

## 第84回総会ミニシンポジウム

## I. 免疫抑制療法と結核

座長<sup>1</sup>吉川 公章<sup>2</sup>矢野 修一キーワード：TNF $\alpha$ 阻害薬，関節リウマチ，クオンティフェロン TB-2G，潜在性結核感染症，INH

シンポジスト：

1. 関節リウマチにおける生物学的製剤による治療の新展開と結核の発症  
田中良哉，鈴木克典，齋藤和義（産業医科大学医学部第1内科学）
2. 関節リウマチにおける結核とTNF阻害療法の影響  
吉永泰彦（倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター）
3. クオンティフェロン TB-2Gの関節リウマチにおける潜在性結核診断の有効性と限界  
坂野章吾（名古屋市立大学病院膠原病内科）
4. 潜在性結核感染症の治療  
山岸文雄（国立病院機構千葉東病院呼吸器科）

結核の感染，発病，進展には宿主の免疫能が大きく関与しており，糖尿病，担瘤患者，AIDS患者などに結核発病のリスクが高く，免疫抑制療法を受けている宿主に発病リスクが高い。わが国は結核中蔓延国の状態であり，中高齢者を中心に結核既感染率が高い。現在一般臨床の場で様々な疾患に対して，免疫抑制療法が行われており，わが国の結核既感染状況などから，結核発症のリスクが欧米と比較して高いと推定される。一般的に免疫抑制状態で発症する結核は，典型的な肺結核で発症する場合以外に，播種性結核，肺外結核などが多いといわれており，肺結核でも典型的な結核の画像と異なることがあることが指摘されている。診断の遅れなど治療開始が遅れる可能性が示唆される。免疫抑制療法中の患者に結核が発病すると，結核治療のために原疾患の治療が一時的に中断，変更が余儀なくされるなど，元々重篤な原疾患の経過が不安定となることが危惧される。結核の早期診

断，早期治療開始が重要であるが，結核発病リスクが高い場合，患者に対する潜在性結核の治療の発病予防の有効性はすでに確認されており，結核治療の側からは，発症リスクが高い状況を認識し，早期に潜在性結核治療を行うことの有効性は高い。本ミニシンポジウムでは免疫抑制療法と結核に関して多くの知見が得られている，間接リウマチのTNF $\alpha$ 阻害薬療法と結核に焦点を絞り，関節リウマチ，膠原病の専門医と結核の専門家から報告していただいた。産業医科大学第1内科学の田中良哉先生，鈴木克典先生には，関節リウマチの治療におけるTNF $\alpha$ 阻害薬の有用性と，市販後調査から結核発症の現状と対策について報告いただいた。倉敷成人病センターの吉永泰彦先生からは全国規模リウマチ性疾患データベース（*NinJa*）を利用して，間接リウマチ患者の結核の発生状況を前向きに調査した結果をご報告いただき，同時にTNF $\alpha$ 阻害薬による結核発症の増加も報告していただいた。関節リウマチ患者の胸部X線では多彩な陰影が認められ，結核との鑑別が困難であることを併せてご報告いただいた。名古屋市立大学病院膠原病内科の坂野章吾先生には，結核既感染である関節リウマチ患者のクオンティフェロンTB-2Gの感度，特異度を検討し，その有用性，臨床上の注意点などを報告していただいた。国立病院機構千葉東病院の山岸文雄先生にはTNF $\alpha$ 阻害薬の治療時における結核発症の検討から，潜在性結核治療の有用性，イソニアジド（INH）による潜在性結核治療の問題点を示していただいた。また2004年の日本結核病学会と日本リウマチ学会の共同声明の際の，結核病学会予防委員会の方針を解説いただいた。

わが国の結核罹患率の状況からは，様々な病態での結核発症のリスクがある。本ミニシンポジウムを通して，

<sup>1</sup>大同病院，<sup>2</sup>国立病院機構松江病院

連絡先：吉川公章，大同病院，〒457-8511 愛知県名古屋市南区白水町9（E-mail: yoshi@daidohp.or.jp）

（Received 2 Oct. 2009）

関連する学会の専門医とともに、結核発症予防、早期診断、早期治療の協力体制を確立していく重要性が強く認

識された。

## 1. 関節リウマチにおける生物学的製剤による治療の新展開と結核の発症

産業医科大学医学部第1内科学 田中 良哉, 鈴木 克典, 齋藤 和義

### はじめに

関節リウマチ (RA) は、日本では約70万人の患者数を数え、30~50歳代の女性に好発し、全身の関節滑膜炎を主病変とする自己免疫疾患である。RAの従前の治療は抗炎症薬やステロイド薬による対症療法 (補助療法) が中心であったが、現在、免疫異常を是正して疾患活動性や関節破壊進展の抑制を目標として、早期からのメトトレキサート (MTX) を中心とした抗リウマチ薬による治療開始が推奨される<sup>1)~3)</sup>。しかし、抗リウマチ薬では十分な治療効果が得られず、病態形成に関与するサイトカインを標的とした生物学的製剤が導入された。日本でも、TNF $\alpha$ を標的とした生物学的製剤 (インフリキシマブ, エタネルセプト, アダリムマブ) が導入され、MTXとの併用により3~5割の症例で寛解導入を可能とし、関節破壊の進行を制御しえた (表1)。また、抗IL-6受容体ヒト化抗体トシリズマブも高い臨床効果が評価され、治療目標は単なる「寛解」ではなく、臨床的寛解、構造的寛解、機能的寛解へと進化してきた。一方、特定分子の制御に伴う有害事象、特に、結核等の日和見感染症に対する管理が重要視されている。本稿では、RAに対する新規治療に伴う結核の管理について概説する。

### 関節リウマチと結核

RAの発症背景には自己免疫異常が存在するが、同時

に病原微生物に対する免疫異常を伴うとされ、無治療のRA患者でも健常人に比して感染症の発症率が高く、RA罹患による感染症死亡危険率は約7倍である。また、治療に使用するステロイド薬、抗リウマチ薬、生物学的製剤の多くは、正常免疫も抑制し、殊に、ステロイド薬はTh1もTh2も抑制し、免疫抑制薬との併用で強い免疫抑制をもたらす。実際、ステロイド薬の長期使用症例では、肺結核の再燃、肺外結核、粟粒結核の頻度が高い。すなわち、RAでは基礎疾患と治療薬の双方に起因する免疫機能が低下し、結核等の日和見感染症を発症しやすい状態に陥っている<sup>4)</sup>。一方、RAに対する抗TNF $\alpha$ 療法の導入が先行した米国では、TNF阻害薬使用による結核発症の相対危険度は約4~7と報告された<sup>5)</sup>。抗TNF $\alpha$ 抗体は肉芽形成を抑制するために、肺外結核や播種性結核に至る例が少なくない可能性が示唆された。また、投与早期での発症が多く、潜在性結核感染からの再活性化が多いとされた。したがって、一般の結核発病率が米国の6倍である本邦では、生物学的製剤の導入に際して厳しい対応を迫られた。

