



Title	重症喘息の病態と臨床経過に関する多角的な研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	佐々木, 真知子
Description	配架番号 : 15645
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15645号
Issue Date	2023-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90956
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SASAKI_Machiko_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 佐々木真知子

主査 教授 南須原康行
審査担当者 副査 准教授 セボソ サークセス テソロ
副査 准教授 グーダルズィ フーマン

学 位 論 文 題 名

重症喘息の病態と臨床経過に関する多角的な研究

(Multifaceted research on the pathophysiology and clinical course of severe asthma)

申請者から重症喘息の病態と臨床経過に関する多角的な研究として、重症喘息の現在の問題点に焦点をあて、1) 重症喘息患者の QoL 変化に影響を及ぼす因子の検討、2) 重症喘息における生物学的製剤の変更に影響する因子の検討として、重症喘息の管理および治療の 2 つの多角的な観点からの研究について発表があった。

審査にあたり、まず副査のテソロ准教授より、研究 2 はサンプルサイズが小さく、研究結果を臨床にどう役立てるかと質問があった。Cox 比例ハザードモデルにおいて好酸球性副鼻腔炎は有意な関連因子であったが、信頼区間も広く、サンプルサイズが小さいことを反映している。しかしながら、実臨床で得られたデータを用いて検討した研究であり、日常診療で内科的にも評価が可能である JESREC スコアによって、背景の好酸球性副鼻腔炎を評価することで、適切な治療介入や、生物学的製剤の選択、変更に寄与する可能性があるかと回答した。また変更を要した群については変更が必要と判断した基準はあるかと質問があり、今回はカルテベースの探索的な検討であり、主治医の判断に委ねられていたと回答した。

副査であるフーマン准教授より、研究 1 の結果を日常臨床にどう役に立てていくかと質問があり、QoL を経年的に評価することで、一時点では把握できない変動している症例に着目すること、また QoL の不良が継続している群でも併存症を 1 つのみならず複数の評価を行い、治療介入していくことで QoL の改善を期待できる可能性があるかと返答した。QoL が不良継続している群の症例数が少なく、サンプルサイズが小さいことは結果に影響を与えている可能性があるのではと質問があった。QoL 不良群は症例数が少なく結果に影響を与えた可能性があり、本研究の limitation であると回答した。しかしながら、少ない症例

を丁寧に観察し、6年間前向きに検討し、得られた結果は貴重であると回答した。

また3群の臨床背景の比較の中で、喘息との関係がある肥満についてBMIで評価していることが差がない結果となったのではないかと質問があった。より詳細に検討する際にはCTや体成分分析で評価した筋肉量および脂肪量についてそれぞれ検討した方が良いと考えるが、日常臨床において簡便に評価できるBMIで検討を行ったと回答した。

最後に主査の南須原教授より、重症喘息/難治性喘息は5-10%とされているが日常診療ではもっと少ない印象であり、真の難治性喘息の割合についての質問があり、国際的な喘息診療指針(GINA)2022においては、治療困難な喘息から吸入手技やアドヒアランス不良を除いた重症喘息は3.7%と報告されており、喘息予防ガイドラインに記載されている値よりも低い値であると回答した。また、研究やその対象者、定義によって異なりうると回答した。また日常臨床においては、GERDと喘息の合併が多い理由についての質問があり、喘息とのリスク因子が共通していることがあげられる、また喘息治療薬であるβ2刺激薬やテオフィリンは下部食道括約筋の弛緩を引き起こすことが、合併が多い理由としてあげられると回答した。さらに、日本では高価な生物学的製剤が多疾患で適応され、容易に使われている現状をどう思うかという質問があった。重症喘息に対する生物学的製剤については、吸入手技の確認や服薬アドヒアランスの確認を行なった上で、重症喘息との関連がある複数の併存を評価し、疑った際には併存症に対する適切な治療介入を行なった上で生物学的製剤の必要性は判断した上で導入する必要があると回答した。また生物学的製剤が導入され、変更が必要と判断した際にも、変更の基準を明確化し、他の生物学的製剤を選択するか、または吸入手技や服薬アドヒアランス、併存症の存在、併存症のコントロール状況についても繰り返し確認していくことで、適切な治療を提供できる可能性があると回答した。また研究2において、オマリズマブから変更された症例は必然的に血中の好酸球数が高いという結果になる可能性があるのではないかと指摘があった。変更群は変更前の生物学的製剤の種類は抗IL-5系抗体(ベンラリズマブ5例、メポリズマブ8例)であり、それ以前にオマリズマブが用いられていた症例は3例のみであるが、それが結果に寄与した可能性はあり、本研究のlimitationになると回答した。また研究1については良好維持群と不良継続群で明確に分かれているが、QoL変動群は43例中、一時点のみ5以上、または5未満である症例が含まれているのか、そうであれば真の変動群はもう少し少ないのではないかと質問があり、一時点のみの変化は数名のみであり、ほとんどの症例が複数のvisitで変化があると返答した。

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。