

## 【総説】

## 生物学的製剤と感染症・化学療法

渡辺 彰

東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発寄附研究部門\*

(平成 29 年 1 月 10 日受付・平成 29 年 3 月 15 日受理)

近年、リウマチなどの免疫性炎症性疾患に対する生物学的製剤の投与が急増し、目覚ましい効果を上げる一方、結核や肺炎、ニューモシスチス肺炎などの各種感染症の併発が増えている。生物学的製剤とは Biologics の訳であり、医薬品で最も多い化学合成品（化合物）への対語であるが、ヒトなどの生物に由来する材料を用いて生物工学の手法によりつくられる。生物学的製剤のなかでも、ヒトの結核免疫の根幹をなす TNF- $\alpha$  を阻害する製剤では、結核感染既往者の多いわが国での結核の増加が懸念されていた。しかし、TNF- $\alpha$  阻害薬投与の前に、潜在性結核のスクリーニングで既感染所見が確認される例への抗結核薬の予防投与を行えば、結核発症を抑え得ることが市販後全例調査で実証された。しかし、予防投与の効果は 100% ではないため結核併発例は未だに散見され、急速に悪化して死亡にいたる例もみられる。重症化や死亡は免疫再構築の機序による可能性が高いので、生物学的製剤の再投与や継続投与を考える必要がある。一方、わが国で急増している非結核性抗酸菌症に関しては、その病態が不均一で治療薬剤にも乏しいため、生物学的製剤の投与は禁忌と考えられてきたが、臨床例の綿密な解析から、一定の条件下では同剤の投与が可能であるとの認識が確立されつつある。細菌性肺炎やニューモシスチス肺炎の併発もみられるが、そのリスク因子が判明しており、それぞれインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種、および ST 合剤などの予防投与が効果的である。また、それらを併発した場合には、インフルエンザを含めて治療の早期開始が肝要である。

**Key words:** biological agents, TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ), tuberculosis, prophylaxis

2015 年の世界の医薬品販売額で上位 10 品目中 7 つを生物学的製剤が占め、うち 4 つは免疫性炎症性疾患の治療薬である。その投与によって関節リウマチ (Rheumatoid arthritis : 以下, RA) などの治療効果が飛躍的に向上した反面、感染症の併発が目立つ。結核や非結核性抗酸菌症 (Non-tuberculous mycobacteriosis : 以下, NTM)、肺炎、ニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia : 以下, PCP)、帯状疱疹が特に重要である。日本呼吸器学会と日本結核病学会、日本感染症学会および日本リウマチ学会は共同で 2014 年 2 月、「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き」<sup>1)</sup> を発行して注意を喚起したが、筆者も一部を担当したので、抗酸菌症を中心に解説する。

### I. 生物学的製剤とは何か？

#### なぜ免疫性炎症性疾患に有効なのか？

生物学的製剤は Biological agents/Biologics の訳であり、バイオ製剤/バイオともいう。医薬品で最も多い化学合成品（化合物）とは異なり、ヒトなどの生物由来の材料（免疫グロブリンやその遺伝子など）から生物工学の手法でつくられる。インスリン製剤や悪性腫瘍治療薬も

あるが、最も多い生物学的製剤は免疫性炎症性疾患の治療薬である。

免疫性炎症性疾患は RA の他に、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬など）、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎など）、ベーチェット病、キャスルマン病、顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症 [現在は多発血管炎性肉芽腫症 (Granulomatosis with polyangitis : GPA) という]、川崎病などがあるが、なぜ、生物学的製剤が有効なのであろうか？

近年、これらの免疫性炎症性疾患の成立や維持に重要な役割を担うサイトカインや分子が同定されたことが背景にあり、例えば RA は、TNF- $\alpha$  や IL-1, IL-6, G-CSF などの過剰発現で発症・進展することが解明されている。わが国の 2016 年末時点で免疫性炎症性疾患に承認されている生物学的製剤を Table 1 に示したが、適応症は薬剤によって異なる。将来はさらに多くの薬剤がさらに広い適応症を取得するとみられる。

しかし、生物学的製剤は免疫抑制作用を示すので、感

\*宮城県仙台市青葉区星陵町 4 番 1 号

Table 1. Biologics currently approved in Japan for autoimmune inflammatory diseases (as of Dec, 2016)

Classification			Generic Name
Preparations that target cytokines or cytokine receptors	TNF inhibitors	Chimeric anti-TNF antibody	Infliximab
		Human anti-TNF antibody	Adalimumab Golimumab
	IL-1 inhibitor	PEGylated humanized anti-TNF antibody	Certolizumab pegol
		TNF receptor-Fc fusion protein	Etanercept
		Anti-IL-1b antibody	Canakinumab
IL-6 receptor inhibitor	Humanized anti-IL-6 receptor antibody	Tocilizumab	
IL-12/23 inhibitor	Human anti IL-12/IL-23p40 antibody	Ustekinumab	
IL-17 inhibitor	Human anti-IL-17A monoclonal antibody	Secukinumab	
	Humanized anti-IL-17A monoclonal antibody	Ixekizumab	
	Fully human anti-IL-17 receptor antibody	Brodalumab	
Preparations that target functional molecules on the cell surface	T-cell co-stimulatory molecular inhibitor	CTLA4-Fc fusion protein	Abatacept
	B-cell inhibitor	Chimeric anti-human CD20 antibody	Rituximab

