



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	気管支喘息における副鼻腔病変の評価、並びに関連する因子、バイオマーカーに関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	木村, 孔一
Description	配架番号 : 2264
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12390号
Issue Date	2016-09-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/63289
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Hirokazu_Kimura_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 木村 孔一

審査担当者	主査	教授	渥美	達也
	副査	教授	西村	正治
	副査	教授	福田	諭
	副査	教授	秋田	弘俊

学 位 論 文 題 名

気管支喘息における副鼻腔病変の評価、並びに関連する因子、
バイオマーカーに関する研究

(Studies on the evaluation of sinus involvement and its related factors and biomarkers in
asthmatics)

気管支喘息は多様な病態の集合であると考えられ、病型分類や個別化治療の重要性が指摘されている。副鼻腔病変は喘息における重要な関連因子の一つであり、上下気道に共通の気道炎症の存在が考えられている。申請者らは、喫煙者を含めた集団においても、上下気道に共通する気道炎症が存在すること、喫煙の有無による気流閉塞への進展の相違等を示した。また、喫煙者を含む集団における好酸球性気道炎症のモニタリングに、血清ペリオスチン値が有用である可能性を示し、更には、健常者と喘息患者における血清ペリオスチン値の関連指標を検討した。

審査にあたり、まず副査の福田教授から、ベースラインにおける副鼻腔炎に対する治療の有無についての質問があり、申請者は、喘息に対する治療として内服ステロイドやロイコトリエン受容体拮抗薬を服用している場合があり、副鼻腔炎の病状に影響している可能性があることと、副鼻腔炎に対する治療の有無や内容では対象を除外していないことを回答した。また、副鼻腔の部位別の陰影と喘息重症度との関連についての質問があり、申請者は、部位別の陰影重症度は、喘息重症度と関連がなかった旨を回答した。また、エントリー後に副鼻腔炎の手術を行った患者でのその後の喘息の重症度の変化についての質問があり、申請者は、副鼻腔炎の手術を行った患者数が少なく、統計学的な解析を行うことができなかったと回答した。

副査の秋田教授からは、副鼻腔 CT の読影にあたり最適な撮像条件の有無についての質問があった。申請者は、世界的に確立された条件はないが、当院での日常臨床でも使用されている条件で撮像しており、読影の支障はなかったことと、全員が同じ機種・条件で撮像しており、患者間における比較の支障はないと考えられる旨を回答した。また、喫煙者と非喫煙者の分類方法についての質問があり、申請者は、本研究においては過去の報告を参考に 10 Pack-years をカットオフ値として非喫煙者と喫煙者を定義したが、現喫煙者・過去喫煙者・非喫煙者等に分類した上での検討においても、同様の結果であった旨を回答した。また、喘息患者において、喫煙による特定の分子への影響についての質問があり、

申請者は、喘息患者における喫煙の影響をみた研究自体少なく、かつ喫煙の影響が多様であると考えており、現時点では特定の分子による影響について確立したものはないと回答した。

主査の渥美教授からは、エントリーの基準である喘息の定義についての質問があった。申請者は、喘息の明確な定義はないため、各医師が、発作性の喘鳴や、変動性のある臨床症状、検査所見等を総合的に判断して喘息と診断していることと、本研究においては、呼吸器専門医による喘息の診断がなされており、信頼性が高いことを回答した。しかし、論文にはこの喘息の定義についての具体的な説明が必要であることの指摘があった。また、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症等、喘息に関連する疾患が除外されているかどうかの質問があり、申請者は、除外されている旨を回答した。また、本研究では副鼻腔陰影重症度として LMS 法を用いたが、他の方法であれば結果が異なるかどうかの質問があり、申請者は、現時点では LMS 法以外での検討はしておらず、今後の検討課題であると回答した。また、喘息におけるバイオマーカーの役割についての質問があり、申請者は、診断のみならず、分子標的薬等の特定の薬剤の有用性を予測する点でも重要と考えている旨を回答した。また、統計量の表記方法につき、指摘があった。

直接の指導教官でもある副査の西村教授からは、健常者における血清ペリオスチン値の関連因子が、喘息患者では強い関連をもつ好酸球とは独立した結果であった理由をどう考えるかとの質問があった。申請者は、好酸球においてもサブタイプがある可能性があり、喘息患者と健常者で好酸球の働きや由来が異なっている可能性があるかと回答した。また過去の喘息重症度と副鼻腔陰影重症度との関連を示した報告とは対照的な結果であったことについてはどう考えるかとの質問があった。申請者は、内服ステロイド使用による副鼻腔陰影への修飾の可能性は否定できないが、現在の喘息重症度の定義においては、副鼻腔陰影重症度の規定因子にはならないと考える旨を回答した。

この論文は、喫煙者を含めた喘息患者においても上下気道に共通する好酸球性気道炎症が存在すること、喫煙による気流閉塞への影響の相違点、血清ペリオスチン値の有用性、血清ペリオスチン値に関連する因子を明らかにした点において高く評価され、喘息患者の病型分類や治療への応用が期待される。

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。