

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	清野 洋
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 805 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 cluster analysis of bronchial asthma patients with depressive symptoms (うつ症状を有する気管支喘息患者群のクラスター分析)
論文審査委員	主査 教授 堀井 新 副査 教授 齋藤 昭彦 副査 教授 菊地 利明

### 博士論文の要旨

#### 【背景と目的】

気管支喘息とうつ病・うつ状態 (以下、うつと表記) の関係については、これまで多くの報告が為されてきた。申請者らは 2008 年に 2,000 名を超える喘息患者に対してうつ尺度 Patient Health Questionnaire-9 日本語版 (J-PHQ-9) を実施し、喘息の重症度・コントロールとうつとの関係を検証した。その結果、J-PHQ-9 の得点が高い患者群は喘息のコントロールが不良となる傾向があることが示された。また喘息の最重症群 (治療ステップ 4) においては、J-PHQ-9 10 点以上のうつ症状を有する患者割合が高かった。一方、J-PHQ-9 10 点以上の患者群のみに限定すると、喘息の重症度・コントロールと J-PHQ-9 総得点間に有意な関連がないことがわかった。一つの解釈として、うつ症状を有する喘息患者のうち、うつが喘息の重症度・コントロールに影響を与える患者は一部に限られる可能性がある。

申請者らは 2014 年に新潟県内の喘息患者を対象として、J-PHQ-9・喘息コントロール指標 Asthma Control Test 日本語版 (ACT-J)・治療アドヒアランス指標 Adherence Starts with Knowledge-12 (ASK-12) を含む質問紙法による調査を再度行った。本研究は調査結果に基づき①うつ「あり」群とうつ「なし」群の特性を比較し、J-PHQ-9 をはじめとする前回報告の再現性を確認すること、②うつ症状を有する患者群を対象としてクラスター分析を行い、うつが喘息の病勢に影響を与えている可能性がある患者群を抽出し、その特性を検討することを目的とした。

#### 【方法】

2014 年 9 月から 10 月までの間新潟県内の複数施設に通院していた成人 (16 才以上) 喘息患者と、その主治医を対象としてアンケートを行った。後述する質問項目のうち、J-PHQ-9 を完答した症例を対象とした。

質問紙には年齢・性別・BMI・罹病期間・喫煙歴・重症度分類・合併症・治療薬 (ICS 単剤/併用・他治療薬の有無)・最近の喘息コントロール状況 (2 週間以内の発作頻度・朝の症状・夜間の症状)・通年の喘息コントロール状況 (経口ステロイド一時的増量 (OCS burst) の有無・急性増悪エピソードの有無・発作の出現頻度)・ACT-J・J-PHQ-9・ASK-12 が含まれていた。本研究では J-PHQ-9 アルゴリズム診断で「大うつ病性障害疑い」「その他のうつ病性障害疑い」と判定された患者をうつ「あり (depressive symptom positive:DS[+])」、それ以外の患者をうつ「なし (depressive symptom

negative:DS[-]) と定義した。

DS[+]群を対象として、Ward 法による階層的クラスター分析を行った。採用した変数については後述する通り、うつ「あり」群とうつ「なし」群間で有意差を認めた項目を選択した。非連続変数で無回答の項目があった場合は、「不明」として扱い解析対象とした。連続変数 (ACT-J・ASK-12) が欠損していた 33 名は、解析から除外した。

#### 【結果】

J-PHQ-9 を完答した患者は 2,273 名であり、DS[+]群と判定された患者は 128 名(5.6%)、J-PHQ-9 中央値は 13 点であった。DS[+]群と DS[-]群の間で有意差が認められた項目は、BMI・喫煙歴・JGL 重症度分類・OCS burst の有無・通年の急性増悪エピソードの有無・通年の発作の出現頻度・合併症 (心疾患)・治療薬 (LAMA、OSRT、OCS 使用の有無)・ACT-J 得点・ASK-12 得点であった。DS[+]群では、BMI が高く、喫煙者の割合が高く、重症例が多く、ICS 以外の薬剤使用率が高く、ACT-J が低く、ASK-12 点数が高い傾向にあった。

