

考察：今回の検討ではSREを認めた患者のMSTはSREが出現しなかった患者の約1/2であったが統計学的な有意差を示せなかった。この原因としては症例数が少ないことが考えられる。SREを有する患者が予後不良である原因としてはSREによる全身状態の悪化にて積極的な抗癌剤治療が受けられないこと、治療中にSREを起こすような病変はそもそも治療抵抗性であることなどが考えられる。

結論：SREの出現は予後だけでなく、患者のQOLを著しく低下させるため今後SRE発現予防を含めた治療の検討が望ましいと考えられる。

近年では肺癌を含む固形癌の骨転移患者に関して、ビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸投与がSRE発生リスク減少させ、SRE発現までの期間を延長させるとの海外での大規模第Ⅲ相試験の報告があり、我が国での骨転移やSREの頻度に関する報告が望まれていた。本研究での知見は、我が国における非小細胞肺癌における骨転移の治療を考える上で、SREの頻度は高く臨床的に重要な事象であることを示唆するものと考えられる。現在行われ始め、推奨されつつある肺癌骨転移患者におけるSRE発生予防としてのゾレドロン酸投与の妥当性を支持する報告として学位論文として価値あるものと判断した。

氏名	佐藤隆司
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第1036号
学位授与の日付	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規程第4条第2項該当
学位論文題目	The Strategy for Predicting Future Exacerbation of Asthma Using a Combination of the Asthma Control Test and Lung Function Test (喘息コントロールテストと肺機能検査を組み合わせた将来の喘息憎悪を予測するための戦略)
論文審査委員(主査)	教授 東田有智
(副主査)	教授 奥村二郎
(副主査)	教授 竹村司

論文内容の要旨

【背景】

将来の喘息増悪を予測する種々の因子についてはすでに報告されている。

【目的】

成人喘息患者における将来の喘息増悪を予測するため、Asthma Control Test (ACT) スコアといった患者質問票、および一秒量 (FEV<sub>1</sub>) や呼気中一酸化窒素 (FENO) のような客観的評価の組合せの有用性について検討する。

【方法】

軽症から中等症の喘息であり、3ヵ月以上間隔的に安定して、吸入ステロイド療法を定期的に受けている78症例を対象とした。ACTスコアを調査し、肺機能検査およびFENOを測定し、その後の重篤な増悪を評価項目とした。重篤な増悪を予測する因子について、CART分析に基づく決定木を用いて同定した。伸展モデルの特性は、ROC曲線下面積であるAUC (95%信頼区間 [CI]) で評価した。

【結果】

CART分析により、自動的に有意な1年以内の喘息増悪を予測する因子と、そのカットオフ値が示された。ACTスコア23点以下および%予測FEV<sub>1</sub> 91.8%以下が選択された。将来の喘息増悪を予測する適中率を陽性尤度比 (LP) より算出すると、ACTスコア23点以下のみで評価すると、60.3% (LP 1.82より算出) であったが、ACTスコア23点以下と%予測FEV<sub>1</sub> 91.8%以下の組み合わせで評価すると、85.0% (LP 5.43より算出) を示した。

【結論】

これらの結果より、FENOでなく、ACTスコアおよび%予測FEV<sub>1</sub>の組み合わせが、1年以内の喘息増悪を予測するのに有用であることを示した。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2009年9月日公表	出版物名
	公 表 内 容	Journal of ASTHMA 第46巻 第7号
	全 文 と 要 約	2009年9月1日発行

論文審査結果の要旨

最近では、喘息管理において、残存症状、気流障害の評価と共に“将来の喘息増悪を予測する”ことが重要であると言われている。また、厚生労働省では、「喘息死ゼロ作戦」を推進しており、喘息死の危険因子として、重症喘息による入院歴、および、頻回の救急外来受診歴があげられている。“将来の喘息増悪を予測する”ための指標として、喀痰中好酸球数、呼気中一酸化窒素 (FeNO) 値と予測値に対する一秒量実測値の割合 (%一秒量) の組み合わせ、などの報告が散見されているが、未だ増悪を予測するためのゴールドスタンダードはない。また、喘息治療の目標は、現在のコントロールから将来の増悪リスクを含めたコントロールであるといわれている。そして、喘息コントロールの評価ツールとして喘息コントロールテスト (Asthma Control test : ACT) が有用とされている。本研究は、どの臨床因子が将来の喘息増悪をどの程度予測できるかということについて検討した。

対象・方法:

対象は当科へ外来通院中の成人喘息患者 78 例。ACT スコア、FeNO 値、%一秒量、気道可逆性検査施行前の3ヵ月間以上吸入ステロイド療法を施行され、臨床症状が安定しており、ピークフロー値を測定している患者を対象とした。観察開始後の経過を追い、喘息増悪をア

ウトカムとした。増悪の増悪を①朝のピークフロー(最良)値の70%以下が2日以上連続、②経口ステロイド薬処方、③喘息による救急外来受診、④喘息による入院、と定義した。各臨床因子と増悪との関係を、決定木アルゴリズムを使用し解析した。決定木により有用な因子と、カットオフ値が選定され、選ばれた各因子の陽性尤度比をROC曲線により計算し、これを基に、事後オッズ比、さらに予測適中率を算出した。

結果:

有用な因子として、第1分枝としてACTスコア、第2分枝として%一秒量、第3分枝として、FeNO値が選ばれた。各カットオフ値はACTスコア23点、%一秒量91.8%、FeNO値36.7ppbと決定された。次に選ばれた各因子の感度、特異度から陽性尤度比を計算し、さらに予測適中率を算出すると、ACTスコアのみでの喘息増悪の予測適中率は60.3%、ACTスコアと%一秒量を組み合わせると予測適中率は85.0%へ増加した。しかし、FeNO値の陽性尤度比は、特異度が1のため計算できず、FeNO値をACTと%一秒量に組み合わせても予測適中率は増加しなかった。

考察:

本研究は、吸入ステロイド療法により、安定している喘息患者に対して、より簡易に、より非侵襲的な方法で増悪の予測を可能にする背景因子を

探ることが目的であった。ACTスコアと%一秒量の組み合わせは、喘息増悪を予測するための指標として有用であった。しかし、喘息の補助診断として有用とされているFeNO値は、増悪の予測には適さないことが判明した。この結果より、日常診療において喘息症状が安定していても、増悪の可能性が高い患者に対しては、服薬状況の確認および治療ステップアップの考慮が必要であるといえる。これらの知見より、今後、喘息コントロールに関して重要である、喘息増悪を予測するための指標を確立するための糸口となることが期待され、学位論文として価値ある研究と判定した。