

京都大学	博士（社会健康医学）	氏名	阿南圭祐
論文題目	Early corticosteroid dose tapering in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (特発性肺線維症急性増悪患者における副腎皮質ステロイド量の早期漸減)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は、慢性進行性の肺線維化を特徴とする予後不良の難病である。年間 5–15% の患者が急性増悪 (Acute exacerbation: AE) を発症し、院内死亡割合は 50–60% と報告されている。副腎皮質ステロイドは、特発性肺線維症急性増悪 (AE-IPF) の治療として最も一般的に使用される薬剤である。副腎皮質ステロイドを AE-IPF の治療に使用する場合、しばしば高用量で開始した後に漸減するが、その漸減法についてはコンセンサスが得られていない。本研究は、AE-IPF 患者における副腎皮質ステロイドの早期漸減と院内死亡との関連について検証することを目的とした。</p> <p>【方法】研究デザインは、本邦の三次医療機関 8 施設の診療録に基づく多施設コホートと、本邦の 185 医療機関から日常的に収集されている診療情報データに基づく管理コホートからなる、後ろ向きコホート研究である。多施設コホートでは 2016 年 1 月から 2019 年 2 月までに上記 8 施設に入院となった 40 歳以上の AE-IPF 患者を対象とした。二次性間質性肺炎、進行癌の併存、入院時に片側の肺炎・肺塞栓症・気胸がある患者、治療を拒否した患者は除外した。管理コホートでは、一般社団法人 健康・医療・教育情報評価推進機構が作成しているデータベースから、2005 年 1 月から 2019 年 12 月までに入院となった 40 歳以上の、validation 研究で検証された基準によって AE-IPF と診断された患者を対象とした。いずれのコホートでも、入院後 14 日以内のステロイド投与がない患者、ステロイドパルス療法のみ受けた患者、入院中の投与量がプレドニゾロン換算で 10mg/日以下の患者、入院後 7 日以内に死亡または退院した患者は除外した。入院後 2 週間以内の副腎皮質ステロイドの維持量の 10% 以上の減量の有無により、AE-IPF 患者を早期漸減群と非早期漸減群に分類した。主要評価項目は、入院 90 日以内の院内死亡までの期間とした。主な解析は、早期漸減治療を受ける確率を傾向スコアとして推定し、得られた傾向スコアに基づく inverse probability weighting (IPW) により背景因子を調整した上で、Cox 比例ハザードモデルを用いた。傾向スコアは、入院時の年齢、性別、Charlson 併存疾患指数、血液検査所見、PaO₂/FiO₂、画像所見 (HRCT スコア)、および入院 7 (±3) 日目の血液検査所見、SpO₂/FiO₂、画像所見 (陰影改善の有無)、さらには入院前後の治療内容を説明変数としたロジスティック回帰モデルにより算出した。</p> <p>【結果】対象患者は多施設コホートと管理コホートでそれぞれ 153 名、229 名であり、各コホートで 47 名 (31%)、51 名 (22%) が死亡した。早期漸減群の非早期漸減群に対する未調整ハザード比 [95% 信頼区間] は多施設コホートで 0.41 [0.22–0.76]、管理コホートで 0.65 [0.36–1.18] であった。IPW 法に基づく傾向スコア解析では、調整ハザード比 [95% 信頼区間] は多施設コホートで 0.37 [0.14–0.99]、管理コホートで 0.27 [0.094–0.83] であった。</p> <p>【結論】副腎皮質ステロイドの早期漸減は、AE-IPF 患者の良好な予後と関連した。今後、AE-IPF 患者における副腎皮質ステロイドの早期漸減の効果を確認するために、ランダム化比較試験が必要である。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) の急性増悪 (acute exacerbation: AE) に対する副腎皮質ステロイドの漸減方法に着目し、三次医療機関 8 施設の診療録に基づく多施設コホートと、本邦の 185 医療機関から日常的に収集されている診療情報データに基づく管理コホートを用いて、それぞれ 153 人、229 人を対象に、副腎皮質ステロイドの早期漸減と予後の関連に関する検証が行われた。

入院後 2 週間以内の副腎皮質ステロイドの維持量の 10% 以上の減量の有無により、特発性肺線維症急性増悪 (AE-IPF) 患者を早期漸減群と非早期漸減群に分類し、入院 90 日以内の院内死亡までの期間を比較した。副腎皮質ステロイドの早期漸減治療を受ける確率を傾向スコアとして推定し、得られた傾向スコアに基づく inverse probability weighting により背景因子を調整した上で、Cox 比例ハザードモデルを用いた。その結果、早期漸減治療と患者の良好な予後は関連しており、調整ハザード比 [95% 信頼区間] は多施設コホートで 0.37 [0.14–0.99]、管理コホートで 0.27 [0.094–0.83] であった。

以上の研究は、AE-IPF に対する副腎皮質ステロイドの投与方法に関する情報を提供することにより、実臨床における治療戦略の検討に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (社会健康医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 3 月 15 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。