

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590171

研究課題名(和文) 生物学的製剤及び分子標的薬投与下の重篤感染症、日和見感染症に関する薬剤疫学的研究

研究課題名(英文) The pharmaco-epidemiological study about serious and opportunistic infections under treatment of the biologics and the molecular target medicine.

研究代表者

田中 みち (Tanaka, Michi)

東京医科歯科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：50277141

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究：膠原病に対し、免疫抑制薬の新規開始、変更または増量を受けた763例の治療開始時のデータを解析し、高齢、Brinkman index(400以上)、Cr濃度、プレドニゾン最大量が肺感染症発症の有意なリスク因子として同定された。

アダリムマブ(ADA)投与下のニューモシスチス肺炎(PCP)に関する薬剤疫学研究：関節リウマチに対してADAの投与中にPCPを発症した17例およびPCPを発症しなかった89例のデータを収集、解析しPCP発症危険因子として高齢、関節構造破壊(stage 以上)が同定された。

研究成果の概要(英文)：Prospective cohort study to identify risk factors for development of pulmonary infection in patients receiving immunosuppressive treatment for rheumatic diseases.: 766 patients with rheumatic disease enrolled. Older age, higher Brinkman index, higher serum Cr level, and disturbed performance status were significantly associated with development of pulmonary infection.

Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case-control study of 17 patients.: Data from 17 RA patients who were diagnosed with PCP and from 89 RA patients who did not develop PCP during adalimumab treatment were collected. The patients with PCP were significantly older and had more structural changes than the patients without PCP.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：リウマチ性疾患 関節リウマチ 免疫抑制療法 生物学的製剤 肺感染症 日和見感染症

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ(RA)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)、全身性硬化症(SSc)、結節性多発動脈炎(PN)などに代表される膠原病は、結合組織を炎症の場とした全身性炎症性疾患である。その治療には主として、副腎皮質ステロイドおよび免疫抑制薬が用いられ、近年では難治症例に対する様々な分子標的薬の有効性が報告されている。特に、RA 治療は、生物学的製剤(研究開始当初の本邦では、腫瘍壊死因子(TNF)阻害薬3剤、インターロイキン-6受容体阻害薬1剤、T細胞共刺激阻害薬1剤が承認販売)の導入により大きく変革した。また、カルシニューリン阻害薬であるタクロリムスも RA、SLE、PM/DM などに対して幅広く用いられ、更に、Jak キナーゼ、Syk キナーゼに対する分子標的薬も、RA の治療薬として開発が進められている。これらの薬剤による免疫抑制療法は、強力な治療効果をもたらす一方で、時として患者の免疫機能をも強く抑制し、治療中の重症・重篤な感染症の発現に少なからず関与している。このような感染症の合併は、原疾患に対する適切な治療の開始あるいは継続を妨げるのみならず、それ自体が患者の生命予後に重大な影響を及ぼす深刻な合併症であり、投与薬との関連性の検討は非常に重要な課題である。

特に、RA 患者においては肺感染症が全ての感染症の約半数を占める。一方、RA の肺合併症(RA 自体による肺病変、感染症、薬剤による肺障害を含む)の頻度には人種差が存在し、日本人の特殊性が指摘されている。従って、欧米の報告や調査結果ではなく、日本人患者データを用いた関連解析や安全性の解析および評価でなければ、実際の患者診療に実践、応用することは難しい。特に、分子標的薬投与下におけるニューモシスチス肺炎(PCP)は、日本人においては明らかに欧米とは異なる様態で発生している。これまで

に我々は、日本人におけるインフリキシマブ、エタネルセプト投与下の PCP の特性やその関連因子を検討・解析し報告しガイドラインの改訂に貢献してきた。更には、膠原病患者における分子標的薬に関連する重症・重篤な感染症に関する共同研究および薬剤疫学的検討を行うことが必要と考えられた。

2. 研究の目的

(1) 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究

膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症は原疾患の適切な治療を妨げるのみならず、それ自体が患者の生命予後に重大な影響を及ぼす肺合併症であり、膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症の発症予測因子を前向きコホート研究の手法を用いて同定することを主目的とし、また、これら肺感染症の化学予防法(結核、ニューモシスチス肺炎に対する予防投与)あるいはワクチン接種(インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンなど)の実施状況ならびに有効性の評価を副次的な目的とした。

(2) アダリムマブ(ADA)投与下の PCP に関する薬剤疫学研究

ADA は 2008 年に 3 番目の TNF 阻害薬として、本邦で RA に対して市販承認を受けた。先行した 2 剤(インフリキシマブ・エタネルセプト)の TNF 阻害薬と同様、市販後全例調査にて投与中の PCP の合併が重要な問題であることが明らかとなった。そこで、本邦における ADA 投与下の PCP 合併症例を集積し、臨床的特徴、発症危険因子を解析することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究(多施設共同)

