

# 日本リウマチ財団ニュース

## Japan Rheumatism Foundation News

NO.  
**105**  
年6回発行

発行 財団法人 日本リウマチ財団 〒170-0005 東京都豊島区南大塚2丁目39番7号 ヤマト大塚ビル5階 TEL.03-3946-3551 FAX.03-3946-7500

日本リウマチ財団への交通のご案内 ●JR山手線大塚駅・南口より徒歩3分 ●地下鉄丸の内線新大塚駅より徒歩6分

※リウマチ財団ニュースはリウマチ登録医を対象に発行しています。本紙の購読料は、リウマチ登録医の登録料に含まれています。

編集・制作 株式会社ファーマ インターナショナル (担当 遠藤昭範, Gavin Buffett)

2011年3月号

2011年3月1日発行

リウマチ情報センターホームページアドレス <http://www.rheuma-net.or.jp/>

リウマチ  
SERIES  
シリーズ  
と  
感染症

## 関節リウマチと結核対策

話し手 森亨氏 後藤真氏 編集委員長 聞き手

財団法人結核予防会結核研究所 名誉所長  
ストップ結核パートナーシップ日本 代表理事

桐蔭横浜大学 医工工学部 生命・医工学科 不老科学・加齢制御学部門 教授

宮坂信之氏

東京医科歯科大学大学院 膠原病・リウマチ内科学 教授

関節リウマチは、かつては治癒できない一生の病気と言われていたが、近年の治療薬の飛躍的な進歩により治療目標は『寛解』になり、さらには『治癒』もその可能性があると考えられるようになった。その一方で、生物学的製剤は免疫機能を抑制するため、その使用は呼吸器感染症、なかでも結核を発症するリスクを高めることから、十分な感染症対策を講じる必要がある。そこで、本対談では財

団法人結核予防会結核研究所の森亨氏、東京医科歯科大学の宮坂信之氏に、最新の生物学的製剤治療をご紹介いただくとともに、関節リウマチ治療における結核予防の重要性、リウマチ専門医と感染症専門医とが連携して結核対策を実施する必要性について語っていただいた。

### 顕著に高まった治療効果と、感染症のリスク増大

**司会**：従来の関節リウマチ治療は、主に痛みの緩和を治療目標としており、治癒させることはできないと言われていましたね。

**宮坂**：はい。関節リウマチが治癒できないとされていた理由として2つのことが考えられます。1つは早期の診断が難しく、発見されたときにはかなり進行していたこと、もう1つは有効な治療薬がなかったことです。現在は、医療技術の進歩により、早期診断が可能となったうえ、メトトレキサートをはじめとする抗リウマチ薬、さらに最近では生物学的製剤が登場したことにより、治療効果が著しく向上しました。その結果、治療目標は症状緩和から寛解へとシフトしました。従来、私たちがいていた寛解とは『臨床的寛解』、

つまり症状がほとんどない状態のことだったのですが、メトトレキサートや生物学的製剤を適切に使用することによって『構造的寛解』、つまりレントゲン上で確認される関節破壊が進行しない、あるいは関節破壊の進行を未然に防ぐことが可能になりました。

さらに、早期から積極的に治療することで『機能的寛解』、つまり関節破壊が起きた患者さんの関節の働きを修復し、機能回復できる可能性も出てきました。そして、まだ症例数は多くはありませんが、生物学的製剤による治療を行うことで、治療薬を中止することができた症例も報告されています。その先にあるのは治癒ですから、関節リウマチは治癒できるかもしれないという期待は高まっています。

**司会**：早期から積極的な治療を行うことが推奨されるようになり、治療効果が著しく向上した半面、副作用が懸念

されています。関節リウマチ治療で留意すべき副作用は何でしょうか。

**宮坂**：関節リウマチの患者さんは、健康な方と比べて、もともと感染症を起こしやすいことがわかっています。その理由はいくつかありますが、多くの患者さんが高齢であったり、長い罹病期間の間にさまざまな防御機能が障害されていたり、治療薬として経口ステロイド薬を服用していることも、感染症の発症リスクを高める原因だと考えられます。関節リウマチは、細菌感染に対する免疫能が低下している病態だということに常に留意しなければなりません。

