

第87回総会シンポジウム

Ⅲ. 生物学的製剤と抗酸菌症

座長 ¹露口 一成 ²松本 智成

キーワード：生物学的製剤，関節リウマチ，結核，非結核性抗酸菌症，潜在性結核感染

シンポジスト：

1. 生物学的製剤投与時の結核発症リスク・結核スクリーニングの実際—関節リウマチの場合
当間重人（国立病院機構相模原病院）
2. 生物学的製剤と非結核性抗酸菌症
徳田 均（社会保険中央総合病院）
3. 今後の潜在性結核感染症ガイドラインのあり方
加藤誠也（結核予防会結核研究所）
4. 生物学的製剤使用中に発症した結核と関節リウマチの治療
松本智成（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）

近年、関節リウマチ（RA）に対する治療薬として生物学的製剤が広く使用されるようになり、その強い関節破壊抑制効果は患者に恩恵をもたらす抗リウマチ治療の中心となりつつある。多くはTNF α 阻害薬であるが、その他にIL-6受容体など別の標的を狙った薬剤も使用可能となってきている。しかし、TNF α 阻害薬投与に伴い高率に結核を発症することが相次いで報告され問題となっている。未だ結核の中蔓延国であるわが国においてTNF α 阻害薬を安全に使用していくためには結核対策が欠かせない。また結核と同様にTNF α が防御に関わると推定される非結核性抗酸菌症（NTM症）においてTNF α 阻害薬の与える影響についても懸念されるところである。このような状況を踏まえ、抗酸菌症に対する生物学的製剤の影響についての現状を明らかにするとともに、生物学的製剤使用中における抗酸菌症対策を確立することを目的として本シンポジウムは企画された。

最初に、わが国での生物学的製剤投与に伴う結核発症

リスクにつき、国立病院機構相模原病院の当間重人先生にお話しいただいた。先生は、RA患者の全国規模でのデータベース *NinJa* をもとに、RA患者の結核発症リスクは一般人口の約4倍であること、薬剤により差異はあるものの概ね生物学的製剤投与によりさらに発症リスクは高くなることを示された。また、投与前のスクリーニング法としてクオンティフェロン（QFT）検査の施行率は増加しつつあるものの依然として低いことを問題点として指摘された。

次に、生物学的製剤投与下のNTM症に関する問題について、社会保険中央総合病院の徳田均先生にお話しいただいた。先生は、NTM症の発症機序としてRAの気道病変が関与している可能性を結核との相違点として指摘された。また気道病変があるゆえに過剰にNTM症の診断が下されるとの懸念を示された。生物学的製剤投与下に発症したNTM症に関する他施設共同研究による検討から、予後は決して不良ではないことを指摘され、一律に生物学的製剤投与を禁忌とすることに疑念を示された。

生物学的製剤投与予定患者が潜在性結核感染症（LTBI）を有する場合、LTBI治療を行った後に生物学的製剤を開始することとなる。日本結核病学会予防委員会と日本リウマチ学会は共同で平成17年2月にLTBI治療ガイドラインを発表している。予防委員会委員長である結核研究所の加藤誠也先生からは、新たなガイドラインの骨子として、今後LTBI治療をますます積極的に推進すること、感染診断法としてInterferon gamma release assayを取り入れること、治療対象の適切な選定、治療遂行徹底への取り組み、等を含めるべきであると言及された。

最後に、座長の一人である大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターの松本智成は、病態形成に免疫反応が大

¹国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、²大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

連絡先：露口一成，国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター感染症研究部，〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町1180（E-mail: tsuyuguchi@kch.hosp.go.jp）

（Received 13 Dec. 2012）

きく関与している結核において、抗TNF製剤を中止することの危険性を指摘した。有効な抗結核治療施行下においては、抗TNF製剤の継続が十分に可能であり、むしろparadoxical responseを抑制するうえでも有効であることを、同院での投与経験をもとに示した。

各シンポジストからは、このテーマに関してこれまで

のガイドラインにとらわれない事柄も含め貴重な知見を示していただいた。今回のシンポジウムの内容が今後、生物学的製剤のみならず様々な免疫抑制剤投与にあたっての結核対策を考えるうえでの基礎となれば、座長として望外の喜びである。

1. 生物学的製剤投与時の結核発症リスク・結核スクリーニングの実際 —関節リウマチの場合—

独立行政法人国立病院機構相模原病院 当間 重人
臨床研究センターリウマチ性疾患研究部

はじめに

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis: RA) は多発性関節炎による運動器障害をきたす疾患である。原因は未だ不明のままであり、根治療法は確立されていない。しかしながら、骨関節破壊に至る病態が詳しく検討され、標的分子が想定され、想定された標的分子を制御する手法が続々と開発されている。その結果、強力な抗リウマチ作用を有する生物学的製剤などが次々と登場し、薬物治療における選択肢の広がりとともに患者ADLやQOLの改善に大きく寄与している。実に喜ばしいことではあるが、いくつかの問題点が残っていることも事実である。そのひとつが、生物学的製剤投与による感染症発症リスク増加の懸念である。RA治療薬として最初の生物学的製剤が本邦で承認された2003年、すでに諸外国からは結核罹患リスクの上昇が報告され、さらには予防措置の提言もなされていた。すなわち、生物学的製剤（当初はTNF阻害薬）投与前のスクリーニングおよび適切な抗結核薬の予防投与により、結核リスク増を回避できるというメッセージであった。結核に限らず感染症はRA患者の入院理由あるいは死因として最多であり、RAの日常診療における感染症の予防・早期診断・そして適切な早期治療は患者生命予後に直結する重要な診療技術である。先進国の中で結核罹患率の高い本邦に、このような生物学的製剤が導入された場合、RA患者における結核の発症率はどうなるのか。適切な対応により発症リスクの増加は回避されるのか。

本シンポジウムでは、本邦RA患者における結核感染リスクの推移などについて疫学的見地から報告をした。

本邦RA患者の現状を把握するための 全国疫学調査研究

本邦RA患者の結核罹患リスクを懸念する理由は二つ

あった。繰り返しになるが、ひとつは「日本における結核罹患率が高い」ことである。本邦においては第二次世界大戦前まで結核が重要な死因の一つであったが、公衆衛生の改善・抗結核薬の登場・健康診断の普及等により減少の途にあった。しかしながら、1990年代後半には増加へと転じ、結核非常事態宣言が出されるに至った経緯がある。再増加の原因は定かでないが、人口の高齢化・副腎皮質ホルモン療法等の影響・治療の不徹底等が推測されている。非常事態宣言が出た後、日本における結核発症率は再び減少に転じてはいるが、他の先進国と比較すると未だに罹患率がかなり高い。ふたつは、生物学的製剤 (TNF阻害薬) を先行して用いた諸外国からの結核罹患率増加の報告である¹⁾²⁾。この情報は、本邦においてTNF阻害薬がRA治療法として導入される前夜のことであった。

このような状況の中、本邦RA患者における結核罹患状況の観測を含むデータベース構築のため、全国的ネットワークが組織された。そのネットワークにより構築されたデータベースがNinJa (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) である³⁾⁴⁾。本ネットワークは独立行政法人国立病院機構を中心として組織されており、毎年参加施設や登録患者数を増やしながらデータベースを構築し続けている。

RAと結核 (本邦RA患者における結核の 発症状況)

NinJa 2003~2010年度の8年間 (43584患者・年) に40症例の新規結核発症が見られた。33例が肺結核、7例が肺外結核であった。集計結果を結核予防会作成による「性・年齢階級別罹患数 (率)」と対比させ、性・年齢補正を行って算出した本邦RA患者における結核のSIR (standardized incidence ratio: 標準化罹患比) は、全結核SIR=4.34 (95%信頼区間: 3.00~5.69) であった。本邦の結核

罹患率が、先進国の中で高いことは知られていた。そしてRA患者の結核発症リスクは、一般人口に比してさらに4倍ほど高いことが明らかとなった (Table)。

RAと結核 (生物学的製剤市販後全例調査とNinJaの比較)

2012年度現在、本邦においては6種類の生物学的製剤がRA治療薬として承認されている。これら生物学的製剤が強力な抗リウマチ効果と治療選択肢の広がりをもたらした功績は誰もが認めるところであるが、他方、感染症のリスク増加について注意喚起がなされている。日本リウマチ学会もホームページで、生物学的製剤投与前の結核リスクのスクリーニングおよびイソニアジドの予防投与基準を示している。

われわれは、市販後全例調査が行われた5つの生物学的製剤 (インフリキシマブ: IFX, エタネルセプト: ETN, トシリズマブ: TCZ, アダリムマブ: ADA, アバタセプト: ABT) の結果を基にして、各生物学的製剤投与群における結核SIRを概算した。なお、ゴリムマブに関しては、承認されて間もないためデータの蓄積がな

く、解析対象から除外した。NinJaによると2010年度、生物学的製剤の投与頻度は18.6%まで増加している。

Tableに示すように、生物学的製剤 (A~E) の結核SIRには差異が認められる。この表で生物学的製剤を匿名化した理由は、①残念ながら、初期に導入された薬剤については、結核リスクのスクリーニングあるいは予防措置に関して医療側の不十分な対応があった可能性があること、②SIRの算出に際しては、男女比や年齢についてのみ背景をそろえるにすぎないため、それ以外の背景因子の違いによる影響を除外できないこと、③結核リスクに関するスクリーニングの差異が明らかであること、など必ずしも同じ土俵での比較とならない可能性があるからである。

