

症例報告

ニューモシスチス肺炎治療において、イセチオン酸ペンタミジン点滴
静注後に重篤な糖尿病を発症した2症例白野 倫徳¹⁾, 後藤 哲志¹⁾, 薬師寺洋介²⁾, 細井 雅之²⁾, 中村 匡宏³⁾¹⁾大阪市立総合医療センター感染症センター, ²⁾同 代謝・内分泌内科,³⁾大阪厚生年金病院プライマリケア教育研修センター

目的: AIDS患者のPCP治療においてペンタミジンが用いられることがあるが、副作用として血糖値異常がしばしばみられる。注意喚起として、薬剤性糖尿病を発症した2例につき報告する。

症例: 症例1は39歳男性。ST合剤の予防内服でアレルギー歴があったため、ペンタミジン点滴静注を開始した。血清クレアチニン値が上昇したため18日間で終了した。終了後8日目に血糖値が500mg/dL台に急上昇した。速効型インスリン投与を行うも、1日100単位以上を要した。インスリンは徐々に減量できたが、インスリン依存状態となった。症例2は34歳男性。ST合剤およびプレドニゾロンに反応が乏しく、重篤な呼吸不全となり人工呼吸管理を行った。ST合剤不応と判断しペンタミジンを追加、21日間投与を行った。その後外来でART導入となったが、ペンタミジン終了後約2カ月の受診時、血糖値が1,092mg/dLとなった。インスリンによりコントロールは可能となったが、インスリン依存状態となった。

結果: ペンタミジンはPCP治療において有用な薬剤であるが、耐糖能障害の副作用の頻度が高く、時に投与終了後にも不可逆的な糖尿病を来すことがあるため、十分に注意して使用する必要がある。

キーワード: ニューモシスチス肺炎, ペンタミジン, ST合剤, 糖尿病, インスリン

日本エイズ学会誌 14: 147-152, 2012

はじめに

後天性免疫不全症候群（以下AIDS）におけるニューモシスチス肺炎（以下PCP）の治療においては、トリメトプリム・スルファメトキサゾール（以下ST合剤）が第1選択とされているが、発熱、皮疹、肝機能障害、電解質異常、骨髄抑制などの副作用が出現する頻度が高く、しばしば中止せざるをえない。第2選択としては、イセチオン酸ペンタミジン（以下ペンタミジン）点滴静注、アトバコン懸濁液内服、クリンダマイシン+Primaquine内服などがある¹⁾。ペンタミジン点滴静注には、副作用として耐糖能障害が報告されている²⁻⁵⁾が、アトバコンは経口薬のみであることや、Primaquineがわが国では未承認であることなどから、ペンタミジン点滴静注を使用する症例も多い。今回、PCPに対してペンタミジン点滴静注を行ったところ、治療終了後に著明な高血糖を来し、インスリン依存状態となった2症例を経験した。ペンタミジン使用中だけでなく、使用后にも血糖値をモニターする必要がある、注意

喚起として文献的考察を加え報告する。

症例 1

症例1: 39歳日本人男性。

主訴: 発熱, 労作時呼吸困難。

既往歴: 27歳時に扁桃炎で扁桃摘出。

現病歴: 34歳時に帯状疱疹および梅毒を契機にHIV陽性が判明、当院を紹介受診し通院を開始した。その後約3年間通院を自己中断した。37歳時に通院を再開したが、CD4陽性リンパ球数が115/mm³, HIV-RNA 9.5×10⁴copies/mLであり、ST合剤1錠/日の予防内服を開始した。開始後1週間目に39℃を超える発熱および全身の紅斑が出現したためST合剤を中止、以後月1回のペンタミジン吸入を実施していた。アジドチミジン/ラミブジン+ロピナビル/リトナビルによる抗レトロウイルス療法（以下ART）を開始し、約6カ月後にはCD4陽性リンパ球数320/mm³, HIV-RNA 50copies/mL未満となっていた。その後、入院6カ月前より服薬、通院ともに自己中断していた。入院2週間前より38℃程度の発熱および労作時呼吸困難が出現した。徐々に進行したため、当院を受診し、入院となった。

