



2019年10月23日放送

「ニューモシスチス肺炎」

東京山手メディカルセンター 呼吸器内科顧問 徳田 均

はじめに

ニューモシスチス肺炎、以下PCP、は、前世紀末まではカリニ肺炎と呼ばれて来た病気です。その後の研究の進歩により、今から20年ほど前に病原体の名称が変更され、それに伴って疾患名もニューモシスチス肺炎と呼ばれるようになったものです。この疾患は、近年まで、HIV感染者などの免疫低下宿主を襲う重篤な日和見感染症として恐れられてきました。しかし今世紀に入って、HIV感染者のPCPは大体制御の見通しが立ち、先進国では減少傾向に入りました。その一方でそれ以外の疾患、具体的には、関節リウマチ（RA）や膠原病で免疫抑制治療を受けている人、血液疾患や固型癌の治療を受けている人、腎移植など臓器移植後で免疫抑制治療を受けている人、などに多発するようになり、診断も治療も、HIVのPCPよりも格段に難しく、これらの臨床領域で大きな問題となっています。英国の統計によれば、非HIV-PCPは増加の一途をたどっており、今やPCPの70%以上を占めると言われます。本日はこの非HIV-PCPに絞ってお話します。

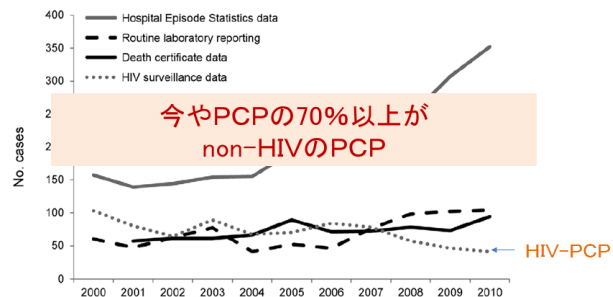
PCPは基礎疾患別に考える

HIV

Non-HIV

RA・膠原病
血液疾患・固型癌
臓器移植後（腎臓など）
その他の免疫低下状態

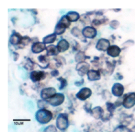
英国におけるPCPの増勢



Maini R. et al. Emerg Inf Dis 2013

ニューモシスチスの病原性

最初に確認したいのは、このニューモシスチスと言う病原体の特性です。2000年代の前半までに、多くの研究者達の努力により、以下のことが解明され、世界的なコンセンサスとなっています。即ちこの病原体は、それ自体としては弱毒で組織傷害性はごく少ない、PCPにおいて見られる破壊性の病態は、この病原体が誘発する宿主免疫の暴発によるものだ、との認識です。また未だに培養が出来ず、従って抗菌治療に必要な情報、最小発育阻止濃度、MIC、が判っていないことも、適切な治療を組み立てる上で障害となっています。



Pneumocystis の病原性 世界中の研究者の consensus

- *Pneumocystis* それ自身は、組織障害性は少ない。
- PCPで起こる組織障害は主に *Pneumocystis* により惹起される炎症(宿主側の免疫反応)による。

Pneumocystis Workshop : 10th Anniversary Summary 2009

ATS : An official ATS Workshop Summary : Recent Advances and Future Directions In *Pneumocystis* Pneumonia. 2006

RA 患者の PCP 臨床像

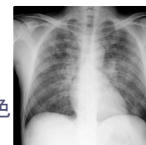
最近特に多発し問題となっている RA 患者の PCP についてその臨床像を見てみましょう。RA 患者においては、メトトレキサートあるいは生物学的製剤で治療中に PCP が起こるようになり、死亡率も高いことから、その臨床的特徴についていろいろと調べられて来ました。

まず経過ですが、発熱、咳、息切れなどで発症し、数日の経過で急速に進行します。胸部 X 線画像では両側びまん性のすりガラス影を呈する事はよく知られています。対応が遅れると重篤化し呼吸不全に至ります。補助呼吸を必要とする事も稀れではありません。診断の決め手は病原体の検出ですが、これが困難で、染色鏡検で陽性になる事は例外的であり、これは菌量が非常に少ないためと考えられています。治療ですが、ステロイドに対する反応が良好であることが知られており、早期に抗菌薬+ステロイドの治療を開始すれば予後は決して不良ではありません。

