

膠原病とその類縁疾患患者のステロイド大量療法中における ニューモシスチス肺炎発症予防に対するST合剤の効果と副作用の検討

和田 達彦, 荘 信博, 小川 英佑, 有沼 良幸, 永井 立夫, 田中 住明, 廣畑 俊成

北里大学医学部膠原病・感染内科学

目的: 膠原病患者におけるニューモシスチス肺炎 (PCP) に対するスルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST) 合剤予防内服の効果と副作用を明らかにする。

対象と方法: 2006年11月から2007年9月に当科にて副腎皮質ステロイド大量治療 (0.5 mg/kg体重以上) を受けた入院患者で, ST合剤を予防投与できた33名を対象とした。副作用とPCP発症をエンドポイントとしてKaplan-Meier法にて後ろ向きに解析した。

結果: ST合剤投与開始時の年齢は 45.8 ± 18.6 歳 (mean \pm SD) で, 女性は75.7%, ステロイド薬のプレドニゾロン換算投与量は, 48.1 ± 13.7 mg/日であった。ST合剤投与期間の中央値は72日 (範囲: 5~309日) で, 期間中PCP発生は1例も無かった。副作用発現は9例 (27.2%) で, 全てST合剤開始後48日以内に出現していた。発熱と肝機能障害が同時にみられた1例ではST合剤の脱感作療法が行われ, 発熱をきたした1例と, 皮疹をきたした2例と, 無菌性髄膜炎の1例では, ST合剤中止後にペンタミジン吸入療法への変更が行われ, 残り4例ではST合剤が減量された。この9例の追跡でもPCP発生は無かった。

結論: 以上より, 膠原病における免疫抑制療法に際してのST合剤のPCP予防効果が確認された。しかし, 副作用も多いことから, 今後ST合剤の投与方法の検討が必要である。

Key words: ニューモシスチス肺炎, スルファメトキサゾール/トリメトプリム, 予防内服, 副作用, 免疫抑制患者

序 文

膠原病およびその類縁疾患に対する積極的な免疫抑制療法では, 日和見感染への対策が重要である。その中の1つであるニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia*: PCP) は, ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 患者と比較し, 膠原病およびその類縁疾患などの非HIV患者に合併した場合, 予後不良である¹。そのため, スルファメトキサゾール/トリメトプリム合成抗菌剤 (ST合剤) の内服やイセオチン酸ペンタミジンの点滴静注療法, 吸入療法が治療および予防に用いられる。しかし, いずれも副作用が多く, 副作用 (risk) と予防効果 (benefit) との関係について不明な点が多い。そこで, 今回の検討においては, ST合剤予防内服によるPCP発生率と副作用の発現率を明らかにすることを目的とした。

対象および方法

1. 対象

北里大学病院膠原病・感染内科に, 2006年11月1日

から2007年9月30日までの11か月間で入院加療を必要とし, 以下の2項目を満たす患者を対象とした。

- 1) メチルプレドニゾロンパルス療法, またはプレドニゾロン換算0.5 mg/kg以上の投与を受けた患者
- 2) 「免疫疾患に合併するニューモシスチス肺炎の予防基準」²の予防法によるST合剤投与を受けた患者 [ST合剤 (TMP/SMX) 1 g/日~4 g/週 (2 g/回) ~8 g/週 (4 g/回)]

2. 方法

ST合剤内服後の転帰を, 診療録に基づき2007年9月30日の時点から後ろ向きに解析した。観察項目は, PCP発生と副作用発現とした。両者ともKaplan-Meier法で解析を行った。PCP発生に関する後ろ向きコホートでは, PCP発生をイベントとし, 2007年9月30日時点でイベント発生していない症例, もしくはPCP予防投与を終了または中断した症例を打ち切りとした。副作用に関しては, 副作用発現をイベントとし, 2007年9月30日時点でST合剤による副作用がない症例, もしくはPCP予防投与を副作用がなく終了した症例を打ち切りとした。

Table 1. Characteristics for all patients

Item (n = 33)		
Age	45.8 ± 18.6 years (mean ± SD)	
Male : Female	8 : 25	(female 75.7%)
Disease	Cases	(%)
Systemic lupus erythematosus	14	(42.4)
Polymyositis/Dermatomyositis	11	(33.3)
Mixes connective tissue disease	1	(3.0)
Systemic scleroderma	1	(3.0)
Others		
Vasculitis	3	(9.1)
Adult onset still disease	3	(9.1)
Macrophage activation syndrome	1	(3.0)
Therapy	Cases	
Steroid pulse therapy	13	
Initial mean dose of prednisolone	48.1 ± 13.7 mg/day (mean ± SD)	
Immunosuppressant agents	13	
1	10	
2 or more	3	
Cyclosporin A	4	
Mizoribine	3	
Cyclophosphamide pulse	3	
Cyclophosphamide	3	
Methotrexate	2	
Tracrolimus	1	

