

RA 患者の注意すべき呼吸器感染症と対策

国立病院機構九州医療センター 膠原病内科

宮村 知也

(2017年 第18回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

関節リウマチ (RA) の治療は、メトトレキサート (MTX)、生物学的製剤の登場により、寛解を目指した治療が可能になり、その結果、患者の QOL が大きく改善をした。しかしその一方で、感染症をはじめとしたさまざまな有害事象・副作用が報告され、これらの合併症は時に重篤で患者の生命予後にかかわる。特に呼吸器感染症は、間質性肺炎とあわせて RA 患者の最大の死因であり、適切なリスクマネジメントは必要不可欠である。今回は、これら呼吸器感染症の中で臨床的に重要な細菌性肺炎、ニューモシスチス肺炎、抗酸菌感染症について解説をする。

2. 細菌性肺炎の予防と対策

A) 細菌性肺炎のリスク

多くの研究で RA 患者は感染症罹患の頻度が高いことが示唆されてきた。米国の Duran らは、生物学的製剤が使用される以前の 1955 年から 1994 年に RA を発症した 609 例のコホート研究において、健常人と比較

Table 4. All physician-documented infections in 609 rheumatoid arthritis (RA) and 609 non-RA subjects

Infection type	Patients, no.		Infections, no.		Incidence/100 person-years (all events/person)		Rate ratio*	95% confidence interval†
	RA	Non-RA	RA	Non-RA	RA	Non-RA		
Total	471	456	2,417	2,124	32.05	24.04	1.33	1.26-1.41
Bacteremia/septicemia	53	39	60	47	0.78	0.51	1.50	1.10-2.08
Septic arthritis	22	2	31	2	0.40	0.02	14.89	6.12-73.71
Osteomyelitis	11	1	13	1	0.17	0.01	10.63	3.39-126.81
Pneumonia	179	135	311	218	4.02	2.39	1.68	1.46-1.95
Lower respiratory tract	244	227	624	638	8.07	6.99	1.16	1.05-1.27
Urinary tract infections	234	224	658	662	8.72	7.49	1.16	1.05-1.30
Urosepsis/pyelonephritis	28	29	38	40	0.49	0.44	1.12	0.77-1.63
Skin/soft tissue	245	187	537	328	6.95	3.59	1.93	1.72-2.17
Gastroenteritis	49	88	63	119	0.82	1.30	0.63	0.48-0.81
Intra-abdominal	28	28	29	29	0.38	0.32	1.18	0.77-1.82
Other	42	34	53	40	0.69	0.44	1.56	1.11-2.22

* Obtained by dividing infection incidence rates in RA patients by those in non-RA subjects.

† Calculated by the method of Cox (15).

図 1: 文献¹⁾より引用

して細菌性肺炎の罹患率が最も高く、1.68 倍のリスクを有することを報告している (表 1)。さらに、入院を要する感染症の危険因子として、年齢・関節外症状・白血球減少・既存呼吸器疾患・ステロイド使用などが重要であるとしている。さらに、コホート期間のいずれの年代でも感染症の頻度が高いことから、薬剤の影響のみでなく RA 自体が感染症のリスクを高めていることが推察されている¹⁾。薬剤ではステロイドは用量依存性に感染のリスクを上昇させ、7.5mg/日を超えると 2 倍、30mg/日を超えると 3 倍のリスクになることが報告されている²⁾。生物学的製剤では、使用量によって重症感染症のリスクが変わることが報告されている。106 の無作為試験における 42,330 人の RA 患者の重症感染症に関してメタ解析を行ったところ、csDMARD に比べ通常量生物学的製剤群でオッズ比は 1.31 (95%CI: 1.09~1.58)、高用量生物学的製剤群では 1.90 (1.50~2.39)、低用量生物学的製剤群では 0.93 (0.65~1.33) であり、通常量・高用量生物学的製剤投与群において有意に重

症感染症のリスクが増加することが示されている³⁾。我が国からの報告でも RA の重症感染症では細菌性肺炎が最も多く、次いで皮膚・軟部組織感染症であった⁴⁾。生物学的製剤では重症感染症や呼吸器感染症のリスクが増加すると報告された^{5,6)}。しかし、2005年～2007年と2008年～2011年にそれぞれ治療を開始した患者の比較を行ったところ、後者の時代では感染症が減少し、より適切なリスク管理が行われるようになってきていることが示されている⁷⁾。

死亡率は、我が国では生物学的製剤の使用で全体として上昇することはない⁸⁾。しかし、死因に占める肺炎の頻度は21%と上昇し、健常人と比較し肺炎の標準化死亡率は4.19と高値である。さらに、生物学的製剤開始後3か月以内の死因では肺炎が23.5%と上昇し、間質性肺疾患などを含めた呼吸器疾患では58.8%と最も主要な原因であったと報告されている(表2)⁸⁾。生物学的製剤使用例では、肺炎は頻度が高いのみでなく死

Table 4 Disease-specific mortalities and standardized mortality ratios (SMRs) of patients treated with at least one dose of biologics

