

生物学的製剤使用下に注意すべき呼吸器感染症

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*

受付日：2019年11月11日 受理日：2020年1月14日

過去10数年間に関節リウマチ（RA）などの免疫性炎症性疾患の治療にさまざまな生物学的製剤が導入され、それぞれが画期的治療効果を挙げており、2019年9月時点で製剤数は20を超えた。その作用機序も多彩であり、TNF阻害薬、IL-6阻害薬、T細胞共刺激分子阻害薬などが当初RA、炎症性腸疾患（IBD）に投与されていたが、近年IL-17阻害薬、IL-23阻害薬が主に乾癬の分野に導入され、その他多くの難治性疾患の治療にそれぞれ特異的に作用する製剤が開発・導入され、有効性を発揮しつつある。

しかしこれら生物学的製剤が標的とするサイトカイン、分子の多くは、宿主の自然免疫、獲得免疫において重要な役割を果たしていることから、これらの阻害が宿主の感染防御免疫の低下をもたらし、感染症が多発するのではないかと懸念されていた。実際これまでの各薬剤での臨床試験や市販後全例調査などを通じて、生物学的製剤の有害事象として、頻度からも重篤度からも感染症、その中でも特に呼吸器感染症が最も頻度が高くかつ重要であることが明らかにされている。呼吸器感染症はしばしば重篤化し、入院治療を要し、時に致死的であり、これら難治性疾患の治療遂行上、悪性腫瘍と並んで最も重大な合併症である。RAにおいてこの問題は最も深刻で、細菌感染症、結核、非結核性抗酸菌症、ニューモシスチス肺炎などについて、多くの検討がなされ、その対策も確立しつつある。その結果例えば結核症については、近年著しく発生が減少しているが、一方細菌性肺炎による死亡は深刻化するなど、対応はさらに工夫される必要がある。RA以外の疾患、IBD、乾癬、ぶどう膜炎などについては、その有害事象としての呼吸器感染症については議論の蓄積は十分ではない。報告例が未だ少ないため全貌がみえてきていない状況である。しかし米国では特にIBDについて重大な懸念が表明されており、これらの疾患が急増しつつあるわが国においても近い将来同様の事態になることは十分予想され、実態の把握、そして対応法の検討が今求められている。

Key words: biologic agent, respiratory infection, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, psoriasis

はじめに

2003年に関節リウマチ（RA）の治療薬としてinfliximab（IFX）が導入されたのを皮切りに、次々と新たな生物学的製剤が開発、導入され、多くの免疫性炎症性疾患において画期的な治療成績を挙げている。

生物学的製剤とは、免疫性炎症性疾患の病態研究の中から明らかとなった枢要なサイトカイン、分子などに対し、それらを生物工学の手法を用いて作成

した薬剤（モノクローナル抗体、融合蛋白）によりピンポイントでブロックし、炎症を制御しようというもので、2019年9月時点でその数は20を超え、さらに増え続ける趨勢である。

これらは作用点別に分類され、TNF阻害薬、IL-6阻害薬、IL-17阻害薬、IL-23阻害薬、T細胞共刺激分子阻害薬、B細胞阻害薬などがある。

しかしこれらの標的となるサイトカイン、分子は、宿主の自然免疫、獲得免疫において重要な役割を果たしていることから、これらのブロックが宿主の感

*東京都新宿区百人町3-22-1

Table 1. Biologic agents currently approved in Japan for immune-mediated inflammatory diseases

	Classification		Generic name	Abbreviation
Preparations that target cytokines or cytokine receptors	TNF inhibitors	chimeric anti-TNF antibody	infliximab	IFX
		human anti-TNF antibody	adalimumab	ADA
		human anti-TNF antibody	golimumab	GLM
		Pegylated humanized anti-TNF antibody	certolizumab pegol	CZP
		TNF receptor-Fc fusion protein	etanercept	ETN
	IL-6 receptor inhibitor	humanized anti-IL-6 receptor antibody	tocilizumab	TCZ
		human anti-IL-6 receptor antibody	sarilumab	SLM
	IL12/23 inhibitor	human anti-IL-12/IL-23 antibody	ustekinumab	UTK
	IL-17 inhibitor	humanized anti-IL-17A antibody	secukinumab	SCK
		humanized anti-IL-17A antibody	ixekizumab	IXK
human anti-IL-17 receptor A antibody		brodalumab	BRD	
IL-23 inhibitor	human anti-IL-23A antibody	guselkumab	GSK	
	humanized anti-IL-23A antibody	risankizumab	RKX	
Preparations that target functional molecules	T-cell co-stimulatory molecular inhibitor	CTLA4-Fc fusion protein	abatacept	ABA
B-cell inhibitor	CD20 inhibitor	chimeric anti-human CD20 antibody	rituximab	RTX
	BLyS inhibitor	human anti-BLyS antibody	belimumab	BLM

