

表7 一次調査報告患者数

規模（一般病床数）	A. 肺気腫		B. 慢性気管支炎		C. 混合型	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
1. 100床	257	141	326	379	160	140
2. 100～199	1,711	325	1,071	1,221	1,265	1,152
3. 200～299	1,189	186	357	257	223	90
4. 300～399	3,988	470	1,147	735	485	150
5. 400～499	2,351	279	926	762	258	76
6. 500以上	4,880	699	1,365	1,054	499	83
7. 大学病院(内科系)	3,453	710	1,622	1,382	410	108
8. 特別病院	3,181	391	749	493	525	162
小計	21,010	3,201	7,563	6,283	3,825	1,961
合計	24,261		13,926		5,806	

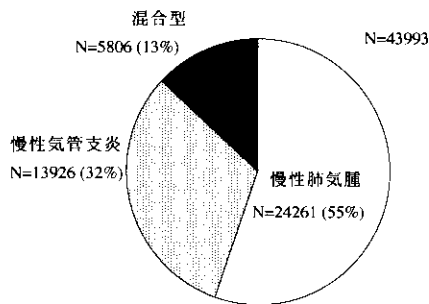


図1 COPD疫学一次調査 型別の症例数

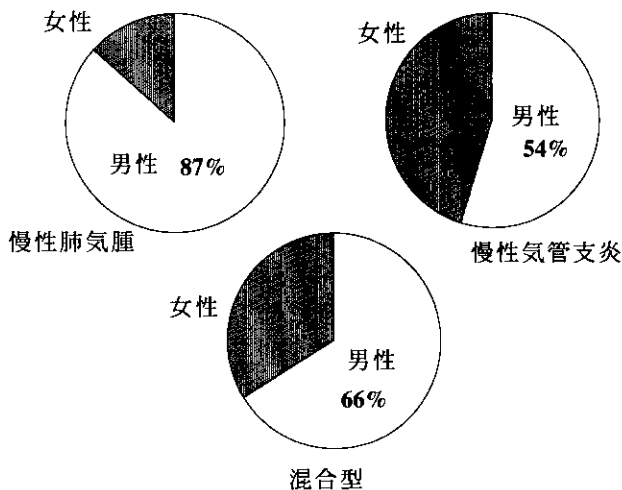


図2 COPD疫学一次調査 型別の性差

(2) 全国二次調査結果

表8に、二次調査の返信数を示す。症例の大部分は、大学病院・特別病院という大規模病院からのものであった。以下の結果は、これら施設から集められた症例の解析結果である。

表8 二次調査対象施設数および返答率

規模（一般病床数）	対象施設数	一次調査返信 (+)	二次調査返信 (+)
1. 100床	15	3(20%)	0
2. 100～199	17	9(53%)	6(67%)
3. 200～299	17	15(88%)	4(27%)
4. 300～399	25	20(80%)	9(45%)
5. 400～499	30	15(50%)	12(80%)
6. 500以上	60	19(32%)	12(63%)
7. 大学病院(内科系)	67	59(88%)	31(53%)
7. 大学病院(呼吸器系)	20	13(65%)	11(100%)
8. 特別病院	51	30(59%)	22(73%)
合計	302	183(61%)	107(58%)

注：一次調査返信(+)( )内の%は、二次調査依頼をあらかじめした対象施設数に対する数字であり、二次調査返信(+)( )内の%は、一次調査の返信があり、改めて二次調査依頼を行った対象施設数に対する数字である。

1. 集計された患者数および性差

表9に疫学二次調査により集計された患者総数を型別に示す。COPDの診断基準として、一秒率70%以下を示したので、それに該当する症例を。解析可能症例数とした。一秒率が70%を越える症例および、一秒率不明の症例は、解析可能症例から除外した。慢性肺気腫群では、慢性気管支炎群と比較して、有意に解析可能症例数が多いことが認められた (P<0.01、Chi-square解析)。その結果、二次調査における解析例は、慢性肺気腫が85%を占めることになり、人数比は慢性肺気腫：慢性気管支炎=11：1であった(図3)。この割合は、図1に示す疫学一次調査の結果とは大きく異なるものであった。

表9 COPD疫学二次調査 患者数

	集計数	解析可能 症例数	解析 可能率
A. 慢性肺気腫	3,081	2,699 (85%)	88%
B. 慢性気管支炎	389	237 (7%)	61%
C. 混合型	295	250 (8%)	85%
合計	3,765	3,186	85%

注：解析可能症例数の（ ）内の％は、全解析可能症例数に対する数字である

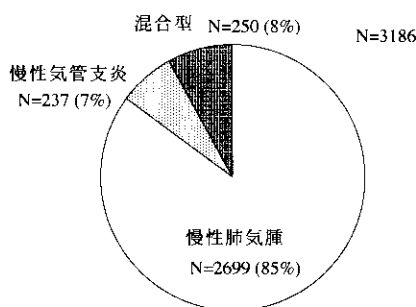


図3 COPD疫学二次調査 型別の症例数

## 2. COPD型別の性差

表10に解析可能例の各群における性差を示す。慢性肺気腫群では慢性気管支炎群と比較して、有意に男性症例数が多いことが認められた ( $P < 0.01$ , Chi-square 解析)。慢性肺気腫群では、男女の比率はおよそ10:1、慢性気管支炎群ではおよそ2:1と考えられた。また、混合型群の男女比はおよそ10:1であり、慢性気管支炎群よりも慢性肺気腫群に男性・女性の割合がより近いことが示された(図4)。この割合からは、図2に示す疫学一次調査の結果との違いが示唆された。

表10 COPD疫学二次調査 性差

	総数	男性例	女性例
A. 慢性肺気腫	2,699	2,477(92%)	222(8%)
B. 慢性気管支炎	237	164(69%)	73(31%)
C. 混合型	250	238(95%)	12(5%)
合計	3,186	2,879(90%)	307(10%)

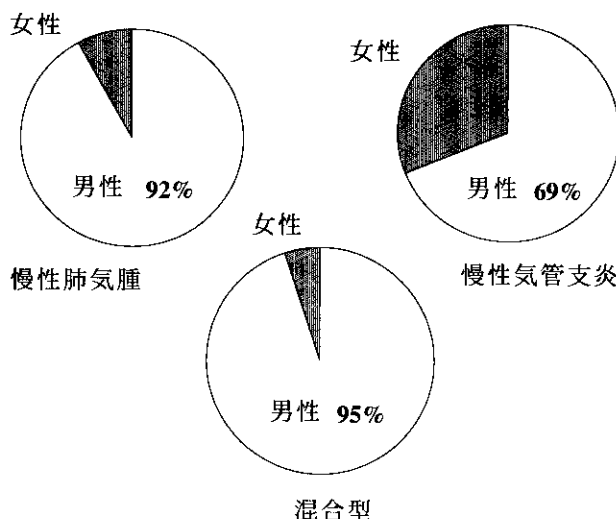


図4 COPD疫学二次調査 型別の性差

## 3. 喫煙歴

表11に、各対象群における喫煙歴を示す。この数字は、Ex-smokerを含めて、診断を受ける以前に喫煙経験がある症例の割合を示している。慢性肺気腫群では、男性で91%の喫煙歴があり、女性より有意に高値であった ( $P < 0.01$ , Chi-square 解析)。全体としては、90%以上に喫煙経験を認めた(図5)。

一方、慢性気管支炎群では、男性において女性と比較して喫煙歴が有意に高値 ( $P < 0.01$ , Chi-square 解析) であるのは同様であったが、女性の喫煙歴は30%以下であった。全体としても、70%以下であり、慢性肺気腫群と比較して、有意に低値であった ( $P < 0.01$ , Chi-square 解析) (図5)。混合型の喫煙歴は、慢性肺気腫群に近いことが認められた。

慢性肺気腫群・慢性気管支炎群の男性における喫煙の程度を示す(図6)。共に、40-80 pack・yearの間に頻度ではピークが認められるのは共通していたが、慢性肺気腫群の方が重喫煙者の存在が明かである。その結果、喫煙の程度は、慢性肺気腫群の方が有意に高値を呈していた(慢性肺気腫群:  $61.7 \pm 0.7$  vs. 慢性気管支炎群:  $50.2 \pm 2.3$ ,  $P < 0.01$ )。

慢性肺気腫群の中で、男性と女性の喫煙の程度を比較した(図7)。男性と比較して女性の方が、喫煙の程度は軽度であった(男性:  $61.7 \pm 0.7$  vs. 女性:  $42.3 \pm 2.1$ ,  $P < 0.01$ )。それを反映してか、慢性肺気腫群の男女における一秒率は男性の方が低値であった(男性:  $44.7 \pm 0.3$  % vs. 女性:  $47.7 \pm 0.9$  %,  $P < 0.01$ )

表11 COPD疫学二次調査 喫煙率

A. 慢性肺気腫

	総数	喫煙例	非喫煙例	不明
男性	2,477	2,243 (91%)	55 (2%)	179 (7%)
女性	222	171 (77%)	33 (15%)	18 (8%)
総数	2,699	2,414 (89%)	88 (3%)	197 (8%)

B. 慢性気管支炎

	総数	喫煙例	非喫煙例	不明
男性	164	137 (84%)	15 (9%)	12 (7%)
女性	73	19 (26%)	46 (63%)	8 (11%)
総数	237	156 (66%)	61 (26%)	20 (8%)

C. 混合型

	総数	喫煙例	非喫煙例	不明
男性	238	214 (84%)	4 (9%)	20 (7%)
女性	12	9 (27%)	2 (61%)	1 (12%)
総数	250	223 (89%)	6 (2%)	21 (9%)

