

Figure 11. PAF level in FA-injured kidney. Four animals were in each group. **P* < 0.05 versus PAFR-WT mice receiving the vehicle.

subsequent interstitial fibrosis. MCP-1 is presumed to play a potent role in macrophage chemotaxis and activation. Decreased expression of MCP-1 in PAFR-KO mice was in accordance with attenuated macrophage infiltration. MCP-1 production has been reported in tubular epithelial cells in unilateral ureter obstruction model⁵² and cultured renal proximal tubular epithelial cells.⁵³ We also found MCP-1 production in tubular epithelial cells by immunohistochemistry that was decreased in PAFR-KO mice. Furthermore, PAF activates nuclear factor- κ B,⁵⁴ which is critical for production of MCP-1 in tubular epithelial cells.⁵⁵ Expression of PAFR has been demonstrated in microdissected rat tubular cells⁵⁶ and tubular cell line LLC-PK1.⁵⁷ Taken together, it is quite plausible that PAF causes MCP-1 production in renal tubular cells. Indeed, Jocks and colleagues⁵⁸ showed MCP-1 induction by PAF in glomerular immune injury model with isolated perfused rat kidney. Beaudoux and colleagues⁵⁹ showed that PAF stimulated MCP-1 release in monocytes isolated from human peripheral blood. Further examination is required to clarify the role of PAF receptor pathway in renal tubular cells in this model.

We further examined the effect of blocking the PAF receptor pathway on macrophage recruitment with PAFR antagonist WEB2086 *in vivo*. It is noteworthy that treatment with WEB2086, even after acute tubular injury, also attenuated macrophage infiltration and interstitial fibrosis. Because we showed the chemotaxis activity of PAF to macrophages by Boyden chamber chemotaxis assay, PAF is likely to have a direct effect on the recruitment of macrophages to the injured kidney. However, renal functions and macrophage infiltration were not improved by WEB2086 to the degree of those of PAFR-KO mice. This might be because the degree of initial injury was so severe that WEB2086 could not improve renal function. Alternatively, WEB2086 could not suppress the PAF receptor pathway completely in this injury because of unfavorable pharmacokinetics and pharmacodynamics. Although several reports have described the effects of a single injection of WEB2086 at the dose of 5 to 10 mg/kg on mouse inflammation models,^{60,61} the optimal administration dose for chronic animal models and renal dys-

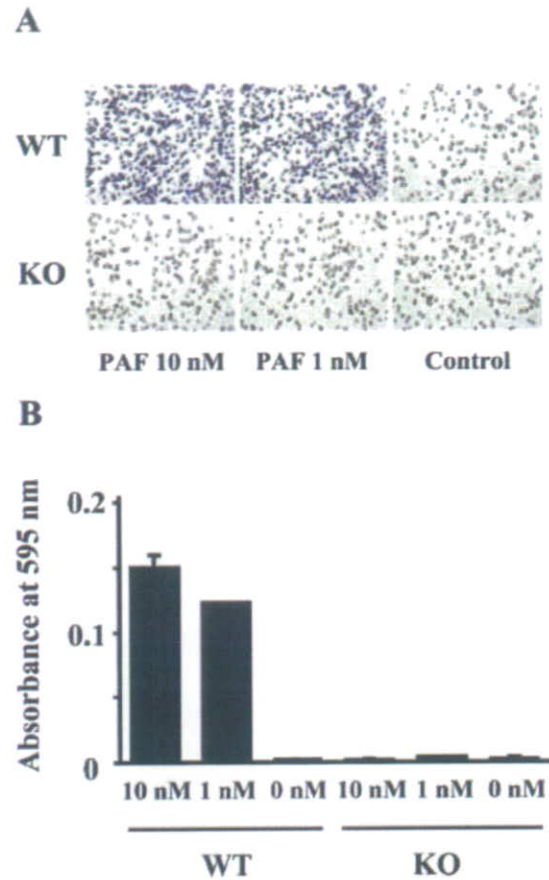


Figure 12. PAF-induced chemotaxis in elicited peritoneal macrophages harvested from PAFR-KO and PAFR-WT mice. **A:** Light microscope analysis of the migration toward PAF in the Boyden chamber assay. **B:** Quantitative analysis with measured absorbance at 595 nm. Each experiment was performed in triplicate. Original magnifications, $\times 200$.

function models remains unclear. Further evaluation is required for effects of WEB2086 on FA-induced renal injury.

