

## TNF 阻害療法経過中に肺 *Mycobacterium avium* *complex* 感染症を発症した HTLV-1 陽性関節 リウマチ患者への生物学的製剤治療経験

木村賢俊	梅北邦彦	工藤理紗	岩尾千紘
力武雄幹	力武真央	岩尾浩昭	相澤彩子
川口 剛	仮屋裕美	松田基弘	宮内俊一
高城佳人子	高城一郎	岡山昭彦	

宮崎大学医学部内科学講座免疫感染症病態学分野

**要 旨** 79歳女性. 31年来の関節リウマチ (RA) にヒトT細胞白血病ウイルスI型 (HTLV-1)感染を認め当科通院中であつた. 約1年前よりエタネルセプトにて治療中だったが, 高疾患活動性が持続するためアバタセプト (ABT) へ変更となつた. ABT 初回投与後の胸部CTにて左肺上葉の粒状影, 浸潤影を認め, 気管支肺胞洗浄液の培養検査にて *Mycobacterium avium* を検出し, 肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 感染症と診断した. 肺 MAC 感染症の治療を優先するため ABT は休業とし, MAC に対する多剤併用療法を開始した. RA は増悪傾向であり, 十分な説明と同意のもと ABT 投与を再開した. 現在のところ肺 MAC 症の増悪を認めていないが, HTLV-1 キャリアにおける肺 MAC 感染症は病変部位がより広範囲となる可能性が示唆されており, 生物学的製剤によって更に悪化する可能性がないか慎重な経過観察が必要と考えられる. 今後, 肺 MAC 症を合併した HTLV-1 陽性 RA に対する生物学的製剤療法については多数例での検討が必要と考えられた.

### 緒 言

*Mycobacterium avium complex* (MAC) をはじめとする非結核性抗酸菌 (nontuberculosis mycobacteria: NTM) は, 土壌や水中などに棲息する弱毒菌である<sup>1)</sup>. 慢性閉塞性肺疾患や気管支拡張症のような肺病変, ステロイドや免疫抑制薬による治療は NTM 症発症のリスク因子であり, 肺病変の合併や抗リウマチ療法を継続する関節リウマチ (RA) は,

NTM 症のリスクが高いと報告されている<sup>2)3)</sup>. 近年, 生物学的製剤治療中の RA 患者における NTM 感染症が問題となっており, 特に TNF 阻害療法中の RA 患者では NTM 症発症のリスクが高いとされている<sup>4)5)</sup>. 一方で生物学的製剤治療中の NTM 症でも抗 NTM 療法の治療反応は良好であるという報告もあり<sup>6)</sup>, NTM 症を合併した RA 患者に対する生物学的製剤の中止・再開に関しては定見がない<sup>4)</sup>.

ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (human T-cell

Key Words : nontuberculosis mycobacteria, mycobacterium avium complex, human T-cell leukemia virus type 1, abatacept

リプリント請求先: ☎889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200

宮崎大学医学部附属病院 膠原病感染症内科 梅北邦彦

leukemia virus type I : HTLV-1) は成人 T 細胞性白血病 (ATL) の原因ウイルスであり, 九州・沖縄地方は HTLV-1 感染症の高浸淫地域である<sup>7)</sup>. HTLV-1 の主な感染標的は CD4 陽性 T 細胞であり, HTLV-1 感染はサイトメガロウイルス腸炎, ニューモシスティス肺炎, 結核症や糞線虫症などの日和見感染症の発症リスク因子と考えられている<sup>8)9)</sup>. しかし, RA 患者が HTLV-1 陽性の場合, ステロイドや免疫学的治療に加えて日和見感染症が増加するか否かは不明である.

今回, エタネルセプト (ETN) で加療中に肺 MAC 症を発症した HTLV-1 陽性 RA 患者を経験し, ETN からアバタセプト (ABT) への生物学的製剤スイッチと肺 MAC 症治療の併用により, 肺 MAC 症の増悪なく RA 疾患活動性の改善を認めたため報告する.

症 例 : 79 歳女性

現病歴 : 31 年前に RA と診断され抗リウマチ薬で加療中であった (詳細不明). 徐々に治療抵抗性となり, 8 年前よりメトトレキサート (MTX) 8 mg/ 週を開始された. 5 年前に医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患を発症した際に, 他のリンパ腫精査のために行われた検査で初めて HTLV-1 陽性を指摘され, HTLV-1 キャリアと診断された. MTX 中止によりリンパ増殖性疾患は寛解し, RA 治療はブシラミン (BUC), イグラチモド (IGU), プレドニゾロン (PSL) で継続されていた.

