

## 第91回総会教育講演

## 生物学的製剤と抗酸菌症

渡辺 彰

**要旨：**近年、関節リウマチなどの免疫性炎症性疾患に対する生物学的製剤の投与が急増し、目覚ましい効果を上げる一方、結核を含む各種感染症の併発が増えている。生物学的製剤とはBiologicsの訳であり、医薬品で最も多い化学合成品（化合物）への対語であるが、ヒトなどの生物に由来する材料を用いて生物工学の手法により作られる。中でも、ヒトの結核免疫の根幹をなすTNF- $\alpha$ を阻害する製剤では、結核感染既往者の多いわが国での結核の増加が懸念されていた。しかし、TNF- $\alpha$ 阻害薬の投与の前に、潜在性結核のスクリーニングと、既感染所見のある例への抗結核薬の予防投与を行えば、結核発症を抑えうることで市販後全例調査で実証された。ただし、予防投与の効果は100%ではなく、結核併発例が散見され、急速に悪化して死亡に至る例も見られる。重症化や死亡は免疫再構築の機序による可能性が高いので、生物学的製剤の再投与や継続投与を考える必要がある。一方、わが国で急増している非結核性抗酸菌症に関しては、その病態が不均一で治療薬にも乏しいため、生物学的製剤の投与は禁忌と考えられてきたが、臨床例の綿密な解析から、一定の条件下では同剤の投与が可能であるとの認識が確立されつつある。

**キーワード：**生物学的製剤, TNF- $\alpha$ , 抗酸菌, 結核, 非結核性抗酸菌症

## はじめに

2014年の世界における品目別医薬品販売額の上位10位中、生物学的製剤は7剤を数え、そのうちの第1位を含む4剤は免疫性炎症性疾患治療薬である。わが国でも生物学的製剤の伸びは顕著である。生物学的製剤により関節リウマチ（Rheumatoid arthritis: RA）などの免疫性炎症性疾患の治療効果は飛躍的に向上し、患者のQOLも目覚ましく改善したが、一方で副作用、特に感染症の併発が目立つ。肺炎やニューモシスチス肺炎、結核、非結核性抗酸菌症（Non-tuberculous mycobacteriosis: NTM）が目立っており、日本呼吸器学会は2014年2月、日本結核病学会その他の学会の協力を得て「生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き」<sup>1)</sup>を発行し、注意を喚起した。

**生物学的製剤（バイオ製剤）とは何か？  
免疫性炎症性疾患とは何か？**

生物学的製剤とはBiological agents/Biologicsの訳であ

り、バイオ製剤／バイオとも呼ばれる。医薬品で最も多い化学合成品（化合物）への対語であり、ヒトなどの生物由来の材料から生物工学の手法により作られる。生物由来材料としては、免疫グロブリンやその遺伝子が多く用いられる。生物学的製剤にはインスリン製剤や悪性腫瘍治療薬などもあるが、最も多く実用化されたのは免疫性炎症性疾患の治療薬である。

免疫性炎症性疾患の代表はRAであるが、ほかにも若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬など）、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎など）、ベーチェット病、キャッスルマン病、顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症（現在は多発血管炎性肉芽腫症 Granulomatosis with polyangitis: GPA と呼ばれる）などが含まれる。最近では、生物学的製剤の臨床試験で川崎病にも効果が認められるが、なぜ、これらの疾患に生物学的製剤が効果を示すのであろうか？

近年、病態解明が進歩してこれらの免疫性炎症性疾患の成立や維持に重要な役割を果たすサイトカインや分子

が同定されたことが背景にある。例えばRAでは、TNF- $\alpha$ やIL-1, IL-6, G-CSFなどがRAに関与するメディエーターであり、その過剰発現でRAが発症・進行することが分かってきた。20世紀末頃から、それらを標的にその作用を阻害する生物学的製剤が多数実用化されるようになったのである。Table 1には、わが国で免疫性炎症性疾患に承認されている生物学的製剤の分類を示したが、現在開発中の薬剤も多い。適応症は製剤によっても異なるが、将来はさらに多くの薬剤がさらに広い適応症を取得すると考えられる。

しかし、生物学的製剤の作用本態は免疫の抑制にあるので、感染症を惹起しやすくなる。わが国のいくつかの製剤の市販後調査では肺炎やニューモシスチス肺炎と共に結核とNTMの併発が見られる (Table 2)。

