非結核性抗酸菌症合併の高疾患活動性関節リウマチに対する低用量タクロリムスとMTX併用の有用性（安全性）

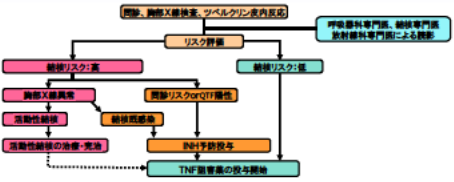
西岡　雄一[1], 頓宮　香波[1], 伊藤　健司[2]

[1]にしおか内科クリニックRA　[2]防衛医科大学校病院

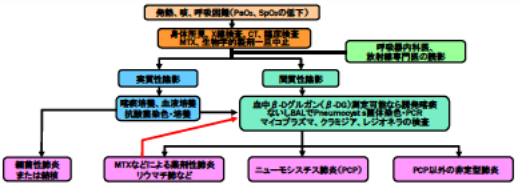
はじめに

関節リウマチ(RA)の治療に生物学的製剤(biologics)とメソトレキセート製剤(MTX)が導入されほぼ10年が経過し、その有用性から積極的に導入が進められている。抗炎症作用の強い両製剤の導入、継続に際し結核および呼吸器感染症に対する十分なプレコーションが必要であり、結核においてはガイドラインも作成され方針が明確となり対応が可能となった一方、非結核性抗酸菌症(NTM)に関しては明確な指針はない。日本においてその発症頻度が増えていることもあり、当院でも1330名のRA患者のなかで7名の合併患者を経験、NTMそのもの治療は希望される方が少ないなかで、RAの治療を継続して行っている。

関節リウマチにおける結核リスク評価法



生物学的製剤投与中の発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート



非結核性抗酸菌症(NTM)

- 最近の北米の報告では、肺非結核性抗酸菌症罹患率は3.6(欧州は1.0)
  日本では、2007年の罹患率は6.0／10万人
- 中年女性および喫煙男性にやや特徴的な画像所見があり、各々増加をみる
- インフリキシマブの6000例調査におけるNTM症の併発率は0.14%(7名)

NTM診断基準　治療

2007年ATS/IDSA基準
multifocal bronchiectasis with multiple small nodules

原則2回以上の培養陽性

日本の診断基準
① HRCTで結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張の所見のいずれか
② 2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性
治療は長期にわたり副作用・有効性の低さのため半数程度治療脱落
(personal communication)

関節リウマチに対するTNF阻害療法施行ガイドライン

ガイドラインでの感染症に対する投与禁忌および慎重投与
① 活動性結核
② HBV感染者
③ 非結核性抗酸菌感染症(NTM)に対して有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者では原則として投与すべきではない

当院におけるNTM対策と方針

生物学的製剤(biologics) 導入時に全例CTを行う
感染症合併の際はかならず痰の培養・PCRを行う
(2009年　検体126例/
陽性1例　avium 0 intracellulare 1)

生物学的製剤導入後NTM合併にて治療を中断した症例　0例
他の医療機関にて生物学的製剤導入後 NTM合併　2例　紹介　治療希望
全関節リウマチの患者1330名のなかで NTM合併　5例　治療希望

ガイドラインにあるようにbiologicsは、投与していれば中止、新規導入はしない。しかし容量の少ないMTXのみでは治療が難儀するため、低用量のタクロリムス(LD-Tac)を併用、治療を行う方針とした。
(tacrolimus:tukuba macro ide immunosuppuressant　23員環)

症例

症例1　77歳　女性　MTX導入までの罹病期間1年

	治療内容	咳嗽	喀痰	NTM治療	CT所見　ほか	DAS28 ESR
17年　10月	PSL5mg MTX4mg	−	−			3 24
18年　6月	IFX3mg/kg PSL5mg MTX8mg	−	−		レントゲンにて異常なし(CT施行せず) ツベルクリン陽性　NH環状結核治療	5 28
21年　3月	感冒症状	+	++	+		
21年　4月	IFX中止	+	++	+	右肺　小結節陰影　気管支拡張像	2 84
21年　5月	LD-Tac開始 MTX8mg増量	+	+			5 47
21年　10月		−	+	+		
21年　11月		−	+	−	左肺中心に　陰影増悪	
22年　3月	LD-Tac継続 MTX10mg	−	−		小結節陰影　分枝状陰影 小葉気腫気管支拡張像	2 89
22年　6月	PSL減減	−	−		あきらかな改善・増悪はみられない	
23年　3月		−	−	− PCR	あきらかな改善・増悪はみられない	1.99
24年　4月	PSL2mg	−	−		各所で斑状の陰影増大・減少みられるも総じて明らかな改善・増悪はみられない	3 18

MTX、LD-Tacへ変更後、画像上NTMによる病変に明らかな改善はない。
インフリキシマブ投与中に急激に悪化した陰影と呼吸器症状(咳と痰)がその後、悪化せず喀痰も消失している。
RAの治療は、プレドニン減量でき疾患活動性は低く継続治療ができている。

