

CASE REPORTS — 1966

症例報告 — 1966年

BILE DUCT CARCINOMA
23 YEARS FOLLOWING THORIUM DIOXIDE ANGIOGRAPHY

二酸化トリウム注入による
血管造影術実施23年後に発生した胆管癌の1例

POLYCYTHEMIA VERA TERMINATING IN ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA
WITH FIBROSIS OF BONE MARROW

末期に骨髄の線維化を伴う急性骨髄性白血病像を呈した
真性多血症の1例

PNEUMOCYSTIS CARINII PNEUMONIA IN ADULTS
REPORT OF TWO CASES

成人に認められた *Pneumocystis carinii* 肺炎
2症例の報告



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所 — 原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

CASE REPORTS — 1966

症例報告 — 1966年

BILE DUCT CARCINOMA

23 YEARS FOLLOWING THORIUM DIOXIDE ANGIOGRAPHY

二酸化トリウム注入による

血管造影術実施23年後に発生した胆管癌の1例

HITOSHI KATAYAMA, M.D. (片山 仁); SHOZO SAWADA, Ph.D. (沢田昭三)
HARUMA YOSHINAGA, Ph.D. (吉永春馬); WALTER J. RUSSELL, M.D.

POLYCYTHEMIA VERA TERMINATING IN ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA

WITH FIBROSIS OF BONE MARROW

末期に骨髄の線維化を伴う急性骨髄性白血病像を呈した

真性多血症の1例

TAKASHI HOSHINO, M.D. (星野 孝); SHO KAWASAKI, M.D. (河崎 昭); HIROMU OKADA, M.D. (岡田 弘);
TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. (山本 務); KAZUO KIMURA, M.D. (木村和郎)

PNEUMOCYSTIS CARINII PNEUMONIA IN ADULTS

REPORT OF TWO CASES

成人に認められた *Pneumocystis carinii* 肺炎

2 症例の報告

YOSHIAKI TSUKADA, M.D. (塚田義明); GEORGE P. MANSUR, M.D.; MAMORU OTSUBO, M.D. (大坪 守)



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 — 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

米 国 原 子 力 委 員 会, 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所 お よ び 米 国 公 衆 衛 生 局 の 研 究 費 に よ る

CONTENTS

目次

Bile Duct Carcinoma 23 years Following Thorium Dioxide Angiography

二酸化トリウム注入による血管造影術実施23年後に発生した胆管癌の1例

Background 背景	1
Case Report 症例報告	3
Discussion 考察	10
Summary 要約	11
References 参考文献	11

Polycythemia Vera Terminating in Acute Myelogenous Leukemia

末期に急性骨髄性白血病像を呈した真性多血症の1例

Introduction 緒言	14
Case Report 症例報告	15
Discussion 考察	22
Summary 要約	29
References 参考文献	30

Pneumocystis Carinii Pneumonia in Adults

成人に認められた Pneumocystis carinii 肺炎

Introduction 緒言	35
Case Report 症例報告	35
Discussion 考察	38
Summary 要約	42
References 参考文献	42

PNEUMOCYSTIS CARINII PNEUMONIA IN ADULTS; REPORT OF TWO CASES
成人に認められた *Pneumocystis carinii* 肺炎; 2 症例の報告

YOSHIKI TSUKADA, M.D. (塚田義明)¹; GEORGE P. MANSUR, M.D.¹;
MAMORU OTSUBO, M.D. (大坪守)²

Approved 承認 21 July 1966

INTRODUCTION

Pneumonia caused by *Pneumocystis carinii* is primarily a disease of infants, most commonly occurring between 6 weeks and 6 months of age. Occasional cases have been reported in older children with hypogammaglobulinemia or agammaglobulinemia.¹⁻³ The disease can affect adults and, although rare, an increasing number of adult cases have been reported in recent years. In Japan only three adult cases have been reported previously, two of which were studied at ABCC.^{4,5} In adults the disease is usually secondary to malignancies of the reticuloendothelial system or other diseases in which host resistance is altered as a result of the underlying disease or therapy.

Recently two adult cases of *Pneumocystis carinii* pneumonia have been observed here in patients with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma respectively. The clinical histories and autopsy findings are presented and compared with those cases previously reported from ABCC.

CASE REPORT

Case 1 (MF [redacted]) This 36-year-old Japanese male was exposed at 18 years of age to the atomic bomb in Nagasaki at 2380 m from the hypocenter. Acute radiation symptoms were mild. He was well

緒言

Pneumocystis carinii によって起こる肺炎は、元来乳児、特に生後6週から6か月に最も多い疾患であるが、低ガンマグロブリン血症または、無ガンマグロブリン血症の小児では、さらに高齢の者にも報告されている。¹⁻³ また、本疾患は成人にも起こることが知られており、まれではあるが近年かなりの例が報告されている。本邦においては、成人例は3例のみしか報告されておらず、そのうち2例はABCCから発表されたものである。^{4,5} 成人におこる *Pneumocystis carinii* 肺炎は、大部分、造血・リンパ・網内器の悪性腫瘍、または個体の抵抗がきわめて低下するような疾患に合併して起こっている。

最近、さらに2例の *Pneumocystis carinii* 肺炎を、急性リンパ性白血病と、悪性リンパ腫の成人患者にみいだしたので、その臨床経過と解剖所見を報告し、以前ABCCで報告されたものと比較する。

症例

第1例 (MF 基本名簿番号 [redacted]) 患者は36歳の男子。18歳の時に、長崎で爆心地から2380mの地点で原爆に被爆している。被爆直後の放射線による症状は軽度であった。1963年10月ごろより、食思不振、咳、喀痰などの訴

Department of Pathology, ABCC¹ and Second Department of Pathology, Nagasaki University School of Medicine²
ABCC病理部¹ および長崎大学医学部第2病理学教室²

ACKNOWLEDGMENT The authors wish to express gratitude to Professor Shigeru Matsuoka of the Second Department of Pathology, Nagasaki University School of Medicine for allowing us to examine the cases.

