

# 日本リウマチ財団ニュース

## Japan Rheumatism Foundation News

NO. 120  
年6回発行

発行 公益財団法人 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)

2013年9月号

2013年9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/>



詳報

### 平成 25 年度リウマチ月間 今年も盛況裡に開催 リウマチ講演会

(公財) 日本リウマチ財団恒例の「リウマチ月間」のメインイベント「リウマチ講演会」が6月9日、東京駅前の丸ビルホールで開催された(概要は本紙7月号にて既報)。ほぼ満員の会場には、リウマチ患者と家族のほか、医師、看護師など医療従事者の姿

も多くみられ、リウマチ医療現場の変革を呼びかける演者・パネリストらのメッセージに、フロアからさまざまな質問や共感の声が寄せられ、終始熱気に包まれていた。当日の式典の模様と、各講演の要旨、パネルディスカッションの概要をお伝えする。

を述べた。

日本医師会会長の横倉義武氏(代読・常任理事 志道永麻里氏)は、リウマチ診療体制の地域間格差の問題に触れ、今後、かかりつけ医の研鑽を通じ、専門医とかかりつけ医の有機的連携を核とした地域医療提供体制の再構築を図りたいとの所存を述べた。

日本リウマチ学会理事長の高崎芳成氏は、医師、看護師に専門薬剤師も加えたリウマチ診療体制の構築が必要であるとする財団の考えは、今日の状況への鋭い洞察に導かれたものであると評価し、今後、財団との連携関係をさらに強めていきたいと述べた。

日本リウマチ友の会会長の長谷川三枝子氏は、財団が企図する「新しいリウマチ医療体制の構築」は、すべてのリウマチ患者の希望でもあると述べ、この目標の実現のために、友の会は患者の立場から担えるものを担って協力していきたいとの姿勢を表明した。



日本リウマチ財団 柏崎リウマチ教育賞 鳥巢岳彦氏



ノバルティス・リウマチ医学賞 梅原久範氏



日本リウマチ財団 リウマチ福祉賞 成田すみれ氏

調査研究・教育・医療・福祉の功労者に毎年、日本リウマチ財団から贈られる賞の授賞式が行われた。

#### ■ 三浦記念リウマチ学術研究賞 ■

本賞は、リウマチ性疾患に関する独自の研究調査等を行った若手研究者に授与される。今年度は、東北大学病院血液免疫科医員(現職・東北大学 東北メディカルメガバンク機構地域医療支援部門助教)の白井剛志氏に贈られた。授賞対象の研究題目は「脳症を呈する膠原病患者における抗 ephrin type-B receptor 2 (EphB2) 抗体の臨床的・病原的意義の解明」。

#### ■ 日本リウマチ財団柏崎リウマチ教育賞 ■

本賞は、リウマチに関する医学教育および患者教育における多年にわたる功績を顕彰し授与される。今年度は、大分大学名誉教授・(3ページに続きます)

#### 後援4団体各代表より祝辞 リウマチ医療新体制への期待を表明



挨拶する 高久史彦代表理事

開会セレモニーの始めに高久代表理事が挨拶に立ち、最近の日本リウマチ財団の取り組みとして、平成22年度に始まった同財団登録リウマチケア看護師の制度が発足から満3年を経て、現在、全国で1,000名を超える登録リウマチケア看護師が活躍している現状を報告。また、相次ぐ新しい生物学的製剤の開発により、リウマチ診療における薬剤師の役割が重要になり、現在、「リウマチ登録薬剤師(仮称)」の制度創設を準備中であることを報告し、関係方面の理解と協力を求めた。

続いて、本講演会の後援団体代表4名の来賓祝辞があった。厚生労働省健康局疾病



厚生労働省健康局 疾病対策課長 山本尚子氏



日本医師会常任理事 志道永麻里氏



日本リウマチ学会理事長 高崎芳成氏



日本リウマチ友の会会長 長谷川三枝子氏

対策課長の山本尚子氏は、財団の幅広い事業展開に敬意を表明するとともに、早期診断・早期治療により、完全寛解を目指すことが可能になったリウマチ診療のさらなる発展への期待

#### リウマチ研究・教育・福祉の功労者に賞を授与

来賓祝辞に続き、リウマチ性疾患に関する

## 「リウマチ患者さんのニューモシスチス肺炎と非結核性抗酸菌症に向き合う」(後編)

### 一生物学的製剤が広く普及した状況下の対応

#### 120号の主な内容

- 詳報  
平成25年度リウマチ月間  
リウマチ講演会
- 座談会  
「リウマチ患者さんのニューモシスチス肺炎と非結核性抗酸菌症に向き合う」(後編)
- アナウンスメント

話し手 徳田 均先生  
(社会保険中央総合病院 呼吸器内科)  
聞き手 山村 晶弘先生  
(編集委員 岡山済生会総合病院 リウマチ・膠原病センター)

#### 関節リウマチに伴うニューモシスチス肺炎(RA-PCP)の治療

山村: 前号に引き続き、RA-PCPの治療についてお聞きします。  
徳田: 治療では、ST合剤の投与量とステロイド製剤は投与すべきか、という2つの問題があります。HIV-PCPでは、ガイドライン化され

