

## ラットカリニ肺炎モデルを用いた primaquine と clindamycin 併用療法の有用性

伊志嶺朝彦<sup>1)</sup>・仲本 敦<sup>1)</sup>・川上 和義<sup>1)</sup>橘川 桂三<sup>1)</sup>・斎藤 厚<sup>1,2)</sup><sup>1)</sup>琉球大学第一内科\*<sup>2)</sup>琉球大学地域医療センター

(平成6年7月18日受付・平成6年9月21日受理)

現在カリニ肺炎の治療薬として用いられている ST 合剤は特に AIDS 患者において副作用出現頻度が高率であり、それに代わるペンタミジンも時に重篤な副作用が出現するため、より安全な抗カリニ薬が求められている。我々は近年、米国でカリニに有効と報告されたクリンダマイシンとプリマキンの併用療法についてそれぞれの単独療法とともに均一なラットカリニ肺炎モデルを用いて検討した。クリンダマイシン単独治療では 100 mg/kg/day でも治療効果はなく、プリマキン単独治療 (1 mg/kg/day) でもその効果は有意ではなかった。しかし両者の併用では、肺組織におけるカリニシスト数、シスト集塊数の減少、炎症所見の改善が認められた。また、クリンダマイシン 20 mg または 100 mg/kg/day 併用群は肺組織中のシスト集塊数がそれぞれ  $193.0 \pm 37.3$ ,  $65.2 \pm 62.1$  であり、クリンダマイシンの用量依存的な治療効果 ( $P < 0.001$ ) が認められた。これらのことより、クリンダマイシンとプリマキンの併用療法はカリニ肺炎に対し有効であることが示された。今後 immunocompromised host の増加に伴いカリニ肺炎の治療薬の開発、治療方法の検討は重要であり、本療法の臨床検討も必要と考えられた。

**Key words:** *Pneumocystis carinii*, primaquine, clindamycin

カリニ肺炎 (*Pneumocystis carinii* pneumonia) は細胞性免疫能の低下した患者に発症する日和見感染症であり、早期発見と適切な治療が遅れば呼吸不全から致死的となる疾患である。また、近年 HIV (Human immunodeficiency Virus) 感染者の増加に伴い、AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) 患者にもっとも高頻度に合併する呼吸器感染症としても注目されてきている<sup>1)</sup>。本肺炎には sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤が治療、予防に著効し、臨床の場で頻繁に用いられている。しかし、AIDS 患者への投与においては、その副作用出現頻度が高率のため<sup>2,3)</sup>、治療中に投与量の減量や、他薬剤への変更を余儀なくさせる症例も認められる。もう1つの代表的な抗カリニ薬のペンタミジンの静注においても、時に重篤な副作用が出現する<sup>4)</sup>。一方、ペンタミジン吸入療法が副作用も少なく特に予防薬として有効であるとの報告があるが<sup>5)</sup>、投与中に肺外カリニの発症が報告され問題となっている<sup>6,7)</sup>。これらのことから、カリニ肺炎に対するより安全で有効な薬剤の開発が望まれているが、カリニの培養

が困難であるため、*in vitro* でのカリニに対する新薬剤の有効性に関する報告はまだ少数である<sup>8-10)</sup>。

今回、我々は比較的均一なカリニ肺炎モデルを用い、近年、米国で抗カリニ作用があると報告されたクリンダマイシン、プリマキンの併用療法をそれぞれの単独治療効果とともに比較検討した<sup>10,11)</sup>。

## I. 材料と方法

### 1) カリニ浮遊液の調整

*Pneumocystis carinii* が潜伏感染していると考えられる Wister 系雄のコンベンショナルラット (体重 200 g, 日本クレア) にデキサメサゾン (デカドロン, 萬有製薬) を 2 mg/l, テトラサイクリン (コサテトラシン, ファイザー製薬) を 0.5 g/l, 蔗糖を 1 g/l となるように滅菌水道水に懸濁し、飲料水として 8 週間投与して、ラットの肺内カリニを増殖させた。この重症カリニ肺炎ラットにケタミン (ケタラール: 100 mg/kg, 三共株式会社) を腹腔内投与し深麻酔後、脱血し、無菌的に肺を取り出した。肺をグラスホモジ

\* 沖縄県中頭郡西原町字上原 207

ナイザーを用いてホモジナイズ後、50  $\mu\text{m}$  のナイロンメッシュを通し組織片を取り除いた。これを4°C、1,500 g、10分間遠心後、トルイジンブルー-O (TBO) 染色法にて顕微鏡下にシスト数を計測し、 $5 \times 10^6$  cysts/ml に調節してカリニ浮遊液とした。カリニ浮遊液は血液寒天培地を用い真菌、細菌類の汚染がないことを確認した。

