ステロイド薬と感染症

要 旨

ステロイドは，感染免疫を担当する白血球の血行動態やその機能に影響する．特にCD4陽性T細胞を減少させ，細胞内寄生菌や真菌，ウイルスによる日和見感染症を発症させる．また，炎症部位や感染巣への好中球の遊走能や貪食能も低下させるため，細菌感染症の発症にも注意が必要である．そのリスクは，ステロイドの投与量が多いほど，投与期間が長いほど増加するが，リスクを定量的に評価することは難しい．そのため，投与開始後には，慎重に経過を観察し，適切な感染症予防や診断・治療を行うことが患者の予後を左右する．

〔日内会誌 108：2268～2274，2019〕

掛屋 弘

Key words ステロイド，細胞性免疫，細菌感染，結核，真菌感染，ウイルス感染

はじめに

ステロイドは，さまざまな免疫担当細胞に抑制的に働き，急性の炎症性疾患や自己免疫疾患等の治療薬として臨床現場で頻用される薬剤である．一方，ステロイドにはさまざまな副作用があり，感染免疫を抑制して感染リスクを増大させる．なかには，生命予後に関連する重症感染症も経験される．そのため，ステロイドのリスクとベネフィットに精通することが求められる．本稿では，ステロイドによる感染免疫への影響と感染症を中心に概説する．

1. ステロイドの分類

ステロイドとは，ステロイド骨格を有するホルモンの総称である．結合する受容体により，性ステロイド（エストロゲン，アンドロゲン），プロゲステロン（黄体ホルモン）ならびにコルチコステロイド（糖質コルチコイド，鉱質コルチコイド）等に分類される．医療現場では，主に炎症性疾患の治療に使用され，いわゆる「ステロイド薬」とは，ステロイドホルモンを配合した薬品を指す．ステロイドは，短時間型（例：ヒドロコルチゾン），中間型（例：プレドニゾロン，メチルプレドニゾロン），長時間型（例：デキサメタゾン）に分類されるが，ヒドロコルチゾンの抗炎症作用を1としたときに，それぞれの抗炎症作用は，プレドニゾロン4，メチルプレドニゾロン5，デキサメタゾン25と薬品によって力価が異なる．

2. ステロイドの免疫抑制作用

ステロイドは，感染免疫を担当する白血球の血行動態やその機能に影響する．ステロイド

大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学
Medical Practice for Infectious Diseases in Immunocompromised Host. Topics：III. Corticosteroid and infection.
Hiroshi Kakeya：Department of Infection Control Science, Osaka City University Graduate School of Medicine, Japan.

表　ステロイドの免疫抑制作用のまとめ

①白血球の血中動態への影響
好中球↑
単球↓
リンパ球（CD4陽性T細胞選択的）↓
好酸球↓
好塩基球↓
②白血球機能への影響
好中球：遊走能・貪食能・殺菌能の低下
単球：遊走能・殺菌能・表面レセプター発現の抑制
好酸球：遊走能・殺菌能の抑制
Tリンパ球：活性化抑制，増殖分化抑制，CD8の反応抑制
Bリンパ球：血清免疫グロブリンの減少，活性化・増殖抑制
NK細胞：特に影響なし
③可溶性メディエータへの影響
プロスタグランジン・ヒスタミン・ロイコトリエン産生↓
IL-1，IL-2，IFN-γ，TNF-αの産生↓
補体への影響は少ない
抗原–抗体複合体のクリアランス低下

NK：natural killer，IFN：interferon

は，リンパ球，特にCD4陽性T細胞数を低下させる．また，T細胞機能の活性化や増殖分化能及びCD8の反応を抑制する．さらに，B細胞にも影響し，血清免疫グロブリンの減少やその活性化，増殖を抑制する．一方，好中球数は増加させるが，その遊走能や貪食能，殺菌能は低下させる．また，可溶性メディエーターへも影響し，IL（interleukin）-1，IL-2ならびにTNF（tumor necrosis factor）-α等のサイトカイン産生を低下させる（表）．