感謝のことは 著者らはこの2例の検査に許可を与えて下さった、長崎大学医学部第2病理学教室松岡 茂教授に厚く感謝いたします。

A paper based on this report has been published in the following journal:

本報告に基づく論文は下記の雑誌に発表した

Acta Pathologica Japonica 16(4): 447-55, 1966

until October 1963 when he started having occasional productive cough and anorexia. About 2 months later, he developed chills and high fever. A chest X-ray film at that time was diagnosed as pulmonary tuberculosis. A week later, he was admitted to Sasebo Municipal Kita Hospital because of increasing dyspnea. On admission, he was markedly dyspneic and rales were heard throughout both lung fields. Several enlarged lymph nodes were palpable in the neck and axillae. No hepatosplenomegaly was present. Temperature was 36 C and the pulse rate 78 per minute. Blood examination revealed marked leukocytosis ($77,600/\text{mm}^3$) with 89% immature lymphocytes and lymphoblasts. A chest X-ray film showed fine nodular densities scattered throughout both lung fields. He was treated with penicillin, streptomycin, erythromycin, anabolic androgen, and O_2 inhalation. Dyspnea, however, persisted and he became cyanotic. He developed fever up to 40 C and died with marked dyspnea on the 7th hospital day.

Autopsy revealed lymphoblastic leukemia involving bone marrow, lymph nodes, spleen, liver, lungs, and adrenals. The right lung weighed 1040 g and the left 920 g. Both appeared to be totally consolidated and no crepitation was felt. The cut surfaces were dark red, homogeneous and resembled liver. Microscopic examination showed diffuse thickening of the alveolar walls due, in part, to leukemic infiltration and in part to infiltration by lymphocytes and plasma cells. There was also proliferation of alveolar lining cells. A prominent finding was foamy eosinophilic material filling most of the alveolar ducts and alveoli (Figures 1, 2). Gomori's methenamine silver stain revealed numerous *Pneumocystis carinii* in this material (Figures 3, 4). In addition, occasional enlarged alveolar lining cells contained a basophilic intranuclear inclusion.

Each adrenal was slightly enlarged, weighing 10 g. Microscopically, each showed focal leukemic infiltration and focal necrosis with acute inflammation involving both cortex and medulla. The parenchymal cells in these areas were enlarged and frequently contained a large basophilic intranuclear inclusion (Figure 5). The rest of the autopsy findings were not remarkable.

Pathological Diagnoses Acute lymphoblastic leukemia, *Pneumocystis carinii* pneumonia, and cytomegalic inclusion disease of the lungs and adrenals.

Case 2 (MF [redacted])* This 52-year-old Japanese

えがあったが、約2か月後に悪寒、高熱をきたした。この時胸部X線撮影を受けたが、肺結核の診断を受けている。約1週間後に、佐世保市立北病院に入院したが、呼吸困難が高度で、ラ音が肺野全体に聴取された。頸部ならびに腋窩に腫脹したリンパ節が触知されたが、肝・脾の腫脹は認められなかった。体温は36C、脈搏は4分間に78であった。血液検査では末梢血に白血球が増加($77,600/\text{mm}^3$)しており、分類では幼若のリンパ球、リンパ芽球が89%を占めていた。胸部X線撮影では全肺野にわたって、細かな結節状の陰影がみられた。治療にはペニシリン、ストレプトマイシン、エリトロマイシン、アナドロール、酸素吸入などが行なわれたが、呼吸困難は改善されず、チアノーゼの出現がみられた。体温は40Cにまで上昇し、第7病日に死亡した。

病理解剖におけるおもな所見はリンパ芽球性白血病で骨髄、リンパ節、脾、肝、肺、副腎に白血病性浸潤がみられた。肺の重量は、右1040g、左920gで、両側とも全体にわたって硬化がみられ、含気量の極度の減少が認められた。肺の断面は一様に暗赤色で、肝の断面に類似していた。組織学的検査では肺胞壁の瀰漫性の肥厚がみられ、この一部は白血病性細胞の浸潤によるものであり、一部はリンパ球・形質細胞の浸潤によるものであった。さらに肺胞壁細胞の増殖もみられた。最も著明な変化は、肺胞、肺胞管内に充満している好エオジン性の泡沫状の物質であり(図1, 2)、Gomoriのメテナミン銀染色を行なったところ、*Pneumocystis carinii*がこの物質の中に多数発見された(図3, 4)。その他の肺の所見として、好塩基性核封入体をもった腫脹した肺胞壁細胞が所々にみられた。

両側の副腎は軽度に肥大し、おのおの10gの重さであった。組織学的にみると、皮質・髄質にわたり急性炎症を伴った白血病性細胞の浸潤と壊死がみられ、さらに、その部分の実質細胞に好塩基性核封入体をもった巨大細胞の存在が認められた(図5)。その他の剖検所見は特筆すべきものはなかった。

病理学的診断は、急性リンパ芽球性白血病、*Pneumocystis carinii*肺炎、肺および副腎の巨大細胞封入体症であった。

第2例(MF [redacted])* 患者は52歳の女子。1963年3月

*A report on Case 2 was presented at the 8th meeting of Japan-America Pathologists' Society of Western Japan, Kyoto, 10 December 1965.

