

Clinical Factors Associated With *Pneumocystis Pneumonia* Despite Its Primary Prophylaxis: When to Stop Prophylaxis?

Ju Yeon Kim,¹  Se Rim Choi,² Jin Kyun Park,³  Eun Young Lee,³  Eun Bong Lee,³  and Jun Won Park³ 

膠原病Journal Club

2025.12.02

毛利 菜月

背景

- 自己免疫性炎症性疾患(AIID)において, PSL 15–30mg/日を超える, 2–4週以上投与する場合, *Pneumocystis jirovecii* 肺炎(PJP)予防の開始を推奨されている

Ann Rheum Dis. 2023 ;82:742–753

- リウマチ性疾患においてPSL 15mg/日以上30mg/日未満であっても, ステロイドパルス併用やリンパ球減少, シクロホスファミド併用などがあるとPJPリスクが上がる

Arthritis Res Ther. 2019 14;21:207

- 肺病変や高齢もPJPの発症・死亡リスク因子と指摘されている

PLoS One. 2019;14:e0214324

- 1092名のリウマチ性疾患患者において、PJPを発症した30例の内、PSL 15mg/日以上投与されていたのは27例を占めており、15mg/未満となるまではPJP予防を継続すること適切な可能性が示唆された

Ann Rheum Dis. 2018;77:644–649

- 予防投与の開始時期について検討した文献は多数あるが、中止時期を検討した文献はない

一次予防にもかかわらずPJPを発症するリスク因子を同定し、予防中止可能なGC用量の閾値を検討することを目的とした

Patients and Methods – 研究デザイン –

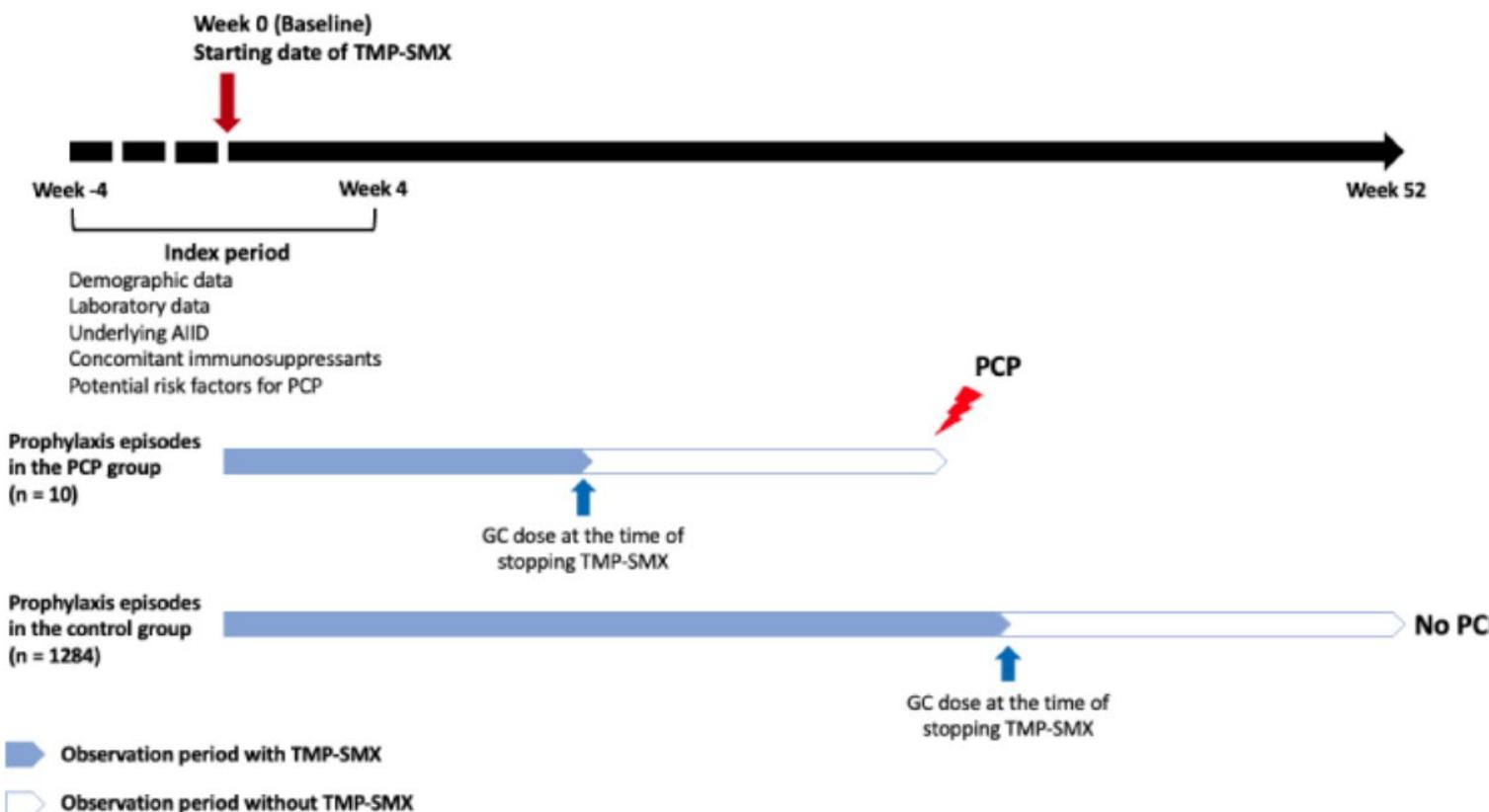
対象患者

