HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症に対する経口肺血管拡張薬およびイマチニブの効果・安全性 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	中村, 順一
Citation	北海道大学. 博士(医学) 乙第7192号
Issue Date	2023-12-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/91343
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	NAKAMURA_Junichi_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　中村　順一

	主査	教授	若狭　哲
審査担当者	副査	准教授	中丸　裕爾
	副査	准教授	前田　恵理

学 位 論 文 題 名

肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症に対する経口肺血管拡張薬およびイマチニブの効果・安全性

(Efficacy and safety of oral pulmonary vasodilators and imatinib for pulmonary veno-occlusive disease / pulmonary capillary hemangiomatosis)

肺高血圧症（PH）は肺動脈圧の上昇を来たす疾患群であり、その病因・病態から5群に分類される。近年の薬物治療の発展によりその予後は改善してきているが、第1群に分類され静脈・毛細血管病変の特徴を持つPVOD/PCH（Pulmonary veno-occlusive disease/Pulmonary capillary hemangiomatosis）については知見も乏しく確立した治療法もないことから未だ予後不良である。本学位論文は、希少疾患であるPVOD/PCHに対する経口肺血管拡張薬およびチロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブの治療効果に関して申請者らが行った研究について報告したものである。研究では、それぞれの治療薬の治療効果の予測において、肺画像所見の程度が有用である可能性を示すとともに、肺拡散能や肺コンプライアンスも重要な指標となり得ることを示した。

審査にあたり、副査の前田准教授から、本研究で明らかになった肺血管拡張薬の効果に関して先行研究との違いは何かと質問があり、申請者は先行研究では肺血管拡張薬が経静脈的に投与されており、肺血管抵抗の低下が得られ移植に到達したという報告や肺水腫を生じたとする報告があること、一方で経口肺血管拡張薬を用いた研究報告はこれまでになく、本研究の新規性であると回答した。また、統計学的手法について質問があり、申請者は確認し修正すると回答した。また、副査の中丸准教授から、今回の研究結果を今後どのように使用していくのかという質問があり、申請者は同疾患の実臨床において経口肺血管拡張薬やイマチニブの使用を考慮するにあたり参考にしたいと回答した。また、イマチニブ群と経口肺血管拡張薬群はどのように分けたのかという質問に対して、完全に分けられているわけではなく両者には重複があり、肺血管拡張薬の使用にもかかわらず病状が悪化しイマチニブを追加した症例やPVOD/PCHが疑われたためイマチニブから投与を開始した症例もあると回答した。今後の研究の展開に関する質問に対しては、希少疾患なので多数の症例を検討するのは難しいが、疑わしい症例があるときに検討していきたいと回答した。
最後に主査の若狭教授から、PVOD/PCHに対する治療が確立されていないことに対して研究を開始し、結論として肺血管抵抗の低下がみられたことを重点的に記載しているが、肺血管抵抗の低下と予後が必ずしも関連していない印象を受けること、何をもって治療効果とするかについて考察でもう少し論じる必要があるのではないかと質問があり、申請者は検討して追加すると回答した。また、肺血管抵抗改善率と異常CT所見数の関係について、中等度改善群と高度改善群の数値が逆ではないかと質問があり、申請者は改めて確認すると回答した。また、イマチニブ単剤の効果を検討したと強調されているが、どのくらいの症例で肺血

管拡張薬が既に使用されていたのか、既報との具体的な違いについて追記すべきではないかと質問があり、申請者は修正すると回答した。最後に、統計手法として比例ハザードモデルを使用した理由について質問があり、申請者は確認すると回答した。

全ての質問に対して申請者は適切に回答し、また学位論文も適切に修正された。研究の立案、統計解析、結果の解釈について、また今後の研究への展望ならびに社会への貢献についても十分な理解と考察が得られていると考えられた。

本論文は、希少疾患であり治療法が確立していないPVOD/PCHに対する経口肺血管拡張薬単独ならびにイマチニブ単独の治療効果に関して貴重な知見を示すものであり、本疾患の治療に関する今後の研究発展に資するとともに、患者の生命予後改善にも貢献することが期待される。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単位取得なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。