た推奨投与量があり、体重50kg以下であればST合剤(バクタ®錠)9錠、51~80kgの場合は12錠という、非常に大量のST合剤を服用することが定められています。一般抗菌薬としてのST合剤用量は、1日4錠・分2ですから、これは非常に高用量なので、結果的に副作用で患者を苦しめるわけです。しかし、この推奨の元になった研究は、1群の割り付け数が20例といった小規模なもので、HIV-PCPとしても大量過ぎるのではないかと疑問が残っています。実際に私が調べてみますと、ある国でHIV-PCPにこの半量を投与したところ、治療成績が全く変わらなかったという報告<sup>1)</sup>もあります。このように用量が定まらない背景には、*P. jirovecii*が培養不能のため、MICが

測定できないという事情があると思います。  
一方、RA-PCPではHIV-PCPよりもさらに胃腸障害、骨髄障害、肝障害が出やすく、中断せざるを得ない場合が多いのですが、中断例もほとんどの場合において助かります。つまりこれを感染症と考えるのはあり得ないはなしで、減量・中断しても治療するということは、おそらくRA-PCPが単なる感染症ではなく、非常に微量の菌が惹起する「免疫の嵐」だということを実付けていると私は思います。  
山村: では、最低限必要な投与期間はどれくらい考えたらよろしいですか。  
徳田: 米国の最近の総説<sup>2)</sup>では、根拠のデータが何もないので、エイズにならって2~3週間となっています。これはRAだけで無く血液疾患なども対象に含んだものです。RAについては長すぎるような気がしますし、また途中で非常に強い副作用が起こった場合に、必ずしもそれにこらわれる必要はないと思います。  
山村: 完遂しなくても、1週間程度で大丈夫でしょうか。  
徳田: やはり1週間は続けたいですね。そしてもう1つは、HIV-PCPの場合、ST合剤が(7ページに続きます)

リウマチ講演会 つづき

九州労災病院名誉院長の鳥巢彦彦氏に贈られた。

■ **ノバルティス・リウマチ医学賞** ■
本賞は、リウマチ性疾患の病因・発生機序・画期的治療法を探索し自然科学の発展に寄与した研究を顕彰し授与される。今年度は、金沢医科大学血液免疫内科学講座教授の梅原久範氏に贈られた。授賞対象の研究題目は「IgG4 関連疾患の病因病態関連蛋白および関連遺伝子の探索」。

■ **日本リウマチ財団リウマチ福祉賞** ■
本賞は、リウマチ性疾患に悩む患者に対する多年にわたる救済活動を通じ、その福祉向上に寄与した人に授与される。今年度は、横浜市青葉台地域ケアプラザ所長の成田すみれ氏に贈られた。

基調講演

リウマチ登録医をコアとした地域完結型医療体制の構築

座長/川人 豊氏

京都府立医科大学教授
膠原病・リウマチ・アレルギー内科部長

演者/松原 司氏

松原メイフラワー病院院長

要旨：日本のリウマチ医療に生物学的製剤が導入されて、パラダイムシフトが生じ、寛解という目標に向かって治療手段を適正化するT2T (Treat to Target) の考え方が浸透した。しかし、リウマチ科以外の分野にはT2Tの概念が十分に普及せず、また、わが国のリウマチ患者の約60%はリウマチを第一の専門としない整形外科や内科などのクリニックで治療を受けていることなどを背景に、疾患コントロールに格差が生じている。



松原 司氏
松原メイフラワー病院院長

われわれはリウマチ専門医のいる全国各地の医療機関で治療を受けているリウマチ患者のグループと、通院先を特定できない別のリウマチ患者グループに対して、それぞれ治療の満足度を尋ねるアンケート調査を行った。その結果、専門医の治療を受けている患者のみのグループでは「大変満足」または「満足」と答えた患者が合わせて76%だったのに対し、そうではない患者のグループでは36%であった。他の結果も含め本調査全体として、専門医の治療を受けているグループよりも、そうでない患者のグループのほうが、治療に対する満足度が低くなる傾向がみられ、疾患コントロールの格差の存在が示唆された。

この格差を是正する1つの方法は、各地にリウマチ財団登録医、登録リウマチケア看護師などを増やし、地域のリウマチ診療のレベルアップを図ることである。われわれの兵庫県東地区では「兵庫県リウマチ財団登録医の会」を作り、独自に会則を定めて活動している。参加資格を緩やかにし、現在登録医でなくてもリウマチ診療を行っている医師であれば、入会し登録医を目指してもらっている。また、登録リウマチケア看護師や、リウマチ医療を志す看護師にも入会してもらい、多職種連携を視野に入れた活動を行っている。

講演 1

リウマチケア看護師の役割と国際交流

座長/高林 克己氏

千葉大学医学部企画情報部 教授

演者/飯田 正子氏
聖路加国際病院看護部
外来ナースマネジャー

要旨：2000年代に入り、慢性関節リウマチから関節リウマチと病名が変わり、2010年からは登録リウマチケア看護師制度が始まった。一方、2003年に生物学的製剤の導入とともに、治療のパラダイムシフトが起こったこと、リウマチ診療の大変化する時代にいることを感じるが、実はリウマチ治療計画の土台をなす安静・運動・入浴・食事・睡眠・教育など、看護師が大きな役割を果たす部分の重要性は変わっていない。