第2例については、1965年12月10日京都において開催された第8回西日本日米病理学会において報告した。

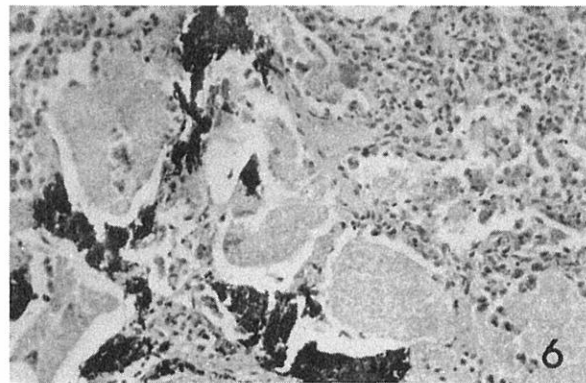
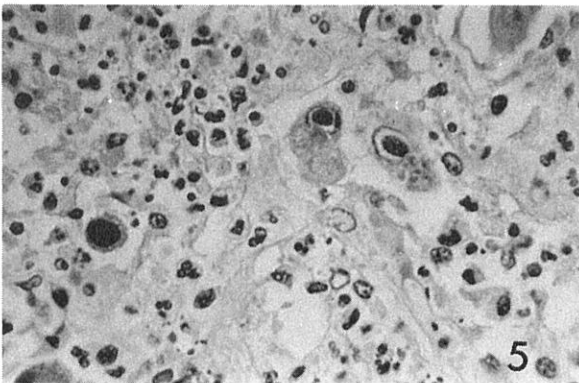
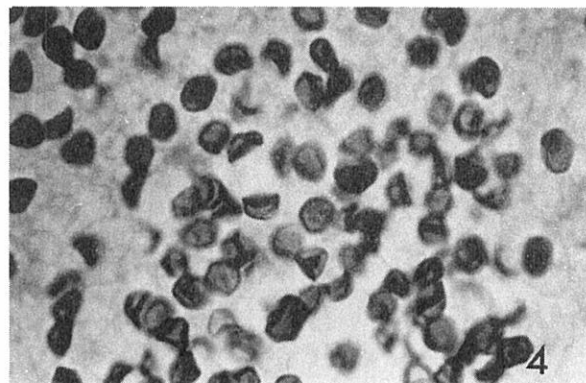
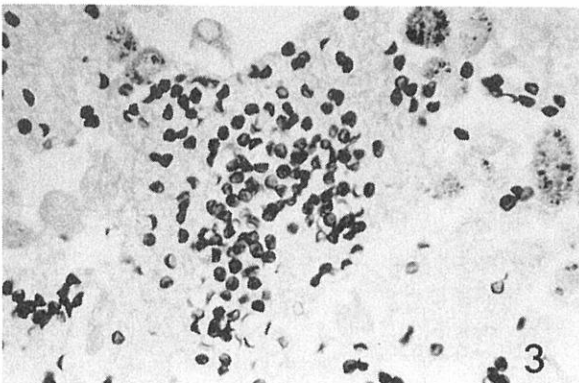
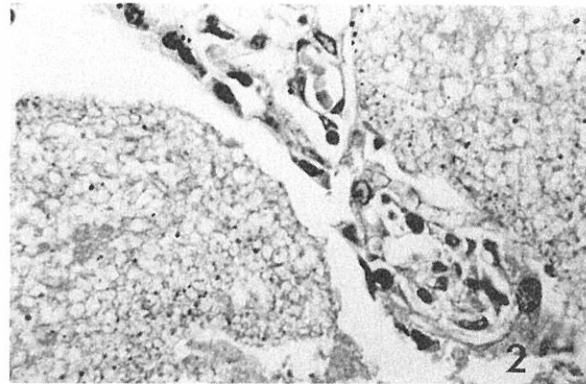
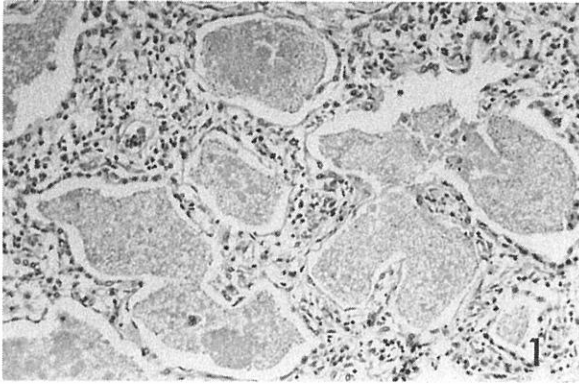


FIGURE 1: Lung, Case 1. Note characteristic foamy eosinophilic material in alveoli. HE stain x 150; FIGURE 2: High-power view of lung, Case 1. HE stain x 400; FIGURE 3: Lung, Case 1 showing *Pneumocystis carinii* in foamy eosinophilic material. They measure 4-5 microns and are round or crescent in shape. Gomori's methenamine silver x 400; FIGURE 4: High-power view of lung, Case 1 x 1000; FIGURE 5: Adrenal, Case 1. Enlarged parenchymal cells with intranuclear calcification. HE stain x 150; FIGURE 6: Lung, Case 2 showing *Pneumocystis carinii* pneumonia and metastatic calcification. HE stain x 150.

