

# ペンタミジン点滴静注によってきたした高血糖が 2カ月後に改善した AIDS 患者の 1 例

富島 公介<sup>†</sup> 國正 淳一<sup>\*</sup> 有馬 靖佳<sup>\*\*</sup> 小林 勝昭

IRYO Vol. 67 No. 1 (4-7) 2013

## 要 旨

症例は42歳，男性．ニューモシスチス肺炎合併 AIDS（後天性免疫不全症候群 Acquired Immune Deficiency Syndrome）の診断で入院となり，ただちに ST 合剤12 g/日，メチルプレドニゾロンの点滴静注を開始したが，入院病日第10日より薬剤性と考えられる高熱が続き ST 合剤を中止した．その後，肺炎・呼吸状態が再増悪したため，ST 合剤の代替治療としてペンタミジンの点滴静脈注射を開始し，21日間投与を行った．投与中の随時血糖は78-110mg/dl と異常は認めなかったが，投与終了直後より血糖値が上昇し，投与終了14日後には血糖値536mg/dl，HbA1c8.7%となった．血中の C-peptide は低値を示したため，インスリン分泌不全と判断しインスリン皮下注射を導入した．抗 HIV 療法導入後退院となり外来診療に移行したが，自宅にて低血糖発作を繰り返すようになったためインスリン皮下注射を中止した．

ペンタミジンは膵臓β細胞崩壊作用を有し，本症例では認められていないが，投与初期にインスリンが膵臓から逸脱して低血糖が誘発されることがある．その後もβ細胞が崩壊し続けると，本症例のようなインスリン分泌不全となり高血糖をきたす．一旦障害されたインスリン分泌能の回復は見込めないと思われたが，今回の症例では，障害は可逆的であったことを示唆するものであった．ペンタミジン投与にともなう血糖値の変化に関しては，投与中のみならず終了後数カ月の間注意する必要があることを認識させる症例を経験したので報告する．

キーワード ニューモシスチス肺炎，後天性免疫不全症候群，ペンタミジン，高血糖，インスリン分泌不全

## はじめに

ニューモシスチス肺炎（Pneumocystis pneumonia：PCP）は *Pneumocystis jirovecii* によって発症す

る．通常 *P. jirovecii* に初めて感染するのは幼少期であり，健常児の3分の2は2-4歳までに *P. jirovecii* に対する抗体を有するようになる<sup>1)</sup>．発病は新たな感染獲得と潜伏感染の再活性化によっておこ

国立病院機構姫路医療センター 薬剤科 \* 田附興風会医学研究所北野病院 薬剤部 \*\* 田附興風会医学研究所北野病院 血液内科，† 薬剤師

別刷請求先：富島公介 国立病院機構姫路医療センター 薬剤科 〒670-8520 兵庫県姫路市本町68番地  
(平成24年5月24日受付，平成24年9月14日受理)

A Case of AIDS Patient who Had Developed Pentamidine-induced Hypoglycemia and Recovered from It Two Months Later

Kosuke Tomishima, Jun-ichi Kunimasa\*, Nobuyoshi Arima\*\* and Masaaki Kobayashi, NHO Himeji Medical Center Department of Pharmacy, \*The Tazuke Kofukai Medical Research Institute Kitano Hospital Department of Pharmacy, \*\*The Tazuke Kofukai Medical Research Institute Kitano Hospital Department of Hematology

Key Words: pneumocystis pneumonia, acquired immune deficiency syndrome, pentamidine, hypoglycemia, impaired insulin secretion

