

所長の部屋

2025年2月

私が経験した稀な病気3

**治療に難渋した
関節リウマチ合併肺結核の2例**

福島県 県南保健福祉事務所

Ken-nan Public Health and Welfare Office of Fukushima Prefecture

今回は、

「私が経験した稀有な疾患」の第三弾、

「治療に難渋した関節リウマチ合併肺結核の2例」 です。

関節リウマチは未だ原因不明の自己免疫性疾患で、治療法もこれまでは持続的な効果を示すものが少なく、多くの、異なる効果の薬剤を組み合わせながらの治療が一般的でした。ところが、生物学的製剤の登場により、その治療も、さらに予後も一変しました。リウマチのステージによっても治療法は変わりますが、ステージが進んでいても、**生物学的製剤を使用することで、症状～状態の改善が期待できるようになりました。**

ただ生物学的製剤は、その副作用として、結核発症のリスク因子があり、特に結核に感染したことがある人で、生物学製剤を使っている人は結核を発症しやすいという事実があります。それ故に、当初は**結核を発症したリウマチ患者に対して、生物学製剤の投与は禁忌**でした。

ところが、生物学製剤の投与により改善していた病状が、結核治療のために中止することで、**リウマチの症状も、さらに治療している結核の症状も含めた全身状態の悪化が認められる**ような症例が複数現れるようになりました。

そこで、結核を治療しながらも、リウマチの治療もしっかり行うことが、全身状態の改善につながるのではないかと考え、結核治療と並行しながら、生物学製剤を使用することで、結核にもリウマチにも効果を認めた症例について、記します。

80代 女性

【主訴】

咳嗽 食欲不振

【既往歴】

関節リウマチ（**プレドニン5mg/日** **アザルフィジン**）

脳梗塞、逆流性食道炎、骨粗鬆症、神経因性膀胱

【現病歴】

関節リウマチに対して、免疫抑制剤の投与をうけ、近医へ通院中。X年5月末から咳がでるようになり、徐々に食欲が低下。同年7月に咳が悪化し同医で受診、SPO2の低下と胸部X線検査で右上肺野に肺炎像を指摘され、M病院へ紹介。喀痰検査で、**抗酸菌塗抹陽性とTb-PCR陽性**が判明し、肺結核の診断で抗結核薬(INH,RFP,EB)が開始となった。

【現症】

KT 36.5℃

SpO2 94%(酸素投与2L)