1 年前に吐血し, 上部消化管内視鏡検査にて胃・

十二指腸潰瘍を指摘された. 潰瘍部の粘膜生検にて消化管粘膜へのアミロイドーシス沈着が認められ, RA に伴う二次性アミロイドーシス (AA 型) と診断された. 同時期より胸部 CT にて初期の間質性肺炎像を指摘されていたが経過観察となっていた. 消化管潰瘍の出現に伴い IGU は中止となり, BUC 200 mg/ 日, PSL 5 mg/ 日にて加療を継続されていたが, コントロール不良であったため ETN 50 mg/ 週の皮下注射を開始された.

ETN 開始 3 ヶ月後に右肺上葉に浸潤影が出現し, 細菌性や真菌性の肺炎を疑われて一度休薬となったが, 同病変の改善後に ETN は再開され継続となった. しかしながら RA の高疾患活動性は持続するため, TNF 阻害薬治療抵抗性と判断され, 生物学的製剤変更目的に当科入院となった.

既往歴 : 61 歳時 : 右手関節形成術, 65 歳時 : 左第 2 中手指節 (MCP) 関節滑膜切除術, 71 歳時 : 右第 3 MCP 関節滑膜切除術, 72 歳時 : 左膝関節滑膜切除術, 78 歳時 : 左膝関節人工関節置換術.

アレルギー : サラゾスルファピリジンにて頭皮に皮疹が出現.

入院時現症 : 身長 : 136.5 cm, 体重 : 47.6 kg, BMI : 25.5 kg/m<sup>2</sup>, バイタルサインに異常なし. 両背下部で捻髪音を聴取した. 両下腿に軽度の圧痕性浮腫を認めた. 両肘関節, 左第 1 MCP 関節に腫脹・圧痛を認め, 右第 2, 3 MCP 関節, 両手関節に腫脹のみを認めた.

表 1 入院時検査所見

〈血沈〉		〈生化学〉		〈血清学〉	
ESR 60min	34.0 mm	TP	6.46 g/dL	CRP	1.42 mg/dl
		Alb	3.02 mg/dL	リウマトイド因子	297.7 IU/mL
		BUN	11.6 mg/dL	IgG	1281 mg/dL
〈血算〉		Cre	0.76 mg/dL	MMP-3	439.8 ng/mL
WBC	7,900 / $\mu$ L	eGFR	55.2 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	KL-6	622 U/mL
Neut.	81.6 %	Na	143 mEq/L		
Lym.	11.4 %	K	3.8 mEq/L	〈感染〉	
Mono.	5.7 %	Cl	108 mEq/L	T-SPOT	(-)
Eos.	0.9 %	Ca	8.9 mg/dL		
Ba.	0.4 %			〈尿検査〉	
RBC	328 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	T-bil	0.6 mg/dL	特記なし	
Hb	10.0 g/dL	AST	24 IU/L		
Plt	23.6 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	ALT	19 IU/L		
		LDH	239 IU/L		
		$\gamma$ -GTP	10 IU/L		
		ALP	160 IU/L		
		CK	82 IU/L		

頸部・腋窩・鼠径に表在リンパ節は触知しなかった。検査所見 (表) : 血球検査では異常を認めず, 赤血球沈降速度の亢進を認めた。生化学検査では低 Alb 血症を認め, CRP 1.42 mg/dL, リウマトイド因子 297.7 IU/mL, MMP-3 439.8 ng/mL と上昇を認めた。また, 血清 KL-6 は 622 U/mL と高値であった。RA 疾患活動性: 圧痛関節数: 3, 腫脹関節数: 7, 患者 VAS: 76 mm, 医師 VAS: 64 mm であり, DAS28-ESR 5.26, DAS28-CRP 4.73, SDAI 25.4, CDAI 24 と高疾患活動性であった。

### 臨床経過 (図 1)

MTX 使用が困難なため MTX の併用なしで治療効果を期待できる生物学的製剤の導入を検討した。入院後の下部消化管内視鏡検査にて多数の大腸憩室症を認めたことから IL-6 レセプター阻害薬の投与は避け ABT を導入した。しかし, ABT 初回投与の一週間後に間質性肺炎の経過確認目的で撮像した胸部 CT 検査では, ETN 投与中であった 2ヶ月前 (図 2 (A)) と比較して新たに左上葉に粒状影, 浸潤影を検出した (図 2 (B))。インターフェロン $\gamma$ 遊離試験 T-SPOT.