実際に、関節リウマチの患者さんは健康者と比べて結核の発症リスクが2倍であることが報告されています。また、先ほど申し上げたリスク因子として経口ステロイド薬の使用をあげましたが、わが国ではその使用率が高いこ



森亨氏

とが大きな問題です。欧米では経口ステロイド薬の使用率は3~4割ですが、わが国では約8割の方に投与されている(次ページに続きます)

## 関節血流に魅せられて

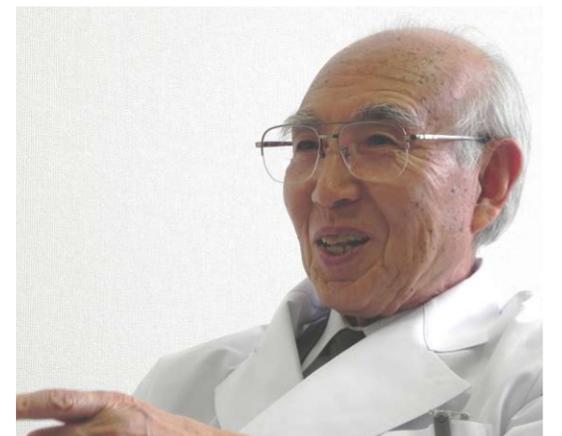
福島県済生会 済生会川俣病院  
リウマチ科  
粕川禮司氏

リウマチ



題字・仲村一郎  
湯河原厚生年金病院  
リウマチ科 部長

聞き手 後藤 真  
日本リウマチ財団ニュース編集委員長  
桐蔭横浜大学 医工工学部 生命・医工学科 不老科学・加齢制御学部門 教授



粕川禮司氏

### 105号の主な内容

- シリーズ  
リウマチと感染症
- リウマチ人
- アナウンスメント
- 画像クイズ

### 超音波検査で変わった患者とのコミュニケーション

**後藤** リウマチ性疾患は治療が長期にわたるので、患者と医者との信頼関係が重要だと思うのですが、先生の患者に対する姿勢をお教えいただけませんか？

**粕川** 私が臨床に本当にたずさわったのは大学を辞めてからです。とも

かく、親切に患者の身になって診てあげることが基本だと思ってきました。福島のここ、中通り地方では、リウマチ科を掲げているのは2ヶ所だけですが、リウマチを診られる整形外科もありますし、患者数が少ないから、時間を取って、十分に診られるわけですが…。

**後藤** 先生は超音波検査を行うようになってから、診療が変わったのではありませんか？

**粕川** ええ、前から一所懸命、診ていましたが、超音波検査を始めたことによって、より患者さんとのコミュニケーションが深まりました。患者さんと画面を一緒に見ながら話すことができますから。

**後藤** ドプラエコー検査はわかりやすいですね、素人が見ても。

**粕川** 患者さんに「この黒いところは水です。この前来たときより、これだけ良く(4ページに続きます)



後藤 眞 編集委員長

るのが現状です。経口ステロイド薬が感染症の発症リスクを高めるという危機感を持たないままに、漫然と使用しているケースも多いようです。そうした状況のなかで、免疫抑制作用があるメトトレキサート、生物学的製剤を使用するようになったことが、感染症の発症リスクを高めているのではないのでしょうか。

生物学的製剤は、TNF- $\alpha$ やIL-6といった炎症性サイトカインの働きを抑制しますが、同時にIL-6による発熱、CRP増加など感染症発見の手がかりとなる症状や兆候も抑制してしまいます。そのため、感染症の発見が遅れ、重篤化する危険性があります。つまり、これら2つのサイトカインは、細菌感染症や結核の感染防御において重要な役割を担っていますので、関節リウマチ治療を行えば行うほど、TNF- $\alpha$ やIL-6の働きは抑制され、感染症の発症リスクは上昇することになります(表1)。

生物学的製剤を投与するときは、患者さんを十分に観察し、副作用としての感染症の症状や兆候に十分に配慮す

る必要があります。

**司会**：私自身が関節リウマチの患者さんを診てきた経験では、過去に重症の結核に罹ったことがある方が関節リウマチを発症すると、治療は非常に難しくなりました。関節リウマチ患者さんの関節などには、結核のヒートショックプロテインに対する抗体が存在しますし、一時は関節リウマチの原因として結核が疑われましたこともありました。やはり、関節リウマチと結核の間には特別な関係が存在するような気がします。