### 生物学的製剤による治療と結核発症 (市販後調査より)

本邦では、RAを対象に市販された4剤の生物学的製剤に対して、市販後全例調査 (PMS) が当局から義務付けられた。日本リウマチ学会でも、PMS特別調査委員

表1 日本で市販される関節リウマチに対する生物学的製剤

一般名 商品名	インフリキシマブ レミケード	エタネルセプト エンブレル	アダリムマブ ヒュミラ	トシリズマブ アクテムラ
構造	キメラ抗体	TNF受容体-IgG1 融合蛋白	ヒト型抗体	ヒト化抗体
標的	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$ , LT $\alpha$	TNF $\alpha$	膜型・可溶性IL-6受容体
半減期	8~10日	3~5.5日	~14日	5.5~10日
結合親和性	$1.8 \times 10^9$	$10^{10}$	$2.3 \times 10^{10}$	$0.7 \times 10^9$
投与方法	点滴静注	皮下注	皮下注	点滴静注
製剤	粉末	粉末 (溶液)	溶液	溶液
使用量	3~10 mg/kg	10~25 mg	40 mg (~80 mg)	8 mg/kg
使用間隔	8週 (~4週) 毎	週2回	2週毎	4週毎
MTX併用	必須	推奨	推奨	単独
市販	2003年7月	2005年3月	2008年6月	2008年4月
RA以外の適応	クローン病 パーチェット病			キャッスルマン病 若年性特発性関節炎

会を設置し、使用の適正化を目指した。インフリキシマブの5,000例市販後使用調査では、副作用は1,401例、重篤な副作用308例に発症した。重篤な副作用としては感染症が多く、細菌性肺炎108例、間質性肺炎25例、ニューモシスチス肺炎（PCP）22例、結核14例（560/10万人年）であった。多変量解析により細菌性肺炎の危険因子として、呼吸器疾患の併発、高齢、男性、Stage III/IVが挙げられた。結核発症者は、平均年齢66歳、発症までの投与期間103日で、肺外結核7例、ステロイド薬併用症例13例を含み、全例がINHによる予防内服をしていなかった<sup>6)</sup>。

エタネルセプトの市販後13,894例全例調査結果では、副作用の発生は3,714例、重篤な副作用636例であった。重篤な副作用の約半数が感染症で、肺炎174例、PCP 25例、結核10例（173/10万人年）であった。結核の発症率は、英国や米国のTNF阻害薬投与時のそれとほとんど同様であった。また、結核の平均年齢65歳で、4例の肺

外結核、投与前のPPD陰性4例からの発症、抗結核薬予防投与あり2例からの発症を認めた。多変量解析により肺炎の危険因子としては、高齢、呼吸器疾患の既往、ステロイド薬併用が挙げられた<sup>7)</sup>。観察24週間の調査全例について解析した標準化死亡率比は1.05で、一般の日本人の死亡率と有意差がなかった。アダリムマブとトシリズマブについても市販後調査実施中である。

### リウマチ治療における結核への対策

日本リウマチ学会では、TNF阻害療法使用ガイドラインを作成した。スクリーニング時には問診・ツベルクリン反応・胸部X線撮影を必須とし、必要に応じて胸部CT撮影などを行い、総合的に判定する。結核患者との接触歴あり、ツベルクリン反応で発赤径20 mm以上または硬結あり、胸部X線撮影で異常陰影あり、のいずれかの条件に該当する症例であれば、INH内服（原則として300 mg/日）を行うことが、注意事項として明記

表2 関節リウマチ（RA）に対するTNF阻害療法施行ガイドラインにおける禁忌と注意事項（改訂版）  
（日本リウマチ学会のホームページより一部改変）

#### 投与禁忌

1. 活動性結核を含む感染症を有している。
  - ・非結核性抗酸菌感染症に対しては有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には投与すべきでない。
2. 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。ただし、本剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には必要性およびリスクを十分に評価し、慎重な検討を行ったうえで本剤の開始を考慮する。
3. 結核の既感染者。ただし、本剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には、必要性およびリスクを十分に評価し、慎重な検討を行ったうえで本剤の開始を考慮する。
4. NYHA分類III度以上のうっ血性心不全を有する。II度以下は慎重な経過観察を行う。
5. 悪性腫瘍、脱髄疾患を有する。

#### 注意事項

本邦および海外のTNF阻害薬の市販後調査において、重篤な有害事象は感染症が最多である。特に結核・日和見感染症のスクリーニング・副作用対策の観点から、以下の項目が重要である。

- ・胸部X線写真撮影が即日可能であり、呼吸器内科医、放射線専門医による読影所見が得られることが望ましい。
- ・日和見感染症を治療できる。スクリーニング時には問診・ツベルクリン反応・胸部X線撮影を必須とし、必要に応じて胸部CT撮影などを行い、肺結核をはじめとする感染症の有無について総合的に判定する。結核感染リスクが高い患者では、TNF阻害薬開始3週間前よりイソニアジド（INH）内服（原則として300 mg/日、低体重者には5 mg/kg/日に調節）を6～9カ月行う。
- ・重篤な感染症罹患歴を有する場合は、リスク因子の存在や全身状態について十分に評価したうえで本剤投与を考慮する。
- ・TNF阻害療法施行中に肺炎を発症した場合は、通常の中肺炎とは異なり結核・ニューモシスチス肺炎・薬剤性肺障害・原疾患に伴う肺病変などを想定した対処を行う（フローチャート参照）。
- ・呼吸器感染症予防のために、インフルエンザワクチンは可能なかぎり接種すべきであり、65歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチン接種も考慮すべきである。
- ・本邦での市販後全例調査において、ニューモシスチス肺炎の多発が報告されており、高齢・既存の肺疾患・ステロイド薬併用などの同肺炎のリスク因子を有する患者ではST合剤などの予防投与を考慮する。
- ・ステロイド薬投与は、感染症合併の危険因子であることが示されている。TNF阻害療法が有効な場合は減量を進め、可能であれば中止することが望ましい。

された(表2)<sup>8)</sup>。

その結果、前述のように、2003年に市販されたインフリキシマブの5,000例調査では、結核の発症は14例にとどまり、ことに、11例は最初の2,000番目までで発症したが、注意喚起を再徹底した後半の3,000例からは3例の発症に抑制できた。また、結核発症者は、全例がINHによる予防内服をしていなかった。その後、2005年に市販されたエタネルセプトの13,894例の市販後調査では、結核の発症は10例にすぎなかった<sup>6)7)</sup>。

斯様な市販後調査により日本における安全性のエビデンスが明確となり、日本リウマチ学会からは結核リスク評価法などの予防と管理に関するフローチャートが発表された(図)。特に、結核等の日和見感染症の対策の観点から、TNF阻害薬を使用する施設には、胸部X線写真撮影が即日可能であり、専門医による読影所見が得られることが望ましく、TNF阻害薬を使用する医師には日和見感染症を治療できることを要求している。原病の治療中にもかかわらず、原因不明な発熱、全身倦怠感、咳嗽やCRP上昇、赤沈亢進を認める症例では、検体の喀痰、培養試験、PCR試験などを駆使して、結核の鑑別を積極的にすべきである。ただ、BCG既接種者が多い本邦ではPPDの偽陽性率が高く、また、ステロイド薬や免疫抑制薬は偽陰性の原因となりうる。今後は、クオンティフェロンの有効活用なども課題であろう。なお、非定型抗酸菌症は、TNF阻害薬で増悪した際の治療方針が未確定であり、導入すべきでないとされている。

ま と め

RAの発症の早期からMTXとTNF阻害薬を併用して適切な内科的薬剤治療を行えば、単なる「寛解」ではなく、臨床的寛解、画像的寛解、機能的寛解が得られるようになり、今後、バイオフィリー寛解や薬剤フリー寛解も

