

PCP予防

ST合剤が使用できないシチュエーションを中心に



東京ベイ・浦安市川医療センター

Tokyo Bay Urayasu/Ichikawa Medical Center

総合内科

作成: 益子 茂人

監修: 坂井 正弘

分野: 感染症
テーマ: 予防

症例

- 特に既往のない58歳女性.
- MPO-ANCA関連血管炎による壊死性半月体形成性糸球体腎炎に対して, mPSL 1000mg 3日間のステロイドパルス後, PSL 50mg/日 (0.8mg/kg/日) の内服を開始した.
- 2週間毎のシクロホスファミド12.5 mg/kg/回の静注療法 (IVCY) を開始した.

症例

- PCP予防にST合剤(バクタ[®]1錠)内服を開始したところ、前胸部に皮膚紅斑が出現.
- ST合剤による薬疹を疑い内服を中止したところ、皮疹は消退した.

Clinical Question

1. 本症例のPCP発症リスクは？
2. ST合剤が使えないときは？

1. 本症例のPCP発症リスクは？

Risk factors for *Pneumocystis* pneumonia in patients without HIV infection

Glucocorticoid use in patients with another cause of immunocompromise

Defects in cell-mediated immunity

Cancer (particularly hematologic malignancy)

Hematopoietic stem cell transplantation (HCT; especially allogeneic HCT)

Solid organ transplantation

Treatment for rejection

Treatment for inflammatory conditions (eg, granulomatosis with polyangiitis [Wegener's])

Severe malnutrition (especially protein malnutrition)

Primary immunodeficiencies (particularly severe combined immunodeficiency)

Prematurity

1.本症例のPCP発症リスクは？

- PSL 20mg/日以上を1ヶ月以上内服し，他の免疫抑制薬を使用する場合，PCP予防が推奨される(Grade 2B).

Clin Infect Dis 2002 May 1;34(9):1293.
Mayo Clin Proc. 1996 Jan;71(1):102-3.

1.本症例のPCP発症リスクは？

- シクロホスファミドのようなcytotoxic agents (殺細胞剤)併用は、PCP発症のハイリスクである。

J Rheumatol. 1994;21(2):246.

- シクロホスファミド使用中の膠原病患者33症例に対し、予防投与を行わない場合のPCP年間発症率は9.5%(95%CI 1.15-34.33)であったという報告がある。

Intern Med J. 2007;37(10):687.

1.本症例のPCP発症リスクは？

- PCPを発症した膠原病患者に対するST合剤・ステロイド併用療法での死亡率は86% (診断から死亡までの平均日数 14 ± 4 日間)に達するという報告がある.

J Clin Rheumatol. 2006;12(3):114.

- 非HIV患者のPCPでの死亡率は, HIV患者のPCPでの死亡率よりも有意に高い(32% v.s. 8%, $P < 0.005$)と報告されている.

Med J Aust. 1995;162(5):233.

1.本症例のPCP発症リスクは？

- 文献により異なるが，PCP発症時の死亡率は高く，予防の費用対効果は高い。
- 本症例のPCP発症リスクは高く，PCP予防は不可欠と判断した。

2.ST合剤が使用できないときは？

Drug

Oral dose*

Adverse reactions

Preferred regimen for both primary and secondary prophylaxis

Trimethoprim-
sulfamethoxazole

1 DS tablet daily

Fever, rash, neutropenia,
gastrointestinal upset,
transaminase elevation

Alternative regimens

Atovaquone suspension

1500 mg orally once daily
given with food

Gastrointestinal distress, rash

Dapsone

50 mg twice daily

Fever, rash, gastrointestinal
upset, methemoglobinemia,
hemolytic anemia (check for
G6PD deficiency)

Aerosolized pentamidine

300 mg monthly (via
Respigard II nebulizer)

Cough, wheezing,
extrapulmonary
pneumocystosis

PCP予防薬

一般名	用量	副作用	商品名	薬価
TMP-SMX	80mg/400mg/日	Fever, rash, neutropenia, gastrointestinal upset, transaminase elevation	バクタ® 1錠 分1	74.6円/錠
Atovaquone	1500mg/日	Gastrointestinal distress, rash	サムチレール® 2包 分1	1727.6円 /750mg/包
Dapsone	100mg/日	Fever, rash, gastrointestinal upset, methemoglobinemia, hemolytic anemia	レクチゾール® 4錠 分2	80.0円 /25mg/錠
Pentamidine	300mg/月	Cough, wheezing, extrapulmonary pneumocystosis	ベナンボックス® 300mg吸入 1回/ 月	7618.0円 /300mg/瓶