Observed	Patient-years	Adjusted mortality rate	Per 100,000 patient-years	95 % CI	SMR	95 % CI
Malignancies						
Total	5	6913.03	44.92	10.90–121.78	0.30	0.10–0.69
Male	2	1072.41	65.79	7.94–237.93	0.37	0.04–1.33
Female	3	5840.62	24.93	5.09–73.15	0.26	0.05–0.76
Pneumonia						
Total	8	6913.03	189.42	62.16–439.46	4.19	1.81–8.25
Male	5	1072.41	317.29	82.41–832.08	6.82	2.21–15.91
Female	3	5840.62	66.96	5.81–270.49	2.55	0.52–7.44
Respiratory diseases						
Total	18	6913.03	309.65	151.55–561.60	9.42	5.58–14.88
Male	9	1072.41	455.74	177.50–957.40	12.27	5.61–23.29
Female	9	5840.62	169.72	51.81–409.58	7.64	3.49–14.51

SMR standardized mortality ratio, 95 % CI 95 % confidence intervals

表2：文献⁸⁾より引用

因にもなっており、欧米では循環器疾患が主要な死因であることと異なり、我が国特有の問題と考えられる。

生物学的製剤における肺炎や重症感染症のリスク因子としては、市販後全例調査の結果から65歳以上の高齢、既存肺疾患、ステロイド薬併用、StageⅢ以上、10年以上の罹病期間などが挙げられている。

B) RAの細菌性肺炎の具体的な対策

我が国におけるRA呼吸器感染症の報告では、RA149例の肺感染症のうち、細菌性肺炎46例(30.9%)、肺膿瘍(6.0%)、気管支拡張症急性増悪7例(4.7%)、膿胸4例(2.7%)で、その他肺結核28例(18.8%)、非結核性抗酸菌症59例(39.6%)、肺炎アスペルギルス症12例(8.1%)、肺クリプトコッカス症5例(3.4%)、ニューモシスチス肺炎5例(3.4%)となっている⁹⁾。肺炎の治療に起炎菌の想定は非常に重要であるが、RA患者では想定すべき起炎菌として、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、モラクセラ、肺炎桿菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌などあらゆる菌種を想定する必要がある。急速に肺炎が悪化する例があるため、喀痰検査で起炎菌が判明する前はエンペリックに広域抗菌薬を選択する必要がある。細菌性肺炎以外に肺膿瘍や気管支拡張症急性増悪、膿胸もときにみられる。発熱、喀痰、空洞性病変を認めたときには肺膿瘍を疑う必要がある。

細菌性肺炎の危険因子である既存肺疾患には間質性肺炎、気道病変、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患などさまざまであるが、特に気道病変には注意が必要である。気管支拡張症を伴うRA患者では、喀痰、膿性痰、発熱が出現した際に気管支拡張症急性増悪や細菌性肺炎を考慮する必要がある。重症の気管支拡張症を伴うRA患者では感染症を繰り返し、数年で緑膿菌が常在し、容易に多剤耐性化することがある。RAに伴う気管支拡張症の急性増悪7例の起炎菌はすべて緑膿菌であったと報告されている⁹⁾。気管支拡張症を伴うRA患者では

定期的に喀痰検査を行い、感染症を合併した場合緑膿菌の危険性を考慮し、薬剤耐性を考慮の上適切な抗菌薬治療を行う必要がある。

C) 生物学的製剤投与時における細菌性肺炎の予防

肺炎球菌やブドウ球菌などの細菌に対しては、好中球性の自然免疫応答が主体となって働くが、TNF α などの炎症性サイトカインの作用を抑制することで好中球の活性化が抑えられ、菌のクリアランスが低下する結果、肺炎がおこりやすくなる¹⁰⁾。生物学的製剤投与時における細菌性肺炎の危険因子が複数存在する患者では、csDMARDsを含めた薬物療法全体の免疫抑制の状態を考慮し、生物学的製剤を慎重に投与する必要がある。感染症の発症時

期は、生物学的製剤開始後6か月以内に多いと英国から報告されている(表3)¹¹⁾。初期には生物学的製剤による強い免疫抑制がかかる一方、その後QOLや栄養状態の改善があればリスクは相殺されると考え

TABLE 2 Overall and time-dependent risk of SI

Results	nbDMARD	All TNF	ETN	INF	ADA
Follow-up, pyrs	9259	36 230	15 874	9622	10 733
Number of SIs	296	1512	609	441	462
Rate/1000 pyrs (95% CI)	32 (28, 36)	42 (40, 44)	38 (35, 42)	46 (42, 50)	43 (39, 47)
Unadjusted HR	Ref.	1.5 (1.3, 1.7)	1.4 (1.2, 1.6)	1.6 (1.4, 1.9)	1.4 (1.2, 1.7)
adjHR ^a (95% CI)	Ref.	1.2 (1.1, 1.5)	1.2 (1.0, 1.4)	1.3 (1.1, 1.6)	1.3 (1.1, 1.5)
Follow-up, months					
0-6	Ref.	1.8 (1.2, 2.6)	1.8 (1.2, 2.7)	1.7 (1.1, 2.6)	1.8 (1.2, 2.7)
6-12	Ref.	1.4 (0.9, 2.0)	1.3 (0.8, 2.0)	1.4 (0.9, 2.2)	1.4 (0.9, 2.1)
12-24	Ref.	1.2 (0.8, 1.6)	1.1 (0.8, 1.5)	1.1 (0.7, 1.5)	1.3 (0.9, 1.8)
24-36	Ref.	0.9 (0.6, 1.3)	0.8 (0.6, 1.2)	1.2 (0.8, 1.8)	0.8 (0.6, 1.3)

^aAdjusted for age, gender, COPD, diabetes, smoking, disease duration, DAS, HAQ, entry year, steroid use and MTX use. pyrs: patient-years.