TNF: tumor necrosis factor, CTLA4: cytotoxic T-lymphocyte antigen4, BLyS: B-lymphocyte stimulator

Table 2. Currently available biologic agents for immune-mediated inflammatory diseases and their major indications in Japan

Disease name	IFX	ADA	GLM	CZP	ETN	TCZ	SLM	UTK	SCK	IXK	BRD	GSK	RKX	ABA	RTX	BLM
Rheumatoid arthritis	○	○	○	○	○	○	○							○		
Psoriasis	○	○						○	○	○	○	○	○			
Crohn's disease	○	○						○								
Ulcerative colitis	○	○	○													
Behçet's disease	○	○														
Non-infectious uveitis		○														
Systemic lupus erythematosus																○

染防御免疫の低下をもたらし、感染症が多発するのではないかと懸念は当初よりもたれていたが、実際そのとおりの展開となっている^{1,2)}。Table 1に、現在わが国で保険適用となっている生物学的製剤のなか、1) その作用機序として抑制するサイトカインや分子が感染防御免疫においても重要な役割を担っている、2) 添付文書中の警告、禁忌、使用上の注意で感染リスクの高まりが記載されている、3) 適応疾患が希少な遺伝性疾患などではなく、一般医療機関でも遭遇する頻度の高い疾患である、の3条件で筆者が選別したものを示した。また Table 2にはそれらの薬剤の適応疾患を示した。

各薬剤の臨床試験や市販後全例調査 (post mar-

keting surveillance : PMS), real world の調査・研究を通じて、感染症は、頻度からも重篤度からも最も重要な有害事象 (adverse events : AE) であることが示されており、その中で部位別にみると呼吸器感染症が最多で50%以上を示すという点でほぼ共通している^{1,3)}。

本稿では呼吸器感染症に絞って述べる。これらAEとしての呼吸器感染症は、どの疾患でも均等に生じるのではなく特定の疾患で多発するし、また薬剤の作用点によってもその頻度、病像が異なる¹⁾。以下主に疾患別に述べつつ、その中で薬剤別の問題も取り上げてゆく。

I. RA

RAは患者数約70万人といわれ、その治療は難治を極めていたが、TNF阻害薬から始まって、IL-6阻害薬、そしてT細胞共刺激分子阻害薬の相次いで導入により、今や多くは制禦可能な疾患となった。現在RA患者の20%に生物学的製剤が投与されているといわれる。

生物学的製剤のAEとしての感染症は、全対象疾患の中で、RAとクローン病(CD)の2つで際だって高く、他の疾患ではそれほど多くはない^{1,4,5)}。その多発の最大の理由をRAについていえば、RAに高頻度に合併する既存肺病変(気道病変、間質性肺炎)にある(結核症を除く)⁶⁾。その他にRA特有の免疫異常、RA患者において高頻度に投与される免疫抑制剤の影響などがいわれるが、後者については、その最大の因子であったステロイドの使用が急減しており、今やその影響は多くはないと考えられる。

RA患者の既存肺病変合併率は、過去20年間に高分解能CT(high resolution computed tomography; HRCT)を用いた精密な研究がいくつか行われており、気管支拡張症が30~40%に、細気管支炎は8~18%、間質性肺炎は8~10%に合併するとの認識で一致している⁶⁾。これらは一般人口での合併率の数倍~数10倍という高い頻度であり、RAという全身性免疫異常疾患の肺における現れ(RAの関節外病変)として理解されている。どのような機序で気道病変、また間質性肺炎が生じるのかについては、近年多くの研究があり、興味深い展開がみられているが、詳細は他に譲る。

1. 結核症

生物学的製剤使用下のRA患者に出現する感染症の中で、まず結核症が大きな問題として浮上し、その発症機序がさまざまに議論され、対策法が工夫された。これについては、本誌2017年第65巻第4号に渡辺がまとめており、詳細はそちらを参照されたい⁷⁾。

TNF α は細胞内寄生菌である結核菌に対する防御免疫において重要な役割を演じており、これの阻害は、食細胞機能の低下のみならず、菌の封じ込め機制である肉芽腫形成を阻害し、また既存の肉芽腫の維持を妨げこれを崩壊させると考えられている⁸⁾。TNF阻害薬使用下の結核症は多くが潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection; LTBI)の内因

性再燃であると考えられ、したがって投与対象患者の中からこれを検出することが対策として最も重要と考えられた。RA患者は年齢層が高く(45~75歳)、2003年当時この年齢層では既感染率は10~50%と推計されていたので、このような対策は理にかなったことであった。