図1: 肺, 第1例. 肺胞内の泡沫状の好エオジン性物質に特徴がある. ヘマトキシリン・エオジン染色, 150倍; 図2: 第1例肺の拡大図. ヘマトキシリン・エオジン染色, 400倍; 図3: 第1例の肺. 泡沫状物質中の *Pneumocystis carinii* を示す. 4-5 ミクロンの大きさで, 円形ないし半月状. Gomori メテナミン銀染色, 400倍; 図4: 第1例肺の拡大図, 1000倍; 図5: 第1例の副腎. 巨細胞および核封入体を示す. ヘマトキシリン・エオジン染色, 400倍; 図6: 第2例の肺. *Pneumocystis carinii* 肺炎および, 転移性カルシウム沈着を示す. ヘマトキシリン・エオジン染色, 150倍.

female was well until March 1963 (14 months prior to death) when she developed generalized malaise, anorexia and weight loss. Soon thereafter she developed generalized skin eruption with marked itching. Three months later she was admitted to Sasebo Municipal Kita Hospital. Physical examination at that time showed generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and a patchy brownish skin eruption. Blood studies showed marked anemia, (hemoglobin 7.4 g/100 ml, red blood cells 2,100,000/mm³), marked leukocytosis (27,200/mm³) with more than 70% 'lymphosarcoma' cells, and moderately severe thrombocytopenia (74,350/mm³). A bone marrow smear showed no tumor cells. She was considered to have leukemic 'reticuloendotheliosis' and was placed on cyclophosphamide (100 mg/day), beta-methasone (2 mg/day), and anabolic androgen. She also received some blood transfusions. In February 1964 she was discharged somewhat improved. She was hospitalized again 20 days later because of increasing weakness and was treated with the same drugs. She became drowsy, confused, and died with melena of 1 week's duration.

Autopsy revealed malignant lymphoma, reticulum cell type, involving lymph nodes, spleen, bone marrow, liver, and skin. The right lung weighed 540 g and the left 450 g. Both were slightly indurated and no crepitation was present. They cut with a gritty sensation and the cut surfaces showed multiple irregular gray patches. Microscopic examination revealed moderate interstitial pneumonia and fibrosis. Inflammatory cells were mostly lymphocytes and occasional plasma cells. There was a moderate alveolar lining cell proliferation. Many alveoli were filled with foamy eosinophilic material (Figure 6). Gomori's methenamine silver and PAS stains revealed numerous *Pneumocystis carinii*. In addition there was extensive calcification of the alveolar and vascular walls (Figure 6). Similar calcification was seen in the gastric mucosa and renal tubules. The rest of the autopsy findings were not remarkable.

Pathological Diagnoses Malignant lymphoma, reticulum cell type, with leukemic manifestation, *Pneumocystis carinii* pneumonia and metastatic calcification of the lungs, kidneys and stomach.

DISCUSSION

Pneumocystis carinii pneumonia or interstitial plasma cell pneumonia is caused by *Pneumocystis carinii* which most investigators classify as a protozoan. It was first discovered in the lungs of guinea pigs infected with trypanosoma by Chagas in 1910, who erroneously regarded it as a stage in the

(死亡14か月前), 全身倦怠・食思不振・体重減少をきたし, 続いて全身の皮膚に痒疹を伴う発疹を生じた. 3か月後に佐世保市立北病院に入院した. 入院時全身的なリンパ節腫脹, 肝および脾腫大, 茶褐色の皮膚発疹がみられた. 血液検査では貧血(ヘモグロビン値7.4 g/100 ml, 赤血球数2,100,000/mm³), 白血球増多(27,200/mm³)がみられ, 末梢血の白血球の70%以上はリンパ肉腫細胞であった. 中等度の血小板減少症(74,350/mm³)があった. 骨髄穿刺では腫瘍細胞は認められなかった. 白血病性網内増殖症の診断のもとに, エンドキサン(100 mg/日), リンデロン(2 mg/日), アナドロール等による治療が行なわれ, さらに貧血に対しては輸血も数回行なった. 1964年2月, 症状に多少の改善がみられ退院したが, 20日後再び入院し, 同種の薬剤による治療が行なわれた. 患者はしだいに衰弱し, 約1週間メレナが続いたのち意識喪失し死亡した.

病理解剖のおもな所見は, 悪性リンパ腫(細網細胞型)であり, リンパ節・脾・骨髄・肝・皮膚に腫瘍細胞の浸潤がみられた. 肺の重量は, 右が540 g, 左が450 gであった. 両側肺に軽度の硬化を認め, 空気含量は減少を示した. 断面は粗粒をもち, 多数の灰白色の不規則な斑状病巣がみられた. 組織学的には, 中等度の間質性肺炎と線維化が認められ, おもな炎症細胞はリンパ球と形質細胞であった. また, 肺胞壁細胞の中等度の増殖がみられた. 肺胞内には第1例と同様の泡沫状の好エオジン性物質がみられ(図6), Gomoriのメテナミン銀染色およびPAS染色を行なったところ, 多数の *Pneumocystis carinii* が認められた. その他肺では肺胞壁ならびに血管壁に, 強いカルシウム沈着がみられた(図6). 同様のカルシウム沈着は胃粘膜, 腎尿細管にも認められた. その他の剖検所見には注目すべきものはなかった.

