

Behçet 病のぶどう膜炎に対してインフリキシマブを使用中，肉芽腫性間質性腎炎をきたした 1 例

吉岡知輝 山川大志 山口 真 野村理恵

Granulomatous interstitial nephritis in a patient with Behçet's disease treated with infliximab

Tomoki YOSHIOKA, Taishi YAMAKAWA, Makoto YAMAGUCHI, and Rie NOMURA

Department of Nephrology, Toyohashi Municipal Hospital, Aichi, Japan

要 旨

症例は 41 歳，男性。2004 年ぶどう膜炎を指摘された。HLA-B51 は陽性だったが原疾患は不明とされ，プレドニゾロン(PSL)の内服が開始された。その後 PSL の漸減に伴って網脈絡膜炎を発作的に繰り返し，前房蓄膿も出現した。2007 年 11 月結節性紅斑，痤瘡様皮疹，口腔内アフタを認めたため，Behçet 病と診断され，眼症状のコントロールのためインフリキシマブの投与が開始された。2011 年 11 月頃から腎機能が悪化し，6 カ月後当科へ紹介された。このとき Cr 8.56 mg/dL だった。そして腎生検を施行し，肉芽腫性間質性腎炎と診断した。また，drug-induced lymphocyte stimulation test(DLST)にてインフリキシマブのみ陽性だった。PSL 60 mg/日の内服を開始したところ，腎機能は改善し，現在 Cr 3 mg/dL 程度である。

本症例は，肉芽腫性間質性腎炎の原因として基礎疾患の Behçet 病やサルコイドーシス，感染などは否定的であり，インフリキシマブが肉芽腫発症に関与した可能性がある。近年，TNF- α 阻害薬により肺や皮膚に肉芽腫をきたすことが報告され，腎臓に発症した症例もみられる。TNF- α 阻害薬を使用している患者が腎機能障害をきたした場合，TNF- α 阻害薬による副作用も鑑別に入れる必要があると思われる。

The patient is a 41-year-old man diagnosed with uveitis in 2004. Although the patient was positive for HLA-B51, the primary disease could not be identified, and oral administration of prednisolone (PSL) was initiated. A subsequent gradual decrease in the PSL dose was accompanied by the development of recurrent spasmodic chorioretinopathy and hypopyon. In November 2007, the patient was diagnosed with Behçet's disease based on the findings of erythema nodosum, acneiform eruption, and oral aphtha. In order to control the ocular symptoms, infliximab was administered. However, the patient's renal function began to deteriorate in November 2011, and he was transferred to our department after 6 months. At that time, his creatinine level was 8.56 mg/dL. Renal biopsy examination revealed granulomatous interstitial nephritis. Moreover, only infliximab yielded a positive result in a drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST). Following initiation of PSL administration at 60 mg/day, his renal function improved. His creatinine level remained constant at approximately 3 mg/dL.

In the present case, Behçet's disease, sarcoidosis, and infection were excluded as the underlying disease causing granulomatous interstitial nephritis. Moreover, infliximab is reportedly involved in the development of granulomas. Recent reports have stated that administration of TNF- α inhibitors occasionally results in the development of granulomas in the lungs and skin, and sometimes, in the kidneys as well. When renal dysfunction occurs in patients receiving TNF- α inhibitors, we believe that it is essential to include adverse events associated with TNF- α inhibitors in the differential diagnoses.

Jpn J Nephrol 2013 ; 55 : 1412-1417.