飯田 正子氏
聖路加国際病院看護部
外来ナースマネジャー

われわれの聖路加国際病院では、リウマチを扱うアレルギー膠原病科に9名の医師が配置され、1日に4名が外来を担当している。整形外科と受付ブースを共有し、関節注射などは整形外科と当科が協同で行うなど、総合病院ならではのメリットを生かしてリウマチ診療を行っている。看護師は10名で、うち5名は財団登録リウマチケア看護師である。本日の講演の依頼を受けたのを機に、当院における日常の看護活動を改めて観察してみたところ、人員不足などの要因はあるにせよ、リウマチ看護に独自の機能が必ずしも十分に果たされていないことを痛感した。

リウマチ看護に独自の機能とは、どのようなものか。欧州リウマチケア看護師委員会は、次の7点を挙げている。①情報提供とアドバイス、②患者満足度の向上、③より綿密なケアの達成、④精神的なサポート、⑤疾患のマネジメント：服薬指導・社会的サポート、⑥自己マネジメント：生活におけるアドバイス、⑦ケアの効率化。

ピラミッド建造に例えるなら、当院の看護能力はまだ基層を積み終えた段階であり、今後この基層の上に、より専門的なリウマチケア能力を積み上げていくことが課題である。

講演 2

リウマチ登録薬剤師 (仮称) 制度確立に向けて

座長/松本 美富士氏

桑名市総合医療センター・桑名東区医療センター内科・リウマチ科 顧問

演者/西岡 久寿樹氏

東京医科大学医学総合研究所 所長

要旨：免疫系の難病は、臓器別に制御する時代から、病態制御の時代に入った。例えば、ある種の免疫異常は、サイトカインを過剰に産生させ、これが各臓器の細胞に作用して細胞破壊を引き起こす。細胞破壊が関節で起これば関節リウマチ、眼球で起こればぶどう膜炎、皮膚で起これば乾癬、等々の疾患となる。従来は、これらの疾患を臓器別に治療してきたが、根本の病態が明らかになれば、その病態を制御することが主要な治療戦略となる。



西岡 久寿樹氏
東京医科大学医学総合研究所 所長

そこで必要になるのが、医学研究者、薬剤師、薬剤開発研究員、医師、看護師などによる医療連携体制である。リウマチ性疾患の治療は、病態の解明、新しい医療技術や生物学的製剤の開発などが相互に影響して日々変貌を遂げており、常に状況の変化に対応するために、多職種による連携が欠かせない。そして、このような医療環境と患者を媒介する

インターフェイスの1つとして、今後、リウマチ登録薬剤師の活躍が望まれる。

薬剤師にもいろいろな職種があるが、まず、調剤薬局の薬剤師には、リウマチ登録薬剤師として、患者に対する適切な投薬指導と薬剤説明を望みたい。特に高薬価の生物学的製剤では、患者が前向きに治療に取り組めるか否かは大部分、薬剤師の指導と説明にかかっている。また、研究機関や製薬企業の薬剤師、MRにも、ぜひ連携の輪に加わり、リウマチ患者の顔をよく知った上で、薬剤の開発やセールスに取り組んでもらいたいと思う。

リウマチ財団登録医、登録リウマチケア看護師、リウマチ登録薬剤師の3本の矢が揃い、それぞれが十分に役割を果たすことにより、日本のリウマチ医療は世界で最も優れたものになると信じている。

パネルディスカッション

司会/松野 博明氏

松野リウマチ整形外科 院長

岡田 正人氏

聖路加国際病院

アレルギー膠原病科 部長

パネリスト/松原 司氏

飯田 正子氏

高林 克己氏

●パネリスト発表

松野：リウマチ医療が多様化・複雑化するとともに、多職種連携あるいは病診連携・診療連携が必要になってきた。そこで、松原先生に、リウマチ診療における病診連携について、飯田先生にはチーム医療における看護師の役割について、高林先生からは、超高齢社会に対応した地域医療の取り組みについてお話しいただきたい。

松原：診療所 (紹介元) と病院が連携し、それにより、患者が遠くの病院に通わず、近隣の施設で治療を受けられるような治療体制を作り出そうとしている。そのために、当院では以下のような地域連携パスを作り運用している。初回来院時、①各部位の身体所見、血液学的検査、胸部 X 線・胸部 CT により治療のベースラインを確認 ②メトトレキサート (MTX) 服用に際して、感染症リスク、自己管理を含め患者教育を実施 ③ MTX の導入方法を決定し処方 ④ 2 回服用後の受診と血液検査。以後 2 ヶ月間の MTX 最大増量幅を決定 ⑤ 投与量を設定後、紹介元で治療を継続。以上は MTX 導入の場合のパスであり、生物学的製剤導入の場合は、薬剤の種類により、上記②に自己注射指導、医療費負担についての説明などが加わる。パスは、連携先各診療所の都合も考えて作成している。

飯田：もし日本看護協会が「リウマチケア認定看護師」を設けたら、その専門的能力をどのように定義づけるだろうかと考え、他の認定看護師の例にならって書いてみた。①リウマチ治療を受ける患者に関する最新の知識を持つとともに、リウマチ治療の特徴、治療方法、治療経過から有害事象の発生をアセスメントし、予防または軽減のための看護ケアを提供できる。②治療に伴う有害事象の予防または軽減のためのセルフケア能力を査定し、効果的で実行可能なケア方法や生活指導ができる。③リウマチ指導を受ける患者・家族の不安を軽減し、継続して治療が行えるよう支援する。④リウマチ治療に伴う看護ケアに関して、看護ス