慢性気管支炎

慢性肺気腫

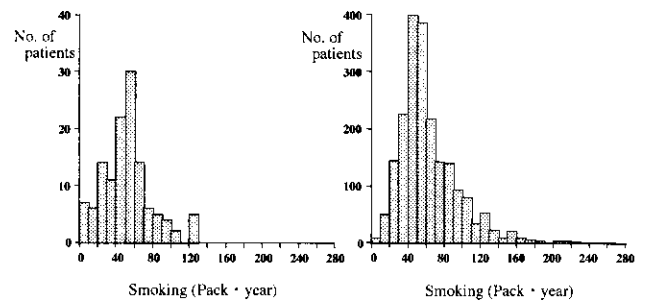


図6 COPD疫学二次調査 型別の喫煙指数

慢性肺気腫

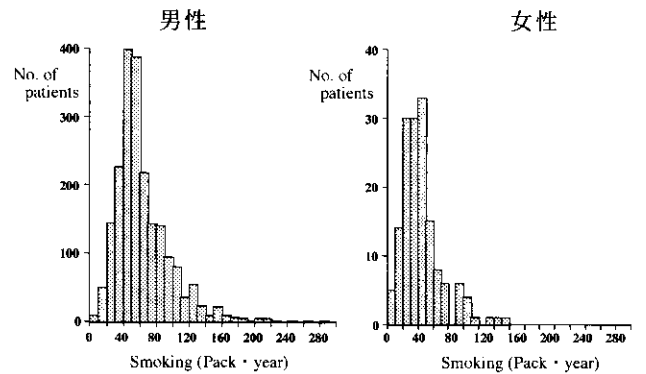


図7 COPD疫学二次調査 慢性肺気腫における喫煙指数の性差

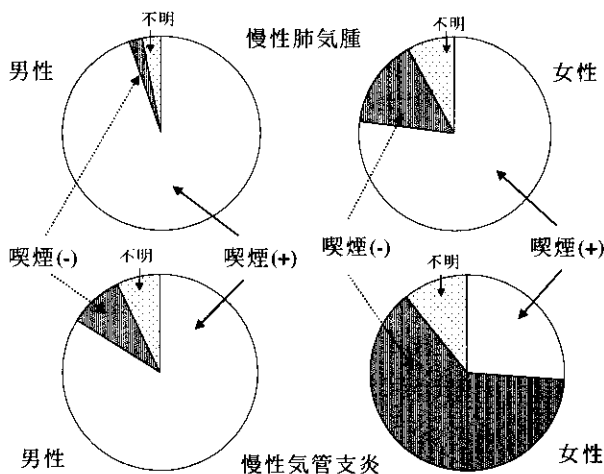


図5 COPD疫学二次調査 型別の喫煙率に関する性差

4. 家族歴

慢性肺気腫群、慢性気管支炎群共にCOPDの家族歴を2~4%に認めた。家族歴の割合には両群間で有意差は認められなかった。同様に、気管支喘息の家族歴を9~10%に認め、これも両群間で有意差は認められなかった(表12)。

表12 COPD疫学二次調査 家族歴

	総数	COPDの家族歴			気管支喘息の家族歴		
		あり	なし	不明	あり	なし	不明
慢性肺気腫	2611	99 (3.8%)	1316	1196	256 (9.8%)	1410	945
慢性気管支炎	232	5 (2.2%)	106	121	21 (9.1%)	117	94

### 5. 推定発症年齢

慢性肺気腫群・慢性気管支炎群共に60歳代に発症のピークを認め、次は70歳代であった。50歳以前の若年発症は、慢性気管支炎群の10.3% (21例)、慢性肺気腫群の4.3% (108例) にみられ、慢性気管支炎群の方に高率に認められた (P < 0.01、Chi-square 解析) (表13、図8)。

表13 COPD疫学二次調査 推定発症年齢

推定発症年齢	総数	30~	40~	50~	60~	70~	80~
慢性肺気腫	2500	14 0.6%	94 3.8%	461 18.4%	1163 46.5%	689 27.6%	79 3.2%
慢性気管支炎	204	6 2.9%	15 7.4%	41 20.1%	75 36.8%	57 27.9%	10 4.9%

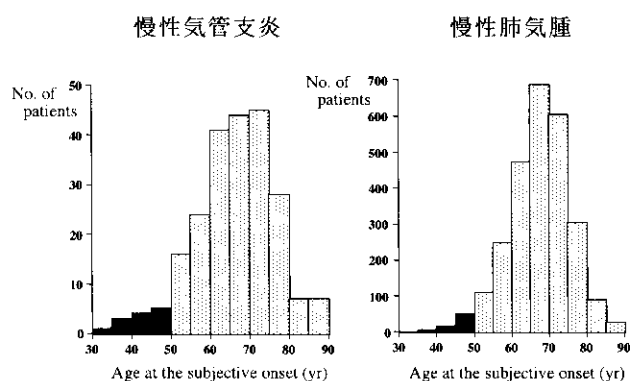


図8 COPD疫学二次調査 型別の発症年齢分布 (塗られた棒グラフは50歳以下の若年者)

### 6. 1999年度に観察された労作時呼吸困難の程度

慢性肺気腫群・慢性気管支炎群共に、F-H-JのⅡ度およびⅢ度の労作時呼吸困難を呈した症例が60%以上を占めていた。F-H-JⅠ度の症例の割合は慢性気管支炎群で有意に高く、逆にF-H-JⅣ度の症例の割合は慢性肺気腫群で有意に高いことが認められた (P < 0.01、Chi-square 解析) (表14、図9)。

表14 COPD疫学二次調査 労作時呼吸困難の程度

呼吸困難の程度	総数	I	II	III	IV	V
慢性肺気腫	2557	220 8.6%	975 38.2%	891 34.8%	394 15.4%	77 3%
慢性気管支炎	220	47 21.4%	86 39.0%	62 28.2%	25 11.4%	0 0%

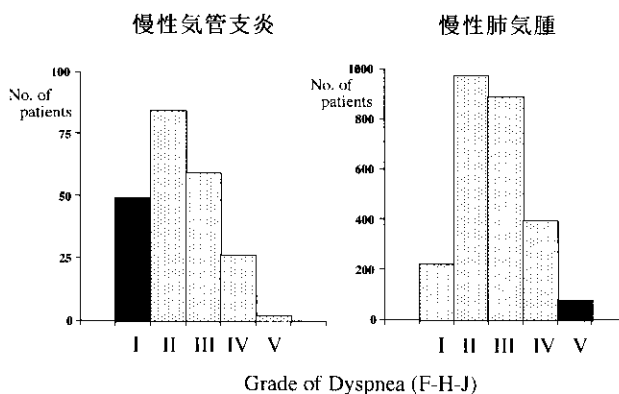


図9 COPD疫学二次調査 型別の呼吸困難の程度

### 7. 検査所見 α1-アンチトリプシン値

慢性肺気腫群の177症例において、α1-アンチトリプシン値が測定された。100 mg/dl 以下の症例が9例 (5.1%)、α1-アンチトリプシン欠損症を強く疑わせる50 mg/dl以下の高度低下例が3例 (1.7%) 認められた (図10)。慢性気管支炎群では8症例において測定されていたが、いずれも100 mg/dlを越える値を呈していた。

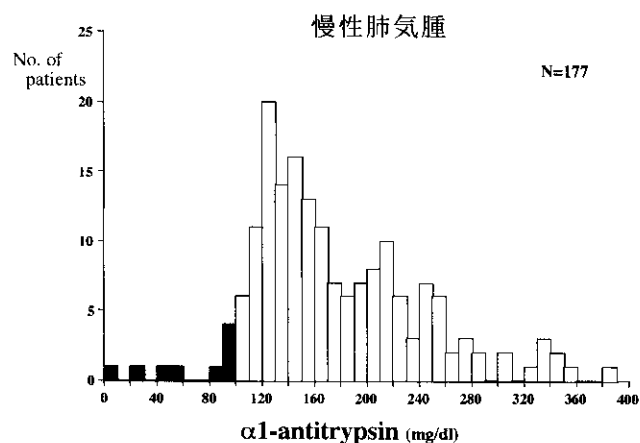


図10 COPD疫学二次調査 慢性肺気腫における血中α1-antitrypsin量

### 8. 検査所見 好酸球数

好酸球数400/mm<sup>3</sup>以上を好酸球増多と規定した。慢性肺気腫群では、気管支喘息併発ありでは551例中109例 (19.8%) が、併発なしでは1,373例中113例 (8.2%) が好酸球増多を呈していた (P < 0.01、Chi-square 解析)。一方、慢性気管支炎群では、気管支喘息併発ありでは46例中10例 (21.7%) が、併発なしでは127例中15例 (11.8%) が好酸球増多を呈していた (P=0.1、Chi-square 解析) (表15、図11)。

表15 COPD疫学二次調査 好酸球数

	気管支喘息(+)	気管支喘息(-)	
慢性肺気腫	551	1373	
好酸球数	275 ± 12	186 ± 5	P < 0.01
好酸球増多	109 (19.8%)	113 (8.2%)	P < 0.01
慢性気管支炎	46	127	
好酸球数	292 ± 34	201 ± 15	P < 0.01
好酸球増多	10 (21.7%)	15 (11.8%)	P = N S

注：好酸球増多は好酸球数 > 400/mm<sup>3</sup>とした。

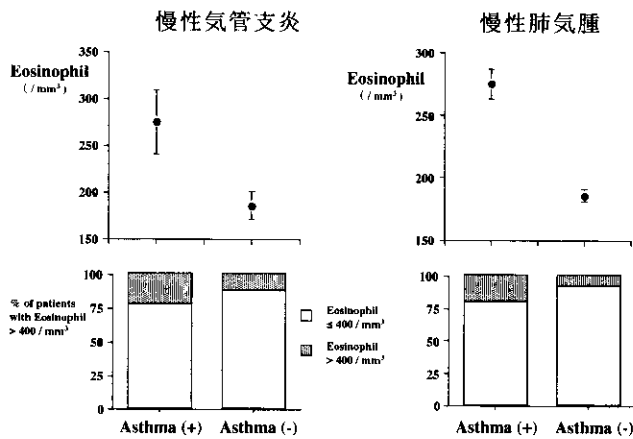


図11 COPD疫学二次調査 型別の好酸球数と好酸球増多の割合

9. 検査所見 IgE値

IgE 400 IU/l 以上を増加と規定した。慢性肺気腫群では、気管支喘息併発ありでは303例中80例 (26%) が、併発なしでは445例中77例 (17%) が増加を呈していた (P < 0.01、Chi-square解析)。平均値でも、併発ありの方が有意に高値を示した (471 ± 59 vs. 299 ± 32 IU/l ; P < 0.01、U-test) (図12)。一方、慢性気管支炎群では、気管支喘息の併発あり・なしでIgE値に有意差は認められなかった (表16)。