## 2) カリニの接種

Wister系雄、体重100gのspecial pathogen free (SPF) ラットに前述の免疫抑制療法を6日間行った後、ケタミン50 mg/ml、ザイラジン(セラクタル、バイエルジャパン) 3 mg/mlの混合液を2 ml/kg腹腔内投与した。咽頭展開後、声帯を直視下に確認し、22 G エラスター針の外筒のみを直視下に気管内に挿入した。カリニ浮遊液(0.2 ml/ $1 \times 10^6$  シスト/body)の水面がラットの呼吸運動と同調して動くことを確認した後に接種した。さらに空気0.8 mlでその後方より後押しし、エラスター針内に接種液が残らないよう考慮した。

また、別途に行った検討において、SPF環境下でSPFラットにデキサメサゾンと同様のレジメンで20週以上継続投与しても肺組織にカリニシストは検出されないことを確認した。

## 3) 各治療のプロトコル

すでに報告した我々の検討より<sup>12)</sup>、前述の免疫抑制方法とカリニ接種により接種後、6週で比較的均一なカリニ肺炎モデルが作製できるので、治療は接種後7週目開始から8週終了時までの2週間行うこととした。

クリンダマイシン単独群は塩酸クリンダマイシン100 mg/kg/day、プリマキン単独群は1 mg/kg/day、両者併用群はプリマキン1 mg/kg/dayと同時に塩酸クリンダマイシン20 mg または100 mg/kg/day、ST合剤群はsulfamethoxazole/trimethoprim、(バクター、塩野義製薬)の250/50 mg/kg/dayを、コントロール群は同量の蒸留水(0.5 ml $\times$ 2回/day)を胃管を用いて連日投与した。

## 4) 治療効果の判定

治療期間終了時(カリニを接種して8週後)に以下の評価を行った。ケタラルールを100 mg/kg腹腔内に投与し麻酔後、脱血し肺を取り出し、5葉それぞれを半切、一方はスタンプ標本作製に、もう一方はホルマリン固定後組織標本作製に用いた。

TBO染色はスタンプ標本にTBOとメタニールイエローの重染色は組織標本に対して行い、400倍顕微鏡下で観察し、各葉10視野中のカリニシスト数もし

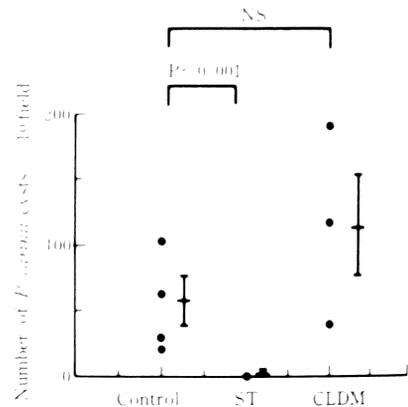
くはシスト集塊数を計測し5葉の平均値を求めた。また組織標本はヘマトキシリン・エオジン(HE)染色も同時に行い、細胞湿潤と肺胞中隔肥厚の程度をびまん性高度(4点)、びまん性中等度(3点)、びまん性軽度(2点)、限局性(1点)、変化なし(0点)の5段階に分け、炎症スコアとして5葉に対して適用し平均値を求めた。

## 5) 統計学的解析

比較する2群が等分散かどうか確かめるためF検定を行い、等分散であれば等分散の2標本t検定、等分散でないなら非等分散2標本t検定法を用いて平均値の差を検定した(マイクロソフト社、エクセル4.0を使用)。炎症スコアの差の検定についてはmann-whitney検定を行った。P<0.05のものを有意差ありとした。

## II. 結 果

クリンダマイシン単独治療の検討において、肺スタンプ標本のTBO染色にてカリニシスト数を比較すると、コントロール群、ST合剤治療群、クリンダマイ



ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, CLDM: clindamycin, NS: not significant

