

抗酸菌感染症

a. 結核症

Q1 RA 患者には結核が多いのか？

Q2 RA 患者に生物学的製剤を投与すると結核併発は多くなるのか？

Q3 結核併発のリスクは何か？

Q4 結核併発はどのように見つけるのか？

Q5 併発結核の治療はどうするか？

Q6 併発結核治療の際、生物学的製剤や副腎皮質ステロイド薬、MTX などはどうするのか？

Q7 結核併発の予防はどうするか？

Q8 併発結核への治療の終了後、生物学的製剤は再投与が可能か？

はじめに

関節リウマチ(rheumatoid arthritis：RA)患者ではもともと感染防御免疫の低下があることや副腎皮質ステロイド薬や種々の免疫抑制的な薬剤の投与が行われてきたため、感染症の併発が多いと言われており、結核に関しても同様である。免疫抑制作用が強力な生物学的製剤、中でも TNF 阻害薬は、ヒトの結核免疫の根幹をなす TNF の活性を阻害するので、その投与によって結核の併発が増加するのは理論的にも予測されたことであり、実際もそうであった。しかも、わが国には特殊事情が存在する。過去の結核まん延の後遺症として、ちょうど RA 好発年齢層である中高年層における結核既感染率がわが国では高いため、欧米と比べて結核の併発が多く現れることが予測されていたのである。その対応として、結核を併発した際の診断のあり方が重要であるだけでなく、結核予防がとりわけ重要であるが、結核併発のリスク要因を知ることによってそれが可能になる。本項では、生物学的製剤投与時の結核併発の状況、リスク因子、診断と治療の問題、予防のあり方などについて触れていく。

Q1 RA 患者には結核が多いのか？

A1 RA 患者ではもともと結核の併発が多い。

欧米では以前から、RA 患者の感染併発のリスク自体が高いだけでなく、治療薬に免疫抑制的な薬剤が多いため感染併発のリスクはさらに高まるとされていた。ただ、結核に関して欧米諸国はわが国と異なって罹患率が低だけでなく、結核既感染率そのものが低いため、わが国ほど深刻ではない。というのは、現代における結核の発病は、初感染後にすぐ発病する例よりは、若年時に多くは無症状で感染して鎮静化していた既感染病巣が、加齢に伴う免疫能や栄養等の低下や種々の免疫抑制的な薬剤の投与介入によって再燃して発病する例が圧倒的に多くなっているからであり、そのような集団が欧米ではわが国より早く減少してきたからである。

一方わが国では、結核の罹患率や死亡率が減少し始めたのは 1950 年代に入ってからであり、これは例えば米国からは 30～40 年遅れている。現在のわが国では結核既感染のある集団が順調に減少しているとはいえず、減少の開始時点の遅れが影響して、2010 年代に入っても RA の好発年齢層である 50～70 歳代の 10～50% に結核の既往があると推定されている。特に 70

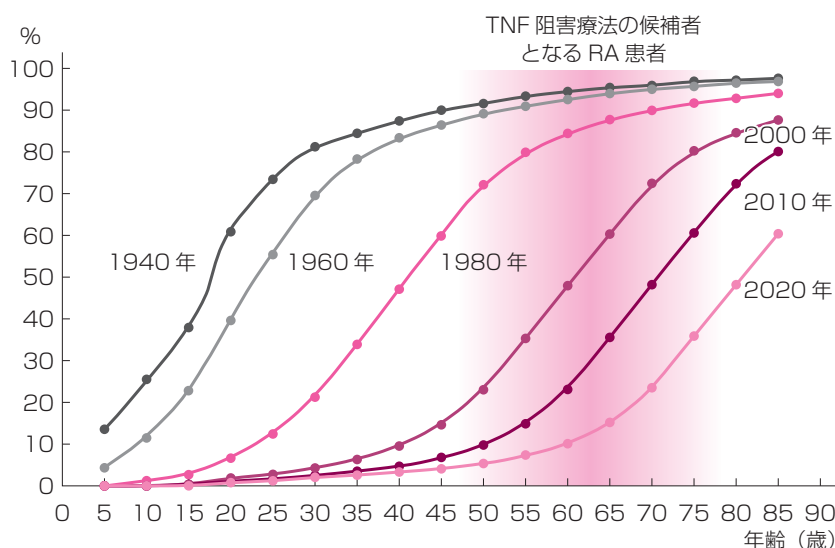


図 1 年齢階級別の結核既感染率の推計
(結核研究所疫学情報センターの資料を元に作成)

歳以上の集団の結核既感染率は 50% を超えており、30 歳未満の 5% 以下とは大きな違いである(図 1)。このように過去に結核に感染し、結核病巣を一応は封じ込めていた個体が RA を発症し、免疫抑制的な治療が行われれば当然のことながら結核の併発は多くなる。

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 Yamada らの研究¹⁾では、RA 患者の結核併発率は 0.08% (4/5044) であったが、これは当時のわが国の結核罹患率(人口 10 万人の集団から 1 年間に結核患者が新たに発生する数)の 22.2(2005 年)と比べれば 3~4 倍である。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¹⁾, 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よう。

