



Title	閉塞性肺疾患におけるCT画像指標を用いた臨床経過予測に関する検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	小熊, 昂
Description	配架番号 : 2684
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14940号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/85748">https://hdl.handle.net/2115/85748</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	OGUMA_Akira_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 小熊 昂

主査 教授 工藤 興亮  
審査担当者 副査 教授 松野 吉宏  
副査 准教授 北村 秀光

### 学位論文題名

閉塞性肺疾患における CT 画像指標を用いた臨床経過予測に関する検討  
(A study on prediction of clinical course of obstructive lung diseases using CT imaging indices)

申請者から閉塞性肺疾患における CT 画像解析についての検討に関する発表があった。日本人 COPD における CT 画像解析による末梢気道病変と肺気腫病変の 1 秒量経年変化との関連が検討され、気流閉塞の進行には末梢気道病変よりも気腫病変が大きく関わっていることが示された。また、気管支喘息における粘液栓の臨床的意義と喀痰中炎症プロファイルとの関連が検討され、粘液栓が炎症フェノタイプに関わらず気流閉塞に関与すること、好酸球性喘息においては将来の増悪とも関連することが示された。

審査にあたり、副査の北村秀光准教授から①日本と欧米の違いとして、遺伝的要因や環境要因などあると思うが、どのような違いが影響していると思うかという質問があり、申請者は遺伝的な要因を考えるが、原因を詳細に検討した既報については把握できていないと回答した。②欧米との比較を行っていたが、治療との関連を含めて CT の撮影タイミングは異なるのかという質問があり、どちらもコホート研究として行っているため、ベースラインの CT 撮影を行い、そこからの経年的な呼吸機能の変化を見ているので、研究自体としてのタイミングは同様と思うが、研究の年代が異なるため、治療内容は異なり、その影響は受けている可能性があるという回答した。③治療前後で違いはあるかという質問があり、気管支拡張薬によって末梢気道病変として評価される部分が減少することや長時間作用型抗コリン薬が増悪を防ぐことで疾患の進行を防ぐ可能性も考えられるため、影響は受ける可能性があるという回答した。④喀痰中好酸球と血中好酸球はマッチするが、好中球は血中と喀痰中でマッチしておらず、理由があるかという質問に対して、喀痰好酸球が血中好酸球を反映するという報告はあるが、好中球に関しては元々割合が多く、増加する原因に関しても多くの要素があると考えられるため、末梢血の所見が必ずしも局所的なものを反映しない可能性があるという回答した。⑤今後の研究から期待されることについて質問があり、病態に関わる部分を明らかにすることにより、COPD においては、肺胞病変が末梢気道病変から生じるというのであれば末梢気道病変に対しての治療法を考える契機になること、評価方法として今回用いた手法が経時的な評価などで使用可能なことを回答した。また、気管支喘息に関しては、粘液栓が治療対象や継続評価の対象としても検討されることを回答した。ほかに引用文献の記載方法についての指摘があった。副査の松野吉宏教授からは、①日本人 COPD とするのであれば、他の地域に同様のコホート研究があれば、地域的な性質だけでなく日本人でと表現する

妥当性が上がるため、ほかの地域のデータでも確認する方が良いという示唆をされ、申請者は今後の検討課題とすると回答した。②粘液栓の評価の再現性を視覚的に評価しているが、再現性を検証した ICC では、先行研究を基に具体的なカットオフ値の記載や観察者間の不一致が見られた場合の対応などについて具体的に記載するのが望ましいと指摘され、申請者は学位論文を修正・追記すると回答した。③炎症フェノタイプによって喀痰の粘稠性の違いや大きさの違いなどはあるのかという質問があり、好酸球が関連する粘液栓で粘稠度が高いという既報があると思うが、大きさに関しては、実際に解析している途中で好酸球性喘息の方が粘液栓の大きさが大きい印象はあったが、CT での評価であることや治療による修飾などもあり、明確に大きさの違いを言うのは難しいと回答した。④非好酸球性喘息を評価するのに質的に違う軸を加えるとよりきれいなモデルが提唱できる可能性、好酸球ではなく治療に影響されないような観点を加えると良いのではないかという示唆があった。また、学位論文の結論の記載を簡潔にした方が良いという示唆があった。最後に主査の工藤與亮教授から①吸気・呼気 CT の評価について、反応性を見るのであれば、絶対値ではなく変化率を使用した方が良いのではないかという質問があり、申請者は、変化率の方が評価を正確に行える可能性もあるが、既報の絶対値を用いた方法でも micro-CT の所見での関連も言われており、今回に関しては既報と同様の方法を用いたと回答した。②CT 所見と組織所見との相関の程度について質問があり、相関係数に関しては把握できていないが、今回の手法で評価した末梢気道病変では終末細気管支の途絶が関連し、肺気腫病変では肺動脈領域の拡大と関連するなど、組織的に関連する要素でも違いが見られることから、相関の度合いに関して正確に言うことは難しいが関連性はあるということと回答した。③CT の解像度がどの程度で末梢気道病変の評価が可能と考えるかという質問に対して、末梢気道病変は気道内径 2mm 未満のものを一般的には指すが、現時点でも最新のものでは内径 1mm 程度のものを評価可能という報告があると回答した。④COPD の病期が進行すると末梢気道病変と肺気腫病変の分布が変化するとあったが、縦断的に見ているかと質問があり、今回は縦断的に見ることができていないが今後検討したいということと、既報では、数人のデータであるが、縦断的に末梢気道病変が減少し肺気腫病変が増加するという報告があり、全員が当てはまるかは不明だがそのような経過を取る集団がいると考えると回答した。⑤CPR 画像を用いた場合に粘液栓の評価を気道の途絶などを指標に自動化できるのではないかという質問があり、粘液栓以外に解像度の問題などで解析上の気管支の途絶が起こりうるため、今後の検討課題にすると回答した。⑥形態的な変化が主体である COPD に対して機能的な評価を行い、可逆的な疾患である喘息に対して形態的な粘液栓の評価を行っているが、理由があるかという質問があり、COPD は形態的な異常がある疾患であり、CT での解析が進んでいるという背景があることで今回それぞれの解析方法になったと回答した。⑦喘息で吸気・呼気 CT を撮影するとダイナミックな変化を捉えられ、治療薬の反応性などが評価しやすいのではという示唆があり、今後、低線量化による被曝量の低減が可能になれば、機能的な評価も行いやすくなると回答した。また、結論の部分の記載方法などについて修正の指摘があった。

この論文は、日本人 COPD における肺気腫病変、末梢気道病変と肺機能低下の関連を別々に評価し欧米との違いを示した点、気管支喘息における粘液栓の意義を気道炎症毎に評価し、画像によるバイオマーカーや治療標的としての可能性を示した点において高く評価され、閉塞性肺疾患の病態理解の促進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。