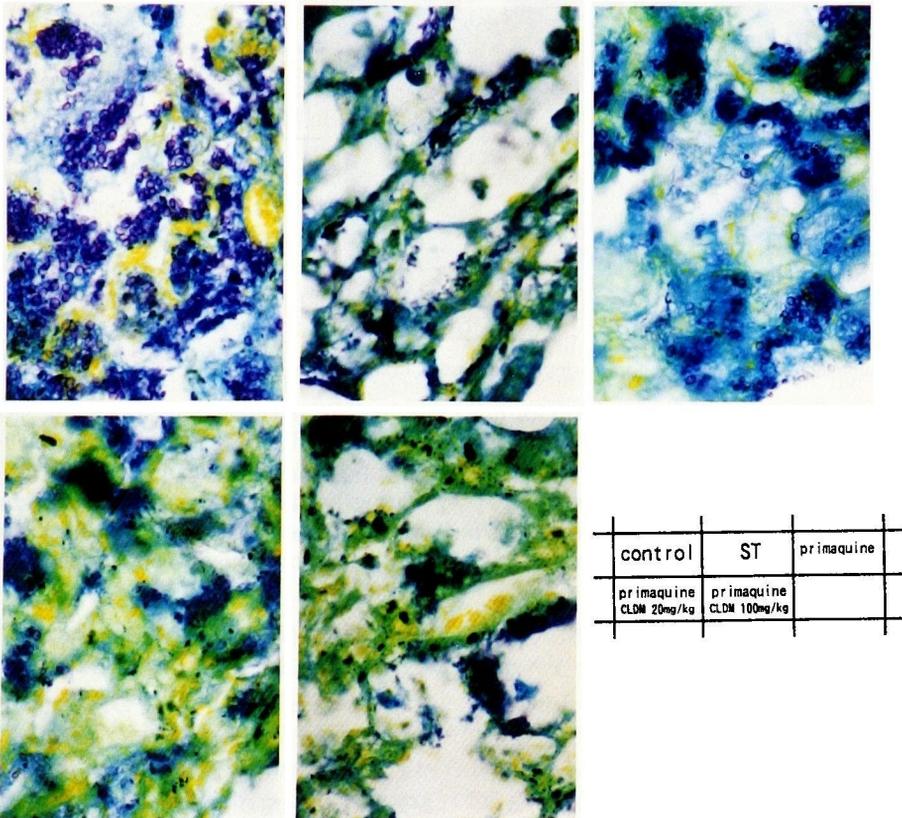
Fig. 1. Therapeutic effect of clindamycin in a rat model of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Rats were orally administrated with 250 mg/50 mg/kg/day of sulfamethoxazole/trimethoprim or 100 mg/kg/day of clindamycin from 7 to 8 weeks after infection with *P. carinii*, and then sacrificed. The numbers of *P. carinii* cysts were evaluated in stamp samples of lungs stained with TBO. Each point represents the count in each rat. The mean and standard deviation (SD) for each group of three or four rats are shown by bar.

シン治療群はそれぞれ  $54.3 \pm 37.2$ ,  $0.8 \pm 0.4$ ,  $115.3 \pm 75.5$  であり, ヒト常用投与量の5倍である  $100 \text{ mg/kg/day}$  投与でもクリンダマイシン単独投与に有意な治療効果は認められなかった (Fig. 1)。

次にプリマキンの単独とクリンダマイシンとの併用治療効果を検討した。Figs. 2, 3 にそれぞれ各治療群の肺組織 TBO 染色, 肺スタンプ標本 TBO 染色を示した。肺組織の TBO 染色ではコントロール群で肺胞を埋め尽くす紫色のカリニシストの集塊が認められるのに対し ST 治療群, プリマキンとクリンダマイシン  $100 \text{ mg/kg/day}$  の併用群ではシスト集塊の明らかな減少が観察された。

