

●症 例

関節リウマチに対してアバタセプト投与中に発症した ニューモシスチス肺炎の1例

田中有紀子 大河内康実 藤原 高智 笠井 昭吾 徳田 均

要旨：症例は62歳，女性．関節リウマチに対し12年前よりプレドニゾロン6mg/日，メトトレキサート8mg/週で加療されていた．コントロール不良のため，2011年2月よりアバタセプトが導入された．同年7月乾性咳嗽，発熱が出現．2週後社会保険中央総合病院紹介受診．両側びまん性のすりガラス様陰影と低酸素血症を認めBALを施行した．BALFのGrocott染色で*Pneumocystis jirovecii*を検出．ニューモシスチス肺炎（PCP）と診断し，ST合剤およびステロイドを投与し改善を得た．アバタセプトは関節リウマチの新たな治療薬として国内では2010年9月より発売されている生物学的製剤であるが，いまだ国内でPCPの合併は文献報告例がない．欧米ではPCPを含め重篤な感染症合併率は低いとされているものの，日本では市販後全例調査で8例が把握されており，他の生物学的製剤と同様，注意が必要である．

キーワード：関節リウマチ，アバタセプト，ニューモシスチス肺炎

Rheumatoid arthritis, Abatacept, Pneumocystis pneumonia

緒 言

関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）の治療は，非ステロイド系抗炎症薬，副腎皮質ステロイド薬，疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）による治療の時代から，低用量メトトレキサート（methotrexate：MTX）の導入，さらには2003年以降，抗サイトカイン作用を有する生物学的製剤の導入により大きく変貌を遂げている¹⁾²⁾．しかしこれら新しい治療の副作用として感染症の合併が大きな問題として浮上してきており^{1)~6)}，その制御が，生命予後の改善のためにも，またこれら新しい治療の継続のためにも重要な課題となっている．2012年2月現在国内では腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor：TNF）阻害薬4剤，interleukin（IL）-6阻害薬1剤，選択的T細胞活性化阻害薬1剤が承認を得て使用可能となっている²⁾が，前2種の抗サイトカイン製剤と比べ，選択的T細胞活性化阻害薬であるアバタセプト（abatacept，商品名オレンシア[®]）は欧米での使用成績調査において感染症合併率が低いとされ³⁾，他の生物学的製剤に比べ感染症発現の副作用が少ないと期待されていた．今回，ア

バタセプト投与中にニューモシスチス肺炎（pneumocystis pneumonia：PCP）を発症した1例を経験したため報告する．

症 例

患者：62歳，女性．

主訴：発熱，乾性咳嗽．

既往歴：1987年 RA．

生活歴：喫煙なし，飲酒なし．

職業：主婦．

現病歴：1987年よりRAに罹患．他院にて通院加療を受けていた．1999年よりプレドニゾロン（prednisolone：PSL）6mg/日，MTX 8mg/週で内服．コントロール不良のため，2004年にはインフリキシマブ（infliximab）が導入されたが，治療効果不十分のため，2011年2月よりアバタセプトへ変更された．同年7月上旬より乾性咳嗽，37℃台の発熱が出現し，通院中の病院で内服抗菌薬を処方されたが改善なく，症状発現2週間後に社会保険中央総合病院へ紹介受診となった．

入院時現症：意識清明，体温36.7℃，血圧133/80mmHg，脈拍80回/min・整，呼吸数26/min，SpO₂ 95%（室内気吸入下）．貧血・黄疸なし．表在リンパ節触知せず．胸部：肺音異常音聴取せず，心音異常なし．腹部：平坦・軟．四肢：浮腫なし，チアノーゼ・ばち指なし．神経学的所見：異常なし．

入院時検査所見（Table 1）：CRP 7.1mg/dlと増加を

連絡先：田中 有紀子

〒169-0073 東京都新宿区百人町3-22-1

社会保険中央総合病院呼吸器内科

(E-mail: yukiko_ml1112@yahoo.co.jp)

