Osaka University Knowledge Archive

Title	Association of angiotensin-I converting enzyme DD genotype with influenza pneumonia in the elderly
Author(s)	大西, 美幸
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43719
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【37】

氏　　名	大西美幸（おおにしみゆき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　16834　号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学位論文名	Association of angiotensin-Ⅰ converting enzyme *DD* genotype with influenza pneumonia in the elderly （高齢者のインフルエンザ後肺炎に対するアシジオテンシン-Ⅰ変換酵素 *DD* 遺伝子多型の関与）
論文審査委員	（主査） 教　授　荻原　俊男 （副査） 教　授　川瀬　一郎　　教　授　網野　信行

論文内容の要旨

【目的】

高齢社会を迎えた我が国において、冬期の高齢者のインフルエンザ罹患後の2次性肺炎は重篤になる可能性が高く、重要な医学的問題である。高齢者がインフルエンザ後肺炎を合併し易い要因としては、加齢に伴う、胸壁や肺胞の拡張障害、咳嗽反射の低下によるウイルスや喀痰の喀出障害、および免疫能の低下が挙げられる。一方、アンジオテンシン変換酵素（ACE）遺伝子挿入／欠失（*I/D*）多型のうち *DD* 型は成壮年期の各種循環器疾患の危険因子となるとともに、喘息やサルコイドーシスなどの肺疾患に対する危険因子となることが報告されている。今回、高齢者におけるインフルエンザ後肺炎発症に対する臨床的危険因子および ACE 遺伝子多型との関連を調査した。

【方法】

1）長期療養型老人病院の入院例のうち、同意を得た65歳以上、調査開始時点で入院期間3ヶ月以上、かつインフルエンザワクチンの非接種例を調査対象としたコホート研究を行った。調査期間は1998年12月より1999年3月までの冬季4ヶ月間とした。

2）インフルエンザの診断は、ICDPPC-2の診断基準に従い、またインフルエンザ後肺炎の診断は米国 CDC の肺炎の診断基準を用いた。これにより、インフルエンザの罹患率およびインフルエンザ後肺炎発症率を求めた。

3）インフルエンザ後肺炎発症に関与する可能性のある臨床的危険因子として、年齢、性、痴呆、心血管障害、脳血管障害、心疾患、肺疾患既往、低アルブミン血症、糖尿病、高血圧及び ACE 阻害薬の使用の有無につき調査した。

4）ACE 遺伝子 *I/D* 多型は Villard らの方法により決定し、*DD* 遺伝子型はさらに Lindpaintner らの方法により確認した。

5）インフルエンザ後肺炎を発症した群（全肺炎発症群、非致死性肺炎群、致死性肺炎群）とインフルエンザ非罹患群及びインフルエンザ発症肺炎非発症群間で上記臨床因子、ACE 遺伝子 *I/D* 多型を比較した。危険率0.2未満の因子を交絡因子とし、肺炎発症に対する独立有意関与因子を多重ロジスティク回帰分析により求めた。

【成績】

1）調査対象例は934人となり平均年齢は82.0歳であった。インフルエンザ罹患例は330人（35.3%）、肺炎を合併した例は89人（9.5%）であり、このうち、非致死例は73人（7.8%）、致死例は16人（1.7%）であった。

2）各群間比較で、0.2未満の有意水準で差を認めた項目は年齢、性、肺疾患既往、心疾患、糖尿病、低アルブミン血症、脳血管障害、ACE 阻害薬使用、および ACE 遺伝子 *I/D* 多型の各項目であった。

3）上記因子を交絡因子とした多重ロジスティック回帰分析において、ACE 遺伝子多型の肺炎発症に対する関与の検討を行ったところ、インフルエンザ非罹患群およびインフルエンザ発症肺炎非発症群をそれぞれ対照群とした *DD* 型（vs *ID+DD* 型）の odds 比は、全肺炎発症に対しては2.32（95%CI: 1.30-4.14）および2.76（1.39-4.04）、非致死性肺炎発症に対しては1.91（1.01-3.63）及び2.57（1.23-5.39）、致死性肺炎に対しては6.27（1.68-23.3）及び5.15（1.29-20.5）と、独立有意危険因子と認められた。

【総括】

ACE 遺伝子 *I/D* 多型のうち、*DD* 型はインフルエンザ罹患後の肺炎発症に関わる独立有意関与因子と考えられる。この機序として、ACE は bradykinin/substance P の分解を介して高齢者において咳嗽反射低下に関与し、ACE 阻害薬が高齢者肺炎発症を抑制することが報告きれていること、また ACE 遺伝子 *I/D* 多型のうち *DD* 型例では他遺伝子型に比し血中の ACE 濃度が高値を示すことが報告されており、おそらく ACE 遺伝子 *I/D* 多型のうち *DD* 型例では感染初期におけるウイルス／喀痰の喀出障害によりインフルエンザ後肺炎を高率に発症すると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、近年社会問題化している冬期の高齢者インフルエンザ後肺炎の発症に対する遺伝的負荷解明の目的で行われている。遺伝的負荷として、アンジオテンシン変換酵素（ACE）遺伝子挿入／欠失（*I/D*）多型に着目している。この理由として、本遺伝子多型のうち *DD* 型例は成壮年期の各種循環器疾患の危険因子となるとともに、喘息やサルコイドーシスなどの肺疾患に対する危険因子となることが報告きれていることを上げた。本研究においては、高齢者におけるインフルエンザ後肺炎発症に対する臨床的危険因子および ACE 遺伝子多型との関連の検討を行い、以下のような結果を得た。全肺炎群、非致死性肺炎群、致死性肺炎群におき、インフルエンザ非罹患群およびインフルエンザ罹患も肺炎非発症群との比較にて、P<0.2の有意水準を強めた項目は、年齢、性別、肺疾患の既往、心疾患、糖尿病、低アルブミン血漿、脳血管障害、*ACE* 阻害薬の使用および ACE 遺伝子 I／D 多型であった。また、これらを交絡因子とし、*ACE* 遺伝子多型の肺炎発症に対する関与の検討を多重ロジスティック回帰分析を用いて検討し、インフルエンザ非罹患群およびインフルエンザ発症肺炎非発症群をそれぞれ対照群とした *DD* 型（vs *ID+DD* 型）の Odds 比（および95%信頼区間）は、全肺炎発症に対しては2.32（1.30-4.14）および2.76（1.39-4.04）、非致死性肺炎発症に対しては1.91（1.01-3.63）及び2.57（1.23-5.39）、致死性肺炎に対しては6.27（1.68-23.3）及び5.15（1.29-20.5）と、独立有意危険因子と認められた。本研究は、ACE 遺伝子多型のインフルエンザ後肺炎への関与を初めて明らかにしたものであり、高齢者におけるインフルエンザ後肺炎の発症機序に新たな知見をもたらしたものと考えられ、よって本研究は学位の授与に値すると認める。