市販後全例調査による結核スクリーニング・予防投与に関する5薬剤の結果をFig. 1に示す。IFXに関してはイソニアジドによる予防投与しかデータを収集していなかったため他剤との比較は不可能であった。この図から見てとれる情報は、①画像的スクリーニングはほぼなされていた。②ツベルクリンテストの施行率は、承認順に低くなっている。これはスイッチ症例が多くなったため

Table The standardized incidence ratio (SIR) of TB in RA patients

	Patient · year	TB (extra pulmonary)	SIR	95% CI
NinJa (2003-2004)	7906	8 (1)	3.98	1.22-6.74
NinJa (2003-2010)	43584	40 (7)	4.34	3.00-5.69
Biologics A-E	2301-6395	2-14 (1-7)	3.62-34.4	0.22-7.03 3.25-12.8 4.76-11.7 7.59-19.7 22.2-46.6

TB: tuberculosis RA: rheumatoid arthritis

NinJa: National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan

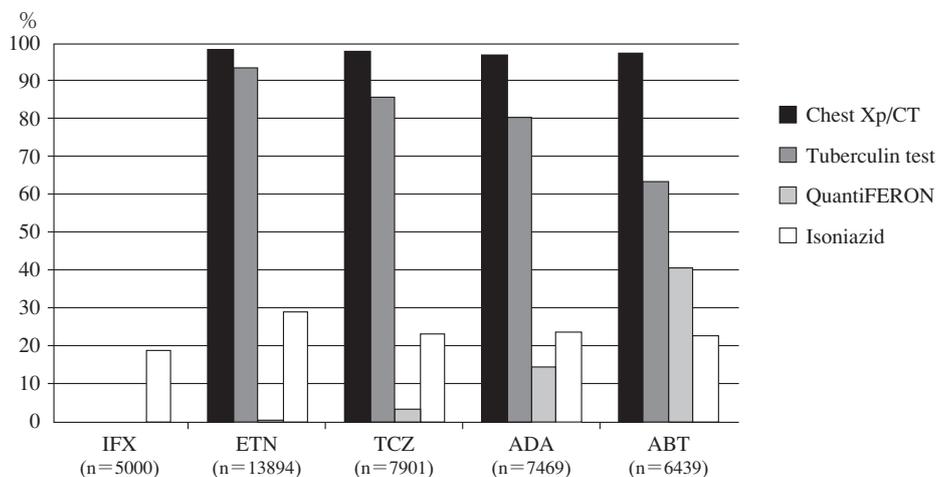


Fig. 1 Screening of TB risk and prophylactic administration of isoniazid in post marketing surveillances
IFX: infliximab ETN: etanercept TCZ: tocilizumab ADA: adalimumab ABT: abatacept

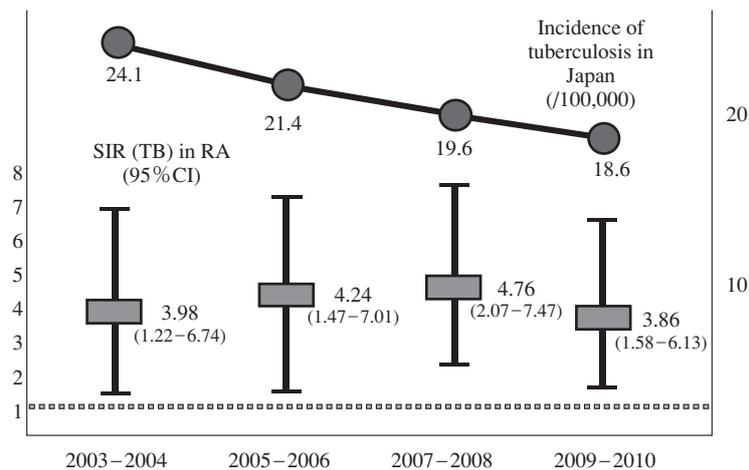


Fig. 2 The changing of standardized incidence ratio (SIR) of TB in RA patients in Japan

であろうと推測できる。③クオンティフェロンの施行率は現在に近づくほど増加しているが、いずれの薬剤についても施行率が低い。④イソニアジドなどによる結核発症予防投与症例は概ね20数パーセントである。ということになる。これら5薬剤のうち4薬剤について市販後調査中に結核が高い頻度で発症したという事実を重視すべき必要がある。胸部画像のチェックが不十分であったことによる可能性、スイッチ症例におけるツベルクリンテストの割愛、クオンティフェロン施行率の低さ、などにより抗結核薬の予防投与が十分でなかった可能性もある。

このように生物学的製剤市販後全例調査の結果は、本邦RA患者の結核罹患率の増加を懸念するものであったが、*NinJa*のデータをみると生物学的製剤がほとんど投与されていない2003～2004年度における結核SIRと2009～2010年度の結核SIRでは有意な増加が認められていないことが分かる (Table)。これは市販後調査が解除された後の生物学的製剤の投与術が慎重かつ適切に行われていることを疫学的に証明しているのかもしれない。

本邦RA患者における結核罹患状況

Fig. 2は、結核予防会結核研究所の統計および*NinJa*を用いた解析の結果である。結核非常事態宣言以降、日本全体としての結核罹患率は低下しているがRA患者の結核SIRは上昇傾向にあり、しかしながら2009年度以降は減少に転じているように見える。この現象は、本邦RA患者における結核罹患率が改善していないため相対的にSIRが上昇しつつあったが、近年は一般人口同様、あるいはそれ以上に結核罹患率が減少している可能性を示す

ものである。RA患者の結核発症予防に関するマネジメントが奏効していることを示す結果かもしれないが、今後の観測結果を待って判断する必要がある。

おわりに

これまで述べてきたことをまとめると、本邦においては「結核罹患リスクが高く」<「RA患者においては、さらにリスクが高く」<「生物学的製剤投与群においては、さらにリスクが高い」という現状を認識しておくべきである、ということになる。「結核」は疑いさえすれば、決して診断困難な感染症ではない。そして治癒せしめうる疾患なのである。RA患者が感染徴候を呈した際には、常に鑑別に挙げておくべきである。

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) Gómez-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.
- 3) Yamanaka H, Tohma S: Potential impact of observational cohort studies in Japan on rheumatoid arthritis research and practice. *Mod Rheumatol.* 2006; 16: 75-76.
- 4) Saeki Y, Matsui T, Saisho K, et al.: Current treatments of rheumatoid arthritis: from the '*NinJa*' registry. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012; 8: 455-465.

2. 生物学的製剤と非結核性抗酸菌症

社会保険中央総合病院 徳田 均

はじめに

近年、関節リウマチ (RA) をはじめとする難治性、免疫性、炎症性疾患の治療に、病態形成に関与するサイトカインをピンポイントでブロックする、いわゆる生物学的製剤が導入され、めざましい治療成績を上げている¹⁾。現在国内ではTNF α 阻害薬4種、IL-6受容体拮抗薬1種、T細胞共刺激シグナル阻害薬1種、計6種の生物学的製剤が市販され、その応用範囲も関節リウマチから、消化器領域で炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎、クローン病)、皮膚科領域で乾癬性疾患などに拡大され、多くの患者がその恩恵に浴するようになった。しかしこれらの薬物が標的とするサイトカインは感染免疫においても重要な役割を担っており、この阻害は感染症リスクを高めることになるとの懸念は当初より抱かれていた。懸念は現実のものとなった。呼吸器科領域では、細菌性肺炎、真菌感染症 (特にニューモシスチス肺炎)、そして抗酸菌感染症の増加が伝えられている²⁾。

結核症については、本シンポジウムでも取り上げられている。日本リウマチ学会はガイドラインを作成し、生物学的製剤投与開始前にツベルクリン反応、胸部X線写真、問診等により潜在性結核感染者のスクリーニングを行い、該当者には予防内服を行うとの対応策を指示、これが浸透した結果、肺結核症の発症は順調に減少している。当初の年間16人から現在は年間10人程度、率にして0.03%となっており、問題の山は越えた感がある。しかしなお、粟粒結核による死亡が相次いで報告されるなど、警戒は必要である。

一方、非結核性抗酸菌症 (NTM症) については、未解決の問題が多い。結核と異なり登録制がないため、ベースライン (生物学的製剤投与以前) の実態がよく分かっていない。日本リウマチ学会は、本症に対しては有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には原則として投与すべきでない、と述べている³⁾。しかしここには多くの問題が存在する。まずRAの罹患年齢は中高年女性が多く、これはNTM症の好発年齢層と合致する。少なからぬ数の患者がこの問題に該当している可能性がある。次に一口に肺NTM症と言っても様々な菌種があり、一般的には、迅速発育菌と遅発育菌とでは治療が異なり、経過、予後も異なる。菌種別の検討が必要だが、それも含めて、生物学的製剤投与下のNTM症についてのわが国の実態は、散発的な症例報告を除いてほとんど分かっ

