

表 題 関節リウマチ患者における TNF 阻害薬がツベルクリン反応検査  
に与える影響の検討

論文の区分 論文博士

著 者 名 山本 翔太郎

所 属 公立みつぎ総合病院 内科  
自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門 研究生

2020年8月15日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系専攻 臨床免疫学専攻科  
職名・氏名 教授 佐藤 健夫

## 目次

背景 .....	2
方法 .....	5
対象患者 .....	5
TST の方法と評価 .....	5
統計解析 .....	6
結果 .....	8
考察 .....	11
結語 .....	17
謝辞 .....	18
利益相反 .....	19
図表 .....	20
引用文献 .....	26

## 背景

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) は、多関節炎を主症状とする原因不明の自己免疫性炎症性疾患であり (1)、患者の 40–65% は抗環状シトルリシ化ペプチド (cyclic citrullinated peptide, CCP) 抗体やリウマトイド因子などの自己抗体が陽性となる。RA の疾患活動性が高い状態が持続すると関節破壊の進行が生じやすい (2)。腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 阻害薬をはじめとした生物学的製剤では従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬 (conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, csDMARDs) と比べて強力な自覚症状改善、炎症所見改善、関節破壊の進行抑制効果がある (3)。TNF 阻害薬登場以降、RA の疾患活動性を低下させることができる患者数が大幅に増加し、RA の予後は大きく改善した (4)。しかし TNF 阻害薬はその作用機序から、結核を含む日和見感染の発症を増加させることが報告されている (5)。日本での結核の罹患率は 10 万人あたり 19 人であり (6)、他の先進国と比べて多い。インフリキシマブ、エタネルセプトの投与後半年間の追跡をした市販後調査では、日本人 RA 患者の結核の新規発症はそれぞれ 0.28%、0.07% と日本での結核の発症率と比べ多かった (7, 8)。これらの結核発症の多くは新規感染ではなく潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection, LTBI) の再活性化による。LTBI とは結核症の徴候がないにもかかわらず *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) を保菌し

ている病態であり、健常人では *M. tuberculosis* の初感染の際に宿主は肉芽腫を形成し *M. tuberculosis* を肉芽腫内に隔離している (9)。この肉芽腫の形成には結核特異的細胞性免疫に加え、TNF が必要であり (10)、TNF 阻害薬により肉芽腫が維持出来なくなるため、結核の罹患率が増加すると考えられる。LTBI と診断された際には、TNF 阻害薬の開始前にイソニアジドまたはリファンピシンによる予防投与を行うことで結核発症のリスクが低下する (7, 11)。

TNF 阻害薬で治療される RA 患者の増加に伴い結核発症のリスクのある患者の増加も予想される。そのため LTBI の事前スクリーニング検査として、TNF 阻害薬投与前のツベルクリン反応検査 (tuberculin skin test, TST) やインターフェロ $\gamma$ 遊離試験 (interferon- $\gamma$  release assay, IGRA) が有用である (12)。TNF 阻害薬投与前のスクリーニングで TST が陰性であった場合、その後の TST の陽転化は LTBI の再活性化や新規感染が示唆され、TNF 阻害薬の投与開始時だけではなく、投与中にも繰り返し TST を行うことを推奨する報告もある (13-16)。しかし、これまでに TNF 阻害薬が TST に与える影響についての報告は少なく (15, 17-19)、TST には TNF- $\alpha$ が関与していることから (20)、TST は TNF 阻害薬投与下での結核感染のスクリーニングには有用ではない可能性も想定される。

TST は 1891 年に Koch が報告したツベルクリン液が結核症の感染診断に有用であることが判明したことから用いられている。ツベルクリン液から精製

した精製タンパク誘導物質を皮内注射することで生じる遅延型過敏反応を利用して *M. tuberculosis* に対する免疫応答があるかを観察しており、結核特異的細胞性免疫を反映すると考えられ、現在本邦では細胞性免疫、結核曝露後や LTBI の評価に用いられている。

本邦では旧結核予防法により *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) ワクチンが定期接種とされており、日本人の多くで TST は陽性となる (21)。TNF 阻害薬投与中でも TST は影響をうけないかを検討し、TNF 阻害薬投与中でも TST は結核のスクリーニング検査として有用か調べるため、TNF 阻害薬投与前と投与後 1 年以上経過した RA 患者の TST の結果を比較した。