そこで生物学的製剤投与開始前に問診、interferon-gamma release assays (IGRA)、胸部画像検査などでスクリーニングを行い、見出されたLTBI患者に予防的治療を行う方式が各国で提案、実行された。その効果もあって、近年結核の発症は急速に減少しており、わが国における直近のデータ(国立病院機構免疫異常ネットワークを中心とした全国規模リウマチ性疾患データベース、National Database of Rheumatic Diseases in Japan; Ninja研究)によると、2003年、IFX導入の頃一般人口の3.98倍だった結核罹患率は、2015年時点で一般人口のそれを下回り、0.77倍との数字が報告されている。これはこれらの対策が効果を上げたことも勿論であるが、加えて、そもそもわが国の結核既感染率はその後順調に逡減しており、2019年の現在、RA患者の年齢層では5~25%台となっていると推定され、この両者が相まってこの数字をもたらしたのと思われる⁹⁾。いずれにせよ、生物学的製剤使用下のRA患者の結核症は、主要な問題の一つとしてはほぼ解決に向かいつつあるといえるだろう。

2. 非結核性抗酸菌症(non tuberculous mycobacteriosis; NTM症)

結核症に代わって増加の一途をたどり問題となっているのがNTM症である。本症は一般人口においても急増が伝えられ、その治療困難性も相まって深刻な問題となっているが、RA患者における、そして生物学的製剤使用下のRA患者における深刻度は一般人口のそれを大きく上回っている。Ninja研究によれば、2014年の登録RA患者におけるNTM症有病率は10万人対996.9となっており、同時期に行われた全国規模の調査が示した一般人口の10倍となっている¹⁰⁾。全国のRA患者数は70万人とされるので、現時点で7,000人のNTM症患者が存在することになる。

RA患者におけるNTM症罹患の多さは、RA患者に高率に合併する既存肺病変(気道病変、間質性肺炎)と密接な関係がある。非結核性抗酸菌は環境

中の常在菌であり、一般的には肺の構造改変部に定着し、NTM 症を発症すると考えられている。RA 患者には気道病変がその 30% に、間質性肺炎は 10% に合併するので、NTM 症の発症が多いことはここから理解される⁶⁾。

そこに生物学的製剤が加わって抗酸菌防御免疫が抑制される結果、NTM 症はさらに多発することになる。米国における TNF 阻害薬使用下の NTM 症についての疫学研究によれば、RA 患者の NTM 症罹患率は年齢を調整した一般人口の 2 倍、そこに生物学的製剤が投与された場合さらに 5 倍、合わせて一般人口の 10 倍の罹患率であったという¹¹⁾。このように生物学的製剤投与によってただでさえ高い RA 患者の NTM 症罹患率が大幅に上昇するので、臨床家は十分に注意し、既存肺病変のある（事前に HRCT で確認しておく）患者においては生物学的製剤投与開始後、定期的な胸部 X 線検査などで肺の状態をチェックすべきである。注意すべきは、TNF 阻害薬と比して抗酸菌免疫をほとんど障害しないとされてきた IL-6 阻害薬 tocilizumab (TCZ) においても、この多発はみられていることで、今のところその免疫学的説明は得られていない。免疫調節機序の理論だけからはこの問題は容易に見通しを許さない。

次に治療について述べる。一般に NTM 症の治療は困難といわれ、決定的に殺菌的な抗菌薬がないこの感染症において完全な除菌を得ることは難しい。そこに生物学的製剤が投与され防御免疫が阻害された場合の帰結は大いに懸念され、当初は本症を合併した RA 患者において、生物学的製剤の投与は禁忌とされた。しかし上記のように RA の NTM 症の基礎となる既存病変は、RA の活動性が高い、そして病期の進んだ RA 患者に多く、まさに生物学的製剤などの強力な RA 治療を求めている患者である。この隘路について、2014 年に、日本呼吸器学会、日本感染症学会、日本リウマチ学会等の 4 学会合同事業として作成された『生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き』において、いくつかの臨床的研究や文献学的調査をふまえて、予後の比較的良好とされる *Mycobacterium-avium* complex disease (MAC 症) で、画像所見が結節・気管支拡張型で小範囲、かつ全身状態良好の例に限って、投与制限を緩和する方針が出された¹²⁾。そのような治療方針で NTM

症の治療と生物学的製剤の投与を並行して成功裡に行うことができた症例報告も相次いでいる。また並行投与で治療経過は一般患者に劣るところか、むしろ良好であったとの報告もある¹³⁾。抗酸菌は肉芽腫の中に封じ込まれているが、これは同時に菌にとって宿主免疫や抗菌薬の攻撃から身を守る隠れ家でもあるので、TNF 阻害薬で肉芽腫を崩壊させることで抗菌薬は菌に直接に作用することができるためと考えられる。

