

Ciclosporin 投与腎移植患者における *Pneumocystis carinii* 肺炎症例の検討

滋賀医科大学腎移植班

金 哲将*, 朴 勺*, 若林 賢彦*, 石田 章*
新井 豊*, 小西 平*, 神波 照夫*, 友吉 唯夫*
迫 裕孝**, 沖野 功次**, 中根 佳宏**小玉 正智**

PNEUMOCYSTIS CARINII PNEUMONIA IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS TREATED WITH CICLOSPORIN

Chol Jang KIM, Kyun PAK, Yoshihiko WAKABAYASHI,
Akira ISHIDA, Yutaka ARAI, Taira KONISHI, Teruo KOUNAMI,
Tadao TOMOYOSHI, Hirotaka SAKO, Koji OKINO,
Yoshihiro NAKANE and Masashi KODAMA

From the Group of Renal Transplantation, Shiga University of Medical Science

Four cases of pneumocystis carinii pneumonia occurred among 38 renal transplant recipients. Diagnosis was confirmed by cyst concentration technique in 2 cases. The other 2 cases were clinically, from the rapid improvement of fever, pulmonary infiltrates and hypoxia following a therapeutic trial of high dose sulfamethoxazole-trimethoprim. All patients responded to treatment with high dose sulfamethoxazole-trimethoprim. Three patients survived pneumocystis carinii pneumonia, but 1 died due to aspergillosis. One patients showed serological evidence of concomitant cytomegalovirus infection.

(Acta Urol. Jpn. 35: 653-659, 1989)

Key words: Pneumocystis carinii pneumonia, Ciclosporin, Sulfamethoxazole-trimethoprim

はじめに

Pneumocystis carinii 肺炎 (以下 PC 肺炎と略す) は、宿主の免疫能が極度に低下した場合にみられる日和見感染である。近年では、悪性腫瘍に対する化学療法、膠原病や臓器移植に対する免疫抑制療法が普及するに伴い、本疾患の増加傾向がみられる。PC 肺炎は sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤によく反応するものの、迅速に診断し、適正な治療がなされなければ致死率の高い疾患とされており、したがって早期診断、早期治療が最も重要といえる。

滋賀医科大学においては、1982年7月より1988年3月までに生体腎移植21例、死体腎移植17例を施行し、そのうち4例に PC 肺炎を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例は全例男性であり、年齢は22歳から47歳で平均33.5歳である。生体腎移植 (LD) 症例が2例、死体腎移植 (CD) 症例が2例であり、血液透析歴は2ヵ月から6年で平均3年である。免疫抑制方法は、シクロスポリン (以下 CYA と略す) とプレドニゾロン (以下 PD と略す) の二者併用か、CYA、アザチオプリンおよび PD の三者併用である。

以下に、PC 肺炎の4症例について報告するが、症例1 (LD-4) は CYA と sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤 (以下 ST 合剤と略す。1錠中 sulfamethoxazole 400 mg と trimethoprim 80 mg 含有) の併用投与により、著明な腎機能障害をきたした症例としてすでに報告した¹⁾ので略述する。

症例1 (LD-4): 28歳、男性

紫斑病性腎炎による慢性腎不全のため、1983年4月より血液透析に入った。2ヵ月間の透析療法後、1983

*滋賀医科大学医学部泌尿器科学講座

**滋賀医科大学医学部外科学第一講座

年6月1日に父親を donor として生体腎移植をうけた。術後、急性拒絶反応もみられず順調に経過し、血清クレアチニン値 1.4~1.6 mg/dl と安定していた。ところが、術後79日目に突然 38.2°C の発熱をきたし、胸部レ線にて左肺野にび慢性の網状陰影がみられた。咳嗽はなかったものの、軽度の呼吸困難を訴え、血液ガス分析で PaO₂ が 74.3 mmHg と低下していた。そこで、PC 肺炎または cytomegalovirus (以下 CMV と略す) 感染を疑い、ST 合剤を1日12錠経口投与するとともに、 γ -globulin 製剤の投与を開始した。ST 合剤の投与開始後、徐々に血清クレアチニン値の上昇がみられ、臨床所見上拒絶反応とは考えがたく、移植腎の open biopsy にも拒絶反応の所見はみられなかった。そこで、CYA と ST 合剤併用による腎毒性と考え、ST 合剤を1日4錠に減量した。血清クレアチニン値は、発症後11日目に 6.6 mg/dl まで上昇したが、発症後24日目には 1.8 mg/dl と回復した。また、血液ガス PaO₂ は発症後13日目に正常化し、胸部レ線所見も発症後17日目に改善した。本症例は集シスト法にて PC が証明されなかったが、臨床所見と ST 合剤にて治療が得られたことより、PC 肺炎と診断した。