## 方法

### 対象患者

本研究は RA 患者に対する TNF 阻害薬の投与前後で TST の結果を比較した縦断研究である。2008 年から 2009 年に自治医科大学附属病院アレルギー・リウマチ科に通院中の成人 RA 患者で TNF 阻害薬であるインフリキシマブ (抗 TNF- $\alpha$ 抗体)、またはエタネルセプト (TNF 受容体制剤) を 1 年間以上投与されている患者を対象とした。対象患者 209 人のうち、91 人から書面による同意を得た。91 人は TNF 阻害薬投与前にスクリーニング検査として TST が実施され、TNF 阻害薬投与後に本研究に同意を得て再度 TST を実施した。本研究は自治医科大学倫理委員会に承認され (臨 B08-31、臨 B08-73)、ヘルシンキ宣言に則って実施された。また本研究は University hospital Medical Information Network database に登録された (UMIN000021048)。

### TST の方法と評価

我々は本研究に同意を得た RA 患者に対して、TNF 阻害薬の投与前の時点 (T1) と投与開始後 1 年間以上経過した時点 (T2) で TST を実施した。TST は担当医が実施し、T1 と T2 で TST の実施者は同一検者に限定しなかった。TST は一般診断用精製ツベルクリン (日本ビーシージー製造株式会社、東京、日本)

の添付文書に従って 0.5 µg/mL に調整した精製ツベルクリン溶液 0.1 mL を前腕屈側中央部に皮内注射し、48 – 72 時間後に判定を行い、陰性、弱陽性、中等度陽性、強陽性に判定を分類した。陰性は紅斑がない、もしくは紅斑の長径 10 mm 未満のもの、弱陽性は紅斑の長径 10 mm 以上で硬結を伴わないもの、中等度陽性は紅斑の長径 10 mm 以上で硬結を伴うもの、強陽性は紅斑の長径 10 mm 以上に加え二重発赤、水疱、壊死を伴うものと定義した。2005 年および 2008 年の日本リウマチ学会のガイドラインに準じて、T1 で TST の結果が中等度陽性か強陽性の場合、または胸部 X 線写真もしくは胸部 CT で胸膜肥厚、索状影、5 mm 以上の石灰化影などの結核感染既往を示唆する所見がある場合は LTBI と考えて、TNF 阻害薬を開始する少なくとも 3 週間前からイソニアジド (300 mg/日) を開始し合計 9 か月間投与した (22, 23)。TST の結果にかかわらず、結核の既往がある、もしくは結核患者との接触がある場合には、同様にイソニアジドの 9 か月間の予防内服を行った。

## 統計解析

統計解析は EZR version 1.27 を用いた (24)。TST の結果は T1 と T2 の比較は Wilcoxon signed-rank test、T1 と T2 の相関は Spearman's rank correlation coefficients を用いて統計解析を行った。プレドニゾロン (prednisolone, PSL) の

投与量、白血球数、リンパ球数、CRP、赤血球沈降速度は T1 と T2 間で Wilcoxon signed-rank test を用いて比較した。また、TST の各変化群間における T1 から T2 時の PSL の投与量の変化量の差は Kruskal-Wallis test を用いて比較した。上記の統計解析にあたり  $p < 0.05$  の時、統計学的に有意差ありと定義した。



## 結果

本研究に同意を得た 91 人の RA 患者背景を表 1 に示す。男性 15 人 (16.5%)、女性 76 人 (83.5%) で、年齢の中央値が 57 歳 (範囲: 17 – 85 歳) であった。40 人 (44.0%) はインフリキシマブ、51 人 (56.0%) はエタネルセプトで治療されていた。TNF 阻害薬の投与期間の中央値は 2.4 年 (範囲: 1.0 – 4.6 年) であった。45 人 (49.5%) が TST、画像検査や病歴から LTBI と診断され、イソニアジドの予防内服を行った。84 人 (92.3%) は csDMARDs を併用しており、5 人 (5.5%) は csDMARDs 非併用で PSL と TNF 阻害薬を併用しており、2 人 (2.2%) は TNF 阻害薬の単剤で治療が行われていた。T1 で 62 人 (68.1%)、T2 で 61 人 (67.0%) が PSL を併用していた。PSL 投与量の中央値は T1 で 5 mg/日 (範囲: 0 – 10 mg/日)、T2 で 3 mg/日 (範囲: 0 – 25 mg/日) であり T1 から T2 で有意に少なかった ( $p = 0.004$ )。白血球数の中央値は T1 で 7,800 / $\mu$ L (範囲: 3,500 – 14,800 / $\mu$ L)、T2 で 6,600 / $\mu$ L (範囲: 1,200 – 14,200 / $\mu$ L)、CRP は T1 で 2.05 mg/dL (範囲: 0.01 – 10.95 mg/dL)、T2 で 0.29 mg/dL (範囲: 0.01 – 6.94 mg/dL)、赤血球沈降速度は T1 で 49.5 mm/h (範囲: 2 – 142 mm/h)、T2 で 31 mm/h (範囲: 3 – 131 mm/h) といずれも T2 で有意に減少していた (いずれも  $p < 0.001$ )。同様に、リンパ球数は T1 で 1,200 / $\mu$ L (範囲: 90 – 4,446 / $\mu$ L)、T2 で 1,500 / $\mu$ L (範囲: 315 – 3,400 / $\mu$ L) と有意に増加していた ( $p < 0.001$ ) (表 2)。

