

高知大学学位授与記録

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

目 次

学位記番号	氏 名	学 位 論 文 の 題 目	ページ
乙総医博第63号	平野 貢	Risk assessment of farmers handling pelleted seeds containing crystalline silica and attapulgite (結晶質シリカとアタパルジャイトを含むペレット種子を取り扱う農家のリスク評価)	1
乙総医博第64号	綾部 絢子	Protease-digested egg-white products induce oral tolerance in mice but elicit little IgE production upon epicutaneous exposure (卵白をプロテアーゼ処理した加水分解物は、マウスにおいて経口免疫寛容を誘導し、経皮感作によるIgE抗体産生能を低減させる)	6
乙総医博第65号	松本 俊彦	Real-World Data of Trastuzumab Deruxtecan for Advanced Gastric Cancer: A Multi-Institutional Retrospective Study (実臨床における進行胃癌に対するTrastuzumab Deruxtecanの有効性を探索する多施設共同後方視的観察研究)	11
甲総医博第138号	吉村 澄佳	Associations of sleep duration with the incidence of needed support/long-term care certification according to presence or absence of sleep complaints in community-dwelling Japanese older adults (地域在住日本人高齢者における睡眠愁訴の有無別に検討した睡眠時間と要支援/要介護認定発生との関連)	16

氏名(本籍)	平野 貢 (愛知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙総医博第63号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	令和4年7月5日
学位論文題目	Risk assessment of farmers handling pelleted seeds containing crystalline silica and attapulgite (結晶質シリカとアタパルジャイトを含むペレット種子を取り扱う農家のリスク評価)
発表誌名	Journal of Occupational Health, Volume63, Issue1 January/December 2021e1230410 December 2021 (2021年12月10日)

審査委員	主査	教授	横山	彰仁
	副査	教授	安田	誠史
	副査	教授	古宮	淳一

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

氏名	平野 貢
論文題目	Risk assessment of farmers handling pelleted seeds containing crystalline silica and attapulgite (結晶質シリカとアタパルジャイトを含むペレット種子を取り扱う農家のリスク評価)
(論文要旨) 目的: 本研究の目的は、結晶質シリカとアタパルジャイトを含むペレット種子を取り扱う農家の健康障害リスクを評価する事である。 方法: 吸入性粉塵、吸入性結晶質シリカとアタパルジャイトへの個人曝露レベルを模擬職場においてペレット種子を生産する工場作業者を農業従事者の代替者として測定した。これらの値から年間職業曝露レベルを推定し、日本及びアメリカにおいて確立した職業曝露限界と比較した。吸入性結晶質シリカとアタパルジャイトの毒性を評価するために、現在もしくは過去にペレット種子を生産する部門で働いていた工場作業者のデジタル胸部画像を調べた。 結果: 個人曝露測定結果は、ペレット種子の作業取り扱い中に発生した総粉塵、吸入性粉塵および吸入性結晶質シリカの濃度が、それぞれ 0.27, 0.06 および 0.00043 mg/m ³ であることを示した。農家における総粉塵、吸入性粉塵および吸入性結晶質シリカへの推定年間職業曝露レベルは、確立された職業曝露限度の 10 ³ ~10 ⁴ 倍低かった。アタパルジャイトは、ペレット化した種子自体または個人曝露測定中に集めた粉塵の分析では検出されなかった。工場労働者のデジタル胸部画像で肺実質または胸膜病変は検出されなかった。 考察: 工場労働者のデジタル胸部画像で実質性および間質性病変が認められないのは、工場の作業環境における低粉塵レベル及び工場労働者の雇用期間が短い事に起因する可能性がある。工場において、労働者は認定使い捨てマスクを着用しており、着用により吸入性結晶質シリカへの曝露を空气中濃度の 1/10 以下に減らすと予想される。その結果、結晶質シリカ (0.0~1.3×10 ¹ mg/年) への工場労働者の年間曝露量は、TLV-TWA 値に基づく年間曝露限度の 20 倍低かった。ペレット種子を取り扱う農業従事者の吸入性結晶質シリカへの年間曝露量を 2.6×10 ³ 及び <1.7×10 ³ と推定したが、この値は工場労働者の年間最大曝露量の推定値より約 500~1000 倍低い。この研究にはいくつかの強みがある。 第1に、ペレット種子を扱う農業従事者のリスク評価は、模擬職場における作業環境での個人曝露測定の結果だけでなく、ペレット種子を生産する工場作業者の毒性評価結果と作業環境測定に基づいた。 第2に、本研究は特定の汚染物質、すなわちアタパルジャイト、吸入性粉塵、および吸入性結晶質シリカを評価した。 第3に、世界のトップ10工場の幾つかを含む日本におけるペレット種子生産工場に以前または現在	

働いているほぼ全ての作業員に対する毒性を評価した。さらに、デジタル胸部画像は、長い経験を持つ2人の産業医によって独立して読影された。

一方、この研究にはいくつかの限界もある。

第1に、農業従事者の作業環境は空気中濃度が絶えず変化する風の影響を受けるため、農業従事者への本結果の適用性は慎重に考慮されるべきである。

第2に、各試料は一度しか測定していないため、測定された個人曝露レベルの信頼性に留意すべきである。

第3に、結晶質シリカ及びペレット種子由来のアタパルジャイトの毒性は、ペレット種子由来の粉塵にのみ曝露される評価した。

第4に、工場労働者の喫煙状況が不明である。しかし、喫煙に起因する肺疾患に起因する病変は、工場労働者が若いために胸部画像で観察されなかった可能性もある。平均年齢は37.7歳、平均勤続年数は8.6年であった。肺疾患の進行は不可逆的であり、曝露が中止された後も疾患は進行するため、8年以上働いた労働者の追跡研究では異なる結果が得られる可能性がある。

第5に、日本における粉塵の作業曝露限界は塵肺症の悪化を防止するために確立されたが、塵肺症の発生を防止するためではないため、作業曝露限界を用いて計算した比較年間曝露限界は参照として最善の選択ではない。

結論:ペレット種子を取り扱う農業従事者は、職業曝露限界を超える総粉塵, 吸入性粉塵, 吸入性結晶シリカおよびペレット種子由来アタパルジャイトのレベルに曝露されないことが分かった。これらの結果は、ペレット化種子を取り扱う農家へのリスクは無視できることを示唆する。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	平野 貢
審 査 委 員	主 査 氏 名	横山 彰仁 印
	副 査 氏 名	安田 誠史 印
	副 査 氏 名	古宮 淳一 印

