

# ニューモシスチス肺炎

**Q1** ニューモシスチス肺炎(PCP)とはどのような感染症か？

**Q2** PCPの病態は？

**Q3** RA患者のPCPの特徴とは？

**Q4** 生物学的製剤使用中のPCPの頻度と死亡率はどの程度か？

**Q5** PCPを発症する危険因子は何か？

**Q6** PCPの診断はどのように行うか？

**Q7** PCPの治療はどのように行うか？

**Q8** PCPの予防は可能か？

**Q9** PCP終息後に生物学的製剤の再開は可能か？

## はじめに

ニューモシスチス肺炎(*Pneumocystis pneumonia*: PCP)はヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)感染などにより細胞性免疫が高度に障害された状況で起きる日和見感染症として知られている<sup>1)</sup>。ほかに副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の長期投与、造血幹細胞移植、固体臓器移植を受けた患者にもPCPは発症し、しばしば致死的経過をとる。関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)では免疫抑制薬のメトトレキサート(methotrexate: MTX)が標準治療薬として広く使用されるほか、副腎皮質ステロイド薬やその他の免疫抑制薬もしばしば用いられる。関節の炎症を悪化させるサイトカインとしてTNF- $\alpha$ やIL-6が知られており、生物学的製剤の治療標的となっているが、こうした炎症性サイトカインは宿主防御にも重要な役割を果たしている。メトトレキサートや生物学的製剤がRAの治療に用いられるようになって以降、RA患者におけるPCPの合併が問題になっている。本項では生物学的製剤使用中のRA患者におけるPCPの病態や診断、治療などについて概説する。

**Q1** ニューモシスチス肺炎(PCP)とはどのような感染症か？

**A1** 真菌(子囊菌)の一種である*Pneumocystis jirovecii*(以下*Pneumocystis*)による肺炎であり、ヒトからヒトへ経気道的に感染し、免疫能が正常な宿主では無症候性保菌にとどまるものの、免疫不全者ではPCPを発症すると考えられている<sup>2)</sup>。

*Pneumocystis*は培養が困難なこともあります、詳細な生態は明らかになっていない。ただ環境中に発見されないことから、自然界にnicheが存在するのではなく、ヒトの呼吸器官が唯一の棲息場所だと考えられています。生体内では90~95%が栄養体、残りが囊子として存在しており、**栄養体はI型肺胞上皮と高い親和性を示す<sup>2)</sup>**。

基礎疾患のない小児で*Pneumocystis*の抗体価を測定すると、2歳児の約半数、4歳児の8割程度が抗体陽性となる。このため、幼児期に*Pneumocystis*に感染した後、菌が体内に潜在性に保持され、何らかの免疫抑制状態になったときに発症するという内因性再燃説が考えられてきた<sup>3)</sup>。しかし最近の研究から、PCP患者や無症候性キャリアなどが感染源(reservoir)となり、そこから周囲に感染が起こり、その中から一部の免疫低下者がPCPを発症するという外来性再感染

説が有力になっている<sup>4)5)</sup>。その根拠として、①PCPを2回以上発症したHIV感染者において、各エピソードで検出された*Pneumocystis*の遺伝子型が異なっていること<sup>6)</sup>、②腎移植病棟および外来での集団発症事例において各患者から検出された*Pneumocystis*の遺伝子型が一致したこと<sup>7)</sup>、③PCP患者と接触した健常な医療従事者の誘発喀痰から*Pneumocystis*が検出され、遺伝子型が患者由来のものと一致したこと<sup>8)</sup>などが挙げられる。またPCR法を用いた疫学的研究から、健常者でも70%前後が*Pneumocystis*を保菌していることが明らかになっている<sup>9)</sup>。このため現在では、*Pneumocystis*はヒトからヒトへ経気道的に感染し、免疫能が正常な宿主では無症候性保菌にとどまり、多くは自然に除菌されるものの、免疫不全者では顕性感染として発症すると考えられる<sup>4)5)</sup>。

RA患者でも保菌が確認された後にPCPを発症した例が報告されている<sup>10)</sup>。MoriらはRA患者82名から採取した気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid: BALF)または誘発喀痰でPCRを施行し、9名(11%)から*Pneumocystis*DNAを検出したと報告している<sup>10)</sup>。このうち5例はST合剤の予防内服で陰転化し、3例は予防内服開始前(PCRの2~4週後)にPCPを発症した。検査法の違いにより保菌率は異なるが、RA患者では一定の割合で気道・肺に定着があり、感染源となるほか、一部がPCPを発症すると考えられる。

## Q2 PCPの病態は?

**A2** *Pneumocystis*自体の組織傷害性は低く、PCPにおける肺組織傷害は主に宿主側の免疫反応によるものであり、肺胞マクロファージのほか、CD4陽性Tリンパ球、好中球、樹状細胞などさまざまな免疫担当細胞が関与している<sup>2)11)</sup>。

