

短縮版

生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き

編集

日本呼吸器学会

生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会

協力

一般社団法人 日本リウマチ学会

一般社団法人 日本結核病学会

一般社団法人 日本感染症学会



一般社団法人 日本呼吸器学会

The Japanese Respiratory Society

短縮版： 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会

●委員長

徳田 均

地域医療機能推進機構東京山手メディカルセンター呼吸器内科(日本呼吸器学会)

●委員(五十音順)

門田淳一

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座(日本感染症学会)

亀田秀人

東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野(日本リウマチ学会)

須田隆文

浜松医科大学内科学第二講座(日本呼吸器学会)

高柳 昇

埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科(日本呼吸器学会)

田坂定智

弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座(日本呼吸器学会)

舘田一博

東邦大学医学部医学科微生物・感染症学講座(日本呼吸器学会)

朝野和典

大阪大学医学部附属病院感染制御部(日本呼吸器学会)

針谷正祥

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターリウマチ性疾患薬剤疫学研究部門(日本リウマチ学会)

渡辺 彰

東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門(日本結核病学会)

●COI (利益相反)について

一般社団法人日本呼吸器学会は、COI(利益相反)委員会を設置し、内科系学会とともに策定した COI(利益相反)に関する共通指針ならびに細則に基づき、COI 状態を適正に管理している。(COI(利益相反)については、学会ホームページに指針・書式等を掲載している。)

以下に、生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員の COI 関連事項を示す。

1) 研究助成金等に関する受入状況

企業名：アステラス製薬(株)、アボットジャパン(株)、エーザイ(株)、MSD(株)、杏林製薬(株)、塩野義製薬(株)、第一三共(株)、大正製薬(株)、大正富山医薬品(株)、大日本住友製薬(株)、大鵬薬品工業(株)、武田薬品工業(株)、田辺三菱製薬(株)、富山化学工業(株)、中外製薬(株)、ファイザー(株)、 Bristol Myers Squibb(株)、Meiji Seika ファルマ(株)

2) 講演料・原稿料等の受入状況

企業名：アステラス製薬(株)、アボットジャパン(株)、エーザイ(株)、MSD(株)、塩野義製薬(株)、グラクソ・スミスクライン(株)、第一三共(株)、大正富山医薬品(株)、大日本住友製薬(株)、武田薬品工業(株)、田辺三菱製薬(株)、南江堂(株)、中外製薬(株)、ファイザー(株)、 Bristol Myers Squibb(株)、ヤンセンファーマ(株)

3) 作成委員の個人的収入に関する受け入れ状況

本学会の定めた開示基準に該当するものはない。

以上

免疫性炎症性疾患の病態解明が進み、炎症の成立、維持に主要な役割を演じているサイトカインや分子を標的としてその作用をブロックする生物学的製剤が治療の現場に広く用いられるようになった。関節リウマチ(RA)などのリウマチ性疾患、クローン病などの炎症性腸疾患、乾癬などの皮膚疾患などにおいてめざましい治療効果を上げている。

しかしその一方でさまざまな有害事象が、各薬剤について行われた市販後全例調査(PMS)により明らかとなってきた。

その中で頻度、重症度ともに最も重大なのが感染症である。これら薬剤の標的となるサイトカインや分子は、感染防御免疫において重要な役割を演じており、それをブロックすることで感染症が多発することは理論的に予測されていた。

まずTNF阻害薬において、細菌感染症、結核症、非結核性抗酸菌症、ニューモシスチス肺炎などが多発した。死亡も少なからず出ている。TNF以外の作用点を持つほかの薬剤においても、頻度の違いはあるが、同様の感染症の多発が観察されている。

感染症以外の有害事象としては、亜急性～急性のびまん性肺障害が発生し、重篤な経過をとる例が多い。

これら有害事象の多発を踏まえて、日本リウマチ学会などの関連学会は各生物学的製剤について使用ガイドラインを発表・改訂してきた。

そのような中で2012年に行われた多施設共同研究で、生物学的製剤を投与された2,697人のRA患者で死亡が確認された38例中47%の死因が肺疾患であった。すなわち、肺合併症が生物学的製剤治療の大きな障害として立ちはだかっているということが明らかとなってきた。

今や肺合併症の予防と適切な治療が、生物学的製剤の安全な治療遂行のために不可欠であり、発生した合併症が重篤な場合、呼吸器、感染症の専門家の助言、協力が必要とされる状況となった。

日本呼吸器学会では2012年6月、この問題に対処するために臨時の委員会を立ち上げた。感染症・結核の専門家6名、また日本結核病学会から1名、日本感染症学会から1名、日本リウマチ学会から2名、それぞれ正式に委員が参加し、10名でこの問題に取り組んだ。この問題の多様な側面について十分に時間をかけて討議を重ね、各診療分野で利用可能な内容とすることができたので、2014年2月、全9章、94頁からなる手引き書として発刊した。日本呼吸器学会、日本感染症学会、日本結核病学会では全会員に頒布され、また日本リウマチ学会会員からは多数の購読を頂き、幸いに高い評価を頂くことができた。

発刊後2年を経て、この成果をさらに広く海外の診療現場にも広めたいと、英語版を作成することとなり、委員の方々の努力でまず日本語の短縮版を作成、これを英訳し、ウェブ上で公開することとなった。

本書はその短縮された日本語版であるが、時間のゆとりがなくエッセンスのみ知りたいという日本の臨床現場にもご利用頂けることと思う。記述はRAを中心としたが、基本的な考え方は生物学的製剤を使用する各領域にもそのまま応用可能なものであり、十分有用な書であると信じる。

この書物が免疫性炎症性疾患の診療に心を砕いている各方面において、診療の一助となることを願っている。

2016年8月

生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会 委員長
徳田 均

■本書で用いた薬剤一覧

D-ペニシラミン	D-penicillamine	
アザチオプリン	azathioprine	
アジスロマイシン	azithromycin	AZM
アダリムマブ	adalimumab	ADA
アトバコン	atovaquone	
アバタセプト	abatacept	ABA
アモキシシリン	amoxicillin	AMPC
アンピシリン	ampicillin	ABPC
イソニアジド	isoniazid	INH
イミペネム	imipenem	IPM
インフリキシマブ	infliximab	IFX
ウステキヌマブ	ustekinumab	UTK
エタネルセプト	etanercept	ETN
エタンブトール	ethambutol	EB
カナマイシン	kanamycin	KM
ガレノキサシン	garenoxacin	GRNX
クラブラン酸	clavulanic acid	CVA
クラリスロマイシン	clarithromycin	CAM
ゴリムマブ	golimumab	GLM
コルヒチン	colchicine	
サラゾスルファピリジン	salazosulfapyridine	
シクロスポリン	cyclosporin	CyA
シクロホスファミド	cyclophosphamide	CPA
シプロフロキサシン	ciprofloxacin	CPFX
シラスタチン	cilastatin	CS
ストレプトマイシン	streptomycin	SM
スルタミシリン	sultamicillin	SBTPC
スルバクタム	sulbactam	SBT
スルファメトキサゾール	sulfamethoxazole	SMX
セフェピム	cefepime	CFPM
セフトリアキソン	ceftriaxone	CTRX
セフピロム	cefpirome	CPR
セルトリズマブベゴル	certolizumabpegol	CZP
タクロリムス	tacrolimus	
タゾバクタム	tazobactam	TAZ
トシリズマブ	tocilizumab	TCZ
ドリベネム	doripenem	DRPM
トリメトプリム	trimethoprim	TMP
パズフロキサシン	pazufloxacin	PZFX
パニペネム	panipenem	PAPM
ピペラシリン	piperacillin	PIPC
ピラジナミド	pyrazinamide	PZA
プレドニゾロン	prednisolone	PSL
ベタミプロン	betamipron	
ベリムマブ	belimumab	
ペンタミジン	pentamidine	
ミゾリビン	mizoribine	
メチルプレドニゾロン	methylprednisolone	mPSL
メトレキサート	methotrexate	MTX
メロペネム	meropenem	MEPM
モキシフロキサシン	moxifloxacin	MFLX
リツキシマブ	rituximab	RTX
リファンピシン	rifampicin	RFP
レボフロキサシン	levofloxacin	LVFX

I 総論

総論	1 生物学的製剤概論	2
	はじめに…………… 2	
	1 各生物学的製剤の特徴と有効性…………… 2	
	2 生物学的製剤の安全性…………… 3	
総論	2 生物学的製剤の投与対象となる疾患患者(宿主)の特性:関節リウマチを中心に	6
	はじめに…………… 6	
	1 RAをはじめとしたIMIDの病態と免疫異常…………… 6	
	2 生物学的製剤に対する免疫応答…………… 6	
	3 RA患者の予後とその規定因子…………… 7	
	4 RAの最新治療において呼吸器科医が留意すべき点…………… 7	
総論	3 肺合併症の背景要因としての既存の肺病変:気道病変を中心に	9
	はじめに…………… 9	
	1 RAと気道病変…………… 9	
	2 気管支拡張症…………… 9	
	3 末梢気道病変—細気管支炎…………… 10	
	4 気道病変と肺感染症…………… 11	
	5 気道病変とRAの治療戦略…………… 11	
総論	4 なぜ生物学的製剤投与で感染症が起こりやすくなるか?	13
	はじめに…………… 13	
	1 生物学的製剤投与時に発症しやすい感染症…………… 13	

II 各論

各論

1

細菌感染症

16

- Q1 RA 患者の注意すべき細菌感染症は？ RA 患者には肺炎が多いか？ 生物学的製剤の投与でさらに頻度が増すか？…………… 16
- Q2 RA 患者の肺炎治療：初期対応，特に重症例に対する初期対応は？…………… 16
- Q3 RA 患者の肺膿瘍，膿胸，気管支拡張症急性増悪の初期対応は？…………… 17
- Q4 RA 患者の肺感染症の危険因子は何か？ 予防は可能か？…………… 18
- Q5 感染終息後に生物学的製剤は使用再開できるか？…………… 18

各論

2

抗酸菌感染症

19

a. 結核症…………… 19

- Q1 RA 患者には結核が多いのか？…………… 19
- Q2 RA 患者への生物学的製剤の投与で結核併発は多くなるのか？…………… 19
- Q3 結核併発のリスクは何か？…………… 19
- Q4 結核併発はどのように見つけるのか？…………… 20
- Q5 併発結核の治療はどうか？…………… 20
- Q6 結核併発の予防はどうか？…………… 20
- Q7 併発結核の治療の終了後，生物学的製剤は再投与は可能か？…………… 20

b. 非結核性抗酸菌症…………… 22

はじめに…………… 22

- Q1 RA 患者における NTM 症（RA-NTM 症）の合併頻度は？ そこに生物学的製剤を投与した場合の発症頻度は？…………… 22
- Q2 NTM 症の診断—RA 患者において特に注意を払うべき点は？…………… 22
- Q3 RA-NTM 症の菌種は？ 非 RA 患者と異なるのか？ RA-NTM 症の予後は？ そこに生物学的製剤が加わった場合，どうなるのか？…………… 22
- Q4 治療はどうか？ 薬剤は？ 期間は？…………… 23
- Q5 発病の危険因子は何か？ 予知できるのか？…………… 23
- Q6 NTM 症を合併している，あるいはその疑いがある RA 患者には生物学的製剤の投与は禁忌か？…………… 24
- Q7 生物学的製剤使用中に NTM 症を発症した場合，生物学的製剤は感染収束後には再投与できるのか？…………… 24

はじめに…………… 26

- Q1 PCP とはどのような感染症か？…………… 26
- Q2 PCP の病態は？…………… 26
- Q3 RA 患者の PCP の特徴とは？…………… 26
- Q4 生物学的製剤使用中の PCP の頻度と死亡率はどの程度か？…………… 26
- Q5 PCP を発症する危険因子は何か？…………… 26
- Q6 PCP の診断はどのように行うか？…………… 27
- Q7 PCP の治療はどのように行うか？…………… 27
- Q8 PCP の予防は可能か？…………… 28
- Q9 PCP 終息後に生物学的製剤の再開は可能か？…………… 28

おわりに…………… 28

- Q1 RA に合併する間質性肺炎の頻度や分類、臨床像などは？…………… 29
- Q2 生物学的製剤と関連した薬剤性間質性肺炎の発症頻度は？…………… 29
- Q3 どんな患者が生物学的製剤と関連した間質性肺炎を発症しやすいのか？…………… 29
- Q4 生物学的製剤を使ってどのくらいの期間で本剤と関連した間質性肺炎を発症するのか？…………… 30
- Q5 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の発症時の症状は？…………… 30
- Q6 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の検査所見は？…………… 30
- Q7 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の画像所見は？…………… 30
- Q8 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の診断(鑑別診断を含む)は？…………… 30
- Q9 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の治療は？…………… 30
- Q10 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の予後は？また、予後不良因子は？…………… 30
- Q11 既存の間質性肺炎がある患者に生物学的製剤を投与できるか？またその場合、注意すべき点は？…………… 31
- Q12 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の予防は可能か？…………… 31
- Q13 生物学的製剤と関連した間質性肺炎を発症した患者に本剤の再投与は可能か？…………… 31

はじめに…………… 32

- Q1 RA 関連以外のどのような疾患で生物学的製剤が使用されているのか？…………… 32
- Q2 上記疾患に生物学的製剤が使用される場合の副作用の種類と頻度の特徴は？…………… 33
- Q3 RA 関連疾患以外で生物学的製剤を使用する場合の注意点は？…………… 33
- Q4 生物学的製剤の有効性が期待されるその他の疾患は？…………… 33