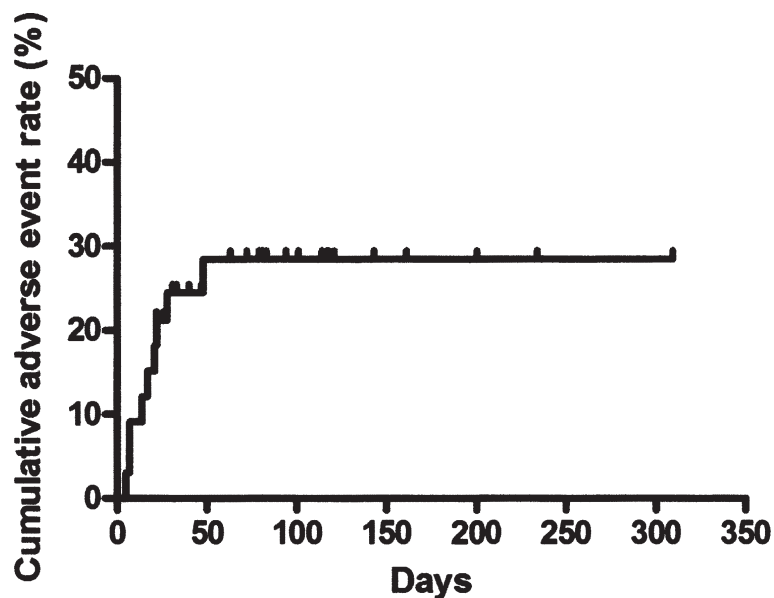


Figure 1. Kaplan-Meier estimates of cumulative adverse event rate in patients receiving trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis

本研究はヘルシンキ宣言³に則り行われたもので、1998年改定の厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」⁴を遵守している。

結 果

対象者は33例で、処方されたST合剤は全例バクタ配合錠® (塩野義製薬: スルファメトキサゾール400 mg/トリメトプリム80 mg) であった。患者背景および基礎疾患に対する治療内容をTable 1に示す。33例のST合剤投与開始時の年齢は45.8 ± 18.6歳 (mean ± SD) で、女性の割合は75.7%であった。基礎疾患は、全身性エリテマトーデス (SLE), 多発性筋炎 (PM), 皮膚筋炎 (DM), 血管炎症候群で84.8%を占めていた。副腎皮質ステロイド初回治療時における平均ステロイド投与量 (プレドニゾロン換算量) は、48.1 ± 13.7 mg/日 (mean ± SD) であった。ステロイドパルス療法は13例で、また免疫抑制剤は13例で併用されていた。

ST合剤投与期間の中央値は72日 (範囲: 5~309日) で、全例追跡可能であった。ST合剤の内服方法として、16例でバクタ配合錠1回1錠を1日2回で週2回投与、14例で1回1錠を1日1回連日投与が行われており、これらが全体の91%を占めた。残りの症例においては、1回1錠を1日1回で週3回投与が1例、1日1錠を1日2回で週3回投与が1例、そして残り1例では脱感作療法が行われた。脱感作療法は、バクタ配合顆粒®1 g/包 (スルファメトキサゾール400 mg/トリメトプリム80 mg) 0.12 gを1日1回投与から開始し、3日毎に0.12 gずつ増量し、1日1 gまで増量した。

PCP発生に関する後ろ向きコホートではイベント発生はなかった。すなわち、33例中PCPを発症した症例は1例もなかった。副作用発現は9例 (27.2%) で認められ、副作用のない打ち切りは24例であった。副作用発現率のKaplan-Meier曲線をFigure 1に示す。全ての副作用がST合剤開始後48日以内に出現していた。副作用の累積発生率は、ST合剤開始後7日で9.1%、14日で12%、