*Pneumocystis*が肺内で増殖を開始すると、肺胞マクロファージなどの免疫担当細胞がこれを認識し、免疫反応が開始される。マクロファージは抗原認識のほか、貪食、分解など*Pneumocystis*のクリアランスにおいて重要な役割を果たしている。菌体の認識後にマクロファージや上皮細胞から放出される炎症性メディ

エータのうち、IL-8は好中球の遊走を促進し、好中球から放出された蛋白分解酵素や活性酸素種により肺胞上皮細胞や血管内皮細胞が傷害される。すなわち好中球は肺組織傷害と関連があり、BALF中のIL-8濃度や好中球数がPCPの予後因子であることが知られている<sup>12)</sup>。

## Q3 RA患者のPCPの特徴とは?

**A3** RA患者のPCPは急速に発症し、強い酸素化障害を伴うのが特徴である。その一方で肺内の菌量が少ないため、診断が困難なことが多い。

PCPにおける肺組織傷害が主に宿主側の免疫反応によるものであるため、RA患者をはじめとする非HIV患者と後天性免疫不全症候群(acquired immune deficiency syndrome: AIDS)患者とでは病像が異なり、非HIV患者のPCPは発症がより急性で、強い酸素化障害を伴うことが多い<sup>13)14)</sup>。一方、肺内の菌量はAIDS患者に発症したPCPに比べて少ないとされ、鏡検による*Pneumocystis*の検出が困難な場合が多い(図1)<sup>13)</sup>。

本邦のインフリキシマブ(infliximab: IFX)の市販後調査(post marketing surveillance: PMS)によれば、PCPの発症時期は投与開始後1~2カ月の間に集中し、平均70日であった<sup>15)</sup>。これは、シクロホスファミド(cyclophosphamide: CPA)などの古典的免疫抑制薬で投与期間に比例してリスクが増大するパターンとは異なる。

Kamedaらは生物学的製剤使用中にPCPを発症した24例(染色陽性の確実例13例、PCRのみ陽性の疑診例11例)を報告しているが、すべて生物学的製剤投与開始から3カ月前後で発症しており、1週間以内の急速な経過や発熱、呼吸困難などの臨床像は共通していた<sup>16)</sup>。

RA患者のPCPが重症化しやすい背景として、外来性因子に対する過剰な免疫反応が想定されていた。Tasakaらは基礎疾患として、自己免疫疾患、悪性腫瘍、HIV感染をもつPCP患者のBALF中のサイトカイン濃度を測定、比較した<sup>17)</sup>。その結果、MCP-1、

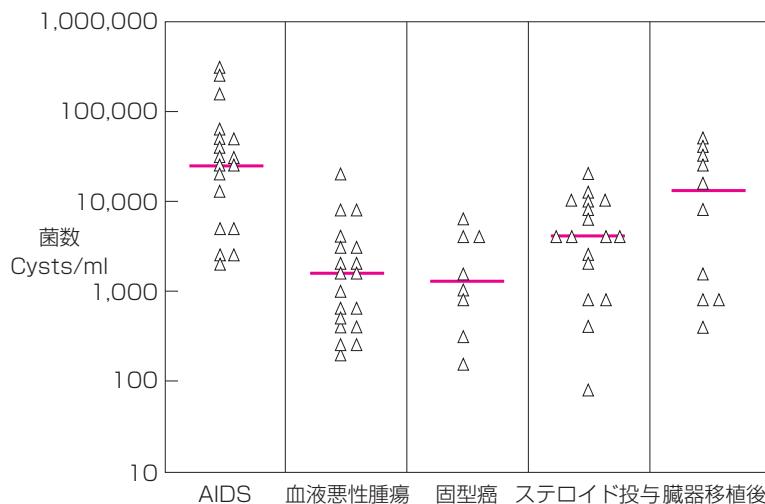


図 1 背景疾患による肺内の菌量の違い

HIV 感染者では肺内の菌量が多く、悪性腫瘍や副腎皮質ステロイド薬投与中に発症した患者では菌量が少ない。

(文献 13 より引用)

表 1 PCP 患者の BALF 中のサイトカイン濃度、酸素化指数、血清マーカーと基礎疾患との関連

	自己免疫疾患 (n=14)	悪性腫瘍 (n=10)	AIDS (n=8)	p 値*
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	6.8(2.3~13.7)	2.4(0.5~5.1)	4.1(2.7~6.0)	0.196
MCP-1 (pg/ml)	2,252(1,758~2,826)	379(143~2,072)	715(473~1,049)	0.003
HMGB1 (ng/ml)	18.7(12.3~32.4)	15.7(3.2~20.6)	16.5(12.7~25.5)	0.457
IL-8 (pg/ml)	206(103~473)	70(34~122)	54(30~66)	0.001
IL-6 (pg/ml)	281(63~622)	53(3~228)	35(19~57)	0.012
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	14(9~47)	26(6~165)	117(12~249)	0.417
Pao <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	220(155~270)	322(160~415)	338(237~425)	0.030
CRP (mg/dl)	8.0(3.6~13.0)	5.7(1.3~12.1)	2.8(1.1~5.1)	0.069
LDH (IU/L)	528(326~719)	373(297~612)	441(301~549)	0.563
KL-6 (U/ml)	1,420(642~2,440)	1,000(390~1,086)	596(544~1,010)	0.340