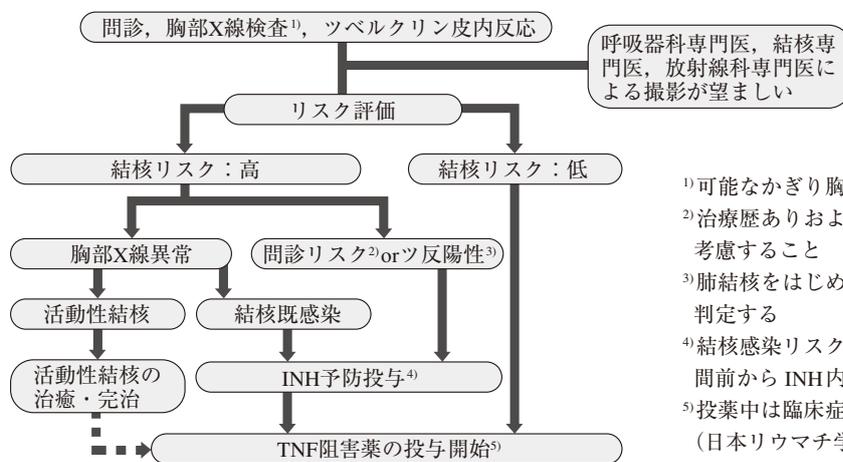
視野に入ってきた。一方、TNF阻害薬の使用に際しては、結核等の日和見感染症等の重篤な副作用の管理や治療が要求されるようになってきた。日本の結核に対する予防と治療の取り組みは、現時点ではある程度の成果を挙げており、他の感染症に対する対策や他の薬剤の開発において参考となりうるが、内科医が適正なRAの治療とその管理に中心的に携わる必要があることが再認識されるに至った。

謝 辞

本研究は当講座の諸氏のご協力によるものであり、謝意を表す。

文 献

- 1) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al.: American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of non-biologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 ; 59 : 762-784.
- 2) Lipsky PE: Rheumatoid arthritis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed., Fauci AS, et al. eds., McGraw-Hill, Columbus, 2008, 2083-2092.
- 3) Klareskog L, Catrina AI, Paget S: Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009 ; 373 : 659-672.
- 4) Haynes BF, Soderberg KA, Fauci AS: Introduction to the immune system. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed., Fauci AS, et al. eds., McGraw-Hill, Columbus, 2008, 2019-2045.
- 5) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001 ; 345 : 1098-1104.
- 6) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al.: Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008 ; 67 : 189-194.



<sup>1)</sup>可能なかぎり胸部CTによる判定を実施すること  
<sup>2)</sup>治療歴ありおよび菌陽性肺結核患者との濃厚接触歴を考慮すること  
<sup>3)</sup>肺結核をはじめとする感染症の有無について総合的に判定する  
<sup>4)</sup>結核感染リスクが高い患者では、TNF阻害薬開始3週間前からINH内服を6~9カ月行う  
<sup>5)</sup>投薬中は臨床症状などを十分に観察すること  
 (日本リウマチ学会ホームページより一部改変)

図 関節リウマチにおける結核リスク評価法

- 7) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al.: Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol.* 2009 ; 36 : 898–906.
- 8) Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, et al.: Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2007 ; 17 : 451–458.

## 2. 関節リウマチにおける結核とTNF阻害療法の影響

倉敷成人病センターリウマチ膠原病センター 吉永 泰彦

### はじめに

関節リウマチ (RA) は最も患者数の多い膠原病であり、全国に70~100万人の患者がいる。近年、RAの薬物療法は急速に進歩しており、早期からのメトトレキサート使用やTNF阻害療法により骨関節破壊の進行が阻止され、真の寛解が得られることも稀ではなくなった。一方、TNF阻害療法による結核の増加が懸念されており、その罹病率を本邦初の全国規模リウマチ性疾患データベース (*NinJa*)<sup>1)</sup>を利用して前向きに検討し、抗TNF $\alpha$ 抗体であるインフリキシマブ (IFX)、可溶性TNF受容体Ig融合蛋白であるエタネルセプト (ETN) の各市販後全例調査成績より算出した結核の罹病率と比較検討した。

### RA患者に合併した結核

われわれは、RA患者に合併した結核の特徴を検討した<sup>2)</sup>。結核を合併したRA患者を一般RA患者と比較すると、結核は高齢で、罹病期間の長いRA患者に合併しやすく、ステロイド剤使用例に多く、抗リウマチ薬使用例に少ないことが判明した。次に、結核を合併したRA患者を一般結核患者と比較すると、RA患者の結核は女性に多く、喀痰培養陽性率が低いこと、肺結核は少なく、粟粒結核を含む肺外結核が多いことが明らかになった。

### RA患者における結核の頻度~*NinJa*のデータより

われわれは、一施設における新規結核入院患者に占め

るRA患者の割合と一般人口に占めるRA患者の頻度から、RA患者では一般人に比べ、結核の合併率が約3倍高いと推定した<sup>2)</sup>。これを確認するために、国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門 (iR-net) を中心とした本邦初の全国規模リウマチ性疾患データベース (*NinJa*)<sup>1)</sup>を利用して全国34施設から患者情報を収集し、RA患者の結核標準化罹病率 (Standardized incidence ratio : SIR) を前向きに解析した。

2003~2004年度の2年間の*NinJa*登録のTNF阻害療法未施行のRA患者7,832例 (男性1,309例, 女性6,523例, 平均年齢61.0 $\pm$ 12.0歳) 中、7例に結核 (肺結核5例, 肺外結核2例) が発症し、結核のSIRは3.98 (95%CI: 1.22~6.74), 男女別にみると、男性1.46 (-1.40~4.32), 女性5.12 (1.02~9.21) と、女性で有意に高率であった (Table 1)。

2003~07年度*NinJa*登録RA患者22,855例 (男性4,054例, 女性18,801例, 平均年齢61.4 $\pm$ 12.0歳, 9%にTNF阻害剤など生物学的製剤投与) 中22例 (うち1例はIFX, 1例はETN投与中) に結核が発症した。RA患者の結核のSIRは男性3.45 (0.89~6.00), 女性4.66 (2.30~7.02), 全患者4.19 (2.44~5.94) であった。2003~2004年度の*NinJa*登録TNF阻害療法未施行RAの結核のSIR 3.98 (1.22~6.74) に比べ有意な増加ではなかった。

### 抗TNF療法と結核~市販後調査成績より

抗TNF抗体であるインフリキシマブ (IFX)、可溶性TNF受容体Ig融合蛋白であるエタネルセプト (ETN)

**Table 1** The standardized incidence ratio (SIR) of TB in RA patients: a prospective study by *NinJa*

	RA patients without anti-TNF therapy registered from 2003 to 2004	The total RA patients registered from 2003 to 2007
The total number of patients	7832	22855
	male 1309, female 6523	male 4054, female 18801
The number of patients developed TB	7	22
Sex	male 1: female 6	male 7: female 15
Extrapulmonary TB (%)	28.6	18.2
SIR of TB (95%CI)		
Total	3.98 (1.22-6.74)	4.19 (2.44-5.94)
Male	1.46 (-1.40-4.32)	3.45 (0.89-6.00)
Female	5.12 (1.02-9.21)	4.66 (2.30-7.02)

の各市販後全例調査成績より結核の SIR を求め、2003～2004年度の *NinJa* 登録 TNF 阻害療法未施行 RA の結核の SIR と比較検討した。