ていない (表)。また死亡例は確認されていない。従って一律に禁止することに十分な根拠があるのか、疑問がある。これらの問題についての最近の研究の成果を、RA患者特有の問題を基礎に置きつつ考察する。

1. RAという宿主固有の問題—気道病変

RAは可動関節の滑膜炎を主体とした全身性・自己免疫性・炎症性疾患である。この自己免疫性の炎症が関節外臓器において発現される場合、RAのextra-articular manifestation (EAM, 関節外病変) と呼ばれ、肺における発現としては、気道病変、間質性肺炎、胸膜炎、肺リウマチ結節などが知られている。これらの肺病変は様々な呼吸器感染症の母地ともなりうるので、RA患者の感染症を論ずる場合、臨床家はこの問題についての特別な留意を必要とする。NTM症を考える場合、最も重要なのは気道病変である。

RAの気道病変としては、中枢側に発生する気管支拡張症と、末梢気道に発生する細気管支炎とがある。最近の研究はこの両者がRAという宿主の過剰免疫が関与して形成される一連の病態であることを強く示唆している。

気管支拡張症は、反復、慢性化する中枢気道の炎症により、気管支壁が肥厚、内径が拡大し、細菌の定着が起こり、それがさらに次の感染の母地となる病態である (図1)。RAにおける気管支拡張症の頻度については、HRCTを用いたいくつかの検討で一致して30%前後との数字が報告されている³⁾。わが国では、Moriが連続126例の患者について診断確定時にCT検査を施行、全体で41%に気管支の壁肥厚、径の拡張が見られたと報告している⁴⁾。一般人口における気管支拡張症の頻度については信頼できるデータがないが、1~2%内外と推定され、その20~30倍に達するRA患者のこの高い頻度は決して偶然ではありえない。その成因については様々に議論されてきた。Moriの検討では、気管支拡張は早期RA患者

表 生物学的製剤投与下の非結核性抗酸菌症の頻度

	母数	例数	死亡
Infliximab	53,470例	13例 (0.02%)	0例
Etanercept	13,894	16 (0.12)	0
Adalimumab	10,138	6 (0.06)	0
Tocilizumab	7,901	16 (0.20)	0
Abatacept	7,221	2 (0.03)	0

RA患者に限定。各製薬会社のホームページより 2012年4月

においても34%に見られた。RA治療の開始されていない患者においても高率に観察されるというこの事実は、気管支拡張症の成立が治療の副産物ではなく、RAの病態そのものに深く根ざしたものであることを示唆している。

末梢気道病変としては細気管支炎が多いことは以前より知られている(図2)。組織学的には、濾胞性細気管支炎、狭窄性細気管支炎、破壊性細気管支炎などである。様々な角度からの検討により、この細気道病変はRA特有の病態、RAの関節外病変であると考えられている。すなわち、気管支拡張症との合併が多いことから、反復する感染が細気管支レベルに波及する可能性も想定されているが⁹⁾、それだけではなく、感染におけるRA特有の宿主の過剰免疫反応が、一般人には見られないこのような細気道病変を形成すると考えられている⁹⁾。細気管支炎の頻度は、HRCTを用いた検討で8~15%⁴⁾⁷⁾といわれ、また、剖検肺では61%と報告されている⁸⁾。

これら気道病変の頻度は、患者の病期、あるいは罹病期間と関係し、病期が進んでいるほど、また罹病期間が

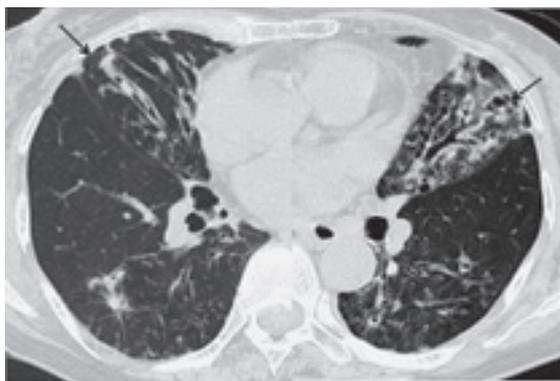


図1 RAの気道病変—気管支拡張症。中葉、舌区の気管支が拡張し、その周囲の肺は繰り返す炎症のため虚脱している。



図2 RAの気道病変—細気管支炎。両肺底部背側に、小葉中心性の粒状影、分岐状影が拡がっている。一見非結核性抗酸菌症に似るが、気管支鏡による菌の検索で、抗酸菌症は否定、緑膿菌が検出された。

長いほど頻度が高くなることは、既に多くの報告がある⁹⁾。

2. RAの気道病変がNTM症に与えるインパクト

このRAの気道病変は、NTM症の罹患、診断に大きな影響を及ぼす。周知のようにNTM菌は環境の常在菌であり、気道、肺の構造改変部に定着して病変を形成する。RAの気道病変(気管支拡張症、細気管支炎)はまさにそのような場でありうるし、実際そうであることがわが国の多施設共同研究で確認された(後述)。

次に診断の問題として、日本結核病学会のNTM症の診断基準は、菌の複数回の証明に加えて、画像診断上(HRCTなど)で、結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、気管支または細気管支拡張所見のいずれかを示すこと、としているが、これらはまさにRA患者においてRAの気道病変として高頻度に見られるもので、この点を認識しないと、NTM症の診断を過剰に下してしまうことにつながりかねない。

3. 海外の報告

生物学的製剤投与下のNTM症については欧米でも関心が高く、いくつかの報告がある。その中で最も規模の大きいものがWinthropによる調査で、FDAへの自発報告例中確実例105例を解析したものである¹⁰⁾。それによれば9例、9%が死亡しており、他にも多くの死亡があるものと推察されるとして、警鐘を鳴らしている。しかし菌種分布を見ると、*M.abscessus* 12例、その他の菌を合わせて迅速発育菌で20例であった。よく知られているように、*M.abscessus* 感染症は免疫不全者でなくとも予後の不良な疾患であるが、わが国では稀で2%以下を占めるにすぎない。この分布の偏りが不良な予後につながった可能性が推察されるが、死亡例について菌種別の検討はなされていない。

英文の症例報告を検索すると、肺NTM症は8例報告されているが、うち4例が死亡、そのうち3例は迅速発育菌、その2例が*M.abscessus* 症であった。また肺外結核は合計で24例報告があるが、1例も死亡はない¹¹⁾。すなわちわが国のNTM症の80%以上を占める*M.avium* complex (MAC) 症での死亡は国際的にも1例も確認されていない。

4. 国内の研究

われわれは2011年に多施設共同研究を組織し検討を行った。リウマチ専門施設に呼びかけ、生物学的製剤投与下に発症したNTM症を集積、診断が確実で、臨床情報が十分にそろっている症例13例について、その画像所見、臨床経過などを、放射線科医、抗酸菌症専門家も交えて検討した¹²⁾(図3)。症例は女性が多く、平均年齢

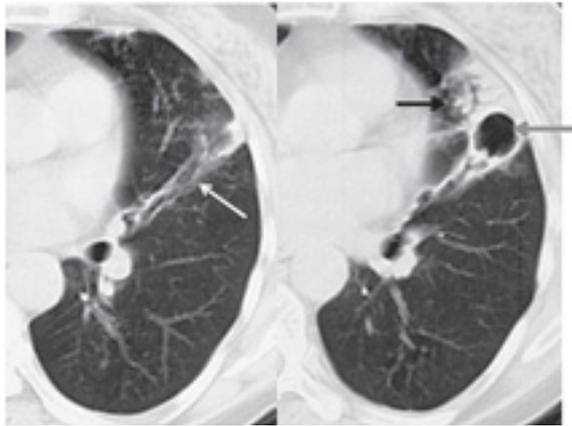


図3 Infiximab投与中に発症した非結核性抗酸菌症。基礎に舌区の気管支拡張症と虚脱(介)があったが(左),そこに空洞性陰影(↑)とその周囲の撒布像(↑)とが出現した。非結核性抗酸菌症の治療1年で完治し,再発を見ていない。

は66歳,疾患の病期,機能障害,いずれも高度な例が多かった。菌種は*M. avium* 11例,*M. intracellulare* 1例,*M. abscessus* 1例。投与された生物学的製剤はinfiximab 1例,etanercept 6例,adalimumab 2例,tocilizumab 6例であった。結核症においてはinfiximabはetanerceptの3倍の発症リスクを有することは広く知られているが,本研究では,また日本全体の市販後調査で把握されている数字としても両者の比率は逆であることは興味深い。また抗酸菌免疫に影響を与えることの最も少ないとされるtocilizumabで4例の発症が見られたことも注目される¹³⁾。

生物学的製剤投与開始からNTM発症までの期間は平均10カ月であったが,6週~最長8.5年とばらつきが多かった。これは同製剤投与下の結核症の発症が投与開始後3~6カ月に集中し,発症機序として内因性再燃を疑わせたのとは対照的である。

大部分の例で診断後直ちに治療が開始されていたが,その治療後の結果として,改善10例,一時進行したが後一転して改善に向かった1例,無治療で経過観察し不変が2例,であり,不良な経過をとった例はなく,また死亡例はなかった。

