

症例報告

アダリムマブ使用中にアレルギー性気管支肺アスペルギルス症を合併した
関節リウマチの1例川崎達也^{*1,2}, 神谷麻理^{*1,2}, 中川 淳^{*3}, 高際 淳^{*3},
川原 譲^{*4}, 野々村美紀^{*1}Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with rheumatoid arthritis
under adalimumab therapy: a case reportTatsuya KAWASAKI^{*1,2}, Mari KAMIYA^{*1,2}, Atsushi NAKAGAWA^{*3}, Jun TAKAGIWA^{*3},
Yutaka KAWAHARA^{*4} and Yoshinori NONOMURA^{*1}^{*1}Department of Rheumatology, Tokyo Kyosai Hospital^{*2}Department of Rheumatology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University^{*3}Department of Respiriology, Tokyo Kyosai Hospital^{*4}Department of Pathology, Tokyo Kyosai Hospital

(Accepted October 15, 2015)

summary

A 77-year-old woman with a 15-year history of rheumatoid arthritis (RA) was admitted to our hospital because of a wet cough that persisted for 1 month. The patient had been taking methotrexate (MTX) and adalimumab (ADA) for the past 3 years, and disease activity of RA was low. Discontinuation of ADA and MTX and treatment with oral levofloxacin were not effective. On admission, laboratory examinations showed eosinophilia (2539/ μ L), elevated serum total immunoglobulin E (538.0 IU/ml) and *Aspergillus*-specific immunoglobulin E levels, and *Aspergillus fumigatus* serum precipitins. A chest radiograph revealed multiple bilateral pulmonary shadows, and computed tomography revealed multiple consolidations. Bronchoscopic examination showed mucous plugs. Pathological examination revealed diffuse infiltration of eosinophils and fungus in the plugs. These findings led to the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). A combination of prednisolone (0.5 mg/kg/day) and itraconazole (200 mg/day) was administered. After 3 months, the pulmonary consolidations resolved. To our knowledge, this is the first report of ABPA in a patient with RA treated with ADA. If patients treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs present with eosinophilia and pulmonary consolidations, clinicians should consider ABPA in the differential diagnosis.

Key words——allergic bronchopulmonary aspergillosis; rheumatoid arthritis; adalimumab; abatacept; prednisolone; itraconazole

抄 録

症例は77歳女性。15年前、他院にて関節リウマチ(RA)と診断。メトトレキサート(MTX)8mg/週で効果不十分にて、6年前よりエタネルセプト(ETN)50mg/週にて治療された。3年前に当院紹介され、アダリムマブ(ADA)40mg/2週とMTX8mg/週にて低活動性を維持していた。約1ヶ月前より湿性咳嗽が出現、2週間前外来にて胸部X線、肺野に浸潤影を認めた。ADA、MTX中止、レボフロキサシン内服にて軽快せず当科入院した。末梢血好酸球増多(2539/ μ L)、血清総IgE(538.0IU/ml)とアスペルギルス特異的IgE、アスペルギルス沈降抗体の上昇を認めた。気管支鏡検査にて鑄型状の喀痰あり、病理組織検査にて好酸球の集簇、Grocott染色陽性の菌糸を認めた。以上よりアレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)と診断した。プレドニゾロン(PSL)0.5mg/kg/日、イトラコナゾール200mg/日を開始したところ、3ヶ月後には肺浸潤影は消失した。文献検索をした限りでは、ADA投与中のRAにABPAを合併した報告は認めず、本例が初報告と考えられた。biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs)投与中の肺合併症の鑑別について示唆に富む症例と考え報告する。

^{*1} 東京共済病院リウマチ膠原病科^{*2} 現 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科^{*3} 東京共済病院呼吸器科^{*4} 東京共済病院病理科

