

抗酸菌感染症

b. 非結核性抗酸菌症

- Q1** RA 患者における NTM 症の合併頻度はどれくらいか？ そこに生物学的製剤が投与された場合の発症頻度は？
- Q2** NTM 症の診断— RA 患者において特に注意を払うべき点は？
- Q3** RA に合併した NTM 症の菌種、臨床経過、予後は？ 非 RA 患者と異なるのか？ そこに生物学的製剤が加わった場合、どうなるのか？
- Q4** 治療はどうするのか？ 薬剤は？ 期間は？
- Q5** 発病の危険因子は何か？ 予知できるのか？
- Q6** NTM 症を合併している、あるいはその疑いがある RA 患者には生物学的製剤は禁忌か？
- Q7** 生物学的製剤使用中に NTM 症を発症した場合、生物学的製剤はいったん中止することになるが、感染収束後には再投与できるのか？ メトトレキサートはどうか？

はじめに

生物学的製剤、特に TNF 阻害薬の使用が広がる中で、その有害事象の一つとして世界各国で結核症が多発した。これは TNF が抗酸菌免疫において果たしている重要な役割からして理論的にも十分予測された事態であった。その多くは潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection : LTBI)からの内因性再燃であることが判明し、対策として、生物学的製剤導入前にスクリーニング(ツベルクリン反応や胸部画像診断)を行って LTBI を見だし、それを治療するとの方針が打ち出され、その結果、生物学的製剤投与開始後の結核発症者数は著明に減少した。

同じ抗酸菌感染症として、近年わが国を含む世界各国で増加の一途を辿っている非結核性抗酸菌症(nontuberculous mycobacteriosis : NTM 症)についても同様の問題が起こることが懸念された。日本リウマチ学会は国内外の専門家の意見を参考に、NTM 症は決定的に有効な治療薬剤がないことを重視し、起こり得る事態に先手を打って、NTM 症患者には生物学的製剤は原則として投与すべきでない、とガイドラインに記載した¹⁾。その結果、NTM 症を合併した活動性コントロールが困難な関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)の患者は生物学的製剤の恩恵を受けら

れないことになり、そのような患者の治療をめぐって、なぜ生物学的製剤が投与禁忌なのか、そのエビデンスはどこにあるのかなどが盛んに議論されている。

ガイドラインが制定された頃は、国内外の実態についての情報、臨床場からの報告などが乏しかったが、その後急速に報告が相次ぎ、症例も蓄積されて、現在はある程度エビデンスに基づいて議論が行われる機運にある²⁾。以下、RA に合併した NTM 症(RA-NTM 症)の疫学、診断、臨床像、治療、予後、ならびに抗リウマチ薬、とりわけ生物学的製剤の適応をめぐって、現時点でのエビデンスを基に考察し、診断と治療の手引きとしたい。

Q1 RA 患者における NTM 症の合併頻度はどれくらいか？ そこに生物学的製剤が投与された場合の発症頻度は？

A1 疫学的データは乏しい。RA 患者全般について、国内のリウマチ専門施設から一時点での断面調査で、保菌(定着)者 2.8%、発症者 0.2%との報告がある。次に生物学的製剤を投与された RA 患者については、日本の生物学的製剤全例市販後調査(post marketing surveillance : PMS)で 0.05~0.2%(観察期間は 6 カ月間)の NTM 症発症が報告されている。

米国西海岸の一地域の医療保険データを用いた縦断

的疫学調査で、RA 患者の NTM 症発症率として $19.2/10^5$ 患者年との報告がある。またそこに生物学的製剤が投与された場合は、 $105/10^5$ 患者年であり、発症率は 5 倍であったとされている。

結核症と異なり、NTM 症は日本でも諸外国でも、全数報告あるいは登録の対象とはなっておらず、その実態把握は結核のように簡単ではない。そのため疫学的研究は極めて少ない。

わが国では三森らが都市部のリウマチ専門施設として、通院中の全 RA 患者に慢性下気道症状の有無(問診)と検痰を行った結果を報告している³⁾。それによると、430 人の RA 患者中、慢性下気道症状を有するものは 13%であった。全例に痰の提出を求め、109 例から痰が得られたが、気道症状なし群からは 0 例、気道症状あり群から 12 例で NTM 菌が検出され、これは全体の 2.8%であった。また発症は 1 名 0.2%であった。

日本の全例 PMS では、先行 5 薬剤〔インフリキシマブ(infliximab: IFX)、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)、アバタセプト(abatacept: ABT)〕の集計として、母数 41,042 中 45 名が発症⁴⁾と報告されている(筆者集計)。発症率はこれら 5 薬剤の中では、抗酸菌免疫を阻害しないとされるトシリズマブも含めてほぼ同等であった。

本格的な疫学調査としては米国からの報告がある。

2012 年、米国西海岸の一地域の医療保険情報を用いた疫学的検討の結果が発表された⁵⁾。米国最大規模のマネジドケア Kaiser Permanente の北加州支部(人口 3.4×10^6 をカバー)の 2000~2008 年の医療記録を調査し、TNF 阻害薬の投与を受けた症例 8,418 例(うち 61%が RA)を抽出、同じ時期の TNF 阻害薬非投与 RA 患者、および一般人口について得られたデータと対比検討が行われた。TNF 阻害薬開始後、NTM 症 18 例が発症、基礎疾患は全例 RA、年齢中央値は 68 歳、TNF 阻害薬投与開始から 1,027 日(中央値)で発症したとしている。NTM 症発症率(粗罹患率)は、一般人口(50 歳以上)に比して、RA 患者はその 2 倍、TNF 阻害薬が投与された RA 患者では 10 倍であった。

これは現在のところ世界で唯一の大規模な疫学調査結果であり、医療保険データを用いているので拾いこぼしは少ないものと思われ、注目に値する。米国の NTM 症の疫学的状況(罹患率、菌種構成)はわが国とは異なるので数字の解釈には注意が必要だが、RA 患者における NTM 症の発症率が一般人口よりも高く、TNF 阻害薬投与 RA 群が非投与 RA 群の 5 倍 NTM 症発症率が高かったとの数字は注目すべきであろう。

