

ORIGINAL ARTICLE

肺癌患者におけるニューモシスチス肺炎の臨床的検討

西垣 豊<sup>1</sup>・藤田結花<sup>1</sup>・藤内 智<sup>1</sup>・平松美江<sup>1</sup>・  
山本泰司<sup>1</sup>・武田昭範<sup>1</sup>・山崎泰宏<sup>1</sup>・藤兼俊明<sup>1</sup>

Clinical Aspects of Pneumocystis Pneumonia in Patients with Lung Cancer

Yutaka Nishigaki<sup>1</sup>; Yuka Fujita<sup>1</sup>; Satoru Fujiuchi<sup>1</sup>; Mie Hiramatsu<sup>1</sup>;  
Yasushi Yamamoto<sup>1</sup>; Akinori Takeda<sup>1</sup>; Yasuhiro Yamazaki<sup>1</sup>; Toshiaki Fujikane<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Dohoku National Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** Pneumocystis pneumonia (PCP) is known to be a potentially fatal opportunistic infection. PCP is sometimes encountered by lung cancer patients during cancer treatment. In this study, we retrospectively examined the frequency of PCP in lung cancer patients in terms of the clinical characteristics and the treatment method. **Study Design.** We studied 297 patients with lung cancer treated in our department between January, 2004 and December, 2005. PCP was diagnosed when the clinical conditions and clinical findings agreed with PCP, and *Pneumocystis jiroveci* was detected by microscopic inspection or polymerase chain reaction method of airway biopsy specimen from patient. **Results.** PCP was diagnosed in 13 patients (4.4%) out of 297 lung cancer patients. Of the 13 patients with PCP, 4 patients had received chemo-radiotherapy, and 7 patients received chemotherapy with palliative radiotherapy in 4 cases. One patient received radiotherapy only. Surgical excision had been done in one patient. Ten of 13 patients with PCP had received glucocorticoid therapy until PCP was diagnosed. PCP was more frequent in lung cancer patients who had received chemotherapy or radiotherapy, or both. Glucocorticoid therapy with chemotherapy, or radiotherapy, or both was also a risk factor for PCP. **Conclusion.** It is thought that great caution is necessary in PCP when glucocorticoid is used additionally in lung cancer patients who have received either chemotherapy, or radiotherapy.

(JLCC. 2009;49:241-247)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Pneumocystis pneumonia

Reprints: Yutaka Nishigaki, Department of Respiratory Medicine, Dohoku National Hospital, 7 Hanasaki, Asahikawa, Hokkaido 070-8644, Japan.

Received October 20, 2008; accepted January 19, 2009.

**要旨** — **目的.** ニューモシスチス肺炎 (pneumocystis pneumonia : PCP) は致死的な日和見感染症として知られている。一方、肺癌の治療経過中、時に、PCPの発症を経験する。PCP発症の実態を明らかにするため、症例の臨床的特徴、治療法による発症頻度を retrospective に検討した。**研究計画.** 2004年1月から2005年12月までに当科で肺癌の確定診断が得られた297症例を対象とした。PCPの診断は、臨床症状、臨床所見とともに気道検体の検鏡または polymerase chain reaction 法でニューモシスチス陽性とした。**結果.** 全297例中13例(4.4%)で経過中にPCP発症が診断された。13例へ施行

された肺癌治療は化学放射線療法4例、抗癌剤化学療法7例(緩和的放射線治療併用は4例)、放射線治療単独1例、外科的切除施行例1例であり、さらに13例中10例は副腎皮質ステロイド剤の投与を受けていた。化学療法および放射線療法施行、またステロイド治療を受けた症例で高頻度にPCPの発症を認めた。**結論.** 化学療法や放射線療法が施行され、加えてステロイド剤を使用する場合にはPCPの発症に十分な注意が必要であると考えられる。

**索引用語** — 肺癌, ニューモシスチス肺炎

<sup>1</sup>独立行政法人国立病院機構道北病院呼吸器科。  
別刷請求先：西垣 豊, 独立行政法人国立病院機構道北病院呼吸

器科, 〒070-8644 北海道旭川市花咲町7丁目。  
受付日：2008年10月20日, 採択日：2009年1月19日。

## はじめに

ニューモシスチス肺炎 (pneumocystis pneumonia; 以下, PCP) は, 酵母様真菌である *Pneumocystis jiroveci* によって引き起こされる肺炎である.<sup>1</sup> 正常な免疫能力をもつ場合に発症することはまれであるが, 後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS), 抗癌剤化学療法やステロイド剤の長期投与などによる免疫低下時に発症する致死的な日和見感染症として知られている.<sup>2,4</sup>

