

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 400 号	学位申請者	佃屋 剛
審査委員	主査	堀内 正久	学位 博士 (医学)
	副査	橋口 照人	副査 井戸 章雄
	副査	佐藤 雅美	副査 郡山 千早

主査および副査の5名は、平成28年11月21日、学位申請者 佃屋 剛君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 喫煙者は減少しているが、今後 COPD は増加するか。本邦の COPD 死因順位は上がると考えるか。

(回答) 喫煙と COPD のタイムラグはおおよそ20-40年とされ、喫煙率は低下しても生涯で重度の喫煙曝露を受けた住民の高齢化は今後も進み、人口の高齢化に伴い COPD 患者数は増加すると予想される。COPD は2015年の日本における死因の第10位であるが、死因として心不全や肺炎と診断されている中に COPD 増悪死が含まれていると考えられることや未診断の COPD も多いと報告されており、今後認知度が高まるとともに増加すると考える。

質問2) COPD-PS 質問票では、喫煙本数を「これまでの人生で100本」とした質問項目があるが根拠はあるか。また、本数の指標を変えて解析しているか。

(回答) 本質問票は米国で開発されたものであるが、その根拠に関する記載はなく、カットポイントを100本とする他の論文報告もない。我々が本研究を踏まえて行った独自の質問票開発研究の解析では、Brinkman Index が400と1000で固定した気流閉塞 (Airway Obstruction: AO) のオッズ比が上昇した。

質問3) 本研究では非喫煙者の COPD 例を少なからず認めているが、その発症要因は何と考えているか。

(回答) 本研究では AO の28.1%は非喫煙者であった。一般的には副流煙、大気汚染、バイオマス燃料などが発症要因と考えられているが、本研究対象では不明であり今後の研究課題と思われる。

質問4) COPD は軽症のうちに治療介入すれば、中等症以上で治療介入するより予後が改善するか。

(回答) 軽症例への禁煙介入は予後を改善させる。軽症例への薬物治療で呼吸機能が改善した報告も認める。

質問5) これまで久山町健診において肺機能検査は受診者全例に行っているのか。

(回答) 2008年から同意を得た健診受診者全例に呼吸機能検査を行っている。本研究を行った2012年においては対象年齢40~79歳の久山町住民4049名のうち受診者2643名(65%)に呼吸機能検査を行った。

質問6) 今回の研究結果をもとにどのような研究の展開を考えているか。

(回答) 本邦の一般住民を対象とした日本独自の COPD 質問票の開発を展開している。

質問7) CTなどの画像診断を追加することにより詳細な評価ができるのではないか。

(回答) CT画像所見における肺気腫面積と予後の逆相関も指摘されているが、COPDの診断は気流閉塞に基づくものであり、それを評価する呼吸機能検査が最良の評価方法と思われる。

質問8) 久山町住民を対象とした COPD-PS 質問票の検討は本邦の一般住民を反映するものと考えているか。

(回答) 久山町の人口構成は1960年から50年以上に渡って日本の人口構成に近似しており、日本の縮図と考えられている。そのため、本研究結果は本邦の一般住民を反映していると考えられる。

質問9) COPD-PS 質問票項目3の呼吸に伴う活動制限は呼吸器以外の疾患の関与があるか。

最終試験の結果の要旨

(回答) 本研究では喘息・肺切除歴の既往は除外したが、その他の合併症の有無は解析しておらず関与を否定できない。

質問 10) COPD で気管支平滑筋はなぜ肥厚するか。

(回答) COPD は気道炎症を伴い、気道リモデリングとして気管支平滑筋の肥厚を伴う。

質問 11) COPD は不整脈の合併が多いか。β₂アドレナリン受容体の down regulation はあるか。

(回答) COPD では不整脈の合併が多いとされ、全身性炎症の関与も考えられている。COPD ではβ₂アドレナリン受容体の down regulation の報告はない。

質問 12) COPD における BMI の低下は COPD の予後に影響するか。

(回答) BMI が低下した COPD 患者群では有意に予後不良であることが報告されている。

質問 13) COPD の発症に人種差や遺伝的背景の違いがあると考えているか。

(回答) ラテンアメリカに多いとする報告や、COPD 発症に関与が示唆される *BICDI* 等の複数の遺伝子や *HHIP* 等の遺伝子多型の報告がなされており、人種差や遺伝的背景の違いは存在すると考える。

質問 14) 日本国内での COPD 有病率の地域差はあるか。

(回答) 2004 年の国内での大規模疫学研究を含め COPD 有病率に関する地域差の報告はない。

質問 15) 対象年齢について 40~79 歳にしたのはなぜか。

(回答) 80 歳以上では検査手技不良も多く協力を得にくかったため 40~79 歳とした。

質問 16) COPD-PS 質問票を用いてカットポイント 4 点未満であった対象者に COPD の最重症例はいたか。

(回答) カットポイント 4 点未満に重症・最重症例は認めておらず、4 点以上に重症・最重症例は全て含まれた。

質問 17) COPD 質問票を導入したことで禁煙効果が上がるという報告はあるか。

(回答) 質問票によるスクリーニングで禁煙効果を認めたという報告は今までなされていない。

質問 18) COPD 質問票の点数と COPD の予後の関連を評価した報告はあるか。

(回答) COPD 患者の症状を評価する COPD Assessment Test (CAT) や Clinical COPD Questionnaire (CCQ) では総点数と死亡率が相関するとする報告はあるが、スクリーニング目的の COPD 質問票で予後を評価した報告はない。

質問 19) 久山町民は健康意識が高い集団か。

(回答) 久山町研究結果は常に住民に公開されており久山町民は健康意識が高い集団と思われる。

質問 20) 今回の研究対象者において医療機関受診の有無でカットポイントに相違はあったか。

(回答) 久山町研究では医療機関受診状況を調査しているが、本研究では統合した解析は行っていない。

質問 21) AO の有無に対する COPD-PS 質問票のオッズ比算出に、調整因子として年齢と喫煙を含んでいるがこれは必要か。

(回答) COPD-PS 質問票の中に年齢と喫煙が含まれており二重調整になるため年齢と喫煙は調整因子に必ずしも加えなくてもよいと思われる。年齢と喫煙を調整因子から外すとオッズ比は 1.88 (1.65-2.15) であった。

質問 22) 息切れは主観的な質問であるが、質問項目としては有用と考えるか。

(回答) 息切れに関する質問項目において、1 点以上での AO に対する感度は低いが特異度は高く、有用と考える。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。