表3：文献¹¹⁾より引用

られる。MTX併用例では低栄養や高齢者の食欲不振、脱水などで注意を要する。また、一般的な予防として、手洗いの励行と共に、禁煙指導、歯周病の治療を行い、以降口腔ケアに努める。副鼻腔炎増悪も認めるため、慢性副鼻腔炎を合併する症例ではその治療を先行する。肺膿瘍、膿胸の基礎疾患にアルコール多飲、糖尿病があるため、糖尿病のコントロールやアルコールを適量にして栄養状態にも注意が必要である。

欧米や我が国の生物学的製剤使用ガイドラインでは、インフルエンザワクチンは可能な限り接種すべきであり、肺炎球菌ワクチンも考慮すべきであると推奨されている。また、長期にわたるステロイド薬に関して、感染症のリスク軽減のため減量・中止を推奨している。

これらの予防策をとっても完全に感染症の発症を抑えることは困難である。そのため、危険因子を有する症例に生物学的製剤を投与した場合は、感染症の早期発見に努めることが重要である。

3. ニューモシスチス肺炎 (Pneumocystis pneumonia; PCP) の予防と対策

A) PCPの感染経路と発症頻度

PCPは*Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*)による日和見感染症である。かつては原虫と考えられていたが、現在は子嚢菌門に属する真菌の1種であることが明らかになっている。種特異性があり、人に感染するのはほかの哺乳類には感染しない。血清学的検査より約80%以上の人々が2~4歳の間に*P. jirovecii*に対する抗体を有しており、本菌は自然界に広く生息していることから、不顕性感染を生じていると考えられている。従来は肺に潜伏感染している*P. jirovecii*が免疫不全状態となった際に再活性化するものと考えられていたが、多くの事例で*P. jirovecii*の遺伝子変異を解析した結果、現在では体外からの新たなde novo感染が主体であり、人が*P. jirovecii*のリザーバーとなり人から人へ経気道的に感染し発症することが示唆されている¹²⁾。

PCPは以前ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者、血液疾患や悪性腫瘍患者、臓器移植などのさまざまな免疫不全状態に起こる日和見感染症として知られてきた。膠原病治療においても、長期の強力な免疫抑制療法

中に起こることは知られていたが、RA 治療においては 0.02%程度と稀であった。しかし、MTX および生物学的製剤の導入により遭遇する機会が増え、RA 治療においても注目すべき日和見感染症の一つと認識されている。米国での抗 TNF 阻害薬投与下での PCP の自発報告では 0.01%であったが、我が国の全例 PMS では 0.1~0.4%に PCP が発症していることが報告されている¹³⁻¹⁷⁾。自発報告と PMS の差を考慮しても、我が国の生物学的製剤使用 RA 患者では PCP 発症率が高いと考えられる。

B) PCP の臨床像と診断・治療

P. jirovecii 自体の組織障害力は極めて弱いことが知られており、PCP の病態はこの真菌が引き起こす宿主の過剰な免疫反応によるものと考えられている。*P. jirovecii* の栄養体が I 型肺胞上皮細胞に接着し増殖すると、肺胞マクロファージは *P. jirovecii* の細胞壁の構成成分である β -D グルカン を認識して TNF α 、IL-1、IL-8 などの炎症性サイトカインを分泌する。炎症性サイトカインは好中球、リンパ球、単球などを動員し、*P. jirovecii* を排除しようとする。その際に炎症細胞から放出される種々のサイトカインの相互作用により肺障害が惹起される。一方、TNF α はマクロファージの集積・貪食能の強化に大きな役割を果たしており、*P. jirovecii* が肺胞内で増殖するのを阻止している。抗 TNF 阻害剤投与下ではこのマクロファージによる *P. jirovecii* の集積・貪食能の低下が起こり、PCP が発症すると考えられている¹⁸⁾。しかし、抗 TNF α 阻害薬以外の TCZ や ABT においても PCP が発症するため、TNF α 以外に *P. jirovecii* が制御されている要因も考えられる。

PCP の典型的な症状として発熱、乾性咳嗽、比較的急速に進む労作時の呼吸困難がある。また、肺炎が生じているにもかかわらず、呼吸音が正常であることが多いことも特徴の 1 つである。HIV 患者に発生する PCP と異なり、RA 患者などの非 HIV 患者の PCP は、急性の経過で重篤化しやすく、死亡率は 30~50%と高い¹⁹⁾。胸部単純 X 線では、肺門部から末梢にかけて広がるすりガラス影が認められる。胸部 CT では両肺野に地図状、モザイク状のすりガラス影が特徴的であるが、浸潤影や結節影、嚢胞・空洞形成などが混在し、非常に多彩な陰影を呈することもある²⁰⁾。RA 治療中の患者に急性肺障害をきたした場合、PCP、薬剤性肺障害、既存の間質性肺疾患の急性増悪の鑑別が問題になるが、画像所見のみではこれらの区別をすることは困難である。

PCP の確定診断には、上記症状、画像所見に加え、誘発喀痰や気管支肺胞洗浄液などからの *P. jirovecii* の検出が必要である。しかし、RA などの非 HIV 患者における PCP では *P. jirovecii* の菌体量が少なく検出が困難であるため、PCR 法が広く用いられている。PCR の感度は高く、気管支肺胞洗浄液の場合ほぼ 100%であるが、colonization との鑑別が問題になる。血清 β -D グルカンは有用な診断マーカーとして使用されており、最近のメタ解析では、感度 94.8%、特異度 86.1%と報告されている²¹⁾。しかし、疑陽性となることがあり、また、病初期には β -D グルカンが低値を呈する症例もあるなど、 β -D グルカンの検査値のみで PCP の診断を行うことは困難である。実臨床において PCP の診断は、臨床所見、検査・画像所見に加え、PCR、 β -D グルカンを総合的に判断して下す。

