

第90回総会教育講演

II. 生物学的製剤による結核発症時の結核治療と paradoxical response

松本 智成

要旨：結核治療中に胸部画像所見の悪化、リンパ節腫脹等が一時的に認められることがあり、「初期悪化」もしくはparadoxical responseといわれる。結核菌は、毒素産生を行わず病原性がほとんどないといわれている。ヒトの病態は、宿主の結核菌の生死に関わらない菌体成分に対する免疫反応にて起こる。したがって免疫反応が同じであれば菌体量で病態の強弱が変化し、菌体量が同じであれば免疫反応の強弱により病態が変化する。症状が軽ければそのまま治療を継続すればよいが、重篤な場合はステロイド等の免疫抑制治療の追加が必要となる。症状が悪化したとしても結核治療のバイオマーカーは喀痰培養検査である。したがって菌の培養における陰性化が進んでいれば抗結核治療は有効であると考えて、画像の悪化で結核治療メニューの変更は行わない。生物学的製剤投与時のイスコチン投与にて日本における生物学的製剤投与中の結核発症は減少したかに思われていたが、われわれの調査ではその発生者数ならびに結核死は減少していなかった。さらにわれわれが行った日本国内でadalimumab（ヒュミラ）によって発症した結核患者解析では、肺外結核合併がない肺結核のみの症例では重篤な後遺症ならびに死亡例はなかった。しかしながら死亡例は粟粒結核を主とする肺外結核例でみられており、診断・治療の遅れではなく、おそらくparadoxical responseと推定される要因によって死亡していた。生物学的製剤使用時のparadoxical responseは、生物学的製剤中止による生菌死菌を問わない結核菌菌体成分に対する免疫反応の増強であるので、生物学的製剤の急な中止が症状の増悪を招く。したがって、生物学的製剤投与中に結核発症した場合には生物学的製剤を中止せずに結核治療を行うほうが経過が良好であり、菌陰性化期間も短縮できることをわれわれは示した。今後の治療のオプションの1つとなることが期待される。

キーワード：生物学的製剤、抗TNF治療、paradoxical response（初期悪化）、粟粒結核

Paradoxical response とは？

結核治療中に胸部画像所見の悪化、リンパ節腫脹等が一時的に認められることがあり、「初期悪化」もしくはparadoxical responseまたはparadoxical reactionといわれる。これは、結核合併AIDSの結核治療中に抗ウイルス療法を導入した場合の免疫再構築症候群、IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome) や生物学的製剤投与時の結核治療時の悪化と同じ現象である。つまりparadoxical responseとは、生菌死菌を問わず結核菌の菌体成分に対して免疫反応が過剰に反応し臨床症状が悪化したことの総称である。

結核の病態は免疫反応で起こる

結核症はヒトに感染し病態を形成する代表的な感染症であり、結核菌に感染すると生涯のうちにその1割が発病し、その発病者のうち、約3分の1が自然治癒し、約3分の1が慢性持続排菌患者となり長期感染源となり、さらに約3分の1の患者が死亡する。エイズ、マラリアとならぶ世界3大感染症の1つであり、今なお今後の制圧の課題が残る感染症の1つである。このように記載すると結核は強毒性の感染症であるイメージがあるが、結核菌自体には毒素を産生する能力がなく、結核菌に対する免疫がない宿主内で増殖してもほとんど症状を引き起

こすことはない。事実、山村雄一らは結核菌に対して感作したウサギの肺に死んだ結核菌を注入すると空洞形成が起こり、これは結核の菌体成分の注入によっても引き起こされること、ならびに結核菌に対して感作されていないウサギに同様のことを行っても空洞形成は起こらず、結核の空洞は結核菌の菌体成分に対する免疫反応によって起こることを示した。つまり結核症は結核菌菌体成分に対する宿主の免疫反応にて引き起こされ、結核の病態は生菌・死菌にかかわらず菌体成分の量とそれに対する免疫反応の強さによってきまる。