I 総論

- 1 生物学的製剤概論
- 2 生物学的製剤の投与対象となる疾患患者(宿主)の特性：関節リウマチを中心に
- 3 肺合併症の背景要因としての既存の肺病変：気道病変を中心に
- 4 なぜ生物学的製剤投与で感染症が
起こりやすくなるか？

生物学的製剤概論

はじめに

生物学的製剤とは、分子生物学および遺伝子工学の手法を用いて作成されたモノクローナル抗体や融合蛋白などのリコンビナント蛋白製剤である。現在わが国で免疫性炎症性疾患に承認されている生物学的製剤を表1に、各製剤の適応を表2に示す。

1 各生物学的製剤の特徴と有効性

1-1 ● TNF 阻害薬

a. 各 TNF 阻害薬の特徴

1) インフリキシマブ

TNF と結合する Fab 部分にマウスのアミノ酸配列を用いたキメラ型モノクローナル抗体である。関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) ではメトトレキサート (methotrexate : MTX) との併用が必要である。

2) アダリムマブ

全アミノ酸配列がヒト由来の完全ヒト型モノクローナル抗体である。メトトレキサートを併用・非併用で

表 1 わが国で免疫性炎症性疾患に承認されている生物学的製剤

分類	一般名
サイトカインまたはその受容体を標的とする製剤	TNF 阻害薬 キメラ型抗 TNF 抗体 インフリキシマブ(レミケード [®] , インフリキシマブ BS)
	ヒト型抗 TNF 抗体 アダリムマブ(ヒュミラ [®]) ゴリムマブ(シンボニー [®])
	PEG 化ヒト化抗 TNF 抗体 セルトリズマブペゴル (シムジア [®])
	TNF 受容体-Fc 融合蛋白 エタネルセプト(エンブレル [®])
	IL-1 阻害薬 抗 IL-1b 抗体 カナキヌマブ(イラリス [®])
	IL-6 受容体阻害薬 ヒト化抗 IL-6 受容体抗体 トシリスマブ(アクテムラ [®])
	IL-12/23 阻害薬 ヒト型抗ヒト IL-12/ IL-23p40 抗体 ウステキヌマブ(ステラール [®])
IL-17 阻害薬	ヒト型抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体 セクキヌマブ(コセンティクス [®])
	ヒト化抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体 イクセキズマブ(承認申請中)
	完全ヒト型抗 IL-17 受容体抗体 プロダルマブ(承認申請中)
細胞表面機能分子を標的とする製剤	T 細胞共刺激分子阻害薬 CTLA4-Fc 融合蛋白 アバタセプト(オレンシア [®])
	B 細胞阻害薬 キメラ型抗ヒト CD20 抗体 リツキシマブ(リツキサン [®])

TNF : tumor necrosis factor, IL : interleukin, CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen 4.

表2 わが国で免疫性炎症性疾患に承認されている生物学的製剤

	IFX	ADA	GLM	CZP	ETN	TCZ	ABA	RTX	UTK
関節リウマチ	○	○	○	○	○	○	○	×	×
若年性特発性関節炎	×	○	×	×	○	○	×	×	×
尋常性乾癬	○	○	×	×	×	×	×	×	○
関節症性乾癬	○	○	×	×	×	×	×	×	×
強直性脊椎炎	○	○	×	×	×	×	×	×	×
クローン病	○	○	×	×	×	×	×	×	×
潰瘍性大腸炎	○	○	×	×	×	×	×	×	×
ベーチェット病	○ (眼)	○ (腸管)	×	×	×	×	×	×	×
キャッスルマン病	×	×	×	×	×	○	×	×	×
顕微鏡的多発血管炎、 ウエゲナー肉芽腫症	×	×	×	×	×	×	×	○	×

ウエゲナー肉芽腫症は現在 granulomatosis with polyangiitis(多発血管炎性肉芽腫症)と呼ばれているが、添付文書ではウエゲナー肉芽腫症と記載されている。

○保険適用取得済み、×保険適用取得なし。

IFX：インフリキシマブ、ADA：アダリムマブ、GLM：ゴリムマブ、CZP：セルトリズマブベゴル、ETN：エタネルセプト、TCZ：トシリズマブ、ABA：アバタセプト、RTX：リツキシマブ、UTK：ウステキヌマブ。

使用可能。

3) ゴリムマブ

完全ヒト型モノクローナル抗体であり、インフリキシマブよりも高いTNF結合能を有する。メトトレキサートを併用・非併用で使用可能。

4) セルトリズマブベゴル

抗体が抗原と結合する相補性決定領域のみがマウス由来のヒト化抗TNF抗体のFab部分をポリエチレングリコール(polyethylene glycol: PEG)化した抗体製剤である。メトトレキサートを併用・非併用で使用可能。

5) エタネルセプト

エタネルセプトはII型TNF受容体とIgGのFc部分から構成される融合蛋白であり、メトトレキサートを併用・非併用で使用可能。

b. TNF阻害薬の有効性

TNF阻害薬は長期罹患・早期RA患者のいずれに対しても、優れた臨床症状改善効果、身体機能改善効果、高い関節破壊進行抑制効果を有する¹⁾。RA以外の適応疾患に対しても、既存治療で効果不十分な症例に対して優れた臨床症状改善効果が示されている。

1-2 ● IL-6受容体阻害薬の特徴と有効性

トシリズマブ(tocilizumab: TCZ)はヒト化抗IL-6受容体モノクローナル抗体であり、点滴静注および皮

下注製剤がある。メトトレキサートを併用・非併用で使用可能である。国内臨床試験では、メトトレキサートで効果不十分なRA患者においてトシリズマブ群で有意な臨床症状改善作用²⁾および関節破壊進行抑制作用が認められた³⁾。

1-3 ● T細胞共刺激分子阻害薬の特徴と有効性

アバタセプト(abatacept: ABA)は、CTLA-4の細胞外領域とヒトIgG1Fc領域からなる融合蛋白であり、CD80/86からのT細胞共刺激シグナルを阻害する。点滴静注製剤および皮下注製剤があり、メトトレキサートを併用・非併用で使用可能である。長期罹患RA患者・早期RA患者のいずれに対しても、優れた臨床症状改善効果、身体機能改善効果、高い関節破壊進行抑制効果を有する^{4)~6)}。

2 生物学的製剤の安全性

2-1 ● 全般的安全性

頻度および重症度から感染症が最も重要な副作用と位置づけられる。生物学的製剤の臨床試験を対象にしたメタ解析では、対照群に対するすべての有害事象発現、有害事象による治療中止、重篤感染症発現、結核再活性化のリスクが対照群よりも有意に上昇していた⁷⁾。

2-2 ●感染症

生物学的製剤投与下の感染部位はいずれの薬剤においても、呼吸器が約50%、皮膚・軟部組織が20～25%と高く、泌尿器・消化器・敗血症・骨および関節がこれらに続いている^{8)~11)12)}。感染症の中でも細菌性肺炎は最も頻度が高く、結核、ニューモシスチス肺炎(*Pneumocystis pneumonia*: PCP)、非結核性抗酸菌症、帯状疱疹などの日和見感染も各生物学的製剤ではほぼ同程度の頻度で発現する(表3)。

感染症に対するリスクマネジメントとして、投与前のリスク因子評価、ワクチン接種、化学予防、感染症リスク因子の軽減を行うことが推奨されている¹³⁾。生物学的製剤によって感染症の自覚症状がマスクされ、受診・治療開始後に急激にショックに陥る症例が報告されている。生物学的製剤投与下では初期症状が軽微あるいは非特異的であっても、急激な増悪を念頭に置き、診断および治療にあたるのが重要である。

2-3 ●投与时反応・投与部位反応

投与时反応には、投与開始後24時間以内に出現する発熱・血圧変動・呼吸困難などの急性投与时反応と、投与後24時間から2週間に出現する関節痛・筋痛・蕁麻疹・発熱・倦怠感といった遅発性投与时反応がある。投与部位反応はほとんどが非重篤である。

2-4 ●心不全・心機能障害

うっ血性心不全はTNF阻害薬の禁忌に該当する。トシリズマブ投与中は、脂質検査異常の出現が高いが、トシリズマブ投与によって心不全・心機能障害のリスクが増加するエビデンスは得られていない¹¹⁾。

2-5 ●脱髄性疾患

脱髄性疾患を有する患者や既往のある患者ではTNF阻害薬は禁忌である。TNF阻害薬投与中の脱髄性疾患が報告されている。

2-6 ●腸管穿孔

トシリズマブの全例市販後調査(post marketing surveillance: PMS)において、腸管穿孔が13例(0.16%)報告されている¹¹⁾。トシリズマブに比べるとほか3つのTNF阻害薬での腸管穿孔の頻度は低い。

2-7 ●間質性肺炎

生物学的製剤投与下の間質性肺炎または間質性肺炎の悪化が全例PMS^{8)~11)}、および海外で報告されている¹⁴⁾。RA治療中の間質性肺病変の出現・増悪時には感染症、原病による肺病変、薬剤性肺障害の鑑別が重要である。

TNF阻害薬あるいはメトトレキサートで治療中のRA患者において、間質性肺炎の血清マーカーの一つであるKL-6が、間質性肺病変や悪性腫瘍の出現・悪化と関係なく変動する¹⁵⁾。

2-8 ●肝胆道系障害

TNF阻害薬、トシリズマブのいずれにおいても肝胆道系障害が報告されている^{8)~11)}。

2-9 ●血球減少

TNF阻害薬投与に関連した再生不良性貧血、汎血球減少などの血液学的異常、トシリズマブ投与に伴う血球減少が報告されている。トシリズマブ投与時には好中球の末梢への移動が減少し、投与後一過性の好中球減少が認められる¹¹⁾。

表3 RA全例市販後調査における重要な感染症の発現頻度

	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
症例数	5,000	13,894	7,740	7,901	3,985
肺炎(%)	2.2	1.3	1.3	1.5	0.7
結核(%)	0.28	0.07	0.1	0.05	0.03
PCP(%)	0.44	0.18	0.3	0.2	0.1
NTM(%)	0.14	0.12	0.1	0.2	0.05
帯状疱疹(%)	0.34	0.81	0.7	1.1	N.D.

PCP: *Pneumocystis pneumonia*, NTM: non-tuberculous mycobacteria.
(各製剤の適正使用情報より著者が作成)

2-10 ●悪性腫瘍

近年のメタ解析，観察研究，日本リウマチ学会が実施中の SECURE 研究では生物学的製剤使用と悪性腫瘍の関連性は認められていない¹⁶⁾¹⁷⁾。一方，米国食品医薬品局(Food and Drug Administration : FDA)は2009年8月に TNF 阻害薬を使用した小児および青少

年における悪性リンパ腫およびほかの悪性腫瘍の増加，小児，青少年および成人における白血病の増加に関する警告を発表しており，これらの年代の患者については引き続き検討する必要がある。固形癌根治後5年以上経過していれば生物学的製剤の使用は可能とする考えが専門家の間では一般的である¹³⁾。

文献

- 1) Takeuchi T, Kameda H. The Japanese experience with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nature reviews. Rheumatology* 2010 ; 6 : 644-52.
- 2) Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI) : significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009 ; 19 : 12-9.
- 3) Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI) : evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 1162-7.
- 4) Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010 ; 376 : 1094-108.
- 5) Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, et al. Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Mod Rheumatol* 2013 ; 23 : 226-35.
- 6) Matsubara T, Yamana S, Tohma S, et al. Tolerability and efficacy of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis : a phase I study. *Mod Rheumatol* 2013 ; 23 : 634-45.
- 7) Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics : a network meta-analysis and Cochrane overview. *The Cochrane Library* 2012 ; 20 : 155-66.
- 8) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 189-94.
- 9) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol* 2009 ; 36 : 898-906.
- 10) Koike T, Harigai M, Ishiguro N, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients : postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22 : 498-508.
- 11) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan : interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 2148-51.
- 12) Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2016 ; 26 : 491-8.
- 13) Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, et al. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007 ; 17 : 451-8.
- 14) Sen S, Peltz C, Jordan K, et al. Infliximab-induced nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Med Sci* 2012 ; 344 : 75-8.
- 15) Harigai M, Takamura A, Atsumi T, et al. Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis : a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs. *Mod Rheumatol* 2013 ; 23 : 284-96.
- 16) Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies : a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 1895-904.
- 17) Harigai M, Nanki T, Koike R, et al. Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population : a nationwide cohort study in Japan. *Mod Rheumatol* 2016 ; 1-9.(Epub ahead of print)

生物学的製剤の投与対象となる疾患患者(宿主)の特性：関節リウマチを中心に

はじめに

関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)をはじめとした生物学的製剤の投与対象疾患では、異常な免疫応答により臓器の炎症・障害が生じる。したがって、適切に治療されなければ予後不良の疾患である。生命予後の観点からは、一般人口と比較してRA患者では平均して10年程度短命であると報告されており、さらに関節などの臓器機能障害により生活の質(quality of life: QOL)が大きく低下する。生物学的製剤は適正に使用されれば生命予後や機能予後を改善させるが、生物学的製剤に対する宿主免疫応答の違いがしばしば製剤の有効性や安全性に影響を及ぼす。

生物学的製剤の標的分子はサイトカイン、細胞表面分子など多岐にわたるが、免疫システムに関与している分子がほとんどである。したがって、生物学的製剤の適正使用にあたり、正常な免疫システムと病的に歪んだ免疫システムの理解が重要である。

1 RAをはじめとしたIMIDの病態と免疫異常

1-1 ●免疫異常と病態の関連

RAなどの疾患における免疫異常の存在は、自己抗体の存在、免疫関連遺伝子多型との密接な関連、T細胞のサブセットやT細胞受容体レパートリーの偏り、免疫細胞の刺激に対する反応性やシグナル伝達の異常などから明らかである¹⁾。そしてRAでは免疫異常に伴う過敏反応として、通常関節炎を生じない程度の日常的な関節負荷でも持続性関節炎が生じ、通常皮

