

生物学的製剤（レミケード、エンブレル）の安全な使い方

宮村 知也 国立病院機構 九州医療センター 膠原病内科

(2006年、第7回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis、RA）は関節滑膜を炎症の首座とする慢性疾患である。関節滑膜では浸潤したマクロファージやT細胞、滑膜線維芽細胞より多彩なサイトカインが産生され病態形成の重要な因子となっている。中でも腫瘍壊死因子（Tumor Necrosis Factor、TNF）- α は、NF- κ B（Nuclear Factor- κ B）などの転写因子の活性化とそれに引き続きInterleukin-1（IL-1）、IL-6、IL-8などのサイトカイン産生を誘導する。TNF α とIL-1は多くの重複する炎症性活性を持ち、相乗作用により接着分子の発現、好中球の遊走と活性化、滑膜線維芽細胞の増殖、蛋白分解酵素の産生、破骨細胞の活性化などを誘導する。TNF α 、IL-1、IL-6などを標的とした生物学的製剤が開発されているが、その中でもTNF α を標的とするものは、サイトカインカスケードの上流を阻害する薬剤であり、欧米ではすでにエタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブの3剤が承認されており、わが国においても2003年にインフリキシマブ（レミケード[®]）、2005年にエタネルセプト（エンブレル[®]）がRAに対する生物学的製剤として承認されている。生物学的製剤は、単にRAの活動性の沈静化のみならず、骨破壊の防止をも期待できる画期的な薬剤であるが、一方、その副作用や安全性に十分なる注意を要する薬剤である。今回は、この2種類の生物学的製剤の安全な使い方について概説する。

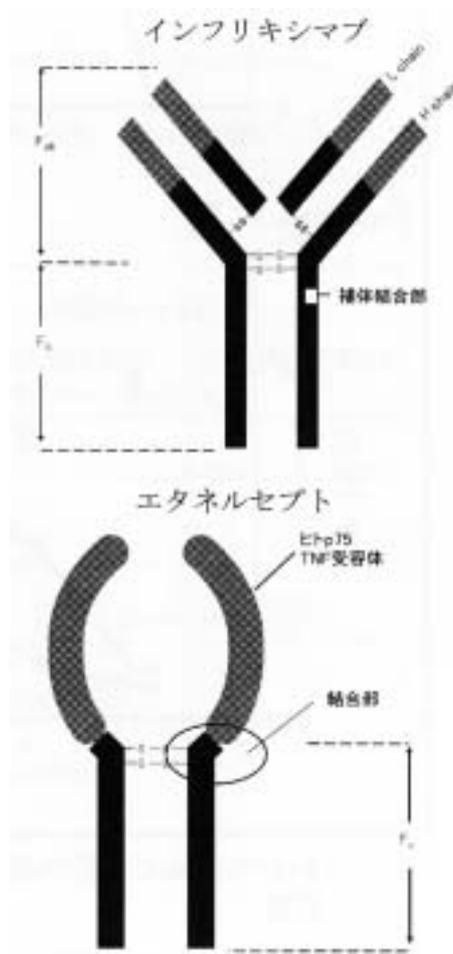
2. TNF 阻害剤の投与

A) インフリキシマブ（レミケード[®]）

インフリキシマブは、抗ヒトTNF α マウスモノクローナル抗体IgG1定常領域をヒトIgG1 κ で置換したキメラ抗体である。半減期は8～10日であり、補体結合性を有し、膜上にTNFを発現する単球・マクロファージに結合し、補体を介して傷害する。単独投与では、ヒト抗キメラ抗体が産生され作用減弱をきたすが、Methotrexate（MTX）との併用により、その産生が抑えられることから、RAの反復投与ではMTXの併用が必須である。インフリキシマブは、3mg/kgを生理食塩水に溶解し、2時間かけて点滴静注する。初回投与より2週間後、6週間後に同様の点滴を繰り返し、以降は8週間隔で投与を繰り返す。

