

Pneumocystis carinii および *Pneumocystis carinii* 肺炎の研究

VII. 本症42例の治療成績

吉田幸雄* 猪飼剛* 竹内滋*†
荻野賢二* 山田稔* 楠智一†
伊地知浜夫‡ 橋本勇§

(昭和54年6月13日 受領)

Pneumocystis carinii 肺炎 (以下 Pc 肺炎と略す) に関する臨床医家の関心は近年とみに高まり、その症例報告は著しく増加している。かつ以前は剖検の結果、本症と診断した例が多かったが最近では生前に診断し、治療を行った例が殆んどである。著者らの所でも本学附属病院、関連病院、また各地の病院などから診断や治療方針決定のために寄せられた症例が合計81例となった。その内、死後の病理組織学的診断によって Pc の感染を認めたものが39例あるが、残りの42例は生前に診断し化学療法を加えたものである。本稿ではこの生前診断治療群についてまとめて報告する。

材料ならびに方法

今回報告する症例は1974年8月から1979年4月までの約5年の間に発症したもので、経皮的肺吸引生検および喀痰などの検査、治療方針の決定、治療剤の供与、効果判定などを行ったものである。一部の例は既に臨床報告が行われ、また他の例についても各担当医によって将来くわしい臨床報告が行われるものと考えられる。

成績

1. Pc 肺炎の基礎疾患

まず今回の42症例(表1)の基礎疾患を分類してみると、白血病群が最も多く21例で、その中でも急性骨髄性

白血病と急性リンパ性白血病が多く、各10例、9例となつている。他の2例は夫々慢性骨髄性白血病および単に急性白血病の診断である。次は悪性リンパ腫群で、この中ではホジキン病5例、単に悪性リンパ腫の診断のもの3例、そしてリンパ肉腫、菌状息肉症(T-cell lymphoma)各1例である。その他、造血系の疾患として骨髄腫1例、所謂癌として腔癌が1例ある。これらはいずれも vincristine, cytosine arabinoside, cyclophosphamide, daunomycin, 6-mercaptopurine, methotrexate, bleomycin など抗癌剤の一定の組合わせと、prednisolone, dexamethasone などの免疫抑制剤の投与を受けていたものである。

次の分類として腎移植後の発症が4例あり、これらは移植腎に対する拒絶反応をおさえるため azathioprine と prednisolone などの免疫抑制剤が持続して投与されていた。その他、全身性エリテマトーデス(SLE)、アレルギー性亜敗血症、奇形を伴う痙攣、尋常性天疱瘡に対するステロイド剤投与による発症が各1例あり、最後の1例は、免疫抑制剤を全く与えていない例で、年余に亘る不明の下痢に対し各種抗生剤を与えた例での発症である。本例は菌交代現象による Pc の増殖か、或は原発性 Pc 肺炎といつてもよい症例である。

2. 抗癌・抗免疫療法の間と Pc 肺炎発症との関係

上述のような基礎疾患に対する化学療法を継続していると、動物実験においても認められているように(Ogino, 1978), Pc の潜在感染や新感染があれば、それは増殖を開始し、一定の Pc 数に達すると肺炎が起つてくるものと思われる。その期間について検討を加えてみると、図1に示す如く、2カ月から3カ月の間が19例(46.3%)と最も多く、ついで1~2カ月8例(19.5%)、