28日で24.5%、48日で28.5%であった。9例で見られた副作用とその対応をTable 2に示す。最も多い副作用は血球減少の3例であり、これらではST合剤減量にて予防が継続された (症例5~7)。発熱と皮疹はそれぞれ2例ずつで認められ、腎機能障害、肝機能障害、無菌性髄膜炎が各1例ずつ認められた。発熱と肝機能障害が同時にみられた症例 (症例1) では、前述したようにST合剤の脱感作療法が行われた。発熱をきたした2例中1例 (症例2: ST合剤投与期間7日) と、皮疹をきたした2例 (症例3, 4: 22日, 14日), 無菌性髄膜炎の1例 (症例9: 28日) については、ST合剤を中止してペンタミジン吸入療法への変更が行われた。全例とも観察終了時まで、これらの予防法が継続された。

考 察

ST合剤は、PCP発生予防において重要な薬剤である。Greenらは、12のランダム化比較試験のメタ解析において、プラセボや他のPCPに効果を示さない抗菌薬と比較し、ST合剤投与例で全死因死亡の差はないものの、PCP発生とPCP関連死亡に関して有意に抑制効果があると示されている⁵。しかし、この対象のほとんどが血液疾患患者であり、長期ステロイド治療を行った膠原病患者に対するST合剤の必要性は十分に示されていない。一方、2004年にSowdenは膠原病でのPCP発生率が、1,000入院人年あたり0.8~8.9と頻度が少なかったことを挙げている⁶。しかし、近年の膠原病に対する積極的な免疫抑制療法や、関節リウマチに対する生物学的製剤の使用などにより、そのPCP発生率は上昇している可能性が高いため、ST合剤に対する必要性は増していると考えられる。本邦においては、膠原病疾患症例のみを対象としたPCP研究は多く報告されており、2005年には多施設で症例を集計し、PCP予防基準ガイドラインが作成されている²。また、膠原病患者におけるPCP発生のリスクファクターとして、リンパ球減少や肺線維症の存在⁷、中等度以上のステロイド治療、免

Table 2. Cases of the patients who developed adverse effects

Adverse effects	Alternative prpphylactic therapy	PCP
1. Fever, Liver dysfunction	TMP/SMC desensitization therapy	No
2. Fever	aerosolized pentamidinr therapy	No
3. Eruption	aerosolized pentamidinr therapy	No
4. Eruption	aerosolized pentamidinr therapy	No
5. Leukopenia, Thrombocytopenia	TMP/SMX dose reduction	No
6. Thrombocytopenia	TMP/SMX dose reduction	No
7. Thrombocytopenia	TMP/SMX dose reduction	No
8. Renal dysfunction	TMP/SMX dose reduction	No
9. Aseptic meningitis	aerosolized pentamidine therapy	No

TMP/SMX, Trimethoprim/Sulfamethoxazole; PCP, *Pneumocystis pneumonia*

疫抑制療法, 低ガンマグロブリン血症, 低アルブミン血症とコリンエステラーゼ低値が挙げられている⁸⁻¹⁰。

本研究のPCP予防方法は上記のPCP予防基準ガイドライン²に則っているが, 本研究の対象は, 原疾患に対して1日プレドニン換算で0.5 mg/kg以上の治療を受けている症例とし, 年齢制限は設けていない。対象患者の平均年齢は45.8 ± 18.6歳 (mean ± SD) と若年者も含まれている。この点で厚生労働省研究班のPCP予防基準からは, 「年齢50歳以上」という年齢制限から逸脱している。しかし, 若年でも原疾患の治療が必要な患者やPCP発生がみられる患者は存在する。事実, 箕輪らの報告によると, 厚生労働省研究班のPCP予防基準の有効性に関する検討の結果では, 膠原病でPCPを発症した症例の約40%は研究班の予防基準の年齢では対象外の症例であった¹¹。

本研究の対象患者では, SLE, PM, DM, 血管炎症候群症例が全体の84.8%を占めている。その中でST合剤予防投与下でのPCP発症が1例もみられなかったことは, 症例数は少ないものの, そのPCP予防での有効性を改めて裏付けたものと考えられる。我々はこれまでに, 膠原病患者の免疫抑制療法中のST合剤とペンタミジン吸入療法によるPCP予防効果を検討しており, 前者では0%, 後者で21%のPCP発生を認め, ST合剤の優位性を示した¹²。今回, 副作用のためST合剤からペンタミジン吸入療法へ変更した患者4例についても, PCP発症は見られなかった。これは一時的でもST合剤が投与されていれば, 全く投与されていないよりもPCP予防効果が高い可能性を示唆している。従って, まずはST合剤より開始し, 副作用が出現した際には, ペンタミジン吸入療法へと変更することが推奨されると考えられるが, この点については, さらに症例を増やして検討していく必要がある。