これら13症例の解析から,生物学的製剤投与下にNTM症を発症しても決して予後不良ではなく,また検討に参加した抗酸菌症専門家の意見として,一般のNTM症に比べて治りにくいということはなく,むしろ一部の症例では治りやすいという印象であった。

大部分の例で,1~3年前にCTが撮影されており,先行病変の有無が検討できた。多くの例で気道病変(気管支拡張症5,細気管支炎10)が先行していた。これらの先行病変が全て最初からNTMの感染巣だったとは考えにくい,一部はそうであった可能性は否定しきれない

が,多くはRAの気道病変と考えられた。発症機序として,内因性再燃の可能性も否定はできないが,投与開始から発症までの期間が不定であることから,環境常在菌であるNTM菌がこれら構造改変部に定着,発症してくる,という外来性感染の可能性のほうが考えやすい。

以上より,生物学的製剤投与下のNTM症については,少数例についての検討結果ではあるが,感染の成り立ち,抗酸菌治療に対する反応性などがかなり明らかになってきた。従来のように一律に禁止する必要に対して疑問を投げかける結果となり,発症した場合,生物学的製剤を中止してNTM症の治療に努めれば破局的な事態は避けられる可能性が示唆されたと考えられる。

5. 発症後の生物学的製剤再投与の是非 —リウマチ制御との狭間で

NTM症を発症した場合,それに対する治療は行いつつ,RAの治療としてはもはや生物学的製剤を使用しないのが原則である。しかしRAという疾患は時にきわめて重い症状(関節痛)で患者を苦しめる。生物学的製剤の導入で初めてそのような苦しみから免れえていた人も少なくない。そのような患者に,生物学的製剤に代わる治療として大量のステロイドしか残されていない場合,その副作用が強く懸念されることになる。そのような一部の患者に生物学的製剤の再投与は絶対に禁忌なのだろうか? この問題に取り組んだ興味深い症例報告がいくつか存在する。国内で2例,患者の強い希望で肺NTM症に対する治療と並行してRAに対して生物学的製剤の投与を復活させ,両疾患とも制御しえた症例が報告されている¹⁴⁾。また海外では,主に肺外結核であるが,同様の報告が7例ある¹¹⁾。治療失敗例は報告されにくいというpublishing biasの問題は考えておかねばならないが,これらの症例報告は,RAの制御上どうしても生物学的製剤が必要な場合,専門家の厳重な監視と患者の良好なコンプライアンスを条件としてであれば,そのような試みもまたありうることを示唆している。

文 献

- 1) Takeuchi T, Kameda H: The Japanese experience with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6: 644-652.
- 2) 日本リウマチ学会: 関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用ガイドライン(2012年改訂版). <http://www.ryumachi-jp.com/guideline.html>
- 3) Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, et al.: Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology.* 1994; 193: 375-382.
- 4) Mori S, Cho I, Koga Y, et al.: Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in

- patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008 ; 35 : 1513–1521.
- 5) Cortet B, Perez T, Roux N, et al.: Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997 ; 56 : 596–600.
 - 6) Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, et al.: Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2006 ; 116 : 3183–3194.
 - 7) Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, et al.: Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J.* 2011 ; 37 : 1411–1417.
 - 8) 武村民子: 関節リウマチにおける肺病変の病理像. *日胸.* 2007 ; 66 : 470–484.
 - 9) Mori S, Koga Y, Sugimoto M: Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med.* 2012 Aug 3. [Epub ahead of print]
 - 10) Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, et al.: Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerg Infect Dis.* 2009 ; 15 : 1556–1561.
 - 11) Mori S, Sugimoto M: Is continuation of anti-tumor necrosis factor- α therapy a safe option for patients who have developed pulmonary mycobacterial infection? : Case presentation and literature review. *Clin Rheumatol.* 2012 ; 31 : 203–210.
 - 12) Mori S, Tokuda H, Sakai F, et al.: Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan. *Mod Rheumatol.* 2012 ; 22 : 727–737.
 - 13) Ogata A, Mori M, Hashimoto S, et al.: Minimal influence of tocilizumab on IFN-gamma synthesis by tuberculosis antigens. *Mod Rheumatol.* 2010 ; 20 : 130–133.
 - 14) Nakahara H, Kamide Y, Hamano Y, et al.: A case report of a patient with rheumatoid arthritis complicated with *Mycobacterium avium* during tocilizumab treatment. *Mod Rheumatol.* 2011 ; 21 : 655–659.

3. 今後の潜在性結核感染症ガイドラインのあり方

公益財団法人結核予防会結核研究所 加藤 誠也

はじめに

潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection; LTBI) は American Thoracic Society (ATS) と米国の Center for Disease Control and Prevention (CDC) が2000年に発表した共同声明「選択的ツベルクリン反応検査と潜在性結核感染症の治療」で発表された疾患概念であり、顕性発症時にあらわれる臨床症状、細菌学的または画像診断上の所見がなくても、結核菌に感染していること自体が潜在性の疾病とする考え方である¹⁾。わが国では2007年に改正された届出基準において取り入れられた²⁾。この届出基準におけるLTBIは従来の「初感染結核」のみならず、既感染者で生物学的製剤をはじめとする免疫抑制剤を使用するために結核発症予防の治療を必要とする者が含まれている。従来の「初感染結核」の適用条件にあった29歳以下の年齢制限は撤廃され、感染症診査協議会における審議を経て承認されれば、公費負担の対象になることになった³⁾。

これに先立つ2005年2月、本学会予防委員会は日本リウマチ学会と共同で「さらに積極的な化学予防の実施について」を発表した⁴⁾。この声明から約7年が経過し、LTBI治療をめぐる状況は大きく変化しており、改訂が必要になっている。

潜在性結核感染症治療をめぐる学会の対応

上述の共同声明ではATS, CDCの共同声明に言及し、中・高齢者における糖尿病等の合併症あるいは副腎皮質ステロイド薬やTNF α 阻害剤投与などの免疫抑制要因もっているために結核発病リスクが高い者に対して、さらに積極的な結核発症予防策および早期発見策を講ずる必要性を述べている⁴⁾。発症予防の対象として挙げられているのは以下のような者である。①塗抹陽性患者と最近概ね6カ月以内に接触して感染を受けたと判定された者。②胸部X線上明らかな陳旧性結核の所見がある者で、過去に化学療法を受けたことがない者。③医学的リスクをもった者については、次の条件を満たして結核の化学療法を受けたことがない者、③-1 HIV感染者およびその他の疾患のために著しい免疫抑制状態の者で、胸部X線所見や既往歴から感染を受けた可能性が大きい者、③-2 免疫抑制作用のある薬剤を使用している者で、ツベルクリン反応 (ツ反)、胸部X線所見、その他より結核感染を受けた可能性が大きい者。なお、TNF α 阻害剤についてはisoniazid 3週間投与の後開始を考慮するとされている。③-3 結核の発病リスクは高いが、著しい免疫抑制状態ではない者：糖尿病、塵肺、白血病、ホジキン病、頭頸部癌、重症の腎疾患 (透析中の者を含む)、低栄養 (胃切除後、空腸回腸バイパス) があって、

ツ反が強い陽性、胸部X線結核感染の証拠となる所見のある者。

日本リウマチ学会が発表した「関節リウマチ (RA) に対するTNF 阻害療法施行ガイドライン (2010年改訂版)」⁵⁾には、スクリーニング時には問診・ツ反・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こと、および、クオンティフェロン (QFT) は結核スクリーニングの補助的診断として有用であることが記載されている。

潜在性結核感染症治療の現状と課題

近年、LTBIをめぐる状況は次に示すように大きく変化しつつあり、指針の策定にあたって十分な配慮が必要である。

(1) LTBIに関する政策的方向性

上述のように欧米の低蔓延状況になっている国々ではLTBI治療は根絶を目指す戦略として位置づけられている。わが国においても2011年5月に改正された厚生労働省告示「結核に関する特定感染症予防指針」(以下、「予防指針」)において、LTBI治療を積極的に推進する方針が示されている。また、日本における服薬支援の対象は塗抹陽性患者であったが、2011年10月の日本版DOTS戦略の改正によりLTBIを含む全ての結核患者となった⁶⁾。このようにわが国においてもLTBIを積極的に実施する方向が示されている。

(2) 生物学的製剤の増加・適応症拡大

生物学的製剤の中では当初、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[®]) が慢性関節リウマチに対する適応を有していたが、現在はトシリズマブ (アクテムラ[®])、アダリムマブ (ヒュミラ[®])、アバタセプト (オレンシア[®])、ゴリムマブ (シンボニー[®]) と種類が増えている。また、インフリキシマブの適応疾患は関節リウマチのほか、潰瘍性大腸炎、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、クローン病と拡大した。このことから、生物学的製剤の使用にあたってLTBI治療を受ける患者数は増加していると推定され、治療を行う医師もリウマチ科や整形外科に加えて、消化器科、皮膚科等が関係していると考えられる。日本リウマチ学会のガイドラインには「胸部X線写真撮影が即日可能であり、呼吸器内科専門医、放射線科専門医による読影所見が得られることが望ましい」とされているが、結核を専門としない医師において治療対象者の選定に問題があったり、服薬完了率が低下するために、LTBI治療実施者中の発病者に薬剤耐性が生ずるようなことがあってはならない。