数字は中央値(括弧内は四分位範囲)。\*: Kruskal-Wallis 検定  
(文献 17 より引用)

IL-8, IL-6 の濃度が基礎疾患によって異なり、いずれも自己免疫疾患の患者で高く、HIV 感染患者で低い傾向にあった(表 1)。BALF 中のサイトカイン濃度とほかの指標との関連を調べたところ、IL-8, IL-6 の濃度が BALF 中の好中球分画と正の相関を示し、酸素化指数(PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> 比)とは負の相関を示した(図 2)。また BALF 中の IL-8 と MCP-1 濃度は血清 CRP と相関し、これらのケモカインが全身性の炎症と関連することが示唆された<sup>17)</sup>。すなわち、RA をはじめとする自己免疫疾患患者では、PCP における肺内での炎症性メディエータの産生が高度であり、AIDS 患者に比べて PCP が重症化しやすいこととの関連が考えられた。

## Q4 生物学的製剤使用中の PCP の頻度と死亡率はどの程度か？

**A4** 生物学的製剤に関する本邦の PMS では、使用された患者の 0.2~0.4% 程度に PCP がみられている。死亡率は 10~29% と高いが、予後良好との報告もあり、施設間で差がある可能性が考えられる。

2000 年以降 TNF 阻害薬などの生物学的製剤が導入され、治療中の PCP の発生が報告されるようになった。今のところ PCP 患者の増加は日本からのみ報告され、米国における疫学調査では PCP の増加は確認

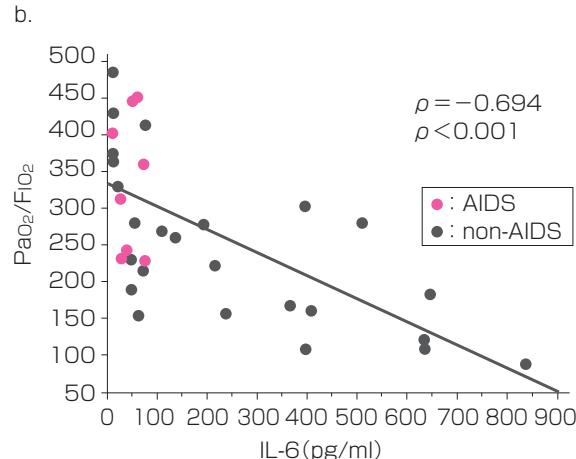
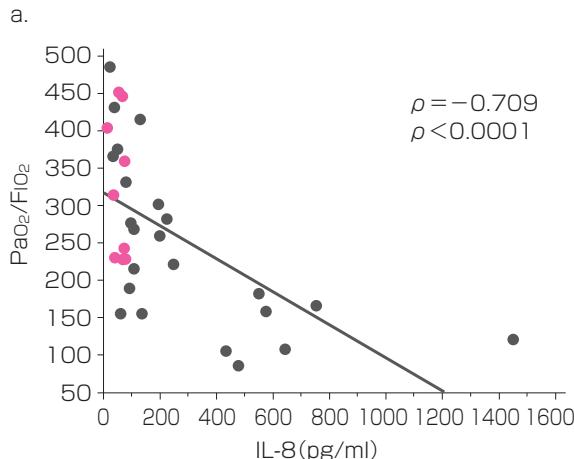


図2 BALF 中の炎症性サイトカインと酸素化との関連

BALF 中の IL-8 濃度(a) や IL-6 濃度(b) が高いほど、酸素化障害が強い。  
(文献 17 より引用)

されていない。その理由は不明であるが、本邦では PMS で全例調査が行われたことと関係があるのかも知れない。インフリキシマブ投与患者 5,000 例を対象とした PMS では、使用例の 0.4 % に PCP が見られた<sup>18)</sup>。

エタネルセプト(etanercept: ETN)の PMS では投与例の 0.2 % で PCP 発症がみられたが、そのうち 24 % が死亡したと報告されている<sup>19)</sup>。ほかの報告でも死亡率は 10 ~ 30 % 程度と比較的高く、いったん PCP を発症すると重症化しやすいことが示唆される<sup>20)</sup>。一方、Kameda らの報告では、生物学的製剤投与中に発症した PCP 患者 24 例のうち、6 例(25 %)で人工呼吸が必要であったものの、死亡は 1 例(4 %)であった<sup>16)</sup>。この死亡率の違いの要因としては、早期から PCP を疑って積極的に検索を行うなど、施設による差が考えられる。

