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_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　阿部 結希

審査担当者　主査　教授　佐藤 典宏
　　副査　准教授　中丸 裕爾
　　副査　准教授　外丸 詩野

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)

本論文は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)・重症気管支喘息患者において、臨床的指標の経年的な変化が長期臨床経過に与える影響を検討することを目的とし、「重症喘息患者における呼気中一酸化窒素濃度(FENO)の経年変化と臨床経過に関する検討」、「日本人 COPD 患者の短期 clinically important deterioration(CID)と長期臨床経過に関する検討」および「COPD 患者における体重の経年変化と長期予後に関する検討」の研究結果について報告した。

審査にあたって、副査の外丸准教授より、本研究の検討結果を臨床にどう活用するのかについて質問があった。申請者は、FENO の検討結果については、持続高値群については、高容量の吸入ステロイド治療下において持続的な好酸球性気道炎症が示唆されるため、生物学的製剤を考慮すべきであり、FENO の変動が与える影響については、ベースラインのみではなく年 1 回であっても継続的な測定が臨床的にも重要であると考えられると回答した。さらに、COPD 患者における体重減少は、死亡の原因であるのか結果であるのか、死亡の直前に急に体重減少が進行する病態であるのか質問された。申請者は、死亡した患者について、死亡時期の直前に急な体重減少が見られた患者は多くなく、ある程度緩徐な体重減少であると考えられること、また因果関係は明らかではないが、本研究では体重の経年変化を算出した以降の期間でも体重減少群は予後不良であったことから、原因の側面も考えられると回答した。その他、本研究の立案・施行に際して申請者がどのような貢献をしたか質問された。申請者は、対象となるコホート研究のデータを抽出し新たにまとめ、かつ現在呼吸器内科学教室で進行中の気管支喘息と COPD の合併病態に焦点を当てた慢性気道疾患患者の包括的前向きコホート研究において新たな患者登録や進行に携わっていると回答した。

次に主査の佐藤教授から、重症喘息患者において持続低値群の割合が比較的高いが臨床的に矛盾はないか、年 1 回の測定で十分なのか、具体的に変動とはどういうことか質問があった。申請者は、あくまで高容量の吸入ステロイド治療下での測定になるので臨床的に矛盾はないと考えられること、本研究で示した年 1 回の変動は、安定した状態での測定でありこれまでの報告の短期的な変動とは意味合いは異なるが、その意義を拡張していると考えら

れると回答した。また変動群については、クラスター解析でFENOのピークに関わらず増悪に関係していた結果から、上がることのみではなく下がることも含め、平均からのばらつきが増悪に関与していると考えられると回答した。CIDについて、閾値を２倍にした根拠と臨床的な意義について質問があった。申請者は、これまでの観察研究でのCID評価期間が半年であり、本研究では１年となるため２倍にしたこと、またCIDの有用性は予後予測指標としての側面よりも、今後の日本人COPD患者を対象とした臨床研究において、より有用なエンドポイントとなりうることであると回答した。なぜ日本人COPD患者は高齢であるにも関わらずQOLがいいのか質問があり、申請者は現喫煙者が少ないため咳・息切れをきたす患者が少ないこと、大気汚染の改善、医療アクセスの良さなどが考えられると回答した。その他、本研究で示した 3 つのテーマは疾患や指標が異なると指摘があり、今後はより大きなresearch question を持ち様々な側面から検討しまとめていくことも重要であると今後の研究に関する助言があった。

最後に副査の中丸准教授からは、ベースラインのFENOと増悪の関係を示した先行研究との違いについて質問があり、申請者は持続高値に関しては多変量解析を含め統計比較はできていないが、変動の影響も考慮し継続測定の意義を示したと回答した。CID に関して、Definition 1と2でどちらが有用か質問があり、申請者は今後の臨床研究のエンドポイントとして、評価期間によってはDefinition 2が有用になりうると回答した。COPDと体重減少について、体重増加の有用性について質問があり、申請者は体重増加と予後改善については過去の研究によって結果が異なり、有用性は明らかではないと回答した。体重減少群の方が 1 秒量の経年低下量が少ない指摘があり、申請者はベースラインの 1 秒量が体重減少群の方が低い傾向があり、その影響が考えられると回答した。

この論文は、慢性気道疾患における臨床的指標の経年変化の意義、および縦断的な視点からみた新たな臨床指標としての可能性を探索しており高く評価される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。