止を考慮しつつ、患者背景に応じた主治医対応をすべきであると言われている。有効率は前述のと

おりであり、抗菌療法は結核治療よりはるかに長期間必要である。空洞病変の存在や排菌量の多い例、広範な病変例など ADL に影響を与えると予測される場合には、外科的対応も含めて積極的治療をすすめる。

どのような状況においても、積極的に治療を行うかどうかは患者と家族に病状、自然経過、治療法、有効率、副作用、治療期間、予後などをよく説明したうえで、患者と家族の意思も尊重すべきである。

文献

- 1) 多剤併用化学療法により治癒した肺 *Mycobacterium fortuitum* 症の 1 例
久森重夫、種田和清、田口善夫ら 感染症学雑誌 77 巻 (6) 451-55 2003
- 2) 非結核性抗酸菌症 (NTM 症) (2) 青木正和 複十字 320 10-11 2008
- 3) *Mycobacterium fortuitum* による肺感染症の臨床的検討 萩原恵里、関根朗雅、佐藤友英ら
日本呼吸器学会誌 46 (10) 2008
- 4) 比較的稀な菌種による肺非結核性抗酸菌症の治療 倉島篤行 結核 86 巻 (12) 923-32 2011
- 5) Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan . Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K et al. Emerg Infect Dis. 22 (6) 1116-7 2016
- 6) Mori S, Tokuda H, Sakai F et al. Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents.: a retrospective multicenter study in Lapan. Mod. Rheumatol. 2012; 22(5):727-37.
- 7) 日本結核病学会教育委員会 結核症の基礎知識 改訂第 4 版 VII 非結核性抗酸菌症
結核 89(4). 521-45 2014
- 8) 非結核性抗酸菌症の診断と治療はどうなっているか?-生物学的製剤への対応を含めて-
渡辺彰 菊地利明 日サ会誌 35 (1) 39-45 2015
- 9) 非結核性抗酸菌症
結核 89 巻 (4) 1-3 2014
- 10) 肺 MAC 症の画像所見 赤川志のぶ Kekkaku Vol. 84(8) 569_575, 2009