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

Table 2. Incidence of major infections in post-marketing studies (PMS) of all cases of rheumatoid arthritis patients administered biologics in Japan<sup>1)</sup>

	Generic Name (No. of cases)				
	Infliximab (5,000)	Etanercept (13,894)	Adalimumab (7,740)	Tocilizumab (7,901)	Abatacept (3,985)
Pneumonia (%)	2.2	1.3	1.3	1.5	0.7
Tuberculosis (%)	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
Herpes zoster (%)	0.34	0.81	0.7	1.1	N.D.

PCP: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, NTM: non-tuberculous mycobacteriosis

感染症が起りやすくなり、わが国の幾つかの薬剤の市販後調査でも、結核と NTM, 肺炎や PCP が多くみられる (Table 2)。

## II. TNF- $\alpha$ は結核免疫においてきわめて重要である！

TNF- $\alpha$  は、結核菌に対する免疫の根幹を担っている。TNF- $\alpha$  は結核菌を貪食したマクロファージから放出され、その後の一連の免疫応答が始まる (Fig. 1)<sup>2)</sup>。しかし、結核菌の完全な殺菌は困難であり、通常、活性化マクロファージが結核菌の局在する病巣部分に集積して類上皮細胞と合体し、多核かつ巨大化したラングハンス巨細胞となって病巣を取り囲み、肉芽組織となって病巣は被包化され、乾酪化に陥る。中心部の結核菌は冬眠状態 (dormancy) となり、感染症としては治癒するとともにヒトは結核菌に抵抗性を獲得する。

この状態が潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection: 以下, LTBI) であるが、肉芽腫の形成とともに、その維持にも TNF- $\alpha$  や IFN- $\gamma$  等の供給が必要である。すなわち、LTBI は TNF- $\alpha$  等の持続的な供給が必要な状態であり、供給が停滞すれば肉芽腫の維持は困難となる。現在のわが国の結核発症者の多くは高年齢層にあり、そ

の多くが LTBI からの発症であるが、加齢による免疫能や栄養の低下とともに、免疫抑制的な医薬品の投与が増えてくるためであり、そうした医薬品の最たるものが生物学的製剤やステロイドである。

## III. 生物学的製剤の投与で結核はどのように増加するか？

生物学的製剤投与に伴う結核の併発頻度は、免疫性炎症性疾患ごとに大きく異なる。各疾患の好発年齢層が異なるためであり、併発頻度が高いのは RA である。RA 自体が、わが国で LTBI の多い中高年層に好発するためであり、一方、クローン病は LTBI の少ない 20~30 歳代に好発するため、結核の併発も少ない。

しかし、わが国の RA 患者の結核併発はもともと多かった。Yamada<sup>3)</sup> は、生物学的製剤がわが国に導入される直前の 2000 年代初頭の RA 患者の結核併発率は 0.08% (4/5,044) と報告したが、これは 2005 年のわが国の結核罹患率 (人口 10 万対) の 22.2 の約 4 倍である。年齢調整後の正確な比較では、一般人口の 3.21 倍 (男; 10.59 倍, 女; 1.41 倍) と高く、わが国では RA 患者の結核併発は以前から多かったのである。ここへ生物学的製

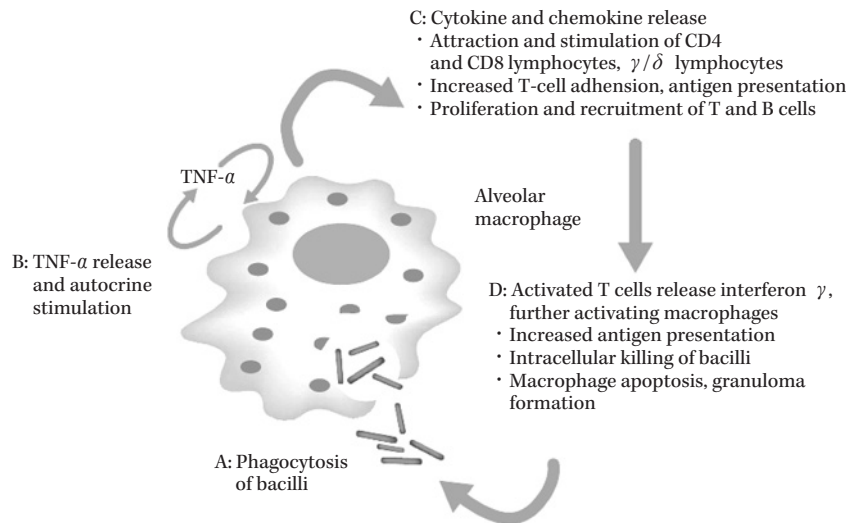


Fig. 1. Schematic representation of the central role of TNF- $\alpha$  in the cellular immune response to *M.tuberculosis* infection (In: Gardam MA, et al. Lancet Infect Dis 2003, 3: 148-155)<sup>2)</sup>.