対象患者：以下の を満たし、入院中
、 または に示す治療を受ける患者を対象とする。 各施設に入院する、RA(悪性関

節リウマチを含む)、SLE、PM、DM、SSc、混合性結合組織病、血管炎症候群、原発性シェーグレン症候群、ベーチェット病、成人 Still 病を有する患者。原疾患による活動性病変(病変の種類は問わず)に対し、ステロイド薬の新規投与または増量(投与量は問わない、パルス療法を含む)を受ける患者。原疾患による活動性病変に対し、免疫抑制薬の新規開始、変更または増量を受ける患者。原疾患による活動性病変に対し、生物学的製剤を新規開始または変更を受ける患者。

データ収集および観察項目:ベースラインデータ(人口統計学的項目、診断、感染症リスク因子、過去6ヶ月間の治療内容、登録対象となった治療内容、ワクチン接種および予防投与等)。登録6ヶ月後および12ヶ月後に、原疾患の診断と罹患臓器、肺感染症発現の有無・診断根拠となる検査所見・画像所見・重症度・治療内容、肺以外の感染症、感染症リスク因子、免疫抑制療法の内容、予防投与とワクチン接種、肺感染症および原疾患の転帰等。

対象とする肺感染症:細菌性肺炎、非定型肺炎、ニューモシスチス肺炎(PCP)、サイトメガロウイルス(CMV)肺炎、真菌性肺炎、肺結核、非結核性抗酸菌症、その他(気管支炎・胸膜炎・肺膿瘍など)

主要評価項目および副次的評価項目:ア) 主要評価項目:単変量解析および多変量解析による肺感染症発症予測因子の同定。イ) 副次的評価項目:肺感染症が生命予後に及ぼす影響、PCP 予防投与の実施状況および有効性、結核予防投与の実施状況および有効性、肺炎球菌ワクチンの実施状況および有効性

(2) アダリムマブ(ADA)投与下のPCPに関する薬剤疫学研究

多施設共同後ろ向き症例対照研究にて、対象症例は、ADA市販後調査開始後より2010年4月までにPCPを発症した30例のうち、主治医の同意がとれ、ADA投与下のPCP研究

会会員による症例検討会にて検討した結果PCPの診断基準を満たした17例、および対照群として、ADA投与中にPCPを発症しなかったRA患者を5施設より無作為に抽出した89例のデータを収集し解析した。

4. 研究成果

(1) 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究

上記研究計画を実施するための患者登録およびデータ送信用専用Webサイトを立ち上げ、倫理審査委員会等の承認手続きが完了した施設から症例登録を開始した。平成22年12月までに16施設から775例が登録された。そのうち登録基準を満たさなかった12例が除外され、763例が解析対象となった。

疾患別の登録症例数はSLEが215例と最も多く、ついでRA200例、血管炎症候群123例、DM71例、PM53例、成人Still病43例、混合性結合組織病22例、SSc16例、ベーチェット病11例、原発性シェーグレン症候群10例(2疾患以上合併の場合は、治療対象となった疾患)の順であった。解析対象となった763例のうち、6ヵ月後時点までで死亡した症例は25例、追跡不能は46例であり、6ヵ月後時点での観察ができた症例は694例であった。その後、6-12ヵ月後に死亡した症例は7例、追跡不能は20例であり、12ヶ月後時点の評価ができた症例は667例であった。観察期間全体で合計81例の肺感染症が報告された。これらの肺感染症発症症例の、肺感染症の診断の妥当性を検討するため、研究本部の肺感染症症例検討委員会で全81例の検討を行った。その結果、61例で肺感染症ありと認定された。肺感染症の内訳は、細菌性肺炎25例、PCP20例、真菌性肺炎5例、肺結核3例、CMV肺炎3例、混合感染(細菌+真菌)3例、膿胸2例であった。肺感染症発症患者の累積生存率は、非発症患者に比べ有意に低かった(log-rank test, $p<0.01$)。治療開始時のデータ