京都府立医科大学医動物学教室業績第437号

本研究は文部省科学研究一般研究(課題番号244032号)の補助を受けて行われた。

* 京都府立医科大学 医動物学教室

† 京都府立医科大学 小児科学教室

‡ 京都府立医科大学 第二内科学教室

§ 京都府立医科大学 第二外科学教室

表 1 Pc 肺炎42症例の治療成績

No.	氏名	性	年齢	基礎疾患	Pc 肺炎		Pc 肺炎の治療			効果	改善までの日数		備考		
					発症年月日	診断法	発症後日数	薬剤	1日量		投与日数	症状		X線像	治療
1	M.T	男	7	AML	49. 8. 5	臨床診断	12	MP	1錠	12	3	8	10		
2	I.T	女	3	"	50. 2. 14	"	22	"	0.5"	2				死亡	
3	S.T	男	7	"	50. 4. 14	"	3	"	2-1"	24	6	9	27		
4	S.A	男	4	ALL	50. 7. 22	"	5	"	1-0.5"	16	2	8	10		
5	N.K	女	12	S-A	50. 8. 19	"	21	"	2-1"	2				剖検 Pc(+)	
6	F.Y	男	8	ALL	50. 12. 3	肺吸引(+)	11	"	2"	14	4	8	10		
7	M.D	男	8	"	50. 12. 6	臨床診断	13	"	1-0.5"	15	2		14		
8	I.A	男	33	"	50. 12. 9	"	4	"	3"	4				剖検 Pc(++)	
9	A.S	男	9	AML	51. 1. 19	"	4	"	2"	14	5	8	13		
10	M.K	女	25	AL	51. 5. 2	"	2	"	3-2"	"	7	7	14		
11	I.T	男	3	AML	51. 6. 11	"	1	"	1"	9	4	9	11		
12	I.Y	女	61	骨髄腫	51. 6. 30	"	7	BA	4"	4				死亡	
13	K.M	男	6	AML	51. 12. 21	"	1	MP	3-2"	11	7	5	11		
14	M.M	女	58	悪性リンパ腫	52. 2. 15	開胸生検(+)	7	BA	9"	6				他原因で死亡	
15	K.R	男	63	ホジキン病	52. 3. 12	喀痰(+)	1	"	10"	19					
16	O.A	女	0.8	AML	52. 3. 21	臨床診断	3	"	10mg/kg	14	4	4	14		
17	H.A	女	29	胃癌	52. 4. 6	"	12	MP	3-2錠	"				剖検 Pc(+)	
18	H.K	女	7	腎移植	52. 4. 17	"	5	"	2"	5				"	
19	M.N	女	3	ALL	52. 4. 18	肺吸引(+)	4	BA	4"	15	2	6	13		
20	Y.K	男	71	リンパ肉腫	52. 6. 7	臨床診断	7	BA・PY	12・1"	25	12	7	14		
21	N.F	女	78	ホジキン病	52. 6. 9	"	4	BA	10"	5				剖検 Pc(+)	
22	M.S	男	11	"	52. 7. 14	肺吸引(+)	5	"	6"	14	4	11	14		
23	H.W	男	12	CML	52. 9. 12	"	5	"	10"	2				死亡	
24	U.T	男	3	ALL	52. 10. 16	臨床診断	2	"	5"	5				剖検 Pc(+)	
25	F.K	男	10	"	52. 11. 14	"	3	"	12"	9	4	14	14		
26	N.U	女	12	"	52. 11. 24	肺吸引(+)	4	"	4"	14					
27	U.K	男	5	悪性リンパ腫	52. 12. 30	臨床診断	3	BA→PE	5"	7				PE 4mg/kg 1日	
28	I.Y	男	25	腎移植	53. 3. 10	"	5	TP・SX	20mg/kg	14	3	3	8	SX は 50mg/kg	
29	N.N	女	15	AML	53. 5. 2	"	7	MP	2錠	2				剖検 Pc(+)	
30	S.R	女	13	"	53. 6. 15	"	7	BA・MP	9・2"	23	9	12	40		

31	H.K	男	54	尋常性天疱瘡	53. 8. 11	"	5	"	4・1"	16	有効	15	15	
32	M.K	男	3	痲疹	53. 8. 11	"	4	BA	1・5"	21	著効	2	3	8
33	T.M	女	34	SLE	53. 10. 1	"	8	"	10"	2	無効	3	4	死亡
34	T.M	男	30	ホジキン病	53. 10. 9	気管内容(+)	15	"	12"	14	著効	3	4	7
35	O.R	女	27	AML	53. 10. 25	臨床診断	5	"	"	2	無効	4	7	14
36	I.T	男	2	慢性下痢	53. 11. 5	気管内容(+)	10	"	3"	14	著効	4	7	14
37	K.H	男	3	ALL	53. 11. 16	臨床診断	1	"	"	"	"	6	10	15
38	I.K	男	9	悪性リンパ腫	53. 11. 30	気管内容(+)	1	BA・MP	8・2"	10	無効	2	4	10
39	S.M	男	38	腎移植	53. 12. 7	臨床診断	7	TP・SX	20mg/kg	"	著効	4	5	8
40	S.S	男	25	"	53. 12. 12	喀痰(+)	8	"	"	14	"	4	5	8
41	K.I	女	46	菌状息肉症	54. 3. 24	臨床診断	4	BA	12錠	"	"	3	"	7
42	Y.T	男	70	ホジキン病	54. 4. 8	刷毛法(+)	3	"	12"	10	無効	"	"	死亡

註 基礎疾患：AML 急性骨髄性白血病，ALL 急性リンパ性白血病，S-A アレルギー性亜敗血症，AL 急性白血病，CML 慢性骨髄性白血病，SLE：全身性エリテマトーデス，診断法：肺吸引(+)は経皮的肺吸引生検でPc(+)を示す。薬剤名：MP ピリメサミンとサルファモメトキシシンの合剤，BA トリメトプリアムとサルファメトキサゾールの合剤，PY ピリメサミンの合剤，PE ペンタミジン，TP トリメトプリアム，SX サルファメトキサゾール。

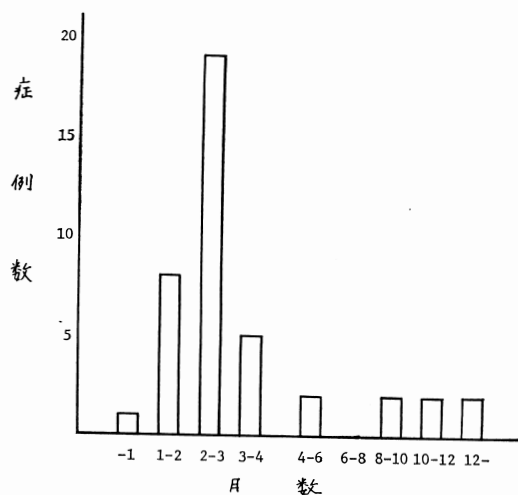


図1 基礎疾患の化学療法開始後，Pc肺炎発症までの期間

3～4カ月5例(12.2%)と、この3カ月の間に全体の78%を占めている。このことは悪性腫瘍や腎移植に対する抗癌・抗免疫化学療法開始後、特に1ないし4カ月の間、担当医は常にPcの発症を念頭において経過を見守る必要のあることを示している。

