

RA に合併する呼吸器感染症

眞柴 晃一 宗像医師会病院 内科
(2006年、第7回博多リウマチセミナー)

<はじめに>

関節リウマチ (RA) は、原因不明の多発関節炎を主体とする進行性炎症性疾患で、皮下結節、血管炎、肺線維症などの関節外症状も認め、全身性疾患である。また、RA では、偶発合併症として、感染症、骨粗鬆症、糖尿病、貧血、糖尿病等がある。特に RA の治療では、ステロイド剤や生物学的製剤などの免疫抑制作用を持つ薬剤が使用され、感染症の合併には注意が必要である。今回、RA と感染症、特に結核を除く呼吸器感染症の治療を中心とした最近の知見を述べる。

< RA の易感染性 >

RA の感染症合併は変形性関節症の対照群と比較しても必ずしも多くはない (#1) とされていたが、Doran 等は、RA では、感染症を発症する感受性は高いと報告 (#2)。

< RA の易感染の原因 >

RA の感染症発症について、RA 重症度、併存疾患、治療薬の関連を検討したコホート調査 (1955 年～1994 年) の結果、全 RA 患者 609 名の 64% に相当する 389 名に感染が認められ、290 名が入院が必要となる感染症を併発していた。感染症を発症した予測因子は、多変量解析にて、**高齢、慢性肺疾患、白血球減少、RA の関節外症状、ステロイドの使用**が有意な感染発症予測因子となった。DMARDs 使用は、感染症発症の有意な予測因子とはならなかった (#2)。生物学的製剤 (infiximab, etanercept) を使用している RA 患者では、使用していない患者に比して感染のリスクは増加。 (#3)

< RA にみられる感染症 >

Mayo Clinic の Doran らの RA 患者と OA 患者群のコホート調査では、RA に起きる感染症は、**敗血症性関節炎、骨髓炎、皮膚・軟部組織感染症、肺炎、下気道感染症**の頻度が高いと報告 (#4)。近年では、RA 治療に生物学的製剤が投与されるようになり、生物学的製剤投与下では、感染症、特に**肺炎、下気道感染症、皮膚感染症、骨・関節感染症**の発症頻度が高い (#3)

感染症	患者数		感染数		発症率/100年人年		率
	RA	non-RA	RA	non-RA	RA	non-RA	
全体	389	343	1481	1137	19.64	12.87	1.53
菌血症/肺血症	53	39	60	47	0.78	0.51	1.5
敗血症性関節炎	22	2	31	2	0.4	0.02	14.89
骨髓炎	11	1	13	1	0.17	0.01	10.63
肺炎	179	135	311	218	4.02	2.39	1.68
下気道感染	52	35	83	52	1.07	0.57	1.88
尿路感染	234	224	658	682	8.72	7.49	1.16
尿路肺血症/腎盂腎炎	28	29	38	40	0.49	0.44	1.12
皮膚・軟部組織炎	132	59	231	83	2.99	0.91	3.28
胃腸炎	8	7	10	8	0.13	0.09	1.46
腹腔内感染	17	7	17	7	0.22	0.08	2.76
その他	23	15	29	17	0.38	0.19	1.99

(1955年～1994年)

<呼吸器感染症の分類>

上気道感染症：急性・慢性上気道炎

下気道感染症：急性気管炎・急性気管支炎

慢性下気道感染症

慢性気管支炎

肺気腫

気管支拡張症

びまん性汎細気管支炎

肺炎：市中肺炎

肺結核

院内肺炎

日和見肺炎

閉塞性肺炎

誤嚥性肺炎

慢性下気道感染症の急性増悪

<上気道感染症>

かぜ症候群（#5～#7）

原因微生物：ウイルス（ライノウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、アデノウイルス等）その他、マイコプラズマ、連鎖球菌等（10%程度）

治療：抗菌薬投与は不要。

続発する肺炎、下気道感染（インフルエンザ菌、肺炎球菌等）に対し、セフェム系、ペニシリン系抗菌薬を短期間（3日間程度）使用。

インフルエンザ（#8）

迅速診断キットを使用し早期の確定診断

発症早期よりのオセルタミビル、ザナミビルの使用

ハイリスク患者へ流行前のワクチン接種

<下気道感染症>

急性気管、気管支炎（#9～#10）

ウイルス感染が主体で細菌感染は二次感染であることが多い

慢性下気道感染症（#11～#14）

慢性呼吸器病変の二次感染

RAは感染症重症難治化要因となる

原因菌：各種ウイルス、インフルエンザ菌、レンサ球菌、モラクセラ・カタラーリス、肺炎桿菌、エンテロバクター属、黄色ブドウ球菌、緑膿菌

治療：経口薬：ニューキノロン系

注射薬：メロペネム、ニューキノロン系（ミノサイクリン、アミカシンなど）

<肺炎>

肺炎は、急性の感染による肺実質（肺胞）の炎症。

2000年に日本呼吸器学会が呼吸器感染症に関するガイドラインとして成人市中肺炎診療の基本的考え方を公表し、その改訂版として2005年に成人市中肺炎診療のガイドラインを発表（#15）。

