

資料

17.6 データセンター

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター(ACC)

データセンター長 石塚直樹 国立国際医療センター 地域保健医療研究部

統計担当 石塚直樹 国立国際医療センター 地域保健医療研究部

データマネージャー 岡 慎一 国立国際医療センター ACC

高野 操 国立国際医療センター ACC

伊藤将子 国立国際医療センター ACC

小形幹子 国立国際医療センター ACC

CRF 作成 高野 操 国立国際医療センター ACC

伊藤将子 国立国際医療センター ACC

17.7 プロトコール作成

安岡 彰 長崎大学医学部・歯学部附属病院感染制御教育センター

岡 慎一 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

立川夏夫 横浜市立市民病院 感染症部

高野 操 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

伊藤将子 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

資料

18. 研究結果の発表

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。プロトコルで規定された最終解析の結果は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。

ただし、研究代表者または研究事務局は研究のエンドポイントの解析結果を含まない研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表は、臨床試験審査運営委員会およびデータセンター長の了承を経て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は研究代表者を筆頭とし、以下、研究事務局とデータセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者1名)、とする。それ以外は、論文の投稿規定に従って登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設ごとに選び共著者とする。全参加施設および施設研究責任者・コーディネーターは、巻末に研究グループとして記載する。すべての共著者は投稿前に論文内容をレビューし、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者は、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表が複数回に及ぶ場合、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うことができる。発表者は研究代表者が臨床試験審査運営委員会の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が研究事務局とデータセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

資料

19. 参考文献

1. DHHS, http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_102904.pdf (治療ガイドライン)
2. Fedorowski T, et al. Metabolism of ursodeoxycholic acid in man. *Gastroenterology*. 1977 Nov;73(5):1131-7.
3. 戸田安士 他: 基礎と臨床, 10, 103 (1976)
4. 宮地一馬 他: 臨床と研究, 53, 1395 (1976)
5. 芦沢真六 他: 医学のあゆみ, 101, 922 (1977)
6. 戸田剛太郎 他: 肝胆膵, 37, 443 (1998)
7. Sanne I, et al. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (A1424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Jan 1;32(1):18-29.
8. Wood R, et al. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Jun 1;36(2):684-92.
9. Kempf DJ, et al. Practical preclinical model for assessing the potential for unconjugated hyperbilirubinemia produced by human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Feb;50(2):762-4.
10. Rodriguez Novoa S, et al. Plasma levels of atazanavir and the risk of hyperbilirubinemia are predicted by the 3435C-->T polymorphism at the multidrug resistance gene 1. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 15;42(2):291-5. Epub 2005 Dec 8.

ニューモシスチス肺炎治療での減量治療法の検討

研究代表者：田邊 嘉也（新潟大学大学院医歯学総合研究科 臨床感染制御学分野）

研究分担者：立川 夏夫（横浜市立市民病院 感染症内科）

1. 研究目的

ニューモシスチス肺炎の治療はST合剤が最も有効であることは明白である。が、それ故、副作用での中断率の高さ（約67%）は問題である。通常問題である筈だが、これに関する正式な試みは少ない。この治療法がガイドライン、教科書として最も良い治療法として推奨されているためである。しかし現実には中断率が異常に高いことより、各施設の各医師が自己の経験に基づきST合剤を減量している。ニューモシスチス肺炎の治療には、建前でのガイドライン遵守と具体例でのさじかげんに非常に乖離が存在している。

そのため、まずは減量の程度の少ない量での研究開始とした。本来のガイドラインでのST合剤の使用量はtrimethoprim換算で15mg/kg/日である。まずは12mg/kg/日の段階で試み、その後、10mg/kg/日を試みる2段階方式とすることとした。この研究を1～2カ所でpilot studyとして開始することとなった。

2. 研究方法

まず、横浜市立市民病院においてpilot studyを先行させることとした。「ガイドラインの実施の重要性」に関する考え方が強いこと、対象患者を軽症のニューモシスチス肺炎（動脈血液ガスにおいてA-aDO₂が45mmHg以下）とした。薬剤量はtrimethoprim換算で12mg/kg/日とした。

横浜市立市民病院では、プロトコルを倫理委員会に提出し承認されている。他に国立国際医療センター、新潟大学附属病院、川崎市立病院では、適応患者がいる場合に担当医が適切と判断する場合に

は、医師の裁量範囲内でまず試み、手ごたえがあれば、倫理委員会に提出することとした。

（倫理面への配慮）

文科省・厚労省の疫学倫理ガイドラインに従って全ての研究を行っている。研究は参加する全ての医療機関で倫理委員会の承認を得ることを基本としている。対象となる全ての患者に対して説明文書を用いた十分な説明の後、文書による同意を得ている。また全ての研究結果において、個人が特定できるような情報は省くこととしている。血液等検体の扱いに関しても、感染防止の注意に加えている。研究成果は迅速にHIV感染者に還元出来るよう努めている。

3. 研究結果

倫理委員会に承認を受けた施設が、まだ、1施設のみであるが、非常に興味深い経過が得られている。4例の症例が検討された。3例は横浜市立市民病院の症例である。この1例は軽症、2例は超軽症であった。

1例目は45歳男性。前医でサイトメガロウイルス肺炎を発症し、HIV感染症が判明。当院紹介時点で軽症ニューモシスチス肺炎（CT所見、血液gas低下、β-D-グルカン上昇）であった。この症例ではST合剤10mg/kg/日も多量すぎると判断し、ST合剤4錠（trimethoprim換算で4.6 mg/kg/日）で治療。14日間の治療後、ST合剤による肝機能障害が疑われ中止。残り7日間はpentamidine点滴200mgを実施。実際には肝機能障害は他の薬剤が原因であった。現在は月1回のpentamidine点滴にてニューモシスチス肺炎の予防を実施している。この症例は、軽症ではガイドラインの量が不必要であることを明示している。

