

第93回総会教育講演

関節リウマチと抗酸菌感染症

徳田 均

要旨：関節リウマチ（RA）患者の肺合併症の中で抗酸菌感染症，すなわち結核症および非結核性抗酸菌症（NTM症）は重要な地位を占めている。結核症は，生物学的製剤導入に伴い一般人口の数倍の高い発症率が世界中で確認された。その機序として内因性再燃が重視され，対策として治療開始前に結核感染のスクリーニングを行うことで，この問題は順調に制御されつつある。またわが国では対象年齢層中の結核既感染率が低下を続けており，結核症は近い将来合併症として主要な問題ではなくなるが予想される。ただ一部で適切な抗菌療法にもかかわらず病状が悪化し不良な転帰をとる例が報告されており，その機序として免疫再構築症候群が想定され対応が議論されている。NTM症は一般人口の10倍以上の高い罹患率，有病率が報告されておりRA臨床の場における大きな問題となっている。当初本症を合併したRA患者への生物学的製剤投与は禁忌とされた。しかし本症は，進行しかつ疾患活動性の高いRA患者に好発することから2014年以降一部制限が緩められ，それを踏まえた多くの施設での試行から，軽症MAC症の制御は決して困難ではないとの認識が広がりつつある。

キーワード：関節リウマチ，結核症，非結核性抗酸菌症

はじめに

関節リウマチ（RA）は全身性の免疫性炎症性疾患であり，関節以外の多くの臓器に合併症を引き起こす。その対応はそれらの合併症も含め，久しくリウマチ専門医の手に委ねられてきた。全国でその数70万人といわれるこの巨大な患者集団の合併症，特に呼吸器合併症が呼吸器科医の眼にも触れるようになったのは比較的近年のことに属する。2003年よりRA治療に生物学的製剤が次々と導入されるに際し，有害事象の発生が懸念され，全ての薬剤について市販後全例調査（PMS）が行われた。その結果，感染症を筆頭に様々な合併症が起こることが判り，特に呼吸器領域では，結核症，細菌感染症などの呼吸器感染症の多発が明らかとなり，その対策が求められるところとなった。リウマチ専門医たちの努力に加えて，関連分野の専門学会の協力体制も徐々に整備され，2014年には日本呼吸器学会が中心となり日本リウマチ学会，日本結核病学会，日本感染症学会との共同作業として，「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き」が

作成され，国内の専門家が合意した指針が作られ今日に至っている。その中で，抗酸菌感染症，すなわち結核症および非結核性抗酸菌症（NTM症）は，当初より多発が伝えられ問題となってきた。結核症に対しては，関係者の努力によって予防策が確立され，それが実行された結果，発症は着実に減少しつつあり，近い将来合併症としての重要度は低下すると予想される。一方，NTM症については未解決の問題が多い。本症は特に生物学的製剤使用下で多発が見られ，決定的な治療薬剤がないことから，一時は本疾患を合併した場合生物学的製剤は禁忌であるとされたが，上記4学会の「手引き」を機に一定の条件を充たした場合投与が可能となり，その線に沿って知見が集積しつつあるが，未だ問題としては混沌とした状況にある。本稿ではこれらの諸問題を概観し展望を述べる。

RA患者の結核症の発症は着実に減少しつつある

そもそも生物学的製剤導入以前から，RA患者は結核症を発症しやすいと報告されていた。Yamadaらは単一施

設の大規模コホート研究IORRAのデータを用いてRA患者の結核発症率を調査し、一般人口に対するRelative Riskは3.21であるとの数字を提示した¹⁾。また、国立病院機構免疫異常ネットワークを土台とした全国規模リウマチ性疾患データベース(National Database of Rheumatic Diseases in Japan: NinJa)の研究で、2003~04年度の生物学的製剤非投与RA患者の結核の標準化罹患率(standardized incidence ratio: SIR)は3.98であると報告されている²⁾。

これらの調査が示すRA患者の結核発症率の高さが何に由来するものか、RAという疾患それ自体の免疫異常に由来するのか、あるいはRA治療に用いられるステロイド等の免疫抑制剤の影響などが考えられるが、明らかではない。

生物学的製剤、特にその中核をなすTNF阻害薬については、TNFが抗酸菌防御免疫の中核をなすことから、その投与に伴う結核症の多発はある程度予測されていたが、そのとおりの展開となった。導入後、まず欧米で一般人口の数倍という頻度で多発が報じられた。わが国でも同

