

●原 著

ニューモシスチス肺炎予防のための スルファメトキサゾール・トリメトプリム投与量の検討

山口 牧子^{a,b} 梅田 幸寛^a 園田 智明^a 本定 千知^a 島田 昭和^a
森川 美羽^a 安齋 正樹^a 飴嶋 慎吾^a 石塚 全^a

要旨：間質性肺疾患における，ニューモシスチス肺炎（PCP）予防目的のスルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST）投与量について後方視的に検討した．2006年4月から2015年8月に間質性肺疾患に対し，ステロイド治療中にSTが投与された143例を対象とし，1錠連日投与群（n=47）と1錠週2回投与群（n=68）について比較検討した．両群ともにPCPの発現は認めず，副作用の発現率は1錠連日投与群が有意に高かった．STの1錠週2回投与はPCPの発症予防が可能で忍容性も優れている可能性が示唆された．

キーワード：間質性肺疾患，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，ニューモシスチス肺炎，ステロイド
Interstitial lung disease, Sulfamethoxazole-trimethoprim, *Pneumocystis pneumonia*, Steroid

緒 言

非特異性間質性肺炎や特発性器質化肺炎，特発性肺線維症の急性増悪などの特発性間質性肺炎や，膠原病肺，薬剤性肺炎など多くの間質性肺疾患の治療には，ステロイドや免疫抑制剤が用いられる^{1)~3)}．このような疾患では原疾患による局所免疫の低下に加え，これら免疫抑制療法による全身性免疫の低下により，治療中の合併症としてニューモシスチス肺炎（*Pneumocystis pneumonia*：PCP）がしばしば経験され，治療の障害となりその予防は必須と考えられる．これまでの報告では，プレドニゾン（prednisolone：PSL）20 mg/日以上，4週間以上の投与を受ける場合にPCPの予防目的にスルファメトキサゾール・トリメトプリム（sulfamethoxazole-trimethoprim：ST）投与が推奨されており⁴⁾，標準的な予防投与量としては，ST合剤（sulfamethoxazole 400 mg/trimethoprim 80 mg）1日1~2錠連日または2錠週3回投与とされる⁵⁾．しかし，血球減少や高カリウム血症など副作用も多く，推奨量での投与が困難となる症例をしばしば経験する．このような場合，ペンタミジン（pentami-

dine）の吸入による予防やアトバコン（atovaquone）が2次治療として推奨されているが⁶⁾，ペンタミジンは使用法が煩雑で手技を一定にすることが難しく我が国ではPCP予防としては保険適用がなく，アトバコンは薬価が高く継続に問題がある．

STによる副作用が発現した場合でも，経験的にはSTの服薬回数や服薬量の減量で内服継続が可能で，PCP予防も可能である症例も多い．しかし，STの標準量より低用量でPCP予防が可能であるかどうかは示されていない．もし，より低用量のST合剤で予防が可能であれば，副作用などの問題があった場合の治療選択肢となりうる．今回，当院でのステロイド治療中の間質性肺炎患者を対象に，ST予防投与の使用実態を調査し，PCP発症の有無や副作用の発現状況について，後方視的に調査し解析を行った．

研究対象，方法

1. 対 象

2006年4月から2015年8月の期間に福井大学医学部附属病院にて間質性肺疾患の治療目的で全身ステロイド治療を受け，ST予防投与がなされた143例を対象とした．

2. 方 法

本研究は，福井大学医学系研究倫理審査委員会で審査され承認を受けた（登録番号：20150137）．診療録をもとに後方視的に，STの投与方法について調査した．STの投与方法は主治医の裁量により決定されており，初期のST投与方法で症例を分類した．症例数の多かった1錠