TMP-SMXのPCP予防効果

TMP/SMX versus placebo, no treatment or non-PCP drug for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients						
Patient or population: patients with Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients						
Settings:						
Intervention: TMP/SMX versus placebo, no treatment or non-PCP drug						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	TMP/SMX versus placebo, no treatment or non-PCP drug				
Documented PCP infections Clinical and microbiological criteria Follow-up: 1-36 months	Study population		See comment	1000 (10 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ^{1,2}	Risks were calculated from pooled risk differences
	62 per 1000	9 per 1000 (2 to 39)				
	Moderate					
	10 per 1000	2 per 1000 (0 to 6)				
All cause mortality - TMP/SMX versus placebo or no treatment Follow-up: 2-36 months	Study population		RR 0.58 (0.17 to 2)	461 (4 studies)	⊕⊕○○ low ³	
	31 per 1000	18 per 1000 (5 to 62)				
	Moderate					
	10 per 1000	6 per 1000 (2 to 20)				
PCP-related mortality Clinical only	18 per 1000	3 per 1000 (1 to 17)	RR 0.17 (0.03 to 0.94)	886 (9 studies)	⊕⊕○○ low ^{1,4}	
Adverse events: severe adverse events requiring treatment discontinuation - TMP/SMX versus placebo or no treatment Clinical and laboratory criteria and treatment discontinuations	16 per 1000	4 per 1000 (1 to 27)	RR 0.28 (0.05 to 1.7)	530 (5 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ⁵	

TMP-SMXのPCP予防効果

- 発症予防

RR 0.15

(95% CI 0.04 to 0.62; 10 trials, n: 1000)

NNT 19

- 死亡率低下

RR 0.17

(95% CI 0.03 to 0.94; 9 trials, n: 886)

ST合剤によるPCP予防効果は高い

代替薬のPCP予防効果

- Atovaquone

ST合剤が使用できない自家造血幹細胞移植症例に対するPCP予防効果が示されている。

Bone Marrow Transplant. 1999;24(8):897.

- Dapsone
- Aerosolized pentamidine

非HIV患者における、ST合剤以外のPCP予防に対するエビデンスは限定的であり、結論は出ていない。

2.ST合剤が使用できないときは？

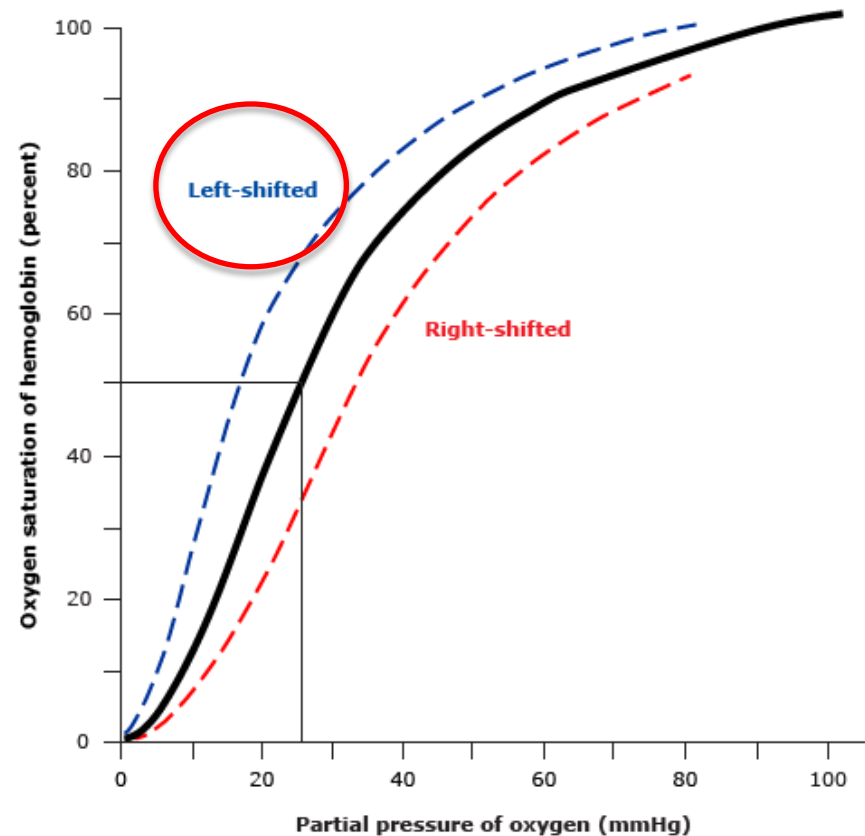
- ST合剤以外の薬剤のPCP予防の有効性に関するエビデンスは現時点では限定的.
- 患者の嗜好, 費用対効果を考慮し,
Dapsone 100mg/日の内服を開始した.