**宮坂**：結核の感染防御において最も重要な役割を担っている細胞はT細胞とマクロファージですが、これらの免疫細胞は関節リウマチの病態を悪化させますから、結核の治療と関節リウマチの治療は相反するものとなります。そのため関節リウマチの治療を行う際は、事前に患者さんの結核罹病歴がないかを確認し、しっかりと予防しておくことが必要です。

### わが国の結核問題は未だに未解決

**司会**：わが国でかつて死病とまで言われた結核ですが、抗生物質、抗結核薬の登場により罹病率は低下してきました。しかし、急速な高齢化に伴い、最近では結核罹病率が増加に転じたとも言われています。私たちは、今まで以上に結核問題に取り組んでいかなければいけませんね。

**森**：昔と比べれば、わが国の結核の蔓延程度は改善されていますが、それでも罹病率は米国の約5倍と先進国の中では極めて高く、結核は日本で最大級の感染症と言うことができます。しかも近年、結核罹病率は低下傾向にあるとはとても言えない状況にあります(表2)。この最大の原因は、結核が蔓



会談の様子

延した時代に生まれ育った人たちが高齢になり、体内に潜んでいた結核菌が再活性化したためだと考えられます。

実際に結核患者さんの65%が60歳以上の高齢者です。また、これとは別に都市部では、若くても社会的、経済的に弱い立場にあり、健康管理の機会に恵まれない方々に集中して結核は発症しています。このような結核の発症リスクが高い集団をハイリスクグループと呼びますが、喫煙者やヒト免疫不全ウイルス感染者も結核のハイリスクグループです。そして、もう1つ重要な医学的リスクグループで、その最大のが糖尿病です。糖尿病の患者さんは一般の健康な方と比べて結核の発症リスクは2~3倍も高いことが知られています。さらに、関節リウマチ治療を受けていて免疫抑制状態にある方たちもハイリスクグループです。こうしたことを考えると、現在の結核は、特定の目印が付いた人たちに集中して発症する傾向がありますから、ハイリスクグループに対して適切な予防処置を講じることでかなり予防が可能だと考えられます。

そして、結核のハイリスクグループである関節リウマチ患者さんには、リウマチ専門医と感染症専門医が手を組んで結核対策を行うことは、結核撲滅に大きく寄与すると考えています。

**司会**：現在、高齢者に対する対策は何かされているのでしょうか？

**森**：高齢者の集団生活の場である介護施設、あるいは福祉施設においては施設内の集団感染を予防する手立てとして、ガイドラインを作成し、それに則って感染予防対策を行うようにしています。現状では、高齢のハイリスクグループの方には、結核予防薬を(事前に)飲んでいただいた方がよいのかどうかなど、予防薬の副作用とのかねあいでの難しい問題もありますが、関節リウマチの治療を行う場合にはしっかりと予防を行うことで、結核の発症を防ぐことができると思います(表3)。

**司会**：若年者でも、例えば生活が乱れがちな受験生などでは結核を発症することがあると聞いていますが。

**森**：今では結核の感染機会が少なくなったため、高校生や大学生に結核が発症することは以前よりは減っています。しかし、感染歴のない若年者が結核の感染を受けると高齢者よりも発病しやすいことは今も昔も変わりません。そのため、若年者が不摂生な生活をして結核に感染し、発病すると、学校などの集団生活の場でたちまち感染が広がってしまうリスクがあるので問題視されています。

### 関節リウマチ治療における結核対策の実際

**司会**：宮坂先生、関節リウマチ治療において結核の現状とその対策について、説明していただけますか。

**宮坂**：最初の生物学的製剤であったインフリキシマブは、TNF $\alpha$ を阻害する薬剤で、1998年に米国で登場し、日本では2003年に承認されました。米国では1999年から生物学的製剤が使われていましたが、関節リウマチの患者さんに生物学的製剤を投与すると結核の発症率が10倍にも増加したと報告されました。結核発症例のほとんどは、免疫能低下による結核菌の再活性化が原因でした。また、肺結核と肺外結核の割合は半々で、一般的な結核感染例に比べて肺外結核が多いという特徴がありました。さらに、抗結核薬による予防投与がなされていた患者さんでは発症がほとんど認められなかったことから、生物学的製剤使用時の結核対策の重要性に注目が集まりました。