B) エタネルセプト（エンブレル[®]）

エタネルセプトは、分子安定化、リガンド結合力や生物活性増強などを目的として、2分子のTNF II型受容体（p75）をヒトIgG1のFc部分と結合させた分子である。可溶性受容体としてTNF α とTNF β を捕捉し、細胞膜上の受容体への結合を拮抗阻害する。エタネルセプトは皮下注射薬として緩徐に吸収され、半減期は4.2日である。エタネルセプトは、MTXの併用・非併用に関しては、どちらも選択可能となっている。週2回10～25mgを皮下注射する。溶解液は1mlで溶解し、その0.4～1.0mlを皮下注射する。欧米では50mgを週1回投与する方法も認められている。皮下注射部位は大腿、腹部、上腕などに場所を変えて投与する。



3. 生物学的製剤の適応・禁忌

インフリキシマブの関節リウマチに対する適応は、関節リウマチと診断され、MTXを3か月間、6mg/週以上投与してもなお、疼痛関節6個以上、腫脹関節6個以上、CRP2mg/dlあるいはESR28mm/hr以上の3項目すべてを満足する活動性症例である。インフリキシマブでは、結核などの細胞内寄生感染の危険性が指摘されている。そこで、感染防御能を反映する白血球数、リンパ球数が、それぞれ4,000/mm³、1,000/mm³以上で、真菌感染、カリニ肺炎で上昇するとされるβ-Dグルカン値が正常という項目が設定されている。エタネルセプトについては、MTXの併用は必須でないが、その他の適応については同様である。

生物学的製剤の標的であるTNFは、関節リウマチの炎症病巣形成に重要な役割を果たしているが、同時に生理的役割として感染防御に関与する。したがって、MTX併用下で生物学的製剤を投与すると感染防御能の低下が懸念される。そのため、投与時に活動性の感染がある、または過去6か月以内に、重篤な感染症の既往を有するものも禁忌である。さらに、感染に関して、肺外結核、ニューモシスチス肺炎の既往も禁忌とされている。副作用対策の観点から、投与前には感染症、特に結核、日和見感染に対するスクリーニングが必要である。スクリーニング時には問診、ツベルクリン反応、胸部X線撮影を必須とし、必要に応じて胸部CTなどを撮影し、総合的に判定する。結核患者との接触歴あり、発赤20mm以上、硬結あり、異常陰影ありのいずれかの条件に該当する症例であれば、リスク/ベネフィットを考慮しINHの予防投与の上に生物製剤の投与を行う。悪性腫瘍は、悪性リンパ腫を除いて、これまで特に一般対象と比べて有意に高いと報告されたものはないが、標的が腫瘍壊死因子であり、10年以上の長期観察も不十分であることから、禁忌としている。また、生物学的製剤の投与により疾患が悪化することが確認された多発性硬化症などの脱髄疾患や、NYHA3～4度のうっ血性心不全は禁忌である。

我々の病院においては、これらの感染症に対するスクリーニングを入院後のクリティカルパスとして作成し、安全に投与できることを確認後、投与を開始する方針としている。また、エタネルセプトは週2回投与と頻回の来院が必要となるため、エタネルセプト投与が有効であり、患者希望のある場合にはクリティカルパスを用いた自己注射訓練入院を行い、安全な自己注射への移行を図っている。