2例目は35歳男性。前医にて間質性肺炎が認められフォローされていた。セカンドオピニオンの病院にて間質性肺炎のCT像よりニューモシスチス肺炎が認められ、横浜市立市民病院に紹介された。しかし紹介時にはニューモシスチス肺炎が軽快していた。しかし以前のCT所見、 β -D-グルカン上昇、痰でのPCR陽性より、超軽症ニューモシスチス肺炎が存在すると思われる。この症例でもST合剤10mg/kg/日も多量すぎると判断し、ST合剤2錠(trimethoprim換算で32 mg/kg/日)で治療。治療開始14日間は38度の発熱と膝の裏の痛みより、副作用の合併との判断で中止となった。この症例でも、月1回のpentamidine吸入にて予防されている。やはり、この症例でも、軽症ではガイドラインの量が不必要であることを明示している。更にこの症例が示唆的であるのは、横浜市立市民病院に紹介される以前に、近医にて漠然と肺炎治療のためにazithromycin 500mgが3日間投与されていた。これはazithromycinが軽症のニューモシスチス肺炎を改善させたことを示唆している。エリスロマイシンには弱いながら抗ニューモシスチス肺炎効果があると考えられているが、azithromycinに関しても、弱い予防効果があるのみと考えられている。今回の症例は治療させた可能性もあり、非常に興味深い。

3例目は45歳男性。エアロビクスのインストラクターであり激しい仕事の後に咳が続くことより、HIV感染症が判明。そのため紹介された。外来時の胸部Xpは正常、 β -D-グルカン正常、しかし痰のPCRが陽性であった。超軽症ニューモシスチス肺炎が存在すると思われる。この症例でもST合剤10mg/kg/日も多量すぎると判断し、ST合剤4錠(trimethoprim換算で64 mg/kg/日)で治療。治療開始9日目には39度の発熱と湿疹が出現し、副作用の合併との判断で中止となった。その後はatovaquoneにて治療されている。この症例では減量した量(trimethoprim換算64 mg/kg/日)でも、過敏症症状が出現している。

国立国際医療センターでも、この試みをトライしていただいたが、08年4月から12月の9ヶ月間で19例のニューモシスチス肺炎において、プロトコルに適應する軽症例は1例のみであった。この例(4例目)ではtrimethoprim換算11 mg/kg/日で治療されましたが、10日目に過敏症症状が出現し中止となっております。

以上の4例(減量群という括りでは)では、過敏症症状の発症は2例であった。

4. 考察

症例数としては10例以上であるが、現時点では軽症例は2例(過敏症率50%)、超軽症2例(過敏症率50%)が検討できているだけである。例数は少ないが非常に示唆に富む4例であった。

(1) 上記4例の結果からは、trimethoprim換算で減量しても、約50%に過敏症症状の出る可能性。

(2) 上記4例の結果からは、21日治療すれば、軽症のニューモシスチス肺炎は管理可能であり、21日間の治療内容は、pentamidineでもatovaquoneでも良いこと。特に第3例からは、ST合剤7日間→atovaquone14日間という可能性が示唆された。

(3) 2例目の結果からは、azithromycinも治療の選択肢になりうること。

以上のことは今後の研究にとって非常に大きな示唆であった。特に(2)は検討すべき内容と考えられる。

5. 自己評価

1) 達成度について

症例数の問題はありますが、非常に興味深い結果が導きられつつある。他施設と共同しながら、更に症例を増やす予定である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ニューモシスチス肺炎治療の治療は、世界的に、既に完成されたものとして認知されている。しかし、過敏症の合併率は高い(約70%)。国際的にも有意義な研究である。それ以上に患者にとってST合剤が上手に使用可能であることは朗報である。ニューモシスチス肺炎治療時のST合剤の過敏症の問題が解決できた場合には、外来での治療が非常にやりやすくなる。現在では、治療開始後の2週目に約70%で過敏症症状が出現するため、入院加療が長くなる。過敏症の問題が解決された場合には、入院期間の短縮も可能である。更に、ST合剤大量使用時の過敏症が防げることは、少量での予防投与の選択肢を残すこととなり、患者にとっては簡便な手段が残ることとなる。

3) 今後の展望について

尚、症例を増やすために、より重症をのぞいた中等症例(人工呼吸器使用例以外)まで適應症例を拡大する(新プロトコルver2参照)。

また、今回の結果を元に、他の研究(ST合剤/atovaquone併用療法、azithromycin療法)も考察しうると考えられる。

6. 結論

減量に関する研究は、プロトコルを作成するだけで多くの臨床医に拒否感をしめされていた。今回はプロトコルが作成され、本年度の結果に基づいて、他の施設でも倫理委員会での承認が期待可能である。症例の蓄積が非常に楽しい状況である。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特になし。

8. 研究発表

1. Tanuma J, Fujiwara M, Teruya K, Matsuoka S, Yamanaka H, Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Takiguchi M, Oka S. HLA-A*2402-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and escape mutation after ART with structured treatment interruptions. *Microbes Infect.* 2008 May;10(6):689-98. Epub 2008 Mar 29.

2. 立川夏夫. HIV抗体検査と告知について 医薬の門 2008; 48(1): 15-22.
3. 立川夏夫. HIV/AIDS治療の現状と課題 公衆衛生 2008; 72(6): 456-460.

口頭発表

国内

1. 立川夏夫、倉井華子、吉村幸治. HIV感染判明時の告知の内容についての検討. 日本エイズ学会学術学会・総会、2008年11月26日、大阪、P-044.
2. 立川夏夫、倉井華子、吉村幸治. リアルタイムPCR法（TaqMan法）によるHIV-1 RNA定量法の治療時の安全域の推定について. 日本エイズ学会学術学会・総会、2008年11月27日、大阪、0-28-116.