タッフに対する相談・指導が行える。⑤安全に治療を実施するため関連する多職種と協働できる。今後、これらの内容を含め財団登録リウマチケア看護師のプログラムとしても通用するものを考えてみたい。

高林：私からは超高齢化の問題について、少し厳しい見直しをお話します。今後、人口の高齢化が最も進むのは大都市圏、具体的には東京都・埼玉県・千葉県・神奈川県であり、しかも、このうち東京都を除く3県は、人口当たり医師数、看護師数、病床数がすべて全国最低レベルである。これらの地域で今後、高齢の患者が病院などに殺到すると、現在でさえ足りない医師は必ずパンクする。そこで、被局を避ける1つの方法は、リウマチケア看護師、リウマチ登録薬剤師に医師の仕事の一部を肩代わりしてもらう方法。もう1つは、病診連携により、病院に集中しがちな高齢患者の医療の一部を診療所 (かかりつけ医) に移行させることである。ここで大事なのは連携当事者間で患者情報を共有し自由に閲覧できるシステムであり、千葉県は最近、県内の医療機関等 4,000 か所を結ぶ情報ネットワーク「千葉県 IT ネット」を構築し運用を開始した。これを用いて、リウマチの病診連携もスムーズに進むことが期待されている。

●総合討論

岡田：松原先生は、連携先のかかりつけ医にどのような教育を行っているか。

松原：エリア医師会のリウマチ研究会などの機会を積極的に利用する。

岡田：病院の看護師と、クリニックの看護師は、それぞれ得意とする分野が違うと思うが、両者が互いに教え合うような連携の仕方はあり得るか。

飯田：さまざまな報告を見てみると、クリニックの看護師は患者に家族のように接していることが感じられ、病院の看護師もそのような能力を伸ばすことにより看護の成果を上げられるのではないかとと思う。一方、新しい生物学的製剤や副作用情報が出たときの速やかな対応は、地域のセンターとなっている病院などがその役割を担うべきだと思う。

フロア：患者の相談に、専門医だけが応じた場合と、専門医と看護師が一緒に応じた場合と、看護師だけで応じた場合を比較すると、看護師だけの場合が最も患者を力づけたという報告があり、自分も看護師だが、これを読んで嬉しく思った。これからの時代、リウマチケア看護師に求められるものは何か。

高林：患者さんは、医師には建前を話し、看護師には本音を接する傾向がある。親しみやすいことは看護師の絶対的な強みである。ただし、その後、看護師と医師との情報交換が重要である。

松原：リウマチ治療の最終目標である「真の寛解」は、臨床的寛解、機能的寛解、構造的寛解の3つを同時に満たす状態と考えられているが、もう1つ、「心の寛解」というものが重要であると思う。単に症状が取れたということとまらず、今は心の寛解というしかない一段高い状態を目指す。このような治療体系を今後、看護師が中心となって追求していただきたいと希望する。

飯田：看護師の務めは、目の前の患者を生かすこと、これに尽きると思う。「自分のことを知ってくれている人がいる」ということが、

患者さんにとっての看護師の存在価値であると思う。

岡田：本日は長時間にわたり有り難うございました。

(文責編集部)



松野 博明氏
松野リウマチ整形外科
院長



岡田 正人氏
聖路加国際病院
アレルギー膠原病科
部長



高林 克己氏
千葉大学医学部
企画情報部 教授

座談会 (後編) つづき

使えなくなった症例に対しては、従来はベンタミジンだったのですが、ベンタミジンもまた非常に副作用が多くて使いづらいところがあるのが課題でした。そこに最近になってようやく日本でも、副作用の比較的に少ないアトバコン(サムチレール®)が保険取載されました。アトバコンは、若干、抗菌力が劣るということですが、RAの場合、用量が多いわけではなく、ST合剤を1週間前後投与の後、どうしても継続投与ができなくなった場合に若干抗菌力が弱くてもアトバコンに切り替えるということは、おそらく検討してかまわないと思います。

われわれの共同研究では、生物学的製剤使用下のPCPで調べていくと、半分程度の例が途中で中止を余儀なくされていたのですが、ほぼ全員、24人中23人が救命されています。つまり、必ずしも3週間完遂する必要はないし、ST合剤が使えなくなった場合には、副作用が非常にマイルドなアトバコンが選択肢になり得ると思います。

山村:では、RA-PCPにステロイド製剤は投与すべきか、という点についてはいかがでしょうか。

徳田:これについては、エビデンスがあるのかどうかということが問題になります。HIV-PCPに関してはステロイドの併用が標準治療です。HIV感染症において、その病態は菌体を引き起こす免疫反応が重要なものとされていて、完全に常識化されています。一方、RAの場合、さらに宿主の炎症が強いことから、当然使うべきと思うのですが、これについては、まだそれをきちんと証明できた報告がありません。後向き研究が4つあるのですが、有効性が証明された研究は1つ、無効だった研究が3つということで一致していません。

われわれが頼りにする情報ソースは、オンラインのuptodate.comですが、そこで先ほどご紹介したThomas<sup>2)</sup>は、やはり炎症が強いわけですから、動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)が低い例では、HIV感染症と同様にプレドニン80mg/日から始めて3週間投与を勧めると言っています(表1)。

