

第90回総会教育講演

IX. 免疫低下宿主における抗酸菌感染症の診断と治療

— 生物学的製剤投与患者を中心に —

徳田 均

要旨：免疫低下宿主における抗酸菌感染症は健常者のそれと比し病像が異なることはすでに度々検討、報告されてきた。新しく登場した免疫調節剤である生物学的製剤は、関節リウマチ（RA）はじめ多くの難治性炎症性疾患で多大な治療効果を発揮しているが、ここでもまた結核症、非結核性抗酸菌（NTM）症の多発とその一般とは異なる病像が大きな問題となっている。結核症は、生物学的製剤投与下に発症が増加し、治療開始前のスクリーニングによる内因性再燃防止策が一定の成果を上げたが、今なお発症は少なくなく、死亡が続いていることも問題である。死亡の機序として、結核発症時に生物学的製剤を急に中止することに由来する免疫再構築症候群が注目されている。またNTM症の高い発症も大きな問題であるが、これはRAという疾患固有の事情、すなわち基礎に高率に気道病変など肺の構造改変をもつことが関わっている。治療予後は対象に一定の選択をかければ比較的良好と考えられ、なお慎重な対応が必要であるが、今後さらなる検討が望まれる。

キーワード：生物学的製剤、結核症、非結核性抗酸菌症、免疫再構築症候群

はじめに

病原微生物の中では比較的毒力の弱い結核菌および非結核性抗酸菌（NTM）が、人の体内で破壊的な事態を引き起こすことについては、その重要な因子として宿主免疫の病態形成への関与が以前より知られてきた。そのためこの宿主免疫が低下もしくは変調した免疫低下宿主においては、抗酸菌感染症が発症しやすいことはもとより、その病像も健常人のそれとは異なることになる。実際様々な免疫低下状態において発症してくる抗酸菌感染症の特有の病像については、HIV感染者、糖尿病、慢性腎不全などについて詳細に検討され報告されてきた^{1)~3)}。

本稿では、ここ10年余で難病治療の場に広く導入されてきた新しい免疫調節剤、生物学的製剤の投与下に多発する抗酸菌症について、その病像、経過など、従来知られてきた免疫低下宿主のそれとは異なる点がいくつかあり、診断、治療上注意が必要なので、それについて記述する。

関節リウマチ（RA）、クローン病（CD）、潰瘍性大腸

炎（UC）などの難治性炎症性疾患の治療に、炎症の成立に重要な役割を演じるサイトカインや分子を同定しその働きを選択的に阻害する生物学的製剤が開発、導入され、大きな治療効果を上げている。しかしそれら薬剤の市販後全例調査（PMS）などを通じて、その最大の有害事象として感染症が浮かび上がってきた。これはこれらの薬剤が標的とするサイトカインが、宿主の感染防御免疫において重要な役割を担っていることから十分予想されていたことではある。しかし実際に感染症が多発するようになると、その病像、またそれに対する治療において、考慮すべき余地が多々あることがわかってきた。

抗酸菌感染症の分野においては、①結核症の多発、予想外に高い死亡率、②NTM症の多発、米国とは異なり、比較的良好な予後、複雑な治療経過、が問題となっている。

1. 結核症

現在わが国では11種を超える生物学的製剤が市販されているが、その過半を占めるのがTNF阻害薬である。

TNFは抗酸菌に対する感染防御免疫において最も重要なサイトカインであることから、投与後に多発する結核症については早くから調査、報告が行われてきた。初期には内因性再燃がその発症形式であるとの認識に立ち、潜在性結核感染症 (LTBI) を、問診、胸部X線検査、IGRA、ツベルクリン反応等のスクリーニングで拾い上げ、LTBIと診断された患者に対してはイソニアジド (INH) での治療を行い、そのうえで生物学的製剤治療を開始すべきことが定められ、この結果、結核発症率は着実に減少した。しかし母数の増大があり、発症患者の絶対数は必ずしも減少していない。またPMSでは死亡例は確認されていなかったが、その後の医薬品医療機器総合機構 (PMDA) への報告をもとに筆者がデータを収集したところ、2013年初めの段階で、271名の発症、そのうち死亡例が13例、4.8%あり、この死亡率の高さが問題となった。一般の結核患者の1年以内の死亡率については5.8%との数字が報告されている (2008年の統計) が、これら死亡例の多くは超高齢者、重篤な合併症 (悪性腫瘍など)、発見時すでに高度進展、などの予後不良因子をもっているとの報告もある。一方、生物学的製剤の投与開始においては、これら予後不良因子を有する患者は厳重に排除されているはずなので、やはりこの数字は問題である。この13例については、その一部が報告されているのみで、大部分については死亡に至るプロセスは明らかになっていない。しかし結核発症と同時に、生物学的製剤をはじめとしてそれまで使用されてきた免疫抑制剤が中止されている傾向はうかがえる。