TB は陰性であったが, ABT の投与を一時中止した。気管支鏡検査を施行し, 左 B1+2 に対する肺胞洗浄液の培養検査では抗酸菌培養陽性であり, PCR にて *Mycobacterium avium* を同定したことから肺 MAC 症の診断となった。クラリスロマイシン (CAM) の MIC は 0.25  $\mu$ g/ml と, CAM に対する感受性を示したことから, CAM 400 mg/日, エタンプトール (EB) 500 mg/日, リファンピシン (RFP) 150 mg/日の内服を開始した。RA の治療方針として, ETN 治療抵抗性かつ投与中に肺 MAC 症を発症しており, 2次性消化管アミロイドーシスを合併していることから RA 疾患活動性のタイトコントロールが必要と判断し, 肺 MAC 症に対する治療を継続しつつ ABT の投与を再開する方針とした。

ABT 再開・MAC 症治療開始の 2ヶ月後には DAS28-ESR 3.92, CDAI 6 と RA の疾患活動性の低下を認めた。また, 胸部 CT 検査では左肺浸潤影・粒状影の改善を認めた (図 2 (C))。現在まで ABT の投与と MAC 症に対する治療を 6ヶ月継続しているが, 肺病変の増悪を含めた副作用や有害事象の出現なく経過している。

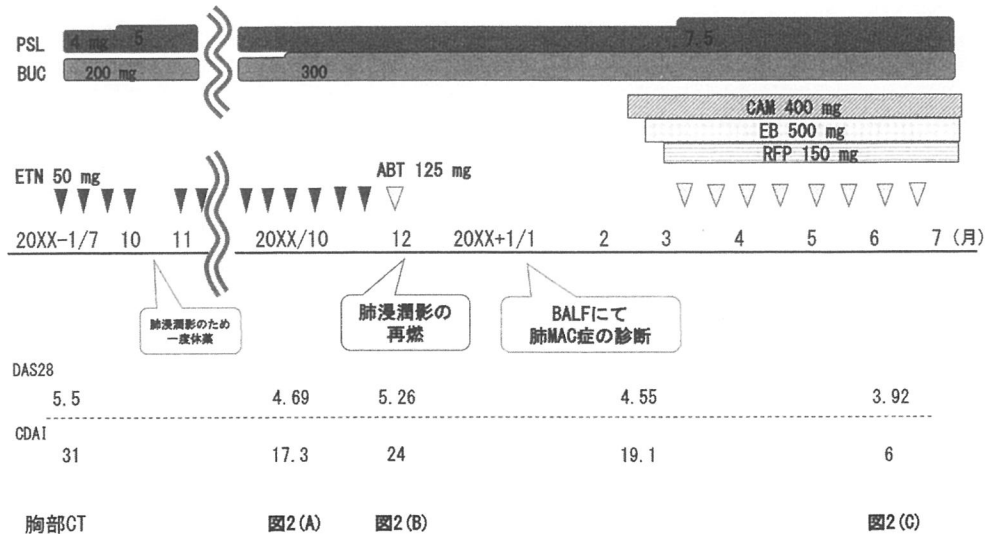


図 1 臨床経過

肺病変出現後に ABT を一時中止したが, 肺 MAC 症に対する治療を開始後に ABT の投与を再開した。ABT 再開・MAC 症治療開始の 2ヶ月後には DAS28-ESR 3.92, CDAI 6 と RA の疾患活動性の低下を認めた。また, 胸部 CT 検査では肺陰影の改善を認めた。

