

[総 説]

Pneumocystis jirovecii (ニューモシスチス・イロベチイ)

藤井 毅

東京医科大学八王子医療センター感染症科教授

(平成 28 年 4 月 11 日受付)

Pneumocystis jirovecii は、HIV 感染者を含めた様々な細胞性免疫不全宿主における代表的な日和見感染症であるニューモシスチス肺炎(旧称:カリニ肺炎)を引き起こす。長い間、原虫の一種とみなされていたが、遺伝子学的解析の結果より、現在では子囊菌門に属する真菌の一種であることが証明されている。本真菌は、宿主特異性を示し、人工培地で培養することができないため、未だに微生物学的に不明な点も多い。ニューモシスチス肺炎は基本的に重篤な呼吸器疾患であり致死率も高い。症状や画像所見などの臨床的特徴を把握し、適確で迅速な診断および治療をおこなうことが救命のためには重要である。また、最近では、腎移植後患者などにおけるニューモシスチス肺炎の院内アウトブレイク事例が多数報告されており、感染対策上も重要となっている。

Key words: *Pneumocystis jirovecii*, Pneumocystis pneumonia, Cellular immune deficiency, Invasive fungal infection, Nosocomial infection

1. はじめに

ニューモシスチス属の1菌種である *Pneumocystis jirovecii* は、細胞性免疫不全宿主にニューモシスチス感染症を引き起こす病原微生物である。まれに、リンパ節や骨髄、耳、眼、甲状腺、副腎、肝臓、脾臓などに病変を形成する場合もあるが¹⁾、病変の主座は肺であり、ほとんどの場合はニューモシスチス肺炎(*Pneumocystis pneumonia*: PCP)の像を呈する。

PCP はかつて、低栄養児や未熟児の間で間質性形質細胞性肺炎として知られ、その後成人の免疫不全患者における発生も確認されていたが、基本的にはまれな日和見疾患の一つと認識されていた²⁾。しかしながら、1980年代に入って、後天性免疫不全症候群(AIDS: acquired immunodeficiency syndrome)が急速に世界中に広がったのに伴い、PCPはAIDS患者の60~80%に発症する代表的な日和見疾患として一

気に脚光を浴びるようになった。その後、PCPに対する治療薬の開発や予防投与の確立、および、1990年代後半からの抗HIV療法の導入によって、AIDS患者におけるPCPの発症率は劇的に減少した。しかしながら、HIVに感染していることが判らずにPCPを発症してくる患者は後を絶たず、現在でも本疾患はAIDS指標疾患の中で最も頻度の高い疾患である。

一方、医療の高度先進化に伴い長期生存が可能となった疾患自体や様々な医原性の要因によってPCPのハイリスク患者は増加している。特に、血液疾患を含む悪性腫瘍患者、造血幹細胞・固形臓器移植患者、関節リウマチその他の自己免疫疾患に対してステロイドや免疫抑制剤の長期投与が危険因子となるが、近年では関節リウマチや炎症性腸疾患などに対する各種生物学的製剤の使用によってPCPを発症することが注目されている³⁾。

このように *P. jirovecii* は日常臨床において極めて重要な病原微生物のひとつであり、医師ならびに検査技師がその微生物学的特徴やそれが引き起こす臨床像を理解しておく必要がある。

2. 原虫それとも真菌?

P. jirovecii は、子囊菌門、タフリナ亜門に属する

著者連絡先: (〒193-0998) 東京都八王子市館町 1163
東京医科大学八王子医療センター
藤井 毅
TEL: 042-665-5611 (2415)
FAX: 042-665-5639
E-mail: tfujii@tokyo-med.ac.jp

真菌の一種である。しかしながら、長らく原虫の一種とみなされてきたため、現在でも PCP が寄生虫疾患であると認識している臨床医は少なくない。その経緯および生物分類学については他稿に詳しいが⁴⁾、歴史的背景と真菌に帰属させることになった根拠についての概略を記す。