最近このような重篤化を考えると、免疫再構築症候群 (IRIS: Immune reconstitution inflammatory syndrome)

としての理解が提唱されている⁴⁾⁵⁾。HIV感染症領域で始まった概念であるが、強力な抗HIV治療を開始すると、CD4リンパ球数の上昇など免疫機能が回復してくる、この過程においていったん沈静化していた感染症の症状が増悪する例が観察される。これはすでに体内に存在している病原菌に対し、回復 (再構築) された免疫機能が反応することで炎症が増悪することの現れであり、IRISとの名称で呼ばれるようになった。近年このような事態はHIVのみならず、様々な免疫異常状態、特に免疫調節剤の使用下で起こることも知られるようになった。もともと過剰免疫が病態の本質であるRA、UC、CDなどにおいては、免疫抑制剤、生物学的製剤などが突然投与中止された場合、それまで抑制されていた宿主免疫の強い再発現をきたし、結核菌に対する過剰な反応が起こり、病態の増悪を招く (paradoxical reaction) ことは十分に理解されうることであり、実際その線に沿った報告が相次いでいる⁶⁾⁷⁾。

以下に自験例を示す。45歳、男性。5年前からCDと診断、1年9カ月前からインフリキシマブ (IFX) 投与が開始された。1カ月前より咳嗽、38℃の発熱があり、縦隔リンパ節腫大が認められ、精査の結果、肺結核と診断、結核治療が開始された。しかし開始後3カ月で肺・縦隔病変は改善せずむしろ悪化した。このため、プレドニゾロン (PSL) 10 mg/日を開始、並行してIFX投与を再開した。その後リンパ節は順調に縮小した。この間の経過を図1に示す。IFXのIRISの報告は多いが、大部分がリンパ節腫大を主徴としたものである。

