

トピックス

II. 難治性の病態

3. 注意すべき日和見感染症

住田 圭一 乳原 善文

要 旨

リウマチ・膠原病疾患の治療においては、ステロイドや免疫抑制薬に加え、近年、抗TNF- α 抗体や抗IL-6受容体抗体などの生物学的製剤が積極的に導入されはじめ、飛躍的な治療効果が得られている一方、免疫不全状態を背景とした日和見感染症の発生頻度の増加が問題となっている。今後も、リウマチ・膠原病診療において新規薬剤による治療成績の向上が期待されるが、それと同時に各種病原体による日和見感染症へも注意する必要がある。

〔日内会誌 102:2631~2638, 2013〕

Key words 関節リウマチ, 膠原病, 日和見感染症, 生物学的製剤

はじめに

リウマチ・膠原病の疾患背景には、自己免疫の機能異常のみならず、病原微生物に対する免疫機能異常も存在し、疾患への罹患自体により感染症発症率が高くなる。さらに、ステロイド、抗リウマチ薬、免疫抑制薬、生物学的製剤などによる治療介入によって、より一層免疫応答の低下をきたし、各種病原体による日和見感染症の合併頻度が高まる。感染症の合併は、原疾患への治療介入が困難となり原病悪化を来すだけでなく、死亡リスクとしても重要である。本稿では、リウマチ・膠原病疾患における日和見感染症の実際の発生率やリスクファクター、具体

的に注意すべき日和見感染症について概説する。

1. 日和見感染症

日和見感染症とは、免疫不全状態に発症する感染症の総称であり、宿主の免疫機能低下によって、生体内や環境に常在し本来は病原性を有さない弱毒病原体によって引き起こされる。感染に対する宿主の生体防御機構には、主に好中球によるものやT細胞を中心とする細胞性免疫、抗体産生を行う液性免疫などが重要な役割を果たしており、各感染防御能の低下により、それぞれに特徴的な病原体による感染症が生じる（表1）¹⁾。長期の治療経過をもつ関節リウマチ（RA）患者などでは種々の治療がなされており、感染

虎の門病院腎センターリウマチ膠原病科

Serious Organ Damage and Intractable Clinical Conditions in Rheumatic and Connective Tissue Disease—Progress in Pathophysiology and Treatment. Topics: II. Clinical Conditions Special Attention Needed to Be Paid to; 3. Opportunistic infections.

Keiichi Sumida and Yoshifumi Ubara: Nephrology Center and Department of Rheumatology, Toranomon Hospital, Japan.

トピックス

表 1. 感染防御能と原因病原体 (文献 1 より改変して引用)

	基礎疾患	原因病原菌
好中球数の減少 *好中球数: 500/ μ l以下で易感染性 *好中球数: 100/ μ l以下で重症感染症 (敗血症など)	白血病, 肝硬変, SLE, 抗癌薬投与, 放射線療法など	細菌: 緑膿菌などのグラム陰性桿菌, MRSAなどの細胞外寄生菌 真菌: カンジダ, アスペルギルスなど
好中球機能の障害	白血病, 糖尿病, 肝硬変, 腎不全, SLE, 熱傷・外傷など	細菌: 緑膿菌などのグラム陰性桿菌, MRSAなどの細胞外寄生菌 真菌: カンジダ, ムーコルなど
液性免疫能の障害 *血清IgG値 500 mg/dl以下で易感染性	先天性: Bruton型無 γ -グロブリン血症など 続発性: 慢性リンパ球性白血病, 骨髄腫, Hodgkin病, サルコイドーシス, SLE, 肝硬変, 熱傷, ネフローゼ症候群, 免疫抑制薬や副腎皮質ステロイド長期投与など	荚膜保有菌: 肺炎球菌, 肺炎桿菌, インフルエンザ菌b型, バクテロイデスなど Mタンパク保有菌: A群溶連菌 毒素産生菌: 黄色ブドウ球菌, A群レンサ球菌, ウエルシュ菌など
細胞性免疫能の障害 *CD4 陽性リンパ球数 500/ μ l以下で易感染性	AIDS, 膠原病, 尿毒症, 悪性リンパ腫, 固形癌, サルコイドーシス, 骨髄移植, 臓器移植, 免疫抑制薬や副腎皮質ステロイド投与, 重症ウイルス感染症 (麻疹) など	真菌: カンジダ, クリプトコッカス, ニューモチスチスなど ウイルス: 単純ヘルペスウイルス, 水痘・帯状疱疹ウイルス, サイトメガロウイルスなど 原虫: トキソプラズマなど 細胞内寄生菌: 結核菌, 非定型抗酸菌, 非チブス性サルモネラ属菌, レジオネラ菌, リステリア菌など