I. はじめに

Tumor necrosis factor (TNF) 阻害薬を始めとする生物学的製剤 (biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: bDMARD) は関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) の治療に大きな変革をもたらした。その反面, bDMARD は免疫抑制作用により日和見感染症のリスクを高めるため, 呼吸器感染症が疑われる場合, 細菌性のみならず, 結核, ニューモシスチス肺炎 (*pneumocystis jiroveci* pneumonia: PCP), 肺真菌症などの鑑別が必要である。

アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis: ABPA) とは, 気道に定着したアスペルギルスの抗原に対する免疫反応により喘息症状や肺浸潤影を呈する疾患である¹⁾。一般に *Aspergillus fumigatus* が原因のことが多いが, カンジダなどのアスペルギルス以外の真菌が抗原となることもあり, アレルギー性気管支肺真菌症 (allergic bronchopulmonary mycosis: ABPM) と総称される²⁾。

私達は TNF 阻害薬のアダリムマブ (adalimumab: ADA) を投与中の RA 患者に ABPA を合併した症例を経験した。ADA を中止し, 中等量ステロイド薬とイトラコナゾール (itraconazole: ITCZ) にて ABPA は軽快したが, ステロイド減量後に RA が再燃した。ITCZ を併用しながらアバタセプト (abatacept: ABT) を開始したところ, ABPA の再発なく RA は低活動性となった。

ADA の市販後全例調査³⁾ には ABPA の記載はなく, 文献検索をした限り bDMARD 治療において ABPA を合併した症例は 2 報告^{4,5)} のみで, ADA 治療患者に合併した例は認められなかった。bDMARD 治療における比較的稀な合併症として示唆に富む症例と考え報告する。

II. 症 例

症例: 77 歳 女性

主訴: 湿性咳嗽

現病歴: 15 年前, 他院にて関節リウマチ (RA) と診断された。12 年前よりメトトレキサート (MTX) を開始され, 8 mg/週 + 葉酸 5 mg/週まで増量されたが, 効果不十分で 6 年前よりエタネルセプト (etanercept: ETN) 50mg/週を併用された。3 年前, 肺炎にて当院入院。当科初診時 7, stage IV class 1 リウマトイド因子陽性であった。肺炎軽快後も中

等度活動性の滑膜炎を認め, 2 年前よりアダリムマブ (adalimumab: ADA) 40mg/2 週を開始し低疾患活動性を維持していた。1 ヶ月前より湿性咳嗽が出現した。2 週間前, 胸部 X 線にて肺野異常影を認め MTX, ADA 中止, レボフロキサシン (LVFX) 500 mg/日内服したが軽快せず, 当科入院となった。

既往歴・合併症: 76 歳 ビスホスホネート関連顎骨壊死 (ミノドロネート投与中)

気管支喘息の既往なし。

生活歴: 喫煙: 20 本/日 × 50 年 (20-70 歳) 飲酒: (-) アレルギー歴: なし 住居: 日当たり良好, 築 30 年の鉄筋コンクリート住宅 ペット飼育歴: なし

入院時身体所見: 意識: 清明 体温: 36.8℃ 血圧: 94/58 mmHg 脈拍: 90/分 血中酸素飽和度: 98% (RA) 咽頭: 発赤, 白苔なし 胸部: 胸腹部異常所見なし 関節: DAS 28 腫脹関節 10 (両側手指第 1-4MP 関節, 右第 4-5 PIP 関節) 圧痛関節 6 (右手指第 1-4MP 関節, 右第 4-5 PIP 関節), 患者全般評価 20/100mm 医師全般評価 35/100mm SDAI 23.92 DAS28-CRP 4.41

入院時検査所見 (表 1): 当院初診後, 好酸球数は 500/ μ l 未満で推移していたが, 入院 2 ヶ月前に 1554/ μ l と増多した。入院時においては, 赤沈亢進, 好酸球増多 (2600/ μ L), CRP 上昇, 血清総 IgE 高値 (538.2 IU/ml) を認めた。 β D グルカンは基準値内, アスペルギルス抗原は陰性だったが, アスペルギルス沈降抗体陽性だった。喀痰培養では *Candida parapsilosis* を認めた。後日測定したアスペルギルス特異的 IgE は陽性 (0.56 UA/ml, 基準値 < 0.34 UA/ml), カンジダ, ペニシリウム, ムコール, アステルナリアの特異的 IgE はいずれも陰性だった。