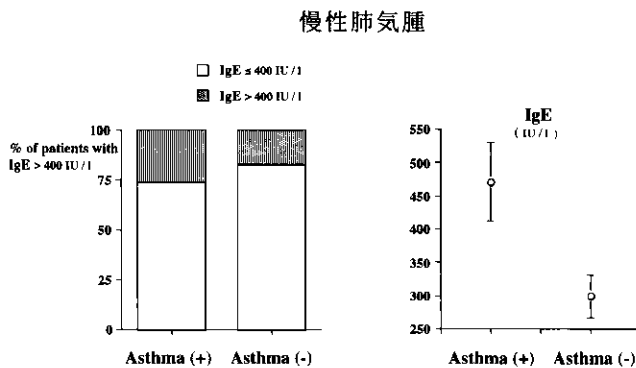


図12 COPD疫学二次調査 慢性肺気腫におけるIgEとIgE増加の割合

表16 COPD疫学二次調査 IgE値

	気管支喘息(+)	気管支喘息(-)	
慢性肺気腫	303	445	
IgE	471 ± 59	299 ± 32	P < 0.01
IgE 増加	80 (26%)	77 (17%)	P < 0.01
慢性気管支炎	33	23	
IgE	212 ± 39	149 ± 38	P = N S
IgE 増加	5 (15%)	2 (9%)	P = N S

注：IgE 増加はIgE > 400IU/lとした。

10. 身体計測

栄養状態を BMI にて評価した。BMI > 25を肥満として、BMI < 20をやせと規定した。慢性肺気腫群では、やせが2,558例中1,265例 (49.5%) に、肥満が202例 (7.9%) にみられた。慢性気管支炎群では、やせが223例中31例 (13.9%) に、肥満が14例 (6.3%) にみられた。BMI にて評価した栄養状態不良は、慢性肺気腫群において、慢性気管支炎群と比較して有意に高率に認められた (P < 0.01、Chi-square解析) (表17、図13)。

表17 COPD疫学二次調査 BMI

	総数	BMI < 20	20 ≤ BMI ≤ 25	BMI > 25
慢性肺気腫	2558	1265 49.5%	1091 42.7%	202 7.9%
慢性気管支炎	223	31 13.9%	178 79.8%	14 6.3%

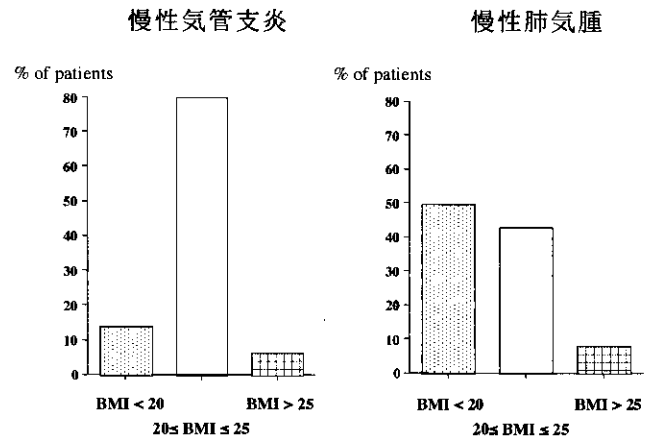


図13 COPD疫学二次調査 型別のBMI

11. 動脈血液ガス分析

PaO<sub>2</sub> 値に関して、60Torr 以下の呼吸不全を呈した例は、慢性肺気腫群では2,138例中328例（15.3%）、慢性気管支炎群では142例中28例（19.7%）に認められ、低酸素血症を呈する頻度には有意差は認められなかった（表18、図14）。

PaCO<sub>2</sub>値に関して、45Torrを越える高炭酸ガス血症を呈した例は、慢性肺気腫群では、545例（25.5%）、慢性気管支炎群では41例（28.9%）に認められ、高炭酸ガス血症を呈する頻度には有意差は認められなかった（表19）。

表18 COPD疫学二次調査 動脈血酸素分圧

PaCO <sub>2</sub> (Torr)	総数	~50	50~	60~	70~	80~
慢性肺気腫	2138	68 3.2%	260 12.2%	637 29.8%	796 37.2%	377 17.6%
慢性気管支炎	142	9 6.3%	19 13.4%	43 30.3%	46 32.4%	25 17.6%

慢性気管支炎

慢性肺気腫

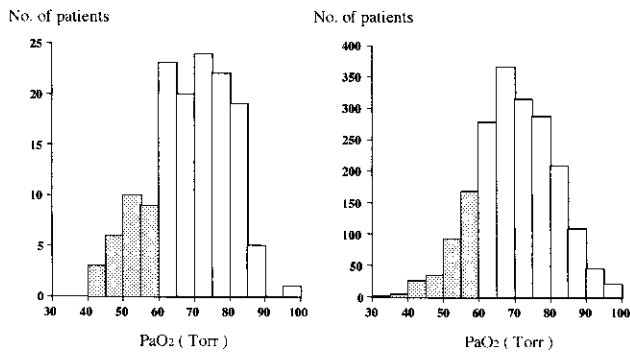


図14 COPD疫学二次調査 型別のPaO<sub>2</sub>分布

表19 COPD疫学二次調査 動脈血炭酸ガス分圧

PaCO <sub>2</sub> (Torr)	総数	≥45	45<	50<
慢性肺気腫	2138	1593	545 25.5%	224 10.5%
慢性気管支炎	142	101	41 28.9%	15 10.6%

注：PaCO<sub>2</sub>>45Torrを呈した症例数にはPaCO<sub>2</sub>>50Torrの症例数も含まれる。

12. 一秒率

閉塞性換気障害の指標である一秒率に関して、慢性肺気腫群の方が慢性気管支炎群と比較してより低値であり、全体として閉塞性障害がより強いことが認められた

（表20）。慢性気管支炎群では、一秒率60~70%代の症例が40%以上を占めていた（図15）。

表20 COPD疫学二次調査 一秒率FEV<sub>1.0</sub>%

FEV <sub>1.0</sub> %	総数	~30	30~	40~	50~	60~70	平均値
慢性肺気腫	2699	289 10.7%	705 26.1%	766 28.4%	569 21.1%	370 13.7%	44.9±0.2%
慢性気管支炎	142	2 0.8%	25 10.5%	48 20.1%	59 24.7%	105 43.9%	55.1±0.7%

慢性気管支炎

慢性肺気腫

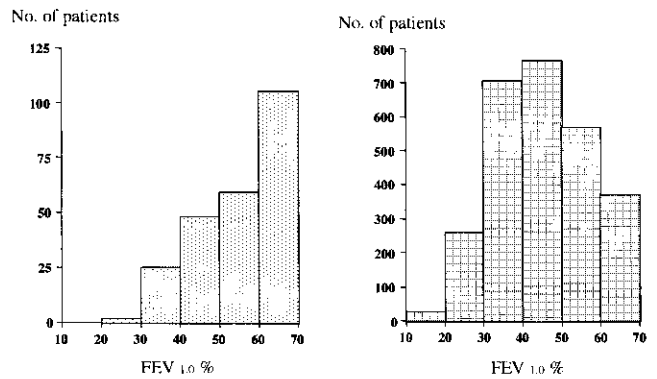


図15 COPD疫学二次調査 型別の一秒率の分布

13. 気道閉塞の可逆性

慢性肺気腫群の580例において気道閉塞の可逆性を評価した。改善率が20%以上の可逆性ありと考えられる症例が125例（21.7%）に、一秒量の改善が300 ml以上の可逆性ありと考えられる症例が51例（8.8%）に認められた。気道閉塞の改善率は、低い症例ほど順次増加する傾向が認められた（表21、図16）。

慢性肺気腫

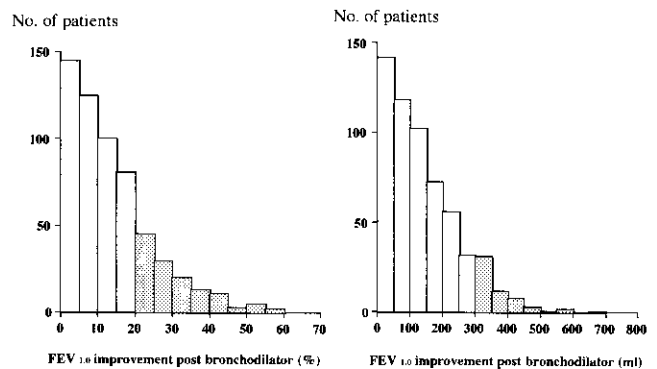


図16 COPD疫学二次調査 慢性肺気腫における気道可逆性の程度

14. 肺気腫群におけるCT上の低吸収領域 (LAA) の分布 (表22)

肺気腫群にて、CT上のLAA分布を検討しえた2081症例を対象とした。男性例が92%を占めていた。喫煙歴は91%にみられ、24%に気管支喘息の合併が認められた。胸部CT上の、異なるレベルでの肺野の間質性肺炎の合併は6%にみられた。胸部X-P上の過膨張所見は87%に、透過性亢進領域の存在は79%に認められた。これらの対象症例を、全肺野にLAAあり、下肺野中心にLAAあり、上肺野中心にLAAあり、明かなLAAは認めずの4群に分けてその特徴を検討した。

性差に関しては、明らかにLAAを認めなかった群で、他のいずれの群と比較しても、女性の割合が有意に高値を示していた (P<0.01, Chi-square 解析)。喫煙歴に関しては、明らかにLAAを認めなかった群で、全肺野および上肺野中心にLAAを認めた群と比較して、非喫煙者の率が高値であった (P<0.05, Chi-square 解析)。気管支喘息の併発率に関して、明らかにLAAを認めなかった群では、全肺野および上肺野中心にLAAを認めた群と比較して、併発率が高値であった (P<0.05, Chi-square 解析)。胸部CT上の間質性肺炎の合併に関して、上肺野中心にLAAを認めた群では、他のいずれの群と比較しても、合併の頻度は高値を呈していた (P<0.01, Chi-square 解析)。胸部X-P上の過膨張所見を呈さない症例の存在、および透過性亢進領域の存在が認められない症例の存在に関しては、明らかにLAAを認めなかった群において、他のいずれの群と比較しても、高率に認められた (P<0.01, Chi-square 解析)。また、上肺野中心にLAAを認めた群では、下肺野中心に認めた群よりも、透過性亢進領域の存在を認めない症例の存在が高率であった (P<0.01, Chi-square 解析)。さらに、上肺野中心にLAAを

認めた群では、全肺野および下肺野中心に認めた群よりも、過膨張所見を呈さない症例の存在が高率であった (P<0.01, Chi-square 解析)。

15. 1999年度の治療 (表23)

