

# *Pneumocystis carinii* および *Pneumocystis carinii* 肺炎に関する研究

## III. Pyrimethamine + Sulfamonomethoxine および Trimethoprim + Sulfamethoxazole の治療効果 に関する動物実験

吉田 幸雄 竹内 滋 荻野 賢二  
猪飼 剛 山田 稔

京都府立医科大学医動物学教室

(昭和52年10月7日 受領)

*Pneumocystis carinii* (以下 Pc と略記) は opportunistic infection の病原体として注目されるようになって来たが、特に最近、悪性腫瘍の治療成績の向上と共にその重要性が増している。例えば、Simone *et al.* (1972) は小児白血病の寛解期における死亡原因の第1位にこの *Pneumocystis carinii* 肺炎 (以下 Pc 肺炎と略記) をあげている。また Goodell *et al.* (1970) も、間質性肺炎を呈した悪性新生物の患者の約4割に Pc を認め、病原体の第1位としている。

我々は既に Pc 肺炎の患者に Pyrimethamine + Sulfamonomethoxine (PRM + SMM と略記) を投与し、7例の有効例を報告して来た (高松ら, 1975; 吉田ら, 1976; 吉田ら, 1977; 中島ら, 1977)。一方、我々は同剤と同様に葉酸代謝系を阻害する Trimethoprim + Sulfamethoxazole (TMP + SMX と略記) に対してもかねて注目していたが、最近本剤が我が国で市販されるようになったので、まずラットを用いて治療実験を行い、その効果を PRM + SMM と比較した。

### 材料ならびに方法

体重150g 前後の雄 Wistar 系ラット29匹を用い、これを3~5匹宛7個のワイヤーケージに収容し、同一室内で飼育した。1ケージの5匹ははじめから無処置のまま飼育し、残り24匹は週2回宛 cortisone acetate 25mg の皮下注射を行い、免疫低下に伴う細菌感染を予防する

ため飲料水には塩酸テトラサイクリンを50mg/dl の割合で混入した。餌および飲料水は自由に摂取させ、体重と餌の消費量は毎週1回計測した。実験開始後36日目に死亡した2匹のラットの肺のスタンプ標本に Pc を検出した時点から治療を開始した。治療中も cortisone 投与はつづけた。当初から無処置のままの群をA群とし、生き残っていた cortisone 注射ラットを B, C, D の3群に分けた。治療薬の投与量は表1に示す如くであるが、薬剤はアラビアゴム水溶液に懸濁して毎日強制経口投与した。対照のB群にもアラビアゴム水溶液のみを同様に投与した。PRM 15mg/kg + SMM 300mg/kg および TMP 100mg/kg + SMX 500mg/kg は共にラットに対し約  $1/12$  LD<sub>50</sub> に相当する量で、通常人体使用量の約10倍 (前者) および5倍 (後者) に相当する。20日間連続投与を行った後、生き残った全てのラットを殺し次の3方法で評価した。

- 1) 既報のギムザ染色スタンプ標本中のシスト数による方法 (吉田ら, 1974) で、1,000倍拡大で観察し100視野中に認められる4~8個の囊子内小体 (intracystic body) を有するシスト数による4段階評価、すなわち、  
grade 0: シストが認められない。  
grade 1: シスト数が1~19個。  
grade 2: シスト数が20~49個。  
grade 3: シスト数が50個以上。
- 2) 組織切片標本を Gomori's methenamine silver nitrate, Toluidine blue-0, HE などの方法で染色し評価したが、その方法は Hughes *et al.* (1974) の報告を

本研究は文部省科学研究、一般研究 (244032号) の補助を受けて行われた。記して謝意を表する。

Table 1 Schedule of experiment

Group	Rats		Cortisone treatment	Therapeutic treatment	
	Number	Body weight (Average)		Drug	Dose (mg/kg)
A	5	182	—*	—*	—*
B	7	146	25mg twice a week	—*	—*
C	7	148	25mg twice a week	#PRM #SMM	15 300
D	8	153	25mg twice a week	##TMP ##SMX	100 500

\* not given, # Pyrimethamine+Sulfamonomethoxine,  
## Trimethoprim+Sulfamethoxazole.