BP 120/83 mmHg HR 100/分

意識清明

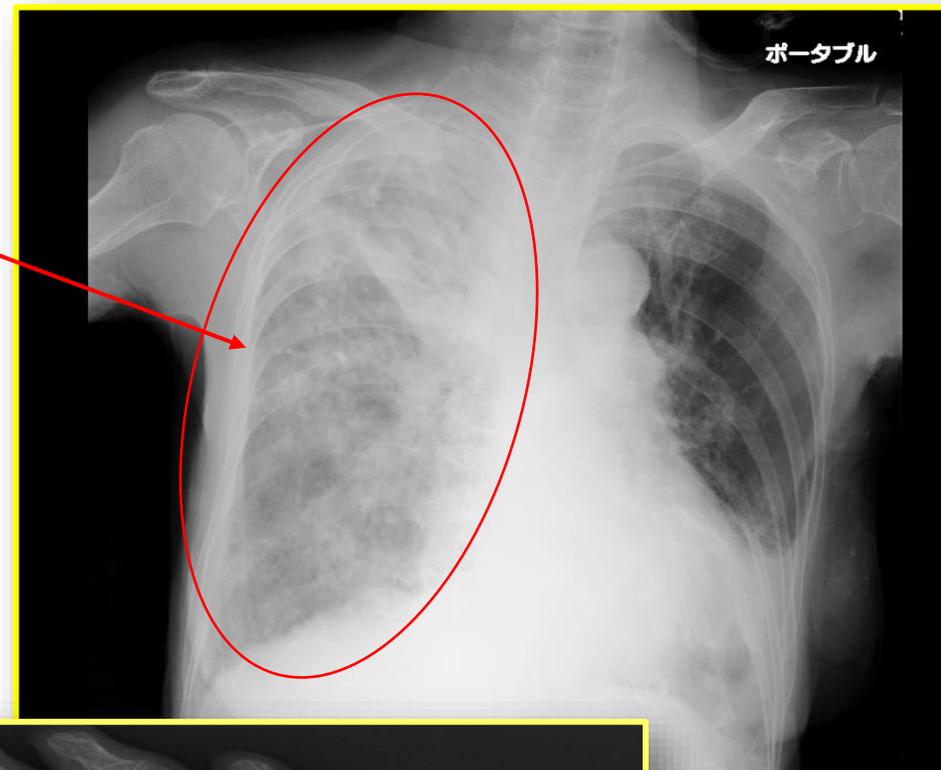
右上肺野にcoarse crackleあり

心雑音なし

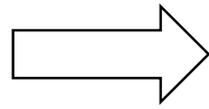
両側MCP関節に尺側偏位あり

広範な浸潤影？

関節の変形



検査成績



慢性的な強い炎症反応
⇒結核？ リウマチ？

末梢血

WBC 10.5 ×10³/μl
RBC 3.32 ×10⁶/μl
Hb 10.0 g/dl
Ht 30.0 %
MCV 90.4 fl
Plt 523 ×10³/μl

Neut. 77.4 %
Lymph. 11.0 %
Mono. 10.4 %
Eosino. 0.8 %

赤沈 1 h 95 mm
CRP 8.23 mg/dl

生化学

TP 6.8 g/dl
ALB 2.8 g/dl
AST 12 U/L
ALT 8 U/L
LDH 196 U/L
ALP 243 U/L
γ-GTP 11 Um/l

Na 134 mmol/l
K 4.3 mmol/l
Cl 95 mmol/l
UN 15.1 mg/dl
CRE 0.4 mg/dl

RF(リウマチ因子) 189 IU/ml

血糖 143 mg/dl
HbA1c 6.7 %

喀痰検査
抗酸菌塗抹 (+)
ガフキー 2号

尿一般
尿蛋白 (±)
尿糖 (-)
尿潜血 (-)

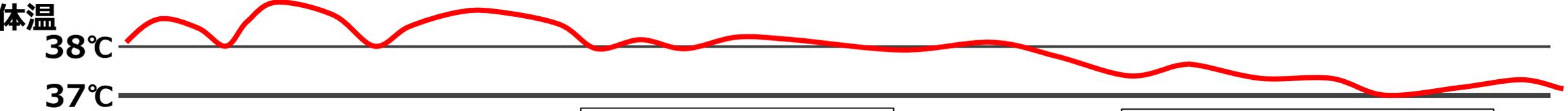
病態経過

生物学的製剤の再投与

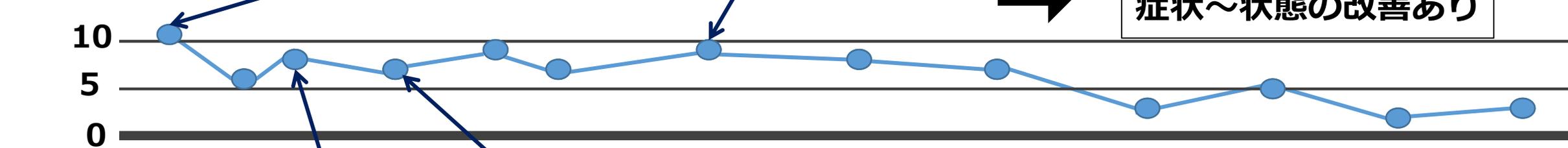
9/13 21 24 30 10/9 23 11/6 20



etanercept
25mg S.C.