Key words : granulomatous interstitial nephritis, Behçet's disease, infliximab, drug-induced lymphocyte stimulation test, TNF- α inhibitor

はじめに

近年、遺伝子工学の進歩により種々の抗体製剤が開発され臨床応用されている。インフリキシマブもその一つで、炎症性サイトカインである TNF- α に対するモノクローナル抗体製剤である。炎症性サイトカインを標的にして炎症反応を抑えることで疾患を制御することのできるこれらの薬剤は、従来の治療薬とは作用機序が異なり、関節リウマチをはじめとする慢性炎症性疾患の治療に変革をもたらした¹⁾。一方で近年、症例の蓄積に伴い思わぬ有害事象も報告されるようになってきており、特に自己免疫疾患を誘発する副作用は注目を集めている²⁾。

今回われわれは、Behçet 病に対してインフリキシマブを使用中に、肉芽腫性間質性腎炎をきたした 1 例を経験した。肉芽腫性間質性腎炎の原因として、インフリキシマブの関与が疑われる貴重な症例だったため、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 41 歳, 男性

主 訴 : 腎機能低下

既往歴 : なし

家族歴 : 特記事項なし

入院時内服薬 : ニフェジピン, 塩酸セリプロロール

現病歴 : 2004 年, 他院にてぶどう膜炎と診断された。HLA-B51 陽性だったが原疾患は不明とされた。プレドニゾン (PSL) 40 mg/日 で治療が開始され, 5 mg/日 まで減量されたところで通院を自己中断した。2005 年当院皮膚科にて好酸球性脂肪織炎で入院, PSL 30 mg/日 で治療が行われ漸減していった。2007 年 5 月当院眼科を受診。皮膚科にて PSL 10 mg/日 が処方されていたが, その後 PSL の漸減に伴って網脈絡膜炎を発作的に繰り返し, 前房蓄膿 (Fig. 1) も出現した。2007 年 11 月結節性紅斑, 瘡瘡様皮疹, 口腔内アフタも認めた (外陰部潰瘍は認めず) ため, Behçet 病 (不全型) と診断された。また, 眼病変コントロールのためインフリキシマブが開始され, 8 週間毎に 400 mg/回 が点滴された。インフリキシマブを開始後, 皮疹や口腔内アフタは認めなくなり眼所見も落ち着いていた。2011 年 11 月頃か



Fig. 1. Hypopyon of the left eye

ら腎機能が悪化し, 6 カ月後当科へ紹介された。

入院時身体所見 : 身長 181 cm, 体重 73.4 kg, 体温 36.2 °C, 血圧 141/92 mmHg, 脈拍 82 回/分・整, 角結膜異常なし, 口腔内アフタなし, 胸腹部異常なし, 皮疹なし, 浮腫なし, 陰部潰瘍なし

入院時検査所見 (Table) : 随時尿では尿蛋白 (+) で尿蛋白/クレアチニン比は 0.329 g/g・Cr だった。尿沈渣では白血球や赤血球は少量で好酸球も認めた。尿中 N-acetyl-glucosaminidase (NAG) は基準値内だった。尿培養は陰性だった。血算では軽度の白血球増多を認めたが, 好酸球増多は認めなかった。生化学では BUN 61 mg/dL, Cr 8.56 mg/dL と腎機能の低下を認めた。免疫血清検査では 2,010 mg/dL と IgG の上昇を認めたが, IgG4 の上昇はなかった。また M ピークは認めず, 免疫電気泳動も異常を認めなかった。抗 SS-A・B 抗体, 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) はいずれも陰性だった。結核, サイトメガロウイルス感染は否定的で, EB ウイルスは既感染の所見だった。

入院時画像所見 : 腹部 CT 検査では, 腎臓の大きさは正常で水腎症は認めなかった。ガリウムシンチ検査では両腎に集積を認めた。腎血管超音波検査では, 動脈・静脈ともに可視範囲に血栓や狭窄を認めなかった。

入院後経過 : 第 5 病日に腎生検を施行した。Fig. 2 に腎生検の光顕所見を示す。間質に単核球中心の細胞浸潤を認めた。尿細管炎の所見もあり, 尿細管の不規則な拡張や萎縮を認めた。それらのなかに多核巨細胞を伴った肉芽腫を認めた。糸球体では軽度メサングウムの増殖を認めるもの

