



2018年9月12日放送

「リウマチ診療における感染症診療のポイント」

帝京大学ちば総合医療センター 第三内科（リウマチ）准教授 萩野 昇
はじめに

近年、長足の進歩を遂げているリウマチ性疾患の診療ですが、感染症の適切な治療、予防が占めるウエートが極めて大きなものになっています。本日は、リウマチ性疾患の診療における感染症診療を、要旨を絞ってお話ししたいと思います。

リウマチ・膠原病科で扱う疾患の特徴

リウマチ・膠原病科で扱う疾患の特徴として、まず、「免疫の異常」をベースとして発症すること、さらに、治療薬の多くが、免疫抑制作用を持つこと、そして、筋骨格や皮膚軟部組織の症状が出ること。これら大きく三つが特徴として挙げられます。

第一の特徴ですが、免疫制御の異常であります。これは病原体に適切な免疫応答ができない免疫不全状態とは異なっており、不適切な場所での過剰な免疫反応が持続するということが一つの特徴です。

また、治療薬の多くが免疫抑制作用を持つということですが、副腎皮質ホルモン（ステロイド）の臨床応用が始まったのが1948年、Mayo ClinicのHenchが関節リウマチの患者に使用したのが最初とされています。それ以来、リウマチ膠原病の生命予後は大いに改善しましたが、同時に、リウマチ膠原病診療の現場は、感染症との戦いになっています。

そして、筋骨格や皮膚軟部組織の症状が出るということですが、内科医として必ずしも診察の十分なトレーニングを受けない皮膚や関節症状が前景に立つため、皮膚科医や整形外科医との密接な連携が必要な分野となっています。

好発年齢や性差がありまして、例えば関節リウマチは1対4で、全身性エリテマトーデス（SLE）は1対10と、ともに女性に多い疾患となっています。発症年齢も重要で、SLEが高齢発症することはまれであり、一方で、リウマチ性多発筋痛症が40歳以下で発症することは、ほぼありません。

5年生存率は比較的良好なのですが、10年以降生存率については必ずしも良好ではないと報告されています。例えば、本邦からの報告で、ループス腎炎につきましては、5年生存率が95%、10年生存率が90%と、Age Matchの一般人口と比して、劣った生命予後が報告されています。

そして、重要な点として、死因の上位を占めるものが感染症、そして悪性腫瘍、心血管疾患などであって、原疾患そのもので亡くなることは少ないということをおかねばなりません。

リウマチ・膠原病科で扱う疾患の特徴

- ・「免疫の異常」をベースとして発症する
- ・治療薬の多くが免疫抑制作用を持つ
- ・筋骨格や皮膚軟部組織の症状が出る

- ・好発年齢・性差あり
- ・短期（5年生存率）比較的良好
- ・長期（10年以降）必ずしも良好ではない

Lupus. 2014 Oct;23(11):1124-32
Ann Rheum Dis. 2011 Mar;70(3):488-94

- ・死因の上位：感染症
- ・その他：悪性腫瘍、心血管疾患

リウマチ・膠原病科の疾患

リウマチ・膠原病科の疾患としまして、多数のものが挙げられますが、大きく二つに分けることができます。

一つ目が、慢性かつしばしば破壊性の関節炎を伴う関節炎症候群。これらには、関節リウマチ、乾癬性関節炎を含めた脊椎関節炎、結晶性関節炎、リウマチ性多発筋痛症などを含むことができます。

一方、全身の多臓器慢性炎症性疾患としまして、抗核抗体症候群、血管炎症候群という一群をまとめることができます。これには、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎や多発筋炎のような炎症性筋疾患、ANCA 関連血管炎、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎などが含まれます。

これらの二つのグループに分けた理由は、治療方針が大きく異なるからということがあります。関節炎症候群につきましては、長期（2週間以上）かつ大量（1mg/kg/日）のステロイドによる治療を行うことはまれであり、治療の中心となるのは抗リウマチ薬、メトトレキサート、生物学的製剤、TNF 阻害薬などです。また、近年では、小分子標的薬の JAK 阻害薬なども使われます。