(3) HIV感染者に対する対応

世界のHIV合併結核対策は近年進展しており、2011年のWHO Global Reportでは結核患者の34%はHIV感染の有無が判明しており⁷⁾、2011年にWHOが途上国向けに示した指針では、「HIV感染者はツ反の結果、免疫状態、ART実施中、結核の既往、妊娠にかかわらず、HIVの包括ケアの一部として少なくとも6カ月のIsoniazid Preventive Therapy (IPT) を受ける」と積極的に進める方向が示されている⁸⁾。

日本におけるHIV/AIDS感染者は比較的低いレベルではあるが、増加を続けている。しかし、医療従事者におけるHIV合併結核に関する意識は高いとはいえない。

(4) Interferon gamma release assay (IGRA) の適用と新知見

BCG接種が広く行われているわが国ではツ反の特異度は低く、感染診断の隘路になっていた。日本結核病学会と日本リウマチ学会の共同声明が出された2004年当時、感染診断法としてQFTは広く使用できる状況でなかったため言及されていなかったが、全国的に実施できる状況になっていることから、これを含める必要がある。2009年からは特異抗原としてCFP-10、ESAT-6に加えてTB7.7が予め専用試験管に入っているQFT-Gold (いわゆる第3世代) が使われるようになってきている。また、欧米では既に使われているT-Spot TBの臨床試験が日本でも行われていることから、承認される可能性がある。これらIGRAの診断特性の違い、合併症による免疫抑制状態や免疫抑制作用をもつ薬剤の使用時における診断特性については様々な研究が行われており、新しい知見が集積しつつある。

(5) LTBIの届出と制度の周知

2007年6月に改正された届出基準では生物学的製剤の使用に際して、ツ反またはQFTを実施し医師がLTBIと診断した場合は届け出ることになっているが、2010年の結核登録患者情報システムで集計されたLTBI治療を受けた患者数は4930人で、発見方法の8割以上は接触者健診であり、生物学的製剤使用に際してLTBI治療の対象になった者は「医療機関受診」または「他疾患入・通院中」に含まれていると推定されるが、合わせて350人程度と、これらの免疫性疾患の患者数から推測される治療対象者数に比較してきわめて少ない (Fig.)。この原因として、感染症に基づく届出の必要性が、免疫抑制剤の使用に関わるLTBI治療を行っている医師に十分に周知されていないためと考えられる。同様に、公費負担、保健所による患者登録・管理、服薬支援等結核に関する制度についても啓発する必要があるものと思われる。

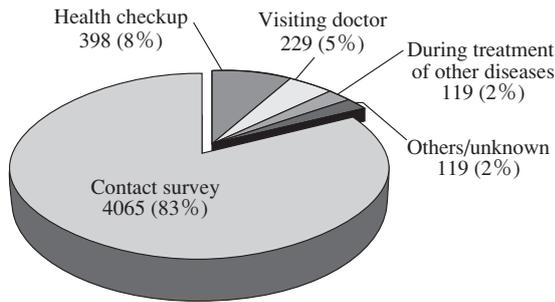


Fig. Mode of detection for LTBI cases

潜在性結核感染症治療指針の方向性

潜在性結核感染症治療指針（仮称）の策定にあたっては、上述のような現状の課題に鑑みて、次のような事項に配慮しながら方向性を検討する必要がある。

（1）基本的な考え方

既に低蔓延状態になっている欧米の先進国の多くではLTBI治療を積極的に進める方向となっている。今後、日本は低蔓延状態を迎えると期待されており、さらに根絶を目指すためにLTBI治療の推進は重要な意義がある。前述のように、日本結核病学会では「さらに積極的な化学予防の実施について」においてこの方向を示していたが、国の「予防指針」においても同様に言及されている。従って本指針においても、これらの考え方に基づいて、LTBI治療を積極的に推進することを基本的な考え方とする。

（2）対象

①感染性の結核患者への接触者

感染性の結核患者の接触者で感染を受けた可能性が高い場合にはLTBI治療の対象になる。「予防指針」では「必要かつ合理的な範囲で対象者の範囲を広げる」として、患者・感染者の発見方法としてIGRAを活用しながら積極的に実施する方向が示されている。ただし、接触者健診の進め方や対象者の選定等については、既に発行されている「手引き」⁹⁾に記載されていることから、詳細はそれに譲ることとする。

②免疫抑制作用のある薬剤を使用している者に対する治療

生物学的製剤、副腎皮質ホルモン剤、その他の免疫抑制剤を用いている者に対してはLTBI治療を積極的に勧める方針とする。免疫抑制作用のある薬剤については、先の共同声明において、副腎皮質ステロイド薬、TNF α 阻害剤、その他としてはシクロスポリン、タクロリムス（FK-506）、メトトレキサート、メルカプトプリン、アザチオプリン、ミゾリピン、抗リンパ球抗体、OKT3などが記載されているが、本指針では新しい知見を含めるこ

ととしたい。

③免疫不全を伴う疾病状態

世界的にHIV合併対策が進展している中で、HIV結核合併対策としてIGRAを用いた感染診断とわが国の状況に応じたLTBI治療推進の考え方を示す必要がある。また、糖尿病、透析、高齢等に伴う体力低下なども結核発病リスクが高いと考えられ、どのような状態の者を治療対象とするかも検討する必要がある。

④結核発病リスクが高い集団

高蔓延国居住歴のある人、喫煙、社会経済的弱者など感染・発病リスクが高いと考えられる人については、発病リスクのみならず、治療中断リスクをも含めて治療の是非を考える必要があると思われる。

（3）診断

①IGRAの適用と最新情報

感染診断法としてQFTが広く使われるようになってきている。また、わが国でもT-Spot TBが承認され、健康保険収載されるようになると対策現場でも使われるようになると思われる。免疫抑制状態、すなわち、生物学的製剤使用に先立つ免疫抑制剤や合併疾患によるIGRAの診断特性（感度・特異度）への影響について診断特性に関する知見が集積しつつあることから、これらの最新情報を含める必要がある。

②胸部X線検査

LTBI治療に先立って、発病の有無や陳旧性病変の確認のために、胸部X線検査は必須である。CT検査は微小な病変や骨・心陰性に重なる部分の病変を検出するために有用な場合があるが、全例に必要であるかについて議論があることから、それらについても検討する。

（4）治療

治療については結核病学会治療委員会が2008年に発表した『「結核医療の基準」の見直し—2008年』¹⁰⁾に従う。すなわち、使用する薬剤は原則としてイソニアジド（INH）であり、感染源がINH耐性である場合にはリファンピシン（RFP）を使用する。INHは6カ月または9カ月間、RFPは4カ月または6カ月間使用する。また、免疫抑制状態の患者や免疫抑制剤を長期または繰り返し使用する場合のLTBI治療の対応について投与期間は議論がある。副作用とその対応、治療中の副作用のチェックまた発病のモニタリングについても、結核を専門としない医師にも理解されるように記載する。

新しい治療法として、Rifapentine 900 mgとINH 900 mgを直接服薬監視下で週1回、3カ月、すなわち合計12回の投与が、従来のINH 300 mg連日9カ月治療と変わらないという研究結果が報告された¹¹⁾。CDCはこの報告に基づいて、結核発病の高い要因をもつ12歳以上の健康な患者に対して、従来の方法と同様に用いることが可能

であり、特に矯正施設、移民、ホームレスシェルターなどINH9カ月治療が難しい状況では有利であるとしている¹²⁾。Rifapentineは日本では承認されていない薬剤であるが、今後、日本においても導入に向けて検討が必要な治療法と考えられる。

(5) 結核を専門としない医師・医療機関への対応

結核病学会予防委員会は、慢性関節リウマチにおける生物学的製剤の使用を視野に入れて、2004年にはリウマチ学会と共同声明として発出したが、生物学的製剤の適応拡大のために消化器や皮膚科でも使われるようになったことから、同様の方法は適当でなくなった。代わって、これら結核を専門としない医師の拠り所となるように、感染症法（以下、法と省略）に基づく手続きや保健所の役割等に関する以下のような情報を含めることとする。①法第12条に基づく届出基準を満たした場合には届出の対象となること、②医療基準に基づく医療内容であれば法第37条の2に基づく公費負担の対象となること、③法第13条によって保健所に登録され管理の対象となること、④法第53条の14によって保健所長に、また、法第53条の15によって結核患者を診療する医師に対して確実な服薬の指導を行うことが規定されており、医療機関は保健所と連携しながら服薬支援に取り組む必要があること。

(6) 治療完了に向けた取り組み

LTBI治療は結核としての自覚症状もなく、胸部X線所見等にも異常がないことから病識をもちにくく、脱落が多いとされている。上述のように2011年10月に改正された日本版DOTS戦略⁶⁾ではLTBI患者を含む全ての結核患者を服薬支援の対象とする方針が示されており、「予防指針」では「LTBIの治療を開始した者のうち治療を完了した者の割合を85パーセント以上とすることを目指すこと」が明記された。これらのことから、LTBIについても患者の服薬完了に対する取り組みが求められる。住所不定者、外国人、また、刑務所の被収容者は出所後において治療中断のリスクが高いと考えられることから、配慮が必要と考えられる。