治療プロトコールとしては MAC 症の場合、日本結核病学会・日本呼吸器学会の「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012 年改訂」に基づき、clarithromycin (CAM), ethambutol (EB), rifampicin (RFP) の 3 剤併用で標準治療を行う¹⁴⁾。しかし RA 患者においては RFP が問題となる。RFP は薬物相互作用が多く、RA の治療に頻用されるステロイドの血中濃度をほぼ半減させ、またカルシニューリン阻害薬の濃度も半減させる¹⁵⁾。したがって RFP を使用すると RA 治療の再調整を必要とすることが多い。そもそも MAC 症の治療に RFP が必須であるとのクリニカルエビデンスはない。現在の標準治療プロトコールは、HIV 感染症末期患者の播種性 MAC 症について行われた臨床研究の結果導かれたもので、一般人についての研究に基づくものではないことに留意する必要がある¹⁴⁾。

Miwa らは、RFP が CAM の血中濃度を 1/8 にまで減少させることを重視し、肺 MAC 症の患者に RFP を外した 2 剤治療 (CAM, EB) の有効性を標準 3 剤治療 (CAM, EB, RFP) と比較する前向きの研究を行った。これは今のところ RFP の必要性を問うた世界で唯一の臨床研究である。2 薬剤投与群 60 例と 3 薬剤投与群 59 例とで比較したところ、喀痰の菌陰性化率は 2 剤投与群で 55.0% であったのに対し 3 剤投与群で 40.6% であった¹⁶⁾。また薬剤耐性菌発生率も 2 剤治療のほうが少なかった。非常に興味深い研究であり、追試が望まれる。このような可能性をふまえ、RA-NTM 症の治療において RFP の処方には、慎重な配慮が望まれる。

3. 細菌性肺炎

Ninja 研究によれば、直近のわが国での RA 患者 (生物学的製剤使用率 20%) の死亡原因として肺炎が 22% を占め¹⁷⁾、悪性腫瘍に次いで死因の 2 位を占めている。細菌性肺炎は現在の化学療法を以てす

れば多くは克服可能な疾患であり、これをいかに制御するか、リウマチ現場とそれを助言する感染症専門医の力量が問われるところである。

もともと生物学的製剤導入以前から、RA 患者は細菌性肺炎に罹患しやすいことが多くの臨床疫学的検討から明らかにされている^{18,19)}。これは上述のように、細菌定着の場となる既存の肺病変が高率に合併すること、そしてステロイドなどの免疫抑制剤の使用が関与していると考えられてきた。そこに生物学的製剤が投与され、PMS などを通じて細菌性肺炎の頻発が報ぜられ、最も重篤な AE の一つとして注目された。

RA 患者の細菌性肺炎による高い死亡率を考えると、RA 患者特有の細菌学的プロファイルを押さえ、それに合った抗菌薬を選択しなければならない。長田らは BAL を用いて RA 患者の呼吸器感染症の起原菌検索を行い、緑膿菌の頻度がインフルエンザ菌と並んで高いことを報告している²⁰⁾。Takayanagi からも同様の報告がある²¹⁾。またレジオネラも重要である。レジオネラは細胞内寄生菌であり、TNF 阻害薬はこの菌の細胞内での殺菌力を弱める。実際にフランスの大規模登録で、RA 患者のレジオネラ肺炎発症率は一般人口の 25 倍であったと報告されている²²⁾。レジオネラはわが国では頻度の低い肺炎と考えられているが、生物学的製剤投与下ではそれが著増し、日常的に遭遇する可能性がある。これら緑膿菌やレジオネラを含む菌群に対する抗菌活性、そして臓器移行性などを考慮すると、外来診療の場ではレスピラトリー・キノロンが最も有力な選択肢の一つとなろう²¹⁾。

予防には、肺炎球菌ワクチン、インフルエンザ・ワクチンなどを患者の病状が安定していることを確認のうえ、積極的に行うことは広く推奨されている²³⁾。

細菌性肺炎のリスクが生物学的製剤の種類によって異なるのかどうかについては、入院を要する重篤な感染症についてさまざまな研究およびメタ解析が行われてきたが、TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、その他の薬剤の間で、差はないとの考えが定着しつつある²⁴⁾。TNF 阻害薬については特に多くの研究が行われており、重篤感染のリスクを増すとの報告で一致しているが、長期観察すると最終的にはむしろ減少させるとの報告がある²⁵⁾。具体的には最初の 6~12