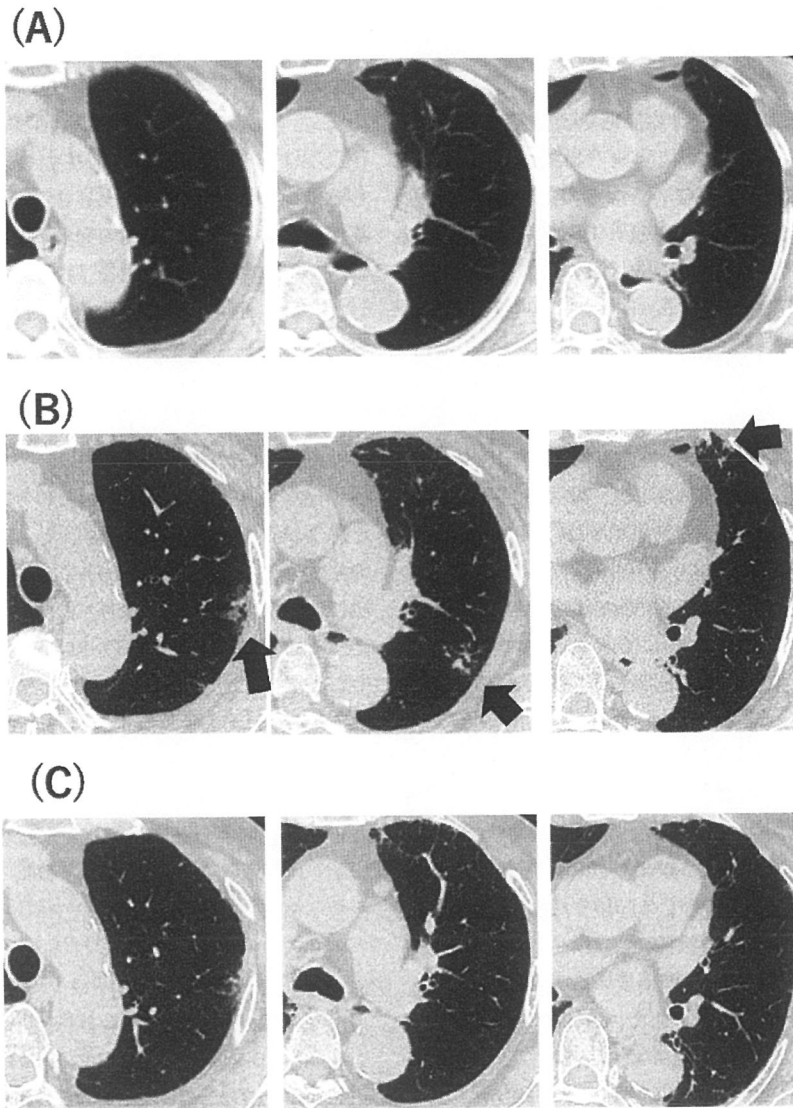


図2 胸部単純CT所見  
 入院2ヶ月前 (A), 入院時 (B), ABT再開・MAC症治療開始2ヶ月後 (C)  
 の胸部CT. 2ヶ月前と比較して,新たに左肺上葉に粒状影,浸潤影を認めた(矢印).

## 考 察

本邦の肺NTM症は, *M. avium* と *M. intracellulare* の2菌種で88.8%と大多数を占め, 次いで *M. kansasii* 4.3%, *M. abscessus* 3.3% が起炎菌として報告されている<sup>10</sup>. RA患者における肺NTM症の検討でも起炎菌の割合は概ね同様であり, 本症例では既報と同様

に頻度の多い *M. avium* が検出された<sup>11)</sup>.

一般に, 生物学的製剤投与中にNTM症を発症した場合は, 生物学的製剤を中止してNTM症の治療を行うことが推奨されている<sup>12)13)</sup>. しかしながら, 本症例では疾患活動性が高く, 2次性アミロイドーシスの合併もあり, MTXなど既存の抗リウマチ薬での治療が困難なことから生物学的製剤による治療継続が必要で