IFX の市販後調査によれば投与 RA 患者 5,000 例 (男性 1,050 例, 女性 3,950 例) 中 14 例の結核 (肺結核 7 例, 肺外結核 7 例) 発症が報告され, IFX の結核の SIR は 21.5 であった。ETN の市販後調査によれば投与 RA 患者 13,894 例 (男性 2,584 例, 女性 11,310 例) 中 10 例の結核 (肺結核 6 例, 肺外結核 4 例) 発症が報告され, ETN の結核の SIR は 5.5 であった (Table 2)。

## 考 察

TNF 阻害療法は欧米ではわが国に 5 年先行して 1998 年に ETN, 1999 年に IFX が RA 治療に導入された。2001 年に米国の Keane J ら<sup>3)</sup> は IFX が投与された 147,000 例の RA または Crohn 病患者のうちで 70 例に結核が発症し, IFX 投与後結核発症までの中央値が 12 週 (48 例では 3 回以内) と早期発症が多くみられ, 肺外結核が 40 例 (57%) と高率であったことを報告した。さらに 2003 年, スペインの Gomez-Reino JJ ら<sup>4)</sup> は, RA 患者の結核発症率が一般人に比し 4.1 倍高く, さらに TNF 阻害療法により, 結核発症が一般 RA 患者の 19.9 倍, 一般人の 90.1 倍に増加したことを報告した。結核の罹患率がスペインとほぼ同程度であるわが国では, スペインと同程度に結核の危険度が高くなると危惧された。2003 年に, わが国で RA 治療における初の TNF 阻害療法として IFX が, そして 2005 年に ETN が登場した。いずれも市販後全例調査が義務付けられたため, 両薬剤の有効性と安全性に関する貴重な成績が収集された。

しかし, これまでわが国の RA 患者における結核の危険度が一般人より高いか否かさえ明らかでなかった。われわれは一施設における新規入院結核患者に占める RA 患者の割合と, 一般人口に占める RA 患者の比率の比較

により, RA 患者では一般人の約 3 倍結核を合併しやすいと見積もった<sup>2)</sup>。さらに Yamada ら<sup>5)</sup> は一施設における前向きコホート研究 (IORRA) の成績より, TNF 阻害療法未施行 RA 患者における結核の発症率は 42.4/10 万人年であり, 一般人口におけるわが国の結核発症率 24.8/10 万人年と比較した相対リスクは 3.21 と報告した。結核は罹患率に大きな地域差, 年齢差, 性差のある疾患であり, 全国多施設の調査が必要であり, 発症率は, 年齢, 性を考慮した標準化罹患率 (SIR) で比較検討すべきである。そこで, われわれは国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門 (iR-net) を中心とした本邦初の全国規模リウマチ性疾患データベース (*NinJa*) を利用して全国 34 施設から患者情報を収集し, RA 患者の SIR を前向きに解析し, 結核予防会作成による年齢階級別罹患数 (率) を参考に算出した。TNF 阻害療法未施行 RA 患者における結核の SIR は 3.98 (95%CI: 1.22～6.74) であることが明らかになった。男女別にみると, 男性 1.46 (–1.40～4.32), 女性 5.12 (1.02～9.21) と, 女性で有意に高率であった。

IFX と ETN の各市販後全例調査により求めた結核の SIR は IFX 21.5, ETN 5.5 となり, TNF 阻害療法未施行の RA 患者の SIR 3.98 と比較すると, 各々 5.5 倍, 1.4 倍に増加したことが判明した。IFX の結核の SIR は ETN のそれに比べると約 4 倍高率であることが判明したが, 各症例とも導入後の半年間に限定した調査であるため, IFX が ETN に比し導入早期の結核発症が多い傾向にある特性を反映した可能性があり, 両者の結核の SIR の比較のためにはもう少し長期にわたる観察が必要と思われる。また, 抗 TNF 療法施行ガイドライン<sup>6)</sup> が作成された時期が IFX の市販後調査 (2003 年 7 月～2005 年 7 月) の後, ETN の市販後調査 (2005 年 3 月～2007 年 4 月) の前であったことも関連していると考えられる。

抗 TNF 療法施行ガイドライン<sup>6)</sup> では, 抗 TNF 療法導

**Table 2** The standardized incidence ratio (SIR) of TB in RA patients: the post-marketing survey of infliximab and etanercept

	Infliximab	Etanercept
The total number of patients	5000	13894
	male 1050, female 3950	male 2584, female 11310
The number of patients developed TB	14	10
Sex	male 4: female 10	male 5: female 5
Mean age (years)	66.1 (43–76)	64.6 (39–82)
Extrapulmonary TB (%)	50	40
Use of glucocorticoids (%)	92.9	70.0
INH prophylaxis (%)	0	40
Days from the initiation of anti-TNF therapy to TB onset	103.1 (50–184)	87.7 (12–196)
Outcome (Recovery %)	85.7	80
SIR of TB	21.5	5.5

**Table 3** Pulmonary lesions in RA patients and tuberculous lesions

Pulmonary lesions in RA patients		Tuberculous lesions as differential diagnosis
A. Bronchial lesions		
a. Bronchus	Bronchoectasis:	D/D Non-tuberculous mycobacteriosis
	Cystic ectasis:	D/D Pulmonary TB (cavitary)
b. Bronchiole	Diffuse panbronchiolitis (DPB)	} D/D Miliary TB
	Follicular bronchiolitis (FB)	
	Bronchiolitis obliterans (BO)	
B. Pulmonary lesions		
a. Interstitium	Cryptogenic organizing pneumonia (COP/BOOP)	D/D Pulmonary TB (noncavitary)
	Non-specific interstitial pneumonia (NSIP)	
	Usual interstitial pneumonia (UIP):	hardly to detect cavity among honeycomb
b. Lung	Intrapulmonary rheumatoid nodule:	D/D Tuberculoma
C. Pleura	Rheumatoid pleuritis:	D/D Tuberculous pleuritis
D. Extrapulmonary lesions		
	Bone lesions:	D/D Tuberculous arthritis, Tuberculous spondylitis
	Lymphnode swelling:	D/D Tubercular lymphadenitis

D/D: differential diagnosis

入に先立って、問診、胸部 X 線検査、ツベルクリン反応の三者より結核のリスクを評価する方法を提案し、胸部 X 線所見は呼吸器科、結核、放射線専門医の読影が望ましいとしている。RA 患者では Table 3 に示すような多彩な肺病変を高率に合併しており、しばしば結核との鑑別が困難である<sup>7)</sup>。例えば、RA 患者では時々、特発性器質化肺炎 (COP/BOOP) を合併するが、RA 患者に多い非空洞性肺結核との鑑別に困る場合がある。RA 患者に高率に見られる通常型間質性肺炎 (UIP) では、honeycomb に混じって空洞性肺結核の診断が遅れる症例も経験する。RA 患者では胸膜炎の合併も多いが、しばしば胸水中の adenosine deaminase (ADA) が高値で結核性胸膜炎との鑑別に局麻下胸腔鏡下胸膜生検を要す場合もある。全国の RA 患者がより安全に TNF 阻害療法を受けられるためには、リウマチ専門医と呼吸器科、結核、放射線専門医との円滑な連携が必要である。

### ま と め

本邦初の前向き調査を施行し、RA 患者の結核の SIR が一般人に比べ 3.98 倍高率であり、TNF 阻害療法により IFX で 5.5 倍、ETN で 1.4 倍に増加したことが判明した。現在、わが国では TNF 阻害療法を施行される RA 患者数が急速に増加しているが、その導入に当たっては、結核のスクリーニングの徹底と抗結核薬の予防投与が重要である。RA 患者ではしばしば多彩な肺病変の合併を認め、

その中には結核との鑑別が困難なものも少なくなく、呼吸器科や結核を含む感染症専門医の協力が求められる。

### 文 献

- 1) Yamanaka H, Tohma S: Potential impact of observational cohort studies in Japan on rheumatoid arthritis research and practice. *Mod Rheumatol.* 2006; 16: 75-76.
- 2) Yoshinaga Y, Kanamori T, Ota Y, et al.: The clinical characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* infection among rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2004; 14: 143-148.
- 3) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1098-1104.
- 4) Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al.: BIOBADASER Group: Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2122-2127.
- 5) 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.
- 6) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K: Official Japanese guidelines for the use of infliximab for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2005; 15: 4-8.
- 7) 吉永泰彦: リウマチ・膠原病: 抗サイトカイン療法と結核. *内科専門医会誌.* 2004; 16: 50-52.