### 結核免疫におけるTNF- $\alpha$ の役割

TNF- $\alpha$ は、ヒトの結核菌に対する免疫の根幹をなすサイトカインである。TNF- $\alpha$ は結核菌を貪食した食細胞から放出され、その後の一連の免疫応答を起動する (Fig. 1<sup>2)</sup>)。しかし、細胞内寄生菌である結核菌の完全な殺菌は困難であり、多くの場合、活性化されたマクロファ-

ジが結核菌の局在する病巣部分に集積し、類上皮細胞と合体して多核かつ巨大化したラングハンス巨細胞となって病巣を取り囲み、やがて肉芽組織となって病巣は被包化され、乾酪化に陥る。中心部の結核菌は冬眠状態 (dormancy) となって感染症としては治癒し、ヒトは結核菌に抵抗性を獲得する。

この状態が潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection: LTBI) であるが、肉芽腫の形成のみならず、その維持にもTNF- $\alpha$ やIFN- $\gamma$ 等のサイトカインが必要である。すなわち、LTBIはTNF- $\alpha$ 等の絶え間ない供給が必要な状態でもあり、それらの供給が阻害されれば肉芽腫は維持できなくなる。現在のわが国における結核の発症者の大部分はLTBIの多い高齢層にあるが、加齢につれて免疫能や栄養状態が低下すると共に、免疫抑制的な医薬品の投与が増えてくるためと考えられている。そうした医薬品の最たるものが生物学的製剤であり、副腎皮質ステロイド薬でもある。

### 生物学的製剤投与に伴う結核発病の状況

生物学的製剤投与に伴う結核の併発頻度は、免疫性炎症性疾患の種類によって大きく異なるが、各疾患の好発

**Table 1** Biologics currently approved in Japan for autoimmune diseases

Classification			Generic name
Preparations that target cytokines or cytokine receptors	TNF inhibitors	Chimeric anti-TNF antibody	Infliximab
		Human anti-TNF antibody	Adalimumab Golimumab
		PEGylated humanized anti-TNF antibody	Certolizumab pegol
		TNF receptor-Fc fusion protein	Etanercept
	IL-1 inhibitor	Anti-IL-1b antibody	Canakinumab
IL-6 receptor inhibitor	Humanized anti-IL-6 receptor antibody	Tocilizumab	
IL-12/23 inhibitor	Human anti-IL-12/IL-23p40 antibody	Ustekinumab	
IL-17 inhibitor	Human anti-IL-17A monoclonal antibody	Secukinumab	
	Humanized anti-IL-17A monoclonal antibody	Ixekizumab*	
	Fully human anti-IL-17 receptor antibody	Brodalumab*	
Preparations that target functional molecules on the cell surface	T-cell co-stimulatory molecular inhibitor	CTLA4-Fc fusion protein	Abatacept
	B-cell inhibitor	Chimeric anti-human CD20 antibody	Rituximab

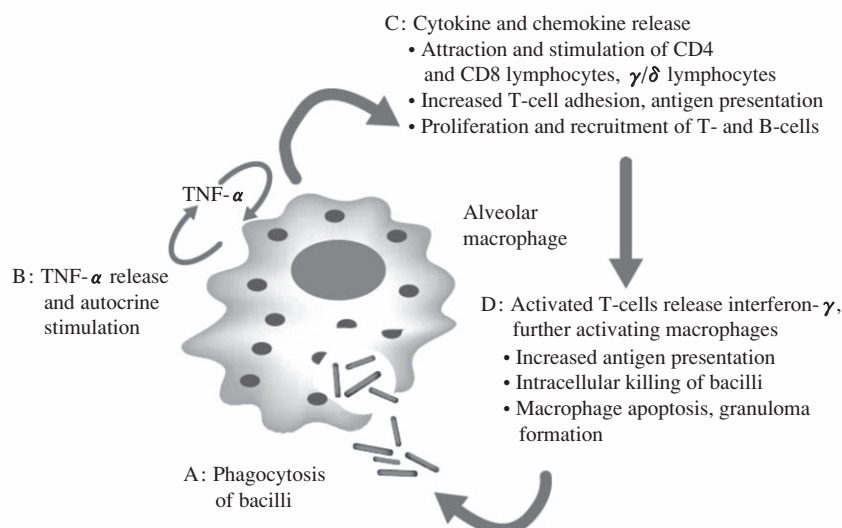
\*awaiting approval

TNF=tumor necrosis factor, IL=interleukin, CTLA4=cytotoxic T-lymphocyte antigen 4

**Table 2** Incidence of major infections in post-marketing surveillances (PMS) of all cases of rheumatoid arthritis patients administered biologics in Japan