PCP は致死率の高い疾患であるため、基礎疾患や症状・検査・画像所見などから疑った場合には、早急に治療を開始すべきである。治療開始後、PCP が否定的と判断されれば、その時点で PCP の治療を中止して何ら問題はない。ST 合剤が標準治療であり、trimethoprim 量として 15~20mg/kg/日を非 HIV-PCP では 14 日間を目安に投与する (表 4)¹⁹⁾。しかし、この

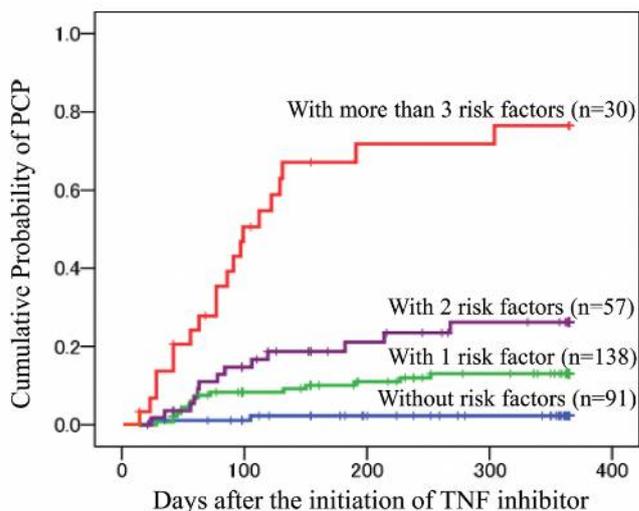
Drug	Dose	Route	Comments
Trimethoprim-sulfamethoxazole	15-20 mg/kg 75-100 mg/kg daily in divided doses	Oral or intravenous	First choice
Primaquine plus clindamycin	30 mg daily 600 mg three times daily	Oral	Alternate choice
Atovaquone	750 mg two times daily	Oral	Alternate choice
Pentamidine	4 mg/kg daily 600 mg daily	Intravenous Aerosol	Alternate choice

表 4：文献¹⁹⁾ より引用

投与量は経験的なものであり、科学的根拠には乏しい。ST 合剤の副作用として発熱、皮疹、血球減少、胃腸障害、肝障害、腎障害、電解質異常などがしばしば出現し、減量ないし中止を余儀なくされることが少なくない。我が国で行われた多施設共同研究において PCP24 例のうち約 3 割の患者で有害事象により初期治療を達成できなかったが、経過は良好であったことが報告されている²²⁾。ST 合剤が副作用などで使用できない場合には、ペンタミジンやアトバコンを使用する。ステロイドの併用に関しては、HIV 患者においては生命予後の改善が報告されているが、非 HIV 患者における PCP においてはステロイドの投与量、投与期間について確立したものはない。しかし、経験的に有用であり、宿主の過剰免疫応答の病態を考慮すると、肺内での炎症の制御目的で発症早期からステロイドの併用を行うことが重要であると考えられる。

C) PCP の発症危険因子とその対策

RA 治療の変化に伴い、RA 患者における PCP 発症危険因子に関する報告が散見されるようになった。我が国の多施設共同研究において抗 TNF 阻害薬投与中の RA 患者に併発した PCP 51 例と抗 TNF 阻害薬投与開始後 1 年間 PCP を併発しなかった RA 患者 265 例を比較した研究で、PCP 発症危険因子として、①高齢、②既存の肺病変合併、③糖尿病合併、④PSL 5mg/日以上が同定された²³⁾。年齢は、10 歳増加するごとに 1.8 倍、そのほかの危険因子は約 3 倍の発症リスク上昇が示されている (図 1)。また、これらの危険因子が 1 つ増えるごとに有意に PCP 累積発症率が上昇することが報告されている。さらに、PCP の約 8~9 割は抗 TNF 阻害薬開始 6 か月以内の発症であり、投与開始早期に PCP を発症しやすいことが示されている。抗 TNF 阻害薬投与中の RA 患者では末梢血リンパ球数が 1,000/ μ l 以上であっても PCP を発症することは稀ではなく、PCP 発症例では、血清 IgG やアルブミン値が非発症例と比較して優位に低値であったことも見出されている²⁴⁾。



risk factor	reference	hazard ratio
年齢 (10 歳増加)	—	1.8 (1.4~2.5)
既存の肺病変	なし	3.1 (1.8~5.3)
糖尿病合併	なし	2.9 (1.5~5.8)
PSL 量 \geq 5mg/日	< 5mg/日	2.7 (1.5~5.0)

図 1 : 文献²³⁾より改変引用

MTX や生物学的製剤投与前に上記危険因子の確認、既存の肺病変の評価のため胸部単純 X 線や胸部 CT を撮影する。生物学的製剤投与前には血清 β -D グルカン陰性を確認しておくことも重要である。投与開始後は、末梢血リンパ球数、血清 IgG、アルブミン値を定期的に測定し、年に 1 回程度胸部単純 X 線撮影も検討する。特に生物学的製剤投与中にみられる PCP は、ほとんどが投与開始後 1 年以内に発生していることから、この期間は慎重な経過観察が必要である。また、ステロイドは PCP のみならず多くの呼吸器感染症の危険因子であり、MTX や生物学的製剤で RA 疾患活動性が低下後は速やかな減量が必要である。