一方で、抗核抗体症候群や血管炎症候群につきましては、全身性強皮症を除きまして、しばしば長期（2週間以上）かつ大量のステ

リウマチ・膠原病科の疾患

・関節炎症候群

- ・関節リウマチ
- ・脊椎関節炎
- ・結晶性関節炎
- ・リウマチ性多発筋痛症



長期（2週間以上）かつ大量（1mg/kg/日）のステロイドによる治療は稀
抗リウマチ薬：メトトレキサート
生物学的製剤：TNF阻害薬など
小分子標的薬：JAK阻害薬

・抗核抗体症候群、血管炎症候群

- ・全身性エリテマトーデス
- ・炎症性筋疾患（皮膚筋炎・多発筋炎）
- ・ANCA関連血管炎
- ・高安動脈炎・巨細胞性動脈炎



長期（2週間以上）かつ大量（1mg/kg/日）ステロイド
しばしばステロイドパルス
免疫抑制剤：シクロフォスファミド、アザチオプリン、
ミコフェノール酸モフェテル

ロイドを使うことがありますし、治療の早期にはステロイドパルスを併用することもあります。そして、免疫抑制剤として用いるのは、シクロフォスファミド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）などが用いられます。

リウマチ・膠原病と感染症

リウマチ・膠原病と感染症については、ポイントが三つあります。

一つ目は、感染症をきっかけとして原疾患が悪化することがあるということが挙げられます。リウマチ・膠原病の疾患の特性は、免疫制御の異常ですので、感染症などをきっかけにして炎症が引き起こされると、本来なら感染病原体の駆除とともに炎症もおさまってほしいのですが、それがおさまらずにだらだら続いてしまうということがあります。

また、一方で、原疾患の活動性が高いときは、易感染状態と考えられますが、例えば全身性エリテマトーデスが悪いということだけで日和見感染症を発症することは、比較的まれです。

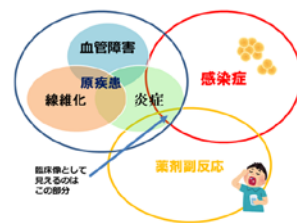
2番目としまして、感染症・原疾患の悪化・薬剤副反応を見分けることが困難ということが挙げられます。臨床像として見えるのは、原疾患なのか、感染症なのか、薬剤副反応なのか、一見わからず、発熱した患者さんがぐったりしているといった状態であられることがしばしばです。

例えば、関節リウマチ患者において、メトトレキサートによる薬剤性肺障害とニューモシスチス肺炎を画像上鑑別することは困難であるというスタディがあります。臨床上は、副反応を起こした被疑薬を中止し、感染症の治療と並行して原疾患の治療を行うといったことも、しばしば行われます。

3番目に、ステロイドは臨床症状をマスクするということが挙げられます。私たちの診療において、診断の端緒になることは、炎症による諸症状なのですが、例えばステロイドを長期間投与の患者におきましては、重篤な腸炎を発症している場合でも、しばしば臨床所見はマイルドであるということが経験されます。

リウマチ・膠原病科と感染症

- ・感染症をきっかけとして原疾患が悪化する
- ・感染症・原疾患の悪化・薬剤副反応を見分けるのが困難
- ・ステロイドは臨床症状をマスクする



リウマチ性疾患の治療に用いられる薬剤

ここから、リウマチ性疾患の治療に用いられる薬剤について、主に感染症副作用の側面からお話します。

①ステロイド、副腎皮質ホルモン

経口のプレドニゾロンと経静脈投与のメチルプレドニゾロンが一般的ですが、例外的状況では、デキサメタゾンやベタメタゾンも使用されます。「ある時点での処方量」と「積算量」の両方が重要でありまして、例えば非常に長期、年余にわたってステロイドホルモンの投与を受けておられる患者さんは、例えばプレドニゾロン5mg/日であっても、易感染性の免疫抑制状態にあるということが、可能性としてあります。