いわゆる初期悪化, paradoxical response 症例

ここに標準化学療法施行時に起きた初期悪化例を示す (Fig. 1)。患者は50代の男性で合併症として糖尿病を有する。

2015年1月27日より標準化学療法を施行。治療は順調に進んでいたが2月中旬に左上肺野の浸潤影増強。3月に入り発熱出現し3月3日にはできていなかった空洞が10日に出現した。この組織に対してTBLB (経気管支肺生検) を行ったところ、結核に特異的で、真菌および悪性所見は認められなかった。この症例のように培養が陰性化する時期に空洞ができるのは、肺組織にある結核菌菌体成分に対する免疫反応が過剰になり肉芽腫形成が起き、気管支からその中身が排膿されることによって起きる。

生物学的製剤の時代

世界の薬剤売り上げランキングにおいて2012年に初めてヒュミラが1位になり、2位がレミケード、4位がエンブレル、5位がリツキサン (注: 日本では適応がない) と関節リウマチに使用される生物学的製剤がランキングされた。さらに2013年においてもヒュミラが1位で100億ドルの売り上げに達した。いまやリウマチ医療に関わらなくても生物学的製剤の知識が必要になってきた。

日本における生物学的製剤による結核報告数とその死亡数

生物学的製剤における結核対策は、綿密なスクリーニングならびに予防内服によって防ぐことができるといわれている。しかしながら、JADER (Japanese Drug Event Report Database) によれば2004年から2012年までの各生物学的製剤 (IFX: infliximab, ETN: etanercept, ADA: adalimumab, TCZ: tocilizumab, GLM: golimumab, ABT: abatacept, CZP: certolizumab) における結核発症者数、死亡者数は数的には減少は認められず、各年次においてほとんど変わらない (Table 1)。また、各年度における死亡者数においても減少したとは言いがたい。これらのことを勘案すると、生物学的製剤使用時の結核対策はまだ未解決な部分が多く、今後の対応が望まれることがわかる。

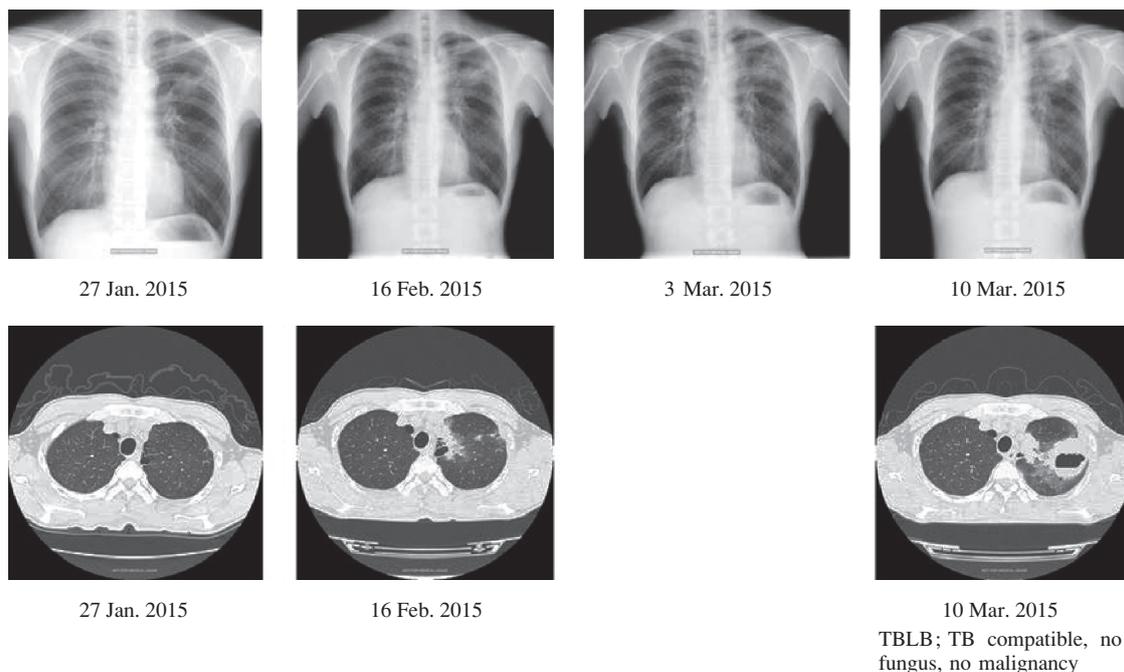


Fig. 1 Clinical course of a TB (tuberculosis) patient with paradoxical response during successful anti-tuberculosis therapy
TBLB: transbronchial lung biopsy

