

## カリニ肺炎に対する trimethoprim sulfamethoxazole 注射剤の臨床試験

島田 馨・岡 慎 一<sup>1)</sup>

東京大学医科学研究所感染症研究部\*

酒井 紀・柴 孝也・吉田 正樹

東京慈恵会医科大学第二内科

池本 秀雄・森 健

順天堂大学医学部内科

根岸 昌功

都立駒込病院感染症科

溝口 秀昭・増田 道彦

東京女子医科大学血液内科

水島 裕・嶋田甚五郎・柳川 明・堀 誠治

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

上田 良弘

関西医科大学附属洛西ニュータウン病院内科

原 耕平・河野 茂・古賀 宏延

長崎大学医学部第二内科

大泉耕太郎・名取 英世・田中 健・本田 順一

久留米大学医学部第一内科

江上 康一郎

聖マリア病院血液内科

太田 和夫・高橋 公太・八木沢 隆・尊田 和徳

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター

平野 哲夫

市立札幌病院腎移植科

岡崎 肇

仙台社会保険病院外科

内田 久則・杉本 久之

東京大学医科学研究所人工臓器移植科

高木 弘・横山 逸男・折原 明

名古屋大学医学部第二外科

打田 和治・沼野 正浩

名古屋第二赤十字病院移植外科

大島 伸一・松浦 治

社会保険中京病院泌尿器科

\* 港区白金台 4-6-1

岡 隆 宏・安 村 忠 樹

京都府立医科大学第二外科

石橋 道男・高原 史郎・小角 幸人

大阪大学医学部泌尿器科

中 村 義 一・北 田 一 博

東京大学医科学研究所癌体質学研究所

」 論文執筆者

(平成4年9月7日受付・平成4年10月23日受理)

Trimethoprim sulfamethoxazole (ST) 注射剤 (Ro 06-2580) の、カリニ肺炎に対する臨床的有用性について検討した。検討した39例中臨床効果は、カリニ肺炎と確定診断のついた10例において100%、疑診例11例中9例(81.8%)で、合計した有効率は90.5%であった。また、カリニ原虫が確認され経過を追うことのできた8例では、全例カリニ原虫の消失が確認された。安全性に関しては、安全性評価対象例36例中副作用が発現したのは19.4%(7/36)で、その主たるものは嘔気などの消化器症状であった。また、臨床検査値異常発現率は44.4%(16/36)で、主なものはGOT・GPTの上昇であった。以上の成績から、カリニ肺炎に対するST注射剤は、注意深く使用することにより、その臨床的有用性の高いことが示唆された。

**Key words:** カリニ肺炎, Ro 06-2580, trimethoprim sulfamethoxazole combination, PCR, open trial

カリニ肺炎は、*Pneumocystis carinii* (PC) により引き起こされる日和見感染である。1970年代までは、予後のきわめて悪い比較的古来肺炎とされていた。しかし、1980年代以降の後天性免疫不全症候群(エイズ)の流行や、臓器移植の増加などにより、カリニ肺炎患者数が激増し、診断法、治療法の確立が急務になってきた。特に米国では、この10年に15万人が発症したと推定されている。これに対応し、欧米では治療に関しては、pentamidine<sup>1)</sup>や静注用もしくは経口使用によるtrimethoprim sulfamethoxazole (ST) のカリニ肺炎に対する有用性<sup>2,3)</sup>、それらの薬剤を用いた予防法<sup>4-6)</sup>、Trimetrexate<sup>7)</sup>、Dapson<sup>8)</sup>、566 C 80<sup>9)</sup>などの有用性、カリニ肺炎治療時のステロイドホルモン剤併用の有効性<sup>10)</sup>などが臨床試験により確認されてきている。また、診断法に関してもモノクローナル抗体を用いた方法<sup>11)</sup>や、polymerase chain reaction (PCR) による方法<sup>12,13)</sup>などが開発されてきている。これに対し、本邦では幸いこれまでエイズ患者数が少なかったこともあり、カリニ肺炎が一般感染症治療の前線に出てきたことはなかった。このため、治療薬として認可されている薬は、わずかにpentamidineのみであった。しかし、今後本邦においてもエイズ患者の増加や、移植医療などが定着してくるにつれ、カリニ肺炎患者数が増加することは確実である。したがって、カリニ肺炎に対する

pentamidine以外の薬剤の有用性を本邦においても確認し、今後備え使用薬剤の幅を広げておくことはきわめて重要なことである。本研究においては、静注用STの臨床試験を行いその有用性について検討した。またカリニ肺炎の診断および治療マーカーとしてのPCRの有用性についても同時に検討した。

