



2016年9月14日放送

## 「non-HIVにおけるニューモシスチス肺炎について」

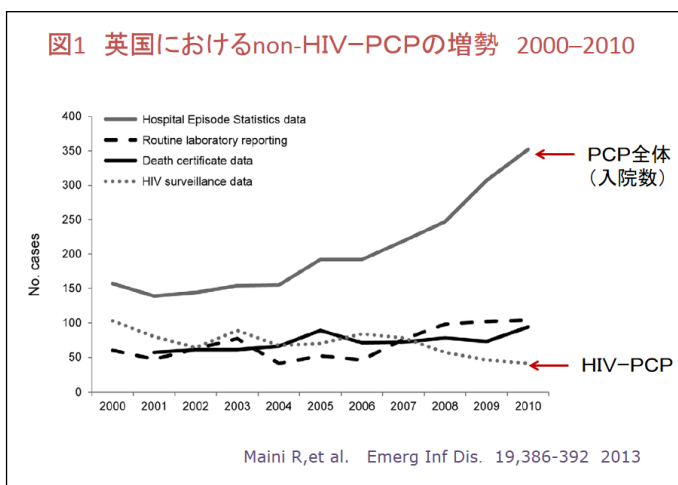
東京山手メディカルセンター 呼吸器内科常勤顧問  
徳田 均

### ニューモシスチス肺炎の新展開

ニューモシスチス肺炎（以下、PCP）は、AIDSなど高度の免疫低下者に合併する重い日和見肺炎として知られて来ましたが、その診断・治療方法は大体確立し、問題としては一段落といった様相です。ところが近年、HIV感染者以外の各種疾患において多発するようになり、医療現場における新たな問題となっています。これらは一括して、non-HIVのPCPと呼ばれます。

具体的には臓器移植（造血幹細胞移植，固形臓器移植）の後、膠原病（特に近年は関節リウマチ（RA））の治療中、悪性腫瘍、即ち固型癌や血液悪性腫瘍の治療中などにおいて、です。最近は分子標的薬治療の一部、特に mTOR 阻害薬使用下でも見られています。これらの疾患、病態の共通点  
と言えば、近年開発、導入された新しい免疫抑制薬が用いられているということ。その発症頻度は、英国の統計（図1）によればHIVのPCPを遙かに上回る多さで、しかも致死率は高く、診断上、治療上の問題もHIVのPCPとは大きく異なり、解決策は確立されておらず、これら新しい医療を遂行する上での大きな脅威となっています。

図1 英国におけるnon-HIV-PCPの増勢 2000-2010



## ニューモシスチス肺炎とは

まず確認しておきたいのは、病原菌 *Pneumocystis* は、それ自身は組織障害性をほとんど持たない弱毒菌であるということです。この肺炎に見られる急速かつ広範な肺障害は、菌体表面の  $\beta$ -D-グルカンなどにより宿主の強い免疫反応が誘発、動員されて生じます。すなわち、組織を破壊するのは菌ではなく宿主の過剰免疫であることです。また本菌は未だに培養ができないため、分裂速度、抗菌薬の MIC、薬剤耐性などが不明のまま、そのことが診断、治療上の多くの問題と関わってきます。

PCP の病像は HIV と non-HIV とで大きく異なります (表 1)。non-HIV の PCP は HIV に比べ、発症は急速で (通常 1 週間以内)、呼吸障害はより重篤です。肺内の菌量は少なく、にもかかわらず病状はより深刻で、その死亡率は 30-50% といわれます。HIV の PCP では、発症危険因子が末梢血の CD4 リンパ球数として  $200/\mu\text{L}$  以下、とはっきりしていますが、non-HIV の PCP ではそのあたりが判っておらず、そのため予防対策も確立していません。

表1 Non-HIVのPCPの臨床像はHIVとは大きく異なる

### Non-HIVのPCP

- びまん性陰影・低酸素血症
- 進行急速(1w前後)
- 菌量少なく、検出困難
- より重症、予後も悪い
- 免疫の指標(CD4Lyなど)の低下、減少は必発ではない。

