

1) 結核・非結核性抗酸菌症

¹公益財団法人 結核予防会 複十字病院、²公益財団法人 結核予防会 結核研究所

○倉島 篤行^{1,2}

関節リウマチなどに投与される生物学的製剤は今日 6 種類に達している。その主な薬効上のターゲットである TNF- α は、抗酸菌症においては感染後の肉芽腫形成を促進し病変を限局する上で必須の cytokine と見なされている。従って抗 TNF- α 製剤は肉芽腫構造を崩壊し、細胞内や凝固壊死巣に封じ込めた抗酸菌を散布し個体における菌の再増殖を引き起こす危険がある。最も早く登場した IFX の場合、投与 5000 例中結核発病は 14 例と一般人口の約 15 倍の高頻度であったが、その大部分は初期 2000 例経過以前の時点であり、2000 例以後では投与時の警告やガイドラインなどが周知されるにつれて発病頻度は大幅に低下している。結核感染あるいは潜在性結核の有無チェックには従来は BCG 既接種による擬陽性に混乱させられてきたツベルクリン反応であったが、今日は結核菌特異抗原刺激遊離インターフェロン γ 測定が推奨され RA 患者集団を対象とした場合の有用性も報告されている。近い将来、より免疫抑制状態での感度が高いとされるインターフェロン γ 発現細胞数測定による方法も期待されている。また活動性結核のバイオマーカーとして好中球上 CD64 の測定なども更に検討されるべきと思われる。しかしこれらの方法も感度 100%ではあり得ず、頻度が下がったとはいえ結核症感染合併へは依然慎重な対応が求められている。近年リウマチ治療と非結核性抗酸菌症との関係が注目されている。Winthrop などは TNF 阻害薬投与下での非結核性抗酸菌症例を全世界から 105 例を収集し、9 例の死亡、54%の肺外病変などを報告している。また彼らはカリフォルニア州保険機構などの電子データを分析し 2000 年から 2008 年までの間で TNF 阻害薬を処方された 4524 例中結核が 64 例(1.4%)であったのに対し、非結核性抗酸菌症は 367 例(8.1%)であったとしている。我が国の本症推定罹患率は 2007 年以降では 5.7 以上であり国際的にも際だって高いレベルであり、多くの市中病院外来では結核菌より非結核性抗酸菌の分離頻度が上回っている。非結核性抗酸菌そのものは今日 150 菌種を越えているがヒトに発病する菌種は国や地域によりかなり異なる。我が国の菌種は MAC が圧倒的であり、中高年女性に多い中葉舌区型が優越しているのが特徴である。本菌は環境常在菌なので 1 回の分離で発病と診断するのは問題であり、喀痰では 2 回以上、本来無菌的な局所部位からは 1 回検出されれば本症と確定診断するのが国際的にも合意されている。本症治療の最も大きな問題は、今日いかなる薬剤やその組合せでも殺菌的な化学療法が未だないことであり、*in vitro* 感受性検査結果と *in vivo* 臨床効果は一致せず、現状での薬剤選択は菌種毎に蓄積された臨床経験に依存するしかない。また治療も菌種毎に異なる protocol になる。病巣が限局するならば外科切除と組み合わせた集学的治療が有用であり、化学療法は適切であれば一定の軽快をもたらすが、治療期間は多くの場合数年間以上の極めて長期間の化学療法が必要である。また本症好発群は関節リウマチ好発群とも重なる集団である。これらの諸問題を考えると TNF- α 阻害薬投与下での非結核性抗酸菌症への対応は結核症の場合よりかなり困難と予想される。しかし非結核性抗酸菌症治療難易度は基礎状態、疾患の進展度、菌種などにより大いに異なり、一般に COPD など肺予備力低下状態での非結核性抗酸菌症や *M. abscessus* 症などの場合での生物学的製剤投与は絶対禁忌と考えられるが、非結核性抗酸菌症の中でも病変が軽微であり、比較的薬剤応答性が高い菌種に対し、抗酸菌症発病への影響が少ない生物学的製剤の投与という組合せの場合は、必ずしも一律な絶対禁忌ではないと考え得る。