## Q5 PCP を発症する危険因子は何か？

**A5** RA 薬物療法に伴う PCP 発症の好発年齢は高齢者である。加えて、リウマチ肺や肺気腫など肺の構造変化を伴う合併症を有する患者や副腎皮質ステロイド薬服用患者などが PCP 発症のハイリスク群と考えられる。

インフリキシマブの PMS で PCP を発症した 21 例

を検討したところ、危険因子は、①年齢が 65 歳以上、②プレドニゾロン(prednisolone: PSL)換算で 1 日 6mg 以上の副腎皮質ステロイド薬の使用、③既存の肺病変の存在であり、この危険因子を 2 つ以上有する患者と 1 つ以下の患者とでは、PCP の累積発症率に有意な差があった(図 3)<sup>21)</sup>。このような危険因子を有する患者に生物学的製剤を開始した場合には、慎重な経過観察を行うべきと考えられる。

## Q6 PCP の診断はどのように行うか？

**A6** PCP の診断は BALF など呼吸器由来の検体から鏡検で *Pneumocystis* を証明することがゴールド・スタンダードである<sup>14)</sup>。しかし非 HIV 患者では肺内の菌量が少なく、呼吸不全も高度であることが多いため、画像所見や血清 β-D-グルカン高値、PCR による *Pneumocystis* DNA の検出などをもって診断することも多い<sup>14)</sup>。

### 1 ● 症候

PCP の症状に特異的なものではなく、発熱、咳嗽、呼吸困難が主な症状である。HIV 患者の PCP に比べて、非 HIV 患者の PCP は症状がより重く、進行が急速である<sup>14)</sup>。理学所見にも特異的なものではなく、低酸素血症があっても聴診所見に異常がないことが多い。

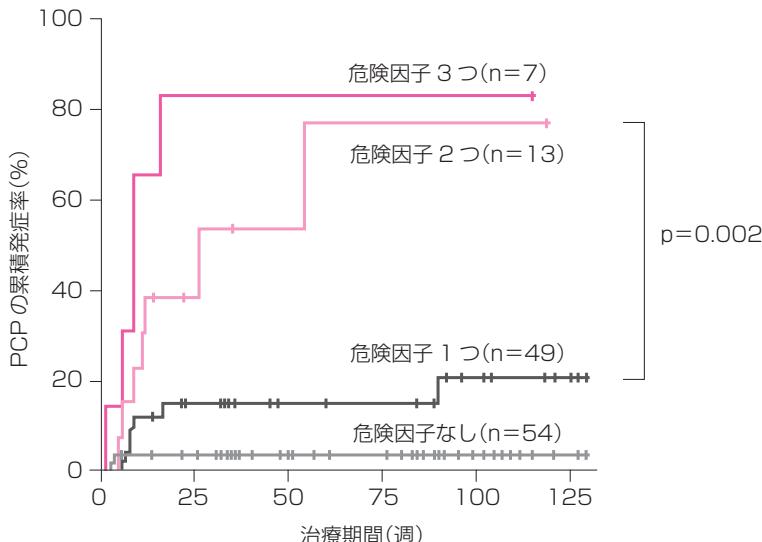


図3 インフリキシマブ投与中のPCPの発症危険因子

3つの危険因子(①年齢65歳以上, ②プレドニゾロン換算で6mg以上の副腎皮質ステロイド薬, ③既存の肺病変の存在)のうち, 2つ以上を有する患者ではインフリキシマブ投与中のPCPの発症が有意に多い。

(文献21より引用)

(Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society. All rights reserved)

## 2 ● 菌体の検出

*Pneumocystis* は真菌でありながら通常の方法では培養することができないため, 呼吸器検体を染色(通常ギムザ染色またはグロコット染色)し, 鏡検により菌体を確認することで確定診断を行う。しかしリウマチ性疾患患者のPCPでは急速に呼吸不全が進行するため, 気管支鏡などの侵襲的な検査が困難なことが多い。通常喀痰は乏しく, 高調食塩水による誘発痰の検査が行われるが, 喀痰の鏡検で菌体が検出されることは少ない。

## 3 ● 画像所見

高分解能CT(high resolution computed tomography: HRCT)では, 両側肺野に比較的均一なすりガラス陰影(ground glass opacity: GGO)が見られる<sup>22)23)</sup>。これはメトトレキサートによる薬剤性肺炎(MTX肺炎)と類似しており, 生物学的製剤を使用中のRA患者の多くにメトトレキサートが投与されていること考慮すれば, 両者の鑑別が問題になる。MTX肺炎ではGGOの分布が小葉単位で, 濃淡の境が明瞭かつ直線的である汎小葉性の分布を示すことが多い(図4a)<sup>22)</sup>。またHIV感染者におけるPCPでは, びまん性のGGOが濃淡は伴うものの境界が不明瞭な分