あった。日本呼吸器学会の生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引きでは、①菌種が MAC であること、② X 線病型が結節・気管支拡張型、③肺の既存疾患が軽度、④全身状態が良好（貧血、低 Alb 血症がない、BMI 18.5 kg/m<sup>2</sup> 以上）、⑤抗菌薬の服薬が安定的に継続可能、⑥ CAM 耐性がない、などの条件を満たす場合に生物学的製剤の投与を考慮しても良いとされている<sup>14)</sup>。本症例は、胸部 CT では結節・気管支拡張型であり、既存の肺疾患である間質性肺炎の病勢は軽度で、低 Alb 血症や軽度の貧血はあるものの BMI 25.5 kg/m<sup>2</sup> と全身状態は良好であった。検出された MAC は CAM 耐性がなく、抗菌薬による治療が継続できたことから、高疾患活動性 RA に対する生物学的製剤による治療が可能と判断した。また、生物学的製剤投与中における抗菌薬の治療期間についての定説はないが、生物学的製剤投与中の肺 NTM 症 13 例の経過をまとめた報告では、標準的な治療期間とされる菌陰性化確認後 1 年間と比較してより長期間の投与や、生物学的製剤投与中は抗菌薬の継続が必要であることなどが示唆されており<sup>9)</sup>、治療終了時期に関しては今後も多数例による検討が必要と考えられた。

Liao や Brode らは、抗 TNF- $\alpha$  製剤と比較して、ABT や IL-6 レセプター阻害薬などの非 TNF- $\alpha$  製剤の方が NTM 症の発症リスクがより低い可能性があることを報告している<sup>15)16)</sup>。本症例での肺陰影の改善に関しては、抗結核薬 3 剤による治療だけでなく、抗 TNF- $\alpha$  製剤である ETN の中止も肺病変の改善へ寄与したのではないかと考えられた。また、ABT へ生物学的製剤治療を変更した結果、RA 疾患活動性のコントロールが可能となった。

本症例では、HTLV-1 感染が肺 MAC 症の発症にどの程度影響しているかは不明である。HTLV-1 が CD4 陽性 T 細胞に感染することによる T 細胞性免疫の軽度免疫不全状態が示唆されており、HTLV-1 キャリアでは日和見感染症のリスクが高いことが報告されている<sup>8)9)</sup>。Matsuyama らは HTLV-1 陽性患者には肺 NTM 症を合併しやすいことを報告しており、HTLV-1 非感染者に比べて肺病変が広範囲になる可能性を報告している<sup>17)</sup>。また、Grassi や Bastos らは、HTLV-1 キャリアは非キャリアと比べて結核発症リスクが 3 倍高く、死亡率が高いことを報告している<sup>18)19)</sup>。

結核症と NTM 症の病態は単純には比較できないものの、肉芽腫を形成する抗酸菌症であることや TNF 阻害療法で再燃することなどから共通する病態が存在することが想定される。RA 治療中においても、HTLV-1 感染合併による宿主免疫機能の低下がこれら感染症の発症リスクを上昇させる可能性があり、本症例における肺 MAC 症の発症および増悪の要因として、ステロイド内服、TNF 阻害療法に加えて HTLV-1 感染症も関与していた可能性は否定できない。また、日和見感染症を発症する HTLV-1 キャリアの症例は、その後高率に ATL へ移行するとの報告もあり<sup>20)</sup>、本症例における ATL 発症についても注意が必要と考えられた。

今回、高疾患活動性の HTLV-1 陽性 RA に合併した肺 MAC 症の症例を経験した。ETN から ABT への生物学的製剤の変更、MAC 症に対する多剤併用療法により肺病変の増悪なく RA の病勢を改善することができた。本症例における肺 MAC 症の発症にはステロイド、TNF 阻害療法に加え HTLV-1 感染も関与していた可能性がある。HTLV-1 感染症は日和見感染症のリスク因子とされているが、生物学的製剤などの抗リウマチ治療中の RA 患者において HTLV-1 感染を評価すべきかどうかは定見がない。今後、HTLV-1 陽性 RA 患者を対象とした多数例での検討が必要と考えられた。

## 参 考 文 献

- 1) Wassilew N, Hoffmann H, Andrejak C, et al. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. *Respiration* 2016 ; 91 : 386-402.
- 2) Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria : A review. *Clin Chest Med* 2015 ; 36 : 13-34.
- 3) 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 Japan. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22 : 727-737.
- 4) Yoo JW, Jo KW, Kang BH, et al. Mycobacterial diseases developed during anti-tumour necrosis fac-