社会・生活歴: 飲酒; なし, 喫煙; 20本/日×17年,

著者連絡先: 白野倫徳 (〒534-0021 大阪市都島区都島本通2-13-22 大阪市立総合医療センター感染症センター)

2012年1月25日受付; 2012年7月2日受理

職業：無職，ペット；犬，ハムスター，海外渡航歴；なし，性的指向；同性間性交渉あり（MSM）。

入院時現症：

身長；170 cm，体重；57 kg，Body Mass Index (BMI)；19.7 kg/m²，体温；37.1°C，脈拍；80/分，血圧；112/72 mmHg，呼吸数；24/分，SpO₂；95%（室内気）。顔面；眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄疸なし。口腔；白苔あり。頸部；リンパ節腫脹なし。甲状腺腫なし。胸部；心雑音なし。肺野に crackle を聴取せず。腹部；平坦，軟，圧痛なし。神経学

的所見；異常所見を認めず。皮膚；異常所見を認めず。

入院時検査所見（表 1）：CD4 陽性リンパ球数 45/μL，HIV-RNA 8.4 × 10⁴ copies/mL であった。

入院時には血糖値異常を認めなかった。

入院時胸部単純 X 線：両側肺門部を中心として拡大するスリガラス陰影あり。

入院時胸部単純 CT：両側びまん性に汎小葉性にスリガラス，網状影あり。胸膜直下は spare されている（図 1）。

臨床経過（図 2）：β-D glucan 高値，肺胞気動脈血酸素

表 1 入院時検査所見（症例 1）

血算		生化学		免疫・感染症	
WBC	4,580/μL	TP	6.3 g/dL	CD4+	45/μL
Neut	75%	Alb	3.3 g/dL	CD8+	351/μL
Lym	12%	AST	32 IU/L	HIV-RNA	8.4 × 10 ⁴ copies/mL
Mon	10%	ALT	22 IU/L	RPR	256 倍
Eos	2%	LDH	384 IU/L	TPPA	20,480 倍
Baso	1%	ALP	295 IU/L	β-D glucan	184 pg/mL
RBC	424 × 10 ⁴ /μL	γ-GTP	62 IU/L	HBs ag	(-)
Hb	12.8 g/dL	T-bil	0.5 mg/dL	HCV-ab	(-)
Hct	37.6%	BUN	8.0 mg/dL	動脈血液ガス分析（室内気）	
Plt	12.3 × 10 ⁴ /μL	Cre	0.65 mg/dL		
		UA	1.6 mg/dL	pH	7.446
		Na	134 mEq/L	PaO ₂	74.9 Torr
		K	3.8 mEq/L	PaCO ₂	35.7 Torr
		Cl	100 mEq/L	SaO ₂	94.9%
		Glu	105 mg/dL	Aa-DO ₂	30.5 Torr
		CRP	2.19 mg/dL		

