

症例報告

トファシチニブ使用中にノカルジア感染症を合併した 関節リウマチの一例

須永 敦彦¹⁾ 尾本 篤志¹⁾ 柳田 拓也¹⁾
大村 知史²⁾ 角谷 昌俊¹⁾ 弓場 達也³⁾
福田 互¹⁾

1) 京都第一赤十字病院 リウマチ膠原病センター, リウマチ内科

2) 京都府立医科大学大学院医学研究科 免疫内科学

3) 京都第一赤十字病院 呼吸器内科

A Case of Nocardiosis in a patient with Rheumatoid Arthritis treated with Tofacitinib

Atsuhiko Sunaga¹⁾ Atsushi Omoto¹⁾ Takuya Yanagida¹⁾ Satoshi Omura²⁾
Masatoshi Kadoya¹⁾ Tatsuya Yuba³⁾ Wataru Fukuda¹⁾

1) Center for Rheumatic Disease and Department of Rheumatology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

2) Department of inflammation and immunology, Graduate School of Medical Science,
Kyoto Prefectural University of Medicine

3) Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

要 旨

トファシチニブ (TOF) 使用中に多発筋肉内膿瘍を来したノカルジア感染症の一例を経験した。関節リウマチに対し TOF およびプレドニゾロン (PSL) で治療中の 81 歳女性が臀部痛と右鎖骨部の腫瘍を主訴に受診した。入院時の CT で右小胸筋と左大胸筋にリング状造影効果を有する多発筋肉内腫瘍を認め、CT ガイド下ドレナージを施行して培養結果から *Nocardia farcinica* 感染症と診断し、イミペネム / シラスタチンおよびミノサイクリンで治療を行い軽快した。TOF がノカルジア感染症のリスクとなり、PSL 併用で更にリスクが上昇した可能性がある。ノカルジア感染症は多発筋肉内膿瘍を来すことがまれにあり、早期に検体採取を行い菌体を同定することが診断上重要である。

Key words : 関節リウマチ, Tofacitinib, ノカルジア感染症, 膿瘍, 軟部組織感染症

緒 言

トファシチニブ (TOF) は主にヤヌスキナーゼ (JAK) のうち JAK1/JAK3 を阻害し多様なサイトカインシグナル阻害により関節リウマチ (RA) への治療効果を発揮する一方、帯状疱疹を初めとした感染症のリスクを上昇させる^{1) 2)}。ノカルジア感染症は免疫抑制とりわけ細胞性免疫の抑制がリスク因子となり、肺病変や皮膚病変、脳膿瘍などの病型が知られている^{3) 4)}。今回我々は TOF およびプレドニゾロン (PSL) で治療中の RA 患

者に多発筋肉内膿瘍を呈し、早期のドレナージにより菌種を同定して治療し得たノカルジア感染症の一例を経験した。

症 例

患 者 : 81 歳 女性

主 訴 : 臀部痛, 右鎖骨下部腫瘍

既往歴 : 逆流性食道炎, 腰椎多発圧迫骨折, 帯状疱疹後神経痛, 薬剤性肺障害 (72 歳), 右大腿骨頭壊死 (73 歳 右全人工股関節置換術), 蜂窩織炎, 壊死性筋膜炎 (75 歳), 左化膿性肘頭部滑液包炎

(78歳), 左大腿骨頭壊死 (78歳 左全人工股関節置換術), 左変形性膝関節症 (79歳 左全人工膝関節置換術)

アレルギー歴: ST合剤, セフカペンピボキシル塩酸塩, ガレノキサシンで皮疹

生活歴: 喫煙歴なし, 飲酒歴なし 専業主婦

内服歴: ラベプラゾール, プレドニゾロン, プレガバリン, トファシチニブ, ロスバスタチンカルシウム, 沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム配合剤, センノシド