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009 年 2 月 Ver.2.0

厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業(H19-エイズ-一般-002)
「HAART の長期的副作用対策・長期予後に関する研究」班

HIV 感染者ニューモシスチス肺炎治療における
trimethoprim/sulfamethoxazole (ST 合剤)の減量試験

臨床試験実施計画書
(ST Study Version 2.0)

研究代表者 ●●●● (■■■■■■■■■■病院 感染症内科)

〒 住所

TEL:

E-mail:

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009年2月 ver2.0

0. 概要

HIV 感染者におけるニューモシスチス肺炎は重症と中等症以下に分けることが出来る。HIV 感染者における中等症以下のニューモシスチス肺炎治療において、ST 合剤(Trimethoprim/sulfamethoxazole)の治療量を標準量(trimethoprim 換算 15mg/kg)から trimethoprim 換算 12mg/kg に減量する。この減量後に、ST 合剤の治療効果が保たれか否か、ST 合剤の有害事象の発生頻度が減るか否か、を検討する。

(注:通常 ST 合剤は Trimethoprim 80mg / sulfamethoxazole 400mg を含有する)

0.1. 研究仮説

HIV 感染者における中等症以下のニューモシスチス肺炎を対象とした場合、ST 合剤の治療量を標準量(trimethoprim 換算 15mg/kg)から trimethoprim 換算 12mg/kg に減量することで、治療効果を減らすことなく、有害事象の頻度を減らすことが可能である。

0.2. 研究の主目的

ST 合剤の治療量を減量した場合の、治療成功率と有害事象による中断率を調べる。

0.3. 研究の副次的目的

1. ステロイド併用群と非併用群とで、ST 合剤の治療量を減量した場合の、治療成功率と有害事象発生率を調べる。
2. ST 合剤による有害事象発生群と非発生群の症例背景を検討する。

0.4. 対象

対象は HIV 感染者で以下の項目を満たす入院または外来症例とする。

- (1) HIV 抗体スクリーニング検査陽性(確認検査の結果はなくても良い)
- (2) ニューモシスチス肺炎と診断された症例(初発例のみ)
- (3) 人工呼吸器が必要とされない症例
- (4) ニューモシスチス肺炎の治療が開始され 3 日以内
- (5) 年齢 20 歳以上
- (6) 年齢 60 歳未満
- (7) 体重 33kg 以上の症例
- (8) インフォームドコンセント取得可能で、試験参加の意思を有する症例

0.5. 臨床試験のデザイン

本試験はパイロット試験に相当する。そのため対照群は置かれない。

0.6. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 10 例

登録期間: 2 年(平成●年●月●日～平成●年●月●日まで)

観察期間: 治療開始後 12 週間

総研究期間: ●年

資料

ニューモシスチス肺炎治療におけるST合剤の減量試験 2009年2月 ver2.0

0.7. 問い合わせ先

●●●● (■■■■■■■■■■病院 感染症内科)

〒 住所

TEL:

E-mail:

0.9. 本研究計画書で用いる薬剤の略号および表記

薬剤名	商品名	略号(本計画書での表記)
trimethoprim /sulfamethoxazole	バクタ顆粒 バクタ錠	ST合剤

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009年2月 ver2.0

1. 目的

現在、HIV 感染者でのニューモシスチス肺炎治療の第一選択薬は ST 合剤 (trimethoprim / sulfamethoxazole) である。しかし、現実の臨床では標準治療での有害事象の多さが問題となっている。本試験では ST 合剤の治療量を標準量 (trimethoprim 換算 15mg/kg) から trimethoprim 換算 12mg/kg に減量することで、治療効果を減らすことなく、有害事象の頻度を減らすことが可能であるか否かを検討するための第 2 相試験である。

注: ST 合剤 (trimethoprim / sulfamethoxazole) は 1 錠に trimethoprim 80mg と sulfamethoxazole 400mg を含有した薬剤である。顆粒である場合には、1g に trimethoprim 80mg と sulfamethoxazole 400mg を含有している。

ST 合剤の使用量を示す方法は trimethoprim 換算で示される。例えば、64kg の患者において trimethoprim 換算 15mg/kg とは $64 \times 15 = 960\text{mg}$ である。 $960\text{mg} \div 80\text{mg} = 12$ 錠、となる。即ち、64kg の患者において trimethoprim 換算 15mg/kg とは 12 錠 (または 12g) の薬剤量となる。

0.4. 対象

対象は HIV 感染者で以下の項目を満たす入院または外来症例とする。

- (1) HIV スクリーニング検査陽性 (確認検査の結果はなくても良い)
- (2) ニューモシスチス肺炎と診断された症例 (初発例のみ)
- (3) 人工呼吸器が必要とされない症例
- (4) ニューモシスチス肺炎の治療が開始され 3 日以内
- (5) 年齢 20 歳以上
- (6) 年齢 60 歳未満
- (7) 体重 33kg 以上の症例
- (8) インフォームドコンセント取得可能で、試験参加の意思を有する症例

1.1 研究の主目的

HIV 感染者での軽症または中等症のニューモシスチス肺炎の治療において、ST 合剤投与量を、(通常の治療量である trimethoprim 換算 15mg/kg/日から)、trimethoprim 換算 12mg/kg/日に減量した場合に以下の 2 項目に関して検討する。

- 1 つ目は「治療効果が減らないか＝何%治療が成功するか」である。
- 2 つ目は「有害事象による薬剤中断率が減らないか＝何%治療が有害事象で中断するか」である。

1.2 研究の副次的目的

- 治療成功率を ITT (intention to treat) 解析でおこなう。
- 有害事象の内容 (項目、程度、発症時期) を調べる。
- 治療成功率、有害事象の発生率を、軽症ニューモシスチス肺炎と中等症ニューモシスチス肺炎で比較する。
- ST 合剤の使用量減量により、治療失敗が出た場合には、その失敗の因子を解析する。