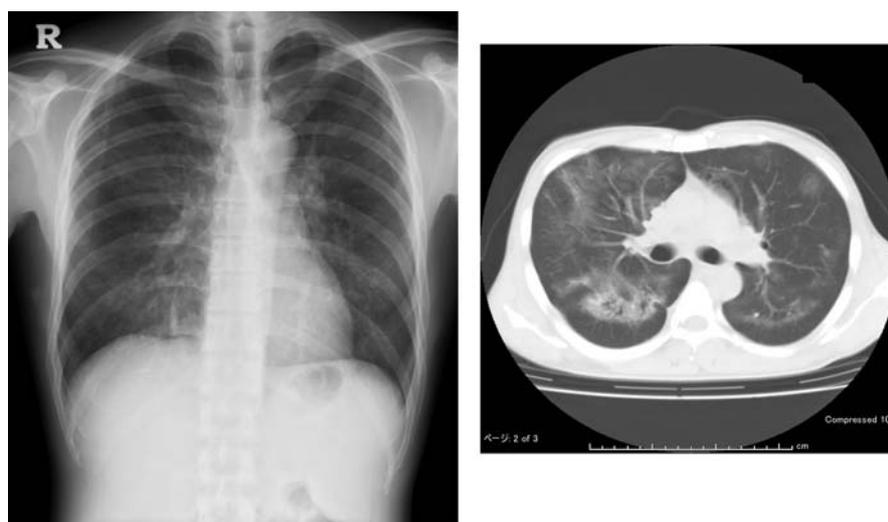


図 1 入院時画像検査所見（症例 1）

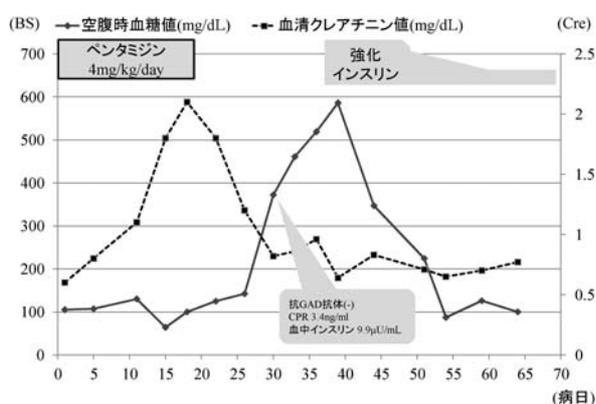


図 2 臨床経過 (症例 1)

分圧較差 (Aa-DO₂) 開大から PCP と診断した。ST 合剤で皮疹が出現した既往があったため、ペンタミジン 4 mg/kg 日の点滴静注を開始した。3 日目より解熱し、呼吸数、SpO₂ は 98~99% となった。経過中、腎機能障害 (BUN/Cr = 40.5/2.1 mg/dL), 白血球減少 (WBC 2,800/μL), 低血糖 (ブドウ糖 64 mg/dL), 低 Na 血症 (Na 128 mEq/L) がみられた。輸液を行ったことで WBC, Na, BUN, Cr は 14 日目には基準値内となったが、副作用が出現したことを考慮し、ペンタミジンは 18 日間で終了とした。

ペンタミジン終了後 8 日目の血液検査で、空腹時血糖値が 378 mg/dL と急上昇した。速効型インスリン投与を行うも、1 日 100 単位以上を要した。糖尿病の評価では、抗グルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD) 抗体は陰性、血中 C-peptide 3.4 ng/mL と上昇、血中インスリン 9.9 μU/mL と基準値内であった。1 型糖尿病は否定され、ペンタミジンによる薬剤性糖尿病が考えられた。

徐々にインスリンは減量でき、1 日 50 単位使用下で空腹時血糖が 100 前後とコントロール良好となったところで退院となった。その後は外来でテノホビル/エムトリシタビン+アタザナビル/リトナビルによる ART を開始され、現在フォローされているが、インスリン製剤を 1 日 20~30 単位必要としている。

症例 2

症例 2: 34 歳日本人男性。

主訴: 発熱, 労作時呼吸困難。

既往歴: 33 歳時: 梅毒, クラミジア尿道炎。

現病歴: 入院 3 カ月前より発熱, 咳嗽を繰り返していたが、放置していた。1 週間前に発熱, 呼吸困難が増悪し、前医を受診し入院した。細菌性肺炎あるいは特発性間質性肺炎として、セフトリアキソン, ミノマイシン, プレドニゾロンなどの投与を受けたが改善せず、HIV 検査を実施

されたところ陽性であり、PCP が疑われて当院に転入院となった。

社会・生活歴: 飲酒; なし, 喫煙; なし, 職業: 販売員, ペット: 猫, 海外渡航歴; なし, 性的指向: 同性間性交渉あり (MSM)。

入院時現症:

身長: 168 cm, 体重: 47 kg, BMI: 16.7 kg/m², 体温: 37.6°C, 脈拍: 120/分, 血圧: 89/50 mmHg, 呼吸数: 25/分, SpO₂: 95% (酸素 5 L/分フェイスマスクで投与下)。顔面: 眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄疸なし。口腔: 白苔あり。頸部: リンパ節腫脹なし。甲状腺腫なし。胸部: 心雑音なし。肺野に crackle を聴取せず。腹部: 平坦, 軟, 圧痛なし。神経学的所見: 異常所見を認めず。皮膚: 異常所見を認めず。