### 3. クオンティフェロン TB-2Gの関節リウマチにおける潜在性結核診断の有効性と限界

名古屋市立大学病院膠原病内科 坂野 章吾

#### はじめに

関節リウマチ (RA) では TNF 阻害剤をはじめとする生物学的製剤投与に際し、潜在性結核感染 (LTBI) の内因性再燃による結核発病の危険性があり、肺外結核の発病が多く報告されてきた<sup>1)2)</sup>。本邦でもガイドラインにより胸部 X 線、ツ反 (TST)、問診により結核リスク評価を行い、胸部 X 線で陳旧性結核病変、TST で発赤径 20 mm 以上または硬結、結核既感染のいずれかがある場合は LTBI として INH 予防投与が推奨されている<sup>3)</sup>。結核中蔓延国であるスペインでの勧告により結核発病が低下したように、本邦でも、INH 予防投与の必要性が浸透し、活動性結核発病の頻度は低下している<sup>4)</sup>。5000 人を対象としたインフリキシマブの市販後調査では 14 例 (0.3%) であり<sup>5)</sup>、エタネルセプトでは、さらに 0.1% と結核発病は低下しているが、嚴重な注意が必要である<sup>6)</sup>。また、INH 予防投与による肝障害などの副作用、および耐性菌の出現も危惧され、INH の漫然とした予防投与は避ける必要がある。INH 投与基準のひとつに TST が用いられているが、本邦では BCG の影響などにより、有用性が疑問視されている。

近年、クオンティフェロン TB-2G (QFT-2G) が活動性肺結核診断、接触者検診での有効性が報告され、本邦でも保険適応となり、費用対効果の面でも TST よりも有用と報告されている<sup>7)</sup>。本邦において、活動性肺結核における QFT-2G の感度、特異度は cut off 0.35 IU/ml で 89.0%、98.1% と報告されている<sup>8)</sup>。しかしながら、RA 自身の免疫能低下、免疫抑制剤投与の影響がある RA で QFT-2G はどこまで有効であるのかは明らかでない。

活動性肺結核の治療後、QFT-2G の IFN  $\gamma$  値は低下していくが、長期にわたり、QFT-2G による T リンパ球の免疫応答は残ることが報告されている<sup>9)10)</sup>。本邦において RA を対象にした QFT-2G の検討は少ない。われわれは RA における、LTBI 補助診断として QFT-2G の有効性、特に TST との比較を目的に検討した。

#### 結核既感染 (既治療) の QFT-2G の感度、特異度

LTBI 診断には gold standard がなく、感度、特異度を求めるのが困難である。われわれは結核既感染者における QFT-2G の感度、特異度を求めた。結核既感染者を LTBI として、TNF 阻害剤投与前に INH 予防投与が必要

である。名古屋市立大学病院膠原病内科に通院中の RA 患者 (TNF 阻害剤未投与) において結核既感染群 (n=22)、非結核暴露群 (n=27) を抽出した。結核既感染群は問診により、結核治療歴が確認でき、さらに胸部 CT にて陳旧性結核病変 (肺尖胸膜肥厚、上葉または S<sup>6</sup> 結節影、肺門・縦隔リンパ節石灰化) が明らかにあるものを抽出した。また、非結核暴露群は胸部 CT で、これらがなく、既往歴および接触歴、家族歴を確認し、結核暴露の可能性がないものを抽出した。これらの両群において QFT-2G、TST、抗 TBGL 抗体を測定した。年齢は結核既感染群 63 歳、非結核暴露群 37 歳で有意差 (P<0.001) があつたが CRP、WBC 値に差はなかつた。QFT-2G の IFN  $\gamma$  値は結核既感染群 (0.110 $\pm$ 0.189 IU/ml)、非結核暴露群 (0.001 $\pm$ 0.040 IU/ml) で有意に (p<0.01)、結核既感染群が高値であつた。TST は結核暴露群、非結核暴露群はそれぞれ、発赤径は 11.5 $\pm$ 9.3 mm、13.5 $\pm$ 13.8 mm、TBGL 抗体は 1.92 $\pm$ 1.71 IU/ml、1.11 $\pm$ 1.09 IU/ml でいずれも両群間に有意差はなかつた。

#### 関節リウマチでの結核既感染者における QFT-2G の cut off

TNF 阻害剤投与時の LTBI 評価に際して、活動性結核における QFT-2G の cut off をそのまま適応してよいか、INH 予防投与の判定基準のひとつとして使用する場合に cut off を下げることは可能なかを検討した。ROC 解析の結果、QFT-2G の AUC は 0.77 (95%CI: 0.64~0.91, P<0.005) と有意であつた。一方、TST、TBGL 抗体に有意差はなく、QFT-2G は TST、抗 TBGL 抗体よりも優れていると考えられた。ROC 解析による QFT-2G の最適 cut off 値は 0.043 IU/ml であつた。

QFT-2G における活動性結核の陽性 cut off は 0.35 IU/ml 以上で、疑陽性 (intermediate result) は 0.1 IU/ml 以上、0.1 IU/ml 未満が陰性とされている。0.1 IU/ml 以上 0.35 IU/ml 未満の偽陽性者は感染リスクを評価し、総合的に判断する必要がある、RA 患者の場合には注意を要する。今回の ROC 解析により、最適 cut off は 0.043 IU/ml と計算されるが、少なくとも、RA において結核既感染者の QFT-2G の cut off 値は活動性結核の偽陽性判定の cut off である 0.1 IU/ml まで下げても問題ないのではないかと考えられた。結核既感染群、非結核暴露群を対象にした検討では、QFT-2G の感度、特異度は cut off 0.1 IU/ml では 0.27、

1.00であり、TSTは発赤径 cut off 10 mmとすると感度、特異度は0.53, 0.48であった。QFT-2GはTSTよりも特異度は非常によいが、感度が低く、QFT-2Gが陰性でも結核既感染であることの否定はできないと考えられた。

#### 胸部 CTでの陳旧性結核病変の有無による QFT-2GおよびTSTの検討

結核既往歴、暴露歴、家族歴が問診により、明確でない症例も含めてTNF阻害剤を未投与のRA 105例を対象にして、胸部CTのみで、陳旧性結核群 (n=52)、陳旧性結核否定群 (n=53)に分けて解析した。胸部CTで陳旧性結核病変があり、生物学的製剤の投与に際して、INH予防投与を必要とすると考えられる陳旧性結核群でのQFT-2G, TST, TBGL抗体について陽性率を検討した。また、QFT-2G, TSTがRA自身の免疫能の低下, MTXなど投与薬剤の影響を受けるのかについても検討した。

