
 症 例 報 告

メトトレキサートとタクロリムス使用中に ニューモシスチス肺炎を合併した 関節リウマチの1例

津畑千佳子

新潟県立中央病院内科

田邊 嘉也・田中 淳一・朝川 勝明・平原 潔
 手塚 貴文・坂上 拓郎・小屋 俊之
 寺田 正樹・高田 俊範・成田 一衛

新潟大学大学院医歯学総合研究科

内部環境医学講座呼吸器内科学分野（第二内科）

村上 修一・黒田 毅

新潟大学大学院医歯学総合研究科

内部環境医学講座腎・膠原病内科学分野（第二内科）

長谷川隆志・鈴木 栄一

新潟大学医歯学総合病院総合診療部

Pneumocystis Pneumonia Complicating Methotrexate and Tacrolimus Therapy in Rheumatoid Arthritis

Chikako TSUBATA

Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Central Hospital

Yoshinari TANABE, Junichi TANAKA, Katsuaki ASAKAWA, Kiyoshi HIRAHARA,
 Takafumi TETSUKA, Takuro SAKAGAMI, Toshiyuki KOYA
 Masaki TERADA, Toshinari TAKADA and Ichiei NARITA

Division of Respiratory Medicine,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Shuichi MURAKAM and Takeshi KURODA

Division of Clinical Nephrology and Rheumatology,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Reprint requests to: Chikako TSUBATA
 Department of Internal Medicine
 Niigata Prefectural Central Hospital
 205 Shinminami - cho,
 Joetsu 943 - 0192 Japan

別刷請求先: 〒943 - 0192 上越市新南町 205
 新潟県立中央病院内科 津畑千佳子

Takashi HASEGAWA and Eiichi SUZUKI

Department of General Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital

要 旨

症例は70歳、女性。2005年に関節リウマチを発症し、プレドニゾロン、メトトレキサートによる治療を受けたが症状コントロール困難であった。2006年10月からタクロリムスを追加され、関節症状の改善を認めた。2007年2月末から咳嗽、喀痰、呼吸困難感、全身倦怠感が出現し、画像上両側肺野に ground glass opacity を認めたため、メトトレキサート肺臓炎、ニューモシスチス肺炎を疑い、メトトレキサートとタクロリムスを中止し、メチルプレドニゾロン・パルス療法と Trimethoprim - sulfamethoxazole 投与を行った。気管支肺胞洗浄液からニューモシスチスの嚢子が検出されニューモシスチス肺炎と診断した。

関節リウマチに対してメトトレキサート、タクロリムスを使用する症例が近年増加しており、日和見感染のリスクが高まると考えられる。さらにメトトレキサートによる肺臓炎とニューモシスチス肺炎の鑑別も重要である。

キーワード：関節リウマチ、タクロリムス、メトトレキサート、ニューモシスチス肺炎、ST合剤

緒 言

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) に対して、タクロリムスの有効性が示され、2005年に保険適用となつてから、他の抗リウマチ薬を使用し効果が不十分だった症例に用いられるようになってきている¹⁾。単独使用以外にもメトトレキサート (Methotrexate: MTX) との併用で優れた効果が報告されてきている²⁾が、その一方で、感染症のリスクが懸念されている。今回、MTX とタクロリムス併用後にニューモシスチス肺炎 (Pneumocystis jiroveci pneumonia: PCP) を合併した症例を経験した。RA 患者の PCP 予防には明確な基準がなく、今後の対処について検討すべきと思われたため報告する。

症 例

症例：70歳、女性。

主訴：呼吸困難、全身倦怠感。

既往歴：63歳からシェーグレン症候群。

家族歴：母が胃癌、兄が糖尿病。

現病歴：2005年5月にRAと診断され、外来経過観察されていた。関節症状が増悪したため、2006年1月からプレドニゾロン (Prednisolone:

PSL) 10mg/日を内服開始した。効果不定で同年4月からはMTX 2mg/週が追加された。しかし、症状が改善しないため、MTXを8mg/週まで増量、さらに同年10月からタクロリムス1mg/日が追加されたことで症状は改善した。2007年1月からPSL 9mg/日に減量された。同年2月から咳嗽、喀痰、呼吸困難、全身倦怠感が出現したため、3月6日、当科外来を受診した。外来受診時の胸部X線写真では、両側下肺野にスリガラス影を認め、薬剤性肺炎を疑われ、MTXおよびタクロリムスを中止の上、総合感冒薬、経口抗菌薬を処方され帰宅した。翌7日朝から、呼吸困難感が増悪し、当科外来を受診、胸部X線写真上、スリガラス影の増強を認めたため、同日緊急入院した。