布を示す(図4b)<sup>22)</sup>。生物学的製剤使用中に発症したPCP患者24例(確診13例, 疑診11例)の検討では, 全例で両側びまん性のGGOを呈したものの, 汎小葉性の分布を呈するものは少なかった(図5)<sup>16)</sup>。

## 4 ● $\beta$ -D-グルカン

血清 $\beta$ -D-グルカンは本邦で深在性真菌症の補助診断法として開発されたが, PCPの診断についても有用性が明らかになり, 臨床の現場で頻用されている。しかしさまざまな要因で偽陽性になることや, ワコー法やMK法など複数の測定法が存在し, 測定結果が一致しないことなど問題も多い。また各測定法でカットオフ値が異なるうえ, そのカットオフ値も比較的少數のアスペルギルス症, カンジダ症などのデータをもとに設定されたものであり, PCPでのカットオフ値は不明であった。TasakaらはPCPを疑ってBALを施行した295例(血液疾患102例, HIV 16例, 膜原病51例を含む)で血清マーカー( $\beta$ -D-グルカン, KL-6, LDH)の有用性を検討した<sup>24)</sup>。最終的に57例(うち膜原病11例)がPCPと診断され, 検討した血清マーカーのなかでは $\beta$ -D-グルカン(ワコー法で測定)が最も信頼性が高く, カットオフ値は31.1 pg/mlが適当と考えられた。このカットオフ値での感度は92.3%,

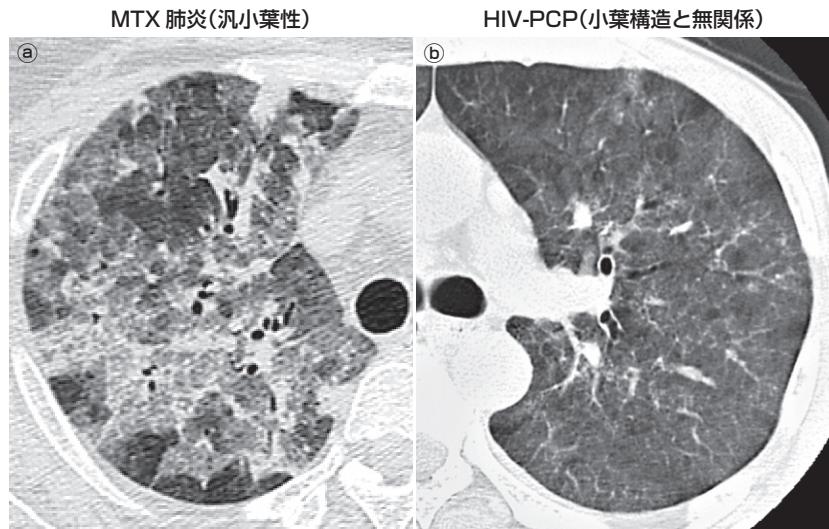


図4 メトトレキサートによる薬剤性肺炎およびAIDS患者に発症したPCPのCT所見

- a. MTX肺炎ではすりガラス陰影(GGO)の分布が小葉単位で、濃淡の境が明瞭かつ直線的である汎小葉性の分布を示す。
  - b. AIDS患者では、びまん性のGGOが濃淡は伴うものの境界が不明瞭な分布を示す。
- (文献22より引用)



図5 エタネルセプト投与中に発症したPCPのCT所見

44歳、男性。エタネルセプト投与中にPCPを発症。CTでは境界が不明瞭で小葉構造と無関係に分布する広汎GGOを認める。

(文献16より引用)

特異度は86.1%と良好な成績であった。

## 5 ● PCR

近年PCPの診断にPCRによる*Pneumocystis* DNAの検出が用いられている。最近のメタ解析によれば、非AIDS患者における感度は99%、特異度は92%と報告されている<sup>25)</sup>。PCRはBALFのみならず誘発喀痰やうがい液でも*Pneumocystis* DNAを検出可能であるが、現時点では保険適用がないことや*Pneumocystis*の定着のみでもPCRが陽性になることなどに注意が必要である。

## 6 ● 鑑別診断

RA患者における呼吸器感染症の診断を困難にしている要因として、RAには間質性肺炎や気道病変、胸膜病変などの呼吸器病変が合併しやすいこと、メトトレキサートなどによる薬剤性肺炎も合併しやすいことが考えられる。PCPの診断に当たっては、呼吸器感染症のほか、このような非感染性呼吸器合併症との鑑別に留意する。

## Q7 PCPの治療はどのように行うか？

**A7** PCPの治療はST合剤〔スルファメトキサゾール(sulfamethoxazole:SMX)とトリメトプリム(trimethoprim:TMP)を5:1で配合〕が第1選択であり、RA患者などの非HIV患者では2~3週間の投与を行う。第2選択薬としてはペンタミジン(商品名:ベナンバックス<sup>®</sup>)があるが副作用が多く、最近ではアトバコン(商品名:サムチレール<sup>®</sup>)が用いられることがある<sup>1)</sup>。