副作用発現は, 33例中9例 (27.2%) でみられた。全ての症例でPCP予防開始から48日以内に出現しているが, 最も副作用発現が多いのは予防開始から7日以内, 14日から21日の間である。他のST合剤による副作用報告のほとんどが, 投与開始から7日から28日で発生している^{13,14}。このように副作用発現までの期間に幅があるのは, 副作用がST合剤の毒性機序によるものとアレルギー機序によるものとが含まれるためであると考えられる。また, 本研究でみられた無菌性髄膜炎に関しては, III型もしくはIV型アレルギーが想定されており¹⁵, 発生時期は遅延する傾向がある。無菌性髄膜炎がST合剤で生じうることは常に念頭に置いておく必要がある。入院後, 原疾患の治療に伴いST合剤予防が導入されるが, 近年在院日数が短縮していることから, 退院後にST合剤の副作用を発症する可能性があり, ST合剤導入後48日前後までは, 外来での副作用の詳細なチェックとマネジメントを行っていくことが必要である。

副作用発現後の代替療法に関しては, ST合剤の減量, ペンタミジン吸入療法への変更, 脱感作療法が行われた。PCP発生予防に関する脱感作療法では, これまでに良好な成績が報告されている。すなわち, リウマチ性疾患を含む非HIV患者で, ST合剤の副作用を起こした症例を対象とした研究では, 98%の患者が脱感作療法に成功し, 平均11か月の観察期間中, 89%の患者で忍容性が示されている¹⁴。また, 本邦でも, 成人の膠原病患者に対するST合剤漸増療法の有効性が示されている。すなわち, Takenakaらは, ST合剤 (スルファメトキサゾール80 mg/トリメトプリム400 mg) 1日1回1錠から開始し副作用出現時は1錠単位で減量するルーチン群と, 1錠の10%量から粉末で開始し, 3日以上毎に10%ずつ漸増し, 副作用出現時にはその量を維持するという漸増療法群で, 有効性と安全性を比較した。その結果, 両群で副作用発現率に有意差はないが, 通常1日量の50%量以上のST合剤を内服できた患者またはST合剤1錠を週3回以上内服できた患者の割合では, 100%と71.4%と漸増療法群が有意に高かった¹⁶。一方, ガイドラインで推奨されている量以下でのPCP予防効果は成人において不明であるが, 副作用を減らす療法としては期待できる。今後は, より少量のST合剤でPCP発生が抑制できるかについて検討してゆく必要があると考えられる。

その他のPCP予防薬としては, 2012年1月に承認されたアトバコンが挙げられる。HIV患者のPCP治療におけるST合剤とアトバコンの比較研究では, PCP治療失敗率がそれぞれ20%と70%であり, またPCP関連死亡はそれぞれ2.5%と0.62%であり, 若干アトバコンは劣る¹⁷。しかし, PCP予防に関しては, HIV患者, 自家末梢血幹細胞移植患者, 腎移植患者で, アトバコンは忍容性が高い薬物であることが示されている¹⁸⁻²⁰。しかし, 薬価が高く, ST合剤やペンタミジンがどうしても使用できない患者に, その対象が限られるのが現状である。

文 献

1. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1098-107.
2. 免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班 (主任研究者: 橋本博史). 【厚生労働科学研究費補助金: 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業】免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究「診療ガイドライン」: 免疫疾患に合併するニューモシスチス肺炎の予防基準, 2005/3.
3. World Medical Association. World medical association declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects. Available at: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Accessed May 17, 2014.
4. 文部科学省, 厚生労働省. 疫学研究に関する倫理指針. Available at: <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/ikenkyu/ekigaku/0504sisin.html>. Accessed May 17, 2014.