(Received 12 Sep 2012/Accepted 12 Nov 2012)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	3,040/ μ l	BUN	12 mg/dl	CRP	7.1 mg/dl
Neutro	85.9%	Cr	0.4 g/dl	KL-6	1,125 U/ml
Lym	13.8%	Na	143 mEq/L	SP-D	185 ng/ml
Mono	0.3%	K	4.0 mEq/L	IgG	681 mg/dl
Eo	0.0%	Cl	111 mEq/L		
RBC	408×10^4 / μ l	TP	6.3 g/dl	Bronchoalveolar lavage fluid (BALF)	
Hb	13.3 g/dl	Alb	3.6 g/dl	Recovery	88/150 ml
Plt	24.5×10^4 / μ l	AST	41 IU/L		58.7%
CD4 ⁺ Lym	168/ μ l	ALT	33 IU/L	Cell count	1.0×10^5 /ml
		LDH	436 IU/L		($0.2 \times 10^5 - 9.0 \times 10^5$)
Blood gas analysis (room air)		ALP	375 IU/L	AM	14%
pH	7.456	CK	23 IU/L	Lymph	82%
PCO ₂	30.5 Torr			Neutro	4%
PO ₂	65.7 Torr			CD4/CD8	2.78
HCO ₃ ⁻	21.0 mEq/L			Culture	normal flora
BE	-0.1 mEq/L			Pj-PCR	(+)
				Grocott's stain	
				<i>Pneumocystis jirovecii</i>	(+)

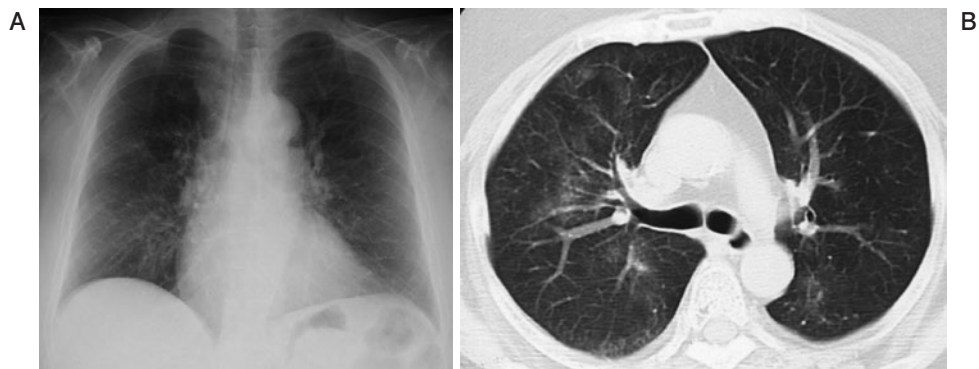


Fig. 1 Chest X-ray film (A) and chest CT scan (B) on admission, showing diffuse ground-glass opacity in both lung fields.

認めたほか、IgG 681 mg/dl、CD4 陽性リンパ球 168/ μ l と免疫能の指標の低下を認めた。β-D-glucan は 208.2 pg/ml と高値であった。室内気吸入下で PaO₂ 65.7 Torr、PaCO₂ 30.5 Torr と過換気を伴う低酸素血症を認めた。

胸部 X 線写真 (Fig. 1A)：全肺野にびまん性にすりガラス様陰影を認めた。

胸部 CT (Fig. 1B)：両肺野に広範なすりガラス様陰影を認めた。軽度の濃淡のむらを伴っていたが、小葉構造との関係は明らかではない。

入院後経過：入院当日に気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行。気管支肺胞洗浄液 (BALF) の Grocott 染色で *Pneumocystis jirovecii* を検出し (Fig. 2)、PCR 法でも陽性を確認して、PCP の診断となった。呼吸状態不良