防御能の低下には複数の要因が関係していると考えられる。

2. リウマチ・膠原病疾患における感染症

従来より, リウマチ・膠原病疾患自体が感染症リスクを高めると報告されている。Falagasらは, 全身性エリテマトーデス(SLE), RA, 多発性筋炎/皮膚筋炎, Wegener肉芽種症, 強皮症などのリウマチ・膠原病患者における重症感染症についてのシステマティック・レビューの結果, 計 5,411 例中 1,592 例 (29%) で重症感染症が発症したと報告している²⁾。また, Doranらは, RA患者と非RA患者の各 609 例を, それぞれ平均 12.7 年および 15.0 年後方視的に観察し, RA患者は非RA患者に比べ感染症罹患のハザード比が 1.70 [95% 信頼区間: 1.42~2.03] であり, 中でも化膿性関節炎, 骨髓炎, 皮膚・軟部組織感

染, 腹腔内感染の発症リスクが高いと報告している³⁾。さらに, RA患者における入院を要した感染症のリスクファクターとして, 年齢, 関節外症状, 白血球減少に加え, 慢性呼吸器疾患, アルコール依存症, 器質的脳疾患, 糖尿病などの合併症, そして, ステロイドの使用などを示している (表 2)⁴⁾。

Strangfeldらは, ドイツにおけるRA患者登録システムであるRheumatoid Arthritis-Observation of Biologic Therapy (RABBIT)の解析から, RA患者での重症感染症の発症リスクは, ステロイド使用量が多くなるにつれ増加し, ステロイド単剤治療の場合に加え, DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) やTNF (tumor necrosis factor) 阻害薬の併用によって重症感染症の発症リスクが増加することを報告している⁵⁾。また, 年齢 60 歳以上, 慢性呼吸器疾患, 慢性腎臓病, 治療無効例など, 他のリスクファクター

表 2. RA患者における入院を要する感染症のリスクファクター
(文献 4 より改変して引用)

予測因子	ハザード比	95% CI	P値
男性	1.08	0.81-1.43	0.62
合併症			
慢性呼吸器疾患	2.05	1.53-2.74	<0.001
白血球減少	1.92	1.37-2.67	<0.001
器質的脳疾患	1.71	1.17-2.50	0.006
アルコール依存症	1.85	1.25-2.74	0.002
疾患関連因子			
関節外病変	2.38	1.58-3.60	<0.001
リウマチ因子	1.27	0.98-1.66	0.072
機能障害度	1.35	1.08-1.68	0.008
治療関連			
ステロイド使用	1.56	1.20-2.04	0.001