	Generic name (No. of cases)			
	Infliximab (5,000)	Etanercept (13,894)	Adalimumab (7,740)	Tocilizumab (7,901)
Pneumonia (%)	2.2	1.3	1.3	1.5
Tuberculosis (%)	0.28	0.07	0.1	0.05
PCP (%)	0.44	0.18	0.3	0.2
NTM (%)	0.14	0.12	0.1	0.2
Herpes zoster (%)	0.34	0.81	0.7	1.1

PCP=Pneumocystis jirovecii pneumonia, NTM=non-tuberculous mycobacteriosis



**Fig. 1** Schematic representation of the central role of TNF- $\alpha$  in the cellular immune response to *M. tuberculosis* infection. (In: Gardam MA, et al. Lancet Infect Dis. 2003 ; 3 : 148-155)

年齢層が異なるためである。併発頻度が高いのはRAであり、低いのはクローン病であるが、RAはわが国でLTBIが多い中高年層に好発する一方、クローン病はLTBIが少ない20~30歳代为好発年齢だからである。

しかし、生物学的製剤が導入される前からわが国のRA患者では結核の併発が多かった。Yamadaら<sup>3)</sup>によれば、生物学的製剤がわが国に導入される直前の2000年代初頭におけるRA患者の結核併発率は0.08% (4/5,044)であったが、これは2005年のわが国の結核罹患率の22.2と比べれば4倍弱である。年齢調整後の正確な比較では、対一般人口の3.21倍 (男10.59倍, 女1.41倍) という高い相対危険度であり、わが国ではRA患者の結核併発はもともと多かったと言える。このような状況に生物学的製剤が導入されればどうなるであろうか?

海外で生物学的製剤, 特にTNF- $\alpha$ 阻害薬がわが国より先に導入された各国から結核併発頻度が報告されている。それによれば, TNF- $\alpha$ 阻害薬を投与されたRA患者では, 一般人口に対して米国では8倍<sup>4)</sup>, 韓国では30倍<sup>5)</sup>という数字が報告されている。また, TNF- $\alpha$ 阻害薬が投与されていないRA患者に対し, 投与されたRA患者では4倍というスウェーデンの成績<sup>6)</sup>があり, 生物学的製剤, 特にTNF- $\alpha$ 阻害薬の投与は, RA患者における結核併発のリスクと言える。

スペインからの報告<sup>7)</sup>が興味深い。TNF- $\alpha$ 阻害薬を投与されたRA患者の結核併発頻度は, 同国の一般人口に対して2000年は53倍であったが, 2001年には11.7倍と急減している。スペインでは, 次項に述べるようなTNF- $\alpha$ 阻害薬投与前の結核スクリーニングを中心とする結核対応策がこの時期にとられており, その効果が見られた可能性が高い。

#### わが国の市販後全例調査で見られた結核予防対策の効果

わが国では, 前述のYamadaらの研究<sup>3)</sup>の時期に重なって生物学的製剤が導入され始めたが, 最初に導入されたのはTNF- $\alpha$ 阻害薬のインフリキシマブである。同薬は, 2002年のクローン病に引き続いてRA患者への使用が2003年に開始されたが, RAでは許認可当局より市販後5,000例の全例調査が課された。その結果を見ると, 登録1番から2000番までの2,000例では計11例の結核併発が見られたが, 2001番以降5000番までの3,000例における結核併発は3例と, その頻度は大きく低下した<sup>8)9)</sup>。なぜであろうか?

この調査では, 登録1000番までに結核の併発が6例(0.6%)と多かったため, それらの例における結核併発の要因を解析した。その結果, 結核の既往歴・家族歴, 陳旧性結核の画像所見, ツベルクリン反応強陽性などが結核併発の危険因子と判明した。そこで, 本剤投与前にこれらの危険因子をスクリーニングし, 有所見者, すなわちLTBIと判断される患者ではその治療 (=抗結核薬の予防投与) をインフリキシマブの投与前に行うという対応策を2000番登録直前に示して介入し, それ以降の3,000例からは結核併発が3例と激減したのである<sup>8)9)</sup>。結核の併発頻度は0.55% (11/2,000) から0.1% (3/3,000)に低下したが, 後者の0.1%という数字は, 前述のYamadaらの報告<sup>3)</sup>の結核併発頻度の0.08%に近い数字である。すなわち, TNF- $\alpha$ 阻害薬の導入前に綿密なスクリーニングと有所見例での予防投与を行えば結核の併発は増加しないとも言えるが, 何もしなければ大きく増加するとも言える。

