教育講演

8. 生物学的製剤使用患者の感染症リスクと対策

針谷 正祥

Key words : 関節リウマチ, 全例製造販売後調査, レジストリー, リスク因子

はじめに

生物学的製剤は病態形成に重要な分子の働きをピンポイントで抑制する蛋白製剤であり, 関節リウマチ(RA), 乾癬, 炎症性腸疾患, Behçet 病などの難治性自己免疫疾患に用いられ, 高い臨床的有効性が示されている. 現在我が国では, 表 1 に示す薬剤が自己免疫疾患に対して承認されている.

1. 生物学的製剤投与患者における感染症発現リスク

1) 臨床試験のメタ解析

160 本のランダム化比較試験結果を用いた安全性のメタ解析¹⁾では, 対照群と比較した生物学的製剤投与群における全ての有害事象(オッズ比 1.28), 有害事象による中止(オッズ比 1.47), 重篤な感染症(オッズ比 1.37), 結核の再活性化(オッズ比 4.68)のオッズ比は有意に増加してい

た.

2) 全例製造販売後調査

生物学的製剤の市販後の安全性と有効性を検証する目的で, 製薬企業に全例製造販売後調査(all-case post-marketing surveillance: 全例 PMS)が義務付けられた. 全例 PMS では調査対象となる生物学的製剤が投与された全症例を登録し, 投与開始から 6 カ月間の安全性と有効性に関するデータが収集された. RA 患者を対象とした全例 PMS 結果では, 感染症は全ての副作用の中で 1 位または 2 位の頻度, 重篤な副作用の中では全ての製剤で 1 位の頻度を示した^{2~5)}. 他の自己免疫性疾患の全例 PMS においても感染症が頻度の高い副作用・重篤副作用として報告されている. 生物学的製剤使用患者では図 1 に示すさまざまな副作用が認められるが, その頻度および重症度から感染症が最も重要な副作用に位置づけられることが全例 PMS の結果から明らかとなった.

3) レジストリー研究

日本, 欧州, 米国では患者登録システムを用

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座

110th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Educational lecture: 8. Risk and management of infectious complications in patients with autoimmune diseases treated with biologicals.

Masayoshi Harigai: Department of Pharmacovigilance, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

本講演は, 平成 25 年 4 月 13 日(土)東京都・東京国際フォーラムにて行われた.

表 1. 国内で自己免疫疾患に用いられている主な生物学的製剤

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®）
		ヒト型抗TNF抗体	アダリムマブ（ヒュミラ®） ゴリムマブ（シンポニー®）
		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-6 受容体阻害薬	ヒト化抗IL-6 受容体抗体	トシリズマブ（アクテムラ®）
細胞表面機能分子を標的とする製剤	IL-12/23 阻害薬	ヒト型抗IL-12/IL-23p40 抗体	ウステクヌマブ（ステラール®）
	T細胞共刺激分子阻害薬	CTLA-4-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®）

リツキシマブは2013年4月現在、公知申請予定

図 1. 生物学的製剤の副作用

感染症は頻度および重症度から、生物学的製剤に共通した重要な副作用である。悪性腫瘍の誘発については現在前向きコホート研究が日本で進められている。

いたレジストリー研究が行われ、生物学的製剤の安全性が検証された。レジストリー研究は実臨床の患者集団を対象とし、追跡期間が長く、生物学的製剤非使用の対照群を有するため、全例PMSや臨床試験とは異なった安全性・有効性のデータが得られる。我が国では、「厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 関節リウマチ治療における新規生物製剤の治療方針の作成及びその検証に関する研究（研究代表者 宮坂信之）」によって、多施設共同前向きコホート研究としてREAL(Registry

of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term Safety) 研究が開始された。表2に日本(REAL研究)⁶⁾、ドイツ⁷⁾、イギリス⁸⁾で実施されたレジストリー研究におけるTumor necrosis factor (TNF) 阻害薬曝露RA患者と非曝露RA患者の重篤感染症発現率と発現率比を示した。いずれの国においても、TNF阻害薬曝露RA患者の重篤感染症発現率は5～6/100患者・年であり、日本、ドイツにおいては非曝露RA患者と比較した未調整発現率比は有意に上昇し、イギリスでも上昇する傾向にあった。