結 語

以上のように、潜在性結核感染症治療を積極的かつ結核を専門とする医師以外においても適切に進めるため、2004年の結核病学会予防委員会とリウマチ学会の共同

声明を基にしながら、新知見を十分に取り入れた「指針」の策定が必要になっている。結核発症予防は「予防内服」からLTBIという疾患の「治療」と位置づけられるようになったことから、予防委員会と治療委員会と合同で、本シンポジウムにおける議論を踏まえて指針を策定する予定である。

文 献

- 1) ATS/CDC: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: S221-S247.
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課長：感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第12条第1項及び第14条第2項に基づく届出の基準等の一部改正について。健感発第0607001号。平成19年6月7日。
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課長：潜在性結核感染症の取扱いについて。健感発第0801001号。平成19年8月1日。
- 4) 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.
- 5) 一般社団法人日本リウマチ学会JCR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阻害療法施行ガイドライン(2010年改訂版)。2010年。
- 6) 厚生労働省健康局結核感染症課長：「結核患者に対するDOTS(直接服薬確認療法)の推進について」の一部改正について。健感発1012第5号。平成23年10月12日。
- 7) WHO: Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva, World Health Organization. 2011.
- 8) WHO: Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained setting. Geneva, World Health Organization. 2011.
- 9) 阿彦忠之、森亨編：結核の接触者健康診断の手引きとその解説。平成22年度改訂版。結核予防会。2010年11月10日。
- 10) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し—2008年。結核。2008; 83: 529-535.
- 11) Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al.: Three months of once-weekly rifapentine and isoniazid for *M. tuberculosis* infection. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2155-2166.
- 12) Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *MMWR.* 2011; 60: 1650-1653.

4. 生物学的製剤使用中に発症した結核と関節リウマチの治療

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター感染症センター/臨床研究部 松本 智成

1. はじめに

関節リウマチは、100人のうち0.5~1が罹患するといわれている。自己免疫が関与するといわれている慢性炎症性関節炎で、今までは、強力な治療を行い、どれだけ疼痛や炎症を抑えても関節破壊の進行を止めることができず、機能障害をきたすといわれた疾患である。しかしながら、この数年で関節リウマチの治療は大きく変わり、疼痛を含めた症状をとる緩和ケアから、破壊された関節を修復させる治療が可能になってきた。これからの関節リウマチ治療の重要なポイントは、患者の現在の症状を取り除きつつ、長期的な経過を考慮した治療を行っていくことである。

関節リウマチ治療の大きな変革の中心をなしたのがメソトレキセート (MTX) ならびに抗TNF製剤や抗IL-6受容体抗体を主とする生物学的製剤である¹⁾。多くの生物学的製剤は、体内の炎症性サイトカインを中和したり、抗炎症性サイトカインを増やすことで体内のサイトカインバランスを安定化させる。

抗炎症効果を期待するだけなら、薬価も安い糖質コルチコステロイドで充分である。しかしなぜ、生物学的製剤が必要であるのか。

糖質コルチコステロイドは炎症を抑え短期的なQOLは改善できるが、関節破壊の進行を止められず長期的なQOLは低下してしまう。一方、生物学的製剤は抗炎症効果もさることながら、関節破壊の進行を抑制し、さらに一部の症例では修復が期待され、長期的なQOLを改善できる可能性が高いからである。これらのことと、生涯の医療費の低下が見込まれる生物学的製剤が、薬価が高額であるにもかかわらず推奨される理由である。このことから、生物学的製剤の適応は、長期にわたり安全に投与することができ、QOLの維持・改善が期待できる患者であるといえる。

上記のように夢のような変革をもたらした生物学的製剤であるが、その作用機序から感染症の増加が予想され実際にも報告されてきた。特に、抗TNF製剤は結核の発症率を増加させることで知られている。そして、現時点では生物学的製剤により結核発症した患者に対しては、再び生物学的製剤を投与しないことが主流である。

そのため生物学的製剤による有害事象でQOLが低下する可能性が高ければ、投与しない選択が賢明である。

この章では、抗酸菌診療を行う立場からみた、関節リ

ウマチにおける生物学的製剤と結核を中心とした抗酸菌について、その診断、予防、治療法について述べる。関節リウマチ診療のポイントは、生物学的製剤投与の適応にある患者に対して、早期に副作用なく安定して投与することと、適応外の患者には投与しないということ、そしてそれを判断することである。

2. 関節リウマチの治療

関節リウマチの加療は、糖質コルチコステロイド、NSAIDs、MTXを中心とする抗リウマチ薬 (DMARDS) を使用しながら行われ、加療当初には弱い薬、次第に症状・病勢に合わせて強い薬を使用するピラミッド型治療や²⁾、最初に強い薬を導入し徐々に弱い薬に変えていくステップダウン式³⁾、さらには鋸歯状方式⁴⁾が提唱されてきた。生物学的製剤が登場するまでの間、その治療法は時代とともに変化し、炎症や疼痛をコントロールできるようにはなったが、関節破壊の進行を抑制することはできず、長期的にみると大部分の患者において何らかの機能障害を示してきた。

関節リウマチの治療の重要なポイントは、患者の現在の症状をとるのみならず、長期的な経過を考慮した治療を行っていくことである。抗炎症効果を期待するだけなら薬価も安い糖質コルチコステロイドで充分である。なぜ、糖質コルチコステロイドではだめなのだろうか？

糖質コルチコステロイドは炎症を抑え短期的なQOLは改善できるが、関節破壊の進行を止められず長期的なQOLが低下する。そこで関節リウマチの治療は、基本的には糖質コルチコステロイドを使用せずにNSAIDsやDMARDSを使用して、患者の関節破壊を防ぎADLを保った長期予後を確認することにある。生物学的製剤は、抗炎症効果もさることながら、関節破壊の進行を抑制、さらには一部の症例では修復が期待され、長期的なQOLを改善できる可能性が高い。これらのことから、薬価が高くても将来的な機能障害にかかるコストを考えると全体としては安くなる。これが生物学的製剤が推奨される理由である。従って、生物学的製剤の適応は、長期に安全に投与することができQOLの維持・改善が期待できる患者であるといえる (表)。

つまり生物学的製剤が開発される前は、炎症を抑えて短期的な症状の緩和が得られても、関節破壊の進行を抑えることができない症例が多くみられた。従ってさらなる薬の開発が求められていた。

表：なぜ生物学的製剤（Biologics）が必要なのか？

	Biologics	Steroid
DAS28（現在の症状）	改善	改善
長期的なHAQ（機能）	改善	悪化

DAS: disease activity score

HAQ: health assessment questionnaire

3. 生物学的製剤の登場

分子標的治療は、今までの試行錯誤や経験に基づいた治療と違い、分子生物学の発展により科学的に効果を期待され研究開発された方法である。1970年代にサイトカインが同定、1980年にサイトカインのクローニング時代に入り種々の生理活性物質の存在、生理学的、病態における作用が明らかになった。

リンパ球や体の各種細胞から分泌され細胞の増殖や分化を調節するサイトカインが次々と発見されその機能が明らかになってくると、悪性腫瘍や自己免疫疾患の病態に関与していることが明らかになってきた。特に自己免疫が関与する慢性炎症性疾患である関節リウマチではサイトカインの関与の研究が進み、炎症性メディエーター（pro-inflammatory mediator）であるTNF α からIL-6へのサイトカインカスケード説や、炎症性メディエーターと抗炎症性メディエーター（anti-inflammatory mediator）のバランスにより病態が決まるというサイトカインシーソー（cytokine see-saw）説が唱えられた。炎症性メディエーターを抑える方法として、抗TNF α 抗体や可溶性TNF α 受容体によるTNF α の中和、抗IL-6受容体抗体によるIL-6シグナル伝達の抑制、体内にあるIL-1受容体拮抗物質（IL-1ra）によるIL-1の中和が考えられ開発されており、抗炎症性メディエーターを増やす方法としてIL-10療法が考案されてきた。抗体製剤の標的物質の親和性を高めたり、抗体による標的細胞殺傷活性を高めるために抗体の構造から糖鎖であるフコースを外す技術ポテリジェント（POTELLIGENT[®]）が開発されて臨床応用可能になってきている。関節リウマチにおける分子標的治療は、炎症性メディエーターを抑えるか、抗炎症性メディエーターを増やして全体として炎症を抑え病態を制御することを目的としている。さらにmonoclonal抗体の発明、ならびに遺伝子工学的にマウス由来のmonoclonal抗体を、ヒト抗体とのキメラ化、ならびに完全ヒト型化する技術が開発され、各種の増殖因子、サイトカインに対して副作用が少なく効果が持続する分子標的治療が可能となった¹⁾。

抗体を用いたこれらの治療は、IL-6依存性多発性骨髄腫に対する抗IL-6抗体療法を含む悪性腫瘍の治療に用いられることを皮切りに²⁾、良性疾患である関節リウマチ、

クローン氏病、キャッスルマン氏病にも用いられ、最近では小児関節リウマチ（JRA）にヒト型化抗IL-6受容体抗体、抗TNF- α 抗体やSystemic Lupus Erythematosus（SLE）にもキメラ型抗CD20抗体（rituximab）が使用され良好な効果が報告されている^{3)~12)}。