下結節を形成しない程度の日常的な肘や手指の擦過で皮下結節が生じやすい。

1-2 ●炎症反応や免疫応答の生じる場

上述のように、RAをはじめとした膠原病では何らかの軽微な損傷が生じた場合に、通常の修復機転とは異なる生体反応が惹起され、持続的な組織炎症が誘導される可能性が考えられている。摩擦などの機械的な損傷や外界(病原体など)との接点に富む、自己免疫炎症の場となりやすい臓器として、関節、皮膚、気道、消化管などがある。外界との接点に富む部分には扁桃、気管支関連リンパ組織(bronchus-associated lymphoid tissue: BALT)、粘膜関連リンパ組織(mucosa-associated lymphoid tissue: MALT)などが存在し、リンパ濾胞を形成しているが、同様に、RAの関節の滑膜組織にもしばしばリンパ濾胞形成が認められ(三次性リンパ組織あるいは異所性リンパ組織)、免疫応答のサテライトとして炎症反応の持続や増幅を可能にしている。近年、抗CCP抗体やリウマトイド因子陽性の集団の一部において、RA様の気道病変が関節炎に先行することが報告され³⁾、肺はRAにおいて炎症反応、免疫反応のいずれの場としても重要であると考えられている。

1-3 ●感染症とIMIDの関連

免疫システムは病原体に対する生体防御機構として成立し、進化を遂げているため、免疫性炎症性疾患(immune-mediated inflammatory diseases: IMID)と感染症は複雑かつ密接に関連している¹⁾。

2 生物学的製剤に対する免疫応答

2-1 ●免疫原性

生物学的製剤がいずれかの構造部位に対する免疫反応を被投与者(宿主)に誘導するポテンシャルを免疫原性と呼ぶ。製剤に対する抗体が産生されると、免疫複合体の形成を介して網内系によるクリアランスが高まり、製剤の血中半減期の短縮・血中トラフ濃度の低下により、有効性持続期間が短縮する。免疫原性による有害反応として発熱、皮疹、時にはアナフィラキシー様の反応がみられる。

2-2 ●自己抗体と生物学的製剤の関連

生物学的製剤が抗体産生を誘発するのみならず、投与前から患者に存在するリウマトイド因子などの自己抗体が生物学的製剤にしばしば反応する。逆に生物学的製剤の投与が自己抗体の産生に影響を与える。B細胞標的製剤により自己抗体の産生が低下する一方で、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor：TNF)を標的とした生物学的製剤の投与により、形質細胞様樹状細胞の分化やIFN- α 産生の活性化を介して、一部の患者に抗核抗体や抗DNA抗体が産生される⁴⁾。

3 RA患者の予後とその規定因子

3-1 ●生命予後と機能予後

RAは適切に治療されなければ予後不良の疾患である。まず、生命予後の観点から、一般人口と比較してRA患者では平均して10年程度短命であると報告されており⁵⁾、特に重症度の高い患者集団では冠動脈の3枝病変患者やホジキンリンパ腫のステージⅣと同等とされる⁶⁾。こうした背景から、RA治療においても糖尿病におけるHbA1cなどと同様に、明確な目標を設定して治療を行う「目標達成型の治療(Treat to Target：T2T)」が提唱され全世界に普及しており、「RAの主要な治療ゴールは、症状のコントロール、関節破壊などの構造的変化の抑制、身体機能の正常化、社会活動への参加を通じて、患者の長期的な生活の質(quality of life：QOL)を最大限まで改善するこ

とである」という基本原則が述べられている⁷⁾。

3-2 ●RAとしての予後因子

RA患者の予後因子のうち、RA自体に関連する要因としては、高疾患活動性のほかに、リウマトイド因子や抗CCP抗体陽性、X線における関節破壊、身体機能障害、関節外症状などが挙げられている⁸⁾。RA以外の要因としては合併症の存在が重要である。合併症はそれ自体が生命予後に直結するのみならず、合併症のために薬剤関連リスクが上昇するため、積極的治療では副作用により、消極的治療ではRA自体により、生命予後が悪化するジレンマを生む。

4 RAの最新治療において呼吸器科医が留意すべき点

4-1 ●治療開始時

RAは関節機能が予後不良であるだけでなく、生命予後すら不良であることを認識する必要がある。したがって、呼吸器病変のリスクと比較すべきRA自体のリスクを念頭においた熟慮が求められる。メトトレキサートや生物学的製剤開始前のスクリーニング検査としては、結核を含めた呼吸器疾患の問診、胸部の聴診、胸部X線の撮影、IFN- γ 遊離試験またはツベルクリン反応、血中 β -D-グルカン濃度、末梢白血球数、末梢血リンパ球数、免疫グロブリン濃度の測定が必要である。

4-2 ●治療の中止や減量における注意点

免疫抑制作用を有する製剤のうち、サイトカインやシグナル伝達の阻害を主な作用とする製剤は、核酸代謝阻害薬に比較して中止後に免疫系のリバウンド現象が生じやすい。従来は患者が感染症で入院した場合、副腎皮質ステロイドは継続、その他の免疫抑制作用を有するRA治療薬はいったん中止されてきたが、最近では個々の薬理特性と感染症の重症度、免疫抑制の程度を勘案した判断(特に休薬期間)が必要となっている。これに関連して、薬剤Aから薬剤Bに変更後に肺病変が発症または増悪した場合に、薬剤Bの副作用を考慮するのは当然であるが、薬剤Aの中止に伴う事象である可能性も忘れてはならない。薬剤Aを

減量した場合も同様である。

文献

- 1) Weyand CM, Goronzy JJ. Developments in the scientific understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11 : 249.
- 2) Takemura S, Braun A, Crowson C, et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2001 ; 167 : 1072-80.
- 3) Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, et al. Airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis : early injury or initiating site of autoimmunity ? *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 1756-61.
- 4) Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, et al. Cross-regulation of TNF and IFN-alpha in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 : 3372-7.
- 5) Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 481-94.
- 6) Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 26-34.
- 7) Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target : recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 631-7.
- 8) Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antiehumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012 ; 64 : 625-39.

肺合併症の背景要因としての既存の肺病変：気道病変を中心に

はじめに

生物学的製剤が投与される疾患は多岐にわたるが、その中で重い肺合併症が起きるのは関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA), クロウン病 (Crohn's disease : CD) などに限られる。その理由はいくつか考えられるが、RA の場合、高率に合併する既存肺病変 (気道病変, 間質性肺炎) の関与が想定されている。

本項ではその既存肺病変の中で特に気道病変について述べる。間質性肺炎 (interstitial lung disease : ILD) については別項に記述される (各論第 4 章)。

1 RA と気道病変

RA には気道病変が多いことは以前より知られていた。気道病変としては、中枢側に発生する気管支拡張症 (bronchiectasis) と、末梢気道に発生する細気管支炎とがある。

RA は全身性の免疫性炎症性疾患である。この炎症に由来する病変が関節外臓器に出現する場合、RA の関節外病変 (extra-articular manifestation : EAM) と呼ばれる。近年、呼吸器系の EAM として、気管支拡張症と small airway disease を合わせ気道病変として、ILD とともに重視する流れがみられる¹⁾²⁾。

2 気管支拡張症

気管支拡張症は、中枢気道の慢性炎症により、気管支壁が肥厚、内径が拡大し、細菌の定着が起これ、さらに次の感染の母地となる病態である。RA における

気管支拡張症の頻度については、高分解能 CT (high resolution computed tomography : HRCT) を用いた研究が多数あり、25~41% との数字が報告されている³⁾。これは一般人口の 10 倍あるいはそれ以上の高い頻度であり、決して偶然ではあり得ない。

2-1 ●気管支拡張症の成立機序

一般宿主の気管支拡張症の成立機序については、近年の多数の研究がある。気道に定着した細菌を認識したマクロファージ、気道上皮細胞より種々の炎症性サイトカインが放出され、慢性の好中球性の炎症が起これ、気管支壁の支持構造である弾性線維、軟骨などが破壊され、気道の拡張が起これと考えられている⁴⁾ (図 1, 2)。また最近はこの慢性炎症過程を、近年注目を集めている microbiome の dysbiosis とそれに対する宿主の歪んだ免疫応答 dysregulation で説明する試みもなされている⁵⁾。RA 患者について中枢気道の免疫学的動態を調べた実証的研究はまだまだ乏しいが、今後の展開が期待される。

2-2 ●気管支拡張症の診断—HRCT が必須

RA 患者は、気道病変の存在にもかかわらず咳、痰などの症状を訴えることが少ない。また気管支拡張症は胸部単純 X 線写真正面での発見は困難である。したがって気管支拡張症の診断には HRCT が必須である。放射線診断学的には Naidich らの定義が広く承認されている⁶⁾。

2-3 ●気管支拡張症と末梢気道病変

RA 患者の気管支拡張症はしばしば末梢気道病変を伴い、進行性の閉塞性肺機能障害を伴う。中枢気道に起これる慢性の炎症 (気道への菌の定着, RA 特有の過

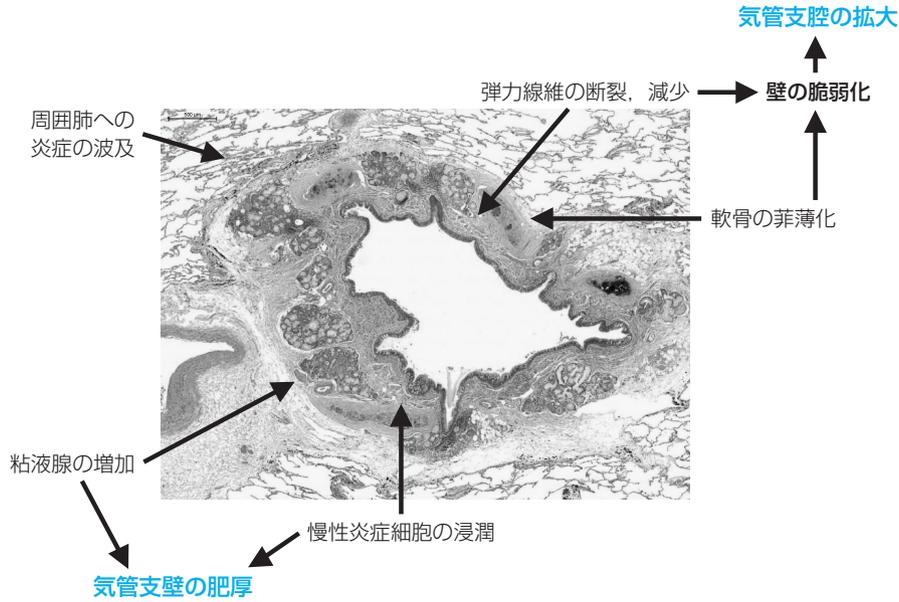


図1 気管支拡張症の成立機序

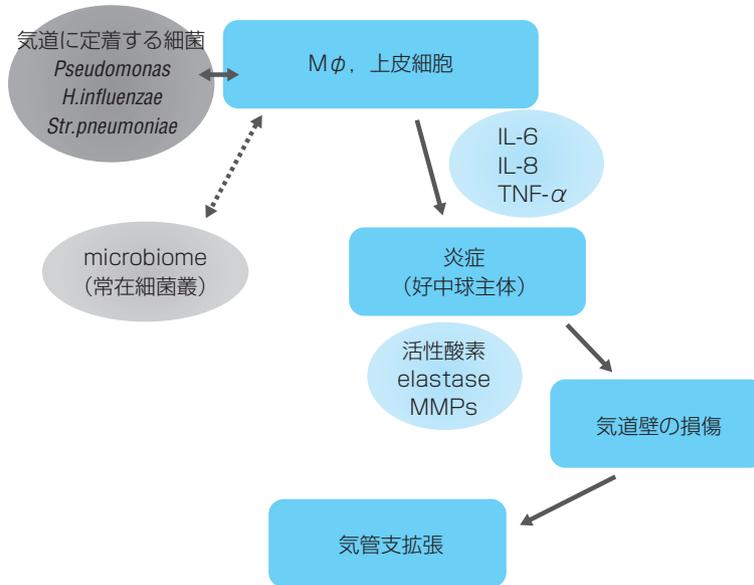


図2 RAにおける気管支拡張症の免疫学的病態

剰な免疫応答)が末梢気道にも同様に起こり、持続して形態学的、機能的変化を惹起すると考えられる⁷⁾。

RAの細気管支炎については、病理学的な検討のうえに立って、いくつかの分類が提案されている。

3 末梢気道病変—細気管支炎

末梢気道病変はしばしば画像、病理などで細気管支炎として確認される。細気管支炎の頻度は、HRCTを用いた検討で、8~17%といわれる³⁾。

3-1 ●細胞性細気管支炎(cellular bronchiolitis)

気管支壁の全層にわたってリンパ球の浸潤、構造破壊、線維化などが起こる。高度になると内腔の狭窄を来す。

3-2 ●濾胞性細気管支炎(follicular bronchiolitis)

細胞性細気管支炎とも移行する概念で、細気管支の壁にリンパ濾胞が形成され、内腔が狭細化するもので¹¹⁾ある。このリンパ濾胞に集積するリンパ球、形質細胞からは、種々の炎症性サイトカイン、ケモカイン、抗 CCP 抗体などが産生される⁹⁾。

3-3 ●閉塞性細気管支炎(obliterative bronchiolitis)

RA においては通常、移植後などにみられる狭窄性細気管支炎とは異なる病像がみられる。蛇澤は細胞性破壊性細気管支炎(cellular and destructive bronchiolitis)との概念を提出した⁹⁾。細気管支に強いリンパ球性、好中球性の炎症がみられ、気管支構造は破壊され、ついには細気管支の完全な癒痕性閉塞を来すものである。