のため、メチルプレドニゾン (methylprednisolone) 250 mg/日を 3 日間投与し、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (sulfamethoxazole-trimethoprim : ST) (ST 合剤) 12 g/日による治療を開始した。以後、全身状態や呼吸状態、検査所見の順調な改善が得られ、ステロイド後療法は行わず入院第 15 病日で退院となった。ST 合剤の投与は第 15 日目まで継続したが、特記すべき副作用を認めなかった。その後も再燃することなく現在は MTX、生物学的製剤ともに使用せず、PSL 7.5 mg/日内服で経過している。

考 察

RA の治療は、非ステロイド系抗炎症薬、副腎皮質ステロイド、DMARDs などが使用されてきたが、疾患活

Table 2 Frequency of serious infections during infliximab, etanercept, adalimumab, tocilizumab, and abatacept treatments

	Bacterial pneumonia	PCP	Tuberculosis
Infliximab (n = 5,000)	108 (2.20%)	22 (0.40%)	14 (0.28%)
Etanercept (n = 7,091)	95 (1.30%)	15 (0.21%)	10 (0.14%)
Adalimumab (n = 7,469)	91 (1.20%)	25 (0.33%)	5 (0.06%)
Tocilizumab (n = 7,901)	118 (1.49%)	14 (0.18%)	5 (0.06%)
Abatacept (n = 5,925)	16 (0.27%)	8 (0.13%)	1 (0.02%)

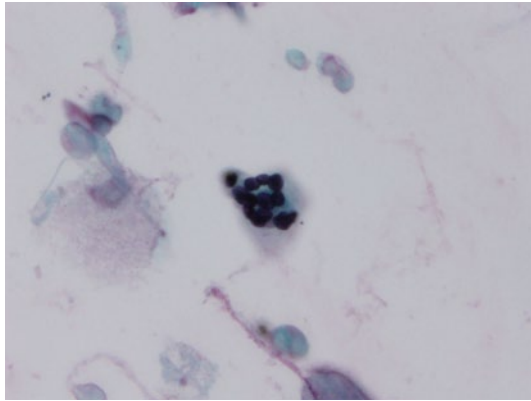


Fig. 2 *Pneumocystis jirovecii* was detected by Grocott staining in bronchoalveolar lavage fluid.

動性の制御,あるいは疾患の進行を抑止する効果は得られなかった。しかしMTXの普及,それに加えて炎症性サイトカインを標的とする生物学的製剤が導入されて以降,飛躍的な進化を遂げることとなった¹⁾²⁾。RA治療に有効な生物学的製剤として,TNF- α やIL-6などの炎症性サイトカインを標的とする製剤から開発され,これらにより寛解導入できる症例が半数例近くにまでのぼっている²⁾。一方で,RAの関節炎の関節滑膜組織にT細胞が多数集簇していること⁷⁾や,全身リンパ節照射や胸管ドレナージで関節炎が改善したという試験結果があること²⁾,T細胞活性化を抑制するシクロスポリンA(cyclosporin A)やタクロリムス(tacrolimus)などのカルシニューリン阻害薬が治療効果を示すことなどから,T細胞も炎症性サイトカインと並んでRAの病態に重要な役割を果たすという考えが示された。これに基づき,T細胞活性化阻害薬としてアバタセプトが開発され,2005年米国食品医薬品局によってRAに対する適応が認可され,2007年5月には欧州で,2010年9月に国内で発売となった。日本リウマチ学会より,アバタセプトの使用に対するガイドラインも作成された。

T細胞が活性化するには,抗原提示細胞からのT細胞受容体(TCR)を介する抗原刺激と共刺激分子からのシグナルが必要である。T細胞上に発現する共刺激分

子であるCD28は,B細胞や抗原提示細胞上のCD80/86と結合する。一方,T細胞が活性化すると,negative feedbackの機能としてT細胞にはCTLA-4が発現し,CD28の約20倍の結合力でCD80/86と結合してT細胞の活性化を抑制する⁸⁾。このCTLA-4とヒトの免疫グロブリンIgG1のFc部分と融合させた蛋白がアバタセプトである。すなわち,体内に投与されたアバタセプトは抗原提示細胞のCD80/86と結合し,CD28を介した信号を遮断することで異常に活性化したT細胞を抑制する,という作用機序である⁹⁾。