一方, 手術不能な進行肺癌の割合は高く, それらに対し抗癌剤の多剤併用や放射線併用など強力的に治療が行われることが多い. 肺癌に対する化学療法や放射線治療の経過中, 時に, PCP を発症し急性な転帰をとる症例を経験する. そこで今回, 肺癌患者における PCP 発症の実態を明らかにする目的に, 症例の臨床的特徴, 治療法による発症頻度を retrospective に検討した.

## 対象および方法

2004年1月から2005年12月に, 道北病院呼吸器科に入院し肺癌の確定診断が得られた297例を対象とした. 診療録をもとに retrospective に, 年齢, 性別, 喫煙歴, 肺癌組織型, 臨床病期, performance status (以下, PS), 基礎疾患, 肺癌に対する治療法, 副腎皮質ステロイド剤 (以下, ステロイド剤) 投与の有無, 投与量, 投与期間, 臨床症状, 臨床検査値, sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤予防投与の有無を検討した. 慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD), 特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) の呼吸器基礎疾患の有無については胸部 CT 所見および呼吸機能検査所見で診断した. また, 治療経過中の間質性病変の増悪および出現を間質性肺疾患 (interstitial lung disease) 合併とし, そのうち胸部放射線照射後の照射野に合致する場合は放射線肺炎 (irradiation pneumonitis) と診断した.

PCP 発症の診断は, 1) 乾性咳嗽, 発熱, 呼吸困難などの臨床症状, 2) 胸部画像 (胸部単純写真および胸部 CT 写真) 上のびまん性スリガラス状陰影, 低酸素血症などの臨床所見, 3) 喀痰 (場合により誘発喀痰) および気管支洗浄液などの気道検体の検鏡または polymerase chain reaction (PCR) 法でニューモシスチス陽性のものとした. 検鏡には, パパニコロー染色, メイ-ギムザ染色およびグロコット染色を用いた. PCR 法による *Pneumocystis jiroveci* DNA の検査は (株) SRL に依頼した.

分割表の検定には  $\chi^2$  検定を用いて統計学的解析を行った.

**Table 1.** Patient Characteristics

No. of patients	297
Age	72 (34-99)
Gender	
Male/Female	232/65
Smoking status	
Never/Current or ex-smoker	69/228
Histology	
NSCLC/SCLC	262/35
Performance status (0, 1, 2/3, 4)	272/25
Disease stage (IA-III A/IIIB, IV)	147/150

NSCLC: non-small cell lung cancer, SCLC: small cell lung cancer.

## 結果

297例の患者背景を Table 1 に示す. 年齢は中央値 72 歳 (34~99 歳), 性別は男性 232 例, 女性 65 例で, 喫煙歴を有する症例は 228 例, 喫煙歴のない症例は 69 例であった. 組織型は非小細胞肺癌 262 例, 小細胞肺癌 35 例で, PS 0~2 は 272 例, PS 3, 4 は 25 例, 臨床病期 IA~III A 期は 147 例, IIIB, IV 期は 150 例であった. 遠隔転移は肺内転移 43 例, 脳転移 23 例, 骨転移 27 例を認めた. 基礎疾患に COPD をもつものは 118 例, IPF をもつものは 34 例であった. 全例で PCP 発症に対する ST 合剤の予防投与を受けていなかった.

全 297 例中 13 例で治療経過中に PCP の発症が診断された (Table 2). PCP 発症例は年齢中央値 73 歳 (48~92 歳), 13 例中 12 例は男性で, うち 10 例は喫煙歴を有していた. 組織型では 13 例中 12 例は非小細胞肺癌 (腺癌および扁平上皮癌), 全例が PS 0~2 と比較的良好で, 臨床病期 IIIB, IV 期が 8 例であった. 施行された治療法は化学放射線療法 4 例, 抗癌剤化学療法 7 例 (うち脳転移, 骨転移, 上大静脈症候群に対する縦隔などへの緩和的放射線治療 (以下, 緩和的照射) 併用 4 例), 放射線治療単独 1 例, 外科的切除施行例 1 例であった. 基礎疾患に COPD, IPF をもつものは各々 8 例, 6 例であった. PCP を発症した 13 例のうちステロイド剤の投与を受けていたものは 10 例で, 全例で PCP 発症時までステロイド剤が継続されていた. ステロイド投与量は prednisolone (PSL) 換算で平均 25.8 mg (10~60 mg) で発症までの投与期間は平均 40 日 (14~73 日) であった. 全 13 例のうち 5 例は抗癌剤投与から 14~20 日の経過であったが, 白血球数, リンパ球数の高度の低下は認めていなかった. PCP の疑診後より全例に ST 合剤内服ないし pentamidine isetionate の注射剤および高用量のステロイド剤の投与が開始された. 13 例中 6 例は治療に反応し臨床所見および症状の改善を認めたが, 7 例では状態が増悪