4. TNF 阻害療法の問題点と対処

これまでに報告されている有害事象は、注射時反応、感染症、自己免疫疾患、悪性腫瘍、心不全などがある。

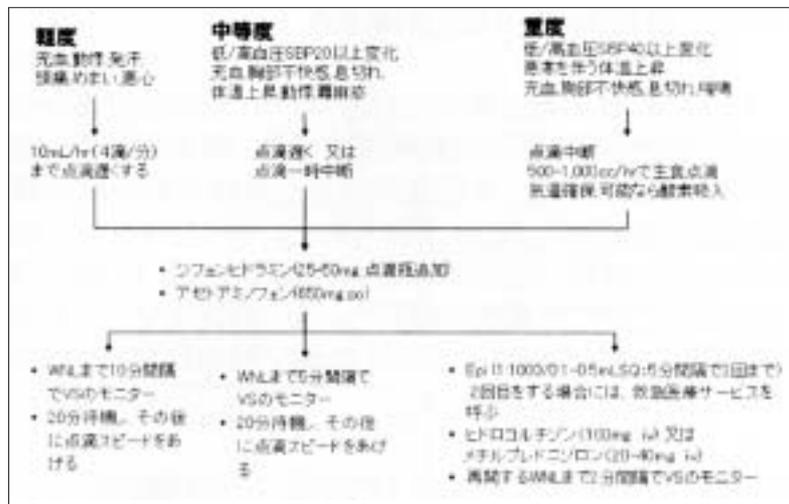
A) 投与時反応

インフリキシマブでは5～10%前後に発熱、発疹、気分不快などの軽症の症状が、0.5%前後に血圧低下、アナフィラキシーを含む重篤な副作用が報告されている。投与時反応には、投与後1～2時間でおこる急性反応と投与24時間後から2週間におこる遅発性反応がある。本邦における市販後調査によると、4000例においての投与時反応は410例(10.3%)に認められている。治験経験の有無による投与回数別投与時反応発現率を1000例において検討すると、治験なし群では重篤、非重篤をあわせて10.1%に投与時反応が出現し、その中でも重篤例は0.3%に認められていた。インフリキシマブ投与回数の増加とともに投与時反応の発現率が高まる傾向は認められなかった。一方、治験経験有り群においては重篤、非重篤例をあわせて31.8%に投与時反応が出現し、その中でも18.2%に重篤例が認められ、投与2～3回目で多くの投与時反応が出現している傾向が認められた。これら治験症例のように2～4年間の間隔において再投与した場合にはより重篤な投与時反応が出現しやすいため、注意深い観察が必要である。

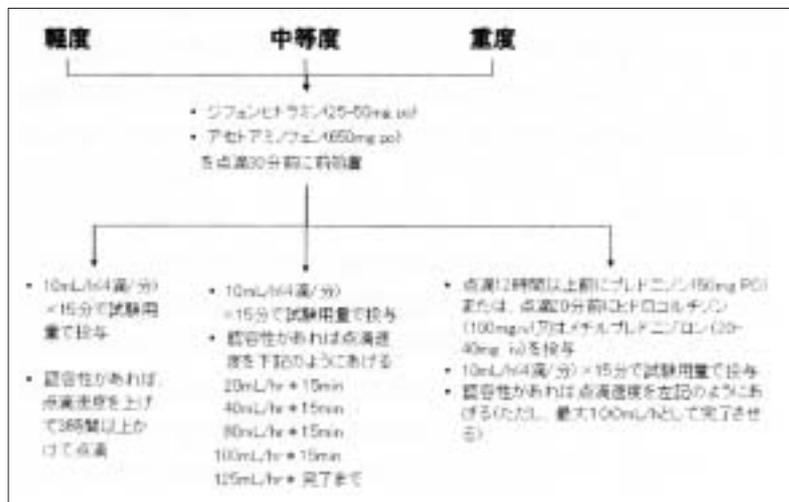
一方、エタネルセプトでは30～40%に皮下注射部位の紅斑、掻痒感、疼痛および腫脹が出現するとされるが、多くは一過性の軽度の症状であり、中止に至る症例は極めてまれである。一般に投与開始一ヶ月後に出現し、3～5日間持続し、抗ヒスタミン剤などの局所処置で軽快する。臨床試験中に見られたアレルギー性反応は0.5%以下で、アナフィラキシーは認めなかった。