インフリキシマブに限らず、市販直後の全例調査を課されたその後の製剤ではいずれも結核併発率は高くないが、これにはインフリキシマブの経験が生きていると考えられる。ところが、生物学的製剤の導入から15年近くが経過してその適応疾患が広がり、また、皮下注型の製剤が増えて自己注射を行う患者も出るなど、使用症例数が増加するにつれ、結核の併発数が拡大している。投与前のみならず投与中や後の綿密な経過観察が以前にも増して求められるものである。

#### 生物学的製剤、特にTNF- $\alpha$ 阻害薬投与時の結核予防対策

過去に結核が高蔓延状態にあったわが国ではLTBIを保有する高齢者が多いため、TNF- $\alpha$ 阻害薬の投与に伴う結核の増加が懸念されていた。しかし、前述のように同薬投与開始前の結核スクリーニングと有所見者への予防投与により結核発症の増加を抑えることが可能であった<sup>8)9)</sup>。その予防策をFig. 2<sup>1)</sup>に示すが、これらのスクリーニングを確実に行うことと、生物学的製剤、特にTNF- $\alpha$ 阻害薬の投与開始3週間前から抗結核薬〔イソニアジド (INH) またはリファンピシン (RFP)〕の投与を先行させ、6~9カ月間は確実に服薬することが重要である。

しかしながら、予防投与（正式には「LTBIの治療」）の効果は100%ではない。古い報告ではあるが、胸部X線写真で陳旧性所見や不活動性所見をもつ約28,000例を対象に、INHの予防投与の有無と投与期間別に4群（プ

ラセボ投与群、12週間投与群、24週間投与群、52週間投与群）に分けてその後の5年間の結核発病を見た成績<sup>10)</sup>からは、予防の効果を上げるには投与期間と服薬コンプライアンスが重要と言える（Table 3）。しかし、確実に服薬した群からも少数ながら結核発症例が見られ<sup>10)</sup>、予防投与の効果は100%ではない。わが国の各種生物学的製剤の市販後調査でも0.1~0.2%程度の頻度で結核が併発しており<sup>1)</sup>、死亡例も散見されるので、予防投与終了後を含めて綿密な経過観察が必要である。

#### 生物学的製剤、特にTNF- $\alpha$ 阻害薬投与時に発症する結核の重症化について

生物学的製剤、特にTNF- $\alpha$ 阻害薬の投与が必要、かつ可能と判断して投与した患者から結核が発症すること、および、死亡例が見られるのは問題である。TNF- $\alpha$ 阻害薬のアダリムマブを投与されたRA患者の市販後調査成績<sup>11)</sup>では、20,000例を超える投与例から55例で結核の併発が見られ、うち3例が死亡した。3例はいずれも粟粒結核の症例であったが、抗結核薬の予防投与は行われていなかった。結核発症後、死亡までの日数は平均39.3日（34~44日）、結核治療開始後の日数は平均27.0日（17~40日）と短期間であり、結核治療開始後いったん解熱・改善し、排菌が停止した例もあったが再度発熱し、播種性血管内凝固症候群（Disseminated intravascular coagulation: DIC）や急性呼吸窮迫症候群（Acute respiratory distress syndrome: ARDS）、多臓器不全が急速に進行して死亡し