Table 2 Grade of *Pneumocystis carinii* infection in Group A rats (Control A)

Rat No.	Days survived	Grade of infection obtained from		Number of cysts per gram of the lungs ( $\times 10^3$ )##
		lung smear**	lung section#	
1	S*	0	0	30
2	S*	0	0	385
3	S*	0	0	70
4	S*	0	0	17
5	S*	0	0	2
Average		0	0	101

\* Survived through the experimental period, then sacrificed.

\*\* Standardization by Yoshida *et al.* (1974)

# Standardization by Hughes *et al.* (1974)

## Standardization by Ikai *et al.* (1977)

基準とした。すなわち、

grade 0: Pc の認められないもの。

grade 1: シストが散在性に肺胞壁の細胞の細胞質内、または肺胞腔内にあり、炎症反応の見られないもの。

grade 2: シストの数が多く、かつ肺胞マクロファージや肺胞壁の部分に炎症反応を認めるもの。

grade 3: 肺胞内のシストの数が非常に多く、強い剝離性肺胞炎等の反応を示すもの。

3) 我々の考案した集シスト定量法により、肺湿重量 1g 当りのシスト数を求め比較した。この方法の精細は猪飼ら (1977) を参照されたい。

## 成 績

### 1. A群 (Control A 群)

A群の5匹のラットは、はじめから無処置で、cortisone も tetracycline も治療薬も与えていない。従って死ぬものはなく、他群の実験が終了した時に全例屠殺

したものである。その成績は表2に示す如く、肺スタンブ標本および肺切片標本共、Pc は検出されず grade 0 であつたが、集シスト定量法を行つたところ、肺 1g 中に2,000~385,000個 (平均 101,000個) の Pc を見出した。動物舎内飼育ラットにおける潜在感染を示すものといえる。動物および人間における潜在感染については別途報告の予定である。

### 2. B群 (Control B 群)

B群の7匹は cortisone 投与を行い、かつ細菌感染予防のため tetracycline を与えたが、治療薬は投与していない。表3に示す如く、治療を行わないと死亡するものが多く7匹中5匹が8週以内に死亡した (死亡率71.4%)。死亡した5匹のラットの Pc 感染程度は同表に示す如くスタンブ標本における grade の平均値は1, 組織切片標本では1.2であり、肺 1g 中のシスト数は 101,000~1,670,000個 (平均633,000個) であつた。

ラット No. 32と33はその後もかろうじて生きのびた

Table 3 Grade of *Pneumocystis carinii* infection in Group B rats (Control B)

Rat No.	Days survived	Grade of infection obtained from		Number of cysts per gram of the lungs ( $\times 10^3$ ) <sup>##</sup>
		lung smear**	lung section <sup>#</sup>	
35	44	0	1	101
15	48	1	1	575
31	48	2	2	612
13	50	1	1	208
11	56	1	1	1,670
Average		1	1.2	633
32	S*	1	2	4,546
33	S*	2	2	10,520
Average		1.5	2	7,533

\*, \*\*, <sup>#</sup>, <sup>##</sup> see Table 2.

Table 4 Grade of *Pneumocystis carinii* infection in Group C rats (PRM+SMM treatment)

Rat No.	Days survived	Grade of infection obtained from		Number of cysts per gram of the lungs ( $\times 10^3$ ) <sup>##</sup>
		lung smear**	lung section <sup>#</sup>	
18	42	0	1	196
20	42	2	2	4,139
24	45	0	1	100
19	53	0	0	1
Average		0.5	1	1,109
16	S*	0	0	1
22	S*	0	0	2
25	S*	0	0	1
Average		0	0	1.3

\*, \*\*, <sup>#</sup>, <sup>##</sup> see Table 2.

もので、cortisone 投与期間がさらに長いため Pc の感染濃度も高く、スタンプ標本における grade の平均値は1.5、組織切片標本におけるそれは2であり、シスト定量法で肺1g 当り 4,546,000~10,520,000 個（平均 7,533,000個）のシストを見出した。またこの表から生存日数に比例してシストの増加してゆく状態がうかがえる。

### 3. C群 (PRM+SMM 治療群)

C群の7匹のラットは PRM+SMM を既述の如き量および方法で投与したグループである。表4に示すように、4匹が死亡し、3匹が投薬終了まで生きのびた（死亡率57.1%）。死亡した4匹のラットの各々についてみ

ると No. 20はB群のラットに匹敵する位、多数の Pc が存在し、PRM+SMM が無効であったと判断されるが、他の3匹は grade も0~1であり、肺1g 当りのシスト数も1,000~196,000個（平均99,000個）とB群に比し少なく、PRM+SMM の治療効果が認められた。

