



2019年1月23日放送

「生物学的製剤と感染症」

大分大学 呼吸器・感染症内科教授 門田 淳一

はじめに

近年、関節リウマチを中心とした自己免疫疾患に対して TNF 阻害薬をはじめとした生物学的製剤を使用する頻度が増加しています。なかでも関節リウマチ (RA) は、その病態の特殊性から呼吸器感染症を併発することが多く、生物学的製剤を使用した場合にはさらに注意が必要です。

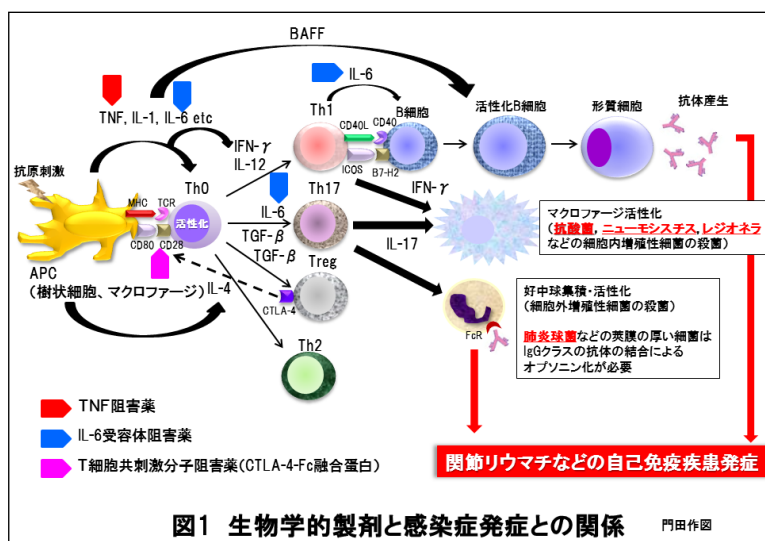
そこで本日は、特に RA に焦点を当て、合併する呼吸器感染症について、その診療のポイントをお話します。

生物学的製剤と感染症発症の関係

RA という疾患には気道病変を合併しやすく、なかでも気管支拡張症の頻度が最も高く、30~40%程度であると報告されています。この頻度は一般人口に発症する頻度の10~20倍以上であると言われています。しかし、自覚症状に乏しいため、正確な診断には胸部の高分解能 CT (HRCT) による画像診断が必須となります。その他の気道病変としては、HRCT で小葉中心性粒状影がみられる細気管支炎や肺機能検査で初めて診断される末梢気道病変の small airway disease が挙げられます。気道病変が基礎疾患として存在すると、肺炎や結核、インフルエンザの罹患頻度も増加することが種々の報告で明らかとなっています。

このような RA という宿主の特性を考慮すると、生物学的製剤を使用した場合には、さらに感染症に罹患しやすくなるということは容易に想像できると思います。TNF 阻害薬などの生物学的製剤は自己免疫疾患の発症に重要な炎症性サイトカインや抗原提示細胞と T 細胞の共刺激分子を抑制し、病態を改善しますが、同時に微生物の感染防御に重要なマクロファージや好中球の活性化を抑制します (図 1)。従って、抗酸菌、ニューモシスチス、レジオネラなどの細胞内増殖性細菌や、肺炎球菌をはじめとする細胞外増殖性細菌による感染症の発症リスクが上昇します。メタ解析の結果では、生物学的製

剤の使用は感染リスクを約 1.7 倍～4 倍に上昇させ、治療後 3～6 か月以内に感染リスクは 4 倍になると報告されています (図 2)。



- 32,504例(～2013年)のRCTを含む70の臨床研究のmeta-analysis
 - > 生物学的製剤(21,916例) vs placebo(10,588例)
 - > 感染リスク: 全体(OR, 1.79; 95% CI, 1.17-2.74; 1.7倍/1,000患者)
 - 抗酸菌感染症(OR, 3.73, 95% CI, 1.72-8.13)
 - ウイルス感染症(OR, 1.91, 95% CI, 1.02-3.58)
 - 侵袭性真菌感染症(OR, 2.85, 95% CI, 0.68-11.91)
 - ニューモシスチス肺炎(OR, 1.77, 95% CI, 0.42-7.47)
 - > 全体の感染症関連死亡(OR, 1.91, 95% CI, 0.29-12.64) (Kourbeti IS, Clin Infect Dis, 58:1649-1657, 2014)
- TNF阻害薬治療後3～6か月以内に感染リスクは4倍 (Dixon WG, et al. Arthritis Rheum 56:2896-2904, 2007; Galloway JB et al. Rheumatology 50:124-131, 2011)

図2 生物学的製剤投与RA患者の感染リスク

生物学的製剤投与の感染リスク・肺炎

本日は時間の関係で、特に重要な呼吸器感染症である肺炎と抗酸菌症、およびニューモシスチス肺炎について述べたいと思います。

生物学的製剤の投与例における肺炎併発の有意なリスク因子として、高齢者、ステロイド薬使用、糖尿病や呼吸器疾患の合併が挙げられていますが、レジオネラ肺炎の発症リスクの検討では、TNF 阻害薬の投与例においてリスクが高いと報告されています。

