

## 便秘は間質性肺炎の死亡リスク

### <研究成果のポイント>

- 特発性間質性肺炎は、進行性の肺線維化を来す原因不明の難治性疾患ですが、生命予後は個々の患者において大きく異なります。
- 便秘は、生活の質に影響を与える有病率の高い疾患ですが、近年では、心臓や腎臓など、さまざまな慢性疾患患者の死亡リスクとの関連が報告されています。
- 周辺構造モデルという統計手法を用い、当院の特発性間質性肺炎患者の診療録データをレトロスペクティブに解析し、便秘が死亡リスクであることを同定しました。
- 本研究によって、特発性間質性肺炎の新たな死亡リスク因子として便秘の重要性が示されました。今後は、特発性間質性肺炎の新たな治療戦略として、便秘の予防や積極的な治療介入の有用性を検証する研究への発展が期待されます。

※本研究成果は「Respiratory Investigation」に 10 月 29 日に公表されました。

### <概要>

特発性間質性肺炎 (IIP) は、進行性の肺線維化を来す原因不明の難治性疾患で、治療反応性や進行速度の異なる様々なフェノタイプで構成されており、生命予後は患者ごとに大きく異なります。近年、慢性便秘症は、生活の質 (QoL) に影響する **common disease** としてのみならず、心疾患や腎疾患などの様々な慢性疾患の予後因子として注目されていますが、IIP における意義は明らかではありませんでした。

浜松医科大学医学部附属病院腫瘍センター 柄山正人講師、内科学第二講座 田熊翔医師 (大学院生)、須田隆文教授 (研究当時、現：理事・副学長) らの研究グループは、当院の IIP 患者の 433 名の診療録データを、周辺構造モデル (MSM) <sup>\*1</sup> という統計手法を用いてレトロスペクティブに解析し、便秘症が独立した死亡リスク因子であることを同定しました。本研究によって、IIP の新たな死亡リスク因子として便秘の重要性が示されました。また今後は便秘への治療介入による、特発性間質性肺炎の予後の改善を目指した新たな治療戦略への展開が期待されます。

### <研究の背景>

IIP は、進行性の肺線維化を来す原因不明の難治性疾患で、治療反応性や進行速度の異なる様々なフェノタイプで構成されており、生命予後は患者ごとに大きく異なります。このため IIP 患者の診療においては、患者の疾患進行リスクや死亡リスクに応じたマネジメントが重要です。IIP の疾患フェノタイプは最も重要な予後因子ですが、そのほかに、性別 (Gender)、年齢 (Age)、肺機能 (Physiology) に基づいた GAP インデックスや ILD-GAP インデックスなども用いられます。

便秘は QoL に影響する **common disease** として日常診療でしばしば遭遇する疾患ですが、近年では、心疾患や腎疾患などの様々な慢性疾患における死亡リスクとしても知られています。詳細なメカニズムは明らかになっていませんが、便秘に伴う腸内細菌叢の乱れが全身免疫に影響することがその一因と考えられています。呼吸器疾患においては、便秘が喘息の発症に関与することや、肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の治療効果に影響することなどが報告されています。しかしながら、IIP における便秘の影響に関してはこれまで報告がありません。

### <研究手法・成果>

2004年9月から2021年6月に当院で診断されたIIP患者の433名の診療録データを収集しレトロスペクティブに解析を行いました。観察期間中の便秘の発症を時間依存性変数として扱い、MSMという統計手法を用いて、年齢、性別、body mass index、IIPへの治療内容（ステロイド、免疫抑制剤、抗線維化薬）、肺機能(%FVC、%DL<sub>CO</sub>)で重みづけを行った上で、便秘と全生存期間(OS)の関連を解析しました。

観察期間中、238例の患者が便秘を発症しました。MSM解析の結果、便秘を発症した患者は有意にOSが不良でした(ハザード比 2.374、95%信頼区間 1.924-2.928、 $p < 0.001$ )。サブグループ解析では、IIPのフェノタイプ(特発性肺線維症[IPF]またはnon-IPF)、GAPインデックスやILD-GAPインデックスに関わらず、便秘は有意な死亡リスク因子でした。

### <今後の展開>

今後のIIPの診療および研究において、便秘が重要な予後因子の一つとして注目されることが期待されます。さらに特発性間質性肺炎の新たな治療戦略として、便秘の予防や積極的な治療介入の有用性を検証する研究への発展が期待されます。

### <用語解説>

\*1 周辺構造モデル (MSM) : 観察研究において、交絡因子や中間変数となりうる時間依存性の共変量が存在する場合の、時間依存性の曝露の因果効果を推定するための統計手法です。本研究においては、年齢、性別、肺機能などの交絡因子や、観察期間内の異なる時点で開始されたIIPへの治療(=時間依存性の共変量)が存在するコホートにおいて、観察期間内の異なる時点で発症した便秘(=時間依存性の曝露)と、IIPの予後との因果関係を推定するために用いました。

### <発表雑誌>

Respiratory Investigation 2024 ;62(6):1204-1208 (DOI: 10.1016/j.resinv.2024.10.010)

### <論文タイトル>

Association of constipation with the survival of patients with idiopathic interstitial pneumonias

### <著者>

田熊翔、柄山正人、井上裕介、安井秀樹、穂積宏尚、鈴木勇三、古橋一樹、藤澤朋幸、榎本紀之、乾直輝、須田隆文

### <研究グループ>

浜松医科大学内科学第二講座、医学部附属病院腫瘍センター

### <本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学 内科学第二講座  
〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1  
柄山 正人 (医学部附属病院腫瘍センター 講師)  
Tel: 053-435-2263 Fax: 053-435-2354  
E-mail: [karayama@hama-med.ac.jp](mailto:karayama@hama-med.ac.jp)