3. Pc肺炎の発症と季節的変動

癌の治療や腎移植などは四季に関係なく行われる訳であるが、Pc肺炎の発症は何か季節と関係があるかどうかを調べることもまた大切である。感染症は季節とかわり合いの深いものがあるからである。著者らの手許には、生前診断を行い、かつ治療を行った今回の42例の他に、死後剖検によって診断を行った例が39例あるが、その内、肺炎症状の明らかな30例を加え、発症の月別分布をしらべてみた(図2)。その結果、Pc肺炎は年間を通じ発生しているが、寒い時期にややまとまって発生している傾向がみられる。

4. Pc肺炎の診断

患者からPcを検出するのが最も確実な診断法で、開

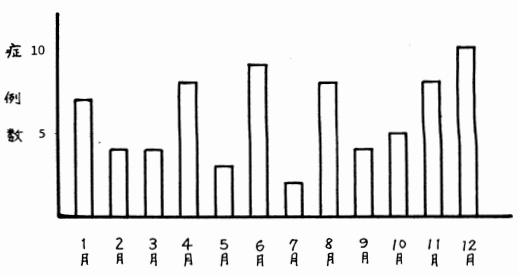


図2 Pc肺炎の月別発症数

胸的肺生検，閉鎖的肺生検，経皮的肺吸引生検，気管支鏡的肺生検，経気管刷毛法，気道分泌物・喀痰検査，胃液検査など種々の方法が試みられている。今回の成績では開胸的肺生検を1例に施行しPcを検出したが，閉鎖的肺生検は気胸や出血などのリスクが大きく実施していない。所が同じ経皮的穿刺でも20~21ゲージの細い針を使用する所謂肺吸引生検は副作用も少く，小児を中心に9例に実施し，そのうち6例(66.7%)にPcを検出することができた。その他，気管吸引物や気管洗滌液などの材料から3例，気管支鏡的肺生検で1例にPcを検出した。また既に本研究の第5報(吉田ら，1978)でのべた如く，我々の開発した大量の喀痰からの集シスト法で2例にPcを検出した。すなわち今回の42例の内，何らかの方法で病原体を検出したのは13例で，あとの29例はその特異な症状と胸部レ線像による臨床診断に依っている。

5. 治療

Pc肺炎は適切な治療剤を与えないとほぼ全例が死亡し，その経過も1~2週間と非常に急速である。従って早期診断・早期治療が大切である。治療剤の変遷については後述するが，現在の治療剤としてはpentamidine isethionate(商品名Lomidine, SPECIA)，pyrimethamineとsulfamonomethoxineの合剤(MP錠，1錠中前者25mg，後者500mg含有，第一製薬試作)，そしてtrimethoprimとsulfamethoxazoleの合剤(Baktar，塩野義製薬；Bactramin，日本ロシュ，いずれも1錠中に前者80mg，後者400mgを含有)の3剤がある。

治療効果の判定 薬効の判定は種々の要素を含み複雑であるが，今回の判定基準としては，投薬開始後5日以内に症状が著しく改善し，その後，胸部レ線像も改善し，ほぼ10~14日後に全治したものを著効とした。つぎにこれよりは効果の現れ方は遅れるが，とにかく肺炎は消滅し快方に向つたものを有効とした。一方，肺炎の改善をみず死亡したものを無効とした。

a. Pentamidine isethionate

本剤は過去40年に亘つてアフリカのトリパノソーマ症やまたリーシュマニア症に用いられ，1958年にIvány und PáldyがPc肺炎に有効なことを報告してから各国で使用されてきた。しかし副作用も極めて強く，注射局所の疼痛，潰瘍・膿瘍形成などの他，肝・腎の障害を来とし，死亡例も報告されている。従って本剤の入手はかなり困難で，我が国では勿論販売されていないし，米国でもCDC(Center for Disease Control, Atlanta)に症例の都度申請して入手するようである。しかしヨーロッパでは比較的入手しやすい。このような訳で我が国

