

氏名	ひらの りょうすけ 平野 涼介		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第 1785 号		
学位授与の日付	令和 1 年 10 月 3 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）		
学位論文題目	Inhaled corticosteroids might not increase the risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan （本邦における慢性閉塞性肺疾患では吸入ステロイドが肺炎発症リスクを増加させない可能性がある）		
論文審査委員	（主 査） 福岡大学	教授	鍋島 一樹
	（副 査） 福岡大学	教授	川浪 大治
	福岡大学	准教授	白石 武史

内 容 の 要 旨

【目的】

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、完全に可逆的ではない気流制限によって特徴付けられる。COPD は、世界中で慢性的な罹患率および死亡率の主要原因である。吸入ステロイド (ICS) は、気管支喘息の治療に重要な薬剤である。近年、ICS 投与が中断されると 1 秒量が著しく減少するといった報告や、double therapy は COPD の急性増悪において triple therapy よりも劣っている報告が示されている。ICS は COPD の治療においても重要な薬剤といえる。

ICS は最近、肺炎の発症率と関連していると報告された。同様の結果が報告されている一方で、ICS が肺炎の死亡率に及ぼす影響は明らかになっていない。また、肺炎のリスクと ICS の使用に関連はないとする報告もあれば、さらに別の報告では、ICS の使用と喘息における肺炎リスク増加との関連はないとしているものもある。したがって、ICS と肺炎との関連性は議論の余地が残されている。また、これまでの報告は、白人によるものであり、本邦での ICS と肺炎の関連についての報告はほとんどないのが現状である。さらには ICS の種類に関する情報もほとんどない。日本人で肺炎と COPD における関連性を明らかにするために、後ろ向きに当院での COPD における肺炎患者を分析することとした。

【対象と方法】

2009 年 1 月から 2013 年 8 月までの期間でカルテを用いて当院における COPD 患者を後ろ向きに調査した。罹患率、死亡率、ICS 投与、年齢、性別、および COPD 重症度分類を長

期安全性と共に調査した。TORCH study 同様、肺炎の発生率を3年間モニターした。肺炎の確認は、喀痰培養、胸部レントゲン、胸部CT検査で行い、ICS治療群とICS未治療群で比較した。

次にICS投与以外の肺炎の危険因子を調べた。ICS治療を受けたCOPD患者を2群（肺炎、非肺炎）に分け、年齢、性別、およびICSの種類を合致させ、ケースコントロールスタディを行った。肺炎群と非肺炎群の比を1:2に分けた。

喫煙歴、経口ステロイド投与の有無、酸素療法の有無、肺炎球菌ワクチンの接種の有無、血清アルブミン値、BMIにおいて比較をした。

統計分析はカイ二乗やノンパラメトリック分析（Mann-Whitney U検定）で行われた。0.05未満の*p*値を統計学的に有意とみなした。

【結果】

研究期間中にCOPD患者でICS治療歴がある患者は252人で、84%が男性であった。そのうち60人（24%）の患者は3年以上治療を受けていた。ICSの種類は以下の通り：フルチカゾン/サルメテロール（FP /SM 193例、ブデソニド/ホルモテロール（BUD / FM） 30例、FP 12例、BUD 2例、その他15例であった。

COPD患者の総数は639人でそのうち51人（7.98%）の患者が肺炎を発症した。一方、ICS治療群252人のうちでは13人（5.16%）が肺炎を発症した。ICS未治療群387人においては、38人（9.82%）が肺炎を発症した。COPDの重症度分類はグレードAが15人、グレードBが10人、グレードCが1人、グレードD人が12人であった。ICS未治療群では肺炎はグレードA、Dでより多く発症した。特にグレードDでは、ICS未治療群でICS治療群より多く肺炎を発症した（*p*= 0.019）。肺炎のリスクは、ICS未治療群のほうが高かった（*p*=0.037）。

日数あたりの肺炎の発症率も調べた。ICS治療群では肺炎の発生率がICS未治療群よりも低かった（*p*=0.004）。肺炎の発生率と観察期間との関係について調査した。追跡調査期間の初期段階では、肺炎は頻りにICS未治療群で発生している。後期段階では、ICS治療群とICS未治療群との間で肺炎の発生率は類似していた。ICSの使用期間の中央値は972日（29~1677日）であった。10人（77%）の患者で1年以上使用歴があり、そのうち6人の患者が3年以上の使用歴があった。11人の患者がFP / SM、1人の患者がFP、そしてBUD / FMまたはBUDを使用した患者はいなかった。1人の患者がシクレソニドを使用していた。さらに、ICSの種類でいうと、FP/SM群の患者の5.70%（11/193）およびBUD / FMグループの0%（0/30）で肺炎が生じた。FP/SM投与がBUD/FMよりも肺炎の高いリスクを示す傾向があることを示した（*p*=0.1961）。