ニューモシスチスの第一発見者でありシャーガス病(アフリカ眠り病)で有名な寄生虫学者 Carlos Chagas は、1909 年にラットの肺から発見されたトリパノソーマ原虫の生活環の一形態であると誤って報告した。その3年後に、旧称である“カリニ肺炎”の由来となった Antonia Carini が、Delanoë 夫妻と共にトリパノソーマとは別の新種の原虫であるとして“*Pneumocystis carinii* Delanoë & Delanoë 1912”という種名を記載して以来、長い間原虫と認識されてきた。実際、ニューモシスチスは形態学的に原虫に類似しているだけでなく、トリパノソーマ原虫治療薬であるペンタミジンが有効であり、他の病原真菌と異なって人工培地での培養が基本的にできないことも、本真菌が原虫の一種と思われてきた理由と考えられる。

1980年代の後半になって、18S リボゾーム RNA 遺伝子塩基配列による系統解析結果などからニューモシスチスは原虫ではなく真菌の一種であることが証明された⁵⁾。その後もニューモシスチスが真菌に属することを示す知見は数多く報告されているが、そのひとつにニューモシスチスのシスト細胞壁の主要な構成成分が、PCP の補助診断法としても利用されている(1→3)-β-D グルカンであることが国内の研究者によって証明された点が挙げられる⁶⁾。

3. *Pneumocystis carinii* との違いは？

PCP が寄生虫疾患であると誤認されていることが多いことに似て、“カリニ肺炎”という呼称に長らく親しんできたためにニューモシスチス肺炎という名称に違和感を抱いている臨床医は少なくない。さらに言えば、かつてはカリニ肺炎と言っていたことを考えると、“イロベチ肺炎”と呼ぶべきかもしれないが、その呼称はほとんど広まっていないようである。

カリニの名称は、前述した様に寄生虫学者 Antonia Carini の名前に由来しているが、彼らはこの微生物をラットの肺組織標本から発見したのであって、ヒトに対する病原微生物として確認されたのはさらに40年近く経ってからのことである⁴⁾。第二次世界大戦の戦中～戦後にかけての不衛生と食糧難の時期に、低栄養の幼小児の間で流行した間質性形質細胞性肺炎患者の肺からニューモシスチスが検出され、本疾患の原因微

生物であることが示された。このヒトからの分離を1952年に最初に報告したのがチェコの寄生虫学者 Otto Jirovec であり⁷⁾、*P. jirovecii* の名称の由来となっている。その後、この名称変更に関して紆余曲折はあったが、最終的にはヒト由来のものは *P. jirovecii* と呼ぶ事が2000年の前半にほぼ決着している⁸⁾。また、かつて原虫とみなされていたときは「国際動物命名規約」に準拠して *P. jiroveci* (最後の i がひとつ) と記載されていたが、真菌であることが判明してからは「国際植物命名規約」に準拠して *P. jirovecii* に変更されている。なお、PCP という略称は、本来 *Pneumocystis carinii* pneumonia の頭文字であったが、現在も *Pneumocystis pneumonia* の略として用いられている。*Pneumocystis jirovecii* pneumonia より PJP と記載される場合もある。

ニューモシスチスには宿主特異性(親和性)があり、ヒトに感染するものはラットやマウスなど他の哺乳類には感染しないという特徴がある。この親和性は強固であり、同じ齧歯類であるマウスとラットの間であっても交差感染を生じない⁹⁾。このため、ヒトに感染するものは *P. jirovecii*、ラットに感染するものは *P. carinii*、マウスに感染するものは *P. murina*、ウサギに感染するものは *P. oryctolagi* などと区別されている¹⁰⁾。この親和性の機序は未だに明らかにされていないが、*P. jirovecii* を用いた動物実験が出来ない点は、人工培地で培養できない点と合わせて本疾患の病態解明を困難にしている。

4. ニューモシスチス肺炎(PCP)の臨床像は？

幼小児期にほとんどの人が *P. jirovecii* に不顕性感染をおこしていることが知られている¹¹⁾。このため以前は、肺内に潜伏感染していた *P. jirovecii* が免疫能低下時に増殖して PCP を発症すると考えられていたが、最近では新たにヒト-ヒト間で経気道的に感染したものが免疫不全状態ではクリアできずに顕性感染となるという考え方が主流となっている¹²⁾。