慢性肺気腫群においては、対象症例中27%が在宅酸素療法を受けており、0.9%弱が在宅人工呼吸療法を受けていた。ステロイド投与は、28%の症例 (765例) に行われていた。ステロイド治療に関しての、性差 (男性・女性どちらでより多く使用されているのか) は認められなかった。気管支喘息の合併に関しては、ステロイド投与群にて有意に高率の合併が認められた (58% vs. 12%) (P<0.01, Chi-square 解析)。ステロイドの投与方法は、吸入のみが最も多く (64%)、経口のみは18%、吸入と経口の併用は18%であった。

慢性気管支炎群においては、対象症例中1.3%が在宅酸素療法を受けているにすぎず、在宅人工呼吸療法を受けている症例は認められなかった。ステロイド投与は、16%の症例 (38例) に行われていた。ステロイド治療に関する性差は認められなかった。気管支喘息の合併に関しては、ステロイド投与群にて有意に高率の合併が認められた (76% vs. 22%) (P<0.01, Chi-square 解析)。ステロイド投与方法は、吸入のみが最も多く (55%)、経口のみは21%、吸入と経口の併用は24%であった。

慢性肺気腫群のステロイド吸入投与量は400 µg/day が最も多かった。経口投与量は5 mg/day・10mg/dayが多く認められた (表24)。慢性気管支炎群のステロイド吸入投与量は200~600µg/day、経口投与量は2.5~5 mg/day、併用群の吸入量は同様に200~600µg/day・経口投与量は50mg/dayであった。

表21 COPD疫学二次調査 慢性肺気腫群における気道閉塞の可逆性

気道閉塞の改善率	50%~	40%~	30%~	20%~	10%~	~10%	
	7	14	33	75	181	270	
	1.2%	2.4%	5.7%	12.9%	31.2%	46.6%	
一秒量の改善	500ml~	400ml~	300ml~	200ml~	100ml~	50ml~	~50ml
	4	11	43	88	175	118	141
	0.7%	1.9%	7.4%	15.2%	30.2%	20.3%	24.3%

n=580

表22 COPD疫学二次調査 肺気腫におけるCT上の低吸収領域 (LAA) の分布

	全肺野	下肺野中心	上肺野中心	明かなLAA(-)	合計
症例数	1294(62.2%)	248(119%)	395(19.0%)	114(6.9%)	2081
男性	1197	230	369	122	1918
女性	97(7%)	18(7%)	26(7%)	22(15%)	163
喫煙歴(+)	1179	225	362	128	1894
喫煙歴(-)	31(2%)	11(4%)	9(2%)	9(6%)	60
気管支喘息					
合併(+)	227(21%)	69(28%)	103(26%)	50(35%)	499
合併(-)	985	174	284	91	1534
胸部CT					
間質性肺炎の合併	69(5%)	7(3%)	39(10%)	6(4%)	121
胸部X-P					
過膨張所見(+)	1176	236	327	79	1818
過膨張所見(-)	118(9%)	12(5%)	68(17%)	65(45%)	263
透過性亢進領域(+)	1060	228	310	37	1635
透過性亢進領域(-)	234(18%)	20(8%)	85(22%)	107(74%)	446

表23 COPD疫学二次調査 治療

A. 慢性肺気腫

	症例数	男性	女性	気管支喘息の合併			HOT施行	在宅人工呼吸療法
				(+)	(-)	不明		
ステロイド投与(+)	765	691	74	440	306	19	258	12
ステロイド投与(-)	1934	1786	148	231	1662	41	473	12
小計	2699	2477	222	671	1968	60	731	24

	吸入のみ	経口のみ	両者併用	小計
ステロイド投与方法	479	134	133	746

B. 慢性気管支炎

	症例数	男性	女性	気管支喘息の合併			HOT施行	在宅人工呼吸療法
				(+)	(-)	不明		
ステロイド投与(+)	38	26	12	29	6	3	3	0
ステロイド投与(-)	199	138	61	43	154	2	0	0
小計	237	164	73	72	160	5	3	0

	吸入のみ	経口のみ	両者併用	小計
ステロイド投与方法	21	8	9	38



表24 COPD疫学二次調査 慢性肺気腫群のステロイド投与量

吸入のみ										
投与量 (μg/day)	3200	2000	1600	1200	800	600	400	300	200	症例数
症例数	4	1	50	5	87	42	216	16	58	479
経口のみ										
投与量 (mg/day)	30	20	15	12.5	10	7.5	5	2.5		症例数
症例数	1	5	6	3	39	12	60	8		134
併用群										
吸入の投与量 (μg/day)	3200	2400	1600	1200	800	600	400	200	100	症例数
症例数	1	1	8	6	39	9	56	12	1	133
経口の投与量 (mg/day)	30	20	15	12.5	10	7.5	5	2.5		症例数
症例数	4	8	1	4	37	5	61	13		133

## 考 察

日本において初めての、COPD 診断基準を定めた上での、病院受診患者を対象とした、全国規模の疫学調査を、呼吸不全調査研究班と疫学調査研究班の共同研究として行った。この調査は、日本における COPD の疫学調査ではあるが、あくまでも、病院に治療目的にて受診した患者数を対象としていることに注意する必要がある。一次調査の回収率は45%であり、COPD の型別の患者数は、返答のない診療科にも同数の患者がいると仮定して、単純な比例配分に基づき算出すると、慢性肺気腫15万人、慢性気管支炎14万人、混合型9万人になる。

最も最近の厚生省の患者調査（1996年）による総患者数は、慢性気管支炎 15.5 万人、慢性肺気腫 6.5 万人である。この患者調査は、患者の実態を明らかにすることを目的として、昭和28年以降、統計法に基づく指定統計として実施されているものである。全国の医療施設（病院および診療所）から、層化無作為抽出した病院および診療所を調査日に利用したすべての患者を客体として、傷病名、受領の種類、診療費支払方法などを調査している。この調査方法から推定されるのは、この患者調査による病名は保険病名による患者数を含んでいる可能性が高いということである。これは特に、慢性気管支炎の患者数に反映されてくる可能性が高い。診断基準を用いずに、一般に「慢性気管支炎」という場合には、COPD に含まれる慢性閉塞性気管支炎のみでなく、慢性単純性（非閉塞性）気管支炎が多く含まれてくることが予想される。

今回の疫学調査結果は、COPD の診断基準を定めた上での調査である。その結果からは、COPD の中で、慢性肺気腫と慢性気管支炎の患者数はほぼ同数ということに

なる。しかし、この数字をそのまま受けとめてよいか否かは、後で記す二次調査結果から明らかにされた問題点もあり、疑問は残る。厚生省主導の患者調査と同様の問題点が含まれており、言い換えると、この数字は、COPD患者数をかなり過大評価したことが推測される。

COPD の全国疫学調査を考慮する時には、診療所における COPD の患者数、および、一般人口の中に含まれる無症状ないしは有症状でも医療施設を未だに利用していない患者数を含める必要がある。最初に、診療所における COPD 患者数の推定は在宅酸素療法（HOT）の恩恵を受けている患者数より推測が可能かもしれない。例えば千葉県においては、HOT 施行症例数は、病院：診療所＝5：1と推定される。この中に、病院・診療所共に同様の割合（約40%）で COPD 症例が含まれており、この数字が全国的にも同様であると仮定すると、診療所における COPD 症例数は、今回の病院受診患者数の約1/10という計算になる。この数字は、今回の結果の数字の誤差範囲に含まれると考えられる。

一方、early COPDと考えられる、無症状ないしは有症状でも医療施設において診断を受けていない群の症例数は、日本における COPD 症例数を推定する時に大いに問題になると思われる。現在、肺疾患疫学研究研究会（順天堂大学呼吸器内科教授 福地義之助先生が調査実施責任者）では、その調査を実施中である。この調査では、COPD 罹患率を日本の総人口の3～4%（360～480万人）という仮説を立てており、今回の疫学調査での COPD 症例数の10倍以上の患者数がいるとしている。

二次調査にて集計した症例のかなりの部分は、大学病院および特別病院からの症例であった。8割近くの症例は、500床以上の病院および大学病院・特別病院からのものであった。しかし、そのような施設からの集計にもかかわらず、一秒率70%以下の閉塞性換気障害を呈してお

り、今回解析可能であった症例は、慢性肺気腫群で 88%、慢性気管支炎群で61%であった。この数字から推測すると、一次調査にて報告された患者数でも、COPD に該当する症例は肺気腫でおよそ9割、慢性気管支炎で6割という可能性も考えられる。特に、COPD の範疇に属する慢性閉塞性気管支炎の診断は、単純性慢性気管支炎と明確には区別されていないことが推定された。

COPD の性差であるが、一次および二次調査の結果はともに、慢性肺気腫および慢性気管支炎ともに男性優位であったという点で共通していた。慢性肺気腫においてその傾向は特に強く、7~11:1くらいであり、慢性気管支炎では、1.2~2.2:1で若干男性優位の傾向にあることが示唆された。

二次調査において、喫煙率は、慢性気管支炎群と比較して肺気腫群において高率であり(66%vs.89%)、喫煙の肺気腫における病因としての役割が再確認された。特に男性において、慢性肺気腫群では91%の、慢性気管支炎群では84%と高率の喫煙率を認めた。一方女性においては、男性と比較して、慢性肺気腫群・慢性気管支炎群の双方において有意に非喫煙例の割合が高値であった。特に、慢性気管支炎群の女性例では、喫煙率は26%と低値であり、その病因としての喫煙の関与は薄いと考えられた。COPD の病因としての喫煙は、肺胞病変主体の肺気腫と気道病変主体の慢性気管支炎では、その有する役割が異なるとも考えられる。喫煙の程度は個人による差異が大きく、COPD 発症に至る喫煙感受性の違いが推測される。また、肺気腫では慢性気管支炎と比較して、重喫煙者の存在が特徴的であった。性差と喫煙の程度の問題は、以前の肺気腫症例集積調査と同様の結果で、女性の方が少ない喫煙量でCOPDの発症に至っており、女性の方が喫煙感受性が高いことが示唆された。しかし、全体としては、平均値で45%と48%の違いではあるが、女性の方が若干一秒率が高値を呈していた。

COPD および気管支喘息の家族歴は、慢性肺気腫・慢性気管支炎共に同様に、同じ程度で認められた。Dutch hypothesisに基づけば、気道の過敏性がCOPDの発症と関係してくる。気管支喘息の家族歴、すなわち気道過敏性の遺伝が、約1割の症例にて推定されたことは、意味があるのかもしれない。また、COPDの家族歴が2%に認められたことは、 $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠損症以外の何らかの未知も遺伝要因が、単一でなく複合要因である可能性が高いが、COPD の発症に関与しているのかもしれない。