T1 と T2 の TST の結果を表 3 に示す。T1 では、45 人 (49.4%) が陰性、19 人 (20.9%) が弱陽性、20 人 (22.0%) が中等度陽性、7 人 (7.7%) は強陽性であった。T2 では、44 人 (48.3%) は陰性、20 人 (22.0%) が弱陽性、16 人 (17.6%) が中等度陽性、11 人 (12.1%) が強陽性であった。T1 と T2 の間には TST の結果に有意差はなかった ( $p = 0.657$ )。T1 と T2 において、TST の結果には有意な相関がみられた ( $r = 0.491, p < 0.001$ )。

TST の結果は、50 人 (54.9%) が T1 と T2 で不変、21 人 (23.1%) で T1 より T2 で増強、20 人 (22.0%) が T1 より T2 で減弱した。T1 で強陽性だった 7 人のうち 1 人は T2 で弱陽性となったが、強陽性から陰性になった患者はいなかった。強陽性から弱陽性になった 1 人と中等度陽性、または弱陽性から陰性になった 14 人には免疫不全症を示唆する所見はみられなかった。一方、T1 で陰性であった 45 人のうち 15 人 (33.3%) は T2 で弱陽性以上となった。また、T1 で陰性から中等度陽性の 84 人中 T2 で強陽性となったのは 7 人 (8.3%) で、この内 1 人はイソニアジドの予防投与は行われていなかった。しかし、本研究において全ての患者で活動性結核感染症の所見を認めなかった。

TNF 阻害薬のインフリキシマブとエタネルセプトでの治療群別に T1 と T2 の TST の結果を比較したところ、インフリキシマブ治療した患者群では T1 と T2 の TST の結果には有意差はなく ( $p = 0.462$ )、T1 と T2 において TST の結

果には有意な相関を認めた ( $r=0.531, p<0.001$ ) (表 4)。同様にエタネルセプトで治療した患者群でも T1 と T2 の TST の結果には有意差はなく ( $p = 1.00$ )、T1 と T2 において TST の結果には有意な相関が認められた ( $r=0.467, p<0.001$ ) (表 5)。

本研究中に PSL の投与歴のある 72 人について、TST の各変化群における T1 から T2 の PSL の変化量と人数の関係を図 1 に示す。PSL の変化量の中央値は、TST の増強群で  $-2.0$  mg/日 (範囲:  $-5.5 - 0$  mg/日)、不変群で  $-2.0$  mg/日 (範囲:  $-10.0 - 7.0$  mg/日)、減弱群で  $-0.75$  mg/日 (範囲:  $-5.5 - 25.0$  mg/日) だった。この 3 群間には PSL の変化量に有意差はなかった ( $p = 0.302$ )。

## 考察

我々は本研究で RA 患者において、TNF 阻害薬の投与前後で TST の結果を比較し、TNF 阻害薬は結核感染症のスクリーニング検査として用いられる TST に影響を与えないことを示した。このことから、TNF 阻害薬投与中でも TST は結核のスクリーニングにも有用な可能性がある。

我々の結果はスペイン、トルコ、オーストリアからの TNF 阻害薬投与では TST は減弱しないとする既報と一致した (15, 17-19)。TST の判定は国際的には硬結を指標にするが、本邦では紅斑と硬結を指標に判定している。本邦と国際的な TST の判定基準は異なるが結核患者においては紅斑と硬結の大きさには正の相関があると報告されており (25)、海外の既報との比較は可能と考える。海外の既報の 2 回の TST の間隔が 3.6 – 34.9 ヶ月と比べ (15, 17-19)、本研究では 2.4 年と長期間でありブースター効果の影響がより少ない点が特徴である。