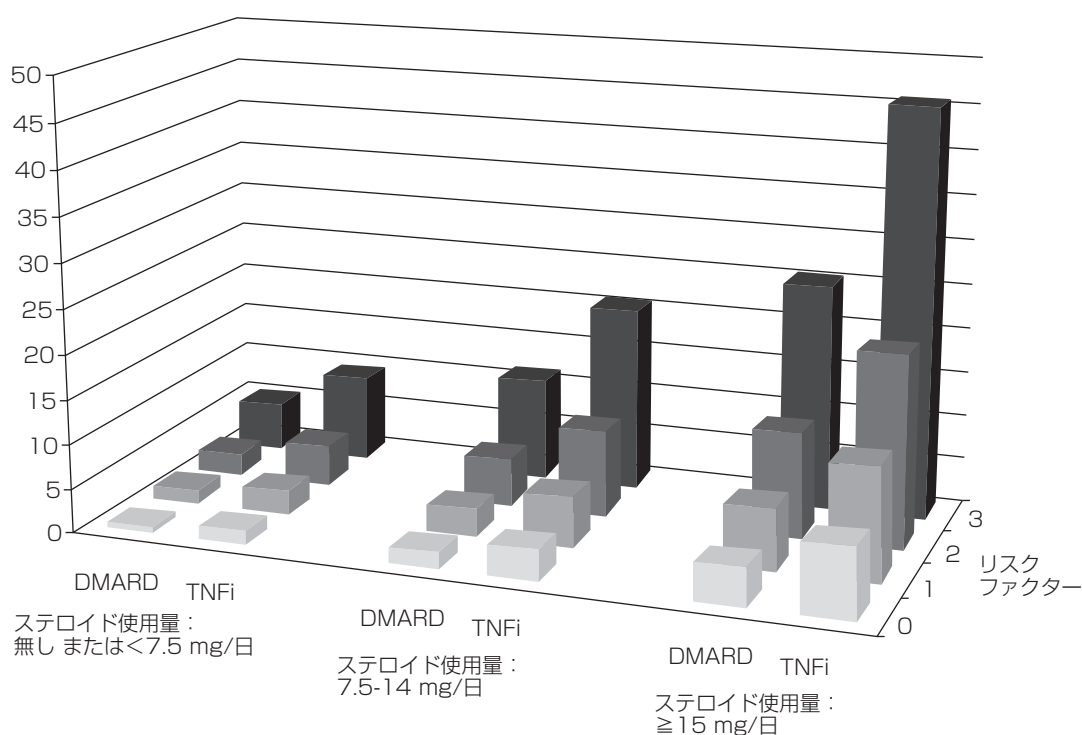


図. 治療およびリスクファクターによる重症感染症の発生率（/100人・年）（文献 5 より改変して引用）

が増すにつれ、重症感染症の発症リスクも増加することも示された（図）。

以上のような背景から、急速にその使用適応

を広めつつある生物学的製剤を含め、新規治療薬の導入が増加しているリウマチ・膠原病診療において、各治療薬と感染症の発症リスクの関

トピックス

連について熟知しておくことが重要である。

3. 各治療薬と日和見感染症

1) ステロイド

The Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) のデータベース解析の結果、プレドニゾロン (PSL) の使用により日和見感染症の発症リスクが1.6倍増加することが示された⁶⁾。他の報告からは、PSL一日換算5mg以下という少量であっても、日和見感染症の発症リスクは1.3~1.5倍増加し、PSL一日換算20mg以上では5倍以上増加することが報告されている^{7,8)}。英国におけるThe British Society for Rheumatology Biologic Register (BSRBR) の解析からは、ステロイド使用により重症感染症が2倍増加することが示されている⁹⁾。また、ステロイド使用は結核や非定型抗酸菌症の他、多くの日和見感染症の発症リスクも増加させることが知られている。

ステロイドの使用は生物学的製剤の使用と同等、あるいはそれ以上の重症感染症の発症リスクとなることが示されており、さらに、生物学的製剤単剤に比べ、生物学的製剤とステロイドの併用によって、より重症感染症の発症リスクが高まることから⁵⁾、ステロイド減量あるいは中止を目的としたDMARDsの併用などは、今後も重要な治療選択肢になり得ると期待される。

2) 抗リウマチ薬および免疫抑制薬

レフルノミド、シクロスポリン、アザチオプリンは感染症の発症リスクを増加させることが報告されている。メソトレキセート (MTX) の使用は感染症発症と有意な関連はないとする報告もあるが⁷⁾、一方でMTX使用も感染症の発症リスクを増加させるとの報告もあり⁶⁾、MTXと感染症との関連については一定の見解が得られていない。

3) 生物学的製剤

わが国では、2003年に抗ヒトTNF α モノクローナル抗体であるインフリキシマブが発売されて以降、各種TNF阻害薬の他、IL-6 (interleukin-6) 阻害薬やT細胞共刺激阻害薬など様々な生物学的製剤が使用可能となった。

(1) TNF阻害薬

わが国で行われた、生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム (REAL) データベースから、生物学的製剤 (インフリキシマブあるいはエタネルセプト) 使用患者646例 (TNF阻害薬群: 592.4人・年) と生物学的製剤非使用患者498例 (非使用群: 454.7人・年) を対象とし、重症感染症との関連が検討され、非使用群に対するTNF阻害薬群の重症感染症の発症率比は2.43 [95%CI, 1.27~4.65] であり、有意に増加することが示された。また、多変量解析の結果、TNF阻害薬の使用は、独立した有意なリスクファクター (相対リスク2.37 [95%CI, 1.11~5.05]) であった¹⁰⁾。また、観察期間中の日和見感染症については、TNF阻害薬群で11例 (帯状疱疹6例、ニューモチスチス肺炎 (Pneumocystis pneumonia: PCP) 3例、肺クリプトコッカス1例、肺非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacterial infection: NTM) 1例) であり、非使用群で3例 (PCP, 肺結核, 肺NTM, 各1例) であった。現在までに、海外からもTNF阻害薬と日和見感染症 (結核, NTM, 帯状疱疹など) の関連を示した報告が複数あり、稀な病原体としてヒストプラズマ、コクシジオイデス、リステリア、サルモネラ、アスペルギルス、ノカルジアなどによる重篤な日和見感染症も報告されている。