## I. 材料と方法

### 1. 対象患者

対象はST研究会が発足した1991年2月から1992年3月までに全国20施設のカリニ肺炎が確定もしくは疑われ、試験開始にあたり参加の同意が得られた患者を対象とした。年齢、性別、体重は問わないが、カリニ原虫が確定できなかった場合のカリニ肺炎の診断基準は原則として以下のとおりとした。

①運動時の呼吸困難または乾燥咳嗽が最近(3か月以内)はじまり、さらに、②胸部X線で、びまん性の両側間質像増強あるいはガリウムスキャン検査で、びまん性の両側の肺病変があり、さらに、③動脈血ガス分析で、動脈性O<sub>2</sub>分圧が70 Torr以下、または、呼吸拡散能力が80%以下に低下し、肺泡動脈間の酸素圧の差が増大し、さらに、④細菌性肺炎の証拠がない。

ただし下記のいずれかに該当する患者は対象から除

外した。

- (1) カリニ肺炎感染症状の不明確な症例。
- (2) 本試験開始前に pentamidine が投与され症状が改善しつつある患者。
- (3) ST または、co-trimoxazole 薬剤に対してアレルギーの既往症を有する患者。
- (4) 妊婦、授乳中および、妊娠している可能性のある患者。
- (5) その他、医師が不適当と認めた症例。

## 2. 試験薬剤、投与方法、投与期間

試験薬剤は、1 アンプル (5 ml) 中、trimethoprim 80 mg, sulfamethoxazole 400 mg を含有する点滴静注用製剤で、日本ロシュ(株)より供された。投与量は、腎機能正常者は trimethoprim として 15~20 mg/kg/day を 3~4 回に分割投与した。腎機能障害 (クレアチンクリアランスが 30 ml/min 未満あるいは血清クレアチニン値が 3.0 mg/dl 以上) を有する患者については、主治医の判断にて至適投与量を決定し投与した。投与方法は、5%ブドウ糖液を使用し 1~2 時間で静脈内に点滴投与した。溶解量は 1 アンプルあたり輸液 125 ml の割合で混合した。なお、水分制限のある場合には 1 アンプル当たり輸液量を 75 ml まで減量してもよいこととした。投与期間は、10~14 日を原則とし、最長を 21 日とした。

## 3. 併用薬剤および併用療法

試験薬剤投与期間中はカリニ肺炎に対する治療薬として、pentamidine および経口用 ST 合剤の使用を禁じた。副腎皮質ステロイド剤の併用は主治医の判断にて、患者の状態に応じて認めることとした<sup>10)</sup>。

## 4. 症状・所見の観察および検査

### 1) 臨床症状の経過

観察項目および観察基準は下記のとおりとして、原則として毎日観察した。

- (1) 体温; 1 日 4 回測定 (実測値) し最高体温も合わせて記入する。ただし、解熱後は 1 日 2 回でもよい。
- (2) 咳嗽; # (睡眠が障害される程度), +, - の 3 段階
- (3) 喀痰; 有無: +, - の 2 段階; 性状: 膿性 (P), 粘膿性 (PM), 粘性 (M) の 3 段階
- (4) 多呼吸; # (高度), + (中等度), + (軽度), - の 4 段階
- (5) 呼吸困難; # (起座呼吸), +, - の 3 段階
- (6) 胸痛; #, +, - の 3 段階
- (7) 胸部ラ音; #, +, - の 3 段階
- (8) 脱水症状; +, - の 2 段階

(9) チアノーゼ; +, - の 2 段階

(10) その他; 発疹, アレルギー等がある場合には具体的に記載する。

### 2) 臨床検査

項目および実施期間を Table 1 に示した。いずれの項目も所定の日に実施できない場合は、前日または翌日に実施し、なんらかの理由で 14 日未満で投与を中止した場合には中止時点での検査を実施することとした。

### 3) 胸部レントゲン撮影

試験開始前、投与開始 3 日後 (可能なかぎり)、7 日後、14 日後、21 日後 (投与終了時) に実施することとした。

### 4) 随伴症状

本試験開始後に生じた随伴症状について、その症状、程度、発現日、処置、その後の経過等について可能なかぎり調査し、本剤との関係について判定した。

### 5) 胸部レントゲン像の読影評価

次の 3 期に分類し、臨床効果判定の資料とした。

- (1) 初期: 肺門周囲から末梢に向かって広がるびまん性の線維状陰影
- (2) 中期: 全肺野に広がる不規則な斑点状陰影と、その周囲を明るい肺野が囲む
- (3) 進行期: 両側性の広範な陰影
- (4) カリニ原虫の検索

