

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	久良木 ルーテ 彩来
学位論文題目			
Association between obesity and acute severity among patients hospitalized for asthma exacerbation (気管支喘息の急性増悪による入院患者の急性期における重症度と肥満の関連性の検討)			
共著者名			
Atsushi Hirayama, Tadahiro Goto, Mohammad K. Faridi, Carlos A. Camargo, Kohei Hasegawa			
The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice			
2018 Nov - Dec;6(6):1936-1941.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.001.			
研究目的			
<p>これまで肥満と気管支喘息の発生率の関連や、肥満と気管支喘息の慢性期重症度の関連が報告されているが、肥満と気管支喘息の急性期における重症度の関連を検討した研究は少ない。例えば、気管支喘息の急性増悪による救急外来受診患者において、肥満患者の入院率が高いことが報告されているが、急性期重症度の指標としては入院率という限定的な報告となっている^{1,2}。本研究の目的は、肥満と気管支喘息の急性増悪による入院患者の急性期における重症度、特に集中治療を要する重症患者の人工呼吸器の使用・在院日数・院内死亡の関連性を検討することである。</p>			
材料・方法			
<p>2010年1月から2013年12月までの米国8州のデータベース Healthcare Cost and Utilization Project State Inpatient Databasesを用いて、後方視的コホート研究を行なった。対象は、国際疾病分類に基づく主病名が気管支喘息で緊急入院となった18歳から54歳までの成人患者である。低体重の患者は特有の喘息表現型を有することが報告されているため除外した。高齢者における気管支喘息と慢性閉塞性呼吸器疾患の鑑別が困難であるため、55歳以上も除外した¹。患者属性（年齢、性別、人種/民族）、保険の種類、推定家計所得中央値、居住地域、併存疾患、医療処置、入院期間、退院先などを評価した。主要暴露は、国際疾病分類に基づく肥満とした。主要評価項目は、気管支喘息の急性増悪による入院患者の急性期における重症度、すなわち集中治療を要する重症患者の人工呼吸器管理（非侵襲的人工呼吸または侵襲的人工呼吸）と在院日数とし、副次評価項目は院内死亡とした。</p>			

統計的解析では、肥満群と非肥満群の患者特性にカイ二乗検定とウィルコクソンの符号順位和検定を用い、肥満と各評価項目の関連性の解析にはロジスティック回帰分析と一般化推定方程式を用いた。一次解析では在院日数の中央値を2日以内と3日以上に二分した。先験的に決定した交絡因子として年齢、性別、人種/民族、保険の種類、推定家計所得中央値、居住地域、併存疾患（エリックスハウザーの併存疾患29種と不整脈）、病院の存在する州、暦年を考慮し調整を行ない、感度分析（年齢、性別、人種/民族）も行った。また、連続変数としての在院日数と肥満の関連性を評価するため一般化推定方程式を用いて負の二項回帰モデルと安定化逆確率重みつき推定法 (Stabilized inverse probability weighting, Stabilized IPW) による分析を行った。この分析はプロペンシティ・スコアにおけるマッチングや層別化を行う代わりに用いられ、標本数を保つことができる。肥満がある確率に対しての逆確率に重みづけを行い、肥満と共変量の測定値とが独立した合成標本を作ることによって肥満がある人とない人が交換可能となり、肥満とそれぞれの評価項目との平均因果効果を評価することができる。解析はSTATA 14.0 解析ソフトを用い、 $P < .05$ を有意差ありとした。

成 績

気管支喘息の急性増悪で入院した患者は72,086人であった。気管支喘息の急性増悪で入院した患者のうち17,479人 (24.3%) が肥満であった。肥満群は男性よりも女性、主要な保険の種類がメディケア、推定家計所得の低い地域に居住している傾向があった ($P < .001$)。また、肥満群は非肥満群と比較して、鬱血性心不全や鬱病、糖尿病などの複数の併存疾患を持つ傾向があった ($P < .001$)。主要評価項目に関しては、肥満群は非肥満群と比較して人工呼吸器管理のリスクが高かった (8.3% vs 5.0%; 調整前オッズ比, 1.89; 95%信頼区間, 1.76-2.03; $P < .001$)。人工呼吸器管理のリスクは患者レベルの潜在的交絡因子で調整後も有意差を認めた。特に肥満群は非肥満群と比較して非侵襲的人工呼吸管理のリスクが高かった (7.2% vs 3.4%; 調整前オッズ比, 2.53; 95%信頼区間, 2.32-2.75; $P < .001$, 調整後オッズ比, 2.14; 95%信頼区間, 1.96-2.35; $P < .001$)。ただし侵襲的人工呼吸管理は、調整後モデルで有意差を認めなかった ($P = 0.12$)。在院日数においては、肥満群は非肥満群と比較して在院日数3日以上リスクが高かった (59.4% vs 46.5%; 調整後オッズ比, 1.37; 95%信頼区間, 1.32-1.43; $P < .001$)。副次評価項目の院内死亡に関しては、気管支喘息による死亡数が116人と少なく、統計的検出力が限定されたものの、肥満群と非肥満群に有意差は認められなかった (0.15% vs 0.16%, $P = 0.97$)。

感度分析（年齢、性別、人種/民族）では、肥満男性患者における侵襲的人工呼吸管理が非肥満男性患者より低リスクであったことを除いて同様の結果を認めた。また一次解析と同様に、在院日数を連続変数としたモデルでも調整前モデルで24%の増加（95%信頼区間, 22%-27%）、調整後モデルで13%の増加（95%信頼区間, 11%-16%）を認め、肥満群の方が非肥満群よりも長い在院日数を示した。最後に、Stabilized IPWでも一次解析と同様の結果を認め、肥満と気管支喘息の急性増悪による入院患者の急性期における重症度の因果関係が示唆された。