Q2 RA 患者に生物学的製剤を投与すると結核併発は多くなるのか？

A2 生物学的製剤投与中の RA 患者では結核併発が多くなる。

海外で生物学的製剤、特に TNF 阻害薬をわが国より先に導入した各国から結核併発率が報告されている。それによれば、TNF 阻害薬投与 RA 患者では、一般人口に対して米国では 8 倍²⁾, 韓国では 30 倍³⁾という数字が報告されており、TNF 阻害薬非使用の

RA 患者に対して使用例では 4 倍というスウェーデンの成績が報告されている⁴⁾。興味深いのはスペインの Gómez-Reino らの報告⁵⁾であり、一般人口に対して 2000 年の 53 倍が 2001 年には 11.7 倍と急減している。スペインでは、後述するような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、その効果がみられたと言える。

わが国では、前述の Yamada らの研究¹⁾の時期に重なって生物学的製剤が導入され、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。最初に導入されたのはインフリキシマブ(infliximab: IFX)であり、2003 年から市販後 5,000 例の全例調査が課された。その結果を見ると、登録 2,000 番以降に結核の併発頻度が大きく低下している(表 1)。この調査では、登録 1,000 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結果、結核の既往歴・家族歴、陈旧性結核の画像所見、ツベルクリン反応強陽性等が危険因子と判明した。そこで、本剤投与前にこれらをスクリーニングして有所見者では抗結核薬の予防投与を行うという対応策を 2,000 番登録直前に示して介入したところ、それ以降の 3,000 例からは結核併発が 3 例と激減した⁶⁾。対応策の発表前後で併発率は 0.55% (11/2000) から 0.1% (3/3000) に低下したのであるが、後者の 0.1% という数字は、前述の Yamada らの報告¹⁾の結核併発率の 0.08% (4/5044) に近い数字で

表 1 日本のインフリキシマブ市販後全例調査における重要な併発感染症発現推移

	登録 1~1000 番	登録 1001~2000 番	登録 2001~3000 番	登録 3001~4000 番	登録 4001~5000 番	登録 1~5000 番
細菌性肺炎	30 例 (3.0%)	14 例 (1.4%)	22 例 (2.2%)	12 例 (1.2%)	30 例 (3.0%)	108 例 (2.2%)
結核	6 例 (0.6%)	5 例 (0.5%)	0 例 (0.0%)	2 例 (0.2%)	1 例 (0.1%)	14 例 (0.3%)
結核疑い ¹⁾	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	1 例 (0.1%)	1 例 (0.1%)	1 例 (0.1%)	3 例 (0.1%)
ニューモシスチス肺炎 ²⁾	6 例 (0.6%)	1 例 (0.1%)	3 例 (0.3%)	6 例 (0.6%)	6 例 (0.6%)	22 例 (0.4%)
間質性肺炎	4 例 (0.4%)	5 例 (0.5%)	8 例 (0.8%)	2 例 (0.2%)	6 例 (0.6%)	25 例 (0.5%)

1)実施した検査では結核菌は検出されていないが、主治医の判断を基に結核疑いとした。

2)鏡検で虫体は確認されていないが、ほかの検査結果を総合してニューモシスチス肺炎疑いとした。

(渡辺 彰, 医学のあゆみ 2007; 221: 405-9 より引用)

ある。すなわち、TNF 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って対応すれ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。なお、結核併発のリスクとしては TNF 阻害薬とともに副腎皮質ステロイド薬も重要であり、副腎皮質ステロイド薬投与開始前にも同様の対応を行うべきと考える。

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製剤ではいずれも結核併発率はそう高くはないが、これにはインフリキシマブの経験が生きていると考えるべきである。ところが、全例調査が終了し、生物学的製剤の適応疾患が広がり、また皮下注射型の製剤が増え、使用症例数が増加するにつれ、結核の併発はむしろ拡大していて憂慮される事態となっているのが現状で、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ている。

Q3 結核併発のリスクは何か？

A3 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である。

先述のインフリキシマブの全例調査やその後に実用化されたエタネルセプト(etanercept: ETN)、アダリムマブ(adalimumab: ADA)、トシリズマブ(tocilizumab: TCZ)などの国内の全例調査から、結核併発の危険因子として、結核の既往歴・家族歴があ

ること、胸部 X 線写真や胸部 CT 画像における陳旧性結核の所見があること、ツベルクリン反応が強陽性であることやクオンティフェロン® TB(Quantiferon-TB: QFT)などの interferon-gamma release assay (IGRA)検査が陽性であることが知られている⁶⁾。海外の調査でも、硬結径が5mm以上のツベルクリン反応成績や QFT 検査で 0.35IU/ml 以上の陽性を示したのは、結核の高蔓延国出生歴あるいは6か月以上の居住歴、家族内での結核患者との接触歴、活動性結核の罹患歴、などであり、これらを結核併発の危険因子として挙げている⁷⁾。