剤が投与されたらどうなるであろうか？

TNF- $\alpha$  阻害薬が先に導入された海外では結核併発頻度が上昇している。すなわち、TNF- $\alpha$  阻害薬を投与された RA 患者では、米国で一般人口の 8 倍<sup>4)</sup>、韓国で 30 倍<sup>5)</sup>と報告され、また、TNF- $\alpha$  阻害薬非投与の RA 患者に対し、投与患者では 4 倍というスウェーデンの報告<sup>6)</sup>もあり、TNF- $\alpha$  阻害薬の投与は RA 患者の結核併発のリスクである。

スペインからの報告<sup>7)</sup>が興味深い。TNF- $\alpha$  阻害薬が投与された RA 患者の結核併発頻度は、同国の一般人口に対して 2000 年は 53 倍であったが、2001 年には 11.7 倍と急減している。スペインでは、次項に述べるような TNF- $\alpha$  阻害薬投与前の結核スクリーニングを含む結核対応策がこの時期にとられており、その効果と思われる。

#### IV. 結核予防にはスクリーニングと予防投与が有効である！

わが国では、前述の Yamada の研究<sup>3)</sup>の時期に、最初の生物学的製剤として TNF- $\alpha$  阻害薬の infliximab が導入された。同薬は、2003 年に RA 患者への適応が承認されたが、許認可当局より 5,000 例の市販後全例調査が課された。その結果、登録順に 1 番から 2000 番までの 2,000 例中 11 例で結核の併発があったが、2001 番以降 5000 番までの 3,000 例では 3 例と、頻度は大きく低下した<sup>8)</sup>。

この調査では、1000 番までに結核の併発が 6 例 (0.6%) みられ、その解析で、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が結核併発の危険因子と判明した。そこで、本剤投与前にこれらのスクリーニングを行い、有所見者、すなわち LTBI と判断される患者では、infliximab の投与前に抗結核薬の予防投与を行う対応策を 2000 番登録直前に示して介入し

た<sup>8)</sup>。併発頻度は 0.55% (11/2,000) から 0.1% (3/3,000) に低下したが、後者の 0.1% は、前述の Yamada の報告<sup>3)</sup>の結核併発頻度の 0.08% に近い。すなわち、TNF- $\alpha$  阻害薬の投与前に綿密なスクリーニングと有所見例への予防投与を行えば、結核の併発は増えないと言えるが、何もしなければ大きく増えるとも言える。

#### V. 生物学的製剤、特に TNF- $\alpha$ 阻害薬投与時の結核予防対策はどうするか？

生物学的製剤、特に TNF- $\alpha$  阻害薬投与時の結核スクリーニングを Fig. 2<sup>1)</sup>に示す。有所見者では、TNF- $\alpha$  阻害薬投与開始の 3 週間前から isoniazid (以下、INH) または rifampicin を先行投与し、その後、6~9 カ月間の継続が重要である。

しかし、予防投与の効果は 100% ではない。胸部 X 線写真で陳旧性所見や不活動性所見をもつ約 28,000 例を対象に、INH の予防投与の有無と投与期間別に 4 群 (プラセボ投与群、INH 12 週間投与群、同 24 週間投与群、同 52 週間投与群)に分けてその後 5 年間の結核発病を見た成績<sup>9)</sup>がある。その結果 (Table 3)を見ると、予防効果の向上のためには投与期間と服薬コンプライアンスが重要と言える。しかし、確実に服薬した群からも少数ながら結核発症例がみられ、予防投与の効果は 100% とは言えない。わが国の各種生物学的製剤の市販後調査でも 0.1~0.2% 程度の頻度で結核が併発しており<sup>1)</sup>、死亡例も散見されるので、予防投与終了後を含めて綿密な経過観察が必要である。