3-4 ●末梢気道病変の臨床的意義

これらの細気管支炎各亜型は、1人のRA患者の肺に併存することがしばしばで、その意味から、疾患名としてではなく病理所見名として扱うことが適当である。

RAの末梢気道病変は一部の患者において閉塞性肺機能障害をもたらすが、その発症リスクは一般人の1.5倍、それにより死亡するリスクは2倍以上である²⁾。

4 気道病変と肺感染症

4-1 ●気管支拡張症と細菌感染症

RA患者の細菌性肺炎の92%において気管支拡張症などの背景病変がみられたとの報告がある¹⁰⁾。気管支拡張症は細菌感染症の危険因子として、高齢、副腎皮質ステロイド薬使用、RAの進行した病期などとともに重要である。

気管支拡張症は生命予後にも直結する。米国での気管支拡張症を有する患者の予後の検討で、その5年生

存率は68.8%と低く、肺炎など呼吸器感染症と心肺不全がその死因であったと報告されている。すなわち気管支拡張症を有するRA患者は肺炎に罹患しやすく、それが原因で死亡しやすい。

4-2 ●末梢気道病変とNTM症

生物学的製剤投与下に発症した非結核性抗酸菌(nontuberculous mycobacteriosis: NTM)症13例を解析したMoriは、その大部分の例において気道病変が先行しており、まずそれらの部位に環境常在菌であるNTMの定着が起り、そこから発症してきたと推定している¹¹⁾。すなわち、末梢気道病変は中枢気道病変とともに、NTM症のリスク因子である。

5 気道病変とRAの治療戦略

以上のように、RAの気道病変には病因性細菌、NTMなどの定着が多く、これが細菌性肺炎、NTM症の発症の重要な危険因子である。したがってメトトレキサート(methotrexate: MTX)や生物学的製剤による治療を開始する前には極力HRCT検査を施行し、気道病変やILDの存否、その広がりを確認しておくことが望ましい。

ここでHRCTで気道病変などが見出された場合のRAの治療戦略が問題となる。気道病変がある場合メトトレキサートや生物学的製剤は投与を控えるべきであろうか？

今日抗菌療法の進歩により、慢性下気道感染症の急性増悪や軽症肺炎は外来、入院で迅速に対応すればその制御は決して困難ではない。したがって気道病変の存在だけをもってこれらの投与を控える必要はない。気道病変はRAのEAMの一つである。感染とは積極的に闘いつつ、メトトレキサートや生物学的製剤の投与を続けることで、肺の構造破壊の進行、感染のリスクの増大という悪性循環を断つことができる。

文献

- 1) Lieberman-Maran L, Orzano IM, Passero MA, et al. Bronchiectasis in rheumatoid arthritis : report of four cases and a review of the literature—implications for management with biologic response modifiers. *Semin Arthritis Rheum* 2006 ; 35 : 379–87.
- 2) Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, et al. Incidence and mortality of obstructive lung disease in rheumatoid arthritis : a population-based study. *Arthritis Care Res* 2013 ; 65 : 1243–50.
- 3) Mori S, Cho I, Koga Y, et al. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 1513–21.
- 4) Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis : cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J* 2008 ; 31 : 396–406.
- 5) Boyton RJ, Reynolds CJ, Altmann DM, et al. Immune mechanisms and the impact of the disrupted lung microbiome in chronic bacterial lung infection and bronchiectasis. *Clin Exp Immunol* 2012 ; 171 : 117–23.
- 6) Naidich DP. Bronchiectasis. In : Naidich DP, Webb WR, Grenier PA, et al, editors. *Imaging of the airways*. Philadelphia : Lippincott WW, 2005 : 107–45.
- 7) Cortet B, Perez T, Rémy-Jardin M, et al. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997 ; 56 : 596–600.
- 8) Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, et al. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 3183–94.
- 9) Sugino K, Hebisawa A, Uekusa T, et al. Histopathological bronchial reconstruction of human bronchiolitis obliterans. *Pathol Int* 2011 ; 61 : 192–201.
- 10) Takayanagi N. Biological agents and respiratory infections : causative mechanisms and practice management. *Respir Investig* 2015 ; 53 : 185–200.
- 11) Mori S, Tokuda H, Sakai F, et al. Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents : a retrospective multicenter study in Japan. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22 : 727–37.

なぜ生物学的製剤投与で感染症が 起こりやすくなるか？

はじめに

生物学的製剤使用によって、感染症に対し防衛的に働く免疫も抑制され、特定の感染症の発症率が高くなる。治験や市販後調査(post marketing surveillance : PMS)において、結核やニューモシスチス肺炎(*Pneumocystis pneumonia* : PCP)など健常人では発症しにくい感染症の発症が累積して報告されている。これらの感染症の診断は多くの場合困難であり、生物学的製剤使用による感染症発症の機序を理解することは、発症予防や適切な経験的治療を行うために重要な基礎知識となる。

1 生物学的製剤投与時に発症しやすい感染症

ここでは、生物学的製剤投与下で発症率が高くなると判断されている結核(抗酸菌)、*Pneumocystis jirovecii*(以下 *Pneumocystis*)、細菌性および細菌性肺炎のなかでも特に注意が必要なレジオネラのそれぞれの感染症について、感染防御機構と生物学的製剤の関係性を解説する。

1-1 ●結核症(Tuberculosis)

飛沫核に含まれた結核菌は、空気感染によって肺胞まで到達し、肺胞マクロファージに貪食され、細胞内で増殖を開始し、初感染病巣を形成する。細胞性免疫が成立すると、活性化したマクロファージが結核菌の局在する病巣部分に集積し、肉芽組織となって病巣は被包され、やがて乾酪化に陥る。中心部の結核菌は冬眠状態(dormancy)となり、感染症そのものは治癒し、結核菌に抵抗性を獲得するようになる。この肉芽

腫は、Th1細胞の産生するTNFやIFN- γ などのサイトカインによって維持されており、この状態の結核を臨床的に潜在感染(latent infection)と呼ぶ。

生物学的製剤投与時の結核の発症は生物学的製剤投与後3カ月以内に起こることが多い¹⁾ことから、多くの場合再感染ではなく、既存の潜在結核病巣からの再燃発症であると考えられている。TNF阻害薬である生物学的製剤を投与すると肉芽腫の維持作用が破綻し、肉芽腫によって閉じ込められていた結核菌が再増殖し始めることによる再燃発症が起こる^{2)~7)}。生物学的製剤投与下の結核は肺外結核が多いことも特徴的で、これは全身性の免疫抑制状態のためである。

1-2 ●ニューモシスチス肺炎

PMSを含めた生物学的製剤投与患者におけるPCP肺炎の発症率は0.2~0.3%であり、日本では実臨床の現場で結核の発症頻度より高い。

PCPの発症は、再感染発病であることが強く示唆されている。生物学的製剤によって発症するPCPはヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus : HIV)感染患者に発症するPCPとは異なるアレルギー病態であることも示唆され、HIV感染患者に比較して予後が不良である⁸⁾。また、生物学的製剤投与患者のPCPの発症頻度の増加には、*Pneumocystis*の定着が起こりやすい宿主側の環境ができる可能性が示唆されている⁹⁾。

1-3 ●細菌性肺炎

生物学的製剤投与中の感染症としては、一般細菌による肺炎が最も高頻度で起こる。

細菌性肺炎は、肺胞内に侵入した細菌の増殖によって発症する。TNFは、局所の血管の透過性亢進、血

液中の単球や好中球の血管外への移行，感染局所に集積を誘導する重要なサイトカインである。生物学的製剤投与下では感染症のなかでも細菌性肺炎の発症頻度が日本では最も高く，重症化もしやすいと考えられる。

原因となる細菌は，肺炎球菌，インフルエンザ菌など一般の肺炎の原因菌に加えて，医療関連肺炎として薬剤耐性菌，特に緑膿菌の関与も考慮する必要がある。

細菌性肺炎の予防として肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている。生物学的製剤投与中の患者では，抗体の獲得について，いまだ一定した見解が得られていない。

1-4 ●レジオネラ肺炎

生物学的製剤に特異的に報告されている細菌性肺炎としては，重症のレジオネラ肺炎が注目されている。

レジオネラ肺炎は，TNF 阻害薬の投与によって発症の危険性が，一般人口との標準化罹患比(standardized incident ratio : SIR)は 13.1 ($p < 0.0001$)であったとの報告もある¹⁰⁾。

治療において留意しておかなければならない点は，レジオネラは，細胞内増殖細菌であるため，細胞内移行の良好なマクロライド系，フルオロキノロン系を選択しなければ制御できず，重症化し致死的となる。

1-5 ●その他呼吸器感染症

ウイルスおよび *Pneumocystis* を除く真菌感染症については呼吸器の感染症として，特に生物学的製剤使用時に特異的に注意が必要な傾向は報告されていない。しかし，基礎に併用しているメトトレキサートや副腎皮質ステロイド薬の作用のため，サイトメガロウイルスやアスペルギルスによる呼吸器感染症は常に念頭に置いて診療すべきである。

文献

- 1) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1098-104.
- 2) Ehlers S. Role of tumour necrosis factor (TNF) in host defence against tuberculosis : implications for immunotherapies targeting TNF. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : ii37-42.
- 3) Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk : mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003 ; 3 : 148-55.
- 4) Ehlers S. Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections : differential modes of action of infliximab and etanercept ? *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : S199-203.
- 5) Jacobs M, Samarina A, Grivennikov S, et al. Reactivation of tuberculosis by tumor necrosis factor neutralization. *Eur Cytokine Netw* 2007 ; 18 : 5-13.
- 6) Miller EA, Ernst JD. Anti-TNF immunotherapy and tuberculosis reactivation : another mechanism revealed. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1079-82.
- 7) Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies : a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010 ; 36 : 1185-206.
- 8) Mori S, Sugimoto M. *Pneumocystis jirovecii* infection : an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012 ; 51 : 2120-30.
- 9) Wissmann G, Morilla R, Martín-Garrido I, et al. *Pneumocystis jirovecii* colonization in patients treated with infliximab. *Eur J Clin Invest* 2011 ; 41 : 343-8.
- 10) Dellamonica P, Bretagne S, Couret M, et al. Incidence and risk factors of *Legionella pneumophila* pneumonia during anti-TNF therapy : a prospective French study. *Chest* 2013 ; 144 : 990-8.

II 各論

1 細菌感染症

2 抗酸菌感染症 a. 結核症 b. 非結核性抗酸菌症

3 ニューモシスチス肺炎

4 間質性肺炎

5 生物学的製剤が使用される関節リウマチ関連 以外の疾患と呼吸器合併症

細菌感染症

Q1

RA 患者の注意すべき細菌感染症は？
RA 患者は肺炎が多いか？ 生物学的製剤の投与でさらに頻度が増すか？

A1

肺炎，肺膿瘍，膿胸，気管支拡張症急性増悪に注意する¹⁾。関節リウマチ(rheumatoid arthritis：RA)患者は一般人と比較して肺炎の頻度が高いことが多くのコホート研究で明らかにされている²⁾。また，TNF 阻害薬投与により重症感染症の頻度が増すことも明らかにされている³⁾。日本の生物学的製剤投与を受けていない RA 患者の死因に占める肺炎の頻度は 12.1%であるが，生物学的製剤投与例ではその頻度が 21.1%に上昇し，一般人と比較すると肺炎の標準化死亡比が 4.19 である⁴⁾。生物学的製剤投与例では，肺炎は頻度の高い死亡原因である。

Q2

RA 患者の肺炎治療：初期対応，特に重症例に対する初期対応は？

A2

重症度判定を行い，入院の必要性，集中治療室管理の必要性を判断する。インフルエンザ流行期では迅速診断キットで検査を行い，陽性例では抗インフルエンザ薬を併用する。

1 ●肺炎患者に対する初期対応

まず肺炎の診断を行う。抗酸菌症，真菌症，薬剤性肺炎，RA 固有病変としての間質性肺炎などの可能性がないかを考慮する。

2 ●想定すべき原因菌

RA 患者の肺炎の原因菌が非 RA 患者と異なるかは明らかにされておらず，緑膿菌の頻度が高い可能性が指摘されているのみである¹⁾。欧米では細胞内寄生菌であるレジオネラは TNF 阻害薬投与例の重要な原因

菌であると報告されている⁵⁾⁶⁾。

想定すべき原因菌は，肺炎球菌，インフルエンザ桿菌，黄色ブドウ球菌，モラクセラ，クレブシエラ，緑膿菌などの一般細菌と肺炎マイコプラズマ，レジオネラ，肺炎クラミジアなどの非定型病原体，ならびにインフルエンザウイルスである。一般病棟入院患者では緑膿菌のリスク因子の有無別に原因菌を想定する。集中治療室管理を要する重症・超重症例では緑膿菌を含むすべての原因菌を想定する。

3 ●肺炎診断後のフローチャート(図)

院内感染対策も含め，インフルエンザ流行期では迅速診断キットを用いて肺炎例すべてにインフルエンザ感染の有無を調べる。治療管理場所と緑膿菌リスク因子ありの有無で A～D 群の 4 群に分類する。いずれの群に分類されても，インフルエンザ迅速診断キット陽性例では抗インフルエンザ薬の投与を行う。