**Table 2.** Cases with Pneumocystis Pneumonia

Case	Gender	Age	Smoking	Histology	Stage	PS	U.D.	Treatment	Corticosteroids	Prednisolone		Prognosis
										Dose	Duration	
1	M	65	(+)	SCLC	IIIB	1	Lca, COPD	CTx/P-RTx	yes (BRA)	14 mg	52 d	dead
2	M	68	(+)	SCC	IV	1		CTx/RTx	yes (PS)	15 mg	38 d	dead
3	F	76	(-)	AD	IV	1	Breast ca	CTx	yes (RA)	10 mg	73 d	improved
4	M	48	(-)	AD	IV	2		CTx/P-RTx	yes (BRA)	14 mg	53 d	improved
5	M	74	(+)	AD	IV	2	COPD	CTx/P-RTx	yes (Ir.P.)	20 mg	41 d	improved
6	M	73	(+)	SCC	IA	1	IPF	OP	no			improved
7	M	70	(+)	SCC	IIIA	1	IPF, COPD	CTx/RTx	yes (Ir.P.)	40 mg	39 d	dead
8	M	92	(-)	SCC	IV	1		RTx	yes (Ir.P.)	25 mg	16 d	dead
9	M	75	(+)	SCC	IIB	1	IPF, COPD	CTx	no			improved
10	M	79	(+)	AD	IV	0	DM, COPD	CTx/P-RTx	no			improved
11	M	67	(+)	SCC/AD	IIIA	0	IPF, COPD	CTx/RTx	yes (Ir.P.)	20 mg	14 d	dead
12	M	72	(+)	AD	IA	1	IPF, COPD	CTx	yes (ILD)	60 mg	40 d	dead
13	M	79	(+)	AD	IV	1	IPF, COPD	CTx/RTx	yes (ILD)	40 mg	34 d	dead

AD: adenocarcinoma, SCC: squamous cell carcinoma, PS: performance status, U.D.: underlying disease, Lca: lung cancer, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, Breast ca: breast cancer, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, DM: diabetes mellitus, CTx: chemotherapy, RTx: radiotherapy, P-RTx: palliative RTx, OP: operation, (BRA): brain metastasis, (PS): exacerbation of PS, (RA): rheumatoid arthritis, (Ir.P.): irradiation pneumonitis, (ILD): interstitial lung disease, d: days.

**Table 3.** The Frequency of the Appearance of Pneumocystis Pneumonia (PCP) in Lung Cancer Patients in Relation to Patient Characteristics ( $\chi^2$  Test)

Patient's characteristics	PCP (yes/no)	P-value
Gender		
Male (n=232)	12/220	0.2056
Female	1/64	
Smoking status		
Never (n=69)	3/66	0.9892
Current or ex-smoker	10/218	
Histology		
NSCLC (n=262)	12/250	0.6398
SCLC	1/34	
Performance status		
0, 1, 2 (n=272)	13/259	0.2636
3, 4	0/25	
Disease stage		
IA-III A (n=147)	5/142	0.4158
IIIB, IV	8/142	
IPF		
with (n=34)	6/28	< 0.0001*
without	7/256	
COPD		
with (n=118)	8/110	0.1003
without	5/174	

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

\* Significance at  $P < 0.05$  ( $\chi^2$  test).