においては特殊なルートで入手している若干の機関以外では用いられていない。我々の今回の症例の中でも唯1例(症例27)において，その家族が入手し，使用した以外にはない。その例では1978年1月2日からtrimethoprim 剤5錠/日を投与し，1週間を経たが奏効せず，1月9日にpentamidine 4mg/kgを大臀筋に注射したが効なく，翌日死亡した。このように本例には無効であったが他の薬剤が無効で死に頻した場合，試みるためにも本剤の常備が望まれる。しかし本剤も発病初期でないとは効果は少ないと予想される。

b. Pyrimethamine と sulfamonomethoxine の合剤

Pyrimethamineはマラリアおよびトキソプラズマに用いられている薬剤であるが，Frenkel *et al.* (1966)の動物実験でPcに有効なことが証明され，Rifkind *et al.* (1966)が初めてPc肺炎に用いた。本剤は種々のサルファ剤と併用するのが普通である。本邦ではpyrimethamineは医薬品としては販売されていないが輸入品(共立商事)を入手することはできる。また数年前からマラリアの治療剤として第一製薬株式会社が自社のダイメトン(sulfamonomethoxine)と合わせ錠剤(MP錠)を試作した。著者らはPc肺炎治療の初期には専ら本剤を唯一の治療剤として用いた。すなわち表1の第1~第11例，第13・17・18・29例の合計15例に対し本剤を与えた。投薬量は成人の場合，1日3錠宛投与する場合と，初日3錠，翌日から2錠に減量する場合とがあり，投薬期間は14日間とした。小児においては体重当りの量を計算するよりむしろ病状によつて加減し，比較的大量を与えた。すなわち5~10歳では初日2錠，2日以後1錠とし，それ以下の年齢ではその半量を与えることを原則とした。

既述の効果判定基準によつて，判断してみると著効を示したもの8例，有効1例，無効6例で，治癒率は60%となる。この効果を左右する因子は，Pc肺炎発症後投薬開始までの期間，また基礎疾患の重症度，他の感染等複雑であるが，一般にPc肺炎発症後早期に治療を開始した場合に治癒率が高い。上記例のうち第1例(楠・吉田，1975；高松ら，1975)，第4例(吉田ら，1976)，第8例(吉田ら，1977a)および第2・3・6・9・11・13例(吉田ら，1978a；中島ら，1978)は既に症例報告を行つたので参照されたい。

c. Trimethoprim と sulfamethoxazole の合剤

本合剤は緑膿菌を除くグラム陽性菌，陰性菌の多くに感受性を有する抗生剤で前者は葉酸の活性化を阻害し，後者は葉酸の生合成を阻害することによつて相乗的な抗

菌作用を有する。ところが本剤は細菌のみならずマラリア、リーシュマニア、トキソプラズマなどにも有効との報告がある。本剤を初めて Pc 肺炎に用いたのは Hughes *et al.* (1975)で、動物実験 (Hughes *et al.*, 1974) で有効性を認めた後、20例の臨床実験をした。その後、本剤が有効でかつ副作用の少ないことから世界で広く用いられるようになった。本合剤はわが国でも1977年以來販売されており、その効能書には未だ Pc 肺炎に有効とは書かれていないが用いられ始めている。著者らも1976年に初めて本剤を用いて以来、第1選択の薬剤として現在迄に27例 (内5例は他剤と併用) に用いてきた。薬量は原則として trimethoprim 量として 20 mg/kg である。従って合剤中の sulfamethoxazole 量は100mg/kg となる。投与方法は毎6時間毎、分4投与である。しかし病状によってかなり幅をもたせている。まず本合剤のみを用いた22例の治療成績をみると、著効11例、有効3例、無効8例であり、治癒率は63.6%となる。この内で腎移植後の患者3例 (第28・39・40例) に対しては、腎機能不全のためサルファ剤を減量させる必要があり trimethoprim および sulfamethoxazole の原末を用意し、後者を半量に減じた。この3例はいずれも著効を示し肺炎は消失した。上記例のうち、第14・19・22例 (吉田ら, 1977b) は学会に報告済である。

d. 両剤の併用

第20・30・31・38例の4例は trimethoprim 合剤と pyrimethamine 合剤の両者を使用している。第20例は両剤の部分的併用で有効、第30例はまず前者3日間 (9錠/日) の投与で症状の改善をみなかつたので後者に切りかえ20日投与 (2錠/日) で著効。第31例は前者16日間投与 (4錠/日) 以後、後者 (1錠/日) 16日間投与、全経過を通じ軽快。第38例はまず第1選択の前者を7.5錠/日投与1週間、奏効しないので後者2錠/日に切りかえ4日投与するも効なく死亡した。Pyrimethamine 合剤を先に与え、ついで trimethoprim に切りかえた例がないので、このことだけで効果の比較をすることはむづかしい。

e. Pyrimethamine 合剤と trimethoprim 合剤との比較

今回の治療観察の結果は pyrimethamine 合剤の有効治癒率は60%、trimethoprim 合剤のそれは63.6%とほぼ同率である。著者らがさきに行つた動物実験における両剤の抗 Pc 効果 (吉田ら, 1977c) をみると、両者ほぼ同じであつたが延命率の点では後者が優れていた。細菌や原虫に対する作用機序は両剤共よく似ているが後者

の方が毒性が低いといわれている (Meyers, *et al.*, 1976; Salter, 1973; Frish, 1973)。しかし両剤共、ヒトに長期間大量に用うるときは白血球減少などが起つてくるので、その対策を講じておく必要がある。