●インフリキシマブ投与時反応に対する対応

急性投与時反応においてよく経験するものは、発熱、胸痛、低血圧／高血圧、呼吸困難であり、これらは投与速度の調節とアセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬、ステロイド、これに加えるとしたらエピネフリンの投与で軽快する。これに対し、遅発性投与時反応でよく経験するのは関節痛、筋肉痛、蕁麻疹、発熱、倦怠感であり、これもアセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬、ステロイドで軽快するとされている。そこで、投与時反応発生時の対応としては点滴速度を緩めるもしくは中止し、皮疹などの症状に対しては抗アレルギー作用を期待しジフェンヒドラミンを投与、発熱に対してはアセトアミノフェンの投与、喘鳴に対してはヒドロコルチゾンの静脈注射をすることなどが推奨され、重篤なアナフィラキシーショック時には静脈路の確保、酸素投与を行い、まずエピネフリン (0.1%：0.1～0.5ml) を皮下注射し、その後にメチルプレドニゾロンの静脈注射をする。投与時反応重篤例のうちの半数が治験例であったことより、なにかしらの理由で長期間休薬後にインフリキシマブの再投与をする場合は、重篤な投与時反応が発現しやすいので、再投与は原則としては避けることが望ましいが、臨床の判断として投与せざるを得ない場合は十分な対応の上で投与することが必要である。表に示す Cheifetz Aらの再投与プロトコルでは、軽度から中等度の投与時反応を経験した患者に対する再投与に際しては、ジフェンヒドラミン 25～50mg とアセトアミノフェン 650mg を投与 1.5 時間前に内服のうえ 10ml/h 程度の点滴速度で 15 分間観察したのちに 3 時間以上かけて点滴を行うことや、重度の投与時反応を経験した患者に対し再投与を行う際の予防処置としては、ジフェンヒドラミン 25～50mg とアセトアミノフェン 650mg を投与 1.5 時間前に内服の上、投与 12 時間以上前にプレドニゾロン経口 50mg を 3 回投与もしくは投与 20 分前にヒドロコルチゾン 100mg またはメチルプレドニゾロン 20～40mg の静注を行った上で 10ml/h 程度の点滴速度で 15 分観察したのちに最高でも 100ml/h を超えない点滴速度で観察すること、といったように十分な対応をした上で投与を行うべきである。



初めて投与時反応があったときのプロトコル

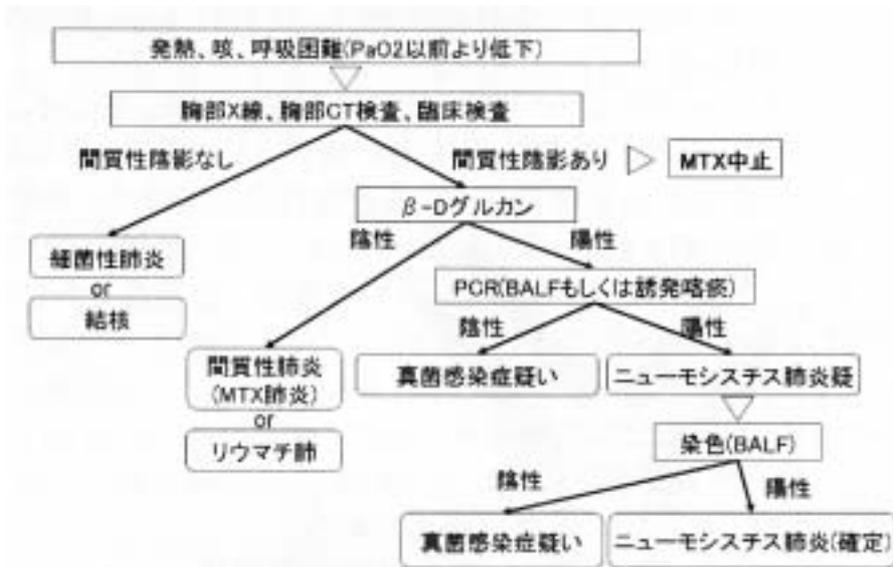


過去に投与時反応があったときのプロトコル

RAの生物製剤治療

B) 感染症 (日和見感染、結核)