ヒュミラ投与による結核：肺結核と粟粒結核の予後

肺結核と比較して粟粒結核の予後は不良である。日本では永井らの、粟粒結核発症患者の24%がARDS（急性呼吸促進症候群）を合併し、そのうち60%以上が死亡しているという報告がある¹⁾。海外に目を向けてみると、スコットランドでは1954～67年の粟粒結核患者の致死率は25%であり、1984～92年になると高齢の症例が増えたために診断が遅れる例が多く、致死率50%に上昇²⁾したと報告されている。また、合併症として、ARDSの他に、粟粒結核の75%にMRIで中枢神経系の病変³⁾が報告されている。粟粒結核は、肺結核に対して思い浮かべるイメージとは異なり、かなり致死率が高い疾患であり、同じ結核菌から発症するとしても対応策を変えなければならない。

生物学的製剤ヒュミラ（adalimumab）投与時に発症した粟粒結核の転帰も同様である。すなわち、ヒュミラ投与が行われて粟粒結核、肺結核（肺外結核なし）と診断された17例と10例の転帰を比較したところ、肺結核症例は全例が回復・軽快しているのに対して、粟粒結核で

は17.6%が死亡した⁴⁾（Fig. 2）。

ヒュミラ投与による結核：肺結核と粟粒結核の統計学的差異

ヒュミラ投与を受けて結核発症した患者においてどのような患者が粟粒結核になりやすいかを同条件にて肺結核となった患者と比較してリスク解析を行った。粟粒結核17例と肺結核（肺外結核なし）10例の患者背景を比較した。その結果粟粒結核と肺結核の患者背景に差は認められなかった（Table 2）。

ここで特に注目すべきことは初期症状から治療開始までの期間であるが、粟粒結核例において36.9日、肺結核例において30.4日と有意差がなかった。すなわち粟粒結核患者において結核治療の遅れは認められなかったという点である。前述のヒュミラ投与が行われて粟粒結核、肺結核（肺外結核なし）と診断された17例と10例の転帰の比較では、肺結核症例は全例が回復・軽快しているのに対して、粟粒結核では17.6%が死亡した⁴⁾。原因は結核治療の遅れではなく、paradoxical responseに起因する。

Table 1 Incidence and number of deaths of patients with tuberculosis treated with biologics in Japan, according to the Japanese Drug Event Report Database (JADER) from 2004 to 2012.

Fiscal Year	IFX	ETN	ADA	TCZ	GLM	ABT	CZP
2004	23						
2005	29	9		1			
2006	16 (1)	11					
2007	31	8					
2008	24	11 (2)	5	3			
2009	29	12 (1)	9 (1)	5			
2010	27	13	16 (1)	2			
2011	36 (1)	9 (2)	14	5	1	2 (1)	
2012	23	15 (1)	14 (1)	1	3 (1)	1	
Total	238 (2)	88 (6)	58 (3)	17 (0)	4 (1)	3 (1)	0 (0)

The number of tuberculosis incidence in each fiscal year. (): death toll
IFX: infliximab, ETN: etanercept, ADA: adalimumab, TCZ: tocilizumab,
GLM: golimumab, ABT: abatacept, CZP: certolizumab