また、生物学的製剤使用例における死因としては肺炎が多く、一般人との比較において標準化死亡比は約 4 倍と報告されています。特にインフルエンザ感染症が流行する時期においては、続発性肺炎の原因菌として肺炎球菌が多く、容易に重症化しますので、注意が必要です。

肺炎に対する抗菌薬の選択については、日本呼吸器学会編集の「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き 2014」を参照するとよいと思います。

2015 年の米国リウマチ学会の RA の治療ガイドラインでは、抗リウマチ薬治療開始前および治療中においては、肺炎球菌ワクチンやインフルエンザワクチンなどのワクチン接種を推奨しており、米国予防接種諮問委員会の推奨に沿って、23 価肺炎球菌多糖体ワクチン(PPV23)に加えて 13 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)の接種を推奨しています。2018 年 11 月に改訂されたわが国の RA に対する TNF 阻害薬使用ガイドラインでも、「呼吸器感染症予防のために、インフルエンザワクチンは可能な限り接種すべきであり、肺炎球菌ワクチン接種も考慮すべきである。」とされています。生物学的製剤あるいは免疫抑制薬治療中の RA 患者における PPV23 とプラセボとの二重盲検無作為化比較試験の結果では、両群間で肺炎の発症に有意な差はなかったとするわが国からの報

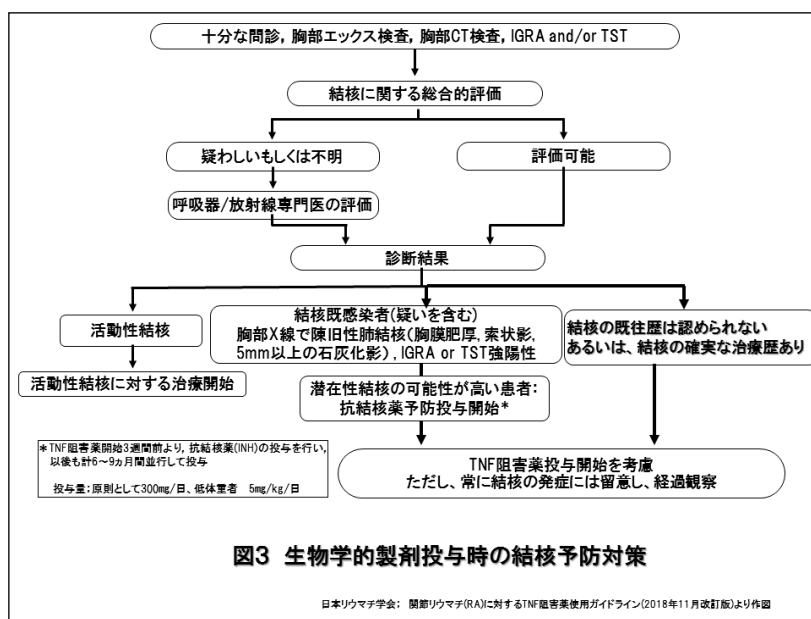
告が見られています。このような易感染性宿主においては、免疫活性化作用の強いPCV13の接種が肺炎の予防に有用かもしれませんが、わが国では6歳～65歳未満はPCV13の接種対象外であり、今後、65歳未満の年齢層を含めて生物学的製剤治療中のRA患者におけるPCV13の有用性を検討する必要があると考えます。

感染リスク・抗酸菌症

次に抗酸菌症についてお話しします。

わが国のRA患者における、結核の標準化罹患比は経年的な違いはありますが、約3倍程度であるとされています。そこに生物学的製剤の治療が加わった場合には、当然罹患頻度が上昇することは容易に想像できるかと思えます。生物学的製剤が登場した初期はその発症頻度は高かったのですが、その後生物学的製剤の治療前に結核予防対策として胸部画像検査やインターフェロン γ 遊離試験(IGRA)などのスクリーニングが行われるようになり、潜在性肺結核症が疑われる場合には

抗結核薬による予防投与が行われるようになりました(図3)。



そのような予防対策を行った結果、現在では生物学的製剤未使用時のRA患者の発症率に相当する頻度にまで低下してきています。生物学的製剤投与中に活動性結核が発症した場合には、生物学的製剤は中止し、抗結核薬による治療を行うことが原則です。しかし、粟粒結核などの全身性結核で、生物学的製剤を中止し、適切な抗結核薬と十分な副腎皮質ステロイドが投与されているにもかかわらず、病勢が悪化する、いわゆるparadoxical reactionが起こることがありますので、注意が必要です。

その他の注意が必要な抗酸菌症として、非結核性抗酸菌症が挙げられます。なかでもMycobacterium avium complex (MAC)症は、中高年女性に多く発症するため、RAの罹患年齢層と重なり、さらに胸部画像上、RAに伴う細気管支病変との鑑別が難しいことが問題となります。RA患者でMAC症が合併した場合には、生物学的製剤の投与は原則禁忌とされていますので、肺病変の悪化がRA自体の病変か、MAC症の合併かの判断が重要となります。MAC症が合併した場合の治療は、クラリスロマイシン、リファンピシン、