表1 入院時検査所見

AST (U/l)	28	赤血球 (万/ $\mu$ l)	377	$\beta$ -Dグルカン (pg/ml)	121.1
ALT (U/l)	8	血色素 (g/dl)	12.9	マイコプラズマIgM	陽性
$\gamma$ -GTP (U/l)	40	血小板 (万/ $\mu$ l)	17.8	CMV-AGC7HRP	陰性
T-Bil (mg/dl)	0.8	白血球 (/ $\mu$ l)	6300	クオンティフェロン	陰性
総蛋白 (g/dl)	7.6	NEUT (%)	74.8	HIV-RNA (copy/ml)	29万
血糖 (mg/dl)	97	LYMPH (%)	13.6	喀痰ニューモシスチスPCR	陽性
クレアチニン (mg/dl)	0.76	MONO (%)	9.1	鼻腔インフルエンザA抗原	陰性
BUN (mg/dl)	15.8	EOS (%)	2.2	鼻腔インフルエンザB抗原	陰性
LDH (IU/l)	582	BASO (%)	0.3	尿肺炎球菌莢膜抗原	陰性
ALP (IU/l)	213	CD4 (/ $\mu$ l)	78.5	尿レジオネラ抗原	陰性
Ca (mg/dl)	8.5	CRP (mg/dl)	1.61		

ると考えられている<sup>2)-4)</sup>。ヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus: HIV) 感染患者では免疫不全の状態に陥り、日和見感染症としてPCPを発症するケースが多い。PCP治療の第1選択薬はSulfamethoxazole-Trimethoprim (ST合剤)<sup>5)6)</sup>である。しかし、ST合剤をHIV陽性患者に投与した場合、HIV非陽性患者と比べて薬剤性の発疹やアレルギー反応が多く報告されており、ST合剤の継続投与が困難な場合の代替治療薬としてペンタミジン静注が使用される<sup>7)8)</sup>。今回、ペンタミジン静注によりインスリン分泌不全が引き起こされ、高血糖をきたしたためインスリンを導入したが、2カ月後にインスリン分泌能が改善しインスリン治療を離脱できた症例を経験したので報告する。

## 症 例

【患者】42歳男性

【主訴】乾性咳嗽、発熱

【現病歴】乾性咳嗽と39℃の発熱が1週間ほど続き、経過観察していたが改善しないため、救急外来を受診した。胸部レントゲン上両側スリガラス影を認め、低酸素血症の合併から酸素吸入を必要とする状態であったため、同日緊急入院となった。入院後、 $\beta$ -Dグルカン陽性、HIV陽性であることが判明し、ニューモシスチス肺炎合併AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) の診断となった。

【既往歴】特記すべきことなし。

【入院時検査所見】表1

【臨床経過】図1

PCP治療のため入院病日第2日よりST合剤12g

/日の内服とメチルプレドニゾロン80mg/日×4日の点滴静注を開始した。

入院病日第10日に薬剤性と考えられる発熱が出現し39℃-40℃と高熱になったためST合剤を中止した。入院病日第14日に肺炎・呼吸状態が再増悪したため、ペンタミジンの点滴静注240mg/日を21日間投与し、呼吸状態の改善を認めた。

ペンタミジン点滴静注による治療終了3日後から徐々に血糖値が上昇し始め、入院病日第47日には血糖値536mg/dl、HbA1c8.7%まで上昇したためインスリンを導入した。入院病日第57日にはC-peptideが0.96ng/mlと低値を示したためインスリン分泌不全と判断しインスリン治療を続行し、入院病日第60日にはインスリン71単位/日を必要とした。