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009 年 2 月 ver2.0

2. 背景と試験計画の根拠

2.1 本試験の背景

抗 HIV 療法は HIV/AIDS 患者の予後を劇的に改善した。適切な時期に抗 HIV 療法が開始された場合には、予後は非常に延長している。

しかし、現実には AIDS を発症して HIV 感染に罹患していることに気づく患者も多い。本邦の疫学データを示す AIDS 動向委員会においても、新規患者の約 1/3 では、AIDS 発症が契機で HIV 感染症の罹患が発見されている。

AIDS はいまだに、現実には存在する病態である。その AIDS の中でもっとも頻度の高い疾患がニューモシスチス肺炎(旧名:カリニ肺炎)である。このニューモシスチス肺炎の治療は第一推奨が ST 合剤である(1)。この治療法は非常に有効性が高く、ほぼ 100%で治療は成功する。しかし、同時に非常に有害事象率が高い。本邦のデータでは 67%が有害事象率のために治療中断に至っている(図 1 参照)(2)。中断に至る有害事象の多くが薬剤性過敏性症候群(薬剤性発熱または薬剤性発疹)または薬剤性肝酵素上昇である。

図 1 ニューモシスチス肺炎を ST 合剤で治療した場合の有害事象と中断例

Complications During Clinical Courses of *Pneumocystis Carinii* Pneumonia in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Katsuji TERUYA, Akira YASUOKA, Masazumi YAMAGUCHI, Chie YASUOKA, Yoshihiko YAMAMOTO, Ikumi GENKA, NATSUO TACHIKAWA, Yoshimi KIKUCHI and Shinichi OKA

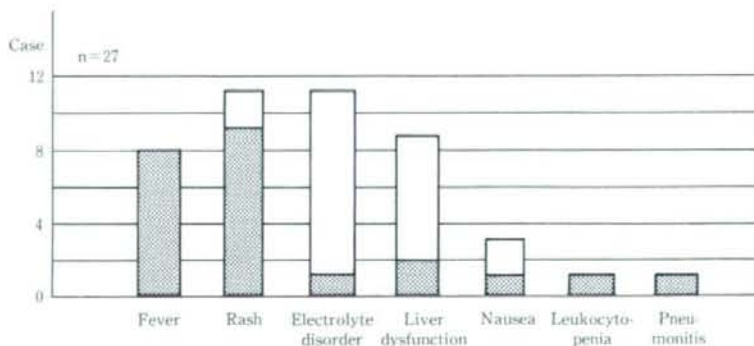


Figure 1. Adverse effects of trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in 27 HIV-1-infected patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. Shaded bars indicate an adverse effect by which T/S was ceased. Some cases experienced plural adverse effects.

この議論の前提として、通常のニューモシスチス肺炎の治療に関して、ST 合剤以外のニューモシスチス肺炎の治療に関して言及しておきたい。

● 通常のニューモシスチス肺炎の治療に関して

HIV 感染者でのニューモシスチス肺炎の治療は 21 日間である。非 HIV 感染者では治療期間は 14 日間が

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009年2月 ver2.0

推奨されているが、HIV感染者では21日間が推奨されている。ST合剤で治療する場合は大体9g~12g(9錠~12錠)である。実際には trimethoprim 換算 15mg/kg/日で正確に計算して治療量が決められている(1)。この21日間の治療終了後は、維持療法(二次予防)が必要とされている。維持療法(二次予防)の治療量は通常 ST 合剤 1g(1錠)である。維持療法(二次予防)がない場合には高率にニューモシスチス肺炎が再燃する。即ち、21日間で治療は完了している訳ではなく、その後の維持治療も必要ということである。維持治療(二次予防)も重要な要因である。治療において最も有効であるST合剤は、維持治療(二次予防)においても最も有効な薬剤である。ST合剤を最初の21日間に有害事象で中断することとなれば、当然、維持治療(二次予防)として選択することはできない。初期治療でST合剤の中断を減らすことは、維持療法(二次予防)においても得ることが大きいこととなる。

ニューモシスチス肺炎は軽症、中等症、重症と3つに分類される。中等症と重症では、ニューモシスチス肺炎の治療開始と同時に副腎皮質ステロイドホルモンを投与することで、患者の予後が改善されることが証明されている。今回、本研究では、対象となるニューモシスチス肺炎は軽症または中等症である。即ち、中等症においては、通常のガイドラインに従い副腎皮質ステロイドホルモン(プレドニゾン)を補充する。補充量は以下のスケジュールとなる。

- Day 1~day 5:80mg(分2)
- Day 6~day 10:40mg(分2)
- Day 11~day 21:20mg(分2)

ニューモシスチス肺炎は治療を開始すると、数日目に胸部X線写真の悪化や、呼吸機能の悪化が起こることが知られている(初期悪化)。これは治療により *Pneumocystis jiroveci* 菌体が破壊されることによる影響とかがえられている。そのため、炎症を抑えるための副腎皮質ステロイドホルモンの使用が推奨されている。しかし、HIV感染症は免疫低下がその病態の中心であり、その患者に副腎皮質ステロイドホルモン(=免疫抑制剤)を使用することは、悪影響も存在する(3)。検討後、中等症と重症では、副腎皮質ステロイドホルモンの併用が患者の予後を改善することが判明している。同時に軽症では、副腎皮質ステロイドホルモンの併用が患者の予後を改善しないことも判明している(4)。

この違いを起こす原因の1つが、*Pneumocystis jiroveci* の菌体量と考えられる。重症な肺炎であればあるほど、菌体量は多い。菌体量が多い場合には、ニューモシスチス肺炎治療により、多量の菌体破壊成分が体内に放出される。そして、菌体破壊成分に対する大きな免疫反応が持続する。それが初期悪化を惹起する。その大きな免疫反応を抑えるために副腎皮質ステロイドホルモンが必要となる。しかし、軽症の肺炎では菌体量も少ない。菌体量が少ない多い場合には、ニューモシスチス肺炎治療による菌体破壊成分量も、相対的に、少ない。そのため持続する免疫反応も少なく、初期悪化の程度も軽い。そのため副腎皮質ステロイドホルモンも必要ない。以上のような関連が推定されている。