2010～2022年に韓国の三次医療機関で免疫抑制薬+TMP-SMX予防を受けたAIID患者1,148名
除外:HIV, 臓器移植, 小児, 28日未満の追跡,他の予防薬(ダプソン・ペニタミジン等)の併用

研究デザイン

単施設・後ろ向きケースコントロール研究

予防エピソード単位で解析(TMP-SMX投与が14日未満は除外)



観察終了

- ・フォローアップの脱落, PJP発症, 52週経過
- ・中止後, 52週以上経過して再開した場合は
新規エピソード

Patients and Methods – データ収集 –

PJPの診断

呼吸器検体で
P. Jirovecii陽性



臨床・画像でPJP疑い

専門医2名がレビューし
合意した症例のみ採用

TMP-SMX予防レジメン

“SS錠 毎日”または“DS錠 週3回”

腎機能低下例ではeGFRに応じて減量

収集変数

- ソウル国立大学病院の電子カルテデータベースから取得
- 年齢・性別などの背景, 基礎AIID, 併存症
- PJPリスク因子: リンパ球減少<800/ μ L, 腎機能低下[eGFR <60], 間質性肺疾患
- 併用免疫抑制薬: GC, RTX, IVCY, TAC, MMF, AZA, JAK阻害薬, TCZ
- TMP-SMX関連有害事象(CTCAE v5.0)

- PJPのリスク因子同定:Cox比例ハザードモデル(LASSO)
 - 単変量解析で $P < 0.1$ となった臨床因子の中から
 - 過学習を防ぎつつ, 予測に重要な変数を選択
- 選択された因子を用いて, 多変量Cox比例ハザードモデルで推定.
- 完全に分離した場合はFirthペナルティ付き回帰モデルを使用.
- 複数エピソードを持つ患者に対してはクラスター内相関を補正
- PJP予防投与の中止時期を最適化するため, *maximally selected rank statistics*を用いて, カットオフ用量を判定した
- Random Survival Forest(RSF)でVIMP評価

Results – 患者背景 –

Table PJP発症群と非発症群のベースライン特性(患者背景)