前述したように，ステロイドはさまざまな免疫応答に関与するが，感染免疫への最も大きな影響は細胞性免疫低下である．特にCD4陽性T細胞の低下が特徴である．低用量～中等用量のステロイドは，末梢血のT細胞減少，特にnaïve CD4陽性T細胞やTh17陽性T細胞，CD8陽性T細胞に影響する．さらに，高用量のステロイドでは，IL-2産生抑制，リンパ節からのリンパ球放出の抑制ならびにアポトーシスの誘導等により循環するT細胞が枯渇される．その他，Th1サイトカインの産生が抑制され，Th2優位の免疫応答にシフトする．Th1優位の免疫反応は，細胞内寄生菌や真菌，ウイルスに対する感染免疫を担当するため，それらの日和見感染症が発症しやすい状態となる．

その他，ステロイドは，炎症部位や感染巣への好中球の遊走能を低下させる．また，その貪食能も低下させる．一方，ステロイドにより，骨髄からの好中球の誘導が促進され，好中球のアポトーシスが抑制される．また，好中球が血管壁に接着して血管外の炎症部位へ遊走を抑制する．その結果，末梢血液中に好中球が増加すると考えられている．ステロイドの低用量～中等用量では，好中球の遊走能や貪食能の低下は限定的であるが，高用量では，貪食能が低下する可能性があり，細菌感染症の発症に注意が必要である．

単球やマクロファージは，細胞の貪食や抗原

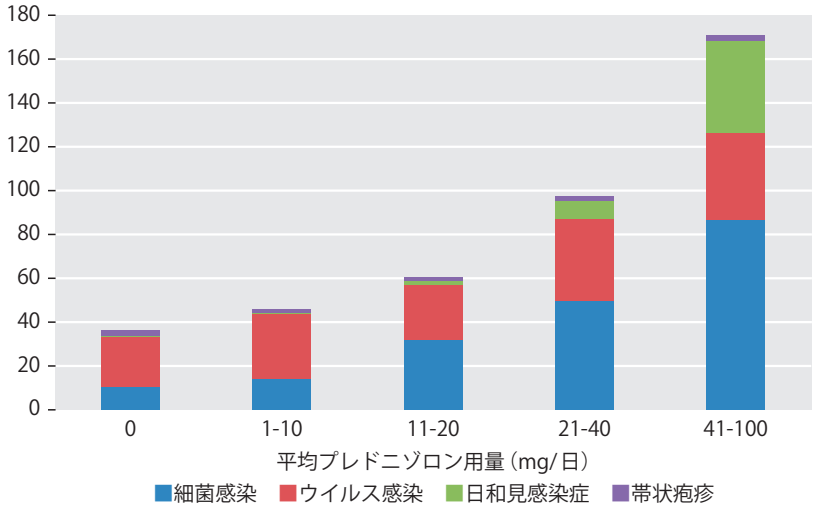

図1　SLEにおけるステロイド用量と感染症の頻度
（100人・1年あたりの感染症発生件数）（文献1 table2より図に改変）
ステロイド（プレドニゾロン）の1日投与量が増加すると，細菌感染，ウイルス感染ならびに日和見感染症等の発症頻度が増加する．
SLE：systemic lupus erythematosus

提示に関与するが，ステロイドは，単球やマクロファージ由来のエイコサノイドや炎症性サイトカイン（IL-1，TNF）の産生を抑制し，マクロファージの貪食能やオプソニン化された細菌のクリアランスが低下する．また，マクロファージや単球の組織への集積も低下する．さらに，マクロファージによるMHC（major histocompatibility complex）-Class IIへの抗原提示が低下し，獲得免疫にも影響する．

液性免疫への影響は細胞性免疫ほどではないが，ステロイドはB細胞も低下させることが知られており，さらに，高用量ステロイドや長期間の使用では，免疫グロブリンIgG（immunoglobulin G）の低下が認められる．

3. ステロイドによって誘発される代表的な感染症

ステロイドは，感染免疫に対して抑制的に作用するが，免疫担当細胞のみならず，皮膚や粘膜等の物理的バリアの破綻にも影響する．ステロイド（特に外用薬）使用時には，皮膚真菌症（カンジダ，白癬症等）や皮膚細菌感染症（伝染性膿痂疹，毛嚢炎）が現れることがある．一方，ステロイドは，自然免疫応答や獲得免疫応答の双方を制御し，抗原非特異的な炎症反応と抗原特異的免疫応答が共に障害され，細菌やウイルス，深在性真菌等のさまざまな感染症のリスクとなる（図1）[1]．