● ST 合剤以外の治療法に関して

現在 ST 合剤以外に利用可能な方法は、以下の3つの方法である。

- pentamidine 点滴
- pentamidine 吸入
- atovaquone 内服

Pentamidine 点滴は ST 合剤が第一推奨薬となる以前は、ニューモシスチス肺炎治療の第一推奨薬であつ

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009 年 2 月 ver2.0

た。しかし、効果、低血糖発作、肺炎、腎機能障害などの有害事象(副作用)のため、現在では、ST 合剤の次の第二推奨薬と位置づけられている。有害事象(副作用)の多い ST 合剤と比較しても、更に有害事象(副作用)が多い薬剤である(5)。

Pentamidine 吸入はニューモシスチス肺炎予防としては有効である(しかし、ST 合剤の方が予防効果も高い)。しかしニューモシスチス肺炎の治療としては非常に弱く、ガイドライン的には治療の選択肢として入れられていない(6)。非常に特殊な状況のみである。

Atovaquone 内服は新しい選択肢である。本邦では認可されていないため、HIV 治療薬研究班からの供給が必要な薬剤である。有害事象(副作用)は少ないが、効果もやや弱いことが判明しており、重症のニューモシスチス肺炎の治療では推奨されていない(7)。即ち、本来的には ST 合剤より弱い薬剤といえる。なるべく ST 合剤で治療した理由もここにある。

ST 合剤の有効性を示した論文(5)においても、有効性の高さとともに、有害事象(34%)の高さが認められていた。しかし注意すべきは、この論文での ST 合剤(1 日分)の使用量が trimethoprim 換算 20mg/kg であったことである(5)。ST 合剤の有効性を示したこの論文以後、ST 合剤はニューモシスチス肺炎の第一選択薬と位置付けられた。

しかし実際の現場では当然有害事が問題となった。このため、推奨量は trimethoprim 換算 20mg/kg/日から 15~20mg/kg/日となり、現在ではいつのまにか 15mg/kg/日と減量されている。即ち現在の推奨量はいずれの教科書でも trimethoprim 換算 15mg/kg/日と記載されている。この間に十分な study が施行された訳ではない。

以上より本研究では「科学的に ST 合剤の減量を検討する」ことをテーマとしている。

以下に HIV 感染者での軽症または中等症のニューモシスチス肺炎の治療において、ST 合剤投与量を、(通常の治療量である trimethoprim 換算 15mg/kg/日から)、trimethoprim 換算 12mg/kg/日に減量可能である根拠を、以下の 2 項目に則して示す。

- 1 つ目は「減量しても治療効果は保たれる」ことの根拠。
- 2 つ目は「減量すると有害事象による薬剤中断率が減る」ことの根拠。

2.1.1 「減量しても治療効果は保たれる」と想定する根拠

以下の 4 点より「trimethoprim 換算 15mg/kg/日に減量しても治療効果は保持される」と考えられる。

【ポイント 1: 治療を中断後は、次に弱い治療に変えるが、それでもほぼ 100%治療は成功している】
実際の臨床では ST 合剤を trimethoprim 換算 15mg/kg/日で開始する。しかし、前述の通り約 67%が有害事象(副作用)による中断となっている。ニューモシスチス肺炎の治療は 21 日間続くが、この中断の時期は通常 2 週目に多く発生する。即ち、現状の治療では最も有効な薬剤が治療中盤で中断されている。実際の臨床では、その後は、pentamidine の点滴、pentamidine の吸入、atovaquone の内服等に治療が変更される。しかし前述の通り、pentamidine 点滴は更に有害事象が強く、pentamidine の吸入、atovaquone の内服は治療効果が低い。即ち、ニューモシスチス肺炎患者の約 67%は trimethoprim 換算 15mg/kg/日より

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009年2月 ver2.0

弱いまたは更に有害事象の多い治療をされているということとなる。そして有害事象により ST 合剤を中断した約 67%においても、最終的にはほぼ 100%治療が成功している。

量を示して再記すると、多くのニューモシスチス肺炎患者は、治療の中盤で有害事象のため ST 合剤を中止する。ST 合剤を中止の時期を 11 日目とすると、「11 日間の trimethoprim 換算 15mg/kg/日の ST 合剤」プラス「10 日間のより弱い治療」で 21 日間の治療を完了させている。それでも重症ニューモシスチス肺炎を含めて、治療はほぼ成功する。即ち、trimethoprim 換算 15mg/kg/日の ST 合剤量が 21 日間分必要ではない可能性が存在する。

【ポイント 2. ST 合剤は少量でも効果がある】

また、ニューモシスチス肺炎の予防は ST 合剤 1 錠/日で施行される。HIV 患者では CD4 数が $200/\text{mm}^3$ を下回った患者では「予防すべき」となっている。研究室レベルでは *Pneumocystis jiroveci* に対する抗体が検査され、一般人の約 90%が抗体陽性であったと報告されている(8)。ST 合剤による予防がされない場合には、CD4 数が $50/\mu\text{l}$ 未満の患者では 85%が肺炎を発症している(9)。しかし ST 合剤による予防がおこなわれ、患者が内服を遵守する限り、ほとんどニューモシスチス肺炎は発症しない。かなり高い予防率を示す。一旦ニューモシスチス肺炎を発症した場合には、治療成功した後に続ける維持療法(二次予防とも呼ばれる)を行う。この維持療法(二次予防)においても、ST 合剤は、やはり、予防効果は高い。患者が内服を遵守する限り、ほとんどニューモシスチス肺炎は再発しない。