	Control group (n = 1,284)	PJP group (n = 10)	P value
Age, median (IQR), y	55.0 (41.0–66.0)	70.5 (65.0–76.0)	0.001
Female sex, n (%)	798 (62.1)	6 (60.0)	1.000
Smoking, n (%)			0.240
Never-smoker	842 (78.2)	6 (60.0)	
Ever-smoker	235 (21.8)	4 (40.0)	
Underlying rheumatic disease, n (%)			
SLE	272 (21.2)	1 (10.0)	0.698
AAV	221 (17.2)	5 (50.0)	0.018
IIM	203 (15.8)	1 (10.0)	1.000
IgA vasculitis/nephropathy	185 (14.4)	0 (0.0)	0.374
IgG4-related disease	64 (5.0)	0 (0.0)	1.000
AOSD	45 (3.5)	0 (0.0)	1.000
RA	41 (3.2)	1 (10.0)	0.282
Vasculitides, unclassified	40 (3.1)	0 (0.0)	1.000
Polyarteritis nodosa	38 (3.0)	0 (0.0)	1.000
Behcet's disease	37 (2.9)	1 (10.0)	0.259
Systemic sclerosis	34 (2.6)	0 (0.0)	1.000
Sjögren disease	21 (1.6)	0 (0.0)	1.000
Large vessel vasculitis	15 (1.2)	0 (0.0)	1.000
Relapsing polychondritis	15 (1.2)	0 (0.0)	1.000
Polymyalgia rheumatica	12 (0.9)	1 (10.0)	0.096
Cryoglobulinemic vasculitis	5 (0.4)	0 (0.0)	1.000
Cutaneous rheumatic disease	11 (0.9)	0 (0.0)	1.000
MCTD/UCTD	8 (0.6)	0 (0.0)	1.000
Antiphospholipid syndrome	5 (0.4)	0 (0.0)	1.000
Others	19 (1.5)	0 (0.0)	1.000
Comorbidities, n (%)			
Malignancy	192 (15.0)	1 (10.0)	1.000
Diabetes mellitus	359 (28.0)	6 (60.0)	0.035
COPD	156 (12.1)	2 (20.0)	0.350
Interstitial lung disease	334 (26.0)	4 (40.0)	0.298
Heart failure	77 (6.0)	2 (20.0)	0.120
Chronic liver disease	130 (10.1)	0 (0.0)	0.611
Azotemia ^a	400 (31.2)	9 (90.0)	<0.001
Renal replacement therapy	118 (9.2)	4 (40.0)	0.010
Duration of TMP-SMX, median (IQR), d	148.0 (68.0–350.0)	51.0 (22.0–124.0)	0.007
eGFR, median (IQR)	85.7 (48.6–108.7)	21.6 (11.0–46.5)	<0.001
Lymphocyte count, median (IQR)	1,280.0 (808.0–1,993.0)	571.0 (329.0–1,682.0)	0.037
Lymphopenia, ^b n (%)	294 (23.5)	7 (70.0)	0.003
Treatment at baseline			
Glucocorticoid pulse, n (%)	136 (10.6)	3 (30.0)	0.083
Baseline GC dose, ^c median (IQR), mg/day	40.0 (25.0–60.0)	50.0 (25.0–62.5)	0.431
Rituximab, n (%)	163 (12.7)	5 (50.0)	0.005
Cyclophosphamide, n (%)	255 (19.9)	3 (30.0)	0.427
Mycophenolate mofetil, n (%)	119 (9.3)	1 (10.0)	1.000
Cyclosporine, n (%)	63 (4.9)	0 (0.0)	1.000
Tacrolimus, n (%)	64 (5.0)	0 (0.0)	1.000
Azathioprine, n (%)	113 (8.8)	1 (10.0)	0.604
JAK inhibitor, n (%)	4 (0.3)	0 (0.0)	1.000
Tocilizumab, n (%)	20 (1.6)	0 (0.0)	1.000
Combination non-GC immunosuppressive treatment, n (%)	55 (4.3)	1 (10.0)	0.359
GC dose ^c at the end of prophylaxis, median (IQR), mg/day	10.0 (5.0–15.0)	22.5 (20.0–40.0)	<0.001