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry			
Specific gravity	1.011	TP	8.3 g/dL	ANA	×40
pH	5.5	Alb	4.4 g/dL	speckled	×40
Protein	(+)	AST	15 IU/L	Anti SS-A Ab	(-)
Glucose	(-)	ALT	12 IU/L	Anti SS-B Ab	(-)
Occult blood	(+)	LDH	182 IU/L	Anti DNA Ab	5.2 IU/mL
WBC	1~4/HPF	Na	137 mEq/L	MPO-ANCA	<10 EU
Eosino	(+)	K	4.0 mEq/L	PR3-ANCA	<10 EU
RBC	1~4/HPF	Cl	104 mEq/L	Anti GBM Ab	<10 EU
Granular cast	(+)	Ca	9.7 mg/dL	IgG4	12 mg/dL
Protein/Cr	0.329 g/g · Cr	P	5.3 mg/dL	ACE	13.2 mg/dL
NAG	6.9 IU/L	UA	6.4 mg/dL	M-peak	(-)
BJP	(-)	BUN	61 mg/dL	Infection	
		Cr	8.56 mg/dL	Tuberculin test	(-)
		Glu	121 mg/dL	QFT-3G	(-)
		CRP	0.01 mg/dL	βD glucan	13.3 pg/mL
				CVV-AG/C7-HRP	(-)
Blood cell counts		Serological study			
WBC	9,910/μL	RF	9 IU/mL	CMV IgG (EIA)	4.7 (<2.0)
Eosin	3.7 %	IgG	2,010 mg/dL	CMV IgM (EIA)	0.58 (<0.8)
RBC	387 × 10 ⁴ mg/dL	IgA	364 mg/dL	EBV VCA-IgG (EIA)	0.6 (<0.5)
Hb	11.8 mg/dL	IgM	231 mg/dL	EBV VCA-IgM (EIA)	0.1 (<0.5)
Ht	35.6 %	C3c	91.5 mg/dL	EBV EA-IgG (EIA)	4.2 (<0.5)
Plt	34.3 × 10 ⁴ mg/dL	C4	22.5 mg/dL	EBV EBNA-IgG (EIA)	3.9 (<0.5)
		CH50	49.4 U/mL		

があったが、それ以外に異常所見は認めなかった。血管は異常なかった。蛍光抗体法は一部の糸球体のメサングウムに IgA 沈着を認めた。電顕では明らかな沈着物を認めなかった。

間質性腎炎に対して、第9病日から PSL 60 mg/日の内服を開始した。薬剤性のアレルギー性間質性腎炎の可能性も考え、第26病日に被疑薬であるインフリキシマブ、ニフェジピン、塩酸セリプロロールについて drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) を行ったところ、stimulation index (SI) はインフリキシマブが 199 %、ニフェジピンが 74 %、塩酸セリプロロールが 72 % であり、インフリキシマブのみ陽性だった (正常値: 180 % 以下)。その後腎機能は改善し、退院後も Cr は 3 mg/dL 程度で経過している。眼病変は、PSL に加え腎機能悪化のリスクがあるため、シクロスポリンではなくアザチオプリンを併用し、現在大きな発作なく経過している。

考 察

肉芽腫性間質性腎炎は、腎生検を施行された患者の

0.5~0.9 % に認め³⁾、その頻度は高くない。原因は多岐にわたり、報告によってその割合はさまざまであるが、薬剤やサルコイドーシスが多いとされる。原因を特定するのに組織学的所見のみでは不十分なことが多く³⁾、基礎疾患や薬剤使用歴などの臨床情報や特異的な検査所見を参考にする。

Behçet 病で間質性腎炎をきたすことはごく稀にあるが、その因果関係は明らかでないとされている。Akpolat⁴⁾によると、Behçet 病による腎病変は、アミロイドーシス、糸球体腎炎、腎血管病変が主で、間質性腎炎は報告された 253 例中 5 例のみだった。さらにこれら 5 例もぶどう膜炎、口腔内アフタ、関節痛の所見のみで Behçet 病と診断されたものや、剖検でたまたま間質性腎炎が見つかったもの⁵⁾など、Behçet 病と間質性腎炎の因果関係を強く疑う症例ではなかった。