症例2 (CD-9): 46歳, 男性

慢性糸球体腎炎による慢性腎不全のため、4年8ヵ月間の血液透析後、1984年12月1日に死体腎移植をうけた。術後経過は順調で、術後24日目に血液透析を離脱し、術後65日目に退院となった。以後外来通院にて経過観察をしていたところ、術後73日目より 38.2°C の発熱が出現したが、76日目の胸部レ線所見はほぼ正常であった。その後、発熱と dry cough が増強してきたが、患者は外来受診することなく放置していた。術後81日目に発熱、dry cough、全身疲労感、呼吸困難のため緊急入院となった。入院後の経過を Fig. 1 に示すが、血液ガス分析で、PaO₂ は 46.2 mmHg と低下しており、PaCO₂ は 35.6 mmHg であり、胸部レ線で両肺野に強い consolidation がみられた。CMV または PC による肺炎を疑い、CMV 高力価 γ -globulin 製剤、 β -interferon、それに ST 合剤を1日9錠投与し、同時に免疫抑制剤を減量した。術後82日目より呼吸困難が強く、気管内チューブを挿入し、人工呼吸器による呼吸管理を行った。同日施行した気管支鏡下の気管支洗浄液中に、集シスト法により PC のシストが検出された。術後83日目より ST 合剤を1日12錠気管より5%ブドウ糖液に溶かして注入した。その後、腎機能低下をきたしたため、術後88日目より血液濾過療法を開始した。術後89日目より胸部レ

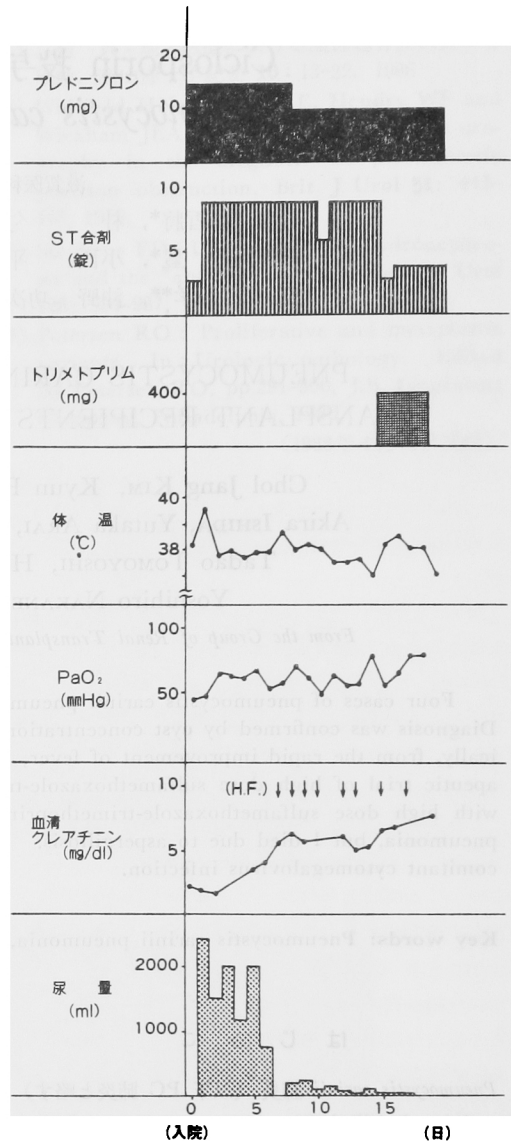


Fig. 1. *Pneumocystis carinii* 肺炎の経過 (症例2)