考 察

Pc が間質性形質細胞性肺炎の病原体であることが知られた1952年以前において、この肺炎はその経過の早いことも相俟つて治療法は無きに等しかつた。しかし、それでも短波やレントゲン線による物理療法、クロラムフェニコールやオーレオマイシンなど抗生物質、エストロゲン、ACTH、コーチゾンなどのホルモンが用いられた。

1952年以後は抗 Pc 効果をねらつた薬剤が次々現れた。例えば Vaněk *et al.* (1953) は arsaphen, quinine, atabrine, plasmochin, paludrine, emetine など抗原虫剤の単独または組合わせて治療を行つた。その後 vitamin K₃, dioxychlor-diphenylsulfid, di-及び tri-oxylmethyleneglycol, hyaluronidase などの抗真菌剤または酵素も試みられた。しかしいずれも充分満足すべき結果は得られず、本格的な Pc 肺炎の治療は以下に述べる薬剤の出現以後である。

1. Pentamidine isethionate

Ivány und páldy (1958) は抗原虫ならびに抗真菌作用があるといわれる芳香族 diamidine 製剤の pentamidine と stilbamidine, そして原虫症によく用いられる5価のアンチモン剤である neostibosan を夫々4例、1例、14例の本症患者に用い、neostibosan 治療群のうち3例は無効であつたが他の16例は治癒し、従来の方法に比し明らかに効果的であつたと結論した。

その後 pentamidine は急速に本症の特効薬として普及し、Ivány *et al.* (1963), Marshal *et al.* (1964), Rodgers and Haggie (1964), Tóth *et al.* (1966), Patterson *et al.* (1966), Smith and Gáspár (1968), Lillehei *et al.* (1968), DeVita *et al.* (1969), Godell *et al.* (1970) 等々は無効症例を報告した。わが国では既に述べた如く本剤の入手が困難であるが、それでも石黒ら (1975)、藤木ら (1976)、池本・森 (1976)、鳥羽ら (1978) の報告がある。まず石黒らは急性リンパ性白血病 (3歳女児) の化学療法中に発症した Pc 肺炎に対し、pentamidine 65mg/日を筋注したところ2日後から解熱し、呼吸困難は軽快し、全身状態も良好となつた。胸部レ線像も6日目まで肺野の陰影はほぼ完全に消失し、12日間の投与で治療を終了している。藤木らの例は8歳の急性リンパ性白血病症例であるが、肺吸引生検で

Pcらしきものを検出し、pentamidine 4 mg/kg/日3週間の投与を行ったのであるが、9日後には平熱化し、症状、レ線像共に改善し、治癒した。本例はその後死亡し剖検した所 Pc を検出したので、再発ないし再感染であろうとしている。池本・森(1976)の例は急性単核性白血病の2歳11カ月の男児であるが、Pc未確認のまま pentamidine 4 mg/kg/日投与を開始した所、3日後に死亡し、剖検で Pc を確認している。一方鳥羽ら(1978)によれば千葉大学及び関連病院小児科で発症した Pc 肺炎11例を挙げ、その内8例に pentamidine を用いている。pentamidine を単独で用いた3例では1例が治癒し、pentamidine の後 pyrimethamine と sulfamethoxazole と交代した1例は治癒し、pentamidine の後 trimethoprim と sulfamethoxazole を与えた4例では1例が治癒した。著者の経験は1例であるが、trimethoprim と sulfamethoxazole 7日投与の後 pentamidine を与えた例で1日後に死亡した。

しかし一方で pentamidine の強い副作用も次第に問題にされ Western *et al.* (1970) は本剤で治療した164例の Pc 肺炎のうち、69例に副作用が発生し、注射局所には疼痛、膿瘍や潰瘍の形成がみられ、全身的には窒素血症、低血糖、肝機能障害がしばしばみられ、少なくとも2名の死の原因となつたと述べた。また Kirby *et al.* (1971) も本剤は決して理想的な薬剤ではないと述べている。

2. Pyrimethamine と sulfa 剤の併用

Pyrimethamine と sulfa 剤の抗 Pc 効果についてはまず Frenkel *et al.* (1966) がラットで実験を行い sulfa 剤として sulfadiazine を用い治療効果のあることを述べた。ついで人の Pc 肺炎に対しこの組み合わせを用いたのは Rifkind *et al.* (1966) が最初と思われるが、彼らは腎移植後に発症した Pc 肺炎の内2例に対し pyrimethamine と葉酸と sulfadiazine を与えた。不幸にして両例共死亡したが共に症状の改善がみられ、更に研究してみる価値があると述べた。

その後 pyrimethamine と sulfa 剤の組み合わせによる Pc 肺炎の治療成績は Ruskin and Remington (1967)、Kirby *et al.* (1971)、Forrest (1972)、Redman (1975)、石黒ら (1975)、高松ら (1975)、竹内ら (1975)、Whinsnant and Buckley (1976)、鳥羽ら (1978)、吉村ら (1978)、中島ら (1978)、吉田 (1978a) などによって報告された。この中で本邦の報告をみてみると、本邦では1975年にはじめて Pc 肺炎の治療に関する3報告が出たのであるが石黒らは pyrimethamine 単味による1例の