題 目 Risk assessment of farmers handling pelleted seeds containing crystalline silica and attapulgite
(結晶質シリカとアタパルジャイトを含むペレット種子を取り扱う農家のリスク評価)

著 者 Mitsugu Hirano, Etongola Papy Mbelambela, Masamitsu Eitoku, Naw Awn J-P, Yukiko Iida, Masaichi Terada, Narufumi Suganuma

発表誌名、巻(号)、ページ(~), 年 月
Journal of Occupational Health, Volume63, Issue1 January/December 2021 e12304
10 December 2021 (2021年12月10日)

要 旨

【背景・目的】

近年、種子を天然の粘土でくるんで扱いやすくしたペレット種子が広く用いられている。しかし、この粘土には結晶質シリカとアタパルジャイトが含まれており、本研究の目的は、ペレット種子を扱う工場作業員や農家の健康障害リスクを評価することである。

【方法】

吸入性粉塵、吸入性結晶質シリカとアタパルジャイトへの個人曝露レベルを模擬職場においてペレット種子(種子は玉ねぎ)を生産する工場作業員を農業従事者の代替者として測定した。また、法に基づいて工場で実施された浮遊粉塵の作業環境測定結果からA測定の第2評価値を得た。これらの値から年間職業曝露レベルを推定し、日本及びアメリカにおいて確立した職業曝露限界と比較した。また、吸入性結晶質シリカとアタパルジャイトの毒性を評価するために、個人曝露測定中に集めた粉塵を顕微鏡下で分析し、さらに現在もしくは過去にペレット種子を生産する部門で働いていた工場作業員(n=31)のデジタル胸部画像を2名の専門医が読影した。

【結果・考察】

個人曝露測定結果は、ペレット種子の作業取り扱い中に発生した総粉塵、吸入性粉塵および吸入性結晶質シリカの濃度は、それぞれ0.27、0.06および0.00043 mg/m³であった。これら総粉塵、吸入性粉塵および吸入性結晶質シリカへの推定年間職業曝露レベルは、確立された職業性曝露限

界の 10^{-3} ~ 10^{-4} 倍と極めて低値であった。アタパルジャイトは、 $5\mu\text{m}$ を超える長い fiber に発がん性を有する可能性があると考えられるが、このような fiber は顕微鏡下でペレット種子あるいは粉塵には見出されなかった。また、ペレット種子自体または個人曝露測定中に集めた粉塵の分析ではアタパルジャイトは検出限界以下であった。さらに、工場作業者のデジタル胸部画像で肺実質または胸膜病変は検出されなかった。

世界のトップ 10 工場の幾つかを含む日本におけるペレット種子生産工場では以前または現在働いているほぼ全ての作業員に対する毒性を評価しているが、工場作業員のデジタル胸部画像で異常が認められないといっても、わずか 31 名の解析にすぎず、また平均年齢が 37 歳と若く、雇用期間も平均 8.6 年と短いこともあり、今後のさらなる研究が必要である。

ただし、工場において、作業員は認定使い捨てマスクを着用しており、着用により吸入性結晶質シリカへの曝露を空气中濃度の 1/10 以下に減らすと予想され、結晶質シリカ ($0.0\sim 1.3\times 10^1\text{mg/年}$) への工場作業員の年間曝露量は、年間曝露限界の 20 分の 1 と考えられる。日本における粉塵の作業曝露限界は塵肺症の悪化を防止するために確立されており、塵肺症の発生を防止するためではないものの、塵肺症を生じるリスクは極めて低いと考えられる。

また、ペレット種子を取り扱う農業従事者の結晶質シリカへの年間曝露量は工場作業員の推定年間最大曝露量の約 500~1000 分の 1 程度と極めて低い。ただし、農業従事者の作業環境は空气中濃度が絶えず変化する風の影響を受けるため、農業従事者への本結果の適用性は慎重に考慮されるべきである。

本研究は、結晶質シリカとアタパルジャイトを含むペレット種子を扱う際の危険性は無視できるほど小さいことを示した世界で初めての論文である。リスク評価に関しては、模擬職場における作業環境での個人曝露測定の結果だけでなく、ペレット種子を生産する工場作業員の毒性評価と作業環境測定を含む様々な評価を行っている。

一方、この研究にはいくつかの限界もある。各試料は一度しか測定されていないため、測定された個人曝露レベルの信頼性に留意すべきである点、工場作業員の喫煙状況が不明である点などが挙げられる。対象者を追跡する研究を実施した場合、異なる結果が得られる可能性がある点は指摘しておきたい。

【結論】

ペレット種子を生産する工場作業員を農業従事者の代替者として測定した本研究により、初めてペレット種子を取り扱う農業従事者は、総粉塵、吸入性粉塵、吸入性結晶シリカおよびペレット種子由来アタパルジャイトに関して、職業曝露限界を超えるレベルで曝露されることはないことが示された。これらの結果は、ペレット化種子を取り扱う農家へのリスクは無視できる水準であることを示唆する。

以上の発表の後、公開審査で質疑応答を行った。これらの内容をふまえ、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

氏名(本籍)	綾部 絢子 (広島県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙総医博第64号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	令和4年7月19日
学位論文題目	Protease-digested egg-white products induce oral tolerance in mice but elicit little IgE production upon epicutaneous exposure (卵白をプロテアーゼ処理した加水分解物は、マウスにおいて経口免疫寛容を誘導し、経皮感作によるIgE抗体産生能を低減させる)
発表誌名	Allergology International (掲載予定) 2022年 (in press)