### HIVのPCP

- びまん性陰影・低酸素血症
- 進行緩慢(1~2ヶ月)
- 菌量多く、菌検出容易
- 予後は比較的良好
- CD4Lyの低下が必発

## 診断

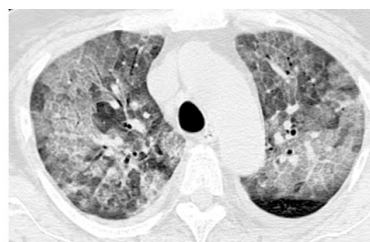
### 1. 症状

症状ですが、発熱、乾性咳嗽、進行性の息切れなどです。このような患者を見たら、まず行うべき検査は、言うまでもなく胸部 X 線写真です。

### 2. 胸部画像

胸部 X 線写真では、両側性、びまん性のすりガラス陰影が典型的です。もちろんこの所見は多くの急性間質性肺疾患に共通であり、これだけでは診断特異的ではありません。従って次に胸部 HRCT に進むこととなります。CT では淡いすりガラス陰影が両側びまん性にみられますが、non-HIV の PCP は、HIV の PCP と比べ、また基礎疾患ごとに画像のニュアンスが異なります。RA をメトトレキサートや生物

図2 RAのPCP、MTX投与下 72歳 女



小葉毎に濃淡の異なる(汎小葉性)すりガラス影

学的製剤で治療中に起こる PCP では、病変はしばしば小葉間隔壁で境されて濃淡を呈し、モザイク状とか地図状とか言われます (図 2)。血液疾患治療中の PCP ではすりガラス影に加えて気管支血管束に沿って浸潤影が見られることが多いことが特徴です。(図 3)

図3 血液疾患に合併したPCP. 60歳, 男



広範なすりガラス影と、気管支血管束に沿う浸潤影(↑)

### 3. 血液検査

CRP、LDH、KL-6 はいずれも上昇しますが、他疾患との鑑別には役立ちません。深在性真菌症の血清学的診断法としてわが国で開発された  $\beta$ -D-グルカン値は、PCP の診断にも有用です。ただし本検査法を PCP に適用する場合、カットオフ (CO) 値の問題があります。キットに添付されている公称 CO 値は深在性真菌症についての研究結果に基づくものですが、その研究には PCP は含まれていませんでした。PCP 診断のための CO 値については新たな研究が行われ、31.1pg/mL との数値が提唱されていますが、他に 23.2pg/mL との報告もあり、未だに決着していません (表 2)。また本検査は真菌症一般の検査であり、PCP に特異的ではないことも十分に留意すべきことです。

表2  $\beta$ -D-glucan の cut-off 値—真菌症診断用vsPCP診断用

	報告者 報告年	測定法	疾患症例数	CO値 pg/mL
一般深在性 真菌症 (PCP含まず)	Obayashi 1995	Wako法	53	11
	Mori 1997	MK法	41	20
PCP	Tasaka 2007	Wako法	57(血液疾患, 膠原病, HIV)	31.1
	Watanabe 2009	MK法	111(HIV)	23.2

### 4. 菌の検出

画像所見、血液所見がいずれも非特異的ですので、診断の決め手は、痰、気管支洗浄液などの気道由来検体から *Pneumocystis* を検出することとなります。概して言えば、non-HIV の PCP では菌量が少ないため、染色法での陽性率は大変低いのが現実です。Grocott 染色は特異度は高いが感度が低い憾みがあります。Diff-Quik 染色は感度は高く迅速性にも優れていますが、鏡検者の熟練を要するため、再現性に問題があります。PCR に期待がかかるころですが、特異度に問題が無いわけではありません。また健康保険未収載ですので、高額のコストが発生します。結局、PCP が起こりやすいことが知られているいくつかの免疫低下状態において、急性の経過で定型的な症状と胸部画像に広範なすりガラス陰影が出現した場合、菌が PCR で検出されれば、そこに  $\beta$ -D-グルカン

値も加味して、PCP として対処することについては、国際的なコンセンサスが得られていますし、菌がどうしても証明されなくても、 $\beta$ -D-グルカンが高値で他の真菌症が否定出来るなら、とりあえず見切り発車的に PCP としての治療を開始するしかない、というのも現場の実情です。

## 治療

本症は弱毒病原体である *Pneumocystis* の増殖と、それに対して発動された宿主の過剰免疫が作り出す複雑な病態です。従って通常の感染症のように、抗菌薬のみで良い、と言う訳には行きません。