発症年齢に関して、50歳以前の若年発症は、慢性肺気腫の4%、慢性気管支炎の10%に認められ、慢性気管支炎

にて有意に高率であった。慢性気管支炎に高率であった理由は明かではないが、びまん性細気管支炎に近い症例が、この中に含まれてきている可能性も考えられる。

呼吸困難の程度に関して、慢性気管支炎で労作時の呼吸困難をほとんど感じない症例を高率に認めた。この結果は、両群における低酸素化学感受性の違いを示唆している可能性もある。

好酸球数とIgE値は、気管支喘息合併ありの症例の方が高値を呈しており、これは、COPD そのものの病態の反映というよりは、気管支喘息の病態の合併を一部反映している結果と考えられた。

BMIの分布による、やせと肥満の検討では、慢性肺気腫にてやせが目立った。これは、呼吸器悪液質という病態が、慢性気管支炎よりも慢性肺気腫の病態と密接に関係していることを示唆している。閉塞性換気障害の程度は、肺気腫群の方がより強いことが認められており、閉塞性換気障害の進展と体重減少とが関係している可能性も考えられる。

$\beta$ 2-刺激剤による気道閉塞の可逆性は、可逆性の低い方から高い方へ症例数は階段状に低下が認められた。可逆性の高い症例は、定義からするとCOPDから除外しなければならぬが、これらを気管支喘息と診断するのもおそらく無理があるものと考えられる。可逆性の高い症例が、気管支喘息の合併症例であると思われる。

慢性肺気腫の胸部CT上の検討にて、全体の7%ではあるが、明らかにLAAを認めなかった群の存在が明かであった。この群の特徴は、女性例が多く(15%)、喫煙歴のない例も6%に認めるということであった。また、気管支喘息の合併頻度も35%と高率であった。この群は、肺胞領域の破壊が弱く、small airway領域の病変により閉塞性換気障害を呈しているとも考えられる。あるいは、慢性喘息のような病態がこれに含まれてきている可能性もある。

COPD における包括的内科治療の中には、ステロイド投与が含まれてくる。今回の症例が、包括的内科治療の一環としてステロイドを使用しているのか否かは不明であるが、慢性肺気腫群においては約4分の1の症例でステロイド投与が施行されていた。慢性気管支炎群も含めて、気管支喘息を併発している群において、より高率にステロイドが使用されていたが、併発がない症例における使用も約4割は認められたことより、必ずしも喘息の併発のみを治療目標とはしていないことが伺われた。気道閉塞の可逆性が喘息の閾値に到達はしていないが、気道炎症が病態に関与していると考えられた症例に対する投与も推定されうる。

在宅酸素療法はその疾患別内訳をみると、約4割はCOPDである。今回の対象例では、慢性肺気腫群においてはその27%がHOTの導入がされていた。一方、慢性気管支炎群ではその1%にしかHOTが導入されておらず、COPDとしての重症度の違いが推定された。

## 文献

- 1) 日本呼吸器学会COPDガイドライン作成委員会：  
COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン メディカルレビュー社 1999.
- 2) 巽浩一郎、他：日本における慢性肺気腫の実態 呼吸不全調査研究班 平成9年度研究報告書 23, 1998.
- 3) 巽浩一郎、他：呼吸不全6疾患の全国疫学調査—わが国における若年性肺気腫の検討—呼吸不全調査研究班 平成9年度研究報告書 29, 1998.
- 4) 巽浩一郎、他：肺好酸球性肉芽腫症および若年性肺気腫の診断基準・重症度判定 呼吸不全調査研究班 平成10年度研究報告書 23, 1999.
- 5) 巽浩一郎、他：肺気腫における喫煙感受性 呼吸不全調査研究班 平成11年度研究報告書 11, 2000.
- 6) 巽浩一郎、他：肺気腫におけるHRQoLおよび肺機能の経年的変化の検討 平成11年度研究報告書 116, 2000.

## 謝辞

COPD 疫学一次調査に御協力を頂いた全国の病院における、担当の先生方に深謝致します。また、御多忙中にもかかわらず、二次調査に御協力を頂いた、下記施設の先生方に重ねて御礼申しあげます。

COPD 疫学二次調査に御協力頂いた病院を病院の規模別に分類した（各群の中での順序は不同）。

### 2. 100～199床

安房医師会病院 内科  
浦之崎病院 内科  
九十九里ホーム病院 内科  
国療熊本南病院 呼吸器内科  
新潟県立瀬波病院 内科  
吉島病院 呼吸器内科

### 3. 200～299床

愛知県立尾張病院 呼吸器内科  
国療長崎病院 呼吸器内科  
東京電力病院 呼吸器科  
盛岡繁温泉病院 呼吸器科

### 4. 300～399床

市立岡谷病院 呼吸器内科  
浦添総合病院 呼吸器科  
国療西別府病院 内科  
国療北海道第一病院 呼吸器科  
国療南福岡病院 呼吸器科  
済生会中和病院 呼吸器内科  
自衛隊中央病院 呼吸器科  
清水厚生病院 内科  
松代総合病院 呼吸器科

### 5. 400～499床

大津市民病院 呼吸器科  
熊本労災病院 呼吸器科  
国療愛媛病院 呼吸器内科  
国療南岡山病院 内科  
酒田病院 内科  
茅ヶ崎徳洲会総合病院 呼吸器科  
千葉労災病院 呼吸器内科  
東北厚生年金病院病院 呼吸器科  
袋井市民病院 呼吸器科  
船橋市立医療センター 内科  
国療千葉東病院 呼吸器科  
国療西札幌病院 呼吸器科

### 6. 500床以上

亀田総合病院 呼吸器科  
旭中央病院 呼吸器科  
国立金沢病院 呼吸器科  
大阪府立病院 呼吸器科  
聖隷三方原病院 呼吸器センター内科  
新潟市民病院 呼吸器科  
沼津市立病院 呼吸器科  
山口県立中央病院 内科  
青森県立中央病院 呼吸器科  
高松赤十字病院 呼吸器科  
松戸市立病院 内科国療東埼玉病院 内科

### 7. 大学病院（内科系）

大阪市立大学 第一内科  
岡山大学 第二内科  
岡山大学医学部附属三朝分院 内科  
鹿児島大学 第一内科  
岐阜大学 第二内科  
岐阜大学 第三内科  
近畿大学 第四内科  
久留米大学 第一内科  
神戸大学 第一内科

札幌医科大学 第三内科  
滋賀医科大学 第一内科  
東京医科大学霞ヶ浦病院 第五内科  
東京大学医科学研究所 感染免疫内科  
東邦大学大橋病院 第四内科  
長崎大学 第二内科  
名古屋大学 第二内科  
日本医科大学 第四内科  
日本医科大学多摩永山病院 第一内科  
広島大学 第二内科  
福井医科大学 第三内科  
防衛医科大学 第三内科  
三重大学 第一内科  
山梨医科大学 第二内科  
琉球大学 第一内科  
和歌山県立医科大学 第三内科  
山形大学 第一内科  
旭川医科大学 第一内科  
埼玉医科大学 第二内科  
香川医科大学 第一内科  
愛媛大学 第二内科  
浜松医科大学 第二内科

#### 8. 大学病院（呼吸器系）

自治医科大学 呼吸器科  
川崎医科大学 呼吸器内科  
川崎医科大学川崎病院 呼吸器科  
九州大学 呼吸器科  
聖マリアンナ医科大学東横病院 呼吸器科

筑波大学 呼吸器内科  
東京大学 呼吸器内科  
獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科  
獨協医科大学 心血管・肺内科  
藤田保健衛生大学 呼吸器・アレルギー内科  
東海大学 呼吸器内科

#### 9. 特別病院

北海道大学 第一内科  
札幌幌南病院 呼吸器科  
岩見沢労災病院 内科  
東北大学 第一内科平鹿総合病院 第二内科  
信州大学 第一内科長野市民病院 呼吸器科  
慶應義塾大学 呼吸循環器科  
東京歯科大学市川総合病院 内科  
日本大学 第一内科  
日本大学練馬光が丘病院 内科  
順天堂大学 呼吸器内科  
順天堂大学浦安病院 内科  
順天堂伊豆長岡病院 内科  
越谷市立病院 呼吸器科  
公立昭和病院 呼吸器科  
奈良県立医科大学 第二内科  
吹田病院 呼吸器内科  
国療近畿中央病院 内科  
京都大学 呼吸器内科  
千葉大学 呼吸器内科  
浜松医療センター 呼吸器科

# アジア太平洋地域におけるCOPDと $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠損症の疫学調査に関するワークショップの報告

瀬山 邦明 高橋 伸宜 森 貴紀 植木 純  
福地義之助\*

## はじめに

肺気腫症は高齢者に見られる慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) で、喫煙に代表される環境因子により慢性気道炎症が引き起こされ、その結果、肺泡破壊が生じると考えられている。病因を単純化および概念化した場合、肺泡破壊につながる環境因子とそれに応答する個体の感受性 (遺伝素因) のバランスで発症年齢は影響されると考えられる。疫学的に肺気腫症の発症年齢ピークは60歳以上であるが、これより若年で発症する場合には、喫煙等の環境因子以外に個体側の何らかの遺伝的要因の強い関与が疑われる。近年、肺気腫発症にかかわる遺伝素因あるいは感受性遺伝子に関する研究が多くの研究者により行われているが、 $\alpha$ 1-アンチトリプシン ( $\alpha$ 1AT) 欠損症は、 $\alpha$ 1AT遺伝子異常により若年で肺気腫症を発症する遺伝性疾患であり、 $\alpha$ 1AT 遺伝子は肺気腫症の代表的な感受性遺伝子である。我々は、昨年の呼吸不全症個別研究として本邦における $\alpha$ 1AT欠損症の実態調査をおこない、Siiyama欠損型亜型は本邦の $\alpha$ 1AT欠損症15家系中10家系に多発する異常で、Z型とS型に次いで世界で3番目に多い異常であることを明らかにした<sup>1)</sup>。また、欧米ではZ型遺伝子異常が大部分を占めるのに対し本邦では遺伝子レベルで明らかにされたZ型の報告はなくSiiyama型が好発する理由を $\alpha$ 1AT 遺伝子の系統発生的観点から考察し、日本人ばかりではなくアジア系民族に特徴的な欠損型亜型である可能性を推測している<sup>2)</sup>。肺気腫症の疾患頻度は日本人を含むアジア系民族では欧米に比べ低いとされることと考えると、 $\alpha$ 1AT 遺伝子異常の場合と同様に他の未同定の肺気腫感受性遺伝子にも人種差が存在し、アジア系民族に特徴的な遺伝子が発症に関与している可能性も考慮しなければならない。このような背景を踏まえ、アジア