カリニシストの集塊数の解析では, コントロール

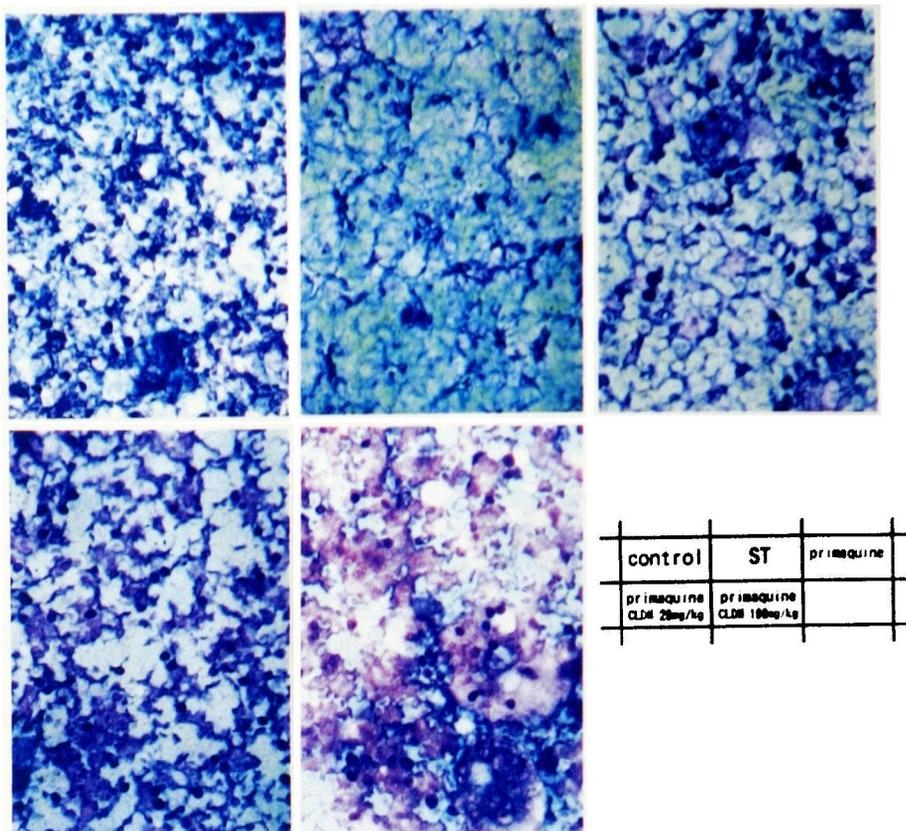
群, ST 治療群, プリマキン単独治療群, クリンダマイシン  $20 \text{ mg/kg/day}$  併用群および  $100 \text{ mg/kg/day}$  併用群のそれぞれで  $337.2 \pm 41.2$ ,  $123.7 \pm 71.7$ ,  $245.8 \pm 83.7$ ,  $193.0 \pm 37.3$ , および  $65.2 \pm 62.1$  となり (Fig. 4), スタンプ標本中のシスト数はそれぞれ  $462.0 \pm 189.7$ ,  $4.8 \pm 1.6$ ,  $460.8 \pm 84.4$ ,  $224.7 \pm 64.2$ , および  $206.6 \pm 44.4$  となった (Fig. 5)。プリマキン単独群ではカリニシスト数の減少は統計学的に有意ではなく, クリンダマイシンとの併用によりクリンダマイシンの用量依存的に治療効果が向上する結果が得られた。また, 肺組織の HE 染色でもコントロール群で高度の肺胞中隔の肥厚, 肺胞腔への細胞湿潤が認められたが, ST 治療群, プリマキンとクリンダマイシ



ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, prim: primaquine, CLDM: clindamycin.

Fig. 2. Detection of cyst-clusters of *Pneumocystis carinii* by TBO staining.

Rats were orally administrated with sulfamethoxazole/trimethoprim ( $250 \text{ mg}/50 \text{ mg/kg/day}$ ) or primaquine ( $1 \text{ mg/kg/day}$ ) or combined primaquine ( $1 \text{ mg/kg/day}$ ) and clindamycin ( $20 \text{ mg/kg/day}$  or  $100 \text{ mg/kg/day}$  respectively) from 7 to 8 weeks after infection with *P. carinii*, and then sacrificed. Paraffin sections of the lungs were stained with TBO, and observed by photomicroscopy ( $\times 400$ ).



ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, prim: primaquine, CLDM: clindamycin.

Fig. 3. Detection of *Pneumocystis carinii* cysts by TBO staining.

Rats were orally administrated with sulfamethoxazole/trimethoprim (250 mg/50 mg/kg/day) or primaquine (1 mg/kg/day) or combined primaquine (1 mg/kg/day) and clindamycin (20 mg/kg/day or 100 mg/kg/day respectively) from 7 to 8 weeks after infection with *P. carinii*, and then sacrificed. Stamp samples of the lungs were stained with TBO, and observed by photomicroscopy ( $\times 400$ ).