病理学的診断は, 白血病性悪性リンパ腫(細網細胞型), *Pneumocystis carinii* 肺炎, 肺・腎・胃の転移性カルシウム沈着であった.

考 察

Pneumocystis carinii による肺炎は一名, 間質性形質細胞性肺炎ともいわれ, 本疾患を起こす *Pneumocystis carinii* は, 一般に原虫と考えられている. *Pneumocystis carinii* は Chagas により, 1910年初めて, トリパノゾームに感染したモルモットの肺に発見されたが, Chagas はこれを

life-cycle of the trypanosomes. Delanöe and Delanöe, in 1912, found it in the lungs of Paris rats and named the organism *Pneumocystis carinii*. The organism has been found in the lungs of various animals. As a human pathogen, it affects mostly premature or marasmic infants between 6 weeks and 6 months of age, a time when the serum gammaglobulin level is physiologically lowest. It is contagious and occurs sporadically or in small epidemics in hospitals or nurseries. The organisms produce chronic interstitial pneumonia, the exudate being characterized by an infiltrate of lymphocytes and a large number of plasma cells. The characteristic histopathologic feature is foamy eosinophilic material in the alveolar ducts and alveoli. Special stains, such as methenamine silver or PAS, reveal organisms in this material. Organisms have been found in bronchial washing or hypopharyngeal secretion of infected patients.^{6,7}

Although a majority of the cases occur in infants, occasional cases have been reported in older children with agammaglobulinemia or hypogammaglobulinemia.¹⁻³ In recent years, the disease has been recognized in adults and approximately 50 cases have been reported. Of the three cases previously reported in the Japanese literature, two have come from the ABCC Department of Pathology.⁵ These two cases are summarized in Table 1 along with the present cases. There are several features which deserve special attention.

All four of the ABCC cases were suffering from malignancies of the reticuloendothelial system. A majority of the reported cases in adults have also had similar diseases. These include chronic and acute leukemias, Hodgkin's disease, malignant lymphoma, and multiple myeloma.⁸⁻¹⁰ There are also a few cases where the patients had other diseases. These are Wegener's granulomatosis,¹¹ thrombotic thrombocytopenic purpura,¹¹ empyema,¹² hypogammaglobulinemia,¹³ pemphigus,¹⁴ and pulmonary tuberculosis.⁴ Most of these patients were severely debilitated. Only two cases are reported in which the disease seemed to be primary without any other underlying disease.^{6,15} This evidence suggests that impaired host resistance due to neoplastic involvement of the reticuloendothelial system or other serious debilitating disease is an important etiologic factor.

A second factor of importance is that three of the ABCC cases had received steroids and cytotoxic drugs prior to the onset of *Pneumocystis carinii* pneumonia. It is well known that these agents can lower host resistance and may well be one of the factors in the development of infection. Sheldon was able to produce *Pneumocystis carinii*

トリパノゾームの生活環の中の一つの型と誤った解釈をした。1912年 Delanöe および Delanöe がパリネズミの肺に発見し、*Pneumocystis carinii* と名づけたが、以後いろいろの動物の肺の中に発見されている。ヒトに対する病原性では、主として、未熟児や衰弱した乳児を侵し、特に生理的に血清ガンマグロブリンのいちばん低い生後6週から6か月に最も起こりやすい。伝染性で、散発的に起こったり、病院や乳児院で小さな流行を起こしたりすることが知られている。この生物は慢性の間質性肺炎を起こし、リンパ球と多数の形質細胞の浸潤が特徴である。最も特徴的な所見は、肺胞・肺胞管内を満たす泡沫性の好エオジン性の物質であり、メテナミン銀やPAS染色を行なうと、この中に *Pneumocystis carinii* が認められる。*Pneumocystis carinii* はまた患者の気管支洗液、下咽頭分泌液の中にも発見されている。^{6,7}

このように、本疾患の大部分は乳児にみられるが、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症にかかっている小児では、もっと高齢の者にもみられることが発表されている。¹⁻³ さらに近年、本疾患は成人にも認められており、今までに約50例の成人例が報告されている。本邦で発表された3例のうち、2例はABCC病理部により報告されたもので、⁵ この2例と現在の2例を表1にまとめて比較してみると、いくつかの共通点が見いだされる。

第1に、これら4例とも、造血・リンパ・網内器官の悪性腫瘍に併発していることである。現在までに報告された成人例をみると、大部分が同種の疾患、すなわち慢性および急性白血病、ホジキン氏病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫に合併して起こっている。⁸⁻¹⁰ 少数の例では、ウェグネル氏肉芽腫症、¹¹ 血栓性血小板減少性紫斑病、¹¹ 膿胸、¹² 低ガンマグロブリン血症、¹³ 天疱瘡、¹⁴ 肺結核⁴等に合併して発病しているが、これらの例では患者のほとんどが高度の衰弱を示している。他に疾患がなく *Pneumocystis carinii* 肺炎のみが原発したと思われる例は2例しか報告されておらず、^{6,15} 造血・リンパ・網内器官の悪性腫瘍または、他の疾患のための衰弱による個体の抵抗力の低下が、成人における本疾患の重要な病因の一つと考えられる。