4 ●A 群：外来治療症例

既存肺疾患のない軽症例のみが対象である。肺炎球菌などの一般細菌と肺炎マイコプラズマを中心とした非定型病原体の両方をカバーする薬剤を投与する。

5 ●B 群：緑膿菌リスク(-)入院症例

緑膿菌リスクのない中等症から重症の患者が対象となる。肺炎球菌などの一般細菌と非定型病原体の両方をカバーする薬剤を投与する。

6 ●C 群：緑膿菌リスク(+)入院症例

緑膿菌リスクのある中等症から重症の患者が対象となる。肺炎球菌などの一般細菌，緑膿菌と非定型病原体をカバーする薬剤を投与する。抗緑膿菌作用のあるβ-ラクタム系薬とマクロライド系薬の組み合わせか，注射用ニューキノロン系薬とスルバクタム / アンピシ

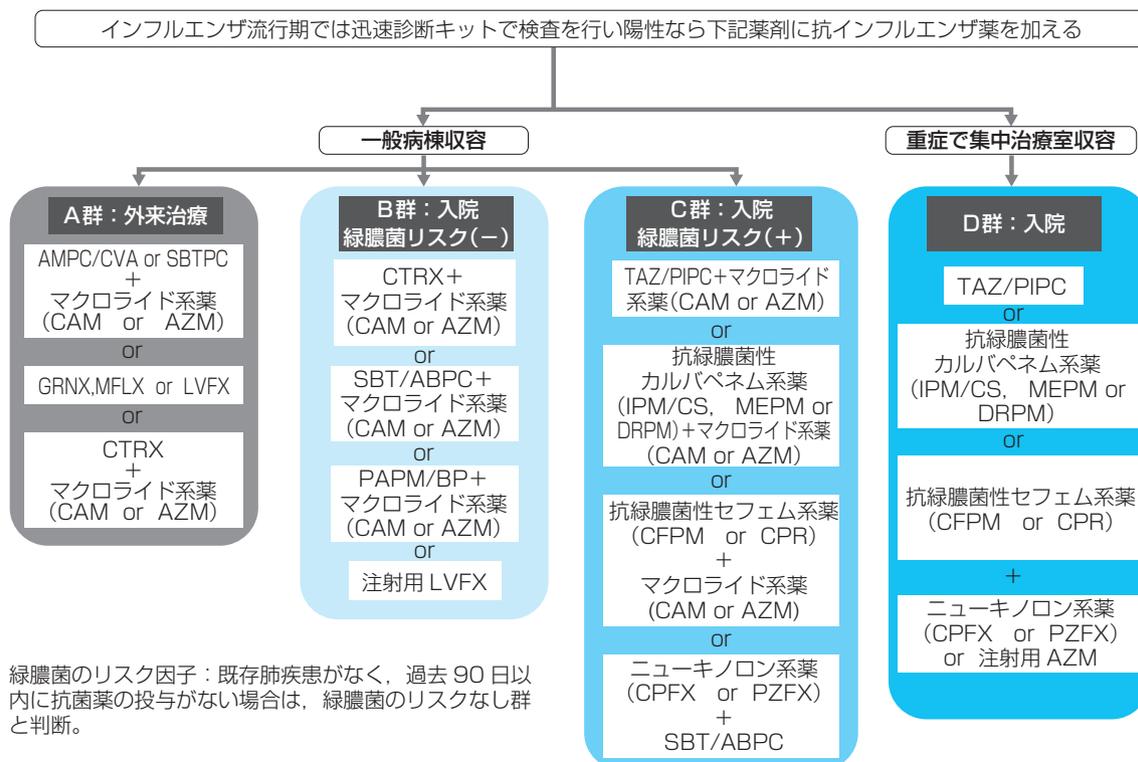


図 生物学的製剤投与中の肺炎における抗菌薬選択の実際

リン (sulbactam : SBT/ampicillin : ABPC) の組み合わせを投与する。

7 ● D 群：重症・超重症で集中治療室管理を要する症例

日本の超重症肺炎の原因菌としては、インフルエンザウイルス、肺炎球菌、レジオネラ、緑膿菌の順であったと報告されている⁷⁾。インフルエンザ迅速診断キット陽性であれば抗インフルエンザ薬の注射剤と上記 3 菌種をカバーする抗菌薬を選択する。

Q3 RA 患者の肺膿瘍、膿胸、気管支拡張症急性増悪の初期対応は？

A3 上記 3 疾患は臨床像と胸部 CT から疑うことができる。肺膿瘍、気管支拡張症急性増悪では抗菌薬投与前に喀痰の検査を行う。膿胸では胸水の検査を行う。以下に示す頻度の高い原因菌を想定して抗菌薬を開始する。

1 ● 肺膿瘍の診断と治療

発熱・喀痰があり、肺に空洞性病変を認めた場合、肺膿瘍を疑う。一般細菌・放線菌・ノカルジアを目的とした喀痰検査に加え、抗酸菌・真菌培養などを追加する。肺膿瘍の上位 3 菌種は連鎖球菌属、嫌気性菌、*Gemella* 属であり、いずれも口腔内常在細菌である⁸⁾。一方、RA 患者の肺膿瘍の原因菌を検索した報告は 9 例が集計されているのみであり¹⁾、上記 3 菌種以上にクレブシエラと緑膿菌が多かったと報告されている。

2 ● 膿胸の診断と治療

発熱、胸痛などで受診し胸水を認めた場合に膿胸を疑う。膿胸では胸腔ドレナージに加えスルバクタム / アンピシリンの投与を行う。難治例や超音波検査で胸水内に隔壁が形成されている場合は、胸腔鏡の治療を考慮し、これらの処置が可能な施設にコンサルトする。

3 ● 気管支拡張症急性増悪の診断と治療

膿性喀痰、発熱などで受診した患者の画像所見で気

管支拡張症はあるが肺炎がない場合に気管支拡張症急性増悪と診断する。気管支拡張症急性増悪では緑膿菌やインフルエンザ桿菌などを想定する。

Q4 RA 患者の肺感染症の危険因子は何か？ 予防は可能か？

A4 高齢既存肺疾患・ステロイド薬併用・Steinbrocker 病期分類Ⅲ期以上などが生物学的製剤投与 RA 患者の肺炎の危険因子である^{9)~11)}。インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンで感染率・感染症発症率・重症化率を低下させることが可能かもしれない。

危険因子を有する症例に投与した場合は、感染症の早期発見に努める。

Q5 感染終息後に生物学的製剤は使用再開できるか？

A5 肺炎・肺膿瘍治癒後に生物学的製剤の使用は可能である。しかし、既存肺疾患があり再投与で肺炎を繰り返した場合は投与を控える。気管支拡張症急性増悪例で治療後も咳嗽、喀痰が残存し、制御困難な慢性下気道感染症と判定される場合は投与には慎重であるべきである。

文献

- 1) 高柳 昇, 土屋 裕, 徳永大道, ほか. 関節リウマチに合併した肺感染症の検討. 日呼吸会誌 2007 ; 45 : 465-73.
- 2) Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls : a population-based study. Arthritis Rheum 2002 ; 46 : 2287-93.
- 3) Komano Y, Tanaka M, Nanki T, et al. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors : a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. J Rheumatol 2011 ; 38 : 1258-64.
- 4) Nakajima A, Saito K, Kojima T, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics : results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan. Mod Rheumatol 2013 ; 23 : 945-52.
- 5) Hansen RA, Gartlehner G, Powell GE, et al. Serious adverse events with infliximab : analysis of spontaneously reported adverse events. Clin Gastroenterol Hepatol 2007 ; 5 : 729-35.
- 6) Tubach F, Ravaud P, Salmon-Céron D, et al. Emergence of *Legionella pneumophila* pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor- α antagonists. Clin Infect Dis 2006 ; 43 : e95-100.
- 7) 高柳 昇, 原健一郎, 徳永大道, ほか. 市中肺炎入院症例の年齢別・重症度別原因微生物と予後. 日呼吸会誌 2006 ; 44 : 906-15.
- 8) Takayanagi N, Kagiya N, Ishiguro T, et al. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess. Respiration 2010 ; 80 : 98-105.
- 9) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008 ; 67 : 189-94.
- 10) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. J Rheumatol 2009 ; 36 : 898-906.
- 11) Koike T, Harigai M, Ishiguro N, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients : postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. Mod Rheumatol 2012 ; 44 : 498-508.

抗酸菌感染症

a. 結核症

Q1 RA 患者には結核が多いのか？

A1 RA 患者は結核を併発しやすい。

生物学的製剤導入直前の 2000 年代初頭、日本の関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)患者の結核併発率は 0.08%であった¹⁾が、これは当時の一般人口の結核罹患率の 3.21 倍であり¹⁾、RA 患者の結核はもとも多かった。

近年の結核は、結核菌の初感染に引き続く発症よりは、若年時の感染後に成立した既感染病巣が加齢に伴う免疫能や栄養の低下、免疫抑制的な薬剤の投与などによって再燃して発病する例が多い。2010 年代の日本では、RA の好発年齢層である 40~60 歳代は、その 10~30%に結核の既感染があり、再燃発病のリスクが高い。

RA 以外の生物学的製剤の対象疾患は、おのおのその好発年齢が RA とは大きく異なるため、結核併発率は疾患ごとに大きく異なる。

Q2 RA 患者への生物学的製剤の投与で結核併発は多くなるのか？

A2 生物学的製剤投与中の RA 患者では結核併発が多くなる。

TNF- α 阻害薬投与中の RA 患者の結核罹患率は、使用開始直後、米国では一般人口の 8 倍²⁾、韓国では 30 倍³⁾、スウェーデンでは 4 倍と報告された⁴⁾。スペインでは 2000 年に一般人口に対して 53 倍の結核罹患率が報告されたが、結核スクリーニングなどの対応策がとられ 2001 年には 11.7 倍と急減した⁵⁾。

日本では、2003 年から RA 患者でインフリキシマブ(infliximab : IFX)の市販後 5,000 例全例調査が行われ、登録 2,000 番までに結核の併発が 11 例あったが、その後の 3,000 例で 3 例と減った⁶⁾。初期の結核併発例の解析から危険因子を特定し、2,000 番登録前後から本剤投与前のスクリーニングで危険因子を認めた例に対する抗結核薬の予防投与実施を提案して介入した効果であり⁶⁾、スクリーニングの重要性が理解できる。

Q3 結核併発のリスクは何か？

A3 結核の既往歴・家族歴、陳旧性結核の画像所見、ツベルクリン反応強陽性などである。

日本では、インフリキシマブやエタネルセプト(etanercept : ETN)、アダリムマブ(adalimumab : ADA)などの全例調査から結核併発の危険因子として、結核の既往歴・家族歴、胸部 X 線写真や胸部 CT 画像における陳旧性結核の所見、ツベルクリン反応の強陽性、interferon-gamma release assay (IGRA) 検査の陽性が知られた。欧米でも、ツベルクリン反応で 5mm 以上の硬結や 0.35IU/ml 以上のクオンティフェロン[®]TB(Quantiferon-TB : QFT)検査の陽性を示したのは、結核の高蔓延国出生歴あるいは 6 カ月以上の居住歴、家族内の結核患者との接触歴、活動性結核の罹患歴などであり、これらを結核併発の危険因子としている⁷⁾。

Q4 結核の併発はどのように見つけるのか？

A4 臨床症状・所見、喀痰等の検査成績、画像所見等を総合的に検討する。

結核の初発症状は2週間以上続く咳と痰、微熱、倦怠感等であり、生物学的製剤投与前やその後の診察の都度、患者に確認する。ただし、生物学的製剤投与中に発症する結核の過半数は肺外結核なので、高熱、胸痛や腹痛、リンパ節腫脹等にも留意すべきである。

診断では、胸部単純X線写真や胸部CTによる結核病変の確認とともに、結核菌の証明を行う。薬剤感受性の確認のため適切な検体からの結核菌の分離培養を行い、感染性の確認のため喀痰の抗酸菌塗抹検査も行う。

核酸増幅法〔polymerase chain reaction (PCR) 検査法など〕は迅速であり、非結核性抗酸菌症の鑑別にも有用である。ツベルクリン反応検査も重要であるが、免疫低下者では偽陰性が、BCG接種者では偽陽性が時にあり、ほかの検査と合わせて総合的に診断する。

結核菌感染により体内で増加するIFN- γ を測定するIGRAは、BCG接種による偽陽性を除外できるが、過去の感染か新規の感染かの区別は困難であるとともに、免疫低下者で偽陰性が時にあるので、やはり総合的な診断が必要である。

Q5 併発結核の治療はどうするか？

A5 結核の標準治療法を適用するが、生物学的製剤やステロイド薬投与の継続の可否を熟考する。

結核の治療では、治療効果の増強と薬剤耐性発現抑制を目的に多剤併用薬物療法が標準化されている。結核治療を行う際には、生物学的製剤や副腎皮質ステロイド薬、ほかの免疫抑制薬などの投与継続の可否について検討すべきである。最近では、これらの薬剤の投与中止は、抑制されていた免疫を再発現させて過度の生体反応を起こし、結核の病態のparadoxical reactionを招くとともにRAをも増悪させる例がある

ので、これらの薬剤は続けるべきであり、最低限でもステロイド薬は継続すべきという意見が多い。

Paradoxical reactionは、後天性免疫不全症候群(acquired immune deficiency syndrome : AIDS)の治療中に発現することのある免疫再構築症候群と同じ機序と考えられる。生物学的製剤の投与中止後にparadoxical reactionが起こり、同剤の再投与がそれを抑えて有効だったという報告が複数ある。肺非結核性抗酸菌症でも同様の報告がある。

Q6 結核の予防はどうするか？

A6 生物学的製剤投与前にスクリーニングを行い、有所見者はLTBIとして治療する。

生物学的製剤の投与前には、前述した結核併発リスクのスクリーニングを行う(☒)。IGRA検査とツベルクリン反応検査は可能な限り2つを実施する。胸部X線検査とともに胸部CT検査を行うのが望ましい。単純X線写真が一見無所見でも、CT画像で疑わしい陰影を見ることがあるからである。