入院病日第47日、抗HIV療法としてテノホビル・エムトリシタビン (300mg/200mg) 配合剤1錠/日とエファビレンツ600mg/日を導入した。

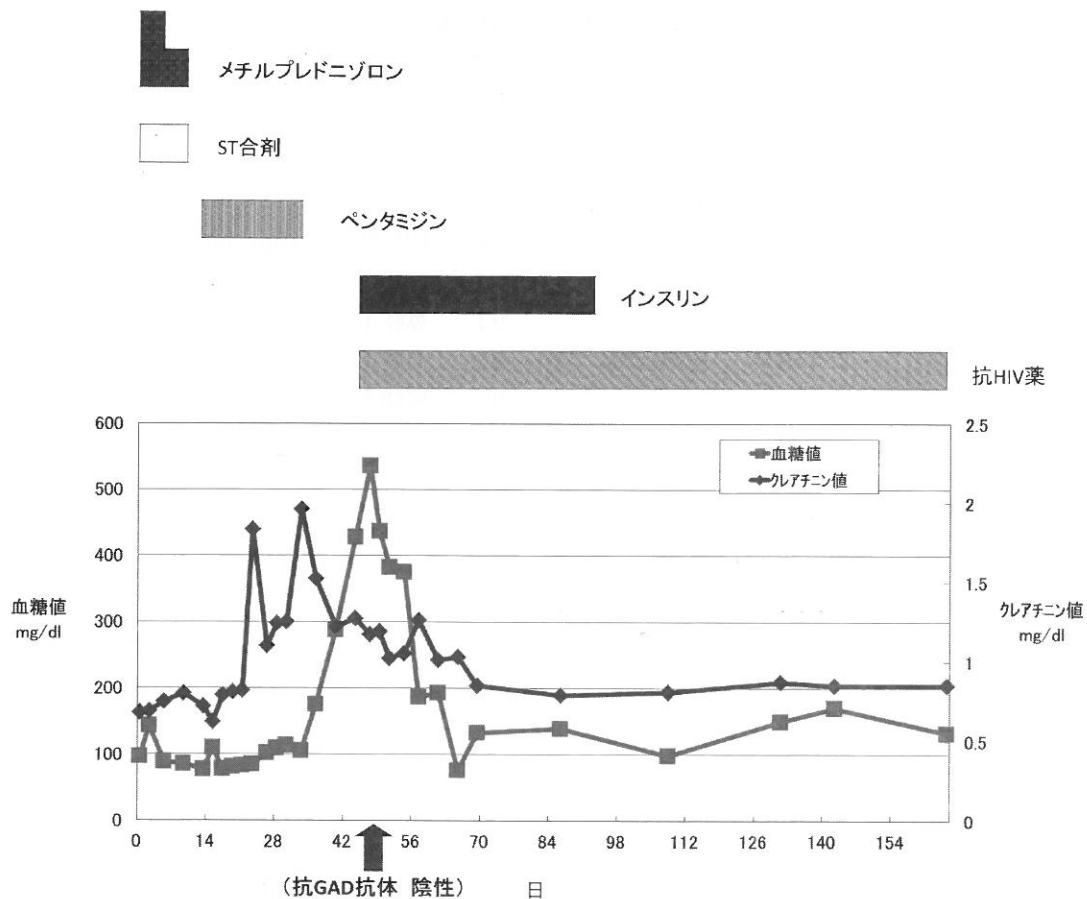
入院病日第93日に退院となった。自宅にて低血糖症状が頻回に出現し、外来診療にてインスリン投与量の調節を頻回に行ったが、低血糖症状の出現が繰り返したため、患者は自己判断にてインスリン注射を中断した。

病日142日の外来診療時の採血にてHbA1c: 5.6%, C-peptide: 3.54ng/mlの値から自己インスリン分泌能が回復していると判断しインスリン注射を中止した。

以後血糖値は正常範囲内を推移している。

## 考 察

ペンタミジン静注では急性腎不全 (0.7%)、腎機



日	1	5	9	15	19	23	28	30	36	40	44	47	49	54	57	65	69	86	108	131	142	165	271
血糖 (mg/dl)	97	89	86	110	81	85	109	114	175	288	428	536	437	375	186	76	133	139	98	150	170	132	151
HbA1c(JDS) (%)		5.8										8.7							6.7	5.6	5.7	5.6	
クレアチニン (mg/dl)	0.68	0.75	0.8	0.62	0.81	1.83	1.24	1.25	1.52	1.22	1.27	1.17	1.19	1.05	1.26	1.03	0.85	0.79	0.81	0.87	0.85	0.85	0.81
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	102	92	85	113	84	82	52	52	42	53	51	56	55	63	52	64	79	86	84	77	79	79	84
c-peptide (ng/ml)												2.25			0.96	0.21			0.98	3.54		5.93	
アミラーゼ (U/l)	50		67	64	52	52	56	53	52	53	55	51	48	54	56	68	61	60	60	59		58	
LDH (IU/l)	582	478	372	353	259	189	143	127	160	162	124	156	137	129	145	140	137	129	149	146	137	178	159