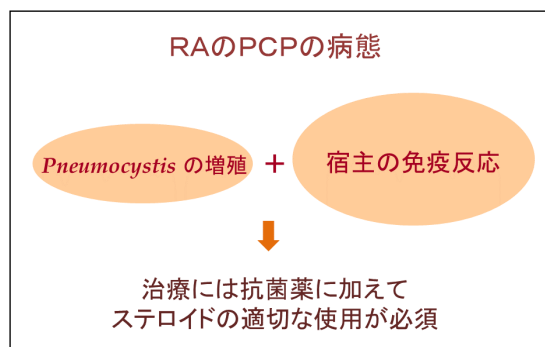
宿主の状態ですが、HIV 感染者においては高度の細胞性免疫不全状態、すなわち末梢血の CD4 リンパ球数が 200 以下、で発症し易いことが判っていますが、RA 患者では宿主の免疫能は IgG や CD4 リンパ球で見ると必ずしも低下していません。即ちこの疾患は、いわゆる日和見感染症ではなく、微量のニューモシスチスに誘発された宿主の異常免疫応答である、と考える事が妥当です。そのことは実証的研究からも証明されています。

RA患者をMTX,生物学的製剤で治療中に起こるPCPの臨床的特徴

1. 数日の経過で急速に進行。
2. 菌量は少ない(検出が困難、染色鏡検で陽性は例外的)
3. ステロイドに対する反応は良く、早期に治療を開始すれば予後は良好。
4. 免疫能はIgG,CD4+Ly などで見ると必ずしも低下していない。
5. 日和見感染症ではなく、微量のPcに誘発された異常免疫反応である。



このように、PCP という弱毒菌による感染症の病像は、主に宿主の免疫応答で形成されるわけですが、リウマチという宿主、特にメトトレキサートや生物学的製剤使用下ではこの免疫応答が不安定となっており、増殖を許したニューモシスチスに対して宿主免疫が爆発的に反応する、これが PCP である、と考えれば、ステロイドが病態制御に必須である事はおわかり頂けると思います。



非 HIV-PCP の診断

ここで非 HIV-PCP の診断をまとめて見ます。免疫修飾剤を使用している宿主において、急速に進展し、胸部画像上びまん性すりガラス影を呈する、そんな患者を見た場合、本症を疑うわけですが、その先が問題です。先ほど申しましたように、本症においては菌量が非常に少なく、そのため、染色鏡検は概して無力です。特に Grocott 染色は、特異度は高いものの感度が低くほぼ結果を期待できません。もう一つ Diff-Quik 染色がありますが、感度は高いものの技術的練度を要し、再現性に問題があるのが難点です。結局多くの場合 PCR が必要と言う事になりますが、通常の PCR は、感度は良いが特異度に問題があります。陽性と出たからと言って起因菌とは限らず、単なる定着を見ている可能性があるわけです。一部の検査センターで行われている real time PCR は、定量性があり、感染と定着とを区別できる可能性があると言われていました。

非HIV-PCPの診断:Pneumocystisの検出法

- 菌量が少なく、染色鏡検は無力
 - Grocott 染色: 特異度は高いが感度は低い
 - Diff-Quik 染色: 感度は高いが、技術的練度を要し、再現性に問題。
- 多くの場合PCRが必要
 - 通常のPCRは感度は良いが、特異度に問題(定着をも拾ってしまう)。
 - real time PCR は、定量性があり、感染と定着とを区別できる可能性がある。

治療

次に治療について述べます。呼吸不全に至った例では、抗菌薬 ST 合剤の投与と並行して、必ず強力なステロイド療法が必要です。病状にもよりますが、ソルメドロール 250mg~1000mg/日のパルス療法を3日間行い、その後、後療法としてプレドニゾロンを 40mg/日から開始、反応が良ければ急速に減量します。

ST 合剤の量が問題です。現在 HIV-PCP で標準的に行われている処方、体重 60kg の成人患者でバクタ 12g という量は、重い胃腸障害、肝障害などを起こしやすく、治療の中断のやむなきに至ることがしばしばです。加えて、この用量の妥当性については実は RCT に基づくエビデンスはありません。最近はこの半分の量で効果は全く同じであった

