ラジオNIKKEI
小児科診療 UP-to-DATE

2020年6月2日放送

生物学的製剤使用時の感染症対策

京都大学大学院　発達小児科学
准教授　八角　高裕

近年、難治性疾患の病態解明が進み、患者さんの治療も大きく変化しています。小児免疫疾患分野に於ける進歩も目覚ましく、炎症の惹起や維持に中心的な役割を果す分子を標的とした「分子標的療法」が大きな成果を挙げています。分子標的療法に用いられる薬剤の多くは、遺伝子工学や分子生物学の手法を用いて作成されたモノクローナル抗体や融合蛋白質であり、「生物学的製剤」と呼ばれています。生物学的製剤の登場により、従来の免疫抑制療法では治療が困難であった多くの症例のコントロールが可能となりました。又、長期に渡るステロイド治療による副作用の回避という利点も大きく、小児科領域に於ける生物学的製剤の使用は益々拡大していくと思われます。しかし、生物学的製剤の使用中には多くの有害事象が生じ、特に感染症の頻度が高いことが成人領域から報告されています。小児に対する免疫抑制療法に伴う感染症は、成人に対する治療に比較して頻度・重症度ともに低い傾向にあります。しかし、稀ではありますが重篤な感染症も報告されており、充分な感染症対策が必要です。

小児の免疫・炎症性疾患に承認されている生物学的製剤

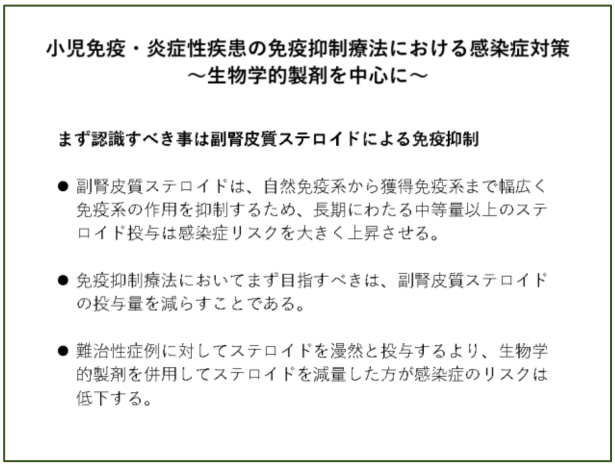
分類			一般名
サイトカインの作用を遮断する薬剤	TNF阻害薬	TNF受容体-Fc融合蛋白	エタネルセプト
		キメラ型抗TNF抗体	インフリキシマブ
		ヒト型抗TNF抗体	アダリムマブ
	IL-1阻害薬	ヒト型抗IL-1β抗体	カナキヌマブ
	IL-6受容体阻害薬	ヒト化抗IL-6受容体抗体	トシリズマブ
	BLyS阻害薬	ヒト型抗BLyS抗体	ベリムマブ
細胞表面分子を標的とする製剤	T細胞共刺激分子阻害薬	CTLA4-Fc融合蛋白	アバタセプト
	B細胞阻害薬	キメラ型抗CD20抗体	リツキシマブ

そこで、本日は小児に対して生物学的製剤を使用する際の感染症対策についてお話しさせて頂きます。現在、生物学的製剤は血液・腫瘍性疾患や神経疾患など幅広い領域に使用されています