カ月は多いが、その後減少に転じるとの認識でおおよその一致がみられている²⁶⁾。これについてはいくつかの解釈がある。肺炎は通常の免疫抑制剤投与下の日和見感染とばかりはいえず、むしろ生物学的製剤によってもたらされた免疫系のバランスの乱れによるものであるとの考えがあり²⁾、その乱れは 6 カ月を過ぎると安定してくるとの理解である。その他の機序として、投与を続けるうちにそれまで使用していたステロイドの減量が可能になる、また RA の症状が改善し患者の日常生活の活動性が向上するなどが起こり、これらが肺炎のリスクを下げるとの説明もなされている^{2,25,27)}。いずれにせよ肺炎が起こったからといって生物学的製剤などによる強力な RA 治療を放棄するのではなく、それらは継続しつつ初めの数カ月間感染のコントロールをしっかり行うという長期的視点が、助言する立場の感染症専門医にも求められる。

4. ニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia*; PCP)

生物学的製剤治療の AE 中その重篤度から特に重要な合併症が PCP である。わが国での先行 5 薬剤 (IFX, adalimumab; ADA, etanercept; ETN, TCZ, abatacept; ABA) の PMS で、7,522 例中 35 例の PCP が報告され、その発症率は 0.47% であった。発症例の 14% が死亡しており、非常に重大な合併症である。

英国の統計によれば、PCP は HIV 感染者以外の宿主での発症が増加の一途をたどっており (non-HIV PCP)、また死亡率も HIV のそれよりも高く、懸念が高まっている²⁸⁾。その多くが、血液疾患の他に、近年の発達した各種難治性疾患に対する免疫抑制治療に伴うものであり、生物学的製剤もその一つであり、診断、治療、予防が大きな課題となっている。

Pneumocystis の侵入に対して宿主免疫は、これを食菌処理するマクロファージ、それを強化する CD4 陽性 T リンパ球、それらを結ぶ各種サイトカインが密接に関連し連携して制御に当たる。TNF 阻害薬をはじめとして多くの生物学的製剤はこのネットワークのどこかに抑制的に関与することで PCP の発症につながりうる²⁹⁾。

しかし発症が本当に生物学的製剤に由来するものかどうかは確かではない。併用薬剤の関与の可能性

もある。RA 患者はしばしばステロイドを使用されており（最近は大きく減少した）、また現在最も頻用される RA 治療のアンカー ドラッグ methotrexate (MTX) も PCP の危険因子であることは広く知られている。個々の発症例において、これらのどれが発症に寄与したかの判定は困難である。

本症の病態は、少量の菌に対する宿主免疫の強い発動であることは良く知られており、治療には強力なステロイド投与（パルス療法）と抗菌薬投与の併用が必要である²⁹⁾。抗菌薬として最も頻用される ST 合剤は、重い胃腸障害、骨髄障害など副作用の多い薬剤で、用量が問題となるところであるが、RA 患者においては特にこれらの副作用が重く出る。HIV-PCP 患者への投与量より少なめの処方でも良好な効果が得られたとの報告がある³⁰⁾。そもそも *Pneumocystis* は未だに本格的な培養が困難で、その MIC は判っておらず、適切な投与量の決定は困難で、HIV-PCP における推奨量も RCT もなく、エビデンスがあるわけではない。

このように診断、治療に多くの困難があるので、その予防方法が模索されている。HIV においては、PCP の発症リスクが末梢血 CD4 陽性 T リンパ球の数値として定量化されているが、RA を含む non-HIV の PCP においてはこのような指標は明らかではない。だからといって全例に ST 合剤を投与すると、RA 患者は薬剤性骨髄障害、薬疹などを起こしやすい宿主であり、重い副作用の多発が懸念されるので、投与対象の絞り込みが要請される。国内の研究から、RA 患者における発症リスクは、高齢（65 歳以上）、肺に基礎疾患あり、prednisolone (PSL) 6 mg 以上使用、の 3 つが抽出されている³¹⁾。このうち 2 つをもつ例への予防投薬が行われ、AE も少なく、良好な予防効果を上げたとの報告が相次いでいる³²⁾。また ST 合剤は胃腸系などの副作用で治療の継続が困難になることが多いので、適切な予防量も模索されており、1/2 錠連日と 1 錠連日とを比較した臨床試験で、1/2 錠が、忍容性に優れ、PCP の予防効果も良好であったとの報告がある³³⁾。

II. 炎症性腸疾患 (IBD) [CD, 潰瘍性大腸炎 (UC)]

CD, UC は現在患者数がそれぞれ 4 万人、18 万人といわれ、従来の治療では満足できる治療効果が得がたい例が多い。生物学的製剤はこれらの疾患に多くの例で画期的な効果をあげ、現在 CD に対して

