

難治性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が同定されるとともに、それらの物質を標的として、その作用をピンポイントでブロックする薬剤、いわゆる生物学的製剤が開発され、治療の現場に広く導入されるようになった。生物学的製剤とは、化学的に合成された化合物に対応する用語であり、ヒトなどの生物由来の材料（多くは免疫グロブリンまたはその遺伝子）を用い、最新の生物工学の手法を用いて造られる製剤のことである。

関節リウマチを皮切りに、各種リウマチ性疾患、クローン病などの炎症性腸疾患、乾癬などの皮膚科疾患にまで適応は拡大されてきている。その治療効果はめざましく、最も対象患者数の多い関節リウマチの場合、従来の治療法が基本的に疾患活動性を抑えられず、苦痛を緩和するいわば“care”としての医療しかできなかったのに比べ、高率に疾患活動性を制御でき、一部の症例では“cure”すらをも目指しうるようになったと言われる。

しかし光があれば必ず影もある。

元々これら薬剤の標的となった、サイトカインや分子は、免疫の複雑なネットワークの中で重要な役割を演じているので、それらを抑制することで何らかの好ましからざる副反応が生じることは想像に難くない。

その一つに感染症がある。

最も頻用される TNF 阻害薬について言えば、TNF- α は宿主の感染防御免疫の中で大きな役割を担うマクロファージの遊走、活性化に不可欠なサイトカインである。特に一般細菌、抗酸菌、真菌（ニューモシスチスなど）に対抗する初動システムとして重要とされる。

これを阻害する TNF 阻害薬が RA 診療の場導入されると、懸念されたとおり、結核症が多発した。わが国および海外では重症例（死亡例を含む）も少なからず出ている。またわが国においてはニューモシスチス肺炎も高い死亡率で患者を苦しめている。

また生物学的製剤によりさまざまなサイトカインネットワークのゆらぎが起こることも考えられる。

RA など免疫性炎症性疾患は高頻度に間質性肺炎(IP)を合併するが、これらの IP の多くは、何らかの免疫機序の異常で発生し、進展すると言われている。生物学的製剤の導入で、0.4~0.6%の頻度で亜急性~急性の IP が発生し（この中には薬剤性間質性肺炎、薬剤に誘発された既存の IP の増悪、基礎の IP の自然経過としての急性増悪、さらにはウイルスなどの同定困難な病原体の関与などがあり得るが、これを臨床の場で峻別することは決してやさしくない）、その一部は重篤な経過をとっている。これは生物学的製剤により複雑なサイトカインネットワークの一部が動き、免疫システムのバランスが乱れ、揺らぎが起こり、それがこのような事態に関わっているものと推測される。

このような重大な有害事象の発現はある程度予測、懸念され、これら薬剤の市販開始に当たっては、一定期間の全例調査が各製薬会社に義務づけられた。その結果、関節リウマチを中心に有害事象の頻度や特徴が明らかになり、これらについては広く周知の努力が行われた、また日本リウマチ学会などの関連学会は生物学的製剤の適正使用を促進するため、TNF 阻害薬使用ガイドラインをはじめとする各生物学的製剤使用ガイドラインを発表・改訂してきた。

しかしこれで問題が解決したわけでないことは、2012 年に行われた厚生労働省研究班（山中班）の調査（大学病院など 6 施設の共同研究）で明らかになった。この研究は生物学的製剤を投与された 2,697 人の RA 患者の予後を調査したもので、その結果、生物学的製剤投与による生命予後の悪化がないことは確認できた。しかし死亡が 38 例あり、これを解析すると、肺炎が 21.1%、間質性肺炎が 18.4%、その他の呼吸器疾患を併せ実に死亡者の 47.4%が呼吸器疾患で死亡していた。

すなわち、肺合併症による死亡が深刻化し、生物学的製剤治療の大きな障害として立ちのぼっているという構図がはっきりしてきた。

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、重篤な細菌性肺炎、粟粒結核のような重い結核症、ニューモシスチス肺炎、薬剤性肺障害、間質性肺炎の急性増悪、いずれも呼吸器、感染症の専門家の助言、協力が必要とされる状況となってきた。

しかし助言を求められる呼吸器科医、感染症科医の方にも戸惑いがある。

呼吸器科、感染症科の診療領域では生物学的製剤は減多に使われず、近年つぎつぎと導入され、今や9種類を越えた生物学的製剤という薬(その名称、作用機序、副作用など)を日常知る機会は少ない。

またRAなど免疫性炎症性疾患宿主の特性にもなじみが薄く、呼吸器合併症の治療にあたり従来の呼吸器領域での常識が通用せず戸惑うこともある。さらに生物学的製剤以外にもそれらの疾患に併用、使用されている各種免疫抑制薬にもなじみが薄い。

このような中で急性に発症した重症の呼吸器合併症について診療を求められ、あるいは慢性感染症につき治療上の意見を求められる場は増えており、重要な情報の欠乏の中で困惑している呼吸器科医、感染症科医は多いことと推察される。

残念ながらこれら難治性炎症性免疫性疾患を扱う学会(日本リウマチ学会、日本皮膚科学会、日本消化器学会、日本眼科学会など)と日本呼吸器学会、日本感染症学会とは、これまでこの問題について特に緊密に情報を交換してきたとは言えない。ようやく2010年、2013年の日本呼吸器学会学術講演会において、両他学会との共催のシンポジウムが持たれるなど、協力関係は始まったばかりである。しかも学会でこの企画に参加できなかったほとんどの呼吸器科医はいまだにこの問題の解決方法を知る機会がない。

日本呼吸器学会では昨年8月、この問題に対処するために「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き」作成委員会を立ち上げた。感染症・結核学術部会を中心に6名、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、それぞれ正式派遣の委員が参加し、これまで数回にわたってこの問題の多様な側面について討議を重ねてきた。その共有された知識を元に、主題別に分担執筆し、その内容についてもコンセンサスを得るべく改めて討議し、ようやく呼吸器科医、感染症科医としても納得でき、リウマチ診療の現場でも受け入れられるものができたので、ここに手引き書として皆様にお届けする。ガイドラインとしてではなく手引き書としたのは、ひとえにこの領域におけるエビデンスの蓄積が少ないためである。

本出版物は、呼吸器学会、感染症学会の会員のみならず、この問題に関わる多くの領域の医師(リウマチ診療に携わるリウマチ医、整形外科医、炎症性腸疾患を扱う消化器科医、乾癬を扱う皮膚科医、その他)にとっても有用な書となるよう、記述のスタイルにはQ&Aを導入するなど、わかりやすい記述を心がけた。現在手に入る限られた数の基本的文献に基づき、現時点でどこまでわかっているか、診断と治療、そして予防について何が言えるかをまとめることができたと思う。しかし記述の根拠についてはそのような制約があることもふまえ、本出版物は医療現場における診断、治療の参考であって、実際の診断、治療を規定するものではないことは強調しておきたい。もちろんこの分野は日進月歩であり、今後エビデンスが急速に整備されていくことが期待される。その状況を見つつ、本手引き書の内容は定期的に改訂されるべきものと考えている。

この書物が免疫性炎症性疾患の診療に心を砕いている関係各方面において、現時点での知見をまとめた手引き書として役に立ち、また合併症に苦しむ患者さんに良い結果をもたらす一助となることを願ってやまない。

2014年2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