PCP の発症および再発予防法の有用性は確立しているが、明確な予防投与開始基準はない。ST 合剤の副作用発現の頻度から、血球減少や腎機能障害を有する症例などで予防をためらう場合も少なくなく、risk benefit balance の観点から RA 全例で予防投与を行う必要はない。しかし、PCP 危険因子の解析から、高齢者、PSL 5mg/日以上投与、既存の肺疾患、糖尿病の危険因子を 2 つ以上有する RA 患者に MTX や生物学的製剤を投与する場合には、ST 合剤の予防内服を積極的に考慮すべきである²³⁾。実際には ST 合剤 1 錠/日を連日もしくは 2 錠/日を週 3 回投与する (表 5)¹⁹⁾。ST 合剤が副作用で使用できない場合には、ペンタミジン吸入 300mg/

月、またはアトバコン 1500mg/日を連日内服で代用するが、いずれも ST 合剤に比べて予防効果が弱い。薬剤アレルギー（発熱・皮疹など）に起因する ST 合剤の副作用は、少量から開始

Drug	Dose	Route	Comments
Trimethoprim-sulfamethoxazole	1 double-strength tablet daily or 1 single-strength tablet daily	Oral	First choice
	1 double-strength tablet 3 times per week		Alternate choice
Dapsone	50 mg twice daily or 100 mg daily	Oral	Ensure patient does not have glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency
Dapsone plus pyrimethamine plus leucovorin	50 mg daily 50 mg weekly 25 mg weekly	Oral	
Dapsone plus pyrimethamine plus leucovorin	200 mg weekly 75 mg weekly 25 mg weekly	Oral	
Pentamidine	300 mg monthly	Aerosol	
Atovaquone	1500 mg daily	Oral	Give with high-fat meals, for maximal absorption

表 5：文献¹⁹⁾より引用

して漸増する脱感作により約 8 割の症例で内服が可能になるが、血球障害や電解質異常などは脱感作により克服することはできない。高齢者への投与など有害事象が懸念される場合には、1錠を週に数回内服させ、徐々に投与日数を増やすなど慎重に投与する。呼吸器症状出現時には、PCP を含む呼吸器感染症を念頭に置き、速やかに鑑別を行い、早期から加療を開始することが重要である。

4. 抗酸菌感染症の予防と対策

A) 結核

我が国における結核の有病率は、2000 年までは人口 10 万人当たり 30 を超えていたが、2005 年には 20 を下回り、2011 年には 13.5 まで減少している。しかし米国の 2010 年有病率 4.1 と比較すると依然として高く、中蔓延国の状態が続いている。以前より RA 患者は一般人口よりも結核に罹患しやすいことが我が国および欧米の研究より示されていたが、2000 年代初頭からの抗 TNF 阻害薬、IFX の導入以降、米国・欧州から結核の多発が報告され、一般人口に対する相対危険度は 4~8 倍と示された²⁵⁾。さらに、結核の中蔓延国であるスペイン、韓国、我が国からの報告もこれを上回る相対危険度であった。

肺結核の症状は、咳、喀痰、微熱が典型的で、胸痛、呼吸困難、血痰、全身倦怠感、食欲不振などを伴う場合もある。これに対し肺および気管支外に病巣を形成した場合を肺外結核として取り扱い、リンパ節、骨・関節、腎・尿路生殖器、中枢神経系、喉頭などに加え、胸腔内の病変であるが、結核性胸膜炎、膿胸、肺門リンパ節結核も肺外結核に含まれる。結核菌の場合、感染の成立は必ずしも感染症としての発病を意味するものではなく、感染と発病を区別して理解する必要がある。成人が結核菌に感染した場合、初感染で発病する場合（一次結核）は 5% 程度であり、残りの多くの場合、結核菌は特異的細胞免疫の成立により肉芽に封じ込まれ、発病せずに菌は休眠状態となる。一方、宿主側の抵抗力減弱に伴い、肺内で潜在していた微量の残存菌が活性化し発病する場合を二次結核と呼び、RA に対する免疫抑制療法で発病する結核はこちらに含まれる。結核菌に感染しているが結核を発病していない無症候性病原体保菌者の中でも、発病の危険性が大きく、結核医療を必要とするような場合は、潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection：LTBI）と定義されている²⁶⁾。結核菌が休眠状態に置かれている肉芽は、TNF α や IFN γ などのサイトカインによって維持されていることから、生物学的製剤・抗 TNF α 阻害薬の使用により肉芽の維持が困難になり、結核菌が再増殖することで結核の再燃・発病がおこると考えられている²⁷⁾。したがって、生物学的製剤の使用にあたっては、LTBI をいかに

見落とさずに早期から適切な対応をとることが極めて重要である。

B) 結核の診断と治療

生物学的製剤使用時における結核のスクリーニングとして、問診（結核患者との接触歴、結核感染症、結核治療歴の有無）、ツベルクリン反応あるいは IFN γ 遊離試験（interferon-gamma release assay : IGRA）、胸部 X 線写真、必要に応じて胸部 CT 撮影などを行い、総合的に判定する。結核の感染診断は、従来ツベルクリン反応検査により行われてきたが、近年 IGRA に急速に置き換わりつつある。IGRA は結核菌に特異的な蛋白を抗原として刺激し、IFN γ 放出の程度により結核菌の感染の有無を判定する方法で、感度・特異度に優れ、ツベルクリン反応と異なり BCG 接種の影響を受けないことから、我が国では特に有効性が高い²⁸⁾。我が国では現時点で IFN γ を測定する検査法（QuantiFERON 第 3 世代：QFT-3G）と IFN γ を産生する T リンパ球を数える検査法（T-SPOT）とが使用可能である（表 6）。免疫能が低下した状態では、QFT-3G、T-SPOT ともに感度が低下するが、T-SPOT はリンパ球を分離して数を調整する過程があるため、免疫能低下による影響を受けにくい²⁹⁾。

