

肺癌化学療法中に発症したニューモシスチス肺炎の3例

齋木啓子¹・望月吉郎¹・中原保治¹・
河村哲治¹・佐々木信¹・西尾智尋²

要旨 — **背景**. 肺癌化学療法中にびまん性陰影が出現することがあり, 感染症なのか薬剤アレルギーなのか鑑別に苦慮することがある. **症例**. 我々は肺癌化学療法中に発症したニューモシスチス肺炎を3例経験した. 発症時年齢は73歳, 72歳, 55歳で全例男性であった. ステロイドの長期投与は1例であった. 2例は化学療法のみで発症しており, 化学療法もニューモシスチス肺炎発症の危険因子と思われた. 3例とも発熱を主訴とし, 呼吸不全を呈していたのは1例のみであった. 画像的には全例淡い濃度上昇をびまん性に認めた. 気管支肺胞洗浄液 BALF (bronchoalveolar lavage fluid) か喀痰のいずれかでニューモシスチス PCR (polymerase chain reaction) が全例陽性であり, β -D-グルカンの上昇も認めた. スルファメトキサゾール・トリメトプリム ST 合剤 (sulfamethoxazole-trimethoprim) の投与で3例ともに軽快している. **結論**. 肺癌治療中にびまん性スリガラス様陰影が出現した場合, ニューモシスチス肺炎を念頭に置く必要がある. (肺癌, 2007;47:273-276)

索引用語 — ニューモシスチス肺炎, 肺癌, 化学療法, びまん性スリガラス様陰影

Three Occurrences of *Pneumocystis* Pneumonia in Lung Cancer Patients Undergoing Chemotherapy

Keiko Saiki¹; Yoshirou Mochizuki¹; Yasuharu Nakahara¹;
Tetsuji Kawamura¹; Shin Sasaki¹; Chihiro Nishio²

ABSTRACT — **Background**. When chest radiographs of lung cancer patients undergoing chemotherapy show diffuse light interstitial infiltrates, we have difficulty in distinguishing the pneumonia from a drug allergy. **Cases**. We reported 3 occurrences of *Pneumocystis* pneumonia in lung cancer patients. The patients, 73-, 72-, and 55-year-old men, were undergoing chemotherapy. One had received long-term corticosteroid treatment. The others had received only chemotherapy, so we hypothesized chemotherapy was also a risk factor in the occurrence of *Pneumocystis* pneumonia. All had fevers, but only 1 developed respiratory failure. All chest radiographs showed diffuse light interstitial infiltrates. In all cases *Pneumocystis* was detected in bronchoalveolar lavage fluid or sputum by polymerase chain reaction. β -D-glucan concentrations were elevated high. The patients were treated with sulfamethoxazole-trimethoprim, and all showed marked improvement. **Conclusion**. When chest radiographs of lung cancer patients undergoing chemotherapy show diffuse light interstitial infiltrates, *Pneumocystis* pneumonia should be considered. (JLCC. 2007;47:273-276)

KEY WORDS — *Pneumocystis* pneumonia, Lung cancer, Chemotherapy, Diffuse interstitial infiltrate

¹独立行政法人国立病院機構姫路医療センター呼吸器内科; ²滋賀医科大学呼吸器内科.

別刷請求先: 齋木啓子, 独立行政法人国立病院機構姫路医療センター呼吸器内科, 〒670-8520 兵庫県姫路市本町 68 番地.

¹Department of Respiratory Medicine, Himeji Medical Center, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Shiga Medical Uni-

versity, Japan.

Reprints: Keiko Saiki, Department of Respiratory Medicine, Himeji Medical Center, 68 Honmachi, Himeji-shi, Hyougo 670-8520, Japan.

Received September 12, 2006; accepted April 16, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

Pneumocystis jiroveci (*carinii*) は免疫不全のある患者に重篤な肺炎を引き起こす病原体であり、特に AIDS 患者では重要な日和見感染症の 1 つである。最近、我々は肺癌化学療法中に発症したニューモシスチス肺炎 3 例を経験したので若干の文献考察を加え報告する。

症 例

症例 1：73 歳，男性。

現病歴：右下葉原発の肺腺癌 cT2N3M1，脳・皮下・骨転移として，2004 年 4 月全脳照射実施。同時期より脳転移に対してプレドニゾロン PSL (prednisolone) 10 mg/day の内服を開始。5 月中旬に化学療法 CBDCA (carboplatin) + VNR (vinorelbine) を実施，3 日後から左腰部皮下腫瘍と右腸骨に放射線治療を開始した。