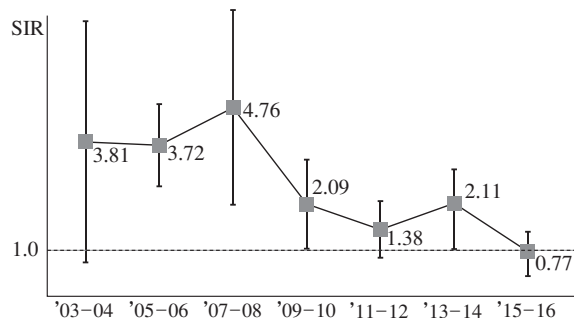


Fig. 1 Declining trend of standardized incidence ratio (SIR) of TB in RA patients in Japan
NinJa (National Database of Rheumatic Diseases in Japan) 2003-2016, courtesy of Dr. Shigeto Touma

様の事態が見られ、生物学的製剤5薬剤についてのPMSで、投与患者44,278人中51人に結核症が見られ、発症率0.1%と高率であった。対策として、これらの発症の多くは潜在性結核感染(latent tuberculosis infection: LTBI)の内因性再燃であるとの認識に基づき、個々の患者について生物学的製剤開始前に結核感染のスクリーニングを行い、見出されたLTBI患者について化学予防を施すという方策がとられ、欧米諸国、そしてわが国でもその後結核症発症は着実に減少しつつある³⁾。

最近のNinJa研究からの報告によれば、わが国のRA患者の結核症SIRは順調に低下を続け、2015~2016年のSIRは0.77と一般人と変わらぬ、むしろ低めの数値となっている²⁾。この研究の対象RA患者中の生物学的製剤使用率は20%であり、この数字は、生物学的製剤投与と否とを問わず、RA患者全体での結核症発症の減少を示している(Fig. 1)。これには2通りの要因が考えられる。一つは投与開始前スクリーニングの普及・徹底、今一つは、対象集団の結核既感染率の低減である。Fig. 2は結核予防会結核研究所疫学情報センターの作成した年齢階級別の結核既感染率の推移(推計値)にRAの好発年齢(45歳~75歳)を重ねて示したものであるが、生物学的製剤が導入された2000年頃の当該年齢層の結核既感染率(LTBIの率)はかなり高かったが、近未来の2020年には著しく低下しているであろうことが読み取れる。まだ警戒を解くには早い、問題の規模は着実に縮小しつつあると考えて良さそうである。

TNF阻害薬投与下の再燃機序

TNF阻害薬投与下に内因性再燃が起こる機序については早くから検討されていた。TNF α は抗酸菌などを封じ込めるための免疫機序、すなわち肉芽腫形成およびその

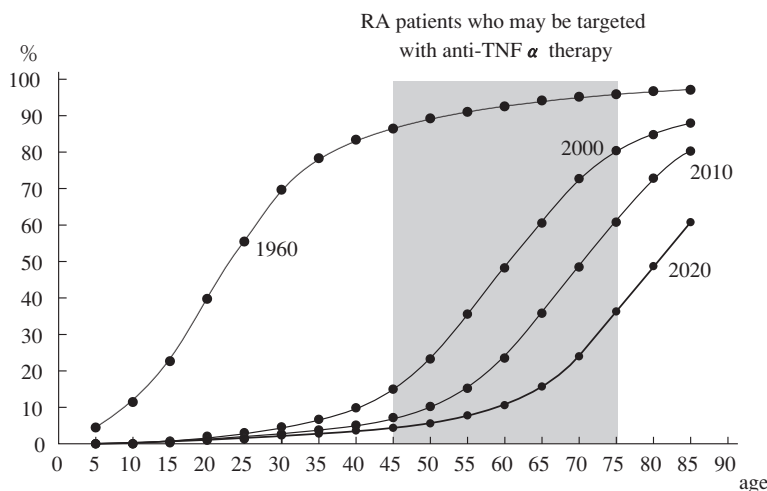


Fig. 2 Prevalence of TB latent infection in RA patients are estimated to be decreasing steadily.
(Drawn by the author on the graph presented by the Tuberculosis Surveillance Center, the Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)

