

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	上野 浩志
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 866 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	A study of factors related to asthma exacerbation using a questionnaire survey in Niigata Prefecture, Japan (新潟県におけるアンケート調査を利用した喘息増悪に関与する因子の検討)
論文審査委員	主査 教授 成田 一衛 副査 准教授 今井 千速 副査 教授 菊地 利明

### 博士論文の要旨

#### 【背景と目的】

気管支喘息は慢性気道炎症を背景とし、臨床的には喘鳴、胸部不快感、息切れなどの症状で特徴づけられる症候群であり、海外のガイドラインでは喘息治療の目標として 2 つ提唱している。1 つは現在のコントロールを達成することともう 1 つは喘息の future risk を減少させることである。Future risk の減少には繰り返す気道収縮によるリモデリングからの将来の呼吸機能の低下や救外・予定外受診や喘息死の原因となる急性増悪の予防などが挙げられる。急性増悪は喘息死の主要な原因であり、ATS/ERS のガイドラインでも患者の強いストレスや不安、更に高額な医療費にも関係すると報告されており、その予防は喘息治療の重要な目標である。

吸入ステロイドの出現以降、喘息の現在のコントロールの達成は大きく改善され、日本においても年々喘息による死亡率は低下傾向であり 2015 年には 10 万人当たり 1.2 人にまで減少したが、死亡患者の大部分は年齢が 70 歳から 90 歳の高齢者である。現在、日本は世界で最も高齢化の進んだ国で、更なる高齢化が見込まれるとともに、高齢者の喘息死亡は増えている傾向にある。従って、急性増悪の発生リスクの予測し予防することは極めて重要だが統一された見解は未だにない。また、日本には生活様式や、独特な日本文化など日本独自の特徴も多く、単純に海外の報告と比較することは困難と考えられる。

以上より、今回申請者らは日本人における喘息増悪に関与する患者因子を明らかにすることを目標に、2014 年と 2015 年の連続した 2 年間に施行した新潟県内のアンケート調査を用い解析を行った。

#### 【方法】

本研究への参加は、日本新潟県内の新潟喘息治療研究グループに参加した医療機関すべてから行い、ヘルシンキ宣言に遵守し新潟大学の倫理委員会に沿っている。アンケートの内容は日本語で記載されており、2014 年と 2015 年のそれぞれ 9 月から 10 月の 2 か月間の間に調査を行った。対象は 16 歳以上の大人の喘息患者で定期的に外来通院されている患者とした。2014 年から 2015 年の 1 年間の間に増悪を起こした人を 2014 年のアンケート調査をもとに解析し、増悪に関与する因子の評価を行った。増悪の定義としては喘息悪化による 3 日間以上の全身性ステロイド使用

(増量)、喘息悪化に伴う入院、喘息悪化のための救急外来受診、または予定外受診とした。群間の比較には  $\chi^2$  検定、Bonferroni 検定を使用し、連続変数の検定には Kruskal-Wallis 検定を使用した。また、増悪群に含まれる患者を詳細に評価するためクラスター解析を行ったが、それには Ward 法の階層型クラスター解析を行った。

#### 【結果】

調査期間の1年間において、1度以上の増悪を起こした患者数は100人であった。非増悪群と比較した単変量解析では年齢(若年)、性別(女性)、入院歴(あり)、喫煙歴(非喫煙者)、Asthma Control Test(ACT)スコア(低値)、治療ステップ(重症)、前年度の一過性のステロイド治療歴(あり)に有意差を認めた。多変量解析では一過性のステロイド治療(あり)と入院歴(あり)、そして喫煙歴(非喫煙者)で有意差を認めた。増悪症例をクラスター解析で評価してみると、3群に分類することができ、クラスター1には高齢で喫煙歴がある患者が多く、クラスター2は非喫煙で非アトピー型のコントロール不良の女性が有意に多く含まれ、クラスター3には非喫煙でアトピー型の女性が多く含まれるという結果になった。

#### 【考察と結論】

今回申請者らは連続した2年間のアンケート調査を利用して、増悪に関与する因子の詳細な検討を行った。増悪群と非増悪群を比較すると一過性のステロイド治療歴や入院歴、非喫煙などの因子が多変量解析で指摘されたが、年齢や性別を調整すると非喫煙は有意差がなくなり、今までの報告通り前年度の喘息増悪が、増悪に関与する重要な因子であると考えられた。さらに詳細に増悪患者の解析をするため、増悪症例100人のクラスター解析を行ったが、上記の通りクラスターは3群に分類することができた。クラスター1には喫煙歴があり治療ステップが重症の、呼吸機能も悪い1群が認められ、そのほかの2群に関しては非喫煙者の女性が多い傾向にあった。その2群間では発症年齢や全体の年齢が異なり、クラスター2では高齢発症で年齢も高めの女性が有意に多く含まれている結果となった。非アトピー型で高齢の女性が多いクラスター2では閉経や女性ホルモンなどが増悪に関与している可能性を考え、症状が軽度で治療ステップが軽症のクラスター3では *undertreatment* が増悪に関与している可能性を考えた。申請者はこの研究結果より、前年度に喘息増悪を起こした患者や非喫煙の女性が喘息増悪に関与する非常に重要な要素ではないかと考えた。女性はその副作用から、ステロイド治療などが避けられる傾向があるが、女性の十分な治療が喘息増悪の予防には重要となる可能性が考えられた。

#### 審査結果の要旨

本論文は、2014年9月から2015年9月までの気管支喘息のアンケート調査をもとに、増悪に関与する因子を検討した後ろ向き研究である。解析対象となった552例中、増悪を起こした症例は100例であった。単変量解析では性別、年齢、喫煙歴、重症度、コントロール状況、前年度の発作、ステロイドの短期使用、入院歴、呼吸機能不良、治療内容に有意差を認め、多変量解析では、ステロイドの短期使用と入院歴、喫煙歴に有意差を認めた。非喫煙の喫煙歴は既報の報告と異なる結果であり、クラスター解析で増悪症例を評価すると、3つのクラスターに分類された。1つは喫煙男性を中心としたクラスターであり、残りの2つは非喫煙女性のクラスターであった。女性の2つのクラスターは閉経前後の非アトピー型と、比較的若年のアトピー型に分けられ、一般的な好酸球性炎症とは異なるフェノタイプの存在する可能性や治療不足の可能性が示唆された。

喘息患者の2年連続したリアルライフの経過における、増悪の状況を解析できた報告は少なく、重要であると考えられた。更に非喫煙者の女性の中に、既報のフェノタイプとは異なる一群が存在する可能性を示唆する本論文は、博士論文としての価値に値すると考えられる。