

なぜ生物学的製剤投与で感染症が起こりやすくなるか？

理論的には、生物学的製剤使用によって、感染症に対し防御的に働く免疫も抑制され、特有の感染症の発症率が高くなる。実際、治験や市販後調査において、結核症やニューモシスチス肺炎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。しかし、わが国にはそれを疫学的に確認するための基礎となるデータが存在しないため、生物学的製剤使用による特有の感染症の発症に関する上乗せ効果は正確には確認できていない。また、感染症の診断は多くの場合困難であり、特に呼吸器感染症の原因微生物の確定は結核などを除けば不可能であるため、真の発症率の確定もできない。そのような現状でも、結核などの特有の感染症が発症していることは確実であり、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。

はじめに—易感染性の評価の困難性と限界

「生物学的製剤の投与によって、感染症の発症のリスクは増加する」ということを疫学的に証明することは難しい。それには2つの理由が指摘される。

理由の第1は、呼吸器感染症の原因微生物の確定診断は多くの場合不可能であるということによる。肺炎の診断に用いる痰の細菌学的検査では、常在細菌や外部環境からの汚染菌の混入を避けることができない。そのような検体を対象とするために、結核を除いて、真の原因微生物を特定することはできない。培養や菌体成分抗原、遺伝子で検出された細菌¹⁾や *Pneumocystis jirovecii*(以下 *Pneumocystis*)²⁾などの微生物は、定着なのか肺炎の原因微生物なのかの最終的な鑑別が困難である。培養の困難な微生物は、レジオネラやウイルス感染症のようにペア血清を用いた抗体価の有意な上昇によって診断される微生物感染症もあるが、確定診断には病理組織が必要となる場合もある。そのような検査は迅速性に乏しくかつ実施が困難である。

第2の理由は、感染症の発症のリスクの増加を科学的に証明するには、正確な疫学データの収集が必須となることに由来する。たとえば、結核症は、国や、国内でも地域による偏りがあり、若年者よりも高齢者に多い(平成23年厚生労働省の結核登録者情報調査年報

集計³⁾結果によると、結核罹患率は、全年齢層で10万人対17.7であり、20~29歳では10.4であるのに対し、60~69歳では17.5、70~79歳では36.6と上昇する)。そのため、結核の発症率は地域性や性別、年齢階層をマッチさせた比較が必要である。さらに、生物学的製剤の治療は、製剤単独で投与されることはないため、基礎となるメトトレキサート(methotrexate: MTX)や副腎皮質ステロイド薬の影響も考慮する必要がある。ところが、生物学的製剤に上乗せされる副腎皮質ステロイド薬や疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs)の基礎的な治療における感染症発症に関する大規模な比較疫学データは、日本では集積されていない。そのため、正確に生物学的製剤による感染症の発症率を比較することはできないことになる。

以上のような感染症発症に関する医学的、疫学的解析の限界を最初に提起しておく。しかし、一般的には、治験時および市販後調査(post marketing surveillance: PMS)や副作用報告などで集積された症例の傾向を基に判断し、生物学的製剤使用と副作用の発症に合理的な関連性があり、易感染性傾向にあると判断される原因微生物による感染症に関しては、臨床上十分な病態の理解と注意が必要であることは言をまたない。

自然免疫

- 粘膜のバリア機構
 - 常在細菌などによる生物学的バリア
 - 上皮細胞、粘膜、綿毛運動による機械的バリア
 - 体液中の非特異的防御因子
 - IgA, デフェンシン, ラクトフェリン, リゾチーム, 補体, 等
 - 好中球, マクロファージ, NK 細胞
 - TLR を介したサイトカイン産生
 - 炎症性サイトカイン: TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IFN- γ

獲得免疫

- 抗原提示細胞
 - 肺胞マクロファージ, 樹状細胞
 - 感作 T 細胞の産生
 - CD4 $^{+}$ T 細胞 - Th1, Th2, Th17, 細胞調節性 T 細胞 (Treg), 抗体産生, CD8 $^{+}$ T 細胞 - 細胞障害性 (Tc) 細胞

図 1 呼吸器感染症に対する感染防御機構

1 感染防御機構と微生物感染症の関係

感染防御機構には、物理的、生物学的バリア機構とともに好中球、マクロファージ、NK 細胞が関与する自然免疫と、抗原抗体決定基特異受容体を備える T 細胞、B 細胞によって免疫応答が起こる獲得免疫がある(図 1)。

