

症例

成人スチル病に対してトシリズマブ使用中に 感染性心内膜炎により死亡した 1 剖検例

阿久津諒¹⁾、大槻俊文¹⁾、岡直美²⁾、中川孝¹⁾

1) 国立病院機構仙台医療センター 総合診療科

2) 国立病院機構仙台医療センター 病理診断科

抄録

症例は 86 歳女性。2 年前に成人スチル病と診断され、副腎皮質ステロイドとトシリズマブで病勢はコントロールされていた。1 カ月前より腰痛や食欲不振があり、体動困難のため救急搬送された。体温は 37.1℃、血液検査では CRP 上昇を認めなかったが、感染症のリスクが高いため各種検査を行い入院した。血液培養 2 セットから Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* が検出され、腰椎 MRI の所見と合わせ腰椎化膿性脊椎炎と診断した。さらに第 3 病日の体表面心臓超音波検査で大動脈弁に疣腫を認め、感染性心内膜炎と確定診断した。静注抗菌薬治療開始後も血液培養が陰性化せず、心不全が増悪したが、全身状態から心臓手術は困難と判断した。発熱と CRP 上昇は認めずに経過し、第 10 病日早朝に心停止し死亡した。病理解剖では大動脈弁に疣腫が付着し、周囲の膿瘍形成と弁破壊を認めた。大動脈弁閉鎖不全の急激な悪化による急性左心不全を直接死因と診断した。

IL-6 阻害薬であるトシリズマブによる免疫抑制療法中は重症感染症のリスクが高まるだけでなく、重症感染症であっても発熱や CRP 上昇を伴わない場合がある。トシリズマブ使用中の体調不良時は感染症を鑑別に挙げ、血液培養や画像診断などの積極的な感染症検索を行い早期診断に努めるべきである。

キーワード：成人スチル病、IL-6 阻害薬、トシリズマブ、ステロイド、感染性心内膜炎

(2024 年 3 月 25 日受稿、2024 年 4 月 29 日受理、連絡先：中川孝・仙台医療センター 総合診療科)

1. 緒言

成人スチル病 (Adult onset Still's disease: AOSD) は自己炎症性疾患のひとつであり、治療に副腎皮質ステロイドや IL-6 阻害薬であるトシリズマブ (Tocilizumab: TCZ) などの免疫抑制薬を使用する¹⁾。TCZ を含む免疫抑制療法下では重症感染症のリスクが高まり、さらに重症感染症を生じても発熱や CRP 上昇を伴わない場合がある^{2), 3)}。今回我々は、AOSD に対する TCZ の使用中に、発熱と CRP 上昇を伴わずに感染性心内膜炎により死亡した 1 例を経験したため、病理解剖結果を含めて

報告する。

2. 症例

【患者】86 歳女性

【主訴】腰痛、食欲不振、体動困難

【現病歴】

2 年前に当院総合診療科で AOSD と診断され、プレドニゾロン (PSL) 7.5 mg/day の内服と TCZ 8mg/kg の 3 週間毎の投与により治療されていた。発熱や関節症状はコントロールされていたが、尿路感染症や肺塞栓症などによる入院が複数回あった。

1カ月前から腰痛を自覚し、食欲不振が続き体動困難となり当院に救急搬送された。

【既往歴】 高血圧、脂質異常症、認知症、大動脈弁狭窄症・閉鎖不全症（中等度）、慢性心不全、尿路感染症、肺塞栓症。

【内服薬】 PSL 7.5 mg、ランソプラゾール 30 mg、アトバコン 1500 mg、アトルバスタチン 10 mg、フロセミド 20 mg、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 4 単位 4 錠、トラマドール塩酸塩 100 mg

【アレルギー】 バンコマイシン塩酸塩、セファクロル、ST 合剤

【入院時現症】 JCS I -2、体温 37.1℃、脈拍 86 回 / 分、血圧 128/54 mmHg、SpO2 93%（室内気）。眼瞼結膜貧血なし、口腔・咽頭異常所見なし、肺雑音なし、第 2 肋間胸骨右縁を最強点とする収縮期駆出性雑音あり、腹部は平坦・軟で圧痛なし、下腿浮腫なし、皮疹なし、体表リンパ節腫脹なし、肋骨脊椎角の叩打痛なし、腰痛を訴えるが脊椎叩打痛はない。

【入院時血液・尿検査所見】 WBC 10300 / μ l、Neu 88.2 % と好中球優位の白血球増加を認めたが、CRP は 0.1 mg/dl 未満であった。BUN 35 mg/dl、Cre 1.68 mg/dl と上昇しており脱水と腎前性腎不全が示唆されたが、NT-pro BNP は 9473 pg/ml と普段よりも高値であった（表 1）。COVID-19 とインフルエンザの PCR 検査は陰性であった。尿検査では膿尿や細菌尿を認めず、肺炎球菌とレジオネラの尿中抗原は陰性であった。