現病歴: 70歳時に発症したRA (stage III class 2) に対し (表1) に示す通り様々な抗リウマチ薬や生物学的製剤が使用されてきたが, いずれも有害事象や治療効果不十分のため変更され, 79歳時より TOF10mg/日, PSL7.5mg/日とデノスマブで加療中であった. 入院7日前から臀部痛を認め, 4日前から右鎖骨部下部に圧痛・熱感を伴う腫瘍を自覚した. 腫瘍の増大傾向を認めたため入院2日前に外来受診し, 血液検査で17930/ μ l (好中球91.8%, リンパ球0.8%) の白血球増多とCRPが9.16mg/dl, 赤沈が24mm/時間と炎症反応の上昇があり, CT検査で右鎖骨下部に一致する小胸筋下の腫瘍・左臀部疼痛部位の皮下脂肪織濃度上昇を認めたため, TOF投与中止しPSL7.5mg/日継続の上で, 精査加療目的に当科入院となった.

身体所見

身長147cm 体重44.3kg (体重減少なし)

体温36.7°C 脈拍81回/分 血圧135/74mmHg

SpO₂ 96% (室内気)

意識清明 頸部リンパ節腫脹なし 胸部・腹部

に特記所見なし 四肢に浮腫なし, 冷感なし

関節: 圧痛関節なし, 両手関節・両肘関節に腫脹あり

皮膚: 右鎖骨下部に弾性硬, 自発痛・圧痛を伴う8cm×5cmの, 左臀部に弾性硬, 自発痛・圧痛を伴う6cm×7cmの可動性不良な腫瘍を認めた.

臨床経過 (図1)

長期経過のRA患者に生じた炎症反応上昇を伴う多発腫瘍性病変であり, 当初はリンパ増殖性疾患を疑い, 外来での抗生剤投与は行わず入院後速やかに組織学的証明を行う方針とした. しかし第1病日に右小胸筋内の腫瘍に対しエコーガイド下針生検を行ったところ膿汁様の検体が得られたため, 筋肉内膿瘍と診断しピペラシリン/タゾバクタム (PIPC/TAZ) 4.5g/日での治療を開始した. 第2病日の胸腹部造影CT (図2A, B) で右小胸筋に加え左大胸筋にリング状造影効果を認め多発筋肉内膿瘍に矛盾しない所見であったため, 両側前胸部のCTガイド下ドレナージを行いバンコマイシン (VCM) 0.5g/日を追加した. 第3病日にドレナージ排液よりグラム陽性桿菌が検出されたためノカルジア感染症が鑑別に挙がり, 細菌検査室に長期培養を依頼するとともにPIPC/TAZからメロペネム (MEPM) 1g/日に治療を変更した. 第7病日に膿汁培養検体からノカルジアが検出されたため播種性ノカルジア感染症と判断し, 既往歴にST合剤アレルギーがあったことからイミペネム/シラスタチン (IPM/CS) 1g/日およびミノサイクリン (MINO) 200mg/日の併用療法を開始した. 第2病日の胸腹部CT, 第8病日の頭部MRIでは肺ノカルジア症および脳膿瘍はみられなかった. 第16病日の培養結果から起炎菌が

表1 入院前の関節リウマチ治療歴

年齢	イベント	治療内容
70歳	関節リウマチと診断	メトトレキサート (MTX) +サラゾスルファピリジン (SASP)
	MTX + SASP で効果不十分	MTX + SASP + インフリキシマブ (IFX)
71歳	皮疹出現し IFX 中止	MTX + SASP + プレドニゾロン (PSL) +エタネルセプト (ETN) + タクロリムス (Tac)
72歳	薬剤性肺障害のため MTX, ETN, Tac 中止	アダリムマブ (ADA) + PSL
73歳	ADA の効果不十分	トシリズマブ (TCZ) + PSL
75歳	壊死性筋膜炎発症し TCZ 中止	アバタセプト (ABT) + PSL
77歳	ABT で効果不十分	セルトリズマブ・ベゴル (CZP)
78歳	MMSA による 左化膿性肘頭部滑液包炎発症	
79歳	CZP200mg + PSL7.5mg + イグラ チモド (IGU) 50mg で関節症状増悪	CZP からトファシチニブ (TOF) に変更 TOF10mg + PSL7.5mg

Nocardia farcinica と確定したが現行抗生剤への感受性は良好であり、病状の改善が得られたため第19病日にMINO単剤治療に切り替え、第24病日に退院となった。退院後もMINOは継続し

ており、退院1年後の時点でCT上膿瘍、皮下脂肪濃度上昇とともに消失し、ノカルジア症の再燃は認めず経過している。(図2C, D)

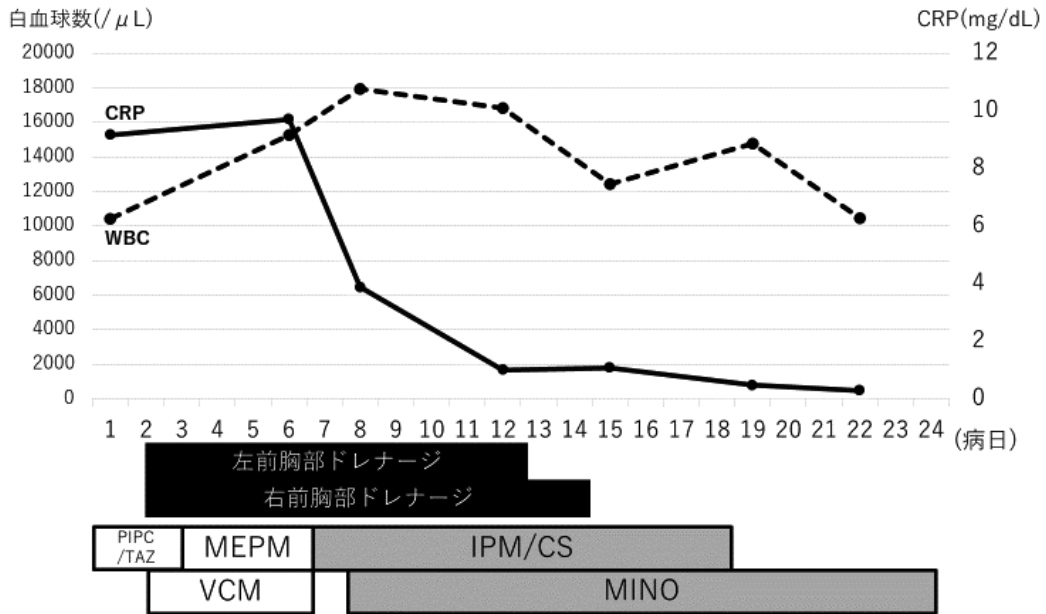


図1 入院後臨床経過

PIPC/TAZ：ピペラシリン/タゾバクタム VCM：バンコマイシン MEPM：メロペネム IPM/CS：イミペネム/シラスタチン MINO：ミノサイクリン

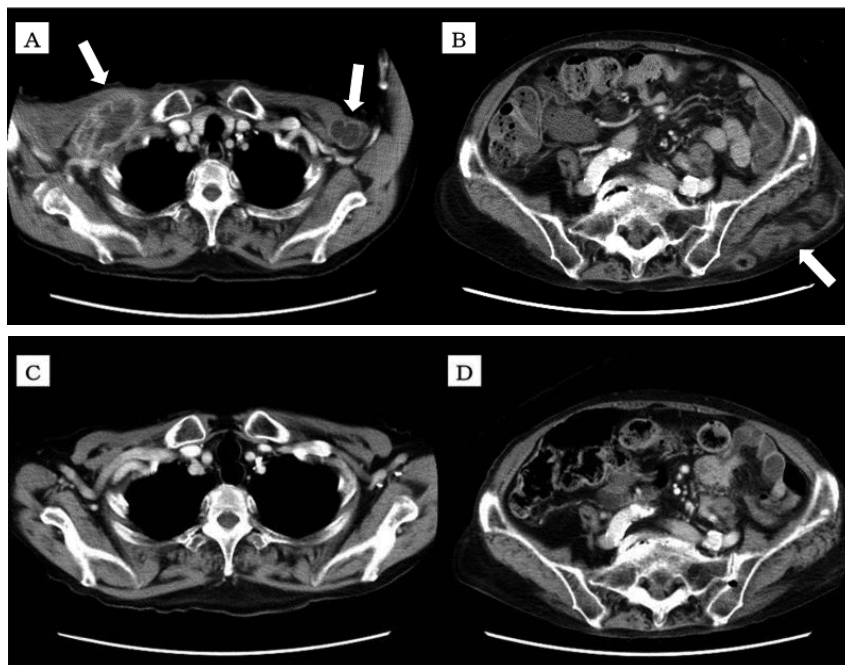


図2 胸部CT所見

(A)は入院時の造影胸部CT写真。左右の胸壁(右小胸筋内・左大胸筋下)に輪状に造影される低吸収域を認める(矢印)。(B)は入院時の造影腹部CT写真。左臀部に皮下脂肪濃度の上昇を認める(矢印)。(C)は退院約1年後の胸部CT写真。(D)は同時期の腹部CT写真。いずれも治療前にみられた病変が消失し、再燃は見られない。

考 察

かつてのRA治療はNSAIDsやステロイド、ペニシラミン、注射金製剤などが中心であった。しかし1990年頃にアンカードラッグとしてMTXが登場し、更には1999年から生物学的製剤であるインフリキシマブがFDAの承認を得て登場するとRA治療目標は大きく変わり、現在では臨床的寛解が主要な治療目標となりつつある。更に2010年代に入るとJAK阻害薬であるTOF、バリシチニブが登場し、生物学的製剤に匹敵する治療効果を示している。経口投与可能で生物学的製剤で治療反応が乏しかった患者にも治療効果が見られるなど、更にRAの治療選択肢は多様化してきている。その一方で治療に伴う感染症のリスク増加は常に問題となり、この点は新たに登場したJAK阻害薬においても同様である。