審査委員	主査	教授	宇高	恵子
	副査	教授	横山	彰仁
	副査	教授	山本	哲也

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

	氏名	綾部 絢子
論文題目	<p>Protease-digested egg-white products induce oral tolerance in mice but elicit little IgE production upon epicutaneous exposure (卵白をプロテアーゼ処理した加水分解物は、マウスにおいて経口免疫寛容を誘導し、経皮感作によるIgE抗体産生能を低減させる)</p>	
<p>(論文要旨)</p> <p>1. 背景 鶏卵は乳児期に発症する食物アレルギーの中で最も重要なアレルゲンの一つである。近年、食物抗原に対する感作はアトピー性皮膚炎などの湿疹・炎症部位への抗原曝露が重要であることが明らかになっている。一方、鶏卵やピーナツを乳幼児期早期から摂取することで経口免疫寛容が誘導されることも明らかとなってきた。しかし、経口投与開始時に既にIgE感作が成立している可能性や、投与した鶏卵が湿疹部に曝露することでIgE抗体が産生されてしまう可能性があることから、より安全性が高く効果的な鶏卵アレルギーの予防方法が求められている。</p> <p>2. 目的 我々は動物モデルを用いて、1) 早期摂取により経口免疫寛容を誘導し、2) 既にIgE感作されている動物に投与してもアレルギー症状を誘発せず、3) 皮膚の炎症部に曝露してもIgE感作が最小限に抑えられる、卵白の加水分解物のスクリーニングを実施した。</p> <p>3. 方法 食品添加が可能な種々のプロテアーゼを用いて、加熱後の卵白タンパク質を分解し、4種の卵白分解物を得た。</p> <p>【経口免疫寛容誘導試験】 離乳直後(3週齢)のBalb/cのメスのマウスに、2週間(5日間×2)、加熱卵白および4種の分解物をそれぞれ胃内投与した。その後、卵白の主要なアレルゲンであるオボアルブミン(OVA) およびオボムコイド(OVM) をアジュバントとともに腹腔内に2週間間隔で2回投与した(感作)。2週間後に採血を行い、OVA/OVM特異的IgEをELISAで測定した。また、腸間膜リンパ節(MLN)の細胞を分取し、in vitroで抗原を添加して3日間培養後の上清中のサイトカインを測定した。</p> <p>【アナフィラキシー症状誘発試験】 OVAおよびOVMに既に感作されているマウスに、加熱卵白および卵白分解物を腹腔内に単回投与し、投与後60分間の体温低下の有無を観察した。</p> <p>【経皮感作試験】</p>		

6週齢のマウスの背中に皮膚炎症を引き起こし、加熱卵白および卵白分解物をそれぞれ3日間貼付する操作を0日、10日、17日に繰り返した。その後31日目に採血を行い、OVA/OVM特異的IgEを測定した。また、脾臓の細胞を分取し、分析を行った。

4. 結果・考察

OVAおよびOVMの分解が確認され、尚且つ平均分子量が10 kDa以下である4種の卵白酵素分解物を選別し、マウス実験に供した。

【経口免疫寛容誘導試験】

ペプシン分解物 (PDEW) およびサモアーゼPC10F分解物 (TDEW) を胃内投与したマウスでは、OVAおよびOVMの感作処置を行っても、抗原特異的IgE産生が抑制されていた。また、OVAおよびOVMの感作処置のみを行ったマウスでは、MLNの細胞をOVAおよびOVMで刺激すると2型サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-13) が産生されたが、PDEWおよびTDEWを胃内投与したマウスのMLNの細胞では、IL-4, IL-5, IL-13は産生されなかった。PDEWおよびTDEWの事前の投与によって、OVA/OVMに対する経口免疫寛容が誘導されたと考えられる。

【アナフィラキシー症状誘発試験】

OVA/OVMで感作したマウスの腹腔内に酵素処理をしていない加熱卵白を投与すると、体温低下が誘導されたが、PDEWおよびTDEWを投与しても体温低下は確認されなかった。プロテアーゼ処理によって、OVAおよびOVMのIgEエпитープが切断され、マウス体内のIgEとの結合能が低減していることが示唆された。

【経皮感作試験】



皮膚の炎症部に加熱卵白を貼付したマウスではOVA/OVM特異的IgEが産生されたが、PDEWおよびTDEWを貼付したマウスは、血中のIgEは低値であった。よってPDEWおよびTDEWは加熱卵白と比較して、経皮感作されにくいことが確認された。ただし、PDEWおよびTDEWを貼付したマウスの脾臓の細胞をOVAで刺激すると、加熱卵白を処置したマウスと同様に、IL-4, IL-5, IL-13が産生された。

以上の結果から、ペプシンおよびサモアーゼPC10Fでの分解によって、卵白抗原のIgEエピトープは切断されるが、T細胞が認識するエピトープは保存され、経口免疫寛容を誘導するが、経皮曝露してもIgE抗体ができにくいことが明らかとなった。

PDEWおよびTDEWの経口投与は、より安全な鶏卵アレルギー発症予防方法として臨床応用できる可能性が考えられる。

(1578/1500 字程度)

論文審査の結果の要旨

		氏 名	綾部 絢子
審 査 委 員	主 査 氏 名	宇高 恵子	
	副 査 氏 名	横山 彰仁	印
	副 査 氏 名	山本 哲也	

題 目 Protease-digested egg-white products induce oral tolerance in mice but elicit little IgE production upon epicutaneous exposure
(卵白をプロテアーゼ処理した加水分解物は、マウスにおいて経口免疫寛容を誘導し、経皮感作による IgE 抗体産生能を低減させる)

著 者 Ayako Yamada, Takanori Hasegawa, Mikiya Fujieda, Hideaki Morita, Kenji Matsumoto

発表誌名、巻(号)、ページ(~), 年 月
Allergology International (掲載予定) 2022年 (in press)

要 旨

【目的】

鶏卵アレルギーの主たる抗原である ovalbumin (OVA) と ovomucoid (OVM) について、種々の食品加工用 proteases による加水分解産物と親タンパクの経口摂取による卵白アレルギーの抑制効果を、マウスを使った予防モデルおよび治療モデルにて調べる。

【方法と結果】

1. 熱処理を行い、非変性 OVA より抗原性を落とした卵白 (EW)、EW の pepsin 水解物 (PDEW)、Thermoase PC10F 水解物 (TDEW)、Protease P 水解物 (3DEW)、Protin SD 水解物 (SDEW) を 3 週令の BALB/c メスマウスに連日 5 日間、2 週間経口摂取させたのち、OVA と OVM を Alum に懸濁して腹腔注射する IgE 依存性のアレルギー誘発モデルに及ぼす影響を調べた。調べた項目は IgE、IgG 抗体産生および Th1、Th2、Treg 特異的サイトカインの産生である。その結果、EW に比べて酵素処理した EW はアレルギー発症に抑制的に働くことがわかった。また、10 アミノ酸長程度より小さくなると効果が減弱する傾向もうかがえた。
2. 次に Alum 免疫で誘発したアレルギーに対する治療モデルに対してアナフィラキシー発生の有無を調べた。その結果、EW に比べて TDEW を腹腔注射した場合はアナフィラキシーの発生がなかった。
3. テープストリッピングにより皮膚バリアーを壊し、経皮的に投与した EW または PDEW の、IgE、IgG 抗体産生および脾臓と腹膜リンパ節における T 細胞のサイトカイン誘導を調べたところ、EW では IgE、IgG の産生がみられたが、PDEW では抗体産生が起こらぬ一方、抑制性サイトカインである IL-13 の産生が OVA チャレンジをするとみられた。