HIV 感染者における PCP (HIV-PCP) と HIV 以外の基礎疾患における PCP (non HIV-PCP) とでは臨床像が異なることが知られている¹³⁾¹⁴⁾。自覚症状は、発熱、乾性咳嗽、呼吸困難が3主徴であるが、non HIV-PCP ではこれらの症状が急激に出現するのに対し、HIV-PCP では亜急性(数日～数週間)の経過で徐々に悪化することが多い。診断時の低酸素血症の程度や気管内挿管率などの重症度は non HIV-PCP の方が高く、死亡率は HIV-PCP では10～20%、non HIV-PCP では約30～60%である¹³⁾。胸部聴診所見は正常であ



図1. PCPの胸部単純X線所見
両側対照性の肺門周辺および中下肺野に優位なびまん性スリガラス状陰影を呈する。

ることが多いが、吸気終末に捻髪音を聴取する場合もある。比較的軽症のHIV-PCP患者では、安静時に呼吸苦を訴えていない場合でも歩行負荷により息切れの出現と動脈血酸素飽和度(SpO₂)の低下を認めることがある。

典型的な胸部単純X線所見は、両側対照性のびまん性スリガラス状陰影である。スリガラス状陰影は全肺野にほぼ均一に分布することもあるが、しばしば肺門周辺および中下肺野に優位である(図1)。病状が進行すると、陰影の範囲は肺野末梢まで広がり、濃度が上昇してコンソリデーション(浸潤影)を形成することがある¹⁵⁾。胸部単純X線では異常を指摘できない症例が約10%程度あることが知られているが、胸部HRCTではほぼ確実に陰影を検出できる¹⁶⁾。

胸部HRCT像の基本は両側びまん性スリガラス状陰影であり、これは肺胞腔内のフィブリンやデブリス、菌体の集積を反映している¹⁷⁾。スリガラス状陰影の分布に関しては、肺門側に優位で胸膜側に正常部位を残した像、いわゆる“perihilar distribution with peripheral sparing(末梢肺野がスベアされた所見)”の所見(図2)や、分布が均一ではなく肺小葉単位で濃淡がみられる“モザイク状”もしくは“地図状”のスリガラス状陰影を呈することが比較的特徴的である¹⁸⁾。その他、スリガラス状陰影を背景にして、嚢胞形成や結節影、空洞影など多彩な陰影を呈することがある¹⁹⁾。

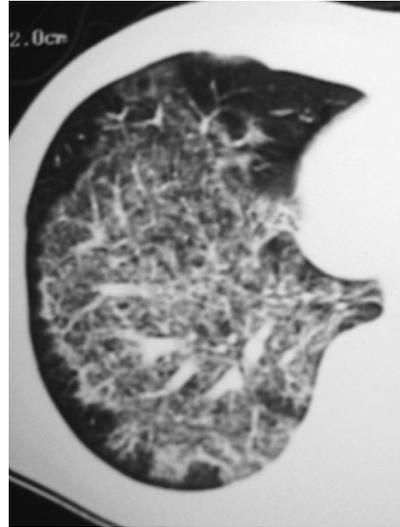


図2. PCPに比較的特徴的な胸部CT像
末梢肺野に正常部分を残した所見(peripheral sparing)の所見。

5. PCPの確定診断法は？

PCPの確定診断には誘発喀痰や気管支肺胞洗浄液、肺組織などを用いて、Diff-Quik染色やギムザ染色で栄養体を、グロコット染色や蛍光抗体法などでシストを、鏡検によって直接検出する必要がある(図3)。一般に、HIV-PCPでは病巣部の菌量が多いため比較的容易に菌体を検出でき、その診断感度は誘発喀痰を用いた場合は50~90%以下、気管支肺胞洗浄液では90~99%、経気管支肺生検および開経肺生検では95~100%と良好である²⁰⁾。一方、non HIV-PCPの場合は病巣部の菌量が少なく、また、呼吸状態が不良で気管支鏡などの侵襲的な検査が躊躇されることも多いため、鏡検による確定診断が困難な場合が少なくない²¹⁾。