インフリキシマブの投与後に発症した結核症の1例を図2に示す。インフリキシマブ投与前の画像を見ると陳旧性結核の所見が認められるが、これには注意が払われなかったようである。後述する抗結核薬予防投与は行われずにインフリキシマブの投与が開始され、しばらく経過した後に結核を発症した。インフリキシマブの投与を中止するとともに抗結核薬が投与されて、幸いに改善が得られた。胸部画像を丹念に読むことの重要性を教えてくれる症例である。

Q4 結核併発はどのように見つけるのか？

A4 臨床症状・所見、喀痰等の検査成績、画像所見等を総合的に検討する。

通常の結核症では肺結核が9割前後を占め、その初

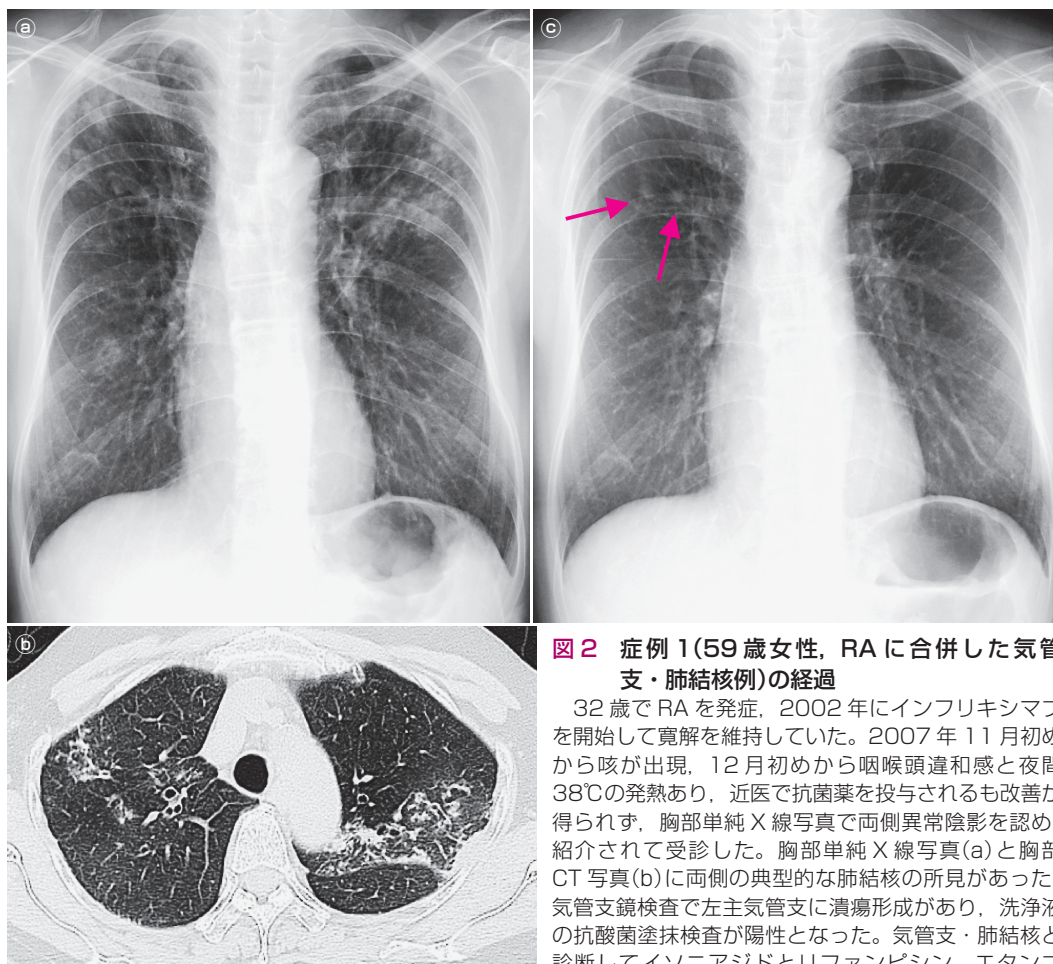


図2 症例1(59歳女性, RAに合併した気管支・肺結核例)の経過

32歳でRAを発症, 2002年にインフリキシマブを開始して寛解を維持していた。2007年11月初めから咳が出現, 12月初めから咽喉頭違和感と夜間38℃の発熱あり, 近医で抗菌薬を投与されるも改善が得られず, 胸部単純X線写真で両側異常陰影を認め, 紹介されて受診した。胸部単純X線写真(a)と胸部CT写真(b)に両側の典型的な肺結核の所見があった。気管支鏡検査で左主気管支に潰瘍形成があり, 洗浄液の抗酸菌塗抹検査が陽性となった。気管支・肺結核と診断してイソニアジドとリファンピシン, エタンブトールの投与を開始し, その後の経過は順調であった。なお, 2年前の胸部単純X線写真(c)では陳旧性肺結核の所見(矢印)がある。