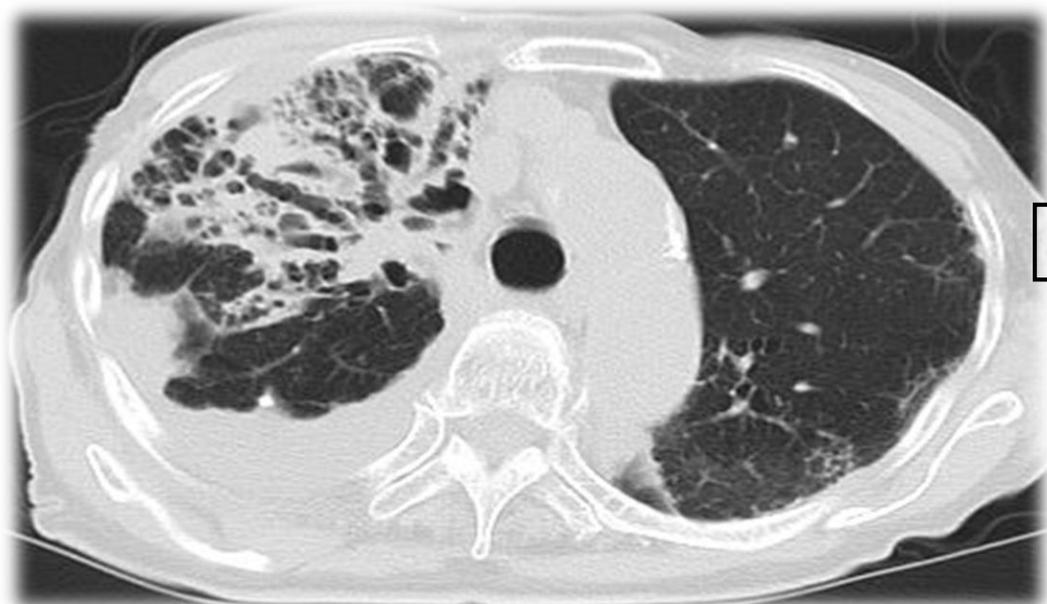


PCT10(+) 血液・尿培養(-) PCT10(+) RF107 投与後より症状～状態の改善あり



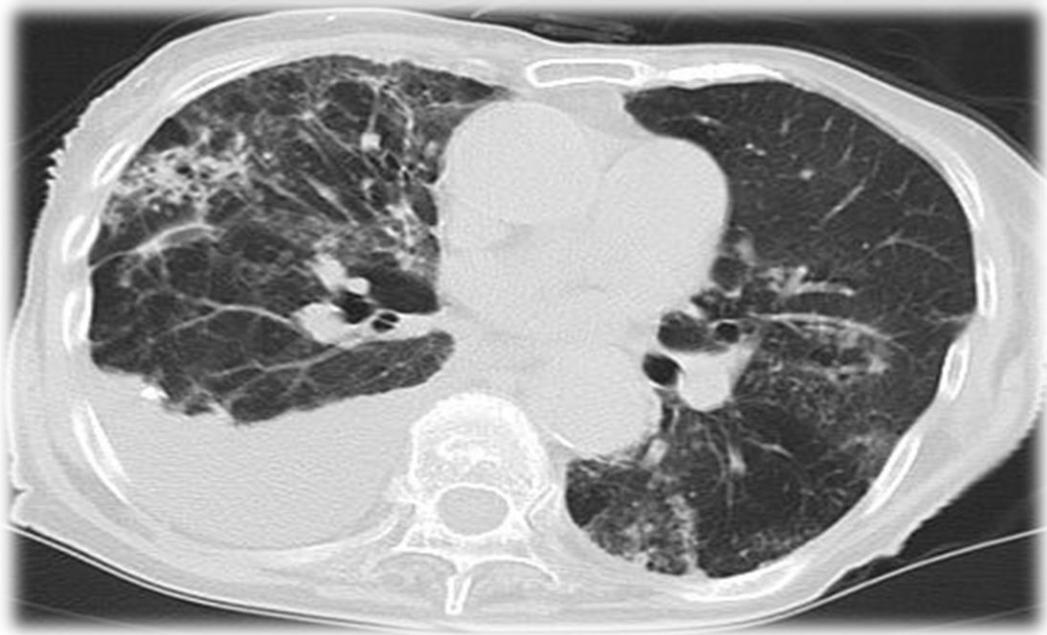
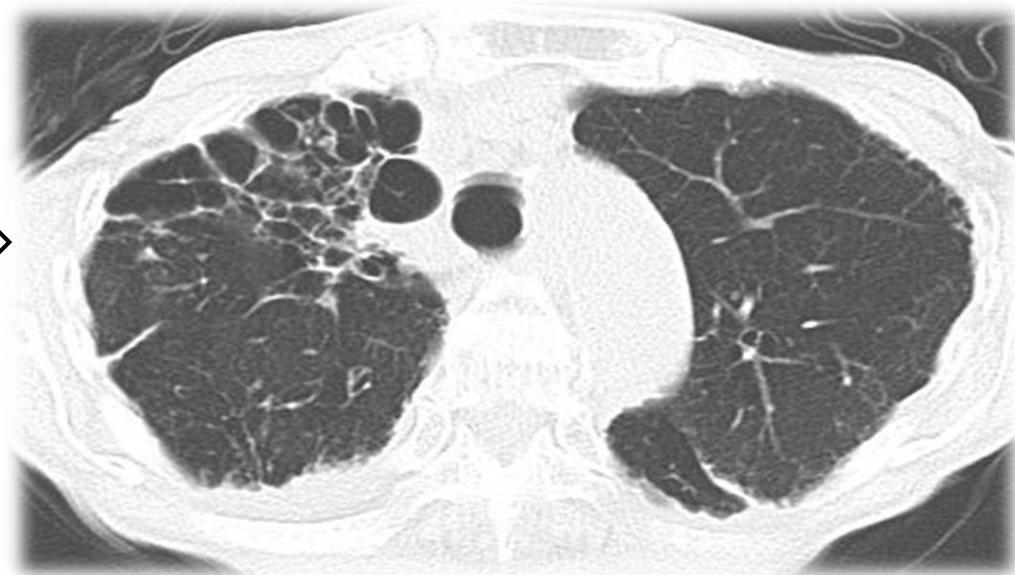
PCT10(+) PCT10(+) 血液培養(-) 真菌マーカー陰性 PCT:プロカルシトニン

エタネルセプト開始前 抗結核薬投与8週後



改善

抗結核薬投与50週後



改善



【主訴】

70代 女性

発熱 食欲不振

【既往歴】

Y年～ 関節リウマチ

【現病歴】

Y年に**関節リウマチ**を発症して近医で通院。Y+4年7月から**生物学的製剤アダリムマブ(ヒュミラ)**の投与が開始、**免疫抑制剤(MTX)内服**との併用で関節痛のコントロールがついた。

Y+5年7月より食欲が低下、同月中旬には発熱を認め同医で受診し、右上葉に肺浸潤影を指摘、**抗生剤投与**されたが改善がなく、さらに**器質化肺炎**疑いで**ステロイド**を投与されたが陰影の改善はなかった。その後、吸引痰で**抗酸菌塗抹陽性(G7号)**、**肺結核**と診断

【現症】

KT 37.9°C

SPO2 92%(room air)