線所見は徐々に改善傾向が見られたが、術後92日目より DIC が出現し、術後100日目に死亡した。剖検所見で、PC 肺炎は完治していたが、aspergillus 症(感染臓器: 肺、心臓、膀胱、脳、脾臓、移植腎)が判明した。

症例3 (LD-18): 22歳, 男性

慢性糸球体腎炎による腎不全のため、6年2ヵ月の血液透析後、1987年2月18日に父親を donor として生体腎移植をうけた。経過を Fig. 2 に示すが、術後57日目と術後77日目に急性拒絶反応がみられたため、それぞれメチルプレドニゾロン (以下 M-PD と略

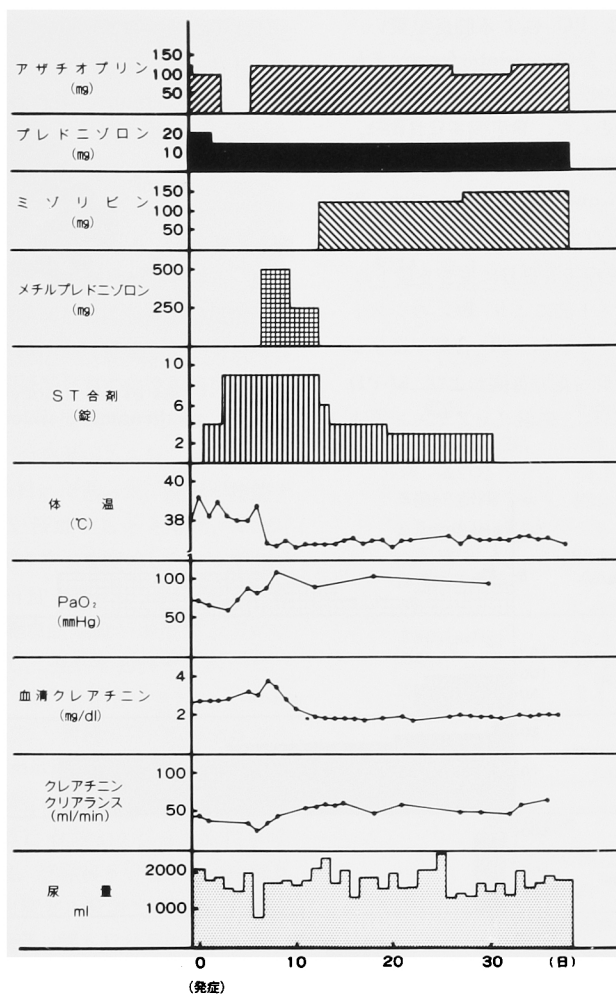


Fig. 2. *Pneumocystis carinii* 肺炎の経過 (症例3)

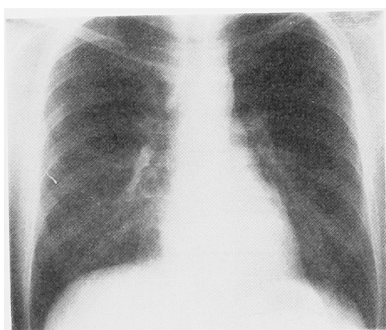


Fig. 3. Chest X ray film revealed a reticulonodular shadow in the bilateral lower lobe.

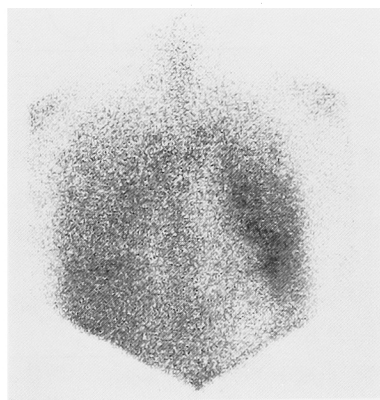


Fig. 4. Gallium-67 scanning revealed abnormal thoracic tracer accumulation.