入院時検査所見 (表 2): CD4 陽性リンパ球数 45/μL, HIV-RNA 8.4 × 10⁴ copies/mL であった。

入院時は空腹時血糖値は基準値内であった。

入院時胸部単純 X 線: 両側びまん性に拡大するスリガラス陰影あり。

入院時胸部単純 CT: 両側びまん性にスリガラス, 網状影あり。胸膜直下は spare されている。嚢胞が散在していた (図 3)。

臨床経過 (図 4): ST 合剤とプレドニゾロンにて加療するも酸素化が保てず, 集中治療室に入室し人工呼吸管理を要する状態となった。ST 合剤に対して反応が乏しかったことから, ST 合剤を 12 日間投与された時点でペンタミジン 4 mg/kg/日を追加され, 21 日間投与された。空腹時血糖が 47 mg/dL まで低下したことがあり, ブドウ糖液輸液で対処した。ペンタミジンに変更後, 酸素化は改善し人工呼吸器から離脱した。リハビリテーションを経て, 軽快退院となった。

退院 1 カ月後にテノホビル/エムトリシタビン+エファビレンツによる ART を開始されたが, 特に副作用は認めなかった。退院 2 カ月後 (ペンタミジン投与 3 カ月後) の定期受診時の血液検査で, 随時血糖値 1,092 mg/dL と著明高値であり, 緊急入院となった。糖尿病の精査では, HbA1c 10.4%, 抗グルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD) 抗体陰性, C-peptide 0.1 ng/mL, 尿中 C-peptide 1.8 μg/日と低値であった。

強化インスリン療法にて速やかに改善したが, インスリン分泌能は低下しており, インスリン依存状態となった。その後は外来でフォローされているが, インスリン製剤を 1 日 10 単位程度必要としている。

考 察

ペンタミジン (ペナンボックス[®]) は *in vitro* で *Pneumo-*

表 2 入院時検査所見 (症例 2)

血算		生化学		免疫・感染症	
WBC	11,300/ μ L	TP	6.7 g/dL	CD4+	36/ μ L
Neut	95.5%	Alb	2.1 g/dL	CD8+	100/ μ L
Lym	2.5%	AST	101 IU/L	HIV-RNA	4.9×10^5 copies/mL
Mon	1.9%	ALT	82 IU/L	RPR	1 倍
Eos	0.1%	LDH	769 IU/L	β -D glucan	282 pg/mL
Baso	0.0%	ALP	186 IU/L	HBs ag	(-)
RBC	369×10^4 / μ L	γ -GTP	42 IU/L	HCV-ab	(-)
Hb	10.1 g/dL	T-bil	0.6 mg/dL	CMV antigenemia	3, 1
Hct	30.0%	BUN	14.6 mg/dL		
Plt	17.3×10^4 / μ L	Cre	0.64 mg/dL		
		UA	2.1 mg/dL		
		Na	137 mEq/L		
		K	4.1 mEq/L		
		Cl	101 mEq/L		
		Glu	115 mg/dL		
		CRP	4.58 mg/dL		

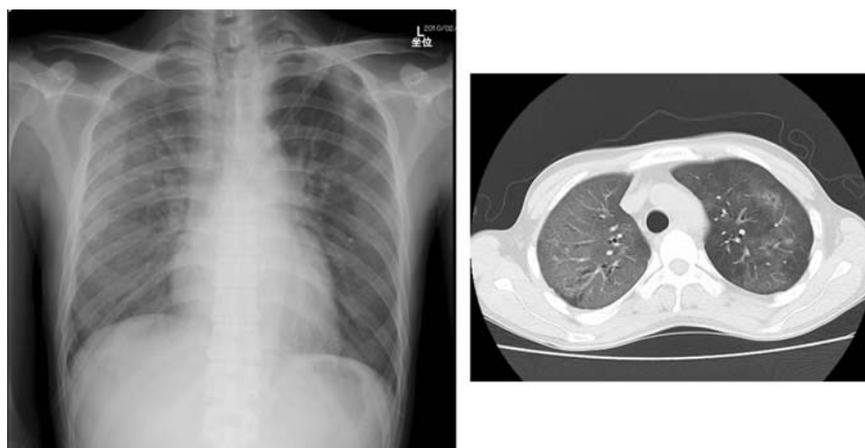


図 3 入院時画像検査所見 (症例 2)

