

## 【症例報告】

潜在性結核感染症治療を行ったが TNF (tumor necrosis factor) 阻害薬投与中に  
活動性結核を発症した 3 例吉川 晃司<sup>1)</sup>・佐藤 文哉<sup>2)</sup>・竹田 宏<sup>3)</sup>・吉田 正樹<sup>4)</sup>・児島 章<sup>5)</sup>・堀 誠治<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター感染制御部\*<sup>2)</sup> 東京慈恵会医科大学感染制御部<sup>3)</sup> 東京慈恵会医科大学附属第三病院感染制御部<sup>4)</sup> 東京慈恵会医科大学附属柏病院感染制御部<sup>5)</sup> 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター呼吸器内科

(平成 26 年 6 月 2 日受付・平成 26 年 8 月 27 日受理)

潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection : LTBI) 治療を行ったが tumor necrosis factor (TNF) 阻害薬投与中に活動性結核を発症した 3 例を報告する。症例 1 は 37 歳男性。クローン病に対する TNF 阻害薬投与前スクリーニングで LTBI と診断し、isoniazid (INH) 300 mg/日による LTBI 治療を開始、49 日後に infliximab (IFX) が開始された。LTBI 治療継続中の INH の服薬コンプライアンスは不明であった。IFX 開始から 2 年 4 カ月後に INH 耐性結核菌による肺結核を発症した。症例 2 は 51 歳女性。関節リウマチに対する TNF 阻害薬投与前スクリーニングで LTBI と診断し INH 300 mg/日を開始、48 日後に etanercept が開始された。LTBI 治療は 6 カ月間行い、LTBI 治療終了から 6 カ月後に右頸部リンパ節結核を発症した。症例 3 は 39 歳女性。関節リウマチに対する TNF 阻害薬投与前スクリーニングで LTBI と診断し INH 300 mg/日を開始、28 日後に肝障害が認められ 200 mg/日に減量、その 5 日後に IFX が開始された。IFX 開始から 4 カ月後に肺結核を発症した。LTBI 治療により結核発症リスクは低下するが、TNF 阻害薬投与中は LTBI 治療を行っても結核発症の可能性があることに十分留意すべきである。LTBI 治療は適正な用量で行い、服薬状況を監視し良好なコンプライアンスを維持することが重要であると考えられた。

**Key words:** isoniazid, tuberculosis, tumor necrosis factor (TNF), infliximab, etanercept

Infliximab (IFX), etanercept (ETN) をはじめとする腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) 阻害薬は既存の治療薬で十分な効果が得られない関節リウマチや炎症性腸疾患などに優れた臨床効果を示し、これらの難治性疾患に対する治療は大きく発展した<sup>1,2)</sup>。一方で、TNF 阻害薬投与例は結核発症のリスクが高く<sup>3)</sup>、わが国の IFX 投与例に対する大規模な市販後全例調査において結核が数多く認められた<sup>1)</sup>。結核発症予防対策として TNF 阻害薬投与前の潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection : LTBI) のスクリーニングと LTBI 治療が周知徹底され、結核発症率は著明に低下したと報告されている<sup>1)</sup>。

LTBI 治療は TNF 阻害薬投与に先行して開始し、本邦では標準的に isoniazid (INH) を 6~9 カ月間投与する<sup>4,5)</sup>が、LTBI 治療を行ったにもかかわらず結核を発症する症例が報告されている<sup>6~19)</sup>。結核発症例は結核菌または結核菌遺伝子の検出により確定診断がなされるが、症例のなかには結核菌が証明されず診断に難渋する場合もみられる。

われわれは LTBI 治療を行ったが TNF 阻害薬投与中に活動性結核を発症した 3 例を経験した。結核菌が検出され肺結核の確定した例 1 例、結核菌未検出であるものの他疾患が否定的でかつ病理学的所見から診断した頸部リンパ節結核の 1 例、および抗結核薬による治療効果から臨床的に結核と診断した肺結核の 1 例の計 3 例について、文献的考察を加え報告する。