図1 臨床経過

能障害 (6.1%), クレアチニン上昇 (3.7%), 膵炎 (0.5%) の副作用が報告されている<sup>9)</sup>。ペンタミジンによる腎毒性は腎臓での核酸沈殿物の形成や、その結果発生するアデノシン三リン酸の欠乏が原因とされている<sup>10)</sup>。

またペンタミジンは膵臓β細胞への直接的な毒性作用を有しており、細胞崩壊をおこす。本症例では認められていないが、崩壊初期は細胞に内蔵されたインスリンを遊離するため血中インスリン濃度が上昇し低血糖をきたす。やがて細胞崩壊が進むにつれインスリン産生能が失われインスリン分泌不全となり高血糖をきたし、不可逆的な経過となることが多い<sup>11)12)</sup>。

本症例では高血糖症状発現時の抗GAD抗体は陰性であり、自己抗体による膵臓障害からおこる1型糖尿病は否定された。ペンタミジンの投与後、血清クレアチニン値の上昇がみられたことからペンタミジンによる腎機能障害が発現し、ペンタミジンの血中濃度が上昇し、膵臓障害が発現したことが示唆された<sup>12)</sup>。膵アミラーゼの上昇はみられず血中のC-peptideは低値を示したことから膵炎は発現せずに膵臓β細胞の選択的障害があったことが示唆された。

膵臓β細胞の崩壊によりインスリン分泌能の回復は見込めないと思われたが、病日142日目の検査にてC-peptideが増加しHbA1cが低下したことから膵β細胞のインスリン分泌能が回復し、障害は可逆

的であったことを示唆するものであった。

## 結 語

ペントミジンの膵臓β細胞障害はペントミジンの用量依存的に認められるとの報告があり<sup>13)</sup>、本症例ではペントミジン曝露期間と投与量が膵臓β細胞障害の可逆的な範囲内であったと考える。

ペントミジン投与中は血清クレアチニン値を定期的に測定し、休薬や投与量の調整が必要である。またペントミジン投与とともに血糖値の変化に関しては、投与中のみならず終了後数カ月間注意する必要があると考える。

## [文献]

- 1) Pifer LL, Huges WT, Stagno S et al. Pneumocystis carinii infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics* 1978; 61: 35-41.
- 2) Keely SP, Stringer JR, Baughman RP et al. Genetic variation among *Pneumocystis carinii* hominis isolates in recurrent pneumocytosis. *J Infect Dis* 1995; 172: 595-8.
- 3) Helweg-larsen J, Tsolaki AG, Miller RF et al. Clusters of *Pneumocystis carinii* pneumonia: analysis of person-to-person transmission by genotyping. *Qjm* 1998; 91: 813-20.
- 4) Huang LM, Huang SY, Chen MY et al. Geographical differences in human herpesvirus 8 seroepidemiology: a survey of 1, 201 individuals in Asia. *J Med Virol* 2000; 60: 290-3.
- 5) Hughes W, Leoung G, Kramer F et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1993; 328: 1521-7.
- 6) Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. *Ann Intern Med* 1996; 124: 792-802.
- 7) Conte JE Jr, Chernoff D, Feigal DW Jr et al. Intravenous or inhaled pentamidine for treating *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 113: 203-9.
- 8) Soo Hoo GW, Mohsenifar Z, Meyer RD. Inhaled or intravenous pentamidine therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 113: 195-202.
- 9) ベナンボックス<sup>®</sup>注用300mg 医薬品インタビューフォーム (2009年10月).
- 10) Makulu DR & Waalkes TP. Interaction between aromatic diamidines and nucleic acids: possible implications for chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1975 Feb; 54(2): 305-9.
- 11) Boillot D, Veld P, Sai P et al. Functional and morphological modifications induced in rat islets by pentamidine and other diamidines in vitro. *Diabetologia* 1985; 28: 359-64.
- 12) Bouchard P, Sai P, Reach G et al. Diabetes mellitus following pentamidine-induced hypoglycemia in humans. *Diabetes* 1982; 31: 40-5.
- 13) 裴英徳, 小柳修二郎, 澤山泰典. ペントミジンにより糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) と重症急性膵炎を同時に発症したと考えられる後天性免疫不全症候群 (AIDS) の1例. *日消誌* 1996; 93: 226-30.