し死亡した。

患者背景因子別に PCP の発症頻度を検討したが、性

別、喫煙歴の有無、組織型、PS、臨床病期では有意な傾向がなかった。呼吸器基礎疾患として IPF をもつ症例で 34 例中 6 例と PCP の発症を高頻度に認めた (Table 3)。

治療法別の PCP の発症頻度の検討では、抗癌剤化学療法施行 156 例中 11 例、放射線療法 (緩和的照射も含む) 施行 88 例中 9 例、うち胸部放射線照射施行 50 例 (39 例は抗癌剤化学療法を併用) 中 5 例と化学療法もしくは放射線療法施行例で高頻度に PCP の発症を認めた。逆に手術施行例は 107 例中 1 例と頻度が少なく、best supportive care (以下、BSC) が選択された 46 例に PCP の発症は認めなかった (Table 4)。化学療法施行 156 例の詳細をみると化学療法のみは 91 例 (術前後化学療法は 27 例)、化学療法と胸部照射併用は 39 例 (術前化学放射線療法は 1 例)、化学療法と緩和的照射の施行は 26 例で、各々で 3 例、4 例、4 例に PCP の発症を認めた。化学療法レジメンは非小細胞肺癌例には first line に carboplatin, paclitaxel 併用療法が施行されることが多く、その他 cisplatin, docetaxel hydrate, gemcitabine hydrochloride, vinorelbine ditartrate などが使用されていた。小細胞肺癌例の多くは cisplatin と etoposide もしくは irinotecan hydrochloride との併用が行われ、その他 amrubicin hydrochloride や nogitecan hydrochloride が使用された。

放射線療法施行 88 例の詳細は胸部照射が 50 例 (39 例は化学療法と併用、3 例は術後照射)、緩和的照射の施行は 44 例 (34 例は化学療法なし胸部照射も施行、2 例は術後照射) であり、各々で 5 例、4 例に PCP の発症を認めた。

手術施行例 107 例の内訳は、手術単独が 72 例、35 例に

**Table 4.** The Frequency of the Appearance of Pneumocystis Pneumonia (PCP) in Lung Cancer Patients in Relation to Treatment Method ( $\chi^2$  Test)

Treatment method	PCP (yes/no)	P-value
Chemotherapy		
yes (n=156)	11/145	0.0178*
no	2/139	
Radiotherapy		
yes (n=88)	9/79	0.0014*
no	4/205	
Thoracic irradiation		
yes (n=50)	5/45	0.0331*
no	8/239	
Surgical operation		
yes (n=107)	1/106	0.0295*
no	12/178	
Best supportive care		
yes (n=46)	0/46	0.1145
no	13/238	

\* Significance at  $P < 0.05$  ( $\chi^2$  test).**Table 5.** The Frequency of the Use of Corticosteroids in Lung Cancer Patients in Relation to Treatment Method ( $\chi^2$  Test)

Treatment method	Corticosteroid therapy (yes/no)	P-value
Chemotherapy		
yes (n=156)	68/88	$< 0.0001^*$
no	25/116	
Radiotherapy		
yes (n=88)	50/38	$< 0.0001^*$
no	43/166	
Chemo-radiotherapy		
yes (n=39)	24/15	$< 0.0001^*$
no	69/189	
Surgical operation		
yes (n=107)	11/96	$< 0.0001^*$
no	82/108	
Best supportive care		
yes (n=46)	13/33	0.6273
no	80/171	

\* Significance at  $P < 0.05$  ( $\chi^2$  test).

術前後に化学療法ないし放射線治療が施行され、PCPの発症は手術単独例に1例を認めた。

ステロイド剤は、化学療法施行156例中68例に使用されていた。詳細をみると化学療法のみが施行された64例（術前後施行例は除く）では24例にステロイド剤が使用され、使用例の2例、不使用の1例にPCPの発症を認めた。化学放射線療法が施行されたのは39例で24例にステロイド剤が使用され、PCPの発症4例すべてが使用例であった。一方、放射線療法を受けた88例中50例にステロイド剤が使用されており、胸部照射単独例の10例（3例は術後照射）中2例にステロイド剤が使用され、その2例中1例にPCPが発症した。緩和的照射を受けたもののうち23例は脳への照射であり、22例にステロイド剤が使用されており、使用例の2例にPCPが発症した。手術施行例107例のうちステロイド剤の使用は11例と少なく、不使用の1例にPCPの発症を認めた。BSCが選択された46例中13例にステロイド剤が使用されたが、PCPの発症はなかった。ステロイド剤の使用頻度は化学療法および放射線療法の治療例で有意に高い傾向であった（Table 5）。

全297例の治療経過中、肺癌終末期の数日間の投与を除く14日以上ステロイド剤の投与がなされていたのは93例であった。投与理由はBSC、抗癌剤化学療法中のPSの改善、間質性肺疾患の合併、胸部縦隔への放射線照射後の放射線肺炎、脳転移および脳転移巣への放射線照射に併用した例であった。その多くは、PSL換算で5~15 mg程度であったが、36例ではPSL換算で20~60 mg