本症例は肉芽腫性間質性腎炎とぶどう膜炎が合併していたことから、基礎疾患が Behçet 病ではなくサルコイドーシスや tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU 症候群) である可能性も考えられる。しかし本症例では、眼・腎臓以外にサルコイドーシスを疑わせる他の臓器病変や全

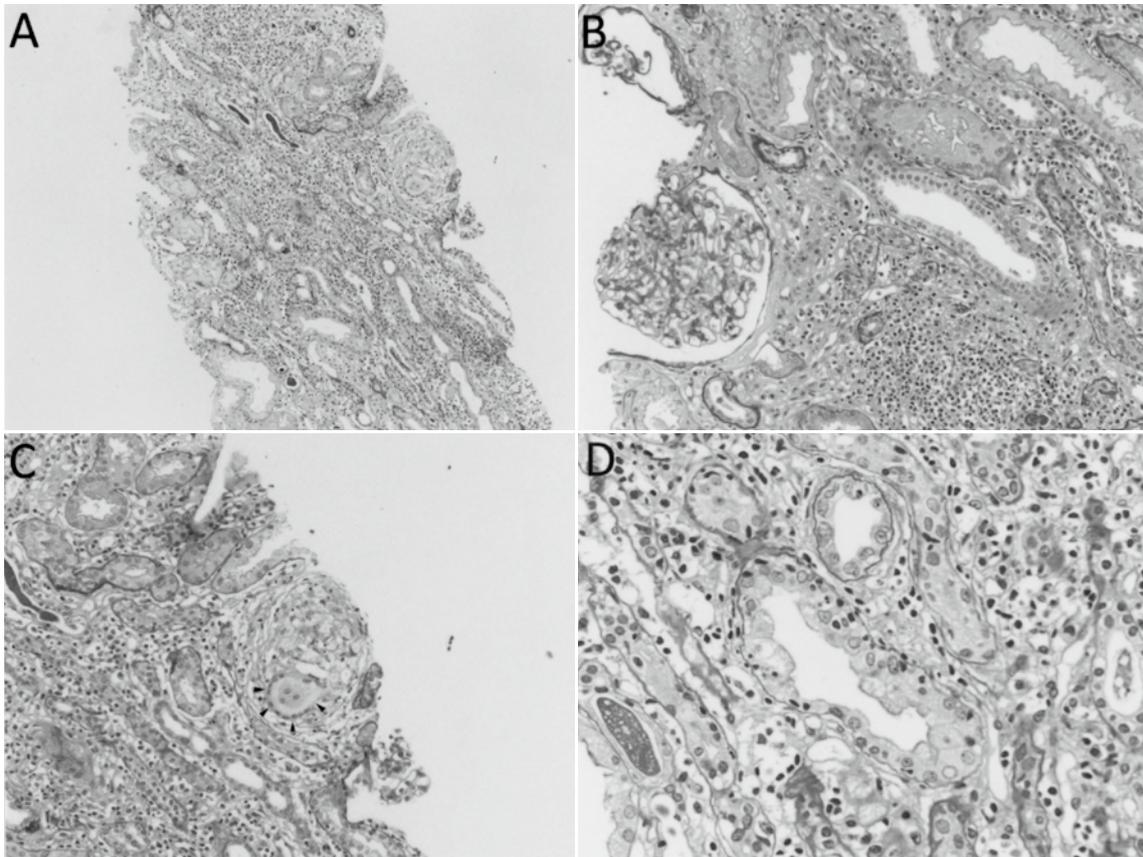


Fig. 2. Renal biopsy findings

- A, B : Mononuclear inflammatory cell infiltrated to the interstitium. Glomerulus showed only mild expansion of the mesangial matrix.(A : PAS stain, ×100, B : PAS stain, ×200)
- C : Granuloma with a multinucleated giant cell (The arrowhead shows a multinucleated giant cell.) (PAS stain, ×200)
- D : Some tubulitis were seen.(PAS stain, ×400)