生物学的製剤投与下における結核の発症頻度は、市販後全例調査によると薬剤により異なるものの 0.06～0.32%と報告されている¹³⁻¹⁷⁾。開始前の結核スクリーニング、LTBI 患者に対する INH 予防投与の普及に伴い減少傾向にある。生物学的製剤投与下における結核で最も臨床上重要な点は、全身播種型が多い点にある。一般の結核では肺結核が 90%を占めるが、生物学的製剤投与下では肺外結核（胸膜炎、リンパ節結核、粟粒結核）が約半数を占める。結核の画像所見は、上肺野に多いのは一般の結核と同じだが、空洞形成は免疫能の低下のためか少ない。症例ごとに多様なパターンをとるため、少しでも疑わしい所見を認めた場合、呼吸器科医、放射線科医の協力が必要である。さらに、粟粒結核の場合、病初期においては胸部 X 線写真だけでなく胸部 CT でも陰影を見出せないことがある。

結核の確定診断には病原体の検出が不可欠である。肺結核の場合は検査に適した喀痰の採取が重要であり、ゆっくり深呼吸をしてから強い咳とともに専用容器に採取するように指導する。良質な喀痰が得られない場合、3～5%高張食塩水の吸入による誘発喀痰や胃液検査を行う。その他、気管支鏡下の採痰、肺外病変では生検や膿瘍の穿刺により菌体を検出する努力が必要である。塗抹検査のみでは結核菌と非結核性抗酸菌の鑑別はできないが、結核菌は他の病原体と比較し培養に時間を要するため、PCR 法により 6～8 時間程度で結核菌の判断が可能である。

生物学的製剤は、免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。したがって、結核感染の存在が明らかとなれば感染症治療を優先し、十分にコントロールできる状態になるまで RA に対する治療を控えるべきである。活動性結核の治療は、基本的にはイソニアジド（INH）、リファンピシン（RFP）、ピラジナミド（PZA）に硫酸ストレプトマイシン（SM）またはエタンブトール（EB）を加えた 4 剤併用療法を 2 ヶ月間行い、その後 INH と RFP の 2 剤併用療法を 4 ヶ月間（計 6 ヶ月間）の治療を行う。

表 3 IGRA の感度・特異度

	pooled	95%CI	著者	年	
感度	QFT-3G	0.70	(0.63-0.78)	Pai M et al.	2008
		0.84	(0.81-0.87)	Diel R et al.	2010
		0.80	(0.75-0.84)	Sester et al.	2011
	T-SPOT	0.90	(0.63-0.78)	Pai M et al.	2008
		0.875	(0.85-0.90)	Diel R et al.	2010
		0.81	(0.78-0.84)	Sester et al.	2011
特異度	QFT-3G	0.96	(0.94-0.98)	Pai M et al.	2008
		0.99	(0.98-1.00)	Diel R et al.	2010
		0.79	(0.75-0.82)	Sester et al.	2011
	T-SPOT	0.994	(0.979-0.999)	Diel R et al.	2011
		0.93	(0.86-1.00)	Pai M et al.	2008
		0.86	(0.81-0.90)	Diel R et al.	2010
	0.59	(0.56-0.62)	Sester et al.	2011	

表 6：文献²⁸⁾より引用

一方、LTBI では菌数が少ないため、単剤での治療が基本となる。生物学的製剤開始 3 週間前から INH (300mg/日、低体重者では 5mg/kg/日に調整) の単剤投与を 6~9 ヶ月間行う。INH が使用できない場合には、RFP の単独療法を 4~6 ヶ月間行う (表 7) 26)。

C) 非結核性抗酸菌症

抗酸菌のうち、結核菌群以外の培養可能な菌が非結核性抗酸菌 (non-tuberculous mycobacteria : NTM) と定義される。結核と異なり、基本的には環境中からの感染であるため、隔離や届け出は不要である。NTM による感染症の感染部位は、結核と同様に肺が大部分を占め、典型的には咳、喀痰、全身倦怠感、喀血、息切れといった呼吸器症状に加え、慢性炎症を反映し、発熱、体重減少、食欲不振などを認める。菌種としては *M. avium*、*M. intracellulare* は性質が似ており *M. avium complex* (MAC) としてまとめて取り扱い、約 80% を占める。次いで *M. kansasii* が約 10% で、その他 *M. abscessus* を代表とする迅速発育菌 (rapidly growing mycobacteria) が多い 30)。

肺 MAC 症は主に 2 つの病型に分類される。結節・気管支拡張型は、喫煙歴のない中高年女性に多く、我が国で新たに診断される肺 MAC 症の 9 割以上を占める。結節・気管支拡張型の経過や予後は症例によって異なり、緩徐に進行する例が多いものの、無治療でも安定あるいは軽快する例や比較的短期間に増悪する例もある。線維空洞型は、陳旧性肺結核や肺気腫といった既存の肺疾患を有する高齢男性に好発する。線維空洞型は一般に比較的短期間で進行することが多く、予後不良に関連する因子であり早期の治療介入を検討する必要がある。肺 *M. kansasii* 症は結核と類似した臨床症状や画像所見を呈し、画像所見のみでは結核との鑑別はしばしば困難である。また、QFT-3G や T-SPOT で用いられる結核菌関連抗原 (ESAT-6、CFP-10) を有するため、IGRA が陽性になることがある。肺 *M. abscessus* 症では、抗結核薬はすべて耐性であるなど治療指針は確立されておらず難治性である。