レジストリー研究では常に適応バイアスが問題となり、我が国で開始したREAL研究においてもTNF阻害薬曝露RA患者と非曝露RA患者では患者背景が有意に異なっていた。これらの違いを多変量解析で調整した結果、TNF阻害薬開始から1年間の重篤感染症発現リスクはTNF阻害薬曝露RA患者で相対危険度2.43(95%信頼区間1.13～5.22)と有意に上昇していた(表3)⁶⁾。そのほかのリスク因子として、年齢、既存肺疾患、RAの病期、MTX投与量が抽出された。

2. 生物学的製剤投与患者における重要な感染症と対策

RA患者を対象とした3剤のTNF阻害薬とトシ

表 2. 関節リウマチ (RA) 患者レジストリー研究による重篤感染症粗発現率

	TNF阻害薬 曝露RA患者	TNF阻害薬 非曝露RA患者	発現率比 (95% CI)
日本 (REAL)	6.4 (4.3-8.4)	2.6 (1.1-4.1)	2.4 (1.2-4.6)
ドイツ (RABBIT)	IFX, 6.2 (4.0-9.5) ETN, 6.4 (4.5-9.1)	2.3 (1.3-3.9)	IFX, 2.7 (1.3-5.9) ETN, 2.8 (1.4-5.9)
イギリス (BSRBS)	5.3 (4.9-5.8)	4.1 (3.1-5.4)	1.3 (0.9-1.8)

発現率 (/100 患者・年) (95%信頼区間) を示す

IFX, インフリキシマブ; ETN, エタネルセプト; いずれも未調整発現率比
(文献 6 ~ 8 より引用・改変)

表 3. 日本人RA患者における重篤感染症発現リスク因子

	相対危険度 (95% CI)	P値	FDR
TNF阻害薬使用	2.43 (1.13-5.22)	0.022	S
既存肺疾患	2.80 (1.46-5.37)	0.001	S
MTX投与量 (/1 mg増量当り)	1.12 (1.04-1.21)	0.004	S
年齢 (1 歳増加当り)	1.06 (1.03-1.10)	<0.001	S
stage IIIまたはIV	2.05 (1.06-3.94)	0.032	S

既存肺疾患, MTX投与量, 年齢, 関節リウマチのSteinbrockerのstage分類, 腫脹関節数・
圧痛関節数・CRPから算出したDisease Activity Score 28 [DAS28 (3/CRP)],
prednisolone投与量にて調整後, 非曝露群を対照としたTNF阻害薬曝露群の重症感染症
発現相対リスクをPoisson回帰分析により算出した。

FDR (False Discovery Rate) は多重補正法の一つで, SIはFDRによって有意であるこ
とを示す。

(文献 6 より引用・改変)

リズマブの全例PMSでは, 細菌性肺炎は1.3~2.2%, 結核は0.05~0.28%, ニューモシスチス肺炎は0.18~0.44%の頻度で認められた^{2~5)}。最も投与例数の多いRA患者のデータを中心に, 生物学的製剤投与下の感染症の特徴とリスクマネジメントを述べる。

1) 細菌性肺炎

RA患者に生じる感染症は, 約半数が呼吸器感染症であり, 生物学的製剤投与下のRA患者においても同様である。インフリキシマブ²⁾, アダリムマブ, トシリズマブの全例PMSにおける部位別の感染症発現頻度を示す (図 2)。いずれの生物学的製剤においても, 呼吸器感染症が約 50%,

