



2012年7月11日放送

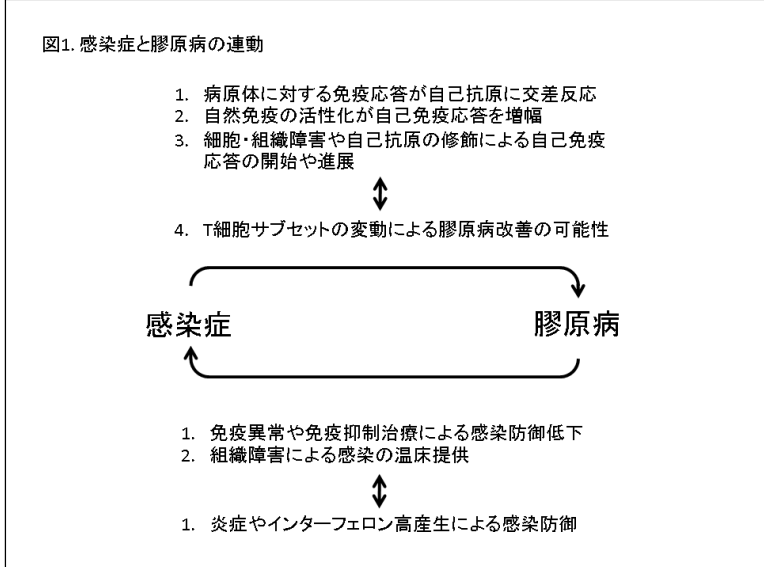
「生物学的製剤投与患者にみられる感染症の注意点」

慶応義塾大学 リウマチ内科講師
亀田 秀人

はじめに

関節リウマチ（以下 RA）をはじめとする膠原病と感染症は、炎症による発熱や倦怠感など、共通する症状が見られ、血液検査でも白血球数、赤沈や CRP の増加などが共通して見られます。そのために、両者の鑑別診断にはしばしば苦慮することになり、悪性腫瘍と併せて不明熱の三大原因となっているわけです。そもそも、膠原病と感染症は

免疫という共通項により密接に関連しています。膠原病は、感染症対策として発達した免疫システムのエラーにより生じる疾患と考えることができます。さらに2つの疾患の関連を考えると、膠原病の発症要因の1つとして、病原体に対する免疫応答が自己抗原に交差反応を生じることが挙げられます(図1)。また、



感染症に伴う自然免疫系の活性化が、自己抗原に対する免疫応答を潜在的なレベルから顕在化するレベルまで増幅させるかもしれません。さらに感染症の炎症による細胞や組織の傷害と、それに伴う自己抗原の修飾が、自己免疫応答の開始や進展につながる可能性も考えられます。このように感染症は膠原病の発症や増悪の要因となることが知られていますが、感染症にかかったことで、免疫のバランスがある意味で良い方向に変化して、膠原病がむしろ良くなることも時には見られますから、不思議なものです。

一方、膠原病が感染症に及ぼす影響としては、膠原病の免疫異常自体が感染症の罹患リスクを高める可能性があり、さらに膠原病による組織障害は感染の温床を提供することもあります。しかし、膠原病による炎症や、インターフェロン α をはじめとするサイトカインの産生増加は、病原体に対する抵抗力として作用すると考えられますから、一般に膠原病患者さんが感染症にかかるのは、病気の勢いが強い治療開始前ではなく、副腎皮質ステロイドをはじめとした免疫抑制作用を有する薬剤による治療を開始して1-2ヶ月たってからが最も多いのです。

このような膠原病と感染症の間の、相互的かつ複雑な関連性を念頭に置いて、本日は免疫抑制作用を有する薬剤の中で、主にRAの治療薬として注目されている生物学的製剤を投与する場合の、感染症に関する注意点についてお話しします。