- 解析対象: 1,294エピソード
- TMP-SMX予防の平均期間は約182日
- 99.5%で GC併用, ベースラインGC量: 平均41.5 mg/日
- 予防開始時のGC用量は両群で同程度
- PJP群では, 高齢で, リンパ球減少や腎機能障害が多く, 透析患者の割合も高かった.
- TMP-SMX予防期間が短く, 中止時のGC用量もPJP群で有意に高かった

Results – 対象集団におけるPJP発症率 –

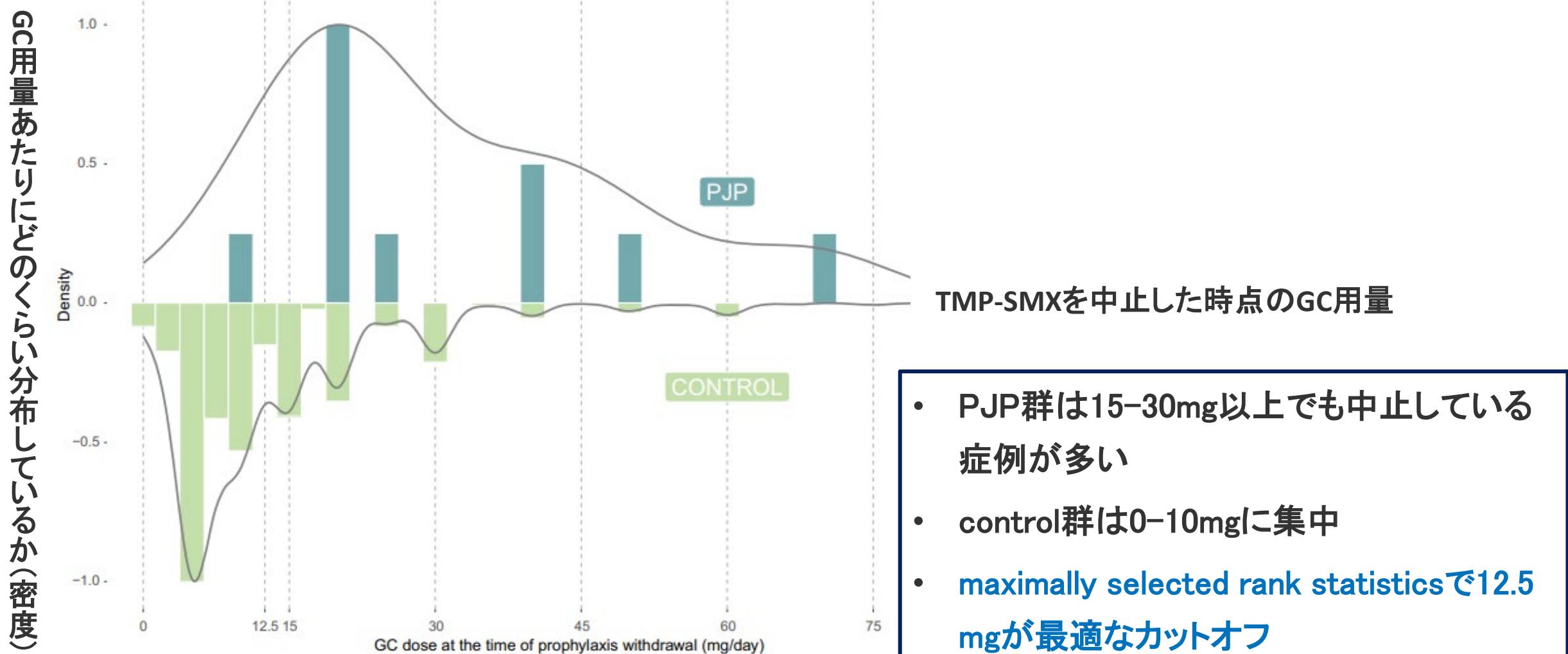
Supplementary table 1. PJP症例の臨床的特徴

ID	Sex	Age	Underlying Disease	TMP-SMX at outbreak	TMP-SMX Duration (days)	PCP from Baseline (days)	GC dose at the end of prophylaxis	Concomitant Immuno-suppressant	Risk factors	Reason for Prophylaxis Cessation	AE, Causality assessment
1	F	56	SLE	No	32	96	25	CYC AZA	Lymphopenia, Azotemia	Concerned about drug-drug interaction with warfarin	A
2	F	56	RA, MPGN	No	22	112	18.8	CYC	Azotemia	neutropenia	A
3	M	77	MPA	No	170	172	40	RTX	Azotemia, Lung disease		A
4	M	74	MPA	Yes	85	49	50	RTX	Lymphopenia, Azotemia, Lung disease		A
5	M	76	BD	No	14	175	40	RTX	Lymphopenia	pancytopenia	A
6	F	66	MPA	No	59	208	20	RTX	Lymphopenia, Azotemia, Lung disease		A
7	M	70	MPA	No	276	361	20	CYC	Azotemia, Lung disease		A
8	F	79	MPA	No	14	193	68	RTX	Lymphopenia, Azotemia, Lung disease	thrombocytopenia	A
9	F	71	PMR	No	43	226	10		Lymphopenia, Azotemia,		A
10	F	65	DM	No	124	241	20	MMF	Lymphopenia, Azotemia, Lung disease		A

- 観察期間1,174 person-yearsでPJPは10例発生
- 1年あたりの発症率は0.85/100 PY (95%CI 0.41–1.57)
- ブレイクスルー感染は1例のみ
- 予防中止からPJP発症までの中央値は117日 (IQR 86–161日)
- 予防期間の中央値は43日