連絡先：梅田 幸寛

〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3

^a福井大学学術研究院医学系部門病態制御医学講座
内科学（3）分野

^b日本赤十字社福井赤十字病院呼吸器内科
（E-mail: umeda@u-fukui.ac.jp）

（Received 21 Jun 2016/Accepted 24 Nov 2016）

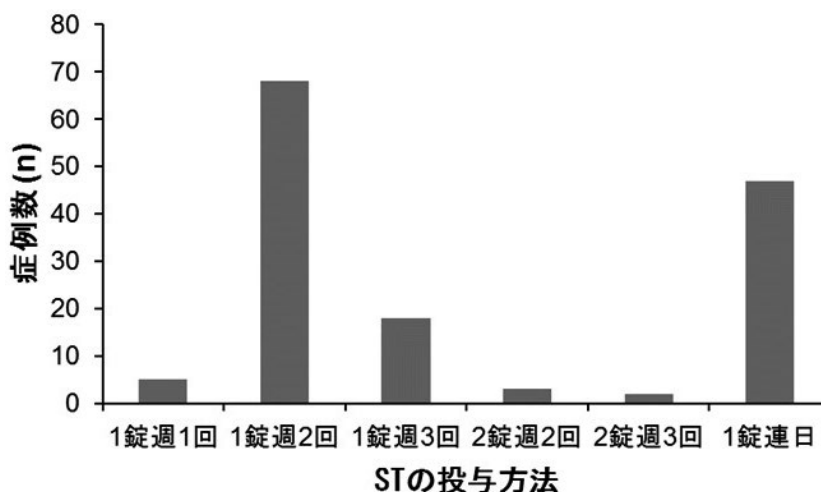


図1 STの初期投与方法別症例数. STの初期投与方法を調査した結果, 1錠週1回投与群: 5例 (3.5%), 1錠週2回投与群: 68例 (47.6%), 1錠週3回投与群: 18例 (12.6%), 2錠週2回投与群: 3例 (2.1%), 2錠週3回投与群: 2例 (1.4%), 1錠連日投与群: 47例 (32.9%)であった.

連日群と1錠週2回投与群についてPCP発症の有無, 患者背景や副作用について比較検討した. PCP発症の診断は, 高分解能CTで両側びまん性に地図状のすりガラス陰影などPCPに矛盾しない画像所見を呈し, 血清KL-6および β -Dグルカンの上昇を伴い, 喀痰または気管支肺胞洗浄液の鏡検にて菌体を検出した場合, またはPCR陽性のものとした. 副作用については, ST投与後に出現し, STの減量または中止によって改善したものとし, 他の因子による影響を否定できるものを副作用とみなした. 患者背景は観察期間, ST投与期間, 年齢, 体重, body mass index (BMI), ST投与開始時のクレアチニンクリアランス, 原疾患, 薬物療法を必要とする糖尿病の有無, 悪性腫瘍および殺細胞性抗癌剤併用の有無, ステロイドの総投与量, 内服ステロイド導入量, ステロイドパルス療法 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) ≥ 250 mg/dayを含む]の有無, 免疫抑制剤併用の有無, 酸素投与の有無, 人工呼吸器管理の有無について比較検討した. 観察期間はステロイド投与開始時からST投与終了時までとした. 原疾患は特発性間質性肺炎, 膠原病肺, 薬剤性肺炎, 放射線性肺炎, 慢性好酸球性肺炎, 急性呼吸窮迫症候群, 肺サルコイドーシスであった.

3. 統計解析

観察期間, ST投与期間, 年齢, 体重, BMI, クレアチニンクリアランス, ステロイド総投与量, 内服ステロイド導入量の2群間の比較はMann-Whitney U検定を用いた. 性別, 糖尿病の有無, ステロイドパルス療法の有無, 免疫抑制剤併用の有無, 酸素投与の有無, 人工呼吸器管理の有無, STによる副作用の有無について, 2群間の比較は χ^2 検定もしくはFisherの正確確率検定を行っ

た. $p < 0.05$ を統計学的に有意な差と判定した.

成 績

1. STの投与方法

STの初期投与方法を調査した結果, 1錠週1回投与群が5例 (3.5%), 1錠週2回投与群が68例 (47.6%), 1錠週3回投与群が18例 (12.6%), 2錠週2回投与群が3例 (2.1%), 2錠週3回投与群が2例 (1.4%), 1錠連日投与群が47例 (32.9%)であった (図1).

