

# 細菌感染症

- Q1** RA 患者の注意すべき細菌感染症は？ RA 患者には肺炎が多いか？ 生物学的製剤を投与するとさらに頻度が増すか？
- Q2** RA 患者の肺炎治療：初期対応、特に重症例に対する初期対応は？
- Q3** RA 患者の肺膿瘍、膿胸、気管支拡張症急性増悪の初期対応は？
- Q4** RA 患者の肺感染症の危険因子は何か？ 予防は可能か？
- Q5** 感染終息後に生物学的製剤は使用再開できるか？

## はじめに

生物学的製剤の副作用は、いずれの薬剤でも頻度が高い重篤副作用の第1位が感染症である<sup>1)~9)</sup>。感染症発現部位はいずれの薬剤も呼吸器が最多であり、次いで皮膚・軟部組織が多い。つまり、**呼吸器感染症が生物学的製剤の最も重要な副作用である**。また、頻度の高さのみならず、直接死因になっているという点においても重篤な副作用である。そのため生物学的製剤投与例の肺炎の発症率低下(予防)・死亡率低下を図る必要がある。予防法として、肺炎発症リスク因子を複数有する症例では慎重に投与すること、**ワクチン接種、生物学的製剤の効果発現後速やかに併用副腎皮質ステロイド薬を減量・中止することが挙げられる**。また、肺炎の死亡率低下のため、治療薬としては一般細菌のみならず非定型病原体もカバーする薬剤を選択し、インフルエンザ流行期ではインフルエンザについても特段の配慮を行う。本項では細菌感染症について述べる。

- Q1** RA 患者の注意すべき細菌感染症は？ RA 患者には肺炎が多いか？ 生物学的製剤を投与するとさらに頻度が増すか？

**A1** 肺炎、肺膿瘍、膿胸、気管支拡張症急性増悪に注意する<sup>10)</sup>。関節リウマチ(rheumatoid arthritis：RA)患者は一般人と比較して肺炎の頻度が高いことがコホート研究で明らかにされている<sup>11)</sup>。また、TNF

阻害薬投与により重症感染症の頻度が増すことも明らかにされている<sup>12)</sup>。一方、肺炎に限定してその頻度が増すかを検討した報告は多くなく、いまだ一致した見解は得られていない<sup>13)14)</sup>。

## 1 ● RA 患者と感染症

RA 患者では、肺炎ならびに骨・関節・皮膚・軟部組織の感染が約2倍高いことが1955~1994年のコホート研究で示されている<sup>11)</sup>。コホートの40年間のいずれの10年単位でも感染症の頻度が高いことから、投与された薬剤の影響のみでなく、RAの存在そのもの(免疫反応の変容・活動性の低下・皮膚欠損などが関与)が感染のリスクを高めていると推察されている。

## 2 ● RA 患者の呼吸器細菌感染

RA 患者の呼吸器感染症の内訳を検討した報告は限られている。呼吸器感染症を合併したRA患者149例の検討では、肺炎46例(30.9%)、肺膿瘍9例(6.0%)、気管支拡張症急性増悪7例(4.7%)、膿胸4例(2.7%)であった<sup>10)</sup>。その他は抗酸菌症と真菌症である。

## 3 ● 生物学的製剤投与例における死因としての肺炎の頻度

日本の生物学的製剤を投与していないRA患者の死因に占める肺炎の頻度は12.1%であるが、生物学的製剤投与例ではその頻度が21.1%に上昇し、一般人と比較すると肺炎の標準化死亡比が4.19である<sup>15)</sup>。生物学的製剤投与例では、肺炎は頻度が高いのみならず死

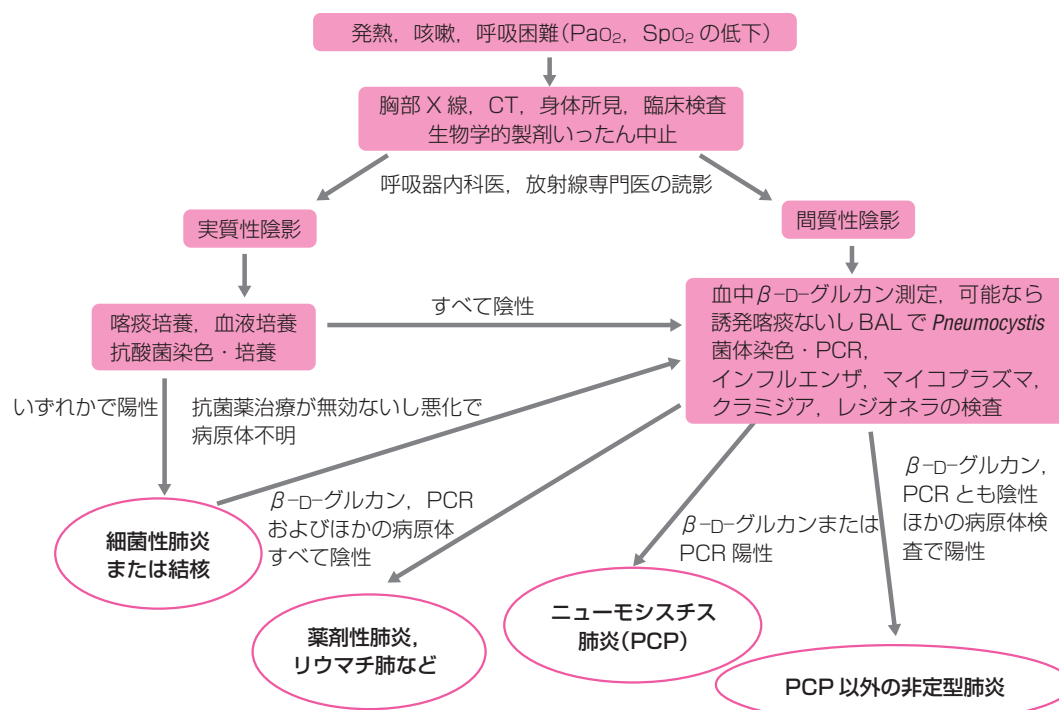


図 1 生物学的製剤投与中における発熱, 咳, 呼吸困難に対するフローチャート  
(関節リウマチに対する TNF 阻害薬・トシリズマブ・アバタセプト使用ガイドラインを一部改定)