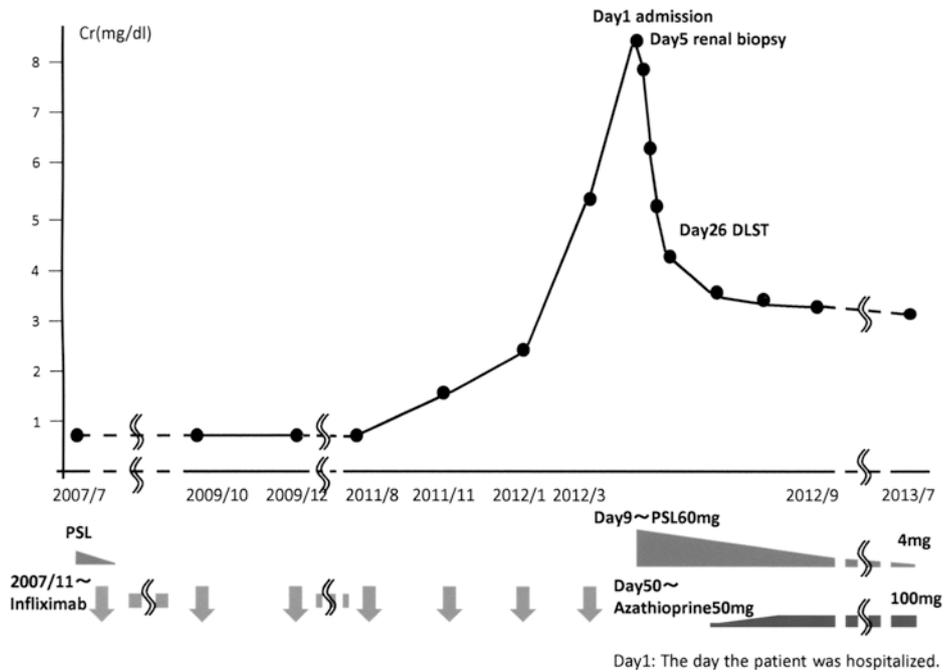


Fig. 3. Clinical course

身反応を示す所見(肺門リンパ節腫脹や ACE 高値, 血清 Ca 高値など)はなかった。また本症例のぶどう膜炎は, 急激に発症しては寛解するという“眼発作”を繰り返し, さらに前房蓄膿を呈したこともあった。これらは Behçet 病を疑わせる所見である。TINU 症候群については, Mandeville ら⁶⁾が 133 例をまとめた報告によると, 初発年齢は中央値 15 歳で 9~74 歳に分布し, 男女比は 1:3 で女性が多い。そして間質性腎炎の発症はぶどう膜炎の 14 カ月前~2 カ月後で, 間質性腎炎が先行する場合が多いとされている。本症例は, 初発年齢のみならず, ぶどう膜炎を発症して 6 年以上経過した後に間質性腎炎をきたしていることから, TINU 症候群としては非典型である。

TNF- α 阻害薬の重要な副作用としては感染症があり, 結核や真菌感染によって肉芽腫を伴った間質性腎炎をきたすことがある。しかし本症例では, 発熱や排尿障害など感染を疑う症状, 所見は全くなく, 培養や血清学的所見も陰性だった。よって, 感染症が肉芽腫性間質性腎炎の病因であることは否定される。

本症例で特徴的なのは, インフリキシマブが DLST において陽性だったことである。DLST はリンパ球の薬剤特異的増殖をみることによって薬剤アレルギーの存在を証明しようとするものだが, アレルギー性間質性腎炎の診断にも使用されている^{7,8)}。DLST の結果から, 本症例はインフリキシマブによるアレルギー性間質性腎炎だった可能性は考えられる。ニフェジピン, 塩酸セリプロロールが間質性腎炎を引き起こすことは一般的でなく, また内服を開始したのも Cr が上昇し始めた 2011 年 11 月からであり, この 2 剤が原因である可能性は否定的である。DLST は, 一部の薬剤で偽陽性となることがあるが, 過去の報告で TNF- α 阻害薬が偽陽性を呈しやすいという報告はない⁹⁾。また SI 199%という結果は決して高くはないが, これはステロイド治療開始後に行った DLST の結果である。ステロイドの内服下では反応が低くなる場合があるともいわれており, その点は留意する必要がある。