が投与されていた。ステロイド治療の有無とPCPの発症頻度の関連を検討したところ、ステロイド治療を受けた93例中10例で経過中にPCPの発症があり、PSL換算で20 mg以上の投与を受けた36例では6例でPCPが発症しており、いずれも有意に高頻度であった。しかし、ステロイド治療を受けた93例で、ステロイド剤の投与量をPSL換算で20 mg以上の症例と20 mg未満の症例でPCPの発症頻度を検討したが、20 mg未満の57例においても4例にPCPの発症を認め、有意差はなかった。また、化学療法と放射線療法の単独および併用治療を受けた179例中ステロイド剤が使用された症例は77例で、そのうちPCP発症を10例に認めた（Table 6）。

## 考 察

PCPを引き起こす *Pneumocystis jiroveci* は自然界に存在し、小児期に広く、不顕性感染を経験しており、<sup>5,6</sup> 個体の免疫力が低下した場合、増殖が抑制できず発症すると考えられている。臨床的にPCPを起こすのは、ほとんどが基礎疾患を有するものであり、特にAIDS患者において重要な感染症であるが、<sup>2</sup> その他、臓器移植後、造血器腫瘍に罹患および治療を受けている患者、膠原病患者、先天性免疫不全の患者、それらの患者でステロイド治療を受けている場合において注意が必要な感染症である。<sup>4,7</sup>

一方、PCPの発症は固形癌においてはまれと考えられていた。<sup>8</sup> しかし、固形癌においても、より強力な、より免疫を抑制するような化学療法がなされた場合、PCP

**Table 6.** The Frequency of the Appearance of Pneumocystis Pneumonia (PCP) in Lung Cancer Patients in Relation to Corticosteroid Therapy ( $\chi^2$  Test)

Treatment method	PCP (yes/no)	P-value
Corticosteroid therapy		
with (n=93)	10/83	0.0003 <sup>†</sup>
without	3/201	
Corticosteroid therapy (corticosteroids (PSL $\geq$ 20 mg. and $\geq$ 2 W))		
with (n=36)	6/30	0.0001 <sup>†</sup>
without	7/254	
Dosage of corticosteroids (n=93) *		
PSL $\geq$ 20 mg (n=36)	6/30	0.1434
PSL < 20 mg	4/53	
Chemotherapy and/or radiotherapy with/without corticosteroid therapy		
with (n=77)	10/67	0.0035 <sup>†</sup>
without	2/100	

PSL: prednisolone.

\* Patients who received corticosteroid therapy for two weeks or more. <sup>†</sup> Significance at  $P < 0.05$  ( $\chi^2$  test).

発症の頻度は増加すると考えられている。<sup>3,9</sup> 現在、肺癌においても、抗癌剤の多剤併用化学療法や放射線併用療法など、より強力に治療が行われるようになり、PCP発症が増加することが危惧される。しかし、これまで肺癌患者におけるPCP発症の臨床的検討の報告は少ない。

今回の検討では、肺癌297症例の治療経過中に13例(4.4%)にPCPの発症を認めた。PCPの発症は男性で喫煙歴を有する非小細胞肺癌症例が多かったが、統計学的に有意ではなかった。PCPが発症した13例に施行された治療法は抗癌剤化学療法7例(うち緩和的照射併用は4例)、化学放射線療法4例、放射線治療単独1例、外科的切除術施行例1例であり、13例中11例(84.6%)に抗癌剤化学療法が施行されていた。全297症例でみると、化学療法が施行された156例中11例(7.1%)と、化学療法施行例で高頻度にPCPの発症を認め、逆に化学療法を施行されなかった手術施行例では1例にのみPCPの発症があり、BSCが選択された症例ではPCPの発症はなく、PCPの発症に化学療法の施行が寄与している可能性が考えられる。

現在、肺癌領域で施行される化学療法の多くは二剤併用療法が行われるが、cisplatinないしcarboplatinのプラチナ製剤と、非小細胞癌であればtaxanes, gemcitabine hydrochloride, vinorelbine ditartrateなどが併用され、小細胞癌であればetoposideかirinotecan hydrochlorideが併用される。当科においては初回治療に非小細胞肺癌ではcarboplatinとpaclitaxel、小細胞肺癌にはcisplatinとetoposideの併用化学療法が施行されることが多い。