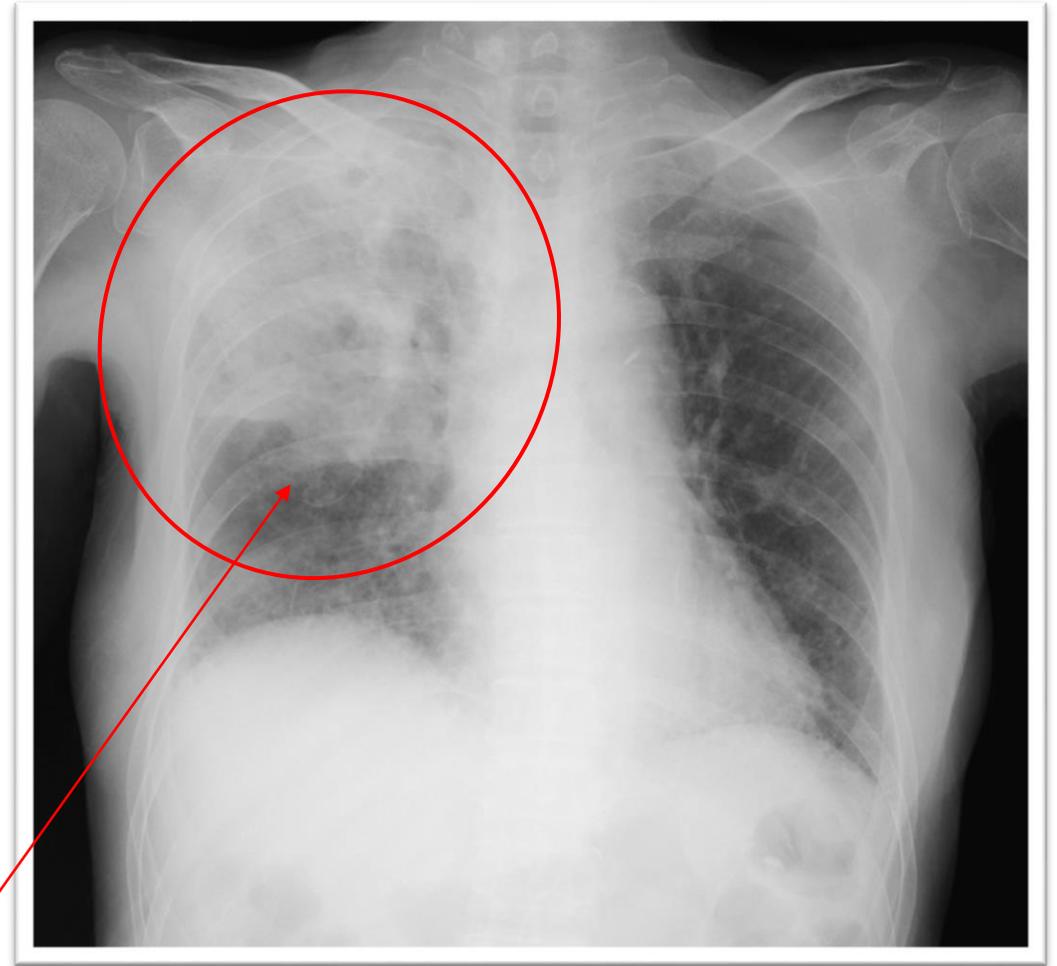
BP 155/104mmHg

HR 132/m

意識レベル JCS1

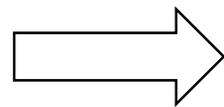
心雑音なし

呼吸音正常



広範囲な浸潤影

検査成績



低栄養と強い炎症反応
長期的な身体消耗あり

末梢血

WBC	13.4	$\times 10^3/\mu\text{l}$
RBC	3.39	$\times 10^6/\mu\text{l}$
Hb	10.3	g/dl
Ht	29.8	%
Plt	69	$\times 10^3/\mu\text{l}$
NEUT	96.6	%
Lymph	2.4	%
Mono	1.0	%
Eosino	0	%

赤沈 1 h	88	mm
CRP	21.8	mg/dl

凝固機能

PT	12.6	秒
APTT	37	秒
Fib	432	mg/dl

生化学

TP	5.9	g/dl
ALB	1.9	g/dl
AST	65	U/L
ALT	51	U/L
LDH	1020	U/L
ALP	277	U/L
γ -GT	65	Um/l
Na	122	mmol/l
K	3.6	mmol/l
Cl	86	mmol/l

UN	12.6	mg/dl
CRE	0.5	mg/dl

RF(リウマチ因子) 21 IU/ml

血糖	111	mg/dl
HbA1c	7.0	%

喀痰検査

抗酸菌塗抹 (++)
ガブキー 6号

尿一般

尿蛋白	(+)
尿糖	(-)
尿潜血	(3+)

病態経過

結核治療と共に生物学的製剤を投与

8/29

9/9

22

10/7

22

11/4

11

18

25

adalimumab

40mg S.C.