DS[+]群と DS[-]群間で有意差を認めた上記の項目を変数として採用し、Ward 法によるクラスター分析を行ったところ、以下の 3 つのクラスターが生成された。3 群間で分散分析における有意差を生じたのは年齢・BMI・罹病期間・JGL 重症度分類・OCS burst の有無・通年の発作の出現頻度・合併症(骨粗鬆症)・ICS 単剤併用・LABA 使用の有無・ACT-J 得点・ASK-12 得点であった。J-PHQ-9 得点については各群で有意差を認めなかった。

クラスターA(n=19)は年齢の中央値 67 歳、罹病期間の中央値 9.5 年で、中等症以上が 68.4% を占めていた。コントロールについては ACT-J 中央値が 14 点と不良であった。ICS 単剤で治療されているのは 15.8%にとどまった。ASK-12 得点は 3 群の中で最も高く、アドヒアランス低下をきたす要因が多いことが示唆された。

クラスターB(n=26)は年齢の中央値 69 歳、罹病期間の中央値 6 年で、中等症以上が 69.3% を占めていた。コントロールについては ACT-J 中央値 16 点と不良であったが ASK-12 得点はクラスターA や DS[+]・DS[-]群の中央値よりも低く、アドヒアランス低下をきたす要因が少ないことが示唆された。

クラスターC(n=50)は年齢の中央値は 52 才であり、罹病期間の中央値は 13.5 年と他群に対して若年で罹病期間が長かった。重症度の内訳は軽症間欠型と軽症持続型が 50% を占め、重症は 10% のみであった。ACT-J 得点は中央値 24 点であり他群と比して有意に高く、コントロール状態は良好と考えられた。

#### 【考察・結論】

DS[+]群と DS[-]群の比較については、DS[+]で重症が多く、ACT-J の得点が低くなる傾向があるという過去の報告の再現性が確認された。

クラスターA・B はともにコントロール不良・重症群でうつが喘息の病勢と関連している可能性がある集団であったが、ASK-12 得点、すなわちアドヒアランスを低下させる要因において差異を認めた。全体の約半数を占めるクラスターC はうつがあるにも関わらず喘息が軽症でコントロールも不良ではないため、うつが喘息に与える影響が少ない可能性が示唆された。しかし、本研究では患者の主観的な指標によりうつ・喘息の評価を行っている点を考慮する必要がある。年齢・BMI や罹病期間も喘息の病勢に関連している可能性があるが、今後更なる検討が必要である。

注) JGL, Japanese Society of Allergology's "Asthma Prevention and Management Guidelines": ICS, inhaled corticosteroid: OCS, oral corticosteroid: LAMA, long-acting muscarinic-antagonist: OSRT, oral

#### 審査結果の要旨

気管支喘息はうつが病勢に影響している、心身症の代表疾患と考えられている。本研究では、気管支喘息患者に対して各種のアンケートを行いうつ症状の有無で患者を2群に分け、喘息のコントロール、アドヒアランス尺度などの特徴に差がないか検討した。うつのある喘息患者の特徴として、BMIが高い、多剤併用療法が行われている、アドヒアランスに障害がある、喘息コントロールが悪いなどの特徴が判明した。うつを有する喘息患者において、うつのない群と有意差のあった項目に関してクラスター分析を行った結果、患者は3群に分かれることが判明した。そのうち2群ではそれぞれうつによるアドヒアランス低下あるいはうつそのものが喘息を悪化させている可能性があることが判明した。残りの1群は、うつはあるが喘息コントロールには特に問題のない群であった。本研究は、喘息治療においてうつの有無を調査し、治療介入することによって喘息コントロールを改善できる可能性を見出した点において、学位論文として価値があると判断した。