発熱後経過：6 月上旬から 38℃ 台の発熱が持続，IPM/CS (imipenem/cilastatin) ・ LVFX (levofloxacin) 投与を行ったが無効であった。約 1 週間後に胸部 X 線写真でびまん性の淡い浸潤影，胸部 CT (Figure 1) でスリガラス様陰影が出現。気管支肺胞洗浄液 BALF (bronchoalveolar lavage fluid) でカリニ PCR (polymerase chain reaction) 陽性よりニューモシスチス肺炎と診断，スルファメトキサゾール・トリメトプリム ST 合剤 (sulfamethoxazole-trimethoprim) 12 錠および AIDS 患者のニューモシスチス肺炎治療に準じて呼吸不全改善のため PSL 60 mg/day の内服を開始したところ，速やかに解熱し，CRP ・ LDH ・ β -D-グルカンともに正常化した。計 3 週間の治療を行い，その後予防投与に変更し継続した。

症例 2：72 歳，男性。

現病歴：右肺門部の小細胞癌 LD (limited disease)，

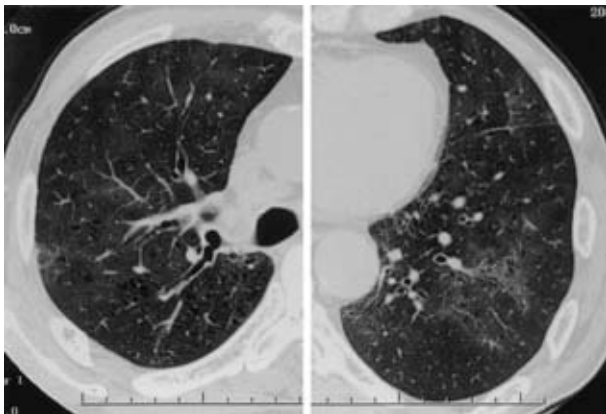


Figure 1. Chest CT on June, 2004. Chest CT image showing diffuse light interstitial infiltrates.

cT1N2M0, stage IIIA として，2001 年 11 月から化学療法 CBDCA + VP-16 (etoposide) を 6 コース実施。一旦 CR (complete response) になったが，1 年半後に再発。2004 年 6 月から再度化学療法 AMR (amrubicin) day 1~3 開始。7 クール目施行中，38℃ 台の発熱が出現した。咳嗽・呼吸困難を伴っていた。

発熱後経過：8 月上旬から 38℃ 台の発熱が出現，SBT/ABPC (sulbactam/ampicillin) ・ IPM/CS ・ LVFX は無効であった。胸部 X 線写真でびまん性の淡い浸潤影，胸部 CT (Figure 2) でスリガラス様陰影を認めた。SpO₂ が 15 l リザーバーで 83% と呼吸不全を呈したため，気管支鏡検査は実施できなかった。喀痰でカリニ PCR 陽性が判明したためニューモシスチス肺炎と診断，ST 合剤 12 錠 ・ PSL 20 mg/day の内服を開始したところ，速やかに解熱し，CRP ・ LDH ・ β -D-グルカンともに減少した。ST 合剤は 17 日間，PSL は 30 日間内服した後中止した。

症例 3：55 歳，男性。

現病歴：右下葉原発の肺腺癌 cT4N2M1，悪性胸水・

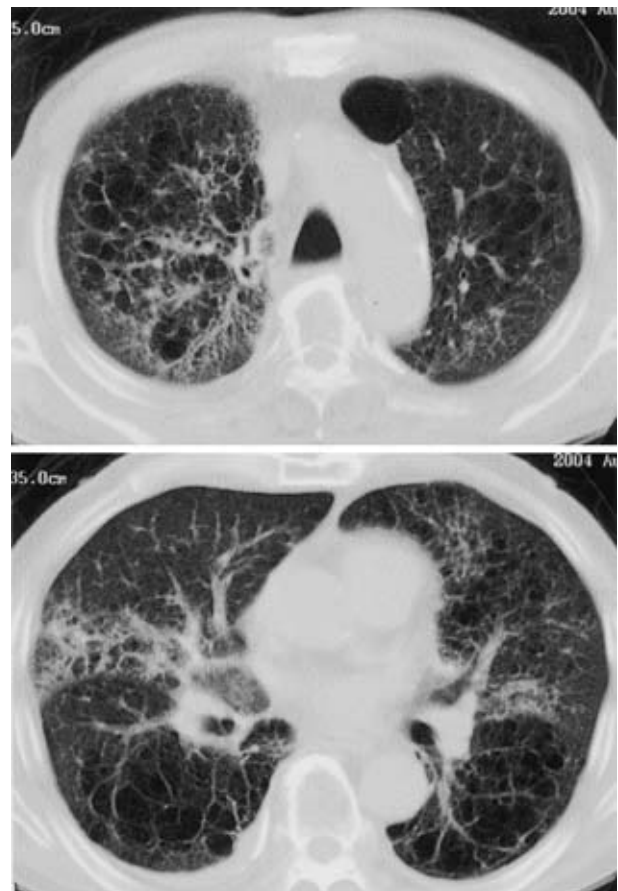


Figure 2. Chest CT on August, 2004. Chest CT image showing diffuse light interstitial infiltrates.