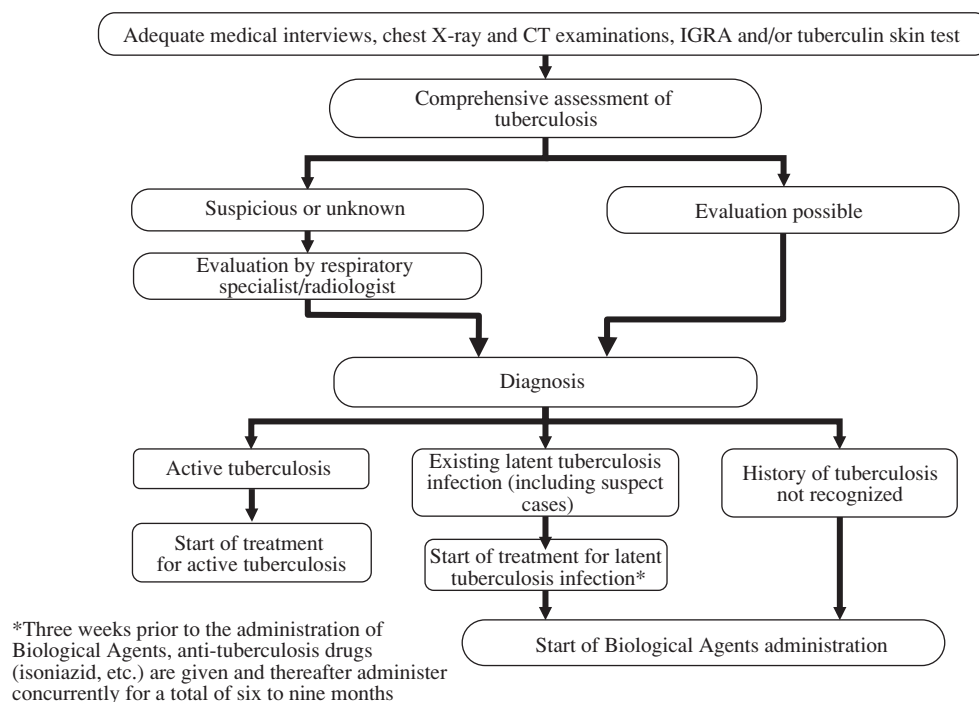


Fig. 2 Preventative measures for tuberculosis before administration of biologics

**Table 3** Efficacy of various durations of isoniazid therapy compared with placebo: all assigned participants  
(In: IUAT Committee on prophylaxis. Bull World Health Organ. 1982 ; 60 : 555–564)

Regimen	No. of participants entering regimen	Cumulative no. of cases with tuberculosis	5-year incidence <sup>a</sup>	Percentage reduction	Relative risk
Placebo	6,990	97 <sup>b</sup>	14.3	0	4.0
12 weeks	6,956	76	11.3	21 (31) <sup>d</sup>	3.1
24 weeks	6,965	34 <sup>b</sup>	5.0	65 (69) <sup>d</sup>	1.4
52 weeks	6,919	24 <sup>c</sup>	3.6	75 (93) <sup>d</sup>	1.0

<sup>a</sup>Culture-positive tuberculosis per 1000 persons at risk

<sup>b</sup>Includes 1 case during the first 6 months of pill-taking

<sup>c</sup>Includes 2 cases during the first 6 months of pill-taking

<sup>d</sup>Percentage reduction in the "completer/compliers"

ている。結核治療開始前後の経過を見ると、3例中2例は結核発症後にアダリムマブもステロイドも全て中止して抗結核薬を開始しているが、高熱その他が出現し、死亡している。他の1例は、ステロイドは同量で続けアダリムマブは中止したが、やはり死亡した。

これらの臨床経過、すなわち、結核治療開始後いったん改善が得られた後に高熱その他の重篤な病態が突然出現し、急速に悪化する病態をいかに考えればよいであろうか？ この病態は、以前のわが国で「初期悪化」という概念で知られていた。対応策はステロイドの投与であり、それによって多くの症例で改善が得られていたが、中にはステロイドの漸減中止が早いと再燃する例も見られ<sup>12)</sup>、慎重な対応が必要でもある。

かかる病態は、1980年代に出現したHIV感染症の増加に伴って確立した概念である免疫再構築症候群 (Immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) と同一と考えてよい。IRISはたとえば、結核を併発しているエイズ症例の抗エイズ薬投与による治療が奏効して軽快したような時点で突然、発熱その他の炎症症状が出現・増悪するものであるが、エイズの改善に伴い、抑制されていた免疫機能が回復するだけでなく、免疫が過剰に発現して結核菌に対する過剰な生体反応が起こるものと理解されている<sup>13)</sup>。エイズ以外でも、固形臓器移植後の免疫抑制薬投与の中止や、好中球減少症で好中球数の回復後、あるいは、TNF- $\alpha$ 阻害薬投与の中止後に発現することが報告されている<sup>14)</sup>。

#### 生物学的製剤、特にTNF- $\alpha$ 阻害薬投与時の併発結核の重症例への対応

IRISへの対応として、ステロイド投与はもちろんであるが、免疫抑制薬を再投与するという考え方がある。実際、生物学的製剤投与を中止し、抗結核療法を開始して細菌学的には改善したがparadoxical reactionが見られた例に対し、アダリムマブの投与<sup>15)</sup>やインフリキシマブの投与<sup>16)</sup>が有効であったという報告がある。NTMでも、

脊椎炎に対するエタネルセプト投与中に発症した*M. marinum*による腱鞘滑膜炎の治療反応性を高めるためにインフリキシマブを併用し、有効を得たという報告がある<sup>17)</sup>。