1）細菌感染症

ステロイドは，好中球機能等にも影響して細菌感染症のリスクとなる．関節リウマチ患者を対象としたステロイド使用による重症細菌感染のリスクの検討では，プレドニゾロン換算5 mg/日以下で1.29［95％CI（confidence interval）1.05～1.59］，5～10 mg/日で1.81［95％CI 1.45～2.26］，10 mg/日以上で3.01［95％CI 2.39～3.81］と報告されている[2]．また，気管支喘息患者における吸入ステロイドの肺炎発症

リスクの検討では，その相対危険度は1.83［95%CI 1.57～2.14］で，低用量でも1.60［95% CI 1.06～2.45］，中等用量で1.53［95%CI 1.12～2.08］，高用量では1.96［95%CI 1.64～2.34］と増大する[3]．

2）結核

中等用量～高用量のステロイドは，細胞性免疫の低下を誘導し，結核の発症リスクを増大させる．結核の発症に関して，経口プレドニゾロン15 mg/日，1カ月以上では明らかに発症リスクが増大する（オッズ比7.7）が，15 mg/日未満でもオッズ比は2.8と報告されている．また，吸入ステロイドも高用量（フルチカゾン1,000 μg/日以上）では，結核の発症リスクが増大する（オッズ比2.0）[4]．結核のハイリスク患者には，潜在性肺結核治療として，イソニアジド（5 mg/kg/日）もしくはリファンピシン（10 mg/kg/日）を用いる．一方，ステロイド使用時には，結核感染のスクリーニングに使用されるinterferon-gamma release assay（IGRA）検査（QuantiFERON® TB（QFT），T-スポット®）が偽陰性を示す症例があることにも留意する．

3）深在性真菌症（ニューモシスチス肺炎，クリプトコックス症）

ステロイド使用時には，深在性真菌症のなかでも，特に細胞性免疫が感染防御の主体となるニューモシスチス肺炎（*Pneumocystis* pneumonia：PCP）やクリプトコックス症等の発症に注意する．

（1）ニューモシスチス肺炎（PCP）

PCPは，AIDS（acquired immunodeficiency syndrome）発症時の代表的な日和見感染症である．AIDSでは，CD4陽性リンパ球数＜200/μlが危険因子として知られているが，非HIV（human immunodeficiency virus）患者のPCPでは，プレドニゾロン換算20 mg/日，4週以上で発症リスクが増大し，予防投与が推奨されている．一方，プレドニゾロン換算16 mg/日，8週以上でもリスクが上がるとの報告もある[5]．PCP予防には，ST合剤（1回1錠，1日1回連日，もしくは1回2錠，週3回）もしくはアトバコン内用懸濁液が有用である．

（2）クリプトコックス症（図2）[6]

クリプトコックス属（*Cryptococcus neoformans*や*C. gattii*）による呼吸器及び中枢神経感染症である．HIV/AIDSの日和見感染症としても知られているが，その他の細胞性免疫不全宿主や健常者にもみられる．我が国の非HIV患者の肺クリプトコックス症151例の後方視的解析では，全体の56%（84例）に何らかの基礎疾患（糖尿病，血液疾患，膠原病，腎疾患ならびに悪性腫瘍等）がみられたが，ステロイドの使用はその37%に認められた[7]．クリプトコックス症のスクリーニングには，血清クリプトコックス莢膜多糖（グルクロノキシロマンナン）抗原検査が有用である．

4）ウイルス感染症

帯状疱疹ヘルペスは，低用量ステロイドでもしばしば経験される．ステロイド治療を受ける関節リウマチ患者（N＞28,000人）を対象とした解析では，プレドニゾロン7.5 mg/日以上の治療は重要なリスク因子とされている[8]．その他，サイトメガロウイルス感染症やB型肝炎ウイルスの再活性化等が知られている．

4. ステロイドの投与量及び投与期間と感染症の関連

ステロイド投与に伴う感染症誘発のリスクや重症度は，患者背景や基礎疾患，合併症，投与量，投与期間，併用薬剤によって異なるが，ステロイド投与量は多ければ多いほど，また，投与期間が長ければ長いほど，そのリスクが増加することが知られている．一方で，そのリスクを定量的に評価することは難しい．近年の研究