We measured PAF levels in the kidney and found higher PAF levels in the kidneys of PAFR-WT mice than in those of PAFR-KO mice. This result indicated that there was an additional portion of PAF produced by oxidative stress secondary to initial injury and this component was decreased in PAFR-KO mice. We also found higher PAF levels at the chronic phase (day 14) than in the acute phase (day 2), especially in PAFR-WT mice. Changes of PAF levels in the kidney were similar to those of macrophage counts and MCP-1 expression. Therefore, it is plausible that PAF produced by initial injury enhanced macrophage infiltration to the kidney through MCP-1 expression and that the recruited macrophages produced PAF in the kidney. Our data indicate a vicious cycle of an amplifying effect of macrophage recruitment that is exacerbated by the PAF pathway.

The present study demonstrates the involvement of PAF in FA-induced renal inflammatory injury. Blockade of the PAF receptor pathway significantly attenuates both acute tubular damage and subsequent chronic development of interstitial fibrosis by reducing infiltrating leuko-

cytes. Such a blockade suggests a potent therapeutic approach to kidney injury caused by inflammatory cells.

Acknowledgments

We thank Dr. R. Coffman (DNAX Research Inc., Palo Alto, CA.) for providing RB6-8C5 hybridoma and Ms. Mami Haba for her skilled assistance.