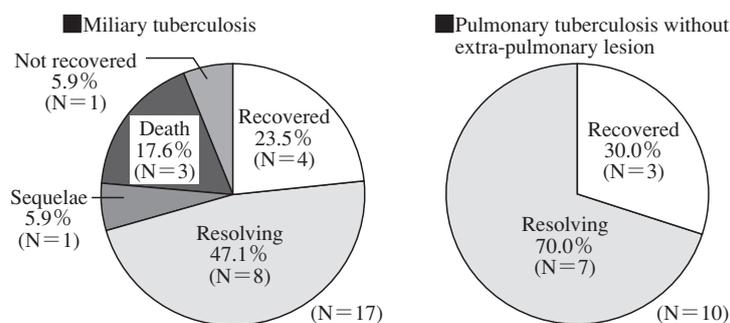


Fig. 2 Extrapulmonary tuberculosis, especially miliary tuberculosis had more unfavorable outcome than pulmonary tuberculosis without extra-pulmonary lesion when tuberculosis developed during adalimumab therapy in Japan.

生物学的製剤で結核を発症したときの代表例

生物学的製剤投与中に結核発症した場合の紹介文の内容は以下のものが多いと思われる。すなわち、「抗TNF製剤, infliximab投与中に、発熱, CRP上昇判明。胸部CT上粒状影。喀痰から結核菌検出しましたので転院の上、加療お願いします。尚、RAの治療: MTX, infliximab, (時にはプレドニゾロン) は中止しました」である。しかしながら本当にMTX (methotrexate), infliximabを中止することは正しいのであろうか?

生物学的製剤の中止の考察

paradoxical responseは、結核治療中に結核発症した場合に、生物学的製剤をやめて抗結核治療を行ったとき

に、症状が良くなるよりもむしろ悪化する現象をいう。これは通常の結核治療中に起きる初期悪化や、HIV合併結核において結核治療中に抗ウイルス療法を開始したときにみられる免疫再構築症候群と機序は同じであり、結核菌に対する免疫反応の増加が関与している。

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起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。特にTNF産生細胞を障害するinfliximab, adalimumab, golimumabにおいては比較的ゆっくりとTNFが増加するが、レセプター製剤であるetanerceptにおいては、感染によって引き起こされetanerceptでも中和できなくなった過剰なTNFがある中

Table 2 Statistical analysis showed no clinical difference between miliary tuberculosis and pulmonary tuberculosis

	Miliary tuberculosis (n=17)	Pulmonary tuberculosis (n=10)	P-value
Sex (male)	29.4 %	70.0 %	N.S. *2
Age [average]	69.2 years old	63.6 years old	N.S. *1
Elderly (above 65 y.o.)	76.5 %	70.0 %	N.S. *2
Body weight [average]	52.1 kg	53.5 kg	N.S. *1
Complications	64.7 %	50.0 %	N.S. *2
No biologic use history	88.2 %	60.0 %	N.S. *2
With MTX	70.6 %	80.0 %	N.S. *2
With oral corticosteroids	58.8 %	60.0 %	N.S. *2
With immunosuppressant	5.9 %	10.0 %	N.S. *2
The time from commencing anti-TNF treatment until onset of TB disease	286.6 days (58~939)	634.6 days (14~2236)	N.S. *1
The time from onset of first symptoms until commencing TB treatment	36.9 days (11~146)	30.4 days (1~161)	N.S. *1