PCP治療に用いられる主な薬剤を表2に示した。ST合剤は、経口投与が可能な患者であればトリメト

表2 ニューモシスチス肺炎の治療に用いられる薬剤

薬品名	投与量(1日あたり)	主な副作用
スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST合剤)	トリメトプリムとして 10~20mg/kg(3~4分割)	薬剤性過敏症症候群(皮疹、発熱など)、アナフィラキシー様症状 骨髄抑制、悪心・嘔吐、下痢、肝機能障害、高カリウム血症など
ペンタミジン	4mg/kg(1日1回点滴)	悪心・嘔吐、QT延長、心室性不整脈、低血圧、高カリウム血症 低血糖、高血糖、白血球減少、血小板減少、肝機能障害など
アトバコン	1,500mg(2分割)	皮疹、悪心・嘔吐、下痢、頭痛、不眠など
副腎皮質ステロイド	プレドニゾロン換算で0.5~1.0mg/kg (呼吸不全の程度によりメチルプレドニゾロンのパルス療法も考慮)	高血糖、高血圧、骨粗鬆症、消化性潰瘍、動脈硬化、高脂血症 満月様顔貌、易感染性、無菌性骨壊死、白内障、緑内障、浮腫 低カリウム血症など

プリム 20mg/kg/日 + スルファメトキサゾール 100mg/kg/日を、静注の場合はトリメトプリム 15mg/kg/day + スルファメトキサゾール 75mg/kg/日を1日に3~4分割して投与するのが一般的である。しかし、より低用量(トリメトプリム 10mg/kg/日 + スルファメトキサゾール 50mg/kg/日)で同等の治療効果が得られたとの報告もあり、低用量のST合剤でも治療できる可能性がある<sup>26)</sup>。ST合剤の有効性は高いが、皮疹、肝機能障害、電解質異常などの副作用のため、しばしば休薬が必要になる。またトリメトプリムには尿細管からのクレアチニンの分泌を阻害する作用があり、腎機能障害を伴わない血清クレアチニンの上昇を来すことがある。

第2選択薬としてはペンタミジン(pentamidine)が用いられてきた。通常4mg/kgを1日1回点滴で投与するが、低血圧や低血糖、腎毒性など副作用が多いのが問題であった。アトバコン(atovaquone)は欧米では1990年代から使用されていたが、本邦でも2012年4月に保険収載された。懸濁液であり、成人には通常1回5ml(750mg)を1日2回経口投与する。HIV感染者では予防投与にも用いられるが、HIV感染者以外では14日間の使用制限がある。海外で行われたST合剤との比較試験では、有効率について有意な差を認めなかった<sup>27)</sup>。しかし効果不足による無効率はアトバコンで高く、生存率はST合剤群で有意に高かった<sup>27)</sup>。一方、有害事象による無効率はST合剤で高かった。またペンタミジンとの比較試験では、有効性は同等であり、有害事象はアトバコンで有意に少なかった<sup>28)</sup>。現状では、軽症~中等症のPCPでST合剤の投与が困難な場合の第2選択薬というのがアトバコンの位置づけである。

RA患者のPCPでは炎症反応が強いため、治療にあたっては早期に十分量の副腎皮質ステロイド薬の投与が必要になる。非HIV患者のPCPへの副腎皮質ステロイド薬投与についてはエビデンスが乏しいものの、中等症~重症( $\text{PaO}_2 \leq 70\text{Torr}$ または $\text{A-aDO}_2 \geq 35\text{Torr}$ )では投与が推奨される。

## Q8 PCPの予防は可能か?

**A8** RA薬物療法の際のPCP発症予防は保険適用であり、PCP治療後やハイリスクの患者には予防投薬を行うことが望ましいが、具体的な適応や投薬期間などについてのコンセンサスはない。

HIV感染患者のPCP発症予防についてはエビデンスが確立しており、末梢血CD4陽性リンパ球数減少(200/ $\mu\text{l}$ 以下)や口腔内カンジダ症の既往などを判断基準として、ST合剤内服やペンタミジン吸入などの予防投薬が推奨される。ST合剤の場合、1錠/日を連日内服するが、4錠/日を週2回という方法もある。非HIV患者でも、一般にプレドニゾロン換算で20mg/日以上の副腎皮質ステロイド薬治療を4週間以上受け、加えて免疫不全を来すほかの要因(血液疾患、他の免疫抑制薬の使用など)がある患者では、PCPの予防が必要とされる<sup>5)</sup>。本邦でも高用量の副腎皮質ステロイド薬による治療を受けた膠原病患者に対してはPCP発症予防が推奨されており、RA薬物療法の際のPCP発症予防が公知申請により保険適用になったが、具体的な適応や投与期間を示したガイドラインはない。