我が国の生物学的製剤市販後全例調査の結果では、NTM 症の頻度は 0.03~0.26% 程度である 13-17)。結核と異なり、生物学的製剤投与開始前に NTM 症の発症リスクを測る方法は確立されていない。そのため、生物学的製剤投与開始後に NTM 症を発症する症例も稀ではない。我が国から 2010~2011 年に RA を生物学的製剤で治療中に発症あるいは増悪した NTM 症 13 例が報告されている 31)。菌種は *M. avium* 9 例、*M. intracellulare* 3 例、*M. abscessus* 1 例であり、治療後の転帰は改善 10 例、不変 2 例、進行 1 例で、死亡例はなかった。発症しても必ずしも予後不良ではなく、一般の NTM 症と比較して治りにくいことはない。注意すべき点は、大部分の例で RA による気道病変 (気管支拡張症、細気管支炎) が先行している点であり、環境常在菌である NTM が、これらの構造変化に定着し発症している可能性が想定されている (表 8)。発症につながる危険因子

表 3 LTBI の治療法

薬剤名	標準量 mg/kg/day	最大量 mg/body/day	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 を投与できない時に選択
**I=無作為割付臨床試験, II=無作為割付でない, もしくは, 他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 ATS/CDC³⁾ による。

表 7: 文献 26) より引用

Table 2 Clinical, microbiological, and radiological characteristics of pulmonary NTM disease occurring in patients receiving biological therapy for RA

Case no.	Clinical symptoms	NTM species isolated	Preexisting CT abnormalities ^a	CT patterns
1	Asymptomatic	<i>M. intracellulare</i>	Bronchiolitis + bronchiectasis	Nodular/bronchiectatic form
2	Asymptomatic	<i>M. avium</i>	Bronchiolitis	Pulmonary nodules
3	Common-cold-like	<i>M. avium</i>	NA	Cavitary form
4	Sputum production	<i>M. abscessus</i>	Bronchiolitis + bronchiectasis	Nodular/bronchiectatic form
5	Cough	<i>M. avium</i>	Bronchiolitis	Nodular/bronchiectatic form
6	Asymptomatic	<i>M. avium</i>	Bronchiolitis	Pulmonary nodules
7	Asymptomatic	<i>M. avium</i>	Nodule	Cavitary form
8	Cough, hemoptysis	<i>M. intracellulare</i>	Bronchiolitis + bronchiectasis	Nodular/bronchiectatic form
9	Cough	<i>M. avium</i>	Bronchiolitis + bronchiectasis	Nodular/bronchiectatic form
10	Fever	<i>M. avium</i>	Calcified nodule	Alveolar infiltrate
11	Asymptomatic	<i>M. avium</i>	Bronchiolitis + calcified nodule	Alveolar infiltrate
12	Cough, sputum production	<i>M. avium</i>	Bronchiolitis	Alveolar infiltrate
13	Cough, sputum production	<i>M. intracellulare</i>	Bronchiolitis + bronchiectasis	Nodular/bronchiectatic form

NTM nontuberculous mycobacteria, RA rheumatoid arthritis, CT computed tomography, NA not available

^a Preexisting CT abnormalities represent those in the area from which NTM disease had spread

表 8: 文献 31) より引用

として、RAによる気道病変の重要性が示唆されている。

D) 非結核性抗酸菌症の診断と治療

2008年に日本呼吸器学会と日本結核病学会から合同で発表された診断基準に基づき診断をする(表9)³⁰⁾。

結核の場合と同様に、典型的な画像所見を呈していたとしても、診断確定には細菌学的検査が必須である。NTMは水系(水道水を含む)や土壤などの自然環境で増殖可能な環境寄生菌であり、

表8 肺非結核性抗酸菌症の診断基準 (日本結核病学会・日本呼吸器学会基準)

A 臨床的基準 (以下の2項目を満たす)	
1.	胸部画像所見 (HRCTを含む) 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、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見のいずれか (複数可) を示す。
2.	他の疾患を除外できる。
B 細菌学的基準 (菌種の区別なく、以下いずれか1項目を満たす)	
1.	2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性。
2.	1回以上の気管支洗浄液での培養陽性。
3.	経気管支肺生検または肺生検組織の場合は、抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に組織、または気管支洗浄液、または喀痰での1回以上の培養陽性。
4.	稀な菌種や環境から高頻度に分離される菌種の場合は、検体種類を問わず2回以上の培養陽性と菌種同定検査を原則とし、専門家の見解を必要とする。

以上のA, Bを満たす。

表9: 文献³⁰⁾より引用

環境からの暴露によって人へ感染する。このため喀痰からNTMが検出されても、環境からの混入の可能性があり、単回の菌検出のみでは診断に至らず、少なくとも2回同一菌の検出が必要になる。また、胃液検査の診断上の有用性は確認されていない。気管支肺胞洗浄液は、環境からの修飾を受けにくいいため、1回以上の培養陽性で診断の確定が可能である。塗抹検査で結核との鑑別を要する場合には、PCR法が有用である。その他肺MAC症の補助診断としてMAC壁抗原に対するIgA抗体測定による特異的血清診断法が2011年から保険診療で可能になった。診断基準には組み込まれていないが、感度・特異度で優れた成績を示しており、その有用性が期待されている³²⁾。