さらに生きのびた3匹のラット (No. 16, 22, 25) は、十分な PRM+SMM が投与されたためと思われるが、肺スタンプ標本および組織切片標本ともに Pc は検出されず、集シスト定量法によっても1,000~2,000個と非常に少数で、この値はA群の潜在感染ラットにおける Pc 数よりも少ない。従って PRM+SMM の計画治療量が入れば Pc をほぼ殺滅させることができると考え

Table 5 Grade of *Pneumocystis carinii* infection in Group D rats (TMP+SMX treatment)

Rat No.	Days survived	Grade of infection obtained from		Number of cysts per gram of the lungs ( $\times 10^3$ )##
		lung smear**	lung section#	
8	40	0	0	12
27	50	1	1	182
Average		0.5	0.5	97
6	S*	0	0	1
7	S*	0	0	35
9	S*	0	0	0.3
26	S*	0	0	4
28	S*	0	0	32
29	S*	0	0	0.7
Average		0	0	12

\*, \*\*, #, ## see Table 2.

Table 6 Therapeutic effect of Pyrimethamine+Sulfamonomethoxine (PRM+SMM) and Trimethoprim+Sulfamethoxazole (TMP+SMX) on the experimentally induced *Pneumocystis carinii* pneumonia (summarized table)

Group*		A (Control A)	B (Control B)	C (PRM+SMM)	D (TMP+SMX)
Number of rats	Died/Used	0/5	5/7	4/7	2/8
Mortality	(%)	0	71.4	57.1	25.0
Average Grade of <i>P. carinii</i> in lung smear**	Rats died		1	0.5	0.5
	Rats sacrificed	0	1.5	0	0
Average Grade of <i>P. carinii</i> in lung section#	Rats died		1.2	1	0.5
	Rats sacrificed	0	2	0	0
Average number of <i>P. carinii</i> cysts per gram of the lungs ( $\times 10^3$ )##	Rats died		633	1,109	97
	Rats sacrificed	101	7,533	1.3	12

\* see Table 1.

\*\* #, ## see Table 2.

る。

#### 4. D群 (TMP+SMX 治療群)

D群の8匹のラットは TMP+SMX を投与したグループであるがこの群で死亡したラットは2匹で、死亡率は25%と最も低かった。死亡した2匹のラット (No. 8, 27) をみると No. 27の方はやや多数の Pc が残存しているが No. 8の方はA群の潜在感染よりも少なくなっていた。

さらに生きのびた6匹のラットはいずれも肺スタンプ

標本・組織切片標本共に陰性で、集シスト定量法によって検出はされたがその数はいずれも少なく本剤が有効であったことを示している。

以上の4群の成績をまとめたのが表6である。これを通覧し、治療薬の効果を比較してみると、C群すなわち PRM+SMM 投与群では、投薬の途中に死亡した群において1匹のラットに多数の Pc が検出されたため、平均値が1,109,000個とむしろB群 (Control B) より多くなっているが、生きのびて投薬が完遂できた屠殺群では

1,300個とB群の平均値7,533,000個の約6,000分の1にPcが減少し、A群(無処置群, 潜在感染を示す)よりも減少し有効であったことを示している。

D群すなわちTMP+SMX投与群では途中で死亡した群でControl Bの6分の1, 治療完遂群で600分の1以下に減少し、これもまた著明な薬効のあったことを示している。

## 考 察

現在Pc肺炎の確定診断は生検などによる組織学的方法に依らねばならないが、米国のCenter for Disease Control (CDC)に集まった症例中、組織学的診断のなされたのは33.5%で、さらにその中でPcを検出し生前診断に成功したのは81%である(Walzer *et al.*, 1974)。このように診断方法も十分に確立しているとはいえない状態であるが、もう一つの問題は治療の方法である。現在最も有効な薬剤とされているのはPentamidine isethionateであるが、その副作用は高率に認められ、しかも重篤なものが多い(Western *et al.*, 1970; Wang *et al.*, 1970)。一方PRMの有効性はまず動物実験で証明され(Frenkel *et al.*, 1966)その後、かなりの臨床治験例が報告され、我々も7例の有効例を報告した(Rifkind *et al.*, 1966; Ruskin and Remington, 1967; Kirby *et al.*, 1971; Redman, 1975; 高松ら, 1975; 吉田ら, 1976, 1977; 中島ら, 1977)。しかしこれらの薬剤はいずれもわが国内では入手しにくい。ところがTMPは1976年よりわが国内で市販されるようになった。

