

フジNIKKEI ■放送 毎週水曜日 20:10~20:25

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2012年4月4日放送

「ニューモシスチス肺炎の診断と治療」

東京医科大学八王子医療センター 感染症科教授
藤井 毅

はじめに

ニューモシスチス肺炎は、*Pneumocystis jirovecii* (ニューモシスチス イロベチイ) を病原微生物とする、主に細胞性免疫が著明に低下した状態で発症する日和見感染症です。AIDS 関連日和見感染症の代表的疾患ですが、その他にもステロイドや免疫抑制剤の長期使用、抗 TNF α 抗体などの生物学的製剤の使用、血液腫瘍・骨髄移植、固形臓器移植などの様々な免疫不全状態が発症の危険因子となります。医療の高度先進化に伴って本疾患のハイリスク患者が増加しており、近年ますます重要な疾患となっています。

ニューモシスチス属は、かつては原虫とみなされていましたが、遺伝子学的な解析結果などにより、現在では真菌の一種に分類されています。また、以前はカリニ肺炎と呼ばれていましたが、*Pneumocystis carinii* はラット由来の病原体として区別されるようになったため、現在では属名をとってニューモシスチス肺炎と呼ぶのが一般的です。

病原体の特徴と感染経路

ニューモシスチスが普段どこに存在していて、どのようにしてヒトに感染するのかは未だに不明ですが、幼小児期にほとんどの人が不顕性感染をおこなっていることが知られています。種特異性があり、他の動物に感染するニューモシスチスはヒトへは感染しません。

従来、肺に潜伏しているニューモシスチスが免疫能低下時に再活性化して肺炎を発症すると考えられていましたが、最近の知見では、新たにヒト-ヒト間で飛沫もしくは空気感染して発症することが示唆されています。国内の医療機関からも、腎移植患者における10ヶ月間に27例のアウトブレイクや、リウマチ患者における院内での感染伝播などが報告されており、院内感染対策上も重要な疾患であることが認識されるようになってきました。健常人においてもニューモシスチスの定着が少なからずみられることが報告

されており、これらの保菌者がリザーバーとして感染サイクルに関与している可能性も考えられています。

臨床像

ニューモシスチス肺炎の3主徴は、発熱・乾性咳嗽・呼吸困難です。その他のまれな症状として、胸痛や血痰なども知られています。身体理学所見には乏しく、呼吸音は通常正常です。HIV感染者に合併したニューモシスチス肺炎は、他の免疫不全患者に合併した場合と比べて比較的ゆっくりとした経過で発症するケースが多いことが知られています。また、HIV症例では非HIV症例の場合と比べて、発熱や低酸素血症などの程度が比較的軽く、予後も良いことが知られています。死亡率は、HIV症例では約10%、非HIV症例では約30~40%と報告されています。

検査所見

一般的な臨床検査所見では、LDH上昇やCRP陽性、動脈血酸素分圧(PaO₂)低下などの非特異的な所見がみられます。深在性真菌症のマーカーとして用いられる血中β-D-グルカンは、ニューモシスチス肺炎の非侵襲的補助診断法として極めて有用であり、感度は90-100%、特異度は86-96%と報告されています。陽性適中率は60数%程度であるため偽陽性に注意は必要ですが、陰性適中率はほぼ100%近い成績が得られています(図1)。