## I. 症 例

## 1. 症例 1 : 37 歳, 男性

主訴 : 胸部異常陰影。

現病歴 : 16 年前にクローン病と診断された。消化器内科でメサラジンによる治療が行われていたが、病状進行による腸管皮膚瘻を合併し、TNF 阻害薬投与を予定された。投与前のスクリーニング検査において、インターフェロン  $\gamma$  遊離試験 (クオンティフェロン<sup>®</sup> TB-2G : QFT) 陽性、胸部 CT では両側肺尖および右中葉に索状影がみられ陳旧性炎症性変化が示唆された。結核既往歴および結

\*東京都葛飾区青戸 6-41-2

核患者との接触歴はなく、呼吸器症状を認めず、理学的所見からも結核発症を疑う所見が認められないことから LTBI と診断された。喀痰および胃液検査で抗酸菌塗抹陰性、結核菌 polymerase chain reaction (PCR) 陰性を確認後に INH 300 mg/日による LTBI 治療が開始され、INH 開始 49 日後に IFX が開始された。LTBI 治療は IFX 投与中継続されたが、INH の直接服薬確認は実施されておらず、服薬コンプライアンスは確認できていなかった。IFX 開始から 2 年 4 カ月後 (LBTI 開始から 2 年 5 カ月後) に小腸部分切除術にて入院中にイレウス、敗血症を併発したために撮影された胸部 CT で肺尖部に小粒状影と結節影が認められ、紹介となった。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現症：体重 53.4 kg, 体温 39.0°C。呼吸音正常、その他に異常所見なし。

LTBI 診断時の検査所見：

QFT：ESAT-6 3.55 IU/mL, CFP-10 0.55 IU/mL, Mitogen 9.39 IU/mL。

肺結核診断時の検査所見：

血液一般・生化学検査；WBC 14,400/ $\mu$ L, AST 22 IU/L, ALT 15 IU/L, UN 18.0 mg/dL, Cr 0.85 mg/dL, CRP 14.2 mg/dL, FPG 89 mg/dL。

胃液抗酸菌検査；塗抹 Gaffky 1 号、結核菌 PCR 陽性、小川培養陽性・DDH 法同定：*Mycobacterium tuberculosis*。

結核菌薬剤感受性検査；INH 0.2  $\mu$ g/mL：耐性、INH 1  $\mu$ g/mL：耐性、streptomycin (SM), rifampicin (RFP), ethambutol (EB), levofloxacin (LVFX)：感性。

胸部 CT：両側肺尖部に散在する小粒状影と結節影を認めた。

経過：画像所見、胃液抗酸菌陽性および結核菌 PCR 陽性より肺結核と診断した。IFX を投与中止し、経口摂取困難なため INH 300 mg/日点滴静注、SM 0.75 g/回・週 3 回筋肉注射、LVFX 500 mg/日点滴静注による抗結核治療を開始し、結核指定医療機関に転院となった。2 カ月後に経口摂取可能になり、INH 300 mg/日、RFP 450 mg/日、EB 750 mg/日、pyrazinamide (PZA) 1.2 g/日に変更された。結核指定医療機関で喀痰抗酸菌塗抹陰性、培養陰性、画像所見の改善が確認された後に再び当院へ転院になった。4 剤による治療を 5 カ月間継続した後、PZA を中止し 3 剤で治療継続した。抗結核治療を計 8 カ月間投与後に患者が通院を自己中断した。後日、肺結核診断時の胃液抗酸菌培養で INH 耐性結核菌が検出されていることが確認された。通院中断してから 1 年 4 カ月後に再来院され、胸部 CT を行ったが再燃は認められなかった。2 カ月間通院後、再び通院を自己中断した。なお、経過が確認できた期間中に IFX を再開していない。