次に重要な因子は、ABCCの3例の患者で *Pneumocystis carinii* 肺炎の発病前に副腎皮質ホルモンまたは抗癌剤が使用されていることである。これらの薬剤が個体の抵抗力を低下させることは周知の事実で、これが *Pneumocystis carinii* の感染に関係あるのではないかと考えられる。事実 Sheldon は家兔にコーチゾン連続投与することのみ

pneumonia experimentally in rabbits by giving cortisone and showed that the disease is a superinfection or activation of latent infection due to altered host resistance.¹⁶ In many of the other reported cases, the patients had received steroids, cytotoxic drugs, or ionizing radiation before the onset of *Pneumocystis pneumonia*. It is probable that *Pneumocystis pneumonia* will be seen more frequently in adults as the use of these agents for leukemia and related diseases increases. It is interesting that *Pneumocystis pneumonia* recently has been noted as an important pulmonary complication of patients with organ transplants who receive steroids and immuno-suppressive antimetabolites for a long period. Rifkind et al reported two autopsied cases and six clinically suspected cases of *Pneumocystis carinii pneumonia* occurring after kidney transplantation.¹⁷

Cytomegalic inclusion disease was observed in three of the four cases here. The association of these two diseases has been observed frequently^{5,10-12,18} and it appears to be more than coincidental. Cytomegalic inclusion disease is commonly a disease of the infant or fetus and infection in adults, localized or systemic, is quite rare. When present in adults it usually occurs secondary to diseases of the reticuloendothelial system, severe malnutrition, or following therapy with steroids, ionizing radiation, or cytotoxic drugs.^{19,20} Thus these two diseases share a common etiologic background and seem to develop from exogenous infection or activation of latent infection as a result of lowered host resistance.

Therapeutic ionizing radiation was suspected of having played a role in lowering a host resistance of other reported cases. Three of the patients here had been exposed to the atomic bomb, but the interval between exposure and onset of the infection was 15 to 18 years and it is considered that a direct relationship is most unlikely. Furthermore only one of the three patients could have received a significant amount of radiation from the bomb (Table 1).

There are several other interesting features in the present two cases. These two patients were in the same hospital at the same time and a possibility exists that the disease was transmitted from one to the other (probably from Case 1 to Case 2). Small epidemics in nurseries have been reported.^{21,22} Case 1 is unique in that pneumonia was the main clinical manifestation. *Pneumocystis carinii pneumonia* in adults is commonly a subclinical incidental autopsy finding, as in Case 2. In Case 1, however, leukemia was not discovered until after the onset of *Pneumocystis carinii pneumonia*

によって、*Pneumocystis carinii* 肺炎を実験的につくり、家兎における本疾患は、抵抗力の低下による重感染または潜伏性感染の活動化によることを証明した。¹⁶ 今まで報告された多くの成人例でも、発病前に副腎皮質ホルモンや抗癌剤、あるいは電離放射線を受けている。白血病および類縁疾患に対して、これらの薬剤の使用がふえるにつれ *Pneumocystis carinii* 肺炎もさらに多くみられることが予想される。これに関連して、最近 *Pneumocystis carinii* 肺炎が器官移植の患者の肺合併症として問題になっていることが注目される。すなわち、かかる患者では、副腎皮質ホルモン、免疫作用を抑制する抗代謝物質が長期にわたって使用されているからである。Rifkindらは腎移植の患者に起こった *Pneumocystis carinii* 肺炎の解剖例2例、臨床例を6例報告している。¹⁷

さらに、この4例中3例には巨大細胞封入体症が合併して認められた。この2つの疾患の合併はしばしば報告されており、^{5,10-12,18} 単なる偶然とは考えられない。巨大細胞封入体症は、普通、乳児または胎児に起こる疾患で、成人では局部的にしる系統的にしるまれなものとなっている。成人に起こった場合は、通常、造血・リンパ・網内器官の疾患、高度の栄養不明、副腎皮質ホルモン、電離放射線照射、抗癌物質による治療などに、二次的に起こるとされている。^{19,20} このようにこの2つの疾患は互いに共通な病因を有しており、個体の抵抗が低下した結果外因性感染あるいは潜伏性感染により発病するものといえる。

今まで報告された例の中には、電離放射線治療が個体の抵抗力を弱め、病因の1つとなったと考えられる例がいくつもあるが、この4例中3例は原爆に被爆している。しかし、被爆と発病の間隔は15年から18年ときわめて長く、直接の関連があるとは認め難い。さらにこの3例中有意の放射線量を受けたと思われるのは1例にすぎない(表1)。

以上のほかに興味あるいくつかの点が2例にみられる。この2例は同じ病院に、同じ時期に入院しており第1例から第2例に感染した可能性がじゅうぶん考えられる。このような病院内または乳児院内での感染は、今までにも報告されている。^{21,22} さらに、第1例ではおもな臨床的所見として肺炎の症状が最初に現われていることがあげられる。普通成人における *Pneumocystis carinii* 肺炎は第2例のように、症状はあまりはっきり現われず、解剖で初めて発見されることが多い。しかし、第1例では *Pneumocystis carinii* 肺炎の発病まで白血病は発見され

