



2020年12月28日放送

「関節リウマチ (RA) と PCP」

国立病院機構熊本再春医療センター リウマチ科部長 森 俊輔

はじめに

ニューモシスティス肺炎、略して PCP と呼びことにします。1981 年、後天性免疫不全症候群 (AIDS) が報告されると、PCP 患者は爆発的に増え、AIDS 患者に多発する日和見感染症として広く知られるようになりましたが、それまでは非常に稀な病気でした。AIDS は、ヒト免疫不全ウイルス、HIV が CD4 陽性 T リンパ球に感染し、死滅させることで免疫不全状態となる疾患です。末梢血中の CD4 陽性 T リンパ球数が、血液 1 ml あたり 200 以下になると PCP 発症頻度は急激に増加します。

現在、HIV に対する有効性の高い治療薬が開発されたことと、PCP 発症予防のガイドライン作成により HIV 患者に発症する PCP、HIV-PCP の発症は激減しています。

一方、この 20 年、有効性の高い免疫抑制薬や抗癌剤などの化学療法の普及に伴い、リウマチ膠原病、血液がん、移植領域でも PCP が多く発症することが知られるようになりました。これを Non HIV-PCP と呼びますが、HIV-PCP と異なり、末梢血リンパ球の数とは無関係に発症します。また、進行は急速で、致死率が高いため、多くの臨床医の関心を集めました。今回は、関節リウマチ患者に起こる PCP、RA-PCP について解説してゆきます。

	HIV-PCP	RA-PCP
症状・理学所見	呼吸困難、低酸素血症	呼吸困難・低酸素血症
進行性	緩徐(1-2ヶ月)	急速(数日)
発症時リンパ球数	著しい減少	正常(～減少)のことが多い
HRCT所見	びまん性すりガラス陰影	びまん性すりガラス陰影
菌量	大量	少量
予後	比較的良好	重篤
死亡率	10%	30%

関節リウマチ診断と治療の進化

関節リウマチは、免疫異常を原因とする疾患で、多くの関節に持続性炎症を起こします。その結果、数年で関節が破壊し、ADL、QOL は著しく低下します。リウマチ病変は、

関節以外にも肺、心臓、皮膚、腎臓など全身の臓器に及び、生命予後が不良となる難治性疾患でした。抗 CCP 抗体の発見により、関節リウマチの早期診断が可能となり、発症早期からメトトレキサートを用いたリウマチ治療を行うこと、さらには免疫反応に関わる分子を標的にした有効性の高い薬剤、いわゆる生物学的製剤が次々と開発されたことにより、現在では、リウマチの治療目標を治癒に設定することが可能となりました。

最初の生物学的製剤として、サイトカインである TNF α を標的にした TNF 阻害薬、インフリキシマブが 2003 年に承認されました。

インフリキシマブの有害事象として結核発症が懸念されていたのですが、インフリキシマブ投与後に死亡率が高い PCP 発症が多数報告されたことに、リウマチ医は非常に驚きました。PCP は、高齢者に集中的に発症しています。また、インフリキシマブ以外の生物学的製剤でも PCP 発症は多数報告されました。製薬会社の報告では、生物学的製剤による PCP 発症頻度は 0.2-0.4% で、死亡率は約 30% と高率です。

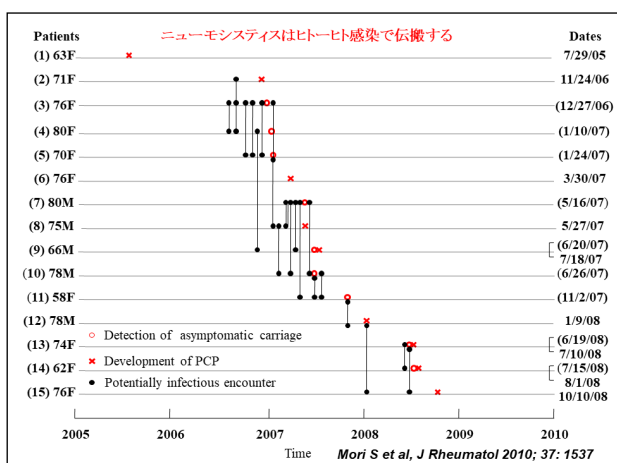
また、関節リウマチの基本治療薬である、メトトレキサートでも、頻度高く PCP が起こることが知られています。以前、メトトレキサートの致死的副作用として、メトトレキサートによる薬剤性肺炎、いわゆるメトトレキサート肺炎が有名でしたが、検証すると、メトトレキサート肺炎の多くは PCP ではなかったのではないかと考えられています。

PCP の原因菌と感染様式

PCP の原因菌であるニューモシスティスは、最初は原虫と考えられていましたが、遺伝子解析の結果、真菌、いわゆるかびの仲間であることがわかっています。

ヒトに感染するニューモシスティスは、*P. jirovecii* と呼ばれ、ヒトの肺の中以外では生存できないと考えられていて、ヒトとヒトの間でのみ感染が成立します。健常人では、菌を吸い込んでも速やかに体外に排出されますが、高齢者や肺疾患を有する場合、菌の排出が遅延し、時間がたつと肺の免疫により菌は、炎症細胞により貪食され肉芽組織に囲いこまれます。この肉芽腫形成反応は、結核に対する代表的な生体防御反応です。

高齢者、特に慢性肺疾患を有する高齢者、乳幼児、免疫不全患者さんなどでは、菌が排出されず保菌者となっているヒトがいます。保菌者と密な接触をすることによりヒト-ヒト感染により、菌は保菌者から伝搬されることとなります。