## 2. 症例 2：51 歳、女性

主訴：頸部リンパ節腫脹。

現病歴：31 年前に関節リウマチと診断された。整形外科でプレドニゾロン等による治療が行われていたが関節症状が悪化し、TNF 阻害薬投与を予定された。投与前のスクリーニング検査でツベルクリン反応強陽性、QFT 陽性、胸部 CT で右肺尖および中葉に陳旧性炎症性変化が示唆される索状影が認められ、紹介となった。結核家族歴はあったが結核治療歴はなく、呼吸器症状を認めず、理学的所見からも結核発症を疑う所見が認められないことから LTBI と診断した。胃液検査にて抗酸菌塗抹陰性、結核菌 PCR 陰性を確認した後に INH 300 mg/日による LTBI 治療を開始した。INH の服薬コンプライアンスは良好で、INH 開始 48 日後に ETN が開始された。ETN 開始後、関節症状が軽減し、プレドニゾロンは中止された。LTBI 治療は 6 カ月間で終了した。LTBI 治療終了から 6 カ月後 (ETN 開始から 10 カ月後、LTBI 開始から 12 カ月後) に右頸部のリンパ節腫脹を自覚し、整形外科外来を受診された。頸部リンパ節腫脹の原因検索のため外科へコンサルトされ、頸部リンパ節生検の組織像でラングハンス型巨細胞を伴う中心性壊死性肉芽腫を認めたことから頸部リンパ節結核が疑われ、再び紹介となった。当初は悪性腫瘍のリンパ節転移が疑われていたため、抗酸菌検査は実施されていなかった。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：弟が肺結核。

現症：体重 44 kg, 体温 37.2°C。右鎖骨上に弾性硬で圧痛を伴わない 8×15 mm 大のリンパ節を認める。呼吸音正常、両手指関節に関節リウマチによる著明な変形を認める。

LTBI 診断時の検査所見：

QFT：ESAT-6 3.72 IU/mL, CFP-10 0.68 IU/mL, Mitogen 3.35 IU/mL。

ツベルクリン反応検査；7 mm×7 mm/22 mm×22 mm (62 mm×62 mm) (水疱)

抗結核治療開始時の検査所見：

血液一般・生化学検査；WBC 7,600/ $\mu$ L, AST 22 IU/L, ALT 27 IU/L, UN 11.0 mg/dL, Cr 0.63 mg/dL, CRP 0.15 mg/dL, ESR 52 mm/hr, FPG 85 mg/dL。

胃液検査；抗酸菌塗抹・小川培養陰性、結核菌 PCR 陰性。

頸部 CT・MRI：右鎖骨上に 1~2 cm 大の多発性のリンパ節腫大を認めた。

経過：胸部 CT で肺野に新たな活動性病変を認めなかった。結核菌が未検出であるが、他疾患が否定的であり、QFT 陽性および組織像から頸部リンパ節結核に矛盾がないと判断し、ETN を投与中止し、INH 300 mg/日、RFP 450 mg/日、EB 750 mg/日、PZA 1.2 g/日による抗結核治療を開始した。2 カ月後より PZA を中止し 3 剤で

治療継続した。頸部リンパ節は抗結核治療開始後に縮小を認め、8カ月後の頸部MRIでほとんど消失したことから、頸部リンパ節結核であったと診断した。関節リウマチによる疼痛が悪化したため、抗結核治療を9カ月間行った後に抗結核治療を継続しながらETNを再開した。定期的に通院され経過観察しているが、結核の再燃は認められていない。

### 3. 症例3: 39歳, 女性

主訴: 胸部異常陰影。

現病歴: 11年前に関節リウマチと診断された。整形外科でメトトレキサート等による治療が行われていたが関節症状が悪化し、TNF阻害薬投与を予定された。投与前のスクリーニング検査でツベルクリン反応中等度陽性、胸部CTで左下肺野に陳旧性炎症性変化が示唆される索状影が認められ、紹介となった。結核既往歴および結核患者との接触歴はなく、呼吸器症状を認めず、理学的所見からも結核発症を疑う所見が認められないことからLTBIと診断し、INH 300 mg/日によるLTBI治療を開始した。INHの服薬コンプライアンスは良好であったが、INH開始28日後に軽度肝機能障害(AST 53 IU/L, ALT 84 IU/L)が認められたためINHが200 mg/日に減量された。INH減量下でのIFX投与は結核発病リスクの増加が懸念されIFX開始延期が勧められたが、関節症状が強く患者がIFXの早期開始を希望した。INH減量5日後(INH開始33日後)の検査で肝機能障害の改善が認められIFXが開始された。その後肝機能障害の増悪はみられず、INHによるLTBI治療が継続された。呼吸器症状はなかったが、IFX開始から4カ月後(LTBI開始から5カ月後)の胸部X線写真で左上肺野に淡い陰影が認められ、再び紹介となった。