わが国では全例 PMS における生物学的製剤使用 RA 患者の NTM 粗罹患率($108/10^5$)は一般人口における NTM 罹患率($6.3/10^5$)とには大きな差があり、これらの患者は NTM のハイリスク集団であることは間違いない。ただ、この罹患率の高さが RA という疾患に由来するのか、生物学的製剤の投与に由来するのかの検討はわが国では行われていない。

Q2 NTM 症の診断— RA 患者において特に注意を払うべき点は？

A2 RA 患者には NTM 菌の定着が少なくないので、NTM 症との診断は、日本結核病学会・日本呼吸器学会診断基準に則って厳格に行われるべきである。また画像診断には格別の配慮を要する。**RA は固有の気道病変(気管支拡張症、細気管支炎)が多く、HRCT 上 NTM 症の画像所見の一部と酷似し、鑑別は不可能だからである。**

1 ●発症の診断

一般に NTM 症の症状は咳、痰、発熱、体重減少など非特異的なもので、また無症状のことも少なくない。したがって診断には菌検査、画像診断が重要である。それら検査結果の解釈においては、日本結核病学会・日本呼吸器学会の診断基準⁶⁾を厳格に確認する必要がある。

菌検査の解釈においては、RA 患者には少なからぬ頻度で NTM 菌の定着が見られることに留意する必要がある。これは RA 患者が気道病変を高頻度に合併し、そこに環境常在菌である NTM 菌が定着するためと考えられる。したがって、上記診断基準、すなわち喀痰から 2 回以上の培養陽性、あるいは気管支鏡検査で 1 回以上の培養陽性を確認する必要がある。喀痰の

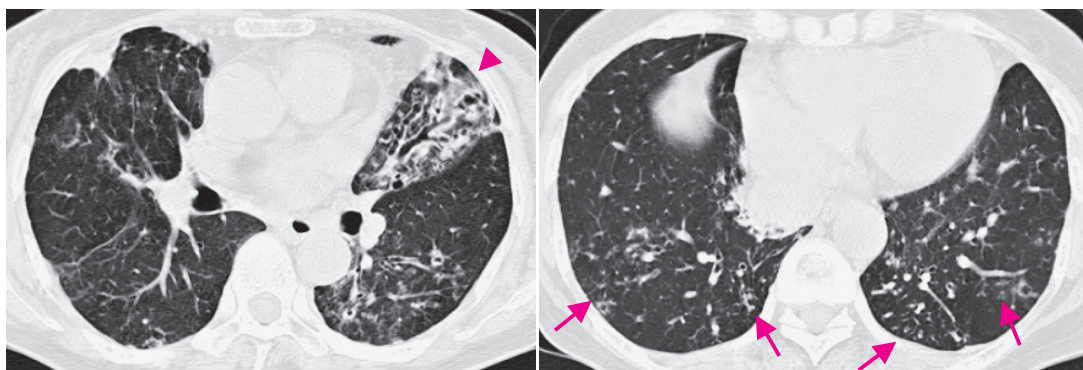


図 1 RA 固有の気道病変

73 歳，女性。15 年来の RA。舌区の気管支拡張症(矢頭)と両下肺野の小葉中心性粒状影，分岐状影(矢印)が見られる。気管支鏡検査とその後の長期観察で抗酸菌感染症は否定されており，RA 固有の気道病変である。

RA 固有の気道病変は CT 画像上 NTM 症と酷似し，その鑑別は困難。



図 2 RA の間質性肺炎(UIP パターン)に合併した NTM 症

67 歳，男性，6 年来の RA。右下葉の蜂巣肺の壁肥厚(矢頭)とコンソリデーション(矢印)が見られる。喀痰検査はガフキー-8 号で，*Mycobacterium avium* が複数回培養された。

培養陽性が 1 回しか確認できない場合は診断基準を満たさず，colonization(定着)として扱うべきである。また喀痰にせよ，気管支洗浄液にせよ，PCR のみ陽性の場合は，PCR は死菌でも陽性に出るので，定着にも該当しない。

画像診断においては，RA 患者の場合，特有の困難がある。診断基準には「HRCT 所見で，結節性陰影，小結節性陰影や分枝状陰影の散布，均等性陰影，空洞性陰性，気管支または細気管支拡張所見のいずれかを示す」とされているが，気管支拡張所見や細気管支炎を示す分岐状陰影の散布は RA 固有の気道病変の画像所見と類似しており⁷⁾(図 1)，RA 患者でこのような画像所見があった場合，RA 固有の気道病変なのか，NTM 症なのかの鑑別は画像からは不可能である。こ

のような所見があったからといってただちに NTM 症と診断するのではなく，あくまで複数回の喀痰検査，あるいは気管支鏡検査の結果と総合し，あるいは，経過観察などを加えつつ，慎重に診断していく必要がある。また間質性肺炎合併例では蜂巣肺病変部の壁の肥厚やコンソリデーション陰影のこともあるのでやはり注意を要する(図 2)。

2 ●生物学的製剤投与下の発症の診断

菌の基準は上記と同じである。画像所見は，実際に生物学的製剤投与中に発症した NTM 症の画像所見を詳細に解析した Mori らの報告(詳細は後述)⁸⁾によれば，気管支拡張症や細気管支炎を中心に，空洞影，結節影，浸潤影など多彩だが，生物学的製剤投与下に特