本研究では TNF 阻害薬投与後に CRP と赤血球沈降速度の経過から RA の疾患活動性は低下しており TNF 阻害薬の効果が認められた。TST には TNF- $\alpha$  が関与しているが (20)、このことは TST の結果を抑制しなかった結果と結核発症のリスク増加が矛盾していると思われた。TST において、一般診断用精製ツベルクリンに含まれる抗原によって *M. tuberculosis* 特異的な T 細胞は活性化され、IFN- $\gamma$ 、IL-2 が産生される (20, 26, 27)。その結果マクロファージが活性化し、TNF-

$\alpha$ 以外にも IL-1、IL-6、IL-8、IL-12 等の炎症性サイトカインが産生され、血管内皮細胞のリモデリングが生じ、T 細胞、B 細胞、単球、マクロファージの浸潤、フィブリンの沈着により生じる紅斑や硬結を TST として確認する (27)。そのため、TST は *M. tuberculosis* に対する結核特異的 T 細胞の反応をみたものであり、TNF のみを阻害してもその他のサイトカインにより TST の反応が保たれると考えた。一方で *M. tuberculosis* に対する免疫応答では肉芽腫を形成し、*M. tuberculosis* を肉芽腫内に隔離するが、肉芽腫の形成には TNF が必要であることから (10)、TNF を阻害すると結核発症が増加すると考えられる。この違いが結核発症のリスクを増加させる一方で、TST を抑制しない結果となった原因と考えた。

TST は熟練度により結果にばらつきが生じ、同一患者で同一検者でも紅斑径で 25% の変動があり (28)、本研究では、T1 と T2 の TST の実施者は異なっていたため、少なくとも同程度以上ばらつきが生じたと考えられた。この TST のばらつきが本研究における T1 と T2 の結果の変化に影響を与えた主因と考えた。その他 TST の増強因子は *M. tuberculosis* の新規感染や LTBI の再活性化、ブースター効果、PSL の減量、減弱因子は csDMARDs の影響、イソニアジドによる LTBI 治療を考えたが、以下に述べるようにその影響はほぼないと考えた。第 1 に *M. tuberculosis* の新規感染や LTBI の再活性化は病歴や活動性結核の所見が

なかったことから影響はないと考えた。イソニアジドを投与していない45人のうち10人がTSTの結果が増強し、10人中4人はT1で陰性でT2で中等度陽性または強陽性となった。活動性結核を示唆する所見はなく、この10人はLTBIの再活性化よりもT1の偽陰性、またはT2の偽陽性と考えた。第2にブースター効果の影響は90日以降では4.7%と少なく(29)、1年後および2年後に再検するとTSTの結果に有意差はなく(30)、時間とともにブースター効果は減弱することから(31)、TSTの検査間隔の中央値が2.4年と長い本研究ではブースター効果の影響は少ないと考えた。第3にPSLとcsDMARDsについて考察する。メタ解析ではcsDMARDsはTSTに影響を与えず、PSLはTSTを抑制し(32)、米国胸部学会はPSL 15 mg/日以上投与中ではTSTの判定基準を変更すべきとしている(33)。本研究ではT2でPSL 15 mg/日以上内服していた患者は2人おり、ともにT1で弱陽性からT2で陰性となった。しかし、残りの患者はT1およびT2でPSL 15 mg/日未満であり、本研究集団におけるT1からT2のPSLの変化量の中央値は2 mg/日と少量のため、本研究ではPSLの減量がTSTに与えた影響は少なく、csDMARDsの影響はないと考えた。第4にイソニアジドを予防投与による影響を考察する。肺結核症に対してイソニアジドを含む治療を行っても、TSTの反応は変化がなかった(34)。本研究では、イソニアジドの予防投与をした45人はT1と比べT2でTSTの結果は10人(22.2%)が増強、24人(53.3%)

が不変、11人(24.4%)が減弱、イソニアジドを投与していない45人は10人(22.2%)が増強、26人(57.8%)が不変、9人(20.0%)が減弱した。イソニアジドの投与の有無はTSTの結果に影響を与えなかった( $p=0.958$ , Fisher's exact test)ことから、イソニアジドがTSTを減弱させた可能性は否定的と考えた。