#### VI. 生物学的製剤、特に TNF- $\alpha$ 阻害薬投与時にみられる免疫再構築症候群

TNF- $\alpha$  阻害薬の adalimumab を投与された RA 患者の市販後調査では、20,000 例強の投与例中 55 例に結核が

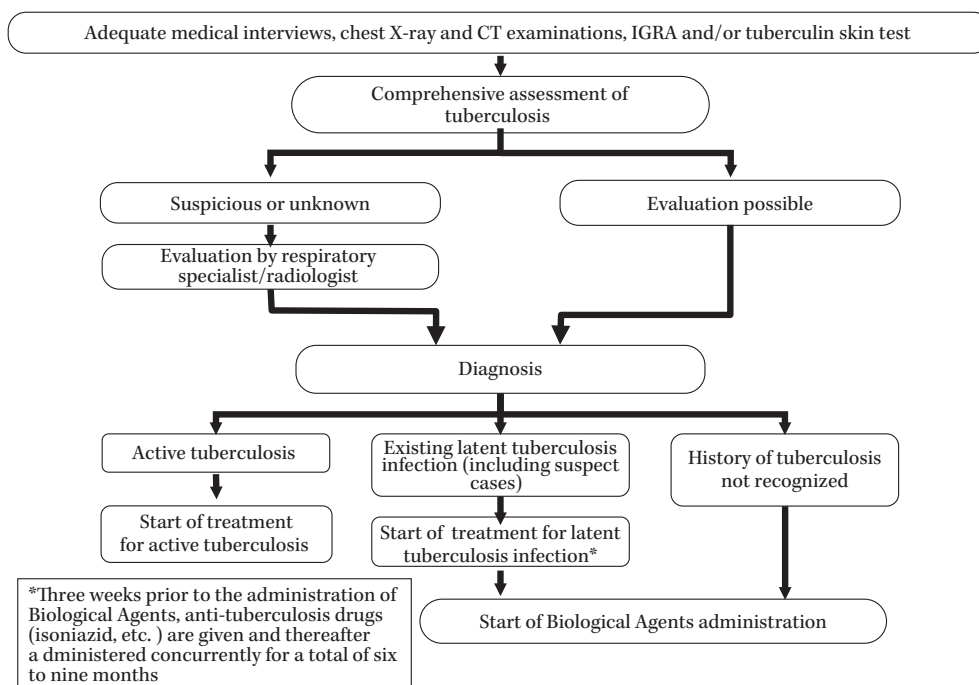


Fig. 2. Preventative measures for tuberculosis before administration of biologics<sup>1)</sup>.

Table 3. Efficacy of various durations of isoniazid therapy compared with placebo: all assigned participants (In: IUAT Committee on prophylaxis. Bull World Health Organ 1982, 60: 555-564)<sup>9)</sup>

Regimen	No. of participants entering regimen	Cumulative no. of cases with tuberculosis	5-Year Incidence <sup>a</sup>	Percentage reduction	Relative risk
Placebo	6,990	97 <sup>b</sup>	14.3	0	4.0
12 weeks	6,956	76	11.3	21 (31) <sup>d</sup>	3.1
24 weeks	6,965	34 <sup>b</sup>	5.0	65 (69) <sup>d</sup>	1.4
52 weeks	6,919	24 <sup>c</sup>	3.6	75 (93) <sup>d</sup>	1.0

<sup>a</sup>Culture-positive tuberculosis per 1,000 persons at risk

<sup>b</sup>Includes 1 case during the first 6 months of pill-taking

<sup>c</sup>Includes 2 cases during the first 6 months of pill-taking

<sup>d</sup>Percentage reduction in the "completer/compliers"

併発し、うち3例が死亡した<sup>10)</sup>。いずれも粟粒結核の例であり、抗結核薬の予防投与は行われていない。死亡までの日数は、結核発現後は平均39.3日(34~44日)、結核治療開始後は平均27.0日(17~40日)と短期間であった。結核治療開始後いったん解熱・改善し、排菌の停止した例もあったが再度発熱し、DICやARDS、多臓器不全が急速に進行して死亡している。3例中2例は結核発症後にadalimumabもステロイドもすべて中止して抗結核薬を開始したが、高熱その他が出現して死亡し、他の1例は、adalimumabは中止してステロイドは同量で続けたが、やはり死亡した。

結核の治療開始後、いったん改善した後に突然、高熱その他の重篤な病態が出現して急速に悪化する病態は以前、「初期悪化」、「paradoxical reaction」などといわれた。当時の対応策はステロイドの投与であり、多くの症例は

改善していたが、ステロイドの中止が早いと再燃する例もみられ<sup>11)</sup>、慎重な対応が必要である。

かかる病態は、1980年代に出現したエイズ患者の増加に伴って確立した概念の免疫再構築症候群(Immune reconstitution inflammatory syndrome; 以下、IRIS)と同じ機序によると考えられる。IRISは、結核を併発したエイズ症例の抗結核薬による治療が奏効して軽快した時期に突然、発熱その他の炎症症状が出現・増悪する病態であるが、エイズの改善に伴って回復していた免疫機能が結核の発症を機に強く発現するようになり、過剰な生体反応を起こすものとされる<sup>12)</sup>。エイズ以外でも、固形臓器移植後の免疫抑制薬投与の中止や、好中球減少症における好中球数の回復後、さらには、TNF- $\alpha$ 阻害薬投与の中止後に発現することが報告されている<sup>13)</sup>。