【結論と考察】

これらの研究結果より、熱処理 EW に比べて酵素水解物は I 型アレルギーの誘導を抑制するばかりでなく、経皮的に感作をしてもアレルギーの誘導を起こさず、また、治療モデルにおいて、腹腔注射をしてもアナフィラキシーを誘導することなく安全に使えることがわかった。これは、酵素処理卵白の抗原性に関して、IgE エピトープは立体構造が破壊されており、一方 T 細胞には抗原エピトープが保たれていることに起因することが推測された。申請者の研究成果はこれまで原因食品を避けることに向いていた食物アレルギーの予防や治療に関する概念を覆し、安全かつ効果的に抗原特異的免疫抑制を誘導する一例を示すものである。現在、国立成育医療センターにおいて臨床試験が途についている。実用化に向けた企業レベルでの開発も進んでおり、社会的インパクトのある研究成果である。

審査委員からは、アレルギー誘導に用いた OVA 抗原量や消化酵素の特異性に基づく作用の違いについて質問や議論があった。また、抗原エピトープの価数に関する考察や酵素水解物を免疫することによる抑制機序に関する申請者らの解釈について意見が交わされた。これらの質問や議論に申請者は研究結果や既報の情報を引いて説明することができ、また、自らの意見を、根拠を示して述べることができた。これらの審査結果をふまえ、審査員一同、申請者の研究内容は高知大学博士（医学）を授与するに値するものであると判断した。

基礎学力試験

研究内容の発表に引き続き、基礎学力試験を行った。審査委員からは stimulation index の実測値や測定法の実際について質問およびコメントが寄せられた。また、使用した酵素がどのような理由で選ばれたのか、質問があった。さらに、抗原特異的 IgG 抗体が IgE 依存性アレルギーを抑えるメカニズムについて、説明を求められた。今後、酵素水解物中に存在する T 細胞、B 細胞のエピトープの同定が、現象の理解と、より安全で効果的な予防薬・治療薬の開発に重要であることにも議論が及んだ。これらの質問や議論に、申請者は根拠を引いて応答することができた。本研究で得られた知見をもとに、国立成育医療センターでは現在、臨床研究に向けた準備が始まっており、申請者が所属する企業では卵アレルギーを予防する製品の開発が進んでいる。近い将来に社会への還元が期待される。これら審査の経緯を踏まえて審査員一同、申請者は高知大学博士（医学）の学位を授与するに十分な知見と研究能力を有すると判断した。

氏名(本籍)	松本 俊彦 (兵庫県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙総医博第65号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	令和4年9月6日
学位論文題目	Real-World Data of Trastuzumab Deruxtecan for Advanced Gastric Cancer: A Multi-Institutional Retrospective Study (実臨床における進行胃癌に対するTrastuzumab Deruxtecanの有効性を探索する多施設共同後方視的観察研究)
発表誌名	Journal of clinical medicine, 11, 2247. https://doi.org/10.3390/jcm11082247 2022年4月17日

審査委員	主査	教授	井上 啓史
	副査	教授	小林 道也
	副査	教授	宮村 充彦

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

論文題目	氏名 松本 俊彦
(論文要旨) 背景・目的： 胃がんは世界で5番目に多いがんであり、がん死亡数は3番目に多い。手術や周術期化学療法の進歩により早期がんの予後は改善しているが、手術適応とならない進行がんの予後は未だ不良である。近年胃がんにおいても分子標的治療が進歩を見せている。その中でも Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2)は胃がんの6-30%で高発現を認め、HER2陽性切除不能進行再発胃がんではHER2に対する抗体薬である Trastuzumab (Tmab) 併用化学療法が現在一次治療の標準治療となっている。 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)は抗HER2抗体とトポイソメラーゼ阻害剤の抗体薬物複合体であり、HER2陽性胃がんに対する第I相試験で有望な結果を示した。引き続きTmabを含む2レジメン以上の治療歴を有するHER2陽性胃がんを対象としてT-DXdと主治医判断の化学療法を比較するオープンラベルランダム化第II相試験(DESTINY-Gastric01)が行われ、主要評価項目である奏効率を有意に改善し、副次評価項目である全生存期間も有意に延長した。本試験の結果を基に日本、米国およびEUにおいてT-DXdはHER2陽性胃がんの三次治療以降の治療として保険承認された。 しかし、胃がんにおける治療成績の報告はランダム化第II相試験までにとどまっており、実臨床で経験されるPS不良例や腹水貯留例に関するデータはいまだ報告がない。そのため我々は状態の悪い症例を含む実臨床におけるT-DXdの有効性と安全性を探索するために本研究を行った。 方法： 関西医科大学附属病院、神戸市立医療センター中央市民病院、大阪赤十字病院および姫路赤十字病院の4施設にて2018年8月から2021年1月までにHER2陽性胃がんに対してT-DXdを投与した症例について、後方視的に解析を行った。 結果： 18例が解析対象となった。年齢中央値は71歳、PS2以上の症例が17%含まれており、44%の症例では腹水が認められた。17例が画像評価可能で、奏効率は41%かつ病態制御率は76%であった。無増悪生存期間中央値は3.9ヶ月、全生存期間中央値は6.5ヶ月であった。治療効果に関連する因子としてTmab free interval (TFI)、前治療として投与したTmabを含むレジメンの無増悪生存期間および前治療として免疫チェックポイント阻害剤投与歴の有無を探索的に検討した。TFIが8ヶ月以上の症例では無増悪生存期間・全生存期間が有意に良好、Tmabを含むレジメンの無増悪生存期間が7ヶ月以上の症例では無増悪生存期間が有意に良好、前治療で免疫チェックポイント阻害剤を含む症例では無増悪生存期間が有意に良好であった。 また今回61%が腹膜播種を有し44%では腹水を認めていた。腹水を有する症例では無増悪生存期間および全生存期間は有意に不良であった。腹水の減少は腹水症例のうち25%で認められた。 Grade3以上の重篤な有害事象は好中球減少(17%)、貧血(11%)、食欲不振(6%)および嘔気(6%)が認められた。1例でGrade2の心不全による中止を認めたが治療関連死は認められなかった。 考察・結論： 本研究における治療効果はDESTINY-Gastric01試験と比較し、17%のPS不良例や44%の腹水症	Real-World Data of Trastuzumab Deruxtecan for Advanced Gastric Cancer: A Multi-Institutional Retrospective Study (実臨床における進行胃癌に対する Trastuzumab Deruxtecan の有効性を探索する多施設共同後方視的観察研究)

