

# 抗TNF阻害薬と結核発病

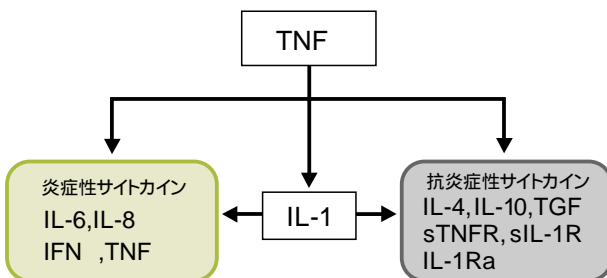


結核予防会複十字病院  
第一診療部長  
尾形 英雄

## はじめに

腫瘍壊死因子（TNF）は、主にマクロファージやリンパ球から分泌されるサイトカインの一種で、抗腫瘍活性を有する生理活性物質として発見された。その後、TNF $\alpha$ は、炎症カスケード（図1）の上流に位置して細胞性免疫の発現や自己免疫疾患の進展に大きく関与することが分かっている。このTNF $\alpha$ を選択的に阻害することにより治療効果を発揮する生物学的製剤が開発され、クローン病や関節リウマチの治療に盛んに使われている。しかし抗TNF阻害剤は一方で宿主免疫能力を減弱させるため、種々の感染症特に結核症を増加させる副作用が知られている。日本での市販化はこうした副作用への懸念もあって遅れたが、2003年3月にインフリキシマブ（商品名レミケード）が、2004年2月にエタネルセプトが関節リウマチの治療薬として認可された。この稿では、これまで判明している抗TNF阻害薬と結核との関係について概説するとともに、潜在性結核感染への対応についても言及する。

図1. TNF とサイトカイン



## 関節リウマチの治療の変遷

関節リウマチ（RA）は関節滑膜を炎症の主座とする慢性の炎症性自己免疫疾患である。関節炎が進行するとやがて軟骨・骨破壊を招き運動能力が低下して患者のQOL(Quality of Life; 生活の質)は低下する。更に最近の研究でこの運動機能の低下は最終的には健康人より患者の生命予後を悪くすることが分かっている。RAは世界人口の1%が罹患する最もポピュラーな膠原病で、人種・国籍にかかわらず女性が男性より3～4倍多く、最多年齢層は40歳台である。近年RAの治療コンセプトは大きく変化し、新薬の登場もあって治療のガイドラインは変更を余儀なくされている。

1980年代まで、RAは生命予後に影響しない疾患とされ、関節痛さえコントロールできれば運動能力は保たれQOLを維持できると思われていた。このため、治療の主

役NSAIDを副作用無く使いこなすサジ加減が専門医の腕の見せ所であった。しかし1980年半ばになるとNSAIDや少量のステロイド剤で痛みをとっても、患者の骨破壊が進行して運動能力も障害されることが分かってきた。しかも骨X線写真の詳細な研究は発病2年以内の早期に急速に骨破壊が進むことを明らかにした。予後を改善できないNSAIDに代わってDMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug; 疾患修飾抗リウマチ剤)が注目されるようになったが、この時代は金製剤やD-ペニシラミンなど種類が少なく選択の余地は限られていた。それでも1990年代後半には骨破壊の防止を目的に早期からDMARDを使用するのが一般化し、更に1999年に日本でもやっとMTX（メトトレキサート）が認可されDMARD治療の主役を担うようになった。しかしMTXが既に盛んに使われていた欧米では、MTXでコントロールできるのは患者の50%程度で、無効の50%をどう治療するかが次の課題となっていた。このとき登場したのが生物学的治療薬と呼ばれる抗TNF阻害剤である。アメリカでは1998年にエタネルセプト、1999年にはインフリキシマブがFDAの承認を受けた。他の先進国でも次々と両剤が抗リウマチ薬として認可されるようになった。