入院時現症：体温36.9℃、血圧120/84 mmHg、脈拍80/分整、呼吸数26/分、眼瞼結膜貧血なし・眼球結膜黄疸なし、表在リンパ節触知せず、心雑音なし、全肺野に fine crackle を聴取した。

入院時検査所見 (表1)：末梢血白血球数は6,040/ μ lで、リンパ球は217/ μ l (3.6%)と低値であった。CRP 2.1 mg/dlと炎症反応の亢進を認め、LDH 395 IU/ ℓ 、KL-6 605 U/mlと高値であった。動脈血ガス分析は室内気でPaO₂ 41.7 mmHg、PaCO₂ 35.8 mmHgと著しい低酸素血症を認めた。

画像検査：入院時胸部X線写真 (図1) では、

表1 入院時検査所見

(末梢血検査)			(生化学検査)			CMV抗原 (-)		
WBC	6040	/ μ l	TP	6.7	g/dl			
Neu	89.4	%	Alb	3.0	g/dl			0/0
Lym	3.6	%	BUN	18	mg/dl	KL-6	605	U/ml
Eo	1.2	%	Cre	0.7	mg/dl	SP-D	167	ng/ml
Ba	0.7	%	Na	140	mEq/l	BNP	62	pg/ml
Mo	5.1	%	K	3.6	mEq/l			
RBC	407×10^4	/ μ l	Cl	98	mEq/l	(BALF 3月8日施行)		
Hb	11.4	g/dl	AST	61	IU/L	Rt.B5aより		
Ht	36.2	%	ALT	29	IU/L	回収率 46/100=46%		
Plt	17.1×10^4	/ μ l	LDH	395	IU/L	細胞数 3.3×10^5 /ml		
(動脈血ガス分析)			ALP	170	IU/L	分画		
room air			TB	0.4	mg/dl	Alb	30.0	%
pH	7.445		CRP	2.1	mg/dl	Lym	57.6	%
PCO ₂	41.7	mmHg	IgG	863	mg/dl	Neu	9.2	%
PO ₂	35.8	mmHg	IgA	280	mg/dl	Eo	0	%
HCO ₃	28.2	mmol/l	IgM	63	mg/dl	Ba	3.2	%
BE	4.2	mmol/l	CH50	45	U/ml			
SaO ₂	68.8	%	C3	120	mg/dl			
A-aDO ₂	62.2	mmHg	C4	30.9	mg/dl			

両側肺野にびまん性のスリガラス影を認め、胸部CT (図2) で両側肺野に地図上に分布する ground glass opacity (GGO) を認めた。

入院後経過：PCP, MTX 肺炎を疑い、入院当日よりステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1g \times 3日間) と Trimethoprim - sulfamethoxazole (以下 ST 合剤) 9 g/日を開始した。細菌感染の合併も否定できなかったため、MEPM 1g/日も併用した。入院翌日に気管支肺胞洗浄を施行した。細胞数の増加とリンパ球比率が上昇し、好中球が出現していたが、好酸球は認めず、リンパ球の著明な増加を認めた (表1)。肺胞洗浄液中にはグロコット染色で染色される *Pneumocystis jiroveci* の嚢子を認め、PCP と確定診断した。その後血中 β -D グルカン値が 120 pg/ml 以上と高値であることも判明し PCP に矛盾しない所見が得られた。画像上の改善が乏しく、低酸素血症も持続したためステロイドの併用を行ったところ、画像所見、血液ガス所見ともに改善した。経過中に皮疹が出現したため ST 合剤を中止し、Penthamidine 150mg/日の点滴を開始した。さらに Penthamidine による低血糖が出現したため継続困難となり、全治療経過 21 日で治療を終了とした。その後再燃を認めず PCP の二次予防は Penthamidine 300mg/回・月1回の吸入を行う方

針で4月17日退院した。

RA のコントロールに関しては、PSL を減量しサラゾスルファピリジンを開始して経過をみていたが、コントロール不良のため2008年7月から生物学的製剤であるエタネルセプトを開始した。エタネルセプト開始後も Penthamidine による PCP の二次予防は継続しており、現在のところ PCP の再燃は認めていない。