例を含んでいたもののほぼ同様の無増悪生存期間および奏効率が観察された。本結果から T-DXd は実臨床においても臨床試験と同様に有効である可能性が示唆された。

本研究では免疫チェックポイント阻害剤の前治療を有する症例で治療効果が良好な可能性が示唆された。既報の基礎研究では nivolumab が投与後 20 週以上経過しても T 細胞と結合していることが報告されている。また T-DXd が T 細胞の腫瘍認識を増強させること、腫瘍に浸潤する CD8 陽性 T 細胞を増加させること、PD-L1 発現を増加させることなどが報告されており、これらの要素が関与している可能性がある。

また TFI が長い、すなわち Tmab の最終投与から T-DXd の投与までの期間が長い症例の方が T-DXd の効果が高いことも観察された。本邦で Makiyama らは一次治療で Tmab を含む化学療法を行い不応となった症例に対して、paclitxel と paclitaxel+Tmab の治療効果を比較するランダム化第 II 相試験を行った (WJOG7112G)。WJOG7112G 試験では試験全体では Tmab 併用の有効性は認められなかったが、TFI が長い症例において再検査時に HER2 遺伝子の増幅が認められ、Tmab を含むレジメンの有効性が高かったことを報告している。既存の研究から Tmab に不応となった症例では HER2 の増幅が減少していることが複数報告されている。Tmab が投与されていない期間が長い症例では HER2 の増幅が再度出現している可能性があり、DESTINY-Gastric01 試験でも血中の HER2 遺伝子の copy number が多い症例で効果がより高くなることも報告されている。以上より、実臨床において Tmab 投与がない期間が長い症例では HER2 遺伝子が増幅している可能性があり、T-DXd も効果がより期待できる可能性がある。




また腹水症例における検討では腹水症例で無増悪生存期間および全生存期間は不良であったが、25%で腹水の減少を認め毒性は腹水の有無で違いはなかった。以上より腹水症例においては一定の効果があるものの予後不良であることを念頭に置き慎重な投与が望ましいことが示唆された。

T-DXd の治療耐性における解析はいまだ報告は少ない。Tmab の耐性機序としては ERBB2 exon16 変異、PI3K や RAS 経路の遺伝子変異などが知られている。われわれの研究では 2 例のみ T-DXd 投与前後に次世代シーケンサーによる遺伝子パネル検査が行われており、1 例では HER2 遺伝子増幅の消失と PIK3CA E542K 変異の出現が認められた。これら耐性機序についてはさらなる研究が必要である。

我々の研究は少数例の後方視的観察研究である。しかし HER2 陽性胃がんに対する T-DXd の実臨床での有用性を探索した世界で初めての論文である。TFI や Tmab を含む前治療の無増悪生存期間、免疫チェックポイント阻害剤の投与歴および免疫チェックポイント阻害剤の最終投与から T-DXd 投与までの期間は、T-DXd の治療効果予測に有用な可能性がある。今後さらなる研究が望まれる。

論文審査の結果の要旨

氏名 松本 俊彦

審査委員	主査氏名	井上啓史	
	副査氏名	小林道也	
	副査氏名	宮村充彦	

題目 Real-World Data of Trastuzumab Deruxtecan for Advanced Gastric Cancer: A Multi-Institutional Retrospective Study

(実臨床における進行胃癌に対するTrastuzumab Deruxtecan の有効性を探索する多施設共同後方視的観察研究)

著者 Toshihiko Matsumoto, Shogo Yamamura, Tatsuki Ikoma, Yusuke Kurioka, Keitaro Doi, Shogen Boku, Nobuhiro Shibata, Hiroki Nagai, Takanobu Shimada, Takao Tsuduki, Takehiko Tsumura, Masahiro Takatani, Hisateru Yasui and Hironaga Satake

発表誌名、巻(号)、ページ(~)、 年 月
Journal of clinical medicine, 11, 2247. <https://doi.org/10.3390/jcm11082247>

要 旨

背景・目的:

胃がんは世界で5番目に多いがんであり、がん死亡数は3番目に多い。手術や周術期化学療法の進歩により早期がんの予後は改善しているが、手術適応とならない進行がんの予後は未だ不良である。近年胃がんにおいても分子標的治療が進歩を見せている。その中でもHuman epidermal growth factor receptor-2 (HER2)は胃がんの6-30%で高発現を認め、HER2陽性切除不能進行再発胃がんではHER2に対する抗体薬であるTrastuzumab(Tmab)併用化学療法が現在一次治療の標準治療となっている。

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)は抗HER2抗体とトポイソメラーゼ阻害剤の抗体薬物複合体であり、HER2陽性胃がんに対する第I相試験で有望な結果を示した。引き続きTmabを含む2レジメン以上の治療歴を有するHER2陽性胃がんを対象としてT-DXdと主治医判断の化学療法を比較するオープンラベルランダム化第II相試験(DESTINY-Gastric01)が行われ、主要評価項目である奏効率を有意に改善し、副次評価項目である全生存期間も有意に延長した。本試験の結果を基に日本、米国およびEUにおいてT-DXdはHER2陽性胃がんの三次治療以降の治療として保険承認された。

しかし、胃がんにおける治療成績の報告はランダム化第II相試験までにとどまっており、実臨床で経験されるPS不良例や腹水貯留例に関するデータはいまだ報告がない。そのため本申請者は状態の悪い症例を含む実臨床におけるT-DXdの有効性と安全性を探索するために本研究を行った。

方法:

関西医科大学附属病院、神戸市立医療センター中央市民病院、大阪赤十字病院および姫路赤十字病院の4施設にて2018年8月から2021年1月までにHER2陽性胃がんに対してT-DXdを投与した症例について、後方視的に解析を行った。

結果:

18例が解析対象となった。年齢中央値は71歳、PS 2以上の症例が17%含まれており、44%の症例では腹水が認められた。17例が画像評価可能で、奏効率は41%かつ病態制御率は76%であった。無増悪生存期間中央値は3.9ヶ月、全生存期間中央値は6.5ヶ月であった。治療効果に関連する因子としてTmab free interval (TFI)、前治療として投与したTmabを含むレジメンの無増悪生存期間および前治療として免疫チェックポイント阻害剤投与歴の有無を探索的に検討した。TFIが8ヶ月以上の症例では無増悪生存期間・全生存期間が有意に良好、Tmabを含むレジメンの無増悪生存期間が7ヶ月以上の症例では無増悪生存期間が有意に良好、前治療で免疫チェックポイント阻害剤を含む症例では無増悪生存期間が有意に良好であった。

また今回61%が腹膜播種を有し44%では腹水を認めていた。腹水を有する症例では無増悪生存期間および全生存期間は有意に不良であった。腹水の減少は腹水症例のうち25%で認められた。

Grade3以上の重篤な有害事象は好中球減少(17%)、貧血(11%)、食欲不振(6%)および嘔気(6%)が認められた。1例でGrade2の心不全による中止を認めたが治療関連死は認められなかった。

考察・結論:

本研究における治療効果はDESTINY-Gastric01試験と比較し、17%のPS不良例や44%の腹水症例を含んでいたもののほぼ同様の無増悪生存期間および奏効率が観察された。本結果から T-DXd は実臨床においても臨床試験と同様に有効である可能性が示唆された。

本研究では免疫チェックポイント阻害剤の前治療を有する症例で治療効果が良好な可能性が示唆された。既報の基礎研究では nivolumab が投与後 20 週以上経過しても T 細胞と結合していることが報告されている。また T-DXd が T 細胞の腫瘍認識を増強させること、腫瘍に浸潤する CD8 陽性 T細胞を増加させること、PD-L1 発現を増加させることなどが報告されており、これらの要素が関与している可能性がある。

また TFI が長い、すなわち Tmab の最終投与から T-DXd の投与までの期間が長い症例の方が T-DXd の効果が高いことも観察された。本邦で Makiyama らは一次治療で Tmab を含む化学療法を行い不応となった症例に対して、paclitxel と paclitaxel+Tmab の治療効果を比較するランダム化第II 相試験を行った (WJOG7112G)。WJOG7112G 試験では試験全体では Tmab 併用の有効性は認められなかったが、TFI が長い症例において再検査時に HER2 遺伝子の増幅が認められ、Tmab を含むレジメンの有効性が高かったことを報告している。既存の研究から Tmab に不応となった症例では HER2 の増幅が減少していることが複数報告されている。Tmab が投与されていない期間が長い症例では HER2 の増幅が再度出現している可能性があり、DESTINY-Gastric01試験でも血中の HER2 遺伝子の copy number が多い症例で効果がより高くなることも報告されている。以上より、実臨床において Tmab 投与がない期間が長い症例では HER2 遺伝子が増幅している可能性があり、T-DXd も効果がより期待できる可能性がある。

また腹水症例における検討では腹水症例で無増悪生存期間および全生存期間は不良であったが、25%で腹水の減少を認め毒性は腹水の有無で違いはなかった。以上より腹水症例においては一定の効果があるものの予後不良であることを念頭に置き慎重な投与が望ましいことが示唆された。

T-DXd の治療耐性における解析はいまだ報告は少ない。Tmab の耐性機序としては ERBB2 exon16 変異、PI3K や RAS 経路の遺伝子変異などが知られている。本研究では 2 例のみ T-DXd 投与前後に次世代シーケンサーによる遺伝子パネル検査が行われており、1 例では HER2 遺伝子増幅の消失と PIK3CA E542K 変異の出現が認められた。これら耐性機序についてはさらなる研究が必要である。本研究は少数例の後方視的観察研究である。しかし HER2 陽性胃癌に対する T-DXd の実臨床での有用性を探索した世界で初めての論文である。TFI や Tmab を含む前治療の無増悪生存期間、免疫チェックポイント阻害剤の投与歴および免疫チェックポイント阻害剤の最終投与から T-DXd 投与までの期間は、T-DXd の治療効果予測に有用な可能性がある。今後さらなる研究が望まれる。

氏名(本籍)	吉村 澄佳 (高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲総医博第138号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和4年7月5日
学位論文題目	Associations of sleep duration with the incidence of needed support/long-term care certification according to presence or absence of sleep complaints in community-dwelling Japanese older adults (地域在住日本人高齢者における睡眠愁訴の有無別に検討した睡眠時間と要支援/要介護認定発生との関連)
発表誌名	Archives of Gerontology and Geriatrics Volume 101, July-August 2022, 104712 DOI 10.1016/j.archger.2022.104712 2022年5月2日 (Article published online)
	審査委員
	主査 教授 奥谷 文乃
	副査 教授 北岡 裕章
	副査 教授 菅沼 成文