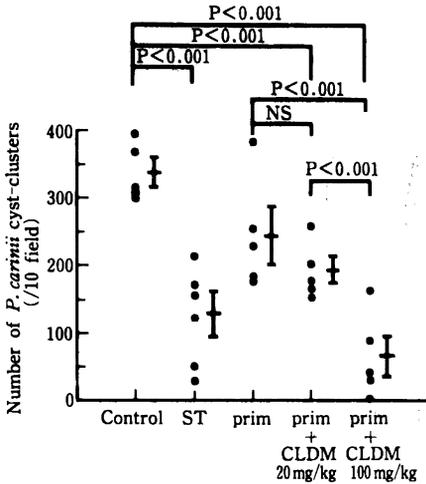
ンの併用群では明らかにこれらの所見が改善しているのが観察された (Fig. 6)。肺組織の炎症スコアの解析でも、それぞれ  $3.7 \pm 0.4$ ,  $1.7 \pm 0.5$ ,  $3.1 \pm 0.6$ ,  $3.0 \pm 0.8$  および  $2.5 \pm 0.8$  (Fig. 7) となり、ST 合剤治療群とクリンダマイシン 100 mg/kg/day 併用治療群ではコントロール群に比べ有意な炎症所見の改善が認められた。

### III. 考 察

カリニ肺炎の治療には ST 合剤、ペンタミジンは第 1 選択薬として広く使用されている。近年、AIDS 患者に合併する同疾患の増加にともない、AIDS 患者では ST 合剤の副作用発現率が非 AIDS 患者に比して高いことが知られてきた<sup>2,3)</sup>。Kovacs ら<sup>3)</sup>は ST 合剤

投与による副作用発現率は、非 AIDS 患者で 12% だったのに対し AIDS 患者では 65% と 5 倍以上も高率であったと報告している。その原因として AIDS 患者の体内でのグルタチオン欠乏を挙げる研究者もいるがまだ十分に解明されておらず<sup>11)</sup>、AIDS 患者に対する安全な ST 合剤の使用にはさらなる検討が必要である。

一方、ペンタミジンの静注は低血糖や不整脈などの重篤な副作用が比較的高率に出現するため、同薬剤の吸入療法が普及しつつある<sup>13)</sup>。しかし、吸入では肺外のカリニの増殖をおさえることができないため肺外性カリニ症を誘発するという報告もあり<sup>6,7)</sup>、その投与には慎重を要する。

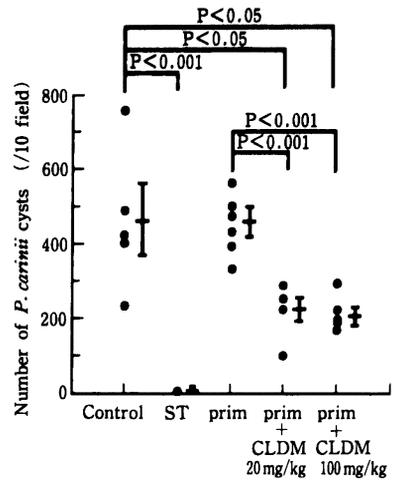


ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, prim: primaquine, CLDM: clindamycin, NS: not significant.

Fig. 4. Enumeration of cyst-clusters of *Pneumocystis carinii*.

Rats were orally administrated with sulfamethoxazole/trimethoprim (250 mg/50 mg/kg/day) or primaquine (1 mg/kg/day) or combined primaquine (1 mg/kg/day) and clindamycin (20 mg/kg/day or 100 mg/kg/day respectively) from 7 to 8 weeks after infection with *P. carinii*, and then sacrificed. Paraffin sections of the lungs were stained with TBO, and observed by photomicroscopy ( $\times 400$ ). The cyst-clusters of *P. carinii* were enumerated in the lung sections. Each point represents the data of one rat, and the mean and SD for each group of five or six rats are also shown.

これらのことより、カリニ肺炎に対し、より副作用の少ない有効な新しい薬剤の開発が望まれている。Queenerら<sup>9)</sup>は試験管内での検討およびステロイド投与によって作製したラット自然発症カリニ肺炎モデルを用いた検討においてクリンダマイシンとプリマキンの併用治療が有効であると報告した。今回我々は、カリニ肺炎像にばらつきがあると考えられる自然発症モデルではなく、比較的均一なラットカリニ肺炎モデルを用い本併用療法が有効であることを確認した。Queenerら<sup>9)</sup>の検討では、クリンダマイシンとプリマキンの併用療法においてその効果はクリンダマイシンの量よりはプリマキンの用量に依存していると報告しているが、今回の我々の検討では、プリマキン 1 mg/