亡原因にもなっている。

## Q2 RA 患者の肺炎治療：初期対応、特に重症例に対する初期対応は？

**A2** 重症度判定を迅速に行い、入院の必要性、集中治療室管理の必要性を判断する。一般細菌と非定型病原体の両方をカバーする抗菌薬を投与する。インフルエンザ流行期では迅速診断キットで検査を行い、陽性例では抗インフルエンザ薬を併用する。インフルエンザ肺炎例では個室管理を原則とする。

### 1 ●肺炎患者に対する初期対応

まず肺炎の診断を行う。抗酸菌症(結核, 非結核性抗酸菌症), 真菌症(ニューモシスチス肺炎, アスペルギルス症, クリプトコッカス症など), 薬剤性肺炎, RA 固有病変としての間質性肺炎などの可能性がないかを考慮する(図 1)。そのうえで肺炎が疑われる場合、入院の必要性を判断する。

### 2 ●重症度判定

入院の決定は重症度判定と社会的適応を考慮して慎重

に行う。重症度判定は日本呼吸器学会(JRS)成人市中肺炎診療ガイドライン(2005 年)の A-DROP システムを用いる(表)。①男性 70 歳以上, 女性 75 歳以上, ② BUN 21mg/dl 以上または脱水あり, ③ SpO<sub>2</sub> 90% 以下(PaO<sub>2</sub> 60Torr 以下), ④意識障害, ⑤血圧(収縮期) 90mmHg 以下の 5 項目中, 軽症は 0 項目, 中等症は 1 または 2 項目, 重症は 3 項目, 超重症は 4 または 5 項目満たす場合に判定される。ただし, ショックがあれば超重症と判定する。A-DROP システムの中等症は外来または入院治療を総合的に判断するとされているが, 生物学的製剤投与例では急速に肺炎が悪化する例があるため, 中等症以上は改善が得られるまで入院管理を行うことを推奨する。

### 3 ●想定すべき原因菌

RA 患者の肺炎の原因菌が非 RA 患者と異なるかは明らかにされておらず, 緑膿菌の頻度が高い可能性が指摘されているのみである<sup>10)</sup>。生物学的製剤が投与されている RA 患者の肺炎の原因菌についても生物学的製剤が投与されていない RA 患者と異なっているかどうかは検討されていない。生物学的製剤の投与場所は大多数が外来または自宅である。生物学的製剤には免

**表 日本呼吸器学会成人市中肺炎診療ガイドラインにおける重症度分類(A-DROP 分類)―身体所見、年齢による肺炎の重症度分類―**

**使用する指標**

A(Age)：男性 70 歳以上、女性 75 歳以上  
 D(Dehydration)：BUN21mg/dl 以上、または脱水あり  
 R(Respiration)：SpO<sub>2</sub> 90%(≒PaO<sub>2</sub> 60Torr)以下  
 O(Orientation)：意識障害あり  
 P(Blood Pressure)：血圧(収縮期)90mmHg 以下

**重症度分類と治療の場の関係(生物学的製剤投与例に限定)**

軽 症：上記 5 つの項目のいずれも満足しないもの→外来治療  
 中等症：上記項目の 1 つまたは 2 つを有するもの→入院治療  
 重 症：上記項目の 3 つを有するもの→入院治療または ICU 入院  
 超重症：上記項目の 4 つまたは 5 つを有するもの→ICU 入院  
 ただし、ショックがあれば 1 項目のみでも超重症とする

治療の場は一部改訂。

疫抑制作用があるため投与例に発症した肺炎は市中肺炎ではなく医療・介護関連肺炎に分類される。しかし、耐性菌の占める頻度、非定型病原体の占める割合などは明らかにされていない。欧米では細胞内寄生菌であるレジオネラは TNF 阻害薬投与例の重要な原因菌であると報告されている<sup>16)17)</sup>。日本のアダリムマブ(adalimumab：ADA)投与例でも 104 例の肺炎で原因菌が明らかなのは 7 例のみであるが 3 例がレジオネラ肺炎であった<sup>8)</sup>。

想定すべき原因菌は、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、黄色ブドウ球菌、モラクセラ、クレブシエラ、緑膿菌などの一般細菌と肺炎マイコプラズマ、レジオネラ、肺炎クラミジアなどの非定型病原体、ならびにインフルエンザウイルスである。90 日以内に抗菌薬の投与を受けた既往があるか既存肺疾患が存在すれば緑膿菌リスクありと判定する。生物学的製剤は介護施設に入っている患者や経管栄養を受けている患者には多くの場合使用されていない。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*：MRSA)が検出された症例では生物学的製剤を投与されることは少ないと考えられ、想定すべき原因菌には含めない。ただし、MRSA が検出されている患者に投与した場合は想定に含める。一般病棟入院患者は緑膿菌のリスク因子の有無で 2 群に分類し、重症・超重症例で人工呼吸器管理や集中治療室管理を要する場合は緑膿菌を含むすべての原因菌を想定する。

#### 4 ●肺炎診断後のフローチャート(図 2)

院内感染対策も含め、インフルエンザ流行期では迅

速診断キットを用いて肺炎例すべてにインフルエンザ感染を調べる。トシリズマブ(tocilizumab：TCZ)投与中の肺炎のみが月別の肺炎数が集計されているが、実に 1~3 月の 3 カ月間に 45%の患者が集中している<sup>4)</sup>。人工呼吸器管理や循環管理が必要ならば集中治療室で管理する。一般病棟入院例でもインフルエンザ肺炎例は個室管理とする。治療管理場所と緑膿菌リスク因子ありの有無で A~D 群の 4 群に分類する。いずれの群に分類されても、インフルエンザ迅速診断キット陽性例では抗インフルエンザ薬の投与を行う。