われわれが行った国内共同研究でも、ほとんどの例でステロイド製剤を積極的に使いますし、わが国ではもっと大胆にステロイドパルス療法をさかんに使っていると思います。その結果、先ほどお話ししたように、24例中23例が回復したという結果が出ていますので、BALの解析でサイトカインが非常に多いということも併せて考えると、ステロイド製剤を積極的に使うべきではないかと考えます。

山村:Thomas<sup>2)</sup>は、RA-PCPでもHIV-PCPと同一のプロトコルによる治療を勧めているんですね。

徳田:まったく同じプロトコルです。米国の研究者もRCTがない以上、それ以上は強く言えないというのが、もしかしたら実際にはもっと強力なステロイド療法を実施しているのではないかなという気がします。われわれは重症度に合わせて、メチルプレドニゾンに250~500mg/日投与します。1000mgまで使うこと

はめったにありません。それを3日間というのをルーチンに実施しておりますが、副作用が発現した経験がありませんし、治療経過も順調にいくと思っているので、これはぜひお勧めしたい方法です。

山村:効果判定の目安は、X線所見ですか、それとも呼吸状態ですか。

徳田:臨床症状、血液ガスの改善、X線所見の改善が大体揃って出て来ますのでそれで判定できます。

期間はRAの場合、3週間くらいかけて構わないと思います。

山村:特にわが国のようにステロイドパルス療法を上手に使ってきた経験があれば、ステロイドパルス療法から治療に入って、非常に短期間でステロイド製剤は中止するという考え方もできますか。

徳田:実際には、短期間で中止するということは多くありません。なぜなら、もともとMTXや生物学的製剤は強いRAの病勢を抑えるために必要で投与されていたわけですので、PCPの発症をきっかけにそれらの免疫抑制剤を中止すると、RAの過剰免疫が復活してきてRA症状がフレアアップすることがあると思います。またその様な過剰免疫の復活は肺に対しても好ましくない影響を及ぼすことが考えられます。ですから、実際にはステロイド製剤を減量していく上で、慎重にならざるを得ないケースが結構多いはずですよ。

確かにパルス療法だけで治まった例もありますが、それは例外的です。やはりそれまでMTXや生物学的製剤を必要としていた免疫亢進状態の疾患ですから、それに対する薬剤を中止すれば、ステロイド製剤は結局は3週間前後、あるいはそれ以上必要になります。

山村:ケースによってはリウマチのコントロールのために、少量のステロイド製剤を必要とする状況もありえるということですね。

関節リウマチに伴うニューモシスチス肺炎の予防

山村:ここまでRA-PCPの特徴、鑑別、診断、治療についてうかがって参りましたが、一番大切なことは、いかにして予防するかということではないでしょうか。

徳田:おっしゃる通りです。他の疾患、例えばHIV感染症はもとより血液疾患などのPCPを起こしやすい病態に対して、ST合剤の予防内服は広く行われています。しかし、東京医科大学の針谷正祥先生や宮坂信之先生にお話をうかがいますと、日本リウマチ学会としては一律にST合剤を投与することは「あまりにもリスクである(危険性が高い)」との見解がそうです。RA患者は薬物アレルギーを起こしやすいので、MTXや生物学的製剤の治療を受けるすべての患者に投与した場合に、必ず一定の確率で重篤な肝障害や骨髄抑制が生じるであろうということ。PCPの発症頻度は生物学的製剤投与例では0.2~0.4%ですから、予防内服の副作用がこれを上回っているということは万が1つにもあつては

けないわけですね。やはり、対象を絞らなければいけないということになります。

山村:ええ、そうですね。

徳田:そこで針谷先生は、65歳以上、プレドニン6mg/日以上の使用、肺に基礎疾患ありを提唱されています。まずはこういう患者さんは慎重にやっていくという試みが行われていると思うのです。針谷先生も、リウマチ医としては予防内服を広く推奨することについては起こり得る副作用が懸念される、ということも理由に挙げておられました。

山村:針谷先生が、The New England Journal of Medicineに発表されたもの<sup>3)</sup>をみると、リスクが複合的だということ、それぞれが相乗的に働いているということが理解できます。ただ、一般のリウマチ医にとっては、PCPを経験してしまうと、予防投与のハードルが下がってしまいがちです。もう少し具体的に予防投与の基準ができることが好ましいと思います。

徳田:どなたもお考えになるのが、β-D-glucanの高値例にST合剤投与ということですが、β-D-glucanは偽陽性がかなりの頻度で生じるために、β-D-glucanだけに頼るのはよろしくないと思います。では、誘発喀痰のPCRはどうかということですが、これは保険取載されるまでは現実的な予防法ではないでしょう。

山村:そうですね。そういった、より客観性の高い検査法が導入されてくれば、より詳細に目安ができる可能性がありますね。

予防投与時のST合剤の用量についてはいかがですか。

徳田:それはHIV-PCPの投与方法と変える理由がないので、連日1錠か、週3回2錠という量になると思います。広く行われている方法です。



徳田 均氏 社会保険中央総合病院 呼吸器内科



山村 昌弘 編集委員 阿南生済生会総合病院 リウマチ・膠原病センター

山村:投与期間はどのように考えたらよろしいですか。一番悩ましいところだと思いますが、徳田:HIV-PCPのようにCD4が200/μLを下回ったら、ということがRAでは言えないのですね。