References

- Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A: Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2004, 114:5–14
- Bonventre JV, Zuk A: Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int* 2004, 66:480–485
- Strutz F, Neilson EG: The role of lymphocytes in the progression of interstitial disease. *Kidney Int Suppl* 1994, 45:S106–S110
- Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Herrera-Acosta J, Johnson RJ: Role of immunocompetent cells in nonimmune renal diseases. *Kidney Int* 2001, 59:1626–1640
- Ishii S, Shimizu T: Platelet-activating factor (PAF) receptor and genetically engineered PAF receptor mutant mice. *Prog Lipid Res* 2000, 39:41–82
- Imaizumi TA, Stafforini DM, Yamada Y, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA: Platelet-activating factor: a mediator for clinicians. *J Intern Med* 1995, 238:5–20
- Blank ML, Snyder F, Byers LW, Brooks B, Muirhead EE: Antihypertensive activity of an alkyl ether analog of phosphatidylcholine. *Biochem Biophys Res Commun* 1979, 90:1194–1200
- Lopez-Farre A, Torralbo M, Lopez-Novoa JM: Glomeruli from ischemic rat kidneys produce increased amounts of platelet activating factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1988, 152:129–135
- Takahashi S, Imaizumi M, Mimata H, Nakagawa M, Ogata J, Nomura Y: Role of platelet-activating factor in two-kidney, one-clip hypertension. *Int J Urol* 1997, 4:388–393
- Lopez-Novoa JM: Potential role of platelet activating factor in acute renal failure. *Kidney Int* 1999, 55:1672–1682
- Thaiss F, Mihatsch MJ, Oberle G, Haberstroh U, Brecht HM, Stahl RA: Platelet-activating factor receptor antagonist improves renal function and glomerular lesions in renal ablation. *J Lab Clin Med* 1994, 124:775–781
- Torras J, Cruzado JM, Riera M, Condom E, Duque N, Herrero I, Merlos M, Espinosa L, Lloberas N, Egido J, Grinyo JM: Long-term protective effect of UR-12670 after warm renal ischemia in uninephrectomized rats. *Kidney Int* 1999, 56:1798–1808
- Carceller E, Merlos M, Giral M, Balsa D, Almansa C, Bartoli J, Garcia-Rafanell J, Forn J: [(3-Pyridylalkyl)piperidylidene]benzocycloheptapyridine derivatives as dual antagonists of PAF and histamine. *J Med Chem* 1994, 37:2697–2703
- Svetlov SI, Howard KM, Miwa M, Flickinger BD, Olson MS: Interaction of platelet-activating factor with rat hepatocytes: uptake, translocation, metabolism, and effects on PAF-acetylhydrolase secretion and protein tyrosine phosphorylation. *Arch Biochem Biophys* 1996, 327:113–122
- Merlos M, Giral M, Balsa D, Ferrando R, Queralt M, Puigdemont A, Garcia-Rafanell J, Forn J: Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997, 280:114–121
- Adachi T, Aoki J, Many A, Asou H, Arai H, Inoue K: PAF analogues capable of inhibiting PAF acetylhydrolase activity suppress migration of isolated rat cerebellar granule cells. *Neurosci Lett* 1997, 235:133–136
- Ishii S, Kuwaki T, Nagase T, Maki K, Tashiro F, Sunaga S, Cao WH, Kume K, Fukuchi Y, Ikuta K, Miyazaki J, Kumada M, Shimizu T: Impaired anaphylactic responses with intact sensitivity to endotoxin in mice lacking a platelet-activating factor receptor. *J Exp Med* 1998, 187:1779–1788
- Nagase T, Ishii S, Kume K, Uozumi N, Izumi T, Ouchi Y, Shimizu T: Platelet-activating factor mediates acid-induced lung injury in genetically engineered mice. *J Clin Invest* 1999, 104:1071–1076
- Ishii S, Nagase T, Shindou H, Takizawa H, Ouchi Y, Shimizu T: Platelet-activating factor receptor develops airway hyperresponsiveness independently of airway inflammation in a murine asthma model. *J Immunol* 2004, 172:7095–7102
- Ferreira MA, Barcelos LS, Campos PP, Vasconcelos AC, Teixeira MM, Andrade SP: Sponge-induced angiogenesis and inflammation in PAF receptor-deficient mice (PAFR-KO). *Br J Pharmacol* 2004, 141:1185–1192