原則として、投与開始前・中・後に各施設の方法によりカリニ原虫の検索を実施することとした。さらに各施設に検索の他に喀痰の PCR 法によるカリニ肺炎診断<sup>13)</sup>を東京大学医科学研究所感染症研究部・癌体質学研究部にて集中的に実施した。PCR の結果は、投与開始前は採取日に前記施設に送付し、翌日 PCR の結果を各施設に返答した。ST 注射剤投与中は可能なかぎり隔日および投与終了時に採取し凍結保存したものを PCR に供し後日一括して結果を返送した。

## 5. 効果判定

### 1) 臨床効果判定

臨床効果の判定は、臨床症状の軽快 (呼吸困難の消失など)、臨床検査値の改善 (血沈, CRP, WBC, 動脈血ガス分析値などの正常化) および胸部レントゲン写真の改善を考慮して下記の基準にもとづいて 5 段階で判定した。

(1) 著効: 薬剤の投与後 1 週間以内に症状が軽快し、検査値の改善をみた時。

(2) 有効: 症状、検査値とも改善が緩徐で、1 週間以上要した時。

(3) やや有効: 症状が改善しても検査値が改善しな

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Items		Before administration	Days after administration			21 days (termination)
			3 days	7 days	14 days	
Clinical symptoms		●	every day, if possible			●
PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , AaDO <sub>2</sub>		●	every day, if possible			●
Blood analysis	RBC	●		●	●	●
	Hb	●		●	●	●
	Ht	●		●	●	●
	WBC	●	●	●	●	●
	Leukogram	●	●	●	●	●
	Thrombocyte	●		●	●	●
	Prothrombin time	●		●	●	●
	Blood sediment (1 hour)	●		●	●	●
Blood biochemistry test	GOT	●		●	●	●
	GPT	●		●	●	●
	Al-P	●		●	●	●
	LDH	●		●	●	●
	γ-GTP	●		●	●	●
	Total-Bilirubin	●		●	●	●
	BUN	●		●	●	●
	Serum-Creatinine	●		●	●	●
	Creatinine clearance	●		●	●	●
	Glucose	●		●	●	●
	Serum Electrolyte (Na, K, Cl, Ca)	●		●	●	●
	Immunoassay	γ-Globulin	●		●	●
Immunoglobulin		●		●	●	●
CRP		●	●	●	●	●
Cold agglutination		○			○	○
Direct antiglobulin test		○			○	○
Mycoplasma antibody (CF, IHA)		○			○	○
Cytomegalovirus antibody (CF, IHA)		○			○	○
Urinalysis (Protein, Glucose, Urobilinogen, Sediment)		●	●	●	●	●
Chest X-ray		●	○	●	●	●
Examination of pathogens		●	every other day, if possible			●

●: indispensable ○: should be performed as possible

い場合。

(4) 無効: 症状, 検査値とも改善がないか, 悪化した場合。

(5) 判定不能

2) カリニ原虫に対する効果

投与前, 後のカリニ原虫の消長をもとに, 消失, 存

続, 不明の3段階で判定した。なお消失したものについては治療開始から消失までの日数についても検討した。

3) 有用性

臨床効果, 概括安全度, カリニ原虫に対する効果を勘案し, 有効性をきわめて有用, 有用, やや有用, 有

用でない、判定不能の5段階で判定した。

## II. 試験成績

### 1. 症例の内訳

総投与症例は39例であった。症例の内訳をTable 2に示すが、臨床効果評価可能症例21例、概括安全度評価可能症例36例、有用性評価可能症例25例であった。それぞれの除外理由についてもTable 2に示した。

### 2. 背景因子

臨床効果解析対象21例の背景因子をTable 3に示した。21例中カリニ肺炎の確定診断のついた例が10例(9例がPCR法により、1例がグロコット染色によりカリニ原虫を確認)、カリニ原虫の確定はできなかったが臨床所見よりカリニ肺炎の疑いが濃厚な疑診例が11例であった。基礎疾患については、腎移植が8例、血液疾患が7例、エイズが3例、その他が3例(好酸球性胃腸炎, systemic lupus erythematosus, 食道癌)であった。

### 3. 投与日数

臨床効果評価対象21例の投与日数は、7日以内5例(23.8%)、8~14日11例(52.4%)、15~21日2例(9.5%)、22日以上3例(14.3%)であり、最短は4日、最長は26日間であった。

投与日数が21日を越えた例は、22日、24日、26日とそれぞれ1例づつであったが、臨床効果が認められたため主治医の判断で延長した。

### 4. 臨床効果

臨床効果は判定不能例の18例を除く21例で評価され、主治医による効果判定の内訳は、著効4例、有効15例、やや有効1例、無効1例で有効率は90.5%(19/21)であった(Table 4)。