2. 患者背景

ST予防投与患者を初期投与方法で分類した結果, 患者数の多かった1錠連日投与群 (47例) と1錠週2回投与群 (68例) において患者背景の比較を行った (表1). 対象症例の平均年齢は69.0歳, 性別は男性78例, 女性37例であった. 免疫抑制治療の対象となった主な基礎疾患は特発性間質性肺炎が49例 (42.6%), 膠原病肺33例 (28.7%), 薬剤性肺炎14例 (12.2%), 放射線性肺炎8例 (7.0%), 慢性好酸球性肺炎6例 (5.2%)であった. 観察期間, ST投与期間, クレアチニンクリアランス, 基礎疾患, 合併症, 基礎疾患の重症度, 治療内容などに2群間の有意な差は認めなかった.

3. PCP発症に対する予防効果の比較

1錠連日投与群および1錠週2回投与群を含め, 今回対象とした全症例にPCP発症は認められなかった.

4. 副作用

1錠連日投与群と1錠週2回投与群における副作用の内容と発現頻度を表2に示す. 1錠連日投与群の副作用発現率は29.8% (14例), 1錠週2回投与群の11.8% (8例)であり, 1錠週2回投与群のほうが有意に低かった

表1 ST 予防投与患者の背景

	全症例 (n=115)	1錠連日投与群 (n=47)	1錠週2回投与群 (n=68)	p 値
観察期間 (日)*	219±411	169±347	253±448	0.28
ST 投与期間 (日)*	227±439	201±430	245±447	0.33
年齢 (歳)*	69.0±10.5	66.8±11.0	70.5±10.0	0.12
性別 (男性/女性)	78/37	34/13	44/24	0.39
体重 (kg)*	56.9±12.3	57.5±12.3	56.5±12.4	0.79
BMI*	22.1±4.1	21.9±3.6	22.2±4.3	0.71
クレアチニンクリアランス (ml/min)*	67±29	71±30	64±27	0.21
基礎疾患 [n (%)]				
特発性間質性肺炎	49 (42.6)	19 (40.4)	30 (44.1)	
膠原病肺	33 (28.7)	12 (25.5)	21 (30.9)	
薬剤性肺炎	14 (12.2)	7 (14.9)	7 (10.3)	
放射線性肺炎	8 (7.0)	6 (12.8)	2 (2.9)	
慢性好酸球性肺炎	6 (5.2)	2 (4.3)	4 (5.9)	
その他	5 (4.3)	1 (2.1)	4 (5.9)	
合併症 [n (%)]				
糖尿病	40 (35.7)	13 (27.7)	27 (39.7)	0.18
悪性腫瘍	37 (32.2)	17 (36.2)	20 (29.4)	0.45
抗腫瘍薬	28 (24.3)	14 (29.8)	14 (20.6)	0.26
管理 [n (%)]				
酸素投与	81 (70.4)	33 (70.2)	48 (70.6)	0.97
人工呼吸器	9 (7.8)	6 (12.8)	3 (4.4)	0.16
治療				
ステロイド総投与量* (mg)*	4,403±4,571	4,320±4,036	4,458±4,924	0.95
内服ステロイド導入量* (mg)*	40±13	42±14	39±13	0.31
ステロイドパルス† [n (%)]	61 (53.0)	27 (57.4)	34 (50.0)	0.43
免疫抑制薬 [n (%)]	34 (29.6)	17 (36.2)	17 (25.0)	0.20

*平均±SD. †プレドニゾロン換算. ‡メチルプレドニゾロン換算で 250 mg/day 以上の使用.

表2 有害事象の発現状況

	1錠連日投与群 (n=47)		1錠週2回投与群 (n=68)		p 値
有害事象の発現頻度	14	29.8%	8	11.8%	0.016
血球減少	3	6.4%	4	5.9%	
高カリウム血症	4	8.5%	1	1.5%	
肝機能障害	6	12.8%	1	1.5%	
皮疹	2	4.3%	2	2.9%	
CK 上昇	0	0.0%	1	1.5%	

(p=0.016). 副作用の内訳では, 1錠連日群では肝機能障害は有意に多く, 高カリウム血症では多い傾向がみられた. 一方, 血球減少や皮疹には差がみられなかった. 1錠連日投与群で副作用を認めた14例中5例(35.7%)は, 1錠週1~3回に減量したことで副作用が消失し, 継続が可能であり, 減量後もPCP発症は認めなかった. 一方1錠週2回投与群は副作用出現に対し, 2人は1錠週1回投与に変更するも改善を認めず, ST投与中止にて改善した. 他の6人は副作用出現後, 減量せずに投与を中止し, 副作用の改善を認めた.