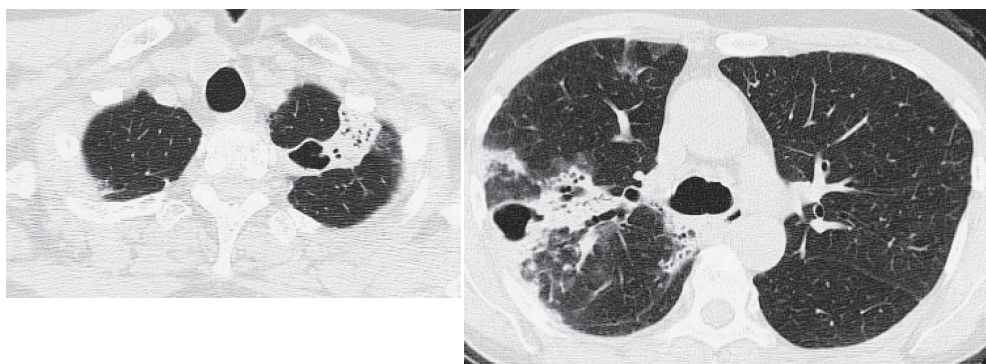


図3 生物学的製剤投与下に発症した NTM 症

RA 罹患歴 22 年の 60 歳代女性。エタネルセプト投与後 2 年 5 カ月で発症した *M. avium* 症。その前にインフリキシマブが 5 カ月投与されており、TNF 阻害薬療法としては計 3 年行われていた。

左上葉に空洞を含む浸潤影，右上葉に空洞，浸潤影その周囲のすりガラス影，粒状影など多彩な像を呈する。

通常，上葉に空洞を形成した場合，治癒まで平均 3 年はかかると言われているが，本例の空洞は治療開始後 6 カ月で閉鎖，その後の治療経過も順調であった。

(文献 8 より改変引用)

有のパターンというものは認められなかった。ただし一部の症例で浸潤影，すりガラス影が優勢所見として見られ，通常例とは異なるニュアンスであった(図 3)。

Q3

RA に合併した NTM 症の菌種，臨床経過，予後は？ 非 RA 患者と異なるのか？ そこに生物学的製剤が加わった場合，どうなるのか？

A3-1

菌種：日本の NTM 症の菌種の内訳は約 8 割が MAC 症 (*Mycobacterium avium* complex, *M. avium* および *M. intracellulare*)，1 割が *M. kansasii* 症，その他 1 割と報告されている⁹⁾。RA-NTM 症多数例の検討でも同様の比率であったとの報告が国内から出ている¹⁰⁾。

A3-2

経過・予後：上記国内からの報告¹⁰⁾は RA-NTM 症の予後として，5 年生存率 66.1% であり，NTM 症患者全般に比しやや不良であったとしている。

生物学的製剤が使用され NTM 症を発症した場合の予後については，米国の自発報告に基づく調査で 105 例中 9 例，9% が死亡したとの報告¹¹⁾，また米国西海岸での疫学調査で 18 例中 7 例，37% が死亡したとの報告⁵⁾がある。一方わが国の多施設共同研究では 13 例中死亡は 1 例も認められなかった⁸⁾。またわが国の

全例 PMS で 48 例の NTM 症発症患者が確認されているが，6 カ月の観察期間中での死亡は 1 例もない。予後に関する日米の報告は大きく隔たっている。

1 ● NTM 症の予後，RA-NTM 症の予後

一般に NTM 症の予後を論じる場合，菌種の違いは重要な因子である。有効な抗菌薬がなく制御は困難と言われる本症の中で，*M. kansasii* 症，*M. szulgai* 症，*M. fortuitum* 症は，既存薬の併用で制御が可能と言われる，一方 *M. abscessus* 症はいかなる治療努力にもかかわらず予後不良と言われる。MAC 症はその中間と言われるが，臨床経過はさまざまであり，無治療でも長期間悪化のない症例，治療にもかかわらず進行する症例，治療で改善が得られたが中止後に悪化する症例などがある。特に結節・気管支拡張型の多くは経過が緩慢で 5 年ないし 10 年のオーダーで徐々に進展していく。わが国の MAC 症の予後については，国内の単一施設からの大規模な報告がある¹²⁾。634 例の MAC 症全般の予後は，死亡率として 5 年：23.9%，10 年：46.5% であり，MAC に直接関連した死亡に限定すると，5 年：5.4%，10 年：15.7%，であった。予後不良因子としては高齢，X 線病型(結節・気管支拡張型が良好，それ以外は不良)，基礎疾患(全身，肺)あり，BMI 低値(18.5kg/m² 未満)の痩せ型，貧血，低蛋白血症など不良な全身状態，持続する炎症などが抽出され

ている。

RA-NTM 症についてはどうであろうか。同じ施設から RA-NTM 症(大部分は生物学的製剤非使用)の予後についてのまとまった報告が出ている¹⁰⁾。98 例の RA-NTM 症(生物学的製剤投与、非投与を併せて)の予後は、死亡率で見ても 5 年：33.9%、10 年：52.6%であり、MAC 症に限定した場合、5 年：32.8%、10 年：47.3%の死亡率であった。同じ施設の全般例についての上記の数字¹²⁾に比しやや不良であった。予後不良因子として、X 線病型、既存の肺疾患あり、炎症の持続などが抽出された。RA-MAC 症の予後が全般例に比しやや不良であった理由としては、RA 群において既存の肺疾患を有する比率が高かったこと、画像病型として結節・気管支拡張型以外が多かった、持続する炎症が挙げられている。

死亡はすべて NTM 症の悪化によるものではない。98 例中 38 例の死亡を症例ごとに検討すると、その死因は肺炎 24%、間質性肺炎 11%、その他の呼吸器疾患 13%、呼吸器以外の疾患 16%などで、NTM 症の進行によるものは 16%であった。NTM 症そのもので死亡する率は低値ではあったものの、一般の日本人 RA 患者集団の死亡率¹³⁾よりも明らかに高く、年齢や肺合併症の影響が考えられる。

このように、RA 患者に NTM 症が発症した場合、既存の肺病変が多いこと、全身状態が不良なこと、RA それ自体や治療による免疫異常、持続する炎症が治療を困難にしている様子がこれらの研究から窺われる。RA-NTM 症を考える場合、これら RA 患者特有の併存病態に注意を払う必要がある。