### 1. 抗菌薬

抗菌薬としては ST 合剤が第一選択です。しかしその至適投与量はよく判っていません。HIV-PCP の場合、体重 50kg 以下の成人ではバクタ錠<sup>®</sup>として 9 錠が標準とされています。しかしこの量は副作用も多く患者に多大の苦痛を与え、何よりも RCT に基づいて決定されたものではなく、正当性が疑われています。その半分の量でも良い、との報告もなされています。Non-HIV 領域では至適量は全く判っていません。RA の領域では HIV で言われている量の 2/3 の量で良好な治療効果を得たとの報告があります。本症は感染症と言うより、量の菌により誘発された宿主免疫の暴走であることを考えると、菌薬の量にこだわる必要は薄いと言えます。本剤が副作用のため使用できなくなった場合は pentamidine 点滴静注が 2nd choice とされて来ましたが、しかしこの薬も副作用が多く使いつらいので、近は atovaquone が使用される流れです。

治療期間は、病状の改善をみながらということになりますが、2～3週間とされます。これもエビデンスはありません。

### 2. ステロイド

PCP は、菌により引き起こされた宿主免疫の過剰発動である以上、治療の中にステロイドが組み入れられるのは自然の流れです。HIV 領域においては、呼吸不全を呈する重症例において、ステロイドの併用が多くのエビデンスを基に早くから標準化されてきました。一方、nonHIV-PCP については RCT が存在せず、幾つか行われた後ろ向き研究ではその有用性は必ずしも証明されておりませんが、1つの臨床研究で有用との報告があり、少ない菌量に誘発された強い炎症という本症の病態を考えると、ステロイドは併用を原則とすべきでしょう。ただこれも基礎疾患によって異なる可能性があり、これからの研究課題です。用法、用量としては、重症例では、わが国の臨床家はステロイドパルス療法 (methylprednisolone 250～1,000mg) を最初に使用することが多く、良い治療成績を収めているようです。

## 予 防

ひとたび発症すると予後の厳しい疾患ですから、予防できればそれに越したことはありません。H I V 領域では予防法は確立されています。CD 4 リンパ球数 200/ $\mu$ L 以下の症例に ST 合剤を投与するのが標準です。しかし non-HIV 領域では、そのようなリスク因子が未だに明らかでないため、血液疾患を除くと、予防法は確立されていません。

特に今、RA、そして腎移植後の PCP が問題となっています

(表 3)。RA 患者は薬剤アレルギーを起こしやすく、ST 合剤の投与で重篤な肝障害、骨髄障害を起こしやすいので、広範な予防投与には無理があり、対象患者の絞り込みが求められていますが、未だ試行段階です。年齢 65 歳以上、PSL 服用 6 mg 以上、肺に基礎疾患ありの 3 つの因子のうち 2 つ以上を備える例に予防を行い、良好な結果を得たとの報告もありますが、実際に広く施行した場合、有害事象の発生が利益 (PCP の発症を防止) を上まわることがないかどうかの検証は今後の課題です。

多くの調査を通じて *Pneumocystis* は広く人類に定着していることが判ってきました。そして無症候性の保菌者が感染源となる事もほぼ明らかとなって来ています (表 4)。これからも新しい免疫抑制剤が導入されるごとに、PCP は人類にとって新たな課題となり続けるでしょう。

表3 腎移植施設におけるPCPのoutbreak

	発表年	規模	施設内での患者同士の接触	潜伏期 (推定)	Genotype 判定
後藤 (名古屋)	2009	33人	22人:外来, 4人:病棟	63(7-188)日	10例で同一の菌
Hauser (スイス)	2010	20人	13人:外来	63.4日	7例で同一の菌
Schmoldt (ドイツ)	2008	16人	15人:外来	20~84日	14例で同一の菌
Le Gal S, (フランス)	2012	18人	病棟,外来 接触あり	1~4.5月	13例で同一の菌, 周辺の保菌者からも同一の菌

表4 *Pneumocystis* のcolonization

調査対象集団	定着率 (%)
免疫正常者	0~20 (~65%)
呼吸器症状の小児	16~32%
慢性肺疾患 (COPD, 癌など)	20~55%
HIV感染者	10~69%
免疫抑制療法下の患者	16~60%
病院勤務者	6~37% (小児、免疫抑制療法患者収容病棟では更に高い)