PCR法やLAMP法などを用いた遺伝子検査は極めて高感度であり、鏡検によって菌体が確認できない場合には微生物学的な診断根拠となり得る²²⁾²³⁾。しかしながら、*P. jirovecii*の保菌率は、HIV感染者では10%~68.8%、非HIV免疫不全患者では15.9%~58.8%、COPDなどの既存の肺疾患がある患者では4.4%~33.8%と極めて高い²⁴⁾。交通事故や心筋梗塞などで死亡した、基本的に基礎疾患のない人の剖検肺を調べた結果でも、77名中50名(64.9%)の肺から*P. jirovecii*のDNAが検出されたことが報告されている²⁵⁾。すなわち、遺伝子検査だけではPCPと確定せず、臨床像や画像所見、血中β-Dグルカン値などと

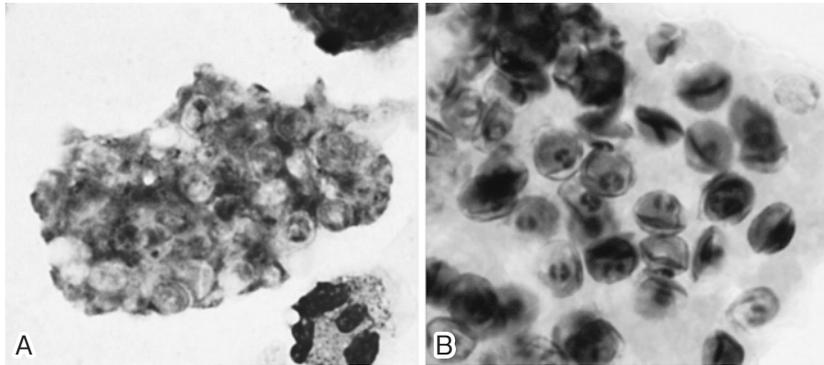


図3. ニューモシスチス肺炎患者の気管支肺胞洗浄液の塗抹標本

A: ギムザ染色により *P. jirovecii* の栄養体の集塊がみられる。内部に白く抜けてみえる類円形構造物はシストである。写真右下隅は好中球。

B: グロコット染色によって黒灰色の類円形に染まったシストの内部には、2箇所の肥厚部が濃く染め出され、括弧状構造物と呼ばれる特徴的な所見がみられる。

合わせて総合的に診断する必要がある。

6. 血中 β -D-グルカン測定は診断に有用か？

β -D-グルカンの血中濃度の測定は、基礎疾患に関わらず PCP の非侵襲的補助診断法として極めて有用である。最近のメタ解析によると PCP 診断における血中 β -D-グルカンの測定感度は 95% (91~97%)、特異度は 86% (82~90%) であることが示されている²⁶⁾。 β -D-グルカン値は侵襲性カンジダ症やアスペルギルス症など他の真菌症でも上昇するが、口腔・食道などの表在性カンジダ症では通常陽性にはならない。

治療開始後に血中 β -D-グルカン値は低下傾向を示すことが多いが、治療終了時点でカットオフ値以下まで下がることはほとんどない。一部の症例では臨床的に明らかに改善しているにも関わらず一過性に血中 β -D-グルカン値が上昇する場合もある²⁷⁾。すなわち、血中 β -D-グルカン値を短期的な治療効果判定の指標として用いるには限界があり、また、血中 β -D-グルカン値が高値であるという理由だけで治療期間を延長する必要はない。基本的に血中 β -D-グルカン測定は診断のために有用なツールであり、研究の目的以外で定期的に測定する意義は低いと思われる。

7. PCP 治療の第一選択薬は？

現在でも第一選択薬は ST 合剤であり、1 回 3~4 錠 (顆粒は 3~4 g) を 1 日 3 回服用する²⁰⁾。Trimetoprim (ST 合剤 1 錠ないし 1 g 中 80 mg 含有) として 15~20 mg/kg/日が推奨されており、およその目安として体重が 60 kg 以上の場合には 1 日量 12 錠とする。