PCPの発症の寄与因子として、第一に化学療法の副作用としての骨髄抑制が考えられる。程度の差はあるが骨髄抑制はほぼ全例に出現し、時に高度の白血球減少が認められる。このような白血球減少に伴う免疫抑制状態がPCPの発症に影響することが考えられる。また、抗癌剤自体の特性、例えばtaxane系抗癌剤のpaclitaxelやdocetaxel hydrateは強く免疫機能へ影響し、リンパ球に対してその数と機能に有害に作用するとともに、NK細胞の殺細胞機能は血清中IL-10と同様に低下するとされる。<sup>10</sup> このことから、強力な化学療法ないしtaxane系抗癌剤の使用がPCP発症の要因となるとする報告もある。<sup>11</sup>

一方、PCP発症の13例中9例(69.2%)に放射線療法が行われており、うち4例は化学放射線療法例、1例は胸部照射単独例で、4例は脳転移、骨転移、上大静脈症候群に対する縦隔などへの緩和的照射例であった。全297症例においても放射線療法施行88例中9例(10.2%)と、放射線療法施行例でPCPの発症が高頻度であった。胸部放射線照射単独の10例中1例(10.0%)に、また化学放射線療法の39例中4例(10.3%)にPCPの発症を認め、胸部照射がPCP発症に関与している可能性が考えられる。これまでに、肺癌患者におけるPCP発症に関する報告は少ないが、5例のPCP発症症例の報告をみると、全例で抗癌剤化学療法が、3例には胸部照射が、3例にはステロイド剤が使用されている。<sup>12</sup> また、過去の胸部照射歴がPCP発症の要因となるとの報告もある。<sup>11</sup>

もう一つPCP発症に関する重要な問題としてステロイド剤の使用が考えられる。造血管腫瘍や原発性ないし転移性の中樞神経系腫瘍に対する長期間のステロイド治療はPCP発症の危険因子となることが報告されている。<sup>13,14</sup> 副腎皮質ステロイドは免疫担当細胞に働き、免疫応答に関連するサイトカインや接着分子などの発現を転写レベルで抑制し、多面的に免疫応答を抑えたと考えられている。<sup>15</sup> 加えて、副腎皮質ステロイドは肺サーファクタント構成を変化させる、つまりphospholipidsを減少させ、phospholipase A2、サーファクタント蛋白AおよびDを増加させる。<sup>16,17</sup> ニューモシスチスの肺での増殖はサーファクタント構成の変化を必要とし、ステロイド剤を使用することによりサーファクタントの構成変化が起こり、ニューモシスチスの集落化を容易にすると考えられる。<sup>18</sup> ステロイド剤の使用量については、これまでの報告からPSL換算で30 mg/日以上での使用では発症の危険性が高まると考えられている。<sup>14,19</sup> 非癌疾患であるが、29例の膠原病患者での検討ではPCP発症の危険因子としてPSL換算で30 mg/日以上での投与、免疫抑制剤の併用が挙げられている。<sup>20</sup> さらに、30 mg/日未満の投与でのPCP発症はなかったとの報告もある。<sup>21</sup>

今回の検討において、PCP 発症の 13 例のうちステロイド剤の投与を受けていたものは 10 例 (76.9%) で、全例で PCP 発症時までステロイドが継続されていた。ステロイド投与量は PSL 換算で平均 25.8 mg (10~60 mg) で発症までの投与期間は平均 40 日 (14~73 日) であった。全 297 例中 93 例 (31.3%) で治療経過中に 14 日以上ステロイド剤の投与がなされていたが、特に、化学放射線療法施行例、緩和的照射のうち脳への照射の施行例では 61.5%、95.7% と高頻度にステロイド剤が使用されており、使用例の各々 4 例、2 例に PCP の発症を認めている。ステロイド治療の有無と PCP の発症頻度の関連をみると、ステロイド治療を受けた全 93 例中 10 例 (10.8%)、PSL 換算で 20 mg 以上の投与を受けた 36 例では 6 例 (16.7%) に PCP の発症があり、高頻度であった。また、抗癌剤化学療法、放射線療法の単独ないし併用治療を受け、ステロイド剤が使用された症例は 77 例で PCP 発症を 10 例 (13.0%) に認めた。ステロイドの使用量は 30 mg 以上の症例も 3 例あったが、20 mg 未満の症例も 4 例あり、ステロイドの使用量が 20 mg 以上と 20 mg 未満では PCP の発症頻度には差がなかったことから、肺癌治療においては 20 mg 未満の比較的低用量の使用であっても、PCP の発症には十分な注意が必要と考えられる。また、治療法とステロイド剤の投与の有無をみると、化学療法施行や放射線療法を受けた 56.8% にステロイド剤が使用されており、治療例で有意に使用されている。一方、BSC が選択された 46 例のうち 13 例にステロイド剤が使用されていたが、PCP の発症は認めていない。