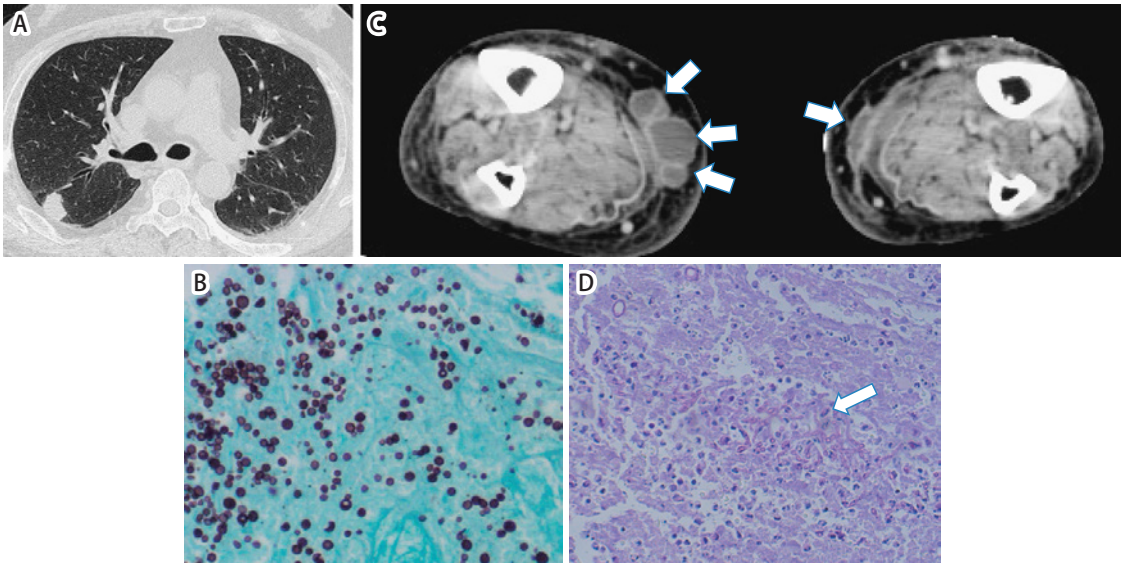

図2　ステロイド治療中に発症した肺クリプトコックス症とカンジダ皮下膿瘍を合併した症例[6]
A：胸部CT：右上葉（S2）胸膜直下の孤立結節影.
B：経気管支的肺生検のGomori's methenamine-silver（GMS）染色像（×400）：多数の円形の酵母（*Cryptococcus neoformans*）が認められる.
C：MRI（T1強調画像）両下肢に複数の皮下膿瘍が認められる.
D：皮下膿瘍のperiodic acid-Schiff（PAS）染色像（×400）：仮性菌糸を伴う多数の酵母（*Candida albicans*）が認められる.
CT：computed tomography，MRI：magnetic resonance imaging

では，プレドニゾロン換算で5 mg/日と少量であっても，3カ月間，6カ月間，3年間に亘って継続した場合には，ステロイド非使用群と比較して重症感染症のリスクがそれぞれ30%，46%，100%増加する．また，5 mg/日で3年間投与した場合のリスクは，30 mg/日で1カ月間投与した場合のリスクと同程度であることが報告されている[9]．一方で，短期間のステロイド使用は，免疫系への影響は少ないと考えられているが，米国の外来患者（対象：18～64歳，2012～2014年の3年間）のビッグデータをもとに，ステロイド使用量と敗血症（入院を要する感染症）や血栓症，骨折等のステロイドの有害事象の後方視的な解析が実施されている．その結果，約150万人の対象患者のうち，21%で短期間（30日以内）のステロイドが処方されていたが，ステロイドの投与量（20 mg/日未満，20～40 mg/日，40 mg/日以上）にかかわらず，投与から30日以内の敗血症リスクが増大（相対危険度5.30［95%CI 3.80～7.41］）することが報告されている[10]．また，ステロイドの有効性や副作用の発現は，個々の宿主によって異なることが知られており，感受性が高い宿主は低用量ステロイドでも影響を受ける．一方，高用量ステロイドパルス（メチルプレドニゾロン1 g，1～3日）の急性期（～16週間）の影響を検討した研究では，ツベルクリン反応や血清免疫グロブリンには影響がなく，抗原に対する抗体の反応は正常であったが，マイトジェン刺激によって誘導されるリンパ球増殖反応は抑制されていた[11]．これらの結果からは，短期間のステロイド使用でも，投与後の経過観察が重要であることが示唆される．

