

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 林 浩 昭

論 文 題 目

Smoking Cessation as a Possible Risk Factor for the Development of
Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease in Smokers

(現喫煙者において禁煙はアスピリン喘息発症の危険因子となりうる)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

松田 直之 


名古屋大学教授

委員

岡島 徹也 


名古屋大学教授

委員

加藤 昌志 

名古屋大学教授

指導教授

長谷川 好規 

論文審査の結果の要旨

別紙1-2

今回、自然界における cyclooxygenase-2 (COX-2)誘導物質である喫煙の中断、つまり禁煙によりアスピリン喘息 (aspirin-exacerbated respiratory disease; 以下、AERD) 発症が促進されうることを確かめた。気道上皮における COX-2 の発現低下と prostaglandin E₂ (PGE₂)の産生減少が AERD の重要な基本病態とされる。喫煙は気道上皮のみならず全身の COX-2 の発現を亢進させ、PGE₂の産生を増加させる作用を有する。Case control study の結果、喘息発症 1~4 年前の禁煙 (特に発症 2 年前) と AERD 発症に有意な正の関連性が認められ、禁煙により AERD が惹起される可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 実臨床において AERD と一般的な気管支喘息の鑑別にはアスピリン全身負荷試験が国際的なゴールドスタンダードである。重症喘息の一亜型である AERD では一般的な気管支喘息と比較して、解熱鎮痛剤による発作誘発歴、末梢血好酸球増多、好酸球性副鼻腔炎の合併を認める傾向があるが、実際の所、病歴・臨床所見のみで診断を行うことは難しい。一般的な気管支喘息患者の 10%が重症喘息であり、その内 10%が AERD という疫学調査結果がある。

2. 多変量解析では、性別・喘息発症年齢 (もしくは郵送調査時年齢)・Body mass index (BMI) で調整した。女性 (性別)・肥満 (BMI) は気管支喘息の発症・増悪因子となり、喘息発症年齢は喘息重症度と関連 (若年発症は軽症、成人発症は重症化因子となる) するためこれらを調整因子として選択した。

3. 当施設での後ろ向き検証では女性・非喫煙者は AERD の重症化因子となり、一方で男性・既喫煙者は症状緩和因子となる可能性が示唆されている。非喫煙者が AERD の発症リスクとなるかは今後追加の検証が必要と考える。





4. 喫煙により気道や尿中の PGE₂ 量が増加し、禁煙により低下することが報告されている。PGE₂ は経月もしくは経年的な低下を示すことが報告されているが、低下速度を厳密に検証した報告はなく、今後の更なる検証が必要と考える。

5. タバコには 4000 種類以上の化学物質が含有されており、PGE₂ 産生亢進がどの物質によって惹起されているのかは現時点では不明である。この点は発癌性とも関与しているため、今後の検証が待たれる。

本研究は、AERD の病態解明・治療戦略を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	林 浩昭
試験担当者	主査	松田直之  岡島徹也  加藤昌志 		
	指導教授	長谷川好規 		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 実臨床でのアスピリン喘息と一般的な喘息の見分け方、その頻度について
2. 多変量解析を行った際の調整因子とその選択理由について
3. 非喫煙者はアスピリン喘息のリスクとなるかについて
4. 禁煙による prostaglandin E₂ (PGE₂) 低下の速度について
5. タバコに含まれるどの物質がPGE₂産生を亢進させるのかについて

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。