陳旧性結核群、結核否定群の年齢はそれぞれ、62歳、44歳で有意に (P<0.001)、陳旧性結核群が高値であった。MTX投与例はそれぞれ69%, 85%であったが、有意差はなく、またプレドニゾロン投与例も両群間で差はなかった。WBC, CRP, MMP-3値も有意差はなかった。QFT-2GのIFN $\gamma$ 値は陳旧性結核群0.09 IU/ml, 結核否定群0.01 IU/mlで有意に (P<0.01)、結核否定群が高値を認めた。QFT-2Gのcut off 0.35 IU/ml, 0.1 IU/mlでの陽性率は陳旧性結核群、結核否定群で、それぞれ5.8%, 23.1%であった。PHA刺激(陽性コントロール)によるIFN $\gamma$ 値は陳旧性結核群、結核否定群で、それぞれ13.7 IU/ml, 10.2 IU/mlで両群に有意差はなく、判定不能例(PHAによるIFN $\gamma$ 値<0.5 IU/ml)は3.8%, 5.7%で差はなかった。TSTの発赤径は陳旧性結核群10.4 mm, 結核否定群17.0 mmで有意に (P<0.01) 陳旧性結核群が大きく、10 mmをcut offとすると、それぞれ50%, 55%が陽性であった。20 mmをcut offとすると、陽性率は陳旧性結核群13%, 結核否定群31%で有意 (P<0.01) に結核否定群に多く認めた。またTBGL抗体価は陳旧性結核群1.5 IU/ml, 結核否定群1.1 IU/mlで有意差はなかった。QFT-2G (cut off 0.1 IU/ml) とTST (cut off 10 mm) がともに陽性または陰性で一致する例は51%, QFT-2G陰性、TST陽性例は44%であり、これらはBCGの影響が示唆された。またQFT-2G陽性、TST陰性例は5%と非常に少なかった。QFT-2Gは感度が低く、TST陰性例での検出は困難で、限界があると考えられた。

MTX投与79例 (MTX平均投与量7.5 mg/週)、非投与26例におけるQFT-2GのIFN $\gamma$ 値において有意差はなく、またPHA刺激によるIFN $\gamma$ 値もMTX投与例11.4 IU/ml, MTX非投与例14.3 IU/mlで有意差はなかった。判定不能例もそれぞれ5.1%, 3.8%でMTX投与例、非投与例

において差はなかった。本邦でのRAにおけるMTX使用量ではQFT-2Gは影響を受けないと考えられた。また、判定不能例はRA 105例中5例 (4.8%)で頻度は低かった。HIV感染において判定不能例がCD4陽性Tリンパ球数低下のため、比較的、多く報告されているが<sup>11)</sup>、RAではMTX投与によるリンパ球数低下をきたす症例が少ないため判定不能例は少ないと考えられる。

#### ま と め

RAにおいてQFT-2GはLTBI診断として、特異度は高く、有効であるが、感度が低い点が問題である。QFT-2Gが陰性でもLTBIの否定はできず、QFT-2Gには限界がある。従って、LTBI評価に際しては問診、胸部画像をあわせて検討する必要がある。また、QFT-2Gのcut offを少なくとも、IFN $\gamma$ 値0.1 IU/ml以上を陽性と考え、結核既感染例としてINH予防投与を積極的に行う必要があると考えられた。IFN $\gamma$ 値が0.35 IU/ml以上を示す例はLTBIよりも、結核発病を考えて、活動性肺結核以外に肺外結核の存在も考える必要がある。胸部画像で結核病変がなく、尿路結核と診断された症例もある。QFT-2Gは特異度が高いため、cut off 0.35 IU/ml以上の症例はTNF阻害剤投与に際して、慎重に対応する必要がある。

現在、若年層では、早期RAに対して、寛解、治癒を目指して生物学的製剤を治療で積極的に投与している。TSTはBCGの影響を受けて陽性頻度が高くなり、TSTの有効性は乏しくなり、QFT-2GがLTBI補助診断として有効性が期待される。TNF阻害剤のなかでも結核発病リスクは抗体製剤であるインフリキシマブ、アダリムマブは可溶性受容体制剤であるエタネルセプトよりリスクが高いと報告されている<sup>12)</sup>。本邦は結核中蔓延国であるが、多くのTNF阻害剤を含めた生物学的製剤の使用例の増加が今後さらに予想される。TNF阻害剤抵抗例のsecond-line薬剤にswitchしていく症例も増加してくる。特にswitch例に対して、再度、結核リスク評価を行うことは重要であると考えられる。

#### 文 献

- 1) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1098-1104.
- 2) Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al.: Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 148-155.
- 3) Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, et al.: Japan College of Rheumatology. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2007; 17: 451-458.

- 4) Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al.: Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 1766-1772.
- 5) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al.: Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 189-194.
- 6) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al.: Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol.* 2009; 36: 898-906.
- 7) Kowada A, Takahashi O, Shimbo T, et al.: Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for tuberculosis contact screening in Japan. *Mol Diagn Ther.* 2008; 12: 235-251.
- 8) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 59-64.
- 9) Wu-Hsieh BA, Chen CK, Chang JH, et al.: Long-lived immune response to early secretory antigenic target 6 in individuals who had recovered from tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 1336-1340.
- 10) Kobashi Y, Sugi T, Ohue Y, et al.: Long-term follow-up of the QuantiFERON TB-2G test for active tuberculosis disease. *Intern Med.* 2008; 47: 1957-1961.
- 11) Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, et al.: Comparison of an Interferon- $\gamma$  release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 737-742.
- 12) Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al.: Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1884-1894.

#### 4. 潜在性結核感染症の治療

国立病院機構千葉東病院呼吸器科 山岸 文雄

##### はじめに

従来、わが国における結核感染後の発病予防対策は、若年者を対象とした初感染結核に対する化学予防として行われてきた。しかし近年の結核発病は中・高齢者に偏在しており、また結核既感染者も中・高齢者に圧倒的に多いことから、わが国の結核発病を効率的に抑制していくためには、中・高齢者に対しても結核発病防止対策を行うことの必要性が唱えられてきた<sup>1)</sup>。

一方、わが国の結核発病はハイリスク集団、特に糖尿病をはじめとするいくつかの免疫抑制要因をもった者に集中する傾向が顕著になってきた。このような状況の中で、キメラ型抗 TNF $\alpha$ モノクローナル抗体であるインフリキシマブが2002年1月にクローン病の治療薬として認可され、その後2003年7月に関節リウマチの治療薬として追加承認された。

アメリカでインフリキシマブ投与例からの結核の多発が問題となったことから、アメリカリウマチ学会ではツベルクリン反応をベースにした結核への注意喚起プログラムを作成した<sup>2)</sup>。インフリキシマブ投与予定者にツベルクリン反応検査を行い、陰性であればインフリキシマブを投与する。陽性であれば胸部X線検査を行い、活動性結核が発見されれば結核の治療を行い、結核の治療が終了してからインフリキシマブを投与する。また胸部X線検査で異常が認められなければ、潜在性結核感染症の治療を行いながらインフリキシマブを投与する。この

注意喚起プログラムによりインフリキシマブ投与患者は増加したにもかかわらず、結核発病例は減少した。

わが国でもアメリカと同様に、インフリキシマブ投与時における結核発病の報告例が散見されるようになってきたことから、日本結核病学会予防委員会はこれを機に、中・高齢者に対する積極的な発病防止対策を行うことを呼びかけた声明文を作成した。そして日本リウマチ学会に働きかけ、2004年に両者による共同声明「さらに積極的な化学予防の実施について」<sup>3)</sup>の形で発表した。関節リウマチ患者に対する TNF $\alpha$ 阻害剤投与時における化学予防について、予防委員会ではどのような考え方で共同声明を作成したのか、わが国でのインフリキシマブ投与例からの結核発病の状況、潜在性結核感染症治療下での結核発病状況等について検討を行った。