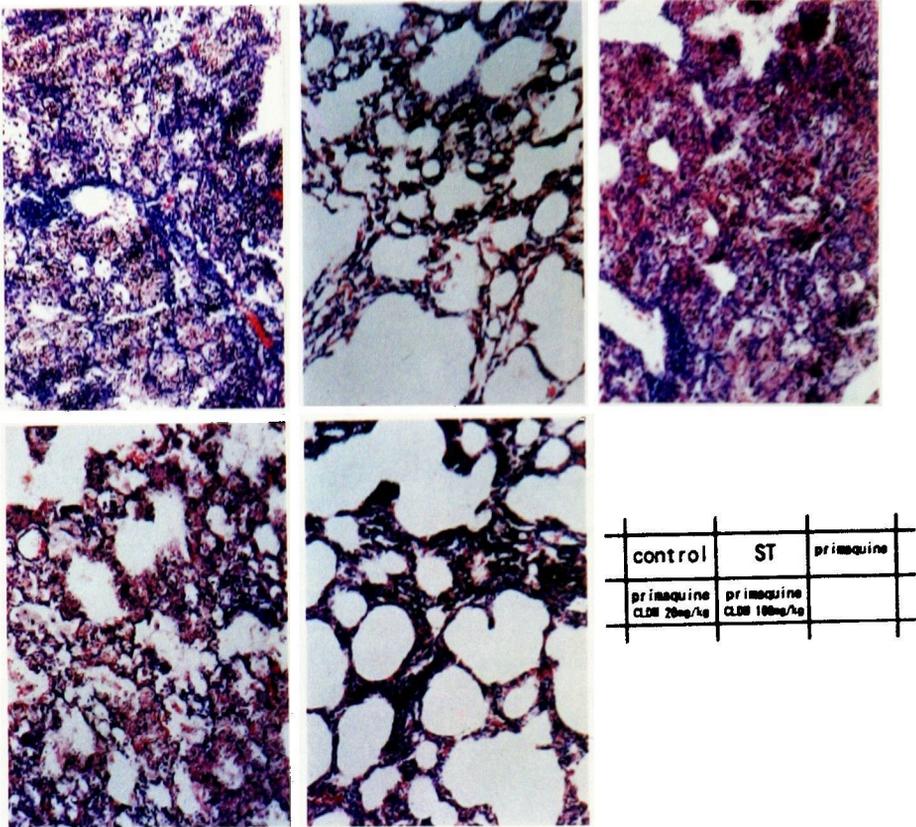
ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, prim: primaquine, CLDM: clindamycin.

Fig. 5. Enumeration of *Pneumocystis carinii* cysts.

Rats were orally administrated with sulfamethoxazole/trimethoprim (250 mg/50 mg/kg/day) or primaquine (1 mg/kg/day) or combined primaquine (1 mg/kg/day) and clindamycin (20 mg/kg/day or 100 mg/kg/day respectively) from 7 to 8 weeks after infection with *P. carinii*, and then sacrificed. The cysts of *P. carinii* were enumerated in the stamp samples of the lungs ( $\times 400$ ). Each point represents the data of one rat, and the mean and SD for each group of five or six rats are also shown.

kg/day とクリンダマイシン (20~100 mg/kg/day) との併用においてクリンダマイシンの使用量増加に伴い治療効果が上昇し、カリニ虫体数が減少した。また、プリマキンとクリンダマイシンの投与量も Queenerら<sup>9)</sup>の用いた 2 mg/kg/day と 225 mg/kg/day の各々およそ 2 分の 1 量である 1 mg/kg/day と 100 mg/kg/day (ヒト常用投与量の 2 倍と 5 倍) で ST 合剤 (ヒト常用投与量の 2.5 倍) に近い治療効果を得ることができ、より低用量での臨床応用の可能性が示唆された。

クリンダマイシンはリンコマイシン系抗菌薬であり、細菌の 50 S リボソームに結合し蛋白合成を阻害し、抗菌活性を示す<sup>14)</sup>。しかし最近、MIC (最小発育阻止濃度) 以下で抗菌活性以外の多くの作用を有することが報告されている<sup>15-18)</sup> Gremmellら<sup>15)</sup>は、クリ



ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, prim: primaquine, CLDM: clindamycin.

Fig. 6. Histopathology of the lungs

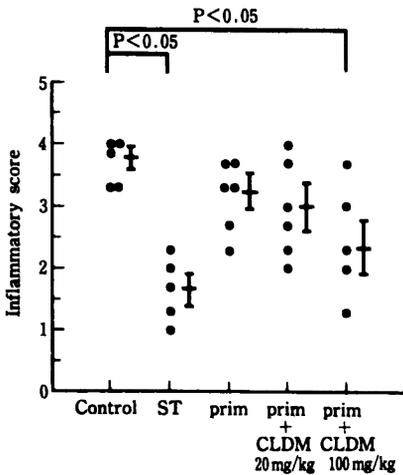
Rats were orally administrated with sulfamethoxazole/trimethoprim (250 mg/kg/day) or primaquine (1 mg/kg/day) or combined primaquine (1 mg/kg/day) and clindamycin (20 mg/kg/day or 100 mg/kg/day respectively) from 7 to 8 weeks after infection with *Pneumocystis carinii*, and then sacrificed. Paraffin sections of the lungs were stained with hematoxylin and eosin (H-E), and observed by photomicroscopy ( $\times 400$ ).