また、抗体製剤ではなく有機合成可能な化学物質によるサイトカインシグナル伝達阻害による治療も使用可能になってくる可能性が高く、その中でもJAK 3阻害剤等の開発が期待される。

4. 抗TNF製剤で結核を発症した場合の結核治療法

2001年にKeaneらによって、infliximab投与後28週以内に結核の発症頻度が上昇するという報告が*the New England Journal of Medicine*に報告されて以来、抗TNF製剤と結核の問題が提起されるようになった¹³⁾。Infliximab投与時の結核発症の特徴は、通常みられる空洞や結節病変を形成することが少なく、粟粒結核や播種性結核の様相を呈することが多い。また、症状や画像所見に、今まで知られている結核の特徴がみられないため、診断が遅れ死に至ることもあった¹³⁾。

世界的にみて結核患者は増加傾向にあり、しかも関節リウマチの治療において早期より積極的に抗TNF製剤を中心とした生物学的製剤投与が推奨される現在、抗TNF製剤と結核は無視できない問題である。結核中蔓延国の日本において結核を活性化しやすい抗TNF抗体製剤による治療を行うためには、結核の加療にある程度精通していなければならない。

以前、日本におけるinfliximab投与と結核の問題点を下記のごとく列記したが、依然として、①結核感染のスクリーニングが難しい、②結核発症予防法が確立していない、③結核の発症診断が難しい、④paradoxical response出現時に結核加療およびリウマチ加療をいかにするか、⑤結核加療後の関節リウマチの加療をいかにするか、⑥結核加療時の医療機関連携をいかにするか、が問題として残る¹⁴⁾。詳細は、前述した文献にゆずる。

現在、日本国内にて使用可能な生物学的製剤は、infliximabのほかにetanercept, adalimumab, tocilizumab, abatacept, golimumabがあり、このうちTNFを抑えるものは、infliximab, etanercept, adalimumab, golimumabがあげられる。

結節、空洞といった結核病変の大部分は、免疫反応によって引き起こされる。従って、HIV合併結核病変や抗TNF製剤に基因する結核病変は粟粒もしくは播種性病変をとることがほとんどである。また、空洞を有する結核に対して、粟粒結核は体内の菌量が少なく排菌量も少ないために感染性は比較的低い。

抗TNF製剤によって結核発症した場合に、その原因と

なる抗TNF製剤をいきなり中止したくなるが、結核病変は免疫反応でおこるという観点からすると急に中止することは危険な行為でもある。つまり、結核発病が明らかとなり抗TNF製剤を中止し、抗結核薬を投与すると結核菌の増殖は抑えられるが症状が悪化することがある。このことをparadoxical responseという。この時は、ステロイドの増量もしくはステロイドパルスが必要になるが原因としては抗TNF製剤を中止することなので、可能であれば抗TNF製剤を中止せずに、継続するか、投与間隔をあけて対応することが望ましい。

抗TNF製剤をきらずに結核治療を行う場合、HIV合併結核の治療と同様、迅速に薬剤感受性結果を得ることが重要になる。従って、培養法、感受性試験は共に液体培養を選択するのが望ましい。

5. 抗TNF製剤で結核を発症した場合の関節リウマチの治療法

現在の指針では活動性結核を有する患者に対して生物学的製剤投与は禁忌であり、また投与中に結核を発症すれば生物学的製剤を中止しなければならない。しかし2005年版British Thoracic Society (BTS) のガイドラインのように、有効な化学療法が施行されていれば理論的には使用できるとの考え方もあったが、当時はデータがなかった。

前述のように、抗TNF製剤投与中の患者で結核発症した場合、抗TNF製剤を中止して結核治療を行うのが一般的な考え方である。しかしながら、上述のように結核病変の大部分は免疫反応であるから、結核症状は悪化するし関節リウマチの活動性も上昇する。このことをparadoxical responseといった。この時は、ステロイドの増量もしくはステロイドパルスが必要になる。

paradoxical responseの原因は抗TNF製剤を中止することである。従って将来的に可能であれば抗TNF製剤を中止せずに、継続するか、投与間隔をあけて対応することが望ましい。

筆者は、infliximabによって加療された難治性関節リウマチ患者の結核発症例に対して、infliximab中止後にparadoxical responseをおこし治療に難渋した。患者のinfliximab再投与の希望が強く、①結核を発症したことが既に分かっている、②結核菌が採取でき、抗結核薬に対して感受性があることが判明している、③infliximab投与後であっても抗結核薬にて結核をコントロールできた、④抗結核薬治療中に副作用が出ていないことを確認でき、仮に再発しても副作用なく加療できる保証がある、⑤抗結核治療期間でisoniazidの長期投与可能であることが確認できている、⑥前回のinfliximab投与にて結核以外の副作用がなく、しかもinfliximabが有効であることを確認している、という判断からのinfliximabにて結核

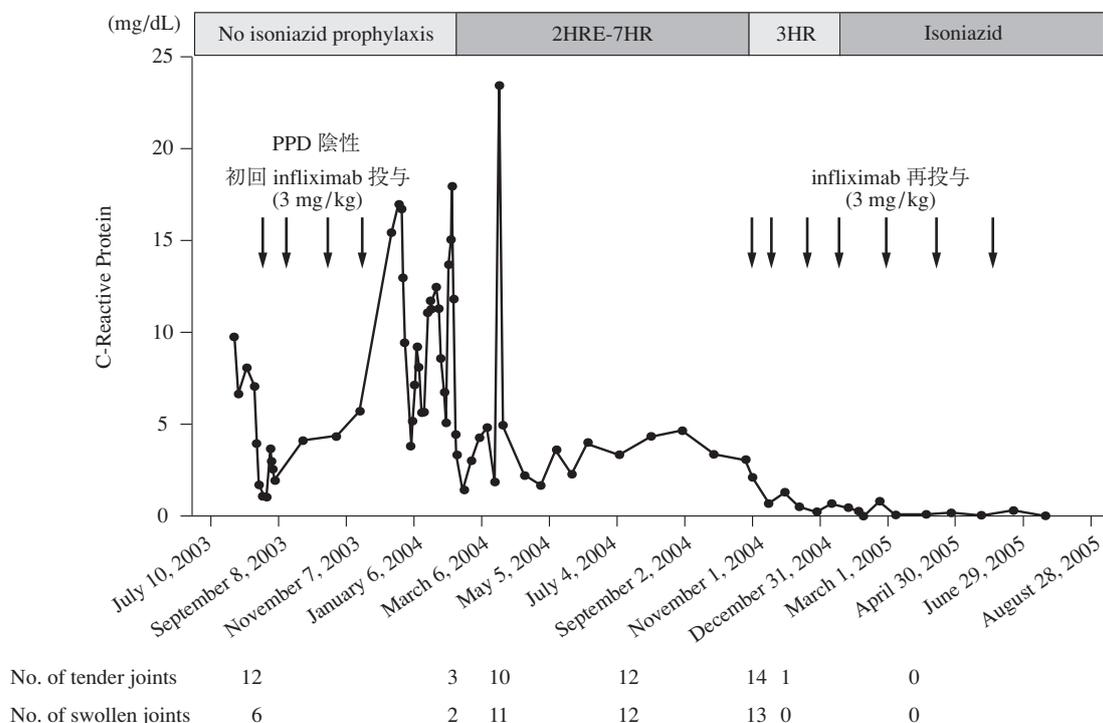


Fig. Resumption of infliximab therapy for rheumatoid arthritis in a patient with tuberculosis induced by infliximab treatment (文献15を改編)
HRE: isoniazid, rifampicin, ethambutol

発症した患者に対して infliximab 再投与を行った¹⁵⁾ (図)。

2004年に infliximab 再投与後、約8年たつが結核の再燃徴候は認められていない。また、関節リウマチのコントロールも良好でアメリカリウマチ学会 (ACR) リウマチ臨床的寛解基準を満たすまでに改善し infliximab 自体からの離脱を行った。しかしながら再び関節の腫脹、疼痛が出現し、infliximab を再開した。

結核発症時には infliximab を中止されて関節リウマチの症状が悪化し半ば寝たきり状態で、満足に歩けない状態であった。しかし現在70代になるが、自転車を乗り回し、娘が孫をおいていき面倒をみさせられるのが悩みというほどに回復した。このように有効な抗結核薬の投与下では、infliximab の投与を中止しなくても結核は有効に加療できる可能性がある。現在12名の結核合併リウマチ患者に対して抗TNF製剤を投与しているが、結核が再燃することなしに投与できている。また、培養で結核菌が確認された患者においても全身状態が良く、感染性が比較的low家族内感染の危険性が少ないと判断された症例では、抗TNF製剤を投与しながら結核加療を入院することなしに外来で行っている。