が、時間の関係上、特に免疫・炎症性疾患に対して使用される「抗サイトカイン製剤」に関する情報を中心に進めさせて頂きます。

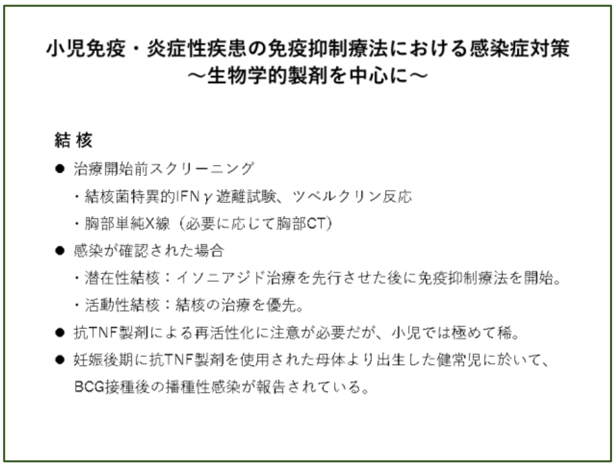
免疫・炎症性疾患に承認されている生物学的製剤

現時点で小児の免疫・炎症性疾患に承認されている生物学的製剤は、B 細胞阻害薬であるリツキシマブ、T 細胞共刺激分子阻害薬であるアバタセプト、BlyS 阻害薬であるベリムマブを除き、全て炎症性サイトカインの作用を遮断する薬剤です。標的となる炎症性サイトカインは IL-1ß・IL-6・TNFα の 3 種類ですが、生体内に於いてそれぞれの分子やサイトカインが担う役割には違いがありますので、各々の製剤によって注意すべき感染症対策のポイントも異なります。そこで、免疫抑制療法中に注意すべき感染症について、製剤ごとの特徴を踏まえて説明させて頂きますが、その前に、ステロイドによる感染リスクについて今一度認識する必要があると思います。長期に渡る中等量以上のステロイド投与は感染症のリスクを大きく上昇させます。難治性症例に対して高用量のステロイドを漫然と投与するより、生物学的製剤を併用してステロイドを減量する事により、感染症リスクが低下する場合が多いことを認識すべきです。

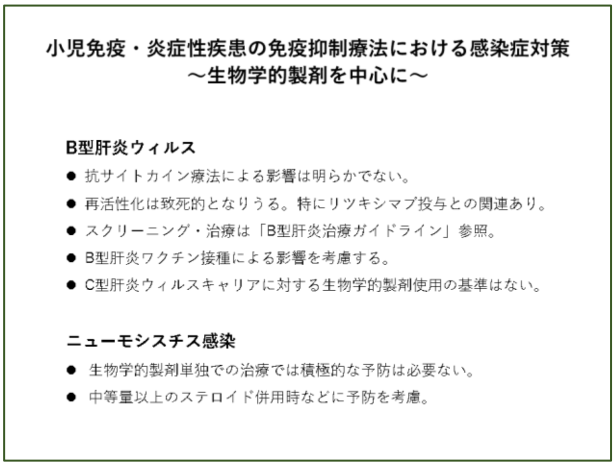


免疫抑制療法で気を付ける感染症

さて、生物学的製剤使用の有無に拘わらず、免疫抑制療法を行う際に最も気を付けなければならない感染症は結核です。特に潜在性結核を見逃さないことが重要であり、治療開始前にツベルクリン反応や結核菌特異的 IFNγ 遊離試験によるスクリーニングが必要です。陽性の場合、活動性結核が否定されればイソニアジドによる予防を行った上での治療が可能ですが、活動性結核の場合には結核専門家による治療が優先されます。生物学的製剤の内、結核に対して特に注意を必要とするのは抗 TNF 製剤であり、成人領域に導入された際に大きな問題となりました。又、小児患者に対する直接的な治療ではありませんが、妊娠後期に抗 TNF 製剤を投与された母親から出生した健常児に於いて、BCG ワクチン接種後の播種性感染症が報告されています。抗体製剤は胎盤を通じて積極的に胎児に移行するため、この様な乳児に対する BCG 接種についてはその時期を慎重に判断する必要があります。抗 TNF 製剤以外の生物学的製剤による結核への明確な影響は知られていませんが、IL-17 が抗酸菌感染に重要な役割を果すことが知られているため、成人領域からの報告に注意が必要です。