(2) その他の生物学的製剤

Schiffらは、Abatacept or Infliximab vs Placebo, a Trial for Tolerability, Efficacy and Safety in Treating Rheumatoid Arthritis (ATTEST) 試験において、アバタセプト使用群 (156例) とインフリキシマブ使用群 (165例) を比較し、12

カ月の観察期間中、インフリキシマブ使用群では結核2例、PCP1例を含む計5例の重篤な日和見感染症を認めたが、アバタセプト群では日和見感染症は認めなかったと報告している¹¹⁾。また、わが国で行われた、3,881例を対象としたトシリズマブの市販後調査 (postmarketing surveillance: PMS) からは、トシリズマブ使用中の日和見感染症として、帯状疱疹が11例 (0.61/100人・年)、NTMが9例 (0.50/100人・年)、PCPが5例 (0.28/100人・年) 報告された¹²⁾。同調査で、結核は4例 (0.22/100人・年) に認められたが、TNF阻害薬であるインフリキシマブやエタネルセプトのPMSからの報告とはほぼ同等の発生率であった。

4. 注意すべき日和見感染症

以下にリウマチ・膠原病診療における注意すべき日和見感染症の具体例を挙げ留意点について概説する (誌面の都合上、各感染症の詳細については成書をご参照いただきたい)。日和見感染症は早期診断・早期治療が重要であることは言うまでもないが、結核については生物学的製剤導入時のスクリーニングが非常に重要である。

1) 結核

世界的に見て日本は依然として結核罹患率が高く、人口10万人あたりの罹患率は2011年において17.7人であり、米国の4.3倍となっている。結核菌は飛沫核として経気道的に感染し、肺胞内原発巣を形成する。マクロファージに貪食された後も細胞内に寄生し増殖するが、マクロファージからの抗原提示に反応したTリンパ球の働きによって、多くの場合は肺内および所属リンパ節に初期変化群として潜在性結核として治癒する。生物学的製剤使用中の結核発症は、大半が潜在性結核感染からの再活性化であり、治療開始前の適切なスクリーニングが必須である。わが国におけるRAに対するTNF阻害薬使用ガイ

ドラインにおいても、問診 (結核患者との接触歴など) やツベルクリン反応、胸部X線撮影 (胸膜肥厚、索状影、5 mm以上の石灰化影など) や必要に応じて胸部CT (computed tomography) 撮影を行い、肺結核の感染について総合的に判断した上で治療を開始するよう勧告している。

また、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[®]) は補助的診断として有用である。スクリーニングにより、結核感染リスクが高いと判断された患者に対しては、TNF阻害薬開始3週間前よりイソニアジド (INH) 内服 (原則として300 mg/日、低体重者には5 mg/kg/日に調節) を6~9カ月間行う。スクリーニング時にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者や、抗結核薬による予防投与がなされていた患者からも投与後活動性結核が認められたとの報告があることから、TNF阻害薬による治療期間中は肺外結核も含めた結核の発現に留意し、患者観察を行うことが重要である。

2) PCP

PCPは生命を脅かす可能性のある日和見感染症の代表であり、基礎疾患としてHIV (human immunodeficiency virus) 感染症が有名であるが、ステロイドの他、生物学的製剤の使用頻度が増加したリウマチ・膠原病診療においてもPCPの発症に注意が必要である。PCPは真菌の一種である *Pneumocystis jirovecii* によって引き起こされる感染症である。形態学的に *Pneumocystis* は栄養体 (直径1~4 μ m) と嚢子 (直径8 μ m) の異なるライフサイクルを有し、嚢子が破れて栄養体となり、それがI型肺胞上皮に接着して細胞傷害を引き起こす。PCPによる臓器障害は、好中球性炎症を主体とした宿主側の生体反応により生じ、広範な肺胞障害、ガス交換障害、呼吸不全が引き起こされる。PCPの症状は、発熱と呼吸困難、乾性咳嗽であり、発症は突然であることが多い。理学所見上は頻呼吸、頻脈であり、胸部聴診上は異常を認めないことが多い。検査所見では、