JAK-STAT経路は代表的な細胞内シグナル伝達経路の一つで、多くのサイトカインシグナル伝達に関わっている。JAK阻害薬はJAKのATP結合部位に結合しJAKのリン酸化を阻害することでサイトカインシグナル伝達を阻害する。TOFはJAK阻害薬の一つで、JAK-STAT経路を阻害することで、IL-6やIFN α 、IFN γ 、IL-21、GM-CSFなどRAに関わるとされる多数のサイトカインを同時に阻害する⁵⁾。これまでにRAへの治療効果はMTXよりも優れ⁶⁾、代表的なTNF α 抗体製剤であるアダリムマブ(ADA)に非劣勢であった⁷⁾ことが報告されており、本邦においてはMTXで十分な反応が得られないRA患者に対する治療薬として承認されている。感染症に対するリスクは既存の生物学的製剤と同様とされている¹⁾が、例外として帯状疱疹のリスクが約2倍と高いことが知られている²⁾。またTOF単剤投与と比較してTOFへのPSL併用は帯状疱疹のリスクがさらに約2倍高いとの報告がある⁸⁾。両薬剤はともに多種の免疫細胞における核内シグナル伝達に関わっており、相乗的に感染症リスクを上昇させる可能性が示唆される。更に本症例ではTOF導入時のリンパ球数は680/ μ Lであったが、ノカルジア症発症時には143/ μ Lまで低下していた。TOFの有害事象にリンパ球減少があり、リンパ球数<500/ μ Lでは重症感染症のリスクが上昇するとの報告もある⁹⁾ことから、本症例では特に感染症リスクが高かったと考えられる。

ノカルジアは放線菌目ノカルジア科に属する好気性グラム陰性桿菌である。ノカルジア感染症の2/3が免疫抑制患者で生じ、特に細胞性免疫抑制がリスクとなる。主な病型として免疫抑制患者

