

## 主論文の要旨

### **Obesity, but not metabolic syndrome, as a risk factor for late-onset asthma in Japanese women**

メタボリックシンドロームではなく肥満が  
日本人女性において中年発症喘息のリスク因子となる

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

(指導：長谷川 好規 教授)

富田 康裕

## 【緒言】

喘息は世界的に有病率の高い疾患であり、若年者のみならず、中高年者においても発症しうる。しかし、中高年における喘息発症のリスク因子は十分解明されていない。西洋諸国においては肥満と喘息発症の関連が縦断的研究において示されているが、アジアにおける知見は限られている。

メタボリックシンドロームは、種々の疾患のリスク因子として注目されている。本邦では、2008年より、40-74歳を対象とした特定健康診査、いわゆる「メタボ健診」の施行が医療保険者に対し義務付けられている。

近年、メタボリックシンドロームと喘息の関連が議論されているが、西洋諸国においても知見は限られている。さらに、メタボリックシンドロームと中年における喘息の発症を縦断的に検討した報告はない。

今回、レセプト情報と特定健康診査の結果を用いて、本邦における肥満及びメタボリックシンドロームと中年における喘息発症の関連を縦断的に検討した。

## 【方法】

3つの健康保険組合より収集した2011-2014年度のレセプト情報、及び特定健康診査の結果を用いて **retrospective cohort study** を行った。両データベースは匿名化の上結合し、年度毎に集計した。各年度におけるレセプト登録病名と治療・処方パターンから喘息を定義した (Table 1)。

4年間で1つ以上データの存在した者は、計145,249人であった。このうち4年間連続でデータが存在し、2012年度末時点の年齢が40-64歳で、2012年度の特定健康診査の結果が得られ、2011-2012年度に喘息定義の Condition I・IIとも合致せず、かつ必要なデータに欠損のない9,888人(男性5,915人、女性3,973人)を解析対象とした (Fig. 1)。解析対象者の年齢分布を Fig. 2に示す。

2012年度におけるメタボリックシンドローム、及びその各構成要素(腹部肥満、高血圧、脂質異常、高血糖)の診断状況、肥満関連因子 (body mass index [BMI]、腹囲、腹囲身長比)と2013-2014年度における喘息定義 (Condition I、IIとも)への合致の有無を、多変量ロジスティック回帰分析により検討した (IBM SPSS Statistics 24)。多変量解析においては、年齢、喫煙状況、アレルギー性鼻炎の有無で調整した model 1と、さらにメタボリックシンドロームについてはBMI、肥満関連因子についてはメタボリックシンドロームで互いに調整した model 2をそれぞれ検討した。また、感度分析として、より厳しい喘息の定義 (Condition I、II'に合致)を用いた解析を同様にを行った。

## 【結果】

2013-2014年度における喘息の発症者は男性で213人(3.6%)、女性で211人(5.3%)であった。女性において喘息発症群はBMI、腹囲、腹囲身長比がいずれも喘息非発症群と比べて有意に高値であった (Table 2)。

メタボリックシンドロームに関しては、男性では喘息発症との関連は認めなかった。女性では、単変量解析及び model 1 において、メタボリックシンドローム及びその予備群の喘息発症に対するオッズ比は 1.24-1.63 であったが、いずれも有意水準は満たさなかった。メタボリックシンドロームの各構成要素については、男性では高血圧で喘息発症のオッズ比の有意な低下を認めた。女性では腹囲 90 cm 以上で喘息発症のオッズ比の有意な上昇を認めた (Table 3)。

肥満関連因子と喘息発症の関連を Table 4 に示す。男性では各肥満関連因子と喘息発症の間に有意な関連を認めなかった。一方、女性では BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上、腹囲 90 cm 以上、腹囲身長比 0.5 以上において喘息発症のオッズ比の有意な上昇を認めた。また、性別と各因子の間に交互作用を認め、肥満が喘息発症に与える影響は女性においてより強いことが示された。さらにこれらの関連は、メタボリックシンドロームで調整した後も有意であった (model 2)。

Table 5 にメタボリックシンドローム、及びその各構成要素と喘息発症の関連の感度分析の結果を示す。喘息発症との間に有意な関連を認めたのは、女性における腹囲のみであった。Table 6 に肥満関連因子と喘息発症の関連の感度分析の結果を示す。ここでも BMI 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>、及び 30 kg/m<sup>2</sup> 以上、腹囲 90 cm 以上においてメタボリックシンドロームで調整した後も喘息発症のオッズ比の有意な上昇を認めた (model 2)。

## 【考察】

レセプト情報と特定健康診査の結果を用いた本研究において、肥満が中年女性における喘息発症の有意なリスク因子であることが示された。メタボリックシンドローム自体は、男女とも喘息発症との間に有意な関連を認めなかった。本試験の結果は、肥満が中年女性における喘息発症の有意なリスク因子であることを、比較的大きな解析対象集団における縦断的な解析により示したものと言える。

メタボリックシンドロームと喘息の関連については少数の先行研究があるが、その結果は相反している。本試験においては両者の間に有意な関連を認めなかった。

肥満と喘息の関連には leptin、adiponectin 等の adipokines と呼ばれる生理活性物質が関与していると言われている。これらは体内における炎症の制御により、肥満が気道に与える機械的影響とともに喘息の発症に寄与していると考えられている。

本試験の結果は、クラスター解析を用いた先行研究で繰り返し示された、女性、中年発症、肥満を特徴とする喘息患者の一群を縦断的に示したものと考えられる。肥満と喘息の関連が男性と比較し女性において強い理由は完全には解明されていないが、エストロゲンによる影響や、肥満患者における脂肪組織の分布の性差に伴う leptin/adiponectin のプロファイルの違いが影響している可能性がある。

本試験の limitation としては、以下のものが挙げられる。まず独自に作成した定義に基づいて喘息の有無を判定したことに伴う misclassification errors が挙げられる。本試験で用いた喘息の定義は、それ自体公式に検証されたものではない。しかし、喘

息という疾患自体明確な診断基準はなく、また類似の試験においても、本試験と同様、登録病名と治療パターンに基づいた喘息の診断が行われている。さらに本試験では感度分析として、より厳しい喘息定義を用いた検討も行ったが、その結果は主解析と同様であった。よって、本試験で用いた喘息の定義は妥当と考えられる。次に、肥満関連因子として用いた BMI、腹囲、腹囲身長比がいずれも身長や腹囲、体重のみに依存した指標であった点も **limitation** として挙げられる。特に男性においては筋肉量が女性に比べて多く、これらの指標が肥満を反映していなかった可能性がある。また、2年間という観察期間も先行研究と比べて短く、より長期間にわたる研究が望まれる。

### 【結語】

本研究では、腹部肥満が中年女性における喘息発症の有意なリスク因子であることが示された。メタボリックシンドローム及びその各構成要素は、女性における腹囲の増大を除き、喘息発症の有意なリスク因子とは言えなかった。