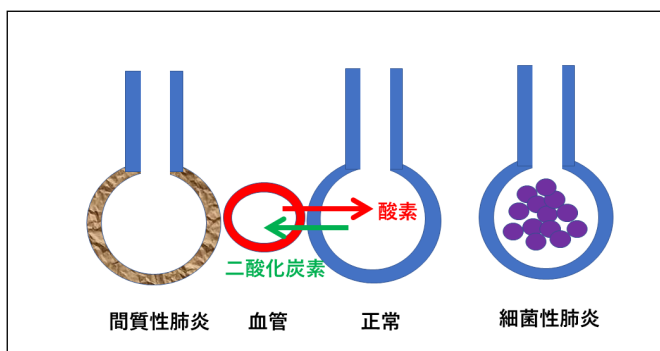


PCP の病態

PCPは、肺胞内でニューモシスティスイロベシイが、増殖することにより起こります。HIV-PCP と RA-PCP では、その病態が異なります。HIV 患者の場合、ニューモシスティスが肺胞に達すると、免疫機能が著しく低下しているため、菌は排除されにくく、また、強い毒性がないため、無症状のまま大量に増殖します。一方、RA 患者では、リンパ球数が低下していない症例も多く、免疫機能は十分に残存しているため、菌の増殖が少量であっても、菌に対する激烈な免疫炎症反応が起こり、急速進行性の間質性肺炎が起こります。

PCP の症状

PCP は、炎症の主座が間質であるため、労作時呼吸困難、空咳、発熱が主な症状となります。この症状理解のために、間質性肺炎を説明します。肺は主気管支から分岐に分岐を重ね、最終的に肺胞に達します。肺胞は毛細血管に取り囲まれ、肺胞壁を通して毛細血管



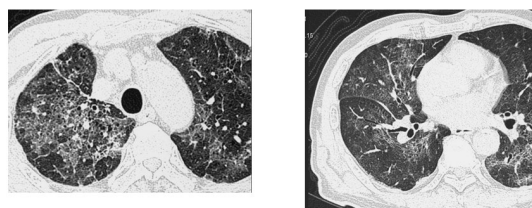
との間で、ガス交換が行われます。すなわち、酸素が血管内に取り込まれ、二酸化炭素が肺胞へ排出されます。肺胞壁を間質と呼び、間質に炎症がおこることで、低酸素血症が起こり、呼吸困難症状を訴えます。

リウマチ患者では、大多数の PCP 患者が高齢者です。高齢者では、低酸素血症を感じるセンサーが鈍いため、呼吸困難感を自覚しにくく、発熱や全身倦怠感の症状が中心となります。

PCP の診断と治療

間質性肺炎が疑われる場合、以下の手順で診断を行います。初期の間質性肺炎を簡便に見つけるには、パルスオキシメーターによる酸素飽和度測定を行うことが重要です。安静時は正常範囲であっても、数分の歩行後に酸素飽和度が低下すれば間質性肺炎を疑って、胸部 HRCT 検査を行います。びまん性のすりガラス状陰影を示せば間質性肺炎と診断されます。なお、間質性肺炎の初期では、胸部 X 線で異常所見を見つけることは困難です。

PCPのHRCT画像



追加の検査として、気管支鏡検査を行い、肺胞内洗浄液中の *P. jirovecii* の DNA、

あるいは真菌そのものを検出します。酸素状態が悪く、気管支鏡検査が困難であれば、喀痰を用いてもかまいません。

その他、*P. jirovecii*の菌体成分である b-D グルカンの存在を血清中から検出します。

間質性肺炎の診断がついたら、酸素治療を開始します。さらに *P. jirovecii* に対する抗菌薬である ST 合剤とともに、過度な炎症反応を抑制するステロイドを投与します。酸素状態が悪い場合には、人工呼吸器管理となります。

数日たつと、*P. jirovecii*-DNA と b-D グルカンの結果が帰ってきます。RA 患者の場合、その結果により、MTX による薬剤性肺炎との鑑別をします。PCP であれば、PCP 回復後に、PCP 発症時使っていた RA 治療薬は、再び使うことが可能です。また、薬剤性肺炎であれば、RA 治療の変更を考慮します。

PCP の予防

PCP 発症予防には、ST 合剤が用いられます。PCP の治療には、ST 合剤 12 錠を用いることになっていますが、発症予防には、1 日 1 錠で十分であることが HIV 患者を対象にした研究で確立しています。

HIV 患者の場合、末梢血 CD4 陽性 T リンパ球の数を、膠原病では、ステロイドの治療用量を目安に、限定期間のみに ST 合剤を投与します。

一方、RA の場合、対象患者の数が、あまりに多い割に、発症率は 0.2%前後と低いこと。また、予防投薬の期間に目安はないため、リウマチ患者に対する ST 合剤の長期予防投与は否定的な意見が多いのが現実です。

長期予防投与の大きなデメリットとして、ST 合剤に対する耐性菌の問題が生じます。また、ST 合剤は、多くの種類の菌に効果があるため、服用中に日和見感染症を発生した場合、原因となる菌を決めることができず、適正な抗菌薬治療ができなくなります。その他、重篤な皮疹など有害事象が多いことなどがあげられます。私どもの施設では、保菌者から除菌を行う目的で 1 錠/日 5 日間の予防投薬を行っています。

さいごに

RA に対する薬物治療が、多くの患者さんに大きな恩恵を与えるこの時代、致死的有害事象を防ぐことは重要な課題です。PCP を発症しても、重症化を低減させることが重要で、そのためには、早期診断、早期治療が鍵を握ります。そのためにも臨床医と患者さんが PCP の早期診断、早期治療認識を共有し、安寧な日常を過ごせることを願っています。