考 察

PCP は日和見感染症で、HIV 感染症以外では悪性疾患、臓器移植患者および膠原病などで中等量以上のステロイド使用症例での危険性が指摘されている^{4) - 6)}。本症例は投与ステロイド量は10mg前後だったが、MTX、タクロリムスの2剤の免疫抑制薬を併用していた。

MTX 投与中に発症した PCP 20 例をまとめた文献⁷⁾によると、併用ステロイド量はいずれも低容量～併用なしであり、MTX による免疫抑制が高度であることが推察される。

また、タクロリムスは、コントロール不良例や高齢者でも有効性および安全性が示され^{8) 9)}、2005 年に RA に対して保険適応となり、使用例が増えている¹⁰⁾。しかし、市販後調査では PCP 合

併例が10例報告されている．本症例のようにMTXとタクロリムスを併用した場合，より高度な免疫抑制状態になり，PCPの発症リスクが高まると考えられる．

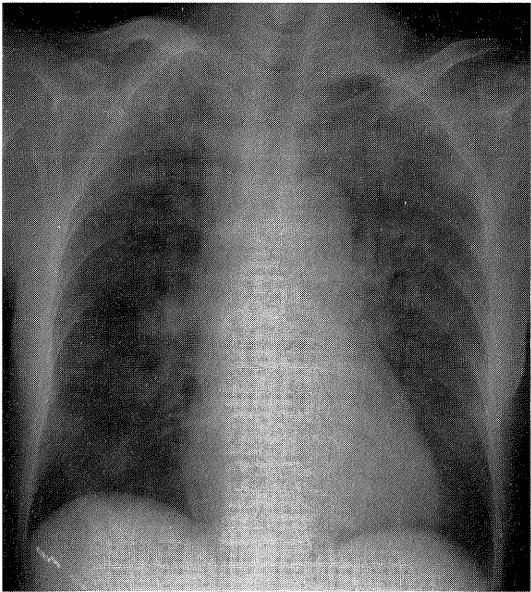


図1 入院時胸部レントゲン写真
両側肺野にびまん性のスリガラス影を認める．

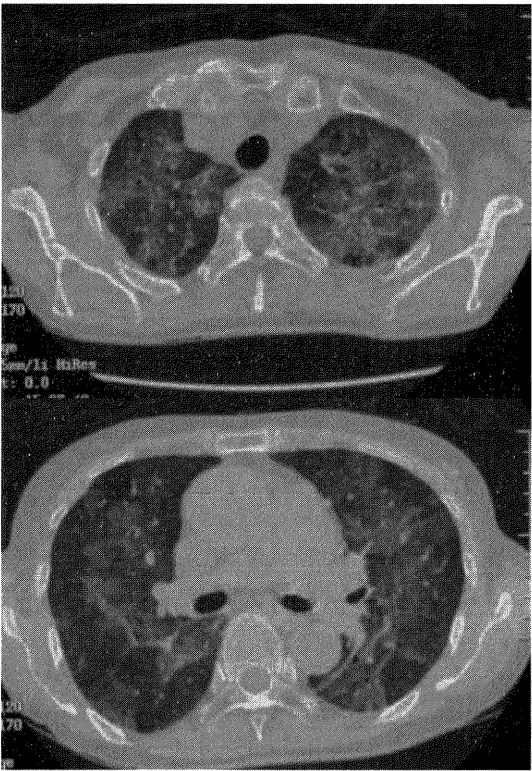


図2 入院時胸部CT
両側肺野に地図上に分布する
Ground glass opacity（GGO）を認める．

表2 臨床経過

	2007/3/7	3/10	3/13	3/16	3/23	3/27	4/12
入院	入院						
BAL	BAL						
mPSL	mPSL	mPSL					
1g/day	1g/day	0.5g/day					
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
PSL			30mg	20mg	15mg		12.5mg
TMP-SMX		9g/day					
MEPM		1g/day					
Pentamidine				150mg/day			
WBC(/mm ³)	6040	13650	6020	10300	5620	5720	7390
Lym(/mm ³)	217	436	301			732	1049
CRP(mg/dl)	2.1	3.6	0.5	1.4	0.8	1.7	1.2
LDH(IU/l)	395	358	312	265	285	226	254
β-D グルカン (pg/ml)		>120		55.1			52.6
<BGA>							
O ₂ (L/min)	r.air	5	3	2	r.air		
PCO ₂ (mmHg)	41.7	39.2	36.4	37.0	35.9	33.3	
PO ₂ (mmHg)	35.8	92.2	98.3	86.6	72.1	78.6	