既往歴: 特記すべきことなし。BCG歴なし。

家族歴: 特記すべきことなし。

現症: 体重50 kg, 体温36.5°C。呼吸音正常, 両手指関節に関節リウマチによる著明な変形を認める。

LTBI診断時の検査所見:

ツベルクリン反応検査: 15 mm × 15 mm/55 mm × 32 mm (0 mm × 0 mm)

抗結核治療開始時の検査所見:

血液一般・生化学検査: WBC 8,100/μL, AST 22 IU/L, ALT 29 IU/L, UN 9.2 mg/dL, Cr 0.46 mg/dL, CRP 1.45 mg/dL, FPG 78 mg/dL。

喀痰検査: 抗酸菌塗抹・小川培養陰性, 結核菌PCR陰性。有意な一般細菌検出せず。

胸部CT: 左上葉に淡い肺野濃度の上昇域を認めた。

経過: 抗酸菌検査は喀痰検査で抗酸菌塗抹・培養陰性, 結核菌PCR陰性であり、胃液検査は患者の同意が得られず実施できなかった。結核菌の証明がなく非結核性抗酸菌症も否定はできないものの、BCG歴がなくツベルクリン反応中等度陽性であること、臨床経過および画像

所見から肺結核を強く疑い、IFXを投与中止し、INH 300 mg/日, RFP 450 mg/日, EB 750 mg/日, PZA 1.2 g/日による抗結核治療を開始した。抗結核治療中に軽度の肝機能障害を認めたが許容範囲の変動であったため抗結核治療を継続した。2カ月後よりPZAを中止し3剤で治療継続した。左上葉の陰影は抗結核治療開始2カ月後の胸部X線, 胸部CTで縮小を認め、5カ月後の胸部X線ではほぼ消失し、抗結核治療を標準治療の計6カ月間で終了した。抗結核治療のみで画像所見の改善を認めたことから、最終的に肺結核と診断した。抗結核治療終了後、通院困難なため近医に転医となった。近医で定期的に通院され経過観察されているが結核の再燃はなく、IFXも再開されていない。

## II. 考 察

TNF- $\alpha$ は肺胞マクロファージの活性化や肉芽腫形成などの結核菌に対する免疫防御に不可欠なサイトカインである。TNF阻害薬投与により肉芽が崩壊し、肉芽によって閉じ込められていた結核菌が再増殖し始めることにより再燃発症が起これと考えられている<sup>20,21)</sup>。それゆえ日本リウマチ学会は活動性結核例、胸部X線写真で陳旧性肺結核に合致する陰影(胸膜肥厚, 索状影, 5 mm以上の石灰化影)を有する例、結核の既感染者をTNF阻害薬の投与禁忌にあげ、陳旧性肺結核例、結核既感染者はTNF阻害薬による利益が危険性を上回ると判断された場合に慎重な検討を行ったうえでTNF阻害薬の開始を考慮するとガイドラインに記載している<sup>4)</sup>。症例1~3は、TNF阻害薬投与前の検査で、胸部CTで陳旧性炎症性変化が示唆される索状影が認められたことからLTBIと診断されたが、他の治療薬が無効で病状が進行しTNF阻害薬投与の有益性が危険性を上回ると考えられ、TNF阻害薬投与の方針となった。