TMPはSMXなどのサルファ剤との合剤として用いられ、細菌の葉酸代謝系に連続的に作用し、相乗的にbacteriocidalな効果を示す事が知られている。サルファ剤はdihydrofolic acid合成の際にpara-aminobenzoic acidの拮抗阻害剤として作用し、TMPはPRMと同様にdihydrofolate reductaseに作用しdihydrofolic acidからtetrahydrofolic acidへの還元を阻害する。本剤は各種のグラム陽性および陰性菌に有効であるが(Schiffman, 1975)、プルセラ(Kontoyannis *et al.*, 1975)、ノカルジア(Baikie *et al.*, 1970; Marcovitch and Norman, 1970; Maderazo and Quintiliani, 1974; Nitidandhaprabhas and Sittapairochana, 1975)などの細菌やヒストプラズマ(Macleod, 1970)にも有効である。

またPentamidineがトリパノソーマの、そしてPRMがマラリアやトキソプラズマの治療に用いられているよ

うに、TMP合剤も各種の原虫に対して有効であるが、殊にchloroquine-quinine-pyrimethamine耐性の熱帯熱マラリアに対しての使用が広く認められている(Martin and Arnold, 1968; Canfield *et al.*, 1971; Clyde *et al.*, 1971)。さらにKandil (1973)は、36名の皮膚リーシュマニア症の患者に本剤を投与し、33名が治癒し再発を認めなかつたと報告している。またトキソプラズマ症についてもTMP合剤の有効性を示した動物実験がある(Maier and Piekarski, 1976)。Seah (1975)はトキソプラズマ感染マウスを用い、PRM合剤とTMP合剤の効果を比較し、両者共有効であるが、前者の方が優れていると結論している。しかしNorrby *et al.* (1975)は、6名の後天性トキソプラズマ症の患者と1名の網脈絡膜炎を有する先天性の患者にTMP合剤を投与し、薬疹で投薬を中止した1名を除く6名に有効であり、その中にはPRM合剤投与後に再発した先天性の1例も含まれていると報告し、またTMP投与後に再発した1例についても再投与を行い有効であったと報告した。TMPがPRM耐性のマラリアに有効である点と考え合わせると、当然TMPがPRMと全く同一の作用機序を持つわけではないと思われる。

TMP合剤のPc肺炎に対する有効性を示したHughes *et al.* (1974)の実験では、cortisone投与だけのラットの全てにPc肺炎が発生したのに対し、治療的にTMP 50mg/kgとSMX 250mg/kgを投与した群での発生は36%に留り、さらにcortisone投与開始の時から予防的にTMP+SMXを投与した群では全く発生しなかつた。

また臨床例としては同じくHughes *et al.* (1975)が小児の20例を報告している。すなわちTMP 20mg/kg+SMX 100mg/kgを投与した14名の中で12名が治癒し、TMP 4~7 mg/kg+SMX 20~35mg/kgを投与した6名の中4名が治癒したと報じた。

Lau and Young (1976)は成人8名にTMP 960~1,200 mg/日、SMX 4,800~6,000 mg/日を投与し、結局判定不能の1例を除き7名中5名に効果が認められたと報告した。その他にGleason *et al.* (1975)はPentamidineとTMP合剤を併用した3名の内2名が治癒したと報告した。

またHughes *et al.* (1976)がPentamidineとTMP合剤との効果を比較する為に、どちらか一方の薬剤で3日間程度治療を行い、もし症状が悪化するようなら他方に切り替えるという方法で37名を治療した所、前者で78%、後者で79%の治癒率であったと報告した。

上記のように TMP はその作用機序が PRM とほぼ同じである事、他の Pc 治療剤と同様に各種の原虫に有効である事、また諸外国の Pc 肺炎に対する治療例や動物実験の報告から見て本症に有効な事は間違いないと思われる。また TMP の毒性は PRM より低く (Meyers *et al.*, 1976), TMP+SMX 合剤の毒性は低毒性のサルファ剤程度である (Salter, 1973; Frish, 1973)。このように TMP+SMX 合剤は、副作用も少なく Pc 肺炎に有効で、かつ入手も容易であるので、今後わが国において Pc 肺炎の治療に役立つものと考えて。我々も既に 3 例の Pc 肺炎患者に用い有効であったが精細については別報にゆずる。