考 察

本研究では, ステロイド使用中の間質性肺炎患者における, PCP発症予防のためのST投与量を後方視的に解析した. 標準量の1錠連日投与群でも低用量の1錠週2回投与群でもPCPの発症を認めなかった. また低用量投与では標準量と比較して副作用も少なかった. Human immunodeficiency virus (HIV) 感染症例や臓器移植症例, 悪性腫瘍, 膠原病症例などを対象とした臨床試験が行われており^{6)~10)}, これらの報告からHIV感染症例を対象としたガイドライン⁵⁾や非HIV感染症例に対するニューモシスチス肺炎予防についてのコクランレビュー¹¹⁾などにおいてPCP予防はST1日1回1~2錠を連日あるいは2錠週3回が原則となっており, 我が国の添付文書では, 1日1回1~2錠を連日または週3日となっている¹²⁾. しかし, 我々が知りうる範囲で1錠週2回の投与方法でPCPの予防効果を観察した報告は過去になく, 免疫抑制治療を必要とする間質性肺疾患症例を対象としたPCP予防に関する臨床研究も認められない. このため, ステロイド長期投与を必要とする間質性肺疾患に対する必要最低量

の ST 予防投与量は定まっておらず、今回得られた所見は同病態における PCP 予防の戦略を考えるうえで重要な所見と考えられた。

間質性肺疾患に対するステロイド投与は、特発性肺線維症を除く特発性間質性肺炎や膠原病肺、薬剤性肺炎、放射線性肺炎、慢性過敏性肺炎、慢性好酸球性肺炎のいずれにおいても有用性が示されており¹²⁾、いずれの疾患においても長期間の投与が必要となる。長期間のステロイド投与時には細胞性・液性免疫の低下および原疾患による局所免疫の低下により肺の易感染性が問題となる。特に PCP は重要な日和見感染症であり、榎本らの報告によると、0.5 mg/kg 以上の PSL を 3 週間以上投与され、かつ ST 予防投与されていない間質性肺炎 74 例中 7 例 (9.5%) に PCP を発症したとしている¹³⁾。ST は PCP 発症予防の第一選択薬であり、Green らは ST 予防投与によって PCP の発症を 91% 抑制できたとして報告している⁸⁾。今回、ST 予防投与がなされた 143 人においては、いずれの投与方法であっても PCP の発症は認めなかった。ST 1 錠週 2 回投与方法が間質性肺疾患の PCP 予防に必要な量である可能性が示唆された。

一方で、標準的な ST の予防投与において、1 錠連日群では 34.7% の副作用報告があり¹⁴⁾、安全に投与継続できない症例も存在する。我々の検討でも、中止あるいは減量を必要とした症例を多く経験した。副作用発現率は 1 錠連日投与群で 29.8% (14 例)、1 錠週 2 回投与群が 11.8% (8 例) であり、1 錠週 2 回投与群のほうが有意に低かった ($p=0.016$)。1 錠連日投与群で副作用を認めた 14 例中 5 例 (35.7%) は、1 錠週 1~3 回に減量し、投与継続が可能であった。HIV 患者における PCP の予防において、標準的予防法で副作用が出現した場合の対応法は、ガイドラインに従えば⁵⁾、投与を中止し改善後の再開、減感作での再開、減量して再開のいずれかとなる。ST が使用できない場合は、ジアフェニルスルホン (diphenylsulfone)、ジアフェニルスルホン/ピリメタミン (pyrimethamine)/ロイコボリン (leucovorin) 併用、ペンタミジン吸入、アトバコンなどが推奨されているが、我が国で PCP 予防として保険適用があるのはアトバコンだけであり、PCP 治療としてはペンタミジン吸入も認められている。しかし、アトバコンは薬価が高く長期の継続には問題があり、ペンタミジン吸入は手技や吸入機器を統一し、効果を一定にすることが難しいという問題がある。今回の結果を踏まえれば、間質性肺疾患治療における PCP 予防では、標準的予防法で副作用発現時に「減量して再開」する場合の標準的減量法として 1 回 1 錠週 2 回という方法も予防効果や副作用軽減の観点から妥当であることが示唆された。