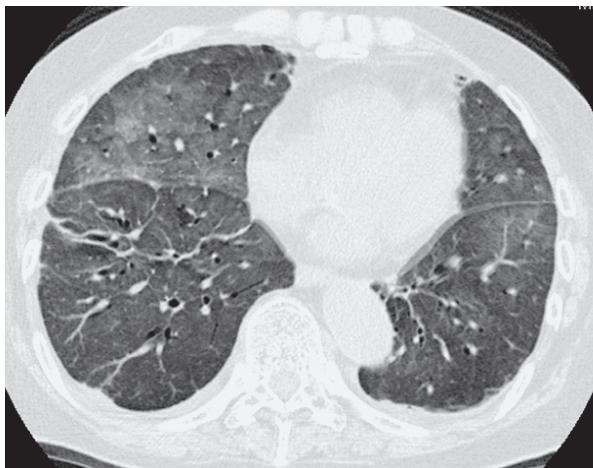


図6 63歳、女性：インフリキシマブ2回投与後に発症したPCPのCT所見

両肺に境界が不明瞭で小葉構造と無関係に分布する淡いGGOを認める。なお両背側を中心とする胸膜肥厚は以前から認められていた。

メタ解析の結果からは、ST合剤の予防内服は有効であるものの、副作用を考慮するとPCP発症リスクが3%を超えるときに行うべきとされている<sup>29)</sup>。しかし前述したように生物学的製剤使用中のRA患者のPCP発症頻度は0.2~0.4%程度である。また予防内服を行うことによるST合剤に対する耐性株の出現も問題である<sup>30)</sup>。これらを考慮すれば生物学的製剤を使用している患者全例に予防投与をするのは現実的ではない。Komanoらは、TNF阻害薬療法を予定した患者が3つの危険因子(高齢者、副腎皮質ステロイド薬併用、既存肺病変)を有する場合はST合剤の予防投与が望ましいとしている<sup>15)</sup>。また生物学的製剤使用中に血清 $\beta$ -D-グルカンをモニターし、上昇が見られた場合にST合剤を投与することも試みられているが、有用性についてはさらに検討が必要である<sup>31)</sup>。メトトレキサートや生物学的製剤の投与は長期にわたるため、予防投与の適応や投与期間は慎重に考慮しなければならない。

## Q9 PCP終息後に生物学的製剤の再開は可能か？

A9 PCP終息後に生物学的製剤の再開が可能かについては、現時点でエビデンスはない。ST合剤の予防内服は必須と考えられるので、予防内服が副

作用なく安全に継続できることが確認できた時点で、リスク・ベネフィットを考慮して検討するべきであろう。

## ■症例提示

63歳、女性。9年前から多関節炎を自覚し、7年前に当院リウマチ内科でRAと診断され、ミゾリビン(mizoribine)が開始された。4年前からはメトトレキサートが、2年前からはタクロリムス(tacrolimus)が導入されたが、関節症状のコントロールが不良なため、5週間前にインフリキシマブが開始された。3週間前に2回目の投与を受けたが、3日前から発熱、呼吸困難が出現したため、入院となった。聴診では両下肺野を中心に吸気相後半のfine cracklesを聴取。

### 〈検査所見〉

末梢血：WBC 4,800/ $\mu$ l(好中球80%，リンパ球12%，単球7%，好酸球1%)，RBC  $3.95 \times 10^6$ / $\mu$ l，Hb 10.3mg/dl，Plt  $190 \times 10^3$ / $\mu$ l。生化学：TP 6.5g/dl，ALB 3.6g/dl，BUN 11.9mg/dl，Cr 0.61mg/dl，AST 32 IU/L，ALT 25IU/L，LDH 230IU/L。免疫学：CRP 0.26mg/dl，KL-6 1,079U/ml， $\beta$ -D-glucan 110.9pg/ml。動脈血ガス、room air：pH 7.456，Pao<sub>2</sub> 66.0Torr，Paco<sub>2</sub> 34.3Torr，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 23.8mmol/L。

胸部CT(図6)では、小葉構造と無関係に分布するびまん性のGGOを認めた。入院後、BALFの鏡検でPCPと診断し、ST合剤(バクタ<sup>®</sup>9錠/日、分3)とプレドニゾロン50mg/日を開始した。呼吸状態、画像所見とも順調に改善し、血清 $\beta$ -D-グルカン値も低下したため、14日で治療を終了した。退院後もST合剤の予防内服を継続している。

## おわりに

RA患者のPCPは重症化しやすく、診断が困難なことも多い。生物学的製剤投与中にはPCPの発症リスクを念頭におき、少しでもPCPが疑われる場合には胸部CTや血清 $\beta$ -D-グルカンの測定などの検索を行すべきである。またPCP治療後やハイリスク患者に対する予防投薬については、その適応や期間に関する指針の確立がまたれる。