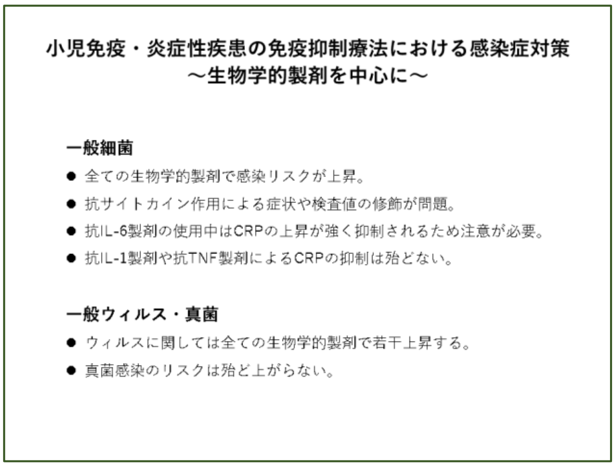


結核と同様、免疫抑制療法開始前のスクリーニングが必要な感染症としてB型肝炎ウィルスが挙げられます。抗サイトカイン療法による影響は明示されていませんが、特にリツキシマブ投与によるウィルス再活性化が指摘されています。近年B型肝炎ワクチンが定期接種となり、小児に対する危険性は低くなることが予想されますが、再活性化した場合には致死的となりうるため注意が必要です。感染者に免疫抑制療法を施行する場合には「B 型肝炎治療ガイドライン」に沿って対応する事となり、肝炎専門医との連携が必要です。一方、C 型肝炎ウィルスキャリアに対する生物学的製剤の使用には明確な基準が存在せず、リスクとベネフィットを総合的に判断して使用を検討する必要があります。



ニューモシスチス感染については、生物学的製剤単独での治療の場合には積極的な予防は必要無いと考えられており、一定期間中等量以上のステロイドを併用する場合などに考慮されます。

一般的な細菌感染症のリスクは全ての生物学的製剤で上昇しますが、感染症のリスクそのものより、抗サイトカイン作用による症状や検査値の修飾が問題となります。生物学的製剤の使用により感染症の初期症状がマスクされる事があり、抗 IL-6 製剤の使用中は CRP の上昇が強く抑制されるため、重症化するまで感染に気付かない事が起こりえます。抗 IL-6 製剤使用中に CRP が陽性となった場合、実際には数十倍の上昇であると考えるべきとの意見もあり注意が必要です。一方、抗 IL-1 製剤や抗 TNF 製剤の使用中であっても CRP 上昇はそれほど抑制されません。



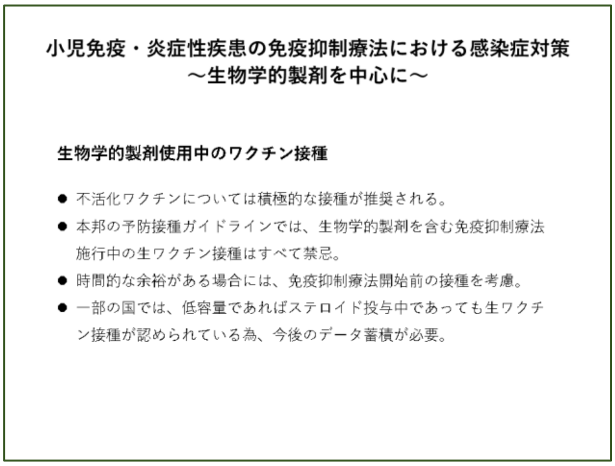
この他、一般的なウィルスや真菌による感染症のリスクは、生物学的製剤の使用そのものによって大きく上昇する事は無いと考えられています。

生物学的製剤使用中のワクチン接種

最後に、生物学的製剤使用中のワクチン接種についてお話しさせて頂きます。

不活化ワクチンに関しては、抗 TNF 製剤使用中のインフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチン接種に対する充分な効果が報告されています。その他の製剤については情報が不足していますが、一般的に不活化ワクチンについては積極的な接種が推奨されています。

一方、本邦の予防接種ガイドラインでは、生物学的製剤を含む免疫抑制療法施行中の生ワクチン接種はすべて禁忌となっています。時間的な余裕がある場合には、免疫抑制療法の開始前に生ワクチンの接種を行うべきとされていますが、そのような余裕がある症例は一部に限られ、重症例ほどワクチン接種が行えないというジレンマがあります。最近では、低容量であればステロイド投与中であっても生ワクチンの接種は安全に行えると考えられており、一部の国では接種が認められています。今後、生物学的製剤を含めた免疫抑制療法下での生ワクチン接種に関する情報の蓄積が期待されます。



以上、小児の免疫・炎症性疾患に対して生物学的製剤を投与する場合の感染症対策についてお話しさせて頂きました。小児に対する生物学的製剤使用のデータはまだまだ少なく、副反応に関する情報も不足しています。現時点で明言できることには限りがありますが、患者さんの予後向上のため、参考にして頂ければ幸いです。

「小児科診療 UP-to-DATE」
http://medical.radionikkei.jp/uptodate/