RAの感染症リスク

RA患者さんは、治療に関わらず、他の方々に比較して重篤な感染症のリスクが約2倍になることが知られています。RAで見られやすい感染症は、一般と同様に、肺炎球菌による肺炎、大腸菌による尿路感染症、黄色ブドウ球菌による皮膚感染症、そして帯状疱疹です。従って、肺、尿路、そして皮膚を問診、診察、検査などでしっかりチェックすることが望まれます。生物学的製剤、特に最も良く用いられている腫瘍壊死因子、以下TNF、の阻害剤のデータによれば、これらの感染症リスクが投与開始後最初の1年間は、全体で約2倍に増加すると考えられています。そのため、生物学的製剤を投与する場合には、十分な問診により感染症の既往を確認すること、可能な限り予防接種を行うことが大切です。最近欧州リウマチ学会から、成人のリウマチ性疾患患者さんに対する予防接種に関する勧告が発表されました。これによると、初診時にインフルエンザ桿菌、A型・B型肝炎、パピローマウイルス、インフルエンザウイルス、髄膜炎菌、風疹、肺炎球菌、破傷風の予防接種を確認し、生ワクチンとBCGは接種すべきではありませんが、その他の予防接種はRAなどの基礎疾患が安定していれば考慮すべきとされています(表1)。

表1.自己免疫性炎症性リウマチ性疾患の成人患者における予防接種に関する欧州リウマチ学会の勧告

病原体	勧告
<i>Haemophilus influenzae</i> b	脾機能低下(または無)の場合に勧める
Hepatitis A, B	リスク患者には接種
Human papillomavirus	25歳までの若年女性に勧める
Influenza	強く勧める
<i>Neisseria meningitidis</i>	脾機能低下(または無)の場合に勧める
Rubella	妊娠可能年齢の女性のみ
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	十分考慮すべき
Tetanus toxoid	一般と同様。リツキシマブ投与24週以内の曝露では破傷風用免疫グロブリン製剤を投与

TNF 阻害生物学的製剤の投与と感染症リスク

TNF 阻害生物学的製剤の投与では、その作用機序から、様々な感染症の中でも、結核をはじめとした肉芽腫性感染症のリスクが増加することが知られています。ただし、

同じ TNF 阻害製剤の中でも、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブなどのモノクローナル抗体製剤に比較して、受容体製剤であるエタネルセブ

図2. 国内でRA治療に承認されている生物学的製剤

	インフリキシマブ	エタネルセプト	アダリムマブ	トシリズマブ	アバタセプト	ゴリムマブ
構造						
製剤	抗TNFキメラ抗体IgG1	可溶性TNF受容体(P75)とIgG1-Fcの融合蛋白	ヒト型抗TNF抗体IgG1	ヒト化抗IL-6受容体抗体IgG1	CTLA-4とIgG1-Fc融合蛋白	完全ヒト型抗TNF抗体IgG1
投与方法	3 mg/kgを0, 2, 6週の投与後, 3-6 mg/kgを4-8週または10 mg/kgを8週毎点滴静注	20-50 mg/週を週1-2回で皮下注	40-80 mgを隔週皮下注, MTX併用では40 mg	8 mg/kgを月1回点滴静注	約10 mg/kgを0, 2, 4週の投与後, 4週毎点滴静注	100 mgを月1回皮下注, MTX併用では50-100 mg
血中濃度	peak/trough~100 半減期8-10日	peak/trough~1.5 半減期4日	peak/trough~2 半減期10-20日	peak/trough~50 半減期5.5-10日	peak/trough~20 半減期8-25日	peak/trough~4 半減期7-20日

トは結核発症リスクがそれほど高くないことも分かっています (図 2)。実際に国内の製造販売後調査でも、投与開始後半年間の結核発症率は、インフリキシマブでは 0.3%、エタネルセプトでは 0.1%でした。因に通常の細菌性肺炎は 1-2%です。

生物学的製剤を投与する場合の結核スクリーニングとしては、問診と胸部 X 線、ツベルクリン皮内反応がまず必要です (表 2)。ただし、最近ではツベルクリン反応の代わりにクオンティフェロン検査が用いられることが増えています。これらの試験で何らかの潜在的な結核リスクが認められた場合には、イ

表2. 関節リウマチにおける主な感染症スクリーニングと予防法

病原体	スクリーニング	予防法
結核	問診、胸部画像、ツ反またはQFT	イソニアジド
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	胸部画像、β-Dグルカン	ST合剤
HBV	HBs-Ag, HBs-Ab, HBc-Ab	核酸アナログ

ソニアジドを原則 1 日 300 mg で 6-9 ヶ月間投与します。イソニアジドの開始から 3 週間後には TNF 阻害製剤をはじめとした免疫抑制治療を開始して良いでしょう。もちろん

