

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	田辺 直也
論文題目	Impact of Exacerbations on Emphysema Progression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD 増悪が気腫性病変の進行に与える影響)		
(論文内容の要旨)			
背景 気腫性病変はCOPDにおける主要な病理学的変化であり、肺機能と相関し、独立した予後規定因子であるため、その進行機序の解明と進行抑制のための治療戦略の確立は重要である。COPD増悪は肺機能低下、QOLの悪化、予後の悪化に関与するが、気腫性病変の進行を促進するか否かは検討されていない。気腫性病変は胸部CTにより定量化することができるが、特にCT上の低吸収領域（low attenuation area; LAA）の肺全体に占める割合（LAA%）は病理学的に評価した肺気腫を反映するためよく使用される。また、連続するLAAのクラスターのサイズをX、Xより大きいクラスターの累積度数をYとすると、様々なXに対してはYが、$Y = K \cdot X^D$の関係にある、すなわちフラクタル性を有すること、べき乗数であるDの低下が肺実質破壊に伴う病的な肺末梢気腔の拡大を反映することが示されている。本研究では、これらのCT指標を用いて、COPD増悪が気腫性病変の進行に関与する、という仮説を2年間の前向き観察研究により検証した。さらに、その進行機序をモデルシミュレーションにて解析した。 方法 京都大学医学部附属病院にてCOPD患者101例を登録し、初回CT撮影後、2年間COPD増悪の発症を前向きに追跡した。初回CTで気腫性病変以外の異常影を認めた17例と、経過観察中に死亡などで脱落した24例を除外した60例で再度CTを撮影した。2回のCT画像からLAA%、D、および肺容量の経年変化量を測定し、増悪との関連を検討した。 結果 経過観察中に1回以上のCOPD増悪を起こした増悪群は26例、非増悪群は34例であった。登録時の患者背景、肺機能、CT指標は有意な群間差を認めなかった。増悪群でのみ2年間で有意なLAA%上昇とD低下を認めた。さらに、その変化量は非増悪群に比べ有意に大きかった。CT指標（LAA%、D）の変化量を目的変数、増悪の有無、登録時のCT指標、肺容量の変化量を説明変数とし、ステップワイズ変数選択後、重回帰分析を行った。結果、増悪は肺容量の変化や登録時のCT指標とは独立して、LAA%増加とD低下に関与していた。肺容量の変化量はLAA%の変化と関連したが、Dの変化とは関連しなかった。 次に、増悪群でのLAA%増加、D低下の機序をモデルシミュレーションにより検討した。隣接するLAAクラスターの癒合が、LAA%の変化を伴わずにDの低下を起こすことが既に示されているので、本検討ではLAA%が増加する際にもLAAクラスターの癒合がDの低下に必要、という仮説を検証した。増悪群のCT画像を用いて、2つのモデルを作成しシミュレーションを行った。モデルAを、隣接するLAAクラスターの癒合は起こらずに既存LAAクラスターが単純に拡大するモデル、モデルBをある程度（15%、30%）隣接するクラスターの癒合が起こるように既存のクラスターが拡大するモデルと定義した。LAA%が5%増加するまで各モデルのシミュレーションを行った結果、実際の増悪群で認められたDの低下はモデルAでは再現されず、15%の癒合を許したモデルBにより再現された。 考察 COPD増悪が気腫性病変の進行に関与することを示した。モデルシミュレーションの結果、増悪群の気腫進行に、既存のLAAクラスターの単純な拡大と、肺実質破壊によるクラスター同士の癒合に関与することが示された。本研究より、COPD増悪の管理目標に長期的な気腫進行の抑制を含めることの重要性和、気腫進行の縦断的検討におけるDの有用性が示された。			

（論文審査の結果の要旨）			
COPDにおいて、気腫性病変は主要な病理学的変化であり、肺機能の低下や死亡率の増加に関与するため、その進行機序の解明が求められている。COPDの増悪は死亡率の増加をもたらす病勢の進行に関与するが、気腫性病変の進行への関与は明らかではなかった。今回、2年間の前向き観察研究にてCOPD増悪とCTで評価した気腫性病変の進行の関係を検討した。			
COPD増悪の発症を追跡した2年間の観察期間前後に胸部CTを行った。気腫性病変の評価にはLAA%（低吸収領域の全肺野に対する面積比）とD（フラクタル次元）を用いた。観察期間中にCOPD増悪を起こした増悪群（26例）と全く起こさなかった非増悪群（34例）に分け、LAA%とDの経年変化量を比較した。			
増悪群と非増悪群の観察開始時の背景に有意な差を認めなかったが、観察期間中に増悪群でのみ有意なLAA%増加とD低下を認めた。LAA%とDの経年変化量は増悪群の方が非増悪群よりも有意に大きかった。モデルシミュレーションにおいて、肺実質破壊を反映するCT上のLAAクラスターの癒合を認めるモデルでのみ増悪群で観察されたLAA%増加とD低下の関係を再現可能であった。			
以上より、COPD増悪が肺実質破壊を伴う気腫性病変の進行に関与することが示された。これらの結果は、気腫性病変の進行機序の解明に寄与し、COPD増悪の予防の重要性を支持するなど臨床的な貢献度は高いと考えられる。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものとみとめる。			
なお、本学位授与申請者は、平成24年2月13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。			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			