山村:ステロイド製剤がフリーになり、治療強度が十分に弱まったとき、患者さんに合わせて決断されていると思いますが、投与期間の基準はない、ということが現状ではないかと思

います。徳田:参考になるのは、市販後全例調査の症例を針谷先生たちがさらに個別に解析している結果です。PCPのほとんどが、治療開始から2~3ヵ月で発症しています。それ以後ほとんど発症していません。やはり、「免疫のゆらぎ」ということもあるのだらうと思います。ですから、少なくとも半年を過ぎてまで、ST合剤を継続する必要はないのではないかと思います。

山村:投与期間は半年程度が目安で、その間、十分に生物学的製剤を使っている場合には、ステロイド製剤などは中止に持ち込み、リスクを少しでも引き下げることが大切であるということですね。

徳田:そうですね。誘発喀痰やうがい液の検査に基づく海外の報告では、TNFα阻害薬を使っている患者さんのP. jirovecii定着率は

Advertisement for Alutz (関節注25mg) and Alutz Dispo (関節注25mg) for joint function improvement. Includes product images and text: 関節機能改善剤 (精製ヒアルロン酸ナトリウム関節内注射液) 処方せん医薬品 注意一医師等の処方せんにのみ使用すること. プリスター包装内滅菌済. 特許登録 日本国特許第3831505号: 第3845110号 (医療用滅菌包装における滅菌方法) (特許商標) 化学工業株式会社

Advertisement for Site-Duck (抗NSAID潰瘍剤) for ulcer prevention. Includes product image and text: 抗NSAID潰瘍剤 (ミズプロストール錠) 処方せん医薬品 注意一医師等の処方せんにのみ使用すること. サイトデック錠 100・錠200. ファイザー株式会社 東京都港区代々木4-2-7. 各製品の効能・効果、用法・用量、禁忌、使用上の注意等の詳細は、製品添付文書をご参照ください。 各製品共、薬価標準収載. 化学工業株式会社 (発売元・資料請求先) 〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8 (2011年3月作成)

表1 RA-PCPにおける補助的ステロイドの適応、投与スケジュール

- 1. 適応: PaO<sub>2</sub> 70 Torr > or AaDO<sub>2</sub> 35 Torr <
2. 時期: 抗菌薬開始と同時に
3. 投与スケジュール: PSL 80mg (分2) 5日間→40mg 5日間→20mg 11日間
4. 病状が重い場合、mPSL250mg~500mg/日、3日間(パルス療法)で開始することを奨める.

参考文献2より、引用、改変。4. は徳田の責任で付加

表2 膠原病、TNFα阻害薬使用中患者のPc定着率

研究	対象数	集団	検体採取方法	検査法	定着率
Mekinian 2011	57	自己免疫疾患 (RAを除く)	誘発喀痰	PCR	16%
Wissmann 2011	125	IFX投与中のリウマチ性疾患	うがい液	PCR	25.8%

驚くべき数字でそれ恐ろしくなりますが(表 2)、やはりこれは、わが国でも肺炎球菌の PCR が健康保険の対象にならないと、データの蓄積や現状把握は進展しない話だと思っています。  
**山村:** 常人での定着率はどの程度でしょう。  
**徳田:** 0% ~ 60% と、報告によってさまざまです。一定していません。

**山村:** *P. jirovecii* への暴露は常にありと考えるとよいのでしょうか。  
**徳田:** 小児期の 2 ~ 4 歳の間に、80% に抗体が形成されるという事はよく知られていますが、ではそのときに入った菌がずっと中に潜んでいるかという、多分そうではないので、またクリアされて、また入って、またクリアされてという事を繰り返しているのだと思います。結核菌は陈旧性肺炎の中に隠れて潜んでいるわけですが、*P. jirovecii* にはそういうニッチ(隠れ場所)がないようです。気道上皮の中にいるしかありません。つまり、恐らくはマクロファージ機能が活発になれば除菌され、その後また入ってくる。そういう一連の事を繰り返しているらしいということがまだんぶん分かってきています。

**山村:** 一部の人には定着して、その人が何らかの原因で菌量が増えたときに排出されて、周囲に抵抗力の低い人がいればその人たちが発症する、というパターンでしょうか。  
**徳田:** そうですね。無症状の保菌者が感染のリザーバーとなって、*P. jirovecii* の患者のサイクルに関与しているという報告があります。このことから、院内感染の問題というのが、実は非常に重要なテーマになってきていて、中でも腎移植後の PCP のアウトブレイクが、国内外の腎移植施設から続々と報告されています。いずれも非常に大規模なアウトブレイクで、感染場所はすべて外来待合室か病棟かということが特定されています。また日本のある RA 施設からも、外来待合室で感染が起こったと報告されています。感染予防には、うがいの励行、マスクの着用が勧められます。