- Long DA, Woolf AS, Suda T, Yuan HT: Increased renal angiotensin-1 expression in folic acid-induced nephrotoxicity in mice. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12:2721–2731
- Surendran K, McCaul SP, Simon TC: A role for Wnt-4 in renal fibrosis. *Am J Physiol* 2002, 282:F431–F441
- Yuan HT, Li XZ, Pitera JE, Long DA, Woolf AS: Peritubular capillary loss after mouse acute nephrotoxicity correlates with down-regulation of vascular endothelial growth factor-A and hypoxia-inducible factor-1 alpha. *Am J Pathol* 2003, 163:2289–2301
- Surendran K, Simon TC, Liapis H, McGuire JK: Matrilysin (MMP-7) expression in renal tubular damage: association with Wnt4. *Kidney Int* 2004, 65:2212–2222
- Byrnes KA, Ghidoni JJ, Suzuki M, Thomas H, Mayfield Jr ED: Response of the rat kidney to folic acid administration. II. Morphologic studies. *Lab Invest* 1972, 26:191–200
- Fink M, Henry M, Tange JD: Experimental folic acid nephropathy. *Pathology* 1987, 19:143–149
- Rogers HW, Unanue ER: Neutrophils are involved in acute, nonspecific resistance to *Listeria monocytogenes* in mice. *Infect Immun* 1993, 61:5090–5096
- Conlan JW, North RJ: Neutrophils are essential for early anti-*Listeria* defense in the liver, but not in the spleen or peritoneal cavity, as revealed by a granulocyte-depleting monoclonal antibody. *J Exp Med* 1994, 179:259–268
- Czuprynski CJ, Brown JF, Wagner RD, Steinberg H: Administration of antigranulocyte monoclonal antibody RB6-8C5 prevents expression of acquired resistance to *Listeria monocytogenes* infection in previously immunized mice. *Infect Immun* 1994, 62:5161–5163
- Czuprynski CJ, Brown JF, Maroushek N, Wagner RD, Steinberg H: Administration of anti-granulocyte mAb RB6-8C5 impairs the resistance of mice to *Listeria monocytogenes* infection. *J Immunol* 1994, 152:1836–1846
- Rakhmilevich AL: Neutrophils are essential for resolution of primary and secondary infection with *Listeria monocytogenes*. *J Leukoc Biol* 1995, 57:827–831
- Chen L, Zhang Z, Sendo F: Neutrophils play a critical role in the pathogenesis of experimental cerebral malaria. *Clin Exp Immunol* 2000, 120:125–133
- Chen L, Watanabe T, Watanabe H, Sendo F: Neutrophil depletion exacerbates experimental Chagas' disease in BALB/c, but protects C57BL/6 mice through modulating the Th1/Th2 dichotomy in different directions. *Eur J Immunol* 2001, 31:265–275
- Stephens-Romero SD, Mednick AJ, Feldmesser M: The pathogenesis of fatal outcome in murine pulmonary aspergillosis depends on the neutrophil depletion strategy. *Infect Immun* 2005, 73:114–125
- Doi K, Suzuki Y, Nakao A, Fujita T, Noiri E: Radical scavenger edaravone developed for clinical use ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Kidney Int* 2004, 65:1714–1723
- Ohse T, Ota T, Kieran N, Godson C, Yamada K, Tanaka T, Fujita T, Nangaku M: Modulation of interferon-induced genes by lipoxin analogue in anti-glomerular basement membrane nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15:919–927
- Hisada Y, Sugaya T, Yamanouchi M, Uchida H, Fujimura H, Sakurai H, Fukamizu A, Murakami K: Angiotensin II plays a pathogenic role in immune-mediated renal injury in mice. *J Clin Invest* 1999, 103:627–635
- Kihara Y, Ishii S, Kita Y, Toda A, Shimada A, Shimizu T: Dual phase regulation of experimental allergic encephalomyelitis by platelet-activating factor. *J Exp Med* 2005, 202:853–863
- Kita Y, Takahashi T, Uozumi N, Shimizu T: A multiplex quantitation method for eicosanoids and platelet-activating factor using column-switching reversed-phase liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Biochem* 2005, 342:134–143
- Yokomizo T, Izumi T, Chang K, Takawa Y, Shimizu T: A G-protein-coupled receptor for leukotriene B4 that mediates chemotaxis. *Nature* 1997, 387:620–624