5. Green H, Paul M, Vidal L, et al. Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1052-9.
6. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. *BMC Infect Dis* 2004; 4: 42.
7. Kadoya A, Okada J, Iikuni Y, et al. Risk factors for Pneumocystis carinii pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 1186-8.
8. Ogawa J, Harigai M, Nagasaka K, et al. Prediction of and prophylaxis against Pneumocystis pneumonia in patients with connective tissue diseases undergoing medium- or high-dose corticosteroid therapy. *Mod Rheumatol* 2005; 15: 91-6.
9. Sato T, Inokuma S, Maezawa R, et al. Clinical characteristics of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Mod Rheumatol* 2005; 15: 191-7.
10. Aoki Y, Iwamoto M, Kamata Y, et al. Prognostic indicators related to death in patients with Pneumocystis pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Rheumatol Int* 2009; 29: 1327-30.
11. 箕輪健太郎, 名切 裕, 李 鐘碩, 他. ニューモシスチス肺炎の予防基準の有用性に関する検討. *日本臨床免疫学会誌* 2009; 32: 256-62.
12. Kimura M, Tanaka S, Ishikawa A, et al. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole and aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of Pneumocystis jiroveci pneumonia in immunocompromised with connective tissue disease. *Rheumatol Int* 2008; 28: 673-6.
13. Maezawa R, Kurasawa K, Arai S, et al. Positivity for anti-RNP antibody is a risk factor for adverse effects caused by trimethoprim-sulfamethoxazole, a prophylactic agent for P. jiroveci pneumonia, in patients with connective tissue diseases. *Mod Rheumatol* 2013; 23:62-70.
14. Pyle RC, Butterfield JH, Volcheck GW, et al. Successful outpatient graded administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients without HIV and with a history of sulfonamide adverse drug reaction. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 52-8.
15. Joffe AM, Farley JD, Linden D, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated aseptic meningitis: case reports and review of the literature. *Am J Med* 1989; 87: 332-8.
16. Takenaka K, Komiya Y, Ota M, et al. A dose-escalation regimen of trimethoprim-sulfamethoxazole is tolerable for prophylaxis against Pneumocystis jiroveci pneumonia in rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 752-8.
17. 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.
18. Yotsumoto M, Shinozawa K, Yamamoto Y, et al. Status of use and side effects of atovaquone for the treatment and prevention of pneumocystis pneumonia in HIV infected patients in Japan--from 1997 to 2012--The Clinical Study Group for AIDS Drugs, supported by Health and Labor Science Grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. *Kansenshogaku Zasshi* 2013; 87: 435-40.
19. Gabardi S, Millen P, Hurwitz S, et al. Atovaquone versus trimethoprim-sulfamethoxazole as Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis following renal transplantation. *Clin Transplant* 2012; 26: E184-90.
20. Colby C, McAfee S, Sackstein R, et al. A prospective randomized trial comparing the toxicity and safety of atovaquone with trimethoprim/sulfamethoxazole as Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 897-902.

Risks and benefits of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) prophylaxis in connective tissue disease (CTD) patients receiving high-dose corticosteroid therapy

Tatsuhiko Wada, Nobuhiro Sho, Eisuke Ogawa, Yoshiyuki Arinuma,
Tatsuo Nagai, Sumiaki Tanaka, Shunsei Hirohata

Department of Rheumatology and Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine

Background: Our objective was to evaluate the risks and benefits of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in patients with connective tissue diseases (CTDs) receiving high-dose corticosteroid (CS) therapy.

Methods: Using the Kaplan-Meier method, we retrospectively analyzed CTD patients, who were treated with high doses of steroids (prednisolone >0.5 mg/kg) and received TMP/SMX prophylaxis for PCP from November 2006 through October 2007. Primary outcome measures were the incidence rate of PCP and that of TMP/SMX-related adverse effects.

Results: Thirty-three patients were selected to take part in this study, including 8 males and 25 females (age 45.8 ± 18.6 years [mean \pm SD]). The dosage of prednisolone was 48.1 ± 13.7 mg/day (mean \pm SD) and the duration of prophylaxis with TMP/SMX was 72 days (range 5-309 days). None of the patients developed PCP during the observation periods. TMP/SMX was discontinued in 9 patients due to adverse effects. Adverse effects included fever (2 patients), skin eruption (2 patients), hematological disorders (3 patients), liver dysfunction (1 patient), renal dysfunction (1 patient), and meningitis (1 patient). All adverse effects developed within 48 days from the initiation of prophylactic TMP/SMX therapy. Four of 9 patients continued to be given TMP/SMX at reduced doses in spite of mild leukopenia, thrombopenia, or liver dysfunction. In 4 other patients, TMP/SMX was changed to aerosolized pentamidine, and 1 other patient received TMP/SMX desensitization therapy. None of the 9 patients developed PCP.

Conclusions: These results confirm that TMP/SMX is an effective prophylaxis therapy for PCP in spite of the relatively high prevalence of adverse effects. Moreover, these data suggest that the initial use of TMP/SMX might have some beneficial effect for prophylaxis of PCP even in cases changing to aerosolized pentamidine.

Key words: *Pneumocystis pneumonia*, trimethoprim-sulfamethoxazole, prophylaxis, adverse effect, immunosuppressed patient