生体内の感染防御の第一線は、好中球とマクロファージによって担われる。TNF α はこれらの食細胞に対してさまざまな生理活性を示し、特に感染局所における食細胞の数および機能を調節することにより感染防御に寄与している。細胞内寄生感染、特に結核菌はマクロファージに貪食された後も細胞内生存・増殖が可能である。結核菌に対する免疫応答の特徴は、①病巣へのマクロファージの遊走と活性化による貪食・殺菌・抗原提示、②結核菌体成分特異的 T 細胞の誘導、③肉芽腫形成である。この過程にはサイトカインをはじめとする多くの免疫担当分子が関与するが、中でも TNF α が中心的な働きをしており、結核菌に対する生体防御の必須の分子である。TNF 阻害療法時にはこれらの TNF α の生体防御に関する働きも阻害されるため、感染症、特に日和見感染、結核などが誘発される可能性が高まる。



発熱、咳、呼吸困難時における対応

● TNF 阻害薬使用中にはどのような感染症が多いか

インフリキシマブの全例市販後調査では、細菌性肺炎、結核、ニューモシスチス肺炎、敗血症、真菌感染症、非定型抗酸菌感染症、帯状疱疹などの日和見感染症が報告されている。最も多い感染症は細菌性肺炎で、5,000 例中 115 例 (2.3%) に認められた。インフリキシマブ使用開始前の日本リウマチ学会ガイドラインの策定にもかかわらず、結核は 2,000 例の中間解析では 11 例 (0.55%) に認められたが、5,000 例の解析では 15 例 (0.3%) にとどまり、発症数が頭打ちになる傾向を見せている。一方、カリニ肺炎では 2,000 例中 7 例 (0.35%)、5,000 例中 21 例 (0.4%) と、明らかな減少傾向は認められていない。

● 細菌性肺炎

細菌性肺炎を認めた 79 例の平均年齢は 63.7 歳、インフリキシマブ投与から発症までの平均日数は 56.6 日で、全例が治療により軽快・回復している。呼吸器疾患または糖尿病の既往・合併が 66 例中 48 例 (60.8%) に報告されていたことから、4,000 例を呼吸器疾患または糖尿病の合併の有無により 2 群に分類し、細菌性肺炎の累積発現率を比較した。その結果どちらの疾患の場合でも、合併群で有意に累積発現率が高値を示した。また、4,000 例を 65 歳未満と 65 歳以上の 2 群に分類し、同様に比較したところ、65 歳以上で有意に累積発現率が高値を示した。これらの解析結果から、特に 65 歳以上の高齢者、呼吸器疾患・糖尿病などの危険因子を持つ症例では、細菌性肺炎の合併に特に注意してインフリキシマブを投与する必要があると考えられる。

●結核

結核は、米国のインフリキシマブ投与症例で一般人口の7倍ほどのリスクがあるとされ、投与3回以内に75%が結核を発症していることから、既感染の再活性化と判断されている。インフリキシマブ投与に伴い結核を発症した13例中6例が肺外結核であった。患者の平均年齢は65.5歳、インフリキシマブ投与開始から発症までの平均日数は106.6日、92.3%がステロイドを併用していた。診断が確定した13例中、治療前の胸部X線写真で肺結核の既往に気づかずに抗結核薬の予防投与を行わなかった例が10例と最も多く、そのほかにツベルクリン検査未実施例、ツベルクリン反応が陽性（発赤径20mm以上あるいは硬結あり）であったにもかかわらず抗結核薬の予防投与を行わなかった例、問診にて結核の家族歴があったことが後に判明した例が含まれており、インフリキシマブ投与前の結核に対する適切なスクリーニングがいかに重要であるかを如実に示している。

エタネルセプトにおいては、結果の発症については一般人口の罹患率の上限をやや上回るとの認識で、インフリキシマブと異なり、その発症頻度を7倍に高めるとのエビデンスは現在までにはない。しかしながら、結核の既往者が多いわが国においては、留意が必要であり、陈旧性の結核患者で投与を行う場合には、抗結核薬の予防投与が行われるべきである。わが国でのインフリキシマブ全例調査において、抗結核薬を予防投与された患者からは結核の発症が認められていないことから、その有用性が示唆されている。