41. Soares AC, Pinho VS, Souza DG, Shimizu T, Ishii S, Nicoli JR, Teixeira MM: Role of the platelet-activating factor (PAF) receptor during pulmonary infection with gram negative bacteria. *Br J Pharmacol* 2002, 137:621–628
42. Talvani A, Santana G, Barcelos LS, Ishii S, Shimizu T, Romanha AJ, Silva JS, Soares MB, Teixeira MM: Experimental *Trypanosoma cruzi* infection in platelet-activating factor receptor-deficient mice. *Microbes Infect* 2003, 5:789–796
43. Ingraham LM, Coates TD, Allen JM, Higgins CP, Baehner RL, Boxer LA: Metabolic, membrane, and functional responses of human polymorphonuclear leukocytes to platelet-activating factor. *Blood* 1982, 59:1259–1266
44. Gaudreault E, Stankova J, Rola-Pleszczynski M: Involvement of leukotriene B4 receptor 1 signaling in platelet-activating factor-mediated neutrophil degranulation and chemotaxis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2005, 75:25–34
45. Gambero A, Thomazzi SM, Cintra AC, Landucci EC, De Nucci G, Antunes E: Signalling pathways regulating human neutrophil migration induced by secretory phospholipases A2. *Toxicol* 2004, 44:473–481
46. O'Flaherty JT, Swendsen CL, Lees CJ, McCall CE: Role of extra cellular calcium and neutrophil degranulation responses to 1-O-alkyl-2-O-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine. *Am J Pathol* 1981, 105:107–113
47. Elzi DJ, Hiester AA, Silliman CC: Receptor-mediated calcium entry is required for maximal effects of platelet activating factor primed responses in human neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, 240:763–765
48. Vercellotti GM, Yin HQ, Gustafson KS, Nelson RD, Jacob HS: Platelet-activating factor primes neutrophil responses to agonists: role in promoting neutrophil-mediated endothelial damage. *Blood* 1988, 71:1100–1107
49. Kelly KJ, Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH, Williams Jr WW, Meehan SM, Meschter CL, Christenson JG, Bonventre JV: An oral platelet-activating factor antagonist, Ro-24-4736, protects the rat kidney from ischemic injury. *Am J Physiol* 1996, 271:F1061–F1067
50. Lloberas N, Torras J, Herrero-Fresneda I, Cruzado JM, Riera M, Hurtado I, Grinyo JM: Postschemic renal oxidative stress induces inflammatory response through PAF and oxidized phospholipids. Prevention by antioxidant treatment. *FASEB J* 2002, 16:908–910
51. Guo G, Morrissey J, McCracken R, Tolley T, Klahr S: Role of TNFR1 and TNFR2 receptors in tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *Am J Physiol* 1999, 277:F766–F772
52. Kitagawa K, Wada T, Furuichi K, Hashimoto H, Ishiwata Y, Asano M, Takeya M, Kuziel WA, Matsushima K, Mukaida N, Yokoyama H: Blockade of CCR2 ameliorates progressive fibrosis in kidney. *Am J Pathol* 2004, 165:237–246
53. Takaya K, Koya D, Isono M, Sugimoto T, Sugaya T, Kashiwagi A, Haneda M: Involvement of ERK pathway in albumin-induced MCP-1 expression in mouse proximal tubular cells. *Am J Physiol* 2003, 284:F1037–F1045
54. Kravchenko VV, Pan Z, Han J, Herbert JM, Ulevitch RJ, Ye RD: Platelet-activating factor induces NF-kappa B activation through a G protein-coupled pathway. *J Biol Chem* 1995, 270:14928–14934
55. Wang Y, Rangan GK, Goodwin B, Tay YC, Harris DC: Lipopolysaccharide-induced MCP-1 gene expression in rat tubular epithelial cells is nuclear factor-kappaB dependent. *Kidney Int* 2000, 57:2011–2022
56. Asano K, Taniguchi S, Nakao A, Watanabe T, Kurokawa K: Distribution of platelet activating factor receptor mRNA along the rat nephron segments. *Biochem Biophys Res Commun* 1996, 225:352–357
57. Jamil KM, Takano T, Nakao A, Honda Z, Shimizu T, Watanabe T, Kurokawa K: Expression of platelet activating factor receptor in renal tubular cell line (LLC-PK1). *Biochem Biophys Res Commun* 1992, 187:767–772
58. Jocks T, Freudenberg J, Zahner G, Stahl RA: Platelet-activating factor mediates monocyte chemoattractant protein-1 expression in glomerular immune injury. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13:37–43
59. Beaudeau JL, Said T, Ninio E, Ganne F, Soria J, Delatre J, Soria C, Legrand A, Peynet J: Activation of PAF receptor by oxidised LDL in human monocytes stimulates chemokine releases but not urokinase-type plasminogen activator expression. *Clin Chim Acta* 2004, 344:163–171
60. Getting SJ, Flower RJ, Parente L, de Medicis R, Lussier A, Wolitzky BA, Martins MA, Perretti M: Molecular determinants of monosodium urate crystal-induced murine peritonitis: a role for endogenous mast cells and a distinct requirement for endothelial-derived selectins. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, 283:123–130
61. Perretti M, Flower RJ: Modulation of IL-1-induced neutrophil migration by dexamethasone and lipocortin 1. *J Immunol* 1993, 150:992–999