2 ●生物学的製剤投与下発症の NTM 症の予後

生物学的製剤投与下発症の NTM 症について最初に警告を発したのは米国の Winthrop らである¹¹⁾。彼らは、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration : FDA)に集積された自発報告例(Med Watch Database)の中から生物学的製剤投与下に発症した NTM 症 239 例を収集(1999~2006 年)、105 例(確定 76 例、疑い 29 例)を選び出し検討した。予後の検討で、105 例中 9 例が報告の時点で死亡しており、さらに観察期間を延長すればより多くの死亡が見いだされるであろうとして、重大な懸念を表明した。

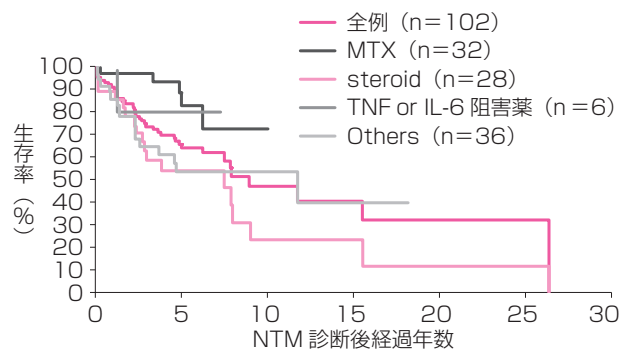
しかしこの報告の菌種別内訳を見ると、*M.avium* が 49%と最多であるが、*M.abscessus* 12%、*M.fortuitum* 2%、*M.chelonae* 2%などと、迅速発育菌が 19%を占めている。特に予後の不良なことで知られる *M.abscessus* 症が多く(わが国は 2%以下)、これが高い死亡率と結びついている疑いがあるが、菌種別の検討は行われていない。このため、この数字をわが国にそのまま当てはめることはできない。

Winthrop らは次に米国西海岸の一地域で医療保険データを用いて疫学調査を行った⁵⁾。これは先に紹介したが、予後としては、生物学的製剤使用中に発症した NTM 症 18 例中 7 例(39%)が死亡、発症から死亡までは 569 日(中央値)であったとしている。ただし死亡例について、NTM 症の進行による死亡か他病死かの検討は行われていない。また菌種別の検討は今回もなされていない。また生物学的製剤非使用の RA-NTM 症との対比も行われていない。

わが国の研究としては、RA-NTM 症を検討した上記高柳らの報告の一部で触れられている。予後の検討の中で、生物学的製剤を含む治療薬剤別の解析結果が検討されており、副腎皮質ステロイド薬群とその他の薬剤の群が予後不良であった。生物学的製剤については、同薬投与前後に発症した NTM 症は 6 例のみで、その生命予後は特に不良ではなかったが、症例数が少なく、明確な結論は得られていない(図 4)。

2011 年に行われたわが国の多施設共同研究では治療反応性と生命予後が検討されている⁸⁾。25 施設が参加、生物学的製剤投与下に発症した NTM 症で学会診断基準を満たした 13 例について解析が行われた。うち 2 例は NTM 症の診断、治療後に生物学的製剤治療が開始され、その後の発症であった。RA の病期の進んだ高齢女性が多く、使用薬剤はインフリキシマブ 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、菌種は *M.avium* 11 例、*M.intracellulare* 1 例、*M.abscessus* 1 例であった。

治療予後であるが、2 例(*M.avium* 1、*M.abscessus* 1)については生物学的製剤投与の中止のみで NTM 症に対しては無治療で経過が観察されたが、病変は不変であった。11 例に治療が行われ、全例治療は奏功し、菌の陰性化と陰影の改善が得られた。死亡例はなかった。



群	死亡率		生存時間	Log-rank 検定
	5年	10年	中央値	
全例	34.5%	53.1%	8.92年	—
MTX	12.1%	—	—	Reference
ステロイド	46.1%	76.9%	7.48年	p=0.012
TNF/IL-6 阻害薬	20.0%	—	—	p=0.745
ほか	46.5%	46.5%	11.70年	p=0.018

図4 NTM診断時のRA治療薬別の予後
(文献10より改変引用)

また全世界からの症例報告(英文)を収集した文献的考察¹⁴⁾によると、TNF阻害薬投与下の肺NTM症は11例報告があり、4例の死亡が報告されているが、そのうち3例は一般人でも予後の悪い迅速発育菌(*M. abscessus* 2例、*M. xenopi* 1例、*M. peregrinum* 1例)によるものであった。また肺外NTM症は24例報告されており、うち10例は*M. abscessus*を含む迅速発育菌であったが、これらの報告例の中では死亡例は1例もなかった。

これら内外の症例報告、米国、日本の多数例についての検討⁸⁾¹¹⁾などを通じて、生物学的製剤投与下発症のMAC症については、死亡例は文献上報告あるいは言及されていない。ただしMAC症の予後は5~10年のオーダーで検討されるべきもので、その意味では長期間観察した症例の蓄積はまだ十分とはいえない。

3 ● NTM症と生物学的製剤—まとめ

上記のように、生物学的製剤投与後の発症例については、菌種をMACに限定すれば、治療反応性、予後は決して不良ではないとの報告が蓄積されている。一方NTM症の診断が先行しながら生物学的製剤が投与され、経過で良好な予後が観察された例の報告はMoriらの2例、高柳らの3例、計5例しかない。し

かしNTM症は緩慢な経過をとる疾患なので、その発症と生物学的製剤投与の時間的な前後は必ずしも本質的ではなく、投与後の発症例についての知見をNTM症と生物学的製剤投与の問題一般に拡張することは十分可能と考えられる。むしろ予後を左右するのは緊密な経過観察と、悪化が起こった場合の迅速な判断、治療開始である。

以上を総合すると、RA-NTM症の予後には、菌種、NTM病変の病型と広がり、既存の肺病変の有無とその広がり、副腎皮質ステロイド薬などの免疫抑制薬の投与、炎症の持続、全身状態などさまざまな因子が関与すると考えられる。生物学的製剤投与がその予後不良因子の一つである可能性はあるが、わが国ではいまだ証明されていない。その中でわが国で頻度的に最も高いMAC症については、まだ証拠の蓄積が十分とは言えないが、X線病型が結節・気管支拡張型でその広がりが小範囲であり、全身状態が良好などの条件が満たされる場合、その治療反応性および生命予後は比較的良好であると考えられ、これを生物学的製剤が悪化させるとのエビデンスは今のところない。