本研究集団全体では、TSTの変化はなかったが、個々の症例では21人(23.1%)が増強した。この要因は、検査のばらつき以外にPSLの減量、非結核性抗酸菌症の影響が考えられた。21人中15人はT1が陰性からT2が弱陽性以上に増強した。21人中10人はイソニアジドの予防投与が行われておらず、10人ともT1は陰性であった。この10人中4人はT1が陰性からT2が中等度陽性、または強陽性に増強していた。PSLはTSTを抑制するが(32)、この10人中6人でPSLが減量されており、その変化量は $-2$ – $-5$  mg/日であった。図1に示すように、PSLが5 mg/日以上減量された患者ではTSTが増強した患者の割合が多かった。一方では、PSLが増量された患者ではTSTが増強した患者はなく、7.5 mg/日以上増量された患者ではTSTが減弱した患者のみであった。このことから、個々の症例においてはPSLの投与量の変化がTSTに影響した可能性は考えられた。また、増強した21人中10人はイソニアジド予防投与をしており、これらの患者ではT1での反応が過小な反応であった可能性が考えられた。21人中1人はイソニアジドの投与の有無が不明であった。TSTは非結核性抗酸菌症によっ

ても陽性となるため (35)、非結核性抗酸菌症による影響の可能性は否定できないが、本研究では非結核性抗酸菌症は検査を実施していないため検討できなかった。全ての患者で、活動性結核を示唆する所見はなかったため、TST の増強が活動性結核を予測するものかは不明であり、今後の課題と考えた。

本研究の限界と課題は4つ考えられた。1つ目は2回のTSTは異なる検査が実施しており、TSTのばらつきを大きくした可能性があった。2つ目は国際的な基準と異なりTSTの結果を半定量的に判定し、紅斑径や硬結径の定量的な評価ができなかった。3つ目はIGRAを本研究では検討していないこと、4つ目はT2でTSTが陽転化した患者がいたが、結核発症のリスクだったかは不明だったことである。TSTはTNF阻害薬投与中でも結核を発症した患者では陽転化する報告があり(36)、本研究でもTNF阻害薬投与中でもTSTを抑制しなかったことからLTBIのスクリーニングとして有用な可能性がある。一方で、TNF阻害薬を投与中に結核を発症した患者でIGRAは陽転化した、TSTは陰性だった報告もあり(37)、TNF阻害薬投与下での結核に対する感度はTSTよりもIGRAの方がより高い可能性がある。そのため、本研究の患者の長期的なフォローでTSTの変化の臨床的意義の検討やIGRAを併用した同様の研究が必要であると考える。

以上から、TNF阻害薬はRA患者においてTSTの結果に影響を与えない



ことが示された。そのため、TNF 阻害薬投与中でも LTBI のスクリーニングとして TST は有用である可能性がある。今回の研究で TNF 阻害薬投与中に TST が増強、もしくは陽転化した症例を認めたが、LTBI の再活性化や *M. tuberculosis* の新規感染といった活動性結核を発症するリスクを意味するのか、TST 自体のばらつきによるものかは今後の検討が必要と考える。さらに、TST のみならず IGRA でも TNF 阻害薬を含めた生物学的製剤が与える影響の検討が必要である。

## 結語

TNF 阻害薬は RA 患者において TST の結果に影響を与えず、TST は TNF 阻害薬投与中の結核のスクリーニングとして有用な可能性があると考えられる。

## 謝辞

本研究に際しご指導下さいました自治医科大学内科学講座アレルギー  
膠原病学部門の簗田清次名誉教授、佐藤健夫教授、佐藤浩二郎教授、永谷勝也非  
常勤講師に深謝申し上げます。また、貴重な意見を下さいました自治医科大学内  
科学講座呼吸器内科学部門の坂東政司教授に深謝申し上げます。

利益相反

著者には申告すべき利益相反はない。

図表

表 1 患者背景

	n = 91
性別, 人 (%)	
男性	15 (16.5%)
女性	76 (83.5%)
年齢, 中央値 (範囲) 歳	57 (17 – 85)
TNF 阻害薬, 人 (%)	
インフリキシマブ	40 (44.0%)
エタネルセプト	51 (56.0%)
TNF 阻害薬投与期間, 中央値 (範囲) 年	2.4 (1.0 – 4.6)
プレドニゾロン投与患者数, 人 (%)	
TNF 阻害薬投与前	62 (68.1%)
TNF 阻害薬投与後	61 (67.0%)
プレドニゾロン投与量, 中央値 (範囲) mg/日	
TNF 阻害薬投与前	5.0 (0 – 10)*
TNF 阻害薬投与後	3.0 (0 – 25)*
イソニアジド投与患者数, 人 (%)	45 (49.5%) <sup>†</sup>
csDMARDs 併用患者数, 人 (%)	
メトトレキサート	69 (75.8%)
サラゾスルファピリジン	16 (17.6%)
ブシラミン	6 (6.6%)
アクタリット	4 (4.4%)
レフルノミド	2 (2.2%) <sup>‡</sup>
タクロリムス	1 (1.1%)
アザチオプリン	1 (1.1%)