入院時画像所見: 胸部 X 線では両上肺野, 及び左下肺野に新出の浸潤影, 胸部 CT では両側肺の上肺野, 及び左舌区に主に気管支周囲浸潤影の出現を認めた (図 1 A, B)。中枢性気管支拡張や嚢胞性変化は認めなかった。

入院後経過: 第 3 病日に施行した気管支鏡検査では, 左上区枝内に灰白色の硬い喀痰があり (図 1 C), HE 染色で好酸球の集簇 (図 1 D), Grocott 染色では 45 度に分岐した菌糸を認めた (図 1 E)。気管支肺胞洗浄液では細胞診にて好酸球 3+, 気管支内の喀痰に認めたものと同様の 45 度に分岐した菌糸を認めた。一般細菌・抗酸菌培養, PCR すべて陰性だった。

表 1 入院時検査所見

〔尿定性〕		〔生化学〕		〔感染症〕	
蛋白	(-)	Alb	3.4 g/dl	QFT	(-)
潜血	(-)	BUN	9.8 mg/dl	βD グルカン	5.0 pg/ml
糖	(-)	Cre	0.53 mg/dl		
		AST	18 IU/l	カンジダ抗原	判定保留
〔赤沈〕	43 mm（1 時間値）	ALT	9 IU/l	アスペルギルス抗原	(-)
		LDH	186 U/L	クリプトコッカス抗原	(-)
〔血算〕		ALP	193 IU/L	アスペルギルス沈降抗体	(+) 10.30 UA/ml
WBC	9,100/μl	γ-GTP	12 IU/L	アスペルギルス IgE- RAST	(+) 0.56 UA/ml
Neu	34.3%	CK	41 IU/l		
Eo	27.9%				
Lym	30.1%	〔血清〕			
Mo	7.3%	CRP	2.42 mg/dl		
Ba	0.3%	IgG	1868 mg/dl		
Hb	12.8 g/dl	IgE	538.2 IU/ml		
Plt	23.0×10 ⁴ /μl	MMP-3	42.1 ng/dl		
		CH50	21.6 IU/ml		
		IgG リウマトイド因子	2.7 U/ml		