胸椎転移として、2004年7月から化学療法CPT-11 (irinotecan) day 1, 8, 15を開始。3クール目施行中、37℃台の発熱が出現した。咳嗽・呼吸困難を伴っていた。

発熱後経過：10月上旬から37℃台の発熱が出現、CFPN-PI (cefcapene pivoxil)・CTR (ceftriaxone) 投与は無効であった。約1週間後に胸部X線写真でびまん性の淡い浸潤影、胸部CT (Figure 3) でスリガラス様陰影が出現。BALFでカリニPCR陽性よりニューモシスチス肺炎と診断、ST合剤12錠・PSL 30 mg/dayの内服を開始したところ、速やかに解熱し、CRP・LDH・β-D-グルカンともに減少した。計3週間の治療を行い、その後予防投与に変更し続けた。

今回の3例の要約を表 (Table 1) に示す。3例とも、びまん性スリガラス様陰影を呈し、ニューモシスチス肺炎以外に、サイトメガロウイルス肺炎、心不全、薬剤性肺炎などが鑑別にあがった。しかし、サイトメガロウイルスアンチゲネミア陰性、心エコーによる評価、薬剤リンパ球刺激試験陰性などで他疾患は否定的になり、カリニPCR陽性、β-D-グルカン上昇などよりニューモシスチス肺炎と診断した。

考 察

非 HIV 感染者は HIV 感染者に比べ、ニューモシスチス肺炎の発症が急激で BALF における *Pneumocystis* 量は少なく、好中球優位で、炎症反応が強く、死亡率が高いとされている。

Pneumocystis 量が少ないのに対して免疫機構が保たれているため、急激に発症するものと考えられている。¹ 今回3例中2例にBALを実施したが、リンパ球優位であった。BALFに好中球が多いのか、リンパ球が多いのかももう少し症例の蓄積が必要と思われた。

Pneumocystis は *in vitro* での培養が困難なため、確定診断は各種検体から *Pneumocystis* を検出することによって行われる。気管支肺泡洗浄液などの検体に Grocott 染色を行いシストを検出するか、Diff-Quick 染色を行い栄養型を検出すれば診断が確定する。非 HIV 感染者では BALF 中の *Pneumocystis* 検出頻度が低いとされ、このような場合は *Pneumocystis* の遺伝子標的を検出する PCR 法も利用されている。しかし、臨床症状を伴わない BALF 中 PCR 陽性例もあり、*Pneumocystis* の保菌状態と考えられている。Flori ら² は、このような患者は慎重な経過観察を続け、一時的なものか長期に及ぶものかを総合的に評価する必要があると述べている。

非 AIDS 患者のニューモシスチス肺炎の報告は少ないが、Yale ら³ は Mayo Clinic での非 AIDS-ニューモシスチス肺炎 116 例について報告している。基礎疾患としては造血器腫瘍が 30% と多く、固形癌は 13% であり、そ

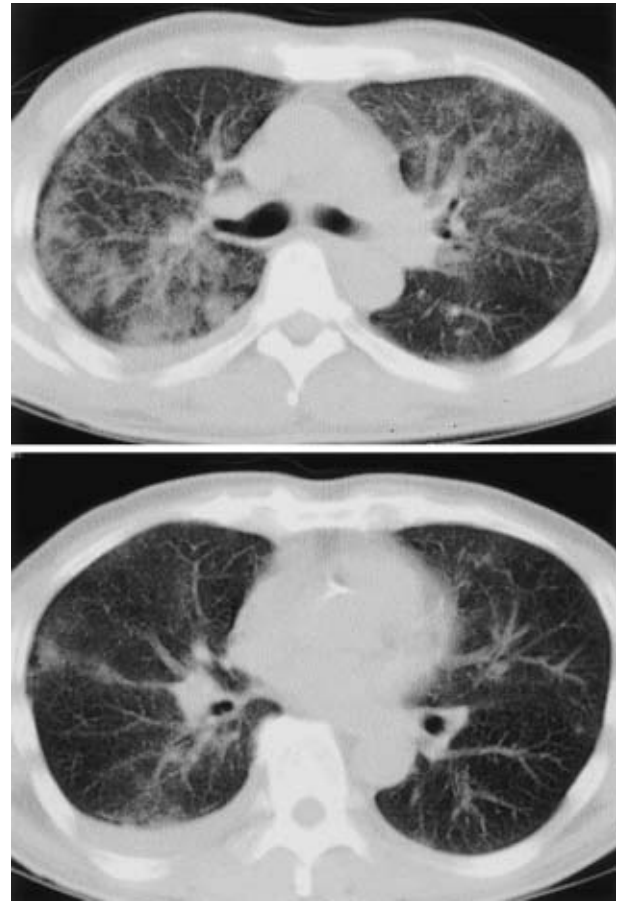


Figure 3. Chest CT on October, 2004. Chest CT image showing diffuse light interstitial infiltrates.