無効例と sulfamethoxazole との合剤による1例の有効例、高松らおよび竹内らは sulfamonomethoxine との合剤による各1例の有効例を示した。また1978年には4報告があり、鳥羽らは pentamidine 12日間投与の後に pyrimethamine と sulfamethoxazole の合剤を与えて治癒させた1例、吉村らは sulfamonomethoxine との合剤を3例に与え2例の有効例を報告した。中島らは同合剤による7例中6例の治癒、吉田らは10例中7例の治癒を報告したが、これらの症例は一部重複し、その後の症例を含め、今回の報告に統括されている。すなわち1975年以来、我々が経験した pyrimethamine と sulfamonomethoxine との合剤による治療例は合計15例でその内、奏効し治癒に導きえたものは9例(60%)であった。

3. Trimethoprim と sulfamethoxazole の合剤

既に触れたように本合剤は Hughes *et al.* (1974, 1975) の動物実験ならびに臨床実験により Pc 肺炎治療剤として登場した。その臨床的効果をみると、本合剤の前者20mg/kg、後者100mg/kg 使用の14例では12例が治癒し、前者4~7 mg/kg、後者20~35mg/kg に減量した場合でも6例中4例が治癒した。また Lau and Young (1976) は成人8名に前者960~1200mg/日、後者4.8~6.0g/日の量を用い、判定不能の1例を除き7例中5例に有効であったと報告した。一方 Gleason *et al.* (1975) は pentamidine と本合剤を併用し、3例中2例を治癒せしめた。さらに Hughes *et al.* (1976) は pentamidine と本合剤の効果を比較するため、どちらか一方の薬剤で3日間程治療を行い、もし症状が悪化するようなら他剤に切り替えるという方法で37名を治療した所、pentamidine の治癒率は78%、本合剤のそれは79%とほぼ同じであったと報告した。

わが国では本合剤に関する治療成績はまだ多くないが、鳥羽らは4症例について、まず pentamidine を用い、約7日後からは本合剤に切り替えるという方法を採用したが治癒したのはその内1例であった。著者らはまず動物実験で、前述の pyrimethamine と sulfamonomethoxine の合剤と本合剤との治療効果を比較したところ(吉田ら, 1977c)、シスト減少率は両合剤ほぼ同じであったが、動物の死亡率からみると本合剤がすぐれていた。そこで1976年以来、本合剤を第1選択の薬剤として用い、現在までに22症例を治療し、14例を治癒せしめた(63.6%)。本合剤は毒性も少なく、かつ現在わが国で販売されている唯一の抗 Pc 剤であり、治療的にもまた予防的にも役立つものと考えられる。

結 語

1974年8月から1979年4月の間に、生前にPc肺炎と診断し治療を行った42症例についてまとめ、主としてpyrimethamineとsulfamonomethoxineの合剤とtrimethoprimとsulfamethoxazoleの合剤との治療成績を比較検討した。

まず基礎疾患としては白血病患者が21例と最も多く、ついで悪性リンパ腫群10例、腎移植後4例で、その他骨髄腫、陰癌、SLE、尋常性天疱瘡、アレルギー性重敗血症、痙攣、慢性下痢各1例である。そして最後の例以外はすべて免疫抑制剤の投与が行われていた。

免疫抑制療法開始後Pc肺炎発生までの期間は1～4カ月が全体の78%を占め、就中2～3カ月が46.3%と最も高かった。またPc肺炎は四季を問わず発症するが冬期にやや多いようであった。

治療群の構成はpyrimethamineとsulfamonomethoxineの合剤によるもの15例、trimethoprimとsulfamethoxazoleの合剤によるもの22例、両合剤の交代使用またはpentamidineへの交代などが合計5例である。両合剤の効果を比較すると、前者では著効8例、有効1例、無効6例(治癒率60%)、後者では著効11例、有効3例、無効8例(治癒率63.6%)で、両者ほぼ同等の治療効果を示すものと判断される。当然のことながら早期診断、早期治療を行い得た例では治癒率はさらに高い。trimethoprimとsulfamethoxazoleの合剤は近年わが国でも容易に入手できるようになったのでPc肺炎の治療ならびに予防は一段と進展するものと考えられる。

貴重な症例を寄せられた以下の機関の担当医各位に厚く御礼を申し上げる。松山日赤小児科、広島大学原爆放射能医学研究所内科、京都第1日赤第3内科、同小児科、京都市立市民病院内科、同小児科、京都第2日赤小児科、岡山大学医学部第1内科、大阪医科大学小児科、三重大学医学部小児科、帝京大学医学部小児科、岐阜市民病院内科、大阪大学医学部皮膚科、明石市立市民病院内科、京都府立医科大学第1、第2、第3内科、小児科、第2外科。