図2はより重篤な経過をたどったもので、UCにて6カ月前よりアダリムマブ (ADA) 投与を開始されていた

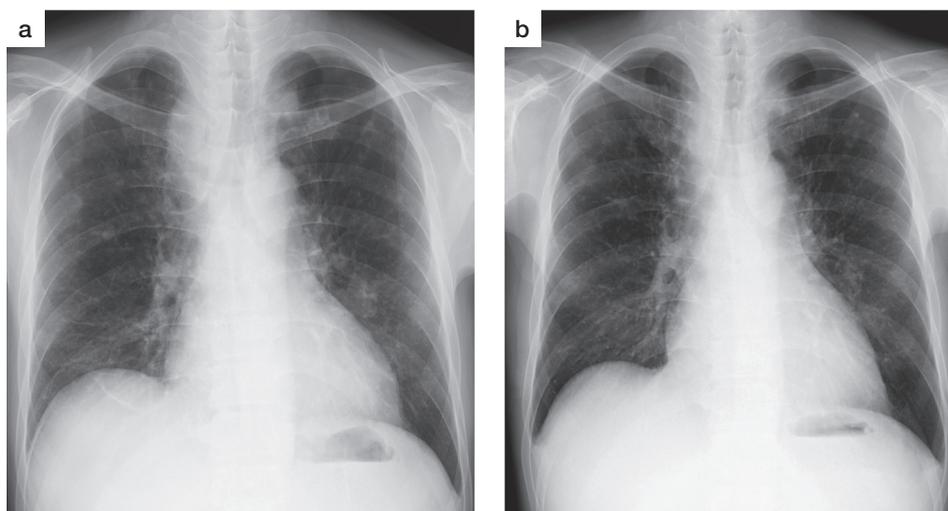


図1 結核発症後の生物学的製剤 (インフリキシマブ) 中止に伴う免疫再構築症候群の1例。45歳、男性、原疾患: クロウン病。

a) 結核治療開始3カ月、縦隔リンパ節腫大は増悪。PSL 10 mg/日開始、併せてIFX投与 (月1回) も再開した。b) その後リンパ節は順調に縮小した。2カ月後の胸部写真。

55歳，女性。1カ月前より咳嗽，1週間前より発熱，右胸水と肺野の粒状影を見出され入院。CTで両側肺野に大きさの不揃いな粒状影～結節影がびまん性に分布しており（図2-a），粟粒結核症としてはやや非定型的な所見である。胸水，縦隔リンパ節腫大と併せ一次結核症を思わせる。第4病日，胃液の抗酸菌塗抹で陽性，TB-PCR陽性にて結核症との診断が確定した。右下葉には中葉と

の葉間胸膜に接して小葉大の浸潤影があり（図2-b），これは開始前スクリーニングでは認められなかったことから，ここが初感染病巣であり，外来性感染で粟粒結核症を発症したものと考えられる。図3に経過を示す。入院後直ちに結核治療を開始，しかし胸水貯留，酸素化障害が進行性で，大量のステロイドでようやく制御しえた。本例も生物学的製剤中止後のIRISと考えられる。

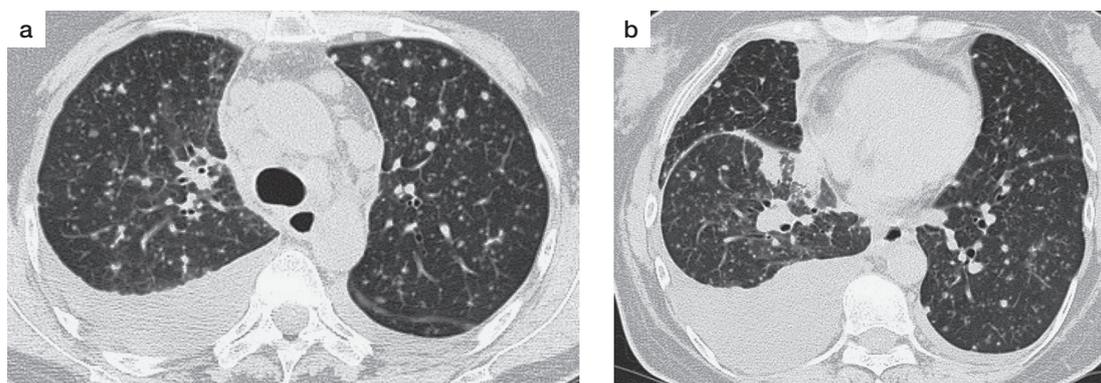


図2 潰瘍性大腸炎にて生物学的製剤（アダリムマブ）治療中の55歳，女性。外来性感染で粟粒結核症を発症。胸水，酸素化障害著しく大量のステロイドでようやく制御しえた。中止後のIRISと考えられる。
a) 両側肺野に大きさの不揃いな粒状影～結節影がランダムに分布。通常の粟粒結核症とは異なる所見。右側の胸水，縦隔リンパ節腫大があり，一次結核症を思わせる所見。b) 右下葉には中葉との葉間胸膜に接して小葉大の浸潤影があり，前後の経過からここが初感染原発巣と考えられる。