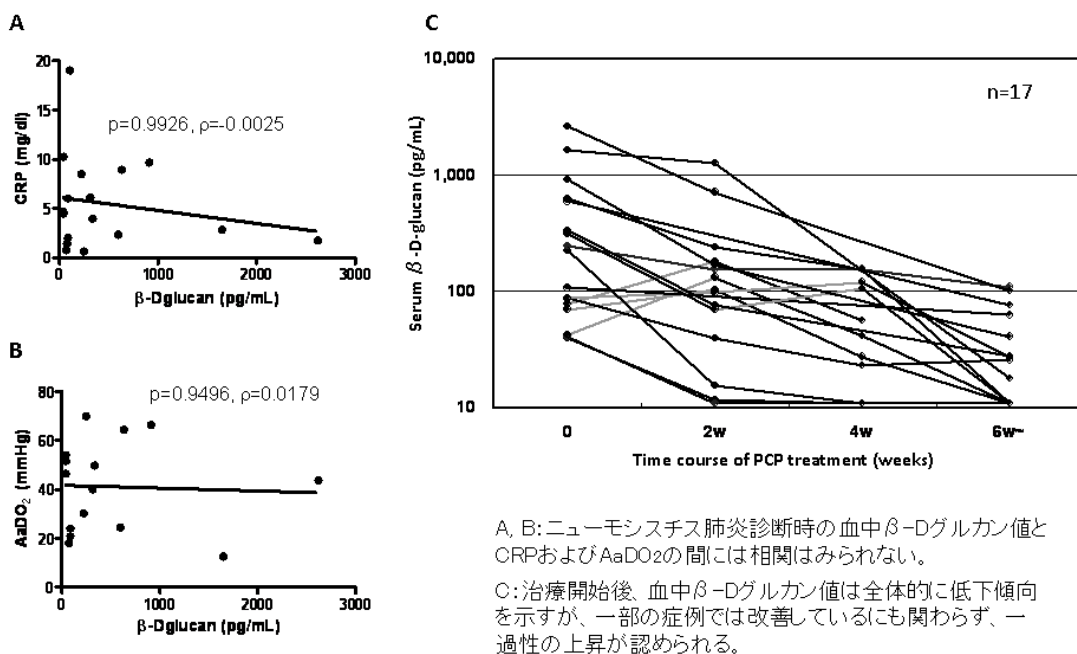
図1

血中β-Dグルカン値のニューモシスチス肺炎補助診断における有用性

報告者, 発表年	測定法	カットオフ値	感度	特異度	陽性適中率	陰性適中率
Held, 2011	Fungitell	85 pg/ml	98 %	94 %	64.7 %	99.8 %
De Boer, 2011	Fungitell	60 pg/ml	90 %	89 %	NT	NT
Desmet, 2009	Fungitell	100 pg/ml	100 %	96.4 %	NT	NT
Watanabe, 2009	Fungitec G MK	23.2 pg/ml	96.4 %	87.8 %	NT	NT
Tasaka, 2007	WAKO	31.1 pg/ml	92.3 %	86.1 %	61 %	98 %

一方、我々の検討では、 β -D-グルカンの値は重症度には関連せず、また、治療中に一過性に数値が上昇する場合もあるため、短期的な治療効果判定の指標としては有用ではないと思われます（図2）。

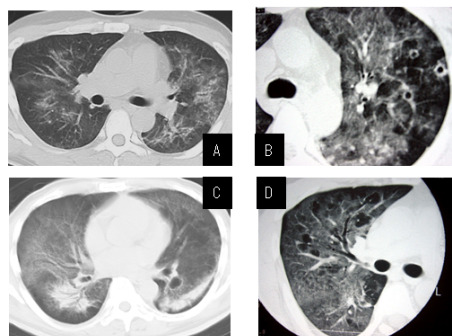
図2



典型的な胸部単純レントゲン所見は、両側対照性の肺門周辺および中下肺野に優位なびまん性スリガラス状陰影です。胸部CT所見では、胸膜直下に正常部分を残した所見、いわゆる肺野末梢がスピアされた所見が比較的特徴的な像としてみられますが、その他にも浸潤影や孤立性もしくは多発性の結節影、嚢胞・空洞形成など多彩な陰影を呈します（図3）。

図3

ニューモシチス肺炎（HIV感染合併例）の多彩な胸部CT画像所見

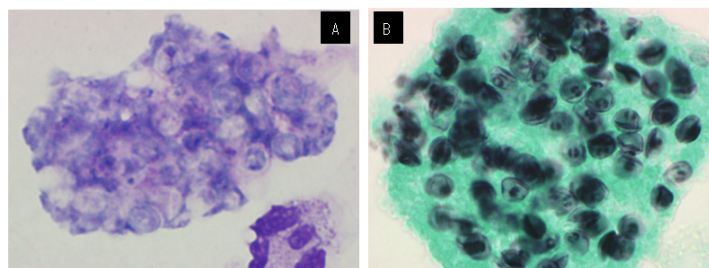


- A: 胸膜直下に正常部分を残したスリガラス状影
- B: スリガラス状影+空洞影
- C: スリガラス状影+浸潤影
- D: スリガラス状影の内部に嚢胞を形成