#### 1) 確定例・疑診例別臨床効果

カリニ肺炎確定例では10例全例有効以上であり、疑診例においても81.8%(9/11)の有効率であった(Table 4)。

#### 2) 基礎疾患別臨床効果

カリニ肺炎確定例、疑診例を合計した基礎疾患別臨床効果では、腎移植8例、エイズ3例で全例有効以上、血液疾患で7例中6例が有効以上であった。その他の疾患3例のうち2例が有効以上であった(Table 4)。

#### 3) 投与量別臨床効果

1日投与量はtrimethoprimとして2.9~22.7 mg/kg/dayに分布した(Table 5)。15~<20 mg/kg/day投与の8例は全例有効以上であった。10~<15 mg/kg/day投与4例のうち2例が有効以上、2例が

Table 2. Case distribution

Total cases		39		
Evaluation of		Clinical efficacy	Safety	Usefulness
Inclusion		21	36	25
Exclusion	Early termination			
	Died	3	3	3
	PCR* negative	3		3
	Side effect	1		
	Ineligible disease			
	Bacterial pneumonia	3		2
	Pulmonary aspergillosis	1		1
	Fungal infection	1		1
	Cytomegalovirus infection	1		1
	Bacterial+fungal pneumonia	1		1
	Denied <i>Pneumocystis carinii</i> Pneumonia by autopsy	1		
	Severe underlying disease	2		2
	Combination with inhaled pentamidine isothionate	1		
		18	3	14

\* Polymerase chain reaction

Table 3. Background of patients for clinical efficacy

Items	No. of cases	
Total patients	21	
<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia	Defined	10
	Suspected	11
Sex	Male	12
	Female	9
Age (years)	10 months	1
	22-29	5
	30-39	2
	40-49	6
	50-59	6
	65	1
	Mean $\pm$ SD	40.7 $\pm$ 15.8
Underlying disease	Renal transplantation	8
	Hematologic malignancy	7
	Acquired immunodeficiency syndrome	3
	Others <sup>a</sup>	3
Severity of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia	Mild	1
	Moderate	5
	Serious	15
Temperature (°C)	<37	3
	37~<38	8
	38~<39	7
	$\geq$ 39	3
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	$\geq$ 100	2
	70-99.9	7
	40-69.9	11
	not-tested	1
Chest X-ray	Progressive	9
	Intermediate	3
	Initial	5
	Normal	2
	Not-done	2

<sup>a</sup> Eosinophilic gastroenteritis, Systemic lupus erythematosus, Carcinoma of the esophagus

やや有効以下であったが、やや有効以下の2例はいずれも腎機能正常であった。

また、2.9~<10 mg/kg/day 投与の5例はいずれも腎機能障害であり全例有効以上であった。

#### 4) カリニ原虫に対する効果

カリニ肺炎確定例10例についてカリニ原虫に対す

る効果を検討した。治療後に喀痰が消失したため検査できなかった1例、および前投与薬のST経口剤投与時にカリニ原虫を検出し、症状不変のため注射剤に変更した症例で変更時にカリニ原虫が検出できなかった1例を除いた8例全例でST注射剤投与後にカリニ原虫は消失した。また、カリニ原虫消失までに要した日

Table 4. Clinical efficacy classified by underlying disease

Underlying disease		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Defined cases	Renal transplantation	3	1	2			100
	Hematologic malignancy	3	1	2			100
	Acquired immunodeficiency syndrome	3	1	2			100
	Systemic lupus erythematosus	1		1			
Subtotal		10	3	7			100
Suspected cases	Renal transplantation	5		5			100
	Hematologic malignancy	4		3	1		75.0
	Others <sup>a</sup>	2	1			1	50.0
	Subtotal	11	1	8	1	1	81.8
Total		21	4	15	1	1	90.5

<sup>a</sup> Eosinophilic gastroenteritis, Carcinoma of the esophagus

Table 5. Clinical efficacy classified by daily dose

Daily dose <sup>a</sup> (mg/kg)	No. of cases	Excellent+Good	Efficacy rate (%)
2.9- 9.9	5	5	100
10.0-14.9	4	2	50.0
15.0-19.9	8	8	100
20.0-22.7	2	2	
Dose changed <sup>b</sup>	2	2	