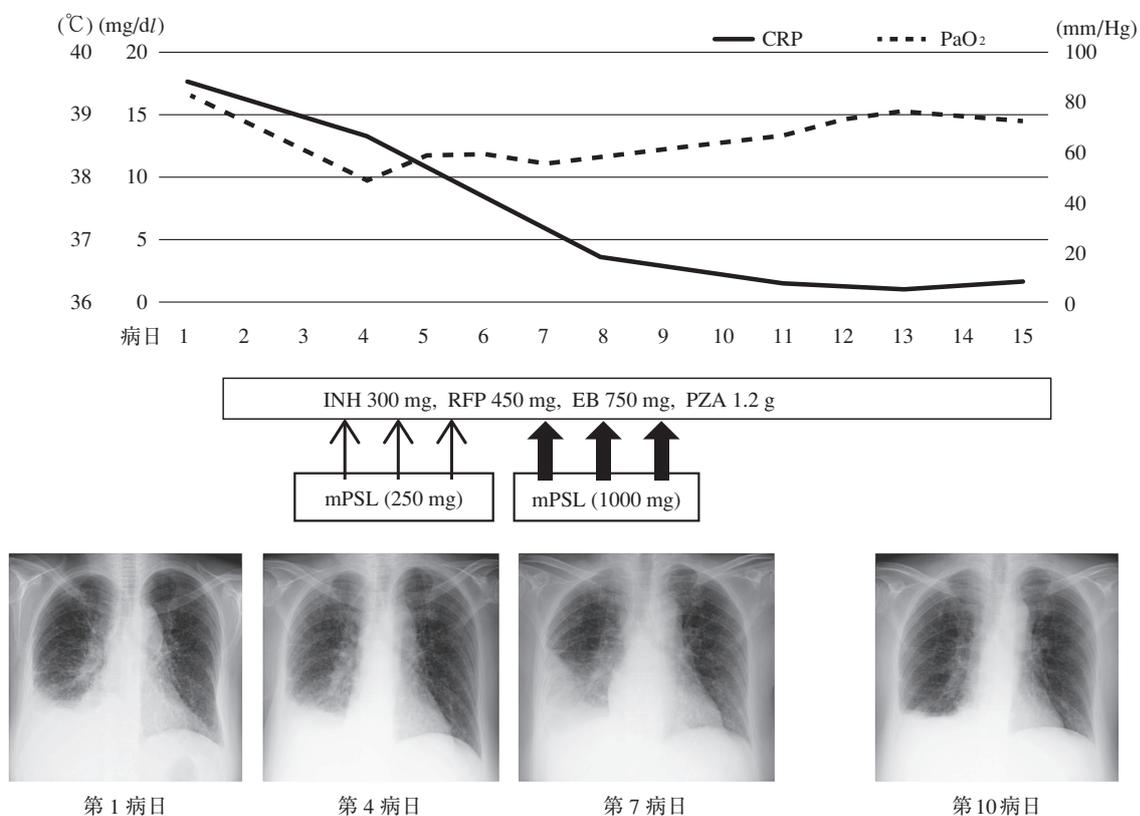


図3 臨床経過

このように結核、特に全身播種性結核症の発症後に生物学的製剤を含む免疫抑制剤を急に中止すると、IRISが起り病態が悪化することは、このような結核患者を診療する結核専門医が熟知しておくべきことである。

2. 非結核性抗酸菌症

RA患者においてはNTM症の発症率が一般人の2倍程度高く、そこに生物学的製剤が投与されるとそのリスクはさらに5倍、計10倍に高まるという米国の疫学調査の報告はよく知られている⁸⁾。わが国には正確な統計がないが、生物学的製剤のPMSおよびその後の各製薬会社の自発調査を合わせると、2013年初めで109名のNTM症の発症が確認されているが、現在までのところ死亡は確認されていない。母数やその観察期間が不明であるため率として示すことはできないが、わが国の一般人口のNTM症発症率14.8%を大幅に上回るものであることは確実である。

その理由については、欧米の報告では触れられていないが、筆者らの共同研究を通じて、RAには気管支拡張

症や細気管支炎などの気道病変の合併頻度がきわめて高く(30%もしくはそれ以上)、NTM症はその部を中心に発症することが確認され⁹⁾¹⁰⁾、それら肺の構造改変部に環境常在菌であるNTMが定着し高い率でNTM症発症に至ると考えるのが妥当であろう。