●ニューモシスチス肺炎

インフリキシマブ市販後調査において、ニューモシスチス肺炎を発症した15例の年齢は51～80歳で、全例で投与1～4回目までにニューモシスチス肺炎を発症していた。2,000例の中間解析までに発症した7例の集計では、全例がプレドニゾン5mg/日以上を少なくとも過去6カ月以上継続して服用しており、MTX平均投与量は8mg/週（4～12.5mg/週）であった。濾胞性細気管支炎の合併を7例中2例に認め、ニューモシスチス肺炎発症時の末梢血リンパ球数は7例中4例で1,000/mm³以下であった。また、7例中4例でインフリキシマブ投与開始時よりもニューモシスチス肺炎発症時のリンパ球数は減少していた。全例が治療により軽快・回復している。我が国ではインフリキシマブ投与時にMTXの併用が必須である。MTX使用例におけるニューモシスチス肺炎発症はこれまでに284例（死亡例49例）が報告されており、これらが自発報告であることを考慮すると実際の発症数はこれ以上と予測され、ニューモシスチス肺炎発症に対するMTXの影響も検討する必要があると考えられる。しかし、上述の7症例がインフリキシマブ投与2～4回目にニューモシスチス肺炎を発症したことを考慮すると、インフリキシマブ投与がカリニ肺炎の発症を誘発した可能性は高い。

●その他の日和見感染症

細菌性肺炎・結核・ニューモシスチス肺炎以外の感染症として、インフリキシマブ5,000例（平成17年5月）の解析では敗血症が10例（0.2%）、真菌感染症が14例（0.3%）、非定型抗酸菌感染症が7例（0.1%）、帯状疱疹が68例（1.3%）報告されている。