*Pneumocystis*感染においては,肺胞マクロファージ(M ϕ)が*Pneumocystis*を貪食すると,肺胞M ϕ から産生されるTNF- α ,IL-12,IL-18による抗原特異的免疫応答によってCD4陽性T細胞が活性化され,Th1細胞へ分化・増殖しinterferon(IFN)- γ を産生する。そのIFN- γ が肺胞M ϕ を動員,活性化してIL-8の産生を促し,好中球の貪食,殺菌能の亢進,炎症局所への好中球浸潤という非特異的および抗原特異的免疫応答が発動され,病原体のクリアランスが行われて感染が制御される。しかし何らかの機序によりT細胞活性が阻害されると,肺胞M ϕ が十分には活性化されないため,*Pneumocystis*が排除できずその増殖を許し,それに対して好中球やCD8陽性リンパ球などによる炎症が発現し,PCP発症につながると考えられる^{10)~13)}。本例においてアバタセプトはそのような機序でPCPの発症に関与した可能性が考えられる。

アバタセプト開発に際して,2008年発表のATTEST試験において,アバタセプト投与群とインフリキシマブ投与群とで1年間の有害事象発生率を比較し,重篤な感染症の発現率はインフリキシマブ群よりアバタセプト群で低い傾向がみられた¹⁴⁾。また,Simonらは8,392人のRA患者に対するアバタセプトの臨床試験7件を検討し,入院を必要とする感染症と肺炎の発症リスクをDMARDsで治療されたRA患者と比較した罹患率はほとんど差がなかったことを示している¹⁵⁾。このような検討を経て,アバタセプトは抗TNF阻害薬に比べ肺炎を含む感染症合併率が低いと期待されてきた。加えて,海外の報告ではアバタセプト投与下でのPCP発症の報告

は我々が検索した限りではなく、重症感染合併も細菌感染と1例の結核の報告であった。

国内では本症例のようにアバタセプト投与中にPCPを発症した例は市販後全数調査5,925例(中間報告)では8例把握されており、発症率は0.13%であった¹⁶⁾。これはTable 2で示したとおり、他の抗サイトカイン製剤と比べて比較的低値であるが、欧米と比べると高い発症率を示している。インフリキシマブをはじめとする生物学的製剤使用下で、国内のPCP発症率は一貫して欧米の発症率を大きく上回ってきた。この原因は不明であり、診断精度の問題、あるいは人種差などが考えられている。診断精度の問題でいえば、菌の検出技術は世界共通であるが、補助診断法である血清のβ-D-glucan値の測定は我が国の開発した技術で、我が国では早くから普及している。これに対し欧米では、ようやく最近になってその価値が認められ¹⁷⁾導入が始まったが、欧米においてPCPが過小診断されている可能性は否定できない。一方、我が国ではPCPの診断は*Pneumocystis*のPCRによる検出と、β-D-glucan値の上昇によりなされているが、特にPCRについては偽陽性の可能性が指摘されており、診断の根拠とするには賛否両論があり¹⁸⁾¹⁹⁾、我が国の診断が過剰診断である可能性も完全には否定できない¹⁸⁾¹⁹⁾。いずれにせよ、アバタセプトにおけるPCPの発生頻度について、これほどの内外の差が見いだされたことから、今後さらに導入が予定されている新規生物学的製剤においても、国内におけるPCPの発生頻度は、海外で施行された臨床試験では予測することは困難と考えられ、PCP発症のリスクへの注意は必要と考える。

今回、アバタセプト投与中のRA患者にPCPが発症した1例を報告した。欧米では発売当初より感染症合併率が低いと期待されていた薬剤ではあるが、国内でのPCP発症率は海外と比較して高値を示し、他の生物学的製剤同様注意が必要であると考えられた。