#### 5 ●A 群：外来治療症例

既存肺疾患のない軽症例のみが対象である。肺炎球菌などの一般細菌と肺炎マイコプラズマを中心とした非定型病原体の両方をカバーする薬剤を投与する。

#### 6 ●B 群：緑膿菌リスク(ー)入院症例

緑膿菌リスクのない中等症から重症の患者が対象となる。肺炎球菌などの一般細菌と非定型病原体の両方をカバーする薬剤を投与する。抗緑膿菌作用のないβ-ラクタム系薬とマクロライド系薬の組み合わせか注射用レボフロキサシン(levofloxacin：LVFX)を投与する。

#### 7 ●C 群：緑膿菌リスク(+)入院症例

緑膿菌リスクのある中等症から重症の患者が対象となる。肺炎球菌などの一般細菌、緑膿菌と非定型病原体をカバーする薬剤を投与する。抗緑膿菌作用のあるβ-ラクタム系薬とマクロライド系薬の組み合わせか、

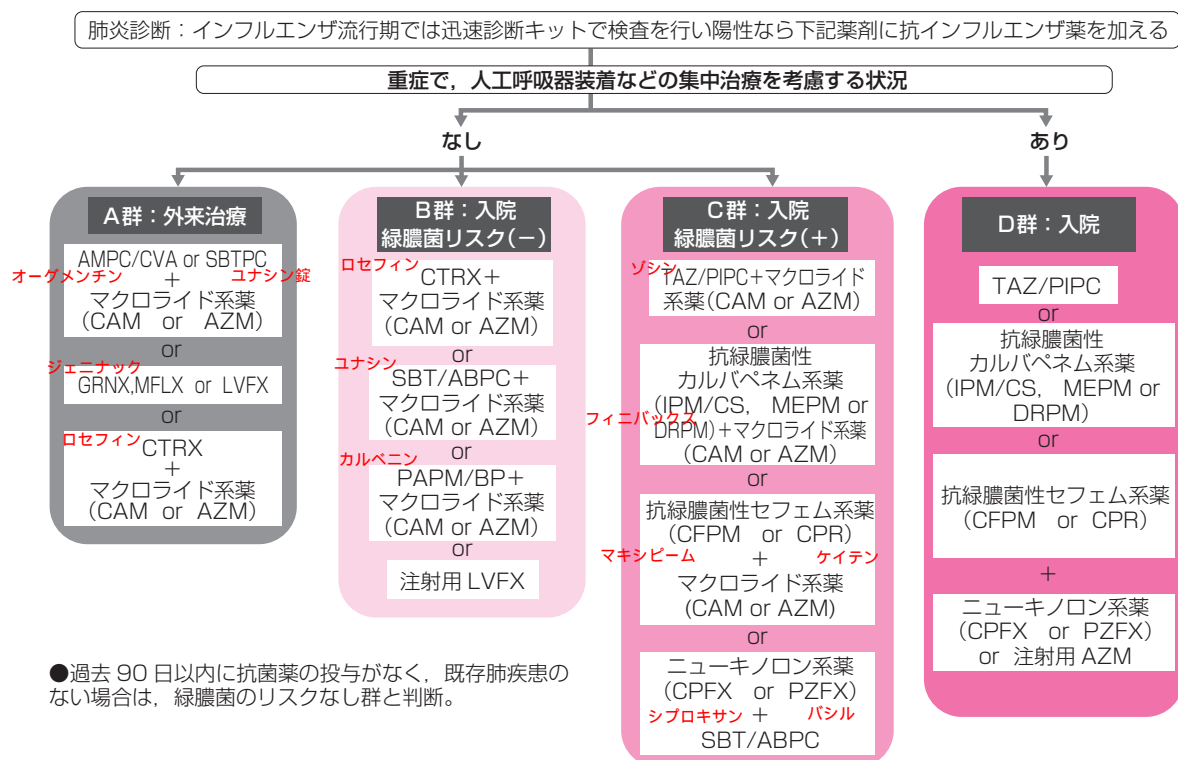


図 2 生物学的製剤投与中の肺炎における抗菌薬選択の実際

AMPC/CVA：アモキシシリン/クラバン酸，SBTPC：スルタミシリン，CAM：クラリスロマイシン，AZM：アジスロマイシン，GRNX：ガレノキサシン，MFLX：モキシフロキサシン，LVFX：レボフロキサシン，CTRX：セフトリアキソン，SBT/ABPC：スルバクタム/アンピシリン，PAPM/BP：パニペネム/ベタミピロン，TAZ/PIPC：タゾバクタム/ピペラシリン，IPM/CS：イミペネム/シラスタチン，MEPM：メロベネム，DRPM：ドリベネム，CFPM：セフェピム，CPR：セフピロム，CPFX：シプロフロキサシン，PZFX：パズフロキサシン。

注射用ニューキノロン系薬とスルバクタム／アンピシリン(sulbactam：SBT/ampicillin：ABPC)の組み合わせを投与する。

## 8 ● D 群：重症・超重症で集中治療室管理を要する症例

日本の超重症肺炎(現在の市中肺炎+医療・介護関連肺炎)の原因菌としては、インフルエンザウイルス、肺炎球菌、レジオネラ、緑膿菌の順であったと報告されている<sup>18)</sup>。生物学的製剤投与例での検討はなされていない。インフルエンザ迅速診断キット陽性であれば抗インフルエンザ薬の注射剤と上記3菌種をカバーする抗菌薬を選択する。タゾバクタム/ピペラシリン(tazobactam：TAZ/piperacillin：PIPC)、抗緑膿菌性カルバペネム系薬または抗緑膿菌性セフェム系薬のいずれか1つと注射用ニューキノロン系薬または注射用アジスロマイシン(azithromycin：AZM)を投与する。