### VII. 免疫再構築症候群へどのように対応するか？

IRIS への対応として、生物学的製剤の再投与が提唱されている。事実、生物学的製剤投与を中止し、抗結核療法を開始して細菌学的には改善したが paradoxical reaction がみられた例に対し、adalimumab<sup>14)</sup>や infliximab<sup>15)</sup>の投与が有効であったという報告がある。NTM の例でも、脊椎炎に対する TNF- $\alpha$  阻害薬の etanercept の投与中に発症した *Mycobacterium marinum* による腱鞘滑膜炎の治療反応性を高めるために infliximab を併用し、有効を得たという報告がある<sup>16)</sup>。

さらに、IRIS の発現防止のためには、結核を併発しても生物学的製剤は中止しない、とする考えがある。エイズ患者で IRIS を起こしやすいのは、併発した結核が播種性結核の場合であり<sup>17,18)</sup>、TNF- $\alpha$  阻害薬投与中止後に IRIS を起こしやすいのはやはり過半数が播種性結核である<sup>11)</sup>ことから、播種性結核の例では生物学的製剤の投与を継続するというものである。生物学的製剤の投与継続は抗結核薬の効果を抑える可能性もあるが、実際には妨げられないようである。実際に、TNF- $\alpha$  阻害薬投与による結核併発例の抗結核治療において、TNF- $\alpha$  阻害薬を中止した群よりも中止しなかった群のほうが結核菌培養陰性化までの日数が有意に短かったという報告があり<sup>19,20)</sup>、これに関連して、通常の結核治療に比し、最初の1カ月間 etanercept を加えた群、および大量の副腎皮質ステロイド薬を加えた群の菌陰性化率がいずれも有意に優れていたという報告がある<sup>21)</sup>。

### VIII. 生物学的製剤投与で NTM の併発が増加している！

わが国の NTM の患者数は増加中であるが、届出が必要な結核と異なって正確な疫学統計はない。森本<sup>22)</sup>が人口動態統計を基に算出した 2007 年の NTM による死者数の 912 人を、Hayashi<sup>23)</sup>が計算した非 HIV 患者の NTM の年間死亡頻度の 1.57% と合わせると、2007 年の NTM の有病率は人口 10 万対 46 人と推計できる。この値は、同年末の結核患者の有病率(同 49.9 人)に近いが、結核はその後も順調に減少しているため、わが国の 2 つの疾患の患者数は 2010 年までには逆転したと思われる。

NTM のなかでわが国に多い肺 *Mycobacterium avium* complex 症(以下、肺 MAC 症)では、症例ごとに病勢の進展や治療反応性、予後のさまざまな点が問題である。診断基準を満たしても自然軽快する例がある一方、軽症であっても 1~2 年で急速に進行する例もある。治療開始後の経過もさまざま、治療反応性に乏しい例も多く、さらに、治癒したと思われても 1~数年後に再増悪する例もある。RA などの免疫性炎症性疾患に NTM を併発した例への生物学的製剤投与はどうか考えればよいのであろうか？そもそも RA 患者には NTM が多いのであろうか？

米国の Winthrop<sup>24)</sup>は、RA 患者の NTM 発症は、年齢

調整を行って一般人口の 2 倍強であり、TNF- $\alpha$  阻害薬投与中の RA 患者では 10 倍に上り、その死亡率は 39% (7/18) と報告した。しかし、同じ Winthrop が米国 FDA への自発報告 105 例をまとめた成績<sup>25)</sup>では、死亡率が 9% であり、患者背景が異なる可能性もある。この成績<sup>25)</sup>では、NTM の病巣が肺内は 56% に対し肺外は 44%、原因菌種も *Mycobacterium avium* が半数弱、*Mycobacterium abscessus* 等の迅速発育菌が約 20%、*M. marinum* が 7% であり、わが国の分布とはかなり異なる。

### IX. わが国の生物学的製剤投与患者における NTM の併発状況と文献的考察

Mori<sup>26)</sup>は、生物学的製剤投与中に NTM を併発した RA 患者 13 症例を解析した。投与された生物学的製剤は、infliximab が 1 例、etanercept 6 例、adalimumab 2 例、tocilizumab 4 例であり、菌種は *M. avium* が 11 例、*Mycobacterium intracellulare* と *M. abscessus* が各 1 例であったが、この分布はわが国における平均的な分布に近い。13 例は、生物学的製剤投与開始から平均 10 カ月で NTM を発症したが、先の Winthrop<sup>24)</sup>は平均 3.6 年後に発症したと報告しており、わが国のほうが綿密な経過観察によって早期に診断していると思われる。NTM 治療後の転帰は、改善 10 例、不変 2 例、進行後改善が 1 例であり、死亡例はなかった。RA に対する各種生物学的製剤の市販後調査と自発報告例のまとめでも、累計 20 万例弱から 100 例の NTM の併発がみられたが、死亡は 1 例もない<sup>1)</sup>。