《COPD に特異的な薬物療法》 テオフィリン薬による COPD の治療 ——PDE4 阻害薬などの薬剤開発を含めて

長瀬 隆英*

要 旨

- キサンチン誘導体(メチルキサンチン類)である theophylline は、気管支拡張作用を有するため、従来より COPD 治療薬として使用されている。theophylline は、非選択的な phosphodiesterase (PDE) 阻害作用を示す。
- 加齢により theophylline 代謝が遅延するため、高齢 COPD 患者への theophylline 投与には注意を要する。
- COPD 新薬として臨床応用がもっとも期待されるのが、選択的 PDE4 阻害薬である。選択的 PDE4 阻害薬は、細胞内 cyclic AMP 濃度を上昇させ、炎症を抑制・制御する。選択的 PDE4 阻害薬としては、すでに 2 種類が世界各国で治験に入っており、その結果が注目される。

COPD 薬物療法の現状○

COPD は、日本呼吸器学会のガイドライン¹⁾によれば、「有毒な粒子やガスの吸入によって生じた肺の炎症反応に基づく進行性の気流制限を呈する疾患」と定義されている。また、国際的にも、COPD に対する統一ガイドラインである Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)²⁾により、同様に定義されている。

世界的には、COPD は疾患別死因の第 4 位となっており、COPD 患者数はさらに増大しつつある。また、COPD に対する医療コストの増加(米国では年間 4 兆円と見積もられている)も、重要な課題とされる。COPD に対する医療費は、症状が進むにつれ急激に増加することが指摘されており、「早期に的確な」治療介入を行うことは社会的にも大きな利益があると考えられる。

長期的な呼吸機能の低下を抑えると証明されている薬物はない^{3~7)}ものの、適切な薬物を用いて症状を緩和することは、QOL の向上のためにも重要なことである。また喘息と異なり、COPD は通常、慢性進行性の病気なので、副作用などがない限り症状の改善がみられた薬を中止することはなく、症状の進行に伴い新たに薬を加える stepwise 方式をとる。以下に、ガイドライン^{1,2)}掲載の標準的治療法をあげる。

Stage I (軽度 COPD) 以上：間歇的な症状がある患者に対し、短期間作動型吸入気管支拡張薬を頓用とする。インフルエンザワクチンの投与が推奨される。

Stage II (中程度 COPD) 以上：短期間作動型吸入気管支拡張薬の頓用で適切な症状コントロールが得られない場合には、長期間作動型吸入気管支拡張薬を常用する。また、運動療法・栄養指導・患者教育からなる呼吸リハビリテーションを、呼吸訓練士・栄養士・理学療法士などと協力して行

* T. Nagase (教授)：東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学。

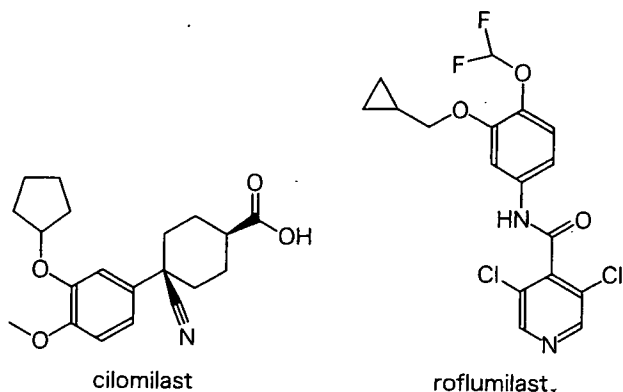


Fig. 1. 選択的 PDE4 阻害薬 cilomilast と roflumilast の化学構造

う。

Stage III (重度 COPD) 以上：たとえば 3 年に 3 回以上の反復する急性増悪を認める場合には、吸入ステロイドを常用することで、増悪の頻度を減らし、全身状態を改善することができる。