文 献

- DeVita, V. T., Emmer, M., Levine, A., Jacobs, B. and Berard, C. (1969): *Pneumocystis carinii* pneumonia. Successful diagnosis and treatment of two patients with associated malignant processes. *New Eng. J. Med.*, 280, 287-291.
- Forrest, J. V. (1972): Radiographic findings in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Radiol.*, 103, 539-544.
- Frenkel, J. K., Good, J. T. and Shultz, J. A. (1966): Latent pneumocystis infection of rats, relapse, and chemotherapy. *Lab. Invest.*, 15, 1559-1577.
- Frisch, J. M. (1973): Clinical experience with adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole. *J. Infect. Dis.*, 128 (Suppl.), 607-611.
- 藤木 榮・和田雄偉・日比 晶・細谷亮太・大矢達夫・岩坪哲哉・三輪操子・渡辺昭彦・西村昂三 (1976): 白血病に合併した *Pneumocystis carinii* 肺炎の2症例. 第17回日本小児血液研究会記録. 白血病, 157-158.
- Gleason, W.A. Jr., Roden, V.J. and DeCastro, F. (1975): *Pneumocystis pneumonia* in Vietnamese infants. *J. Pediat.*, 87, 1001-1002.
- 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.
- 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 and Chemoth.*, 5, 289-293.
- Hughes, W. T., Feldman, S. and Sanyal, S. K. (1975): Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Canad. M. A. J.*, 112, 47s-50s.
- 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.
- 池本秀雄・森 健(1976): *Pneumocystis carinii* 肺炎. 臨床成人病, 6, 1553-1558.
- 石黒和正・小泉晶一・山本 昭・加藤貞人・平谷美智夫・川島ひろ子・竹谷徳雄・森尻悠一郎・佐藤 保・谷口 昂・北川正信・中沼安二・太田五六 (1975): 小児悪性腫瘍に合併した *Pneumocystis carinii* 肺炎の4症例—肺生検による早期診断と治療. 小児科臨床, 28, 451-457.
- Ivány, Gy., und Páldy, L. (1958): Ein neues Behandlungsverfahren der interstitiellen plasmazelligen Pneumonie Frühgeborener mit fünfwertigem Stibium und aromatischen Diamidinen. *Mshr. Kinderhk.*, 106, 10-14.