なお近報によれば FDA (Food and Drug Administration) によつて本剤を Pc 肺炎に対して用いる事が認められたとの事である (Hughes, 1976)。

### 結 語

最近わが国で *Pneumocystis carinii* 肺炎の症例が著しく増加の傾向を示している。この肺炎の治療剤は従来 Pentamidine isethionate および Pyrimethamine とサルファ剤の合剤が用いられてきたが、これらは、わが国では入手し難い。ところが、Trimethoprim と Sulfamethoxazole の合剤がこの肺炎に有効なことがわかり、かつわが国で入手可能となった。そこでラットに実験的にこの肺炎を起こさせ、本剤と Pyrimethamine+Sulfamonomethoxine 合剤を投与し治療効果を比較検討した。その結果を要約すると次の如くである。

1. Cortisone も治療剤も与えなかつた対照群ラットにも、われわれの考案した集シスト定量法によつて少数ずつの *P. carinii* が検出された。これはラットにおける潜在感染と考えられる。

2. Cortisone を与え、治療剤を与えなかつた群は高い死亡率 (71.4%) を示し、*P. carinii* のシストの数も時間の経過とともに増加し、濃厚感染を示した。

3. Pyrimethamine + Sulfamonomethoxine 治療群においては、死亡率もやや低く (57.1%)、シスト数も 1 例を除いては著明な減少を示した。

4. Trimethoprim + Sulfamethoxazole 治療群では死亡率がさらに低く (25%)、シスト数も著明に減少した。

5. 上記両治療剤は共に著しい抗 *P. carinii* 効果があり、とくに動物が生きのびて計画薬量を投与することが出来た場合はシスト数を潜在感染の  $1/10$  ないし  $1/100$  にまで減少させることができる。

### 参 考 文 献

- 1) Baikie, A. G., MacDonald, C. B. and Mundy, G. R. (1970): Systemic nocardiosis treated with rimethoprim and sulphamethoxazole. *Lancet*, 2, 261.
- 2) Canfield, C. J., Whiting, E. G., Hall, W. H. and MacDonald, B. S. (1971): Treatment of acute falciparum malaria from Vietnam with trimethoprim and sulfalene. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 20, 524-526.
- 3) Clyde, D. F., Miller, R. M., Schwartz, A. R. and Levine, M. M. (1971): Treatment of falciparum malaria with sulfalene and trimethoprim. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 20, 804-810.
- 4) Frenkel, J. K., Good, J. T. and Schultz, J. A. (1966): Latent *Pneumocystis* infection of rats, relapse, and chemotherapy. *Lab. Invest.*, 15, 1559-1577.
- 5) Frisch, J. M. (1973): Clinical experience with adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole. *J. Infect. Dis.* 128, S607-S611.
- 6) Gleason, W. A., Roden, V. J. and DeCastro, F. (1975): *Pneumocystis* pneumonia in Vietnamese infants. *J. Pediat.*, 87, 1001-1002.
- 7) Goodell, B., Jacobs, J. B., Powell, R. D. and DeVita, V. T. (1970): *Pneumocystis carinii*: The spectrum of diffuse interstitial pneumonia in patients with neoplastic diseases. *Ann. Intern. Med.*, 72, 337-340.
- 8) Hughes, W. T., McNabb, P. C., Makres, T. D. and Feldman, S. (1974): Efficacy of trimethoprim and sulfamethoxazole in the prevention and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 5, 289-293.
- 9) Hughes, W. T., Feldman, S. and Sanyal, S. K. (1975): Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Can. Med. Assoc. J.*, 112, 47S-50S.
- 10) Hughes, W. T., Feldman, S., Chaudhary, S., Ossi, M. J. and Sanyal, S. K. (1976): Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) and pentamidine (PNT) in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis (PCP). *Pediat. Res.*, 10, 399.
- 11) Hughes, W. T. (1976): Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *New Engl. J. Med.*, 295, 726-727.
- 12) 猪飼剛・吉田幸雄・荻野賢二・竹内滋・山田稔