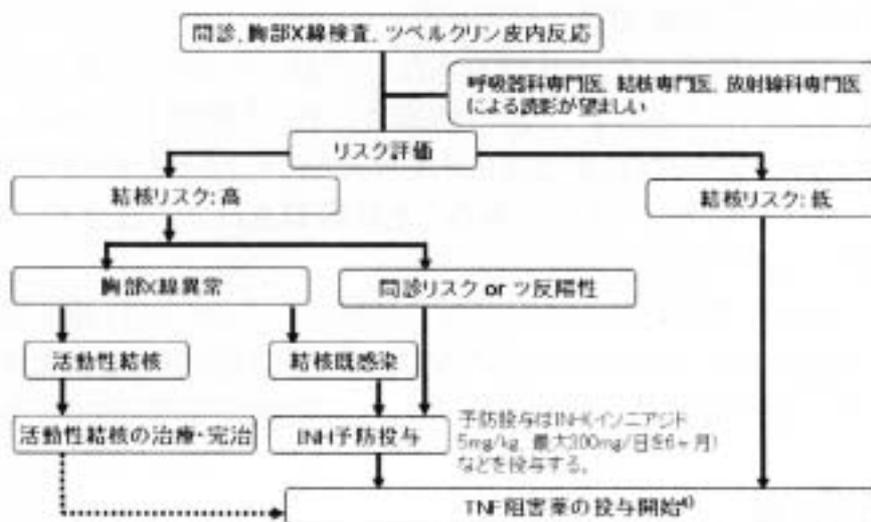
●TNF阻害薬使用時の日和見感染症対策

ここまで述べてきたデータをもとに、TNF阻害薬使用時の日和見感染症対策として以下の3点が重要である。

- ①投与前および投与中の感染症評価
- ②投与前および投与中の白血球数・リンパ球数の評価
- ③投与前の感染症危険因子の評価

①および②については、インフリキシマブ、エンブレル投与における日本リウマチ学会ガイドラインに従い、十分な投与前評価を行う。まず、感染症を有している患者、過去6カ月以内に重篤な感染症の既往がある患者、肺外結核・ニューモシチス肺炎の既往を有する患者は投与禁忌である。結核については表に示すように問診、胸部X線写真、ツベルクリン反応によるスクリーニングを行い、可能な限り胸部CT撮影により詳細な結核を含む肺疾患の評価を行う。画像所見上少しでも結核が疑わしい場合には、呼吸器科専門医・放射線科専門医に必ずコンサルトするように心掛ける。活動性結核を認めるものは専門医療施設に依頼して抗結核療法を行う。一方、画像を含めて結核の既往があるもの、濃厚な接触歴があるもの、ツベルクリン反応の発赤が20mm以上のものあるいは硬結を認めるものに関してはINHの予防投与を6～9か月間行いながらインフリキシマブの投与を開始する。また、これらがまったく認められない例では生物学的製剤の投与を開始してよい。INHの予防投与の有用性に関してはすでにいくつかのエビデンスがある。それらを受けて米国やカナダでは、INH300mgを9か月間投与することが薦められているが、7,000名前後で比較したIUATの成績では6か月投与群と12か月投与群との間での発症予防効果に有意差がない(65%対75%)こともあって、わが国の指針は6か月間投与となっている。INHの副作用としては、肝機能障害、末梢神経炎、痤瘡皮疹などが知られている。特に肝機能障害は、年齢の上昇とともに発現が高率になるが、ASTやALTが3桁に達するまでは注意しながらINHの投与を続けることが多い。なお、TNF阻害薬を投与する場合には、INHを3週間投与の後にTNF阻害薬を投与開始するとしており、INH開始後3週間経過したら生物学的製剤の投与を開始し、以後も合計6か月間のINH投与を並行することが望ましい。ニューモシチス肺炎は、既往歴の問診、胸部X線写真、血清β-D-グルカン測定によりスクリーニングする。血清β-D-グルカン値はもちろん他の深在性真菌感染症のスクリーニングとしても有用である。同ガイドラインでは、末梢血液検査の条件として白血球数4,000/mm³以上、リンパ球数1,000/mm³以上を挙げている。白血球減少、リンパ球減少は一般的な感染防御能低下の指標として重要であるのみならず、特にリンパ球減少はニューモシチス肺炎の危険因子としても広く知られており、これらの検査値データの基準を遵守することが求められる。胸部X線写真、白血球数、リンパ球数、血清β-D-グルカン値はTNF阻害薬投与開始後も定期的に経過観察し、自覚症状・他覚的所見とともに日和見感染症の早期発見に役立てる。

③については、年齢、糖尿病あるいは呼吸器疾患(肺線維症・濾胞性細気管支炎・閉塞性肺疾患など)の合併、ステロイドの併用、TNF阻害薬開始前の治療内容などを考慮する。症例対照研究による危険因子の解析結果は実施されておらず、いずれが独立した危険因子かは同定されていないが、このような危険因子が重複する症例にTNF阻害薬を開始する場合には、注意深い経過観察と慎重な用量・投与間隔の設定が必要である。



関節リウマチにおける結核リスク評価法

C) 自己免疫疾患

当初、抗核抗体、抗 DNA 抗体の誘導が観察されることから全身性エリテマトーデスの発症頻度が高まるのではないかと懸念されたが、その報告は散発的で、逆に、全身性エリテマトーデスに有効であるとの報告も見られる。一方、多発性硬化症や視神経炎などの脱髄疾患はこれを悪化するとされ禁忌である。

D) 悪性腫瘍

製剤の標的が腫瘍壊死因子だけに発症頻度が高まるのではないかと懸念されたが、性・年齢をマッチさせた一般対象と同等とされている。ただし、悪性リンパ腫の発生頻度は数倍とされている。それが、関節リウマチそのもの、併用薬の MTX によるもの、そして抗 TNF 製剤によるもののうちどれが寄与しているかは不明である。