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

引用文献

- 1) Tsutomu Takeuchi, Hideto Kameda. The Japanese experience with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 644-52.
- 2) 日本内科学会. 生物学的製剤(特集膠原病・リウマチ性疾患の治療の現状と展望). *日内会誌* 2011; 100: 2966-97.
- 3) Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatment for rheumatoid arthritis: meta-analyses

- of randomized placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 25-32.
- 4) 渡辺 彰. 抗TNF-α療法と肺感染症—結核とニューモシスチス肺炎を中心に—. *呼吸* 2005; 24: 985-92.
- 5) 杉原毅彦. 高齢者におけるTNF阻害薬の感染症のリスク. *リウマチ科* 2011; 46: 39-45.
- 6) 高柳 昇, 土屋 裕, 徳永大道, 他. 関節リウマチに合併した肺感染症の検討. *日呼吸会誌* 2007; 45: 465-73.
- 7) Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43: 906-14.
- 8) Vandenborre K, Van Gool SW, Kasran A, et al. Interation of CTLA-4 (CD 152) with CD80 or CD86 inhibits human T-cell activation. *Immunology* 1999; 98: 413-21.
- 9) 竹内 勤. アバタセプト. *治療学* 2010; 44: 77-80.
- 10) Thomas CF Jr, Limber AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004; 350: 2487-98.
- 11) Thomas CF Jr, Limper, AH. Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis pneumonia*. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 298-308.
- 12) Beck JM, Cushion MT. *Pneumocystis* workshop: 10th anniversary summary. *Eukaryot Cell* 2009; 8: 446-60.
- 13) 徳田 均. ニューモシスチス—過剰生体応答—急性肺障害. *呼吸器内科* 2011; 19: 37-44.
- 14) Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1096-103.
- 15) Simon TA, Askling J, Lacaille D, et al. Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program: an epidemiological assessment. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R67.
- 16) ブリストル・マイヤーズ株式会社ホームページ. 医療関係者向けページ. オレンシア安全性情報・適正使用情報. <http://www.orencia.jp/safety.html>
- 17) Desmet S, Van Wijngaerden E, Lagrou K et al. Serum (1-3)-beta-D-glucan as a tool for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection or hematological malignancy. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3871-4.
- 18) Azoulay E, Bergeron A, Chevret S, et al. Poly-

merase chain reaction for diagnosing Pneumocystis pneumonia in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest* 2009; 135: 655-61.

19) Maskell NA, Waine DJ, Lindley A, et al. Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii* in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. *Thorax* 2003; 58: 594-7.

Abstract

A case of pneumocystis pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis treated with abatacept

Yukiko Tanaka, Yasumi Ookohchi, Takasato Fujiwara, Shogo Kasai and Hitoshi Tokuda
Department of Internal Medicine, Social Insurance Central General Hospital

A 62-year-old woman with rheumatoid arthritis had been treated with prednisolone (PSL) 6 mg/day and methotrexate (MTX) 8 mg/week for 12 years. Because her arthritis was active, abatacept was added to the treatment five months ago. She was referred to our hospital because of dry cough and fever, which continued for two weeks. She had hypoxemia, and her chest computed tomography (CT) revealed bilateral diffuse ground-glass opacities. We made a diagnosis of pneumocystis pneumonia (PCP) by bronchoalveolar lavage, in which *Pneumocystis jirovecii* was detected by Grocott staining. After administration of co-trimoxazole (sulfamethoxazole-trimethoprim) and steroid pulse therapy, her clinical condition improved dramatically. Abatacept was released as one of the new biological drugs for rheumatoid arthritis on September 2010, and there has yet been no report of PCP cases with it. In the U.S. and Europe, it has been reported that severe infection is complicated infrequently during treatment with abatacept, but eight cases of PCP have been found in postmarketing surveillance in Japan. We must use abatacept carefully, as with other biological drugs, for the treatment of RA.