Results – 対象集団におけるPJP発症率 –

Figure 1: 予防中止時のGC量の分布



Results – リスク因子(Cox解析) –

Table 2. PJP発症に関連する臨床因子:Cox解析

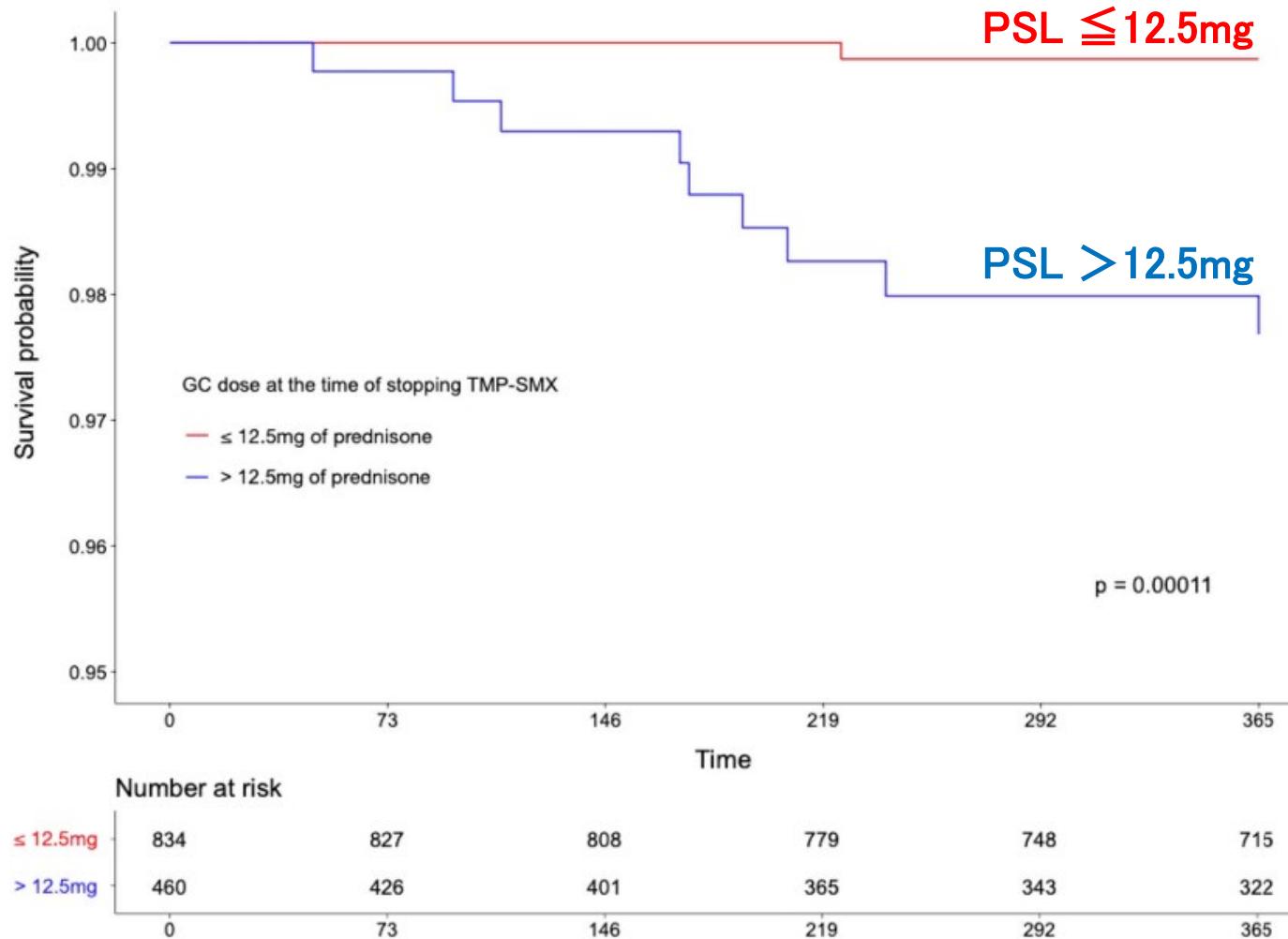
	Univariable		Multivariable ^a	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age	1.08 (1.03–1.14)	<0.01	1.06 (1.00–1.13)	0.04
Sex, female	0.88 (0.25–3.11)	0.84		
eGFR	0.96 (0.94–0.99)	<0.01		
Azotemia ^b	20.01 (2.53–157.93)	<0.01	9.73 (1.17–80.74)	0.04
Hemodialysis	6.77 (1.91–23.99)	<0.01		
Lymphopenia ^c	7.97 (2.06–30.82)	<0.01	5.79 (1.44–23.28)	0.01
Cancer	0.70 (0.09–5.50)	0.73		
Diabetes mellitus	3.70 (1.05–13.12)	0.04	1.29 (0.32–5.11)	0.72
Heart failure	3.90 (0.83–18.35)	0.09	3.57 (0.68–18.73)	0.13
COPD	1.83 (0.39–8.62)	0.44		
Interstitial lung disease	1.88 (0.53–6.68)	0.33		
SLE	0.40 (0.05–3.19)	0.39		
AAV	4.75 (1.37–16.41)	0.01		
IIM	0.59 (0.07–4.64)	0.62		
RA	3.75 (0.47–29.57)	0.21		
Behcet's disease	3.54 (0.45–27.95)	0.23		
Polymyalgia rheumatica	11.18 (1.42–88.31)	0.02	9.29 (0.89–97.35)	0.06
Rituximab	6.75 (1.96–23.33)	<0.01	5.53 (1.37–22.29)	0.02
Cyclophosphamide	1.74 (0.45–6.72)	0.42		
Mycophenolate mofetil	1.08 (0.14–8.52)	0.94		
Azathioprine	1.16 (0.15–9.12)	0.89		
JAK inhibitor	15.99 (0.12–124.16)	0.18		
Tocilizumab	2.81 (0.02–21.75)	0.54		
Combination non-GC immunosuppressive treatment	2.56 (0.32–20.21)	0.37		
Baseline GC dose	1.01 (0.99–1.03)	0.44		
Baseline GC pulse	3.71 (0.96–14.36)	0.06		