【入院時画像所見】 胸部レントゲンでは心胸郭比

血算			
WBC	10.3 10 ³ /μl	BUN	35 mg/dl
HGB	10.0 g/dl	Cre	1.68 mg/dl
PLT	14.8 10 ⁴ /μl	Na	140 mEq/l
		K	4.7 mEq/l
生化学		Cl	103 mEq/l
TP	6.4 g/dl	CRP	< 0.1 mg/dl
Alb	4.0 g/dl	NT-proBNP	9473 pg/ml
T-Bil	1.2 mg/dl	フェリチン	17.1 ng/ml
AST	14 U/l		
ALT	9 U/l		
LD	339 U/l		
ALP	204 U/l		
γ-GTP	36 U/l		
		感染症	
		β-D グルカン	< 5.0 pg/ml

表 1 入院時の主要な血液検査所見

64% と心拡大を認め、肺野全体に透過性低下を認めた。体幹部単純 CT では少量の両側胸水を認めた。両側下肺の浸潤影を認めたが、陳旧性の肺炎像と考えられた（図 1）。

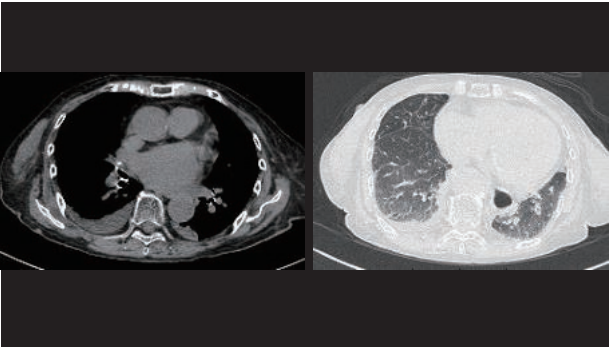


図 1 体幹部単純 CT：心拡大と少量の両側胸水を認める。左下肺に陳旧性の肺炎像を認める。

【入院後経過】

有意な発熱や CRP 上昇を認めなかったが、腰痛、食欲不振などの体調不良の原因として感染症の関与を疑い、尿培養と血液培養を採取し入院とした。腰痛の原因精査のため施行した腰椎 MRI では、脂肪抑制 T2 強調画像で L4/5 椎体の不均一な高信号と L4/5 椎間板隙の高信号を認めた（図 2）。第 2 病日に血液培養 2 セットから *Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis* (MRSE) が検出され、MRI 所見と合わせて腰椎化膿性脊椎炎と診断した。感受性検査の結果を表 2 に示す。バンコマイシンのアレルギーがある事、認知症のため長期の点滴管



図 2 腰椎 MRI（脂肪抑制 T2 強調画像・矢状断）：L4/5 椎体の不均一な高信号と L4/5 椎間板隙の高信号を認める。

理が困難な点から、経口薬への切り替えも可能なリネゾリドの静注で抗生剤治療を開始した。さらに、第3病日に施行した体表面心臓超音波検査では、大動脈弁に疣腫（12.3 × 10.5 mm）を認めた（図3）。修正 Duke 基準の大項目2つに該当し、感染性心内膜炎と確定診断した。

第4病日に再検した血液培養も2セット共に早期にMRSEが検出された。抗菌薬開始後の血液培養が陰転化しないため大動脈弁の手術適応と考えられたが、年齢・認知症・ADLから困難と判断した。第6病日にリネゾリドからダブトマイシンに変更し、抗菌薬治療を継続した。

第8病日に腎機能と肝機能が悪化し、胸部レントゲンでは心拡大が増悪した。心不全の増悪と考えたが追加治療は困難であった。第8病日の時点でも発熱はなく、CRPは0.1 mg/dl未満であった。第

薬剤名	感受性・最小発育阻止濃度 (μg/ml)
ベンジルペニシリン	R >1
アンピシリン/スルバクタム	R ≤4
セファゾリン	R >16
イミペネム/シラスタチン	R ≤2
ゲンタマイシン	R >8
クリンダマイシン	S ≤0.5
ミノサイクリン	S ≤1
バンコマイシン	S 1
テイコブラニン	S 4
ダブトマイシン	S ≤0.5
スルファメトキサゾール/トリメトプリム	R >76
リネゾリド	S 1

表2 Staphylococcus epidermidis の感受性検査結果 (S: susceptible, R: resistant)