- (1977) : *Pneumocystis carinii* および *Pneumocystis carinii* 肺炎の研究, II集シスト法. 寄生虫誌, 26, 314-322.
- 13) Kandil, E. (1973) : Treatment of cutaneous leishmaniasis with trimethoprim-sulfamethoxazole combination. *Dermatologica*, 146, 303-309.
- 14) Kirby, H. B., Kenamore, B. and Guckian, J. C. (1971) : *Pneumocystis carinii* pneumonia treated with pyrimethamine and sulfadiazine. *Ann. Intern. Med.*, 75, 505-509.
- 15) Kontoyannis, P. A., Papapoulos, S. E. and Mortoglou, A. A. (1975) : Co-trimoxazole in chronic brucellosis : A two-year follow-up study. *Brit. Med. J.*, 2(5969), 480-481.
- 16) Lau, W. K. and Young, L. S. (1976) : Trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in adults. *New Engl. J. Med.*, 295, 716-718.
- 17) Macleod, W. M. (1970) : ...and histoplasmosis. *Lancet*, 2, 363.
- 18) Maier, W. und Piekarski, G. (1976) : Experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit der Kombination Sulfamoxol/Trimethoprim (CN 3123) auf die Toxoplasma-infektion der weissen Maus. *Arzneim. Forsch.*, 26, 620-622.
- 19) Maderazo, E. G., and Quintiliani, R. (1974) : Treatment of nocardial infection with trimethoprim and sulfamethoxazole. *Am. J. Med.*, 57, 671-675.
- 20) Marcovitch, H. and Norman, A. P. (1970) : Treatment of nocardiosis. *Lancet*, 2, 362-363.
- 21) Martin, D. C. and Arnold, J. D. (1968) : Treatment of acute falciparum malaria with sulfalene and trimethoprim. *JAMA*, 203, 476-480.
- 22) Meyers, F. H., Jawetz, E. and Goldfien, A. (1976) : Review of medical pharmacology, 5th ed. Maruzen, Tokyo, 518-519.
- 23) 中島文明・田中輝房・山崎正策・高松哲郎・吉岡博・東道伸二郎・竹内滋・今宿晋作・楠智一・吉田幸雄(1977) : 白血病経過中に併発せる間質性肺炎の治療. 第80回日本小児科学会総会.
- 24) Nitidandhaprabhas, P. and Sittapairochana, D. (1975) : Treatment of nocardial mycetoma with trimethoprim and sulfamethoxazole. *Arch. Dermatol.* 111, 1345-1348.
- 25) Norrby, R., Eilard, T., Svedhem, A. and Lycke, E. (1975) : Treatment of toxoplasmosis with trimethoprim-sulphamethoxazole. *Scand. J. Infect. Dis.*, 7, 72-75.
- 26) Redman, J. C. (1975) : Mission to Saigon - An alert for PCP. *JAMA*, 231, 1190-1191.
- 27) Rifkind, D., Faris, T. D. and Hill, R. B. Jr. (1966) : *Pneumocystis carinii* pneumonia. Studies on the diagnosis and treatment. *Ann. Intern. Med.*, 65, 943-956.
- 28) Ruskin, J. and Remington, J. S. (1967) : The compromised host and infection. I. *Pneumocystis carinii* pneumonia. *JAMA*, 202, 1070-1074.
- 29) Salter, A. J. (1973) : The toxicity profile of trimethoprim/sulphamethoxazole after four years of widespread use. *Med. J. Aust. Special Suppl.*, 70-74.
- 30) Schiffman, D. O. (1975) : Evaluation of an anti-infective combination, trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrim, Septra). *JAMA*, 231, 635-637.
- 31) Seah, S. K. K. (1975) : Chemotherapy in experimental toxoplasmosis : Comparison of the efficacy of trimethoprim-sulfur and pyrimethamine-sulfur combinations. *J. Trop. Med. Hyg.*, 78, 150-153.
- 32) Simone, J. V., Holland E. and Johnson, W. (1972) : Fatalities during remission of childhood leukemia. *Blood*, 39, 759-770.
- 33) 高松哲郎・新川正治・乾明彦・今宿晋作・沢田淳・楠智一・荻野賢二・有菌直樹・吉田幸雄(1975) : 急性白血病の経過中に発症した *Pneumocystis carinii* 肺炎と思われる小児の1例, とくに Pyrimethamine と Sulfamonomethoxine による治療について. 京府医大誌, 84, 853-860.
- 34) Walzer, P. D., Perl, D. P., Krogstad, D. J., Rawson, P. G. and Schultz, M. G. (1974) : *Pneumocystis carinii* pneumonia in the United States. Epidemiologic, diagnostic, and clinical features. *Ann. Intern. Med.*, 80, 83-93.
- 35) Wang, J. J., Freeman, A. I., Gaeta, J. F. and Sinks, L. F. (1970) : Unusual complications of pentamidine in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J. Pediatr.*, 77, 311-314.
- 36) Western, K. A., Perera, D. R. and Schultz, M. G. (1970) : Pentamidine isethionate in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann. Intern. Med.*, 73, 695-702.
- 37) 吉田幸雄・荻野賢二・有菌直樹・近藤力王至・松野喜六(1974) : *Pneumocystis carinii* および *Pneumocystis* 肺炎に関する研究(1) Cortisone 処理ラットにおける原虫の出現. 寄生虫誌, 23, (増), 23.
- 38) 吉田幸雄・有菌直樹・和気光江・永井信也・児玉義史・木村俊介(1976) : *Pneumocystis carinii* 肺炎の2例, とくに pyrimethamine と sul-