### 生物学的製剤投与例の結核死が増加傾向か

**山村:** 続いて結核症に話題を移します。  
**徳田:** 抗酸菌感染症には、結核症と非結核性抗酸菌感染症があります。このうち結核症についてまず押さえておきたいのは、生物学的製剤導入以前から知られていることですが、RA 患者では、結核発症のリスクが高いということです。たとえば、東京女子医科大学のデータ<sup>9)</sup>では、相対危険度 3.2 となっています。そこに生物学的製剤が導入され、発症頻度が上昇したということで、欧米では TNF- $\alpha$  阻害薬の使用により、結核発症リスクが 2 ~ 6 倍に上昇したと報告<sup>9)</sup>されています。

2012 年秋に私が収集したデータでは、結核がどれぐらいの頻度で発生しているかについて各製薬メーカーに協力を求めたところ、頻度は 0.1 ~ 0.2% の範囲でした。トリスラブは若干頻度が低いのですが、これは理論的にもそのように言われてきたとおりです。死亡例については、実は最近急が増えてきているのです。PMDA (医薬品医療機器総合機構) に

報告されたところでは、現在(平成 25 年 7 月時点)までに全部で 13 例報告されています。死亡例は、市販後調査終了後に発生し、多くは粟粒結核のようです。最初は肺に影がなく不明熱が続々と続きます。

**山村先生、リウマチ診療の現場では、不明熱というのは時々あるものですか。**  
**山村:** 少なくはないですね。  
**徳田:** そうですか。学会報告されたものを読みますと、いずれも不明熱で様子をみていううちに増悪して総合病院などに送るとそこで粟粒結核と判明するのですが、手遅れで ARDS を起こしたりして亡くなってしまいうケースもあるようです。ですから、日本リウマチ学会の適切な指導が功を奏して、2003 年以来発症率はぐんぐん減って、結核の問題はこれで一段落だと思われたのですが、実はこのところ粟粒結核が続出して、10 人以上が死亡しているということなのです。

**山村:** 大変な事態となっているのです。もう少し幅広くイソニアジドの予防投与が必要なのか、あるいは耐性菌の問題があるのかどうか、そういった解析が待たれます。  
**山村:** 次に NTM 症の話題に移ります。  
**徳田:** 現在までに、NTM 症による死亡は 1 例もないのですが、ではなぜ問題になるかという、有効な治療薬がないので、本症と診断された場合、リウマチ学会のガイドラインで生物学的製剤の投与は原則禁忌であるとされてしまったわけによります。

しかし、実際にはいろいろ問題があります。肺の NTM 症といっても菌種がさまざまあり、一般的には rapid grower と slow grower とでは治療も異なります、予後も異なります。本来は、菌種別に検討する必要があります。さらに、本症特有の診断上の難しさ、治療上の難しさもあります。

それらが十分検討されないまま、また、わが国の実態についてこれまであまり報告がなかったことも事実で、その様な中で「薬があり効かない病気だから、心配だ、使わないようにしよう」と言われてきたと推測しています。  
**山村:** 診断上の難しさではどのようなことがあげられますか。  
**徳田:** NTM と呼ばれる一群の菌は、ヒトの生活環境の中で、例えば湿った土や水回りなどにかなり普通に存在しています。ですから、NTM は常にヒトの肺に吸い込まれては吐き出されており、たまたま bronchiectasis、気管支拡張症やILD(interstitial lung disease 間質性肺疾患)などの肺の基礎疾患があるところに定着してしまいます。ということで、単なる定着と発病は厳密に区別するというのが日本結核病学会・日本呼吸器病学会の合同診断基準であり、たとえば 2 回以上の異なる喀痰検体での培養陽性などがあげられています(表 3)。もう 1 つは、画像所見でコンパチブルな所見があること。具体的に言えば気管支拡張や粒状影などがあること、となっているの

です。  
 ところが、ここに大きな問題があります。この気管支拡張あるいは末梢の粒状影、分枝状影というのは、実は RA 固有の細気管支炎として高頻度(10%程度)に存在し、気管支拡張症は 40% の頻度で存在します。したがって、こういう影を持った例すべてについて NTM 症を疑うということは、過剰診断になり、RA 患者を不必要に生物学的製剤の恩恵から外してしまうこととなります。  
**山村:** ところで、BE の気管支病変などには緑膿菌やインフルエンザ菌が定着している可能性が高いと思われませんが、その扱いはどのように考えればよろしいでしょうか。  
**徳田:** 悪さをしなければ、放っておけばいいと思います。ただ、実際にそのような患者は年に 1 ~ 2 度熱発することがあると思います。そのような際には、緑膿菌にも活性を示すクラビット<sup>®</sup> やジェニナック<sup>®</sup> やアベロックス<sup>®</sup> などのキノロン系薬を使用することで、一時的な発熱、つまり増悪は制御できます。

**山村:** このような患者で、RA が非常に重症で生物学的製剤の適応を検討する場合、定着細菌の活動性感染がなければ、慎重な対応は必要だとは思いますが、必ずしもコントラ(禁忌)にはならないという考え方でよろしいですか。  
**徳田:** そうです。キノロン系薬という武器がありますから、熱発があったらすぐに投与すれば、ほぼ 1 週間以内で完全にコントロールできると思いますのでまったく禁忌にはならないと思います。  
**山村:** また、NTM 症全てを過剰に恐れる必要はないということでしょうか。  
**徳田:** 自験例では、長期にわたり緩慢に病勢が進行し、ついには肺の荒廃をきたしたという経験もありますが、そのような例は実は多くなく、10 年経過後もほとんど変化がないという例が多いのです。特に *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症の進行は、非常に緩慢ですから、それほど恐れることはないのです。恐れなければいけないのは rapid grower の *M. abscessus* 感染症で、これは非 RA の宿主でもかなりの死亡率があります。海外からの報告として注目を浴びた Winthrop の研究<sup>6)</sup>では、FDA の自発報告を収集して 105 例を検討した中で、かなりの死者がいたというのです。M. abscessus 感染症患者が 12 例もいるのです。日本ではこれは 2% 以下です。この報告が、NTM 症の危険性を強調し過ぎる結果を招いた可能性もあります。

