



Title	心臓サルコイドーシスにおける免疫抑制療法の効果予測および判定指標を探索する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	数井, 翔
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第16055号
Issue Date	2024-06-28
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/92764
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	KAZUI_Sho_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

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 數井 翔

主査 教授 若狭 哲
審査担当者 副査 教授 藤村 幹
副査 教授 上田 佳代

学 位 論 文 題 名

心臓サルコイドーシスにおける免疫抑制療法の効果予測および判定指標を探索する研究
Studies for identification of parameters on prediction and determination for efficacy
of immunosuppressive therapy in patient with cardiac sarcoidosis

サルコイドーシスは全身多臓器に発症する原因不明の肉芽腫性疾患である。特に心臓病変の合併は心臓サルコイドーシスと呼ばれ、最大の予後規定因子とされている。心臓サルコイドーシスの治療には、ステロイドを用いた免疫抑制療法が有効とされているが、その治療効果の予測ならびに判定については不明な点が多い。本学位論文は、心臓サルコイドーシス患者に対するステロイド治療後の有害事象発症と、心筋障害マーカーの経時的変化ならびに治療前の画像検査所見との関連を検証した申請者らの研究について報告したものである。第一章では、ステロイド治療前から治療後にかけての心筋トロポニンTの経時的な変化（累積 cTnT）と有害事象発症の関連を検証し、累積 cTnT 高値症例では有害事象発生率が高いことを示した。第二章では、ステロイド治療前の MRI ならびに FDG-PET 所見と有害事象発生の関連について検証し、ガドリニウム遅延造影領域と FDG 集積領域の重複率が小さい程有害事象発生が多いことを示した。

審査にあたり副査の藤村教授から、第一章における除外症例に関して軽症だから除外されたという症例も含まれるのかという質問があり、単に cTnT を測定していなかった症例が除外されたが、cTnT は重症度に応じて測定されているわけではないと回答した。また、主要評価項目に含まれる心不全入院という項目は、その基準が比較的主観的に判断されてしまうのではないのかという質問があり、申請者は主観的な部分がないわけではないが、通常診療の中で用いられている入院基準に基づいて決定されたものであり、判断者間の差による大きな影響はないと回答した。さらに、画像評価において心臓をセグメントに分けて評

働しているが、脳のように部位に応じた重要度の違いはあるのかという質問があり、申請者は心臓の場合特に部位によって重要性に違いはないこと、単にセグメントの数で判断したと回答した。次に副査の上田教授から、cTnT 値の変動経過を見ると症例によってかなり異なるが、累積 cTnT という指標によってこれをどこまで区別できるのか、また治療効果判定という意味では治療直後あるいは治療後早期に判定されるべきであるが、どの段階で累積 cTnT を判断することになるのかという質問があり、申請者は個別の cTnT 変動形態の違いを判別することは困難だが、治療後に cTnT 値が正常化するか、正常を保つか、高い値で推移するかが重要であること、実臨床では、治療後に cTnT が正常化しそのまま正常値で維持される症例は活動性炎症がないものと考えていると回答した。また、なぜガドリニウム遅延造影領域と FDG 集積領域の重複率が小さい程有害事象発生が多いのかという質問があり、炎症は治療によって抑制できるため重複部分というのはサルコイドーシスの病態としては早期を示していること、FDG 取り込みが認められない遅延造影領域は病態が進行していて線維化部分が多く、治療が効きにくいと考えていると回答した。また、学位論文の構成として全体の総括が少ないこと、二つの研究結果を組み合わせることで予後予測の精度が高まるかについて考察を追加すべきというコメントがあり、申請者は修正すると回答した。最後に主査の若狭教授から、二つの研究は何を契機にこれらに着目して行うことになったのかという質問があり、申請者は心臓サルコイドーシスにおいて免疫抑制療法の治療効果判定と予後予測が様々研究されてきているもののいまだ判然としないこと、炎症を起こしてやがて線維化をきたすという病態であることから炎症を評価する指標としてバイオマーカーである cTnT、画像所見である MRI や FDG に注目し、既報の限界点を照らし合わせてそれぞれ累積 cTnT、MRI と PET の重複率を検証することとしたと回答した。学位論文として全体の研究の流れについてももう少し追記すべきとの指摘があり、申請者は追記すると回答した。また、本研究の結果からステロイド投与量の調整が可能になると期待されるとあるが、その内容について質問があり、既存のステロイド投与量にもかかわらず累積 cTnT 値が高い場合にはさらに免疫抑制剤を追加するなどの方法が考えられると回答した。さらに、MRI と FDG の重複率が有用とのことだが、それぞれ単独での予測能と比較したのかと質問があり、申請者は比較はしていないと回答した。その他学位論文の記載内容に関する修正点の指摘がなされ、申請者は修正すると回答した。

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。本論文の成果は、本邦の心臓サルコイドーシス患者に対するステロイド治療の効果判定ならびに予後予測に関して新たな知見を提供することで、将来的な研究の発展に資するとともに、本疾患に対する治療成績の向上に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。