

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 竹内 寛之
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 988 号
学位授与の日付 令和3年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 新潟県における喘息と COPD のオーバーラップ (ACO) の現状

論文審査委員 主査 教授 成田 一衛
副査 教授 土田 正則
副査 准教授 後藤 眞

博士論文の要旨

【背景と目的】

気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患 (COPD:Chronic obstructive pulmonary disease) のオーバーラップ (ACO:Asthma COPD overlap) は実地診療において、しばしばみられる疾患である。

しかしながら、県内におけるその頻度および治療の現状は明らかとなっていない。

申請者は、アンケート調査から ACO と診断された患者の頻度と治療内容を解析することで、県内の現状を把握するとともに、現行のガイドラインの検証も含めて行うことで、より効率的な治療戦略につながることを考えた。

【方法】

本研究は、患者および医師を対象としたアンケート調査である。

新潟県内の呼吸器内科を標榜している医療機関に通院している慢性呼吸器疾患症例とその主治医 (呼吸器内科医) である。有効回答例より以下に示す適格基準および除外項目を照合した後、COPD 症例を抽出し、主治医より治療内容、呼吸機能、喘息合併などについて回答を依頼し、喘息合併症例と非合併症例に分けて解析した。

適格基準および除外項目：

COPD 症例の適格基準は、50 歳以上で医師より COPD の診断がされている症例で、かつ 1 秒率 (1 秒量/努力性肺活量×100) が 70%未満である症例とした。

除外項目としては、①COPD の診断名がついているものの 1 秒率の記載がない、または 70%以上の症例、②mMRC:modified Medical Research Council や COPD 評価テスト (CAT:COPD Assessment Test) の記載不備の症例、③増悪に対する回答のない症例とした。また、急性呼吸器疾患や CAT や mMRC に影響を及ぼす合併症に存する症例も除外した。ACO の診断については、主治医の病名記載で判断した。

【結果】

1754 例の有効回答のうち、1119 症例は他疾患であったため除外され、192 件がデータ不備のため除外された。有効回答症例は、443 例で、そのうち 108 例が ACO であった。高齢者の COPD 症例にオーバーラップの頻度が高いと報告されているが、本研究では、有意な年齢差はみられなかった。性別については、ACO 症

例の方が有意の女性が多かった ($p < 0.05$)。

喫煙状態については、両群間で有意な差はみられなかった。

さらに、1秒量や1秒率でもACO症例はCOPD単独症例有意な差を認められなかった。

治療内容において、長時間作用性抗コリン吸入薬の頻度が、ACO症例において低率であった。

一方、ACO症例では長時間作用性 β 刺激薬と吸入ステロイド薬の使用頻度が有意に高率であった。COPD評価テスト(CAT)スコアおよびmMRC呼吸困難スケールならびにGlobal initiative for chronic Obstructive Lung Disease(GOLD)によって提唱された複合的COPDアセスメントの結果に各群間で有意差はみられなかった。

増悪については、GOLDグレード気流制限では、GOLD3(30%FEV1<50%)と4(%FEV1<30)は増悪の危険性が高いと報告されている。本研究では、ACO症例の27.8%および3.7%がGOLD3と4であった。一方、COPD単独症例の27.5%と5.7%がGOLD3と4であった。したがって、前年の増悪回数または気流制限によって判定されるGOLD分類の増悪リスクはACO症例とCOPD単独症例の間で有意な差はみられなかった。しかしながら、ACO症例では増悪経験率が高く、増悪を経験しなかったACO症例の割合は37.0%であり、COPD単独症例の60.9%と比較し有意に少なかった。

【結論と考察】

今回のアンケート調査では、ACO症例でCOPD単独症例と比較して、吸入ステロイド薬や長時間作用型 β 刺激薬を積極的に使用しているにも関わらず増悪が有意に多く認められ、十分に注意する必要がある。

吸入ステロイド薬による抗炎症療法はCOPDにおける増悪現象効果は議論があるところであるが、ACOにおいては、本邦の診断と治療の手引きにもあるように、吸入ステロイド薬の積極的な使用が推奨されている。本県では実地診療において、ACO症例に対して、積極的に吸入ステロイド薬を使用していることが確認できた。

本研究は、2013年に施行された研究であるが、ここ数年でACOの概念もより具体化され、診断基準も提唱されている。しかし、診断手順として、呼気一酸化窒素測定や気道可逆性が含まれており、一般臨床医の立場から考えると困難な部分もある。

一方、ACOを診断する上で、重要な所見は医師による喘息診断歴であるとされ、本研究ではその点を重視している。

気道の好酸球を中心とした2型慢性炎症を主体と気管支喘息と好中球やマクロファージ、CD8陽性T細胞の気道粘膜下の浸潤など非可逆性の気流閉塞を主体としたCOPDが強調されてきた。一方で、COPDにおいても2型自然リンパ球を介した好酸球性気道炎症の関与が報告されている。気道過敏性も喘息だけでなく、COPD発症の危険因子とされている。両病態の形成において、ウイルス感受性や肺の成長障害が寄与しているという報告があり、多くの病態を共有している。その面から、喘息とCOPDをそれぞれ独自の病態と考えるよりも、慢性気道疾患という連続する病態の一つの表現型と考える方が捉えやすい。ACOについても喘息とCOPDの間に位置する表現型と考える方が妥当と考える。

現在まで喘息およびCOPDの臨床研究は、ACOの病態を除外して行われていた。本邦では診断の手引きも発表され、今後の研究の方向性として、ACO症例をターゲットにした臨床研究が行われ、そのメカニズム、診断マーカーおよび治療戦略を見出すことが今後の課題と考えられる。

審査結果の要旨

気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患(COPD:Chronic obstructive pulmonary disease)のオーバーラップ(ACO:Asthma COPD overlap)は実地診療において、しばしばみられる疾患であるが、県内におけるその頻度および治療の現状は明らかとなっていない。

本研究は、2013年6月から8月までの3ヶ月間で行われた患者および医師を対象としたアンケート調査である。

COPD症例を抽出し、主治医より治療内容、呼吸機能、喘息合併などについて回答を依頼し、喘息合併症例（ACO）と非合併症例に分けて解析した。

1754例の有効回答のうち、有効回答症例は、443例で、そのうち108例がACOであった。

今回のアンケート調査では、ACO症例でCOPD単独症例と比較して、吸入ステロイド薬や長時間作用型 β 刺激薬を積極的に使用しているにも関わらず増悪が有意に多く認められ、臨床的に重要と考えられた。一方で、本邦の診断と治療の手引きにもあるように、吸入ステロイド薬の積極的な使用が推奨されており、本県でも実地診療において、ACO症例に対して、積極的に吸入ステロイド薬を使用していることが確認できた。

現在まで喘息およびCOPDの臨床研究は、ACOの病態を除外して行われていたが、本邦では診断の手引きも発表され、今後の研究の方向性として、ACO症例をターゲットにした臨床研究が行われ、そのメカニズム、診断マーカーおよび治療戦略を見出すことが今後の課題と考えられる。

本研究は今後の臨床課題の一步として県内の実臨床の特性を調査、解析したもので大変有意義な研究と考えられ、本論文は、博士論文としての価値に値する。