す) による pulse 療法を施行し寛解をみた。術後112日目に 39.2°C の発熱をきたし、全身倦怠感と軽度呼吸困難を訴えた。血液ガス分析で PaO_2 が 71.4

mmHg と低下していたが、胸部レ線所見では、間質陰影が若干目立つ程度で、ほとんど異常所見は見られ

なかった。CMV または PC による肺炎を疑い、CMV 高力価 γ -globulin 製剤、 β -interferon、それに ST 合剤を1日9錠の投与を開始するとともに、PD 以外の免疫抑制を中止した。発症後3日目には、胸部レ線で両下肺野に網顆粒状陰影を認めた (Fig. 3)。発症後5日目の Gallium-67 scanning では、両肺野に RI の uptake がび漫性に増加している所見が得られた (Fig. 4)。発症後5日目に気管支鏡下の気管支洗浄液中に、集シスト法により PC のシスト (Fig. 5) が検出された。そこで、ST 合剤の投与を継続するとともに、免疫抑制剤の再開および M-PD による pulse 療法を施行し、血清クレアチニン値は

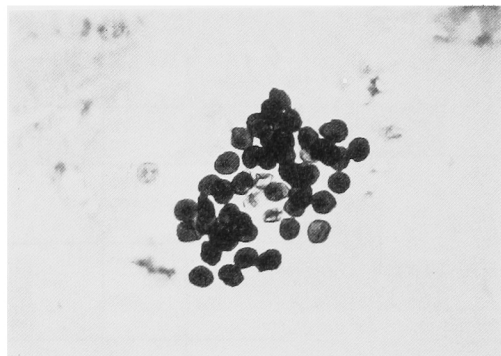


Fig. 5. Cysts of pneumocystis carinii (Gomori's methenamine silver nitrate stain)

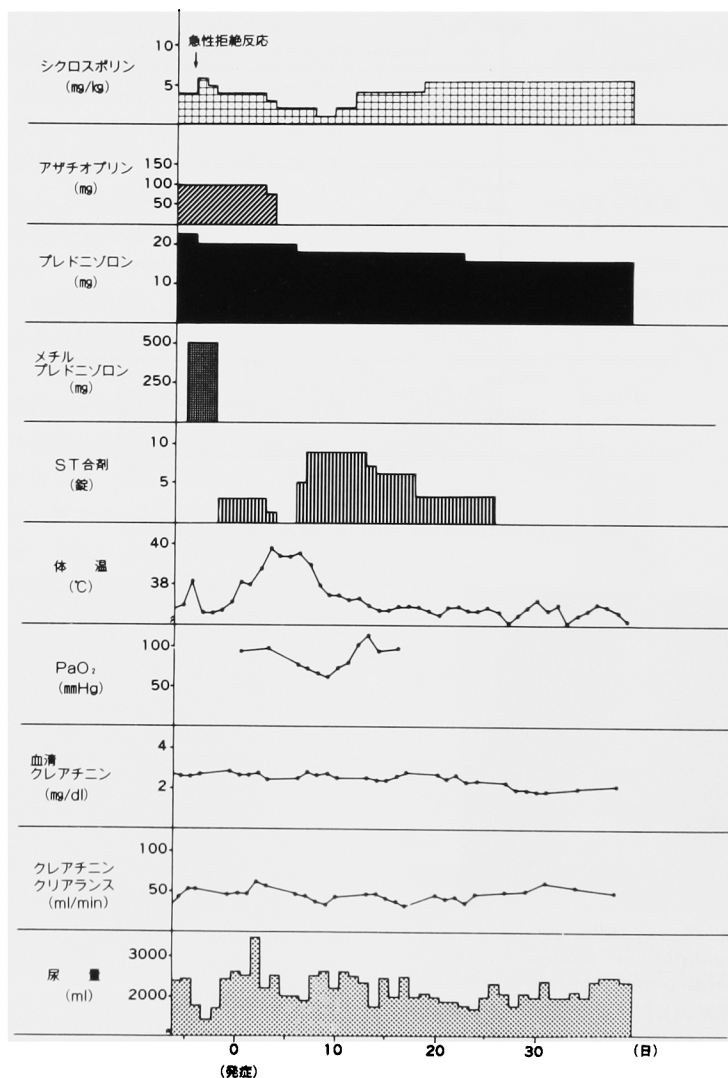


Fig. 6. Pneumocystis carinii 肺炎の経過 (症例4)