##### 共同声明作成時における予防委員会の方針

この共同声明作成時における予防委員会の基本的な考え方として、

- ①関節リウマチの患者は中・高齢者が多く、一方、高齢者における結核既感染率は高いこと、関節リウマチという疾患自体、また関節リウマチへの副腎皮質ステロイド剤やメトトレキサートなどの治療により、更には高齢化に伴い、結核既感染者においてもツベルクリン反応が減弱化する可能性があること、などから、ツベルクリン反応陽性者（発赤径10 mm以上）をすべて化学予防の対象者にしたい

②ツベルクリン反応陰性者からの結核発病も多いことから、結核既感染率から考え、60歳以上の者ではできるだけ対象者にしたい

との2点があげられる。そして実際に関節リウマチの治療を行う専門医にも、TNF $\alpha$ 阻害剤投与時における化学予防についての結核病学会としての考え方を示し、結核発病を可能なかぎり抑えたいという趣旨から、有限責任中間法人日本リウマチ学会に働きかけ、両学会の共同声明の形で勧告を発表することとした。その詳細については既に報告されている<sup>3)</sup>が、免疫抑制作用のある薬剤を使用している者については、

- ①ツベルクリン反応陽性の者、あるいは胸部X線上結核感染の証拠となる所見のある者（胸膜癒着像や石灰化のみの者も含む）
- ②その他結核感染を受けた可能性が大きい者（例えば年齢が60歳以上の者など）で、医師が必要と判断した者で結核の化学療法を受けたことがない者については、化学予防の適応となる者とし、医師の裁量でできるだけ対象者の範囲を広げる内容となった。なお、化学予防の対象者に対しては、確実な服用がなされるよう、十分な配慮を行うことが重要であるとしている。

#### わが国でのインフリキシマブ投与例からの結核発病の状況

インフリキシマブが販売された当初は、投与時における副作用、特に感染症の問題のため、関節リウマチに対する治療ではリウマチ専門医のいる施設での使用に限定され、5,000例の全例報告が厚生労働省から義務付けられていた。結核に関しては、製品情報として、「本剤投与に先立って十分な問診を行い、適宜胸部X線検査、ツベルクリン反応検査により、結核感染の有無を確認すること。また結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること」と、警告された。そして当初の製薬会社の対応は、

- ①インフリキシマブ投与前にツベルクリン反応・X線・CT検査による結核感染の確認、既感染者への抗結核薬の予防投与を注意喚起する
  - ②結核患者に接触歴あり、ツベルクリン反応検査で発赤20 mm以上、あるいは硬結あり、胸部X線検査で異常陰影ありの症例にはINHの予防投与を依頼する
- との方針が示されていた。

この5,000例の報告によると、インフリキシマブ初回投与後、6カ月以内の結核発病者は14例で、年齢は43歳から76歳で平均66.1歳、このうち半数の7例が肺外結核であった。5,000例中、60歳以上の登録者は2006例（40.1%）であるのに対し、60歳以上の結核発病例は14例中12例（85.7%）と、60歳以上の者からの結核発病が

目立った。なお抗結核薬の予防投与例は1例もなかった。また結核を発病した14例のインフリキシマブ投与前のツベルクリン反応検査では、未実施および不明を除く11例中5例が9 mm以下の陰性であり、かつ年齢はすべて60歳以上であった。また残る6名の陽性者もすべて30 mm未満であり、硬結の認められた者は一人もいなかった。インフリキシマブ投与後6カ月以内の結核発病であり、この結核発病は再感染発病ではなく、すべて既感染発病と考えられる。したがって、インフリキシマブ投与前のツベルクリン反応は明らかに減弱していたと考えられた。

この5,000例に加え、2008年8月までの時点で、約29,000例の関節リウマチ患者にインフリキシマブが投与されている。このうち結核を発病した67例についての結核発病時期は、6カ月以内44例（65.7%）、12カ月以内58例（86.6%）と、インフリキシマブ初回投与、比較的早い時期に結核を発病していた（Fig. 1）。

#### 潜在性結核感染症治療下での結核発病状況

Fig. 2は、5,000例の全例報告を登録番号1,000例ごとに、インフリキシマブ投与後6カ月以内の結核発病者の推移と、潜在性結核感染症の治療を行った比率との関係を示したものである。潜在性結核感染症治療の比率は、登録番号1～1,000番では13.5%で発病者は6例、1,001～2,000番では14.5%で発病者は5例、2,001～3,000番では19.5%で発病者はなし、3,001～4,000番では21.8%で発病者は2例、4,001～5,000番では25.5%で発病者は1例であった。潜在性結核感染症治療の比率の上昇に伴い、結核発病者は減少していた。

一方、2008年8月までに約29,000例の関節リウマチ患者にインフリキシマブが投与され、67例が結核を発病しているが、このうち、INHを投与されたにもかかわら

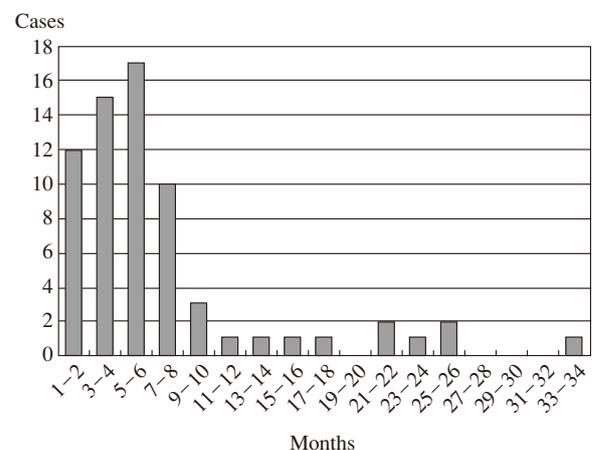


Fig. 1 Period from the initiation of administering infliximab to the diagnosing with tuberculosis

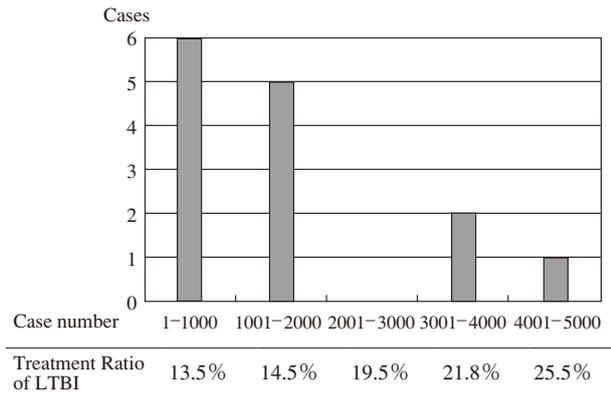


Fig. 2 Number of tuberculosis patients sorted by the treatment ratio of latent tuberculosis infection (LTBI)

ず、8例が結核を発病した。8例の発病要因を調べたところINH耐性菌が3名、INHの投与量不足が1名、INHの投与期間不足が1名、活動性結核（肺外結核）の見落としが1名であった。残る2名は十分な潜在性結核感染症の治療を行ったにもかかわらず発病した。もともとINH耐性菌感染例であったと考えられる3症例、十分な潜在性結核感染症の治療を行い、特別な問題もなく経過したにもかかわらず結核を発病した2症例に関しては、潜在性結核感染症の治療の限界と思われる。しかしINHの投与量の不足や投与期間の不足の症例は、感染症法に基づく潜在性結核感染症の治療をきちんと行っていれば、結核発病を防げた可能性が考えられた。