TNF阻害薬投与中に結核を発症した症例の報告のなかでLTBI治療の実施が明記され詳細が確認できた症例は、著者が検索した範囲では本邦では本症例3例を含めて13例である(Table 1)。基礎疾患は関節リウマチ11例、クローン病2例で、TNF阻害薬はIFXが最も多く11例、ETN, adalimumab各1例であった。LTBI治療に使用した抗結核薬は全例INHであった。肺結核6例、肺外結核7例で、Keaneらの報告<sup>3)</sup>と同様に肺外結核の割合が高かった。結核の診断は結核菌または結核菌遺伝子が検出され確定診断が得られた例が症例1を含む7例、結核菌および結核菌遺伝子の検出が得られず病理検査所見や抗結核薬による治療効果から結核と診断した例が症例2, 症例3を含む6例であった。この6例のように結核菌が証明されず臨床診断のみの報告となる例もみられるが、TNF阻害薬投与中は肺外結核を含む結核発症リスクが高いことを念頭において診療に臨み、呼吸器症状やリンパ節腫脹などの所見を認めた場合は積極的に抗酸菌検査を行い確定診断が得られるように努めるべきであると

Table 1. Case reports of active tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite treatment for latent tuberculosis infection in Japan

No.	Age (years)	Gender	Underlying disease	Anti-TNF agent	Treatment of LTBI	Interval to active tuberculosis*	Type of active tuberculosis	Reasons for the diagnosis of active tuberculosis	Reference
INH resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> was detected									
1	38	Female	RA	Infliximab	INH	14 months	Pulmonary tuberculosis	Detection of <i>M.tuberculosis</i>	6)
2	71	Female	RA	Infliximab	INH	unknown	Pulmonary tuberculosis	Detection of <i>M.tuberculosis</i>	7)
3	Un-known	Un-known	RA	Infliximab	INH	4 weeks	Cervical tuberculous lymphadenitis	Detection of <i>M.tuberculosis</i> , PCR for <i>M.tuberculosis</i> #	8)
4	37	Male	Crohn's disease	Infliximab	INH	28 months	Pulmonary tuberculosis	Detection of <i>M.tuberculosis</i> , PCR for <i>M.tuberculosis</i> #	Present case (case 1)
Active tuberculosis was developed after the cessation of the treatment of the latent tuberculosis infection									
5	41	Female	Crohn's disease	Infliximab	INH	15 months	Cervical tuberculous lymphadenitis	PCR for <i>M.tuberculosis</i> #	9)
6	65	Male	RA	Infliximab	INH	27 months	Pulmonary tuberculosis	Detection of <i>M.tuberculosis</i> , PCR for <i>M.tuberculosis</i> #	10)
7	49	Male	RA	Infliximab	INH	33 months	Tuberculous pleuritis	Therapeutic response \$	11)
8	78	Female	RA	Infliximab	INH	19 months	Tuberculous peritonitis	Pathologic findings, Therapeutic response \$	12)
9	32	Female	RA	Adalimumab	INH	unknown	Tuberculous pleuritis	Pathologic findings, Therapeutic response \$	13)
10	51	Female	RA	Etanercept	INH	10 months	Cervical tuberculous lymphadenitis	Pathologic findings, Therapeutic response \$	Present case (case 2)
Inappropriate treatment of latent tuberculosis infection was performed									
11	81	Female	RA	Infliximab	INH	2 months	Tuberculous pleuritis	Therapeutic response \$	17)
12	45	Female	RA	Infliximab	INH	5 months	Pulmonary tuberculosis, Tuberculous pleuritis	Detection of <i>M.tuberculosis</i>	18)
13	39	Female	RA	Infliximab	INH	4 months	Pulmonary tuberculosis	Therapeutic response \$	Present case (case 3)

\*Interval between starting anti-TNF agent and developing active tuberculosis

# Positive result of polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis*

\$ The therapeutic response to antituberculous agents

TNF: tumor necrosis factor, LTBI: latent tuberculosis infection, RA: rheumatoid arthritis, INH: isoniazid