今回の検討から、化学療法ないし放射線療法施行が PCP 発症の寄与因子となり、加えて、治療例では原疾患や合併症、治療副作用に対してステロイド剤を使用することが多く、その結果さらに PCP 発症の危険性を高めると考えられる。

さらに、PCP 発症の危険性を考える場合、まず *Pneumocystis jiroveci* の感染の伝播経路の問題がある。まだ明確になっていないが、人から人への感染を示唆する報告もある。<sup>22</sup> 今回の検討での PCP 発症例は全例が孤発例であり、無症候性の感染後の経過中に再活性化したものと考えられた。また、PCP 発症の危険性を高める患者個人の素地を考える場合、発症の臨床前段階としての無症候性のニューモシスチスの集落化が重要な問題と思われる。大部分の健常者においてはニューモシスチスの肺での集落化を認めていないとされる。<sup>23</sup> しかし、慢性の呼吸器疾患患者の肺では 7% から 19% にニューモシスチスの集落化を認め、<sup>24,25</sup> COPD 患者では集落化の危険性が高まるとの報告や、<sup>26,27</sup> さらに最近の検討では、肺癌症例の 17%、20 mg 以上のステロイド剤使用患者の 44% に無症状のニューモシスチスの集落化を認めたと報告さ

れている。<sup>18</sup> 肺癌患者では肺癌自体の存在に加え、COPD、IPF などの慢性呼吸器疾患をもつものも少なくなく、ニューモシスチスの集落化の危険性が高いと考えられる。そこに、抗癌剤化学療法や胸部放射線照射が施行され、さらにステロイド剤を使用することにより、PCP 発症の頻度が増加すると考えられる。

本検討において、PCP 発症患者に呼吸器合併症として COPD をもつものを多く認めたが、統計学的な有意差はなかった。他方、IPF をもつ 6 例で PCP が発症し有意に高率であった。IPF による既存肺構築の破壊による肺局所の易感染性が関与していることと、6 例中 2 例で放射線肺炎、2 例で間質性肺炎の増悪に対してステロイド剤が使用されており、このように、治療に関連した合併症に対するステロイド剤使用と PCP の発症が関連している可能性も考えられた。

癌治療における PCP 予防を目的とした ST 合剤の投与についての指針はない。これまでの報告は非癌疾患が対象であるが、間質性肺疾患においてはステロイド剤や免疫抑制剤など免疫抑制療法を行う場合、<sup>28</sup> また、非 AIDS 患者においては PSL 換算で 20 mg/日を 4 週間以上の投与を行う場合、<sup>29</sup> 膠原病患者では 30 mg/日以上投与ないし免疫抑制剤を併用する場合、<sup>20</sup> これらの患者に対する ST 合剤の予防投与を考慮することを勧めている。しかし、肺癌治療においては、抗癌剤化学療法や放射線療法が施行され、加えてステロイド剤が使用されている場合には 20 mg 未満の比較的低用量の使用であっても、PCP の発症には十分な注意が必要であり、場合により ST 合剤の予防投与を考慮する必要があると考えられた。

最後に、今回の検討から肺癌治療中の PCP 発症例は少なからず存在すると考えられる。これまで肺癌自体の進行や肺癌治療に伴う間質性肺疾患合併による呼吸不全の増悪と思われた症例の中に、PCP 発症による急性の転帰をとった症例が含まれていた可能性がある。PCP 発症は予後不良の病態で、早期の診断と治療が重要であり、肺癌治療に際しては、PCP 発症の危険性について念頭に入れておく必要があると思われる。

## REFERENCES

1. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:891-896.
2. Glatt AE, Chirgwin K. *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med.* 1990;150:271-279.
3. Hughes WT, Feldman S, Aur RJ, Verzosa MS, Hustu HO, Simone JV. Intensity of immunosuppressive therapy and the incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Cancer.* 1975;36:2004-2009.