ICS治療群では、10人が回復し、2人は転院し、1人は死亡した。ICS未治療群では、31人が回復し、3人は転院し、4人は死亡した。転院となった患者は最終的に回復した。ICS治療群の死亡率は7.7%で、ICS未治療群は10.5%であった（*p*= 0.767）。

次に、ICS投与量による肺炎の発生率を比較した。発生率は高用量ICSで治療した群に

高い傾向だが、有意差はなかった（オッズ比：0.34、95%CI：0.08-1.42、 $p = 0.143$ ）。これらの結果は、ICS、特に高用量 ICS と肺炎の間に考えられる関係を示していた。ICS 治療期間と肺炎の関係は証明されなかった。

ICS 以外の肺炎の危険因子を調べるために、肺炎群の 6 人の患者と非肺炎群の 12 人の患者の臨床的特徴を比較した。入院日数、喫煙歴、経口ステロイド歴、酸素療法、肺炎球菌ワクチン歴、アルブミン値、および BMI をグループ間で比較した。免疫抑制薬は投与されていなかった。BMI は、非肺炎群よりも肺炎群の方が有意に低かった ($p = 0.02$)。ただし、多変量解析では BMI の有意性はなかった（オッズ比：0.45、95%CI：0.19-1.02、 $P = 0.055$ ）。

【結論】

本研究は、日本における ICS 投与によって肺炎と死亡の頻度が増加しないことを示している。ICS は COPD の日本人患者に安全に使用される可能性がある。人種間で肺疾患に明らかな違いがあるので、COPD の適切な治療法は各国で調査されるべきである。

審査の結果の要旨

本論文は、COPD における吸入ステロイド（ICS）の関連性を自験例から調査した結果、肺炎での死亡率を増加させないことを示しており、COPD において ICS は安全に投与できる可能性を示したことになる。また本邦でこの分野の報告がほとんどなかったことから、今後、本邦での COPD における ICS と肺炎の関連性についてより発展させていくことにつながる論文ではないかと考える。他疾患と感染症との関連は今後高齢化社会において特に重要な分野になると予想される。本邦での ICS と肺炎の関連性について先鞭をつける意味で重要な論文と考える。

1. 斬新さ

COPD において COPD 増悪を繰り返すことは予後に関わるといわれている。また肺炎を生じることも同様に予後に関わるのが予想される。COPD において ICS を投与することは喘息合併例や好酸球増多例、繰り返す COPD 増悪例で必要になるといわれているが、一方で、ICS は肺炎リスクを増加させると報告されている。他方で、ICS を投与することが予後に関与するかどうかは、定まった見解が得られておらず、不透明である。こういった報告のほとんどは海外から発信されたもので、本研究は本邦における先駆的報告であること、また結果は既報とは異なり、ICS は肺炎の発症頻度も死亡率も増加させないという斬新な結果として報告した。

2. 重要性

COPDにおいてICSを投与することで増悪を抑制することも重要だが、ICSを投与することで肺炎を発症し、予後に関わるのであれば、臨床的に重要な問題となりうる。本研究では、ICS投与を行っても肺炎の発症頻度ならびに死亡率を増加させない結果となっており、唯一の本邦での既報でもICSが死亡率を低下させる結果となっており、本邦では海外のCOPDとは異なる結果となりうる可能性を有していると思われる。

3. 研究方法の正確性

本研究は、単一施設で行われた後ろ向き研究である。2009年1月から2013年8月までに福岡大学病院呼吸器内科でCOPDと診断された639例を対象としており、それぞれについての背景因子も含めて、正確に収集され、統計解析もカイ二乗やノンパラメトリック分析で行われている。また本研究論文はすでに2018年のInternational Journal of COPD(IF=3.274)に掲載されている。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果については明確かつ詳細に表現されており、またtableやfigureを用いて、簡潔に表現されている。また結果に基づいた考察についても表現は明確である。

5. 主な質疑応答

Q:体重減少と肺炎の関連についていわれているが、COPD患者は一般的に低栄養だと思うが、低栄養状態が肺炎に関与したと理解してよいのか？

A:ケースコントロールで肺炎のリスク因子の評価を血清アルブミン値で行っているが、そこに関しては差がない結果であった。体重減少はCOPDの全身性炎症を反映しており、消耗した結果、肺炎発症に関与した可能性を考える。

Q:ICSでなぜ肺炎が起きるのか？

A:そのメカニズムは解明されていないと思うが、ステロイドを吸入することによって、肺内の局所の免疫メカニズムに影響を及ぼした結果、肺炎を生じていると考える。(細胞性免疫低下、好中球の遊走性の抑制など)

Q:ICSと肺炎についての海外の既報はretrospectiveなのか？それともRCTのような前向き研究なのか？

A:TORCH studyがRCTで、それ以降も肺炎発症頻度をあげる報告が相次いでおり、日本の肺炎のガイドラインにおいても、エビデンスレベルが高く、ICSが肺炎発症頻度を増加させると記載されている。ICSと死亡の関連については後ろ向き、前向き研究様々あったと思うが、一定の見解が得られていない現状がある。