考えられた。

LTBI 治療を行ったが TNF 阻害薬投与中に結核を発症した本症例 3 例を含む 13 例を発症要因・臨床的特徴から INH 耐性結核菌検出例、LTBI 治療終了後の発症例、不適切な LTBI 治療が行われた例に分類した。INH 耐性結核菌検出例は症例 1 を含む 4 例にみられた (Table 1)。過去の報告例<sup>6-8)</sup>では INH 耐性結核菌が検出された要因は記載されていない。症例 1 は TNF 阻害薬開始から結核発症までの期間が 28 カ月間と長く外来性再感染の可能性は否定できない。しかし INH 長期間投与中の発症で、かつその間の服薬コンプライアンスが確認できていなかったことから服薬コンプライアンス低下の可能性が示唆され、INH 耐性誘導をもたらす、発症要因となったと考えられた。LTBI 治療期間中は服薬状況を監視し良好なコンプライアンスを維持することが重要である。INH 耐性結核菌による LTBI 治療では主に RFP が選択される<sup>5)</sup>。LTBI 治療を開始するには INH による結核治療歴や感染源が INH 耐性であるかを問診等にて確認し、INH 耐性結核菌による LTBI の可能性について検討すべきであると思われた。

LTBI 治療終了後の発症例は本邦では症例 2 を含む 6

例にみられた (Table 1)。同様の症例は海外でも報告されている<sup>14-16)</sup>。症例 2 の発症要因として、結核発症時に抗酸菌検査が実施されていないことから INH 耐性結核菌による感染や TNF 阻害薬開始から 10 カ月後の結核発症であることから外来性再感染の可能性が示唆された。しかし、本症例は経過中に明らかな結核患者との接触はなかったと考えられ、発症要因は不明である。TNF 阻害薬投与中は LTBI 治療終了後であっても結核発症の可能性があると十分に留意すべきであると考えられた。

LTBI 治療における INH 投与期間は本邦では 6~9 カ月間が推奨されている<sup>4,5)</sup>。米国胸部疾患学会は HIV 患者、糖尿病患者、慢性腎不全・透析患者、副腎皮質ステロイド長期使用患者などは結核発病のリスクが高く、特別な注意として HIV 患者の INH 投与期間を 6 カ月間ではなく 9 カ月間を推奨している<sup>22)</sup>。症例 2 の INH 投与期間は 6 カ月間であったが、本症例では TNF 阻害薬開始後に中止されたものの LTBI 治療開始時にプレドニゾロンが併用されており、INH 投与期間は 9 カ月間が望ましかったと考えられた。

Sichletidis らは LTBI 治療を行ったが結核を発症した 9 例を調べ、適正な LTBI 治療が行われた 7 例のうち 4

例が LTBI 治療終了後に、3 例が LTBI 治療期間中に結核を発症していたことから、LTBI 治療期間の延長や他の抗結核薬を併用した LTBI 治療の必要性を指摘している<sup>19)</sup>。しかし、症例 1 のように長期間の INH 投与は服薬状況の監視がなければ服薬コンプライアンス低下を招き、却って INH 耐性誘導のリスクを高める可能性が危惧されるため、延長は慎重にすべきであると考えられる。

不適切な LTBI 治療が行われた例は症例 3 を含む 3 例にみられた (Table 1)。症例 3 は結核菌の証明がなく INH 耐性結核菌による感染や INH の効果がない非結核性抗酸菌による感染の可能性も否定しえない。本症例では INH 減量下での IFX 投与は結核発症リスクの増加が懸念され IFX 開始の延期が勧められた。しかし IFX が開始され INH 用量不足の状態では LTBI 治療が継続され、その 4 カ月後に肺結核を発症したことから、用量不足が発症要因として示唆された。INH が副作用等にて使用できない場合は用量の減量による治療ではなく、いったん休薬後に減感作治療を試みたのち標準用量まで戻して適正期間投与実施を行うか、あるいは RFP などの他の抗結核薬へ変更すべきであった。

開ら<sup>17)</sup>の報告例では LTBI 治療と TNF 阻害薬が同時に開始されていたことが、竹内ら<sup>18)</sup>の報告例では LTBI 治療期間が 2 カ月間と短かったことが発症要因として示唆されている。LTBI 治療は TNF 阻害薬投与 3 週間前より開始することが推奨されており<sup>4,5)</sup>、LTBI 治療は指針・ガイドラインに沿って適正に行うべきであることが再認識された。

