



2013年11月6日放送

「リウマチ性疾患の治療中に併発したニューモシスチス肺炎の早期診断と一次予防基準」

産業医科大学 第一内科教授
田中 良哉

はじめに

ニューモシスチス肺炎(PCP)は、*Pneumocystis jiroveci* による呼吸器感染症です。かつては *Pneumocystis Carinii* と呼ばれ原虫と考えられ、カリニ肺炎と言われていましたが、細胞壁表面に豊富な β -1, 3-D-glucan を有し、現在では真菌に分類されています。幼少時に経気道的に不顕性感染し、免疫抑制状態で日和見感染症として発症します。真菌の栄養体は I 型肺胞上皮と高い親和性を有し、免疫抑制状態に於いて肺炎として発症します。後天性免疫不全症候群 AIDS の患者で相次いで報告されましたが、その後、非 HIV 感染者でも免疫抑制状態下で稀ならず発症することが明らかにされています。高林らは 761 例の自己免疫疾患患者において 9 例 (1.2%) にニューモシスチス肺炎の発症を認めたと報告しました。また、免疫抑制状態に生ずるニューモシスチス肺炎は、HIV 感染症に伴う場合と比較して急速に進行する症例が多く、致死率も高いことが知られています。さらに、生物学的製剤使用中のニューモシスチス肺炎発症については多くの報告があり、本邦の関節リウマチに対する TNF 阻害薬インフリキシマブ治療の市販後全例調査では、5000 例中 22 例 (0.4%) のニューモシスチス肺炎の発症が確認され、結核の発症数を上回りました。他の生物学的製剤でも

RAに対する生物学的製剤の全例使用成績調査
日本人に於ける安全性プロフィール

	IFX	ETN	ADA	TCZ	ABT
収集症例数	5,000	13,894	7,469	7,901	3,985
副作用発現例数	1,401	3,714	1,755	3,001	614
同・発現率	28.0%	26.7%	23.5%	38.0%	15.4%
重篤な副作用発現例数	308	636	318	589	99
同・発現率	6.2%	4.6%	4.3%	7.5%	2.5%
細菌性肺炎	108 (2.2%)	174 (1.3%)	91 (1.2%)	129 (1.6%)	28(0.7%)
間質性肺炎	25 (0.5%)	81 (0.6%)	48 (0.6%)	35 (0.4%)	12 (0.3%)
ニューモシスチス肺炎	22 (0.4%)	25 (0.2%)	25 (0.3%)	13 (0.2%)	4 (0.1%)
結核	14 (0.3%)	10 (0.1%)	6 (0.1%)	5 (0.1%)	1 (0.03%)

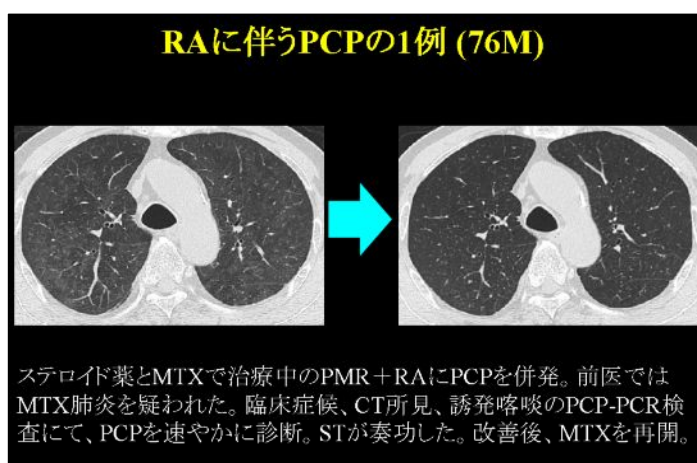
ほぼ同様の傾向でした。欧米での発症は稀で、日本特有の高頻度な併発症です。リウマチ性疾患や悪性腫瘍の患者におけるニューモシスチス肺炎発症危険因子に関する報告では、ステロイドの併用が危険因子として知られています。しかし、リウマチ性疾患の治療においてステロイドを初めとする免疫抑制療法はほぼ必須であり、こうした治療による易感染性は避けて通ることのできない問題です。

早期診断

ニューモシスチス肺炎の初発症状は全身倦怠感で、乾性咳嗽、労作時息切れ、発熱が生じ、頻呼吸、安静時経皮的酸素分圧低下を呈するに至り、AIDS の際よりも進行が急速です。胸部 CT では、両側肺全体に不均一に地図状に広がるすりガラス陰影、およびニューモシスチス肺炎に特徴的な胸膜直下のスぺア（侵されてない）を認めます。発症早期に治療を介入すれば、治癒率が高く、また、永続的な呼吸器障害を残すことも少ないといわれます。我々は、①上記の臨床症候、②進行性低酸素血症、③胸部 CT で特徴的な間質影を認めた際に、気管支洗浄液や誘発喀痰を用いて PCR 法により菌体 DNA を検出して早期診断に努めています。誘発喀痰、生食 10ml を超音波ネブライザーにて吸入後、喀出喀痰を検体として用いると効率的に菌体を採取できます。血清 β -D-グルカン値も陽性の際には診断の参考所見として有用です。なお、関節リウマチでは AIDS の場合と異なり、Grokott 染色陽性率は低いです。鑑別診断として、関節リウマチなどの自己免疫疾患の疾患活動性に伴って生ずる間質性肺炎、細菌性肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、さらに、薬剤性肺炎との鑑別を要します。