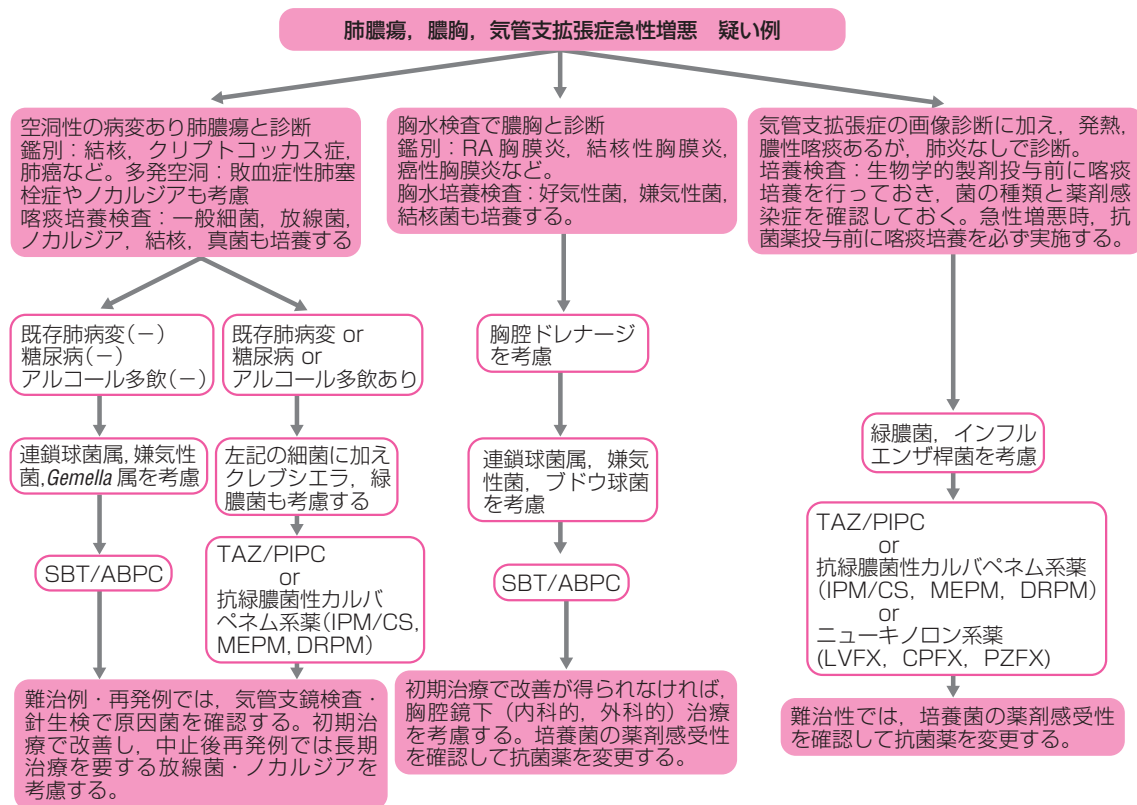
## Q3 RA 患者の肺膿瘍、膿胸、気管支拡張症急性増悪の初期対応は？

**A3** 臨床像と胸部 CT で上記3疾患を疑う。肺膿瘍、気管支拡張症急性増悪では抗菌薬投与前に喀痰の検査を行う。膿胸では胸水の検査を行う。以下に示す頻度の高い原因菌を想定して抗菌薬を開始する(図3)。

### 1 ● 肺膿瘍の診断と治療

発熱・喀痰があり、肺に空洞性病変を認めた場合肺膿瘍を疑う。結核・クリプトコッカス症・肺癌などの鑑別のため、一般細菌・放線菌・ノカルジアを目的とした喀痰検査に加え、抗酸菌・真菌培養、インターフェロン-γ遊離試験キット(クオンティフェロン<sup>®</sup> TB、T-スポット<sup>®</sup> TB)検査、結核菌群PCR<sup>+</sup>、クリプトコッカス抗原測定、喀痰細胞診、腫瘍マーカー測定などを追加し、鑑別診断困難例では気管支鏡検査も考慮する。空洞が





**図 3 生物学的製剤投与中の肺膿瘍・膿胸・気管支拡張症急性増悪における抗菌薬選択の実際と、改善が得られない場合の対処法**

SBT/ABPC：スルバクタム/アンピシリン、TAZ/PIPC：タゾバクタム/ピペラシリン、IPM/CS：イミペネム/シラスタチン、MEPM：メロペネム、DRPM：ドリペネム、LVFX：レボフロキサシン、CPFX：シプロフロキサシン、PZFX：パズフロキサシン。

多発している場合には敗血症性肺塞栓症やノカルジア症などとの鑑別を要する。肺膿瘍の上位3菌種は連鎖球菌属、嫌気性菌、*Gemella* 属であり、いずれも口腔内常在細菌である<sup>19)</sup>。一方、RA 患者の肺膿瘍の原因菌を検索した報告は9例が集計されているのみであり<sup>10)</sup>、上記3菌種以上にクレブシエラと緑膿菌が多かったと報告されている。すなわち、肺膿瘍では既存肺疾患・糖尿病・アルコール多飲など緑膿菌やクレブシエラのリスクがあれば、タゾバクタム/ピペラシリンまたは抗緑膿菌性カルバペネム系薬であるイミペネム/シラスタチン(imipenem/IPM：cilastatin/CS)、メロペネム(meropenem：MEPM)、ドリペネム(doripenem：DRPM)を投与し、これらのリスク因子がなければスルバクタム/アンピシリンの投与を行う。治療薬で反応が得られず、喀痰検査でも原因菌が判明しない場合は気管支鏡検査や超音波ガイド下またはCTガイド下生検で原因菌の確認を行う。2～3週間の治療で改善後に再発した場合は放線菌やノカルジアが原因である