*1: independent T-test, *2: Fisher's exact test

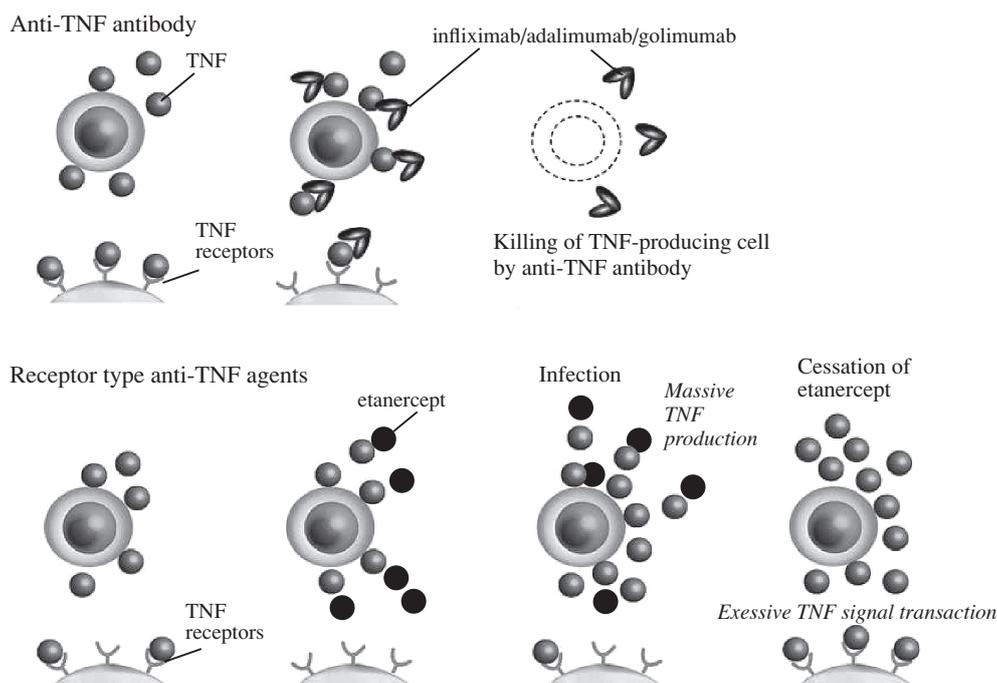


Fig. 3 Cessation of receptor type anti-TNF therapy could cause more inflammation than that of antibody type anti-TNF therapy when infection developed.

で etanercept をやめることになり、症状の急激な増悪を引き起こすことになる⁵⁾ (Fig. 3)。

生物学的製剤、特に抗 TNF 製剤で発症した結核治療において、抗 TNF 製剤をやめずに結核治療を行ったほうが結核治療に有利に働く

paradoxical response 出現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、悪化の原因としては抗 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。ここに、抗 TNF 製剤 infliximab

投与にて浸潤影が出現し喀痰から結核菌培養陽性になった患者に、抗結核薬を投与しながら引き続き infliximab を使用した例を示す (Fig. 4)。infliximab を投与することにより 2 週間ほどで浸潤影は消失した。

画像は速やかに改善したが、培養陽性日数は短縮するのであろうか？ われわれは抗 TNF 製剤を投与されて全剤感受性結核菌発症した患者に対して、Group A: 結核が発症したので抗 TNF 製剤をいったん中止し、抗結核薬治療を行い数カ月後に抗 TNF 製剤を再開した群、Group B: 結核が発症しても抗 TNF 製剤を中止せずに、抗結核薬治療を行った群、Group C: 結核が発症したので抗結