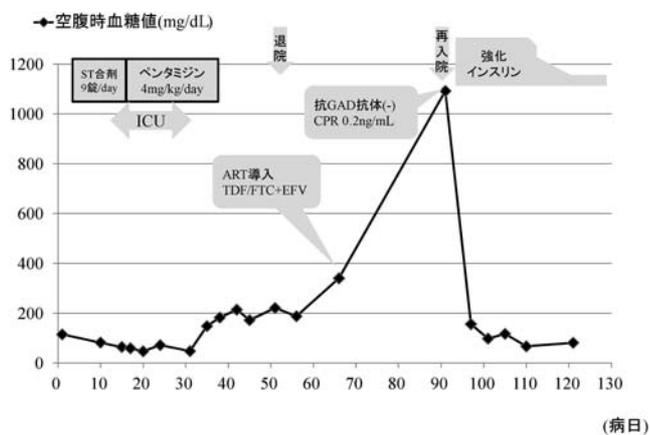


図 4 経過表 (症例 2)

cystis jirovecii のブドウ糖代謝, 蛋白質合成およびアミノ酸輸送を阻害することにより効果を発揮する⁶⁾。しかしながら, マウスおよびラットにおいて膵島の β 細胞障害を来たし, インスリンの過剰放出による低血糖や, β 細胞の減少に起因する遅発性の高血糖, 糖尿病を起こすことが観察されている²⁾。臨床例でもペンタミジンによるPCP治療中あるいは治療後に重篤な低血糖, それに引き続く高血糖を起こしたケースが報告されている^{2~5)}。まとめの報告⁷⁾では, ペンタミジンで治療したPCP患者128名のうち48名(38.5%)が血糖値異常を来たし, うち7名が低血糖のみ, 18名が低血糖から糖尿病発症, 3名が低血糖を経ず糖尿病

を発症したとされている。糖尿病を発症した41名中26名(63.4%)がインスリン依存となった。血糖値異常を来さなかった群に対するリスク因子はペンタミジン総投与量、血清クレアチニン値上昇、低酸素血症、ショック状態であったと報告されている。また、投与開始から糖代謝異常出現までの期間は、低血糖が平均14日(2~22日)、高血糖が平均52日(20~90日)と報告されており、ペンタミジン終了後数カ月を経ても糖尿病を発症しうることが示されている。本報告では、症例1はST合剤アレルギーのためペンタミジンを第1選択とし、18日間投与した。途中、血清クレアチニン値の上昇を来しており、リスク因子を有していた。症例2では、ST合剤にて反応が乏しかったためペンタミジンに切り替えたが、ペンタミジンの投与期間は21日間であり、集中治療室での管理を要したショック状態であり、やはりリスク因子を有していた。ペンタミジンはAIDSのPCP症例に対してはST合剤と同等の効果を有するとされており⁸⁾、ST合剤による副作用やアレルギーを呈した症例や治療抵抗例、経口摂取不可能な症例に用いられることが多い。ステロイドの併用など、もともと糖尿病のリスク因子を有する症例に投与することが多く、また、代替薬の選択肢が少ないため、副作用が出現しても続行せざるを得ない場合もある。ペンタミジンを使用する際は、インスリン過剰放出による低血糖が出現する可能性を念頭に置き、血糖のモニタリングを行う必要がある。投与開始後数カ月間は血糖値や血中インスリン値、C-ペプチド値、HbA1cなどをフォローし、耐糖能障害、糖尿病の出現を見逃さないようにする必要がある。

軽症から中等度のPCPにおいては、Atovaquoneはペンタミジンと同等の効果であり副作用はペンタミジンに比べて少ないと報告されており⁹⁾、経口摂取可能なら早めにAtovaquone懸濁液内服への切り替えも考慮すべきであると考えられる。

結 語

ペンタミジンはPCP治療において有用な薬剤であるが、耐糖能障害の副作用の頻度が高く、時に投与終了後にも不可逆的な糖尿病を来すことがあるため、十分に注意して使用する必要がある。

文 献

1) Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A,

Masur H : Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 58 : 1-207, 2009.

