

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	小 坂 充
論文審査担当者	主 査 本 田 孝 行 副 査 中 沢 洋 三 ・ 大 森 栄
<p>論文題目</p> <p>A Four-Center Retrospective Study of the Efficacy and Toxicity of Low-Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole for the Treatment of Pneumocystis Pneumonia in Patients without HIV Infection</p> <p>(非 HIV 感染症患者に発症したニューモシスチス肺炎に対する低用量 ST 合剤による治療の効果と毒性～4 施設における後方視的研究～)</p> <p>(論文の内容の要旨)</p> <p>背景：ニューモシスチス肺炎 (<i>Pneumocystis pneumonia</i> ; PCP) は、HIV 感染症患者における日和見感染症として知られてきたが、抗レトロウイルス療法や発症予防が広く行われるようになるにつれて発症率は低下した。近年、臓器移植、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤、抗癌剤を使用される患者が増えるにつれ、非 HIV 感染症患者に発症する PCP (非 HIV-PCP) が重要視されてきている。現在一般に推奨されている PCP の治療レジメンは、主に HIV 感染症患者に発症した PCP (HIV-PCP) を対象として行われたランダム化比較試験をもとに作成されたものである。非 HIV-PCP には確立された標準治療がなく、HIV-PCP に準じて治療されているのが現状である。HIV-PCP に対する治療の第一選択薬は ST 合剤であり、標準投与量は Trimethoprim 換算で 15-20 mg/kg/日である。しかし、実際にこの投与量で治療を行った場合、有害事象の発現率が高く、減量・中止を余儀なくされることが多い。さらに、非 HIV-PCP に対して ST 合剤の治療用量はこれまで検証されていない。本研究の目的は、非 HIV-PCP に対して低用量の ST 合剤で治療をしたときの効果と毒性を調査することである。</p> <p>方法：長野県内 4 施設（信州大学医学部附属病院、長野市民病院、篠ノ井総合病院、諏訪赤十字病院）において、2003 年 1 月から 2016 年 9 月までの期間に非 HIV-PCP と診断され ST 合剤で治療された患者の診療録を後方視的に調査した。本研究では、以下 (i) から (iv) 全てを満たすものを非 HIV-PCP と診断した。(i) 易感染状態である、(ii) 胸部 X 線写真あるいは CT で両側びまん性すりガラス様陰影を認める、(iii) 気道由来の検体で <i>Pneumocystis jirovecii</i> が検出される、(iv) β-D グルカンが陽性である。β-D グルカンのカットオフ値についていくつかの報告があるが、我々は WAKO 法で 11 pg/mL 以上、MK 法で 20 pg/mL 以上を陽性と判定した。Trimethoprim 換算で 20 mg/kg/日を超える高用量で治療されていた患者は除外し、15-20 mg/kg/日を常用量群、15 mg/kg/日未満を低用量群と 2 群に分け、治療効果と毒性を比較検討した。腎機能障害のある患者では、ST 合剤の投与量が減量されていることも多い。そこで上記の群分けは、実際の投与量に腎機能に基づく補正係数を乗じた補正投与量によって行った。治療効果の評価には生存率を用い、毒性は有害事象共通用語規準 (version4.0) の Grade1 から 5 の 5 段階で評価した。</p> <p>結果：高用量で治療された非 HIV-PCP 患者 5 例を除外し、77 例の患者のうち常用量、低用量で治療された患者はそれぞれ 36、41 例であった。 Kaplan-Meier 法では常用量群と低用量群とで生存率において有意差は認めなかった。90 日間の PCP 関連死亡率は常用量群と低用量群でそれぞれ 25.0%と 19.5%であった ($P=0.76$)。有害事象共通用語規準で grade 3 以上の有害事象は常用量群と低用量群でそれぞれ 41.7%と 17.1%であった ($P=0.02$)。嘔吐 ($P=0.03$) と血小板減少 ($P=0.03$) は常用量群でより高頻度に見られた。</p> <p>結論：非 HIV-PCP に対し低用量 ST 合剤で治療した場合の生存率は、常用量レジメンと比べ遜色ない。低用量レジメンは常用量レジメンと比べ有害事象が少なく、より忍容性が優れている。</p>	