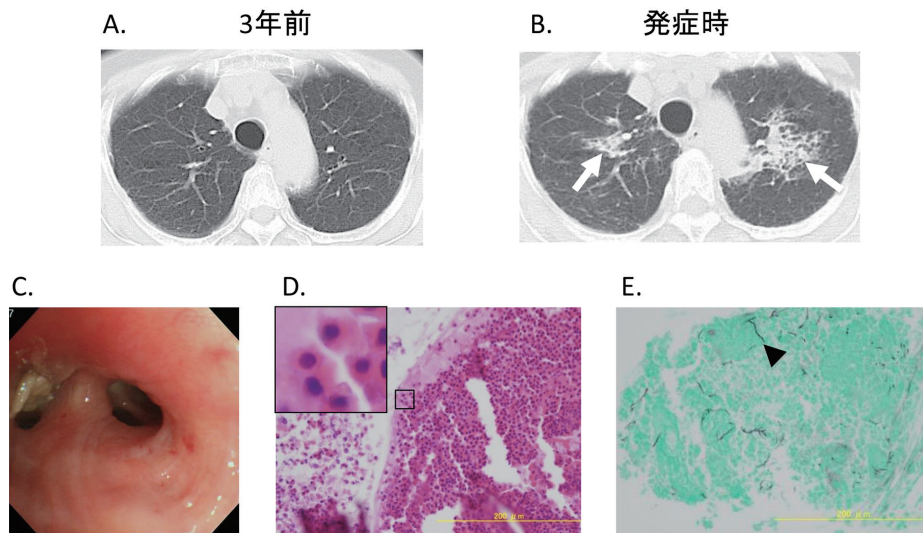


図 1 画像, 病理所見

A. 入院 3 年前, B. 入院時の胸部レ線 (上), 胸部 CT (下) 所見. レ線では 3 年前に認めなかった陰影 (▲) あり, CT にて両肺に多発性の浸潤影 (合) を認めた. C. 気管支鏡所見. 左上区枝 B1+2 に鋳型状の喀痰があり採取した. D. 鋳型状喀痰の HE 染色. 多数の好酸球の集簇 (* , 左上に拡大図) を認めた. E. 同 Grocott 染色にて 45 度に分岐した菌糸 (▲) を認めた.

以上, 血中好酸球増多 (1×10^9 以上), 高総 IgE 血症 (>417 IU/ml), アスペルギルス特異的 IgE 陽性, アスペルギルス沈降抗体陽性, 新規の肺浸潤影, 喀痰組織検査にてアスペルギルスが疑われる菌糸を認めた. 以上より, 喘息の合併は認めないものの, 病態的に ABPA と判断した. 中等度ステロイド (prednisolone: PSL 0.5mg/kg/日) と ITCZ 200mg/日を開始したところ速やかに末梢血好酸球数と総 IgE は正常化し, 画像所見でも浸潤影が軽快した. また PSL 投与により, 関節炎も著明に改善した (図 2).

その後, PSL 漸減を進め, ステロイド開始の 5 ヶ月後には PSL 5 mg/日とし, ITCZ は中止した. しか

し 7 ヶ月後から関節炎が再燃し中等度活動性となった. MTX 8 mg/週を再開したが, 関節炎は改善せず, アバタセプト (abatacept: ABT) 500mg/4 週を開始し ITCZ 200mg/日を再開した. ABT 開始 8 ヶ月後において RA は低活動性となっており, ABPA は再燃していない.

Ⅲ. 考 察

ADA, MTX を使用中に ABPA を合併した RA 患者の 1 例を経験した. 中等量の PSL と ITCZ にて ABPA は軽快したが, ステロイド減量後に RA が再燃し, ABT を開始して RA は軽快した.