経口剤のバイオアベイラビリティは高く、また、胃管からの投与も可能である。人工呼吸を要するような極めて重症例や腸管からの吸収障害がある場合は ST 合剤の注射製剤を 1 回 3~4 アンプル、1 日 3 回点滴静注を用いるが、1 アンプルあたり 125 mL の輸液 (5% ブドウ糖注射液) が必要である。腎障害がある場合はクレアチニンクリアランスが 15~30 mL/min では半量を、15 mL/min 未満では他剤の選択を考慮する。ST 合剤の Sulfamethoxazole の薬物標的である dihydropteroate synthase (DHPS) の耐性変異に関する研究結果があるが²⁸⁾、治療効果には影響を与えなかったとする報告もあり²⁹⁾、現時点では臨床的にさほど危惧する必要はないと思われる。

第二選択薬はベンタミジン 3~4 mg/kg/日で、1 日 1 回点滴静注であり、残りの治療期間投与する。しかしながら、ベンタミジンにも発熱、腎障害、肝障害、骨髄抑制、膵内分泌異常 (高血糖・低血糖)、急性膵炎、骨髄抑制、低血圧などの副作用がしばしば出現する。

2012 年に国内承認されたアトバコン 1 回 750 mg (1 包)、1 日 2 回 (食後) 経口投与は、ST 合剤やベンタミジンに比べて副作用が少なく使いやすい薬剤であるが、有効性が劣るため第一選択薬としては用いない方がよい³⁰⁾³¹⁾。米国の HIV 日和見感染症治療ガイドラインでは軽~中等症での代替薬として位置づけられているが²⁰⁾、重症度に関わらず第一選択薬は ST 合剤を使用の方が安全である。副作用などのために ST 合剤の継続ができない場合、治療開始時に軽症~中等症であった症例や、治療変更の時点で病状が安定している

場合には、ペンタミジンの代わりにアトバコンを第二選択薬として使用しても良いと思われる。

8. PCP 患者に対する院内感染対策は必要か？

乳幼児の大部分が *P. jirovecii* の曝露を受けていることなどから、*P. jirovecii* は広く遍在しており土壌など環境中の存在も推察されていたが³²⁾、最近ではヒトが唯一のリザーバーとしてヒト-ヒト間で伝播しているという考え方が主流となっている。その科学的根拠としては、PCP 患者と接触した医療従事者の誘発喀痰から同一遺伝子型の *P. jirovecii* が検出されたこと³³⁾、AIDS-PCP を発症した母親と生後1ヶ月の新生児が PCP を発症し両者から分離された *P. jirovecii* の遺伝子型が一致したこと³⁴⁾、PCP 集団発生事例で各患者から検出された *P. jirovecii* の遺伝子型が一致したこと³⁵⁾、などが挙げられる。

近年、医療施設内での免疫不全患者における PCP のアウトブレイク事例が多数報告されているという事実からも *P. jirovecii* が院内で伝播しうるとは疑いない³⁶⁾³⁷⁾。また、PCP 患者周囲の空気をサンプリングしたスタディによると、1 m では 79%、8 m 離れた場所でも 33% の *P. jirovecii* DNA が検出されており、空気感染することが推測されている³⁸⁾。すなわち、PCP 患者に対する院内感染対策は必要であり、特に急性期の PCP 患者では咳嗽によって周囲に多数の菌体を拡散させている可能性が高いことから、治療によって菌量が減少するまでは PCP 発症リスクが高い患者との同室は避け、できれば個室管理が望ましい。さらに、PCP 患者が免疫不全患者の集まる外来の待合等に行く際には、サージカルマスクを着用させるなど配慮も必要である。

最近の報告によると、PCP 患者と接触した医療スタッフから鼻腔スワブもしくはうがい液を調べたところ、102 名中 9 名から *P. jirovecii* DNA が検出され、うち 2 名では呼気中からも検出されている³⁹⁾。また、腎移植後患者での PCP アウトブレイクの感染経路を詳細に調査した結果では、他の患者への感染源になった 10 例中 3 例は PCP 未発症の保菌者であったことが示されている⁴⁰⁾。しかしながら、すべての PCP 発症リスクの高い入院患者を逆隔離することは現実的ではないため、特にハイリスクの患者には ST 合剤 (1 g/日) などによる発症予防を検討する必要がある⁴¹⁾。

文 献

1) Ng, VL, DM Yajko, WK Hadley. 1997. Extrapulmonary pneumocystosis. Clin Microbiol Rev 10 (3): 401-

418.