TABLE 1 ADULT CASES OF PNEUMOCYSTIS CARINII PNEUMONIA FROM ABCC, NAGASAKI

表1 成人の Pneumocystis carinii 肺炎例, 長崎 ABCC

CASE 症例	AGE 年齢	SEX 性	UNDERLYING DISEASE 原疾患	THERAPY 治療	CYTOMEGALIC INCLUSION 巨大細胞 封入体症	RADIATION † 放射線照射
Case 1 ¹⁵ 第1例	35	M 男	Chronic myelocytic leukemia 慢性骨髄性白血病	Prednisone, Myleran プレドニソン, マイレラン	Present 有	1472 m 133 rad
Case 2 ¹⁵ 第2例	51	M 男	Subacute lymphatic leukemia 亜急性リンパ性白血病	Prednisone, Thio-tepa プレドニソン, TEPA	Present 有	3577 m 0 rad
Present 本報告 Case 1 第1例	36	M 男	Acute lymphoblastic leukemia 急性リンパ芽球性白血病	Anabolic Androgen, Antibiotics 抗生物質, アナドロール	Present 有	2380 m 4.5 rad
Case 2 第2例	52	F 女	Malignant lymphoma 悪性リンパ腫	Betamethasone, Cyclo- phosphamide, Anabolic androgen リンデロン, エンドキサン, アナドロール	Absent 無	None 無

†Estimated air dose (T65D) not accounting for attenuation by shielding.

推定空中線量(T65D) (遮蔽の効果を考慮せず)

and the patient died from extensive pneumonia despite vigorous antibiotic therapy. The usual antibiotics are not effective against this organism. A case successfully treated with pentamidine isethionate has been reported.²³ Case 2 showed extensive metastatic calcification and this strongly suggests that the patient had hypercalcemia. Association of malignancy and hypercalcemia^{24,25} will not be discussed in this report.

The disease is easily recognized histologically. Pneumocystis carinii pneumonia should be suspected when there is foamy eosinophilic material in the alveoli accompanied by the above-mentioned clinical background, and tissue sections should be stained with special stains, such as Gomori's methenamine silver, PAS, Giemsa, Gridley fungus stains, etc. The experience here has been that the Gomori methenamine silver method is the best for identifying the organisms. With this stain, they appear round, slightly wrinkled, cup-shaped or crescentic, measuring about 4 to 5 microns. They show a thin black capsule and sometimes 'parentheses' or 'rings' within the cysts.⁹ Budding forms are not observed. In the two cases reported here, the plasma cell infiltration was not as prominent as has been reported in infants.

ておらず, 種々の抗生物質の使用にもかかわらず, 肺炎が直接の原因となって死亡した. 通常使用されている抗生物質は Pneumocystis carinii に対しては無効とされている. 一方イセチオン酸ペンタミジンによる治療例が報告されている.²³ 第2例では, 広範囲にわたって転移性カルシウム沈着がみられ, 生前に高カルシウム血症のあったことがうかがわれる. 悪性腫瘍と高カルシウム血症との関係については, 最近問題になっているが,^{24, 25} ここでは論じないことにする.

本疾患は組織学的には比較的容易に診断される. 肺胞・肺胞管内に泡沫状の好エオジジ性物質が充満しているのが特徴で, 特にこれに加えて上に述べたような臨床的背景のある場合には, 肺の切片を Gomori のメテナミン銀, PAS, Giemsa, Gridley 等の染色で染めてみる必要がある. われわれの経験ではメテナミン銀染色が最もよいように思われる. この染色では Pneumocystis carinii は円形, 多少皺のよった形, カップ状, 半月状などの形をとり, 大きさは4-5ミクロンである. 厚さの薄い濃く染った被膜があり, 時に内部にかこ状またはリング状の構造を認めることがある.⁹ 発芽型はみられない. なお本2例では, 乳児にみられるほど大量の形質細胞の浸潤はみられなかった.

SUMMARY

Two cases of *Pneumocystis carinii* pneumonia occurring in adults with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma respectively are reported. *Pneumocystis carinii* pneumonia in adults is a rare complication of certain diseases, especially malignancies of the reticuloendothelial system, where host resistance is lowered by the underlying disease or by therapy. The disease is frequently associated with cytomegalic inclusion disease. It is important that pathologists and clinicians be aware of this disease, since it may be expected that it will be observed more frequently as the use of steroids and cytotoxic drugs increases.

要 約

解剖により発見された成人の *Pneumocystis carinii* 肺炎の2例につき、臨床経過ならびに病理解剖所見を報告した。1例は急性リンパ性白血病、他の例は悪性リンパ腫に併発していた。成人における *Pneumocystis carinii* 肺炎は、原疾患またはそれに対する治療のために個体の抵抗力が低下しているようなある種の疾患、特に網内系の悪性腫瘍に合併して起こるまれな疾病である。また本疾患はしばしば巨大細胞封入体症と合併して起こることが知られている。白血病やその類縁疾患に対する副腎皮質ホルモンや抗癌剤の大量使用が盛んになるにつれ、本疾患の頻度も高まることが予想され、病理学者のみならず、臨床医も本疾患についてある程度の知識をもっている必要性が認められる。

