

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 笠原 嵩翔

論 文 題 目

Retrospective Analysis of the Efficacy of Early Antiretroviral Therapy in HIV-1-Infected Patients Coinfected with *Pneumocystis jirovecii*

(ニューモシスチス・イロベチイを共感染した HIV-1 患者における抗レトロウイルス療法早期導入の有効性に関する後方視的研究)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 木村 宏
名古屋大学教授

委員 八木 哲也
名古屋大学教授

委員 松下 正
名古屋大学教授

指導教授 石井 誠

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、HIV 感染によるニューモシスチス肺炎（PCP）を発症した後天性免疫不全症候群（AIDS）と診断し、初回抗レトロウイルス療法（ART）を導入した HIV-PCP 症例を抽出し、後方視的コホート研究を行った。PCP 治療開始後 21 日以内に初回 ART を導入した早期群、22 日以降に ART を導入した晚期群に分類した。ART 開始後 24 週時点における日和見感染の新規発症あるいは再燃による AIDS 進行と全死亡、ウイルス学的制御率と CD4 数の変化、安全性評価のいずれも両群で有意差を認めなかった。以上より HIV-PCP 患者に対する早期 ART 導入は忍容性が高く安全であることが示された。PCP 発症 AIDS に対して ART を早期に導入することを積極的に検討しうると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. グレード 3~4 の検査値、臨床所見の有害事象の定義は、先行研究でも採用されている Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (corrected version 2.1) を用いた。
2. 核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）に関して、早期群では emtricitabine (FTC)/tenofovir alafenamide (TAF) を導入した割合が多く、晚期群で FTC/tenofovir disoproxil fumarate (TDF) が多かった。これは早期群で 2017 年以降の症例がやや多く、同時期に日本における NRTI レジメンが TDF/FTC から TAF/FTC に移行したためであると考えられる。
3. 免疫不全の進行した HIV 症例で ART 開始が遅れると、別の日和見合併症の発症リスクが高まることが知られている。本研究では ART 導入後の日和見感染症発症リスクは早期群、晚期群で差がなかったが、これは症例数が限られていることにより差が出なかった可能性が考えられる。プロペンシティスコアマッチ後の早期群で PCP-IRIS は若干多い傾向があったが有意差は認めなかった。また早期群で有害事象が増加することもなく忍容性が高いことが示されたため、可能な限り早期に ART を導入することを推奨した。
4. 本研究は単施設における後方視的検討であり、選択バイアスが存在している可能性が高く、また症例数も限られていた。そのためプロペンシティスコアマッチングを行い、基本特性のそろったコホートを再度選定して解析した。また臨床的に顕在化しない免疫再構築症候群（IRIS）が存在した可能性はあり、後方視的研究における情報バイアスに該当する。交絡因子として、PCP 治療開始～ART 開始までの日数と ART 開始時のステロイド投与が互いに交絡する可能性がある。また PCP 以外の併存感染症が全身炎症を反映する検査値と交絡すると考える。

本研究は HIV-PCP 患者に対する ART 治療に関して重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	笠原 嵩翔
試験担当者	主査 木村 宏		副査 ₁ 八木 哲也	
	副査 ₂ 松下 正		指導教授 石井 誠	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. グレード 3~4 の検査値、臨床所見の有害事象の定義について2. 早期群、晚期群における治療薬のばらつきについて3. 早期群、晚期群において評価項目に有意差がなく、またプロペンシティスコアマッチング後は早期群でPCP-IRISが多い傾向があるが、それでも早期ART導入を推奨した理由について4. 本研究のLimitationについて <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				