私たちは、生物学的製剤使用と結核の問題を重要視し、わが国でインフリキシマブが承認された2003年に、『TNF阻害療法施行ガイドライン』を策定しました。同ガイドラインでは、活動性結核を持っている方は生物学的製剤の禁忌、また、陳旧性肺結核の方も禁忌あるいは慎重投与とし、慎重投与する場合でもリスクよりもベネフィットが上回ると主治医が判断した場合に限ると記載されています。生物学的製剤の使用前には、問診、検査を十分に行い、結核の既往歴あるいは曝露歴がないか、胸部X線写真には陳旧性肺結核の病巣、胸膜の肥厚や石灰化影や索状影などがいないかを検査し、結核が疑われる症例はCT検査を実施することとしています。そして、全例に対してツベルクリン反応検査の実施を義務づけ、スクリーニングにより陳旧性結核を持っていないと判断できた方には、必要性およびリスクを十分に評価し、慎重な検討を行った上で生物学的製剤の開始を考慮するとしています。

陳旧性結核を持っている結核リスクの高い患者さんには、生物学的製剤を投与する3、4週間前から抗結核薬であるisoniazidによる予防投与を6ヵ月から9ヵ月間は継続することを推奨しています。しかしガイドラインにより結核対策を提示したにも関わらず、インフリキシマブ承認後のわが国での市販後全例調査では、最初に登録された2,000例における結核発症率

表1 重要な感染症の発現頻度

感染症	トシズマブ	インフリキシマブ	エタネルセプト	アダリマブ
症例数	3,881	5,000	13,894	900
肺炎	1.5%	2.2%	1.3%	0.22%
結核	0.10%	0.28%	0.07%	0.11%
ニューモシチス肺炎	0.15%	0.44%	0.18%	0.22%
非結核性抗酸菌症	0.21%	0.14%	0.12%	0%
帯状疱疹	1.3%	0.34%	0.81%	1.0%

東京医科歯科大学 薬害監視学講座 教授 針谷正祥氏 作成

表2 国内の結核の現状

結核新登録患者数 24,170人 (新たに結核と診断された患者、平成21年実績)	罹患率 19.0
結核死亡数 2,155人 (平成21年概数)	死亡率 1.7

※率はすべて人口10万人対(公益財団法人結核予防会「結核の統計2010」より)

表3 生物学的製剤PMSにおける結核発現例の比較

	インフリキシマブ	エタネルセプト	アダリマブ	トシズマブ
確診数	14例	10例	4例	5例
平均年齢	66歳	66歳	70.5歳	60代
肺外結核	50%	30%	25%	40%
平均投与日数	103日	75日	79日	7~165日
ステロイド併用	93%	100%	100%	3例有, 1例無 1例不明
予防内服	0%	20%	0%	4例無, 1例不明
軽快・回復	86%	90%	100%	3例未回復, 2例不明

東京医科歯科大学 薬害監視学講座 教授 針谷正祥氏 作成



宮坂 信之氏

は 0.55% と高率でした。そのため、再度結核に関する注意を喚起することを目的としてガイドラインを改訂し、投与前のスクリーニングや抗結核薬の予防投与の普及に努めた結果、インフリキシマブ投与例の登録者数が 5,000 例になった時点における結核発症率は 0.3% と低下傾向が認められました。インフリキシマブの登場初期と比べ結核発症率が低下したということは、結核が予防可能な合併症であることを示唆しています。

生物学的製剤使用時の結核撲滅のために、ガイドラインをホームページ上にも掲載するなど広く注意喚起を行っていますが、今後もさらに感染症への事前対策、予防を促すよう努めていきたいと思っています。

**司会：**生物学的製剤を投与する前に、スクリーニングや CT 検査により、結核の有無を判定するわけですが、関節リウマチはγインターフェロンの産生が低下し、検出感度が低下する病態でもありますから、ツベルクリン反応やクオンティフェロン検査では結果が擬陰性となる患者さんもいるのではないのでしょうか。