は IFX, ADA, ustekinumab (UTK, IL-12/IL-13 阻害薬)、UC に対しては IFX, ADA, golimumab (GLM) の 3 剤が適応となり、広く用いられている。これらの有害事象として、結核症、肺炎、PCP、敗血症などが挙げられている^{34,35)}。実際わが国の調査では結核症、敗血症が TNF 阻害薬において多発しており、注意が必要である。一方 PCP、肺炎の頻度は RA に比べると低く、予防措置について RA のように関係学会でその対策が検討されている状況ではない³⁶⁾。

1. 結核症

結核症は RA に比し罹患率は低いが、これは CD の好発年齢が 20 歳前後と低く、わが国でのその年齢層の結核既感染率は IFX が開始された 2003 年頃で 2~3%、最近ではさらに低下していることで説明される。UC は 10~30 歳代ないし 50~60 歳代が好発年齢であるが、やはりその年齢層の既感染率は低い。

しかしその後 2017 年 11 月までに PMDA に届けられた結核罹患数は CD で IFX 65 例、ADA 24 例、UC で IFX 13 例に達し、母数は不明なので率としては算出できないが、決して安易に考えてはならないことが示された。比較的安全とされる UTK も理論上は結核発症を助長する可能性があり、開始前の結核スクリーニングを行うなど、十分な注意が必要である。

2. PCP

CD の生物学的製剤治療中に PCP が発症することは欧米では早くから注目されてきた。しかし最近のレビューでは生物学的製剤との関連は疑われておらず、もっぱらステロイドの長期使用と関連付けて論じられている。また発症率はきわめて低く一律な予防内服は必要ではないとされている³⁷⁾。ところが日本のデータでは、PMS でこそまれであったが、その後の PMDA への届け出で、CD 11 例 (IFX 10, ADA 1)、UC で 27 例 (IFX 19, ADA 8) と、無視できない数が報告されている。IBD に合併した PCP については、その病像などは知見の集積が乏しく、今後の検討が待たれる。

III. 乾癬

皮膚科領域では乾癬およびその関連疾患（関節症性乾癬、膿胞性乾癬）が対象となって生物学的製剤が広く用いられる趨勢にある。乾癬は角化異常を主

徴とする慢性の炎症性皮膚疾患で、その成立に TNF α 、IL-17、IL-23 などが関与している。本邦における患者数は 10 万～20 万人といわれ、かなり多い疾患である。好発年齢は 30～40 歳代で男性に多い。治療としては種々の外用療法が行われてきたがその効果は不十分であった。2010 年から TNF 阻害薬として IFX、ADA が適応となり良好な治療成績が見出された。2011 年からは UTK が、2015 年から IL-17 阻害薬として secukinumab (SCK)、brodalumab (BRD)、ixekizumab (IXK)、さらに 2016～2018 年にかけて、IL-23 阻害薬として guselkumab (GSK)、risankizumab (RKK) が相次いで導入され、保険適用となっている³⁸⁾。

IL-17 は皮膚、腸管、呼吸器などにおいて細菌、結核菌、真菌などに対する感染防御を担っているサイトカインである。好中球を活性化し遊走させ、また種々の抗菌ペプチドを発現させてこの機能を遂行する³⁹⁾。したがってこれの阻害は、細菌感染症、結核、真菌感染症の発症を助長する可能性が懸念されている⁴⁰⁾。わが国では SCK、BRD、IXK などの IL-17 阻害薬で皮膚、粘膜のカンジダ感染などがみられているが、細菌性肺炎の増加は見出されていない。IL-23 は IL-17 の生成に必須のサイトカインであり、この阻害は IL-17 同様の問題を惹き起こしうると考えられ注意が必要である。

結核については、UTK で結核発症は 4 例にみられたが、GSK、RKK では現在のところ結核発症の報告はない。しかしこれらのサイトカインはいずれも基礎研究においては結核の感染防御に重要な役割を担っていることから、引き続き慎重なスクリーニングは必須である。それ以外の疾患、肺炎、PCP などは現在のところきわめて少ないが、未だ症例数が少なく、今後も慎重な対応が求められる。

IV. ぶどう膜炎

眼科領域では難治性ぶどう膜炎が生物学的製剤の適応疾患として認められ、使用が拡大しつつある。2007 年から IFX (Behçet 病による難治性網膜ぶどう膜炎)、2016 年から ADA (非感染性ぶどう膜炎) が保険適応となった⁴¹⁾。難治性ぶどう膜炎の患者においては、生物学的製剤が導入されるまで中等量の PSL が長期にわたって使用されていることが多く、そこに生物学的製剤が加わるので感染のリスクが懸念されている。最近まで PMS でもその後の追加報

告でも、結核、PCP の若干例が報告されているのみで深刻な問題としては認識されていなかった。しかし 2019 年に結核の死亡例が出て、一転警戒の聲が高まっている。

