

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

関谷潔史より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2715 号

学位申請者 : せき や きよ し
関 谷 潔 史

学位審査論文 : Severe or life-threatening asthma exacerbation: Patient heterogeneity identified by cluster analysis

(重症または致命的喘息発作 : クラスタ分析によって同定される患者特異性)

著 者 : Kiyoshi Sekiya, Eiji Nakatani, Yuma Fukutomi, Hideaki Kaneda, Motoyasu Iikura, Makoto Yoshida, Ken-ichi Takahashi, Keisuke Tomii, Masanori Nishikawa, Norihiro Kaneko, Yasuteru Sugino, Masaharu Shinkai, Tetsuya Ueda, Yoshimasa Tanikawa, Toshihiro Shirai, Masataka Hirabayashi, Takuya Aoki, Toshiyuki Kato, Kunihiko Iizuka, Sakae Homma, Masami Taniguchi, Hiroshi Tanaka

公 表 誌 : Clinical and Experimental Allergy 46 (8) : 1043-1055, 2016

論文内容の要旨 :

近年、喘息ガイドラインや ICS の普及により、喘息急性増悪による救急外来受診患者や入院患者は明らかに減少し、喘息による死亡者も、毎年漸減しているが、いまだに年間 1,500 人程度の喘息死が存在していることも事実である。重症難治性喘息患者群において、その臨床背景や免疫学的な特徴についてクラスタ解析を用いて検討した文献は報告されている。重篤あるいは致命的な喘息急性増悪は、喘息死につながる可能性がある重要な病態であり、今後さらに喘息死を減らしていくためには、このような患者群の特徴や潜在的なリスクを知り、それに対する対策を取っていく必要があると考えるが、これに関しては、まとまった報告がほとんどされていない。今回、喘息死につながる重篤あるいは致命的な気管支喘息急性増悪を呈した患者群を抽出し、患者特性や潜在的なリスクを調査することにより、本邦の喘息医療の現在の問題点や残された課題を明らかにすることを目的に本研究を行った。本研究においては、重篤あるいは致命的な喘息急性増悪患者の客観的な条件として SpO₂90%以下を用いた。なぜなら、SpO₂測定は、大部分の医療機関で測定が可能であり、喘息死に直結する客観的指標と考えた。

全国 17 の救急医療を行いなおかつ喘息急性増悪患者の全数が把握できる医療機関と協力し、喘息急性増悪により入院となった重篤あるいは致死的な気管支喘息急性増悪と診断した喘息患者において 1 年間の多施設共同前向き全数調査を行った。重篤あるいは致死的な気管支喘息急性増悪は、客観的な指標として SpO₂90%以下であることを条件として、救急担当医師が臨床的な判断を加えたうえで判断された。重篤あるいは致死的な喘息急性増悪患者の特徴をより明確にするために case-control design を用いた検討を行うために、年齢と性別をマッチさせた相模原病院の外来定期通院中の安定期喘息患者と比較を行った。

【方法】対象患者は、2011 年 10 月から 2012 年 12 月の間に、参加 17 施設を喘息急性増悪で受診し、重篤あるいは致死的な喘息急性増悪患者と判断しえた患者において検討を行った。重篤あるいは致死的な喘息急性増悪患者の基準は、以下の通りとした：①16 歳以上で喘息急性増悪により入院を必要とする、②入院治療前（救急隊到着時～入院まで）のいずれかの測定で SpO₂90%以下である、③主治医または担当医が適格と判断している、④喘息があっても明らかに合併症が主体の症例（COPD や心不全など）は除外する。患者情報は、医師および患者よりアンケートを用いて調査した。

