

氏名	布川 貴博		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 9191 号		
学位授与年月	平成 31年 3月 25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Clinical research on the preventive efficacy of sulfasalazine against <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia in patients with rheumatoid arthritis (関節リウマチ患者におけるスルファサラジンのニューモシスチス・イロベチイ肺炎予防効果に関する臨床研究)		
主査	筑波大学教授	医学博士	住田 孝之
副査	筑波大学教授	博士（医学）	檜澤 伸之
副査	筑波大学教授	博士（医学）	人見 重美
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	古川 宏

## 論文の内容の要旨

布川貴博氏の博士学位論文は、関節リウマチ患者におけるスルファサラジンのニューモシスチス・イロベチイ肺炎に対する予防効果に関して検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

### [目的]

関節リウマチ患者におけるサラゾスルファピリジンのニューモシスチス肺炎予防効果を明らかにすることを目的としている。

### [対象と方法]

二つの異なるケースコントロール研究を行った。

(1)ニューモシスチス肺炎が疑われ、呼吸器検体の polymerase chain reaction (PCR)を受けた関節リウマチ患者を対象とした。PCR 陽性者をケース、PCR 陰性者をコントロールとする単施設での診断陰性例コントロール研究を行った。

(2)日本における大規模関節リウマチコホートを利用したコホート内ケースコントロール研究を行った。各施設においてニューモシスチス肺炎と診断され、入院した症例を抽出し、それらの症例の中で定められた4項目(臨床症状(発熱、咳嗽、または呼吸困難)、PCR 陽性またはβD グルカン陽性、肺間質陰影、PJPの予防投薬なし)を満たしたものをケースとした。ケースに対し、罹患密度サンプリングを用いて、マッチングを行わないコントロール（アンマッチドコントロール群）と、年齢、性別、薬剤（ステロイド薬、メトトレキサート、タクロリムス、生物学的製剤）の使用状況をマッチングさせたコントロール（マッチドコントロール群）を抽出した。

### [結果]

(1)

- 1) 2003年から2017年の間に36例のPCR陽性者(ケース)と83例のPCR陰性者(83例)が同定された。
- 2) ニューモシスチス肺炎を疑うエピソードの前にサラゾスルファピリジンを内服していたケースはいなかったが、18例のコントロールが内服しており、サラゾスルファピリジン内服のPCR陽性に対する調整オッズ比は0.087(95%信頼区間 <math><0.001-0.789</math>)であった。
- 3) ST合剤等のニューモシスチス肺炎予防薬内服者を除いて行った感度分析においても、調整オッズ比で0.085(95%信頼区間 <math><0.001-0.790</math>)と同様の結果が得られた。

(2)

- 1) 2005年から2014年の間に、コホート内から60例のケースを同定した。356例のアンマッチコントロール、337例のマッチコントロールを抽出した。
- 2) サラゾスルファピリジン内服のニューモシスチス肺炎発症に対する調整オッズ比は、ケースとアンマッチコントロールとの比較では、0.18(95%信頼区間 0.00-0.92)であった。
- 3) ケースとマッチコントロールとの比較では0.08(95%信頼区間 0.00-0.36)であった。

[考察]

著者は、第一の研究において、培養が不可能で細菌学的な診断の難しいニューモシスチス肺炎ではなく、PCRの結果をアウトカムとすることによりケースとコントロールの誤判別の可能性を低くした。PCRは菌体のコロナイゼーションでも陽性となりえるが、関節リウマチ患者において、無症候性のニューモシスチス菌体保持者が、その後にニューモシスチス肺炎を発症したという報告を考えると、今回の結果から、PCR陽性がニューモシスチス肺炎発症かコロナイゼーションであるかの如何に関わらず、サラゾスルファピリジンはニューモシスチス肺炎予防効果があるものと解釈した。

第二の研究では、大規模コホートを用いることにより重要な交絡因子をマッチングしたコントロールを抽出することができた。ニューモシスチス肺炎の確定診断は難しいが、診断的検査や臨床所見を組み合わせることで複合的な基準を設けることにより、ケースとコントロールの誤判別の可能性を低くした。

著者は、いずれの研究でもロジスティック回帰分析を行ったが、ケースにサラゾスルファピリジン内服者がいなかったため、擬似完全分離が起こり最大尤度推定法での回帰係数推定ができなかった。第一の研究ではFirth法、第二の研究では精確法を用いて回帰係数推定を行った。

著者は、今回の二つの研究結果から、サラゾスルファピリジンがニューモシスチス肺炎に対する予防効果を有することを証明した。この研究の臨床的応用として、ニューモシスチス肺炎のハイリスク症例に対するサラゾスルファピリジン投与の推奨、サラゾスルファピリジン内服症例への不必要なニューモシスチス肺炎予防薬投与の防止、を提唱している。

[結論]

著者は、二つのケースコントロール研究により、サラゾスルファピリジンがニューモシスチス肺炎の予防効果を持つことを明らかにした。今後、前向き研究による追試が期待される。

#### 審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、関節リウマチ患者におけるスルファサラジン投与がニューモシスチス・イロベチイ肺炎に対して予防効果があるか否かを明らかにすることを目的とした。方法として二つのケースコントロール研究を行った。その結果、いずれの研究においても、サラゾスルファピリジンがニューモシスチス肺炎に対して予防効果を示すことを明らかにした。このことから、ニューモシスチス肺炎のハイリスク症例へのサラゾスルファピリジン投与の推奨や、サラゾスルファピリジン内服症例への不必要なニューモシスチス肺炎予防薬投与を防ぐという臨床的価値の高いメッセージを発信した。本研究は日常臨床に役立つ有意義なものであり国際的にも高く評価されている。

平成30年12月26日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を

求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。