自然免疫を担うマクロファージやマスト細胞は、toll-like receptor(TLR)などのパターン認識受容体を介してリガンドと結合し、微生物の侵入を認識すると、TNF, IL-1, IL-6, IL-8 などの炎症性サイトカインを産生し、それらのサイトカインは血管透過性因子および走化因子として働き、貪食細胞を局所に集める。

自然免疫系で排除されない微生物に対しては、獲得免疫系が作用を始める。微生物を認識した樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞(antigen presenting cell: APC)の表面に抗原エピトープが提示されると、MHC クラス I あるいは II 分子に提示され、それぞれ CD8 $^{+}$ T 細胞、CD4 $^{+}$ T 細胞に認識される(図 2)。CD4 $^{+}$ T 細胞は、ヘルパー T 細胞として、IFN- γ や IL-2, TNF などを産生して細胞性免疫を担う Th1 型と、IL-4, IL-5, IL-6 などを産生して抗体産生を促進する Th2 型に分類される。CD8 $^{+}$ T 細胞は、IL-2 の刺激を受けて perforin などのセリンプロテアーゼや TNF/TNF 受容体スーパーファミリーを介して標的細胞を排除する。

微生物に対する有効な感染防御機構は、それぞれの

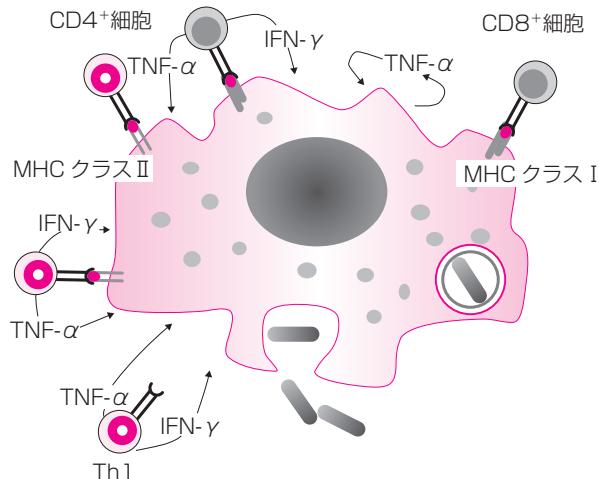


図 2 T 細胞の抗原認識による獲得免疫の成立

微生物によって異なっている。そのため、感染防御機構の障害が起こると、その機構によって防御されていた特異的微生物による感染症が発症しやすくなる。補体、貪食細胞、液性免疫、細胞性免疫のそれぞれの感染防御機構の不全によって発症しやすくなる代表的微生物感染症を表に示す。

2 呼吸器感染症の感染防御機構と生物学的製剤

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*, 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呼吸器感染症について、感染防御機構と生物学的製剤の関係を解説する。

表 感染防御因子と対応する微生物

防御因子	T細胞	B細胞	食細胞	補体
感染性微生物	結核, 抗酸菌, 緑膿菌, CMV, EBV, カンジダ, <i>Pneumocystis</i> , クリプトコッカス, アスペルギルス	肺炎球菌, インフルエンザ, b型(Hib), レンサ球菌	黄色ブドウ球菌, 緑膿菌, ノカルジア, レンジダ, ノカルジア, アスペルギルス	骨髄炎菌, 肺炎球菌, インフルエンザ菌, 淋菌, 大腸菌

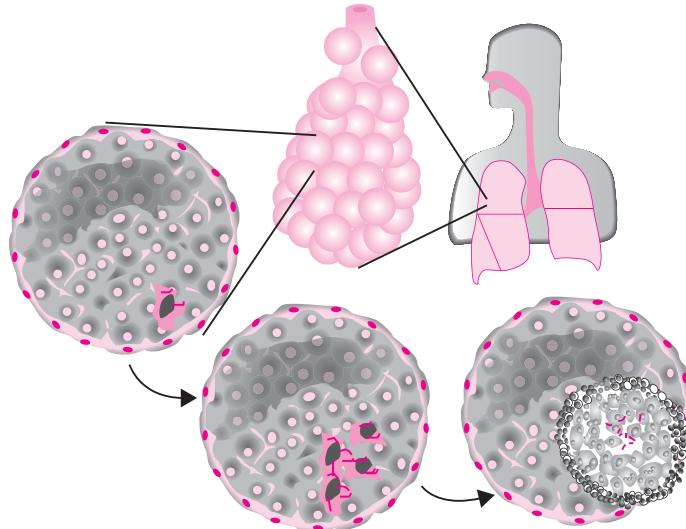


図3 感染から肉芽の形成まで

結核菌は空気感染で肺胞に到達し、肺胞マクロファージ内で増殖し、肉芽を形成する。

2-1 ●結核症(Tuberculosis)