ステロイドは、強力な抗炎症作用と免疫抑制作用を有しており、今ある炎症を抑える作用としての抗炎症作用は、感染症領域の治療においても、細菌性髄膜炎、結核、ニューモシスチス肺炎、さらには市中肺炎においても使用されて、有用であったとする報告があります。また、免疫抑制作用としては、新たな免疫反応を起こりにくくする作用であり、これは、ある程度以上長期の内服投与によって起きる事象であると考えられています。

副腎皮質ホルモンは、生体内で重要な働きをするホルモンであり、非ストレス下では、プレドニゾロン換算で2mg/日前後が産生されていると考えられています。一昔前は、プレドニゾロンやメチルプレドニゾロンの1錠、すなわちプレドニゾロンだと5mgが、1日の副腎皮質ホルモンの生理的産生量とされていましたが、いわゆる「補充量」でもクッシング現象を起こす患者さんがいることを鑑みると、プレドニゾロンにして2mg/日前後というのが妥当な量だと考えられます。

これが、感染症などのストレス下におきましては、プレドニゾロン換算で20mg/日が必要になることもあり、感染症によるストレス下においては、むしろステロイドはふやさなくてはならないということがあります。使わないで済ます方法を考えたり、必要なだけ使って減量・中止したり、必要な予防策、ワクチン・予防投与などを考えるといったことが重要になります。

ステロイド

- 「ある時点での処方量」と「積算量」の両方が重要
- 細胞性免疫障害 + α
 - 高血糖からの好中球遊走能低下
 - 皮膚の菲薄化・バリア機能の低下
- 副腎皮質ホルモン：生体内で重要な働き
 - 非ストレス下：プレドニゾロン換算で2mg/日前後
 - 感染症などのストレス下：プレドニゾロン換算で20mg/日
- 使わないで済ます方法を考える
- 必要なだけ使って減量・中止する
- 予防策を考慮する：ワクチン・予防投与

Clin Infect Dis. 2014 Feb;58(3):e44-100

②免疫抑制剤

一昔前のリウマチ性疾患は、ステロイドをのませて寝かせておくだけで抑えられたものですが、免疫抑制剤の使用によって、非常に多くの疾患が完治可能、寛解に導くことが可能になってきています。

シクロフォスファミドは、例えばSLEやANCA関連血管炎、筋炎などにも用いられますし、ミコフェノール酸モフェチルは、特に本邦では、ループス腎炎に限って適応症が

あります。これらの免疫抑制剤は、ニューモシスチス肺炎のリスクを上げたり、サイトメガロウイルス感染症のリスクを上げたりと、おのおのの特性を持っております。

免疫抑制剤

- ・シクロフォスファミド：SLE, AAV, IIM PcPリスク↑↑
- ・ミコフェノール酸モフェチル：SLE（ループス腎炎） CMVリスク↑↑
- ・メトトレキサート：RA, AAV（一部）, IIM（一部）
- ・アザチオプリン：SLE, AAV, IIM
- ・カルシニューリン拮抗薬（シクロスポリン・タクロリムス）
- ・ミゾリピン

SLE: 全身性エリテマトーデス、AAV: ANCA関連血管炎
IIM: 特発性炎症性筋疾患、RA: 関節リウマチ

③生物学的製剤・JAK 阻害薬

生物学的製剤や JAK 阻害薬など、ここ 15 年ほどの間に、リウマチ性疾患の治療風景を完全に変えてしまったものが挙げられます。

TNF 阻害薬や抗 IL-6 受容体抗体のように、サイトカインを抑えるモノクローナル抗体レセプター製剤、あるいは、共刺激阻害薬のような細胞間シグナル伝達を抑えるレセプター製剤、特定のリンパ球集団除去する抗 CD20 抗体のようなモノクローナル抗体が、関節リウマチの診療や ANCA 関連血管炎を初めとした、膠原病の診療に使われております。