スクリーニングで活動性結核が判明したら結核の治療を優先する。結核が否定できれば生物学的製剤を開始するが、スクリーニングで一つでも陽性所見があれば潜在性結核感染(latent tuberculosis infection : LTBI)としてisoniazid (isoniazid : INH)単独を6~9カ月間投与する。isoniazidの投与が不可能な場合にはrifampicin (rifampicin : RFP)を投与する。ただし、LTBI治療の効果が100%ではないことに留意すべきである。また、LTBIの治療でも服薬遵守は重要である。

Q7 併発結核の治療の終了後、生物学的製剤の再投与は可能か？

A7 可能であるが、綿密な経過観察が必要である。

生物学的製剤の再投与は可能である。これについて、American College of Rheumatologyは結核の治

療が終了した直後からの投与再開⁸⁾を, British Society of Rheumatology は結核治療終了後2カ月を

置いてからの投与再開を提案している⁹⁾。再開後は問診や画像診断を含む諸検査をより綿密に行う。

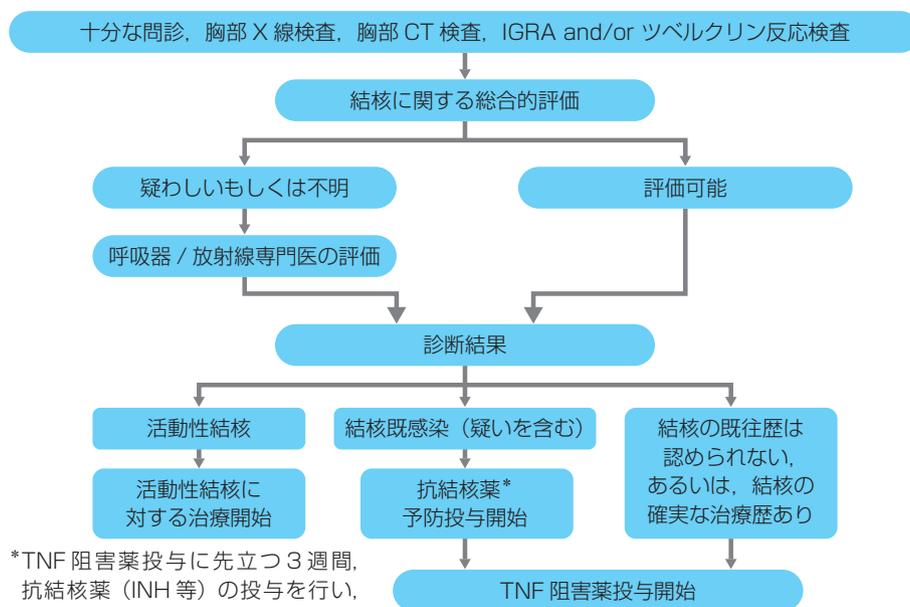


図 生物学的製剤投与時の結核予防対策

文献

- 1) Yamada T, Nakajima A, Inoue E, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 1661-3.
- 2) Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 628-34.
- 3) Seong SS, Choi CB, Woo JH, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA) : effects of RA itself and og tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 706-11.
- 4) Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalization with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 1339-44.
- 5) Gómez-Reino JJ, Carmona L, Descalzo MA. Risk of tuberculosis inpatients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheumatism* 2007 ; 57 : 756-61.
- 6) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 189-94.
- 7) Matulis G, Jüni P, Villiger PM, et al. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases : performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon γ assay. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 84-90.
- 8) Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012 ; 64 : 625-39.
- 9) Ding T, Ledingham J, Lugmani R, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology* 2010 ; 49 : 2217-9.

抗酸菌感染症

b. 非結核性抗酸菌症

はじめに

生物学的製剤，特に TNF 阻害薬の使用が広がる中で，その有害事象の一つとして非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacteriosis : NTM 症) が多発している。発症はほぼ関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) 患者に限られている。NTM 症は十分に有効な治療薬剤がないので，NTM 症と診断された RA 患者の生物学的製剤の投与の可否が問題となる。

Q1 RA 患者における NTM 症 (RA-NTM 症) の合併頻度は？ そこに生物学的製剤を投与した場合の発症頻度は？

A1 生物学的製剤を投与された RA 患者について，日本の生物学的製剤全例市販後調査 (post marketing surveillance : PMS) で 0.1% (観察期間は 6 カ月間) の発症が報告されている。米国の一地域の疫学調査で，RA 患者の NTM 症発症率は一般人口の 2 倍，そこに生物学的製剤が投与された場合はさらに 5 倍，一般人口の 10 倍と報告されている¹⁾。

Q2 NTM 症の診断— RA 患者において特に注意を払うべき点は？

A2 NTM 症との診断は，日本結核病学会・日本呼吸器学会の診断基準に則って厳格に行われるべきである²⁾。また画像診断上の問題として，RA 固有の気道病変 (気管支拡張症，細気管支炎) と NTM 症とは画像所見が酷似し鑑別は不可能であることに留意すべきである³⁾ (図 1)。

Q3 RA-NTM 症の菌種は？ 非 RA 患者と異なるのか？ RA-NTM 症の予後は？ そこに生物学的製剤が加わった場合，どうなるのか？

A3-1 菌種：日本の NTM 症の菌種の内訳は約 89% が MAC 症 (*Mycobacterium avium* complex)，4% が *M. kansasii* 症，3% が *M. abscessus* 症と報告されている。RA-NTM 症についても同様の数字が報告されている。

A3-2 日本国内からの報告では RA-NTM 症の予後は，5 年生存率 66.1% であり，一般の NTM 症患者に比しやや不良である。

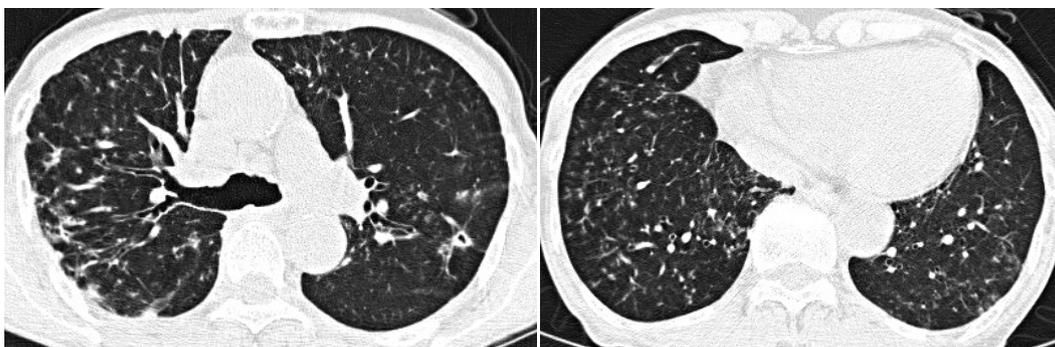


図 1 RA 固有の気道病変 (気管支拡張症 + 細気管支炎)

73 歳，女性。慢性的咳と痰があり，過去 2 回肺炎の罹患歴がある。広範な気管支拡張と細気管支炎の所見で，NTM 症との鑑別が問題となるが，画像からは困難。気管支鏡検査等で NTM 症は否定された。

生物学的製剤が使用されNTM症を発症した場合の予後としては、米国の調査で37%が死亡したとの報告がある。一方わが国の多施設共同研究やPMSで死亡例の報告は1例もない。

1 ● NTM症の予後，RA-NTM症の予後

菌種の違いはNTM症の予後を考える場合重要な因子である。NTM症は一般的に有効な抗菌薬がなく制御は困難と言われるが、*M. kansasii*症などは複数の抗菌薬の併用で制御が可能であり、一方*M. abscessus*症はいかなる治療努力にもかかわらず予後不良と言われる。MAC症はその中間と言われるが、臨床経過はさまざまであり、一方で無治療でも長期間悪化のない症例があり、逆に治療にもかかわらず進行する症例もある。わが国のMAC症の予後については、日本の一施設から、5年後の死亡率23.9%であり、MAC症に直接関連した死亡に限定すると5.4%との報告がある⁴⁾。予後不良因子としては高齢、X線病型(結節・気管支拡張型が良好、それ以外は不良)、基礎疾患あり、BMI低値、貧血、低蛋白血症などが抽出されている。

RA-NTM症の予後については同じ施設から(大部分は生物学的製剤非使用)報告がある。98例のRA-NTM症の予後は、5年後の死亡率33.9%であり、一般人よりやや不良であった。死亡は肺炎、間質性肺炎、呼吸器以外の疾患などによるものが多く、NTM症それ自身によるものは16%であった⁵⁾。

2 ● 生物学的製剤投与下発症のNTM症の予後

生物学的製剤投与下発症のNTM症について、Winthropは、生物学的製剤使用中に発症したNTM症18例中7例(39%)が死亡したと報告している¹⁾。

日本の一施設の報告では、生物学的製剤投与下のNTM症6例の予後は特に不良ではなかったが、症例数が少なく、明確な結論は得られていない⁵⁾。

2011年に行われたわが国の多施設共同研究では13例について解析が行われた。11例に治療が行われ、全例治療は奏功し、菌の陰性化と陰影の改善が得られた。死亡例はなかった⁶⁾。

以上を総合すると、RA-NTM症の予後には、菌種、NTM病変の病型、全身状態などさまざまな因子が関

与するが、生物学的製剤投与が予後不良因子であるとわが国ではいまだ証明されていない。

Q4 治療はどのようにするのか？ 薬剤は？ 期間は？

A4 治療は特に一般人と変わるところはない。それぞれの菌種に対して標準的に使用される薬剤を選択する。治療期間については定説はないが、標準の菌陰性化後1年間あるいは治療経過が難渋する場合さらに6~12カ月程度延長することも考慮される。しかし通常の宿主よりも順調に治癒に向かうこともある。

一般人と基本的には同じであるが、RA患者においては既存の肺病変が広範囲、あるいは全身状態が不良である場合、異なる治療反応性も予想されるので、治療期間、薬剤は柔軟に考慮されるべきである。

Q5 発症の危険因子は何か？ 予知できるのか？

A5 既存の気道病変、間質性肺炎の存在が最大の危険因子である。生物学的製剤投与開始前に可能な限りHRCTを施行し、既存病変の有無をチェックすべきである。

Moriらは13例について、発症前のCTと発症時のCTとを対比した⁶⁾。発症前のCTではその大部分に気管支拡張症、細気管支炎などの背景病変が認められていた。発症時にはこれらの所見の部分に一致して、浸潤影、粒状影などが出現していた(図2)。この研究は、RA固有の気道病変、間質性肺炎などに菌の定着が起りやすく、あるいはすでに起こっており、それが生物学的製剤投与下に発症してくるNTM症の最大の危険因子であることを強く示唆している。

気道病変の危険因子としては、進行したRAの病期、抗CCP抗体高値などが挙げられている。したがって、これらの危険因子を持ったRA患者に生物学的製剤投与を計画する場合、可能な限りHRCTを施行し、気道病変などの有無をチェックし、画像上NTM症が疑わしい例には複数回の検痰などを施行す

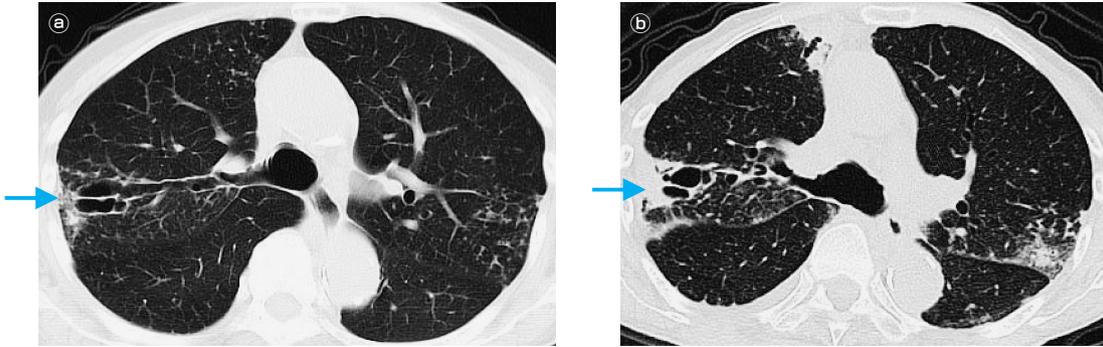


図2 RAのNTM症はRA固有の気道病変を母地として発症する

- a. 発症前1年のCT。右上葉の気管支拡張症(RAの気道病変)。
b. 発症時のCT。気管支拡張症の部に一致して浸潤影が出現。

べきである。菌が証明された場合は、定着であってもその後の発症があり得るので、生物学的製剤投与開始後も慎重に経過を観察する。

Q6 NTM症を合併している、あるいはその疑いがあるRA患者には生物学的製剤の投与は禁忌か？

A6 NTM症と確診されている場合、原則禁忌であるが、菌種がMACで、いくつかの条件が満たされ、またRAの疾患活動性が高度で生物学的製剤の投与を強く必要とする場合に限り、リスク・ベネフィットバランスを十分検討したうえで生物学的製剤の開始を考慮してもよい。

生物学的製剤投与下に発症したRA-NTM症の予後は、一定の条件を満たす場合、必ずしも不良ではない。以下、菌種別に生物学的製剤投与の可否を個別に検討する。

1 ● MAC 定着のみ

生物学的製剤投与は支障ない。しかし投与開始後のNTM症発症の可能性は高いので、その後の厳重な監視が必要である。少なくとも年2回の胸部X線撮影、および咳、痰などの症状が出現したときはその都度胸部X線撮影や検痰などを行う。