一方で最近, インフリキシマブなどの TNF- α 阻害薬の新たな副作用として, 肺や皮膚などに肉芽腫性病変をきたしたという報告^{10~15)}が相次いでいる。肺や皮膚が主であるが, 腎臓にきたした症例も 2 例報告されている^{14,15)}。一般的に肉芽腫は, 外来抗原に対する生体の防御反応の結果である。サルコイドーシスでは, 外来抗原に対してマクロファージ, リンパ球を中心とする免疫反応が起こり, サイトカインやケモカインが産出され, 類上皮細胞や巨細胞が誘導され集簇して肉芽腫が形成される。IFN- γ や TNF- α

はその過程で関与するサイトカインで, 肉芽腫の形成や拡大に働くと考えられている。そのため難治性のサルコイドーシスなどでは TNF- α 阻害薬が治療薬として使われている^{16,17)}。こうした治療効果があるにもかかわらず肉芽腫をきたすことは, “paradoxical (逆説的)”とされ注目を集めている。正確な機序ははっきりとわかっていないが, TNF- α 阻害薬によってもたらされる易感染性や免疫状態の変化が関係しているのではないかと考えられている。肉芽腫が形成されるには, まず外来抗原の侵入が必要である。TNF- α 阻害薬を使用すると, サルコイドーシスの原因抗原にあげられる *Propionibacterium acnes* や *Propionibacterium granulorum* などの病原菌にかかりやすくなる可能性がある¹²⁾。また, 抗原刺激に引き続いて起きる特異な免疫応答, 例えば, 抗原刺激を受けて誘導されるリンパ球の Th1/Th2 バランスが肉芽腫形成の病態に関与するとされている。サルコイドーシスでは Th1 優位の状態になっているが, TNF- α 阻害薬の使用下で同様に Th1 優位の状態になっていた, という報告がいくつかある^{18,19)}。本症例もこれらの機序で肉芽腫を形成した可能性はあり, DLST 陽性という結果はインフリキシマブによって誘導されたリンパ球の増殖をみていたのかもしれない。肉芽腫症以外にも TNF- α 阻害薬によって自己免疫疾患が誘発されるという報告は増えてきており, SLE 様症候群や血管炎, 間質性肺炎が主なものである²⁾。特に SLE や血管炎は, 腎臓病変が出現することもあるため, これらは今後腎臓内科医にとって注意すべき副作用である。

TNF- α 阻害薬を使用中に肉芽腫性間質性腎炎を発症したという報告は今まで 2 例のみで^{14,15)}, 今回われわれの症例は 3 例目となる。われわれの症例では腎臓以外にサルコイドーシスに関する所見を認めなかったが, 過去の 2 例で, 1 例では両側肺門リンパ節腫脹と軽度の耳下腺圧痛を, また 1 例では ACE 値の上昇を認めている。腎臓以外に肉芽腫をきたした Tong ら¹⁵⁾がまとめた 37 例の報告によると, TNF- α 阻害薬を使用してから肉芽腫の発症までの期間は平均 21 カ月であり, 1~69 カ月と差があった。そして, ほぼ全例で TNF- α 阻害薬の中止により臨床像の改善がみられた。ステロイドは 17 例で使用された。われわれの症例は, インフリキシマブ使用後 48 カ月で発症し, インフリキシマブの中止またステロイドの使用によって腎機能は大幅に改善した。発症までの時間や治療反応性は Tong らの報告と矛盾しない。