6. 最後に

生物学的製剤投与時のみならず、膠原病治療における結核発生時には、免疫疾患に不慣れな結核専門施設への転院を要することが多い。特に排菌している場合には、適切な管理を行えば院内感染はほとんど無視できるが、一般的に緊急性が伴う。場合によっては、結核専門施設のベッドの都合の問題により、居住地からはるかに遠い施設に紹介されることもある。この時、患者側に見たら結核が出たということ、急に転院してほしいと言われ追い出されたという気分になることが多い。従って、結核発病の危険性があると判断したら、あらかじめ、結核専門施設の医師と連絡をとりあい、結核が発症した場合には、「結核専門施設と提携していて、その施設に移っていただくことになる」と説明しておくことと患者の信用を失わずに済む。また、前述したが、理想的には抗TNF製剤投与時には提携している医師に紹介しておくことである。

抗TNF製剤で治療中の患者が結核を発症したからといって、すぐに投与を中止するのは症状の増悪をまねく場合が多い。連携を含めた結核発症時の対応の検討なら

びに教育活動が必要である。

文 献

- 1) 松本智成, 西本憲弘, 平田守利, 他: 増殖因子やその受容体に対する抗体を使った腫瘍治療, *Biotherapy*. 1996; 10: 138-147.
- 2) Smyth CJ: Practical aspects of management-optimum therapeutic program in seropositive nodular rheumatoid arthritis. *Med Clin North Am*. 1968; 52: 687.
- 3) Wilske KR, Healey LA: Remodeling the pyramid-A concept whose time has come. *J Rheumatol*. 1989; 16: 565.
- 4) Fries JF: Reevaluating the therapeutic approach to rheumatoid arthritis: The "Saw-tooth" strategy. *J Rheumatol*. 1990; 17: 12.
- 5) 松本智成, 西本憲弘, 嶋 良仁, 他: 抗サイトカイン療法による自己免疫治療. *免疫 Immunology Frontier*. 1997; 7: 25-33.
- 6) 松本智成, 西本憲弘, 大島至郎, 他: ヒト型化抗IL-6受容体抗体とヒト・マウスキメラ型抗TNF α 抗体による治療. *最新医学*. 1997; 51: 1817-1827.
- 7) 吉崎和幸, 西本憲弘, 田合ひろみ, 他: ヒト型化抗IL-6レセプター抗体を用いたIL-6シグナル伝達阻害によるキャッスルマン病の治療への応用. *炎症*. 1999; 18: 319-326.
- 8) 西本憲弘, 松本智成, 吉崎和幸: リウマチの病態と治療の最新情報 抗サイトカイン療法. *カレントセラピー*. 1999; 17: 150-154.
- 9) 松本智成, 西本憲弘, 吉崎和幸: 新しい治療 慢性関節リウマチにおける抗サイトカイン療法. *治療学*. 2000; 33: 887-889.
- 10) 松本智成, 西本憲弘, 吉崎和幸: 慢性関節リウマチにおけるヒト型化抗IL-6レセプター抗体療法. *炎症と免疫*. 2000; 8: 195-198.
- 11) Itoh H: Treatment of Crohn's disease with anti-IL-6 receptor antibody. *J Gastroenterol*. 2005; 40 Suppl 16: 32-34.
- 12) Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al.: Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood*. 2005; 106: 2627-2632.
- 13) 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.
- 14) 松本智成: 日本における抗TNF- α 製剤による結核 多くの側面をもつ問題. *臨床リウマチ*. 2006; 18: 24-35.
- 15) Matsumoto T, Tanaka T, Kawase I: Infliximab for rheumatoid arthritis in a patient with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2006; 355: 740-741.

—————The 87th Annual Meeting Symposium—————

BIOLOGICS AND MYCOBACTERIAL DISEASES

Chairpersons: ¹Kazunari TSUYUGUCHI and ²Tomoshige MATSUMOTO

Abstract Various biologics such as TNF-alpha inhibitor or IL-6 inhibitor are now widely used for treatment of rheumatoid arthritis. Many reports suggested that one of the major issues is high risk of developing tuberculosis (TB) associated with using these agents, which is especially important in Japan where tuberculosis still remains endemic. Another concern is the risk of development of nontuberculous mycobacterial (NTM) diseases and we have only scanty information about it. The purpose of this symposium is to elucidate the role of biologics in the development of mycobacterial diseases and to establish the strategy to control them.

First, Dr. Tohma showed the epidemiologic data of TB risks associated with using biologics calculated from the clinical database on National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan. He estimated TB risks in rheumatoid arthritis (RA) patients to be about four times higher compared with general populations and to become even higher by using biologics. He also pointed out a low rate of implementation of QuantiFERON test (QFT) as screening test for TB infection.

Next, Dr. Tokuda discussed the issue of NTM disease associated with using biologics. He suggested the airway disease in RA patients might play some role in the development of NTM disease, which may conversely lead to overdiagnosis of NTM disease in RA patients. He suggested that NTM disease should not be uniformly considered a contraindication to treatment with biologics, considering from the results of recent multicenter study showing relatively favorable outcome of NTM patients receiving biologics.

Patients with latent tuberculosis infection (LTBI) should receive LTBI treatment before starting biologics. Dr. Kato, a chairperson of the Prevention Committee of the Japanese Society for Tuberculosis, proposed a new LTBI guideline including active implementation of LTBI treatment, introducing interferon gamma release assay, and appropriate selection of persons at high risk for developing TB.

Lastly, Dr. Matsumoto stressed the risk of discontinuing TNF-alpha inhibitor during treatment for tuberculosis. He showed from his clinical experience that TNF-alpha inhibitor can be safely used in active TB patient receiving effective antituberculosis chemotherapy and it is even more effective for prevention of paradoxical response.

Active discussion was done about the four topics, including the matter beyond present guidelines. We hope these discussions will form the basis for the establishment of new guideline for the management of mycobacterial disease when using immunosuppressive agents including biologics.

1. The risk of developing tuberculosis (TB) and situations of

screening for TB risk at administration of biologics—the case of rheumatoid arthritis: Shigeto TOHMA (Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagamihara National Hospital)

We calculated the standardized incidence ratio (SIR) of TB from the clinical data on National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan (*NinJa*) and compared with the SIR of TB from the data of the post-marketing surveillances of five biologics. Among 43584 patient-years, forty patients developed TB. The SIR of TB in *NinJa* was 4.34 (95%CI: 3.00–5.69). According to the post-marketing surveillances of 5 biologics, the SIR of TB were 3.62–34.4. The incidence of TB in patients with RA was higher than general population in Japan, and was increased more by some biologics. We have to recognize the risk of TB when we start biologics therapy to patients with RA. Although the frequency of implementation of QuantiFERON test (QFT) had gradually increased, it was still limited to 41%. In order to predict the risk of developing TB and to prevent TB, it might be better to check all RA patients by QFT at the time of biologics administration.

2. Biologics and nontuberculous mycobacterial diseases: Hitoshi TOKUDA (Social Insurance Central General Hospital)

Several topics about the relationship between RA and nontuberculous mycobacterial (NTM) diseases were discussed, which is still poorly understood. It is well known that airway diseases often accompany RA, which may be considered as a possible etiology for development of NTM diseases, but conversely it may lead to overdiagnosis of NTM disease. Next, we evaluated justification for the contraindication of biologics in patients with NTM diseases. Recent multicenter study showed that prognosis of patients developing NTM diseases during treatment with biologics were not always poor, which throws doubt on uniform prohibition of biologics in NTM diseases.

3. Future guideline for treating latent tuberculosis infection: Seiya KATO (Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)

The Japanese Society for Tuberculosis issued a joint statement on chemoprophylaxis with the Japan College of Rheumatology in 2004. However, issues and challenges due to changing circumstance indicate application of interferon gamma release assay (IGRA), increased variety and indication of biologics, dissemination of knowledge on strategy and system for latent tuberculosis infection (LTBI), etc. Future guideline should include 1) promoting LTBI treatment to achieve low incidence, 2) updated information on IGRAs, 3) treatment strategy and target: contact to infectious cases,

immunosuppressive cases (especially HIV and patients treated with biologics), high risk groups, etc. 4) fundamental information on tuberculosis control strategies, especially DOTS.

4. Therapy for RA and tuberculosis in patients with RA and TB activated by anti-TNF treatment: Tomoshige MATSUMOTO (Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases)

Biologics targeting TNF, including infliximab, have brought about a paradigm shift in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). In 2001, tuberculosis, an ancient and also modern scourge, became spotlighted again, because Keane reported in *the New England Journal of Medicine* that infliximab administration induced reactivation of tuberculosis. How should we treat RA after we successfully treated tuberculosis? Decisions regarding the treatment of patients with refractory RA in the setting of active tuberculosis remain difficult. We successfully treated RA in patients with tuberculosis by

anti-TNF therapy. These demonstrate that anti-TNF therapy can be considered for patients with refractory RA who have tuberculosis and in whom antituberculosis therapy can be maintained.

Key words: Biologics, Rheumatoid arthritis, Tuberculosis, Nontuberculous mycobacteriosis (NTM), Latent tuberculosis infection (LTBI)

¹National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, ²Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases

Correspondence to: Kazunari Tsuyuguchi, Department of Infectious Diseases, Clinical Research Center, NHO Kinki-chuo Chest Medical Center, 1180 Nagasone-cho, Kita-ku, Sakai-shi, Osaka 591-8555 Japan.

(E-mail: tsuyuguchi@kch.hosp.go.jp)