皮膚・軟部組織感染症が約 20~25% を占め, 細菌性肺炎の頻度が呼吸器感染症の中では最も高い。

TNF阻害薬投与下の細菌性肺炎の主なリスク因子として, 高齢, 呼吸器合併症が全てのTNF阻害薬で抽出され, そのほか製剤によって, 男性, 進行した病期, 副腎皮質ステロイド使用, 非重篤感染症合併, 高用量メトトレキサート使用が報告されている。細菌性肺炎のリスクが高い場合には, 生物学的製剤の投与開始前に肺炎球菌ワクチンを接種し, 副鼻腔炎などの呼吸器合併症がある場合には, それらの治療を先行させることでリスクを軽減できる。

図 2. 各生物学的製剤全例PMSにおける感染症発現部位

いずれの生物学的製剤においても、呼吸器感染症が約 50%、皮膚・軟部組織感染症が約 20～25%を占める。

表 4. 生物学的製剤全例PMSにおける結核発現例の比較

	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
症例数	5,000	13,894	7,740	7,901
発現例数 (%)	14 例 (0.28)	12 例 (0.09)	9 例 (0.12)	5 例 (0.06)
平均年齢	66 歳	65 歳	70 歳	63 歳
肺外結核	50%	33%	44%	20%
平均投与日数	103 日	80 日	94 日	97 日
ステロイド併用	93%	83.3%	89%	80%
予防内服	0%	16.7%	11%	20%*
軽快・回復	86%	83.3%	78%	40%**

*トシリズマブ投与開始の約 5 カ月前 (前治療のTNF阻害薬投与の約 1 カ月前) からイソニアジド 300 mg/日 (1 カ月間)、その後 100 mg/日を投与

**未回復 2 例、不明 1 例

(文献 2～5 より引用・改変)

2) 結核

結核は生物学的製剤投与下に発現する日和見感染症として最も注意すべき疾患の一つである。結核の肉芽腫形成にはマクロファージから分泌されるTNFが必須であるため、TNF阻害薬投与下には潜在性結核の再燃、結核の新規感染のいずれもリスクが高まる。RAにおけるインフリキシマブの全例PMSでは、最初に投与された

2,000 例中 11 例で結核が発症したが、投与前のスクリーニングと潜在性結核の治療を徹底した結果、後半の 3,000 例では 3 例の発症に抑えることができた²⁾。生物学的製剤投与下の結核には、高齢者に多く、薬剤開始後 3 カ月以内に発現しやすく、肺外結核の比率が高く、副腎皮質ステロイドの併用率が高く、潜在性結核の治療が行われていないという特徴がある (表 4)^{2～5)}。生物学

図 3. TNF阻害薬開始からPCP発症までの期間

TNF阻害薬 3 剤の投与下にニューモシスチス肺炎を発症した症例を検討した結果、76～90%はTNF阻害薬投与開始から半年以内に発症することが明らかになった。
(文献 10～12 より引用・改変)

的製剤投与前あるいは薬剤変更前には既往歴・家族歴・接触歴の確認、ツベルクリン反応（またはクオンティフェロン[®]、T-SPOT TB[®]）、胸部Xp（必要に応じてhigh-resolution CT）の施行が必須である。ハイリスク症例であれば、isoniazid 300 mg/日を9カ月間投与する⁹⁾。

3) ニューモシスチス肺炎

*Pneumocystis jirovecii*は真菌の1種類であり、ニューモシスチス肺炎の原因菌である。ニューモシスチス肺炎の高リスク患者には、ヒト免疫不全ウイルス感染者、移植後患者、担癌患者、免疫抑制薬使用患者が知られていたが、新たにTNF阻害薬使用患者が加わった。TNF阻害薬3剤の投与下にニューモシスチス肺炎を発症した症例を検討した結果、76～90%はTNF阻害薬投与開始から半年以内に発症し、インフリキシマブの場合には14週以内という短期間に76%が発症することが判明した(図3)¹⁰⁻¹²⁾。インフリキシマブ投与下のニューモシスチス肺炎発症患者と非発症患者を比較した多変量解析により、