図4に、RAの気道病変として経過観察中にMAC症を発症した症例を示す。71歳、女性。中葉、舌区の気管支拡張症、および両下葉背側の粒状影などの画像所見(図4-a)よりNTM症を疑われ、気管支鏡検査施行。抗酸菌は陰性で緑膿菌、インフルエンザ菌が検出された。この時点ではRAの気道病変と診断した。6年後、咳、痰増加、検痰で*M.avium*が2回連続培養陽性、キャピリアMACも陽性であり、MAC症発症と判定、治療開始した。CT(図4-b)でも浸潤影、粒状影の新出が見られる。

生物学的製剤投与を受けるRA患者におけるNTM症については2つの問題がある。

(1) 画像所見上、RAの気道病変とNTM症とは酷似し、画像からの鑑別は不可能であること

NTM症の診断は日本結核病学会の診断基準に拠るべ

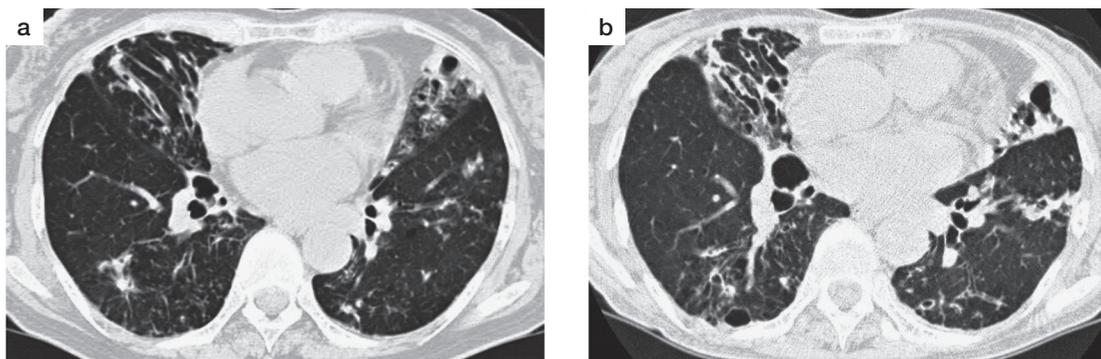


図4 RAの気道病変として経過観察中にMAC症を発症した71歳、女性。

a) 中葉、舌区の気管支拡張症、および下葉背側の粒状影よりNTM症を疑われ、気管支鏡検査施行。抗酸菌は陰性、緑膿菌、インフルエンザ菌が検出された。この時点ではRAの気道病変と診断した。b) 6年後、咳、痰増加、検痰で*M.avium* 2回連続培養陽性であり、MAC症発症と判定、治療を開始した。CTでも浸潤影、粒状影の新出が見られる。

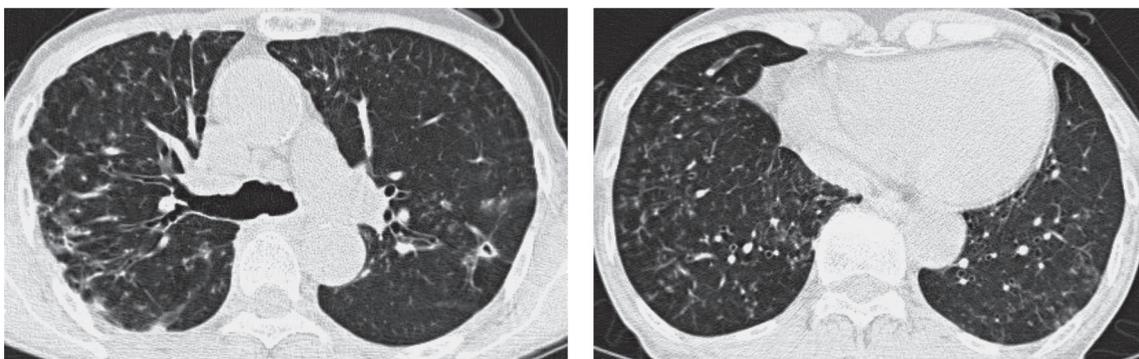


図5 RAの気道病変。73歳、女性。慢性的な咳と痰。びまん性細気管支炎DPBとの診断でクラリスロマイシン長期内服するも効果乏しい。広範な気管支拡張症と肺野の粒状影。諸検査でNTM症は否定され、RAの気道病変として経過観察中である。