治療と予防

ニューモシスチス肺炎の治療はスルファメトキサゾール・トリメトプリム（以下 ST



誘発喀痰を用いた *P. jirovecii* の PCR 法による検出

対象症例

- ① 臨床症候(乾性咳嗽、労作時息切れ、発熱)
- ② 進行性低酸素血症
- ③ 胸部X線・胸部CTにて間質性肺炎

①～③を満たし、ニューモシスチス肺炎を強く疑った症例

方法

- ① 誘発喀痰採取(生食または2%食塩水5-10mlをネブライザーで吸入した後の喀痰を採取)
- ② DNAを抽出し、PCRによるDNA診断を施行

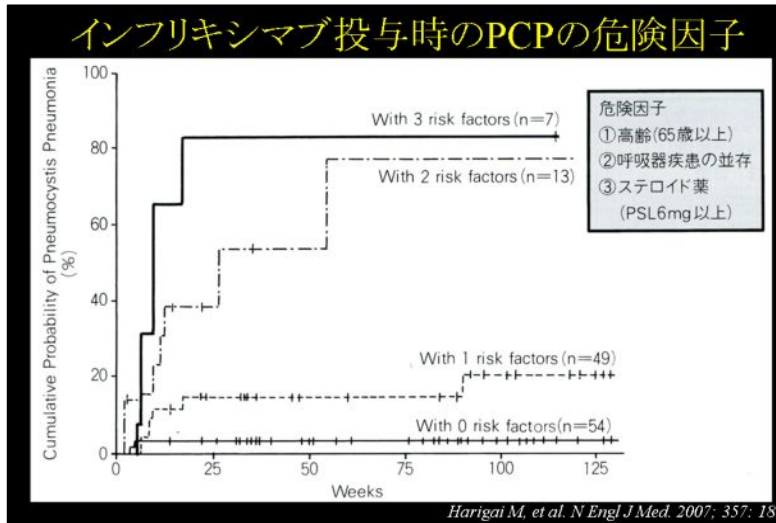
Primer 1: 5'-AGTACGGCCATACCCAGA-3
Primer 2: 5'-AAAGCTACAGCACGTCGTAT-5
95°C 1 min 55°C 1 min 72°C 1.5 min, 35 cycle

214 bp
3% agarose gel

Saito K, et al. Rheumatology (2004) 43, 479

合剤：商品名バクタ錠 12 錠/日）が 80～90%以上の例で奏効します。胸部画像が典型的かつ呼吸不全の進行が急速である場合には、検査結果を待たずに ST 合剤を治療量より開始せざるを得ない場合もあります。ST 合剤が副作用等で使用できない際には、ペントミジン（同ベナンボックス）4mg/kg/day を点滴静注します。また、菌体による局所的な過剰炎症反応を抑制する目的で、低酸素血症を示す症例ではステロイド薬を 2～4 週間併用します。room air で PaO₂ < 70 torr の場合には、呼吸不全に対し PSL 換算 1mg/kg/day の副腎皮質ステロイド薬大量療法の併用を推奨されています。呼吸不全の改善が得られれば、副腎皮質ステロイド薬は速やかに減量、中止します。治療開始に伴い平均期間 4～6 日で治療反応性を認め、発熱、呼吸回数、PaO₂、血清 CRP 値、β-D-グルルカン値等が改善に転じ、これらを指標に約 2 週間治療します。しかし、一部に治療抵抗性の症例、他の感染症等を併発して呼吸不全となり死亡する症例もあり、また、治癒しても肺実質に破壊的な変化を生じ、後に肺機能に大きな障害を来す症例も少なくありません。したがって、ニューモシスチス肺炎の予防が必要です。

ニューモシスチス肺炎の予防には ST 合剤 1g/日の内服が一般的ですが、副作用も少なくなく、発症危険因子の高い症例に対して一次予防を使用とする試みがなされます。PCP 発症の危険因子としては、HIV 感染患者においては CD4 陽性リンパ球減少 (200/μl 以下) が挙げられますが、リウマチ性疾患や悪性腫瘍の患者では、ステロイドの併用が知られ、また、リンパ球減少、免疫抑制剤併用、IgG 低値なども報告されています。また、TNF 阻害薬インフリキシマブ 5000 例の市販後調査では、①年齢 65 歳以上、②ステロイド PSL 換算 6mg 以上内服、③既存肺疾患の合併が危険因子として抽出されました。また、その 2 項目以上を満たした症例で有意に PCP 発症率が高かったため ST 合剤の予防内服が推奨されました。