<sup>a</sup> Based on the dose of trimethoprim

<sup>b</sup> 16.8→13.5→5.1 mg/kg/day, 16.7→12.5→4.2→8.4 mg/kg/day

Table 6. *Pneumocystis carinii* (PC) shedding

Underlying disease	No. of cases	Eradication of PC. (days)		
Renal Transplantation	2	3,	8	
Hematologic malignancy	3	4,	7,	9
Acquired immunodeficiency syndrome	3	7,	7,	38

数は、エイズの1例を除く全例が9日以内に消失した (Table 6)。

#### 5) 概括安全度

基礎疾患別概括安全度を Table 7 に示した。副作用なしと主治医によって判断された症例は安全性評価例 36 例中 19 例 (52.8%) であった。

副作用 (もしくは臨床検査値異常) のあった 17 例中、副作用にもかかわらず継続投与が可能であった例が 14 例で、副作用のために投与中止となった例は 3

例であった。この原因は、白血球減少症 1 例、不随意運動 1 例、白血球減少・血小板減少・血清 Na・Cl 減少 1 例であった。

#### (1) 副作用 (随伴症状)

本剤投与によると考えられた副作用について Table 8 に示す。安全性評価対象例 36 例のうち、7 例 (19.4%) に副作用が認められたが、副作用の種類は、嘔気、嘔吐などの消化器症状が主で、程度は重症なものではなく、副作用により投与中止となった症例は不随

Table 7. Safety classified by underlying disease

Underlying disease	No. of cases	No side effect	Continueable despite side effects	Early termination because of side effects	Severe or fatal side effects
Renal transplantation	15	8	6	1 Leukocytopenia	
Hematologic malignancy	14	8	5	1 Involuntary movement	
Acquired immunodeficiency syndrome	3		2	1 Leukocytopenia Thrombocytopenia	
Others*	4	3	1	Serum Na, Cl ↓	
Total (%)	36	19 (52.8)	14 (38.9)	3 (8.3)	0

\* Eosinophilic gastroenteritis, Systemic Lupus Erythematosus, Carcinoma of the esophagus, Heart failure

Table 8. Side effects

Side effect	No. of events	Days after administration					Severity			
		0	1	2	3	4	5	mild	moderate	serious
Nausea	3	1 <sup>a</sup>			1		1	2	1	
Vomiting	2				1		1	1		1
Anorexia	1				1			1		
Phlebitis	2				1		1			2
Rash	1	1 <sup>b</sup>								1
Involuntary movement	1			1						1
Total	10	2		1	4		3	4		6
No. of cases (appearance rate %)	7/36 (19.4)	2 (5.6)		1 (2.8)	2 (5.6)		2 (5.6)	2 (5.6)		5 (13.9)

<sup>a</sup> Nausea occurred before administration of Ro06-2580 and continued during therapy in this case.

<sup>b</sup> Although the patient had rash already before therapy, rash was worsened during therapy.

Table 9. Side effects classified by the daily doses

Daily dose <sup>a</sup> (mg/kg)	No. of cases	Side effects	Appearance rate (%)
1.8- 9.9	11	3	27.3
10.0-14.9	8	0	
15.0-19.9	11	3	27.3
20.0-22.7	2	1	
Dose changed <sup>b</sup>	4	0	

<sup>a</sup> Based on the dose of trimethoprim

<sup>b</sup> 16.8→13.5→5.1, 10.9→6.1, 16.7→12.5→4.2→8.4, 3.6→1.8 mg/kg/day

意運動の1例であった。この例は、imipenem/cilastatinが併用薬として投与されており、この薬剤の影響も除外できないが、ST注射剤との関連性についても<関連があるかもしれない>と判定された症例である。ST注射剤投与に伴う副作用の発現時期は投与5日

目までに分布した。また、投与量と副作用の関係についてTable 9に示すが、今回の検討では特に相関はみられなかった。

## (2) 臨床検査値異常

本剤投与に伴う臨床検査値異常をTable 10に示す。

異常変動は解析対象例 36 例中 16 例 (44.4%) に認められ、主なものは白血球減少 4 例 (11.1%), GOT 上昇 4 例 (11.1%), GPT 上昇 5 例 (13.9%),  $\gamma$ -GTP 上昇 4 例/29 例 (13.8%) などであった。このうち臨床検査値異常のために薬剤投与を中止した例は 2 例 (白血球数減少の 1 例, 白血球数・血小板数・Na-Cl 減少の 1 例) であった。共に薬剤中止により 15 日以内に異常値は回復した。