に多い肺ノカルジア症と肺外ノカルジア症、そして非免疫抑制患者に多い皮膚・軟部組織ノカルジア症が知られている。肺外ノカルジア症は主に肺病変からの血行性散布や直接浸潤により他臓器に化膿性炎症をきたすもので、脳膿瘍など中枢神経病変が最多であり、肺外ノカルジア全体の死亡率は45%、ノカルジア脳膿瘍の死亡率は50%と予後不良である³⁾⁴⁾¹⁰⁾。本症例で検出された*Nocardia farcinica*は皮膚・軟部組織感染症は比較的少なく、肺ノカルジア症と肺外ノカルジア症を来すことが多いとされている⁸⁾。Pubmedおよび医学中央雑誌で2000年以降の報告を検索し得えた範囲では、RAに合併したノカルジア感染症の報告は23例中であつた。TOF使用中の合併はこれまで報告がなく本症例が第一例であるが、TOFの作用機序を考えるとその投与によりノカルジア感染のリスクは上昇する可能性がある。帯状疱疹以外の感染症でTOFとPSLの併用によるリスク増加は示されていないが、23例の報告中17例(74%)がPSL使用例と多く、ノカルジア感染症においてもPSL併用によりさらにリスクが上昇する可能性がある。

筋肉内膿瘍は肺外ノカルジア感染症の病型としては稀で¹¹⁾、2000年以降の報告をPubmedおよび医学中央雑誌で検索したところ19例の報告を認めた(表2)。RA患者に合併した報告は見られないが、カルバペネム系抗菌薬などによるempiric therapyにより同様の症例診断されないまま治癒し放置されている可能性はある。現時点でノカルジアによる筋肉内膿瘍をきたすリスク因子は不明であるが、本症例では既往歴に壊死性筋膜炎や化膿性肘頭部滑液包炎があり、軟部組織に何らかの脆弱性がある可能性が考えられた。

臨床症状のみでのノカルジア感染症の診断は困難であり、またノカルジアの菌種によって抗生剤感受性が大きく異なるため、検体採取による菌体の証明・特定が診断および治療の上で重要である³⁾⁴⁾。実際に(表2)に示した19例全例で穿刺吸引やドレナージ留置、デブリードマンなど侵襲的処置が診断・治療のため行われていた。抗生剤治療は第一選択としてST合剤、第二選択としてIPM、MINO、モキシフロキサシン、リネゾリド、アモキシシリン/クラブラン酸があり³⁾⁴⁾、免疫抑制患者では2剤併用で治療を開始し、その後も再発が多いため最低12ヶ月の単剤治療が必要となる。本症例においても入院早期に生検・ドレナージを施行することで比較的早期に診断し、また起炎菌が*Nocardia farcinica*と同定し得た。*Nocardia farcinica*はノカルジアの中でも多剤耐

性であることで知られており³⁾⁴⁾、実際に本症例では第一選択であるST合剤に耐性を示していた。本症例ではST合剤へのアレルギー歴があったため感受性のあったMINOによる治療を選択しており結果としては効果的な治療であったが、菌体証明の重要性が示唆された教訓的な症例であったと考えられる。更に当患者はコントロール不良の

RAがある中で繰り返す感染症の既往もあり、RAの治療選択に非常に難渋していたが、TOF中止しMINOを継続投与して疾患活動性は安定している。MINOはその免疫調節作用により抗リウマチ薬として使用されることもあり¹²⁾(本邦では未承認)、本症例においても有効であったといえる。