結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) は、肺結核患者の咳とともに放出された飛沫(droplet)が空气中で乾燥し、直径 5μm 以下の飛沫核(droplet nuclei)となり、空中を浮遊し、それを吸引することによる「空気感染(air-borne infection)」として感染する。感染性があるのは排菌のある肺結核の患者のみで、**粟粒結核を含む肺外結核では、基本的にヒト-ヒト感染を起こさない。**

飛沫核は、肺胞まで到達し、そこで飛沫核内の結核菌は肺胞マクロファージに貪食され、マクロファージ細胞内で増殖を開始する。初感染時には、免疫が成立していないため結核菌が細胞内で増殖し、細胞は死滅し、結核菌は外へ放出されほかのマクロファージに貪食される経過をとる。さらに菌は増殖を続け、肺に定着し、初感染病巣を形成する(図3)。

さらに一部の菌がマクロファージとともに肺門リンパ節まで移動し、リンパ節病巣を形成する。多くの症例では、この間に、結核菌の侵入を認知した APC で

ある肺胞マクロファージや樹状細胞が、主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex: MHC)拘束性に抗原提示を行い、リンパ球の認識を経て細胞性免疫が成立する。これによって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、類上皮細胞とそれらが合体して多核となった巨大化したラングハンス(Langhans)巨細胞が取り囲み、肉芽腫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⁴⁾。この肉芽は、**Th1細胞の產生する TNF や IFN-γ 等のサイトカイン**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(図3)。

小児や免疫の抑制された宿主では、結核菌がリンパ流や血流に流れ込み、粟粒結核、結核性髄膜炎など重症の結核へと進展する場合がある。

臨床的には、感染の成立は必ずしも感染症としての発病を意味するものではない。結核菌感染に引き続き

初期に発病する結核は1次結核と呼ばれ、感染者の5%程度に起こると考えられている。

症状、所見としては、胸部X線の異常、排菌などを認めたときに結核症と診断され、治療の対象となる。BCGワクチン接種による免疫賦与は、これら結核菌感染後の初期変化がリンパ行性、血行性に進展することを阻止することにより、主として小児の1次結核の発病を抑制するとされる。

成人が結核菌に感染した場合、小児に比べ免疫系が確立しているため、結核菌は肺野にとどまり増殖する。結核菌は分裂時間が長いため、結核症の発症は感染後3ヵ月以降2年以内となる。しかし、初感染で発病する人の割合は5%程度であり、残りの多くの場合は、成立した特異免疫によって肉芽に封じ込まれ、潜在結核となる。初感染を経て特異的細胞性免疫が成立した後にみられる成人の肺結核は、静菌状態の結核菌が冬眠状態から再び増殖した内因性再燃による発症である。

結核菌に対する免疫が成立していると、強い防御反応が起こり、組織壊死から空洞を形成し、このとき結核菌は細胞外で爆発的に増殖し、気道と交通すると咳と痰とともに体外へ排菌をするようになり、他者への感染源となる。結核の空洞形成は感作された個体では死菌でも起こる⁵⁾ことから、免疫反応の関与が大きいと考えられており、これが治療によってかえって結核の病状が悪化する「初期悪化」の病態の一因と考えられている。

一方、成人の肺結核発症において外来性再感染がどれだけ関連しているかについては明らかでないが、高齢者やHIV感染者などのように免疫機能の低下がみられる場合や大量の菌の曝露があった場合は、外来性の再感染が発病に結びつくと考えられる。

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ヵ月以内に起こることが多い⁶⁾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の維持作用が破断し、肉芽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^{7)~12)}。壊死部分が気道と交通すれば空洞が形成され、血管やリンパ管と交通すれば、全身へと感染病巣が広がっていく(図

