

今週の話

RA患者でのBio治療が焦点に

「中蔓延国」日本で求められる結核対策

3月24日は世界結核デー。世界の新規結核発症患者は年間推計約900万人に上るが、うち約300万人は診断、治療を受けられないまま取り残されている。この約300万人全てに適切な医療を提供する必要がある。このため“Reach the 3 Million”-Reach, Treat, Cure Everyone-をテーマとしたキャンペーンが各国で展開される。日本は結核罹患率こそ年々低下しているが、今なお人口10万対10を超える“結核中蔓延国”。より徹底した対策が求められる。その主なターゲットの1つが、生物学的製剤(Bio)治療に伴って発症する結核だ。特に早期からBioが使用されるようになった関節リウマチ(RA)患者への対応が焦点となる。そこで、RA患者のBio治療に伴う結核発症の現状と望まれる対策について、国立病院機構相模原病院臨床研究センターリウマチ性疾患研究部部長の當間重人氏に聞いた。同氏は10数年前から、世界でも例を見ないRA全国データベースを運営し、RA診療の実態解析を進めている。



當間 重人氏

Bio 4剤で結核SIRが上昇

BioのRA治療への貢献は大きい。疾患活動性のコントロールが可能になり、「寛解」が治療目標に掲げられるようになった。しかし一方で、免疫機能抑制に起因する感染症、特に結核のリスク増大が問題とされるようになった。警鐘を鳴らした米国の報告(*Arthritis Rheum* 2004; 50: 372-379)では、RA患者のBio投与による結核発症リスクは非投与例よりも約10倍高かった。また、結核発症例の大半は、潜在感染していた結核菌の再活性化によるものだった。この報告が契機となり、潜在性結核感染者を中心に、Bio治療における結核対策の重要性が強く叫ばれるようになった。

米国よりも結核罹患率が約4倍高いといわれるわが国ではどうか。當間氏は、全国の国立病院(現・国立病院機構病院)リウマチ科の協力を得て、日本のRA患者の診療データベース*NinJa*(National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)を2001年に立ち上げた。わが国のRA治療にBioが導入される2年前の

ことだ。症例登録は2002年に開始。年間登録症例数は右肩上がりに増え、約10年経過した2012年度は約1万2,000例を数えた。

同氏によると、この2012年度までの解析(6万7,104患者・年)で52例の結核発症例が認められ、結核の標準化罹患比(SIR)は3.55だった。つまり、日本人は先進国の中でも飛び抜けて結核罹患率が高いが、その日本人一般人口に比べても、RA患者の結核発症リスクは3~4倍高いことが分かった。

同氏はさらに、Bioを投与したRA患者の結核SIRを、市販後全例調査に基づき、5製剤ごとに算出した。その結果、5剤中1剤はSIRが3で、RA患者全般のSIRと同等だった。しかし、他4剤のSIRは8~34と、RA患者全般を大きく上回った(表)。少なくともこの4剤では、結核発症リスクが高まる可能性が示唆されたことになる。

慎重な対応が普及しリスク低減か

ただし、當間氏は「算出されたBio投与例の結核SIRは必ずしも現在の結核発症リスクを反映するものではない」とも指摘する。「特に初期に導入されたインフリキシマブでは、スクリーニングや発症予防措置が不十分であった可能性がある。現在では、Bio投与例の結核SIRはもっと低い値になっていることも予想される」

*NinJa*の2003~12年度における結核SIRを2年ごとに追っていくと、2007~08年度の4.76をピークに減少に転じた。2009~10年度には2.09、2011~12年度には一般人口と大差ない1.38まで下がった(図1)。Bioの投与率は年々

〈表〉生物学的製剤の市販後調査における結核SIR

	観察患者 (人・年)	結核発症数 (肺外結核)	SIR	95%CI
<i>NinJa</i> (2003~04)	8,281	8(1)	3.81	0.47~7.16
<i>NinJa</i> (2003~12)	67,104	52(11)	3.55	2.59~4.52
薬剤 A	2,301	14(7)	34.4	22.2~46.6
薬剤 B	6,395	10(4)	8.21	4.76~11.7
薬剤 C	3,563	9(5)	13.6	7.59~19.7
薬剤 D	3,637	5(1)	8.01	3.25~12.8
薬剤 E	1,834	1(0)	3.00	0.00~6.99

(表、図1とも厚生労働省研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業2014, *Rheumatology Clinical Research* 2014; 3(2))

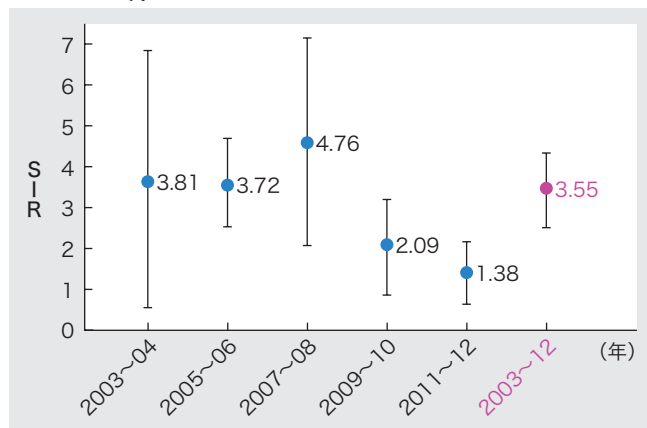
上昇し、2012年度には約25%に及んだにもかかわらず、RA患者の結核SIRは明らかに低下しているのだ。その理由として、同氏は「近年、Bio投与に際して、結核リスク症例へのスクリーニングやそれに基づく予防投与がかなり徹底されてきたからではないか」と推測する。現在、抗結核薬の予防投与は、Bio投与例の約20%に行われている。