考 案

肥満群は非肥満群と比較して急性期における重症度（人工呼吸器管理と在院日数）が有意に高かったが、院内死亡は有意差を認めなかった。院内死亡数が少ないことによる統計的検出力の限界が考慮される。既出の研究では、肥満と救急外来を受診した気管支喘息の急性期における重症度の関連性が報告されており、我々の推論と一致する^{1,2}。例えば、救急外来における大規模多施設研究では、気管支喘息の急性増悪で救急外来を受診した患者の入院率は肥満群よりも高かった¹。他にも単施設研究において肥満と気管支喘息の急性増悪による入院リスクの関連が報告されている²。同様に、気管支喘息の急性増悪で入院した小児（2-18歳）においては、肥満群は非肥満群と比較して人工呼吸器管理や在院日数が長いリスクが高かった³。本研究は、これら既出の研究を裏付け、大規模なデータベースを用いて肥満と気管支喘息の急性増悪における急性期重症度との強固な関連性を示した。

関連機序としては、レプチンなどの脂肪細胞由来の前炎症性伝達物質による全身性の炎症やステロイド反応性の低下、免疫反応を調節する腸内細菌叢の変化、拘束性換気障害や予備呼気量の低下などが考慮された。本研究の限界として、肥満度指数の情報がないため肥満の有病率を過小評価した可能性、未測定因子（喫煙や気管支喘息の慢性重症度など）による交絡の可能性、対象がランダムな標本でないこと、また対象が入院を要した患者であるためより軽症な患者に一般化できない可能性が挙げられる。

結 論

本研究では、気管支喘息の急性増悪で入院した患者72,086人を解析し、肥満群は非肥満群と比較して急性期における重症度（人工呼吸器管理と在院日数）が有意に高いことを示した。今後、肥満と気管支喘息の急性増悪との関連機序の解明と治療的介入を促進することが期待される。

引用文献


1. Hasegawa K, Tsugawa Y, Lopez BL, Smithline HA, Sullivan AF, Camargo CA, Jr. Body mass index and risk of hospitalization among adults presenting with asthma exacerbation to the emergency department. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:1439-44.
2. Rodrigo GJ, Plaza V. Body mass index and response to emergency department treatment in adults with severe asthma exacerbations: a prospective cohort study. *Chest* 2007; 132:1513-9.
3. Okubo Y, Nochioka K, Hataya H, Sakakihara H, Terakawa T, Testa M. Burden of obesity on pediatric inpatients with acute asthma exacerbation in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4:1227-31.

参考文献

1. Luthe SK, Goto T, Chipps BE, Pallin DJ, Stoyanov S, Camargo CA Jr., Hasegawa K. Dose counting and use of short-acting beta-agonist inhalers in emergency department patients with asthma exacerbation. *Annals of Allergy, Asthma&Immunology*. 2018 May [Epub ahead of print].
2. Sato R, Kuriyama A, Luthe SK. Can we rule out meningitis from negative jolt accentuation? A retrospective cohort study. *Headache*. 2017 April;57(4):586-92.
3. Sato R, Kuriyama A, Takada T, Nasu M, Luthe SK. Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(39):e5031.

平成31年1月15日

大学院博士課程委員会委員長 殿

審査委員長 藤田 智 

学位論文審査結果の報告について

久木・ルテ・彩良 氏提出の学位論文審査及び学力の確認を終了しましたので、
下記により提出します。

記




1. 学位論文の要旨 (3,000字以内)
2. 学位論文の審査結果の要旨 (800字以内) 1部
3. 学力確認の結果

審査委員長 藤田 智 適 否 

審査委員 伊藤 浩 適 否 

審査委員 伊藤 浩 適 否 

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏名	久良木 ルナ 彩良
		審査委員長	藤田 智 
		審査委員	張谷 貴人 
		審査委員	伊藤 浩 
学位論文題目			
<i>Association between obesity and acute severity among patients hospitalized for asthma exacerbation</i>			
掲載雑誌: <i>J. of Allergy and Clinical Immunology</i> 2018. Nov-Dec 6(6) 1956-1961			
(審査評価・結果のみとし、800字以内で提出すること。)			

要旨

この論文は米国8州のデータベース（Healthcare Cost and Utilization Project State Inpatient Databases）を用いて、肥満と気管支喘息の急性増悪による入院患者の急性期における、重症度、特に集中治療を要する重症患者の人工呼吸器の使用、在院日数、院内死亡の関連性を検討したものである。

研究は2010年1月から2013年12月までの3年間のデータを利用した後方視的コホート研究である。

アメリカのデータであることから、人種、年齢、性別、保険の種類、推定家計所得中央値、居住地域等交絡因子についても検討を行った。

気管支喘息の急性増悪で入院した患者72086人のうち、17,497人(24.3%)が肥満患者であり、肥満患者は、女性、保険の種類はメディケア、推定家計所得の低い地域に居住している傾向にあった。また、肥満群は、うっ血性心不全、うつ病、糖尿病などの複数の疾患を有する傾向にあった。

肥満群では、人工呼吸器の使用頻度が高く、特に人工呼吸の中でも非侵襲的人工呼吸管理を受けることが多かった。侵襲的人工管理においては差を認めなかった。肥満群で3日以上入院する患者が多かった。また、死亡率には差を認めなかった。

肥満群でこのような結果になったのには、脂肪細胞由来の前炎症性伝達物質の関与などが推測されるが本研究からは原因は不明であった。

本研究では気管支喘息の急性増悪で入院する患者において、肥満を有する患者は有意に重症度が高いことを示した。

久良木医師は、審査委員3名からの質問に対して的確に解答し、周辺知識も十分であると認められた。

よって我々3名は、学位論文の審査結果として「適」と判断した。