米国で死亡頻度が高いのは、迅速発育菌の頻度が高いことと関連がありそうである。Mori<sup>27)</sup>は、TNF- $\alpha$  阻害薬投与中に NTM を発症した自験例と海外の症例報告を対象とし、肺内 NTM 11 例と肺外 NTM 24 例に分けて菌種別の予後を解析した。肺内 NTM の 11 例では 4 例が死亡し、うち 3 例が迅速発育菌の例であり、生存例は全例が迅速発育菌以外の例であった。肺外 NTM の 24 例では、迅速発育菌の例が 10 例あったが、これを含めて予後の判明した 22 例では死亡例がなかった。すなわち、死亡例は迅速発育菌による肺内 NTM に限られ、迅速発育菌であっても肺外 NTM では死亡例がなく、また、わが国で多い MAC 症での死亡は海外でも確認されなかった<sup>27)</sup>。

### X. NTM 併発例への考え方は最近、変わってきた！

NTM では治療薬剤が乏しく、予後予測も困難である、として日本リウマチ学会は以前、非結核性抗酸菌を検出した RA 患者への TNF- $\alpha$  阻害薬の投与を原則禁忌としていた。そのため、同菌を排菌する RA 患者の多くが生物学的製剤、特に TNF- $\alpha$  阻害薬の恩恵を受けられなかった。しかるに、日本呼吸器学会の手引き書<sup>1)</sup>は 2014 年 2 月、次項に示す一定の条件を満たす肺 MAC 症患者への同製剤の投与は可能であると提案した。これは、NTM を併発した RA 患者の病態や予後を解析した国内外の研究<sup>24~27)</sup>等を基に策定したものである。

これを受けて日本リウマチ学会は、「関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン」の 2014 年 6 月の改訂第 6 版および 2015 年 3 月の改訂第 7 版<sup>28)</sup>で、「非結核性抗酸菌感染症に対しては確実に有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には原則として投与すべきでないが、患者の全身状態、RA の活動性・重症度、菌種、画像所見、治療反応性、治療継続性等を慎重かつ十分に検討したうえで、TNF 阻害薬による利益が危険性を上回ると判断された場合には TNF 阻害薬の開始を考慮してもよい。その場合には一般社団法人日本呼吸器学会呼吸器専門医との併診が望ましい。生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き (日本呼吸器学会編集) 等を参照のこと。」と、内容を大きく改訂した。

#### XI. NTM 併発例への対応はどうか？

RA 患者の非結核性抗酸菌排菌時の生物学的製剤投与については、日本呼吸器学会の手引書で「NTM と確診されている場合、原則禁忌であるが、菌種が MAC で、X 線病型が結節・気管支拡張型であり、肺の既存病変が軽度、全身状態が良好、抗 TNF 治療が長期にわたって継続でき、治療反応性が良好であることが確認され、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考慮したうえで生物学的製剤の開始を考慮してもよい。その場合呼吸器専門医の併診が望ましい。線維空洞型では禁忌である。疑い例については、より柔軟な対応でよい。」と提案した<sup>29)</sup>。しかし、エビデンスはまだ少なく、症例の集積と解析がさらに必要である。

#### XII. 免疫性炎症性疾患患者における細菌性肺炎合併の危険因子と予防策

RA 患者で肺炎を合併しやすい危険因子は、患者の病態では年齢 (高齢者)、性別 (男性)、慢性肺疾患 (COPD や気管支喘息、肺線維症、気管支拡張症、陳旧性肺結核、塵肺など)、慢性心疾患、糖尿病などであり、治療薬としてはステロイドや生物学的製剤である<sup>4,30)</sup>。

RA 患者と RA 以外の患者では肺炎の原因菌分布が異なる。高柳ら<sup>31,32)</sup>は、肺炎を併発した RA 患者 71 例と、同一時期の非 RA の肺炎患者 1,478 例を比較し、前者では緑膿菌、インフルエンザ菌、モラクセラ菌、および複数菌関与が有意に多いことを報告した。進展した RA では気管支拡張症や細気管支炎の合併が多いため、こうした原因菌が多くなると考えられ、病巣移行の良好な抗菌薬を選択すべきであろう。

肺炎発症後は速やかに対応するが、それ以上に、肺炎の予防が重要であり、肺炎の最大原因菌である肺炎球菌の予防ワクチンと、二次的に肺炎を併発しやすいインフルエンザの予防ワクチンを接種する。免疫抑制患者では、ワクチン接種で免疫抗体価が上昇するのか？という疑問もあるが、生物学的製剤の tocilizumab<sup>33,34)</sup> や abatacept<sup>35,36)</sup>、および golimumab<sup>37)</sup> を投与中の患者で、上記 2