との報告もあります。そもそもこの菌は現在に至るまで培養が不可能で、MIC が計測できないため、至適投与量が決定できないのです。従ってガイドラインに示された処方、実は経験的に作られたものでしかないのです。

非 HIV-PCP では、ST 合剤のこれらの副作用は一層出やすく、量、期間をどうすべきかは非常に大きな問題です。特に RA 領域ではこの問題は深刻で、少なめの投与量が模索されてきました。RCT はないものの、半分くらいの量、具体的には体重 60kg で 6 g 程度とし、また投与期間も早めに終了してあとは最小の予防量、1 g 連日、に移行しても治療効果は良好であったとの報告が多数あります。

なお、ST 合剤がどうしても使えない場合の選択肢として、以前は副作用の多いペンタミジンしかありませんでしたが、近年はアトバコンという薬剤が使えることも朗報です。

非HIV-PCPの治療

- 呼吸不全例では**強力なステロイド療法**とST合剤の投与開始
- ソルメドロール250mg~1000mg/日 3日間 →ステロイド後療法 PSL 40mg~50mg/日から開始、反応が良ければ急速に減量
- **ST合剤の量**: 現在HIV-PCPで行われている12g/60kgという処方量はエビデンスはない。1/2量で効果は同じとの報告もある。
- 非HIV-PCPでの至適量は不明、半量くらいで良い結果だったとの報告が多い。
- 副作用で中止を余儀なくされたらアトバコン。

予 防

次に予防です。しばしば致命的経過を取るため、予防の問題は常に議論されてきました。薬剤としては ST 合剤が優れている事は異論の無いところですが、しかし本剤は、特に RA 患者においては突然に重篤な肝障害、骨髄障害を起こすことがあり、一方 PCP の発症頻度は 0.2% 以下であり、これらを考え合わせると、MTX や生物学的製剤投与患者全例に予防内服を出すことは現実的ではありません。

RA 患者においては年齢 65 歳以上、肺に間質性肺炎などの基礎疾患あり、PSL6mg 以上内服、の 3 因子のうち 2 因子以上を有する事がハイリスクと判明しており、そのような患者に絞って投与を考慮する事が現実には行われています。投与スケジュールとしては ST 合剤 1錠連日、1~2錠を週に 2、3 回などが提案されています。最近、1/2錠、連日が忍容性の点で優れ、効果は同等であったとの報告があり、注目されます。

PCPの予防

- ST合剤が優れている。
- 免疫抑制剤投与全例に予防投与をすることは非現実的(副作用など)。
- RA患者においては、65歳未満、肺に基礎疾患あり、PSL使用、の3因子のうち2因子以上を有する事がハイリスクと判明しており、そのような患者に絞って投与を考慮する
- ST合剤1錠連日、1~2錠 2,3回/週、などの投与スケジュールが提案されている。1/2錠連日が忍容性の点で優れているとの報告あり。

まとめ

最後のまとめですが、PCP は、さまざまな難治性疾患の治療に次々と免疫修飾剤が投入されている今日、その合併症としてますます重要さを増してきています。本日は主に

RA 領域の PCP について述べましたが、実は PCP は背景疾患毎に病像が異なります。血液疾患領域、腎移植領域では、急速な経過こそ共通していますが、画像所見、治療反応性など、ニュアンスはそれぞれに異なります。これは、菌自体の病原性は低く、病態は主に宿主の免疫反応により形成されるためである事を考えれば容易に理解されることです。診断、治療、予防法は背景疾患毎に工夫される必要があります。

最近では固型癌領域においても実は多い、との報告が英国から出てきています。我が国ではこの分野は注目されておりましたが、固型癌化学療法の経過中、急速に進行する、びまん性すりガラス影を伴った肺炎を見た場合、本症を疑うことが必要です。きちんと診断、治療すれば治る病気だからです。

- ▶ PCPは、難治性疾患の治療に次々と免疫修飾剤が投入されている今日、その合併症としてますます重要性を増してきている。
- ▶ PCPは背景疾患毎に病像が異なる。これは、菌自体の病原性が低く、病態は主に宿主の免疫反応により形成されるためである。
- ▶ 診断、治療、予防法は、背景疾患毎に工夫される必要がある。