ングマイシン等の抗菌薬で菌体を処理するとその抗菌薬が菌体表面に変化を与え、オプソニン化をより効果的にし、その結果食細胞の貪食能を高めると報告している。Fadenら<sup>16)</sup>は11例中9例のクリンダマイシン投与中の患者において、好中球の貪食能が亢進したと報告している。また、クリンダマイシンは好中球の殺菌能を亢進するとの報告もあり<sup>17)</sup>、マクロファージと同様に好中球もカリニを貪食し消化するという報告<sup>19)</sup>とを考え合わせると、これら抗菌作用以外の作用が今回の検討における抗カリニ作用に関与している可能性も考えられた。また、カリニはフィブロネクチンを介して肺胞上皮に接着していると考えられているが<sup>20)</sup>、

クリンダマイシンには細菌のフィブロネクチンへの付着部位を減少させるとの報告があり<sup>18)</sup>、カリニについても同様の作用が働けば肺胞上皮への付着阻害によりカリニの排除が促進される可能性も考えられる。

事実、我々の肺組織のHE染色像における検討では、コントロール群と比較して、クリンダマイシン投与群において、肺胞腔のカリニ虫体である泡沫状物質が肺胞上皮から離れている傾向が観察された(未発表)。このことから、クリンダマイシンにカリニ-肺胞上皮間の接着を阻害する何らかの作用がある可能性も考えられた。

我々が別途に行った検討では、今回と同様の治療ス



ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, prim: primaquine, CLDM: clindamycin.

Fig. 7. Enumeration for inflammatory changes in the lungs.

Rats were orally administrated with sulfamethoxazole/trimethoprim (250 mg/50 mg/kg/day) or primaquine (1 mg/kg/day) or combined primaquine (1 mg/kg/day) and clindamycin (20 mg/kg/day or 100 mg/kg/day respectively) from 7 to 8 weeks after infection with *Pneumocystis carinii*, and then sacrificed. The inflammation in the lungs was evaluated using a scoring system for H-E stained sections. Each point represents the data of one rat, and the mean and SD for each group of five or six rats are also shown.

ケジュールと評価法でクリンダマイシン 450 mg/kg/day 投与でも単独では抗カリニ作用を示さなかったため (未発表), クリンダマイシンの直接の殺カリニ作用は考えにくく, 前述のオプソニン化の促進, 食細胞の殺菌能の上昇, 組織への付着阻害等の補助的作用が主ではないかと推察された。

プリマキンとクリンダマイシンの併用療法は米国においてはすでに AIDS 患者に併発したカリニ肺炎の治療に試験的に用いられており, 良好な治療効果とこれによる副作用出現が少ないことが報告されている<sup>10)</sup>。本邦においては抗マラリア薬であるプリマキンの入手が比較的困難なこともあって, カリニ肺炎に対する臨床使用はほとんど行われていないが, 今後 AIDS 患者とその他の compromised host の増加を考えるとこの併用療法に対する臨床的検討が急がれる