ステロイド

DEX 3.3mg

m-PSL
125mg

80mg

60mg

40mg

m-PSL 8mg p.o.

m-PSL 4mg p.o.

抗結核薬

INH150mg RFP300mg EB500mg.

INH150mg RFP300mg
SM750mg.

塗抹

(培養)

6号(+)

7号(+)

2号(+)

6号(+)

9号(+)

7号(+)

0号(-)

6号(-)

4号(-)

体温

38°C

37°C

36°C

CRP

15

10

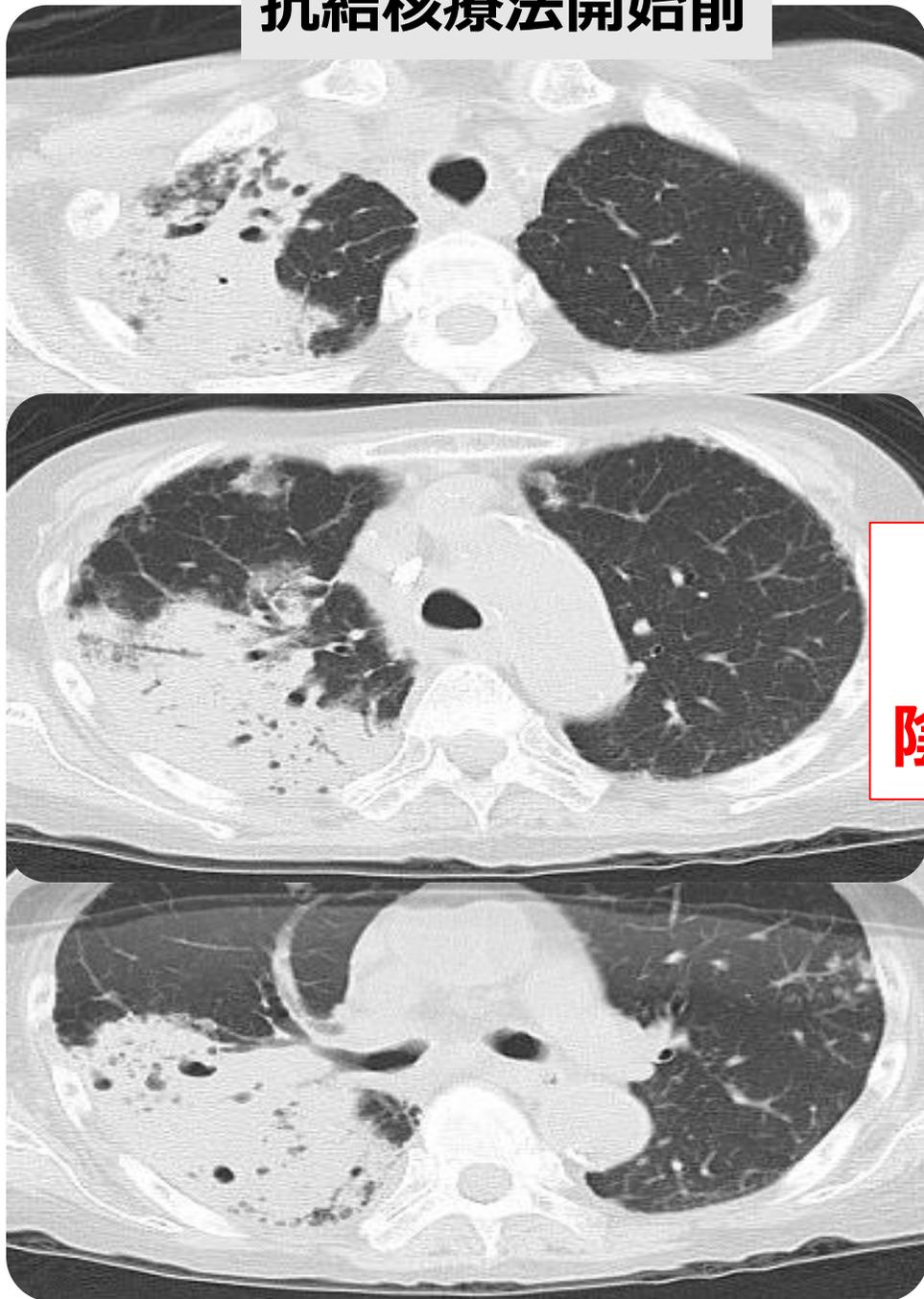
5

0

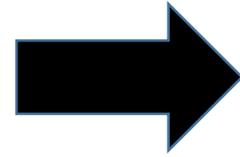
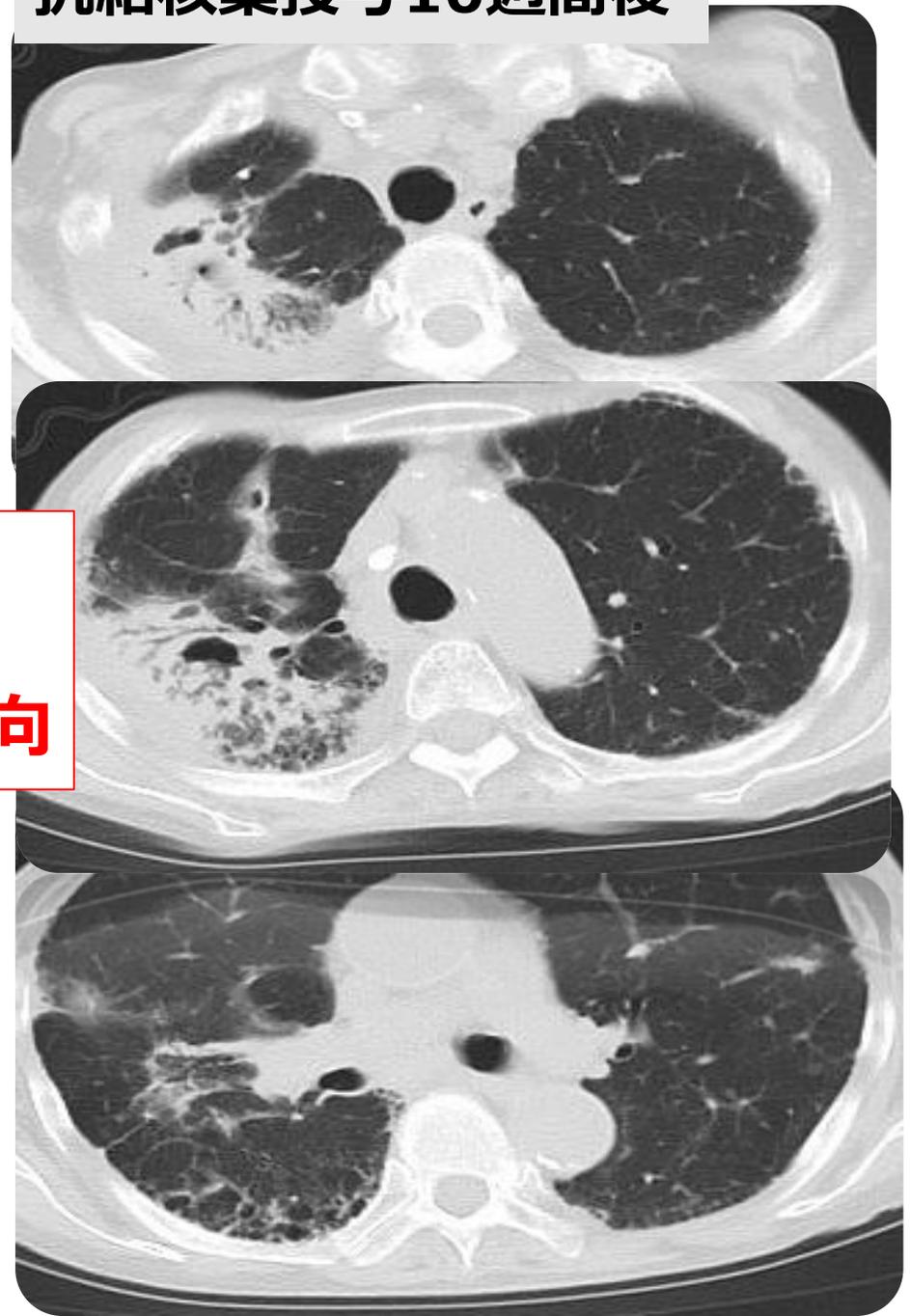
(mg/dl)