E) 心不全

インフリキシマブの治験中にその症状が増悪する症例が見られたため治験が中止された。これを受けて、TNF 阻害製剤の心不全に対する投与は禁忌とされている。

5. おわりに

生物学的製剤の課題として、製剤の安定性・高いコスト・効果が約 50～60%・まれではあるが重篤な副作用があるなどがあげられる。一方、2003 年には、発症 3 年以内の早期 RA に対する MTX 併用下での生物学的製剤の有効性が報告され、40%にも及ぶ ACR70%反応率、関節破壊進行度がベースライン～マイナスという驚くべき効果が発表された。患者選択には、予後不良因子として、リウマトイド因子陽性、骨びらん陽性、炎症反応高値のいずれかを有する症例を対象としており、今後、有効例の予測、予後不良例の予測が可能となれば、より効率のよい投与が可能となると考えられる。

もう一つ解決しなければならないのは、生物学的製剤による治療を生涯つづけなければならないのか、仮に止められるとしたらそれはどの時点か、という問題点である。日本でのインフリキシマブ早期第 2 相試験では、投与終了後一時的な再燃があるものの、MTX などの免疫抑制薬に対する感受性が高まり、投与終了 12 カ月にもコントロール状態が良好であることが観察された。安全性、経済性の観点からも、短期集中的に使用する方法も考慮すべきと考えられる。

リウマチ薬物療法は、かつて経験したことのない速さで変貌を遂げようとしている。その目的とするところは、単に炎症のコントロールのみでなく、関節破壊の阻止、それによる身体機能の保持、さらには完全寛解から治癒へと向けられている。そのなかにあつて生物学的製剤は、まさにその原動力となることを期待される薬剤である。

【文献】

- 1) O'Dell JR.: Anticytokine therapy--a new era in the treatment of rheumatoid arthritis? ; N Engl J Med. 1999 ; 340 (4) : 310-312.
- 2) Choy EH, Panayi GS.: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis.; N Engl J Med. 2001; 344 (12) : 907-916.
- 3) Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martin Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators.: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial.; Lancet. 2004 ; 363 (9410) : 675-681.
- 4) St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group.: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis : a randomized, controlled trial.; Arthritis Rheum. 2004; 50 (11) : 3432-3443.
- 5) Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, Brown C, Fraser A, Jarret S, Emery P.: Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial.; Arthritis Rheum. 2005 ; 52 (1) : 27-35.
- 6) Arthur L. Weaver.: Efficacy and safety of the anti-TNF biologic agents.; Mod Rheumatol. 2004 ; 14 (2) : 101-112.
- 7) Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, Plevy S.: The incidence and management of infusion reactions to infliximab : a large center experience.; Am J Gastroenterol. 2003 ; 98 (6) : 1315-1324.
- 8) 関口 直哉, 竹内 勤 : インフリキシマブによる投与時反応の発生状況 ; リウマチ科. 2005 ; 33 (5) : 490-495.
- 9) Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, Siegel JN, Braun MM.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent.; N Engl J Med. 2001 ; 345 (15) : 1098-1104.
- 10) Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group.: Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report.; Arthritis Rheum. 2003 ; 48 (8) : 2122-2127.
- 11) Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999.; Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161 (4 Pt 1) : 1376-1395.
- 12) Long R.: Introducing the fifth edition of the Canadian Tuberculosis Standards.; Can Respir J. 2000 ; 7 (6) : 449-450.
- 13) 日本結核病学会予防委員会, 有限責任中間法人日本リウマチ学会 : さらに積極的な化学予防の実施について ; 結核2004; 79: 747
- 14) 渡辺 彰 : インフリキシマブによる結核の発生状況 ; リウマチ科. 2005 ; 33 (5) : 477-484.
- 15) 小川 純, 針谷 正祥 : インフリキシマブによるカリニ肺炎の特徴とその対策 ; リウマチ科. 2005 ; 33 (5) : 485-489.
- 16) J. Ogawa, M. Harigai, K. Nagasaka, T. Nakamura and N Miyasaka.: Prediction of and prophylaxis against Pneumocystis pneumonia in patients with connective tissue diseases undergoing medium- or high-dose corticosteroid therapy.; Mod Rheumatol. 2005; 15 (2) : 91-96.