

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 柴田 怜
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 703 号
学位授与の日付 平成 28 年 3 月 23 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 A 21-Day of Adjunctive Corticosteroid Use May Not Be Necessary for HIV-1-Infected Pneumocystis Pneumonia with Moderate and Severe Disease.
(HIV 感染症合併ニューモシスチス肺炎の治療におけるステロイド併用期間の検討)

論文審査委員 主査 教授 藤井 雅寛
副査 教授 菊地 利明
副査 教授 齋藤 玲子

博士論文の要旨

背景：各国のガイドラインは HIV 感染者における中等症以上のニューモシスチス肺炎に対して抗菌薬に加えて 21 日間の副腎皮質ステロイド投与の併用を推奨している。しかし、HIV 感染者に副腎皮質ステロイドの全身投与を行うことは細胞性免疫をさらに悪化させる可能性があり、日和見感染症の発症頻度の増加等の有害事象が懸念される。更に、米国 CDC ガイドラインではニューモシスチス肺炎中等症以上を重症例 ($A-aDO_2 \leq 45$ mmHg) と中等症例 ($A-aDO_2 \geq 35$ mmHg かつ < 45 mmHg, または $PaO_2 < 70$ mmHg) に分類しているが、いずれも抗菌薬治療に加えて 21 日間の副腎皮質ステロイドの投与が推奨されている。本研究は 21 日間の副腎皮質ステロイド併用基準を満たす中等症から重症のニューモシスチス肺炎について実際の副腎皮質ステロイド併用期間及び短期間のステロイド併用と関連する因子について後ろ向きに検討することを目的とした。

方法：診療録を用いた単施設後ろ向き試験。2004 年 1 月から 2012 年 12 月の間に HIV 感染症合併ニューモシスチス肺炎と診断され、CDC ガイドラインにより 21 日間の副腎皮質ステロイド併用の基準 ($PaO_2 < 70$ mmHg または $A-aDO_2 \geq 35$ mmHg) を満たす症例を本研究の適格基準とした。ニューモシスチス肺炎の診断は気管支鏡検査により病理学的に *Pneumocystis jirovecii* が証明されたものを確定例とし、呼吸器症状に加えて胸部 CT でニューモシスチス肺炎に矛盾しない所見があり、治療反応良好なものを臨床診断例とした。診療録を用いて実際の副腎皮質ステロイドの併用期間およびその他の臨床的特徴について検討した。

結果：研究対象の 73 人における副腎皮質ステロイド併用期間の中央値は 13 日間 (四分位値 9-21) であった。51 人 (70%) が重症、22 人 (30%) が中等症に分類された。副腎皮質ステロイド併用期間の中央値は重症が 15 日間 (四分位値 11-24)、中等症が 9 日間 (四分位値 9-13) であった。副腎皮質ステロイド併用は有効であり、全体において 10 日間以内に 30% の患者が、14 日以内に 60% の患者が併用終了可能であった。中等症の HIV 感染合併ニューモシスチス肺炎 ($n=22$) において 9% のみが 15 日間以上副腎皮質ステ

ロイド併用を必要とした。一方で重症の HIV 感染合併ニューモシスチス肺炎 (n=51) の 35%が 21 日間以上の副腎皮質ステロイド併用を必要とした。ニューモシスチス肺炎診断時において重症群は中等症群と比較して LDH 値が高値であった ($p < 0.001$)。CD4 数および HIV ウイルス量においては 2 群間に差は認められなかった。また、重症の HIV 感染合併ニューモシスチス肺炎の副腎皮質ステロイド併用期間を 14 日間以内と 15 日以上に分類して比較検討したところ、14 日以内の副腎皮質ステロイド併用は CD4 数高値と有意に関連し ($p = 0.049$)、LDH 低値との関連において有意傾向が認められた ($p = 0.06$)。一方で A-aD02 および PaO2 においては 2 群間に差は認められなかった。予後においてはニューモシスチス肺炎診断後 1 年間で中等症患者の 2 名がクリプトコッカス症を発症し、2 名が結核を発症した。重症においてはクリプトコッカス症、サイトメガロウイルス網膜炎、サイトメガロウイルス腸炎を各 1 名ずつ発症した。重症の 4 名 (13%) が死亡したが、中等症に死亡者はいなかった。

結論 : 21 日未満のより短期間の副腎皮質ステロイド併用は有効であり、中等症から重症のニューモシスチス肺炎の 60%が 14 日以内に副腎皮質ステロイド併用を終了可能であった。また中等症のニューモシスチス肺炎の 90%が 14 日間以内に副腎皮質ステロイド併用を終了可能であった。副腎皮質ステロイドの全身投与は種々の有害事象を引き起こす可能性があり、より短期間の投与が望ましい。本研究においては大多数の患者が 14 日以内に副腎皮質ステロイド投与を終了可能であった。今後、中等症から重症の HIV 合併ニューモシスチス肺炎における副腎皮質ステロイド短期併用群と長期併用群を比較した大規模前向きランダム化比較試験による更なる検討が望まれる。

審査結果の要旨

各国のガイドラインは HIV 感染者における中等症から重症のニューモシスチス肺炎 (PCP) に対して抗菌薬に加えて 21 日間の副腎皮質ステロイドの併用を推奨している。本研究は、21 日間のステロイド併用基準を満たす中等症以上の HIV 合併 PCP を対象としてステロイド併用期間および併用と関連する因子について後向きに検討した。

ステロイド併用基準 (室内気 PaO2 $< 70\text{mmHg}$ または AaD02 $\geq 35\text{mmHg}$) を満たす HIV 合併 PCP を適格基準とした。適格基準を満たした 73 人のステロイド併用期間の中央値は 13 日間 (四分位数 9-21) であった。30%および 60%の患者がそれぞれ 10 日間以内および 14 日以内にステロイド併用を終了可能であった。中等症群 (n=22, AaD02 35-45mmHg) では 9%のみが 15 日間以上のステロイド併用を必要としたが、重症群 (n=51, AaD02 $\geq 45\text{mmHg}$) では 35%が 21 日間以上の併用を必要とした。重症の 4 名のみが死亡した。重症群における 14 日間以内のステロイド併用中止は CD4 数高値と有意に関連した ($p = 0.049$)。21 日未満のステロイド併用は HIV 合併 PCP に対して有効であり、中等症以上の 60%が 14 日以内に併用を終了できた。また中等症の 90%が 14 日間以内に併用を終了できた。

本論文は、HIV 合併ニューモシスチス肺炎に対するステロイド併用療法について検討し、現行のガイドラインが副腎皮質ステロイドの過剰治療となっていることを示唆した点に博士論文としての価値を認めた。