**宮坂：**必ずしもツベルクリン反応やクオンティフェロン検査の結果が全てではないということを確認していただきたいと思っています。関節リウマチ患者さんの約半数はツベルクリン反応が陰性といわれていますし、陳旧性肺結核の病巣があってもクオンティフェロン検査が陽性にならない症例もいますので、内科の基本である問診、診察、画像診断から総合的に判定することが重要です。

**司会：**わが国では、整形外科の先生が関節リウマチを診療することも多いため、ツベルクリン反応やクオンティフェロン検査の結果だけに頼る傾向もあるようです。

**宮坂：**そうですね。ただしわが国では BCG 接種を行っていますから、ツベルクリン反応の判定は意外に難しいですし、クオンティフェロン検査はどこでもできる検査ではありません。それが日本の結核対策が遅れた理由の 1 つかもしれません。

**森：**ガイドラインでは、生物学的製剤を使用する前に結核のリスク因子の存在や全身状態を評価する一連の検査を行い、その結果に基づいて適切な対策を講じた上で投薬することが推奨されています。わが国の結核感染率は 60

歳代で 3 割、70 歳代で 5 割以上というデータが出ており、関節リウマチの罹患率が高い年代で結核感染率が高いことがわかっていますので、高齢者の結核感染を確実に診断し、対応する必要があります。従来は、結核感染はツベルクリン反応により診断されていましたが、BCG 接種の影響を受けやすいこと、非特異的な反応があり信頼性が低いことが問題となっています。特に、関節リウマチ患者さんは過去に経口ステロイド薬を使用していること、関節リウマチ自体が免疫抑制傾向にある病態であることから、ツベルクリン反応が陽性にならないことも多いのです。一方、クオンティフェロン検査は、ツベルクリン反応よりは BCG 接種歴の影響はほとんど受けず、しかも感度が高いと評価されていますので、実施する価値はあると思います。

### 結核予防のためには 抗結核薬投与がやはり有効

**司会：**結核の発症リスクを低下させるためには、生物学的製剤を投与する前に適切な予防処置を行うことが重要です。対象には制限がありますか。

**森：**インフリキシマブが登場してから日本リウマチ学会と日本結核病学会から、結核のリスクが高い方には、積極的に抗結核薬を使用し、結核の発症を予防しようという共同ステートメントが出されました。2009 年には厚生労働省も方針を変え、従来は結核の発症予防を目的とした治療は、29 歳までの若者が最近、結核の感染を受けた場合にしか認められていませんでしたが、結核発症リスクが高い方、例えば関節リウマチ患者さんでも年齢を問わず予防を目的とした治療を行うことが可能となり、その治療の適用となった患者さんは結核患者さんに準じた扱いで公費負担制度の対象になりました。わが国でも少しずつ発病予防への積極的な取り組みが普及してきたと思います。

**宮坂：**その通りです。関節リウマチ患者さんに対する予防投与が認められていなかったときには、抗結核薬としてイソニアジドを 1 剤投与する場合であっても届け出が必要でした。こうした制度の見直しは、予防投与を普及させる大きな変化だと思います。

**司会：**現在、どのくらいの方に予防投与が実施されているのでしょうか。

**宮坂：**関節リウマチで生物学的製剤を使う患者さんの約 3 割が抗結核薬を服用しています。わが国で生物学的製剤を使用している患者さんは約 10 万人ですから、3 万人もの関節リウマチの患者さんに結核の予防投与が実施されています。

**司会：**予防投与を実施するに当たり、注意すべき点はありますか。

**森：**耐性菌の発現には十分注意してください。活動性結核の方にイソニアジドの単独投与をすると、薬剤耐性菌が生じやすくなりますから、活動性結核の有無を十分に確認することが重要です。ただし、結核の感染の疑いが濃厚で、しかも発病は否定できる状態にある場合（潜在的結核感染症）には、予

防的治療を積極的に行ってください。

**宮坂：**前述したように、インフリキシマブの市販後調査で、最初に登録された 2,000 例における結核発症率は 0.55% でしたが、そのときの結核予防薬の投与率はわずか 10% でした。しかしその後、結核に対する注意喚起を行い、最終的に結核発症率が 0.1% まで低下したときの結核予防薬の投与率は 25% に上昇しました。つまり、予防投与した患者さんが増えたことで、結核の発症リスクが低下したことは明らかです。