ことが多い。

## 2 ●膿胸の診断と治療

発熱、胸痛などで受診し胸水を認めた場合に膿胸を疑う。RA 患者に胸水を認めた場合、RA に伴う胸膜炎、結核性胸膜炎や癌性胸膜炎などとの鑑別を行うため胸水検査を行う。胸水が肉眼的に膿性であるか、細菌が培養されれば膿胸と診断する。市中感染型の膿胸の原因菌としては、連鎖球菌属、嫌気性菌、ブドウ球菌が上位3菌種であると報告されている。膿胸では胸腔ドレナージに加えスルバクタム/アンピシリンの投与を行う。難治例や超音波検査で胸水内に隔壁が形成されている場合は、内科的または外科的胸腔鏡を考慮し、これらの処置が可能な施設にコンサルトする。胸水から培養された細菌の薬剤感受性を確認し、スルバクタム/アンピシリンが無効であれば薬剤を変更する。

### 3 ●気管支拡張症急性増悪の診断と治療

膿性喀痰、発熱などで受診した患者の画像所見で気管支拡張症はあるが肺炎がない場合に気管支拡張症急性増悪と診断する。気管支拡張症急性増悪では緑膿菌やインフルエンザ桿菌などを想定するが、RA 患者の気管支拡張症急性増悪 7 例の原因菌はすべて緑膿菌であったと報告されている<sup>10)</sup>。気管支拡張症急性増悪では抗緑膿菌活性のある抗菌薬の投与を行う。難治例では入院時の喀痰から培養された細菌の薬剤感受性を確認し薬剤を変更する。

## Q4 RA 患者の肺感染症の危険因子は何か？ 予防は可能か？

**A4** 高齢・既存肺疾患・副腎皮質ステロイド薬併用・Steinbrocker 病期分類Ⅲ期以上などが生物学的製剤投与 RA 患者の肺炎の危険因子である。インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンで感染率・感染症発症率・重症化率を低下させることが可能かもしれない。日本の各種生物学的製剤ガイドラインは、インフルエンザワクチンは可能な限り接種すべきであり、肺炎球菌ワクチン接種も考慮すべきであると記載している。

### 1 ●生物学的製剤投与例の肺炎の危険因子

生物学的製剤投与例での肺炎危険因子が明らかにされている。インフリキシマブ(infliximab: IFX)では男性・高齢・Steinbrocker 病期分類がⅢ期以上、既存肺疾患ありである。エタネルセプト(etanercept: ETN)では男性・高齢・既存肺疾患あり・非重篤感染症合併あり・副腎皮質ステロイド薬併用ありである。アダリムマブでは65歳以上・既存肺疾患あり・Steinbrocker 病期分類がⅢ期以上である。トシリズマブでは重篤な呼吸器感染症の危険因子は男性・体重40kg未満・罹病期間10年以上、既存肺疾患ありである。アバタセプト(abatacept: ABA)を慢性閉塞性肺疾患のある患者に投与すると、慢性閉塞性肺疾患の増悪や気管支炎を含む重篤な副作用が発現するリスクが増加する。日本のアバタセプト使用ガイドラインは慢性閉塞性肺疾患患者には十分に注意しながら投与することを推奨している。

### 2 ●肺膿瘍・膿胸・気管支拡張症急性増悪の危険因子

市中感染型の肺膿瘍の基礎疾患は、多い順に菌周病、糖尿病、アルコール多飲である<sup>19)</sup>。膿胸の危険因子としてはアルコール多飲、糖尿病、悪性腫瘍、誤嚥傾向などが知られている。気管支拡張症の急性増悪は感冒を契機とすることが多い。

### 3 ●生物学的製剤投与例における肺感染症予防

肺炎はリスク因子が明らかにされているので、リスク因子が複数存在する症例には生物学的製剤を慎重に投与する。病院受診時や人混みに出かけるときはマスクを着用し、帰宅時は手洗い・うがいを行う。菌周病のある患者ではその治療を先行し、以後口腔ケアに努める。慢性副鼻腔炎がある症例もその治療を先行する。糖尿病のコントロールも厳重に行う。アルコールは適量にし、禁煙を指導する。

日本の各種生物学的製剤使用ガイドラインは、インフルエンザワクチンは可能な限り接種すべきであり、肺炎球菌ワクチン接種も考慮すべきであると記載している。また、感染症のリスク軽減のため生物学的製剤が有効な場合は、副腎皮質ステロイド薬の減量・中止を推奨している。

これらの予防策をとっても完全に発症を抑えることは困難である。危険因子を有する症例に投与した場合は、感染症の早期発見に努める。生物学的製剤投与下の感染症は開始後6カ月以内に多いことが明らかにされている。咳嗽・喀痰・発熱・倦怠感などを訴えた場合は胸部X線撮影とSpO<sub>2</sub>の測定を行い、早期発見に努める。

## Q5 感染終息後に生物学的製剤は使用再開できるか？

**A5** 肺炎・肺膿瘍治癒後に生物学的製剤の使用は可能である。しかし、既存肺疾患があり再投与で肺炎を繰り返した場合は投与を控える。膿胸症例でも膿胸腔が消失していれば再投与可能であるが、胸膜肥厚を伴った残存腔がある場合は慎重に投与する。気管支拡張症急性増悪例で治療後も咳嗽、喀痰が残存し、制御困難な慢性下気道感染症と判定される場合は投与には慎重であるべきである。

## おわりに

生物学的製剤投与 RA 患者は肺炎の頻度が高いのみならず、死亡原因としても肺炎の頻度が高いことが明らかにされている。一方、RA 患者の肺炎・生物学的製剤投与例に発症した肺炎の原因菌や、生物学的製剤

投与が RA 患者の肺炎重症化や死亡率の高さに寄与しているかなどは明らかにされていない。今後、特に耐性菌の関与する頻度やその危険因子、インフルエンザ肺炎やレジオネラ肺炎などの頻度などを明らかにし、推奨治療のフローチャートを改定していきたい。