系民族の肺気腫症の疫学調査に関する国際共同研究を行い正確な疾患頻度を把握し実態を明らかにすることは、超高齢者社会を迎える21世紀の医学にとって重要な課題の一つであると考えられる。

## 対象と方法

Asian-Pacific Society of Respiriory (APSR)の主要参加国ならびに地域から、中国、韓国、シンガポール、香港、オーストラリア、インドネシアの代表的呼吸器研究者を招請し、各国ならびに地域におけるCOPDと $\alpha$ 1AT欠損症の疫学調査に関するワークショップを開催した (表1)。平成12年12月2日に都市センターホテルで開催し、各国における疫学調査の実態と疾患発生頻度を報告してもらい、各参加国の実状を認識した。また、APSR地域における $\alpha$ 1AT欠損症の診断に関する協力体制や登録システムregistry確立の必要性、共通のCOPDガイドライン作成の必要性、今後もワークショップを継続して開催する必要性について議論した。

表1 アジア太平洋地域における慢性閉塞性肺疾患と $\alpha$ 1AT欠損症の疫学調査に関するワークショップ参加者 (平成12年12月2日、都市センターホテル)

Zhu Yuan Jue, M.D. Peking Union Medical College Hospital Beijing China	Norbert Berend, M.D. Institute of Respiratory Medicine, Royal Prince Alfred Hospital, Australia
Mary SM Ip, M.D. University of Hong Kong Queen Mary Hospital Hong Kong, China	Yoshinosuke Fukuchi, M.D. Juntendo University Japan
Young-soo Shim, M.D. Seoul National University Hospital Korea	Kuniaki Seyama, M.D. Juntendo University Japan
Wan-Cheng Tan, M.D. National University of Singapore Singapore	Takayuki Kuriyama, M.D. Chiba University Japan
Muhammad Amin, M.D. Universitas Airlangga Indonesia	Koichiro Tatsumi, M.D. Chiba University Japan

順天堂大学医学部呼吸器内科

\* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

表2 アジア太平洋地域におけるCOPDに関する疫学調査の実態

日本	中国	香港	韓国
1996年厚生省統計資料： COPD22万人 (全人口の0.2%) 肺気腫30% 慢性気管支炎70% 呼吸不全症の肺気腫全国疫学調査： 男性91%、女性9% 92%に喫煙歴 肺炎患疫学調査研究会による population-based 疫学調査	1991~1992年、北京、上海、ウーハンの3地域の15歳以上の住人を対象に疫学調査： COPD3.2% うち71.6%が喫煙者 住人の喫煙者の24.1%がCOPD	公立病院の緊急入院の4%がCOPD 死亡原因第5位 (1998~1999年) 死亡率：人口10万対31.1	罹患率や死亡率に関する十分な疫学調査はない 死亡率3倍に上昇 (1989~1999年) 女性の死亡率は男性の1/2以上。
シンガポール	オーストラリア	インドネシア	
30歳以上の成人の3.5%	罹患率や死亡率に関する十分な疫学調査はない 死亡率第4位(1998年) DALYS 第3位	罹患率13.5% (東ジャワ)	

## 結果

各地域からのCOPDに関する疫学データ発表の要旨を表2、3にまとめた。

### 1. 日本からの報告

1996年の厚生省の統計では COPD の罹病率は22万人(全人口の0.2%)で、うち70% (15万5千人) が慢性気管支炎で30% (6万5千人) が肺気腫であると報告されている<sup>3)</sup>。男性59% (13万人)、女性41% (9万人)、65歳以上の高齢者の占める割合はそれぞれ78%と70%であった。この調査の欠点は、恐らく気流閉塞を伴わない慢性気管支炎を多く含んでいることが懸念されることである。日本でのタバコ消費量は現在、 $3.2 \times 10^3$  /年/成人(約0.44箱/日/成人)で、COPDによる死亡率は1970頃より増加し始め、1996年には人口10万対8人である。20歳以上の成人の喫煙率は2000年には32.9%と低下し、男性は53.5%、女性は13.7%である。男性は微減、女性は横ばい傾向である。年代別では男女とも20歳代、30歳代がもっとも高い。

肺気腫全国疫学調査<sup>4)</sup>の結果では、男性91%、女性9%と圧倒的に男性に多く、92%が喫煙歴を有していた。症状出現年齢は60~70歳が最も多く、50歳以下の症例を若年発症肺気腫と定義すると男性の6.5%、女性の8.5%が若年発症であった。非喫煙者と喫煙者の平均症状出現時期には約10年の差があり、後方で早期に出現していた(70~75歳 vs 60~65歳)。女性肺気腫症例の30% (74/243) は非喫煙者であるのに対し、男性非喫煙者はわずか6% (139/2525) であった。また累積喫煙量(一日の喫煙本数×症状出現までの喫煙期間(年))を計算すると男性  $1219 \pm 14$ 、女性  $781 \pm 42$  と有意に女性で低く ( $p < 0.01$ )、女性の方が喫煙感受性が高いと考えられた。ま

表3 COPD発症の危険因子としての喫煙

日本	中国	香港
20歳以上の成人の喫煙率(2000年) 全体32.9% 男性53.5%、女性13.7% 呼吸不全症の肺気腫全国疫学調査： 女性の方が喫煙感受性が高く、発症までの累積喫煙量が少ない	男性：60% vs 64% 女性：15% vs 9% (都市部—郊外) 1992~1995年調査： タバコ関連死22%	15歳以上成人の喫煙率 全体15% 男性27.1%、女性2.9% 喫煙率の男女差に比して入院男女比は3:1で、喫煙率と比例していない
韓国	シンガポール	オーストラリア
喫煙率(1999年) 男性62.5% 女性3.8% 女性の喫煙率は低い割に女性のCOPD死亡率は男性の1/2以上	15歳以上の喫煙率 全体15% 男性26.9%、女性3.1%	男性の喫煙率の低下 69% → 30% (1955年)(1998年) 女性は30%で横ばい

た、若年発症群と非若年発症群とで比較すると、累積喫煙量は前者で  $925 \pm 49$ 、後方で  $1206 \pm 15$  と有意に前者で低値であり ( $p < 0.01$ )、若年発症群は喫煙感受性が高いと考えられた。

日本における  $\alpha 1AT$  欠損症は、平成11年度呼吸不全症における疫学調査<sup>5)</sup>では、合計18家系の  $\alpha 1AT$  欠損症或いは遺伝子異常の家系が報告されている。このうち、 $\alpha 1AT$  欠損症は15家系、22人(男13人、女9人)で、遺伝子異常は13家系で同定され、Siiyamaホモ接合症例が10家系(85%)、Mnichinanホモ接合症例が1家系、Null型ホモ接合症例1家系、Siiyama+QOclaytonの複合ヘテロ接合症例が1家系であった。日本の  $\alpha 1AT$  欠損症の特徴は、欧米に多いZ型異常ではなくSiiyama遺伝子異常が11/13家系(85%)と高頻度に認められること、また、血族結婚が10/13家系(77%)で認められる点が大きな特徴であった。

なぜ欧米に多いZ型欠損型は日本では検出されず、かわりに Siiyama 欠損型型が多いのかに関し、Gene evolution hypothesisが提示された。代表的な  $\alpha 1AT$  正常型型である M1 (A1a<sup>213</sup>)、M1 (Val<sup>213</sup>)、M2、M3、M4 は図1に示すような遺伝子変異を経て進化してきたと考えられる。ゴリラ、ヒヒなどの霊長類の  $\alpha 1AT$  では  $\alpha 1AT$  基本骨格中の213番目のアミノ酸はA1aであることからM1 (A1a<sup>213</sup>) が最も進化上古いヒトの正常型型型と考えられる。Z型欠損型型は213番目のアミノ酸はA1aであり、M1 (A1a<sup>213</sup>) に遺伝子変異が生じて発生した欠損型型型、Siiyama欠損型型型は213番目のアミノ酸はValであることからM1 (Val<sup>213</sup>) に遺伝子変異が生じて発生した欠損型型型、とそれぞれ考えられる。従って、ある人種や民族がM1 (Val<sup>213</sup>) を有する祖先に由来する集団であれば、その集団ではZ型欠損型型は検出されないと予想される (Gene evolution hypothesis)<sup>2)</sup>。実際、Z型欠損型型の多

いアメリカでは約1/3はα1AT基本骨格中の213番目のアミノ酸はAlaを持っている<sup>9)</sup>が、日本人ではほとんどが213番目のアミノ酸はValであると報告されている<sup>2)</sup>。

## 2. 中国からの報告

1991～1992年には北京、上海、ウーハンの3都市郊外地区の15歳以上の住人62,751を対象にCOPD疫学調査が行われ、COPDの頻度は2,020人で3.2%（男4.21%、女1.84%）であった。2,020人のうち喫煙者は71.6%であった。この地域の住人の喫煙者の24.1%にCOPDを認めた。1984～1994年におけるCOPDの死亡率は郊外地域では第3～4位であった。

中国の喫煙率は高く、男性の約60（都市部）～64（田舎部）%、女性の15（都市部）～9（田舎部）%で、3億2,000万人と推計されている。1992～1995年の調査ではpercentage of death attributed to smokingは22～22.6%であった。1990年の統計では、60万人がタバコ関連死し（男性50万人、女性10万人）、その半分の30万人が慢性呼吸器疾患による死亡であるとされた。

1974～1999年にはCOPD症例でα1AT血中濃度を測定した多数の研究があるが、α1AT欠損症の報告はない。α1AT表現型を検討した報告は2報あり、計2,211人で検討されているが、PiZ、PiSは検出されず、11例のME<sub>tokyo</sub>と4例のMP<sub>irare</sub>が検出されている。

## 3. 香港からの報告

香港では1,100km<sup>2</sup>の面積に670万人が居住していると推測される。Hong Kong Hospital Authorityによる1999年の統計では、公立病院の緊急入院（香港での入院治療の約