- 2) Walzer, PD, PD Perl, DJ Krogstad, et al. 1974. Pneumocystis carinii pneumonia in the United States. Epidemiologic, diagnostic, and clinical features. Ann Intern Med 80 (1): 83-93.
- 3) Takeuchi, T, Y Tatsuki, Y Nogami, et al. 2008. Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 67 (2): 189-194.
- 4) 山口英世. 2011. ニューモシスチスとはどんな微生物か? : その生物学と分類学を中心に. モダンメディア 57 (5): 125-145.
- 5) Edman, JC, JA Kovacs, H Masur, et al. 1988. Ribosomal RNA sequence shows Pneumocystis carinii to be a member of the fungi. Nature 334 (6182): 519-522.
- 6) Matsumoto, Y, M Yamada, T Amagai. 1991. Yeast glucan of Pneumocystis carinii cyst wall: an excellent target for chemotherapy. J Protozool 38 (6): 6S-7S.
- 7) Gajdusek, DC. 1957. Pneumocystis carinii-etiologic agent of interstitial plasma cell pneumonia of premature and young infants. Pediatrics 19 (4): 543-565.
- 8) Stringer, JR, CB Beard, RF Miller, et al. 2002. A new name (Pneumocystis jiroveci) for Pneumocystis from humans. Emerg Infect Dis 8 (9): 891-896.
- 9) Gigliotti, F, AG Harmsen, CG Haidaris, et al. 1993. Pneumocystis carinii is not universally transmissible between mammalian species. Infect Immun 61 (7): 2886-2890.
- 10) Beck, JM, MT Cushion. 2009. Pneumocystis workshop: 10th anniversary summary. Eukaryot Cell 8 (4): 446-460.
- 11) Vargas, SL, WT Hughes, ME Santolaya, et al. 2001. Search for primary infection by Pneumocystis carinii in a cohort of normal, healthy infants. Clin Infect Dis 32 (6): 855-861.
- 12) Krajcicek, BJ, AH Limper, CF Thomas, et al. 2008. Advances in the biology, pathogenesis and identification of Pneumocystis pneumonia. Curr Opin Pulm Med 14 (3): 228-234.
- 13) Tasaka, S. 2015. Pneumocystis Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-infected Adults and Adolescents: Current Concepts and Future Directions. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med 9 (Suppl 1): 19-28.
- 14) Roux, A, E Canet, S Valade, et al. 2014. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with or without AIDS, France. Emerg Infect Dis 20 (9): 1490-1497.
- 15) Allen, CM, HH Al-Jahdali, KL Irion, et al. 2010. Imag-