## 6) 有用性

Table 10. Abnormal laboratory findings

Items	No. of patients evaluated	No. of events
WBC ↓	36	4 (11.1)
Platelets ↓	35	2 ( 5.7)
GOT ↑	36	4 (11.1)
GPT ↑	36	5 (13.9)
Al-P ↑	34	3 ( 8.8)
LDH ↑	34	3 ( 8.8)
$\gamma$ -GTP ↑	29	4 (13.8)
Total-Bil ↑	32	1 ( 3.1)
BUN ↑	36	1 ( 2.8)
Blood sugar ↑	21	2 ( 9.5)
Serum Na ↓	36	2 ( 5.6)
Serum K ↑	36	1 ( 2.8)
Serum Cl ↓	35	2 ( 5.7)
No. of cases	36	16 (44.4)

本剤の有用性を Table 11 に示す。主治医による有用性は 25 例で評価され、きわめて有用 3 例, 有用 16 例, やや有用 1 例, 有用でない 5 例で有用率 (有用以上) は 19 例 (76.0%) であった。カリニ肺炎確定例と疑診例別有用性に分けてみると, カリニ肺炎確定例 10 例については全例有用以上で有用率 100% であった。疑診例については有用率は 60.0% であった。基礎疾患別に分けてみると, エイズの 3 例は全例有用以上, 腎移植は 72.7% (8/11) が有用, 血液疾患は 8 例中 6 例が有用以上, その他の 3 例中 2 例が有用以上であった。

## III. 考 察

ST 注射剤 (Ro 06-2580) は, 欧米においてはすでにカリニ肺炎の治療薬として使用されている薬剤であるが, 今回の臨床試験により, 本邦においてもカリニ肺炎に対する治療薬としての有用性が確認された。

今回の臨床試験の大きな特徴は, カリニ肺炎の診断に PCR を取り入れ, 喀痰という非侵襲的に得られる検体を用いてカリニ肺炎の確定診断率を高め, 臨床試験の質を高めたことにある。カリニ肺炎の確定診断は, 他の感染症と同様に原因微生物を同定することにより確定する。しかし, 従来の検査法は検出感度に問題があり, 喀痰を検体とした場合, 特に病初期での早期診断は不可能であった。このため確定診断のためには, 呼吸不全を呈する患者に対しても, 開胸肺生検や気管支鏡検査などを行わなければならなかった。これらの侵襲度の高い検査が不可能な場合, 確定診断がなされぬまま鑑別上問題となるサイトメガロウイルス肺

Table 11. Usefulness classified by underlying disease

Underlying disease		No. of cases	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Usefulness rate (%)
Defined cases	Renal transplantation	3	1	2			100
	Hematologic malignancy	3	1	2			100
	Acquired immunodeficiency syndrome	3		3			100
	Systemic lupus erythematosus	1		1			
Subtotal		10	2	8			100
Suspected cases	Renal transplantation	8		5		3	62.5
	Hematologic malignancy	5		3	1	1	60.0
	Others*	2	1			1	50.0
	Subtotal	15	1	8	1	5	60.0
Total		25	3	16	1	5	76.0

\* Eosinophilic gastroenteritis, Carcinoma of the esophagus .

炎や真菌性肺炎などに対する治療と平行してカリニ肺炎治療を行わなければならないことも少なくなかった。このような状況のなかで臨床試験を行うことは、得られた情報がきわめて不正確になってしまう危険性が高かった。今回臨床試験における確定診断のついた例は10例であったが、うち9例はPCRによるものであった。これら確定診断がついた症例においては、ST注射剤による有効率が100%であったことは特記すべきことである。しかもこのうち8例においては、経過を追うことにより喀痰中（1例はtransbronchial lung biopsy）からカリニ原虫が消失したことについても確認することができた。これは従来のカリニ肺炎の臨床試験では不可能であったことである<sup>14)</sup>。さらに、今回の臨床効果解析症例21例での有効率は90.5%と、pentamidineでの臨床試験<sup>14)</sup>の有効率40.7%（11/27）を大きく上回っていたが、これは、今回の臨床試験においては、PCR陰性のためカリニ肺炎の可能性を除外し、その患者を対象患者から除外できたためであり、むしろpentamidineの臨床試験における有効率が、本来除外すべき症例を多く含んでいたために低くなりすぎていたためであろう。事実、欧米での報告ではこの2剤の有効率はほぼ同等であり、共に70~80%に有効とされている<sup>2,3)</sup>。今回の臨床試験の有効率は、欧米の結果に近いものになっている。今回の臨床試験においてST注射剤にともなう随伴症状および臨床検査値異常の出現率は、それぞれ19.4%、44.4%と重篤なものはなかったが比較的高率であった。特に、エイズ患者に対するST合剤の投与は重篤な副作用（Toxic Epidermal Necrolysis）が報告されており<sup>15)</sup>注意を要する。しかし、エイズ患者に併発したカリニ肺炎の場合、確定診断さえつけばステロイドホルモン剤の併用によりこのような副作用も解決されるであろう。臨床検査値異常のなかでは、骨髄抑制や肝障害などのほかに、低Na・低Cl血症がみられ、補正が難しかった。これは、ST注射剤投与時に多量の5%ブドウ糖液を必要とすることと関連していると推定され、今後薬剤の溶解性の問題についての改良が望まれる。