V. 年齢という因子

炎症性免疫疾患 (RA、IBD、乾癬) を包括し、年齢という要素に着目して生物学的製剤のリスクを検討した最近のシステムティックレビューでは、高齢者 (60 歳以上) では感染症のリスクが高く、そのオッズ比は若年患者に対し 2.28、一般人に比し 3.60 であった。肺炎のリスクもほぼ同様であった。また IBD は RA よりもこのリスクは高かった⁴²⁾。現在までのところわが国で IBD 領域での感染症が少ないのは、患者年齢が圧倒的に若いことが一因なのかも知れない。一方乾癬、ぶどう膜炎などでは年齢は必ずしも若くはない。これからさまざまな領域の免疫性炎症性疾患での AE を考えていく場合、年齢という因子を重視する必要がある。

おわりに

難治性免疫性炎症性疾患の治療への生物学的製剤の使用は今後も拡大を続けることが予想される。その多くがサイトカインを標的とする製剤で、感染防御免疫の中で重要な役割を果たしていることから、新しい製剤ごとにそのリスクとして感染、特に呼吸器感染症の発症に注意を続けてゆく必要がある。

また感染のリスクを高める宿主側の因子として、年齢、肺の基礎疾患の有無、結核感染の既往が重要である。治療開始前にこれらに対してスクリーニングを行う必要はこれからも終わることはないと思われる。

利益相反自己申告：筆者は中外製薬 (株) より原稿料の支払いを受けている。

文献

- 1) 針谷正祥：生物学的製剤概論。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、日本呼吸器学会、東京、2014；2-12
- 2) Boyman O, Comte D, Spertini F: Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 612-27
- 3) Mori S, Yoshitama T, Hidaka T, Sakai F, Hasegawa M, Hashiba Y, et al: Comparative risk of

- hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients: A multicenter retrospective cohort study in Japan. *PLoS One* 2017; 12: e0179179
- 4) 田辺三菱製薬：レミケード使用成績調査 <https://medical.mt-pharma.co.jp/di/product/rec>
 - 5) ヒュミラ®情報ネット：ヒュミラ使用成績調査 <http://www.e-humira.jp/medical/dps>
 - 6) 徳田 均：背景要因としての既存の肺病変：気道病変を中心に。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，日本呼吸器学会，東京，2014；19-28
 - 7) 渡辺 彰：生物学的製剤と感染症・化学療法。日化療会誌 2017；65：568-76
 - 8) Ehlers S: Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 3): S199-203
 - 9) 徳田 均：関節リウマチと抗酸菌感染症。結核 2019; 94: 383-8
 - 10) 片山雅夫，平野史倫，千葉実行，杉山隆夫，大島至郎，高樋康一郎，他：NinJa を利用した RA 患者における非結核性抗酸菌症の有病率，臨床像，危険因子の検討 NinJa2012 から2014 までの解析。第60回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 2016；552
 - 11) Winthrop K L, Baxter R, Liu L, Varley C D, Curtis J R, Baddley J W, et al: Mycobacterial diseases and anti-tumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 37-42
 - 12) 徳田 均：抗酸菌感染症，b. 非結核性抗酸菌症。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，日本呼吸器学会，東京，2014；59-70
 - 13) 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
 - 14) 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化学療法に関する見解—2012年改訂。結核 2012; 87: 83-6
 - 15) 松井芳憲，赤川志のぶ，川島正裕，鈴木純子，益田公彦，田村厚久，他：リファンピシンを含む結核治療におけるシクロスポリン投与量の検討。結核 2007; 82: 563-7
 - 16) Miwa S, Shirai M, Toyoshima M, Shirai T, Suda T, Yokomura K, et al: Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 23-9
 - 17) 金子敦史，松井利浩，森尚太郎，服部陽介，佐藤智太郎，片山雅夫，他：リウマチ性疾患の疫学-2 NinJa2017 を利用した本邦の関節リウマチ患者の死因分析。第63回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2019；558
 - 18) Doran M F, Crowson C S, Pond G R, O'Fallon W M, Gabriel S E: Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2287-93
 - 19) Wolfe F, Caplan L, Michaud K: Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 628-34
 - 20) 長田周也，城戸貴志，生越貴明，赤田憲太郎，西田千夏，山崎 啓，他：関節リウマチにおける気道病変と緑膿菌検出の関連に対する臨床学的特徴。気管支学 2016; 38: 485-9
 - 21) Takayanagi N: Biological agents and respiratory infections: Causative mechanisms and practice management. *Respir Investig* 2015; 53: 185-200
 - 22) Lanternier F, Tubach F, Ravaud P, Salmon D, Dellamonica P, Bretagne S, et al: Incidence and risk factors of *Legionella pneumophila* pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy - a prospective French study. *Chest* 2013; 144: 990-8
 - 23) Perry L M, Winthrop K L, Curtis J R: Vaccinations for Rheumatoid Arthritis. *Cur Rheumatol Rep* 2014; 16: 431
 - 24) Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam J L, Smolen J S, van der Heijde D, et al: Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1101-36
 - 25) Accortt N A, Bonafede M M, Collier D H, Iles J, Curtis J R: Risk of subsequent infection among patients receiving tumor necrosis factor inhibitors and other disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 67-76
 - 26) Galloway J B, Hyrich K L, Mercer L K, Dixon W G, Fu B, Ustianowski A P, et al: Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* 2011; 50: 124-31
 - 27) Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen H J, Klopsch T, Zink A, et al: Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1914-20
 - 28) Maini R, Henderson K L, Sheridan E A, Lammagni T, Nichols G, Delpech V, et al: Increasing *Pneumocystis pneumonia*, England, UK, 2000-2010. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 386-92
 - 29) 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
 - 30) 柴田朋彦，殿岡久美子，土田興生，三富博文，柴田俊子，勝山直興：自己免疫性疾患に合併し