つのワクチンの接種後には抗体価が有意に上昇している。

#### XIII. 免疫性炎症性疾患患者における PCP 合併の危険因子と予防策

わが国の RA 患者の長期観察で Harigai<sup>38)</sup> は、PCP 併発の危険因子は 65 歳以上の高齢、慢性肺疾患の保有、および prednisolone 換算 6 mg/日以上ステロイド投与の 3 つであると報告した。ただし、infliximab の市販後 5,000 例調査では、併発した PCP 22 例は全例が救命されており<sup>8)</sup>、早期に対応すれば予後不良ではない。診断の要点は、急に発現する呼吸困難、発熱、全身倦怠感であり、画像検査 (胸部 X 線写真、CT)、血中  $\beta$ -D-グルカン測定、適切な気道由来検体を用いた染色鏡検ならびに PCR 検査などを行う。

PCP の発症予防策としてエイズ患者では、ST 合剤等の予防投与方法が確立されているが、RA 患者では確立していない。また、ST 合剤が少量であっても長期間の投与では副作用が出現しやすい。最近、Mori<sup>39)</sup> は、ST 合剤の短期間投与を提唱した。すなわち、ST 合剤 1 錠を 5~7 日間投与、あるいは 2 錠を週 3 回投与して終了するものであり、加えて、その患者がケアを受けている施設に新たな PCP 患者が発生したら、上記の投与をもう一度行う、というものである。多施設での検討・追試が必要と思われるが、有意義な提案である。

#### XIV. 免疫性炎症性疾患患者における帯状疱疹の予防策

RA や SLE、PM/DM などの免疫性炎症性疾患の患者では、帯状疱疹発症のリスクが高い<sup>40,41)</sup>。その発症予防策として帯状疱疹ワクチン接種があるが、現行のワクチンは生ワクチンなので、生物学的製剤投与開始前の接種が推奨されている<sup>40~43)</sup>。わが国の水痘ワクチンに用いられている帯状疱疹ウイルス株が、欧米の帯状疱疹ワクチンに用いられているウイルス株と同一であることから、わが国でも 2016 年、水痘ワクチンの 65 歳以上成人の帯状疱疹予防の適応が承認されたが、不活化ワクチンの開発も進行中である。

#### XV. おわりに

生物学的製剤は、多くの免疫性炎症性疾患患者に福音をもたらした一方で、影の部分をも生んでいる。もちろん、影の部分は小さいが、これをさらに小さくすることは可能であり、本稿がその対策の一助となれば幸いである。

利益相反自己申告：筆者は、MSD 株式会社、小林製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社、ファイザー株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、ユーシービージャパン株式会社、アステラス製薬株式会社、杏林製薬株式会社、大鵬薬品工業株式会社、富山化学工業株式会社、富



士ファイルムファーマ株式会社, Meiji Seika ファルマ株式会社から資金援助を受けている。

文 献

- 1) 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：生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き，克誠堂，東京，2014；1-94
- 2) Gardam M A, Keystone E C, Menzies R, Manners S, Skamene E, Longet R, et al: Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanism of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-55
- 3) Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Hara M, Tomatsu T, et al: Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1661-3
- 4) Wolfe F, Caplan L, Michaud K: Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 628-34
- 5) Seong S S, Choi C B, Woo J H, Bae K W, Joung C L, Uhm W S, et al: Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007; 34: 706-11
- 6) Askling J, Fored C M, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, 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
- 7) Gómez-Reino J J, Carmona L, Descalzo M A: Risk of tuberculosis inpatients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 756-61
- 8) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, 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) IUAT Committee on prophylaxis: The efficacy of varying durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982; 60: 555-64
- 10) Watanabe A, Matsumoto T, Igari H, Sawa J, Yamaguchi Y, Sakatani M: Risk of developing active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on adalimumab in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 101-8
- 11) Tanaka T, Sekine A, Tsunoda Y, Takoi H, Lin S Y, Yatagai Y, et al: Central nervous system manifestations of tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome during adalimumab therapy: A case report and review of the literature. *Intern Med* 2015; 54: 847-51
- 12) Melboucy-Belkhir S, Flexor G, Stirnemann J, Morin A S, Boukan L, Polliand C, et al: Prolonged paradoxical response to anti-tuberculous treatment after infliximab. *Int J Infect Dis* 2010; 14S: e333-4
- 13) Sun H Y, Singh N: Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 394-402
- 14) Wallis R S, van Vuuren C, Potgieter S: Adalimumab treatment of life-threatening tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1429-32
- 15) Blackmore T K, Manning L, Taylor W J, Wallis R S: Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e83-5
- 16) Garzoni C, Adler S, Boller C, Furrer H J, Villiger P M: Possible role of anti-TNF monoclonal antibodies in the treatment of *Mycobacterium marinum* infection. *Rheumatology* 2010; 49: 1991-3
- 17) Meintjes G, Lawn S D, Scano F, Maartens G, French M A, Worodria W, et al: Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 516-23
- 18) Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S: Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect* 2006; 53: 357-63
- 19) Matsumoto T, Tanaka T: Continuation of Anti-TNF Therapy for Rheumatoid Arthritis in Patients with Active Tuberculosis Reactivated during Anti-TNF Medication is more Beneficial than its Cessation. *J Infect Dis Therapeut* 2015; 3: 35-7
- 20) 松本智成：生物学的製剤による結核発症時の結核治療と paradoxical response。結核 2015; 90: 707-13
- 21) Wallis R S: Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 201-8
- 22) 森本耕三, 岩井和郎, 大森正子, 奥村昌夫, 吉山 崇, 吉森浩三, 他：日本の非結核性抗酸菌症死亡に関する統計的分析。結核 2011; 86: 547-52
- 23) Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, Miyahara Y, Yanagisawa T, Sugita Y: Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 575-83
- 24) Winthrop K L, Baxter R, Liu L, Varley C D, Curtis J R, Baddley J W, et al: Mycobacterial diseases and anti-tumor necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 37-42
- 25) Winthrop K L, Chang E, Yamashita S, Iademarco M F, LoBue P A: Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1556-61
- 26) Mori S, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mimori A, Nishimoto N, 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
- 27) Mori S, Sugimoto M: Is continuation of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy a safe option for patients who have developed pulmonary mycobacterial infection?: Case presentation and literature review. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 203-10
- 28) 日本リウマチ学会調査研究委員会生物学的製剤使用ガイドライン策定小委員会：関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン (2015年3月12