症状～状態改善が速やか

抗結核療法開始前



抗結核薬投与10週間後



投与前後

陰影は改善傾向

生物学的製剤と活動性結核①

リウマチ学会 『RAに対するTNF阻害薬使用ガイドライン』
投与禁忌→活動性結核をふくむ重篤な感染症を有するとき



生物学的製剤投与中に結核を発症した際には中止することになる



免疫抑制がとれて
リウマチの病態がリバウンドし
コントロールが悪化する

結核免疫が急激に回復
して病態の悪化をおこす
(paradoxical reaction)

生物学的製剤と活動性結核②

日本呼吸器学会 『生物学的製剤と呼吸器疾患の手引き』

(2014年2月発行)

『結核併発の際には直ちに生物学的製剤の投与が中止されてきたが、
リウマチと結核の病態悪化を招くため継続すべきとする意見が台頭してきた』

生物学的製剤を中止して始めた抗結核療法で細菌学的に改善するも
paradoxical reactionが起きた症例でアダリムマブやインフリキシマブの投与が有効であった

(Yamakawa H et al. J Rheumatol 2013;40 , Winthrop KL et al. Emerg Infect Dis 2009;15)

通常の結核治療と比較して、初めの1ヶ月間エタネルセプトを加えた群の
菌陰性化率が有意に優れていた

(Hayashi M et al. Am J Respir Crit Care Med 2012;185)

生物学的製剤による抗結核療法への影響

生物学的製剤による免疫抑制で、結核菌が活発に増殖する状態となり、抗結核薬の結核菌に対する作用が増強される

結核菌の状態	抗菌作用を示す薬と作用の程度
活発に増殖	INH > > SM > RFP > EB
ゆっくりと増殖	PZA > > RFP > INH
休止している	RFP > > INH

(Iseman MD, A clinician's Guide to Tuberculosisより)

抗結核療法中の生物学的製剤併用の問題点

多剤耐性結核（INHとRFP両剤へ耐性）であった場合には、
不十分な抗菌療法下で、結核菌の活動性を高めることになる

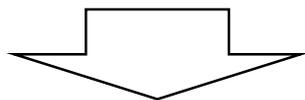
	RFP耐性	INH耐性	多剤耐性
初回治療例	0.7%	3.1%	0.4%
再治療例	6.7%	12.3%	4.1%

（結核療法研究協議会2007年全国調査より）

液体培地で培養し、早期に薬剤感受性結果を得る
RFPの耐性遺伝子の検索で、治療開始前に多剤耐性の可能性を評価

まとめ

- 活動性結核治療中の**生物学的製剤投与**は、
本来禁忌であるが、
状況により、投与の継続や再開、追加が
結核と関節リウマチ両者の治療に対して
有用である可能性があると考えられる



これからも、病状により、結核の治療を確実に行いながら、
原疾患(自己免疫性疾患)に対する生物学製剤の投与は、認容されるべき