2 ● MAC 症と確定診断された場合

日本結核病学会・日本呼吸器学会の診断基準を満た

した場合、原則として早期に抗菌療法を開始する(病状により経過観察の選択もあり得る)。治療が長期にわたって継続可能で、良好な治療反応性が確認され、一方RAの疾患活動性が高度で生物学的製剤の投与を強く必要とする場合に限り、リスク・ベネフィットバランスを十分検討したうえで生物学的製剤の開始を考慮してもよい。ただしMAC症の予後不良因子として、X線病型(線維・空洞型)、肺の既存疾患あり、高齢(70歳以上)、BMI 18.5 kg/m²以下、貧血、低アルブミン血症などが判明している⁴⁾、これらの条件をもつ患者は除外すべきである。

3 ● その他の菌種

M. kansasii 症は、一般に既存薬剤の組み合わせで制御は可能とされているが、RAに合併した場合の治療予後については、不良であったとの報告が1編⁵⁾あるのみである。したがって現時点では抗酸菌症治療の専門家の指導下以外は原則として禁忌の中にも含める。*M. abscessus* 症は禁忌である。

Q7 生物学的製剤使用中にNTM症を発症した場合、生物学的製剤は感染収束後には再投与できるのか？

A7 良好なコンプライアンスで抗NTM療法を一定期間併用すれば、病勢のコントロールに生物学的製剤が必須の症例では生物学的製剤の再開も一つの選択肢となり得る。

生物学的製剤投与を受けている RA 患者の多くはそれまでの疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying anti-rheumatic drugs : DMARDs)に治療抵抗性で、生物学的製剤以外の治療の選択肢が限られていることが多い。したがって感染収束後の生物学的製剤の再投与の可能性が検討されるべきである⁷⁾。

文献的考察によれば、肺外 NTM 症で、TNF 阻害薬を再開し、NTM 症の悪化はなく、原疾患の良好なコントロールが得られたという症例報告が多い。また日本から肺 NTM 症で成功裡に再開できた症例報告が複数ある。

文献

- 1) Winthrop KL, Baxter R, Liu L, et al. Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 37-42.
- 2) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会・日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針. *結核* 2008 ; 83 : 525-6.
- 3) 徳田 均. リウマチの肺合併症, 特に気道病変の臨床的意義とその画像診断. *臨放* 2015 ; 60 : 1085-96.
- 4) Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, et al. Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 ; 185 : 575-83.
- 5) Yamakawa H, Takayanagi N, Miyahara Y, et al. Prognostic factors and radiographic outcomes of nontuberculous mycobacterial lung disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013 ; 40 : 1307-15.
- 6) Mori S, Tokuda H, Sakai F, et al. Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents : a retrospective multicenter study in Japan. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22 : 727-37.
- 7) Mori S, Sugimoto M. Is continuation of anti-tumor necrosis factor- α therapy a safe option for patients who have developed pulmonary mycobacterial infection ? : case presentation and literature review. *Clin Rheumatol* 2012 ; 31 : 203-10.

ニューモシスチス肺炎

はじめに

メトトレキサート(methotrexate : MTX)や生物学的製剤が関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)の治療に用いられるようになって以降, RA 患者におけるニューモシスチス肺炎(*Pneumocystis pneumonia* : PCP)が問題になっている。本項では生物学的製剤使用中の RA 患者における PCP の病態や診断, 治療などについて概説する。

Q1 PCP とはどのような感染症か?

A1 真菌の一種である *Pneumocystis jirovecii*(以下 *Pneumocystis*)による肺炎であり, ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus : HIV)感染や造血幹細胞移植など細胞性免疫が高度に障害された状況で起きる日和見感染症である¹⁾。*Pneumocystis* はヒトからヒトへ空気感染し, 免疫能が正常な宿主では無症候性保菌にとどまるものの, 免疫不全者では PCP を発症すると考えられている²⁾。

Q2 PCP の病態は?

A2 *Pneumocystis* 自体の組織傷害性は低く, PCP における肺組織傷害は主に宿主側の免疫反応によるものであり, 肺胞マクロファージのほか, CD4 陽性 T リンパ球, 好中球, 樹状細胞などさまざまな免疫担当細胞やそれらが産生する炎症性メディエータが関与している²⁾。

Q3 RA 患者の PCP の特徴とは?

A3 PCP における肺組織傷害が主に宿主側の免疫反応によるものであるため, RA 患者をはじめとする非 HIV 患者の PCP では, 後天性免疫不全症候群(acquired immune deficiency syndrome : AIDS)患者の PCP と比べ, 発症がより急激で, 呼吸不全を伴うことも多い³⁾⁴⁾。一方, 非 HIV 患者では肺内の菌量が少ないため, 鏡検による *Pneumocystis* の検出が困難な場合が多い³⁾。

Q4 生物学的製剤使用中の PCP の頻度と死亡率はどの程度か?

A4 生物学的製剤に関する本邦の全例市販後調査(post marketing surveillance : PMS)では, 使用された患者の 0.2~0.4%程度に PCP がみられている⁵⁾⁶⁾。死亡率は 10~29%と高いが, 予後良好との報告もあり, 施設間で差がある可能性がある。

Q5 PCP を発症する危険因子は何か?

A5 インフリキシマブ(infiximab : IFX)の PMS で PCP を発症した 21 例を検討したところ, 危険因子は, ①年齢が 65 歳以上, ②プレドニゾロン(prednisolone : PSL)換算で 1 日 6 mg 以上の副腎皮質ステロイド薬の使用, ③既存の肺病変の存在であり, この危険因子を 2 つ以上有する患者と 1 つ以下の患者とでは, PCP の累積発症率に有意な差があった(図 1)⁷⁾。このような危険因子を有する患者に生物学的製剤を開始した場合には, 慎重な経過観察を行うべきである。

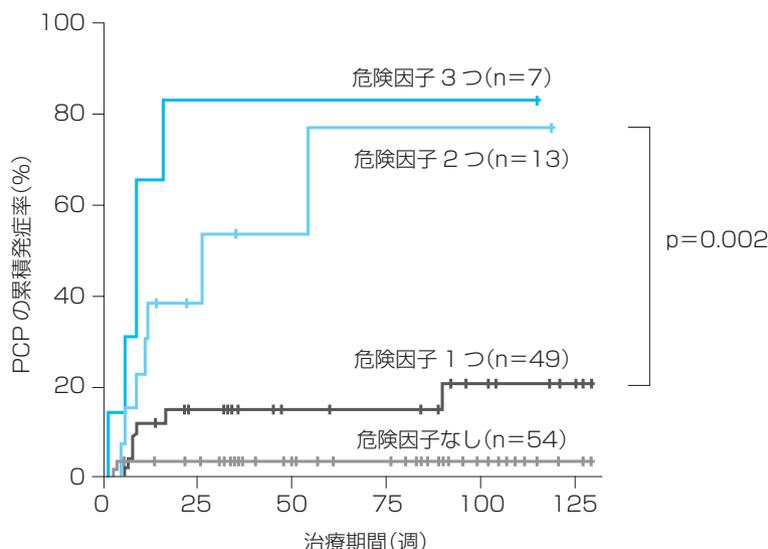


図 1 インフリキシマブ投与中の PCP の発症危険因子

3 つの危険因子(①年齢 65 歳以上, ②プレドニゾン換算で 6mg 以上の副腎皮質ステロイド薬, ③既存の肺病変の存在)のうち, 2 つ以上を有する患者ではインフリキシマブ投与中の PCP の発症が有意に多い。

(文献 7 より引用)

(Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society. All rights reserved)

Q6 PCP の診断はどのように行うか?

A6 PCP の診断は気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) など呼吸器由来の検体から鏡検 (通常ギムザ染色またはグロコット染色) で *Pneumocystis* を証明することが原則である¹⁾。しかし非 HIV 患者では肺内の菌量が少なく, 呼吸不全を伴うことが多いため, PCR 法や LAMP 法による *Pneumocystis* DNA の検出 (保険適用なし) に加え, 画像所見 (図 2) や血清 β -D-グルカン高値などを総合的に判断して診断することも多い⁴⁾⁸⁾。RA には間質性肺炎や気道病変, 胸膜病変などの呼吸器病変が合併しやすく, メトトレキサートなどによる薬剤性肺炎の合併も多いため, PCP の診断に際しては鑑別に注意が必要である。

Q7 PCP の治療はどのように行うか?

A7 PCP の治療は ST 合剤 [スルファメトキサゾール (sulfamethoxazole : SMX) とトリメトプリム (trimethoprim : TMP) の合剤] が第 1 選択であり,

RA 患者などの非 HIV 患者では通常 2~3 週間の投与を行う。ST 合剤の有効性は高いが, 皮疹, 肝機能障害, 電解質異常などの副作用がある。第 2 選択薬としてはペンタミジン (pentamidine) があるが, 低血圧や低血糖, 腎毒性など副作用が多い。中等症以下の場合, 副作用の少ないアトバコン (atovaquone) が用いられることもある。

RA 患者の PCP では炎症反応が強いため, 中等症以上 ($\text{PaO}_2 \leq 70$ Torr または $\text{A-aDO}_2 \geq 35$ Torr) の症例では早期から十分量の副腎皮質ステロイド薬を投与



図 2 エタネルセプト投与中に発症した PCP の CT 所見

44 歳, 男性。エタネルセプト投与中に PCP を発症。CT では境界が不明瞭で小葉構造と無関係に分布する広汎 GGO を認める。

(文献 8 より引用)

する。

Q8 PCPの予防は可能か？

A8 RA薬物療法の際のPCP発症予防は保険適用であり、PCP治療後やハイリスクの患者には予防投薬を行うことが望ましい⁹⁾。予防にはST合剤が用いられるが、具体的な適応や投薬期間などについてのコンセンサスはない。

Q9 PCP終息後に生物学的製剤の再開は可能か？

A9 PCP終息後に生物学的製剤の再開が可能かについては、現時点でエビデンスはない。ST合

剤の予防内服は必須と考えられるので、予防内服が副作用なく安全に継続できることが確認できた時点で、リスク・ベネフィットを考慮して検討するべきであろう。

おわりに

RA患者のPCPは重症化しやすく、診断が困難なことも多い。生物学的製剤投与中にはPCPの発症リスクを念頭におき、少しでもPCPが疑われる場合には胸部CTや血清 β -D-グルカンの測定などの検索を行うべきである。またPCP治療後やハイリスク患者に対する予防投薬については、その適応や期間に関する指針の確立がまたれる。

文献

- 1) Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2487-98.
- 2) Thomas CF Jr, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of Pneumocystis pneumonia. Nat Rev Microbiol 2007 ; 5 : 298-308.
- 3) Limper AH, Offord KP, Smith TF, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. Am Rev Respir Dis 1989 ; 140 : 1204.
- 4) Tasaka S, Tokuda H. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies. J Infect Chemother 2012 ; 18 : 793-806.
- 5) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008 ; 67 : 189-94.
- 6) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. J Rheumatol 2009 ; 6 : 898-906.
- 7) Harigai M, Koike R, Miyasaka N, et al. Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. N Engl J Med 2007 ; 357 : 1874-6.
- 8) Kameda H, Tokuda H, Sakai F, et al. Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents : importance of Pneumocystis pneumonia in Japan revealed by a multicenter study. Intern Med 2011 ; 50 : 305-13.
- 9) Green H, Paul M, Vidal L, et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; 3 : CD005590.

間質性肺炎

Q1 RA に合併する間質性肺炎の頻度や分類、臨床像などは？

A1

1 ●疫学

関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)における間質性肺炎(interstitial pneumonia : IP) (RA-IP)の合併頻度は、高分解能CT(high resolution computed tomography : HRCT)を用いた前向き研究では20%前後と報告されている¹⁾。間質性肺炎合併の危険因子として、高齢、男性、喫煙、RA および血沈高値例などが挙げられている。

2 ●組織分類

RA-IP は組織学的に、特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias : IIPs)の組織分類に準じて、通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia : UIP)、非特異性間質性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia : NSIP)、器質化肺炎(organizing pneumonia : OP)などの組織パターンに分類されることが多い²⁾。一般に膠原病に合併した間質性肺炎は組織学的にNSIPパターンを呈することが多いが、RA-IP は比較的UIPパターンが多いことが知られている。

3 ●臨床像

UIP やNSIP などの大部分のRA-IP は慢性の経過を呈するが、OP では急性から亜急性に発症し、発熱などの症状を呈する。また近年、RA-IP は、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis : IPF)と同様に、予後不良の急性増悪を起こすことも明らかになってきた³⁾。

4 ●治療と予後

RA-IP の治療に関する質の高いエビデンスはない。実臨床では呼吸器症状を伴う進行例に対しては経験的にステロイド薬が投与されることが多い。ステロイド薬が無効な場合などは免疫抑制薬が併用される。

予後に関しては、最近の大規模な縦断的研究では、RA-IP の生存期間中央値は3年、5年生存率は38%前後とIPFに匹敵するほど予後不良であった⁴⁾⁵⁾。また、RA-IP においては、NSIP と比較しUIPの方が予後が不良とする報告が多い⁶⁾。

Q2 生物学製剤と関連した薬剤性間質性肺炎の発症頻度は？

A2

生物学的製剤の種類によって頻度は多少異なるものの、市販後調査(post marketing surveillance : PMS)によれば本剤と関連した間質性肺炎の発症頻度は0.4~0.68%と報告されている^{7)~10)}。