Stage IV (最重度 COPD)：慢性呼吸不全例では酸素療法を行い、また外科的療法を考慮する。

COPD 治療薬としての theophylline

キサンチン誘導体(メチルキサンチン類)である theophylline は、気管支拡張作用を有するため、従来より COPD 治療薬として使用されている。theophylline は、非選択的な phosphodiesterase (PDE) 阻害作用を示すため、気管支拡張作用以外にも作用を発現する。薬理的には、細胞内の cyclic AMP 濃度を上昇させることにより、炎症を抑制することが推察される。

COPD 治療の目的では、多くの場合、theophylline 徐放製剤として用いられる。なお、最新の GOLD ガイドライン(2006 年版)における theophylline の位置づけは、明確なものとはいえない。theophylline 投与症例における呼吸筋機能の変化が報告されているが、その機序も明確ではない。「theophylline は COPD 治療に有効であるものの、その副作用を考慮すると、可能な限り吸入気管支拡張薬を推奨する」というのが GOLD ガイドラインの捉え方である。もちろん、theophylline に関す

るエビデンスが十分ではないため、このような記述にならざるをえないわけであり、今後、COPD 治療薬としての theophylline に関する臨床研究の進展が期待される。

theophylline は、cytochrome P450 mixed function oxidase により代謝される。よく知られているように、theophylline はさまざまな薬物や生理的変化により、その代謝が影響される。とくに、加齢により theophylline 代謝が遅延するため、高齢 COPD 患者への theophylline 投与には細心の注意を要する。

新しい COPD 治療薬の可能性

——選択的 PDE4 阻害薬

さて、以上が COPD に対する現在の治療薬であるが、日常臨床においても、治療薬がこれで十分とはとてもいいがたいのが現状であり、画期的な新治療薬の開発が求められている。その点において、現時点で臨床応用がもっとも期待されつつあるのが選択的 PDE4 阻害薬である。

PDE 4 は、好酸球、好中球、T 細胞などの炎症関連細胞に存在し、気管支喘息と COPD の病態に大きく関与することが示唆されている。PDE は、細胞内の cyclic AMP を分解する酵素群(現在 11 種類が知られている)であり、PDE4 はそのうちの一つである。

選択的 PDE4 阻害薬は、薬理的に細胞内の cyclic AMP 濃度を上昇させることにより、炎症を抑制・制御し、気管支喘息と COPD の治療薬となりうることを推察されている。選択的 PDE4 阻害薬としては、現在、cilomilast と roflumilast の 2 種類(Fig. 1)が、すでに世界各国で治験に入っており、その結果が注目されている⁸⁾。将来的に、選択的 PDE4 阻害薬が GOLD ガイドラインに掲載される日も近い、と考えられる。

COPD 治療薬開発のための探索的研究

COPD は高齢者での罹患率が高く、急速に高齢化社会が進む今日、病態の究明と治療法の開発が

切望されている。COPD の発症には、喫煙に代表される外的刺激物質の関与が想定されているが、その明確な発症分子機構についてはいまだ解明されていない。たとえば米国では、2005 年より COPD が国立衛生研究所 (NIH) 特別研究推進テーマに採択 (年間予算約 10 億円以上、2020 年まで継続予定) されたが、まず当面の目標として COPD 動物モデルの作成・解析が主研究テーマと位置付けられているのが現状である。

今日まで、COPD の病態を理解するためには呼吸生理学的アプローチが必須であり、その成果は GOLD ガイドラインの作成という形で結実している。一方、まさしく 2003 年版 GOLD ガイドライン終章にあるように、COPD 発症分子機構の解明のためには、多様な学問領域を結集・統合したアプローチを必要とする。研究者は、COPD モデルの構築・解析および COPD 発症分子機構の解明を目指し、呼吸器学と分子細胞生物学の世界最先端の技術を融合した研究アプローチにより、COPD の病態解明と治療法の開発を目指すべきであろう。