1.8 mg/dl まで改善した。血液ガス分析で、 PaO_2 は発症後 8 日目に正常化し、胸部レ線所見も 8 日目に改善した。治癒後の Gallium-67 scanning では、肺野の RI の uptake は消失していた。その後の経過は良好で、術後 157 日目に退院した。

症例 4 (CD-16): 38 歳, 男性

慢性糸球体腎炎による腎不全のため、1 年間の血液透析後、1987 年 6 月 3 日に死体腎移植をうけた。経過を Fig. 6 に示すが、術後 38 日目に急性拒絶反応が出現し、M-PD の pulse 療法にて軽快した。術後 41 日目に透析を離脱した。術後 50 日目に急性拒絶反応が再び出現し、M-PD の pulse 療法で軽快した。

術後 55 日目に 38.2°C の発熱がみられ、血液ガス分析で PaO_2 は 92.2 mmHg であった。発熱が持続するために、免疫抑制剤を減量するとともに、CMV 高力価 γ -globulin 製剤の投与を開始した。本症例では ST 合剤を術後 53 日目より 1 日 3 錠の予防的投与を行っていたが、末梢白血球数が術後 57 日目には $1,300/\text{mm}^3$ にまで低下し、発熱も持続するために、CMV 感染を強く疑い、ST 合剤を中止し γ -globulin 製剤の投与を継続した。術後 61 日目には血液ガス分析で、 PaO_2 が 77.2 mmHg と低下しており、胸部レ線にて両下肺野に網顆粒状陰影がみられた。そこで、PC 肺炎を強く疑い、ST 合剤を 1 日 9 錠再投与することとした。その結果、発症後 9 日目には臨床所見の改善傾向がみられ、血液ガス分析で PaO_2 は発症後 11 日目に正常化し、胸部レ線も 17 日目に改善した。本症例は、集シスト法にて PC が証明されなかったが、臨床所見と ST 合剤にて治癒したということより、PC 肺炎と診断した。

考 察

PC 肺炎は、軽度の発熱、dry cough、呼吸困難、倦怠感などを初発症状とする。この時期より、血液ガス分析で PaO_2 の低下が多くの場合見られるが、胸部レ線にて異常が認められるのは、初発症状出現より数日遅れるとされている。

PC 肺炎発症時の免疫抑制法と検査所見を Table 1 と 2 に示す。症状が進行して発見された症例 2 以外の 3 症例について検討すると、臨床症状では、いずれも発熱と軽度の呼吸困難を訴えたが、咳嗽や喀痰の排出はほとんどみられなかった。発症時の血液ガス分析で PaO_2 は症例 1、症例 3 において低下していたが、症例 4 においては低下していなかった。胸部レ線所見では、症例 1 においては発症時より異常所見を認めたが、症例 3、症例 4 においては、発症よりそれぞれ 2

Table 1. PC 肺炎発症時の免疫抑制法

症例	シクロスポリン (mg/kg/day)	アザチオプリン (mg/day)	プレドニゾン (mg/day)	拒絶反応 回数(回)	メチルプレドニゾン 投与総量(mg)
症例 1	7.5		15	0	1125
症例 2	7.0		15	0	1125
症例 3		125	20	2	7000
症例 4	2.0	100	20	2	4875

Table 2. PC 肺炎の発症時データ

症例	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
移植後日数(日)	79	73	112	55
体温($^\circ\text{C}$)	38.2	39.0	39.2	38.2
末梢白血球数($/\text{mm}^3$)	8500	2300	8000	1900
血清クレアチニン値(mg/dl)	1.6	2.2	2.7	2.7
IgG(mg/dl)	983	909	676	817
血液ガス分析				
PH	7.437	—	7.518	7.305
PaO_2 (mmHg)	74.3	—	71.4	92.2
PaCO_2 (mmHg)	34.8	—	34.9	29.3
BE(mmol/l)	0.5	—	6.6	-10.7