エタンブトールの3剤併用療法が基本であり、治療期間は約1～2年の長期に及びます。従ってその間、RA患者は生物学的製剤による治療を受けることができないという、不利益が生じる可能性があります。

日本呼吸器学会編集の「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き2014」では、表1に示していることを確認した上で、生物学的製剤の投与を考慮してよいとしています。日本リウマチ学会の「RAに対するTNF阻害薬使用ガイドライン」でもこの考え方を踏襲しています。

表1. 非結核性抗酸菌症の取り扱い

以下の条件に限り、生物学的製剤の投与も考慮されて良い

- 1) 菌種: MAC症
X線病型: 結節・気管支拡張型
全身状態が良好(貧血, 低アルブミン血症がない,
BMI 18.5kg/m²以上)
- 2) 抗菌薬の服薬が安定的に継続できており、
治療効果が良好
- 3) 薬剤感受性検査でCAM耐性がないことを確認して
おくことが望ましい。

日本呼吸器学会「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き2014」より

感染リスク・ニューモシステイス肺炎

最後にニューモシステイス肺炎について概説します。

ニューモシステイス肺炎の併発は報告によって違いはありますが、生物学的製剤の投与開始後3～6ヶ月以内の発症が多く、高齢・既存の肺疾患・副腎皮質ステロイド併用などがリスク因子とされています。死亡例も散見されており、早期発見、早期治療が重要になります。胸部画像上のすりガラス影や発熱、咳嗽あるいは呼吸困難などの呼吸器症状に異常が見られない場合でも、治療前後に経皮的動脈血酸素濃度(SpO₂)を経時的に測定して、早期に低酸素血症を見つけることが重要と思われま

す。生物学的製剤投与下のRAなどでは菌量が少ないため、喀痰や気管支肺胞洗浄液から菌体を検出することは難しいとされていますので、可能であればPCRにて遺伝子検査を行うと良いでしょう。また、血清中β-Dグルカン値やKL-6値の上昇が診断の手助けになる場合があります。

治療に対する反応は良好であり、早期に治療を開始すれば、予後は良好とされています。第一選択薬はST合剤であり、重症例では副腎皮質ステロイドの併用を考慮します。高齢者、基礎疾患として肺疾患がある場合、あるいは副腎皮質ステロイドを併用している場合などのリスクがある生物学的製剤使用患者では、ST合剤またはペンタミジン投与による予防を行えば、ニューモシステイス肺炎の発症を抑制することが報告されています。

最後に生物学的製剤投与時における、呼吸器感染症を含む呼吸器疾患鑑別・診断のフローチャートを図4に示しましたので、診療する上で参考にさせていただければと思います。本日のお話が日常診療のお役に立てれば幸いです。

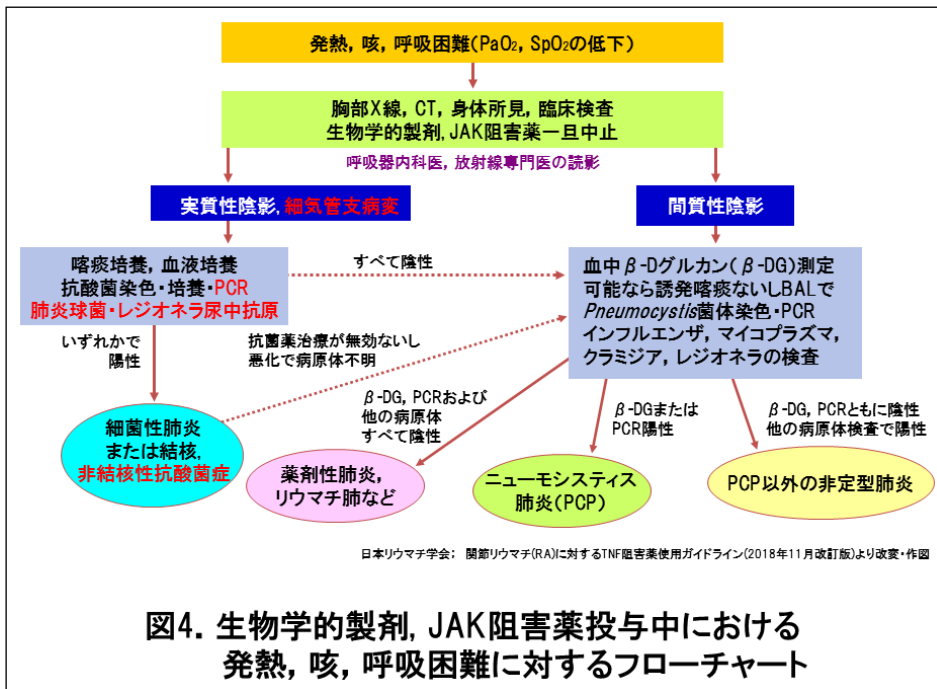


図4. 生物学的製剤, JAK阻害薬投与中における
発熱, 咳, 呼吸困難に対するフローチャート