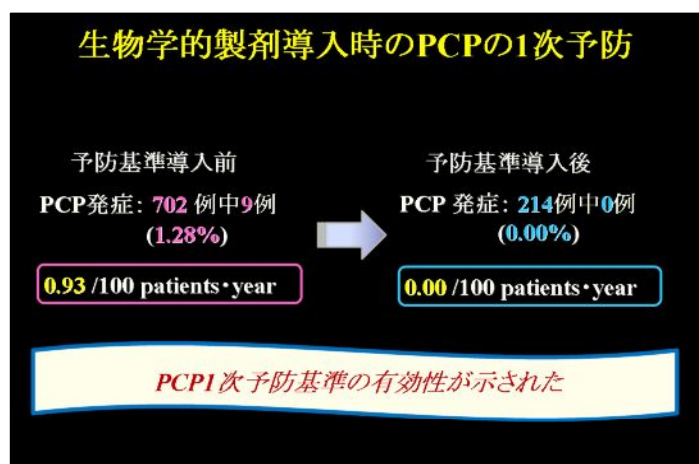
しかし、この既報はインフリキシマブに関する検討であり、また、当科で生物学的製剤を投与中にニューモシスチス肺炎を発症した 9 例の関節リウマチ患者に関して検討を加えたところ、9 症例中 4 症例は、既報の危険因子を有さずに ST 合剤の予防投与に至りませんでした。

一次予防基準

そこで、当科において、2009 年 9 月までに生物学的製剤導入を行い追跡可能であっ

た関節リウマチ患者 702 症例について、ニューモシスチス肺炎発症をレトロスペクティブに検討し、ニューモシスチス肺炎発症群と非発症群の比較によりニューモシスチス肺炎発症危険因子を解析しました。9 症例にニューモシスチス肺炎発症を認め、全例が ST 合剤予防内服を行っていませんでした。ニューモシスチス肺炎発症群と非発症群を比較し、多変量解析を行ったところ、年齢 65 歳以上 (Odds 比 : 4. 37)、既存肺疾患の合併 (Odds 比 : 8. 13)、ステロイドの併用 (Odds 比 : 11. 4) の 3 項目が独立した危険因子として抽出されました。3 項目のうち 2 項目を満たすと、感度 78%、特異度 76% でニューモシスチス肺炎発症の一次予防基準として使用できることを認めました。

さらに、2009 年 10 月以降に生物学的製剤を導入した 214 例に同基準を適応し、前向き研究を行いました。一次予防施行群は 94 例 (43. 9%) で、予防群・非予防群の両群においてニューモシスチス肺炎発症はみられず、予防基準導入前 (0. 93/100 患者・年) と比較してニューモシスチス肺炎発症率の低下



(0/100 患者・年) が検証されました。一方、ST 合剤予防内服群のうち 13. 4% で肝障害や血球減少などの有害事象が出現しペンタミジン (商品名ベナンボックス) 吸入に変更しましたが、入院を要するような重篤な有害事象は認めませんでした。また、最近では、アトバコム (同サムチレール) の内服も有効であることを認めています。以上、一次予防基準の妥当性が検証されましたが、前向き試験は症例数が少なく観察期間も短いため、多施設において更なる検討を要します。また、関節リウマチ以外のリウマチ性疾患 (膠原病疾患) については、一次予防基準の厳密な策定はなされておらず、今後、他施設、多数症例に於いて検討する必要があると共に、当科では、ステロイド大量療法、及び、免疫抑制薬による初期導入治療を実施する際には、年齢や肺疾患の既往の如何に関わらず、ST 合剤等による予防投与を実施しています。

以上本日は、リウマチ性疾患の治療中に併発したニューモシスチス肺炎の早期診断と一次予防基準について述べました。早期診断は、①全身倦怠感、乾性咳嗽、労作時息切れ、発熱などの臨床症候、②進行性低酸素血症、③胸部 CT で特徴的な間質影を認めた際に、気管支洗浄液や生食 10ml 吸入による誘発喀痰を用いて PCR 法により菌体 DNA を検出することにより可能です。進行が早いリウマチ性疾患に伴うニューモシスチス肺炎の場合、早期診断は早期治療介入による予後を決する最重要因子です。しかし、治療が

遅れると呼吸不全が進行して死亡する例も少なくなく、また、肺実質に破壊的な変化を生じて肺機能障害が残る症例も少なくありません。したがって、ニューモシスチス肺炎の一次予防が必要です。当科では生物学的製剤で治療する関節リウマチ患者の後向き研究で得られたニューモシスチス肺炎一次予防基準、即ち、①年齢 65 歳以上、②既存肺疾患の合併、③ステロイド併用ありのうち 2 項目以上を満たす、の妥当性を前向きに検証しました。その結果、これらの基準に従って ST 合剤などで予防すれば、ニューモシスチス肺炎の発症が完全に制御できることが示されました。以上は免疫抑制療法を施行する多くの疾患の予防と管理の参考になるものと期待されます。