Pneumocystis jiroveci はニューモシスチス肺炎として臨床的に顕在化しない場合においても、菌体は体内に存在していると考えられている。それを ST 合剤 1 錠/日が治療していると考えられる。

これは、体内の *Pneumocystis jiroveci* の菌量が少ない場合には、ST 合剤の治療量は少なくとも良いということの意味している。

【ポイント 3. より多い薬剤治療量が必要な重症例・高齢者は除く】

ニューモシスチス肺炎で治療難渋例は、重症例と高齢者である。このため対象患者を軽症から中等症までとし、重症例は除外する。重症例は体内の *Pneumocystis jiroveci* 菌体量が多いことが推測され、そのため十分な薬剤量が必要と考えられるためである。

また高齢者は予後が不良なため、やはり該当症例からは除く。

しかし、治療難渋は、多くの場合は治療失敗ではない。実は治療難渋の意味は、ニューモシスチス肺炎は治癒するが、後遺症として残った肺繊維化が患者の QOL を下げるという意味である。治療後、時に人工呼吸器から離脱できない例も存在する。このため、重症例・高齢者を除いた軽症から中等症を ST 合剤減量の対象とする。

【ポイント 4. 実際に ST 合剤が trimethoprim 換算 12mg/kg/日で治療として使用されたことが報告されている】

1996 年 *Annals of Internal Medicine* には中等症までのニューモシスチス肺炎の治療に関する研究($n=181$)が報告されている(10)。これはニューモシスチス肺炎治療において、3 種類の治療法(ST 合剤、ダブゾン+トリメトプリム、クリンダマイシン+プリマキン)の治療効果を比較検討した研究である。この研究での ST 合剤の使用量は trimethoprim 換算で $12\sim 20\text{mg/kg/日}$ であった。この研究結果では治療効果はこの 3 群で有意差は認められず、ST 合剤の治療量の幅に関するコメントも記されていない。即ち中等症までの二

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009 年 2 月 ver2.0

ニューモシスチス肺炎の治療において trimethoprim 換算で 12mg/kg/日の治療群が(trimethoprim 換算で 13mg 以上/kg/日の治療群と比較して)研究者にとって検討に値する差がなかったことを示している。中等症までのニューモシスチス肺炎の治療において trimethoprim 換算で 12mg/kg/日の治療量が、治療効果が十分あることの可能性を示している。

以上 4 つのポイントより

「減量しても治療効果は保持される」

と推論可能である。

更に ST 合剤の減量には、有害事象の頻度を減らすだけではない機序が考えられる。

【追加ポイント】

ニューモシスチス肺炎は非常に興味深い病態が存在し、感染症にもかかわらず副腎皮質ステロイドホルモンが病態を改善する数少ない疾患の 1 つである。しかし副腎皮質ステロイドホルモンが有効な状況は、中等症以上のニューモシスチス肺炎である。軽症と非 HIV 患者でのニューモシスチス肺炎では、副腎皮質ステロイドホルモンの有効性は示されていない。

ST 合剤の治療開始後には、*Pneumocystis jiroveci* の菌体が破壊され、その菌体成分が炎症・免疫系を刺激することにより、炎症症状の悪化と肺組織破壊が生じると考えられている。その過剰な炎症症状を抑えるために副腎皮質ステロイドホルモンが有効であると考えられている。そのため厳密には副腎皮質ステロイドホルモンの投与は ST 合剤使用 30 分以上前にすべきと記されている。

この機序が正しいとすると、初期の *Pneumocystis jiroveci* 菌体破壊は抑えるべきではないかという推論も可能となる。初期により少ない ST 合剤を使用することは、菌体破壊量を低下させる可能性がある。

軽症から中等症の HIV 患者のニューモシスチス肺炎の特徴は、患者が歩いて外来にやって来る、ということである。しかも、多くの場合疾患の進行は 1 ヶ月以上の臨床経過をもち、進行は緩徐である。急いで菌体を殲滅させる必要はない場合が多い。

この病態からは、治療において初期の ST 合剤を減量することは、菌体破壊の程度は軽くなり、過剰な炎症の発生を抑えることとなり、肺障害を抑えることとなる。ST 合剤を減量することは、有害事象を抑えるのみではなく、肺組織の保護という積極的な意義が存在すると考えられる。

現在の治療方法では、ST 合剤の治療開始後に *Pneumocystis jiroveci* の菌体破壊が惹起され、胸部 X 線写真上は悪化することが多い(初期悪化)。このため、酸素非投与でも酸素化が保たれている患者においても、治療開始後は初期悪化により、酸素が必要となることを想定しなければならない。そのためニューモシスチス肺炎は入院治療が基本となる。この初期悪化を減らせることが可能であればより安全に外来治療が可能となる可能性がある。

2.1.2 「減量すると有害事象による薬剤中断率が減る」と想定する根拠

前述の通り、HIV 感染者の CD4 数が $200/\text{mm}^3$ 未満に至った場合にはニューモシスチス肺炎予防を開始することが勧められている。その第一推奨薬が ST 合剤である。ST 合剤 1錠を毎日内服する場合が多い。この時の薬剤中断率は、研究によって異なるが、約 10%である(体重を 60kg で計算すると trimethoprim 換算 1.3mg/kg/日に相当する)。即ち、薬剤量が減ると有害事象は低下することが認められている。