- 日改訂第7版)。  
[http://www.ryumachi.jp.com/info/guideline\\_tnf.pdf](http://www.ryumachi.jp.com/info/guideline_tnf.pdf)
- 29) 徳田 均：各論2, 抗酸菌感染症, b. 非結核性抗酸菌症。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 編, 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き, 克誠堂, 東京, 2014; 59-70
  - 30) Bombardieri S, Ruiz A A, Fardellone P, Geusens P, McKenna F, Unnebrink K, et al: Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology* 2007; 46: 1191-9
  - 31) 高柳 昇, 原健一郎, 徳永大道, 高久洋太郎, 皆川俊介, 土屋 裕, 他：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
  - 32) Ishiguro T, Takayanagi N, Yamaguchi S, Yamakawa H, Nakamoto K, Takaku Y, et al: Etiology and Factors Contributing to the Severity and Mortality of Community-acquired Pneumonia. *Intern Med* 2013; 52: 317-24
  - 33) Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, et al: Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1362-6
  - 34) Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzuki M, Amamoto T, et al: Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 511-6
  - 35) Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al: Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 357
  - 36) Alten R, Bingham C O III, Cohen S B, Curtis J R, Kelly S, Wong D, et al: Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17: 231
  - 37) Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al: Opsonic and antibody responses to pneumococcal polysaccharide in rheumatoid arthritis patients receiving golimumab plus methotrexate. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2184
  - 38) Harigai M, Koike R, Miyasaka N: Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* 2007; 357: 1874-6
  - 39) Mori S, Sugimoto M: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in rheumatoid arthritis patients: Risks and prophylaxis recommendations. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2015; 9 (Suppl 1): 29-40
  - 40) Singh J A, Furst D E, Bharat A, Curtis J R, Kavanaugh A F, Kremer J M, 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
  - 41) Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop K L, Lewis J D, et al: Association between vaccination for Herpes zoster and risk of Herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 2012; 308: 43-9
  - 42) Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran M F, Dougados M, et al: EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 414-22
  - 43) Rahier J F, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al: Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2014; 8: 443-68



## Influences of biologics on infection and chemotherapy

Akira Watanabe

Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan

Recently, an increasing number of biologics have proved effective as treatment for immunological inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. However, the occurrence of various infectious diseases as concomitant complications, such as tuberculosis, pneumonia, and pneumocystis pneumonia, has increased. “Biologic” means biological preparations, as opposed to commonly-used chemically synthesized products (compounds). They are manufactured by biotechnological methods using materials derived from organisms, such as humans. Biologics, that inhibit TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ), constitutes the basis of human immunity against tuberculosis, may increase the occurrence of tuberculosis in Japan, where many people have a history of tuberculosis infection. However, as demonstrated by a post-marketing all-patient survey, prophylactic administration of antitubercular drugs may suppress the onset of tuberculosis in infected patients detected by screening for latent tuberculosis prior to the administration of a TNF- $\alpha$  inhibitor. However, this prophylaxis is not 100% effective and some patients may develop tuberculosis, which may be rapidly aggravated and lead to death. Since the severity of the disease and death are likely to be caused by a mechanism of immune reconstitution, second or continuous administration of biologics should be considered. In Japan, non-tuberculous mycobacteriosis patients are rapidly increasing recently, and, biologics have been thought to be contraindicated for non-tuberculous mycobacteriosis patients, because of the lack of therapeutic agents. However, from the results of detailed examination of clinical cases, it has been recognized that biologics can be administered for non-tuberculous mycobacteriosis under certain conditions. On the other hand, the risk factors for the occurrence of bacterial and pneumocystis pneumonia—for which influenza and pneumococcal vaccines and prophylactic administration of an ST agent are effective—have been revealed. Also, early start of treatment for the complications, including influenza is critical.