トピックス

著明な低酸素血症とA-aDO₂開大がみられ、LDH (lactate dehydrogenase)の上昇やβ-Dグルカン値の上昇(囊子の細胞膜の主成分がβ-1,3-グルカンであるため)がみられる。典型的な胸部X線所見はびまん性、両側性のすりガラス陰影であるが、病初期には異常を認めないことが多く、胸部CT検査(高分解能CT)が有用である。PCP診断は原則として菌体の検出であるが、非HIV患者におけるPCPでは菌体量が少なく検出が困難であることが多い。近年、誘発喀痰や気管支肺胞洗浄液によるPCR(polymerase chain reaction)法が用いられ、従来の方法より感度も高く簡便であるが、定着菌の検出でも陽性となるため結果の解釈に注意が必要である。

臨床経過や各種検査結果などを総合的に判断し、PCPが疑われた際は迅速に治療を行うことが重要である。治療はST合剤(トリメトプリム-スルファメトキサゾール)が第一選択薬であり、標準的治療量は一日トリメトプリム 15~20 mg/kg、スルファメトキサゾール 75~100 mg/kgの投与を、約2週間(非HIV患者の場合)継続する。わが国におけるTNF阻害薬使用中のPCP発症は、PMSの解析からインフリキシマブとエタネルセプトでそれぞれ0.4%と0.18%と欧米に比べ高頻度であることが明らかになっている。Komanoらは、わが国におけるインフリキシマブ投与下のRA患者に発症したPCP症例21例を解析し、90%は投与開始26週までに発症し、発症のリスクファクターとして、年齢65歳以上、肺疾患の合併、PSL投与量6 mg/日以上であることを示した¹³⁾。また、エタネルセプト投与中に発症したPCP症例15例を解析したTanakaらの報告¹⁴⁾によると、86.7%が投与開始26週までに発症し、PCP発症のリスクファクターとしては、年齢65歳以上、肺疾患の合併、MTX併用が挙げられた。これらの結果から、PCP発症のリスクファクターを有する患者では、ST合剤の投与(1錠/日)あるいはペンタミジン 300 mgの月1回の吸入を予

防的に行うことが推奨されている。

3) 真菌感染

(1) アスペルギルス症

アスペルギルス症の原因真菌であるアスペルギルス属は、大気中などの環境に広く分布している。アスペルギルス感染症の好発臓器は肺であり、侵襲性アスペルギルス症、アスペルギルス菌体症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症に大別される。このうち、ステロイド長期使用者などの免疫不全状態の患者で特に注意すべきは、侵襲性アスペルギルス症である。肺病変が最も多いが、血流に乗って全身に伝播し、中枢神経系をはじめとする全身臓器に進展することもある。症状は非特異的であり、発熱、呼吸困難感、乾性咳嗽、胸痛などが持続する。画像検査では、胸部CTでhalo sign(結節状陰影と周囲のすりガラス陰影)が特徴的とされる。血清学的検査では、β-Dグルカンやアスペルギルスガラクトマンナン抗原が有用とされるが、いずれも偽陽性を示すことが報告されており、結果の解釈に注意が必要である。確定診断には喀痰、胸水、気管支肺胞洗浄液などで得られた検体からの原因真菌の検出が必要である。

(2) クリプトコッカス症

クリプトコッカス症は、基礎疾患を有さない健常人にも発症する深在性真菌症として知られているが、一般的には細胞性免疫不全患者で問題となる。わが国で最も多いA型*Cryptococcus neoformans*は、自然界に広く生息しており、ハトなどの糞便中で増殖し乾燥によって空気中に飛散して感染源となる。経気道的に吸入することで発症する肺クリプトコッカス症が最も多いが、免疫不全状態の患者では中枢神経に代表される肺外病変を有する場合が多く注意が必要である。中枢神経クリプトコッカス髄膜炎の症状は、頭痛や発熱の他、意識障害や人格障害、性格変化のみで発症する場合もある。確定診断は喀痰や肺胞洗浄液、肺組織などの検体からの菌体の分