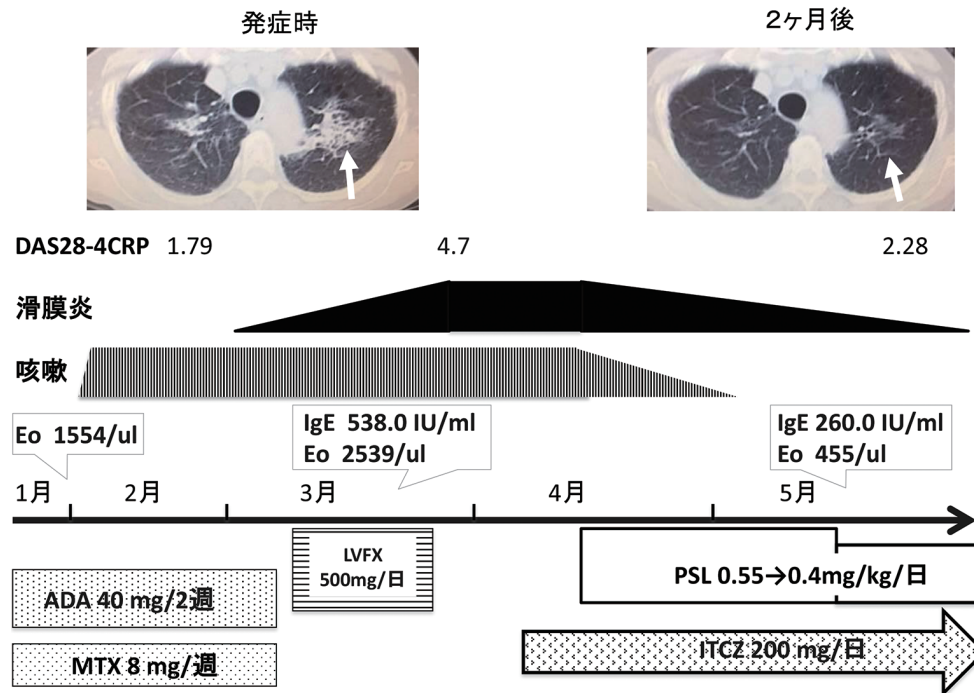


図2 全経過図

ITCZ, PSL 開始後、胸部 CT の浸潤影は軽快した。

ADA; adalimumab, LVFX; levofloxacin, MTX; methotrexate, PSL; prednisolone, ITCZ; itraconazole, IgE; serum total immunoglobulin E, Eo; eosinophils

ABPA は喘息患者の 1-2 % に合併し、気道に定着した真菌抗原に対する免疫反応が活性化して発症する¹⁾。本例では気管支喘息症状や、画像検査にて中枢性気管支拡張は認めず、Greenberger と Patterson の ABPA 診断基準¹⁾ は完全には満たさなかった。しかし近年、喘息症状を伴わない ABPA も報告されている⁶⁾。また、喀痰培養ではカンジダのみ陽性だったが、アスペルギルスに対する血清 IgE と IgG がともに陽性であること、ABPA 患者の喀痰培養におけるアスペルギルスの陽性率は必ずしも高くないことから、ABPA として矛盾はしないと考えた。

TNF は細菌や真菌類の感染時に活性化したマクロファージから放出され、病原体の排除において重要な役割をはたすサイトカインである。TNF 阻害薬である ADA の市販後全例調査 (7,469 例) においては、副作用として気管支肺アスペルギルス症 (2 例) やクリプトコッカス肺炎 (3 例) は報告されているが、ABPA は認めなかった³⁾。

また、文献検索を行った限り、bDMARD 投与患者における ABPA 合併の報告は、インフリキシマブ (infliximab: IFX) にて治療していたサルコイドーシス患者⁴⁾ と ETN 治療中に発症しトシリズマブ (tocilizumab: TCZ) に変更後再発治療した RA

表2 生物学的製剤投与患者における ABPA 合併の報告例, IFX (文献 5), TCZ (文献 6)

年齢 性別	原病	ABPA 発症時 原病罹病期間	ABPA 発症時 sDMARD	ABPA 発症時 bDMARD (投与歴)	bDMARD 投与期間	ABPA 転帰
47F ⁵⁾	Sar	14 年	PSL HCQ	IFX	15 ヶ月	IFX 再開にて再発
68F ⁶⁾	RA	13 ヶ月	MTX 8 mg/週	(IFX) ETN TCZ	(11 ヶ月) 2 ヶ月 2 ヶ月	TCZ に変更し再発 Tac に変更して 18 ヶ月再発せず
77F (本例)	RA	17 年	MTX 8 mg/週	(ETN) ADA	(2 年) 2 年 6 ヶ月	MTX 再開し 12 ヶ月 ABT を開 始して 8 ヶ月再発せず

F; female, Sar; sarcoidosis, RA; rheumatoid arthritis, sDMARDs; synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARDs; biologic DMARDs IFX; infliximab, ETN; etanercept, ABT; abatacept Tac; tacrolimus

患者⁵⁾との2例のみであった(表2)。前者ではステロイドを増量するとABPAは軽快したが、再度IFXを投与後に喘鳴、湿性咳嗽が出現した。後者ではTCZを中止し、ITCZのみにて治療したところABPAは一時軽快したが、RAが増悪してTCZを再開するとABPAが再燃した。ABPAはbDMARD治療における比較的稀な合併症であるが、一旦発症するとRAなどの原疾患に対する治療との両立が難しい状況になりうる。

