

2) 生物学的製剤使用下のPCP, 病態, 診断, 治療

1 社会保険中央総合病院 呼吸器内科

○徳田 均¹

生物学的製剤が関節リウマチを初めとする難治性炎症性疾患の治療の場に導入されて9年が経過した。それぞれの疾患において画期的な治療効果を示し、難治をもって知られたこれらの疾患に寛解のみならず治療までも期待させるほどの治療成績を上げている。その後続々と同種薬が開発、導入され、現在我が国では6種が市販され、治療を受ける患者数も着実に増加している。しかしこれら生物学的製剤は、その大部分がサイトカイン（TNF α 、IL-6）をピンポイントでブロックする薬剤であるが、これらサイトカインは宿主の感染防御免疫においても重要な役割を担っており、その阻害は重篤な感染症を招来しうることは理論的にも予測されていた。そして実際頻度こそさほど多くは無いものの重篤な感染症が発生し、この治療を遂行する上での大きな障碍となっている。ニューモシスチス肺炎（PCP）はその中でも患者数、死亡数いずれをとっても最大の問題である。我が国で各薬剤について行われた市販後調査で、PCPは0.2~0.5%の頻度で発症、患者の死亡率は10~24%と高く、2012年春現在、累計で291人が発症、40人（14%）が死亡している。PCPは、HIV感染者の肺炎として広く認知され、研究され、診断法、治療法もほぼ確立された。しかし生物学的製剤投与下に発症するPCPは、他の多くの非HIVのPCP感染者のPCPと共通して、その病態、診断、治療いずれもHIVのそれとは大きく異なる事が明らかとなってきた。臨床像として、進行が速やかで発症から数日で呼吸不全に至ることが多い。酸素化障害は重篤で、人工呼吸を要する頻度も高い。診断はしばしば困難で、喀痰、気管支洗浄液等において菌体を染色で証明することが困難であり、PCRの力を借りることが多い。これらは、本症において、少ない菌量に対して強い免疫反応が起こっていることを示している。さらに、治療において、抗菌薬（ST合剤）をHIVのPCPのそれと同量、同期間投与使用するとしばしば強い副作用を起し、減量、中断のやむなきに至るが、それにもかかわらず、併用療法としてのステロイドをしっかりと投与していれば治療成績は決して不良では無い。これらの臨床的諸事実は、本疾患の病態が通常の感染症とは異なることを示唆している。Pneumocystis は本来極めて弱毒菌であり、組織傷害力をもたず、その表面抗原が惹起する宿主の強い免疫反応こそが肺傷害の主役であるという考え方は、全ての非HIVのPCPに共通した機序として広く承認されているが、生物学的製剤投与下に発症するPCPもまた同様の機序をもって発症していると考えられる。生物学的製剤投与下で何故PCPが多発するのかは十分解明されているとは言えない。TNF α 阻害療法下での発症については、Pneumocystis の処理にあたるマクロファージ系、その活性化に重要なTNF α の重要な役割から推定可能であるが、IL-6の阻害が何故PCPの発症につながるかは現在のところ説明が困難である。またそもそも生物学的製剤投与下にPCPが多発しているのは世界中で日本だけという疫学的事実がある。更に、欧米では重篤な感染症を殆ど起こさない点で定評のあった生物学的製剤アバタセプトが、日本に導入されるや、他の製剤と全く変わらない頻度でPCPが発生しているという事実もあり、これらは日本人の免疫学的反応の特殊性、欧米人との人種差を示唆しているのかもしれない。本シンポジウムではこれら生物学的製剤投与下のPCPの諸問題について、知見を整理し、診断、治療、更には予防のために何が出来るかを考えたい。