「特に日本では油断すべきでない」

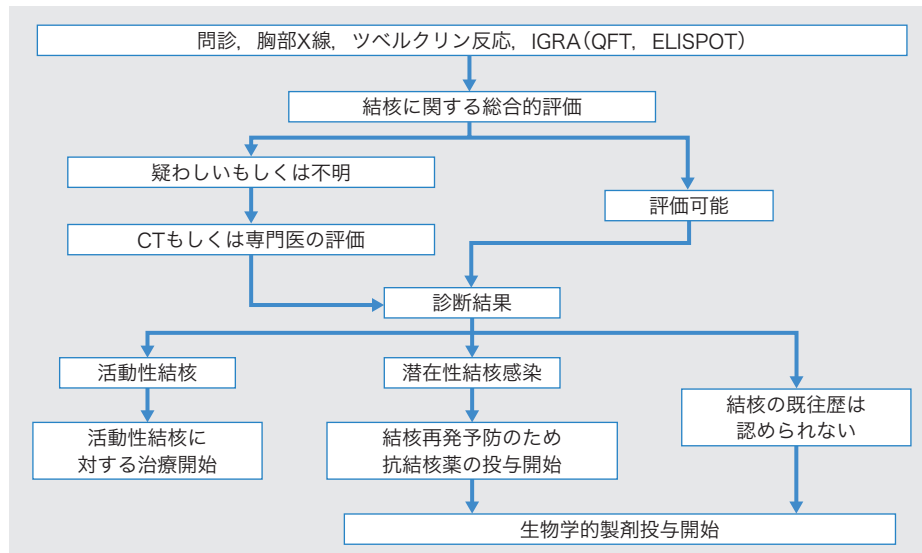
しかし、當問氏は対策継続の必要性を強調する。「Bio投与例で結核リスクに注意しなければならないことは、今もこれからも変わらない。特に一般人口での罹患率が高い日本では決して油断すべきでない」。仮に結核を発症した場合、その影響は極めて大きい。結核の治療そのものは現在、決して困難なものではないが、患者に余計な精神的、経済的負担をかけることは間違いない。RA治療も、結核治療まで消極的にならざるをえないという。

結核発症を阻止するにはどうすべきか。同氏は「結核

【図1】 わが国のRA患者における結核SIRの経年的推移(NinJa 2003~12年)



【図2】 生物学的製剤投与前の結核評価法



(當問重人氏提供)

発症リスク症例を的確にスクリーニングし、適切に抗結核薬内服を行うに尽きる」と言い切る。結核発症リスク症例とは、潜在性結核感染の可能性のある患者。これを問診、胸部X線、ツベルクリン反応(TST)やインターフェロン(IFN)γ遊離試験(IGRA)によって総合的に判断する。判定が疑わしい場合、あるいは不明な場合は、CT検査を追加したり、専門医に助言を求める。こうしたスクリーニングで潜在性結核感染ありと判定された症例には、抗結核薬の投与を開始する。原則としてイソニアジド(INH)を1日300mg、6~9カ月間内服する。Bioは基本的に、INH投与開始3週間後から投与できるとされている(図2)。

病状により抗結核薬と同時開始も

スクリーニングで當問氏が必須とするのは胸部X線とIFNγ応答アッセイ(IGRA)。IGRAの中では、クオンティフェロン(QFT)検査よりも、IFNγ産生細胞数を算定するELISPOT法(T-SPOT)が有用だという。「T-SPOTは、IFNγの産生量や産生細胞が少なくても検出可能だし、免疫抑制薬などによって細胞性免疫が低下傾向にあるためにQFT検査では判断不可能な場合でも診断できる」

さらに、Bioの開始時期については「個人的には、全ての症例で3週間待たなくてもよいと思っている。RA症状が相当ひどく、治療を急ぐような場合には、抗結核薬と同時開始でも許されるのではないかとした。

一方、RA患者に対するBio治療では、潜在性結核感染の再燃ではなく、新規感染が起こる可能性も否定できない。こうした新規発症も含め、結核のモニタリングを行っていく必要がある。IGRAが役立つかは明らかではない。同氏が提案するのは好中球上のCD64だ。「保険

適用ではないし、結核に特異的な指標でもないが、感染症や膠原病を発症したときにCD64値が著明に上がる。同値がどんどん高くなってきたら、結核などを想定して、より厳密な検査を行うべきだろう」と話す。

わが国の結核患者は高齢化している。潜在性結核感染も高齢であるほど高頻度だ。一方、RAも高齢化が進んでおり、高齢RA患者へのBio投与はさらに増えることが予想される。RA患者のBio治療における結核対策は、いっそう重要性を増しそうだ。

※QFT検査の記述を一部削除しました。