IRISの発現を未然に防止するためには、結核を併発しても免疫抑制薬の投与は中止しない、という考えがある。HIV感染症患者でIRISを発現しやすいのは、併発した結核が播種性結核の場合であり<sup>18)19)</sup>、TNF- $\alpha$ 阻害薬投与中止後にIRISを発現しやすいのはやはり過半数が播種性結核である<sup>12)</sup>ことから、播種性結核の例では生物学的製剤の投与継続を前向きに考えるべきであろう。しかし、強力な免疫抑制薬の投与継続によって抗結核薬の効果が抑えられることはないであろうか？ 実際には、結核治療の効果は妨げられないようである。たとえば、TNF- $\alpha$ 阻害薬投与による結核併発例の抗結核治療において、TNF- $\alpha$ 阻害薬を中止した群よりも中止しなかった群のほうが結核菌培養陰性化までの日数が有意に短かったという報告があり<sup>20)21)</sup>、これに関連するものとして、通常の結核治療に比し、最初の1カ月間TNF- $\alpha$ 阻害薬のエタネルセプトを加えた群、および大量の副腎皮質ステロイド薬を加えた群の菌陰性化率がいずれも有意に優れ、最も優れていたのはステロイド投与群であったという報告がある<sup>22)</sup>。

#### 生物学的製剤投与時に併発する非結核性抗酸菌症 (NTM) の状況

わが国のNTMは、結核とは対照的に増加しているが、届出が必要な結核と異なって正確な疫学統計はない。森本ら<sup>23)</sup>が人口動態統計を基に算出した2007年のNTMによる死亡者数の912人を、Hayashiら<sup>24)</sup>が計算した非HIV患者のNTMの年間死亡頻度の1.57%と合わせて計算すると、2007年の人口10万対のNTMの年次有病率は46人と推計できる。この値は、同年末の結核患者の有病率(同49.9人)に近いが、結核はその後も順調に減少しているため、わが国の2つの疾患の患者数は2010年まで

には逆転したと見込まれる。

NTMの中でわが国に多い肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症では、症例ごとに病勢の進展や治療反応性、予後の様々な点が問題である。診断基準に合致しても自然軽快する例がある一方、当初は軽症でも1~2年で急速に進行する例もある。治療開始後の経過も様々で、治療反応性に乏しい例も多い。治癒したと思われても1~数年後に再増悪する例もある。まして、RAなどの免疫性炎症性疾患にNTMを併発した例への生物学的製剤投与はどうか考えればよいであろうか？ そもそもRA患者にはNTMが多いのであろうか？

米国のWinthropら<sup>25)</sup>は、RA患者のNTM発症は、年齢調整を行って一般人口の2倍強であり、TNF- $\alpha$ 阻害薬投与中のRA患者では10倍に上るとしており、さらにこの報告におけるRA患者のNTMの死亡率は約40% (7/18)とわけて高い。しかし、同じWinthropらが米国FDAへの自発報告105例をまとめた解析<sup>26)</sup>では、死亡率を9%としており、患者背景が異なっている可能性もある。ただ、この報告ではNTMの病型が肺内は56%、肺外は44%としており、原因菌種の分布も *M. avium* が半数弱、迅速発育菌が約20%、*M. marinum* は7%としているので、わが国の分布とはかなり異なっている。

#### わが国における生物学的製剤投与患者におけるNTMの併発状況と文献的考察

Moriら<sup>27)</sup>は、生物学的製剤投与中にNTMを併発したRA患者13症例を解析した。使用された生物学的製剤は、インフリキシマブが1例、エタネルセプト6例、アダリムマブ2例、トシリズマブ4例であり、分離された菌種は *M. avium* が11例、*M. intracellulare* と *M. abscessus* が各1例であった。この13例は、生物学的製剤投与開始から平均10カ月でNTMを発症したとしているが、先のWinthropら<sup>25)</sup>は平均3.6年後に発症したと報告しており、わが国のほうが綿密に経過を観察して早期に診断を確定している可能性がある。NTM治療後の転帰は、改善10例、不変2例、進行後改善が1例であり、死亡例はなかった。RAに対する各種生物学的製剤の市販後調査と自発報告例のまとめでも、累計20万例弱から約100例のNTMの併発が報告されているが、死亡例は今のところ1例もない<sup>1)</sup>。

米国で死亡頻度が高いのは、迅速発育菌の頻度が高いことと関連があるかもしれない。Moriら<sup>28)</sup>は、TNF- $\alpha$ 阻害薬投与中にNTMを発症した自験例と海外のcase reportから、肺内NTM11例と肺外NTM24例を集めて菌種別の予後を解析した。肺内NTMの11例では4例が死亡したが、うち3例が迅速発育菌の例であり、生存例は全例が迅速発育菌以外の例であった。一方、肺外NTMの24

例では、迅速発育菌の例が10例あったが、これを含めて予後の判明している22例では死亡例がなかった。すなわち、死亡例は迅速発育菌による肺内NTMに限られており、迅速発育菌であっても肺外NTMでは死亡例がなく、また、わが国で多いMAC症での死亡例は海外でも確認されていない<sup>28)</sup>。

