HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	慢性気道疾患の臨床経過・予後に対する経年変化データの影響に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	阿部, 結希
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14927号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/85730
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2673
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	ABE_Yuki_abstract.pdf (論文内容の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　阿部　結希

学 位 論 文 題 名

慢性気道疾患の臨床経過・予後に対する経年変化データの影響に関する研究
(Association of annual changes in biomarkers with clinical course and prognosis of chronic airway diseases)

慢性気道疾患の分野においては、各種バイオマーカー（臨床的指標）の変動が見られる場合があり、よって、一時点での単一の測定ではなく、複数回の測定が重要な意義を持つ。慢性気道疾患の代表疾患である慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)および気管支喘息の病態において、臨床的指標の意義について横断的に評価した報告は多いが、各種臨床的指標の経年的な変化の持つ意義や臨床転機との関連については未だ明らかではない。臨床的指標の経年的な変化を主眼に置き、長期臨床経過に与える影響を検討することは、今後の実臨床での疾患管理や臨床研究に寄与すると考えられる。

＜第一章＞
【背景と目的】気管支喘息において、呼気中一酸化窒素(FENO)濃度は下気道の好酸球性炎症を反映する。喘息患者の FENO の短期縦断的な測定は、増悪の事前予測に有用であることが明らかになっているが、FENO の長期的な変動について、検討した研究は少ない。本研究では、3 年間の観察コホートを対象に、重症喘息患者の FENO の長期的な変化と、臨床経過との関連について検討した。
【対象と方法】北海道難治性喘息コホート研究に登録された重症喘息患者のうち、FENO を毎年測定し、3 年間の増悪調査を完遂した 100 名を対象とした。ベースライン、1 年後、2 年後の FENO により、持続高値群(全て 50ppb 以上)、持続低値群(全て 25ppb 未満)、中間群(その他)と定義した。また中間群に関しては、FENO の 3 年間の変動係数(CV, 標準偏差/平均)を算出し、その中央値で 2 群に分け、臨床経過との関係を検討した。
【結果】重症喘息患者において、FENO 持続高値群は持続低値群と比べて無増悪生存期間が短く、3 年間の増悪回数が多かった。中間群では、FENO の CV が高い群は低い群と比べて無増悪生存期間が短かった。同様に中間群において、多変量 Cox 比例ハザードモデルによる解析では、FENO の CV は増悪発症に対する独立した寄与因子であった。ポアソン回帰分析では、FENO の CV は末梢血好酸球数、ベースラインの FENO と独立して、増悪頻度に対する独立した寄与因子となった。
【考察】今回の研究では、FENO 高値の状態が続くことは、高用量の吸入ステロイド薬による治療にもかかわらず、好酸球性の気道炎症がコントロールされていない状態であることを示唆する結果となった。一方で本研究では、FENO の経年的な変動が、増悪の発生と関連することが示された。このような FENO の変動は、環境条件の変化に対する気道の不安定さや適応能力の低下を反映していると考えられる。
【結論】重症喘息患者において、経年的に FENO 高値が持続すること、あるいは変動が大きいことは増悪発症と関連していた。

＜第二章＞
【背景と目的】近年、COPD 患者における複合エンドポイントとして、clinically

important deterioration (CID)が定義された。従来のCIDの定義が日本人のCOPD患者において有用かどうかはまだ不明である。本研究では、日本人COPD患者を対象に、1年間のCIDの発生と、その後の臨床経過との関連について検討した。また、CIDの定義には、過去に報告されている定義と、閾値を変えた定義の2つを使用した。
【対象と方法】北海道COPDコホート研究に登録された日本人COPD患者のうち、登録後1年以内に脱落しなかった259名を対象とした。CIDには2つの定義を用いた。Definition 1 (D1)は、1)FEV_1がベースラインから100 mL以上減少、2)SGRQスコアがベースラインから4単位以上増加、3)中等度または重度の増悪の発生と定義した。Definition 2 (D2)については、FEV_1とSGRQスコアの閾値を2倍に定義した。各定義において、登録後1年以内に少なくとも1つのCID基準を満たした参加者をCID1+ (D1) またはCID2+ (D2) 群とし、満たしていない参加者をCID1- (D1) またはCID2- (D2) 群とした。CIDの有無とその後の4年間の増悪リスクおよび9年間の死亡率との関連を検討した。
【結果】CID1+群はCID1-群よりも生命予後が不良であった。CID2+群の方がCID2-群よりも有意に無増悪生存期間が短く、生命予後が不良であった。多変量Cox比例ハザードモデルによる検討では、CIDの単一成分はいずれも死亡とは関連していなかった。複合CIDでは、D2を用いたCIDは中等度の増悪の早期発症と有意に関連し、重度の増悪に関連する傾向があった。さらに、D1を用いたCIDは死亡と有意に関連し、D2を用いたCIDは死亡と関連する傾向があった。
【考察】本研究では、複合CIDは日本人のCOPD患者においても有用であることが示唆された。さらに、D2を用いたCIDは、D1を用いたCIDよりも増悪のリスクが高かった。CIDを用いて臨床転帰を適切に評価するためには、集団や評価期間に応じてCIDの定義を変更することも、有用である可能性がある。
【結論】日本人のCOPD患者において、CIDは長期的な臨床転帰と関係していた。

＜第三章＞
【背景と目的】COPD患者においては、BMIが低いことは予後不良と関連する。一方で、臨床経過における体重の経年変化と予後との関連についての詳細な検討は十分ではなく、特に日本人のCOPD患者は欧米人に比べて痩せていることが報告されている。本研究では、日本人COPD患者の2つの独立した前向き観察コホートにおいて、経年的な体重変化と長期的な予後および死因との関連を検討した。
【対象と方法】探索コホートとして、北海道COPDコホート研究に参加したCOPD患者279名を対象とした。観察開始から5年間における体重の経年変化を算出し、その四分位数に基づき患者を体重減少群（<-0.17 kg/年)、体重維持群（≧-0.17 kg/年、<0.20 kg/年)、体重増加群（≧0.20 kg/年）の3群に分類した。検証コホートとして、京都大学コホートにおいて同様の手法とカットオフ値を用いて患者を3群に分類し、年間の体重変化と予後の関連性を検討した。
【結果】北海道COPDコホート研究では、体重減少群は他の群に比べて死亡率が有意に悪かったが、3群間でベースラインのBMIには差がなかった。多変量解析では、体重の経年変化量がベースラインのBMIと独立して死亡に対する危険因子であり、京都大学コホートでも同様の結果が確認された。また北海道COPDコホート研究において、体重減少群では、呼吸器疾患による死亡が多かった。
【考察】臨床経過におけるCOPD患者の体重減少は、全身性炎症を引き起こす酸化ストレスや代謝率の上昇、換気コストの増加など、複数の要素に起因している。本研究では、COPD患者における体重減少は疾患の終末期のみが原因ではなく、ベースラインのBMIとは独立し長期的な予後不良の指標となりうることが示された。
【結論】日本人COPD患者において、年間の体重減少は、ベースラインのBMIと独立して予後不良と関連していた。