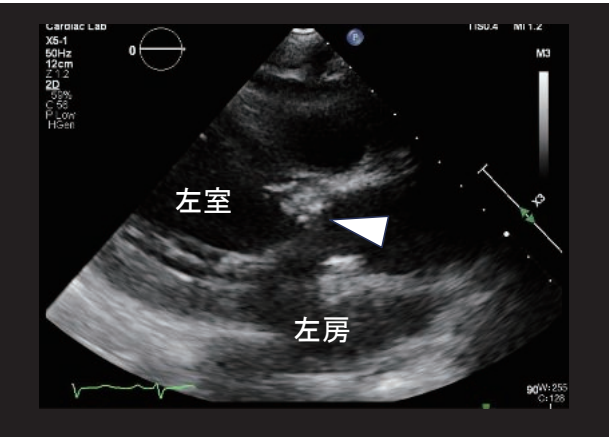


図3 体表面心臓超音波検査（第3病日・左室長軸像）：大動脈弁に疣腫を認める（矢頭）。

10病日の早朝に便失禁と嘔吐があり意識レベルが低下し、約10分後に心停止した。事前に行ったアドバンス・ケア・プランニング通り、蘇生は行わずに死亡確認した。家族の同意を得て病理解剖を実施した。

【病理解剖：主要所見】

- ・大動脈弁に疣腫付着・膿瘍形成・硬化を伴い、弁構造が破壊されている（図4）。弁輪直下にも膿瘍形成を認め、周囲心筋まで炎症が波及している。感染性心内膜炎による大動脈弁の弁破壊と考えられる。
- ・腰椎L4/5領域の椎体部骨梁間領域に好中球・リンパ球浸潤、線維化、毛細血管増殖を認め、腰椎脊椎炎として矛盾しない。
- ・うっ血肝、上大静脈の拡大、静脈系の著明な血液鬱滞、両側胸水貯留（左100ml、右300ml）を認める。心不全による所見に矛盾しない。
- ・AOSDに関連した臓器の炎症所見は判然としない。

病理所見から感染性心内膜炎により大動脈弁が破壊され、大動脈弁閉鎖不全症の急性増悪が生じたと考えられた。臨床的には第8病日の心不全増悪や、第10病日の急性循環不全によると考えられる死亡の経過に合致し、基礎死因は感染性心内膜炎、直接死因は大動脈閉鎖不全による急性左心不全と最終診断した。

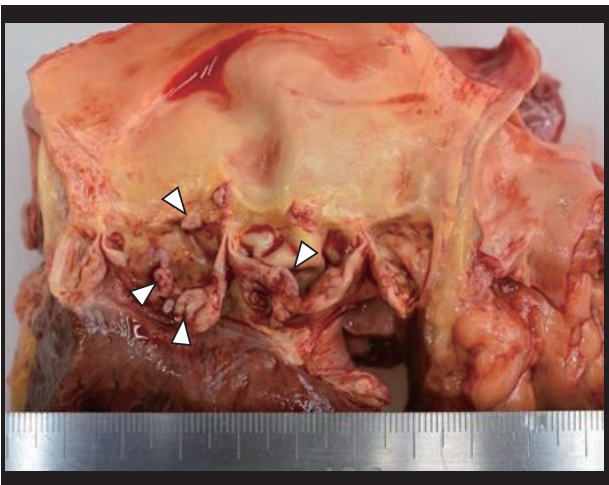


図4 病理解剖所見：大動脈弁に疣腫付着（矢頭）・膿瘍形成・硬化を伴い、弁構造が破壊されている。

3. 考察

本症例は AOSD に対して PSL と TCZ を使用中に、MRSE による感染性心内膜炎を発症し化膿性脊椎炎を合併した。早期診断し適切な抗菌薬治療を行ったが、発熱や CRP 上昇を認めないまま感染性心内膜炎による大動脈弁の破壊が進行し死亡した。

AOSD は関節炎、皮疹、弛張熱を 3 徴とする自己炎症性疾患である。炎症性サイトカインの過剰発現が一因と考えられており、治療には副腎皮質ステロイドや IL-6 阻害薬などの免疫抑制薬を使用する^{1), 4)}。本症例は高齢発症したステロイド抵抗性の重症 AOSD であり、IL-6 阻害薬である TCZ を使用した治療経過を以前本誌に報告した⁵⁾。その後も少量の PSL と TCZ により AOSD としての病勢はコントロールされ、発熱や関節炎などの臨床症状を認めず、活動性の指標となるフェリチンの上昇もなく、病理解剖でも全身の臓器に炎症所見を認めなかった。