5. 感染症治療におけるステロイドの有効性

ステロイドは感染免疫を抑制し，感染症を誘発する．一方で，対象疾患は限られるが，一部の感染症では，ステロイドを併用することが有効であることが知られている．PCP，肺炎球菌髄膜炎ならびに結核性髄膜炎（成人）等が挙げられる．

1）ニューモシスチス肺炎（PCP）

PCPの病態は，原因真菌*Pneumocystis jirovecii*の増殖と宿主の免疫反応である．一方，*Pneumocystis*自体の組織障害性は低く，PCPにおける肺組織障害は，主に宿主側の免疫反応によるものと考えられている．AIDS患者及び非HIV患者において，重症PCPに対してST合剤にステロイドを併用することが有用であることが報告されており[12,13]，重症のPCPでは，ステロイド併用が推奨されている．

2）肺炎球菌髄膜炎

成人の細菌性髄膜炎に対するステロイドの有効性の検討では，抗菌薬にデキサメタゾンを併用した群は，プラセボ群と比較して死亡率が低かった（P=0.04）．その菌種別のサブ解析では，肺炎球菌髄膜炎では，ステロイド投与により死亡率が34％から14％に有意に低下したことから，肺炎球菌髄膜炎では，ステロイドの併用（抗菌薬投与前）が推奨されている[14]．一方，ステロイドの併用は，肺炎球菌以外のエビデンスは限られる．特に外科侵襲後の細菌性髄膜炎では，ステロイドの併用は推奨されていない．

おわりに

ステロイドの歴史は長く，その知見の集積により，ハイリスク患者の日和見感染症の予防や早期発見の診療ポイントが知られてきているが，未だ十分とは言えない．さらに近年では，関節リウマチや炎症性腸疾患等の治療に生物学的製剤（抗TNF-α製剤等）が登場し，治療戦略にパラダイムシフトが起きたが，なかには，ステロイドや免疫抑制薬を併用する症例もみられる．併用例のなかには，重篤な日和見感染症を引き起こすことがあるため，免疫機能に影響を与える薬剤を併用するときには，特に注意が必要である．ステロイドは，たとえ少量でも，長期間積算すれば，感染免疫への影響が大きい．投与開始後には，慎重に経過を観察し，適切な感染症予防や診断・治療を行うことが患者の予後を左右する．

著者のCOI（conflicts of interest）開示：掛屋　弘；講演料（アステラス製薬，MSD，大日本住友製薬，ファイザー）

文献

1）Ginzler E, et al : Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic erythematosus. Arthritis Rheum 21 : 37–44, 1978.
2）Grijalva CG, et al : Initiation of tumor necrosis factor-α antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. JAMA 7 : 2331–2339, 2011.
3）Qian CJ, et al : Pneumonia risk in asthma patients using inhaled corticosteroids : a quasi-cohort study. Br J Clin Pharmacol 83 : 2077–2086, 2017.
4）日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針．Kekkaku 88 : 497–512, 2013.
5）Yale SH : *Pneumocyctis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome : associated illness and prior corticosteroid therapy. Mayo Clinic Proc 71 : 5–13, 1996.
6）Kakeya H, et al : Concurrent subcutaneous candidal abscess and pulmonary Cryptococcosis in patient with diabetes mellitus and a history of corticosteroid therapy. Intern Med 53 : 1385–1390, 2014.
7）Kohno S, et al : Clinical features of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in Japan. Infect Chemother 21 : 23–30, 2015.
8）Pappas DA, et al : Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis : analysis of disease characteristics and disease-modifying antirheumatic drugs. Arthritis Care Res 67 : 1671–1678, 2015.
9）Dixon WG, et al : Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis : a nested case-control analysis. Ann Rherum Dis 71 : 1128–1133, 2012.
10）Waljee AK, et al : Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States : population based cohort study. BMJ 357 : j1415, 2017.
11）Fan PT : et al : Effect of corticosteroid on the human immune response. Suppression of mitogen-induced lymphocyte proliferation by ‘pulse’ methylprednisolone. Transplantation 26 : 266–267, 1978.
12）Gagnon S, et al : Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 323 : 1444–1450, 1990.
13）Pareja JG, et al : Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. Chest 113（5）: 1215–1224, 1998.
14）日本神経学会「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会編：細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014．2015.