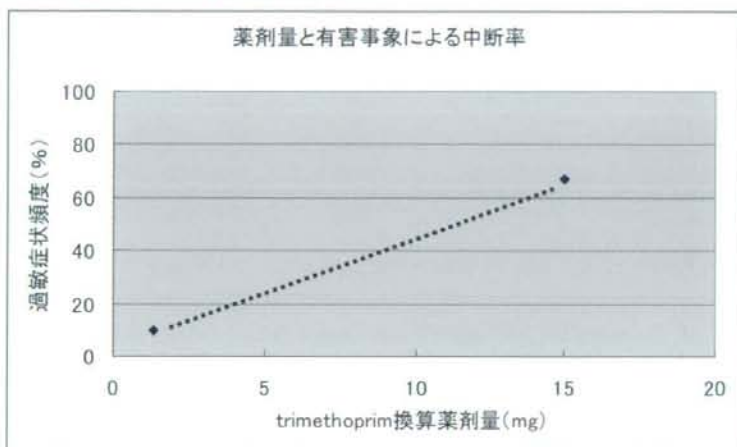
以下の想定で薬剤量と有害事象による中断率を示す。

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009 年 2 月 ver2.0

- trimethoprim 換算 15mg/kg/日での有害事象による中断率は 67%
- trimethoprim 換算 1.3mg/kg/日での有害事象による中断率は 10%

図 2 ST 合剤薬剂量と有害事象による中断率



以上の直線からは trimethoprim 換算 1mg/kg/日を減量すると有害事象による中断率は 4.16%低下することとなる(図 2 参照)。

以上の非常に荒い推測からは trimethoprim 換算 12mg/kg/日での有害事象による中断率は 54.5%と推測される。

2.2 対象

対象は HIV 感染者で以下の項目を満たす入院または外来症例とする。

- (1) HIV スクリーニング検査陽性(確認検査の結果はなくても良い)
- (2) ニューモシスチス肺炎と診断された症例(初発例のみ)
- (3) 人工呼吸器が必要とされない症例
- (4) ニューモシスチス肺炎の治療が開始され 3 日以内
- (5) 年齢 20 歳以上
- (6) 年齢 60 歳未満
- (7) 体重 33kg 以上の症例
- (8) インフォームドコンセント取得可能で、試験参加の意思を有する症例

ニューモシスチス肺炎を発症する患者は、基本的に、それまで HIV 感染を自覚していない人々であり、ニューモシスチス肺炎診断時に HIV 感染症も診断されることとなる。HIV 感染症の診断はスクリーニング検査と確認検査の 2 段階で診断される。スクリーニング検査は院内で即日結果が判明するが、確認検査は外注であり、結果が出るまで数日かかる。そのため対象は HIV 抗体スクリーニング検査陽性であり、確認検査の結果はなくても良い、とした。

資料

ニューモシスチス肺炎治療におけるST合剤の減量試験 2009年2月 ver2.0

現在、スクリーニング検査での偽陽性率は約0.3%である。1000症例中3例は偽陽性であったとなるが、ニューモシスチス肺炎を合併している場合かつ偽陽性という可能性(例えば、特発性CD4減少症でかつニューモシスチス肺炎)は極端に低い。そのため、HIV抗体スクリーニング検査陽性(確認検査の結果はなくても良い)、を対象とする。非常に稀にHIV確認検査陰性であった場合には、研究からの脱落例と考える。

2.3 対象に対する標準治療

これは2群の比較試験ではなく、その手前で第2相試験である。そのため対象に対する標準治療は存在しない。

2.4 治療計画設定の根拠

ST合剤は本来ニューモシスチス肺炎治療の第一選択薬である。それを減量することの根拠は「2.1 本試験の背景」の4つのポイントを参照していただきたい。

特に Annals of Internal Medicine 1996 の報告(10)では、実際に治療としてST合剤の使用量が trimethoprim 換算 12mg/kg/日の例が示されている。十分、治療としての選択肢であると考えられる。

2.5 試験デザイン

2.5.1 試験デザイン

本臨床試験は、当初は一施設の第2相臨床試験である。

症例蓄積後は多施設に拡大し、その後はST合剤の使用量が trimethoprim 換算 12mg/kg/日群と15mg/kg/日群との多施設比較試験に進むことを予定している。

2.6 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

2.6.1 予想される利益

患者が本試験に参加することで予想される利益は、「ST合剤の使用量を減量することで、治療効果には問題なく、有害事象による中断の可能性が減ること」である。

2.6.2 予想される危険と不利益

患者が本試験に参加することで予想される危険と不利益は、「ST合剤の使用量を減量することで、予想外に治療効果が低くなること」である。

2.7 本試験の意義

本試験は、減量の程度が「鮮明」ではなく、やや地味な試験である。しかし、結果の世界的インパクトは大きい。多くの教科書や概論には、①ニューモシスチス肺炎治療の第一選択薬はST合剤であること、②しかし有害事象により中断率が高いこと、が記され、それ以上の改善が目指されていない。追加事項として、専門家の意見として「ST合剤の使用量を減量」の方法もあると記される場合がある。

あまりにも、今のガイドラインが当然のことと理解され、改善の余地のないものとされている。しかし、67%が有害事象により治療中断になる方法が、改変の余地のない方法とは考えられない。

この研究が想定する成果が出た場合には以下の、更に重要な課題に向かうことができる。

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009 年 2 月 ver2.0

1 つの方向は、**非重症**のニューモシスチス肺炎では更に減量が可能で、ST 合剤の使用量が trimethoprim 換算 10mg/kg/日 であり、ということである。

もう 1 つの方向は、以下の事項である。

ST 合剤の使用量を減らすことで、初期に過剰な *Pneumocystis jiroveci* 菌体破壊が抑えられ、副腎皮質ステロイドの併用量を減らすことが可能となる。

初期の過剰な *Pneumocystis jiroveci* 菌体破壊が抑えられ、副腎皮質ステロイドの併用量を減らすことで、外来治療が可能となる。

即ち、ニューモシスチス肺炎の重症度に応じた、治療の選択により、ST 合剤による有害事象なしに、外来治療を目指すことが可能となる。

これらのことが、世界的に全く検討されていない。強力な抗 HIV 療法の出現とともに、AIDS/日和見感染症は過去の疾患というイメージが出来ているのではないと思われる。