90%を占める）の約4%はCOPDで、病院入院期間の4.3%を占めていた。1998～1999年の死亡原因の第5位がCOPDで、死亡率は人口10万対31.1であった。COPD発症の危険因子に関する十分な調査は行われていないが、喫煙が最も重要と考えられている。15歳以上の喫煙率は全体で15.0%、男性で27.1%、女性で2.9%である。喫煙率は常に女性よりも男性で高いが、1999年のCOPDの入院男女比は3:1で、喫煙率と比例しない。原因は不明であるが、女性の方が喫煙感受性が高いことを示唆しているかもしれない。

α1AT欠損症の報告はほとんどなく、十分な疫学調査はなされてはいない。

## 4. 韓国からの報告

韓国での喫煙率は非常に高く、男性は62.5%で、20～30歳代が72.1～72.5%と最も高値である。女性の喫煙率は男性に比べて低値であり、約3.8%である。一方、COPDの死亡率は1989年頃から上昇し続け1999年には3倍近くになっている。また、男女間には喫煙率に大きな相違があるにもかかわらず、女性のCOPD死亡率は男性の1/2以上である。COPDの経済負担効果economic burden、医療保険財政への負担、等に関する正確なデータは見あたらない。国立ソウル大学病院に入院するCOPD症例数は年々増加しており、欧米諸国ほどではないが、韓国でもCOPDは着実に増加していると考えられる。

韓国においては現在までにα1AT欠損症の報告はない。国立ソウル大学病院に入院した肺気腫56例について血中濃度を測定したが全例正常範囲内であり、等電点電気泳動による表現型解析ではZ型やS型は検出されなかつ

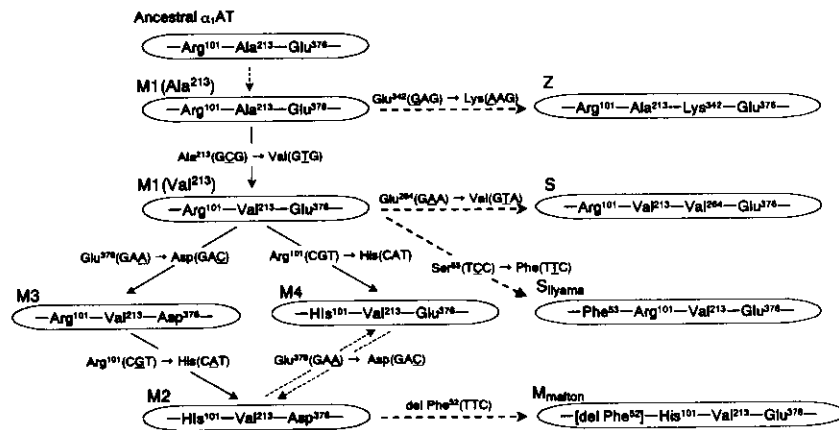


図1 α1AT正常亜型の進化と代表的欠損型亜型の予想される由来

各α1ATは基本骨格のアミノ酸と変異したアミノ酸を表記することにより示した。実線付き矢印は各亜型間の進化の流れを示し、破線付き矢印は予想される進化や欠損型亜型が対応する正常型亜型から由来したと予想される関係を示す。（文献2より改変）

た。PCR-RFLPを用いた遺伝子型解析でもZ型やS型は検出されなかった。

#### 5. シンガポールからの報告

シンガポールは640km<sup>2</sup>の面積に約200万人が居住し、中国人75%、マライ人14%、インド人7%よりなる多民族国家である。COPDの有病率は30歳以上の成人の3.5%と推定されている。喫煙率は15歳以上の全人口の15%、男性で26.9%、女性で3.1%である。COPDによる入院率は男性は女性の4倍多く、人種により差がある。例えば、マライ人やインド人では中国人より少ない。

#### 6. オーストラリアからの報告

COPDの罹患率や死亡率に関する十分な疫学調査はなされていないのでAustralian Bureau of statisticsとAustralian Institute of Health and Welfareの集計したデータが紹介された。オーストラリアにおける喫煙に関連した代表疾患はCOPDと肺癌であるが、1921～1998年の死因統計を見ると1980年頃までは男女とも両疾患の死亡率は上昇しているが、それ以降では男性では低下傾向、女性では依然として増加傾向を示している。この傾向は喫煙率の傾向と明らかに関連しており、男性の喫煙率は1955年の69%から30%以下の減少したのに対し、女性では約30%のまま減少傾向が見られない。1998年の統計では、男女ともCOPD (4.8%)は癌 (27.2%)、虚血性心疾患 (21.9%)、脳血管障害 (9.4%)につづく主要死因である。DALYS (disability adjusted life years) (WHOと世界銀行により作成された基準で、疾患の経済的負担効果を定量的に評価する基準であり、疾患により喪失した生命期間、障害度に応じて調整年齢における残された生存期間により由来する複雑な指標) では、虚血性心疾患、脳血管障害について3位であり、男性では4位、女性では6位となっている。禁煙のみが今のところCOPDの疾病予防につながる方策であり、また、呼吸機能の悪化を遅らせることの出来る方法である。タバコ消費量は男性では劇的に減少したが、より一層減らす努力が必要であり、特に女性を対象とした努力が必要である。

#### 7. インドネシアからの報告

東ジャワにおけるCOPDの罹患率は13.5%と推定され、インドネシア政府の第二期工業化政策 (1994～2019) のため、将来的にも増加すると危惧されている。血中 $\alpha$ 1AT濃度とCOPDの発症率との関係、およびCOPD発症における血中 $\alpha$ 1AT濃度、喫煙、大気汚染の相互作用効果を検討した成績が報告された。血中 $\alpha$ 1AT濃度を測定

し、集団の10パーセンタイル値を正常下限 (男性では180 mg/dl、女性では194 mg/dl) とし、血中 $\alpha$ 1AT濃度低値群と定義した。血中 $\alpha$ 1AT濃度低値群では正常群に比べ肺気腫発症の危険度は4.37倍、慢性気管支炎は3.21倍、気管支喘息では有意差がなかった。血中 $\alpha$ 1AT濃度低値+喫煙では肺気腫の危険度は10.67倍、慢性気管支炎は9.59倍であった。血中 $\alpha$ 1AT濃度低値+大気汚染では肺気腫の危険度は2.99倍、慢性気管支炎は2.02倍であった。

#### 考案・結論

アジア太平洋地域におけるCOPDと $\alpha$ 1AT欠損症の疫学調査に関するワークショップを通じ、科学的にデザインされた疫学調査に基づいた有病率や罹患率に乏しい現状が認識された。しかしながら、COPD発症の危険因子として喫煙の重要性を強く認識していること、一般に喫煙率は男性で高いわりに、罹患率や死亡率で女性の割合が高く、女性の方が喫煙感受性が高いのではないかとの共通の認識が確認され、今後の検討課題として認識された。また、日本以外での $\alpha$ 1AT欠損症の報告はほとんどなく、ATSの $\alpha$ 1AT欠損症スクリーニングガイドラインを参考に疾患の理解と啓蒙をおこない、 $\alpha$ 1AT欠損症レジストリーの設立の必要性を確認した。COPDのガイドラインに関しては、治療面に関する統一ガイドラインを作成することは各国の医療事情により困難であるとの認識であったが、診断に関する共通のガイドライン、例えばAPSRガイドライン、のようなものがあれば、このようなワークショップにおいても互いのデータを比較検討しあう上で有益であるとの認識で一致した。今後は財政面の問題が解決すれば、2年に一度程度この様なワークショップを開催し、各自の実際の疫学調査データを持ち寄り検討することとなった。

#### 参考文献

- 1) 瀬山邦明、佐藤輝彦、高橋伸宜他：本邦におけるalpha-1-antitrypsin欠損症の実態調査、厚生省特定疾患、呼吸不全調査研究班、平成11年度研究報告書2000; 7-10.
- 2) Seyama K, Nukiwa T, Souma S, Shimizu K, Kira S: Alpha 1-antitrypsin-deficient variant Siiyama (Ser53[TCC] to Phe53[TTC]) is prevalent in Japan. Status of alpha 1-antitrypsin deficiency in Japan. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 2119-26.
- 3) 厚生省大臣官房統計情報部編、平成8年度患者調査、厚生統計協会、1999
- 4) 巽浩一郎、岡田修、木村弘他：日本における慢性肺



気腫の実態、厚生省特定疾患、呼吸不全調査研究  
班、平成9年度研究報告書 1998; 23-28.

5) Cox DW :  $\alpha$  1-antitrypsin deficiency. In : Scriver CR,

Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds, The metabolic and  
molecular bases of inherited disease, McGraw-Hill Inc,  
New York, 1995; 4125-4158.

# 肺気腫におけるアデノウイルスE1A潜伏感染の関与

谷野美智枝<sup>1)</sup> 別役 智子<sup>1)</sup> 長井 桂<sup>1)</sup> 宮本 顕二<sup>2)</sup>  
西村 正治<sup>1)\*</sup>

## はじめに

アデノウイルス感染は、不顕性感染を含めた幼小児期肺疾患の重要な原因であり、リンパ組織に侵入した1, 2, 5, 6型ウイルスは、症状消退後も長期にわたり扁桃腺、末梢リンパ球に潜在することが知られている<sup>1) 2) 3)</sup>。また、アデノウイルスの遺伝子産物は宿主細胞中のさまざまな蛋白質と相互作用し、それらの蛋白質の機能を制御する。代表的なものの一つにアデノウイルス初期遺伝子産物であるE1AはE1BやE4などと同様に、宿主細胞中の多くの蛋白質と相互作用することによって、宿主細胞遺伝子の転写を調節する機能を持つ蛋白質である<sup>4)</sup>。

J. C. Hoggらはヒト肺組織から抽出したDNAからアデノウイルスE1A DNAを検出し、COPD患者では健康喫煙者に比べて肺組織中のE1A DNAが多いこと<sup>5)</sup>、アデノウイルスE1A蛋白質が大きな気道、細気管支、肺胞、粘膜下腺組織に存在する<sup>6)</sup>ことから肺組織中にも潜伏感染していることを報告した。さらに、In vitroでE1Aを肺胞上皮細胞株に感染させるとLPS刺激に対するIL-8、ICAM-1 mRNAの発現が増強すること<sup>7) 8)</sup>を示した。以上の一連の研究からアデノウイルス潜伏感染の差異が喫煙者の一部にのみCOPDが発症することを説明する外因のひとつではないかという仮説を立てている。