診断と治療では、原因菌の同定・治療が原則であるが、本ガイドラインでは、重症度分類から外来・入院治療の目安とし、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎とその他の細菌性肺炎、非定型肺炎のエンピリック治療と原因菌判明時の抗菌薬の選択が示されている。

（重症度指標）

1. 男性70歳以上、女性75歳以上
2. BUN 21mg/dl 以上
3. SpO₂ 90%以下（PaO₂ 60torr 以下）
4. 意識障害
5. 血圧（収縮期）90mmHg 以下

（重症度分類と治療の場）：上記重症度指標を満たす項目数

- | | |
|----------------------|-----------|
| 軽 症：0 項目 | → 外来治療 |
| 中等症：1～2項目 | → 外来または入院 |
| 重 症：3 項目 | → 入院 |
| 超重症：4～5項目 | → ICU入院 |
| （ショックがあれば1項目のみでも超重症） | |

（RA 患者における肺炎のエンピリック治療）

・細菌性肺炎

（外来）βラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン

±マクロライド系、テトラサイクリン系

慢性呼吸器疾患ある場合

レスピラトリーキノロン

（入院）βラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン

PIPC（高用量）＋セフェム系注射薬

慢性呼吸器疾患ある場合

カルバペネム系、ニューキノロン系

・非定型肺炎

（外来）レスピラトリーキノロン、ケトライド

（入院）テトラサイクリン系、マクロライド系、ニューキノロン系注射薬

（RA にみられる日和見肺炎）（#16）

結核、アスペルギルス、クリプトコッカス、ノカルジア、ニューモシスチス・カリニ、サイトメガロウイルス

(RAにおける肺感染症の予防接種)

インフルエンザワクチン接種の有用性について明確なエビデンスはない。ガイドラインでは、免疫低下状態にある成人、65歳以上の高齢者が特別接種対象者となり推奨。当院の検討で、ワクチン接種 RA患者で有意な抗体価の上昇がみられ、有用性が示唆されている (#17)。

肺炎球菌ワクチン接種の有用性についても明確なエビデンスはない。ガイドラインでは、65歳以上の接種高齢者、ステロイドを長期間、全身投与者が対象になっている。

【文献】

- #1) Jan P. Vandembroucke, Rudolf K, Hans A. Valkenburg, Johannes W. Boersma, Arnold Cats, Johan J. M. Festen, Arend P. Hartman, Olga Huber-Bruning, Johannes J. Rasker, and Jacobus Weber. Frequency of infections among Rheumatoid arthritis patients, before and after disease onset. *Arthritis Rheum* 1987 ; 30 : 810-13
- #2) Michele F. Doran, Cynthia S. Crowson, Gregory R. Pond, W. Michael O' Fallon, and Sherine E. Gabriel Predictors of infection in rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 2294-2300
- #3) Joachim Listing, Anja Stangfeld, Sonja Kary, et al Infection in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 3403-3412
- #4) Michele F. Doran, Cynthia S. Crowson, Gregory R. Pond, W. Michael O' Fallon, and Sherine E. Gabriel Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 2287-93
- #5) Liu C The common cold and nonbacterial pharyngitis. In *Infectious Disease 5Th ed* (Hoeprich PD. Et al eds) 1994 : 336-340
- #6) Cunningham BB Viral upper respiratory infection in adults *Postgraduate Medicine* 1998 ; 103 : 71-80
- #7) Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults : Background, specific aims, and methods *Ann Intern Med* ; 2001 134 : 479-486
- #8) Rothberg MB, Ballantonio S and Rose DN Management of influenza in adults older than 65years of age : cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 321-329
- #9) Snow V, Mottur-Pilson C and Gronzales R Principles of appropriate antibiotic use for the treatment of acute bronchitis in adults *Ann intern med* 2001 ; 134 : 518-519
- #10) Mackey DN Treatment of acute bronchitis in adults without underlying lung disease *J Gen Intern Med* 1996 ; 11 : 557-562
- #11) Grossman RF Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis *Chest* 1997 ; 112 : 310S-313S
- #12) Sethi S Infective etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis *Chest* 2000 ; 117 : 380S-385S
- #13) Saint S, Bent s, Vittingoff E, et al Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis *JAMA* 1995 ; 273 : 957-960
- #14) Grossman R, Mukherjee j, Vaughn D, et al A1-year community-based health economic study of ciprofloxacin of chronic bronchitis. *Chest* 1998 ; 113 : 131-141
- #15) 日本呼吸器学会 成人市中肺炎診療ガイドライン 2005
- #16) 日本感染症学会、日本化学療法学会 抗菌薬使用のガイドライン 2005
- #17) 眞柴 晃一、小島 武士、吉澤 誠司、大塚 毅、草場 公宏 第八十回日本感染症学会総会発表予定