\*TNF 阻害薬投与前後で PSL の投与量には有意差があった ( $p = 0.004$ )。†91 人中 1 人はイソニアジドの投与歴が不明であった。‡TNF 阻害薬開始後にレフルノミドが開始された症例が 1 例あった。TNF, 腫瘍壊死因子; csDMARDs, 従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬。

表 2 TNF 阻害薬投与前後における血液生化学検査の結果

	TNF 阻害薬投与前	TNF 阻害薬投与後	p
WBC, 中央値 (範囲) / $\mu$ L	7,800 (3,500 – 14,800)	6,600 (1,200 – 14,200)	<0.001
Lymph, 中央値 (範囲) / $\mu$ L	1,200 (90 – 4,446)	1,500 (315 – 3,400)	<0.001
CRP, 中央値 (範囲) mg/dL	2.05 (0.01 – 10.95)	0.29 (0.01 – 6.94)	<0.001
ESR, 中央値 (範囲) mm/h	49.5 (2 – 142)	31 (3 – 131)	<0.001

TNF, 腫瘍壊死因子; WBC, 白血球数; Lymph, リンパ球数; ESR, 赤血球沈降速度。

表 3 TNF 阻害薬投与前後におけるツベルクリン反応検査の結果

		TNF 阻害薬投与後				計
		人 (%)				
		陰性	弱陽性	中等度陽性	強陽性	
TNF 阻害薬 投与前	陰性	30 (33.0)	9 (9.9)	4 (4.4)	2 (2.2)	45 (49.4)
	弱陽性	9 (9.9)	7 (7.7)	1 (1.1)	2 (2.2)	19 (20.9)
	中等度陽性	5 (5.5)	3 (3.3)	9 (9.9)	3 (3.3)	20 (22.0)
	強陽性	0	1 (1.1)	2 (2.2)	4 (4.4)	7 (7.7)
計		44 (48.3)	20 (22.0)	16 (17.6)	11 (12.1)	91 (100)

TNF 阻害薬投与前後においてツベルクリン反応検査の結果には有意差はなかった ( $p = 0.657$ )。TNF 阻害薬投与前後のツベルクリン反応検査の結果には正の相関がみられた ( $r = 0.491, p < 0.001$ )。TNF, 腫瘍壊死因子。

表4 インフリキシマブ投与前後におけるツベルクリン反応検査の結果

		IFX 投与後				計
		人 (%)				
		陰性	弱陽性	中等度陽性	強陽性	
IFX 投与前	陰性	11 (27.5)	5 (12.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	18 (45.0)
	弱陽性	5 (12.5)	3 (7.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	10 (25.0)
	中等度陽性	1 (2.5)	2 (5.0)	5 (12.5)	2 (5.0)	10 (25.0)
	強陽性	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (5.0)
計		17 (42.5)	10 (25.0)	8 (20.0)	5 (12.5)	40 (100)

インフリキシマブ投与前後においてツベルクリン反応検査の結果に有意差はなかった ( $p=0.462$ )。インフリキシマブ投与前後のツベルクリン反応検査の結果には正の相関がみられた ( $r=0.531, p<0.001$ )。IFX, インフリキシマブ。



表5 エタネルセプト投与前後におけるツベルクリン反応検査の結果

		ETN 投与後				計
		人. (%)				
		陰性	弱陽性	中等度陽性	強陽性	
ETN 投与前	陰性	19 (37.3)	4 (7.8)	3 (5.9)	1 (2.0)	27 (52.9)
	弱陽性	4 (7.8)	4 (7.8)	0	1 (2.0)	9 (17.6)
	中等度陽性	4 (7.8)	1 (2.0)	4 (7.8)	1 (2.0)	10 (19.6)
	強陽性	0	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (5.9)	5 (9.8)
計		27 (52.9)	10 (19.6)	8 (15.7)	6 (11.8)	51 (100)

エタネルセプト投与前後におけるツベルクリン反応検査の結果には有意差はなかった ( $p = 1.00$ )。エタネルセプト投与前後のツベルクリン反応検査の結果には正の相関がみられた ( $r = 0.467, p < 0.001$ )。ETN, エタネルセプト。

