



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	膠原病に伴う間質性肺病変の予後とその予測因子及び治療法に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	栗田, 崇史
Description	配架番号 : 2114
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11487号
Issue Date	2014-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/56730
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takashi_Kurita_review.pdf, 審査の要旨



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 栗田 崇史

	主査	教授	西村 正治
審査担当者	副査	教授	渥美 達也
	副査	准教授	松本 美佐子
	副査	教授	水上 尚典

学 位 論 文 題 名

膠原病に伴う間質性肺病変の予後とその予測因子及び治療法に関する研究
(The treatment, prognosis and its predictive factors of
interstitial lung diseases associated with autoimmune diseases.)

膠原病患者の間質性肺病変（ILD）は高頻度であり、時に予後を規定する。個々の疾患病態により治療方針は多様であり、一部の病態を除いて未だコンセンサスが得られていない。予後改善のために、疫学データの構築及び標準的治療プロトコルの確立が求められている。

研究 I では、膠原病患者における ILD の臨床的特徴、予後及びその規定因子を明らかにすることを目的として 154 名からなる疫学データベースを構築した。その結果、膠原病に伴う ILD の基礎疾患としては関節リウマチを除くと皮膚筋炎（DM）・多発性筋炎（PM）が最も多く、かつ予後不良例も最も多く含まれることが明らかとなった。

この結果を受けて研究 II では、DM・PM に続発する ILD の予後規定因子を明らかにする目的で後ろ向き観察研究を行った。多変量解析により、再発、死亡、または重篤な感染症をエンドポイントとした場合の独立した有意な予後不良因子は、蜂巣肺、DM、amyopathic DM、肺病変の範囲 50%以上、2 ヶ月以内の急速進行例であった。

治療抵抗性の ILD を合併した PM・DM に対して、近年タクロリムスの治療効果を示唆する症例報告が散見されていることから、研究 III ではタクロリムスの治療効果を明らかにする目的で後ろ向き観察研究を行った。タクロリムスによる初回治療を受けた群と従来治療を受けた群におけるイベントフリー生存率、無病生存率を IPTW 法により比較したところ、PM・DM に続発する ILD に対するタクロリムスの併用療法は、有意に生命予後及び再発率を改善することが明らかとなった。

審査にあたり、副査 水上教授より、研究 I における膠原病の ILD データベース構築に関連して、患者抽出の妥当性、すなわち疾患全体の母集団を正しく反映しているかどうかについて質問があった。申請者は、データベース抽出の対象となる条件は HRCT が 1 年以上の間隔を空けて 2 回以上評価されていることであることから、臨床的に安定していて検査が必要ないと判断された患者、自覚症状が無いため ILD が臨床的に疑われなかった患者、HRCT 撮像後 1 年以内に死亡・転院した患者、あるいは何らかの理由で HRCT 再撮像ができなかった患者などが除外されている可能性に触れた。しかし、637 名の患者群から 154 名を抽出・対象とした大規模な疫学データベ

ースであることから、高い確率で母集団に近い集団と考えられると回答した。次に基礎疾患により罹病期間や年齢などの背景因子に差異がある可能性について指摘があった。申請者は、各疾患の性質上避けがたい差異であり、その点は本研究の限界点であると回答した。

次に副査 松本准教授より PM・DM に合併した ILD における自己抗体の関与について質問があった。申請者は、現在考えられている PM・DM・ILD における肺障害の病態は主に自己反応性 CD8 リンパ球が考えられており、PM・DM で認められる抗 ARS 抗体や抗 MDA5 抗体が病原性自己抗体であるかについてはまだ結論が出ていないと回答した。

副査 渥美教授からは研究 III において生存曲線の比較に用いた解析方法 IPTW 法について質問があった。申請者は、Propensity score による生存曲線の補正に関して、その原理と実際の運用方法について詳細に説明した。

最後に主査の西村教授から研究 III で用いた Propensity score について評価項目によるバイアスが生じる可能性とランダム化比較試験と比較した場合の本研究のエビデンスレベルについて質問があった。前者について申請者は、Propensity score を構成する因子を選択する際にバイアスが生じうる可能性があるものの、タクロリムス選択における寄与度の高い因子をロジスティック回帰分析の結果を用いて選択していることから十分な客観性は保たれていると回答した。後者の質問について申請者は、指摘された Propensity score を構成する因子によるバイアスと対象そのものの選択にもバイアスが生じる可能性があることやからランダム化比較試験と同レベルではないこと、しかし、Propensity score の導入により両群の治療選択バイアスによる背景因子の差異が統計学的に補正されているため、通常の後向き観察結果よりはるかに信頼性の高いデータであると回答した。

この論文は、多数例の膠原病に伴う間質性肺病変のデータベース構築に加えて、タクロリムスの併用療法が ILD を合併した PM・DM の生存期間を延長する可能性を世界で初めて複数例で示したことよりきわめて価値が高い。

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十分な資格を有するものと判定した。