**司会：**結核予防の重要性がよく反映されたデータですね。

**宮坂：**結核の発症率が高い地域では、スクリーニングする前に、全症例にイソニアジドを予防投与することもあるようです。これについてはどのようにお考えですか。

**森：**その場合には、先に申し上げたように活動性結核の症例にもイソニアジドを単独投与してしまう危険性がありますので、問題だと思います。特に、高齢者では活動性結核の頻度が高いですから、その分リスクは高まります。また、イソニアジドの副作用として肝機能障害などのリスクもありますから、肝機能検査を事前および治療中にするなど慎重に対応する必要があります。

### 専門医同士の連携体制が 結核予防につながる

**司会：**今後、関節リウマチと結核の合併をゼロにするためには、リウマチの専門医、結核の専門医が協力体制を築くことが重要だと思います。今後の関節リウマチ治療と感染症対策への取り組みについて、先生方のお考えをお聞かせ下さい。

**宮坂：**関節リウマチ治療中に発現する結核は、多くの場合が予防可能だと思います。それなのに、いまだに結核がなくならないというのは、私たちが

どんなに注意喚起をしても、それが十分に行き届いていないことを意味していると思います。これからは、日本リウマチ学会とその関連学会とが手を組んで、今まで以上に結核予防を注意喚起していかないと、この領域での結核をなくすことはできないと思っています。また、日本リウマチ学会の会員で、関節リウマチを診る医師は半分が整形外科医、半分が内科医ですが、専門分野を問わず学会員の結核に対する知識を向上させていくために、私たち自身が啓発活動に取り組みなくてはならないと考えています。

**森：**関節リウマチの患者さんに限らず、結核の患者さんの大部分が予防可能な方々だと思います。しかし、実際には予防や早期発見が十分に行われず、そのために結核発症例の 10% が死に至るとというのが現状です。結核の予後悪化を防ぐためにも、「結核は過去の感染症ではなく、今もなお存在する重大な問題である」ことを認識し、関節リウマチをご専門とする先生方も含めて、結核に関係する医療機関、さらに行政が一丸となって、結核対策を再度見直していくことが大切だと思っています。それを実施するために、私たちは、2007 年に「ストップ結核パートナーシップ日本」という NPO 法人を立ち上げ、結核予防対策の普及、啓発を中心とした活動に取り組んでいます。

**司会：**関節リウマチの患者さんは感染症に罹りやすい状態にありますから、生物学的製剤を使用する際には、結核の発症リスクが高いことを念頭に置き、適切な事前対策を講じることの重要性が再確認できました。

生物学的製剤を用いた治療を患者さんが安心して受けられるように、本対談がリウマチ専門医と感染症専門医との連携体制の構築と普及の一助となることを願っています。本日はありがとうございました。

(文責編集部)

## 事務局だより

### リウマチ登録医募集

財団では、平成 23 年度登録医を募集しています。いつでもどこでもリウマチの専門医に診てほしいという患者さんの声に応えるため、リウマチ診療に携わる医師はぜひ登録をお願いいたします。申請書類をお送りいたしますので、ご希望の旨事務局にお知らせください。

なお、申請期間は平成 23 年 1 月 1 日から 3 月 31 日までであり、審査後登録となります。

#### ■登録要件

1. 5 年以上リウマチ診療に従事している医師
2. リウマチ診療患者名簿 40 名あり（含 RA 3 例以上）

3. リウマチ教育研修単位 20 単位あり（直近 5 年間の財団の証明書によるもの）

### リウマチ登録医の資格更新

下記年度にリウマチ登録医になられた方は、平成 23 年度資格更新者に該当いたしますので、手続きをお願いします。

◎昭和 62 年度、平成 2 年度、平成 5 年度、平成 8 年度、平成 11 年度、平成 14 年度、平成 17 年度、平成 20 年度の登録医

なお、更新申請書類は昨年 12 月にお送りしています。

申請期間は平成 23 年 3 月 31 日までです。