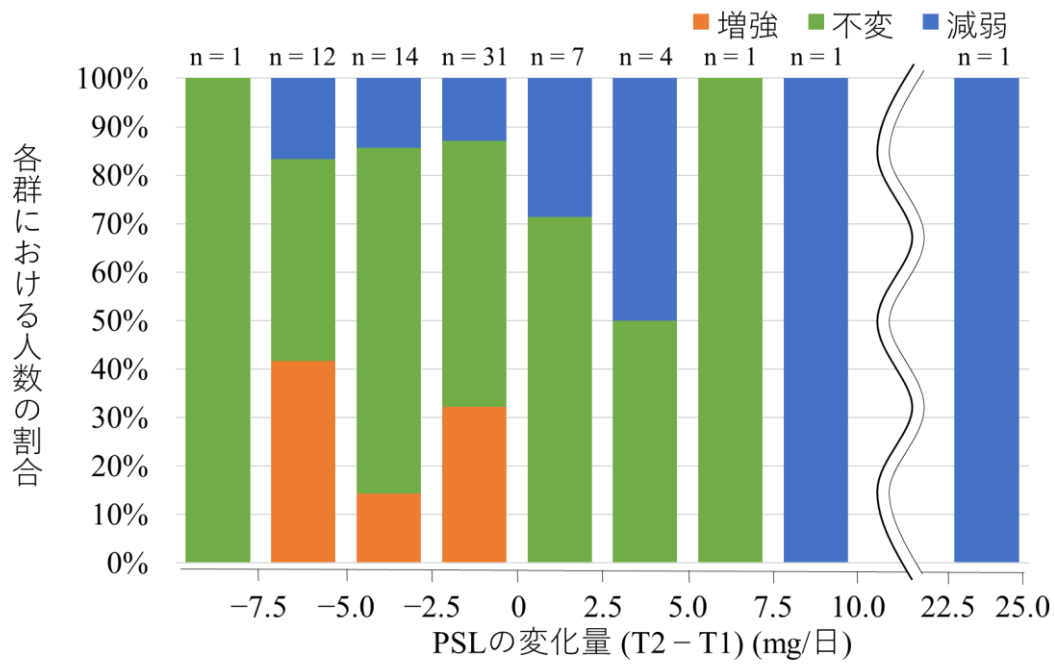


図 1 PSL の変化量と T1 から T2 での TST の結果の変化の人数の割合

TST の各変化群間における PSL の変化量には有意差はなかった ( $p = 0.302$ )。

PSL, プレドニゾロン; TST, ツベルクリン反応検査; T1, 腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬投与前; T2, TNF 阻害薬投与後。

## 引用文献

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 388: 2023-38, 2016.
2. Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, Carmona L, Crespo M. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis and rheumatism*. 57: 116-24, 2007.
3. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, Gossec L, Landewe R, Smolen JS, Buch MH. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 73: 516-28, 2014.
4. Yamanaka H, Tanaka E, Nakajima A, Furuya T, Ikari K, Taniguchi A, Inoue E, Harigai M. A large observational cohort study of rheumatoid arthritis, IORRA: Providing context for today's treatment options. *Modern rheumatology*. 30: 1-6, 2020.
5. Hamilton CD. Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know. *Arthritis and rheumatism*. 48: 2085-91, 2003.
6. World Health Organization. *Global tuberculosis Report 2013*. 269, 2013.

7. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Kamatani N, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Ochi T, Koike T. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 67: 189-94, 2008.
8. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*. 21: 343-51, 2011.
9. Ikeda T, Uchida K, Lokman N, Furukawa A, Suzuki Y, Kumasaka T, Takemura T, Kawachi H, Akashi T, Eishi Y. Calcified Granulomatous Lung Lesions Contain Abundant Mycobacterium tuberculosis Components. *Mycobacterial Diseases*. 4: 142, 2014. doi:10.4172/2161-1068.1000142
10. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *Journal of immunology*. 168: 4620-7, 2002.
11. 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療レジメンの見直し. *Kekkaku*. 94: 515-8, 2019.
12. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-

Gomez E, Mola EM, Carreno L, Figueroa M. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis and rheumatism*. 52: 1766-72, 2005.

13. Fuchs I, Avnon L, Freud T, Abu-Shakra M. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clinical rheumatology*. 28: 167-72, 2009.