LTBI 治療を行ったが TNF 阻害薬投与中に結核を発症した 3 例を報告した。LTBI 治療により結核発症のリスクは低下するが、TNF 阻害薬投与中は LTBI 治療期間中、治療終了後のいずれにおいても結核発症の可能性があることに十分留意して診療に臨むべきである。LTBI 治療を開始する際は INH 耐性結核菌による LTBI の可能性や副腎皮質ステロイド等の結核発病のリスク因子を評価し、症例ごとに LTBI の標準的治療薬である INH 適応の妥当性や投与期間延長の必要性を検討することが望ましいと考える。LTBI 治療は適正な用法・用量で行い、服薬状況を監視し良好なコンプライアンスを維持することが重要であると考えられた。

なお、本論文の要旨は、第 86 回日本感染症学会総会 (2012 年、長崎) にて発表した。

利益相反自己申告：著者 堀誠治は第一三共株式会社から資金援助を受けている。著者 吉田正樹はアステラス製薬株式会社の役員であり報酬を受けている。

#### 文 献

- 1) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, et al: Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 189-94
- 2) Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, et al: Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol* 2009; 36: 898-906
- 3) Keane J, Gershon S, Wise R P, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman W D, et al: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104
- 4) 一般社団法人日本リウマチ学会調査研究委員会生物学的製剤使用ガイドライン策定小委員会：関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン (2014 年改訂版)。2014
- 5) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針。結核 2013; 88: 497-512
- 6) 桑原克弘, 宮尾浩美, 斎藤泰晴, 大平徹郎, 高田俊範, 鈴木栄一：関節リウマチに対し INH 予防内服を併用したインフリキシマブ投与中に発症した耐性結核の 1 例。結核 2009; 84: 635
- 7) 高橋良佳, 森野英里子, 豊田恵美子, 杉山温人, 小林信之, 工藤浩一郎：INH 予防投与中に発症したレミケード誘発結核の 1 例。結核 2006; 81: 400
- 8) 中谷宏幸, 佐竹範夫, 小泉寿章, 北村卓司, 渋谷高明, 大澤 傑：抗結核薬の前投与を行った infliximab 投与患者において結核性リンパ節炎を発症した 1 例。日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 2008; 52 回・17 回: 359
- 9) 池上達義, 中川 淳, 古田健二郎, 森田恭平, 杉田孝和, 西山秀樹：潜在性結核感染症の治療後にもかかわらずインフリキシマブ投与中に頸部リンパ節結核を発症した Crohn 病の 1 例。結核 2011; 86: 879-82
- 10) Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Ishikawa H, Ishiguro N: A case of lung tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab after antituberculosis chemoprophylaxis with isoniazid. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 323-8
- 11) 向井正也, 近藤 真, 皆内康一郎, 坂井俊哉, 秋江研志：インフリキシマブ投与 2 年 9 ヶ月後に抗結核薬に良好に反応した胸膜炎を発症した 1 例。臨床リウマチ 2009; 21: 80-4
- 12) 河野友彰, 富田寿彦, 林 慶則, 大塚正久, 柏崎正樹, 金 庸民, 他：Infliximab による慢性関節リウマチ治療中に結核性腹膜炎を発症した 1 例。日消誌 2009; 106 (Suppl-1, 2): A353
- 13) 永瀨泰雄, 庄田宏文, 藤尾圭志, 石井 聡, 杉山温人, 山本一彦：潜在性結核感染症治療後アタリムマブ投与中に結核性胸膜炎を発症した一例。日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 2012; 56 回・21 回: 337
- 14) Parra Ruiz J, Ortego Centeno N, Raya Alvarez E: Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid. *J Rheumatol* 2003; 30: 1657-8
- 15) Raychaudhuri S, Shmerling R, Ermann J, Helfgott S: Development of active tuberculosis following initiation of infliximab despite appropriate prophylaxis. *Rheumatology* 2007; 46: 887-8
- 16) Bourikas L A, Kourbeti I S, Koutsopoulos A V, Koutoubakis I E: Disseminated tuberculosis in a Crohn's disease patient on anti-TNF alpha therapy despite