Q4 治療はどうか？ 薬剤は？ 期間は？

A4 治療は RA 患者であれ、またそこに生物学的製剤が加わった状態であれ、特に一般人と変わるところはない。それぞれの菌種に対して標準的に使用される薬剤を選択する。治療期間については定説はないが、標準の菌陰性化後 1 年間あるいは治療経過が難渋する場合、さらに 6~12 カ月程度延長することも考慮される。しかし通常の宿主よりも順調に治癒に向かうこともある。

治療は日本結核病学会・日本呼吸器学会の肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解(2012 年改訂)⁶⁾に従う。まず、この「見解」で記載しているのは MAC 症と *M.kansasii* 症のみである。これ以外の NTM 症では治療に関しての知見が不足しているため、2007 年の米国胸部学会の公式ガイドラインを参考に治療を行う、とされている。

MAC 症治療の原則はクラリスロマイシン(*clarithromycin*: CAM)、エタンブトール(*ethambutol*: EB)、リファンピシン(*rifampicin*: RFP)の 3 薬剤による多剤併用療法である。必要に応じてストレプトマイシン(*streptomycin*: SM)またはカナマイシン(*kanamycin*: KM)の併用を行う。最適治療期間は研究課題の一つとされているが、菌陰性化後 1 年、あるいは治療経過が難渋する場合、さらに 6~12 カ月程度延長などが目安になる。

M.kansasii 症は薬剤効果が高い NTM 症である。リファンピシン、エタンブトール、イソニアジド(*isoniazid*: INH)、ストレプトマイシンなどのアミノグリコシド系薬、クラリスロマイシン、レボフロキサシンなどのフルオロキノロン系薬などが有効である。治療は菌陰性化後 1 年間行う。

ただしこれらは一般人についてのガイドラインであり、RA 患者においては上述のように既存の肺病変が広範囲である、あるいは全身状態が不良である場合、異なる治療反応性も予想されるので、期間などは柔軟に考慮されるべきである。

生物学的製剤投与中に発症した NTM 症治療については上記国内共同研究がまとめた検討を行っている

る⁸⁾。2 例(*M.avium* 1, *M.abscessus* 1)については生物学的製剤投与の中止のみで NTM 症に対しては無治療で経過が観察されたが、病変は不変であった。11 例(すべて MAC)に治療が行われた。クラリスロマイシン、リファンピシン、エタンブトールが 8 例に、うち 2 例にはストレプトマイシンが 5~20 カ月追加された。クラリスロマイシン、エタンブトール、リファンピシンのうちの 2 剤とキノロン〔レボフロキサシン(*levofloxacin*: LVFX)、モキシフロキサシン(*moxifloxacin*: MFLX)]の併用も 2 例で行われていた。全例治療は奏功し、菌の陰性化と陰影の改善が得られた。

興味深いことに、上葉に空洞を有する例が 2 例あったが、通常の宿主の場合このような例は難治で治療に 3 年もしくはそれ以上を要すると言われているが、いずれも治療開始数カ月後に空洞の消失と菌陰性化が得られ、治癒過程はむしろ速やかであった(図 3)。

一般に TNF 阻害薬は抗酸菌に対する自然免疫を阻害するため、抗酸菌症を発症しやすくするので、その治療も難航することが予測されていたが、一部にせよ、むしろ速やかな改善が得られたことは注目に値する。Wallis は、結核症の治療を促進する手段を求めてタンザニアで行われた臨床試験の結果を発表している¹⁵⁾。彼らは結核症が難治であるのは、菌が肉芽腫内に保護されているためではないかと考え、肉芽腫形成を阻止、あるいは既存の肉芽腫を崩壊させる副腎皮質ステロイド薬、TNF 阻害薬(エタネルセプト)を抗結核薬に併用し、通常治療のみを受けた群と比較した。その結果、菌陰性化速度、陰影の消退速度でみるとステロイド高用量〔メチルプレドニゾロン(*methylprednisolone*: MPSTL)100mg 連日 1 カ月、その後漸減〕群が最も良好で、エタネルセプト投与群はそれに次いで改善速度が速く、通常治療群を上回っていた。結核症についての研究でありまた宿主条件も異なるので、ただちに NTM 症の臨床に応用すべき方法ではないが、抗酸菌症の治療における宿主免疫の関与を考えるうえで、示唆に富む研究であり、生物学的製剤投与下に発症した NTM 症の一部において、通常の宿主に見られない速やかな改善が見られた事実の説明になるかもしれない。ただし、このような方法は免疫状態の異なる患者群においては、重篤な播種性抗酸菌症を助長

するリスクとなる可能性も否定できないことは論をまたない。

Q5 発病の危険因子は何か？ 予知できるのか？

A5 既存の気道病変、間質性肺炎の存在が最大の危険因子である。生物学的製剤投与開始前に可能な限り HRCT を施行し、気道病変の有無をチェックし、疑わしい例には複数回の検痰、もしくは気管支鏡検査などを施行すべきである。一度でも菌が証明された場合は、定着という判断でも、慎重に経過を観察する。近年開発された血清診断は定着と発症の鑑別に有用である可能性があり、期待がもたれる。

生物学的製剤投与下に発症する結核症は、その大部分が、LTBI の内因性再燃であることが明らかとなり、スクリーニング法が確立し、該当者にイソニアジドの内服治療を行うことで、効果的な発病防止ができるようになった。しかし、NTM 症に関しては、内因性再燃なのか、外来性感染なのか、発病の危険因子は何なのかなどがこれまで明らかでなく、方策は立てられていなかった。