一方、我々は健康中高年喫煙者と早期肺気腫病変をもつ中高年者を対象に肺胞洗浄を行い、洗浄液中の好中球エラスターゼ、リポカリン、MMP-8、MMP-9が多いことを報告した<sup>9) 10)</sup>。さらに洗浄液中で単球遊走活性化因子であるMacrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ )、Monocyte chemoattractant protein-1と好中球遊走活性化因子であるInterleukin-8 (IL-8)とLeukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)を測定した結果、白血球数では差がないにも関わらず、IL-8のみが気腫病変のある喫煙者で健康喫煙者と比べて上昇しており、好中球エラスターゼと有意に相関するとうい

う結果を得た(図1)<sup>11)</sup>。これらの結果はIL-8を介した好中球の活性化が、早期肺気腫発症のメカニズムに関与していることを推測させる。われわれのこれまでの研究成果をJ. C. Hoggらの仮説で説明できるかどうかを最終的に確かめる目的で、今回は肺内アデノウイルス潜伏感染を検出し定量化するための基礎的な検討を行った。1) パラフィン包埋された肺組織内から、アデノウイルスE1A DNAの存在を検出するpolymerase chain reaction (PCR)法を確立する。2) 肺癌手術により摘出された一肺葉内での部位によるアデノウイルスE1A DNAの分布のばらつきの有無、検出の再現性を調べる。

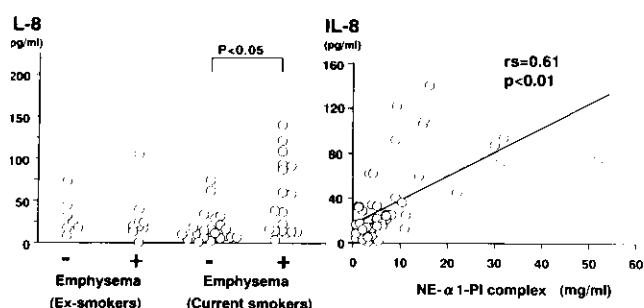


図1 BAL液中IL-8濃度

## 対象と方法

当大学付属病院にて肺癌のため肺葉切除術を施行された患者11名を対象とした。内訳は術前の喫煙歴、呼吸機能検査、胸部CT検査から非喫煙者2名(平均年齢71歳、FEV1.0/FVC 78.8%)と肺気腫のない喫煙者6名(同58歳、同76.2%)、肺気腫のある喫煙者3名(同75歳、同60.4%)である(表1)。切除された肺葉のうち非癌部分について、一人の患者につき1~9ブロックのパラフィン包埋標本を用いた。各ブロックより8 $\mu$ mの厚さの切片を切り出しDNeasy Tissue kit (Qiagen, Germany)を用いてDNAを抽出した。50 ngのDNAを用い、すでに報告されているアデノウイルス5型のDNA sequenceからE1A部分を検出するouter primer (5'-CTGCCACGGAGGTGTTATTACC-3', 5'-CTCAGGTTTCAGACACAGGACCT-3')を用いPCRを施

1) 北海道大学第一内科

2) 北海道大学医療技術短期大学部

\* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

行した。そのPCR産物に対してinner primer (5'-GAACCACCTACCCTTCACGAACTG-3', 5'-GTGGCAGGTAAGATCGATCACCTC-3')を用いて(表2)、2回目のPCRを施行した(nested PCR)。両PCRの条件は93℃:1分、63℃:1分、72℃:2分を40サイクルで行った。PCR産物をエチジウムブロマイド入りのアガロースゲルで電気泳動し、紫外線下でアデノウイルスEIA DNAの存在を241bpのバンドの有無で判定した。陰性コントロールは反応液の調整に用いた蒸留水をサンプルDNAの代わりに用いた。また、陽性コントロールとしてGraham293細胞(embryonic kidney cell line transformed with adenovirus 5)から抽出したDNAを用いた。

次に、同一ブロック内の連続切片間での、EIA DNA検出の再現性を検証する実験を行った。各ブロックを8μmの厚さで連続切片を3~5スライスずつ作成し、それぞれからDNAを抽出し上記の方法でPCRをおこなった。

表1 対象

	非喫煙者	喫煙者	肺気腫
Female/Male	2/0	2/4	0/3
Age ± SD	71±3	58±14	75±1
Cigarettes X years ± SD	0	924±1100	1357±256
VC (% pred) ± SD	109.3±10.6	106.0±19.2	99.2±21.3
FEV1/FVC (%) ± SD	78.8±2.3	76.2±8.6	60.4±11.7
DLco/VA (%) ± SD	118.5±27.2	96.7±17.2	45.7±14.3

表2 PCRの結果

肺気腫	非喫煙者		喫煙者	
	なし	あり	なし	あり
EIA PCR positive Cases	2/2	2/7	2/3	
Blocks	6/11 (54.5%)	2/26 (7.7%)	3/22 (13.6%)	

## 結果

### 1. アデノウイルスEIA DNAの検出

非喫煙者では2名中2名(11ブロック中6ブロック:54.4%)、健康喫煙者では6名中2名(26ブロック中2ブロック:7.7%)、肺気腫患者では3名中2名(22ブロック中3ブロック:13.6%)、計11名中6名(59ブロック中11ブロック:28.8%)にアデノウイルスEIA DNAを検出した(図2、表2)。

### 2. 連続切片での検討

アデノウイルスEIA DNAが陽性と判定された5つのブロックと、陰性と判定された4つのブロックについて、それぞれ5スライス、3スライスずつ連続切片を検討したところ、陽性だった検体については、1ブロックで5スライス中1スライスで陰性だった以外は全てにおいてアデノウイルスEIA DNAの検出を認めた。また、陰性だった検体については全てのブロックのすべてのスライスでアデノウイルスEIA DNAの検出を認めなかった(表3)。

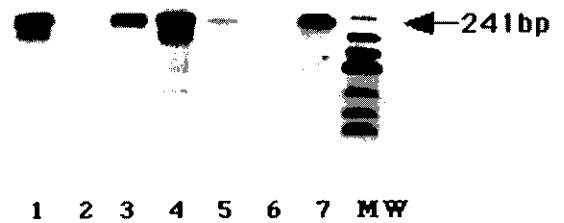


図2 Nested PCR法による肺組織からのアデノウイルスEIAの検出

1. Graham293細胞(embryonic kidney cell line transformed with adenovirus 5) 2,3非喫煙者 4,5肺気腫患者 6,7健康喫煙者

表3 同一block(10検体)について連続切片での検討(8μm間隔)

陽性だったblock						
Block 番号	1	2	3	4	5	6
陽性率	5/5	5/5	5/5	4/5	5/5	5/5
陰性だったblock						
Block 番号	7	8	9	10		
陰性率	3/3	3/3	3/3	3/3		

## 考案・結論

今回の結果より、nested PCRを用いて、非喫煙者、喫煙者、肺気腫患者のいずれの非癌部分肺においてもアデノウイルスEIA DNAが検出され、また、同一肺葉内では不均一に分布していることがわかった。Matsuseらは、喫煙者10名6ブロックずつとCOPD患者10名6ブロックずつ計120検体を用いてPCRを行いその産物をサザンブロッティングにてアデノウイルスEIA DNAの検出率を比較検討しているがほとんどすべてのブロックにおいてアデノウイルスEIA DNAを検出したと報告している<sup>9)</sup>。一方Kuwanoらは、今回の方法と同様のnested PCRを用い肺線

維症の患者のTBLB検体中のアデノウイルスE1A DNAの検出について検討している<sup>12)</sup>。対象は IPF、CVD-IP、Sarcoidosis であり今回の対象とは異なるものの、各ブロックでの検出率は10%から35%であり、今回の我々の検出率と同程度と考えられ、Matsuseらの報告との検出率の差異については検出感度の差で説明されると考えられる。

今回は対象の数が少なく喫煙、気腫病変とアデノウイルスE1A DNAとの関係は検討できないが、非喫煙者で比較的多く検出されたものの喫煙者と肺気腫患者では低い検出率であった。J. C. Hoggらは、アデノウイルス潜伏感染した上皮細胞からのIL-8等のサイトカイン、ICAM-1など接着因子の産生亢進を介したCOPD発症のメカニズムを推測しているが、その直接的な証明はされていない。今後はアデノウイルス潜伏感染が宿主のIL-8産生に関与しているかを検討する目的でブロック中のアデノウイルスE1A DNAの定量とIL-8mRNAの発現量と蛋白との関係を調べる予定である。

#### 参考文献

- 1) Strauss SE: Adenovirus infections in humans. In the adenovirus. H. S. Ginsberg. Plenum Publishing, New York, 1984; 451-496.
- 2) Evans AS: Latent adenovirus infections of the human respiratory tract. Am J Hygiene 1958;647:256-266.
- 3) Green M, Wold WSM, Mackey JK, et al. Analysis of human tonsil and cancer DNAs and RNAs for DNA sequences of group C (serotype 1, 2, 5, and 6) human adenovirus. Proc Natl Acad Sci 1979;746:6606-6610.
- 4) Liu F, Green M. Promoter targeting by adenovirus E1A through interaction with different cellular DNA-binding domain. Nature 1994; 368:520-525.
- 5) Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K, et al. Latent adenovirus infection in the pathogenesis of chronic airway obstruction. Am Rev Respir Dis 1992;146:177-184.
- 6) Elliott WM, Hayashi S, Hogg JC. Immunodetection of adenovirus E1A proteins in human lung tissue. Am J Respir Cell Mol Biol 1995;12: 642-648.
- 7) Keicho N, Elliott WM, Hogg JC, et al. Adenovirus E1A upregulates interleukin-8 expression induced by endotoxin in pulmonary epithelial cells. Am J Physiol 1997; 272: L1046-1052.
- 8) Keicho N, Elliott WN, Hogg JC, et al. Adenovirus E1A gene dysregulates ICAM-1 expression in transformed pulmonary epithelial cells. Am J Respir Mol Biol 1997; 16:23-30.
- 9) Yoshioka A, Betsuyaku T, Nishimura M, et al. Excessive neutrophil elastase in bronchoalveolar lavage fluid in subclinical emphysema. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:2127-2132.
- 10) Betsuyaku T, Nishimura M, Taketabu K, et al. Neutrophil granule proteins in bronchoalveolar lavage fluid in subclinical emphysema. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1985-1991.
- 11) Tanino M, Betsuyaku T, Taketabu K, et al. Increased levels of interleukin-8 in BAL fluid from smokers susceptible to pulmonary emphysema. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:A582.
- 12) Kuwano K, Nomoto R, Kunitake R, et al. Detection of adenovirus E1A DNA in pulmonary fibrosis using nested polymerase chain reaction. Eur Respir J 1997;10: 1445-1449.