Table 3. *Pneumocystis carinii* 検出法

開胸肺生検
閉鎖的肺生検
経皮的肺吸引
気管支鏡的生検
気管支鏡的刷毛法
気道分泌物
喀痰および喀痰集シスト法
胃液

(吉田³⁾, 1981)

日後、3 日後にはじめて異常所見が認められた。CRP ESR に関しては、軽度陽性所見を示すのみであった。PC 肺炎の場合、自覚症状が強いのに比べて理学的所見の乏しいのが特徴であるとされており、胸部聴診にて、われわれの 3 症例とも全経過にわたりラ音は聴取されなかった。

腎移植患者では、免疫グロブリン値の低下がしばしば見られ、これが感染防御能低下の一因であると考えられているが、IgG に関して検討したところ、800 mg/dl 以下であったのは、症例 3 の 1 例だけであった。

PC 肺炎の発症時期に関しては、移植後 3~4 カ月に多いとされている²⁾ が、われわれの 4 症例でも術後 55 日目から 112 日目で発症していた。

PC 肺炎の臨床診断は、上記の臨床症状に加えて、胸部レ線所見、血液ガス分析、ST 合剤投与による治療効果により比較的容易であるが、確定診断には本病原体の検出が必要である。検出には Table 3 に示すごとく種々の方法³⁾があるが、一般に症状が急速に進行するため、呼吸困難の強い患者に肺生検を施行することは躊躇されることが多い。その点、集シスト法は大きな侵襲がなく、高い検出率が報告されており、有効な方法であると考えられる。われわれも4例すべてに集シスト法を施行し、症例2、症例3においてPCのシストを証明しえた。

PC 肺炎の早期診断の補助手段として、Gallium-67 scanning⁴⁾、computed tomography⁵⁾の有効性が示唆されており、いずれもPC肺炎に対して特異的な所見はないものの、胸部レ線所見よりも早期に肺病変を確認することができるとされている。Gallium-67 scanning に関してみると、胸部レ線では、正常または不確定の時点で施行したところ、陽性所見が見られることが多く、sensitivity 86%、specificity 85%であったと報告されている⁴⁾。われわれは、症例3と症例4の2例に Gallium-67 scanning を施行し、症例3において陽性所見を得たが、症例4では陽性所見は得られず、PC肺炎における Gallium-67 scanning の意義については、今後症例を重ねて検討していく必要があると考えている。

PC 肺炎の治療薬としては ST 合剤の経口投与が一般的である。投与量として Hughes⁶⁾ は trimethoprim として1日に 20 mg/kg の経口投与を推奨している。これから換算すると ST 合剤の成人使用量としては、体重 50 kg で1日約12錠となるが、われわれの使用経験では、1日9錠で十分な治療効果がみられると考える。また症例2におけるごとく PC肺炎は、呼吸困難が急速に進行し、気管内チューブ挿入による呼吸管理のため、経口投与ができない状態におちいることがあり、胃管よりの ST 合剤の投与を施行しなければならない症例に遭遇することもあるので、静注用 ST 合剤^{6, 7)}の早期導入が期待される。

ST 合剤の使用にあたっての大きな問題点として、CYA との併用による腎毒性の増強作用がある。1983年 Thompson ら⁸⁾は、CYA 投与を受けている56人の腎移植患者のうち7人に、trimethoprim または ST 合剤を投与したところ、評価不能の1例をのぞく6例に血清クレアチニン値の上昇をみたが、投与中止により下降したと報告し、CYA と trimethoprim の相乗的腎毒性作用を示唆した。われわれも症例1において、CYA と ST 合剤の併用投与により著明な

腎機能障害をきたしたが、ST 合剤を減量することにより腎機能の回復をみた¹⁾。PC肺炎は、治療が遅れると致死的になることが多いので、たとえ、移植腎機能を喪失しても、PC肺炎治療に全力を注ぐべきではあるが、腎毒性と拒絶反応の鑑別診断にあたり、薬剤の相互作用を十分に考慮し、拒絶反応と誤診しステロイド剤の大量投与をおこなうことは厳に慎むべきである。