- tor- $\alpha$  therapy. *Eur Respir J* 2014 ; 44 : 1289–1295.
- 5) Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, et al. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Emerg Infect Dis* 2009 ; 15 : 1556–1561.
- 6) Mori S, Cho I, Koga Y, et al. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 1513–1521.
- 7) Satake M, Iwanaga M, Sagara Y, et al. Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis* 2016 ; 16 : 1246–1254.
- 8) Carvalho EM, Da Fonseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol* 2004 ; 26 : 487–497.
- 9) Atsumi E, Yara S, Higa F, et al. Influence of HTLV-1 on the Etiology of Community-acquired Pneumonia. *Inter Med* 2009 ; 48 : 959–965.
- 10) 倉島篤行. 7年ぶりに行われた肺非結核性抗酸菌症全国調査結果について. 2015 ; 結核 90 : 605–606.
- 11) Yamakawa H, Takayanagi N, Miyahara Y, et al. Prognostic factors and radiographic outcomes of nontuberculous mycobacterial lung disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 2013 ; 40 : 1307–1315.
- 12) Mori S, Sugimoto M. Is continuation of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy a safe option for patients who have developed pulmonary mycobacterial infection?: case presentation and literature review. *Clin Rheumatol* 2012 ; 31 : 203–210.
- 13) Nakahara H, Kamide Y, Hamano Y, et al. A case report of a patient with rheumatoid arthritis complicated with *Mycobacterium avium* during tocilizumab treatment. *Mod Rheumatol* 2011 ; 21 : 655–659.
- 14) 徳田 均. 各論 2. 抗酸菌感染症 b. 非結核性抗酸菌症. 日本呼吸器学会生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会編. 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き. 一般社団法人日本呼吸器学会 2014 ; 1 : 59–70.
- 15) Liao TL, Lin CF, Chen YM et al. Risk Factors and Outcomes of Nontuberculous Mycobacterial Disease among Rheumatoid Arthritis Patients: A Case-Control study in a TB Endemic Area. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 29443.
- 16) Brode SK, Jamieson FB, Ng R, et al. Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications. *Thorax* 2015 ; 70 : 677–682.
- 17) Matsuyama M, Mizoguchi A, Iwami F, et al. Clinical investigation of pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection in HTLV-1 carriers. *Thorax* 2000 ; 55 : 388–392.
- 18) Grassi MF, Dos Santos NP, Lirio M, et al. Tuberculosis incidence in a cohort of individuals infected with HTLV-1 in Salvador, Brazil. *BMC infectious Dis* 2016 ; 16 : 491.
- 19) Bastos M. L., Osterbauer B., Mesquita D. L, et al. Prevalence of HTLV-1 infection in hospitalized patients with tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis* 2009 ; 13 : 1519–1523.
- 20) Taguchi H, Miyoshi I. Immune suppression HTLV-I carriers: a predictive sign of adult T-cell leukemia. *Acta Med Okayama* 1989 ; 43 : 317–321.

## 《Abstract》

***Biologic Treatment for a Patient with Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Infection and Rheumatoid Arthritis Complicated with Pulmonary Mycobacterium Avium Complex Infection: A Case Report***

KIMURA, M., UMEKITA, K., KUDOU, R., IWAO, C., RIKITAKE, Y.,  
RIKITAKE, M., IWAO, K., AIZAWA, A., KAWAGUCHI, T.,  
KARIYA, Y., MATSUDA, M., MIYAUCHI, S., TAKAJO, K.,  
TAKAJO, I. & OKAYAMA, A.

*Department of Rheumatology, Infectious Diseases and Laboratory Medicine,  
Faculty of Medicine, University of Miyazaki*

The patient was a 79-year-old female who had been treated for rheumatoid arthritis (RA) for 31 years. She had complications such as secondary amyloidosis of the gastrointestinal tract and human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) infection. One year ago, etanercept (ETN) was started for RA. ETN was switched to abatacept (ABT) because she had an inadequate response to ETN. Chest computed tomography (CT) after the initial administration of ABT showed granular and infiltrative shadows in the upper left lung field. Both PCR and culture examination of bronchioalveolar lavage revealed *Mycobacterium avium complex* (MAC) infection. ABT and combined chemotherapy for pulmonary MAC infection lessened her RA symptoms and chest CT findings of MAC infection. HTLV-1 infection has been reported to be a risk factor for the development of nontuberculous mycobacterial infection. In the present patient, it was possible that both TNF inhibitor therapy and HTLV-1 infection might have exacerbated the pulmonary MAC infection. However, it remains unclear whether screening for HTLV-1 infection is necessary for patients with RA that will be starting anti-rheumatic therapies including biologics.