## 文献

- 1) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 189-94.
- 2) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol* 2009 ; 36 : 898-906.
- 3) Koike T, Harigai M, Ishiguro N, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients : postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol* 2012 ; 44 : 498-508.
- 4) Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis : meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol* 2010 ; 20 : 222-32.
- 5) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan : interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 2148-51.
- 6) 田辺三菱製薬. レミケード. 関節リウマチ使用成績調査(全例調査)報告書, 2012.
- 7) ファイザー, 武田薬品工業. エンブレル適正使用情報 Vol 9. 全例調査結果について, 2010.
- 8) アボットジャパン, エーザイ. ヒューミラ適正使用情報. 7740 例最終報告概要 Vol 7, 2012.
- 9) 中外製薬. アクテムラ全例調査最終報告「関節リウマチ」「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」.
- 10) 高柳 昇, 土屋 裕, 徳永大道, ほか. 関節リウマチに合併した肺感染症の検討. *日呼吸会誌* 2007 ; 45 : 465-73.
- 11) Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls : a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 2287-93.
- 12) Komano Y, Tanaka M, Nanki T, 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. *J Rheumatol* 2011 ; 38 : 1258-64.
- 13) Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2004 ; 52 : 3403-12.
- 14) Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, et al. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22 : 122-7.
- 15) Nakajima A, Saito K, Kojima T, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics : results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan. *Mod Rheumatol* 2013 ; 23 : 945-52.
- 16) Hansen RA, Gartlehner G, Powell GE, et al. Serious adverse events with infliximab : analysis of spontaneously reported adverse events. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 729-35.
- 17) 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 : e95-100.
- 18) 高柳 昇, 原健一郎, 徳永大道, ほか. 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.
- 19) Takayanagi N, Kagiya N, Ishiguro T, et al. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess. *Respiration* 2010 ; 80 : 98-105.

## 附

## トシリズマブ使用下の急性肺感染症，まれに見られる特異な病像

## はじめに

生物学的製剤の中で，抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブ(tocilizumab：TCZ)は，関節リウマチ(rheumatoid arthritis：RA)に対して先行の TNF 阻害薬に劣らぬ疾患活動性抑制効果を示し，今やほかの生物学的製剤とまったく同等の位置づけで RA 治療の現場に広く導入されつつある<sup>1)</sup>。安全性についてはわが国の市販後調査(7,901 例)を通じてデータが集積され，副作用として感染症が最も重要な有害事象であることが明らかとなっている<sup>2)</sup>。呼吸器感染症についてみると，肺炎，ニューモシスチス肺炎(*Pneumocystis pneumonia*：PCP)などの発症率はほかの TNF 阻害薬とほぼ同率であり，一方，結核症の発症は低率である。またもう一つの重篤な合併症としての間質性肺炎も他剤と同等の頻度で見られる。トシリズマブ使用患者の標準化死亡比は 1.15 であり，国内の代表的 RA コホートである IORRA のデータと変わるものではなく，安全性においてはほかの薬剤と異なるところはないとされる<sup>3)</sup>。しかしその一方でほかの製剤にはない特異な事象として，電撃的な経過で呼吸不全あるいは循環虚脱を呈する例がいくつか報告されており<sup>4)~6)</sup>，トシリズマブの作用機序との関連において関心が寄せられている。

トシリズマブ使用中の RA 患者に，重症呼吸器感染症およびショックを呈し集中治療を要した症例<sup>6)</sup>を提示し，この問題を考察する。

## 症 例

症 例：72 歳，女性。RA 罹患歴 21 年。RA の Stage III。

現病歴：RA に対してメトトレキサート(methotrexate：MTX)4mg/週，プレドニゾロン(prednisolone：PSL)5mg/日などで治療されてい

た。入院 3 カ月前からトシリズマブ(8mg/kg，4 週毎)の投与が開始された。並行してメトトレキサートとプレドニゾロンは同量で継続された。トシリズマブは計 4 回投与され，治療反応は良好であった(最終投与日は入院 7 日前)。入院 3 日前から軽度の食欲低下が出現した。入院当日午前 9 時頃に，これといった症状もないまま近医を受診したところ，SpO<sub>2</sub>の低下を指摘され，ただちに近くの総合病院を紹介され受診した。午前 11 時 30 分，著明な低酸素血症と胸部 X 線写真上両側肺野のびまん性陰影を指摘され(図 a)，当院に救急転送された。当院に午後 2 時 15 分到着，ICU に緊急収容となった。

入院時身体所見：体温 37.8℃，血圧 97/68mmHg，脈拍 108/分，整，呼吸数 43 回/分，意識清明。胸部：両側呼吸音減弱。異常呼吸音を聴取せず。四肢末梢に冷感なし。

検査所見(表)：白血球数は 11,390/μl と増加を認めたが，炎症反応は CRP 1.1mg/dl と軽度上昇のみであった。血清 β-D-グルカン 51.6pg/ml と高値で，KL-6 と SP-D の上昇を認めた。免疫能では IgG 値が軽度低下していた。血液ガス分析(O<sub>2</sub> 12L，リザーバーマスク投与下)では，pH7.41，PaO<sub>2</sub> 38Torr，PaCO<sub>2</sub> 35Torr と著明な低酸素血症を呈していた。

入院時画像所見：前医胸部単純 X 線写真(図 a)のわずか 7 時間後，気管内挿管後に撮影した胸部単純 X 線写真(図 b)では両肺びまん性の浸潤影が主となり画像所見は急激に悪化していた。

入院後経過：来院後，低酸素血症が高度であったため，ただちに気管内挿管が行われ，人工呼吸が開始された。挿管直後から急激な血圧の低下が出現し，身体所見で四肢が暖かく warm shock の状態であることから，敗血症性ショックを考え，補液とアルブミン製剤，カテコラミン(ドーパミン，ノルアドレナリンを併用)を投与したがなかなか血圧は上