発症状は2週間以上続く咳と痰, 微熱, 倦怠感等なので, 生物学的製剤投与中は患者にあらかじめ話しておいて気を付けてもらうとともに, 診察の都度, 問診する。ただし, 生物学的製剤投与中に併発する結核症の半分あるいは過半数は肺外結核であり, 高熱, 胸痛や腹痛, リンパ節腫脹などの症状や所見にも気を付けなければならない。診断のポイントは以下のとおりである。

前述のように問診で症状を聞き出し, それらがあれば以下の検査を進めるが, 結核に特徴的な画像所見(極めて多彩である)を胸部単純X線写真や胸部CTで確認する(日本結核病学会の学会分類がある)とともに, 結核菌の証明が重要である。薬剤感受性の確認のためにも適切な検体(呼吸器症状がある例では喀痰やその他の気道検体, 胸膜炎の例では胸水, 下痢や腹痛

等の消化器症状がある例では便や内視鏡での採取検体等)からの結核菌の分離培養を行うが, 喀痰では感染性の有無の確認のためにも迅速診断として抗酸菌塗抹検査も行う。喀痰の塗抹検査陽性が入院隔離の基準であるが, 塗抹検査で陰性であっても患者の病態や社会的条件によっては入院治療を行うことがある。培養に長時間を要する従来の小川培地法に代わって微量液体培地法が普及している。核酸増幅法[polymerase chain reactron(PCR)検査法等]は迅速であるとともに, 非結核性抗酸菌症との鑑別にも有用であるが, 死菌も陽性になるほど鋭敏であるため治療効果判定には不適當である。ツベルクリン反応検査も重要であるが, 免疫低下者では偽陰性が, BCG接種者では偽陽性が時にあり, ほかの検査と組み合わせて総合的に診断する。結核菌感染に反応して体内で増加するイン

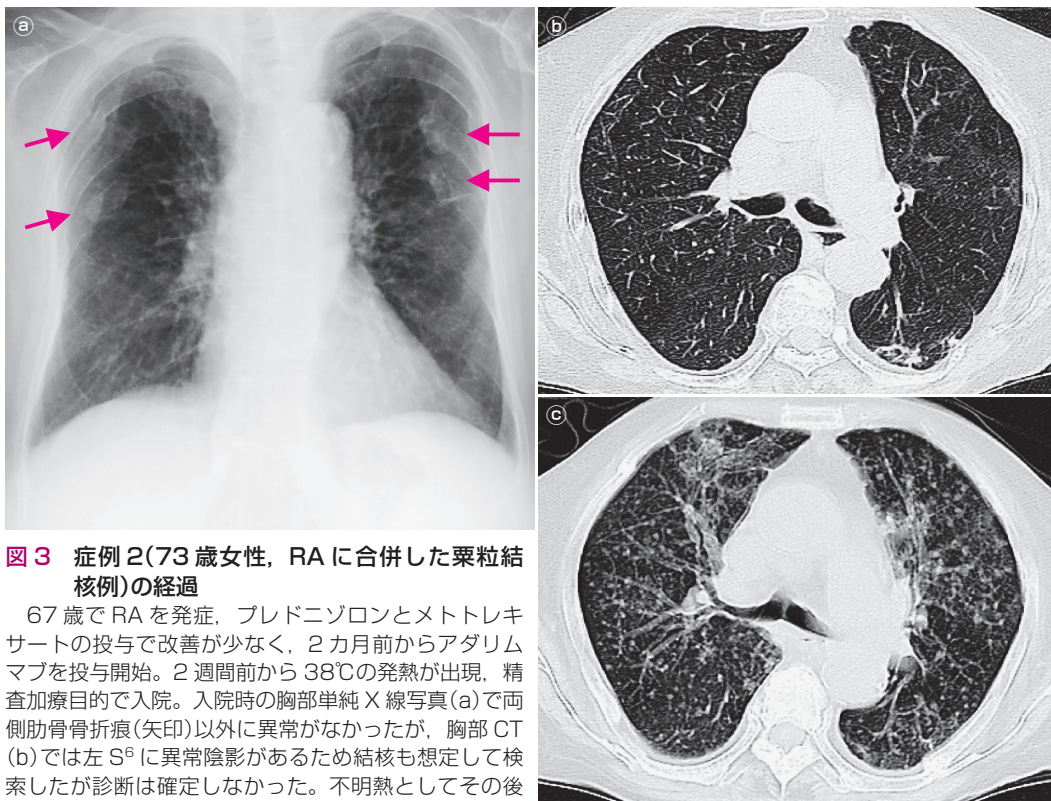


図3 症例2(73歳女性, RAに合併した粟粒結核例)の経過

67歳でRAを発症, プレドニゾロンとメトトレキサートの投与で改善が少なく, 2カ月前からアダリムマブを投与開始。2週間前から38℃の発熱が出現, 精査加療目的で入院。入院時の胸部単純X線写真(a)で両側肋骨骨折痕(矢印)以外に異常がなかったが, 胸部CT(b)では左S⁶に異常陰影があるため結核も想定して検索したが診断は確定しなかった。不明熱としてその後も原因検索中の第18病日の胸部CTで両側の粟粒陰影が出現, 粟粒結核として治療を開始した。治療開始1カ月後にはまだ38℃台の発熱が続き, CT画像(c)も悪化傾向であったが, 2カ月目でようやく改善し始め, この時初めて喀痰と胃液の培養で結核菌陽性と判明した。粟粒結核はCTでも当初は診断がつかない場合があるが, 複数回の画像チェックが有用であり, 週に1~2回の胸部単純X線写真撮影も有用である。

ターフェロン- γ (interferon- γ : IFN- γ) を測定するIGRA (QFT 検査や T-SPOT 等) は, BCG 接種の影響を受けないので結核感染と診断できるが, 過去の感染か新規の感染かの区別は困難であるとともに, 免疫低下者では偽陰性が時にあるので, やはり総合的な診断が必要である。

なお, 生物学的製剤投与中の結核には先述のように, 粟粒結核, 結核性胸膜炎や腹膜炎, リンパ節結核などの肺外結核が多いため, 発熱や胸痛, 腹痛その他の症状にも留意するとともに, 何らかの症状があるときは適切な検査を施行する。図3に診断に難渋したアダリムマブ投与下発症の粟粒結核の1例を提示する。発熱が唯一の症状であり, 当初はCTでも無所見で, 結核も想定しさまざまな検査を行ったが陽性結果が得られず, 2週後に再度行ったCT検査で初めて肺野に微細粒状影が多数出現, 粟粒結核と診断, 治療を

開始した。しかしこの時点でもなお菌は証明されず, 診断が確定したのは実に2カ月目であった。粟粒結核の診断の難しさを改めて教えてくれる症例であった。

Q5 併発結核の治療はどうか？

A5 結核の標準治療法を適用する。

結核症と診断した場合, ただちに保健所への届け出を行う。喀痰塗抹検査が陽性であれば結核病室での入院治療が必要である。塗抹検査が陰性でも病態によっては入院治療を行うことがあるが, 周囲への感染性は低いので原則として外来治療を行う。なお, 生物学的製剤や副腎皮質ステロイド薬投与継続の可否について

表 2 結核症の初回治療例の標準的治療法

(A)法：RFP+INH+PZA に SM(または EB)の 4 剤併用で 2 カ月間治療後、RFP+INH で 4 カ月間治療する

(B)法：RFP+INH に SM(または EB)の 3 剤併用で 2 カ月間治療後、RFP+INH で 7 カ月間治療する

*原則として(A)法を用い、PZA 投与不可の場合に限り(B)法を用いる。

**薬剤感受性が不明かつ症状の改善が明らかでない場合には、薬剤感受性の判明、臨床的改善の確認まで SM(または EB)を継続する。

注)RFP：rifampicin, INH：isoniazid, PZA：pyrazinamide, SM：streptomycin, EB：ethambutol.
(文献 8 より引用)

は、次項で取り上げる。

結核の治療では標準治療法が定められている。すなわち、治療効果の増強と薬剤耐性発現抑制を目的として多剤併用による薬物療法を行うが、わが国では日本結核病学会の提唱した結核医療の基準(表 2)⁸⁾を受けて厚生労働省が定めた結核医療の基準⁹⁾によって標準治療が提唱されている。単剤投与では耐性の発現が容易に起こるが、多剤併用投与ではそれを抑制できる。このことから、途中で 1 剤ずつ追加併用するのではなく、開始時も終了時も同時に行う。原則として表 2 に示す(A)法を用いるが、ピラジナミド(pyrazinamide：PZA)投与不可の場合のみ(B)法を用い、連日投与する。薬剤感受性が不明かつ症状の改善が明らかでない場合には、薬剤感受性の判明、臨床的改善の確認までストレプトマイシン(streptomycin：SM)[またはエタンブトール(ethambutol：EB)]を継続する。治療効果の確保と薬剤耐性菌発現予防のためにも確実な服薬が不可欠であり、医療要員が服薬を確認して支援する Directly Observed Treatment, Short-Course (DOTS)が広く行われているが、長期間の投与を必要とするので、副作用の発現には細心の注意を払う。

Q6 併発結核治療の際、生物学的製剤や副腎皮質ステロイド薬、MTX などはどうするのか？

A6 副腎皮質ステロイド薬は十分量を投与し、メトトレキサート(methotrexate：MTX)は中止するが、生物学的製剤については熟考が必要である。

生物学的製剤やそれと併用投与することの多い副腎皮質ステロイド薬、ほかの免疫抑制薬、メトトレ

キサートなどは強力な免疫抑制作用を有する薬剤なので、抗結核薬投与開始後にはそれらを中止するのか？ 継続するのか？ については種々の意見があるが、これについては薬剤ごとに分けて考える。まず、メトトレキサートについては、結核治療薬との薬物相互作用は確認されておらず、主治医判断でよい。しかし発熱が持続している間は控えるのが無難であろう。

一方、副腎皮質ステロイド薬は増量して継続すべきである。副腎皮質ステロイド薬に関してはやはり、免疫抑制作用の強い薬剤であるから投与中止して抗結核治療に専念すべきであるという意見もあるが、過剰免疫が病態の本質であるリウマチなどにおいては、副腎皮質ステロイド薬の投与中止によって、それまで抑制されていた免疫の強い発現を来して過剰な生体反応(リバウンド)が起こってリウマチ自体の増悪を来すので、ほかの免疫抑制的な薬剤を投与中止した分に見合うだけの量をむしろ追加しなければならない。リファンピシンによりステロイドの効果が減殺されるので、それも加味して倍量にして投与するという意見が多いが、3 倍量を投与するという意見もある。また、リウマチの病態のリバウンドだけでなく、併発した結核の病態の paradoxical reaction(初期悪化などとも言われたが、免疫再構築症候群として考えられている)を招いて予後を不良にすることもあるので、その意味でもやはり投与は続けるべきである。結核治療の際の副腎皮質ステロイド薬の併用については、厚生労働省の結核医療の基準/77(平成 16 年 6 月 8 日厚生労働省告示第 238 号)にも示されており、「重篤な滲出性病変を主体とする肺結核、気管支結核、粟粒結核、結核性の胸膜炎、髄膜炎、腹膜炎又は心膜炎等の治療上必要がある場合には、抗結核薬と併用して副腎皮質ホルモン剤を投与する。副腎皮質ステロイド剤の使用法は、症状に応じて決定するが…1 日 20mg ないし 30mg…」という文言が記載されている。粟粒結核などの重症結核の治療に際して、副腎皮質ステロイド薬を併用して paradoxical reaction の発現を抑制できることが多いことはこれまで多くの臨床経験が報告されている。

生物学的製剤の投与についてはどうであろうか？ 特に結核免疫に対する強い抑制作用のある製剤であるから、結核併発の際にはすぐに中止すべきであるとい

う意見が多く、実際これまで、ほとんどが中止されてきた。しかし最近、副腎皮質ステロイド薬の場合と同様、生物学的製剤の中止によってリウマチの病態のリバウンドだけでなく、結核の病態の増悪を来すので継続すべきであるという意見が台頭してきた。これに関しては最近、いくつかの興味深い報告がある。生物学的製剤投与を中止して始めた抗結核療法により細菌学的には改善しても paradoxical reaction が見られたという例に対し、アダリムマブやインフリキシマブの投与が有効であったという報告⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾や、通常の結核治療と比較して、最初の1カ月間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ていたという報告⁽¹²⁾がある。また、肺非結核性抗酸菌症においても、脊椎炎に対するエタネルセプト投与中に発症した *Mycobacterium 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て有効を得たという報告⁽¹³⁾もある。これらは、後者の意見を支持するものであり、考慮すべき重要な報告である。

2011年以降、わが国でも生物学的製剤投与下に発症した結核症の死亡例の報告が見られるようになり、医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA)に報告された数だけでも10例を超えている。個々の症例についての詳細な解析はなされていないが、一部については報告されており、多くは粟粒結核など全身性結核の様相を呈し、適切な抗結核療法を開始したにもかかわらず病状がコントロールできずに死亡に至った例のようである。少なくとも一部は paradoxical reaction がその機序と推定される。

以上より、結核発症後の生物学的製剤の役割については副腎皮質ステロイド薬の投与に準じて考えることができる。すなわち、免疫の過剰な発現によって病態の攪乱が起こるのは粟粒結核などの全身性結核の症例が多いと考えられることから、併発した結核が粟粒結核などの全身性結核の場合で、適切な抗結核薬と十分な副腎皮質ステロイド薬が投与されているにもかかわらず病勢が悪化して paradoxical reaction が考えられる場合には、ほかの疾患の可能性を含めて十分な鑑別を行ったうえで、生物学的製剤の投与再開が考慮されてよい。一方、肺の局所にのみ活動性病巣がある結核

の場合にはそこまで考えなくともよいと思われるが、paradoxical reaction を疑う現象(肺陰影の増悪、空洞化、胸水の出現、リンパ節腫大など)が見られたらやはり、ほかの疾患の可能性を含めて十分に鑑別すべきであり、結核の悪化と見誤ってはならない。いずれにしても、今後の症例のさらなる集積と解析を待つて再検討する必要がある問題である。

Q7 結核併発の予防はどうか？

A7 生物学的製剤投与前にスクリーニングを行い、有所見者は潜在性結核感染(latent tuberculosis infection : LTBI)として治療する。

生物学的製剤投与時の結核併発のリスクは前述したとおりであるから、投与開始前にこれらをチェックするスクリーニング検査を行う(図4)。本人や家族の結核既往歴の確認では、高齢者ほど肺浸潤や初期浸潤、肺門リンパ腺炎など「結核」という術語を使わない名称で説明されている場合があるので留意したい。ツベルクリン反応検査とIGRA検査では、BCGの影響を受けないIGRA検査の方が正確で使いやすいという意見が多くなってきた。画像検査は極めて重要であり、問診結果やスクリーニング検査で少しでも疑わしい所見がある場合には胸部X線検査のみならず胸部CT検査を積極的に併用する。単純X線写真で一見無所見でも、CT画像で疑わしい陰影を見ることがまれならずあるからである。