- 14) Ivády, Gy., Páldy, L. und Unger, G. (1963) : Weitere Erfahrungen bei der Behandlung der interstitiellen plasmacellulären Pneumonie mit Pentamidin. Mschr. Kinderhk., 111, 297-299.
- 15) Kirby, H. B., Kenamore, B. and Guckian, J. C. (1971) : *Pneumocystis carinii* pneumonia treated with pyrimethamine and sulfadiazine. Ann. Intern. Med., 75, 505-509.
- 16) 楠 智一・吉田幸雄(1975) : *Pneumocystis carinii* 肺炎 (臨床講義). 小児科診療, 38, 935-940.
- 17) Lau, W. K. and Young, L. S. (1976) : Trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in adults. New Eng. J. Med., 295, 716-718.
- 18) Lillehei, J. P., Funke, J. L., Drage, C. W., Sharp, H. L. and Burke, B. A. (1968) : *Pneumocystis carinii* pneumonia. Needle-biopsy diagnosis and successful treatment. JAMA, 206, 596-600.
- 19) Marshall W. C., Weston, H. J. and Bodian, M. (1964) : *Pneumocystis carinii* pneumonia and congenital hypogammaglobulinaemia. Arch. Dis. Childh., 36, 18-25.
- 20) Meyers, F. H., Jawetz, E. and Goldfien, A. (1976) : Review of medical pharmacology, 5th ed. Maruzen, Tokyo.
- 21) 中島文明・今宿晋作・田中輝房・山崎正策・高松哲郎・東道伸二郎・吉岡 博・竹内 滋・新川正治・楠 智一・吉田幸雄(1978) : 白血病の経過中に併発する間質性肺炎の治療. 日児誌, 82, 275-283.
- 22) Ogino, K. (1978) : *Pneumocystis carinii* : Experimental pulmonary infection in rats. Jap. J. Parasit., 27, 77-89.
- 23) Patterson, J. H., Lindsey, I. L., Edwards, E.S. and Logan, W.D. Jr. (1966) : *Pneumocystis carinii* pneumonia and altered host resistance; Treatment of one patient with pentamidine isethionate. Pediat., 38, 388-397.
- 24) Redman, J. C. (1975) : Mission to Saigon-An alert for PCP. JAMA, 231, 1190-1191.
- 25) 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.
- 26) Rodgers, T. S. and Haggie, M. H. K. (1964) : *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with hypogammaglobulinaemia responding to pentamidine. (Correspondence). Lancet, 1, 1042.
- 27) Ruskin, J. and Remington, J. S. (1967) : The compromised host and infection. I. *Pneumocystis carinii* pneumonia. JAMA, 202, 1070-1074.
- 28) Salter, A. J. (1973) : The toxicity profile of trimethoprim/sulphamethoxazole after four years of widespread use. Med. J. Aust. Special Suppl., 70-74.
- 29) Smith, E. and Gáspár, I. A. (1968) : Pentamidine treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis in an adult with lymphatic leukemia. Am. J. Med., 44, 626-631.
- 30) 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.
- 31) 竹内 滋・山村弘子・宗田新三・今宿晋作(1975) : *Pneumocystis carinii* 肺炎. 松仁会誌, 14, 126-131.
- 32) 鳥羽 剛・中村宣生・岡本達也・林 竜哉(1978) : *Pneumocystis carinii* 肺炎. 小児科 Mook, (1), 88-105.
- 33) Tóth, G., Balogh, E and Bélay, M. (1966) : Tracheal smear in pentamidine-treated plasma-cell pneumonia. Acta Paediat. Acad. Sci. Hung., 7, 339-342.
- 34) Vaněk, J., Jírovec O and Lukeš, J. (1953) : Interstitial plasma cell pneumonia in infants. Ann. Pediat., 180, 1-21.
- 35) 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.
- 36) 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 sulfamonomethoxine による治療について. 寄生虫誌, 25(2・補), 56.
- 37) 吉田幸雄・竹内 滋・荻野賢二・有菌直樹・猪飼剛・馬場忠雄(1977) : 白血病に併発した *Pneumocystis carinii* 肺炎の一例. 寄生虫誌, 26(2・補), 59-60.
- 38) 吉田幸雄・猪飼 剛・荻野賢二・竹内 滋・山田稔・楠 智一・水田隆三・森 東雄・生田治康・稲垣 彬・河野 進(1977) : *Pneumocystis carinii* および *Pneumocystis* 肺炎に関する研究 (7) trimethoprim と sulfamethoxazole の合剤 (Baktar) による3治験例. 寄生虫誌, 26(6・補), 74-75.
- 39) 吉田幸雄・竹内 滋・荻野賢二・猪飼 剛・山田 稔(1977) : *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. 寄生虫誌, 26, 367-375.
- 40) 吉田幸雄・猪飼 剛・荻野賢二・竹内 滋・山田 稔・楠 智一・伊地知浜夫 (1978): *Pneumocystis carinii* および *Pneumocystis carinii* 肺炎の研究. IV. 1974年から1977年の間における本肺炎25症例の経験と本邦における症例の文献的考察. 寄生虫誌, 27, 9-26.
- 41) 吉田幸雄・猪飼 剛・荻野賢二・竹内 滋・山田 稔・嶋田義治・塩田恒三(1978): *Pneumocystis carinii* および *Pneumocystis carinii* 肺炎の研究. V. 喀痰集シスト法による診断. 寄生虫誌, 27, 473-481.
- 42) 吉村裕之・近藤力王至・赤尾信明・大西義博・西田和美・グン・ヌグロフ(1978): *Pneumocystis* 肺炎の実験病理学的研究—人体4症例と動物発症の病理. 寄生虫誌, 27(増), 24.

Abstract

STUDIES ON *PNEUMOCYSTIS CARINII* AND
PNEUMOCYSTIS CARINII PNEUMONIA
VII. CHEMOTHERAPY OF 42 CLINICAL CASES

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

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

TOMOICHI KUSUNOKI

(*Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural
University of Medicine, Kyoto, Japan*)

HAMA O IJICHI

(*Second Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural
University of Medicine, Kyoto, Japan*)

AND

ISAMU HASHIMOTO

(*Second Department of Surgery, Kyoto Prefectural
University of Medicine, Kyoto, Japan*)

During the period, 1974 to 1979, the authors experienced 81 cases of *Pneumocystis carinii* pneumonia in which 39 cases were postmortem and 42 cases were antemortem diagnosis. The present paper describes some clinical aspects especially chemotherapy on the latter group.

As the underlying diseases of those 42 cases, leukemia was the most frequent as 21 cases, followed by malignant lymphoma 10, post renal transplantation 4, myeloma 1, vaginal cancer 1, systemic lupus erythematosus 1, pemphigus vulgaris 1, allergy 1, convulsion 1, and chronic diarrhea 1, respectively. All the patients had been given immunosuppressive medications against their underlying diseases except the last case.

Pneumocystis carinii pneumonia occurred in 32 cases (78%) out of 41 cases at about 1 to 4 months after initiation of the immunosuppressive therapy, particularly in 19 cases (46.3%) between 2 to 3 months.

For the treatment of *P. carinii* pneumonia, 15 patients received pyrimethamine-sulfamonomethoxine (PRM 75-50 mg/day, SMM 1.5-1.0 g/day, for 14 successive days), 22 patients trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP 20 mg/kg/day, SMZ 100 mg/kg/day, for 14 successive days), 4 patients combination of both drugs, and one patient TMP-SMZ and pentamidine. In PRM-SMM group 9 patients (60%) recovered and 6 died, and in TMP-SMZ group 14 (63.6%) recovered and 8 died. Altered use of the drugs also showed 60% of cure rate (3 out of 5). TMP-SMZ is the only drug for *P. carinii* pneumonia commercially available in Japan.