## 文献

- 1) Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2487–98.
- 2) Thomas CF Jr, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis pneumonia*. *Nat Rev Microbiol* 2007 ; 5 : 298–308.
- 3) Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, et al. *Pneumocystis carinii* infection : evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics* 1978 ; 61 : 35–41.
- 4) Beck JM, Cushton MT. *Pneumocystis* workshop : 10th anniversary summary. *Eukaryot Cell* 2009 ; 8 : 446–60.
- 5) Huang L, Morris A, Limper AH, et al. An official ATS workshop summary : recent advances and future directions in *Pneumocystis pneumonia*. *Proc Am Thorac Soc* 2006 ; 3 : 655–64.
- 6) Keely SP, Stringer JR. Sequences of *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* strains associated with recurrent pneumonia vary at multiple loci. *J Clin Microbiol* 1997 ; 35 : 2745–7.
- 7) Yazaki H, Goto N, Uchida K, et al. Outbreak of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in renal transplant recipients : *P. jiroveci* is contagious to the susceptible host. *Transplantation* 2009 ; 88 : 380–5.
- 8) Durand-Joly I, Soula F, Chabé M, et al. Long-term colonization with *Pneumocystis jirovecii* in hospital staffs : a challenge to prevent nosocomial pneumocystosis. *J Eukaryot Microbiol* 2003 ; 50 : 614–45.
- 9) Ponce CA, Gallo M, Bustamante R, et al. *Pneumocystis* colonization is highly prevalent in the autopsied lungs of the general population. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 347–53.
- 10) Mori S, Cho I, Ichiyasu H, et al. Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jiroveci* in elderly patients with rheumatoid arthritis in Japan : a possible association between colonization and development of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia during low-dose MTX therapy. *Mod Rheumatol* 2008 ; 18 : 240–6.
- 11) Kelly MN, Shellito JE. Current understanding of *Pneumocystis* immunology. *Future Microbiol* 2010 ; 5 : 43–65.
- 12) Benfield TL, Vestbo J, Junge J, et al. Prognostic value of interleukin-8 in AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 1058–62.
- 13) Limper AH, Offord KP, Smith TF, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 140 : 1204.
- 14) Tasaka S, Tokuda H. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies. *J Infect Chemother* 2012 ; 18 : 793–806.
- 15) Komano Y, Harigai M, Koike R, et al. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab : a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Rheum* 2009 ; 61 : 305–12.
- 16) Kameda H, Tokuda H, Sakai F, et al. Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents : importance of *Pneumocystis* pneumonia in Japan revealed by a multicenter study. *Intern Med* 2011 ; 50 : 305–13.
- 17) Tasaka S, Kobayashi S, Kamata H, et al. Cytokine profiles of bronchoalveolar lavage fluid in patients with pneumocystis pneumonia. *Microbiol Immunol* 2010 ; 54 : 425–33.
- 18) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 189–94.
- 19) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol* 2009 ; 6 : 898–906.
- 20) Mori S, Sugimoto M. *Pneumocystis jirovecii* infection : an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012 ; 51 : 2120–30.
- 21) Harigai M, Koike R, Miyasaka N, et al. *Pneumocystis* pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1874–6.
- 22) Tokuda H, Sakai F, Yamada H, et al. Clinical and radiological features of *Pneumocystis* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and *Pneumocystis* pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome : a multicenter study. *Intern Med* 2008 ; 47 : 915–23.
- 23) Kuhlman JE, Kavuru M, Fishman EK, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia : spectrum of parenchymal CT findings. *Radiology* 1990 ; 175 : 711–4.
- 24) Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, et al. Serum indicators for the diagnosis of pneumocystis pneumonia. *Chest* 2007 ; 131 : 1173.
- 25) Lu Y, Ling G, Qiang C, et al. PCR diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia : a bivariate meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2011 ; 49 : 4361–3.
- 26) Thomas M, Rupali P, Woodhouse A, et al. Good outcome with trimethoprim 10mg/kg/day-sulfamethoxazole 50mg/kg/day for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV infected patients. *Scand J Infect Dis* 2009 ; 41 : 862–8.
- 27) Hughes W, Leoung G, Kramer F, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to

- treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. N Engl J Med 1993; 328: 1521-7.
- 28) Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, et al. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. Atovaquone Study Group. Ann Intern Med 1994; 121: 174-80.
  - 29) Green H, Paul M, Vidal L, et al. Prophylaxis for *Pneumocystis* pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev 2007; 3: CD005590.
  - 30) Helweg-Larsen J, Benfield TL, Eugen-Olsen J, et al. Effects of mutations in *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene on outcome of AIDS-associated *P. carinii* pneumonia. Lancet 1999; 354: 1347-51.
  - 31) 亀田秀人. 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 関節リウマチ治療における新規生物学的製剤の治療方針及びその検証に関する研究. 平成18年度研究報告書.