スタートとしては地味ではあるが、患者の QOL や医療費削減につながる、非常に重要な研究と考える。

2.8. 付随研究

付随研究としては以下の項目を予定している。

- 治療成功率を ITT (intention to treat) 解析でおこなう。
- 有害事象の内容(項目、程度、発症時期)を調べる。
- 治療成功率、有害事象の発生率を、軽症ニューモシスチス肺炎と中等症ニューモシスチス肺炎で比較する。
- ST 合剤の使用量減量により、治療失敗が出た場合には、その失敗の因子を解析する。

3. 患者選択基準

以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

3.1 適格基準

- (1) HIV スクリーニング検査陽性(確認検査の結果はなくても良い)
- (2) ニューモシスチス肺炎と診断された症例(初発例のみ)(8.1 参照)
- (3) **人工呼吸器が必要とされない症例**
- (4) ニューモシスチス肺炎の治療が開始され 3 日以内(注 1)
- (5) 年齢 20 歳以上
- (6) 年齢 60 歳未満
- (7) 体重 33kg 以上の症例
- (8) インフォームドコンセント取得可能で、試験参加の意思を有する症例

(注 1)ニューモシスチス肺炎の治療は、本人が自己の HIV 感染を自覚していない症例で生じることがほとんどである。即ち、患者は他の一般病院に通常の肺炎を疑って受診している。そのため HIV 専門医療機関に紹介される直前に、他院で初期治療が開始される場合がほとんどである。また、ニューモシスチス肺炎が診断した時点での治療開始が、臨床研究の説明のために遅らせて良いわけではない。

治療量が、通常の推奨量が trimethoprim 換算 15mg/kg/日であり、本研究では trimethoprim 換算

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009 年 2 月 ver2.0

12mg/kg/日である。体重 60kg で計算すると、通常の推奨量が trimethoprim 換算 15mg/kg/日では ST 合剤は 11.25 錠である。本研究 trimethoprim 換算 12mg/kg/日では ST 合剤は 9 錠である。1 日量では、2.25 錠の差しかない。2 日間量では、5 錠の差である。このため、2 日間の投与量として trimethoprim 換算 15mg/kg/日は症例登録に許容する。しかし、先行した投与量は次回投与量を減量して、3 日間の総投与量は同量にする。

3.2 除外基準

下記のいずれかに該当する症例は対象から除外する。

- (1) ST 合剤に薬物過敏症状のある症例
- (2) 人工呼吸器が使用された症例
- (3) 過去にニューモシスチス肺炎を罹患した既往がある症例
- (4) 治療が必要な活動性のある AIDS 指標疾患である日和見感染症を合併している症例
尚、カンジタ食道炎合併例、治療が必要ないサイトメガロウイルス感染症は除外基準には当てはまらない。即ち、症例登録が可能である。
- (5) 血清クレアチニンが正常上限を超えている
- (6) 血清 ALT (GPT) が正常の 2.5 倍以上を超えている (グレード 2 以上の症例)
- (7) 血清ナトリウム (Na が 130 meq/l 未満) の症例 (グレード 2 以上の症例)
- (8) 貧血 (Hb が 8g/dl 未満) の症例 (グレード 2 以上の症例)
- (9) 好中球減少症 (好中球数が 1000/ μ l 未満) の症例 (グレード 2 以上の症例)
- (10) 血小板減少症 (血小板数が 5 万/ μ l 未満) の症例 (グレード 2 以上の症例)
- (11) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある症例
- (12) その他、担当医師が不適当と判断した症例

4. プロトコール治療と試験スケジュール

4.1 プロトコール治療

以下の項目が確認後、治療が開始される。

- 適格基準を満たすこと。
- 除外基準に該当しないこと。
- 患者からの同意が得られたこと。

治療量は trimethoprim 換算 12mg/kg/日である。これを 1 日 3 回に分割して投与する。基本は顆粒で処方する。

4.2 試験実施スケジュール

3.1 で記述した通り、ニューモシスチス肺炎症例のほとんどは他医療機関で診断・加療されている。そのため転院時にはニューモシスチス肺炎の治療が開始されている。ニューモシスチス肺炎研究が困難な理由はここにある。

今回の研究では、症例登録時に既にニューモシスチス肺炎治療が先行している場合も許容する。しかし減

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009年2月 ver2.0

量が目的の研究であるため、3日間の投与量全体は trimethoprim 換算 12mg/kg/日に相当するよう、3日目の治療量を調整する。

即ち、体重60kgの症例の場合、1日の投与量は trimethoprim 換算 15mg/kg/日では 11.25錠に相当する。多くの場合切り上げられて 12錠投与されている。2日間で 24錠投与されたこととなる。本研究では1日の投与量は trimethoprim 換算 12mg/kg/日のため1日の投与量は 9錠である。3日間の総投与量は 27錠である。その場合、3日目の投与量は $27-24=3$ 錠となる。

重症例は予後が悪い可能性があり、今回の試験では除くこととする。重症例とは人工呼吸器の使用が必要である症例をしめす。

4.3 研究登録前検査スケジュール

症例登録前には以下の検査を必須とする。

- HIV スクリーニング検査
- (可能であれば)動脈血液ガス
- 胸部 X 線写真
- 胸部 CT 検査
- 血清 LDH または血液 β -D-glucan 検査
- 血清 Cr
- 血清 ALT
- 血液電解質
- 好中球数
- Hb 量
- 血小板数
- 尚、可能であれば尚、痰、咽頭ぬぐい液、気管支洗浄液での PCR による遺伝子診断、または、痰、気管支洗浄液での菌体の証明

5. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

5.1 登録時ベースラインデータ (Day1)

- 年齢
- 体重
- 副腎皮質ステロイドホルモンの使用歴
- HIV スクリーニング検査
- (可能であれば)動脈血液ガス
- 胸部 X 線写真
- 胸部 CT 検査
- 血清 LDH または血液 β -D-glucan 検査
- 血清 Cr
- 血清 ALT
- 血液電解質
- 好中球数