離培養や病理学的な菌体の証明であるが、血清や髄液中のクリプトコッカス抗原の検出も補助診断に有用である。この際、トリコスポロン症ではクリプトコッカス抗原価が偽陽性を示すことがあり注意が必要である。

4) サイトメガロウイルス感染症

成人の多くはサイトメガロウイルス(CMV)に対するIgG抗体が陽性で不顕性感染を受けており無症状であるが、免疫不全患者ではCMVが再活性化され発症する。CMV感染症の症状は多彩であり、発熱、倦怠感、食欲不振などの非特異的な症状に加え、乾性咳嗽や低酸素血症を伴う間質性肺炎、腹痛や下痢などの腸炎、肝機能障害など、臓器症状がみられる。診断は、ペア血清によるIgG抗体価の上昇を検出する他、末梢血好中球核内にCMV由来のpp65蛋白を検出するアンチゲネミア法が用いられ、末梢血好中球 10^5 個に含まれるpp65蛋白陽性細胞数として定量的に求められる。また、real time PCR法によるCMV DNAの定量も行われる。治療はガンシクロビルが第一選択薬となるが、骨髄抑制などの副作用があり、他の抗ウイルス薬（ホスカルネット、シドフォビルなど）も用いられる。

5) 帯状疱疹

帯状疱疹は、水痘感染後、神経節に潜伏した水痘・帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus: VZV)の再活性化により発症する。一般人口の約30%が生後において罹患するcommon diseaseであるが、リウマチ・膠原病患者ではより高率に発症することが明らかとなっている。初発症状として、特定の神経領域における神経痛を呈し、後に小水疱、紅色丘疹、小紅斑などの皮疹を呈することが特徴的であるが、免疫不全患者においては、全身散在性の小水疱を特徴とする汎発性帯状疱疹を呈することもある。頭痛を伴う場合は髄膜炎や脳炎の合併もあり、髄液検査を考慮すべきである。特徴的皮疹から診断は比較的容易であるが、血清学的診断としては急性

期と回復期のペア血清によるVZV-IgG抗体価上昇の確認も有用である。治療は抗ヘルペスウイルス薬投与が必要であり、免疫不全状態の患者に対してはヒト免疫グロブリンも併用する。高齢者や不十分な治療は、帯状疱疹後神経痛の発症リスクを高めることから、発症早期に適切な治療を行うことが重要である。

おわりに

生物学的製剤の導入により、リウマチ・膠原病治療は飛躍的な進歩を遂げている一方で、引き続き日和見感染症を含む様々な感染症が問題となることは明白である。リウマチ・膠原病診療に携わる医師は、合併し得る感染症について幅広い知見を身につけ、感染症の早期発見や早期治療に努めることが求められる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 斧 康雄：細菌感染症と生体防御機構。日本臨床微生物学雑誌 16: 1-6, 2006.
- 2) Falagas ME, et al: Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. Clin Rheumatol 26: 663-670, 2007.
- 3) Doran MF, et al: Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. Arthritis Rheum 46: 2287-2293, 2002.
- 4) Doran MF, et al: Predictors of infection in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 46: 2294-2300, 2002.
- 5) Strangfeld A, et al: Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? Ann Rheum Dis 70: 1914-1920, 2011.
- 6) Greenberg JD, et al: Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORONA Registry. Ann Rheum Dis 69: 380-386, 2010.
- 7) Schneeweiss S, et al: Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in eld-

トピックス

- erly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 56 : 1754–1764, 2007.
- 8) Curtis JR, et al : Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 56 : 1125–1133, 2007.
 - 9) Franklin J, et al : Risk and predictors of infection leading to hospitalization in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 66 : 308–312, 2007.
 - 10) Komano Y, 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* 38 : 1258–1264, 2011.
 - 11) Schiff M, et al : Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST : a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 67 : 1096–1103, 2008.
 - 12) Koike T, et al : Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* 70 : 2148–2151, 2011.
 - 13) Komano Y, et al : *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab : a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Rheum* 61 : 305–312, 2009.
 - 14) Tanaka M, et al : *Pneumocystis jirovecii* pneumonia associated with etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis : a retrospective review of 15 cases and analysis of risk factors. *Mod Rheumatol* 22 : 849–858, 2012.
-