維持に必須であり、この作用が阻害されると肉芽腫が崩壊し、内部に封じ込められていた菌が散布されるというものである⁴⁾。この理論は当初マウスモデルで確立されたが、ヒトにおいても同様のことが起こるとの報告もあり⁵⁾、支配的な見解であった。しかしこれを疑う議論もまた早くからあり、臨床例の生検の病理所見で崩壊が見られないとの報告⁶⁾、あるいは実験動物で唯一LTBIを作製できるカニクイザルを用いた検討で、やはり再燃に際して肉芽腫の崩壊は見られなかったとの報告等がある⁷⁾。近年では肉芽腫崩壊以外に、抗酸菌の殺菌に重要な役割を果たすCD8Tリンパ球に着目、これがインフリキシマブにより不活化されることから、結核菌の増殖を許してしまうのではないかとの説も行われている⁸⁾。

治療にあたって考慮すべき問題、免疫再構築症候群

生物学的製剤治療中に結核を発症した場合、通常生物学的製剤は中止されるが、その後炎症の激化が起こり、十分な抗菌治療にもかかわらず病態が悪化、最悪の場合死に至る例が少数ながら報告されている。この現象は病型が粟粒結核の場合に見られ、その機序に関心がもたれてきた。渡辺は第91回結核病学会総会の教育講演でこの問題を取り上げ、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) として捉えられるべきであること、治療には強力なステロイド治療あるいは生物学的製剤の継続投与が必要であることを述べている⁹⁾¹⁰⁾。実際TNF阻害薬の突然の中止によるIRISについては国内外から多くの報告があり¹¹⁾¹²⁾、抗酸菌感染の治療中に宿主免疫が人為的操作により変動すると思もかけない事態が起こりうることの一つとして警鐘が鳴らされている。

RAにおけるNTM症は増加している

生物学的製剤のPMSでNTM症の多発が報告され、現在までのところそれ自体による死亡はほとんど確認されていないものの、治療困難な疾患であることから、生物学的製剤の以後の使用が制限されるなど、問題が広がっている。

米国での疫学研究は、RA患者は一般人口の2倍NTM症を発症しやすく、そこに生物学的製剤が加わるとさらに5倍となり、結局生物学的製剤投与中のRA患者のNTM症発症率は一般人口の10倍となると報告している³⁾。

わが国の最近の動向については、NinJa研究をもとにした報告がある。それによれば、RA患者のNTM症罹患率は、2013年度139.9、2014年度173.2/10万人年と推計された。2014年におけるわが国の一般人口中のNTM症罹患率は14.7/10万人と報告されており、その10倍以上という高い罹患率である。またNTM症は一度発症すると長期罹患状態が続くので患者が蓄積されてゆく。同研

究が示したわが国の有病率は、2013年度987.6、2014年度996.9であり、驚くべき高さである¹³⁾。わが国のRA患者数は約70万人と推定されており、単純に計算すると直近の時点でのNTM症有病者の数は7000人、あるいはそれ以上となる。非常に深刻な事態である。

そのリスク因子として高齢、疾患活動性が高い、身体機能障害が進行している、などが抽出されている¹³⁾。

言うまでもなくNTMは環境中の常在菌であり、肺の構造改変部に定着しやすく、そこからの発症が多い。RA患者においては気道病変、慢性間質性肺炎の合併率が非常に高いことはよく知られており、NTMの定着、発症の恰好の母地となりうる。それらの既存肺病変は、RAの活動性が高い、あるいはRAの病期が進行している患者に多いことも明らかにされている。これを踏まえれば、進行した病期のRA患者においてNTM症患者が多いことは理解しやすい。

その臨床像については、菌種はMACが80%を占め、X線病型では結節気管支拡張型 (NB型) が多く、線維空洞型 (FC型) がこれに次ぐことが報告されている¹³⁾ (Fig. 3)。

RA合併のNTM症の治療成績についてはYamakawaらの報告があり、その5年死亡率は33.9%であるが、死因はNTM症以外の原因、肺炎、間質性肺炎、その他の疾患によるものが大部分であったとしている。予後不良因子は、X線病型がNB型以外、間質性肺炎など他の肺疾患の合併、持続する炎症値高値などが抽出されている¹⁴⁾。ただしこの研究の対象患者には間質性肺炎などの既存肺疾患、その他の様々な慢性疾患の合併率が非常に高いことに留意する必要がある。生物学的製剤が投与されたRA患者についての治療成績は未だ明らかではないが、少なくとも直接肺NTM症に由来する死亡は今のところ確認されていない。2014年の「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き」では、全身状態の良いNB型のMAC症については制限を緩めたが¹⁵⁾、その後治療成功例の報告が相次いでおり、治療反応性および予後について悲観的