表2 筋肉内膿瘍が見られたノカルジア感染症の報告

報告者・発表年	症例	基礎疾患	免疫抑制に関わる治療
Stamenkovic SA, et al. 2001	58歳男性	心臓移植後	CyA100mg/日 + AZA100mg/日
三原 弘ほか. 2005	72歳男性	塵肺, 間質性肺炎	PSL20mg/日
Corti M, et al. 2008	32歳男性	後天性免疫不全症候群	特になし
加賀谷 真起子ほか. 2008	71歳男性	間質性肺炎	PSL20mg/日
野村 友希子ほか. 2008	58歳男性	特になし	特になし
米村 浩ほか. 2008	84歳男性	間質性肺炎	PSL
Yamanouchi J, et al. 2009	82歳男性	後天性血友病 A	PSL10mg/日 + CyA100mg/日
後藤 知紗ほか. 2009	68歳男性	特発性肺線維症	PSL8mg/日
加家壁 健ほか. 2010	55歳女性	オーバーラップ症候群	PSL
喜安 克仁ほか. 2010	55歳男性	アルコール性肝障害	特になし
Lee SH, et al. 2012	64歳男性	膜性腎症, アルコール性肝障害	PSL15mg/日
Ukai Y, et al. 2012	59歳女性	自己免疫性溶血性貧血	PSL20mg/日
Yamaguchi H, et al. 2014	71歳男性	薬剤性間質性肺炎	PSL60mg/日
Palavutitotai N, et al. 2015	58歳男性	腎臓移植後	PSL + CyA
Veerappan Kandasamy V, et al. 2015	79歳男性	重症筋無力症	PSL
新田 晃弘ほか. 2015	86歳男性	特になし	特になし
富田 笑津子ほか. 2015	84歳男性	リウマチ性多発筋痛症, 2型糖尿病	PSL
Sagar V, et al. 2017	63歳男性	多発血管炎性肉芽腫症	PSL5mg/日 + AZA100mg/日
Soga T, et al. 2018,	70歳女性	視神経脊髄炎	PSL + AZA

Pubmedを"nocardia", "muscular abscess", "pyomyositis"について、医学中央雑誌を「ノカルジア」, 「筋膿瘍」, 「化膿性筋炎」について2000年～2018年まで検索した。PSL: プレドニゾロン CyA: シクロスポリン A AZA: アザチオプリン

結 語

TOF 使用中に多発筋肉内膿瘍で発症したノカルジア感染症の一例を経験した。TOF の使用はノカルジア症のリスクとなりえ、PSL の併用はそのリスクをあげる可能性がある。またノカルジア症は多発筋肉内膿瘍を呈することがあり、予後不良の肺外ノカルジア症への進展を防ぐために、侵襲的処置を含め早期に菌体証明を行うとともに、外科的処置や感受性に基づいた抗菌薬選択による適切な治療が重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反はない。

参考文献

- 1) Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and Efficacy of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Open-label, Longterm Extension Studies. *J Rheumatol* 2014 ; 41 : 837-852.
- 2) Curtis JR, Xie F, Yun H, et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016 ; 75 : 1843-1847.
- 3) Wilson JW. Nocardiosis : Updates and Clinical Overview. *Mayo Clin Proc* 2012 ; 87 : 403-407.
- 4) Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, et al. Clinical and Laboratory Features of the *Nocardia* spp. Based on Current Molecular Taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 2006 ; 19 : 259-282.
- 5) Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al. The mechanism of action of tofacitinib-an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016 ; 34 : 318-328.
- 6) Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 2377-2386.
- 7) van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 293-293.
- 8) Curtis JR, Xie F, Yang S, et al. Herpes Zoster in Tofacitinib : Risk is Further Increased with Glucocorticoids but not Methotrexate. *Arthritis Care Res* 2018 doi : 10.1002/acr.23769
- 9) van Vollenhoven R, Lee EB, Strengholt S, et al. Evaluation of the Short-, Mid-, and Long-Term Effects of Tofacitinib on Lymphocytes in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019 ; 71 : 685-695.
- 10) Rosman Y, Grossman E, Keller N et al. Nocardiosis : a 15-year experience in a tertiary medical center in Israel. *Eur J Intern Med* 2013 ; 24 : 552-557.
- 11) Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clin Microbiol Rev* 2008 ; 21 : 473-494.
- 12) McEvoy T. Minocycline : Rheumatoid Arthritis. *Hosp Pharm* 2016 ; 51 : 535-538.