- ing lung manifestations of HIV/AIDS. *Ann Thorac Med* 5 (4): 201-216.
- 16) Gruden, JF, L Huang, J Turner, et al. 1997. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *Am J Roentgenol* 169 (4): 967-975.
 - 17) Kanne, JP, DR Yandow, CA Meyer. 2012. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. *Am J Roentgenol* 198 (6): W555-561.
 - 18) Vogel, MN, H Brodoefel, T Hierl, et al. 2007. Differences and similarities of cytomegalovirus and pneumocystis pneumonia in HIV-negative immunocompromised patients thin section CT morphology in the early phase of the disease. *Br J Radiol* 80 (955): 516-523.
 - 19) Fujii, T, T Nakamura, A Iwamoto. 2007. *Pneumocystis pneumonia* in patients with HIV infection: clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features. *J Infect Chemother* 13 (1): 1-7.
 - 20) National Institutes of Health, AIDSinfo. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents, 2013. Available at: www.aidsinfo.nih.gov. Accessed 22 April 2013.
 - 21) Reid, AB, SC Chen, LJ Worth. 2011. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients: new risks and diagnostic tools. *Curr Opin Infect Dis* 24 (6): 534-544.
 - 22) Lu, Y, G Ling, C Qiang, et al. 2011. PCR diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*: a bivariate meta-analysis. *J Clin Microbiol* 49 (12): 4361-4363.
 - 23) Nakashima, K, M Aoshima, Y Ohkuni, et al. 2014. Loop-mediated isothermal amplification method for diagnosing *Pneumocystis pneumonia* in HIV-uninfected immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *J Infect Chemother* 20 (12): 757-761.
 - 24) Morris, A, K Wei, K Afshar, et al. 2008. Epidemiology and clinical significance of pneumocystis colonization. *J Infect Dis* 197 (1): 10-17.
 - 25) Ponce, CA, M Gallo, R Bustamante, et al. 2010. *Pneumocystis* colonization is highly prevalent in the autopsied lungs of the general population. *Clin Infect Dis* 50 (3): 347-353.
 - 26) Karageorgopoulos, DE, JM Qu, IP Korbila, et al. 2013. Accuracy of beta-D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 19 (1): 39-49.
 - 27) Koga, M, T Koibuchi, T Kikuchi, et al. 2011. Kinetics of serum beta-D-glucan after *Pneumocystis pneumonia* treatment in patients with AIDS. *Intern Med* 50 (13): 1397-1401.
 - 28) Takahashi, T, N Hosoya, T Endo, et al. 2000. Relationship between mutations in dihydropteroate synthase of *Pneumocystis carinii* f. sp. hominis isolates in Japan and resistance to sulfonamide therapy. *J Clin Microbiol* 38: 3161-3164.
 - 29) Navin, TR, CB Beard, L Huang, et al. 2001. Effect of mutations in *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene on outcome of *P. carinii* pneumonia in patients with HIV-1: a prospective study. *Lancet* 358: 545-549.
 - 30) Hughes, W, G Leoung, F Kramer, et al. 1993. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 328 (21): 1521-1527.
 - 31) Dohn, MN, WG Weinberg, RA Torres, et al. 1994. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. Atovaquone Study Group. *Ann Intern Med* 121 (3): 174-180.
 - 32) Navin, TR, D Rimland, JL Lennox, et al. 2000. Risk factors for community-acquired pneumonia among persons infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 181 (1): 158-164.
 - 33) Miller, RF, HE Ambrose, AE Wakefield. 2001. *Pneumocystis carinii* f. sp. hominis DNA in immunocompetent health care workers in contact with patients with *P. carinii* pneumonia. *J Clin Microbiol* 39 (11): 3877-3882.
 - 34) Miller, RF, HE Ambrose, V Novelli, et al. 2002. Probable mother-to-infant transmission of *Pneumocystis carinii* f. sp. hominis infection. *J Clin Microbiol* 40 (4): 1555-1557.
 - 35) Schmoldt, S, R Schuegger, T Wendler, et al. 2008. Molecular evidence of nosocomial *Pneumocystis jirovecii* transmission among 16 patients after kidney transplantation. *J Clin Microbiol* 46 (3): 966-971.
 - 36) Goto, N, K Futamura, M Okada, et al. 2015. Management of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Kidney Transplantation to Prevent Further Outbreak. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 15; 9 (Suppl 1): 81-90.

- 37) Mori, S, M Sugimoto. 2015. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Rheumatoid Arthritis Patients: Risks and Prophylaxis Recommendations. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 9 (Suppl 1): 29-40.
- 38) Choukri, F, J Menotti, C Sarfati, et al. 2010. Quantification and Spread of *Pneumocystis jirovecii* in the Surrounding Air of Patients with *Pneumocystis* Pneumonia. *Clin Infect Dis* 51 (3): 259-265.
- 39) Valade, S, E Azoulay, C Damiani, et al. 2015. *Pneumocystis jirovecii* airborne transmission between critically ill patients and health care workers. *Intensive Care Med* 41 (9): 1716-1718.
- 40) Le Gal, S, C Damiani, A Rouillé, et al. 2012. A cluster of *Pneumocystis* infections among renal transplant recipients: molecular evidence of colonized patients as potential infectious sources of *Pneumocystis jirovecii*. *Clin Infect Dis* 54 (7): e62-71.
- 41) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 2014. 深在性真菌症の診断・治療のガイドライン 2014, p. 240-248, 協和企画, 東京.