

## 症 例

### 去勢抵抗性前立腺癌に対してステロイド(デキサメタゾン)併用下の 化学療法中にニューモシスチス肺炎を発症した一例

和泉 光晃<sup>1)</sup>, 守口 知<sup>2)</sup>, 工藤 温子<sup>2)</sup>, 小野 裕太<sup>3)</sup>, 佐藤 一範<sup>3)</sup>

八戸赤十字病院研修医<sup>1)</sup>, 同呼吸器内科<sup>2)</sup>, 同泌尿器科<sup>3)</sup>

Key words : ニューモシスチス肺炎, 去勢抵抗性前立腺癌, ステロイド, デキサメタゾン

#### 論文要旨

去勢抵抗性前立腺癌に対する二次ホルモン療法としてのステロイド(デキサメタゾン)療法中に, ニューモシスチス肺炎を発症した症例を経験したので報告する.

症例は70歳の男性. 当院泌尿器科で2010年2月に前立腺癌に対して, アンドロゲン除去療法を開始した. 治療効果が乏しいため, 2011年7月にアンドロゲン除去療法を中止し, 化学療法を開始した. 肝機能障害を認めたため, 2011年11月に化学療法を中止し, ステロイド(デキサメタゾン)併用下でのアンドロゲン除去療法とエストロゲン製剤の内服を開始した. 治療効果が乏しいため, 2016年にアンドロゲン除去療法とエストロゲン製剤の内服を中止し, ステロイド(デキサメタゾン)と併用する化学療法を開始した.

経過中咳嗽が増強し, 画像検査で両肺びまん性の小粒状スリガラス影を認めたことから精査目的に当科に紹介され, 呼吸不全が進行したため入院した.

初診時の血液検査で $\beta$ -D グルカンが3840 pg/mlと著しく高値であったことから真菌感染を疑い, ミカファンギンナトリウムおよびスルファミタキサゾール・トリメトプリム合剤(以

降ST合剤)で治療を開始した. その後, 喀痰のPCRで*Pneumocystis jirovecii*が陽性であることが判明し, 血液検査と画像所見からニューモシスチス肺炎(*Pneumocystis pneumonia*:PCP)と診断した. 第5病日でミカファンギンナトリウムは中止し, 第8病日になってST合剤の副作用と考えられる嘔気や嘔吐のため経口摂取困難となり, ST合剤をペンタミジンに変更した. 第15病日にはペンタミジンの副作用と考えられる低血糖発作を認め, PCPに対する抗真菌薬は十分期間投与したと判断し, ペンタミジンは同日で中止した. 抗真菌薬中止後もPCPの再燃は認められなかったため, 第35病日に当科を退院し, 前立腺癌に対する治療継続のため泌尿器科に同日に転科した.

去勢抵抗性前立腺癌に対する二次ホルモン療法として長期間ステロイド(デキサメタゾン)を投与されていたことが細胞性免疫を低下させ, PCPを来したと考えられる一例であった.

#### I. 緒 言

ニューモシスチス肺炎(*Pneumocystis pneumonia*:以降PCP)は,*Pneumocystis jirovecii*によって引き起こされ, 免疫不全者に発症する日和見感染症である. PCPは, HIV患者におけるPCP(HIV-PCP)と非HIV患者におけるPCP(non

HIV-PCP) に分類されるが<sup>(1)</sup>, Tazaka<sup>(2)</sup> らの報告では, 近年 non HIV-PCP が増加しており, その臨床経過が急性であることと予後が不良であることが臨床上問題となっている. 今回我々は, ステロイド長期投与による細胞性免疫低下を契機とした去勢抵抗性前立腺癌患者におけるニューモシスチス肺炎の一症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

## II. 症 例

症 例: 70 歳, 男性

主 訴: 咳嗽

既往歴: 胃潰瘍, 不整脈, 去勢抵抗性前立腺癌, 転移性骨腫瘍

現病歴: 2010 年 2 月に, 当院泌尿器科で, 前立腺癌に対して, ビカルタミド 80 mg/ 日とゴセレリン酢酸塩 3.6 mg/ 月の内服を開始したが, PSA の減少を認めないため, 同年 7 月に中止した. 2011 年 7 月に, ドセタキセル 50 mg/m<sup>2</sup> の 3 週間ごとの投与を開始した. 4 コース終了後に肝機能障害を認めたため, 中止した. 2011 年 11 月にフルタミド 375 mg/ 日の内服を開始したが, PSA の減少を認めないため, 2012 年 11 月に中止した. 2013 年 12 月にデキサメタゾン 1 mg/ 日併用下で, エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物 313.4 mg/ 日の内服を開始したが, PSA の減少を認めないため, 2014 年 5 月に中止した. 2014 年 6 月にデキサメタゾン 1 mg/ 日併用下で, エンザルタミド 160 mg/ 日の内服を開始したが PSA の減少を認めないため, 2016 年 6 月に中止した. 2016 年 7 月にデキサメタゾン 1 mg/ 日併用下でアビラテロン酢酸エステル 1000 mg/ 日を開始したが, PSA の減少を認めないため, 同年 8 月に中止した. 2016 年 8 月にデキサメタゾン 1 mg/ 日併用下でエストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物 313.4 mg/ 日とエチニルエルトラジオール 1.5 mg/ 日の内服を開始したが, PSA の減少を認めないため, 2018 年 12 月に中止した. 2019 年 1 月からデキサメタゾン 1 mg/ 日併

用下でアビラテロン酢酸エステル 1000 mg/ 日とエチニルエルトラジオール 1.5 mg/ 日の内服中であった. 2019 年 4 月末より仰臥位時に増強する咳嗽を自覚しており, 5 月 7 日にカバジタキセル投与目的に入院となったが, 咳嗽症状が改善しないため胸部 CT 写真を撮影したところ, 両肺びまん性の小粒状スリガラス影を認めたため, 精査目的に 5 月 8 日に当科を紹介された. 初診時の血液検査で  $\beta$ -D グルカンが 3840 pog/ml と著明に高値であり, 再診時には SpO<sub>2</sub> (自発呼吸, 室内気) 90% と軽度呼吸不全も認めることから, 加療目的に 5 月 23 日当科へ転科入院した.

生活社会歴: 喫煙歴: 20 本/ 日 × 54 年間 (18 ~ 62 歳) 飲酒歴: 機会飲酒 職業歴: タクシー運転手 アレルギー: アビラテロン酢酸エステル, アセトアミノフェン

入院時現症: 身長 152.0 cm, 体重 48 kg, 体温 35.7 °C, 脈拍 51 回/ 分, 整. 血圧 114/56 mmHg, SpO<sub>2</sub> (自発呼吸, 室内気) 91%. 眼瞼結膜に貧血はなく, 眼球結膜の黄染もない. 皮疹は認めない. 呼吸音は coarse crackles を聴取する. 心

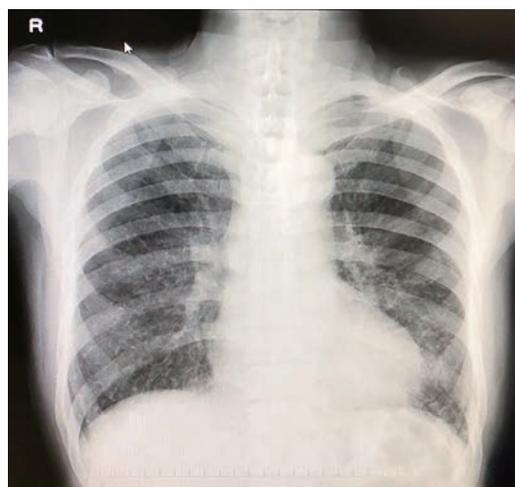


図 1: 入院時胸部 X 線写真  
両肺野に微細な小粒状影と網状影を認める.

音に異常はない。

血液検査所見：Hb 13.1 g/dl, 白血球 14,200 /  
 $\mu$  L (Neut86.7%), 血小板 19.3 万 /  $\mu$  L.

血液生化学所見：尿素窒素 16.8 mg/dl, Cr  
1.06 mg/dl, AST 31 U/I, ALT 31 U/I, LDH  
316 U/I, Na 136 mEq/L, K 4.5 mEq/L.

尿検査所見：比重 1.011, 蛋白 (±), 糖 (-),  
潜血 (-)。

免疫学所見：CRP 6.28 mg/dl,  $\beta$ -D グルカ  
ン 3840 pg/ml, 結核菌 IFN- $\gamma$  (-), HIV 抗  
原 (-), クリプトコッカス抗原 (-), カンジ  
タ抗原 (-), アスペルギルス抗原 (-),

喀痰検査：一般細菌培養 (-), 抗酸菌塗抹  
(-), *Pneumocystis jirovecii* PCR (+)。

入院経過：入院後、血液検査や各種培養検査  
を提出し、 $\beta$ -D グルカン高値であったことから  
真菌感染を疑い、ミカファンギンナトリウム  
およびスルファメタキサゾール・トリメトプリ  
ム合剤（以降 ST 合剤）で治療を開始した。第  
5 病日に喀痰中の *Pneumocystis jirovecii* の  
PCR が陽性であることが判明し、 $\beta$ -D グルカ  
ン高値であることや画像所見から総合的に判断  
し、PCP と診断した。同病日でミカンファンギ  
ンナトリウムは中止し ST 合剤のみ継続したが、

第 8 病日になって ST 合剤の副作用と考えられ  
る嘔気や嘔吐のため経口摂取が困難となり、  
ST 合剤からペントミジンに変更した。変更後  
の第 12 病日の血液検査では炎症反応は改善傾  
向であったものの、咳嗽などの自覚症状は変化  
なく、同日撮影した胸部単純 CT 写真では両側  
肺びまん性に小粒状影の増強を認めた。細気  
管支炎を疑う所見であり、第 13 病日に気管支鏡  
検査を施行したところ大量の膿性痰貯留を認  
め、同病日からスルバクタム・アンピシリンナ  
トリウム合剤 9 g/ 日の点滴を開始した。第 15  
病日にはペントミジンの副作用と考えられる低  
血糖発作を認め、PCP に対する治療は十分期間  
行われたと判断し、ペントミジンは同日で中止  
した。喀痰培養で緑膿菌が検出され、感受性結  
果から抗菌薬はセフトラジジム 3 g/ 日に変更し  
た。抗菌薬は第 32 病日で終了し、PCP の再燃  
も認めなかったことから当科を退院し、前立腺  
癌に対する治療継続のため泌尿器科に第 35 病  
日に転科した。

### Ⅲ. 考 察

医学中央雑誌で検索したところ、本邦におけ  
る去勢抵抗性前立腺癌に PCP を併発したとさ  
れる報告は 3 例認められ、本症例は比較的稀な  
病態である<sup>3) 4) 5)</sup>。報告された 3 例の内、ステロ

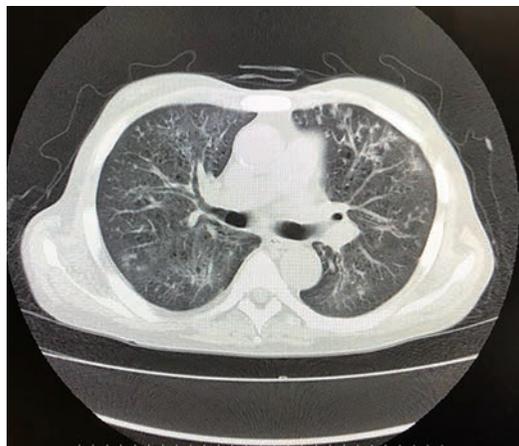


図 2：第 6 病日目の胸部単純 CT 写真  
両肺の気管支に沿って分布する、小粒状散布影を認める。

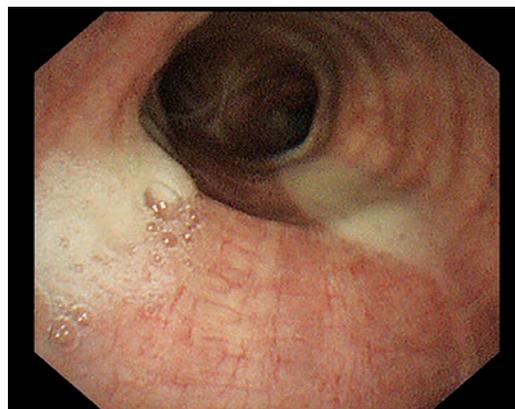


図 3：第 13 病日目の気管支鏡検査  
気管支内に大量の膿性痰貯留像を認める。

イド療法中にPCPを発症したのが1例,化学療法中にPCPを発症したのが1例,化学療法・ステロイド療法中にPCPを発症したのが1例であった。

PCPは*Pneumocystis jirovecii*を病原菌として,HIV感染や免疫抑制剤使用等による免疫不全状態の患者に発症する日和見感染症の一つである<sup>6)</sup>。近年では,抗レトロウイルス薬(ART)やPCP予防薬によりHIV患者のPCPは減少傾向にある一方で,種々の免疫抑制剤や生物学的製剤の使用増加に伴って非HIV患者のPCPは増加傾向にある<sup>7)</sup>。特に,抗癌剤で治療中の担癌患者,骨髄や臓器移植後のレシピエント,ステロイドや他の免疫抑制剤の投与を受けている患者においては発症に注意が必要であり<sup>4)</sup>,ステロイド内服などの免疫抑制状態の患者では10.9~60%がPCPを発症している無症候保菌者であることが判明している<sup>5)</sup>。

PCPの主な症状は発熱,呼吸困難や乾性咳嗽である。検査所見として,血液検査でLDHの上昇や $\beta$ -Dグルカンの高値を認め,HIVに関連したPCPでは汎血球減少も認める。胸部X線写真やCT写真で両側対称性の肺門周辺および中下肺野に優位なびまん性スリガラス影を認める<sup>10)</sup>。スリガラス状陰影の分布に関しては,肺門側に優位で胸膜側に正常部位を残した像や,肺小葉単位で濃淡がみられるモザイク状もしくは地図状のスリガラス状陰影を呈することが比較的特徴的である<sup>10)</sup>。確定診断には喀痰や気管支肺胞洗浄液,肺組織などを用いて,Diff-Quik染色やギムザ染色で*Pneumocystis jirovecii*の栄養体を,グロコット染色や蛍光抗体法などで,鏡検によって直接検出する<sup>7)</sup>。

治療の第一選択はST合剤であり,9から12錠/日を21日間投与する<sup>7)8)</sup>。ST合剤の頻度の高い副作用として,皮膚症状(発疹,掻痒,紅斑,蕁麻疹)や消化器症状(食欲不振,嘔気,嘔吐,下痢)が0.1から5%の確率で起こる<sup>5)7)</sup>。副作用などが生じた場合はペンタミジン3mg/kg/日への変更を考慮する<sup>4)</sup>。ペンタミジンの

副作用として,悪心(7.3%),肝障害(5.1%),腎障害(6.1%)があり,他の治療薬としてアトバコンもあるが抗菌性が低くいため重症例にはあまり効果的でない<sup>1)</sup>とされる。なお,治療効果判定として,酸素飽和度,呼吸数やLDHなどが指標となるが, $\beta$ -Dグルカンは病勢と比例しないので指標とならない<sup>8)</sup>。PSL(プレドニゾン)20mg/日以上,4週間以上の投与を受けるときにPCPの予防目的にST合剤を1日1から2錠を連日または2錠を週3回投与することを推奨されており,維持療法としてCD4リンパ球が200/ $\mu$ L以上となるまでST合剤を1錠/日投与する<sup>8)</sup>。

症状発現から診断までの期間は,HIV患者に発症するHIV-PCPと比較して,非HIV患者であるnon HIV-PCPが有意に短く(30日vs7日),院内死亡率も有意に高い(4%vs27%)と報告されている<sup>4)</sup>。non HIV-PCPにおける発症リスクは,Tazaka<sup>2)</sup>らの報告では,悪性腫瘍や膠原病,臓器移植後,ステロイド投与中などで高いと報告され,がん薬物療法中に副腎皮質ステロイドを投与される場合などには,PCPに対するST合剤などの予防投与が推奨されている<sup>1)</sup>。本症例は,アンドロゲン除去療法や化学療法の効果が乏しく,去勢抵抗性前立腺と診断し,低用量ステロイド療法(デキサメタゾン1mg/日)を併用した。ステロイドは,アラキドン酸カスケード(cyclooxygenase 2),好中球と好酸球の動員,サイトカイン合成(IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ ),蛋白分解酵素(collagenase)合成,接着分子発現,リンパ球の血中への回帰,マクロファージ,未熟T細胞の増殖,化学伝達物質の放出,T細胞機能など抑制することにより抗炎症作用,免疫抑制作用を発揮する<sup>11)</sup>。また,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などの発現を抑制することで多面的に免疫応答を抑え,肺サーファクタント構成を変化させる。一方,*Pneumocystis jirovecii*の肺での増殖はサーファクタント構成の変化を必要とするが,ステロイドの使用によ

りサーファクタントの構成変化が起こり、*Pneumocystis jirovecii* の発症を容易にすると考えられる<sup>9)</sup>。悪性腫瘍患者に PCP が発症する原因として、化学療法の副作用による骨髄抑制が考えられる。骨髄抑制により好中球やリンパ球の減少と機能障害が起こり、免疫能が低下することで発症リスクは高まる<sup>11)</sup>。化学療法自体の特性として、taxane 系の 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共に、NK 細胞の殺細胞機能を低下させ、このことから強力な化学療法ないし taxane 系化学療法の投与が PCP 発症の要因となるとする報告もある<sup>12) 13)</sup>。本症例は二次ホルモン療法として低用量ステロイド療法（デキサメタゾン 1 mg/日）が7年間と長期に渡って投与されていたことや担瘤患者であったこと、化学療法中であったことが免疫機能を低下させ、PCP

と細菌性肺炎を併発させたと考えられた。前立腺癌診療ガイドライン 2018 年度版（9）では、低用量ステロイド併用化学療法中の ST 合剤の予防投与は推奨されておらず、どのような症例において予防投与を行うかは議論の余地があるが、本症例のように PCP 発症リスクのある患者の肺炎では常に PCP を念頭に診療を行い、早期に治療介入を行うことが重要であると考えられた。

#### IV. 結 語

前立腺癌に対するステロイドの長期内服の併用下での化学療法による免疫低下が契機となったニューモシスチス肺炎に、細菌性肺炎を合併した一症例を経験した。早期に診断、治療介入を行ったことが、救命につながったと考えられる一例であった。

#### 文 献

- 1) 田坂定智,弘前大学大学院医学研究科編.ステロイド 10mg処方するなら知って欲しい日和見感染症対策 ニューモシスチス肺炎.2018;17:1-21
- 2) Tasaka, S. 2015. Pneumocystis Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-infected Adults and Adolescents: Current Concepts and Future Directions. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med 9 (Suppl 1) : 19-28.
- 3) 渡辺信之,田路登代,門脇浩幸,加藤和宏ほか.CRPCに対するDC療法中に発症したニューモシスチス肺炎の1例 2012;56:594-595
- 4) 沢田雄一郎,佐藤秀樹,佐藤武司.去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル療法中にニューモシスチス肺炎を発症した1例 2015;77:333-337
- 5) 引地克,深見直彦,城代貴仁.ステロイド療法開始後に PCP を発症した去勢抵抗性前立腺癌の1例 2014;60:46-47
- 6) 藤井毅,東京医科大学八王子医療センター感染科編 Pneumocystis jirovecii.日本臨床微生物学雑誌,2016;26:195-201
- 7) 高田徹,吉田耕一郎,宮崎義継ほか.深在性真菌症の診断・治療のガイドライン.日本医真菌学会誌 2015;225:65-66
- 8) 河野 茂.深在性真菌症のカイドライン作成委員会編.深在性真菌症の診断・治療カイドライン 2007.協和企画.2007; 4 : 32-33.
- 9) 笈善行,藤沢正人,内藤誠二ほか.前立線癌診療ガイドライン2016.メディカルレビュー社,東京,2016; 23 : 10-269
- 10) 山口英世.ニューモシスチスとはどんな微生物か?その生物学と分類学を中心に.モダンメディア,2010; 57:125-145.
- 11) 大島 久二,牛窪 真理,遠藤 隆太:ステロイド・非ステロイド抗炎症薬.2011; 100:2881-2887
- 12) Maskell NA, Waine DJ, Lindley A, et al.A symptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii* in subjects undergoing bronchoscopy : a prospective study. Thorax . 2003 ;58 : 594-597
- 13) Tong AW, Seamour B, Laws on JM, et al.Cellular immune profile of patients with advanced cancer before and after taxane treatment. Am J Clin Oncol. 2000;23 : 463-472
- 14) Barbounis V, Aperis G, Gambletsas E, et al.Pneumocystis carinii pneumonia in patients with solid tumors and lymphomas : predisposing factors and outcome. Anticancer Res. 2005;25:651-655