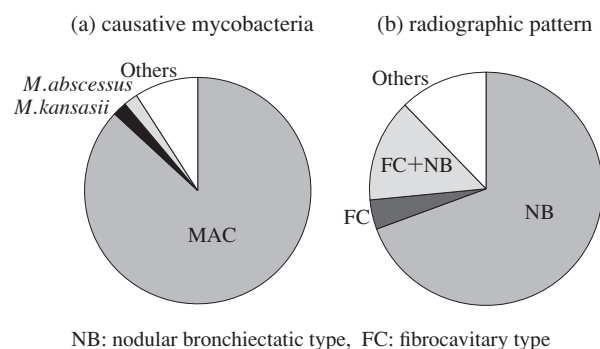


Fig. 3 Characteristics of NTM diseases in RA patients (n=93) (NinJa study 2012–2014, courtesy of Dr. Shigeto Touma)

だったこれまでの考え方は修正される必要がある。

RAにおけるNTM症、特にMAC症治療の問題

MAC症の治療には標準治療レジメンが推奨されている。すなわち、クラリスロマイシン (CAM), リファンピシン (RFP), エタンプトール (EB) の3剤を菌陰性化後1年をめどに投与するというものである。しかしRA患者においてはRFPの使用には慎重であらねばならない。RFPは薬物相互作用が多く、RAの治療に頻用されるステロイド、タクロリムスの肝代謝を促進することが知られている。従ってRFP開始後にはステロイドは2倍に、タクロリムスについては直接のデータは無いが同じカルシニューリン阻害薬シクロスポリンについては3倍に増やさねばならないことが報告されている¹⁶⁾。このことは必ずしも現場に周知されておらず、MAC症の治療としてRFPを含むレジメンが開始され、その一方でRA治療は同量で継続された結果、RAのコントロールが不良となり、患者の苦しみを招いているとの現場の声がある。

ではRFPはMAC症の治療に必須なのであろうか？ MAC症治療のキードラッグはCAMであるが、RFPはこのCAMの血中濃度を1/6~1/10に下げることが多くの研究から確認されている。それでもなおRFPを使い続けるべきであろうか？ 現行標準レジメンの根拠となっているのは、HIV感染者の播種性MAC症を対象としたRCTであり、免疫の保たれている一般人についてのエビデンスは無い。これまで一般人を対象としたMAC症治療レジメンのRCTは世界で5つ行われているが¹⁷⁾、RFPの使用と不使用とを比較したものとしては唯一わが国のMiwa

らの研究があるのみである¹⁸⁾。119例のMAC症患者をRFPを含む3剤治療とCAM, EBの2剤治療に無作為に割り付け検討したところ、治療成績に差はなく、CAM耐性菌の発現率も2剤治療でむしろ低率だったとしている。今後RFPの使用の可否はきちんと検証されるべきであるし、RA患者においては上記のような問題の多いRFPを使う必要性はさらに疑問のあるところである。

MAC症の激症型にどう取り組むか

結核症と異なり、MAC症の病変は病理学的には肉芽腫形成が主体であり、滲出性病変、乾酪性病変は少ない¹⁹⁾。その臨床経過も発熱、咳などを伴うことは稀で、画像上、ゆっくりと粒状影、結節影が増加してゆくという進展様式をとる (Fig. 4)。しかし急速進行例も稀ならず経験され、そのような経過をとり死亡した32例についての臨床病理学的研究によると、発熱と共に滲出性病変から空洞形成を起こしそれがさらに次の滲出性病変形成につながる、といった進展形式が報告されている²⁰⁾。これはあたかも治療法のなかった時代における肺結核症の進展様式、すなわち広範な滲出性病変、乾酪壊死、空洞化のプロセスに類似している。結核症についての研究では、これらの病変形成には、菌に対する宿主の強い免疫応答が関与していることが知られている。RA患者は様々な外的刺激に対して過剰な免疫応答を起こすことが多いので、RA-MAC症においても同様の経過が発現することは十分に予想される。実際われわれも、そのような経過をとり肺が破壊され尽くして全経過6年で不幸な転帰に至ったRA-MAC症の1例を経験しているが、全期間を通じて抗菌療法は適切に行われており、不良な経過は過

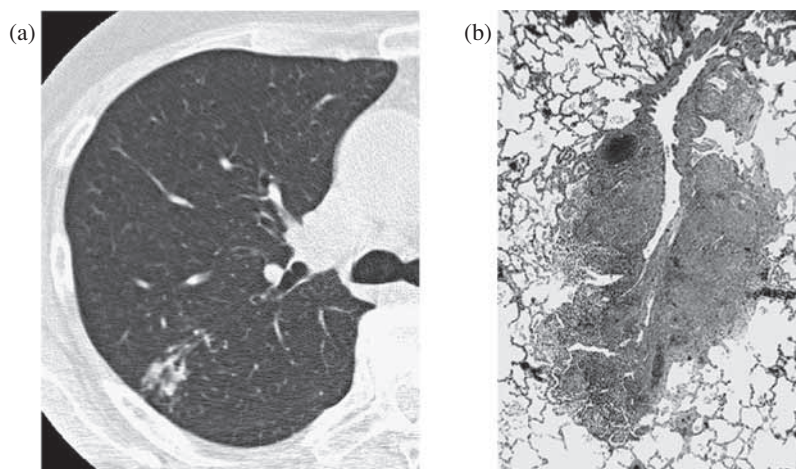


Fig. 4 Nodular opacity is the most common radiologic pattern of NTM disease in CT imaging, corresponding to the granuloma formation in pathology.

(a) HRCT shows nodular opacities in right upper lung.

(b) Photomicrograph shows granuloma formation around a terminal bronchiole (another case).

These findings are the most prevailing pattern seen in NTM disease.

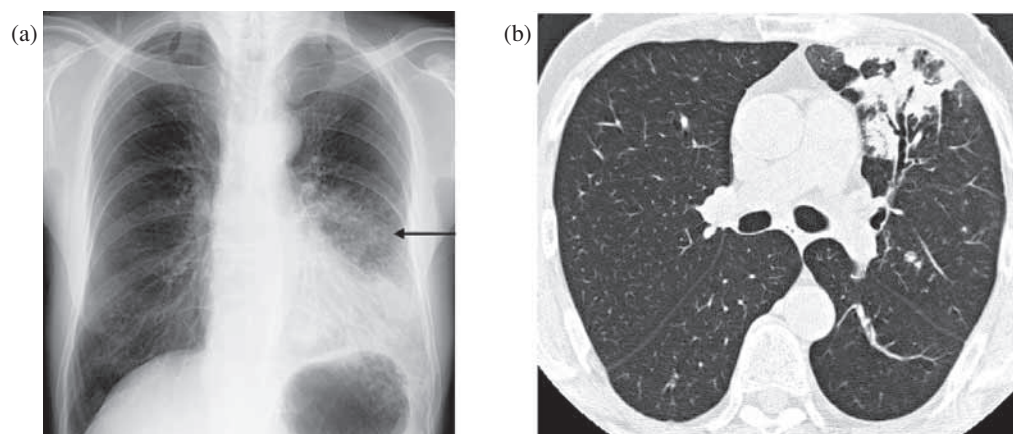


Fig. 5 Infiltrating opacity is a rare but important finding in MAC disease, indicating excessive immunological response and possible deterioration.

(a) Chest radiograph and (b) HRCT. Infiltrating opacity appeared suddenly in the left side lung during the course of MAC disease, accompanied by high fever and elevated CRP, just mimicking bacterial pneumonia.

剰な免疫応答が関与している可能性は高いと考えた²¹⁾。またRA-MAC症の経過中発熱と共に浸潤影が出現、抗菌薬では制御できず、ステロイドを併用したところ速やかな軽快が得られた複数例が報告されている²²⁾。