4)。

このようにして、TNF阻害作用のある生物学的製剤投与下の結核は再燃発症する。また、その特徴は肺外結核が多いことである。

2-2 ニューモシスチス肺炎

従来は *Pneumocystis carinii* と呼称されていたが、ヒトに病原性を有する *Pneumocystis* をほかの動物に感染するものと分けて *Pneumocystis jirovecii* (以下 *Pneumocystis*) と呼ぶことになった。*Pneumocystis* は、かつて原虫類に分類されていたが、遺伝子の解析により、今日では真菌であることが判明した。しかし、培養ができないため、結核菌に比べ感染応答の詳細な機序についての研究や薬剤感受性に関する研究などは進んでいない。臨床的に、ニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia* : PCP) の発症には、CD4⁺T細胞、肺胞マクロファージ、好中球およびこれらの細胞の産生する炎症性メディエータが関与していることがわかっている。リウマチ疾患者においては、副腎皮質ステロイド薬、メトトレキサートがPCPの発症を誘発する。近年、生物学的製剤の投与によっても、PCPが発症することが明らかになっている。PMSを含めた生物学的製剤投与患者におけるPCP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、小児期の早期にほとんどが抗体陽性となることから、結核菌と同様にいったん感染した *Pneumocystis* が潜在感染状態となり、免疫抑制状態となつたときに再燃発症すると考えられていた。しかし、近年の遺伝子解析によって、PCPの発症エピソードごとに異なる遺伝子型の *Pneumocystis* によって発症すること¹³⁾¹⁴⁾などから、再感染発病であることが強く示唆されている。また、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とは異なる病態であることが報告され、HIV感染患者に比較して予後が不良である¹⁵⁾。また、生物学的製剤投与患者のPCPの発症頻度の増加には、コロナイゼーションの頻度の違いも指摘されており、生物学的製剤投与中に *Pneumocystis* の定着が起こりやすい宿主側の環境となる可能性が示唆されている²⁾。



2-3 ●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ある。

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。発症初期には好中球の浸潤が間に合わないため、肺胞内にうっ血した体液が肺胞孔を通過して隣の肺胞に流れしていく(うっ血期)。24時間以降には好中球が浸潤し、フィブリンの析出や好中球のDNAである neutrophil extracellular traps (NETs) 放出¹⁶⁾によって、肺炎の病変は限局されてくる。細菌の種類によっては壊死性となり、空洞形成、膿胸などが併発する。この病変局所への好中球の集積には TNF, IL-1, IL-6, IL-8 等のサイトカインが重要な役割を担っており、例えば 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。そのため、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、マイコプラズマ、黄色ブドウ球菌、クラミジアなど一般の肺炎の原因菌と同じであるが、生物学的製剤投与中の患者は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¹⁷⁾。

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、正常と変わらないという報告¹⁸⁾、減弱するという報告¹⁹⁾、TNF阻害薬とメトトレキサート併用群では減弱する²⁰⁾など報告がなされており、いまだ一定した見解が得られていないが、生物学的製剤投与中でも肺炎球菌ワクチンの接種は無効であるとは言えず、必要な場合には積極的に接種すべきである。

インフルエンザ菌のワクチンは *Haemophilus influenzae* type B (Hib) に対するワクチンであり、気道感染症を起こす non-typable (無莢膜型) の *H. influenzae* には無効である。

2-4 ●レジオネラ肺炎

最近、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^{21)~25)}。レジオネラは、土壤やクーリングタワー、温泉などの水の中に生息し、エアロゾルとして肺胞まで吸入され、肺胞マクロファージや好中球中で増殖し、肺炎を引き起こす。したがって、結核菌と同様細胞内増殖菌である。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高くなることが指摘されており、たとえば、フランスからの報告では、TNF阻害薬投与患者 57,711 患者・年の観察で 27 名のレジオネラ肺炎が発症し、一般人口との標準化罹患

比(standardized incident ratio : SIR)は13.1(95%信頼区間:9.0-19.1, p<0.0001)であったと報告されている²⁶⁾。