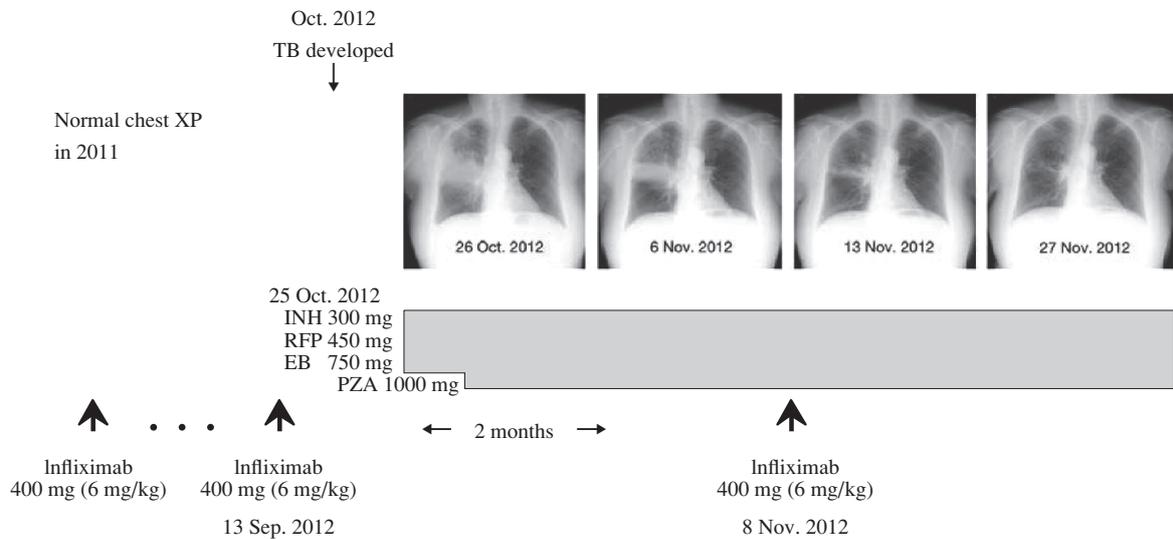


Fig. 4 A 64-year-old woman (included in Group B in Fig. 5), who suffered from RA for five years and had been treated with infliximab, presented with fever and productive cough, and was diagnosed with TB. She was subsequently admitted to the hospital and anti-TB medications were initiated with regular administration of infliximab. Lung infiltration disappeared soon after infliximab administration.
RA: Rheumatoid arthritis, TB: tuberculosis.

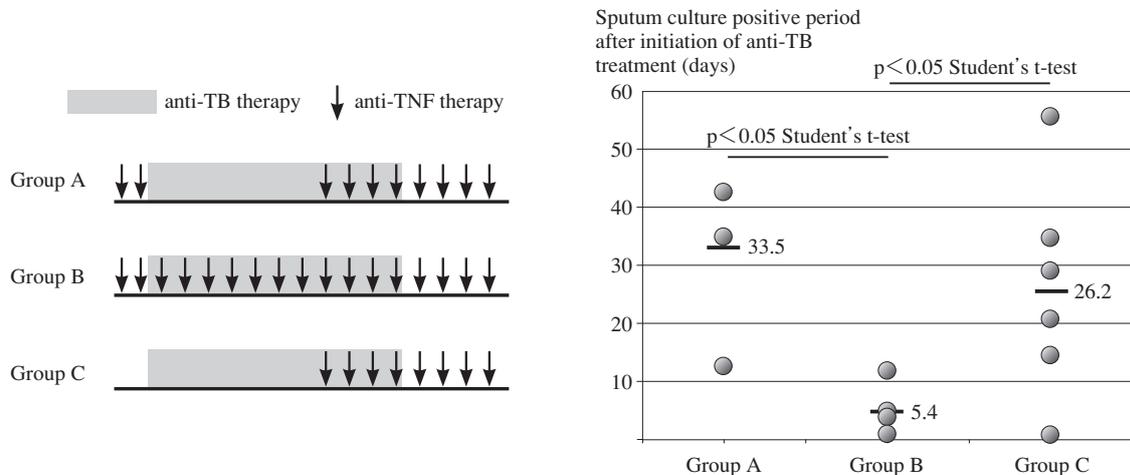


Fig. 5 Group A: Re-administration of anti-TNF therapy in RA patients with TB developed during anti-TNF therapy; Group B: Continuation of anti-TNF therapy in RA patients with TB; Group C: Initiation of anti-TNF therapy in RA patients with TB. The mean sputum culture positive period after initiation of anti-TB medications in group A, B and C was 33.5, 5.4 and 26.2 days, respectively ($p < 0.05$ for group A vs. group B and for group B vs. group C; Student's t-test).

核薬治療を行い数カ月後に抗TNF製剤を開始した群、に分け、結核治療開始からの培養陽性日数を検討した。その結果、有意の差をもってGroup B群が培養陽性日数が短かった (Fig. 5)。すなわち抗TNF製剤投与下で結核を発症しても抗TNF製剤をやめずに結核治療を行ったほうが、画像的にも、培養陽性日数においても抗TNF製剤を中止するよりも治療が有利であることを示すことができた⁹⁾。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。したがって、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。