【結果】1 年間の前向き調査の結果、重篤あるいは致死的な喘息急性増悪患者 223 人が調査対象となり、そのうち 190 例が登録され、最終的に 175 人が解析対象となった。致死的な喘息急性増悪で入院となった症例を年齢・性別をマッチさせた外来通院中の安定期喘息患者と比較したところ、① 現喫煙者 ② ペット飼育 ③ 過去 1 年間の予定外受診 ④ 過去の喘息発作入院歴 ⑤ 吸入ステロイド薬未使用 ⑥ 短時間作用型 β 刺激薬頻回使用 ⑦ 経口ステロイド薬定期使用という特徴を認めた。さらにクラスター解析を行ったところ、5 つのクラスターに分類された。各クラスターの特徴を以下に示す； Cluster 1 (N=27)：若年発症の重症持続型喘息で症状は普段から強い（SABA の頻回使用・予定外受診が多い）が、症状が強い割りに、抗喘息薬の使用率は高くなく（63%）、喫煙率も高め（37%）、Cluster 2 (N=35)：女性優位の罹病期間の長い喘息で慢性副鼻腔炎の併存が多く、ICS 使用率はやや高め（71%）だが、予定外受診が多い、Cluster 3 (N=40)：アトピー素因の強い喘息（ペット飼育率及びアレルギー性鼻炎併存率高い）で、喫煙率が高いが、喘息症状は軽く、予定外受診も少なく、ICS を定期使用していない、Cluster 4 (N=34)：男性優位の年齢層の高い喘息で COPD の併存が多い、Cluster 5 (N=39)：軽症の肥満体型の喘息で普段の喘息症状はほとんどない。

【結論】本研究により、重篤あるいは致死的な喘息急性増悪患者の特徴が明らかとなった。今後本研究の結果を踏まえて、喘息死につながる可能性のある重篤あるいは致死的な喘息急性増悪の発症予防のための対策を立てていくことにより、喘息死のさらなる減少を目指す必要がある。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2715 号	氏 名	関 谷 潔 史
学位審査担当者	主 査	松 瀬 厚 人
	副 査	海 老 原 覚
	副 査	中 野 裕 康
	副 査	赤 坂 喜 清
	副 査	亀 田 秀 人

学位審査論文の審査結果の要旨 :

本研究は我が国の複数の救急病院において、喘息死につながる重篤あるいは致死的な気管支喘息急性増悪を呈した患者群を抽出し、これらの患者特性や潜在的なリスクを調査することにより、本邦の喘息医療の現在の問題点や残された課題を明らかにすることを目的に行われた。対象患者は、2011年10月から2012年12月の間に、参加17施設を喘息急性増悪で受診し、重篤あるいは致死的な喘息急性増悪患者と判断しえた患者である。患者情報は、医師および患者よりアンケートを用いて調査した。1年間の前向き調査の結果、重篤あるいは致死的な喘息急性増悪患者223人が調査対象となり、そのうち190例が登録され、最終的に175人が解析対象となった。致死的な喘息急性増悪患者で入院となった症例を年齢・性別をマッチさせた外来通院中の安定期喘息患者と比較したところ、喫煙者、ペット飼育、過去1年間の予定外受診、過去の喘息発作入院歴、吸入ステロイド薬未使用、短時間作用型β刺激薬頻回使用、経口ステロイド薬定期使用という特徴を認めた。さらにクラスター解析を行ったところ、以下の5つのクラスターに分類された； Cluster 1：若年発症の重症持続型喘息で症状は普段から強いが、抗喘息薬の使用率は高くなく、喫煙率も高め、Cluster 2：女性優位の罹病期間の長い喘息で慢性副鼻腔炎の並存が多く、ICS使用率はやや高めだが、予定外受診が多い、Cluster 3：アトピー素因の強い喘息で、喫煙率が高いが、喘息症状は軽く、予定外受診も少なく、ICSを定期使用していない、Cluster 4：男性優位の年齢層の高い喘息でCOPDの併存が多い、Cluster 5：軽症の肥満体型の喘息で普段の喘息症状はほとんどない。本研究により、我が国の重篤あるいは致死的な喘息急性増悪患者の特徴が明らかとなった。

平成29年3月28日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。Cluster 1における結核の関与の意義、クラスターにわけることで臨床的に対策が立てられるのか、患者の性格の問題、喘息患者の喫煙率、患者教育の重要性、喘息の発症機序との関連、肥満が重篤な発作に関与する機序、外国からの報告との整合性などについて主査および副査から申請者に質問がなされた。それら質問すべてについて、自身の研究や参考文献を基にして申請者は適切かつ論理的に返答した。

以上より、重篤な喘息増悪の既往を有する症例背景を明らかとし、喘息死の予防対策を講じる上で貴重な情報を示した本研究の意義は高く、本論文は学位に値するとの結論に審査員の満場一致で達し、学位審査会を終了した。