今回の研究対象者のなかで、観察期間から本稿記載時

点までにおいて明らかに HIV 感染や AIDS の発症を認めた症例はないものの、本研究は後方視的研究であり、多くの症例で治療前の HIV の検索や CD4 陽性リンパ球数の測定がなされていない。ST 導入前の免疫機能の評価を行うことで症例ごとに、より至適な ST 投与方法の決定が可能になると考えられ、今後の検討課題である。

今回の検討からステロイド長期投与を有する間質性肺疾患において、ST の 1 錠週 2 回投与は PCP の発症予防が可能で忍容性も優れており、標準的投与量で副作用発現時には、1 錠週 2 回投与が妥当である可能性が示唆された。また、今回の検討では 1 錠週 2 回群に PCP 発症症例はみられず、リスク因子の少ない症例に関しては初期量として 1 錠週 2 回投与も考慮してもいいかもしれない。しかし、症例数も比較的小規模で後方視的検討であることからこの投与方法が妥当であるかは、前方視的な多数例の集積が必要と考えられる。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 特発性間質性肺炎診断・治療の手引き改訂第 2 版. 2011; 38-41.
- 2) Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 801-12.
- 3) Umeda Y, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after pandemic influenza A (H1N1) vaccination. *Intern Med* 2010; 49: 2333-6.
- 4) Sepkowitz KA, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia without acquired immunodeficiency syndrome. More patients, same risk. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1125-8.
- 5) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2013.
- 6) Schneider MM, et al. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1995; 171: 1632-6.
- 7) El-Sadr, et al. A randomized trial of daily and

- thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Clin Infect Dis 1999; 29: 775-83.
- 8) Green H, et al. Prophylaxis of Pneumonia in immunocompromised non HIV-infected patients: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2007; 82: 1052-9.
 - 9) Yale SH, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. Mayo Clin Proc 1996; 71: 5-13.
 - 10) Olsen SL, et al. Prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in cardiac transplant recipients by trimethoprim sulfamethoxazole. Transplantation 1993; 56: 359-62.
 - 11) Stern A, et al. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Database of Syst Rev 2014; (10): CD005590.
 - 12) バクタ配合錠®, バクタ配合顆粒® スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤. シオノギ製薬, 2014年2月改訂.
 - 13) 榎本達治, 他. ステロイド療法中の間質性肺炎患者に発症したニューモシスチス肺炎の臨床的検討. 日呼吸会誌 2005; 43: 725-30.
 - 14) 横尾広美, 他. スルファメトキサゾール・トリメトプリムのニューモシスチス肺炎予防投与時の有害事象発見に及ぼす因子の検討. 医療薬学 2013; 39: 182-8.

Abstract

Low-dose sulfamethoxazole-trimethoprim for *Pneumocystis pneumonia* prophylaxis in interstitial lung disease patients taking corticosteroid therapy

Makiko Yamaguchi^{a,b}, Yukihiro Umeda^a, Tomoaki Sonoda^a, Chisato Honjo^a, Akikazu Shimada, Miwa Morikawa^a, Masaki Anzai^a, Shingo Ameshima^a and Tamotsu Ishizuka^a

^aThird Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

^bDepartment of Respiratory Medicine, Fukui Red Cross Hospital

Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* (PCP) with sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX/TMP: ST) is required in patients with interstitial lung diseases who receive high-dose and long-duration corticosteroid therapy. One or two ST tablets (SMX 400 mg and TMP 80 mg/tablets) daily or two tablets three times weekly have been recommended as the regimen according to clinical trials for patients with human immunodeficiency virus infection. To clarify the optimal dosage of ST for prophylaxis of PCP in patients with interstitial lung diseases taking corticosteroids, we retrospectively analyzed 143 interstitial lung disease patients who had been treated with ST from April 2006 to August 2015. We compared the incidence of PCP and adverse events between two groups (one tablet daily group, n=47; one tablet twice-weekly group, n=68). PCP had not occurred in either group. However, the frequency of adverse events in the one tablet twice-weekly group was significantly lower than in the one tablet daily group (11.8% vs. 29.8%, p=0.016). In conclusion, as the prophylactic regimen with ST for against PCP, one tablet twice-weekly administration may be a sufficiently effective and well-tolerated regimen in interstitial lung disease patients taking corticosteroids therapy.