**多変量解析で残った独立因子
(LASSOを用いたモデル)**

- 年齢
- 腎機能障害
- リンパ球減少
- リツキシマブ使用

Results – TMP-SMX中止時のステロイド用量がPJP発症に及ぼす影響 –

Figure 2: TMP-SMX中止時ステロイド用量別のPJP非発症生存曲線



予防エピソード全体を“中止時PSL $> 12.5\text{mg}$ ”と“PSL $\leq 12.5\text{mg}$ ”に分けると, PSL $> 12.5\text{mg}$ 群(460エピソード, 35.5%)はPJPリスクが大きく上昇

Results – TMP-SMX中止時のステロイド用量がPJP発症に及ぼす影響 –

Table 3. TMP-SMX中止時ステロイド用量(>12.5 mg/日)がPJP発症に与える影響(Cox回帰)

	Univariable, HR (95% CI)	Multivariable, adjusted HR ^a (95% CI)
GC >12.5 mg	18.55 (2.35–146.42)	13.84 (1.71–111.80)
P value for HR	0.0056	0.0137

GC量>12.5 mgで中止すること自体が
一次予防中止後のPJP発症の独立したリスク

Results – TMP-SMXの安全性 –

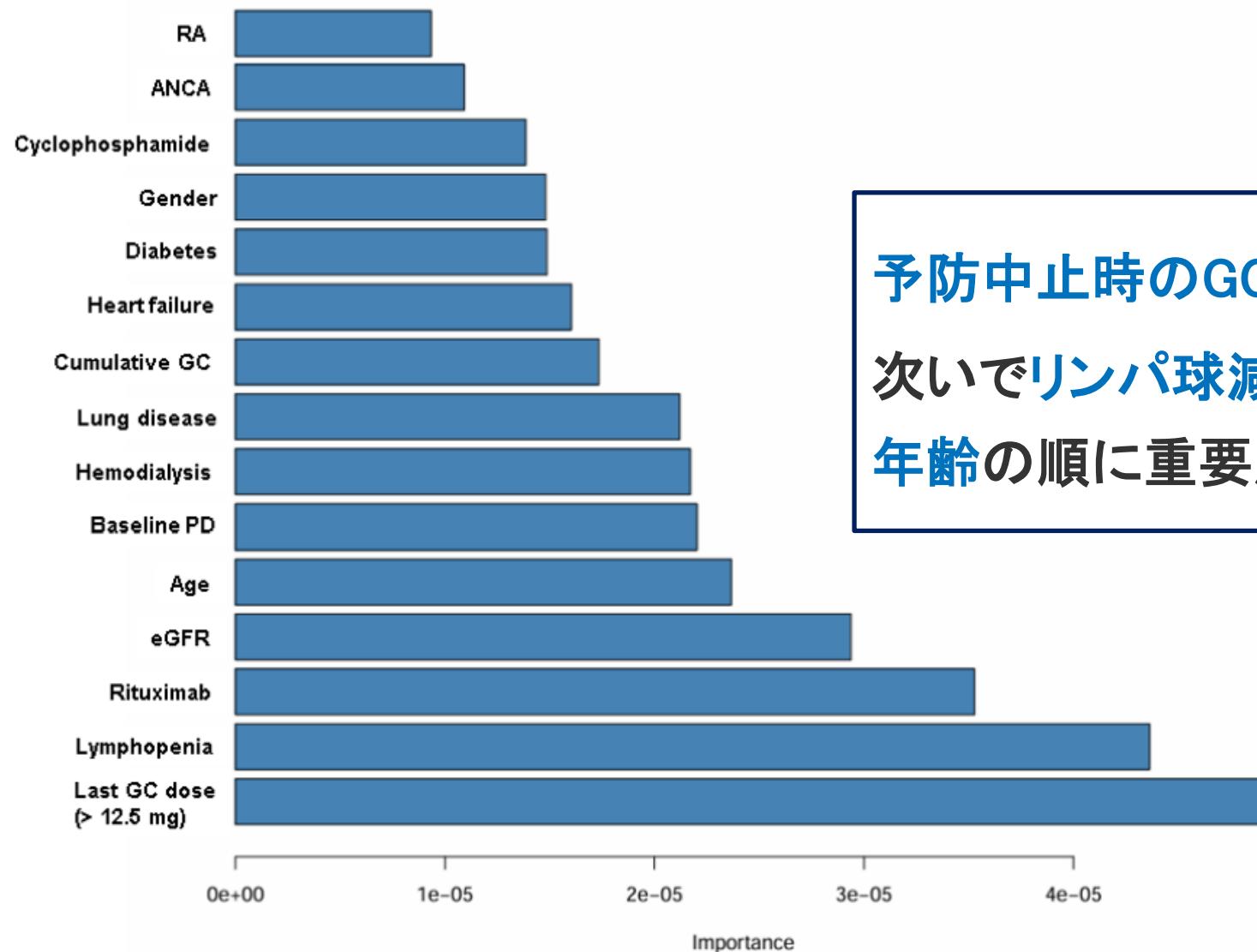
Table 4. TMP-SMX予防投与中の有害事象

	Causality, n (%)			Total AEs
	Probable	Possible	Unlikely	
Total AEs	10 (100.0)	37 (100.0)	16 (100.0)	63 (100.0)
Mild to moderate AEs	8 (80.0)	36 (97.3)	15 (93.8)	59 (93.6)
AST or ALT increased	1 (10.0)	10 (27.0)	2 (12.5)	13 (20.6)
Rash	3 (30.0)	5 (13.5)	3 (18.8)	11 (17.5)
Thrombocytopenia	0	6 (16.2)	4 (25.0)	10 (15.9)
Leukopenia	0	2 (5.4)	2 (12.5)	4 (6.3)
Fever	1 (10.0)	4 (10.8)	2 (12.5)	7 (11.1)