- famonomethoxine による治療について. 寄生虫誌, 25, (2, 補) 56.
- 39) 吉田幸雄・荻野賢二・竹内滋・猪飼剛・有菌直樹・東道伸二郎 (1977): *Pneumocystis carinii* および *Pneumocystis* 肺炎の研究 (3), 肺生検による生前診断と化学療法に成功した1例. 寄生虫誌, 26(増), 84.

**Abstract**

STUDIES ON *PNEUMOCYSTIS CARINII* AND *PNEUMOCYSTIS CARINII* PNEUMONIA.III. THERAPEUTIC EXPERIMENT OF THE PNEUMONIA WITH PYRIMETHAMINE+  
SULFAMONOMETHOXINE AND TRIMETHOPRIM+SULFAMETHOXAZOLE

YUKIO YOSHIDA, SHIGERU TAKEUCHI, KENJI OGINO, TSUYOSHI  
IKAI AND MINORU YAMADA

(Department of Medical Zoology, Kyoto Prefectural  
University of Medicine, Kyoto, Japan)

The combination of trimethoprim and sulfamethoxazole (TMP+SMX) has recently been known to be effective not only to several bacterial infections but also to toxoplasmosis, malaria and *Pneumocystis carinii* pneumonia. This combination has been put on market of Japan since 1976, and is only drug for *Pneumocystis carinii* pneumonia because pentamidine and pyrimethamine are hard to obtain through an usual route in this country.

Prior to the clinical application, the efficacy of TMP+SMX was compared with pyrimethamine+sulfamonomethoxine (PRM+SMM) in experimentally produced *Pneumocystis carinii* pneumonia in rats.

As shown in Table 1, the rats of group A were not given cortisone nor therapeutics, and those of group B, C and D were given cortisone acetate 25 mg twice a week in order to produce the pneumonia. The rats of group C and D were then treated with PRM (15 mg/kg) + SMM (300 mg/kg) and TMP (100 mg/kg) + SMX (500 mg/kg) respectively. The therapeutic treatment was initiated at the 36th day of cortisone treatment when *Pneumocystis carinii* was first found in lung smears of some rats.

All of the rats in group A survived through the whole experimental period, then they were sacrificed. As shown in Table 2, although they were negative for *Pneumocystis carinii* cyst both in lung smears and in lung sections, they were all positive for it by cyst concentration technique (Ikai *et al.*, 1977). This shows the latent infection of rats with this organism in the animal house, and also shows superiority of our cyst concentration technique in detectability of the cyst.

As shown in Table 3, the rats of group B showed high mortality (71.4 %) and numerous cyst counts ( $101 \times 10^3 - 10,520 \times 10^3$ ). Furthermore, this Table shows that the cyst seems to increase in number according to the term of the cortisone treatment.

The rats treated with PRM+SMM (group C) showed less mortality (57.1 %) and less cyst counts ( $1 \times 10^3 - 196 \times 10^3$ ) except rat No. 20 ( $4,139 \times 10^3$ ) which seemed ineffective by unknown reason (Table 4).

The rats treated with TMP+SMX (group D) were low in mortality (25 %), and the cyst counts were also very low especially in survived rats ( $0.3 \times 10^3 - 35 \times 10^3$ ) (Table 5).

The fact that the cyst counts after therapeutic treatment were frequently less than those in latent infection (Table 2) suggests the efficiency of the drugs mentioned above.