

# 補体抑制療法における 髄膜炎菌感染症のリスク管理

熊本保健科学大学保健科学部医学検査学科教授／熊本大学医学部血液・膠原病・感染症内科客員教授 川口 辰哉

## はじめに

エクリズマブ(eculizumab, ソリリス<sup>®</sup>)は補体成分C5に対するヒト化単クローン抗体製剤であり、C5以降の終末補体反応をほぼ完全に阻止することが可能な first-in-class の補体阻害薬である。本薬剤は2010年に発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria ; PNH)の治療薬として上市され、すでに700名以上のPNH患者に投与されている<sup>1)</sup>。最近では補体制御異常を基礎病態とする非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome ; aHUS)や全身型重症筋無力症(generalized myasthenia gravis ; gMG)にも保険適応が拡大され、補体抑制療法を受ける患者数は確実に増加している。さらに、エクリズマブの分子構造を改変して半減期を約4倍に延長した新薬ラブリズマブ(ravulizumab)の実用化をはじめ<sup>2)</sup>、多様な標的に対する補体阻害薬の開発ラッシュとなっており、補体抑制療法も新たな展開を迎えつつある<sup>3)</sup>。

一方で、補体抑制療法で共有される診療上のジレンマは、補体阻害薬の主作用を追求すればするほど感染症のリスクを高める結果となることである。特にエクリズマブは、終末補体反応を阻害することで髄膜炎菌感染症のリスクを健常人の1,000~2,000倍に高めるとされ、その対策がきわめて重要である<sup>4)</sup>。そこで本稿では、エクリズマブ治療における髄膜炎菌感染症のリスク評価と最小化の方策(risk evaluation and mitigation strategy ; REMS)に関する現状と課題について解説する。

## 髄膜炎菌感染症とリスク因子

髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)はグラム陰性双球菌で、莢膜多糖体の抗原性により少なくとも13種類の血清群に分類され、特に病原性が高いA, B, C, X, Y, Wの6群が問題となる。髄膜炎菌は飛沫感染によりヒトの鼻咽頭粘膜に定着し、多くは不顕性感染で終わるが、感受性のある宿主は髄膜炎や敗血症など重篤な侵襲性髄膜炎菌感染症(invasive meningococcal disease ; IMD)を発症する。本邦での健常人保菌率は、5,886人を対象とした調査によれば平均0.4%と欧米に比べて低く<sup>5)</sup>、実際にIMDにまで至るケースは稀であり、全数把握の5類感染症として届け出されているのは毎年30~40件程度である<sup>6)</sup>。

髄膜炎菌感染のリスク因子は、宿主要因と環境要因に分けると理解しやすい(表1)<sup>7)8)</sup>。前者では先天性/後天性の補体欠損以外にも、無脾症やHIV感染症で感染率が高まることが知られている。さらに

表1 髄膜炎菌感染症のリスク因子

### 宿主要因

- ①先天性補体欠損症(C3, C5-C9, properdin, H因子, D因子)
- ②終末補体阻害薬(エクリズマブ, 治験薬)
- ③二次性補体低下症(肝硬変, 自己免疫疾患など)
- ④無脾症:解剖学的(先天性, 脾摘)or 機能的(薬剤等)
- ⑤HIV感染症
- ⑥上気道炎症(ウイルス感染, 喫煙)

### 環境要因

- ①密集状態・集団生活(学生寮, 職員寮, 大規模イベント等)
- ②流行地への旅行
- ③曝露機会の多い臨床検査技師