内因性再燃か、外来性感染かについては、生物学的製剤投与開始から NTM 症発症までの期間が参考となる。Mori らの報告では⁸⁾、検討対象 13 例中、最短 6 週、最長 8.5 年、中間値 10 カ月であった。3 カ月以内が 3 例、10～11 カ月が 5 例、併せて 12 カ月以内が 8 例、それ以降が 5 例であった。その多くが内因性再燃と考えられている結核症の場合、生物学的製剤投与開始から 3～6 カ月の発症が多く、1 年を超えての発症は少ない。同じ抗酸菌症として類比すると、上記の発症パターンのうち 1 年以内の 8 例は内因性再燃の可能性があり、それ以降の 5 例は外来性感染の可能性が大きいと考えられる。

既存病変の分析も重要である。発病前の CT は 13 例中 12 例で撮影されており、発症時の CT と対比検討が行われた。発症前の CT ではその大部分に気管支拡張症、細気管支炎、結節、石灰化などの異常所見が認められた。発症時の CT ではこれらの所見の部分に一致して、浸潤影、粒状影などが出現していた(図

5)。この研究は、RA 固有の気道病変、間質性肺炎などには菌の定着が起りやすく、あるいは一部ではすでに起こっており、それが、生物学的製剤投与下に発症してくる NTM 症の最大の危険因子であることを強く示唆している。

気道病変の危険因子としては、進行した病期、抗 CCP 抗体高値、リウマトイド因子高値が挙げられている¹⁶⁾。したがって、生物学的製剤投与開始前には、これらの危険因子を持った RA 患者には可能な限り HRCT を施行し、気道病変などの有無をチェックし、画像上疑わしい例には複数回の検痰、もしくは気管支鏡検査などを施行すべきである。一度でも菌が証明された場合は、定着という判断でも、その後の増悪、発症があり得るので、生物学的製剤投与開始後も慎重に経過を観察する。具体的には年 2 回および有症状時の胸部単純 X 線撮影は必須であろう。

近年開発された MAC 症の血清診断法(抗 GPL-core IgA 抗体；キャピリア MAC[®])は感染と定着とを高い感度と特異度で鑑別診断することができ¹⁷⁾、RA 患者集団においても有効であったとの報告がある¹⁸⁾。有望な分野であり、今後の蓄積がもたれる。

Q6 NTM 症を合併している、あるいはその疑いがある RA 患者には生物学的製剤は禁忌か？

A6 NTM 症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 NTM 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。

RA 患者には肺病変として気道病変、間質性肺炎が多いので、NTM 菌の定着、発症が起りやすい。それらの肺病変は、罹患歴が長い、あるいは病期の進んだ RA に多く、そのような RA 患者はしばしば従来の

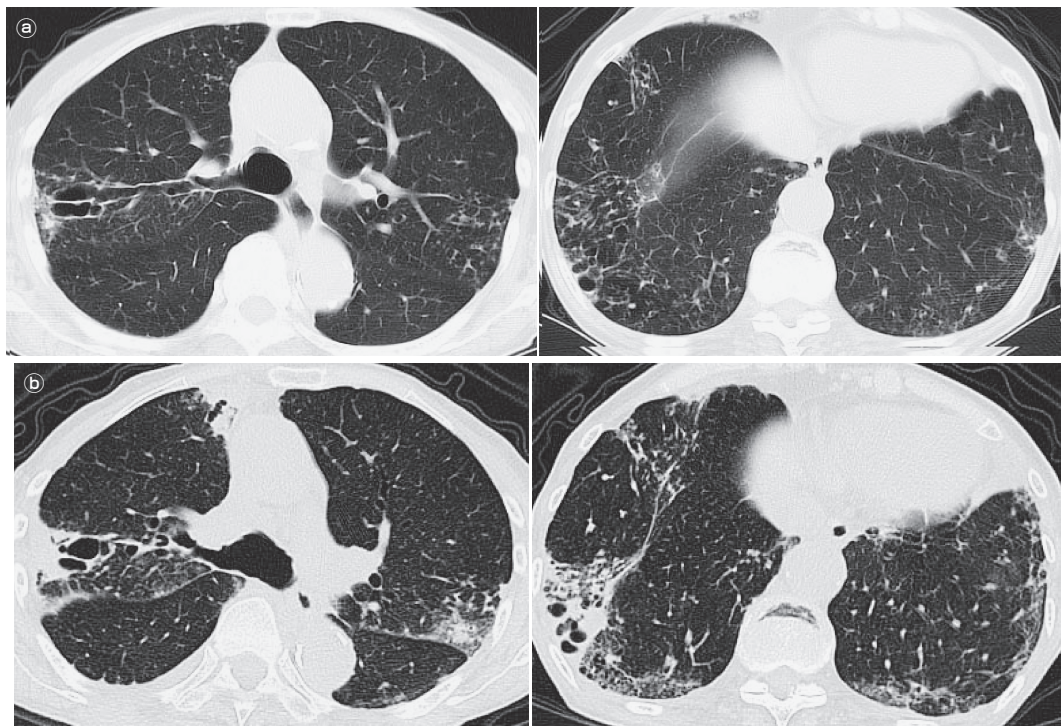


図 5 先行気道病変の上に発症したと考えられる NTM 症

a. 81 歳、女、RA 罹患歴 8 年。エタネルセプト投与 10 カ月で、咳、痰、血痰で発症した *M. avium* 症。

発症前 1 年の CT 所見。右上葉、下葉に気管支拡張症と粒状影(細気管支病変)が見られる。RA の気道病変と考えられるが、この時点で菌検査は行われておらず、菌の定着があったのか否かは不明。

b. 発症時の CT 所見：既存の気道病変の部に一致して新たに浸潤影、粒状影が出現してきている。生物学的製剤開始前に気道に定着していた NTM 菌が活動を開始したのか、新たに外来性に感染が起こったのかは不明。

(文献 8 より改変引用)

リウマチ治療薬に抵抗性で、疾患活動性の制御のために生物学的製剤を必要とする。

これまで見てきたように、生物学的製剤投与下に発症した RA-NTM 症については、いくつかの条件を満たした場合、予後は必ずしも不良ではない。これを基礎におき、以下、NTM 症合併、あるいはその疑いが持たれる RA 患者で、生物学的製剤が強く必要とされる場合、すべてが禁忌であるかどうかを条件ごとに考察する。

臨床の現場では、①診断基準を満たす NTM 症確定診断例のほかに、②画像から疑われるが菌は出ない、③画像から疑われ、痰の検査を行ったところ、PCR でのみ陽性だった、④培養で 1 回のみ陽性だった、⑤ NTM 症の既往がある、⑥ NTM 症の治療を終えたばかりであるなどさまざまな状況が想定される。

この中で②③は、今の約束では、NTM 症とは言わず、また定着とも言わない。④が定着であり、①④～

⑥が問題となる。

以下、NTM の状況を 3 つに分け、生物学的製剤投与の可否を個別に検討する。ただし NTM の菌種としてはわが国の 80% を占める MAC (*M. avium* complex) に限定する。

1 ● NTM(MAC)定着のみ

これについて、生物学的製剤の投与がどういう影響を与えるかについては、エビデンスはない。しかし禁忌とする積極的根拠もないので、生物学的製剤投与は差し支えない。しかし生物学的製剤投与開始後の NTM 症発症の可能性は高いと考えられ、その後の厳重な監視が必要である。少なくとも年 2 回の胸部 X 線撮影、および咳、痰、血痰などの症状があるときはその都度胸部 X 線撮影や検痰などを行う。

2 ● NTM(MAC)症の既往があるが、現時点ではNTM 症の診断基準を満たさない

既往にNTM 症がある場合、現時点で保菌が続いているか否かは、やはり個々のケースにおいて、検痰、画像診断などで詳しく調べる必要がある。菌が証明されなければ、生物学的製剤の投与は可能、定着が見いだされれば1に、再発が確認されれば3に準じる。NTM 症の治療を終えたばかりの場合も、同じ手順を踏むことになる。

しかしいずれの場合も、生物学的製剤を投与する場合は、定期的な胸部X線撮影など厳重な経過観察が必須である。

3 ● NTM(MAC)症と確定診断された場合

画像所見および喀痰から菌の培養陽性が2回の診断基準を満たした場合、原則として早期に抗菌療法を開始する(病状により経過観察の選択もあり得る)。治療内容はA4に述べた。**クラリスロマイシンが治療の柱**であるので、薬剤感受性検査で菌がクラリスロマイシン感性であることは確認しておいた方がよい。副作用(特に消化器系)で規則正しい服薬ができない例も少なくないので、注意深く見守る。治療が長期にわたって継続可能で、治療反応性が良好、菌所見および画像所見の安定が確認され、一方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と考えられる。

ただしMAC症全般の比較的予後不良因子として、X線病型(線維・空洞型)、肺の既存疾患がある、高齢(70歳以上)、BMI 18.5kg/m²以下、貧血、低アルブミン血症ありなどが判明している¹²⁾、これらの条件をもつ患者は除外した方がよい。

言い換えると、NTM症合併と診断されたRA患者への生物学的製剤投与は原則禁忌ではあるが、菌種がMAC症で、X線病型が結節・気管支拡張型であり、全身状態が良好で、肺の既存病変が軽度、抗NTM治療が完了して良好な結果が得られた場合、もしくは治療が継続できており、治療反応性が良好であることが確認された場合、厳重な監視下(できれば呼吸器専門医の参加の下)に、生物学的製剤の治療は考慮され得る。

これらの条件を満たさない場合、特に病型として線

維空洞型は一般に極めて難治であり、予後も不良なので、禁忌である。

ほかの菌種については、わが国で2番目に多い*M.kansasii*症は、一般に既存薬剤の適切な組み合わせによって制御は可能とされているが、RAに合併した場合の治療反応性、予後については、むしろ不良であったとの報告が1編¹⁰⁾あるのみである。この不良な予後は合併疾患[通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia: UIP)など]に影響された可能性があると考察されているが、RA患者にはそのような既存肺疾患が多いことを考えると必ずしも偶然とはいえず、この報告しかない現時点では、慎重な対応が求められるというほかない。抗酸菌症治療に精通した専門家の指導下以外は原則として禁忌の中に含めることとする。*M.abscessus*症は禁忌である。

Q7

生物学的製剤使用中にNTM症を発症した場合、生物学的製剤はいったん中止することになるが、感染収束後は再投与できるのか? メトトレキサートはどうか?

A7

病勢のコントロールに生物学的製剤が必須の症例で、良好なコンプライアンスを前提に適切な抗NTM療法を一定期間併用すれば、生物学的製剤の再開も一つの選択肢となり得ることを示唆するいくつかの報告がある。

生物学的製剤投与を受けているRA患者の多くはそれまでの疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs)に治療抵抗性で、生物学的製剤以外の治療の選択肢が限られていることが多い。多くの患者で生物学的製剤を中止するとRAは悪化し、日常生活に著しい障害が再発し、長期的な予後(関節の機能、そして全身の臓器病変)も再び悪化への道を辿る可能性がある。炎症を抑えるために副腎皮質ステロイド薬が使われれば、細菌感染を含む各種感染を起こしやすくなり、重篤な全身的な感染症を起こすことも少なくない。

したがって生物学的製剤投与下にNTM症を発症し、生物学的製剤の投与がいったん中止された後、NTM症の治療が終了後の生物学的製剤の再投与の可能性が真剣に検討されるべきである。実際に再投与に

成功した症例の報告がいくつか存在する。

英文の症例報告を検索した Mori らは、**肺外 NTM 症で、治療開始後病勢のコントロールのためどうしても必要で TNF 阻害薬を再開したところ、原疾患の良好なコントロールが得られ、かつ NTM 症の悪化もなかったという 7 症例**(リウマチ性疾患 5 例、クローン病 2 例)を見いだしている¹⁴⁾。生物学的製剤再開時期は 1 週後～9 カ月後とさまざまであるが、大部分の例で NTM 症に対する抗菌療法が併用されている。