## 抗TNF阻害剤とは

米国セントコア社は1990年にヒトTNF に対して特異的なマウス型モノクロナール抗体由来の変領域と、ヒトIgGの定常領域を有するヒトとマウスのキメラモノクロナール抗体（＝インフリキシマブ）を遺伝子組み換え技術によって作成した。1991年より米国において臨床試験が開始され、FDAは1998年8月にクローン病治療薬として、1999年11月に関節リウマチ治療薬として承認した。2003年2月までに世界70カ国で承認され既に43万人以上に投与されたという。日本では2002年1月に活動期のクローン病に、2003年7月に関節リウマチに承認された。日本では現在インフリキシマブを使用できるのは、リウマチ専門医のいる医療機関に限定され、保険診療では過去にNSAID・DMARDによる適切な治療を受けてもコントロール不十分なリウマチ患者に限定されている。インフリキシマブは遊離型TNF だけでなく細胞膜型TNF までも中和し、実験的には更に膜型TNF 結合細胞を障害するという。また、本剤はキメラ抗体であるために、中和抗体（human anti-chimeric antibody）が出現し本剤の作用を減弱する症例があったため、MTX併用群と非併用群との臨床比較試験が行われた。その結果は併用群の改善率が有意に高くMTXが中和抗体を抑制する効果があったと考えられた。このため日本ではMTX内服を継続しながら、点滴静注を2時間かけ初回投与・2週目・6週目に投与して以後8週間の間隔で投与するのが原則となっている。ちなみにインフリキシマブの半減期は、8～9.5日とされている。

一方米国イムネックス社は、可溶性TNFレセプターが生体内でTNFの作用を調整することに注目して、1980年代後半に完全ヒト型可溶性TNF $\alpha$ /レセプター製剤

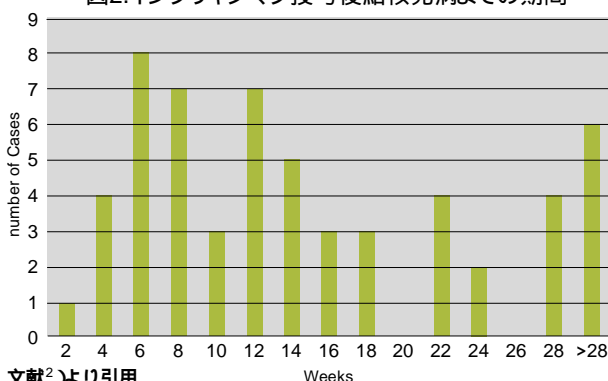
( = エタネルセプト ) を遺伝子組み換え技術で作成した。つまり、細胞膜表面にあるTNFレセプターは、遊離型TNFが結合することによって、標的細胞に対してシグナル伝達するが、可溶性TNFレセプターは遊離型TNF $\alpha$ やTNF と結合してその作用を抑制している。完全ヒト型可溶性TNF $\alpha$  / レセプター製剤はサブユニットの2量体として存在するため、遊離型TNFとの親和性は可溶性レセプターより50倍も強く結合するため強力な抗TNF阻害剤として作用する。使用法はエタネルセプトの半減期が4.3日であるため、週2回皮下注射を繰り返すのが一般的である。MTXを併用する必要はない。

NSAIDやDMARDでは疼痛はとれても関節の腫脹には無効だったが、両剤のRA患者に対する治療効果は劇的で、投与後急速に関節の炎症がとれ、骨破壊も抑制する効果が各国から報告されている。