#### NTMを併発した免疫性炎症性疾患患者への対応～諸学会の見解～

NTMでは治療薬剤が乏しく予後予測も困難である、として日本リウマチ学会は以前、非結核性抗酸菌を検出したRA患者へのTNF- $\alpha$ 阻害薬の投与を原則禁忌としていた。そのため、同菌を排菌するRA患者の多くが生物学的製剤、特にTNF- $\alpha$ 阻害薬の恩恵を受けられなかった。しかるに、日本呼吸器学会の手引き書<sup>1)</sup>は2014年2月、次項に示す一定の条件を満たす肺MAC症患者への同製剤投与は可能であるとした。これは、NTMを併発したRA患者の病態や予後を解析した国内外の研究<sup>25)~28)</sup>等を基に策定したものである。

この提案を受けた日本リウマチ学会は、「関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用ガイドライン」の2014年6月の改訂第6版および2015年3月の改訂第7版<sup>29)</sup>で、「非結核性抗酸菌感染症に対しては確実に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が、患者の全身状態、RAの活動性・重症度、菌種、画像所見、治療反応性、治療継続性等を慎重かつ十分に検討したうえで、TNF阻害薬による利益が危険性を上回ると判断された場合にはTNF阻害薬の開始を考慮してもよい。その場合には一般社団法人日本呼吸器学会呼吸器専門医との併診が望ましい。生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き(日本呼吸器学会編集)等を参照のこと。」と、内容を大きく改訂した。

#### 非結核性抗酸菌排菌時の生物学的製剤投与の考え方

非結核性抗酸菌排菌時の生物学的製剤投与については、日本呼吸器学会の手引き書<sup>1)</sup>は「NTMと確診されている場合、原則禁忌であるが、菌種がMACで、X線病型が結節・気管支拡張型であり、肺の既存病変が軽度、全身状態が良好、抗TNF治療が長期にわたって継続でき、治療反応性が良好であることが確認され、またRAの疾患活動性が高度で生物学的製剤の投与を強く必要とする場合に限り、リスク・ベネフィットバランスを十分検討したうえで生物学的製剤の開始を考慮してもよい。その場合呼吸器専門医の併診が望ましい。線維空洞型では禁忌である。疑い例については、より柔軟な対応でよい」とした<sup>30)</sup>。しかしながら、それを支えるエビデンスはまだ

少なく、症例の集積と解析がさらに必要である。

### おわりに

21世紀に入って登場した生物学的製剤は、多くの免疫性炎症性疾患患者に光と影をもたらした。もちろん、光の部分は大きく、影／闇の部分は小さいが、闇の部分はさらにこれを小さくすることが可能であり、その中でも抗酸菌症の領域におけるわれわれの役割は大きく、期待も大きい。本稿が効果的な対策の一助となれば幸いである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：顧問：アッヴィー合同、エーザイ、田辺三菱製薬、ヤンセンファーマ、ユーシービージャパン；講演料：田辺三菱製薬、中外製薬、ファイザー；奨学寄付金：アステラス製薬；企業等が提供する寄付講座：杏林製薬、塩野義製薬、第一三共、大正富山医薬品、大鵬薬品工業、富山化学工業、富士フィルムファーマ、Meiji Seika ファルマ。