高齢、既存の肺病変、投与開始時のプレドニゾロン使用(>5 mg/日)が有意なリスク因子として抽出された。これらの因子を有する患者は有意にニューモシスチス肺炎累積発現率が高くなることが示されており、特にリスク因子を複数有する場合にはST合剤の予防投与を考慮する必要がある¹³⁾。

4) 生物学的製剤投与患者における呼吸器症状の鑑別診断

生物学的製剤投与患者が発熱・咳・呼吸困難を呈した場合には、呼吸器感染症、薬剤性肺障害、原疾患による肺病変の3つを迅速に鑑別する。診察、採血、胸部単純X線撮影、胸部高分解能CT撮影を行い、図4のフローチャートにしたがって鑑別を進める⁹⁾。特に間質性陰影を示す場合には、薬剤性肺障害、原疾患による肺病変、ニューモシスチス肺炎、非定型肺炎を慎重に鑑別する。

5) B型肝炎ウイルス再活性化

B型肝炎ウイルス(HBV)キャリア、既往感染

図 4. 生物学的製剤投与患者における発熱，咳，呼吸困難に対するフローチャート

生物学的製剤投与患者が発熱・咳・呼吸困難を呈した場合には，呼吸器感染症，薬剤性肺障害，原疾患による肺病変の3つを迅速に鑑別する。

特に間質性陰影を示す場合には，薬剤性肺障害，原疾患による肺病変，ニューモシスチス肺炎，非定型肺炎を慎重に鑑別する。

（文献9より引用・改変）

者における生物学的製剤投与中のHBV再活性化や劇症肝炎の発現が報告されている。HBVの感染率が高い台湾からの報告¹⁴⁾では（図5），TNF阻害薬を開始した106例のRA患者を後ろ向きにスクリーニングし，88例のHBc抗体陽性RA患者を同定した。TNF阻害薬開始前の血清において，18名がHBs抗原陽性，12例がHBs抗原陰性かつHBs抗体陰性，58例がHBs抗原陰性かつHBs抗体陽性であった。18例のHBs抗原陽性患者は全例HBV DNA陽性で，核酸アナログ製剤の予防投与が行われた10例ではHBV再活性化を認めず，予防投与が行われなかった8例中5例で再活性化を認めた。12例のHBs抗原陰性かつHBs抗体陰性患者中4例がHBV DNA陽性で，予防投与なしにTNF阻害薬が投与され，1例でHBV再活性化を認めた。他の症例では再活性化は認められなかった。

平成21年度から23年度に「厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業 免疫抑制薬，抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立（研究代表者持田 智）」で実施された多施設共同前向きコホート研究では免疫抑制治療を開始する127例のHBV感染リウマチ性疾患患者が登録され，そのうちの74例で生物学的製剤が開始された。このうち11例がHBs抗原陽性，116例がHBs抗原陰性かつHBc抗体またはHBs抗体陽性の既往感染であった。キャリアは免疫抑制薬開始前に核酸アナログが投与され，HBV再活性化を認めなかった。116例のHBV既往感染者中，9例のHBV再活性化が認められ，9例中4例で生物学的製剤（インフリキシマブ2例，トシリズマブ2例）が投与されていた¹⁵⁾。

一般社団法人日本リウマチ学会は「B型肝炎ウ

図 5. TNF阻害薬とHBV再活性化：台湾からの報告

TNF阻害薬を開始した 106 RA患者を後ろ向きにスクリーニングし、88 名のHBc抗体陽性RA患者を同定した。

HBs抗原、HBs抗体、HBV DNAを測定し、TNF阻害薬開始後 1 年間のB型肝炎ウイルス再活性化の有無を検討した。

(文献 14 より引用・改変)

図 6. 免疫抑制療法を受けるHBVキャリアおよび既往感染リウマチ性疾患患者に対する対応
免疫抑制療法開始時にはHBs抗原を測定し、陰性の場合にはHBc抗体、HBs抗体を測定する。
キャリアあるいは既往感染者ではHBV DNAを測定し、検出された場合には核酸アナログを投与する。

HBV DNA陰性の既往感染者では、HBV DNAの定期的なモニタリングを実施する。

(文献 16 より引用・改変)

イルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」を発表し、スクリーニングとモニタリングを図6にしたがって実施するように推奨している¹⁶⁾。生物学的製剤開始時のHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体スクリーニングを徹底し、HBV再活性化リスクが最も高いキャリアに対する核酸アナログの投与を確実に行うことが重要である。さらに、既往感染者にはHBV DNA測定と定期的なモニタリング、適切な治療介入が求められている。現在進行中の多施設共同前向きコホート研究の結果を踏まえて、この提言は改訂される予定である。

6) 感染症のマスキング

感染症の重症な症状である発熱・倦怠感の発現には生体内の炎症性サイトカインが必要である。また、代表的な炎症マーカーであるCRPの産生にはインターロイキン6が中心的な働きをする。トシリズマブ投与中のRA患者で、発症後24時間以内に急激な炎症反応の上昇と敗血症性ショックを呈し重症化した症例が報告されている^{17,18)}。トシリズマブに限らず、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も、常に感染症の併発とその急激な増悪を念頭においた診療が重要である。

おわりに

生物学的製剤は自己免疫疾患の治療ゴールを変え、治療体系のパラダイムシフトをもたらした。その高い有効性を十分に生かすには、感染症を中心とする副作用対策を確実に実施し、個々の患者におけるベネフィット・リスクバランスを十分考慮して生物学的製剤を選択することが重要である。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：針谷正祥：講演料(アッヴィ、エーザイ、武田薬品工業、中外製薬、 Bristol・マイヤーズ)、寄付金(アステラス製薬、ファイザー)、寄付講座(アッヴィ、エーザイ、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬、 Bristol・マイヤーズ)

文 献

- 1) Singh JA, et al : Adverse effects of biologics : a network meta-analysis and Cochrane overview. The Cochrane Library. 2012.
- 2) Takeuchi T, et al : Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 67 : 189-194, 2008.
- 3) Koike T, et al : Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Modern rheumatology 21 : 343-351, 2011.
- 4) Koike T, et al : Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients : postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. Modern rheumatology/the Japan Rheumatism Association, 2011.
- 5) Koike T, et al : Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. Annals of the rheumatic diseases 70 : 2148-2151, 2011.
- 6) Komano Y, 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. The Journal of rheumatology 38 : 1258-1264, 2011.
- 7) Listing J, et al : Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. Arthritis Rheum 52 : 3403-3412, 2005.
- 8) Dixon WG, et al : Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum 54 : 2368-2376, 2006.
- 9) Koike R, et al : Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 17 : 451-458, 2007.
- 10) Komano Y, et al : Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab : a retrospective review and case-control study of 21 patients. Arthritis Rheum 61 : 305-312, 2009.
- 11) Tanaka M, et al : Pneumocystis jirovecii pneumonia associated with etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis : a retrospective review of 15 cases and analysis of risk factors. Mod Rheumatol 2012.
- 12) Watanabe K, et al : Clinical characteristics and risk factors for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case-control study of 17 patients. Mod Rheumatol 2012.
- 13) Harigai M, et al : Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. N Engl J Med 357 : 1874-1876, 2007.

- 14) Lan JL, et al : Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 70 : 1719-1725, 2011.
 - 15) Mochida S, et al : Prospective study to clarify the current status of HBV reactivation in patients receiving immunosuppressive and anticancer drugs (2011). Annual Report by The Health and Labour Sciences Research Group for "Clarification of current status for reactivation of hepatitis B virus associated with immunosuppressants and antineoplastics and establishment of the preventive measures", 2012, 1-32.
 - 16) Harigai M, et al : A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy. *Mod Rheumatol* 2012.
 - 17) Koike R, et al : Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 19 : 351-357, 2009.
 - 18) 渡部香織, 針谷正祥. 腎盂腎炎に伴う敗血症性ショック・DIC. 東京 2012[cited 2012 October 28] ; Available from : <http://actemra-online.jp/pr/bone/act/use/pnt/01/02/001.html>.
-