症例

- 腎障害における酸塩基モニタリングのため、定期的な血液ガス測定を行っていたところ、**メトヘモグロビン(metHb):16.7%**と上昇を認めめた。
- Dapsone開始に伴い経時的に上昇していることが判明した。

メトヘモグロビン血症

- Hb中の Fe^{2+} が Fe^{3+} に酸化されたものがメトヘモグロビンであり、酸素結合能・運搬能が低い。
- Fe^{3+} の酸素結合能は低いが、親和性が高く、酸素解離曲線は“left-shifted”となる。



Am J Physiol. 1942; 137:56.

UpToDate® Clinical features, diagnosis, and treatment of methemoglobinemia

メトヘモグロビン血症

- met Hb > 20%
頭痛, 倦怠感, 呼吸苦, 無気力などの
症状を来す.
- met Hb > 40%
呼吸不全, 意識障害, 痙攣, ショックを
呈し, 致死的となる場合がある.

メトヘモグロビン血症

- Dapsoneの副作用としてメトヘモグロビン血症 (>10%) が知られている.

UpToDate® Dapsone (systemic): Drug information

- 原疾患を問わず, Dapsoneを使用した138症例のreviewでは, 42%にメトヘモグロビン血症を来したと報告されている.

Medicine (Baltimore). 2004;83(5):265.

メトヘモグロビン血症を来す薬剤

Agents known to cause methemoglobinemia

Acetanilid	Local anesthetic agents Benzocaine Lidocaine Prilocaine	Nitrites Amyl nitrite Farryl nitrite Sodium nitrite Nitroglycerin Nitric oxide	Resorcinol
p-Amino salicylic acid	Dapsone	Nitrobenzene	Sulfonamides
Aniline, aniline dyes	Menadione	Paraquat	
Benzene derivatives	Metoclopramide	Phenacetin	
Clofazimine	Methylene blue	Phenazopyridine	
Chlorates	Naphthoquinone	Primaquine	
Chloroquine	Naphthalene	Rasburicase	

症例

- Dapsone内服中止したところ, 数日後に metHbは正常値まで低下した.

2.ST合剤が使用できないときは？

Drug

Oral dose*

Adverse reactions

Preferred regimen for both primary and secondary prophylaxis

Trimethoprim-
sulfamethoxazole

1 DS tablet daily

Fever, rash, neutropenia,
gastrointestinal upset,
transaminase elevation

Alternative regimens

Atovaquone suspension

1500 mg orally once daily
given with food

Gastrointestinal distress, rash

Dapsone

50 mg twice daily

Fever, rash, gastrointestinal
upset, methemoglobinemia,
hemolytic anemia (check for
G6PD deficiency)

Aerosolized pentamidine

300 mg monthly (via
Respigard II nebulizer)

Cough, wheezing,
extrapulmonary
pneumocystosis

症例

- Aerosolized pentamidin, Atovaquoneのいずれも腎機能に応じた用量調整の必要性に関するデータはない。
- それらの薬剤でPCP発症予防を比較したエビデンスは現時点で存在しない。
- 低コスト, 1回/月の使用で済む患者負担軽減の観点から, Aerosolized pentamidine 300mg/月の吸入を選択した。

Aerosolized pentamidine

1. 気道刺激性が強いので事前に気管支拡張薬（ベネトリン0.5mlなど）を吸入.
2. ペンタミジン[®]300mgをワッサーに溶解.
3. 個室内で5 μ m以下のエアロゾル粒子を生成する能力を有する超音波ネブライザーで体位を変えながら計30分かけて吸入する（座位→仰臥位→左右側臥位→腹臥位→座位, など5分毎に体位変換).

症例

- その後、特に薬剤副作用やPCPを発症することなく、外来にて経過観察となった。

Take home message

- PSL 20mg/日以上を1ヶ月以上投与し、他の免疫抑制薬を使用する場合には、PCP予防を行う。
- PCP予防の第一選択は、効果・コストのいずれの面においてもST合剤が優れている。
- PCP予防に使用できるST合剤以外の薬剤は以下の3つ。用法・副作用を考慮し、選択する。
 - ① Atovaquone
 - ② Dapsone
 - ③ Pentamidine