### 文 献

- 1) 日本呼吸器学会 生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き作成委員会：「生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き」, 克誠堂, 東京, 2014, 1-94.
- 2) Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al.: Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanism of action and clinical management. *Lancet Infect Dis.* 2003 ; 3 : 148-155.
- 3) 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.
- 4) Wolfe F, Caplan L, Michaud K: Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia. *Arthritis & Rheumatism.* 2006 ; 54 : 628-634.
- 5) Seong SS, Choi CB, Woo JH, et al.: Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol.* 2007 ; 34 : 706-711.
- 6) Askling J, Fored CM, Brandt L, et al.: Time-dependent increase in risk of hospitalization with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007 ; 66 : 1339-1344.
- 7) Gómez-Reino JJ, Carmona L, Descalzo MA: Risk of tuberculosis inpatients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis & Rheumatism.* 2007 ; 57 : 756-761.
- 8) 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.
- 9) 渡辺 彰：リウマチ医に必要な呼吸器合併症の知識—診断と治療の実際, 結核, 非結核性 (非定型) 抗酸菌症の予防と治療の実際. *リウマチ科.* 2007 ; 37 : 356-364.
- 10) IUAT Committee on prophylaxis: The efficacy of varying durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ.* 1982 ; 60 : 555-564.
- 11) Watanabe A, Matsumoto T, Igari H, et al.: Risk of developing active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on adalimumab in Japan. *Internat J Tubercul Lung Dis.* 2016 ; 20 : 101-108.
- 12) Tanaka T, Sekine A, Tsunoda Y, 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.
- 13) Melboucy-Belkhir S, Flexor G, Stirnemann J, et al.: Prolonged paradoxical response to anti-tuberculous treatment after infliximab. *Int J Infect Dis.* 2010 ; 14S : e333-e334.
- 14) Sun HY, Singh N: Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised patients. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2009 ; 22 : 394-402.
- 15) Wallis RS, van Vuuren C, Potgieter S: Adalimumab treatment of life-threatening tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2009 ; 48 : 1429-1432.
- 16) Blackmore TK, Manning L, Taylor WJ, et al.: Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes. *Clin Infect Dis.* 2008 ; 47 : e83-85.
- 17) Garzoni C, Adler S, Boller C, et al.: Possible role of anti-TNF monoclonal antibodies in the treatment of *Mycobacterium marinum* infection. *Rheumatology (Oxford).* 2010 ; 49 : 1991-1993.
- 18) Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al.: Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2008 ; 8 : 516-523.
- 19) Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, et al.: Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J infect.* 2006 ; 53 : 357-363.
- 20) 松本智成：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.
- 21) 松本智成：生物学的製剤による結核発症時の結核治療とparadoxical response. *結核.* 2015 ; 90 : 707-713.
- 22) Wallis RS: Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2005 ; 41 : 201-208.
- 23) 森本耕三, 岩井和郎, 大森正子, 他：日本の非結核性抗酸菌症死亡に関する統計的分析. *結核.* 2011 ; 86 : 547-552.
- 24) Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, et al.: Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 ; 185 : 575-583.
- 25) Winthrop KL, Baxter R, Liu L, et al.: Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum*

- Dis. 2013 ; 72 : 37-42.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) Mori S, Sugimoto M: Is continuation of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy a safe option for patients who have developed pulmonary mycobacterial infection?: Case presentation and literature review. *Clin Rheumatology.* 2012 ; 31 : 203-210.
- 29) 日本リウマチ学会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阻害薬使用ガイドライン（2015年3月12日改訂第7版）. [http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline\\_tnf.pdf](http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tnf.pdf)
- 30) 徳田 均：各論2, 抗酸菌感染症, b.非結核性抗酸菌症. 「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き」, 日本呼吸器学会生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会編集, 克誠堂, 東京, 2014, 59-70.

---

Review Article

---

## MYCOBACTERIOSIS ASSOCIATED WITH ADMINISTRATION OF BIOLOGICS

Akira WATANABE

**Abstract** In recent years, administration of biologics for immunologic inflammatory diseases, particularly rheumatoid arthritis, has increased obviously. These substances have dramatic effects, but complications of various infections such as tuberculosis are increasing. Biologics is an antonym for synthetic products (compounds), which are the most common type of pharmaceuticals, made by bioengineering materials derived from living organisms including humans. As concerns preparations which inhibit TNF- $\alpha$  that constitutes the basis of human immunity to tuberculosis, there was a fear that there might be an increase in tuberculosis in Japan, where many people have a history of tuberculosis infection due to past epidemics. However, it was confirmed in post-marketing all-case surveillance in Japan that tuberculosis can be prevented by screening for latent tuberculosis infection (LTBI) in the target patient population, and administering an anti-tuberculosis drug to patients with the finding of infection before administering a TNF- $\alpha$  inhibitor. The efficacy of prophylaxis is not 100%, however, so there were some patients who not only had complications of tuberculosis, but in whom symptoms rapidly exacerbated and resulted in death. Since there is a high possibility that death was due to an immune reconstitu-

tion inflammatory syndrome, it is necessary to consider re-administering biologics, or administer them continuously without interruption. As concerns non-tuberculous mycobacteriosis (NTM) which is rapidly increasing in Japan, on the other hand, its clinical manifestation is non-uniform and lacks effective therapeutic drugs, so administration of biologics had been considered to be contraindicated, but from a close analysis of clinical cases, there is a growing recognition that biologics can be administered under certain conditions.

**Key words:** Biologics, TNF- $\alpha$ , Acid-fast bacilli, Tuberculosis, Non-tuberculous mycobacteriosis

Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

Correspondence to: Akira Watanabe, Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4-1, Seiryochō, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-8575 Japan.  
(E-mail: akira.watanabe.b3@tohoku.ac.jp)