本例においては、ADA中止後にRAが再燃したため、ABTを導入した。ADAなどのTNF阻害薬は、真菌感染防御にも重要な好中球やマクロファージの活性化に直接関与する。それに対し、ABTは抗原提示細胞のCD80/86と結合し、CD28を介したシグナルを遮断してT細胞活性化を抑制するため、易感染性が比較的低い可能性があるといわれてきた⁷⁾。実際、ATTEST試験などの臨床試験において、ABTはTNF阻害薬に比べて肺感染症を含む感染症合併率が低い傾向があった⁸⁾。Simonらは、ABTの臨床試験7件を検討し、入院を必要とする感染症や肺炎の発症リスクはsDMARDと比較してほとんど差がないことを示した⁹⁾。さらに、Yunらは、米国メイケアのデータを用い、TNF阻害薬投与中の重篤感染症後にbDMARDsを再開したRA患者における入院を要する感染症の罹患率を比較したところ、IFXやADAに比べて、ABTやETNの方が低い傾向があることを報告した¹⁰⁾。そこで、ADAを再開せずにABTに変更した。

一般にABPAの治療は、PSL 0.5mg/kg/日にて開始し、3-6ヶ月かけて漸減中止する。また抗真菌薬(ITCZ 200-400mg/日など)を併用する¹⁾。ABPAに対するITCZなどの抗真菌薬の有効性に関する臨床研究は、16週間程度の寛解導入期を観察期間としたものが多く¹¹⁾、その後減量中止することが一般的である。しかし、本例のようにbDMARD治療を継続しなければならない場合、抗真菌薬の投与期間が問題となる。bDMARD治療中のRA患者においてはステロイドが感染症の危険因子となるため、ABPAが侵襲性肺アスペルギルス症に移行する可能性もある。ABPAの再発を可能な限り予防し、ステロイド治療を最小限とすることが望ましい。ABPAに対する抗真菌薬の長期投与についてエビデンスは確立していないが、ITCZを12ヶ月以上投与した方がABPA再増悪の頻度やステロイドの総投与量が減少したという小規模観察研究があり¹²⁾、本例でも

投与再開した。その一方、抗真菌薬の長期投与は真菌の耐性化や薬剤による副作用をもたらす可能性もある。

以上、RAに対しADAを投与中にABPAを合併したがPSL、ITCZにて軽快、その後RA増悪しITCZを併用しながらABTにて治療した1例を経験した。ABPAはbDMARD治療における比較的稀な合併症であるが、喘息症状を呈さないこともあり、肺合併症の鑑別において注意すべきである。ABPAは侵襲性肺アスペルギルス症に移行することもあり、bDMARD投与下における治療の最適化については、今後の症例の蓄積と検討が必要と考えた。

文 献

- 1) Agarwal, R.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*. **135**: 805-826, 2009.
- 2) Chowdhary, A., et al.: Allergic bronchopulmonary mycosis due to fungi other than *Aspergillus*: a global overview. *Crit Rev Microbiol*. **40**: 30-48, 2014.
- 3) エーザイ株式会社 Abbvi 合同会社: ヒュミラ情報ネット 副作用別発現件数. <http://db.e-humira.jp/dra/report/03.html>, 2015.4.30 現在.
- 4) Judson, M.A.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis after infliximab therapy for sarcoidosis. *Chest*. **135**: 1358-1359, 2009.
- 5) Honda, H., et al.: Recurrent allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept and tocilizumab. *Mod Rheumatol*. **21**: 660-664, 2011.
- 6) Agarwal, R., et al.: A rare cause of miliary nodules — allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Br J Radiol*. **82**: e151-154, 2009.
- 7) Ruderman, E.M., Pope, R.M.: The evolving clinical profile of abatacept (CTLA4-Ig): a novel co-stimulatory modulator for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. **7**: S21-25, 2005.
- 8) Schiff, M., et al.: Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. **67**: 1096-1103, 2008.
- 9) Simon, T.A., et al.: Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program: an epidemiological assessment. *Arthritis Res Ther*. **12**: R67, 2010.

- 10) Yun, H., et al.: Risk of hospitalized infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis.* **74**: 1065–1071, 2015.
- 11) Stevens, D., et al.: A randomized trial of itraconazole in Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med.* **342**: 756–762, 2000.
- 12) Salez, F., et al.: Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest.* **116**: 1665–1668, 1999.