IL-6 は樹状細胞やマクロファージが産生するサイトカインの一種で、リンパ球活性化・抗体産生・発熱・急性炎症タンパク産生などを惹起する⁶⁾。TCZ などの IL-6 阻害薬は、IL-6 が惹起する炎症のカスケードを阻害する事で強力な抗炎症作用をもたらし⁷⁾、関節リウマチ、AOSD、重症の COVID-19 感染症などの治療に用いられる。その一方で TCZ による免疫抑制は感染症のリスク高め、長期の TCS 使用中に重症感染症を生じた報告が散見される^{8), 9)}。さらに TCZ は感染症による発熱や CRP 上昇も抑制するため、感染症の診断が遅れる可能性が指摘されている^{2), 3), 10)}。

感染性心内膜炎も TCZ 使用中に合併例の報告がある³⁾。一般に感染性心内膜炎の院内死亡率は 15-30%とされるが、本症例は高齢・心不全・免疫抑制薬使用といった予後不良因子が重なった状態であった¹¹⁾。強い免疫抑制状態では、抗菌薬単独での感染コントロールが難しくなる。本症例のように抗菌薬治療開始 48-72 時間後の血液培養が陽性の場合は感染性心内膜炎による死亡のリスクが高いため、早期の心臓手術を検討すべきとされている^{11), 12)}。

本症例は AOSD の治療として PSL と TCZ が約

2 年間投与され、炎症が抑えられる一方で高度な免疫抑制状態にあった。MRSE 菌血症により感染性心内膜炎を発症したが、発熱や CRP 上昇が起これず、化膿性脊椎炎の合併による腰痛や食欲不振といった非特異的な症状で受診した。静注抗菌薬開始後も菌血症が持続し感染がコントロールできない一方で、炎症性サイトカインは強力に抑制されており、死亡直前まで発熱も CRP 上昇もなく、病理解剖でも敗血症としての臓器障害は認めなかった。最終的には感染性心内膜炎による大動脈弁破壊が進行し死亡したが、耐術能のある年齢や全身状態であれば救命できた可能性があり、血液培養等の積極的な感染症検索による早期診断の重要性が示唆された。

4. 結語

IL-6 阻害薬である TCZ による免疫抑制療法中は、重症感染症のリスクが高まるだけでなく、重症感染症であっても発熱や CRP 上昇を伴わない場合がある。TCZ 使用中の体調不良時は感染症を鑑別に挙げ、血液培養や画像診断などの積極的な感染症検索を行い早期診断に努めるべきである。

利益相反なし。

5. 参考文献

- 1) 三村俊英．成人 Still 病の診断と治療．日本内科学会雑誌 2018; 107:1892-8
- 2) Bari S F, Khan A, Lawson T. C reactive protein may not be reliable as a marker of severe bacterial infection in patients receiving tocilizumab. BMJ Case Rep 2013; 2013
- 3) Shirai T, Sato H, Ishii T, et al. Dysbiosis in Takayasu arteritis complicated with infectious endocarditis following tocilizumab administration. Scand J Rheumatol 2023; 52:224-6
- 4) Mimura T, Kondo Y, Ohta A, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. Mod Rheumatol 2018; 28:736-57
- 5) 宗像沙耶, 高橋広喜, 高橋裕一, 他．トシリズ

- マブが奏功したステロイド治療抵抗性成人発症
スティル病の1例．仙台医療センター医学雑誌
2021; 11:46-9
- 6) Kishimoto T. The biology of interleukin-6.
Blood 1989; 74:1-10
 - 7) Aliyu M, Zohora F T, Anka A U, et al.
Interleukin-6 cytokine: An overview of the
immune regulation, immune dysregulation,
and therapeutic approach. Int
Immunopharmacol 2022; 111:109130
 - 8) 松尾裕央, 小坂恭子, 岩田健太郎, 他. トシリ
ズマブ使用患者における *Serratia marcescens*
による壊死性軟部組織感染症の1例. 感染症学
雑誌 2015; 89:53-5
 - 9) 小川法良, 米澤春花, 畠山真和, 他. トシリズ
マブ投与中に致死的壊死性筋膜炎を合併した関
節リウマチの一例. 臨床リウマチ 2020;
32:275-81
 - 10) Berman M, Ben-Ami R, Berliner S, et al. The
Effect of Tocilizumab on Inflammatory
Markers in Patients Hospitalized with
Serious Infections. Case Series and Review of
Literature. Life (Basel) 2021; 11
 - 11) 日本循環器学会. 感染性心内膜炎の予防と治療
に関するガイドライン (2017 年改訂版).
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/
uploads/2020/02/JCS2017_nakatani_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_nakatani_h.pdf):
10 Mar 2024
 - 12) Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, et al.
Prognostic role of persistent positive blood
cultures after initiation of antibiotic therapy
in left-sided infective endocarditis. Eur Heart
J 2013; 34:1749-54