これらのスクリーニング検査で活動性結核であることが判明したら結核の治療を優先する。治療のあり方については前々項(Q5とA5)の内容に従う。結核が否定できた場合および、過去に結核の治療歴があってその治療が十分に行われている場合には生物学的製剤を開始してよいが、もちろん、結核を含めて種々の感染症併発の危険性はゼロではないので、経過中の綿密な観察が必要である。スクリーニング検査で一つでも陽性所見があればLTBIとしてイソニアジド(isoniazid : INH)単独を6カ月間投与する。RA以外に糖尿病や腎疾患、その他の結核併発危険因子を有する場合は9カ月間まで延長投与する。LTBI治療の考

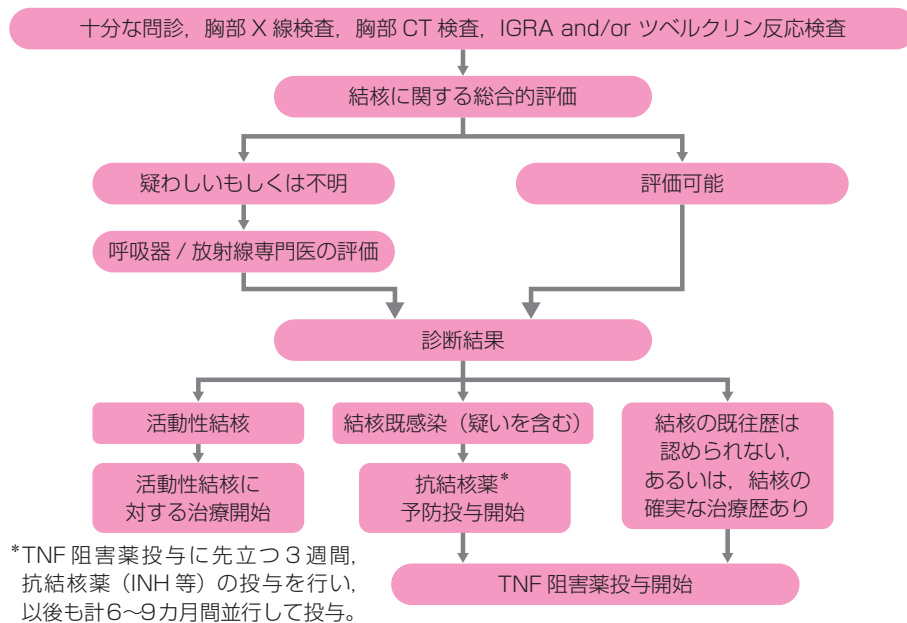


図 4 生物学的製剤投与時の結核予防対策

表 3 LTBI(潜在性結核感染)の治療法

薬剤名	標準量 mg/kg/日	最大量 mg/body/日	投与期間 (月)	格付け* (エビデンス)**	
				HIV(-)	HIV(+)
イソニアジド	5	300	9	A(Ⅱ)	A(Ⅱ)
イソニアジド	5	300	6	B(Ⅰ)	C(Ⅰ)
リファンピシン	10	600	4	B(Ⅱ)	B(Ⅲ)

*A: 推奨, B: 代替方法として選択可, C: A および B を投与できないときに選択。

**Ⅰ: 無作為割付臨床試験, Ⅱ: 無作為割付でない, もしくは, ほかの集団で実施された臨床試験, Ⅲ: 専門家の意見。

注) 格付け, エビデンスは, CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000; 49: 1-54 に拠る。

(文献 14 より改変引用)

え方の原則については、日本結核病学会治療委員会が『潜在性結核感染症治療指針』を 2013 年に公表した¹⁴⁾ので、表 3 に引用する。

LTBI の治療を以前は「化学予防」あるいは「予防投与」と言っていた。その効果が 100% でないことには留意すべきであるが、イソニアジドの予防投与の有用性を支持する複数のエビデンスがある。それらを基に米国¹⁵⁾やカナダ¹⁶⁾ではイソニアジド 300mg/日の 9 カ月間投与が勧められているが、28,000 名の規模で比較した International Union Against Tuberculosis(IUAT) の成績¹⁷⁾では 6 カ月投与群と 12 カ月投与群との間で発症予防効果に有意差がない(65% 対 75%, 表 4) こともあり、わが国の指針は 6 カ月間投与を勧めてきた。ただし、先述のように種々の結核併発危険因子を有する場合は 9 カ月間まで延長投与すべきであり、生

物学的製剤の使用が普及したわが国の状況を踏まえた先述の『潜在性結核感染症治療指針』¹⁴⁾でも同様の提唱を行っている。なお、IUAT の成績を見ると、服薬コンプライアンスの良好な例における予防効果が高いことがわかる¹⁷⁾ので、活動性結核の治療の場合と同様に LTBI の治療でも患者へは服薬遵守を推奨しなければならない。