Q3 どんな患者が生物学的製剤と関連した間質性肺炎を発症しやすいのか？

A3

PMS では、トシリズマブ(tocilizumab)で、高齢、間質性肺炎の既往・合併、喫煙歴が本剤と関連した間質性肺炎の危険因子であった⁸⁾。エタネルセプト(etanercept)やアダリムマブ(adalimumab)と関連した間質性肺炎は、その34.0~63.0%に間質性肺炎の既往があった⁹⁾¹⁰⁾(表)。したがって、既存の間質性肺炎の存在は、トシリズマブに限らず、一般的に生物学的製剤と関連した薬剤性間質性肺炎の危険因子と考えられる。

表 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の背景因子(PMS)

	症例数	年齢(歳)	MTX 使用	IP の既往	発症までの期間(日)
インフリキシマブ	34	63.5±8.8*	全例	3 (9%)	69±35 (21~153)
エタネルセプト	81	66.0±8.0	21 (25.9%)	51 (63.0%)	92±53 (6~194)
アダリムマブ	53	69.2±8.4	36 (67.9%)	18 (34.0%)	97±42 (23~188)
トシリズマブ	35	67.2 (48~84)**	9 (25.7%)	21 (60.0%)	79 (11~197)

* : SD, ** : range, MTX : メトトレキサート, IP : interstitial pneumonia.
(文献7~10より引用)

Q4 生物学的製剤を使ってどのくらいの期間で本剤と関連した間質性肺炎を発症するのか？

A4 PMSによれば、発症までの期間は平均69~97日間である(表)^{7)~10)}。しかし、生物学的製剤投与後1週間前後で間質性肺炎を発症した症例や、200日間前後で発症した症例も報告されている¹¹⁾。

Q5 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の発症時の症状は？

A5 呼吸困難、咳嗽、発熱などがよく見られる症状である¹¹⁾¹²⁾。

Q6 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の検査所見は？

A6 KL-6やSP-Dが上昇する。しかし、全例で高値となるわけではない⁹⁾¹⁰⁾。

Q7 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の画像所見は？

A7 すりガラス影を呈することが多いが、網状影や浸潤影もみられる¹¹⁾。すでに間質性肺炎が存在する場合は、元々ある蜂巢肺、網状影に加え、すりガラス影、時に濃厚影が加わる。

Q8 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の診断(鑑別診断を含む)は？

A8 本剤投与中の患者において、呼吸困難や咳嗽などの症状に加え、画像上、すりガラス影などの新たな陰影が出現した場合、本剤と関連した間質性肺炎を疑う。

Q9 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の治療は？

A9 本症が疑われた場合、被疑薬の生物学的製剤を速やかに中止する。副腎皮質ステロイド薬などの薬物治療に関してはエビデンスはないが、生物学的製剤を中止しても改善が乏しい症例、または呼吸不全を呈する症例に対しては副腎皮質ステロイド薬[プレドニゾロン(prednisolone : PSL)0.5~1.0 mg/kg/日等]が投与されることが多い^{11)~13)}。重症呼吸不全例にはメチルプレドニゾロン(methylprednisolone : MPSL)1.0 g/日×3日間のパルス療法が行われることもある。少数例ではあるが、免疫抑制薬の併用や免疫グロブリン大量静注療法等の報告もみられる¹¹⁾。

Q10 生物学的製剤にと関連した間質性肺炎の予後は？ また、予後不良因子は？

A10 PMSでは死亡率は7.5~20%である。予後不良因子としては、高齢(65歳以上)、生物学的製剤投与開始から間質性肺炎発症までの期間が長いこと、既存の間質性肺炎、免疫抑制剤の併用などが報

告されている¹¹⁾。

胸部 CT (HRCT) の撮影も積極的に行うべきである。

Q11 既存の間質性肺炎がある患者に生物学的製剤を投与できるか？ また、その場合、注意すべき点は？

A11 Q3 と Q10 の回答にあるように、既存の間質性肺炎は本剤と関連した間質性肺炎の重要な発症危険因子であるとともに、予後不良因子である。したがって、間質性肺炎の既往のある患者に対しては、生物学的製剤投与による利益がこれらの不利益を上回ると判断された場合に限って、十分なインフォームド・コンセントをしたうえで本剤の投与を考慮すべきである。

本剤と関連した間質性肺炎の発症を早期に発見するために、咳、呼吸困難等の症状の増悪に留意するとともに、定期的に KL-6 や SP-D などの血清マーカーを測定し、必要であれば胸部単純 X 線写真のみでなく

Q12 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の予防は可能か？

A12 現時点で確立された予防法はない。

Q13 生物学的製剤と関連した間質性肺炎を発症した患者に本剤の再投与は可能か？

A13 間質性肺炎を引き起こした生物学的製剤の再投与が安全に行えるというエビデンスはない。したがって、原則的には同一薬剤の再投与は禁忌である。しかし、他系統の生物学的製剤は必ずしも禁忌とならないが、その安全性についてはまだ十分な知見が集積されていない。

文献

- 1) Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax* 2001 ; 56 : 622-7.
- 2) Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005 ; 127 : 2019-27.
- 3) Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med* 2009 ; 103 : 846-53.
- 4) Koduri G, Norton S, Young A, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis : results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2010 ; 49 : 1483-9.
- 5) Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis : a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 1583-91.
- 6) Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010 ; 35 : 1322-8.
- 7) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 189-94.
- 8) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan : interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 2148-51.
- 9) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011 ; 21 : 343-51.
- 10) Koike T, Harigai M, Ishiguro N, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients : postmarketing surveillance report of 7,740 patients. *Mod Rheumatol* 2014 ; 24 : 390-8.
- 11) Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies : analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2011 ; 41 : 256-64.
- 12) Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, et al. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. *Am J Med* 2011 ; 124 : 386-94.
- 13) Sen S, Peltz C, Jordan K, et al. Infliximab-induced nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Med Sci* 2012 ; 344 : 75-8.

生物学的製剤が使用される関節リウマチ関連以外の疾患と呼吸器合併症

はじめに

生物学的製剤は関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)関連疾患(RA, 若年性特発性関節炎, 強直性脊椎炎など)以外にも, 炎症性腸疾患[クローン病(Crohn's disease: CD), 潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis: UC)など], ベーチェット病, 乾癬, キャッスルマン病, 多発血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー肉芽腫症)などの疾患に対して有効である¹⁾。欧米ではすでに多くの生物学的製剤がこれら疾患に対する保険適用を取得しており広く臨床応用されている。本邦においても生物学的製剤の適用拡大が進み, またさらに新しい臨床治験が進行中である。

Q1 RA 関連以外のどのような疾患で生物学的製剤が使用されているのか?

A1 p. 3 表 2 に現時点の生物学的製剤ごとの適応疾患をまとめて示した。

1 ●クローン病(CD)

10~30 歳代にみられる原因不明の炎症性腸疾患で, 回腸末端から盲腸にかけての炎症が特徴的である。欧米に比べてその頻度は低いものの, 本邦でも 3 万人以上の患者が報告されており, 食生活の欧米化とともにその増加がみられている。治療としては栄養療法, 薬物療法(副腎皮質ステロイド薬, 免疫抑制薬, サリチル酸製剤など), 外科治療などが行われてきたが, その効果は必ずしも満足できるものではなかった。現在, クローン病に対する治療薬として生物学的製剤の優れた有効性が報告されており²⁾, 本邦ではインフリキシマブ(infliximab: IFX)とアダリムマブ(adalimumab: ADA)が承認されている。

2 ●潰瘍性大腸炎(UC)

主に大腸粘膜に潰瘍やびらんを生じる原因不明の炎症性腸疾患の 1 つである。10~30 歳代ないし 50~60 歳代が好発年齢であり, 本邦では 16 万人以上の患者が存在すると推定されている。一方, 欧米における罹患数は約 100 万人とされており, 近年, さらにその増加が報告されている。治療としては食事療法, 薬物療法としては免疫抑制薬とともにサリチル酸製剤が用いられてきた。生物学的製剤としてはインフリキシマブ, アダリムマブが保険適用を取得しており, その有効性が報告されている³⁾。

3 ●ベーチェット病

日本での患者数は約 2 万人であり, 30 歳代に発症のピークがみられる。臨床症状としては, 眼症状(ブドウ膜炎), 口腔粘膜症状(有痛性の口内炎), 外陰部症状(潰瘍), 皮膚症状の頻度が高い。難治性ブドウ膜炎に対してインフリキシマブが, 腸管病変に対してアダリムマブが保険適用を取得している⁴⁾⁵⁾。

4 ●乾癬

発赤を伴うやや隆起性の発疹と白色の鱗屑を特徴とする原因不明の皮膚疾患である。一般に白色人種に高頻度でみられ, 本邦における頻度は約 0.1%とされている。好発年齢は 30~40 歳代で男性に多い。生物学的製剤としてはインフリキシマブとアダリムマブが保険適用を取得している⁶⁾。最近になって, ウステキヌマブが尋常性乾癬に対する保険適用を取得している。

5 ●キャッスルマン病

慢性的なリンパ節腫大と強い炎症反応を特徴とする原因不明のリンパ増殖性疾患の 1 つである。本邦では約 1,500 例の報告がみられる。腫大したリンパ節から過剰な IL-6 が産生されており, これが CRP 上昇, 免

疫グロブリン上昇などの検査値異常を誘導し、発熱、貧血、食欲不振、体重減少などの臨床症状を引き起こす。IL-6阻害を目的に生物学的製剤としてトシリズマブが保険適用を取得している⁷⁾。

6 ●多発血管炎性肉芽腫症(ウエグナー肉芽腫症)

中～小動脈の血管炎を特徴とする原因不明の疾患で、上気道や肺の肉芽腫形成、間質性肺炎、壊死性半月体形成性糸球体腎炎として発症する。本邦では少なくとも1,500人以上の患者が存在すると推定されている。血液中の抗好中球細胞質抗体が陽性になることが多い。最近になって、本症に対するリツキシマブの有効性が報告され治療薬として保険適用を取得している。

Q2 上記疾患に生物学的製剤が使用される場合の副作用の種類と頻度の特徴は？

A2 RA関連疾患以外で最も多くの保険適用を取得しているインフリキシマブにおいて、CD、乾癬、ベーチェット病症例における副作用発現に関するデータが報告されている。これをみると、クローン病2,820症例における副作用発現率は25.2%であり、このうち全身障害および局所反応(発熱、倦怠感など)が5.9%で最も頻度が高く、次いで胃腸障害5.4%、感染症関連5.2%の順であった。特に感染症の中では、带状疱疹0.6%、敗血症0.6%、肺炎0.6%であり、肺結核も0.1%の頻度で報告されている。

Q3 RA関連疾患以外で生物学的製剤を使用する場合の注意点は？

A3 RA関連疾患に対してCD、UC、乾癬、ベーチェット病などが比較的若年者に多くみられるという事実は重要である。特に、最も重要な感染症である結核においては、年齢が最大の発症因子であり、若年層では発症のリスクは低いと言える。

Q4 生物学的製剤の有効性が期待されるその他の疾患は？

A4 生物学的製剤の新しい適応を見いだすことを目的に多くの臨床研究が実施されている。これまでにシェーグレン症候群、喘息、皮膚筋炎、膜型腎症、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全などに対する生物学的製剤の効果が検討されているが、残念ながら明らかな有効性は証明されていない。一方で、サルコイドーシス⁸⁾、続発性アミロイドーシス⁹⁾、地中海熱¹⁰⁾、中毒性表皮壊死症¹¹⁾などに対する生物学的製剤の有効性が報告されている。生物学的製剤は過剰な炎症反応を抑制するという視点から、感染症を含め、さまざまな病態・疾患に対して新しい適応が見つかる可能性がある。このような状況の中で、これら生物学的製剤をいかに効果的に利用するか、副作用を最小限に抑える使用法を確立するか、さらには新しい適応の可能性を見いだしていくかが今後ますます重要になってくるものと思われる。

文献

- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action : a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008 ; 117 : 244-79.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1383-95.
- Danese S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, et al. Review article : the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis-past, present and future. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 37 : 855-66.
- Evereklioglu C. Ocular Behçet disease : current therapeutic approaches. *Curr Opin Ophthalmol* 2011 ; 22 : 508-16.
- Yesudian PD, Edirisinghe DN, O'Mahony C. Behçet's disease. *Int J STD AIDS* 2007 ; 18 : 221-7.
- Galván-Banqueri M, Marín Gil R, Santos Ramos B, et al. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis : indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2013 ; 38 : 121-30.
- Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 : all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. *Int J Biol Sci* 2012 ; 8 : 1227-36.

- 8) Baughman RP, Nunes H, Sweiss NJ, et al. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013 ; 41 : 1424–38.
- 9) Cabezuelo JB, Egea JP, Ramos F, et al. Infliximab in the treatment of amyloidosis secondary to Crohn's disease. *Nefrologia* 2012 ; 32 : 385–8.
- 10) Akgul O, Kilic E, Kilic G, et al. Efficacy and safety of biologic treatments in familial mediterranean Fever. *Am J Med Sci* 2013 ; 346 : 137–41.
- 11) Patmanidis K, Sidiras A, Dolianitis K, et al. Combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin for toxic epidermal necrolysis : successful treatment of an elderly patient. *Case Rep Dermatol Med* 2012 ; 2012 : 915314.

短縮版：生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き

2017年4月20日 第1版第1刷発行

編集 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会

発行者 日本呼吸器学会(代表)橋本 修

発行 一般社団法人 日本呼吸器学会

〒113-0033 東京都文京区本郷3丁目28番8号 日内会館7階

TEL：03-5805-3553(代) FAX：03-5805-3554

E-mail：info@jrs.or.jp URL <http://www.jrs.or.jp/>

制作 克誠堂出版株式会社

組版 株式会社シナノパブリッシングプレス

●本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込み、および送信(送信可能化権を含む)・上映・譲渡に関する許諾権は一般社団法人日本呼吸器学会が保有しています。

©日本呼吸器学会／2017／Printed in Japan