またわが国から 2 例、興味深い症例報告がある。1 例は 63 歳、女性、トシリズマブ開始後ようやく RA の制御良好となり 8.5 年継続後、72 歳時、*M.avium* 症(上葉空洞形)を発症した。トシリズマブをいったん中止したが、患者の強い希望で、抗 NTM 薬の効果を確認後、トシリズマブを再開、NTM 治療は 1 年で終了、2 年経過後の時点で NTM も制御され RA も順調であった¹⁹⁾。

もう一つの例は 76 歳、女性、RA 罹患歴 19 年、エタネルセプト開始後ようやく RA の制御が良好となった。開始 3 年後 *M.intracellulare* 症(結節 / 気管支拡張型)を発症、抗菌薬治療が開始されたが、患者はエタネルセプトの中止を肯わず(以前に別の理由でエタネルセプト中止後 2 週で再燃を来した経験あり)。やむを得ずエタネルセプトを継続したところ、その後 NTM の治療経過は良好で、RA も良好な状態が続いた¹⁴⁾。

病勢のコントロールが生物学的製剤なくしては困難な症例で、厳重な監視下に良好なコンプライアンスを前提に適切な抗 NTM 療法を一定期間併用すれば、生物学的製剤の再開(時には継続)も一つの選択肢となり得ることをこれらの報告は示している。

なお、メトトレキサートについては、ほかのリウマチ治療薬と比し、特に NTM 症の予後を不良にするとエビデンスはないので、注意深く観察しながら継続は可能であろう。

おわりに

1. 重症の RA 患者(長い罹病期間、進行した病期)は高率に肺病変(気道病変、間質性肺炎など)を合併しており、環境常在菌である NTM がそこに定着し、ある条件下に NTM 症を発症してくる。

2. 生物学的製剤投与によりその発症が促進される可能性があり、生物学的製剤治療開始前に、可能な限り HRCT でスクリーニングを行い、疑わしい患者には、検痰などで定着あるいは発症の有無を確認しておく必要がある。

2-1. **スクリーニング検査で単なる定着であれば、生物学的製剤投与を控える必要はない。**しかし発症のリスクは高いと考えられるので、その後の厳重な監視が必須である。

2-2. スクリーニング検査で発症が確認された場合は、生物学的製剤の投与は行わず、NTM 症に対しては抗菌化学療法を行いその治療に努める(病状により経過観察の選択もあり得る)。

2-3. 発症の確認された NTM 症を持つ RA 患者において、RA の活動性の制御のためにどうしても生物学的製剤の投与が必要と判断される場合、以下の条件をすべて満たす場合に限り、投与も考慮されてよい。

- ・菌種：MAC、X 線病型：結節・気管支拡張型、肺の既存疾患が軽度、全身状態が良好(貧血、低アルブミン血症がない、BMI 18.5kg/m² 以上)。
- ・抗菌薬の服薬が安定的に継続できており、治療効果が良好。
- ・薬剤感受性検査でクラリスロマイシン耐性がない。

この場合、生物学的製剤開始時期は、NTM 症の十分な治療効果を見極めてからとする。

3. 生物学的製剤投与中に NTM 症を発症した場合は、生物学的製剤を中止して抗酸菌症の治療を行うが、その薬剤、期間などについては呼吸器学会・結核病学会のガイドラインに従う。特に治療反応性が不良である、あるいは予後が不良であるとのエビデンスはない。治療中は RA 患者特有のさまざまな併存疾患に最大限の注意を払う必要がある。

3-1. NTM 症治療開始後の経過が順調であり、生物学的製剤の再開がどうしても必要な場合の再開については、若干の成功例の報告はあるが、成功の条件、再開時期、どの生物学的製剤が安全かなどについては、定説がない。さらなる検討が必要である。

文献

- 1) 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>)
- 2) 森 俊輔, 杉本峯晴. 関節リウマチの生物学的製剤療法に伴う肺非結核性抗酸菌症. 呼吸 2012 ; 31 : 883-90.
- 3) 三森明夫, 高橋裕子, ほか. TNF 遮断治療中の関節リウマチ患者における非定型抗酸菌症. 第 51 回日本リウマチ学会総会抄録集 2007 : 357.
- 4) 田辺三菱製薬, ファイザー, 武田薬品工業, アボット, 中外製薬, プリストルマイヤーズ各社の全例調査報告書.
- 5) Winthrop KL, Baxter R, Liu L, et al. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. Ann Rheum Dis 2013 ; 72 : 37-42.
- 6) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会・日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針. 結核 2012 ; 87 : 83-6.
- 7) 徳田 均. 関節リウマチの肺病変. 山中 寿, 編. Evidence Based Medicine を活かす膠原病リウマチ診療第 3 版. 東京 : メディカルビュー社, 2013 : 224-35.
- 8) 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 : 727-37.
- 9) 佐藤滋樹. 非結核性抗酸菌症の地域差. 結核 2011 ; 86 : 113-6.
- 10) 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 : 1307-5.
- 11) Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, et al. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor- α therapy. Emerg Infect Dis 2009 ; 15 : 1556-61.
- 12) 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 : 575-83.
- 13) Nakajima A, Tanaka E, Yamanaka H, et al. Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. Scand J Rheumatol 2010 ; 39 : 360-7.
- 14) 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 : 203-10.
- 15) Wallis RS. Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. Clin Infect Dis 2005 ; 41 : 201-8.
- 16) Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. Respir Med 2012 ; 106 : 1591-9.
- 17) Kitada S, Kobayashi K, Nishiuchi Y, et al. Serodiagnosis of pulmonary disease due to Mycobacterium avium complex proven by bronchial wash culture. Chest 2010 ; 138 : 236-7.
- 18) Watanabe M, Banno S, Sasaki K, et al. Serodiagnosis of Mycobacterium avium-complex pulmonary disease with an enzyme immunoassay kit that detects anti-glycopeptidolipid core antigen IgA antibodies in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2011 ; 21 : 144-9.
- 19) 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 : 655-9.