本症例はインフリキシマブが肉芽腫性間質性腎炎の原因となった可能性が考えられるが, TNF- α 阻害薬によって肉

芽腫性間質性腎炎をきたした報告はまだ少ない。今後、更なる知見の蓄積や機序の解明が望まれる。

結 語

インフリキシマブ使用中肉芽腫性間質性腎炎をきたした 1 例を経験した。TNF- α 阻害薬を使用している患者で腎機能障害をきたした場合には、TNF- α 阻害薬による副作用も鑑別に入れる必要があると思われる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Klinkhoff A. Biological agents for rheumatoid arthritis : targeting both physical function and structural damage. *Drugs* 2004 ; 64 : 1267-1283.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies : analysis of 233 cases. *Medicine* 2007 ; 86 : 242-251.
- Joss N, Morris S, Young B, Geddes C. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 222-230.
- Akpolat T, Dilek M, Aksu K, Keser G, Toprak O, Cirit M, Oğuz Y, Taşkan H, Adibelli Z, Akar H, Tokgöz B, Arici M, Celiker H, Diri B, Akpolat I. Renal Behçet's disease : an update. *Semin Arthritis Rheum* 2008 ; 38 : 241-248.
- Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease : a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2002 ; 31 : 317-337.
- Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001 ; 46 : 195-208.
- Joh K, Aizawa S, Yamaguchi Y, Inomata I, Shibasaki T, Sakai O, Hamaguchi K. Drug-induced hypersensitivity nephritis : lymphocyte stimulation testing and renal biopsy in 10 cases. *Am J Nephrol* 1990 ; 10 : 222-230.
- Shibasaki T, Ishimoto F, Sakai O, Joh K, Aizawa S. Clinical characterization of drug-induced allergic nephritis. *Am J Nephrol* 1991 ; 11 : 174-180.
- 田中純江, 佐藤良博, 寺木祐一, 伊崎誠一. エタネルセプトによる紫斑型薬疹の 1 例. *臨床皮膚科* 2009 ; 63 : 909-911.
- O'Shea FD, Marras TK, Inman RD. Pulmonary sarcoidosis developing during infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2006 ; 55 : 978-981.
- Almodóvar R, Izquierdo M, Zarco P, Javier Quirós F, Mazzucchelli R, Steen B. Pulmonary sarcoidosis in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2007 ; 25 : 99-101.
- Ishiguro T, Takayanagi N, Kurashima K, Matsushita A, Harasawa K, Yoneda K, Tsuchiya N, Miyahara Y, Yamaguchi S, Yano R, Tokunaga D, Saito H, Ubukata M, Yanagisawa T, Sugita Y, Kawabata Y. Development of sarcoidosis during etanercept therapy. *Intern Med* 2008 ; 47 : 1021-1025.
- Daïen CI, Monnier A, Claudepierre P, Constantin A, Eschard JP, Houvenagel E, Samimi M, Pavy S, Pertuiset E, Toussiro E, Combe B, Morel J ; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers : 10 cases. *Rheumatology* 2009 ; 48 : 883-886.
- Korsten P, Sweiss NJ, Nagorsnik U, Niewold TB, Gröne HJ, Gross O, Müller GA. Drug-induced granulomatous interstitial nephritis in a patient with ankylosing spondylitis during therapy with adalimumab. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : e17-21.
- Tong D, Manolios N, Howe G, Spencer D. New onset sarcoid-like granulomatosis developing during anti-TNF therapy : an under-recognised complication. *Intern Med J* 2012 ; 42 : 89-94.
- Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, Henderson J, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2006 ; 100 : 2053-2059.
- Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, Albera C, Brutsche M, Davis G, Donohue JF, Müller-Quernheim J, Schlenker-Herzeg R, Flavin S, Lo KH, Oemar B, Barnathan ES. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 795-802.
- Maurice MM, van der Graaff WL, Leow A, Breedveld FC, van Lier RA, Verweij CL. Treatment with monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody results in an accumulation of Th1 CD4+ T cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 2166-2173.
- Kawashima M, Miossec P. Effect of treatment of rheumatoid arthritis with infliximab on IFN gamma, IL4, T-bet, and GATA-3 expression : link with improvement of systemic inflammation and disease activity. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 : 415-418.