べきだと考えられる。

#### 謝辞

本研究の一部は平成 6 年度厚生省エイズ対策研究事業「エイズと日和見感染症研究班」からの援助によった。

#### 文献

- Pitkin A D, Grant A D, Foley N M, Miller R F: Changing patterns of respiratory disease in HIV positive patients in a referral centre in United Kingdom between 1986-7 and 1990-1. *Thorax* 48: 204~207, 1993
- Kovacs J A, Hiemans J W, Macher A M: *Pneumocystis carinii* pneumonia: A comparison between patients with other immunodeficiencies. *Ann. Intern. Med.* 100: 663~671, 1993
- Jaffe H S, Abrams D I, Amman A J, Lewis B J, Golden J A: Complications of co-trimoxazole in the treatment of AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia in homosexual men. *Lancet* ii: 1109~1111, 1983
- Comtois R, Pouliot J, Vinet B, Gervais A, Lemieux C: Higher pentamidine levels in AIDS patients with hypoglycemia and azotemia during treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 146: 740~744, 1992
- Prete S, et al: Long-term results of monthly inhaled pentamidine as primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *Am. J. Med.* 94: 35~39, 1993
- Elwood L J, Dobrzanski D, Feuerstein I M, Solomon D: *Pneumocystis carinii* in pleural fluid. *Inter. Acad. Cytol. Acta Cytol.*, 761~764, 1991
- Mathews W C, Bozzette S A, Harrity S, Meurer W, Viesca T: *Pneumocystis carinii* peritonitis. *Arch. Intern. Med.*, 867~869, 1992
- Fishman J A, Queener S F, Roth R S, Bartlett M S: Activity of topoisomerase inhibitors against *Pneumocystis carinii* in vitro and in an inoculated mouse model. *Antimicrob. Agents Chemother.* vol. 37: 1543~1546, 1993
- Queener S F, Fujioka H, Nishiyama Y, Furukawa H, Bartlett M S, Smith J W: In vitro activities of acridone alkaloids against *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35: 377~379, 1991
- Queener S F, Bartlett Ms, Rchrdson J D, Durkin M M, Jay M A, Smith J W: Activity of clindamycin with primaquine against *Pneumocystis carinii* in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32: 807~813, 1988
- Toma E: Clindamycin/primaquine for treatment

- of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 10: 210~213, 1991
- 12) 仲本 敦, 橋川桂三, 伊志嶺朝彦, 稻留 潤, 草野展周, 普久原浩, 斎藤 厚: *Pneumocystis carinii* 肺炎モデルの作成と Interferon- $\gamma$  による治療実験。感染症誌 67: 971~977, 1993
  - 13) Ven A J A M, Koopmans P P, Vree T B, Meer J W M: Adverse reaction to co-trimoxazole in HIV infection. Lancet 338: 495~496, 1991
  - 14) 松本慶蔵: リン酸クリンダマイシン。現代医療 19: 761~764, 1987
  - 15) Gemmell C G, Peterson P K, Schmeling D, Kim Y, Mathews J, Wannamaker L, Quie P G: Potentiation of opsonization and phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* following growth in the presence of clindamycin. J. Clin. Invest. 67: 1249~1256, 1981
  - 16) Faden H S: Effect of antibiotics on neutrophil function. Clin. Immun. News. vol. 5: 161~164, 1984
  - 17) Jacobs R F, Wilson C B: Activity of antibiotics in chronic granulomatous disease leukocytes. Ped. Res. 17: 916~919, 1983
  - 18) Doran J E, Rissing J P: Influence of clindamycin on fibronectin-staphylococcal interaction. Antimicrob. Agents Chemother. 12 (Suppl. C): 75~83, 1983
  - 19) Laursen A L, Obel N, Rungby J, Anderson P L: Phagocytosis and stimulation of the respiratory burst in neutrophils by *Pneumocystis carinii*. J. Infect. Dis. 168: 1446~1471, 1993
  - 20) Pottratz S T, Martin II W J: Role of fibronectin in *Pneumocystis carinii* attachment to cultured lung cells. J. Clin. Invest. 85: 351~356, 1990

Effectiveness of combined use of primaquine and clindamycin in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a rat model

Tomohiko Ishimine<sup>1)</sup>, Atsushi Nakamoto<sup>1)</sup> Kazuyosi Kawakami<sup>1)</sup>  
Keizo Kitsukawa<sup>1)</sup> and Atsushi Saito<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus,  
207 Uehara, Nishihara-cho, Okinawa 903-01, Japan

<sup>2)</sup>Research Center of Comprehensive Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

In the present study, the therapeutic effect of primaquine and clindamycin against *Pneumocystis carinii* pneumonia was evaluated using a rat model. Both primaquine and clindamycin showed no significant effect in reducing the cyst count in the lung when each drug was administered separately at a dose of 1 mg/kg/day and 100 mg/kg/day, respectively. The combined use of these drugs, however, significantly reduced the cyst count and inflammation in the lung. Furthermore, clindamycin showed a dose-dependent therapeutic effect when used concomitantly with primaquine. It is estimated that the number of patients infected with human immunodeficiency virus will increase in the near future in Japan, necessitating new therapies for *P. carinii* pneumonia, because of the occasional serious side effects of sulfamethoxazole/trimethoprim and pentamidine, which are commonly used at present. The data in this study indicate the effectiveness of the combined use of primaquine and clindamycin in the treatment of *P. carinii* pneumonia in an animal model, and indicate the necessity for clinical trials in Japan.