



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Development of Exacerbation Prediction Models for Patients with Refractory Asthma Based on Peak Flow Monitoring data [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	楊, 一馳
Description	配架番号 : 2928
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16436号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95571
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YANG_Yichi_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 楊 一 馳

主査 教授 玉腰 暁子

審査担当者 副査 准教授 セポソ サークセス テソロ

副査 准教授 中丸 裕爾

学位論文題名

Development of Exacerbation Prediction Model for Patients with Refractory Asthma

Based on Peak Flow Monitoring data

（ピークフローモニタリングデータに基づいた

難治性喘息患者における増悪予測モデルの開発）

本研究は、第1章リアルタイム喘息増悪予測モデルと第2章難治性喘息患者の分類と脆弱性予測モデルから構成される。ピークフロー値（PEF）は、難治性喘息増悪予測において有望な指標であるが、その取り扱い方法についてはまだ明確ではない。第1章では、Hokkaido-based Investigative Cohort Analysis for Refractory Asthma (Hi-CARAT) データを用いて、先行研究で提案された PEF から計算される増悪予測指標に加えて、新規指標である ΔMA （14 日間平均 PEF と 3 日間平均 PEF の差）および PEF 参照値で調整した $\% \Delta MA$ を導入し、翌日の増悪予測性能を検証した。単変量、多変量回帰モデルのいずれにおいても、 ΔMA および $\% \Delta MA$ は従来の指標より優れた増悪予測性能を示した。また、PEF データを使った難治性喘息患者の異質性を考慮した増悪脆弱性評価統計手法の開発はまだ不十分であることから、第2章では、加法モデルを Latent Class Join Model (LCJM) に取り込み LCJM を改善し、2 段階パラメータ推定法を適用したシミュレーションに基づいて改善 LCJM を評価した。改善 LCJM は、パラメータ推定、増悪脆弱性予測、所属潜在クラス予測の精度が高く、有用性が確認された。

審査にあたり、まず副査の中丸准教授から、新しい指標 ΔMA と $\% \Delta MA$ が今までの指標より良い予測効果を得た理由について質問があり、申請者は ΔMA と $\% \Delta MA$ は PEF 変化の傾向だけでなく、比較的に安定な 14 日平均と分散に影響されやすい 3 日平均の差は、分散の情報も一部含まれているため、傾きなど傾向のみの指標と比べて予測効果は良かったと考えられると回答した。また、他のデータを用いてモデルの外的妥当性を確認したかという質問があり、申請者は現段階ではモデルの外的妥当性を確認していないが、今後

Hi-CARAT 以外の喘息データにアクセスできるようになったら、検証する予定であると回答した。

次いで副査のセボソ准教授から、指標 ΔMA と $\% \Delta MA$ をなぜ 14 日間の平均値と 3 日間の平均値の差で定義したか、他の期間の長さを試したかという質問があった。申請者は 3 日間、7 日間、14 日間の期間を試行し、14 日間平均 - 7 日間平均、14 日間平均 - 3 日間平均、7 日間平均 - 3 日間平均の中で最も効果が高かった 14 日間平均 - 3 日間平均を選んだと回答した。また 14 日間以上は対象としなかった理由として、Hi-CARAT データにおいて、増悪に反応する PEF 軌跡の下降傾向は概ね増悪の 7 日前から観察されたことを説明した。さらにセボソ准教授から、従来の PEF 予測因子を用いた多変量モデルの予測効果について質問があり、申請者は従来の PEF 予測因子を使った多変量モデルのうち、予測効果が最善のモデルは 14 日間傾きと 3 日間 Min/Max のモデルであったが、その AUC は 0.641 と 0.666 で、 ΔMA と $\% \Delta MA$ の効果にはおよばないと回答した。また、第 1 章に提案した LCJM は増悪情報を time-to-event データとして見なしているが、他の分布を試したかという質問に対して、申請者は増悪情報をその有無のみを考慮した二値変数として扱うことは可能だが、情報の損失に繋がることから増悪情報を最大限に利用するために time-to-event データとして見なすべきであることを説明した。さらに、LCJM の time-to-event submodel に既に time-dependent 共変量が組み込まれているのに、同じ time-dependent 変数である PEF 軌跡に当てはめる longitudinal submodel がなぜ必要かと問われ、申請者は time-to-event submodel が取り扱える time-dependent 共変量は天気、汚染などの外的指標のみで、PEF などの内的指標をモデル組み込む際に longitudinal submodel が必要になると回答した。

主査の玉腰教授から、PEF データの正確性について質問があり、申請者は、医師三人が PEF の記録を確認し、二人以上が外れ値と判断した場合、その値を削除することによって明らかに誤った PEF 測定値を除外したことを説明した。また、Hi-CARAT 研究の増悪の定義について質問があり、申請者は Hi-CARAT 研究では、4 日間以上のコルチコステロイドの使用、もしくは喘息による入院を増悪として定義したと回答した。喘息患者はそもそも速効性の薬を所持し、増悪が発生しても対処できるので、そのように定義された増悪リスクを予測することで患者にメリットはあるのか、もっと軽微な変化を検討するほうがよいのではないかと質問があり、申請者は速効性の薬は β -2 受容体のダウンレギュレーションによって使う度に効果が減少すること、増悪リスクが高いと予測された場合には外出を抑えたり、あらかじめクリニックに行ったりなどの手段をとることで、悪化を最小化できると回答した。さらに第 1 章では翌日の増悪を予測対象としたが、研究の発展とともに、さらに早期の増悪警報の実現も期待できると説明した。

本研究は、喘息セルフモニタリングの実用性の観点から高く評価され、今後モデルを喘息患者向けのスマホアプリケーションに実装することで、増悪予防に貢献することが期待される。

審査委員一同は、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。