- 2) Bouchard P, Sai P, Reach G, Caubarrere I, Ganeval D, Assan R : Diabetes mellitus following pentamidine-induced hypoglycemia in humans. *Diabetes* 31 : 40-45, 1982.
- 3) Collins J, Pien FD, Houk JH : Insulin-dependent diabetes mellitus associated with pentamidine. *Am J Med Sci* 297 : 174-175, 1989.
- 4) Perronne C, Bricaire F, Leport C, Assan D, Vilde JL, Assan R : Hypoglycaemia and diabetes mellitus following parenteral pentamidine mesylate treatment in AIDS patients. *Diabet Med* 7 : 585-589, 1990.
- 5) Liegl U, Bogner JR, Goebel FD : Insulin-dependent diabetes mellitus following pentamidine therapy in a patient with AIDS. *Clin Investig* 72 : 1027-1029, 1994.
- 6) Pesanti EL, Cox C : Metabolic and synthetic activities of *Pneumocystis carinii* in vitro. *Infect Immun* 34 : 908-914, 1981.
- 7) Assan R, Perronne C, Assan D, Chotard L, Mayaud C, Matheron S, Zucman D : Pentamidine-induced derangements of glucose homeostasis. Determinant roles of renal failure and drug accumulation. A study of 128 patients. *Diab Care* 18 : 47-55, 1995.
- 8) Klein NC, Duncanson FP, Lenox TH, Forszpaniak C, Sherer CB, Quentzel H, Nunez M, Suarez M, Kawwaff O, Pitta-Alvarez A, Freeman K : Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients : Results of a large prospective randomized treatment trial. *AIDS* 6 : 301-305, 1992.
- 9) Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, Follansbee SE, Caldwell PT, Scott JD, Gathe JC, Jr., Haghghat DP, Sampson JH, Spotkov J, Deresinski SC, Meyer RD, Lancaster DJ : Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. Atovaquone Study Group. *Ann Intern Med* 121 : 174-180, 1994.

Two Cases of Severe Diabetes Mellitus Following Pentamidine Therapy in Patients with Pneumocystis Pneumonia

Michinori SHIRANO¹⁾, Tetsushi GOTO¹⁾, Yosuke YAKUSHIJI²⁾,
Masayuki HOSOI²⁾, and Tadahiro NAKAMURA³⁾

¹⁾ Department of Infectious Diseases, Osaka City General Hospital,

²⁾ Department of Endocrinology and Metabolism, Osaka City General Hospital,

³⁾ Department of Infectious Diseases, Osaka Koseinenkin Hospital

Objective : Pentamidine is often used in treatment for Pneumocystis pneumonia (PCP) in AIDS patients, however, it is known to cause severe dysglycemia. We report two cases of severe diabetes mellitus following pentamidine therapy.

Cases : Case 1 is a 39-year-old man. Intravenous pentamidine was administered because of the past history of the allergy for trimethoprim-sulfamethoxazole. Pentamidine was discontinued because of the rising of serum creatinine level at day 18. Eight days after it has been discontinued, the blood glucose levels rised above 500 mg/dL. More than 100 units of rapid-acting insulin were required for the control of hyperglycemia and developed insulin dependent diabetes mellitus. Case 2 is a 34-year-old man. He was admitted to the intensive care unit for severe PCP which trimethoprim-sulfamethoxazole resistant *Pneumocystis jirovecii* was suspected. Pentamidine was administered and continued for 21 days. Two months after it has been discontinued, the blood glucose levels rised above 1,000 mg/dL and developed insulin dependent diabetes mellitus.

Conclusion : Pentamidine has been shown to have equivalent efficacy to trimethoprim-sulfamethoxazole, however, the toxic for pancreatic islet cells can cause dysglycemia and insulin dependent diabetes mellitus even weeks or months after the administration was completed.

Key words : Pneumocystis pneumonia, pentamidine, trimethoprim-sulfamethoxazole, diabetes mellitus, insulin