- たニューモシスチス肺炎に対する中等量ST合剤を用いた治療の副作用と予後. *Jpn J Clin Immunol* 2016; 39: 213-8
- 31) Harigai M, Koike R, Miyasaka N: Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* 2007; 357: 1874-6
- 32) Katsuyama T, Saito K, Kubo S, Nawata M, Tanaka Y: Prophylaxis for *Pneumocystis* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics, based on risk factors found in a retrospective study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R43
- 33) Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, Saito K, Yokogawa N, Nagasaka K, et al: Optimal regimens of sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia in patients with systemic rheumatic diseases: results from a non-blinded, randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 7
- 34) Shivaji U N, Sharratt C L, Thomas T, Smith S C L, Iacucci M, Moran G W, et al: Review article: managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 664-80
- 35) Quezada S M, McLean L P, Cross R K: Adverse events in IBD therapy: the 2018 update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12: 1183-91
- 36) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班): 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 平成30年度改訂版. 2019; 潰瘍性大腸炎治療指針, p5-7, クローン病治療指針 p28-31
- 37) Okafor P N, Nunes D P, Farraye F A: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in inflammatory bowel disease: when should prophylaxis be considered? *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1764-71
- 38) 日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会: 乾癬における生物学的製剤の使用ガイドランス (2018年版)
https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/news/J20190219_gaid.pdf
- 39) Eyerich K, Dimartino V, Cavani A: IL-17 and IL-22 in immunity: Driving protection and pathology. *Eur J Immunol* 2017; 47: 607-14
- 40) Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al: Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1: CD011535
- 41) 日本眼炎症学会ぶどう膜炎診療ガイドライン作成委員会: ぶどう膜炎診療ガイドライン. 2019 http://www.nichigan.or.jp/member/guideline/uveitis_guideline.pdf
- 42) Borren N Z, Ananthakrishnan A N: Safety of biologic therapy in older patients with immune-mediated diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1736-43

Management of respiratory infections under biologic therapy

Hitoshi Tokuda

Department of Respiratory Medicine, Tokyo Yamate Medical Center, Japan Community Health Care Organization, 3-22-1 Hyakunin, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

With the advent of biologic therapy for rheumatoid arthritis (RA) and other immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs), the treatment of these diseases has substantially changed in the past decades. Nowadays more than 20 biologic agents have been approved in Japan, including tumor necrosis factor inhibitors, anti-interleukin-6 receptor antibody, and T-cell costimulatory signaling inhibitor for rheumatic diseases and inflammatory bowel diseases (IBD), succeeded by anti-interleukin 12/23 agent and anti-interleukin 17 agents for psoriasis and psoriatic arthritis, and so on. Importantly, these cytokines and molecules which these drugs target play important roles in innate and adaptive immunity, raising the concern that host protective immunity against pathogenic organisms may be weakened. Post-marketing surveillance and real-world studies of these drugs have revealed that the risk of infections, especially respiratory infections which are often serious and require hospitalization really increased with these treatments, such as bacterial infections, tuberculosis, non-tuberculous mycobacterial disease, and mycotic infections including *Pneumocystis* pneumonia. Substantial efforts have been made and many studies have been performed resulting in the accumulation of data for the management of these complications, one of the examples of which is the recently-seen decrease in tuberculosis. Nevertheless, problems remain unsolved for other complications such as bacterial pneumonia or *Pneumocystis* pneumonia. Aside from RA, in IBD and psoriasis, the safety profile of these treatments has not been elucidated sufficiently. In the United States serious concern has been raised about the safety of biologics in elderly IBD patients. Further studies are required for the implementation of safe management of these drugs which may secure the better clinical courses of patients with various IMIDs.