イソニアジド開始後 3 週間経過したら生物学的製剤の投与を開始してもよいが、その後の経過観察は綿密に行う。イソニアジド投与に伴って発熱や発疹などのアレルギー反応が出現した場合にはいったん投与を中止し、少量から漸増して元の投与量まで戻す減感作療法が有効である¹⁸⁾。少数ながら肝機能障害などの副作用も見られ、しかも年齢の上昇とともに発現率は上昇するが、AST や ALT が 3 桁に達するまではイソニ

表 4 胸部 X 線写真で陳旧性所見あるいは不活動性所見を持つ例に対する化学予防は効果がある

	対象者数	5 年間の発病数	発病率	発病防御率
プラセボ群	6,990 人	97 人	14.3‰	0%
INH 12 週群	6,956	76	11.3	21
INH 24 週群	6,965	34	5.0	65(69)*
INH 52 週群	6,919	24	3.6	75(93)*

*服薬コンプライアンスが良好な例のみでみた発病防御率。

(文献 17 より引用)

アジドの投与を続けることが実際には多い。詳しくは、日本結核病学会の「抗結核薬使用中の肝障害への対応について」¹⁹⁾を参照されたい。イソニアジドの投与がどうしても不可能な場合にはリファンピシンを投与する。明確な結核病巣があつて病巣中の菌量が多い場合にリファンピシンを単独投与すると耐性化が早く見られるが、LTBI の場合にはたとえ結核菌が存在していても菌量は少量であるから、耐性化の危険性は少ないと考えられている。もちろん、綿密な観察が必要である。

予防投与を行って生物学的製剤を投与された RA 患者でその後、結核症が発現した例が少なからずある。予防投与の効果は 100% ではないと言えるが、それら結核症を発症した例を見ると種々の問題点が見られる。すなわち、イソニアジドの投与量が不十分な例、投与期間が短い例、イソニアジド投与開始後の生物学的製剤投与開始までの期間が短い例等が目立ち、担当医側の不十分な対応や患者の服薬コンプライアンスの問題などが背景にあるので、これらを改善する努力が必要である。

前項で、過去の活動性結核に対する治療歴が十分であると認められれば生物学的製剤の投与は可能であると述べたが、再投与についてもこれに準じて考えることができる。実際、海外の複数のガイドラインがこのような場合についての提言を行っている。American College of Rheumatology は結核の治療が終了した直後からの生物学的製剤の投与再開を提案し²⁰⁾、British Society of Rheumatology は結核治療終了後 2 カ月を置いてからの生物学的製剤の投与再開を提案している²¹⁾が、個々の生物学的製剤の結核免疫抑制作用の強弱も勘案しながら患者にとってのリスクとベネフィットを十分に勘案することが必要である。そして、再開前には先述のスクリーニング要因を満たしておくことが必要であり、再開後は前回にも増して問診や画像診断を含む諸検査をより綿密に行うべきである。

おわりに

わが国では、過去の高率のまん延の影響のため、高齢になるほど結核の既往を有する患者が多い。RA の好発年齢層にちょうど重なっており、生物学的製剤の投与を行う際には本項に示した注意点を守って安全に使用したい。

Q8 併発結核への治療の終了後、生物学的製剤は再投与が可能か？

A8 基本的に可能であるが、綿密な経過観察が必要である。

文献

- 1) Yamada T, Nakajima A, Inoue E, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 1661-3.
- 2) Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 628-34.
- 3) 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 : 706-11.

- 4) 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 : 1339-44.
- 5) 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 Rheum* 2007 ; 57 : 756-61.
- 6) 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 : 356-64.
- 7) Matulis G, Jüni P, Villiger PM, et al. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases : performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon γ assay. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 84-90.
- 8) 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 : 529-35.
- 9) 厚生労働省. 結核医療の基準(平成21年1月23日改正). 厚生労働省告示第16号, 2009年1月23日.
- 10) Wallis RS, van Vuuren C, Potgieter S. Adalimumab treatment of life-threatening tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 1429-32.
- 11) 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 : e83-5.
- 12) Wallis RS. Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 201-8.
- 13) 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 : 1991-3.
- 14) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針. *結核* 2013 ; 88 : 497-512.
- 15) American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1376-95.
- 16) Long R, Chernick V, Elwood K. Treatment of tuberculosis disease and infection. In : Long R, editor. Canadian tuberculosis standards, 5th ed. Canadian Lung Association, Health Canada, 2000 : 83-109.
- 17) 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 : 555-64.
- 18) 日本結核病学会治療委員会. 抗結核薬の減感作療法に関する指針. *結核* 1997 ; 72 : 697-700.
- 19) 日本結核病学会治療委員会. 抗結核薬使用中の肝障害への対応について. *結核* 2007 ; 82 : 115-8.
- 20) Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012 ; 64 : 625-39.
- 21) Ding T, Ledingham J, Lugmani R, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology* 2010 ; 49 : 2217-9.