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

	氏名	吉村 澄佳
論文題目	Associations of sleep duration with the incidence of needed support/long-term care certification according to presence or absence of sleep complaints in community-dwelling Japanese older adults (地域在住日本人高齢者における睡眠愁訴の有無別に検討した睡眠時間と要支援/要介護認定発生との関連)	
(論文要旨)		
<p>[背景・目的]</p> <p>介護保険制度が導入されて以降、要介護認定される高齢者は増加の一途であり、要介護認定発生の危険因子を明らかにした上で要介護者発生の予防対策に活かす必要がある。要介護状態は能力障害 (disability) が介護保険者によって認定された状態である。能力障害の発生に関連する生活習慣因子としては食習慣、運動習慣、そして社会的ネットワークが注目されてきたが、近年、睡眠習慣、特に睡眠愁訴と睡眠時間に関心が払われるようになった。しかし、睡眠習慣を曝露因子とする縦断研究は、死亡または認知症の罹患をアウトカムとする研究が先行しており、能力障害の発生をアウトカムとする縦断研究は少ない。また、先行縦断研究のほほすべてが、曝露因子として睡眠愁訴と睡眠時間のどちらかしか取り上げていない。曝露因子として睡眠愁訴と睡眠時間の両方を取り上げた縦断研究は、申請者が知る限り、昼間の眠気と睡眠時間とを組み合わせ、要介護認定発生との関連を検討した愛知県での研究1件だけである。</p> <p>本研究の目的は、地域在住高齢者を対象に、睡眠愁訴と睡眠時間の両方を取り上げ、睡眠愁訴の有無別に、睡眠時間と要介護認定発生との縦断的関連を評価することであった。</p> <p>[方法]</p> <p>2010年1月末時点の高知県の町在住65歳以上者のうち、介護保険の要介護認定を受けていなかった6,529人を対象に同年2月に郵送法で質問紙調査を実施し、4,463人から回答を得た。</p> <p>本研究では、曝露因子として睡眠愁訴3項目 (入眠困難、夜間・早朝の覚醒、覚醒時の疲労)、そして就寝時刻と起床時刻との差から計算した睡眠時間 (7時間未満、7-9時間、9時間以上の3カテゴリーに集約) を、また、潜在的交絡因子として社会経済状況4項目 (婚姻状態、同居者、学歴、家計の余裕)、病歴5項目 (高血圧、糖尿病、脳卒中、心疾患、65歳以上で経験した骨折)、生活習慣5項目 (飲酒、喫煙、食事多様性、余暇の身体活動、グループ活動)、身体精神機能3項目 (厚労省から提示されている介護予防のための基本チェックリスト7領域のうち運動器機能、認知機能、気分) を取り上げた。</p> <p>質問紙調査回答者での2013年2月末まで (37ヶ月間) の要介護認定の発生を、町の介護保険担当部署が管理する記録から収集した。転出39人、消息不明3人、そして睡眠習慣の項目に無回答があった525人を除外して3,896人を分析対象者とした。</p> <p>新規の要介護認定をイベント発生、要介護認定を受けずに死亡したことを観察打ち切りとして扱うCox比例ハザードモデルを当てはめて、睡眠習慣と要介護認定発生との関連を、モデルに含める共変量の領域を段階的に広げて検討した。すなわち、Model 1では性別と年齢を、Model 2ではModel 1の共変量に加えて社会経済状況と生活習慣を、Model 3ではModel 2の共変量に加えて病歴を、Model 4ではModel 3の共変量に加えて身体精神機能を共変量とした。</p>		

共変量の欠損値を多重補完multiple imputation法で補完した。使用した補完法はMultiple Imputation with Chained Equations法(変数ごとにロジスティック回帰モデルに基づく補完モデルをあとではめ、逐次的に補完する方法)で、補完回数を20回に設定した。

分析はStata SE バージョン15を使用した。

本研究は高知大学医学部倫理委員会の承認を得て実施された(承認日2009.9.30 承認番号21-68)。

[結果]

観察期間中に403人が新規の要介護認定を受けた。

性と年齢を調整したModel 1において、要介護認定発生と有意な関連が認められた睡眠習慣は、「睡眠時間9時間以上」(7-8時間を基準とする調整ハザード比1.43 (95%信頼区間1.14-1.79))と「覚醒時の疲労あり」(調整ハザード比1.54 (1.24-1.92))であった。有意な関連を示した睡眠愁訴の項目である「覚醒時の疲労のありなし」で対象者を層別すると、覚醒時の疲労がある層、ない層のどちらにおいても、睡眠時間9時間以上が有意に高い要介護認定発生リスクと関連した(調整ハザード比は、覚醒時疲労あり層では1.62 (1.02-2.56)、なし層では1.35 (1.04-1.75))。

「覚醒時の疲労のありなし」のそれぞれの層において、モデルに含める共変量の領域を段階的に広げて、睡眠時間9時間以上と要介護認定発生との関連を観察した。「覚醒時の疲労なし」の層では身体精神機能を共変量に加えたモデル(Model 4)において、一方、「覚醒時の疲労あり」の層では病歴を共変量に加えたモデル(Model 3)において、睡眠時間9時間以上での高い要介護認定発生リスクが有意ではなくなった。なお、「覚醒時疲労あり」の層でのModel 3において、個々の病歴を共変量として投入した場合は、脳卒中の病歴を共変量とした時のみ、睡眠時間9時間以上での高い要介護認定発生リスクが有意でなくなった。

[考察]

地域在住高齢者では、睡眠愁訴である覚醒時の疲労の有無に関わらず、長時間睡眠が能力障害発生に関連するが、その関連を説明する健康障害の領域は睡眠愁訴の有無により異なっており、覚醒時の疲労なし群においては機能的健康の障害によって、一方、覚醒時の疲労あり群においては病歴、特に脳卒中の病歴によって説明されることを明らかにした。

睡眠愁訴なし群での長時間睡眠における身体機能障害はフレイルを、認知機能障害は認知症を、気分の障害はうつを経て要介護認定発生リスクを高めた可能性がある。睡眠愁訴がなくても睡眠時間が長い高齢者については、機能的健康状態を評価し、能力障害発生を予防する介入へ結びつける必要があると考える。

一方、睡眠愁訴があり睡眠時間が長い高齢者については、病歴、特に脳卒中既往の評価が必要なが明らかになった。睡眠障害と脳卒中既往を併せ持つ高齢者に対する適切な医学的管理を進める必要がある。




なお、覚醒時の疲労がある場合、睡眠時間が長くても短くても、要介護認定発生リスクとの関連を表すハザード比は、有意ではないものの、どの領域の共変量を調整しても、それぞれ約1.6、約2という値を維持したままであった。睡眠愁訴と不適切な睡眠時間を併せ持つ高齢者での要介護認定発生のリスクには、本研究では評価できなかった生物学的機序、たとえば不顕性炎症、内分泌機能の変化、あるいは中枢神経系の変性などが反映されている可能性がある。

本研究の限界は、睡眠習慣に影響する薬剤の使用、そして睡眠障害の既往を調査していないこと、そして睡眠習慣の変化を調査していないことなどである。薬剤使用状況と睡眠障害の既往を調査項目に加え、睡眠習慣を複数回調査する縦断研究が必要である。

[結論]

地域高齢者の長時間睡眠は、睡眠愁訴のありなしにかかわらず高い要介護認定発生リスクと関連したが、睡眠愁訴のありなしによって、関連を説明する健康障害の領域が異なった。高齢者の能力障害の発生予防をめざす睡眠習慣指導では、睡眠時間と睡眠愁訴の両方を取り上げ、機能的健康と病歴の評価を併せて行う必要がある。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	吉村 澄佳
審 査 委 員	主 査 氏 名	奥谷 文乃	
	副 査 氏 名	北岡 裕章	
	副 査 氏 名	菅沼 成文	