標準化学療法を考える

結核の標準化学療法は、基本的にはisoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB), pyrazinamide (PZA) の4剤から成り立つ。4剤の場合その治療は、初期の2カ月の導入期と、後半の維持期4カ月、計6カ月が通常である。結核治療は確立されているが、治療期間が長い、再発があるなど、まだまだ解決すべき課題の多い分野である。結核治療が他の感染症と異なるところは、複数の薬剤を使用し少なくとも最低6カ月服用という長期間を要することである。なぜ他の抗生物質治療と比べて長期間にわたるのであろうか？ それは体内の結核菌の中には活動菌、半休止菌、休止菌 (persistent または dormant), 死菌が存在し、現存する抗結核薬ではRFPが半休止菌に作用するだけで、休止菌には全く効果がないからである (Fig. 6)⁷⁻¹⁰⁾。

結核治療開始後の最初の2~3日間は、細胞外で盛んに分裂している結核菌をINHとRFPが中心となって殺

菌し、次の約2カ月間は炎症反応によって酸性環境内にある結核菌をRFPおよびPZAが殺菌する。そして、残りの治療期間 (4カ月) はRFPのみが徐々に分裂する半休止菌に対して効果がある。休止菌に対しては、抗結核薬は効果がなく免疫反応が再発をおさえる (Fig. 6)。そして、休止菌となっている結核菌は体の中で生き続ける。結核菌が33年間体内に残り発病したという分子疫学解析を用いた報告もある。したがって、2HRZE-4HREの標準療法を行っても体内には菌が生きた状態で残っている⁷⁻¹⁰⁾。結核治療における治療開始2カ月後の維持期の治療期間が短いと再発の可能性が高くなる。

このように標準化学療法において、結核菌が活発に増殖しているほうが抗結核薬が有効に作用するので、抗TNF製剤投与下のほうが菌の増殖が促され抗結核治療は有効にはたらく。

実際にわれわれは、抗結核薬に対して感受性のある結核菌であれば、抗TNF製剤を投与しても結核は悪化せず、むしろ画像上も菌陰性化期間も短縮することを示すことができた⁹⁾。生物学的製剤投与中に結核発症した場合には、生物学的製剤を中止せずに結核治療を行うほうが経過良好であり菌陰性化期間も短縮でき、今後の治療のオプションの1つとなることが期待される。

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) 永井英明, 倉島篤行, 赤川しのぶ, 他：粟粒結核症の臨床的検討. 結核. 1998 ; 73 : 611-7.