さらに加えて、ここ 5 年ほどで、JAK 阻害薬というサイトカインによるシグナル伝達経路の JAK/STAT pathway を抑制する薬が、IL-6 やインターフェロンを初めとした複数のサイトカインを抑制する効果によって、関節リウマチなどに使われております。

生物学的製剤・JAK阻害薬

- ・TNF阻害薬 結核再活性化リスク↑↑ J Rheumatol. 2015 Dec;42(12):2229-37
 - ・インフリキシマブ・エタネルセプト・アダリムマブ・ゴリムマブ・セルトリズマブ・ベゴムマブ
- ・抗IL-6受容体抗体 一般細菌感染症の臨床経過を修飾
 - ・トシリズマブ、サリルマブ
- ・共刺激阻害薬
 - ・アバタセプト
- ・抗CD20抗体（B細胞除去） B型肝炎再活性化・PMLリスク↑↑
 - ・リツキシマブ
- ・JAK阻害薬 带状疱疹リスク↑↑
 - ・トファシチニブ、バリシチニブ

治療のポイント

感染フォーカスの積極的な探索が必要であります。市中感染の Common pathogen に対するカバーに加えて、経験的治療の中に、細胞性免疫抑制状態における日和見感染症も大事です。原疾患に対する治療も、同時ないしは感染症治療が落ちつき次第、強化する必要があります。

ニューモシスチス肺炎（PcP）ですが、HIV におけるそれよりも、菌量が少ないということが特徴として挙げられます。本邦では、バイオマーカーとして β -D グルカンが頻繁に使われますが、これはニューモシスチスの細胞壁成分を検出したものであり、HIV-PcP よりも菌量が少ない PcP において、 β -D グルカン単体で、診断ないしは除外を行ってはならないというふうに考えられております。疑わしきは、オーバートリートジ

みに治療するほうがよいかと考えられます。

サイトメガロウイルス感染症ですが、HIVにおける網膜炎や造血幹細胞移植後における肺炎のように、決まった臓器というのがまれで、むしろ特徴としては、消化管病変が目立ちます。これをバイオマーカーとして、サイトメガロウイルスのアンチゲネミアが用いられることがあります。特に消化管病変においては、アンチゲネミアの上昇はごく軽度であり、モニタリング目的での検査の有用性は不明であります。

治療のポイント

- 感染フォーカスの積極的な探索
- **Common pathogen** + 細胞性免疫抑制状態でのOI
- 原疾患に対する治療も同時 or 感染症治療が落ち着き次第強化

- **PcP**: アジアで頻度高い、HIV-PcPより急速進行・重篤
- **CMV**: 消化管・肝臓・骨髄（網膜炎・肺炎は稀）
- **結核**: 肺外結核リスク↑

OI: Opportunistic Infection、PcP: Pneumocystis Pneumonia
CMV: Cytomegalovirus

予防のポイント

一番大事なこととしては、ステロイド（グルココルチコイド）の使用を必要最小限に絞るということが挙げられます。そして、適切なワクチン接種、インフルエンザ・肺炎球菌に加えまして、将来的にはリコンビナントのゾスターワクチンも使えるようになると思われまます。

そして、ニューモシスチスの予防については、適切なガイドラインというのがまだ出版されておりませんが、個人的には免疫抑制剤の併用下でプレドニゾロン 10 mg/日以上が長期に使用される場合には必須と考えております。

そして、一般的な話として、消化管の入り口並びに出口付近のケア、寝る前のうがい、温水洗浄便座の使用、寝る前に排尿するよう促すことなども患者教育の一環として行うべきと思われまます。

本日のお話が、先生方の診療の一助となれば幸いです。

予防のポイント

- **GC**使用を必要最小限に
- **ワクチン接種**: インフルエンザ・肺炎球菌ワクチン
 - (将来的に) RZV
- **PcP**予防: **PSL 10mg/日以上+IS併用時には必須と考える**

GC: Glucocorticoid
RZV: recombinant zoster vaccine
PSL: prednisolone