PC肺炎予防のための ST 合剤の予防投与に関してであるが、Hardy ら⁹⁾は、CYA 投与腎移植症例に対して、移植後3カ月間の ST 合剤の予防的投与により、PC肺炎の合併をみなかったと報告しているが、われわれは、PC肺炎は治療の開始さえ遅くなければ、ST 合剤によく反応することから、ST 合剤の予防的投与は必ずしも必要ないと考えている。また、Kuller ら¹⁰⁾は、急性拒絶反応に対する M-PD の pulse 療法の総量を 5g 以下におさえることにより、PC肺炎の発症をおさえることができると報告しているが、4症例を検討すると、症例1と症例2は急性拒絶反応の episode はなく、5g 以上投与しているのは、症例3の1例だけであった。

免疫不全患者における PC と CMV の混合感染は従来よりよく知られている¹¹⁾。死亡した症例2においては、集シスト法により PC のシストが証明され、剖検所見で、PC肺炎は完治していたが、aspergillus 症を併発していた。また、症例4では、CMV 抗体価が2,048倍にまで上昇し、PC と CMV の混合感染が示唆される症例であった。したがって、PC肺炎の治療にあたっては、混合感染の可能性も十分に考慮する必要があると考えられた。

結 語

腎移植後に、4例の *pneumocystis carinii* 肺炎を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

なお本論文の要旨は、第21回腎移植臨床検討会において発表した。

文 献

- 1) 朴 勾, 若林賢彦, 新井 豊, 林田英資, 小西平, 神波照夫, 高山秀則, 友吉唯夫, 迫 裕孝, 沖野功次, 中根佳宏, 小玉正智, 相川一郎, 大森吉弘, 岡 隆宏: Cyclosporine と sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤の併用により著明な腎機能障害をきたした腎移植の1例。移植 20: 569-574, 1985
- 2) Hardy AM, Wajszczuk CP, Suffredini AF, Hakala TR and Ho, M: *Pneumocystis carinii*

- pneumonia in renal-transplant recipients treated with cyclosporine and steroids. *J Infect Dis* **149**: 143-147, 1984
- 3) 吉田幸雄: 診断. ユーモシスチスカリニ肺炎. pp. 117-141. 東京: 南山堂, 1981
 - 4) Barron TF, Birnbaum NS, Shane LB, Goldsmith SJ and Rosen MJ: *Pneumocystis carinii* pneumonia studied by Gallium-67 scanning. *Radiology* **154**: 791-793, 1985
 - 5) Wright FW: Early changes of pneumocystis pneumonia: should one use computed tomography as the chest is not really specific? *Clin Radiol* **37**: 302, 1986
 - 6) Hughes WT: *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Chest* **85**: 810-813, 1984
 - 7) 日比野順子, 森 健, 池本秀雄, 石本浩市, 福田 豊, 金子雅文: *Pneumocystis carinii* 肺炎の1例—静注用 co-trimoxazole および pentamidine 使用経験—. *感染症誌* **59**: 500-505, 1985
 - 8) Thompson JF, Chalmers DHK, Hunnisett AGW, Wood RFM and Morris PJ: Nephrotoxicity of trimethoprim and cotrimoxazole in renal allograft recipients treated with cyclosporine. *Transplantation* **36**: 204-206, 1983
 - 9) Hardy AM, Wajszczuk CP, Hakala TR, Rosenthal JT, Starzl TE and Ho M: Infection in renal transplant recipients on cyclosporine: pneumocystis pneumonia. *Transplantation Proceedings* **15**: 2773-2774, 1983
 - 10) Kuller J, First MR, D'Achiardi R and Munda R: *Pneumocystis carinii* pneumonia in renal transplant recipients. *Am J Nephrol* **2**: 312-315, 1982
 - 11) Gajdusek DC: *Pneumocystis carinii*—ethiologic agent of interstitial plasma cell pneumonia of premature and young infants. *Pediatrics* **19**: 543-565, 1957

(1988年5月25日受付)