確定診断には、誘発喀痰や気管支肺胞洗浄 (BAL) 液、肺組織などを用いて、Diff-Quik 染色やギムザ染色で栄養体を、グロコット染色や蛍光抗体法でシストを、鏡検によって直接検出する必要があります (図4)。いかなる培地を用いても培養は基本的に

図4

ニューモシスチス肺炎 (HIV感染合併例) のBAL液塗抹標本の鏡検所見



A: ギムザ染色により、*P. jirovecii* の栄養体の集塊の中にシストが透明に抜けて見える (右下の細胞は好中球)
 B: グロコット染色により、黒色に染まったシスト壁には、2菌所の肥厚部が濃く染め出され、括弧状構造物と呼ばれる特徴的な像がみられる。

不可能です。PCR 法などの遺伝子検出法は非常に高感度で有用ですが、特に免疫不全患者や既存の肺疾患がある患者などでは、ニューモシスチスが定着しているだけの場合があるため (表 1)、真の陽性であるかどうかは、画像所見や血中 β -D グルカン値などから

表1

ニューモシスチス保菌の頻度

小児	9.4%	24.3%	24.6%	15.9%
報告者,報告年 (n)	Vargas, 1999 (n=695)	Nevez, 2002 (n=178)	Totet, 2003 (n=240)	Larsen, 2007 (n=422)
肺疾患	21.3%	4.4%	21.6%	33.8%
報告者,報告年 (n)	Probst, 2000 (n=141)	Helweg-Larsen, 2002 (n=367)	Respaldiza, 2005 (n=88)	Vidal, 2006 (n=80)
HIV感染者	31.3%	28.8%	68.8%	46.2%
報告者,報告年 (n)	Rabodonirina, 1997 (n=80)	Matos, 2001 (n=52)	Huang, 2003 (n=32)	Morris, 2004 (n=91)
免疫不全者 (非HIV)	15.9%	44.0%	15.5%	58.8%
報告者,報告年 (n)	Nevez, 1999 (n=82)	Helweg-Larsen, 2002 (n=17)	Maskell, 2003 (n=18)	Vargas, 2003 (n=33)
健常成人	19.5%	0%	20%	0%
報告者,報告年 (n)	Nevez, 1997 (169)	Vargas, 2003 (n=28)	Medrano, 2005 (n=50)	Nevez, 2006 (n=30)

Morris A et al. J Infect Dis. 2008;197:10-17 から抜粋改変

総合的に判断する必要があります。ただし、非 HIV のニューモシスチス肺炎症例では HIV 症例に比べて肺内の菌数が少ないために鏡検による診断率は低く、PCR 法の結果が唯一の診断根拠となる場合も少なくありません。

治療方針

ニューモシスチス肺炎は、基本的に致死率の高い疾患であるため、基礎疾患や症状、胸部画像所見、 β -D グルカン値などから臨床的に診断した場合には、できるだけ早急に治療を開始すべきであると考えます。微生物学的な確定診断は重要ですが、すぐに検査がおこなえない場合には、治療開始を優先します。なお、治療開始後も数日間は誘発喀痰や BAL 液中から菌体を証明できる場合があります。