現在、本邦においてカリニ肺炎に対する治療として認可されている薬剤はpentamidineのみである。幸い、今まではカリニ肺炎の発症数がそれほど多くなかったために、経口のST合剤とpentamidineで対応できていたが、カリニ肺炎を発症する患者の背景は、移植後患者、エイズ患者、血液悪性疾患などいずれも重篤であり、pentamidineだけでは副作用（低血圧、腎障害、耐糖能異常、骨髄抑制）などのため対応でき

ない症例も増加すると推定される。この点からも、ST注射剤の有用性が確認できたことの意味は大きい。今後さらに多くの症例に使用されることによりST注射剤の有用性、安全性、pentamidineとの使い分けなどについても明らかにされてくるであろう。

#### 文 献

- 1) Guy W S H, Zad M, Meyer R D: Inhaled or Intravenous Pentamidine Therapy for *Pneumocystis carinii* Pneumonia in AIDS. *Ann Intern Med* 113: 195~202, 1990
- 2) Wharton J M, Coleman D L, Wofsy C B, Luce J M, Blumenfeld W, Hadly W K, Ingram-Drake L, Volberding P A, Hopewell P C: Trimethoprim-Sulfamethoxazole or Pentamidine for *Pneumocystis carinii* Pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* 105: 37~44, 1986
- 3) Sattler F R, Cowan R, Nielsen D M, Ruskin J: Trimethoprim-Sulfamethoxazole Compared with Pentamidine for Treatment of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* 109: 280~287, 1988
- 4) Ruskin J, La Riviere M: Low-dose Co-Trimethoxazole for Prevention of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus Disease. *Lancet* 337: 468~471, 1991
- 5) Hirschel B et. al.: A Controlled Study of Inhaled Pentamidine for Primary Prevention of *Pneumocystis carinii* Pneumonia. *N Engl J Med* 324: 1079~1083, 1991
- 6) Leoung G S et. al.: Aerosolized Pentamidine for Prophylaxis against *Pneumocystis carinii* Pneumonia. *N Engl J Med* 323: 769~775, 1990
- 7) Allegra C J et. al.: Trimetrexate for the Treatment of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med* 317: 978~985, 1987
- 8) Mills J, Leoung G, Medina I, Hopewell P C, Hughes W T, Wofsy C: Dapsone Treatment of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Antimicrob Agent Chemother* 32: 1057~1060, 1988
- 9) Falloon J et. al.: A Preliminary Evaluation of 566 C80 for the Treatment of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med* 325: 1534~1538, 1991
- 10) Gagnon S, Boota A M, Fischl M A, Bater H, Kirksey O W, La Voie L: Corticosteroids as Adjunctive Therapy for Severe *Pneumocystis carinii* Pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med* 323: 1444

- ~1450, 1990
- 11) Kovacs J A, Gill V, Swan J C, Ognibene F, Shelhamer J, Parrillo J E, Masur H: Prospective Evaluation of a Monoclonal Antibody in Diagnosis of *Pneumocystis carinii* Pneumonia. *Lancet* ii: 1~3, 1986
  - 12) Wakefield A E, Pixley F J, Banerji S, Sinclair K, Miller R F, Moxon E R, Hopkin J M: Detection of *Pneumocystis carinii* with DNA amplification: *Lancet* 336: 451~453, 1990
  - 13) Kitada K, Oka S, Kimura S, Shimada K, Serikawa T, Yamada J, Tsunoo H, Egawa K, Nakamura Y: Detection of *Pneumocystis carinii* Sequences by Polymerase Chain Reaction: Animal Models and Clinical Application to Noninvasive Specimens. *J Clin Microbiol* 29: 1985~1990, 1991
  - 14) 田辺清勝, 他 (11名): ペンタミジンイセチオン酸塩のニューモシスチス・カリニ肺炎に対する臨床試験成績とヒトにおける薬物動態。薬理と治療 16: 3897~3921, 1988
  - 15) Kimura S, Oka S, Mohri H, Mitamura K, Shimada K: Three cases of Acquired Immunodeficiency Syndrome Complicated with Toxic Epidermal Necrolysis. *Jap J med* 30: 553~518, 1991