REFERENCES

参考文献

1. BURKE BA, KROVETZ LJ, GOOD RA: Occurrence of pneumocystis carinii pneumonia in children with agammaglobulinemia. *Pediatrics* 28:196-205, 1961
(無ガンマグロブリン血症の小児に起こる *Pneumocystis carinii* 肺炎について)
2. HUTCHINSON JH: Congenital agammaglobulinemia. *Lancet* 2:844-7, 1955
(先天性無ガンマグロブリン血症)
3. MARSHALL WC, WESTON HJ, BODIAN M: *Pneumocystis carinii* pneumonia and congenital hypogammaglobulinemia. *Arch Dis Child* 39:18-25, 1964
(*Pneumocystis carinii* 肺炎と先天性低ガンマグロブリン血症)
4. NAGAI K: Beitrag zur Aetiologie und Pathogenese der sog. Alveolaeren Proteinose der lunge. *Tohoku J Exp Med* 84:360-72, 1965
(いわゆる肺胞蛋白症の病因と病理発生について)
5. NAKAMURA RM, KIMURA K, et al: Coexistent cytomegalic inclusion disease and pneumocystis infection in adults. *Acta Path Jap* 14:45-59, 1964
(成人における巨大細胞封入体症と *Pneumocystis* 感染の合併)
6. ANDERSON CD, BARRIE HJ: Fatal pneumocystis pneumonia in adult: Report of case. *Amer J Clin Path* 34:365-70, 1960
(成人に起こった致死的な *Pneumocystis* 肺炎の一例報告)
7. ERCHUL JW, WILLIAMS LP, MEIGHAN PP: *Pneumocystis carinii* in hypopharyngeal material. *New Eng J Med* 267:926-7, 1962
(下咽頭分泌物中の *Pneumocystis carinii*)
8. CALLERAME ML, NADEL M: *Pneumocystis carinii* pneumonia in two adults with multiple myeloma. *Amer J Clin Path* 45:258-63, 1966
(多発性骨髄腫の成人患者にみられた *Pneumocystis carinii* 肺炎の2例)
9. ESTERLY JA, WARNER NE: *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch Path* 80:433-41, 1965
(*Pneumocystis carinii* 肺炎)
10. HENDRYL WS, PATRICK RL: Observations on thirteen cases of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Amer J Clin Path* 38:401-5, 1962
(*Pneumocystis carinii* 肺炎13例についての観察)
11. SYMMERS W St C: Generalized cytomegalic inclusion body disease associated with *Pneumocystis* pneumonia in adults. *J Clin Path* 13:1-21, 1960
(成人において *Pneumocystis* 肺炎と合併した全身的な巨大細胞封入体症)

12. WILLIAMS G, STRETTON TB, LEONARD JC: Cytomegalic inclusion disease and *Pneumocystis carinii* infection in an adult. *Lancet* 2:951-5, 1960
(成人における巨大細胞封入体症と *Pneumocystis* 感染)
13. KAFTORI JK, BASSAN H, et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia in the adult: Report of a primary case. *Arch Intern Med* 109:438-46, 1962
(成人における *Pneumocystis carinii* 肺炎. 原発例の1例)
14. RUBIN E, ZAK FG: *Pneumocystis carinii* pneumonia in the adult. *New Eng J Med* 262:1315-7, 1960
(成人における *Pneumocystis carinii* 肺炎)
15. HENNIGAR GR, VINIJCHAIKUL D, et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia in an adult. *Amer J Clin Path* 35:353-64, 1961
(成人に起きた *Pneumocystis carinii* 肺炎)
16. SHELDON WH: Experimental pulmonary *pneumocystis carinii* infection in rabbits. *J Exp Med* 110:147-160, 1959
(家兔に実験的に生じた *Pneumocystis carinii* 感染)
17. RIFKIND D, STARZL TE, et al: Transplantation pneumonia. *JAMA* 189:808-12, 1964
(移植患者の肺炎)
18. CAPERS TH, LEE D: Pulmonary cytomegalic inclusion disease in an adult. *Amer J Clin Path* 33:238-42, 1960
(成人における肺の巨大細胞封入体症)
19. PEACE RJ: Cytomegalic inclusion disease in adults: A complication of neoplastic disease of the hematopoietic and reticulo-histiocytic system. *Amer J Med* 24:48-56, 1958
(成人における巨大細胞封入体症. 造血・網内系の腫瘍の合併症)
20. WONG T, WARNER NE: Cytomegalic inclusion disease in adults: Report of 14 cases with review of literature. *Arch Path* 74:403-22, 1962
(成人における巨大細胞封入体症. 14例の報告と文献の考察)
21. LIM SK, MOON CS: Studies on *Pneumocystis carinii* pneumonia. 2. Epidemiological and clinical studies of 80 cases. *Jonghap Med* 6:77-86, 1960. Cited in: HYUN BH, et al: *Pneumocystis carinii* pneumonitis occurring in an adopted Korean infant. *JAMA* 195:784-6, 1966
(*Pneumocystis carinii* 肺炎の研究. 2. 80例の疫学的ならびに臨床的研究)
22. POST C, DUTZ W, NASARIAN I: Endemic pneumocystis pneumonia in south Iran. *Arch Dis Child* 39:35-40, 1964
(南イランにおける風土病的 *Pneumocystis* 肺炎)
23. ROBBINS JB, MILLER RH, et al: Successful treatment of pneumocystis carinii pneumonitis in a patient with congenital hypogammaglobulinemia. *New Eng J Med* 272:708-13, 1965
(先天性低ガンマグロブリン血症の患者に起こった *Pneumocystis carinii* 肺炎の治療例)
24. GOLDBERG MF, TASHJIAN AH, et al: Renal carcinoma containing a parathyroid hormone-like substance and associated with marked hypercalcemia. *Amer J Med* 36:805-14, 1964
(副甲状腺ホルモン様物質を含み, 高度の高カルシウム血症を伴った腎癌)
25. SNEDECOR PA, BAKER HW: Pseudohyperparathyroidism due to malignant tumors. *Cancer* 17:1492-6, 1964
(悪性腫瘍による偽副甲状腺機能亢進症)