の内肺癌はわずか3名であった。ニューモシスチス肺炎発症1ヶ月以内にステロイド全身投与を受けていた患者は90%に及んでいた。発症時ステロイド投与量の中央値はPSL換算で30 mg/日であったが、1/4は16 mg/日しか投与されていなかった。また投与期間の中央値は12週間であったが、同様に1/4は8週間もしくはそれ以下で発症していた。ST合剤が予防投与されていた症例はなく、死亡率は50例、43%であった。死亡率と診断時のステロイド投与量の間には関連が認められ、生存者は有意にステロイド低用量投与であった。一方、投与期間との関連は認められなかった。以上より、長期間ステロイドを全身投与する場合にはST合剤の予防投与が必要と述べている。

Sepkowitz ら⁴ は癌専門病院での非 AIDS-ニューモシスチス肺炎 142 例について報告している。基礎疾患としては造血器腫瘍が 47% と多く、固形癌は 31% であり、その内肺癌は 8 名であった。内因性も含め、発症時ステロイド全身投与を受けていた症例は 87% であった。最大ステロイド量の中央値は PSL 換算で 80 mg であり、投与

Table 1. Characteristics and Findings for the 3 Patients

Patient	1	2	3
Age, Gender	73 M	72 M	55 M
Premorbid corticosteroid therapy	PSL 10 mg/day	-	-
SpO ₂ (%)	95%	83% (O ₂ 15 l/min)	85%
β-D-glucan (pg/ml) (the kinetic turbidimetric Limulus method, cut off value 11 pg/ml)	33.7	28.5	19.9
KL-6 (U/ml)	1150	1030	307
WBC (μ/l)	15800	7500	6000
CRP (mg/dl)	5.50	22.33	3.18
Grocott staining	-	-	-
<i>P. Carinii</i> -PCR	BALF	Sputum	BALF
Total cell count of BALF (×10 ⁵ /ml)	3.0		14.0
Lymphocyte count (%)	51		83
CD4+ T lymphocyte count (%)	44.6		43.7
Therapy	ST · PSL	ST · PSL	ST · PSL
Outcome	Recovery	Recovery	Recovery

Only patient 1 had been treated with low-dose prednisolone, 10 mg/day before infection. Patient 2 developed respiratory failure. Slight increases in β-D-glucan concentrations were noted (normal, <20 pg/ml). In all cases, *Pneumocystis* was not identified by Grocott staining. Diagnosis was made by polymerase chain reaction. All patients improved with sulfamethoxazole-trimethoprim and prednisolone treatment. BALF, bronchoalveolar lavage fluid; SpO₂, transcutaneous oxygen saturation.

期間の中央値は3ヶ月であった。ST合剤の予防投与は、骨髄移植例では行われていたものの、詳細は不明であった。予後に関しては、56例が死亡しており、死亡率は固形癌、特に脳腫瘍で高い傾向を認めた。脳腫瘍群の平均ステロイド投与量がPSL 153.0 mgと高用量であることが背景にあると述べている。長期間ステロイドを全身投与する場合にはST合剤の予防投与が必要であると述べている。

今回の症例でステロイド投与されていた症例は1例のみであった。2例は化学療法のみでニューモシスチス肺炎が発症していた。化学療法もニューモシスチス肺炎発症の危険因子であると思われる。ステロイド投与中の患者はもちろんであるが、ステロイド非投与例であっても肺癌化学療法中にびまん性スリガラス様陰影を認めた時、ニューモシスチス肺炎を念頭に置き精査をする必要がある。

REFERENCES

1. 高橋 賢, 古西 満, 善本英一郎, 他. カリニ肺炎の臨床的検討—HIV感染症例と非HIV感染症例での相違. 感染症学雑誌. 2001;75:709-710.
2. Flori P, Bellete B, Durand F, et al. Comparison between real-time PCR, conventional PCR and different staining techniques for diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia from bronchoalveolar lavage specimens. *J Med Microbiol.* 2004;53:603-607.
3. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc.* 1996;71:5-13.
4. Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. *JAMA.* 1992;267:832-837.