NTM症は決定的に有効な治療薬剤が存在しないため、従来は生物学的製剤を原則として投与すべきでないとされていた。しかし、その後の症例の蓄積を受け、日本リウマチ学会および日本呼吸器学会のガイドラインでは、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、治療継続性などを慎重に検討したうえで、利益が危険性を上回ると判断される場合には、呼吸器専門医との併診を前提に生物学的製剤の開始を考慮してもよいと基準が改められた。ただし、肺MAC症の線維空洞型と*M. abscessus*症は難治で予後も不良であるため、引き続き禁忌である。

肺MAC症の薬物療法は、クラリスロマイシン (CAM)、RFP、EBの3剤による多剤併用療法が基本となる³⁰⁾。多剤併用療法の目的は抗菌力の増強と耐性発現阻止である。治療期間については定まった見解はなく、欧米のガイドラインで用いられている菌陰性化後1年間あるいは2年間が目安とされている。肺*M. kansasii*症は比較的治療反応性が良好であり、我が国の治療ガイドラインではINH、RFP、EBによる3剤併用が標準治療である。そのほか、SM、CAM、LVFX、ST合剤などの有効性が知られている。肺*M. kansasii*症は肺MAC症と比べて高い薬剤有効性が期待される一方、無治療では悪化する機会が多いことから、基本的に全例が抗菌化学療法の対象となる。治療期間については、肺MAC症と同様に、菌陰性化後1年間が目安となり、ほとんどの症例で治癒が見込まれる。

文献

- 1) Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2287-93.
- 2) Grijalva CG, Kaltenbach L, Arbogast PG, et al. Initiation of rheumatoid arthritis treatments and the risk of serious infections. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(1):82-90.
- 3) Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015;386(9990):258-65.
- 4) Iguchi-Hashimoto M, Hashimoto M, Fujii T, et al. The association between serious infection and disease outcome in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(1):213-8.
- 5) Komano Y, Tanaka M, Nanki T, et al. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1258-64.
- 6) Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, et al. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2012;22(1):122-7.
- 7) Sakai R, Cho SK, Nanki T, Koike R, et al. The risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors decreased over time: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients on biologics for long-term safety (REAL) database. *Rheumatol Int.* 2014;34(12):1729-36.
- 8) Nakajima A, Saito K, Kojima T, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan. *Mod Rheumatol.* 2013;23(5):945-52.
- 9) 高柳 昇, 土屋 裕, 徳永 大道, 他. 関節リウマチに合併した肺感染症の検討. *日本呼吸器学会雑誌.* 2007;45(6):465-73.
- 10) Rijneveld AW, Florquin S, Hartung T, et al. Anti-tumor necrosis factor antibody impairs the therapeutic effect of ceftriaxone in murine pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis.* 2003;188(2):282-5.
- 11) Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(1):124-31.
- 12) Mori S, Sugimoto M. *Pneumocystis jirovecii* infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(12):2120-30.
- 13) 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(2):189-94.
- 14) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2011;21(4):343-51.
- 15) Koike T, Harigai M, Ishiguro N, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of 7740 patients. *Mod Rheumatol.* 2014;24(3):390-8.
- 16) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2148-51.
- 17) Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2016;26(4):491-8.
- 18) Chen W1, Havell EA, Harmsen AG. Importance of endogenous tumor necrosis factor alpha and gamma interferon in host resistance against *Pneumocystis carinii* infection. *Infect Immun.* 1992;60(4):1279-84.
- 19) Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia.* *N Engl J Med.* 2004;350(24):2487-98.

- 20) Tokuda H, Sakai F, Yamada H, et al. Clinical and radiological features of Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and Pneumocystis pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study. *Intern Med.* 2008;47(10):915-23.
- 21) Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, et al. Accuracy of β -D-glucan for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(1):39-49.
- 22) Kameda H, Tokuda H, Sakai F, et al. Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents: importance of Pneumocystis pneumonia in Japan revealed by a multicenter study. *Intern Med.* 2011;50(4):305-13.
- 23) Tanaka M, Sakai R, Koike R, et al. Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Pooled Analysis of 3 Agents. *J Rheumatol.* 2015;42(9):1726-8.
- 24) Tanaka M, Sakai R, Koike R, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia associated with etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective review of 15 cases and analysis of risk factors. *Mod Rheumatol.* 2012;22(6):849-58.
- 25) Wolfe F, Michaud K, Anderson J, et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):372-9.
- 26) 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(5): 497-512.
- 27) Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010;36(5):1185-206.
- 28) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. インターフェロン γ 遊離試験使用指針. *結核* 2014;89(8): 717-25.
- 29) Vassilopoulos D, Tsirikla S, Hatzara C, et al. Comparison of two gamma interferon release assays and tuberculin skin testing for tuberculosis screening in a cohort of patients with rheumatic diseases starting anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(12):2102-8.
- 30) 日本結核病学会教育委員会. 結核症の基礎知識 改訂第4版. VII. 非結核性抗酸菌症. *結核* 2014;89(4): 521-45.
- 31) 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(5):727-37.
- 32) Kitada S, Kobayashi K, Ichiyama S, et al. Serodiagnosis of Mycobacterium avium-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(7):793-7.