題 目 Associations of sleep duration with the incidence of needed support/long-term care certification according to presence or absence of sleep complaints in community-dwelling Japanese older adults
(地域在住日本人高齢者における睡眠愁訴の有無別に検討した睡眠時間と要支援/要介護認定発生との関連)

著 者 Sumika Yoshimura, Ichiro Miyano, Nobufumi Yasuda

発表誌名、巻(号)、ページ(~)、年 月

Archives of Gerontology and Geriatrics Volume 101, July-August 2022, 104712

DOI 10.1016/j.archger.2022.104712

2022年5月2日 (Article published online)

要 旨

[背景・目的]

わが国の介護保険制度で定義される要介護状態は能力障害 (disability) が介護保険者によって認定された状態である。これまでさまざまな関連因子に関する研究は行われてきたが、睡眠時間と睡眠愁訴の両方を暴露因子として能力障害の発生をアウトカムとする縦断研究はほとんど行われていない。本研究では、地域在住高齢者を対象に、睡眠愁訴の有無および睡眠時間と要介護認定発生との縦断的関連を評価した。

[方法]

2010年1月末時点の高知県の町在住65歳以上者のうち、介護保険の要介護認定を受けていなかった6,529人を対象に同年2月に郵送法で質問紙調査を実施し、4,463人から回答を得た。

本研究では、曝露因子として睡眠愁訴3項目(入眠困難、夜間・早朝の覚醒、覚醒時の疲労)、そして就寝時刻と起床時刻との差から計算した睡眠時間(7時間未満,7-9時間,9時間以上の3カテゴリーに集約)を、また、潜在的交絡因子として社会経済状況(婚姻状態、同居者、学歴、家計の余裕)、病歴(高血圧、糖尿病、脳卒中、心疾患、65歳以上で経験した骨折)、生活習慣(飲酒、喫煙、食事多様性、余暇の身体活動、グループ活動)、身体精神機能(厚労省から提示されている介護予防のための基本チェックリストのうち運動器機能、認知機能、気分)を取り上げた。

質問紙調査回答者での2013年2月末まで(37ヶ月間)の要介護認定の発生を、町の介護保険担当部署が管理する記録から収集した。転出、消息不明、睡眠に関する回答が不十分の例を除外

した 3,896 人を分析対象者とした。

新規の要介護認定をイベント発生、要介護認定を受けずに死亡したことを観察打ち切りとして扱う Cox 比例ハザードモデルを当てはめて、睡眠習慣と要介護認定発生との関連を、モデルに含める共変量の領域を段階的に広げて検討した。すなわち、Model 1 では性別と年齢を、Model 2 では Model 1 の共変量に加えて社会経済状況と生活習慣を、Model 3 では Model 2 の共変量に加えて病歴を、Model 4 では Model 3 の共変量に加えて身体精神機能を共変量とした。共変量の欠損値を多重補完 multiple imputation 法で補完した。使用した補完法は Multiple Imputation with Chained Equations 法で、補完回数を 20 回に設定した。

分析は Stata SE バージョン 15 を使用した。本研究は高知大学医学部倫理委員会の承認を得て実施された（承認日 2009.9.30 承認番号 21-68）。

【結果】

観察期間中に新規の要介護認定を受けた 403 人とそれ以外を比較して関連因子を探索した。

性と年齢を調整した Model 1 において、要介護認定発生と有意な関連が認められた睡眠習慣は、「睡眠時間 9 時間以上」（7-8 時間を基準とする調整ハザード比 1.43（95%信頼区間 1.14-1.79））と「覚醒時の疲労あり」（調整ハザード比 1.54（1.24-1.92））であった。「覚醒時の疲労の有無」で対象者を層別すると、覚醒時の疲労がある層、ない層のいずれにおいても、睡眠時間 9 時間以上が有意に高い要介護認定発生リスクと関連した（調整ハザード比は、覚醒時疲労あり層では 1.62（1.02-2.56）、なし層では 1.35（1.04-1.75））。

「覚醒時の疲労の有無」のそれぞれの層において、モデルに含める共変量の領域を段階的に広げて、睡眠時間 9 時間以上と要介護認定発生との関連を観察した。「覚醒時の疲労なし」の層では身体精神機能を共変量に加えたモデル（Model 4）において、一方、「覚醒時の疲労あり」の層では病歴を共変量に加えたモデル（Model 3）において、睡眠時間 9 時間以上での高い要介護認定発生リスクが有意ではなくなった。なお、「覚醒時疲労あり」の層での Model 3 において、個々の病歴を共変量として投入した場合は、脳卒中の病歴を共変量とした時にのみ、睡眠時間 9 時間以上での高い要介護認定発生リスクが有意でなくなった。

【考察】

地域在住高齢者では、長時間睡眠が能力障害発生に関連するが、その関連を説明する健康障害の領域は覚醒時の疲労の有無により異なっており、なし群においては機能的健康の障害によって、あり群においては病歴、特に脳卒中の病歴によって説明されることを明らかにした。

覚醒時の疲労なし群での長時間睡眠における身体機能障害はフレイルを、認知機能障害は認知症を、気分の障害はうつを経て要介護認定発生リスクを高めた可能性がある。睡眠時間が長い高齢者については、機能的健康状態を評価し、能力障害発生を予防する介入へ結びつける必要があると考える。

一方、覚醒時の疲労があり睡眠時間が長い高齢者については、特に脳卒中既往の評価が必要であり、適切な医学的管理を進める必要がある。

なお、覚醒時の疲労がある場合、睡眠時間にかかわらず、要介護認定発生リスクとの関連を表すハザード比は、有意ではないものの、共変量調整後も、高い傾向にあった。覚醒時の疲労には、本研究では評価できなかった生物学的機序、たとえば不顕性炎症、内分泌機能の変化、あるいは中枢神経系の変性などが反映されている可能性がある。

本研究の限界は、睡眠習慣に影響する薬剤の使用、睡眠障害の既往、および睡眠習慣の変化を調査していないことである。調査項目の追加や、睡眠習慣の複数回調査が必要である。

【結論】

地域高齢者の長時間睡眠は、覚醒時の疲労の有無にかかわらず高い要介護認定発生リスクと関連したが、それぞれ、関連を説明する健康障害の領域が異なった。高齢者の能力障害の発生予防をめざす睡眠習慣指導では、睡眠時間と覚醒時の疲労の両方を取り上げ、機能的健康と病歴の評価を併せて行う必要がある。

以上の発表の後、公開審査で質疑応答を行った。これらの内容をふまえ、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。