- 1) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, et al: Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum*

- chemoprophylaxis. *Gut* 2008; 57: 425
- 17) 開 陽子, 見高恵子, 深澤一裕, 宮下義啓: 関節リウマチに対して TNF- $\alpha$  阻害薬投与後に結核を発症した 3 例. *山梨中病年報* 2008; 35: 58-61
- 18) 竹内孝男, 伊藤能永: インフリキシマブ投与中に発熱, 胸・腹水貯溜を主訴とした結核を発症した関節リウマチの 1 症例. *日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集* 2007; 51 回・16 回: 358
- 19) Sichelidis L, Settas L, Spyrtatos D, Chloros D, Patakas D: Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1127-32
- 20) Solovic I, Sester M, Gomez-Reinoc J J, Rieder H L, Ehlers S, Milburn H J, et al: The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36: 1185-206
- 21) 日本呼吸器学会 編 (生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会): なぜ生物学的製剤投与で感染症が起りやすくなるか? 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き, 日本呼吸器学会, 東京, 2014; 29-35
- 22) Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-47

### Three cases of active tuberculosis in patients receiving anti-TNF (tumor necrosis factor) agents despite treatment for latent tuberculosis infection

Koji Yoshikawa<sup>1)</sup>, Fumiya Sato<sup>2)</sup>, Hiroshi Takeda<sup>3)</sup>,  
Masaki Yoshida<sup>4)</sup>, Akira Kojima<sup>5)</sup> and Seiji Hori<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Infectious Disease and Infection Control, The Jikei University Katsushika Medical Center, 6-41-2 Aoto, Katsushika-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Department of Infectious Disease and Infection Control, Jikei University School of Medicine

<sup>3)</sup> Department of Infectious Disease and Infection Control, The Jikei University Daisan Hospital

<sup>4)</sup> Department of Infectious Disease and Infection Control, The Jikei University Kashiwa Hospital

<sup>5)</sup> Department of Respiratory Medicine, The Jikei University Katsushika Medical Center

We report herein on three cases of active tuberculosis in patients receiving anti-tumor necrosis factor (TNF) agents despite treatment for latent tuberculosis infection (LTBI).

The first case was a 37-year-old man with Crohn's disease. He had a positive result on the interferon gamma release assay (IGRA) and chest computed tomography (CT) scan showed trabecular shadows that suggest old pulmonary tuberculosis in the bilateral upper lobes and the right middle lobe when LTBI was diagnosed. Infliximab was administered, at 49 days after LTBI treatment with isoniazid (INH) 300 mg/day. The LTBI treatment was continued after the course for six months, but the compliance with the INH was unknown. The patient was diagnosed as having pulmonary tuberculosis at 28 months after starting infliximab treatment. INH resistant *Mycobacterium tuberculosis* was detected in the gastric juice. The second case was a 51-year-old woman with rheumatoid arthritis (RA). She had a positive result on the IGRA and chest CT scan showed trabecular shadows in the right upper and middle lobes when LTBI was diagnosed. Etanercept was administered, at 48 days after LTBI treatment with INH 300 mg/day. The LTBI treatment was performed for six months. The patient was diagnosed as having cervical tuberculous lymphadenitis six months after the cessation of the LTBI treatment. The third case was a 39-year-old woman with RA. A tuberculin skin test was positive and chest CT scan showed a trabecular shadow in the left lower lobe when LTBI was diagnosed. She was started on LTBI treatment with INH 300 mg/day, then developed mild liver dysfunction. After the INH dose was reduced to 200 mg/day, infliximab was administered. The patient was diagnosed as having pulmonary tuberculosis four months after starting infliximab treatment. We should pay attention to active tuberculosis during the administration of anti-TNF agents even if LTBI treatment has been performed, and we need to monitor INH compliance carefully. LTBI treatment should be performed appropriately.