### An open labeled study of ST injection for *Pneumocystis carinii* pneumonia

Kaoru Shimada<sup>1)</sup>, Shinichi Oka<sup>1)</sup>, Osamu Sakai<sup>2)</sup>,  
 Kohya Shiba<sup>2)</sup>, Masaki Yoshida<sup>2)</sup>, Hideo Ikemoto<sup>3)</sup>,  
 Takeshi Mori<sup>3)</sup>, Masayoshi Negishi<sup>4)</sup>, Hideaki Mizoguchi<sup>5)</sup>,  
 Michihiko Masuda<sup>5)</sup>, Yutaka Mizushima<sup>6)</sup>, Jingoro Shimada<sup>6)</sup>,  
 Akira Yanagawa<sup>6)</sup>, Seiji Hori<sup>6)</sup>, Yoshihiro Ueda<sup>7)</sup>,  
 Kouhei Hara<sup>8)</sup>, Shigeru Kohno<sup>8)</sup>, Hironobu Koga<sup>8)</sup>,  
 Kotaro Oizumi<sup>9)</sup>, Hideyo Natori<sup>9)</sup>, Ken Tanaka<sup>9)</sup>,  
 Junichi Honda<sup>9)</sup>, Koichiro Egami<sup>10)</sup>, Kazuo Ota<sup>11)</sup>,  
 Kota Takahashi<sup>11)</sup>, Takashi Yagisawa<sup>11)</sup>, Kazunori Sonda<sup>11)</sup>,  
 Tetuo Hirano<sup>12)</sup>, Hajime Okazaki<sup>13)</sup>, Hisanori Uchida<sup>14)</sup>,  
 Hisayuki Sugimoto<sup>14)</sup>, Hiroshi Takagi<sup>15)</sup>, Itsuo Yokoyama<sup>15)</sup>,  
 Akira Orihara<sup>15)</sup>, Kazuharu Uchida<sup>16)</sup>, Masahiro Numano<sup>16)</sup>,  
 Shinichi Oshima<sup>17)</sup>, Osamu Matsuura<sup>17)</sup>, Takahiro Oka<sup>18)</sup>,  
 Tadaki Yasumura<sup>18)</sup>, Michio Ishibashi<sup>19)</sup>, Shiro Takahara<sup>19)</sup>,  
 Yukito Kokado<sup>19)</sup>, Yoshikazu Nakamura<sup>20)</sup> and Kazuhiro Kitada<sup>20)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Infectious Diseases, The Institute of Medical Science, University of Tokyo, 4-6-1, Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

<sup>2)</sup> Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

<sup>3)</sup> Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

<sup>4)</sup> Department of Infectious Disease, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

<sup>5)</sup> Department of Hematology, Tokyo Women's Medical College

<sup>6)</sup> Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine

<sup>7)</sup> Department of Internal Medicine, Rakusai New-Town Hospital, Kansai Medical University

<sup>8)</sup> The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

<sup>9)</sup> First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine

<sup>10)</sup> Immunohematology Center, St. Mary's Hospital

<sup>11)</sup> Kidney Center, Tokyo Women's Medical College

<sup>12)</sup> Department of Renal Transplantation, Sapporo City General Hospital

<sup>13)</sup> Department of Surgery, Sendai Shakaihoken Hospital

- <sup>14)</sup> Department of Organ Transplantation, The Institute of Medical Science, University of Tokyo
- <sup>15)</sup> Second Department of Surgery, Nagoya University School of Medicine
- <sup>16)</sup> Department of Transplantation Surgery, Nagoya Daini Red Cross Hospital
- <sup>17)</sup> Department of Urology, Shakaihoken Chukyo Hospital
- <sup>18)</sup> Second Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
- <sup>19)</sup> Department of Urology, Osaka University, School of Medicine
- <sup>20)</sup> Department of Tumor Biology, The Institute of Medical Science, University of Tokyo

Evaluation of the clinical efficacy and safety of Ro 06-2580 in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) was carried out in a total of 39 cases. The efficacy rate was 100% in 10 cases in which the definitive diagnosis was made, and 81.8% in 11 cases in which PCP was suspected clinically. Therefore, the total efficacy rate was 90.5% (19/21). In a total of 8 cases in which *P. carinii* shedding could be monitored, the organism was eradicated in all cases. Side effects, mostly G-I symptoms, were noted in 19.4% (7/36). Abnormal laboratory findings, such as elevated levels of GOT and/or GPT, were detected in 44.4% (16/36), although they were not marked. This study suggests that use of Ro 06-2580 for PCP is very effective, though side effects should be monitored closely.