14. Hatzara C, Hadziyannis E, Kandili A, Koutsianas C, Makris A, Georgiopoulos G, Vassilopoulos D. Frequent conversion of tuberculosis screening tests during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 74: 1848-53, 2015.

15. Joven BE, Almodovar R, Galindo M, Mateo I, Pablos JL. Does anti-tumour necrosis factor alpha treatment modify the tuberculin PPD response? *Annals of the rheumatic diseases*. 65: 699, 2006.

16. Park JH, Seo GY, Lee JS, Kim TH, Yoo DH. Positive conversion of tuberculin skin test and performance of interferon release assay to detect hidden tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor agent trial. *The Journal of rheumatology*. 36: 2158-63, 2009.

17. Hatemi G, Melikoglu M, Fresko I, Masatlioglu S, Tascilar K, Yazici H. Infliximab does not suppress the tuberculin skin test (purified protein derivative). *The*

*Journal of rheumatology*. 34: 474-80, 2007.

18. Hatemi G, Melikoglu M, Ozbakir F, Tascilar K, Yazici H. Quantiferon-TB Gold in tube assay for the screening of tuberculosis before and during treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis research & therapy*. 14: R147, 2012.

19. Papay P, Primas C, Eser A, Novacek G, Winkler S, Frantal S, Angelberger S, Mikulits A, Dejaco C, Kazemi-Shirazi L, Vogelsang H, Reinisch W. Retesting for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease treated with TNF-alpha inhibitors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 36: 858-65, 2012.

20. Chu CQ, Field M, Andrew E, Haskard D, Feldmann M, Maini RN. Detection of cytokines at the site of tuberculin-induced delayed-type hypersensitivity in man. *Clinical and experimental immunology*. 90: 522-9, 1992.

21. Hotta K, Ogura T, Nishii K, Kodani T, Onishi M, Shimizu Y, Kanehiro A, Kiura K, Tanimoto M, Tobe K. Whole blood interferon-gamma assay for baseline tuberculosis screening among Japanese healthcare students. *PLoS one*. 2: e803, 2007.

22. Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K. Official Japanese guidelines for the use of infliximab for rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*. 15: 4-8, 2005.

23. 日本リウマチ学会. 関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン (改訂版). 2008. (<http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline.pdf>)

24. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone marrow transplantation*. 48: 452-8, 2013.
25. Kimura M, Comstock GW, Mori T. Comparison of erythema and induration as results of tuberculin tests. *The international journal of tuberculosis and lung disease*. 9: 853-7, 2005.
26. Tsicopoulos A, Hamid Q, Varney V, Ying S, Moqbel R, Durham SR, Kay AB. Preferential messenger RNA expression of Th1-type cells (IFN-gamma+, IL-2+) in classical delayed-type (tuberculin) hypersensitivity reactions in human skin. *Journal of immunology*. 148: 2058-61, 1992.
27. Druszczynska M, Wlodarczyk M, Kielnierowski G, Seweryn M, Wawrocki S, Rudnicka W. CD14-159C/T polymorphism in the development of delayed skin hypersensitivity to tuberculin. *PLoS one*. 12: e0190106, 2017.
28. 石沢眞幸、大羽美津子、布施克也. 結核病床をもたない一般病院職員のツベルクリン反応-ツベルクリン反応検査は結核院内感染対策として有用か-. *環境感染*. 14: 290-295, 1999.
29. Cauthen GM, Snider DE, Jr., Onorato IM. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 149: 1597-600, 1994.

30. Yano S, Shishido S, Kobayashi K. The tuberculin reaction two years after the initial two-step tuberculin skin test in our hospital. *Kekkaku*. 77: 605-8, 2002.
31. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 57: 804-9, 2002.
32. Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon-gamma release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis. *Clinical rheumatology*. 35: 417-25, 2016.
33. American Thoracic Society (ATS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 161: S221-47, 2000.
34. Sepulveda RL, Araya D, Ferrer X, Sorensen RU. Repeated tuberculin testing in patients with active pulmonary tuberculosis. *Chest*. 103: 359-63, 1993.
35. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Menzied D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 162 (4 Pt 1): 1419-22, 2000.
36. Sanchez-Moya AI, Dauden E. Incidence of tuberculosis infection in psoriatic patients on anti-TNF therapy: report of a case series with 144 patients. *Journal of the*



*European Academy of Dermatology and Venereology.* 25: 730-3, 2011.

37. Haddican MM, Koo JY. Is tuberculin skin testing reliable during anti-tumor necrosis factor-alfa therapy? A case report and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 65: 195-7, 2011.