#### ま と め

2004年の共同声明「さらに積極的な化学予防の実施について」では、ツベルクリン反応検査のみについて言

及しているが、最近では潜在性結核感染の診断は、むしろQFT-2Gで行われことが一般的になってきている。関節リウマチ患者のTNF- $\alpha$ 阻害剤の使用に当たり、潜在性結核感染症の診断をツベルクリン反応で行うのか、QFT-2Gで行うのか、またQFT-2Gで行った場合の診断基準はどのようになるのか、今後の予防委員会からの報告を待ちたい。

現在までのところ、インフリキシマブ使用に際し、潜在性結核感染症の治療を行った症例からの結核発病は少ないことから、結核発病を抑えるため、潜在性結核感染症の治療対象を可能なかぎり広げ、積極的に潜在性結核感染症の治療を行ったほうがよいと考えられる。

また潜在性結核感染症の治療に当たっては、INHの投与量、投与期間については結核医療の基準に従うことが必要である。不十分な治療により結核を発病する可能性があるだけでなく、少ない投与量での治療では、薬剤耐性を獲得する危険性も考えられる。また対象症例に中・高齢者が多いことから、副作用、特に肝機能障害対策に十分に配慮し、定期的な肝機能検査および有症状時の早期受診を勧める必要がある。

#### 文 献

- 1) 日本結核病学会予防委員会：新たな結核対策—2003年。結核。2003；78：369-371。
- 2) Thomas FS, Gregory FK, David FH, et al. : The impact of a tuberculosis awareness education program on Tb testing by physicians in a RA population. Arthritis Rheumatism. 2002；46：246。
- 3) 日本結核病学会予防委員会、有限責任中間法人日本リウマチ学会：さらに積極的な化学予防の実施について。結核。2004；79：747-748。

#### The 84th Annual Meeting Mini-Symposium

### IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AND TUBERCULOSIS

Chairpersons: <sup>1</sup>Kosho YOSHIKAWA and <sup>2</sup>Shuichi YANO

**Abstract** Tuberculosis infection has been involved in host immunity. Diabetes, tumor-bearing patients, AIDS increases the risk of TB infection. And also patients with immunosuppressive therapy has a high risk of developing TB. Japan is a country of moderate TB prevalence yet. Considering the tuberculosis epidemic situation in Japan, risk of developing TB in patients receiving immunosuppressive therapy is high. Tuberculosis incidence state of immunosuppression is not typical, disseminated tuberculosis, and many extrapulmonary tuberculosis. X-ray picture of pulmonary tuberculosis is often different from typical. The tuberculosis incidence in patients

receiving immunosuppressive therapy has a negative impact on the original disease. Early detection of tuberculosis, early treatment is important. But potential effectiveness of treatment for latent TB infection is clear. The patient at high risk of developing tuberculosis is required to make early treatment of latent TB infection.

Through this mini-symposium, member of the Japanese Society for Tuberculosis, along with other specialist physicians, confirmed that it is important that we have established a cooperative system of prevention and early diagnosis and early treatment of tuberculosis.

1. Revolution of treatment with biologics and management of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis: Yoshiya TANAKA, Katsunori SUZUKI, Kazuyoshi SAITO (The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan)

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease that causes significant morbidity and mortality. TNF- $\alpha$  and IL-6 play a pivotal role in the pathological processes of RA through the accumulation of inflammatory cells as well as the self-perpetuation of inflammation, leading to cartilage and bone destruction. The combinational use of biologics targeting TNF- $\alpha$  and methotrexate (MTX) has revolutionized the treatment of RA, producing significant improvements in clinical, radiographic, and functional outcomes that were not previously observed. Post-marketing Surveillance which was conducted to evaluate the safety and effectiveness of infliximab and etanercept in Japan also clarified the safety of the TNF-inhibitors and risk factors involved in the severe adverse effects such as bacterial pneumonia and tuberculosis. Japan College of Rheumatology has recommended that tuberculosis screening before infliximab treatment and prophylactic anti-tuberculosis treatment in the case of a suspected past history of tuberculosis should be performed for subsequent patients. As a consequence, prophylactic administration of antituberculosis drugs was increased, and the number of tuberculosis decreased. Accordingly, prophylaxis before starting biologics and appropriate treatment of severe adverse effects, including bacterial pneumonia, tuberculosis, pneumocystis pneumonia, by physicians have been emerging.

2. The influence of anti-TNF therapy on the incidence of tuberculosis (TB) in Japanese patients with rheumatoid arthritis (RA): Yasuhiko YOSHINAGA (Rheumatic Disease Center, Kurashiki Medical Center)

To evaluate the influence of anti-TNF therapy on the incidence of TB in Japanese patients with RA, we calculated the standardized incidence ratio (SIR) of TB from the clinical data on National Database of Rheumatic Disease by iR-net in Japan (*NinJa*) prospectively and compared with the SIR of TB from the data of the post-marketing survey of infliximab and etanercept in Japan. Among 7832 RA patients without anti-TNF therapy, 7 patients developed TB. The SIR of TB in RA patients without anti-TNF therapy was 3.98 (95%CI: 1.22–6.74). According to the post-marketing survey of infliximab in

5000 RA patients and etanercept in 13894 RA patients, 14 and 10 cases of TB had reported, the SIR of TB were 21.5 and 5.5, respectively. The incidence of TB in patients with RA was higher than general population, and was increased more by the anti-TNF therapy. We have to recognize the risk of TB when we start anti-TNF therapy to patients with RA.

3. Usefulness and limitations of QuantiFERON-TB Gold in Japanese rheumatoid arthritis patients for estimating latent tuberculosis infection: Shogo BANNO (Division of Rheumatology and Department of Medical Oncology and Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Science)

We estimated the usefulness of QFT-2G compared with Tuberculin skin test or anti-TBGL antibody. We assessed the sensitivity and specificity of QFT-2G in Japanese rheumatoid arthritis patients with a past history of tuberculosis. Using ROC analysis, the AUC of QFT-2G was significant large. The QFT-G negativity does not exclude the possibility of TB infection because the sensitivity of the test in RA patients is low. The QFT-2G was not affected by the treatment of MTX, and the incidence of indeterminate result was low. It is impossible to confirm the presence of a past history of TB based on the results of QFT-2G alone, which limits its usefulness as a diagnostic tool for evaluation of LTBI.

4. Treatment of latent tuberculosis infection: Fumio YAMAGISHI (Department of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Chiba-East National Hospital)

When using infliximab against rheumatoid arthritis, giving an active treatment for latent tuberculosis infection is recommended. That is because the onset of tuberculosis was reduced when a treatment for latent tuberculosis infection was given. In addition, the dosage and the period at administration of INH should follow the treatment standard of tuberculosis.

**Key words:** TNF  $\alpha$  inhibitor, Rheumatoid arthritis, QuantiFERON-TB, Latent tuberculosis infection, INH

<sup>1</sup>Respiratory Division, Daido Hospital, <sup>2</sup>NHO Matsue Medical Center

Correspondence to: Kosho Yoshikawa, Daido Hospital, 9 Hakusui-cho, Minami-ku, Nagoya-shi, Aichi 457–8511 Japan. (E-mail: yoshi@daidohp.or.jp)