による COX 回帰分析では、年齢 \geq 65 歳(HR: 3.9 [95%CI 2.2-6.9])、Brinkman index \geq 400(2.7 [1.4-5.3])、血清 Cr 濃度(1.0mg/dl 増加当たり)(1.2 [1.0-1.4])、免疫抑制療法開始後 2 週以内の Prednisolone (PSL) 最大量(1.0mg/kg/日増加当たり)(HR: 3.16 [1.29-7.77])が肺感染症発症の有意なリスク因子として同定された。追加解析として、使用薬剤による感染症リスクを正確に評価するため、肺感染症 1 例に対し、年齢(\pm 1 歳)、性別、疾患(関節病変のみの RA or その他)をマッチさせた 2 例をマッチングし、コホート内症例対照研究を行った。Logistic 回帰分析の結果、肺感染症発症前 2 週以内の PSL 最大量(1.0mg/kg/日増加当たり)(OR: 4.9 [1.4-17.1])が肺感染症発症リスクとして同定されたが、免疫抑制薬、生物学的製剤では有意な関連性は認められなかった。従来肺感染症発症リスクとして知られている、年齢、喫煙歴、腎機能障害などの因子は、本研究で対象となった免疫抑制療法下の膠原病患者においても、肺感染症発症の有意なリスク因子として同定された。また、本研究では免疫抑制療法開始時の最大 PSL 投与量が、免疫抑制療法や生物学的製剤の使用のリスクを上回る、有意な肺感染症リスク因子として同定された。コホート内症例対照研究の手法を用いて解析した、肺感染症発症前 2 週以内の使用薬剤のリスク解析においても、最大 PSL 量が有意な肺感染症リスク因子として同定された。これらの結果から、最大 PSL 量、特に $>$ 0.5mg/kg/日以上 PSL の使用が肺感染症発症に大きく影響を与えらる。

(2) アダリムマブ(ADA)投与下の PCP に関する薬剤疫学研究

ADA 使用 RA 患者に発現した PCP17 例を集積し、臨床的特徴を解析した。

- ・年齢(中央値) 68 歳、男女比 3 対 7、ADA 開始から PCP 発症までの期間の中央値は 12 週であり、76%が 26 週以内の発症

であった。

- ・既存の肺病変合併は 47%にみられ、82%は Steinbrocker の stage 以上であり、関節破壊の進行した症例が多かった。

- ・PCP 発症時、13 例で PSL を併用しており、投与量(中央値)は 5.0mg/日、MTX は全例で併用しており、投与量(投与量)は 8.0mg/週であった。PCP 非発症例と比較し差を認めなかった。

- ・すべての症例において、 $-D$ グルカンの上昇が認められた。

- ・画像所見では、小葉単位のスリガラス影のみを呈した症例は 1 例のみで、多くは不均一なスリガラス影を呈し、2 例において浸潤影が混在していた。

- ・17 例中死亡例は 3 例であった。

PCP 発症例と非発症例の ADA 開始時のデータを用いた多変量解析では、stage 以上のみが有意な PCP 発症危険因子として同定された。高齢、既存の肺病変合併は、リスクが高い傾向にあった。

【結論】

今回解析を行った PCP 発症例は全例の予防投与を行っていなかった。高齢、既存の肺病変合併、stage 以上の RA 患者に ADA を投与する際には、PCP の予防を積極的に考慮し、ADA 投与中は、PCP の臨床症状を注意深く観察することが重要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Watanabe K, Sakai R, Koike R, Sakai F, Sugiyama H, Tanaka M, Komano Y, Akiyama Y, Mimura T, Kaneko M, Tokuda H, Iso T, Motegi M, Ikeda K, Nakajima H, Taki H, Kubota T, Kodama H, Sugii S, Kuroiwa T, Nawata Y, Shiozawa K, Ogata A, Sawada S, Matsukawa Y, Okazaki T, Mukai M, Iwashashi M, Saito K, Tanaka Y, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M.

Clinical characteristics and risk factors for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case-control study of 17 patients. Mod Rheumatol. 2013;23(6):1085-93 (査読あり)

〔学会発表〕(計 6 件)

リウマチヤングアカデミー(2013年7月13日):山崎隼人;膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究

第57回日本リウマチ学会総会・学術集会(2013年4月18日~4月20日、京都):山崎隼人;膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究

American college of Rheumatology(2012年11月9日~11月14日、ワシントン):山崎隼人;How to assess risks for pulmonary infections in patients receiving immunosuppressive treatment for rheumatic disease? A report from a large scale prospective cohort study.

第56回日本リウマチ学会総会・学術集会(2012年4月26日~4月29日、東京):渡部香織;TNF阻害薬使用関節リウマチ患者におけるニューモシスチス肺炎

第39回日本臨床免疫学会(2011年9月15日~9月17日、東京):渡部香織;アダリムマブ使用関節リウマチ患者におけるニューモシスチス肺炎

The European League Against Rheumatism(2011年5月25日~5月28日、ロンドン):針谷正祥;Clinical characteristics of and risk factors for PCP in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF antagonists.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

田中 みち(TANAKA, Michi)

東京医科歯科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号:50277141

(2)研究分担者

南木 敏宏(NANNKI, Toshihiro)

帝京大学・医学部・准教授

研究者番号:00282749

小池竜司(KOIKE, Ryuji)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号:50250220

針谷正祥(HARIGAI, Masayoshi)

東京医科歯科大学・医学部・教授

研究者番号:20238207

宮坂信之(MIYASAKA, Nobuyuki)

東京医科歯科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号:30157622

(3)連携研究者

(なし)

研究者番号: