

原 著

HIV 感染症患者におけるニューモシスチス肺炎に対する
ST 合剤の投与量別副作用発現頻度と脱感作療法の検討

矢倉 裕輝¹, 吉野 宗宏¹, 榎 原 健², 矢嶋 敬史郎³, 谷口 智宏³,
富成 伸次郎³, 渡 邊 大³, 上平 朝子³, 白阪 琢磨³

¹ 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科

² 独立行政法人国立病院機構 京都病棟 薬剤科

³ 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター

目的: HIV 感染症患者は非感染者に比較して, ST 合剤による過敏症の発現頻度は高いとされていることから, 両者間で副作用の発現頻度が異なる要因について検討することを目的とした。また, 副作用発現により投与を中止した患者に対して実施された脱感作療法の成績についても併せて検討を行った。

対象および方法: ニューモシスチス肺炎に対し ST 合剤が投与された HIV 感染症患者 76 例を対象とした。投与量別に治療例, 予防例, また投与開始時の CD4 数別に 100 個/mm³ 以上例, 未満例とし, 副作用発現頻度について比較検討を行った。また, 脱感作療法が行われた 13 例の成績について検討を行った。

結果: 副作用の頻度は治療例 25 例中 20 例 (80.0%), 予防例で 51 例中 29 例 (56.9%) に認め, 治療例において高値を示した。CD4 数別の検討では, 有意差を認めなかったが, 100 個/mm³ 未満例において副作用の発現頻度が高い傾向にあった。また, 治療例で副作用があり脱感作を実施した症例では, 経過中に 7 例中 6 例 (85.7%) において副作用が再度出現したが, 最終的に 5 例 (71.4%) において継続再投与が可能となった。

結論: HIV 感染症患者における ST 合剤の副作用発現頻度はその投与量と関連し, CD4 数が低値で高い可能性が示唆された。脱感作療法中に副作用が再度発現した例でも多くが継続投与可能となった。

キーワード: ST 合剤, PCP, 脱感作療法, 日和見感染症, CD4

日本エイズ学会誌 13: 20-25, 2011

序 文

HIV 感染症に対する治療は Highly active anti-retroviral therapy (以下, HAART) の実施と, 抗 HIV 薬の確実な服薬を継続して行うことにより, 長期間にわたりウイルスを抑制することが可能となった。その結果, 免疫が再構築されることで日和見感染症による死亡率は有意に減少した¹⁻⁴⁾。しかし, 日本国内におけるエイズ患者数, HIV 感染症患者数は依然として増加傾向にある。エイズ発症基準となる 23 の日和見感染症の 1 つである *Pneumocystis jirovecii* を原因とするニューモシスチス肺炎 (以下, PCP) は, CD4 陽性 T リンパ球数 (以下, CD4 数) が 200 個/mm³ を下回ると発症リスクが高くなるとされており, エイズ患者における日和見感染症の中で最も発症率の高い疾患である⁵⁾。

PCP の治療及び予防における第 1 選択薬はスルファメ

トキサゾール/トリメトプリムの合剤 (以下, ST 合剤) であり, 1錠もしくは 1g あたりにスルファメトキサゾール 400mg, トリメトプリム 80mg を含有する。PCP の治療に用いる際はトリメトプリムとして 15~20mg/kg/day の投与が, 予防に用いる際はトリメトプリムとして 80mg/body/day もしくは 160mg/body/day の投与が推奨されている⁶⁾。しかし, 投与中にスルファメトキサゾールが主な原因と考えられる薬剤性アレルギーをはじめとする副作用の発現により, 投与が中止される例がある⁷⁻¹⁰⁾。海外の報告によると, HIV 感染症患者は非感染患者に比較して, ST 合剤による過敏症の発現頻度は高いとされている¹¹⁾。

今回, HIV 感染症患者に対し, ST 合剤投与による副作用の発現頻度について調査し, 検討を行った。また, 発熱, 発疹等の薬剤性アレルギーと考えられる副作用の発現により, 投与を中止した症例に対して実施された, 脱感作療法の成績についても併せて検討を行った。

対象・方法

2006 年 6 月から 2007 年 5 月に独立行政法人国立病院機構

著者連絡先: 矢倉裕輝 (〒540-0006 大阪府大阪市中央区法円坂 2-1-14 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科)

2009 年 9 月 28 日受付; 2010 年 12 月 6 日受理

大阪医療センター免疫感染症科を受診した18歳以上のHIV感染症患者で、PCPに対し治療もしくは一次予防の目的でST合剤（バクタ錠[®]、塩野義製薬（株））の投与を受けた76例（男性73名、女性3名、39.0±11.8歳）を対象とした。PCPの治療目的でトリメトプリムとして15~20 mg/kg/dayのST合剤にて投与を開始した症例を治療例、PCPの予防目的でトリメトプリムとして80 mg/body/dayもしくは160 mg/body/dayで開始した症例を予防例とし、診療録からグレード2以上の副作用発現頻度について調査を行い、比較検討を行った。また、治療例、予防例の投与開始時のCD4数が100個/mm³未満の症例を100未満例、100個/mm³以上の症例を100以上例とし、CD4数の違いによる副作用発現頻度についても同様に比較検討を行った。

また、ST合剤の脱感作療法が実施された13例について、投与方法、副作用発現頻度および投与中止頻度について調査を行った。脱感作療法成功の基準についてはST合剤の1回あたりの投与量が1錠もしくは1gとなり、2回以上連続して服薬可能となった時点とした。統計学的処理については、 χ^2 -test、Fisher's exact probability-testを用いて危険率5%未満を有意水準とした。

結 果

1. 患者背景

調査の対象症例数は治療例25例、予防例51例であり、CD4数の中央値は治療例において低値を示した（表1）。

2. 投与量別副作用発現頻度に関する比較検討

副作用は治療例で25例中20例（80.0%）、予防例で51例中29例（56.9%）に認められた。主な症状は、発熱、発疹であり、治療例では12例（48.0%）、予防例では17例（33.3%）に認め、有意差を認めないが治療例において高値を示した（ $p=0.22$ ）（表2）。服用開始から副作用発現までの日数の中央値は、治療群では9.0日、予防群では10.0日と有意差を認めなかった。

3. CD4数の違いによる副作用発現頻度の比較

CD4数が100個/mm³を下回るとPCPの発症リスクが更に高まるとされている¹²⁾。免疫能の程度により、副作用の発現頻度に相違が生じる可能性もあることから、CD4数の違いによる副作用の発現頻度について比較検討を行った。

副作用の発現頻度は、治療例の100未満例では20例中16例（80.0%）、100以上例では5例中2例（40.0%）であり、予防例の100未満例では20例中14例（70.0%）、100以上例では31例中15例（48.4%）であった。発熱、発疹については治療例の100未満例では10例（50.0%）、100以上例では1例（20.0%）であり（ $p=0.24$ ）、予防例の100未満例では9例（45.0%）、100以上例では31例中10例（32.3%）であった（ $p=0.36$ ）。

表 1 患者背景

	治療例	予防例
症例数	25	51
性別（男/女）	24/1	49/2
年齢	43.0±12.8	37.0±11.7
CD4の中央値（cells/mm ³ ）	37	120
（最大値/最小値）	(285/4)	(337/2)
HIV-RNA量の中央値（log ₁₀ copies/mL）	5.36	5.36
（最大値/最小値）	(6.73/2.65)	(6.67/1.70)

Mean ± S.D.

表 2 治療もしくは予防投与時に発現したグレード2以上の副作用症状

	治療例	予防例
症例数	25	51
副作用発現例数	20	29
発現症状数（延べ数）	40	45
発現症状		
発熱	10 (40.0%)	17 (33.3%)
発疹	5 (20.0%)	10 (19.6%)
白血球減少	3 (12.0%)	2 (3.9%)
好中球減少	3 (12.0%)	4 (7.8%)
血小板減少	2 (8.0%)	3 (5.9%)
AST上昇	3 (12.0%)	3 (5.9%)
ALT上昇	3 (12.0%)	3 (5.9%)
血清クレアチニン上昇		2 (3.9%)
低Na血症	8 (32.0%)	
高K血症	3 (12.0%)	1 (2.0%)

治療例、予防例においてCD4数の違いによる有意差を認めなかったが、治療例、予防例いずれにおいても100未満例において、副作用の発現頻度は高い傾向を示した。

4. 脱感作療法の実施成績

ST合剤の脱感作療法は、国立国際医療センター戸山病院エイズ治療研究開発センターのプロトコール^{13,14)}（表3）に準じ、ST合剤として1/200量から開始した。

治療例では7例に対し脱感作療法を実施し、6例（85.7%）に副作用症状を認めたものの、5例に脱感作療法の成功を認めた。この内、副作用症状の発現がなく、5日間の標準プロトコールで脱感作に成功した症例は治療例の1例のみであり、残りの4例については発熱、発疹が発現した段階で増量を一旦中止し、ST合剤の同量を継続投与しながら解熱剤等を投与し、症状が軽減した時点で増量する方

法を繰り返すことで、脱感作療法を成功することができた(表4)。

予防例では6例に対し脱感作療法を実施した。脱感作中に副作用を認めた4例(66.6%)は、症状が発現した段階で投与中止となり、脱感作療法に成功した症例は副作用症状の発現なく5日間の標準プロトコルを完遂した2例のみであった(表5)。

投与中止となった6例の投与中止までの平均日数は4.1日であり、中止理由は、発熱5例、白血球減少1例であった。

表3 脱感作療法プロトコル

	ST合剤の投与量 (g)	
	1回目	2回目
1日目	0.005	0.01
2日目	0.02	0.04
3日目	0.1	0.2
4日目	0.4	0.8
5日目	1	1

※増量の途中で発熱や発疹が発現した際は、増量を中止し同量のST合剤を投与し、症状が消退した時点で次の投与量に進む。(国立国際医療センター戸山病院エイズ治療研究開発センターのプロトコル)

考 察

PCPの発症リスクはCD4数が200個/mm³を下回ると発症リスクが高くなるため、ST合剤等の予防投与が推奨されるが、更に進行した免疫抑制状態である100個/mm³未満となるとさらに発症リスクが高くなるとされていることから¹²⁾、予防例と比較して治療例においてCD4数が低値を示したものと考えられる。

今回検討を行った症例における副作用発現頻度は、バクタ錠[®]のインタビューフォームに記載されている3.0%程度の副作用発現頻度¹⁵⁾と比較して、高値を示していた。インタビューフォームに記載はされていないが、調査時期から考えて、この調査対象患者には、おそらくHIV感染症患者が含まれていないと考えられることから、HIV感染症患者は非HIV感染症患者に比べて副作用の発現頻度が高いと推測された。副作用発現頻度が高かった要因のひとつとして、1型ヘルパーT細胞(以下、T_H1)、2型ヘルパーT細胞(以下、T_H2)の比率がHIV非感染患者はT_H1優位であるのに対し、HIV感染患者ではT_H2が有意であり、各々が産生するサイトカインのバランスに不均衡が生じていることが報告されている¹⁶⁾。

今回の検討において有意な差を認めなかったが、副作用発現頻度は治療例、予防例のいずれにおいてもCD4数が100未満例において、100以上例と比較して高値を示した

表4 脱感作療法失敗例におけるST合剤の投与量推移と中止理由(治療群)

症例 No	投与日	ST合剤の投与量 (g)												結果 ()内は中止理由	
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10~12日目	13日目	14~17日目		18日目
1		0.005	0.01	0.02	0.04	0.1	0.2	0.4	0.8	1					成功
2		0.005	0.01	0.02	0.04	0.08	0.1	0.2	0.4 ¹⁾	0.4	0.4				成功
3	ST合剤	0.005	0.01	0.02	0.04 ²⁾	0.04	0.1	0.2 ²⁾	0.2	0.4	0.8				成功
4	投与量	0.005	0.005	0.01	0.01	0.02	0.02	0.04	0.04	0.08	0.08	0.13	0.13	0.13	成功
5	(g)	0.005	0.01	0.02	0.04 ²⁾	0.04	0.04	0.04	0.04	0.1	0.1 ¹⁾	0.2	0.1	0.1	成功
6		0.005	0.01	0.02	0.04	0.1	0.2	0.4 ¹⁾	中止						失敗(発熱)
7		0.005	0.01	0.02	0.04	0.1	0.2	0.4 ¹⁾	0.2	0.2	0.2	0.2			失敗(発熱)

症状の発現日: 1); 発熱 2); 発疹

表 5 脱感作療法失敗例における ST 合剤の投与量推移と中止理由 (予防群)

症例 No.	投与日	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	結果 () 内は中止理由
1		0.005	0.01	0.02	0.04	0.1	0.2 0.4 0.8	1 1 成功
2		0.005	0.01	0.02	0.04	0.1	0.2 0.4 0.8	1 1 成功
3	ST 合剤 投与量 (g)	0.005	0.01	0.02	0.04	0.1	0.2 0.4 0.8 ¹⁾	中止 失敗 (発熱)
4		0.005	0.01	0.02	0.04 ²⁾	0.1	0.2 0.4 0.8	中止 失敗 (グレード 3 の 白血球減少)
5		0.005	0.01	0.02	0.04 ¹⁾	中止		失敗 (発熱)
6		0.005	0.01	0.02	0.04	0.1	0.2 0.4 0.8 ¹⁾	1 中止 失敗 (発熱)

症状の発現日：1)；発熱 2)；白血球減少

こと、また、脱感作療法においても副作用を認めた頻度は、有意ではないものの予防例と比較して CD4 数が低値を示している治療例において高値を示したことから、CD4 数が低値を示すほど、PCP の発症リスクは高く、高用量の ST 合剤が投与される可能性も高いため、より副作用の発現頻度を増加させる要因の 1 つとなる可能性が示唆された。

ST 合剤が使用出来ない場合、ペンタミジンの点滴を代替療法として行うが、ペンタミジンの副作用として低血糖、腎機能障害を発現する場合があります。その結果、HAART 開始の延期、中断の要因になる場合があります。ST 合剤は PCP だけでなくトキソプラズマ症等、他の日和見感染症にも効果を示すため、脱感作療法によって ST 合剤が使用可能となることは有用である。さらに、薬剤性アレルギーの原因がスルファメトキサゾールの持つスルホンアミド基である可能性があるため、抗 HIV 薬と同様の官能基をもつ、ホスアンプレナビルカルシウム水和物およびダルナビルエタノール付加物で交叉過敏症を発現する可能性が懸念され^{17,18)}、これら薬剤の副作用を未然に軽減する可能性もあると考える。

ST 合剤の副作用としての発疹はまれに重篤化して Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) を引き起こす可能性があるため^{19,20)} 注意を要する。Sattler らは発熱・発疹が発現した際もアセトアミノフェンや抗ヒスタミン剤の投与による対症療法を行うことによって継続投与可能となることを報告している²¹⁾。われわれも、治療例において、脱感作療法開始後、発熱・発疹が発現した段階で増量は一旦中止し、必要時に解熱剤等を投与しながら同量の ST 合剤を継続投与し、症状が軽減した時点で再度増量することで、脱感作を成功することができた。少ない症例数での検討であるが、ST 合剤の有用性を考えれば、ST 合剤の副作用が発現した際に即座に投与中止とせず、十分な観察を行った上で脱感作療法の継続の可否について慎重に検討を行い、対症療法を行うことで継続可能と判断した際は、経過を慎重に観察

することが重要であると考え。

われわれの症例では、予防例で副作用が発現した際、解熱剤等の投与および ST 合剤の継続投与を実施することなく、ほとんどが脱感作療法を中止しペンタミジン吸入へと変更していた。その要因として、PCP の予防である場合、予防目的のペンタミジン吸入は、治療で使用される静脈内投与に比較して副作用発現の可能性が低いことが挙げられる。また、治療例と比較して予防例は CD4 数が高値を示していることから PCP の発症リスクが低く、HAART 導入後、比較的早期に CD4 数が 200 個/mm³ を越えると予想されることも挙げられ、ST 合剤の予防投与例では、副作用の発現時にペンタミジン吸入に変更すること等が選択されたと考え。

以上、HIV 感染症患者における ST 合剤の副作用発現頻度および症状はその投与量および CD4 数の低下が関与する可能性が示唆された。脱感作療法で再度副作用症状が発現した場合、継続の可否について慎重に検討を行い、対症療法を行うことで継続可能と判断した際は解熱剤等の使用により、投与量を同量のまま投与を継続し、症状が軽減した時点で再度、漸次増量して目標量に到達することで脱感作の成功率を高めることができた。

文 献

- 1) Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD : Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators N Engl J Med 338 : 853-860, 1998.
- 2) Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, Sun E, Henry D, Rode R, Potthoff A, Leonard J : Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. Lancet 351 : 543-549, 1998.

- 3) Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, Richman DD, Valentine FT, Jonas L, Meibohm A, Emini EA, Chodakewitz JA : Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 337 : 734-739, 1997.
- 4) Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, Eron JJ Jr, Feinberg JE, Balfour HH Jr, Deyton LR, Chodakewitz JA, Fischl MA : A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 337 : 725-733, 1997.
- 5) 塩川優一 : AIDS の診断基準. *内科* 55 : 1243-1245, 1985.
- 6) The Department of Health and Human Services : Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, revised on April 10, 2009.
- 7) 金児みわ子, 石坂克彦, 中藤晴義, 斎田俊明 : ST 合剤による膿疱型薬疹の 1 例. *臨床皮膚科* 54 : 689-691, 2000.
- 8) 田辺清勝, 中川明子, 木村哲, 三田村圭二, 島田馨, 森茂郎, 若林とも, 稲垣稔, 三浦琢磨 : ST 合剤に過敏反応を呈した AIDS の 1 例. *感染症学雑誌* 62 : 180-184, 1988.
- 9) 赤城久美子, 清野和子, 北郷修, 根岸昌功, 楊振典, 増田剛太, 前田義治 : AIDS の皮膚症状. *皮膚臨床* 30 : 1223-1234, 1988.
- 10) 赤松えり子, 楊振典, 根岸昌功, 増田剛太 : HIV 感染者における ST 合剤/Pentamidine の使用経験. *感染症学雑誌* 62 : 551-556, 1988.
- 11) Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, Shelhamer J, Lane HC, Urmacher C, Honig C, Longo DL : *Pneumocystis carinii* pneumonia : a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 100 : 663-671, 1984.
- 12) Wolff AJ, O'Donnell AE : Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 120 : 1888-1893, 2001.
- 13) Yoshizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Honda M, Gatanaga H, Tachikawa N, Hirabayashi Y, Oka S : A5-day course of oral desensitization to Trimethoprim/Sulfamethoxazole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant to T/S. *Ann Allergy Asthma Immunol* 85 : 241-244, 2000.
- 14) 木村哲 : 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業. HIV 感染症とその合併症診断と治療ハンドブック第 2 版. 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター, 2006 年 3 月.
- 15) バクタ[®]医薬品インタビューフォーム. 塩野義製薬株式会社, 2006.
- 16) Meyaard L, Hovenkamp E, Keet IP, Hooibrink B, de Jong IH, Otto SA, Miedema F : Single cell analysis of IL-4 and IFN-gamma production by T cells from HIV-infected individuals : decreased IFN-gamma in the presence of preserved IL-4 production. *J Immunol* 157 : 2712-2718, 1996.
- 17) プリジスタ[®]錠 300 mg 医薬品インタビューフォーム. ヤンセンファーマ株式会社, 2007.
- 18) レクシヴァ[®]錠 700 mg 医薬品インタビューフォーム. グラクソ・スミスクライン株式会社, 2008.
- 19) 佐藤英嗣, 小林仁, 安田秀美, 深谷徹, 大河原章, 小林一, 橋野聡, 今村雅寛, 桜田恵右 : AIDS に TEN を併発した 1 例. *皮膚臨床* 34 : 417-420, 1992.
- 20) Bayard PJ, Berger TG, Jacobson MA : Drug hypersensitivity reactions and human immunodeficiency virus disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 12 : 1237-1257, 1992.
- 21) Sattler FR, Cowan R, Nielsen DM, Ruskin J : Trimethoprim-Sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 15 : 280-287, 1988.

Adverse Reactions According to the Dose of Sulfamethoxazole-trimethoprim Used to Treat *Pneumocystis* Pneumonia and Desensitization Therapy in HIV-infected Patients

Hiroki YAGURA¹, Munehiro YOSHINO¹, Takeshi KUWAHARA², Keishiro YAJIMA³, Tomohiro TANIGUCHI³,
Shinjiro TOMINARI³, Dai WATANABE³, Tomoko UEHIRA³ and Takuma SHIRASAKA³

¹ Department of Pharmacy, National Hospital Organization Osaka National Hospital

² Department of Pharmacy, National Hospital Organization Minami Kyoto National Hospital

³ AIDS Medical Center, National Hospital Organization Osaka National Hospital

Objective : Compared to uninfected individuals, HIV-infected patients have a higher incidence of hypersensitivity to sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX-TMP). The factors leading to differences in incidence of adverse reactions of SMX-TMP were studied, and the results of desensitization therapy subsequently used to treat patients with adverse reactions were reported.

Materials & Methods : The subjects were 76 HIV-infected patients who were given SMX-TMP to treat *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP). Subjects were grouped by 1) dose (PCP treatment vs. PCP prophylaxis groups) and 2) CD4 count on starting SMX-TMP (≥ 100 cells/mm³ vs. < 100 cells/mm³). The incidence of adverse reactions was compared between groups. Outcomes were also studied for 13 patients who received subsequent desensitization therapy.

Results : Adverse reactions were higher in the PCP treatment patients than in the PCP prophylaxis patients (80.0% vs. 56.9%). Individuals with a CD4 count < 100 cells/mm³ had a higher incidence of adverse reactions without a significant differences. In addition, during desensitization therapy, adverse reactions were seen in 85.7% of the PCP treatment group. That said, 71.4% of the PCP treatment patients were successfully administered SMX-TMP again.

Conclusion : Adverse reactions to SMX-TMP in HIV-infected patients were related with the dose of SMX-TMP, and their incidence may involve a decline in the CD4 count. The success rate by using the modified desensitization of SMX-TMP was valuable in HIV-infected patients.

Key words : SMX-TMP, PCP, desensitization therapy, opportunistic infection, CD4