治療において留意しておかなければならぬ点は、レジオネラは、細胞内増殖細菌のため、臨床で汎用されるペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系などのβ-ラクタム系抗菌薬はいずれも細胞内に移行しにくいため無効であるという点である。レジオネラに対しては、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、重症肺炎となり、致死的となる。このため、生物学的製剤投与下の細菌性肺炎の発症を疑う場合、初期治療時の経験的抗菌薬選択には、マクロライド系やニューキノロン系抗菌薬の併用を行いレジオネラを考慮した選択が推奨される。レジオネラ肺炎の診断には尿中抗原キットが有用であるが、これはレジオネラ肺炎の原因の約半数を占める*Legionella pneumophila* 血清型別1のみしか検出できず、その他の血清型別のレジオネラは検出できないため、尿中抗原陰性であっても否定はできない。

2-5 ●その他呼吸器感染症

ウイルスおよびPCP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。

おわりに

先にも述べたごとく、より正確な生物学的製剤と呼吸器合併症の関係を明らかにするには、わが国における健常人、生物学的製剤を使用していない患者、生物学的製剤を使用している患者、疾患、性別、年齢、居住地などの背景因子に基づく比較疫学が行われることが条件となる。しかし、臨床疫学的なデータ、および免疫学的な機序から、呼吸器感染症がより起これりやすくなっていることは明らかな事実であり、そのことを理解したうえで、生物学的製剤を使用し、感染症の発症を予期した診療を行うことで、予防や早期発見につながるものと期待される。

文献

- 1) American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416.
- 2) 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.
- 3) 平成23年厚生労働省の結核登録者情報調査年報集計. (<http://www.pref.shimane.lg.jp/life/yakuji/kansensyo/kansen/stoptb/index.data/H23nenpou.pdf>)
- 4) Cooper AM. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. Annu Rev Immunol 2009; 27: 393-422.
- 5) Yamamura Y. The pathogenesis of tuberculous cavities. Advn Tuberc Res 1958; 9: 13-37.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Jacobs M, Samarina A, Grivnenikov S, et al. Reactivation of tuberculosis by tumor necrosis factor neutralization. Eur Cytokine Netw 2007; 18: 5-13.
- 11) Miller EA, Ernst JD. Anti-TNF immunotherapy and tuberculosis reactivation: another mechanism revealed. J Clin Invest 2009; 119: 1079-82.
- 12) 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.
- 13) Keely SP, Stringer JR, Baughman RP, et al. Genetic variation among *Pneumocystis carinii hominis* isolates in recurrent pneumocystosis. J Infect Dis 1995 ; 172 : 595–8.
 - 14) Zicklerova I, Uzlikova M, Nohynkova E. Molecular evidence of *Pneumocystis jirovecii* reinfection in a haemato-oncology patient. Scand J Infect Dis 2012 ; 44 : 705–7.
 - 15) Mori S, Sugimoto M. *Pneumocystis jirovecii* infection : an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2012 ; 51 : 2120–30.
 - 16) Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science 2004 ; 303 : 1532–5.
 - 17) 日本呼吸器学会医療・介護関連肺炎診療ガイドライン作成員会. 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン. 東京：日本呼吸器学会, 2012.
 - 18) Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, et al. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. J Rheumatol 2007 ; 34 : 272–9.
 - 19) Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, et al. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. J Rheumatol 2007 ; 34 : 952–7.
 - 20) Kapetanovic MC, Roseman C, Jönsson G, et al. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheum 2011 ; 63 : 3723–32.
 - 21) Li Gobbi F, Benucci M, Del Rosso A. Pneumonitis caused by *Legionella pneumoniae* in a patient with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha therapy (infliximab). J Clin Rheumatol 2005 ; 11 : 119–20.
 - 22) Tubach F, Ravaud P, Salmon-Céron D, et al. Emergence of *Legionella pneumophila* pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. Clin Infect Dis 2006 ; 43 : 95–100.
 - 23) Mancini G, Erario L, Gianfreda R, et al. Tuberculosis and *Legionella pneumophila* pneumonia in a patient receiving anti-tumour necrosis factor-alpha (anti-TNF-alpha) treatment. Clin Microbiol Infect 2007 ; 13 : 1036–7.
 - 24) Beigel F, Jürgens M, Filik L, et al. Severe *Legionella pneumophila* pneumonia following infliximab therapy in a patient with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2009 ; 15 : 1240–4.
 - 25) Hofmann A, Beaulieu Y, Bernard F, et al. Fulminant legionellosis in two patients treated with infliximab for Crohn's disease : case series and literature review. Can J Gastroenterol 2009 ; 23 : 829–33.
 - 26) 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(Epub ahead of print).