ん活動性の結核であれば、通常の化学療法を終了させることが先決です。

また、非結核性の抗酸菌症に関しては、国内外のガイドラインで、現時点では確実に有効な治療法がないために、生物学的製剤の投与は原則禁忌とされています。しかしながら、非結核性抗酸菌症の軽度なものは、RA が好発する中年女性にしばしば認められ、そうした軽症例の大半の臨床経過は生物学的製剤の投与により大きく影響されるものではないようです。したがって、重症例と軽症例を区別しない取り扱いには呼吸器専門医からも異論が唱えられており、今後の課題となっています。

生物学的製剤投与下のニューモシスティス肺炎

生物学的製剤投与下での感染症のうち、日本の製造販売後調査により初めて明らかとなったものにニューモシスティス肺炎（以下 PCP）があります。結核とほぼ同程度の 0.2-0.4%の頻度で見られ、重篤な真菌感染症の中では群を抜いており、生物学的製剤を投与する際の真菌感染症のスクリーニングとして、わが国独自に導入された血中β-D グルカンの測定は、結局のところ PCP のモニタリングとして有用であることが分かった次第です。生物学的製剤投与下の RA 患者さんにおいて、PCP は真菌感染症の中で最も重要であるのみならず、急性のびまん性間質性肺疾患の鑑別診断においても、基礎疾患による肺病変や薬剤性肺障害に比べても一番重要であることが報告されました。治療は ST 合剤と副腎皮質ステロイドの短期大量投与が基本ですが、予防としては未発症患者における一次予防、発症患者におけるその後の二次予防ともに、通常 ST 合剤の 1 日 1 錠投与です。しかし、少量投与でも皮疹などによる中止がしばしば生じることが問題で、そのために二次予防に比較して、RA 患者さんに対する一次予防はあまり普及していません。

ウイルス感染症

ウイルス感染症では、C 型肝炎を合併した RA 患者さんには、カルシニューリン阻害薬やエタネルセプトが使用可能かもしれません。一方、B 型肝炎ウイルスに関しては、特に悪性リンパ腫に対するリツキシマブの使用で、ウイルス再活性化に伴ういわゆる de novo 肝炎の報告が少なからず見られました。そこで現時点ではメトトレキサートなどの免疫抑制薬、副腎皮質ステロイド、生物学的製剤のいずれかを使用する場合には、HBs 抗原のみならず、HBs 抗体と HBe 抗体のスクリーニングも必要とされています。スクリーニング検査で陽性所見が得られた場合には、HBV-DNA の定量を行います。

これが陰性なら月に 1 回までのモニタリングをしながら、免疫抑制療法が可能ですが、陽性の場合にはエンテカビルなどの核酸アナログ投与による陰性化が先決です。核酸アナログの投与をいつまで続けるべきか、そしてリバウンドを生じないように免疫抑制療法の中止や減量をいかに行うかが喫緊の課題です。なお、RA ではリンパ増殖性疾患のリスクがあり、メトトレキサート投与によるさらなるリスク増加が知られていますが、

一部は Epstein-Barr ウイルスの再活性化に関連しており、十分な留意とリンパ節腫脹を認めた際の早急なメトトレキサートの休薬が大切です。

トシリズマブ投与下の重篤感染症リスク

最後に、TNF 阻害製剤や抗インターロイキン-6 受容体抗体製剤トシリズマブ投与下での重篤感染症のリスク因子としては、高齢、既存の肺疾患、高度の関節障害、副腎皮質ステロイド投与などが挙げられています。実際にこのようなハイリスク患者さんでは、重篤感染症にかかった後、TNF 阻害製剤を使用しなくても感染症を反復しやすいことが報告されています。従って、多くの部分は患者さん側が持っている感染症のリスク次第と言えます。ただし、トシリズマブの投与では、感染症があっても発熱、倦怠感、血清 CRP の増加などがマスクされやすいために、特別な注意が必要です。そのため、感染症リスクの特に高い患者さんに対してトシリズマブの投与は控えた方が良いと思います。逆に T 細胞の活性化阻害を主な作用とするアバタセプトは、現在市販されている生物学的製剤の中で、比較的感染症リスクが低い製剤と考えられています。臨床の現場では、このような製剤間の様々な特性の違いを考慮して、薬剤選択が行われています。できるだけ有効でかつ安全な生物学的製剤による治療がこれからも行われていくことを願いつつ、これで今日の話を終わりにします。