昇せず循環維持は困難であった。また肺病変に関しては、PCPと細菌性肺炎の合併に伴う急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)の可能性を考えて、メロペネム(meropenem: MEPM), ST合剤, ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン500mg, 3日間)などを行った。PEEPを15cmH<sub>2</sub>Oまで上げて管理につとめた結果, 治療開始12時間後にはPaO<sub>2</sub> 60Torr以上まで改善した。血圧は徐々に上昇し循環不全から脱したが, ノルアドレナリンの投与は第4病日まで必要であった。第4病日から胸部陰影および酸素化は改善傾向となり, その後順調に改善し, 入院第13病日に抜管した。メロペネムは第7病日で投与を終了しST合剤は第27病日で終了した。血清CRPは第2病日に7.8mg/dlといったん上昇したが第7病日以降は陰性化が続いた。ステロイドパルス療法後, プレドニゾロン50mg/日で投与を開始し, 徐々に維持量の5mg/日まで減量した。退院前の胸部単純X線写真およびCTで肺野はわずかな瘢痕を残してほぼ完全に正常化していた。入院第58病日に独歩退院した。

## 考 察

本症例では入院時呼吸不全, 循環不全が急速に進行し, 重篤化したため, 胸部CT撮影や気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage: BAL)などの肺病変に対する十分な検索を行うことができなかった。そのため, 以下考察が不十分なものとなるが, 肺病変の診断については, 既存肺に間質性変化を認めなかったことから既存の間質性肺炎の増悪は否定的である。 $\beta$ -D-グルカンが高値であったこと, ST合剤と副腎皮質ステロイド薬投与による初期の治療反応が良好であったことからPCPを最も疑った。また, 胸部単純X線写真ですりガラス影に加えて浸潤影をも認めたこと, および吸引痰よりメチシリン感受性黄色ブドウ球菌(methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*: MSSA)が検出されていたことから細菌性肺炎も併発していたと推測した。以上から, 本例の急激な画像所見の増悪はPCPと細菌性肺炎を契機としてARDSを起こしたものと推測した。

本例の特異な点は, ①発症時, 肺炎としては極め

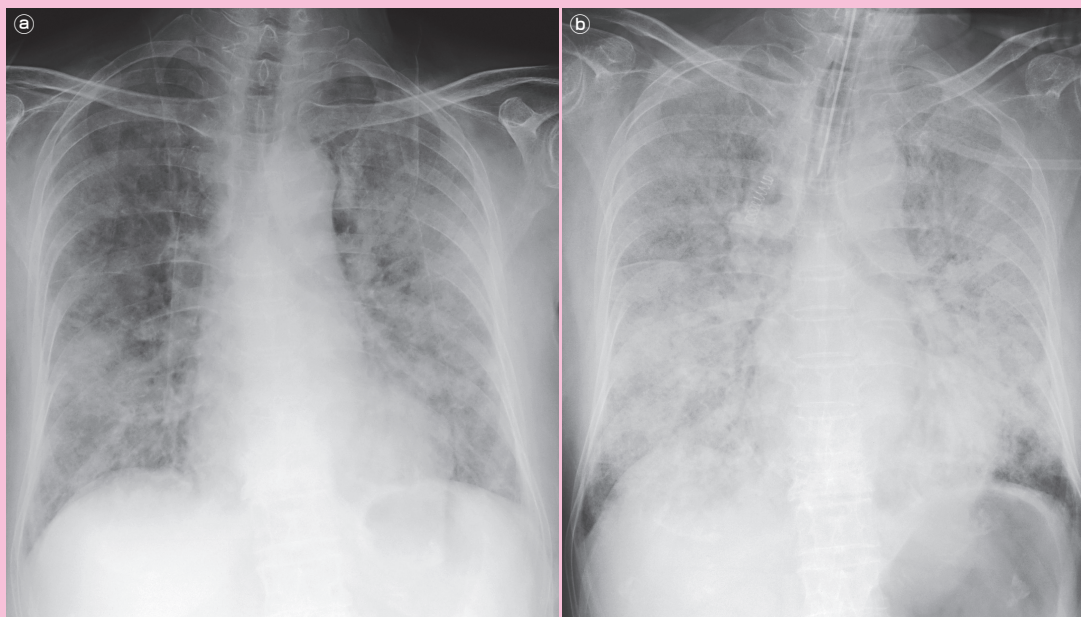


図 4 胸部画像所見

- a. 転院前: 両肺びまん性にすりガラス影および一部に浸潤影を認める。  
b. 転院後: わずか7時間の間に両肺野の陰影は急速に濃くなり浸潤影となっている。

表 入院時検査所見

血算		血清	
WBC	11,390×10 <sup>3</sup> /μl	CRP	1.1mg/dl
Ly	14.0%	IgG	643mg/dl
Eo	2.0%	KL-6	860U/ml
Seg	76.0%	SP-D	283.0ng/ml
RBC	589×10 <sup>4</sup> /μl	β-D glucan	51.6pg/ml
Hb	15.3g/dl	endotoxin	≤3pg/ml
Ht	48.5%	BNP	23.6pg/ml
Plt	22.8×10 <sup>4</sup> /μl	<b>血液ガス分析(12L)</b>	
<b>生化学</b>		pH	7.41
TP	5.2g/dl	PO <sub>2</sub>	38Torr
Alb	3.3g/dl	Pco <sub>2</sub>	35Torr
AST	120IU/L	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22.8mmol/L
ALT	63IU/L	BE	-2.4mmol/L
LDH	757IU/L	<b>尿所見</b>	
CK	11IU/L	蛋白	(±)
Alp	251IU/L	糖	(2+)
T-Bil	0.8mg/dl	潜血	(-)
AMY	69IU/L	レジオネラ尿中抗原	(-)
UN	18mg/dl	肺炎球菌尿中抗原	(-)
Cr	0.8mg/dl	<b>細菌培養</b>	
Glu	90mg/dl	血液培養	(-)
<b>凝固系</b>		気道分泌物	MSSA 少数
PT	12.9sec		
FDP	2μg/ml		
D-dimer	1.2μg/ml		