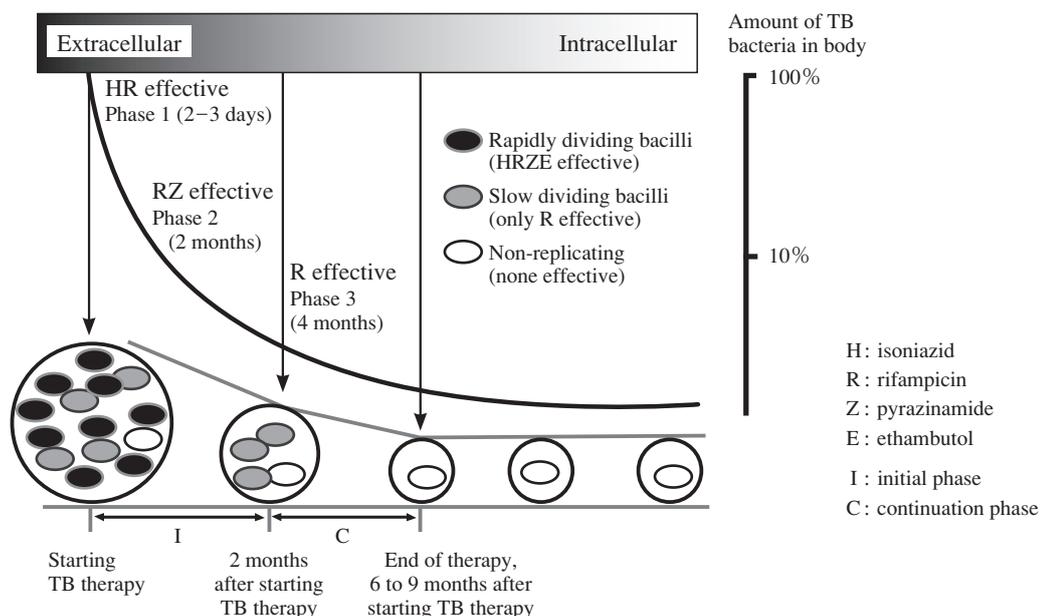


Fig. 6 Schematic representation of the roles of anti-tuberculosis medication

- 2) Sime PJ, Chilvers ER, Leitch AG: Miliary tuberculosis in Edinburgh—A comparison between 1984–1992 and 1954–1967. *Respir Med.* 1994 ; 88 : 609–11.
- 3) 佐々木結花, 山岸文雄, 八木毅典, 他: 粟粒結核症例における中枢神経結核の合併について. *結核.* 2000 ; 75 : 423–427.
- 4) 猪狩英俊, 坂谷光則, 松本智成, 他: ヒュミラ 安全性情報—市販後における結核発症例の検討. 2015年3月.
- 5) 松本智成: 結核と非結核性抗酸菌症 抗酸菌症と抗TNF製剤を中心とするバイオ製剤. *Pharma Medica.* 2012 ; 30 : 53–63.
- 6) Matsumoto T, Tanaka T: Continuation of Anti-TNF Therapy for Rheumatoid Arthritis in Patients with Active Tuberculosis Reactivated during Anti-TNF Medication is more Beneficial than its Cessation. *J Infect Dis Ther.* 2015 ; 3 (1) : 35–37.
- 7) 亀田和彦: JATAブックス5「肺結核の治療—最近の考え方」改訂版. 結核予防会, 東京, 1996.
- 8) Mitchison DA: The Garrod Lecture, Understanding the chemotherapy of tuberculosis—current problems. *J Antimicrob Chemother.* 1992 ; 29 : 477–493.
- 9) Mitchison DA: Mechanisms of tuberculosis chemotherapy. *J Pharm Pharmacol.* 1997 ; 49 : 31–36.
- 10) Balganesi TS, Furr BJ: Drug discovery for tuberculosis: Bottlenecks and path forward. *Curr Sci.* 2004 ; 86 (1) : 167–176.

————— The 90th Annual Meeting Educational Lecture —————

ANTI-TUBERCULOSIS THERAPY AND PARADOXICAL RESPONSE WHEN
TUBERCULOSIS DEVELOPS UNDER THE INFLUENCE OF
BIOLOGICS FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

Tomoshige MATSUMOTO

Abstract A paradoxical response is designated as the clinical or radiological worsening of pre-existing TB lesions or the development of new lesions during appropriate anti-TB treatment. Tuberculosis bacilli have no toxin and the organism apparently does not produce any toxins, so the virulence depends on a response to the host immune reaction.

According to our report, the annual reported numbers of tuberculosis cases and death did not decrease during biologics treatment in Japan.

We have been monitoring and analyzing all the TB cases activated during adalimumab treatments in Japan. According to the analysis, there was no TB related death and severe sequelae in patients with lung tuberculosis without extra pulmonary TB; TB related deaths were caused not by delays of diagnosis and therapy but by the paradoxical response following miliary TB. Paradoxical response after abrupt cessation of anti-TB treatment is caused by immune activation to cell components despite TB bacilli are alive or dead. So, we concluded that the abrupt cessation of anti-TNF agents after

TB development could activate immune response causing paradoxical response, which lead to severe sequelae and death, and that continuation of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis in patients with active tuberculosis reactivated during anti-TNF medication is more beneficial than its cessation concerning not only clinical and radiological but also bacteriological outcomes.

Key words: Biologics, Anti-TNF therapy, Paradoxical response, Miliary tuberculosis

Department of Medicine, Osaka Anti-Tuberculosis Association
Osaka Hospital

Correspondence to: Tomoshige Matsumoto, Department of Medicine, Osaka Anti-Tuberculosis Association Osaka Hospital, 2276–1, Neyagawa-Koen, Neyagawa-shi, Osaka 572–0854 Japan. (E-mail: tom_matsumoto@sutv.zaq.ne.jp)