PCPの予防内服については、長坂らは、MTX内服中のRA患者で、末梢血リンパ球 $500/\mu\text{l}$ になった場合にST合剤の予防内服を行い、有効性を示している¹¹⁾。橋本らは、免疫疾患に合併するPCPの予防基準を提唱、一次予防基準は、50歳以上で①PSL換算で 1.2mg/kg/日 以上使用、②PSL 0.8mg/kg/日 以上と免疫抑制剤使用、③免疫抑制剤使用中末梢血リンパ球数が安定して $500/\mu\text{l}$ 以下、としている¹²⁾。また、斉藤らも、膠原病患者を対象として一次予防指標を策定し、「PSL換算 $\geq 1\text{mg/kg}$ 使用、またはPSL換算 $\geq 0.5\text{mg/kg}$ かつ免疫抑制剤併用で、かつ、リンパ球 $\leq 400/\mu\text{l}$ またはIgG $\leq 700\text{mg/dl}$ を満たす症例」としている¹³⁾。しかし、この予防指標に該当しない場合でもPCP発症が5例に認められており、それらPCP発症患者すべてがRA患者であった。RAのコントロール不良例においてMTXに加えて免疫抑制剤や生物学的製剤を併用することが多いことによると考えられている¹³⁾。

ST合剤の予防内服については、MTXとの併用で骨髄抑制の問題が指摘されており、RA患者の経過観察においては現在のところ明確な基準はない。しかし、RAコントロール不良例に対してMTXとタクロリムスの併用症例が増えている現在の状況では、発症リスクを考慮しながら、症例ごとに検討していくことが必要であると考えられる。

また、MTXの呼吸器合併症として薬剤性の肺障害もみられることがあり、呼吸器症状の出現に対しては常に注意深く経過を観察していくことが重要である。

引用文献

- 1) 川畑仁人：RA治療におけるタクロリムス。Medical Science Digest 33: 712-715, 2007.
- 2) 鈴木王洋, 岡田 真, 中島正裕, 松本光世, 高田邦夫, 中西貴士, 堀越英之：併用療法にて使用したタクロリムスの有効性と安全性の解析。臨床リウマチ 18: 320-325, 2006.
- 3) Kremer JM, Habros JS, Kolba KS, Kaine JL, Borton MA, Mengle-Gaw LJ, Schwartz BD, Wisemandle W and Mekki QA: Tacrolimus in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a six-month, open-label study. Arthritis Rheum 48: 2763-2768, 2003.
- 4) Yale SH and Limper AH: Pneumocystis carinii pneumonia in Patients Without Acquired Immunodeficiency Syndrome: Associated Illnesses and Prior Corticosteroid Therapy. Mayo Clinic Proceedings 71: 5-13, 1996.
- 5) Arend SM, Kroon FP and van't Wout JW: Pneumocystis carinii Pneumonia in Patients Without AIDS, 1980 Through 1993. Arch Intern Med 155: 2436-2441, 1995.
- 6) Kadoya A, Okada J, Iikuni Y and Kondo H: Risk Factors for Pneumocystis carinii Pneumonia in Patients with Polymyositis/Dermatomyositis or Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol 23: 1186-1188, 1996.
- 7) 中下珠緒, 本島新司：MTXによるカリニ肺炎。リウマチ科 32: 270-277, 2004.
- 8) 近藤啓文, 吉田 秀：メトトレキサート耐性症例に対するDMARDsの使い方。Mebr 23: 32-39, 2006.
- 9) Kawai S and Yamamoto K: Safety of tacrolimus, an immunosuppressive agent, in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly patients. Rheumatology 45: 441-444, 2006.
- 10) 荒牧俊幸, 井田弘明, 岩本直樹, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 岩永 希, 玉井慎美, 有馬和彦, 蒲池 誠, 中村英樹, 川上 純, 江口勝美, 折口智樹, 中島宗敏, 塚田敏昭, 松岡直樹, 植木幸孝, 福田孝昭：多施設における関節リウマチ患者に対するタクロリムスの短期成績。九州リウマチ 26: 102-108, 2007.
- 11) 長坂憲治, 針谷正祥：カリニ肺炎の治療。リウマチ科 31: 357-362, 2004.
- 12) 橋本博史：免疫疾患に合併するニューモシスチス肺炎の予防規準。厚生労働省 免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班 2005.
- 13) 齋藤和義, 田中良哉：膠原病に合併するニューモシスチス肺炎の早期診断, 早期治療。分子リウマチ 4: 50-55, 2007.

(平成21年5月28日受付)