結核症の治療において、抗菌療法にステロイドを付加することで死亡率を低下させることができ、重症例へのステロイドの使用は正当と評価されている²³⁾。NTM症においてそのような検討は行われていないが、過剰な免疫応答をステロイドを用いて制御するという方法は、空洞化など深刻な状態への進展を阻止するために検討されるべきと考えられる。Fig. 5に示す1例においては、発熱と共に浸潤影が出現、そのまま放置すれば乾酪壊死、空洞形成に至る可能性が高いと考え、ステロイドを併用、その結果病変の良好な制御を得た。今後RA-NTM症の経過において細菌性肺炎に類似した発熱、浸潤影の出現を見た場合、適切な手段を用いての宿主の過剰な免疫応答の制御は検討課題である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) Yamada T, Nakajima A, Inoue E, et al.: Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2006 ; 65 : 1661-1663.
- 2) 吉永泰彦, 相田哲史, 當間重人, 他：関節リウマチの治療 NinJaデータからみた関節リウマチ患者の結核発症. 14年間の推移と治療薬剤の影響に関する検討. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集. 2018, 509.
- 3) Winthrop KL: Bedfellows: mycobacteria and rheumatoid arthritis in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2013 ; 9 : 524-531.
- 4) Ehlers S: Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections. *Clin Infect Dis.* 2005 ; 41 : 199-203.
- 5) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.: Tuberculosis associated with Infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001 ; 345 : 1098-1104.
- 6) Iliopoulos A, Psathakis K, Aslanidis S, et al.: Tuberculosis and granuloma formation in patients receiving anti-TNF therapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 ; 10 : 588-590.
- 7) Lin PL, Myers A, Smith LK, et al.: Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent *Mycobacterium tuberculosis* infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model. *Arthritis Rheum.* 2010 ; 62 : 340-350.
- 8) Miller EA, Ernst JD: Anti-TNF immunotherapy and tuberculosis reactivation: another mechanism revealed. *J Clin Invest.* 2009 ; 119 : 1079-1082.
- 9) Watanabe A, Matsumoto T, Igari H, et al.: Risk of developing active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on adalimumab in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016 ; 20 : 101-108.
- 10) 渡辺 彰：生物学的製剤と抗酸菌症. *結核.* 2016 ; 91 : 677-684.
- 11) Gupta M, Jafri K, Sharim R, et al.: Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with biologic therapy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015 ; 15 : 499.
- 12) Tanaka T, Sekine A, Tsunoda Y, et al.: Central nervous system manifestations of tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome during adalimumab therapy. *Intern Med.* 2015 ; 54 : 847-851.
- 13) 片山雅夫, 平野史倫, 當間重人, 他：NinJaを利用したRA患者における非結核性抗酸菌症の有病率, 臨床像, 危険因子の検討 NinJa 2012から2014までの解析. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集. 2016, 552.
- 14) Yamakawa H, Takayanagi N, Miyahara Y, et al.: Prognostic

- factors and radiographic outcomes of nontuberculous mycobacterial lung disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013 ; 40 : 1307-15.
- 15) 徳田 均：各論2, 抗酸菌感染症, b. 非結核性抗酸菌症. 「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き」, 日本呼吸器学会生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会編, 克誠堂, 東京, 2014, 59-70.
 - 16) 松井芳憲, 赤川志のぶ, 川島正裕, 他：リファンピシンを含む結核治療におけるシクロスポリン投与量の検討. *結核*. 2007 ; 82 : 563-567.
 - 17) Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al.: British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Thorax*. 2017 ; 72 : ii1-ii64.
 - 18) Miwa S, Shirai M, Toyoshima M, et al.: Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 ; 11 : 23-29.
 - 19) 岩井和郎, 蛇澤 晶, 奥村昌夫：非結核性抗酸菌症の病理学. 「非結核性抗酸菌症の基礎と臨床」. 藤田次郎, 阿部千代治, 他編, 医薬ジャーナル社, 東京, 2015, 578-599.
 - 20) 田島 洋, 井植六郎, 手塚 毅, 他：肺非定型抗酸菌症32剖検例についての臨床病理学的検討. *結核*. 1987 ; 62 : 395-401.
 - 21) 杉谷直大, 江本範子, 徳田 均, 他：当科における関節リウマチに合併した肺非結核性抗酸菌症の検討. *日本呼吸器学会誌*. 2016 : 5 (supp) : 193.
 - 22) Nakahara Y, Oonishi Y, Takiguchi J, et al.: Nontuberculous mycobacterial lung disease accompanied by organizing pneumonia. *Intern Med*. 2015 ; 54 : 945-951.
 - 23) Critchley JA, Young F, Orton L, et al.: Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 ; 13 : 223-237.