Q:日本人と欧米人の COPD の特徴の違いはあるのか？

A:日本は基本的に喫煙関連がほとんどで、欧米は大気汚染であったり、アンチトリプシン欠損のような遺伝的背景も関わったりしていることがあり、全体的に欧米のほうが若年の印象がある。10 歳ほどは平均年齢で差があると思われる。それと今回の死亡率との関連はわからない。

Q:データの処理に違和感を覚える。ICS 投与群と ICS 非投与群に重症度の背景に偏りがある中で、直接比較している。多変量解析などが本来なされるべきなのにされていない。そこには意図があって行われているのか？

A:重症度を調整することで比較することが望ましいと考えるが、一方で、ICS 投与群では重症が多く、ICS 非投与群で軽症が多い中、実際、ICS 投与群で肺炎の発症頻度が少なかったという結果が得られたわけなので、あえて調整する意味合いがないと考えた。

Q:今回の投稿においてレビュワーから統計的な処理に関する指摘はなかったのか？

A:ケースコントロールで N 数が少ないという指摘は受けたが、それ以外はなかった。

Q:COPD における ICS を使う意義が徐々に変わってきているとのことだが、今回の研究でピックアップした当時の ICS を使う基準というのはどのようにしていたのか？

A:この当時は 2013 年ガイドラインで考えていた時代であるため、最重症例や COPD 増悪を繰り返す症例、喘息合併症例に ICS を使っていた。

Q:GOLD の重症度分類について説明してもらいたい。

A:日本では従来から%1 秒量で重症度を分けていたが、それだけでは最適な治療選択を行う上で、不十分であることがわかった。COPD の国際ガイドラインである GOLD が提唱した分類では、息切れの程度、増悪の回数といった二つのファクターで分類することが適切な治療選択につながると考えられており、日本でもこの重症度を利用している。A から D においてより重症となり、今回 ICS を使用するべき症例は gradeD に相当する。

Q:Figure1 にある ICS treated と ICS untreated の違いは具体的にどういう意味なのか？

A:ICS treated は ICS を投与してからの日数を示している。ICS untreated は ICS を期間中使わなかったものを示しているため、初診時からの日数を示したことになる。

Q:ICS untreated では最初に発症が密に生じたことに関する考察はいかに考えているのか？

A:すべてを細かく見ているわけではないが、入院して肺炎発症した例なども含まれてい

ることがゼロに近いところにあるのではと考えている。一方で、100-200日などでも密になっているのは、そういった例は含まれていない。こうなった原因はわからないのが正直なところである。ICS非投与群の肺炎は重症COPDに多かったことが一因かもしれない。

Q:この密になったところでの、さらに重症度を調整したサブグループ解析は行っていないのか？

A:本研究では検討していない。

Q:本邦での既報と今回の研究での違いは？

A:既報ではICSで死亡率を低下させることにおいて有意差がついていたが、本研究では死亡率はICS群で低いものの有意差はついていない。

Q:TORCHstudyはICSが本来COPDに使う量に比べて多かったことが肺炎発症頻度をあげることに繋がっているとのことであったが、日本における報告は本研究含めて、ICSは肺炎発症頻度を低下させている。そして、ICSの量は少ない状況である。用量が大いに関わっているのではないか？

A:TORCH以降の報告では、ICSが中用量（本来のCOPDに使う量）でも肺炎発症頻度をあげる報告もあり、一方で用量依存性ではあるといった見解がでていいる。海外の既報も中用量でも肺炎発症頻度とかわる報告があるわけで、それだけが今回の日本の報告につながっているわけではないと考えている。

Q:フルチカゾンのほうがブデソニドより肺炎が多いといわれているのに、実際にフルチカゾンの方が多く使われているのは、使いやすい、効果的など何か意味があるのでしょうか？

A:2009年から2013年の間にフルチカゾンを含むICSの合剤にしか適応症がない時代を経ている、研究機関の途中からブデソニドを含むICSの合剤に適応症が追加された経緯がある。そのためにフルチカゾンが多く使われた。また呼吸器内科医の中でもフルチカゾンのほうがブデソニドより肺炎発症頻度が多いということは認知されていない。効果の面ではフルチカゾンもブデソニドも同等といわれており、私は実臨床ではブデソニドのほうを好んで使っている。

Q:これからの研究について多施設共同などで計画が進行しているのか？

A:まだそこまで計画は進行していないが、今年から3剤併用療法である薬剤が発売され、まだ間もなく、日本で安全に使えるというデータが欲しいところでもあるため、これから前向き研究できれば多施設間で行えたらと考えている。

以上の質疑を中心に活発な討議が行われ、申請者は適切に回答した。

以上の審査の結果、本論文は、本邦における ICS と肺炎の関連性を明確にするうえで、重要な論文であり、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、質疑応答の結果を踏まえ、審査員の討議の結果、学位論文に値すると評価された。