て重篤であったにもかかわらず、症状がほとんどなかった、②数時間のうちに病状が電撃的に悪化した、③高度の循環不全を呈し、敗血症性ショックの病像であった。

トシリズマブ投与下の肺炎症例についてこれまで4例の報告がある<sup>4)5)</sup>。年齢は53～72歳で高齢者が多かった。トシリズマブ投与回数は4回～4年4カ月でさまざまであった。入院時に咳や痰などの気道感染症状を伴っていたのは5例中1例のみであり、トシリズマブ投与下の肺炎症例では肺炎を疑う症候が乏しいことが特徴と考えられる。報告例すべてで発症時のCRPは低値であり、トシリズマブ投与下ではその作用機序からCRP産生が抑制されるため、CRPは肺炎診断の参考にならないことはすでに報告されている<sup>5)</sup>。近藤らは、経皮的動脈血酸素飽和度測定は肺炎発見に有用であることを指摘し、本例

でも肺炎の発見契機となっていた。

トシリズマブが標的とするサイトカインIL-6は、さまざまな生物学的活性を有するが、その一つとして発熱、全身倦怠感などの症候発現に関わっており、また咳嗽や喀痰などの症候にも関わるとされ、これを抑止するトシリズマブ投与下では肺炎を発症しても症状が発現しにくく<sup>4)</sup>、受診の遅れ、あるいは臨床の場での見逃しにつながりやすいことは知られている。臨床医として注意を要する点である。また上記のように、CRP値も上昇しないので、このことも臨床医は銘記しておくべきである。本例も重症化するまで症状が発現せず受診が遅れた可能性は高い。

重症肺炎を来すもう一つの機序として、トシリズマブ投与により宿主の初期防御免疫が抑制され感染症そのものがより速やかに進行することも考えられ

る。IL-6 は CRP などの急性期蛋白の産生を介して抗菌活性を示す。CRP は炎症の指標として臨床上有用なマーカーであるが、その生物学的役割は、細菌に対しオプソニンとして食細胞の捕食を助ける、またマクロファージ、樹状細胞上の Fc $\gamma$  受容体に結合し、補体(古典経路)を活性化するなどが知られている。IL-6 欠損マウスに肺炎球菌を接種した実験で、菌のクリアランスは低下し、一方 TNF- $\alpha$  の産生は亢進し、炎症は激化し、その結果マウスは早期に死亡するとの報告がある<sup>7)</sup>。これらの知見を踏まえると、トシリズマブ投与下で IL-6 の受容体シグナルが抑制され、CRP の産生が抑えられると、感染初期に宿主の免疫系が十分に発動されず、病原菌の活動を許し、またサイトカインバランスが崩れ、炎症が激化するなどの可能性が示唆される。

本例に見られた深刻なショックは、血液培養で菌は検出されず、またエンドトキシンも検出されなかったが、病像は敗血症性ショックそのものであり、長時間にわたりノルアドレナリンの投与が必要であった。既報告例のうち Fujiwara らの 2 例でもショックを併発していた<sup>4)</sup>。敗血症性ショックモデル動物で IL-6 はショックに対して防御的に働くという報

告があり<sup>8)</sup>、IL-6 の抑制によりショックが重症化する可能性も示唆される。またトシリズマブ投与下に腸管穿孔の報告が 0.1% にみられることから<sup>2)</sup>、本例においても腸管粘膜の障害が起こり、bacterial translocation が起こった可能性も考えられるが、推測の域を出ない。

一方、トシリズマブ投与下になくとも、急速進行型の劇症肺炎の症例は、まれに救急や呼吸器の外来に受診することがある。CRP が遅れて上昇することもある。多くは基礎に糖尿病、高齢者などの宿主条件がある。また菌側の特殊条件(増殖力)もあり得ると言われている。本症例の病像、その成立期序を考えるうえで留意すべきことと言えよう。

## おわりに

トシリズマブの全般的安全性は TNF 阻害薬などと大差ないと考えられているが、より安全な使用のためには、本例のようなまれではあるが特異な急性呼吸・循環不全の病像を呈し得ることを臨床医は知っておくべきである。

## 文献

- 1) 田中栄一, 山中 寿. 生物学的製剤大規模試験のエビデンス: 我が国における試験を中心に IORRA 研究. 日本臨床 2010; 68: 324-9.
- 2) 中外製薬. アクテムラ®点滴静注用 80mg, 200mg, 400mg 安全情報. 全例調査の最終報告「関節リウマチ」「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」. 中外製薬 2013; 3: 18.
- 3) Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, et al. Characteristics associated with better effectiveness and safety in Rheumatoid Arthritis patients treated with intravenous Tocilizumab: results from full analysis of all-patient postmarketing surveillance in Japan. Ann Rheum Dis 2013; 72(Suppl3): 621.
- 4) Fujiwara H, Nishimoto N, Hamano Y, et al. Masked early symptoms of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab treatment: a report of two cases. Mod Rheumatol 2009; 19: 64-8.
- 5) 近藤直樹, 藤沢純一, 荒井勝光, ほか. トシリズマブ投与下に肺炎を生じた関節リウマチの 2 例. 臨床リウマチ 2011; 23: 323-2.
- 6) 大河内康実, 徳田 均, 花岡成典. トシリズマブ投与下の関節リウマチ患者に重症肺炎と高度の循環虚脱を合併した 1 例. 臨床リウマチ 2012; 24: 132-8.
- 7) van der Poll T, Keogh CV, Guirao X, et al. Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumonia. J Infect Dis 1997; 176: 439-44.
- 8) Barton BE, Jackson JV. Protective role of interleukin 6 in the lipopolysaccharide-galactosamine septic shock model. Infect Immun 1993; 61: 1496-9.