きであることは論をまたない。しかしその一つである画像所見 (HRCT所見) において, RAの気道病変はNTM症のそれと酷似しており, 画像からの鑑別は不可能である。図5にその1例を示す。気管支拡張症および小葉中心性の粒状影が多発しており, NTM症の診断基準に述べられている画像上の特徴と一致する。

RA患者においては, しばしば喀痰所見を必須とするという診断手続きを無視して, 画像所見のみを根拠にNTM症との診断が下される傾向がある。これはRA患者において喀痰がなかなか得られないことにその一因があるにせよ, 画像診断に当たる放射線科医のこの問題についての理解も十分とは言えない。しかしこのような気道病変はRAの進んだ病期, およびリウマチ因子高値すなわちRAの病勢が強いことと相関しており, そのような患者こそRAの病勢制御のために生物学的製剤治療を必要とすることが多い, という事情を結核専門医は知っておくべきである。

(2) 有効な薬剤が乏しいことから, 日本リウマチ学会のガイドラインではNTM症と診断された場合, 生物学的製剤の投与は禁忌である, とされてきたこと

これについては米国の報告で, 生物学的製剤投与下に発症したNTM症の死亡率が39%であったとの報告を無視することはできない⁸⁾。しかしわが国では今のところ死亡は確認されておらず, なぜこれほどの差が生じるのかについての考察が必要である。われわれの多施設共同研究で, 生物学的製剤投与下に発症したNTM症13例の経過を調査したところ, 全例で回復が確認された。多発空洞を生じた, 一般宿主では予後不良が予測される例においても治療経過は順調であった。すなわち生物学的製剤投与下に発症しても決して予後は不良ではないとの結果であった⁹⁾。同様の事実をTakayanagiらも報告している¹¹⁾。米国の報告を見ると, 生物学的製剤投与開始からNTM症診断まで中間値で3年を要しており, これはわれわれの13例で平均8カ月であったことと著しく異なる。わが国では注意深い臨床医の観察のもと, 比較的頻繁に胸部X線検査が行われ, 早期に発症を見出していることがよい治療予後に結びついていると推定される。

おわりに

生物学的製剤という新しい免疫調節剤の領域では今も多くの新規薬剤の開発が進行中で, 今後さらにその適応範囲が拡大されてゆくことは確実である。その中で, 投与される患者に発症する抗酸菌感染症においても, その

発症率, あるいは病像に様々な修飾が加わるものと予想される。結核, NTM症の免疫学を知り, そのうえに立脚した治療戦略を立ててゆく必要がある。

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) 永井英明, 蛇澤 晶: HIVと結核. 「結核Up to Date」第3版, 四元秀毅, 倉島篤行編, 南江堂, 東京, 2010, 168-175.
- 2) 山岸文雄: 免疫抑制宿主における結核の臨床像とその対策. 結核. 2006; 81: 631-638.
- 3) 富岡洋海: 肺結核の治療上問題となる合併症 腎不全. 「結核」第4版, 富岡洋海編, 医学書院, 東京, 2006, 202-204.
- 4) Singh N, Sun HY: Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22: 394-402.
- 5) 渡辺 彰, 徳田 均, 高柳 昇, 他: 各論2. 抗酸菌感染症 a 結核症. 「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き」. 日本呼吸器学会手引き作成委員会編, 日本呼吸器学会, 東京, 2014, 49-57.
- 6) Wallis RS, van VC, Potgieter S: Adalimumab treatment of life threatening tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 1429-1432.
- 7) Tanaka T, Sekine A, Saito T, et al.: Central nervous system manifestations of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome during adalimumab therapy: a case report and review of the literature. *Intern Med.* 2015; 54: 847-851.
- 8) Winthrop KL, Baxter R, Liu L, et al.: Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 37-42.
- 9) 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.
- 10) 徳田 均, 針谷正祥, 高柳 昇, 他: II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」. 日本呼吸器学会手引き作成委員会編, 日本呼吸器学会, 東京, 2014, 59-70.
- 11) 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: 1307-1315.