### 結核の再燃と抗TNF阻害剤

昔から結核症は免疫病と言われるほど、その感染・発病・進展にホストの免疫能が大きく関与する疾患である。TNF $\alpha$ は免疫ネットワークの上流に位置して、肺胞マクロファージの活性化や肉芽腫形成といった結核菌に対する免疫防御に不可欠なサイトカインである<sup>1)</sup>。このためRA治療に抗TNF阻害剤が認可された国では、例外なく結核発病の副作用が報告されている。Keaneら<sup>2)</sup>は、RA患者の結核発病率はDMARDやステロイド使用に関係なく10万対6.2で全国民の結核罹患率10万対6.4と同程度だが、インフリキシマブを使用したRA患者は10万対24.4と4倍高頻度に結核を発病したという。しかも70人のインフリキシマブ使用結核患者では、肺外結核が56%と高頻度で、更に24%は粟粒結核だったという。更に興味深いことは、**図2**のように発病のピークが投与後6週目の治療早期に集中することから、再感染は考えにくく内因性再燃と理解される。その後Wolfeら<sup>3)</sup>の調査ではインフリキシマブ誘発結核の罹患率は更に高く、10万対52.5だったという。これに対しエタネルセプトの結核発病はインフリキシマブの1/2~1/4程度とする報告が多い。

図2.インフリキシマブ投与後結核発病までの期間



日本は結核罹患率が10万対24.8と欧米諸国より数倍高く、高齢者になるほど結核既感染率が急増するため、TNF阻害剤による結核発病が大いに懸念された。2003年7月にインフリキシマブが認可されてから1年間全症例を対象に市販後調査が実施された。この結果はいずれ詳細な報告が行われるが、1000例中8例の結核発病があっ

たという。このうち当院で経験した症例を紹介する。

63才女性で主訴は発熱。1999年よりRA治療を専門機関で受けプレドニン10mgも使われたが、コントロール不良で2000年からはMTXが開始されたが十分なコントロールに至らず、結核スクリーニング実施後2003年11月25日からインフリキシマブが開始され直ぐに関節症状は改善した。その後2004年1月20日頃から発熱が続いたため、精査目的で専門病院に入院した。入院時の胸部XPは正常だったが、1週間後の胸部XPでは全肺野に粒状影が出現し胸部CTで粟粒結核を疑われた。気管支鏡検査で結核菌が検出されたため、当院へ転院となった。当院入院時の喀痰検査でもその後結核菌が培養された。結核の既往歴はなく、結核スクリーニングの胸部CTでは異常なく、発病後の胸部CTで気管気管支リンパ節の腫大と血行性散布した粒状影を認めた。同リンパ節結核の再燃による晩期蔓延型粟粒結核と診断し、4剤治療を開始した。

### 潜在性結核感染対策

当院の症例は結核スクリーニング時のツベルクリン反応は10mmと弱陽性だったが、予防内服は実施されなかった。抗TNF阻害剤の使用の早かった欧米諸国ではツ反応・胸部写真で潜在性結核感染が疑われるRA患者に対しては積極的な予防内服 (INH 9ヶ月) が実施されている。予防内服開始後に抗TNF阻害剤が開始されたケースからはこれまで結核発病は経験されないという。こうした事実を踏まえて結核病学会予防委員会は、29才以下に限られている化学予防を拡大して「さらに積極的予防の実施について」の提言を行っている。また、インフリキシマブ・エタネルセプトとも使用に際しては、十分な問診 胸部レントゲン写真 ツベルクリン反応及び適宜胸部CT検査を行うこと、そして活動性結核や結核感染が疑われる患者には、結核治療経験のある医師に相談して、結核治療・予防内服を考慮するよう求められている。しかし、BCG接種が行われている日本では、ツ反がどの程度であれば潜在性感染とするかは、決められないため個々の症例ごとに判断せざるを得ないのが現状である。

### さいごに

結核再燃の原因となるpersisterはどのように体内に存在しているのか、結核研究の残されたテーマである。抗TNF阻害薬、特にインフリキシマブによる結核再燃とINH投与による発症予防は、こうしたpersister研究に新たなヒントを与えてくれるように思われる。

#### 文献

- 1) Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, etc : Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet infect Dis*; 3: 148-55, 2003.
- 2) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent. *N Engl J Med* 345: 1098-1104, 2001.
- 3) Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K: Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*: 50 372-379, 2004.