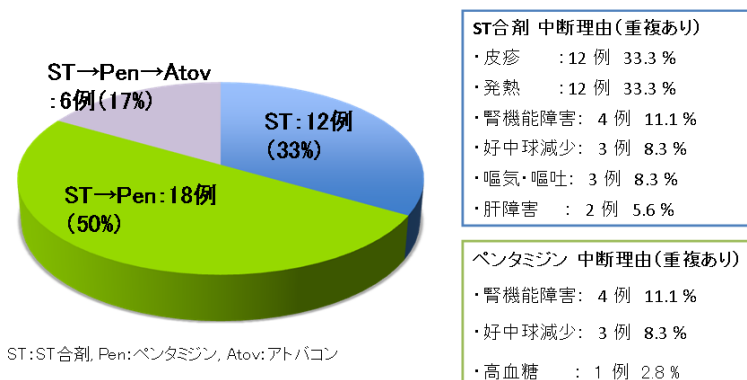
治療にステロイドを併用していない場合は、臨床症状および検査所見の改善には通常 5~7 日程度を要するため、効果判定はそれ以降におこないます。治療開始直後に臨床所見が一過性に悪化することがありますが、これは治療によって崩壊した菌体成分に対する激しい免疫応答によるものと考えられています。また、治療薬である ST 合剤の投与開始後 7~14 日頃にかかなりの高頻度で薬剤熱が出現しますので、病状の悪化や他の感染症の併発など見極める必要があります。

第一選択薬は ST 合剤であり、体重 50kg 以上ではバクタ錠を 1 日 12 錠、それ未満では 9 錠を分 3 で、非 HIV 症例では 14 日間、HIV 症例では 21 日間を目安に投与します。ST 合剤の点滴静注は輸液量が多くなるため経口投与が基本であり、胃管からの投与も可能です。ST 合剤の副作用として、発熱や発疹の他、消化器症状や肝障害、腎障害、骨髄抑制などが出現する場合があります。これらの副作用出現時には、程度に応じて第二選択薬であるペンタミジン点滴静注にスイッチし、体重 1kg あたり 3~4 mg の量で、14 日間ないし 21 日間の残りの治療期間投与します。ペンタミジンの吸入は通常治療には用いません。ペン

タミジンにも重篤な低血糖や低血圧、腎障害、心室性不整脈などの副作用が比較的多くみられるため、これも継続できない場合には、アトバコンの使用を考慮します (図 5)。

重症例、すなわち室内気での PaO₂ <

ニューモシスチス肺炎 (HIV感染合併例) 治療における副作用の内訳および治療薬の変更 (自験例36例のまとめ)



ST:ST合剤, Pen:ペンタミジン, Atov:アトバコン

70 mmHg もしくは AaD02 > 35 mmHg の場合には、ステロイドを治療開始と同時、もしくはできるだけ速やかに併用します。非 HIV 症例におけるステロイド併用に関しては、十分なコンセンサスは得られていませんが、経験的には有用であると考えられています。ニューモシスチス肺炎の病態には、宿主の過剰な免疫応答が強く関与しているため、これを抑えることが目的です。投与量は、プレドニゾロンで 60～80mg/day より漸減していきませんが、症状に応じて早期に減量・中止も可能です。呼吸状態が極めて不良の場合には、ステロイドパルス療法も考慮します。

発症および再発予防

HIV 感染症で CD4 陽性細胞数が 200/・1 未満の場合や、ステロイドや免疫抑制剤の長期投与などで細胞性免疫能低下が予測される場合には予防投与を行いません。HIV 感染症以外では明確な予防開始の基準はありませんが、プレドニン換算で 30mg/day を 1 ヶ月以上使用する場合は予防した方が良いという意見もあります。前述した腎移植後のアウトブレイク事例では、すべての移植患者に 3 ヶ月間の予防投与を実施する事で終息したことが報告されています。予防投与の方法は、ST 合剤 1 錠連日、もしくは 2 錠週 3 回、ペントミジン吸入を月に 1 回などがあります。

最後に

ニューモシスチス肺炎は重篤な肺炎ではありますが、早期治療開始によって救命できる場合も少なくありません。急性、もしくは亜急性のびまん性間質性肺炎像を呈するに患者に遭遇した場合、本症を鑑別疾患の一つとして常に念頭におき、HIV 検査や血中 β -D-グルカンの測定、培養検査のみに頼ることなく鏡検による微生物の検出を積極的に試みることを重要であると考えます。