4. Walzer PD, Perl DP, Krogstad DJ, Rawson PG, Schultz MG. Pneumocystis carinii pneumonia in the United States. Epidemiologic, diagnostic, and clinical features. *Ann Intern Med.* 1974;80:83-93.
5. Meuwissen JH, Tauber I, Leeuwenberg AD, Beckers PJ, Sieben M. Parasitologic and serologic observations of infection with Pneumocystis in humans. *J Infect Dis.* 1977; 136:43-49.
6. Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. Pneumocystis carinii infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics.* 1978;61:35-41.
7. Hughes WT. Pneumocystis carinii pneumonitis. *Chest.* 1984;85:810-813.
8. Varthalitis I, Aoun M, Daneau D, Meunier F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with cancer. An increasing incidence. *Cancer.* 1993;71:481-485.
9. Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350:2487-2498.
10. Tong AW, Seamour B, Lawson JM, Ordonez G, Vukelja S, Hyman W, et al. Cellular immune profile of patients with advanced cancer before and after taxane treatment. *Am J Clin Oncol.* 2000;23:463-472.
11. Barbounis V, Aperis G, Gambletsas E, Koumakis G, Demiris M, Vassilomanolakis M, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with solid tumors and lymphomas: predisposing factors and outcome. *Anticancer Res.* 2005;25:651-655.
12. Fossieck BE Jr, Spagnolo SV. Pneumocystis carinii pneumonitis in patients with lung cancer. *Chest.* 1980;78:721-722.
13. Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, Gottlieb S, Armstrong D. Pneumocystis carinii pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. *JAMA.* 1992; 267:832-837.
14. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1098-1107.
15. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med.* 1993;119:1198-1208.
16. Deterding RR, Shimizu H, Fisher JH, Shannon JM. Regulation of surfactant protein D expression by glucocorticoids in vitro and in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994;10: 30-37.
17. Guo Z, Kaneshiro ES. Phospholipid composition of Pneumocystis carinii and effects of methylprednisolone immunosuppression on rat lung lipids. *Infect Immun.* 1995; 63:1286-1290.
18. Maskell NA, Waine DJ, Lindley A, Pepperell JC, Wakefield AE, Miller RF, et al. Asymptomatic carriage of Pneumocystis jiroveci in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. *Thorax.* 2003;58:594-597.
19. Roblot F, Godet C, Le Moal G, Garo B, Faouzi Souala M, Dary M, et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with Pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:523-531.
20. Saito K, Nakayamada S, Nakano K, Tokunaga M, Tsujimura S, Nakatsuka K, et al. Detection of Pneumocystis carinii by DNA amplification in patients with connective tissue diseases: re-evaluation of clinical features of P. carinii pneumonia in rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2004;43:479-485.
21. Takabayashi K, Koike T, Kurasawa K, Yamazaki S, Sugiyama T, Matsumura R, et al. Pulmonary opportunistic infections in patients with autoimmune diseases. *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* 1989;78:1293-1298.
22. Brazinsky JH, Phillips JE. Pneumocystis pneumonia transmission between patients with lymphoma. *JAMA.* 1969;209:1527.
23. Wakefield AE, Pixley FJ, Banerji S, Sinclair K, Miller RF, Moxon ER, et al. Detection of Pneumocystis carinii with DNA amplification. *Lancet.* 1990;336:451-453.
24. Sing A, Roggenkamp A, Autenrieth IB, Heesemann J. Pneumocystis carinii carriage in immunocompetent patients with primary pulmonary disorders as detected by single or nested PCR. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3409-3410.
25. Nevez G, Raccurt C, Vincent P, Jounieaux V, Dei-Cas E. Pulmonary colonization with Pneumocystis carinii in human immunodeficiency virus-negative patients: assessing risk with blood CD4+ T cell counts. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1331-1332.
26. Calderón EJ, Regordan C, Medrano FJ, Ollero M, Varela JM. Pneumocystis carinii infection in patients with chronic bronchial disease. *Lancet.* 1996;347:977.
27. Morris A, Sciarba FC, Lebedeva IP, Githaiga A, Elliott WM, Hogg JC, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease severity and Pneumocystis colonization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:408-413.
28. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:646-664.
29. Sepkowitz KA. Pneumocystis carinii pneumonia without acquired immunodeficiency syndrome: who should receive prophylaxis? *Mayo Clin Proc.* 1996;71:102-103.