症例2　57歳　女性　51歳発症　stageⅢ　class2

	治療内容	咳嗽	喀痰	NTM治療	CT所見　ほか	DAS28 ESR
20年　10月	ADA開始 MTX8mgPSL5mg	+	±	−	リウマチ肺と感染(後から確認すればNTM)	6 03
18年　6月	PSL減減 >中止	−	±		レントゲンにて異常なし	
22年　5月	ADA中止	+	+		計30回投与、f nanciaにADA中止、当院初診	2.98
22年　6月	LD-Tac開始 MTX8mg	++	+	+	培養結果は9月に判明	3 66
22年　10月		+	+	−	左下肺の気管支壁肥厚、散状陰影増大	
22年　11月		−	++	−	右下肺SB で増悪　QTF陽性	3 39
23年　5月		−	+	− PCR	S8　陰性 舌苔　発状態　出現	3 27
23年　9月	LD-Tac継続 MTX10mg	−	−	− PCR	S8　変化なし 舌苔　発状態　消失	1.76
24年　1月		−	−	− PCR		2 24

NTMは自然軽快する可能性もある疾患である。喀は上きどきでておりNTMが潜在していたと思われるが、独院にて生物学的製剤を導入、当院に転院後financialにアダリムマブ中止した際に全のために施行したNTM培養が一回陽性となった。その後はPCR含めて陽性とならなかったが、経過と画像よりNTMによる陰影変と考えられる。
プレドニン、アダリムマブおよびタクロリムスのいずれが悪影響を及ぼしたかは不明だが、喀痰・咳嗽が消失し、画像上は陰影の改善を認めている。

症例3　62歳　女性　34歳発症 stage Ⅳ　class3

	治療内容	咳嗽	喀痰	DAS28-ESR
20年　1月	慢性気管支炎があるため、MZB中心に治療(本院初診)	++	+	5.18
21年　5月	増悪にて3回NTM陽性と脱明したところ治らない感染症で数の人の感染になるからと、ご本人と家族がり紹介、その後半年ごとの受診を希望する	++	+	
22年　10月	疼痛悪化、ご本人が治療を希望されるMTX、LD-Tac併用開始	++		6.97
23年　5月	MTX増量4mg	+	+ PCR	2.41
23年　9月	継続治療	±	− PCR	2.90

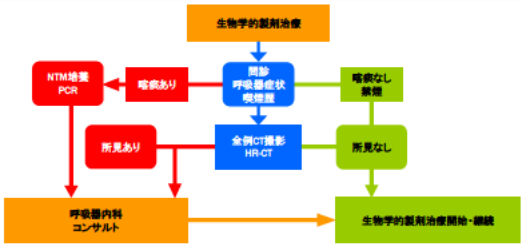
経過の長いRA患者、Burn outした関節症状と、慢性気管支炎にNTMを合併、現時点でのRA治療の恩恵を受けられずさらに、NTMの病態の説明がさらに精神的に追い詰めることとなる。疼痛がひどくなりNTMの悪化のリスクも説明の上でMTX、LD-Tac併用を行ったところ、疼痛に対して極めて有効でありさらに、CTでの評価はできなかったが、お診中心に陰影の改善、呼吸器症状がほぼ消失、関節破壊にたいしては全く介入できない病態であってもDAS-ESRの改善などRAの治療としても有用であった。

他の治療(biologics含む)からMTX, LD-Tac併用への変更をした7例

	先行治療	既往歴	喫煙	PSL減量	DAS28-ESR 併用前	DAS28-ESR 併用後	呼吸器専門医
症例1	IFX MTX	なし	quit	5.0→2.0	5.47	1.99	○ 市立病院
症例2	ADA MTX PSL	気管支炎	NS	0.0→0.0	3.66	1.76	○ 県立病院
症例3	MZB	慢性気管支炎	NS	0.0→0.0	6.97	2.90	なし
73歳 F	MTX	関質性肺炎 糖尿病	NS	2.5→1.0	4.79	3.20	○ 市立病院
74歳 F	MTX	甲状腺癌 糖尿病	CS	0	5.05	1.61	○ 県立病院
61歳 F	IFX MTX PSL	なし	NS	5.0→2.5	2.31	2.40	○ 県立病院
61歳 F	PSL	糖尿病	CS	10.0→2.5	3.59	2.22	○ 大学病院

FX インフリキシマブ、MTX メソトレキセート製剤、ADA アダリムマブ、PSL プレドニゾロン
LD-Tac 低用量タクロリムス(1mg/day)
NS never smoke, CS current smoking but quit after first visit to our clin c

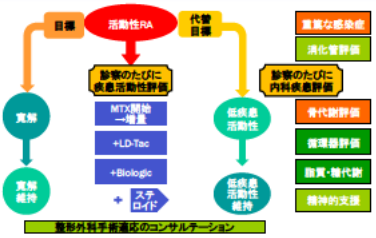
非結核性抗酸菌症リスク評価



結語

- 結核、カリニ肺炎よりもさらにNTMに対して十分な評価を行った上で生物学的製剤を導入する必要がある。
- 関節リウマチ患者にNTMが合併した場合、治療方針を変更しなくてはならない場合に明確な指針はない。
- 現在、当院ではNTM合併症例に対しては、生物学的製剤を投与せずに、呼吸器内科専門医師との連携のもとに、NTMの経過を観察しながら(全例抗菌剤未使用)、MTXおよび少量タクロリムス併用によるRA治療を行い、良好な経過をみている。

当院におけるRA治療



Reference and Conflict of Interest declaration

非結核性抗酸菌症診断に関する指針－2008年　kekkaku vol.83 No.7 525-526,2008
関節リウマチに対するTNF阻害療法施行ガイドライン－2010年
Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in pat ents with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. American Journal of Respiratory and Crit cal Care Medicine. 157, 1998. 1829 1832

利益相反の有無：無
この演題に関連し、開示すべきCOI関連にある企業などはありません