日本では 80% 以上が MAC 症ですから、それは多くの場合予後が良く、とにかく中葉舌型区型の MAC 症を合併した RA で生物学的製剤投与が原因で死亡したというのは、ま

だ今のところ 1 例も公式の報告は出ていませんので、それほど恐れることはないのではないかとというのが私の考えです。

**山村:** 海外の文献データから、一部 NTM 症の重篤なイメージを MAC 症に当てはめてしまっている側面もあるのですね。完全な殺菌はできないし、必ず耐性菌の問題を起こすのであれば、もう最初から手を付けない方がいいかと思っていました。しかし、実際には発症しても必ず重篤な病態になるわけではないので、今後も慎重な対応は必要ですが、患者の RA 活動性が高い場合には生物学的製剤の適応をもう少し積極的に考えてもいいのですね。  
**徳田:** はい。特に保菌者だけで敬遠する必要はまったくないと思います。

**山村:** 今回、RA 患者のニューモシスチス肺炎と非結核性抗酸菌症についてかなり深いところまでお話しいただきました。私自身、非常に印象的だったのは、先生自身の臨床研究と論文調査を含めた非常に幅広い情報に基づいて、エビデンスのある話をしていただいたことです。PCP 予防投与の適用基準や MAC 症への生物学的製剤の適応が今後の課題として残されていますが、そのような合併症をもつ患者にも前向きな対応がなされるようになってきた最新の状況をお話ししていただいたと思います。

長時間、最新の知見をご説明いただき、本当にありがとうございました。

(文責編集)

#### 参考文献

- 1) Thomas M, et al. Good outcome with trimethoprim 10 mg/kg/day-sulfamethoxazole 50 mg/kg/day for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV infected patients. *Scand J Infect Dis*. 2009;41:862-8.
- 2) Thomas CF, et al. Treatment and prevention of *Pneumocystis pneumonia* in non- HIV-infected patients. *www.upToDate.com*. 2012
- 3) Harigai M, Koike R, Miyasaka N, et al. *Pneumocystis pneumonia* associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* 2007; 357: 1874-6.
- 4) Yamada T, Nakajima A, Inoue E, et al: Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis* 65:1661-1663, 2006.
- 5) Wolfe F, Caplan L & Michaud K: Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia. *Arthritis & Rheumatism* 54:628-634, 2006.
- 6) Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, et al. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1556-1561

### 平成 25 年度 新規リウマチ財団登録医一覧

◇ 北海道 ◇	岸本 暢将	◇ 愛知県 ◇	上田 剛士
中川 照久	佐藤 洋志	白井 透	白井 崇
中村 聡子	豊島 洋一	大場 満成	◇ 大阪府 ◇
◇ 栃木県 ◇	西津 真平	栗原野 誠	山口 和男
溝谷 学	◇ 神奈川県 ◇	杉戸 耕太	◇ 香川県 ◇
◇ 埼玉県 ◇	小田井 剛	鳥居 貞和	中平 旭
伊藤 健司	◇ 長野県 ◇	福井 孝洋	◇ 愛媛県 ◇
河野 喜男	野澤 洋平	山田 雄一郎	次田 靖功
◇ 千葉県 ◇	林 真利	◇ 三重県 ◇	◇ 長崎県 ◇
三枝 紀子	◇ 富山県 ◇	大西 孝宏	麻生 英一郎
望月 猛	池淵 公博	◇ 滋賀県 ◇	◇ 熊本県 ◇
吉川 玲欧	◇ 静岡県 ◇	奥村 法昭	工藤 博徳
◇ 東京都 ◇	伊藤 礼	熊谷 康佑	
岡田 正人	大村 晋一郎	◇ 京都府 ◇	以上 36 名

表 3 肺 NTM 症の診断基準 (日本結核病学会・日本呼吸器病学会基準)

#### A. 臨床的基準 (以下の 2 項目を満たす)

1. 胸部画像所見 (HRCT を含む) で、結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散在、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見のいずれか(複数可)を示す。但し、先行肺疾患による陰影が既にある場合は、この限りではない。
2. 他の疾患を除外できる。

#### B. 細菌学的基準 (菌種の区別なく、以下のいずれか 1 項目を満たす)

1. 2 回以上の異なる喀痰検体での培養陽性。
  2. 1 回以上の気管支洗浄液での培養陽性。
  3. 経気管支肺生検または肺生検組織の場合は、抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に組織、または気管支洗浄液、または喀痰での 1 回以上の培養陽性。
  4. 稀な菌種や環境から高頻度で分離される菌種の場合は、検体種類を問わず 2 回以上の培養陽性と菌種同定検査を原則とし、専門家の見解を必要とする。
- 以上の A, B を満たす。