Renal dysfunction	2 (20.0)	3 (8.1)	1 (6.3)	6 (9.5)
Pneumonitis	1 (10.0)	0	0	1 (1.6)
Headache	0	2 (5.4)	0	2 (3.2)
Allergic reaction	0	1 (2.7)	0	1 (1.6)
Nausea	0	1 (2.7)	1 (6.3)	2 (3.2)
Tremor	0	1 (2.7)	0	1 (1.6)
Cognitive disturbance	0	1 (2.7)	0	1 (1.6)
Severe AE	2 (20.0)	1 (2.7)	1 (6.3)	4 (6.3)
Pancytopenia	0	1 (2.7)	1 (6.3)	2 (3.2)
Stevens-Johnson syndrome	2 (20.0)	0	0	2 (3.2)

全例TMP-SMX中止と適切な治療で回復

Results – Sensitivity analysis –

Supplementary Figure 3: RSF(Random Survival Forest)によるPJP発症予測因子の重要度(VIMP)



予防中止時のGC用量がもっとも重要な変数
次いでリンパ球減少, リツキシマブ, eGFR,
年齢の順に重要度が高い

Discussion

- TMP-SMX予防中のPJP発症率は低く、ブレイクスルーは1例のみ
- 高齢・リンパ球減少・腎機能障害・RTX使用がPJPリスクと関連を示唆
- PJP発症10例中9例が“予防中止後数か月以内”に発症し、PJP群は予防期間が短く、ステロイド高用量のまま中止していた。
- “予防中止時 $GC > 12.5 \text{ mg/日}$ ”でPJPリスクが約10倍に上昇するため、 $GC \leq 12.5 \text{ mg/日}$ が予防中止の実用的な閾値候補と考えられた
- TMP-SMXのAE疑いは4.2%のみで、真のADRと判定されたのは10件、重篤ADRは2件で、全例中止+治療で回復したことから、長期予防のリスクは想定されているより小さい可能性

Limitation

- PJP症例数が10例と少なく、多変量解析の過学習リスク
- 疾患別(SLE, AAV, IIM など)の差は、症例数不足で十分評価できていない
- 後ろ向き観察研究のため、拾えていないAE・未測定交絡の可能性は残る
- PJPが稀なため、RCTは現実的でなく、今後も観察研究での検証が必要