COPD の病変は、末梢気道および間質における炎症が主因と想定されている。その炎症進展の機序は、喫煙など外的刺激物質の関与により炎症細胞と生理活性物質が相互反応を繰り返す炎症カスケードであると考えられる。しかしながら COPD 発症の分子機構についてはいまだ解明されず、治療薬剤の開発は目下、困難をきわめている。その理由の一つとして、呼吸器疾患発症メカニズムでは種々の炎症関連物質が複雑に関与するネットワークを形成しており、個別の物質を蛋白質レベルで制御しても、炎症促進機転をブロックすることが困難であることが指摘されている。

この現状を打開するためには、基点となる遺伝子発現そのものを制御するという可能性が提起される。近年、プラスミドベクターを用いた siRNA の応用により、標的遺伝子の発現抑制が可能とな

りつつある。また、siRNA の全身・局所投与による標的遺伝子の発現抑制、治療法の開発も進められつつある。さらに、標的遺伝子ノックアウトマウス作成による COPD モデル開発も期待される⁹⁾。

このように呼吸器学と分子細胞生物学を融合した研究アプローチにより、薬剤開発のプロセスを短縮し、実用化に大きく寄与することが期待されよう。

文 献

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会 (編) : COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン, メディカルレビュー社, 東京, 2004
- 2) NHLBI/WHO Workshop Report : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease : global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, updated 2006
- 3) A US Public Health Service report : The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. *JAMA* **283** : 3244, 2000
- 4) Rossi A et al, Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FICOPD) II Study Group : Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* **121** : 1058, 2002
- 5) Vincken W et al, Dutch/Belgian Tiotropium Study Group : Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* **19** : 209, 2002
- 6) Casaburi R et al : A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* **19** : 217, 2002
- 7) Dahl R et al, Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease I, Study Group : Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **164** : 778, 2001
- 8) Lipworth BJ : Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* **365** : 167, 2005
- 9) Petrache I et al : Ceramide upregulation causes pulmonary cell apoptosis and emphysema-like disease in mice. *Nature Med* **11** : 491, 2005

脂質メディエーターと呼吸器疾患 — 気管支喘息, 肺線維症を中心に

長瀬隆英¹⁾

(SUMMARY) 気管支喘息, 肺線維症などの炎症性肺疾患は, 社会的にも極めて重大な疾患であり, 治療薬の開発が切実に待たれている. リン脂質およびアラキドン酸を起点とする代謝産物である PAF, プロスタグランジン, トロンボキサン, ロイコトリエンなどは脂質メディエーターと総称され, ごく微量で多彩な生理活性作用を呈するのが特徴である. 脂質メディエーターは気管支喘息をはじめ, 様々な呼吸器疾患の発症機序に関与することが明らかになりつつあり, 呼吸器疾患の治療標的となることが期待される. [臨床検査 51: 477-481, 2007]

(KEYWORDS) エイコサノイド, アラキドン酸代謝物, ホスホリパーゼ A₂

はじめに

脂質性メディエーターであるプロスタグランジン, トロンボキサン, ロイコトリエンなどはエイコサノイドと総称され, アラキドン酸を起点とする代謝経路の代謝産物である. アラキドン酸は, 炭素数 20 よりなる構造を持ち, 生体ではリン脂質から細胞質型ホスホリパーゼ A₂ (cytosolic phospholipase A₂; cPLA₂) によって切り出される. この際に, 同時にリゾ PAF (lyso-PAF) が生成され, リゾ PAF から血小板活性化因子 (platelet-activating factor; PAF) が作られる. アラキドン酸は, 図 1 に示すように, アラキドン酸カスケードと呼ばれる代謝経路を経て様々なエイコサノイドを生成する. その二つの大きな経路が, シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase; COX) 系

および, 5-リポキシゲナーゼ (5-lipoxygenase; 5-LO) 系である. プロスタグランジン, トロンボキサンはシクロオキシゲナーゼ系の代謝物であり, ロイコトリエンは 5-リポキシゲナーゼ系の代謝物である.

アラキドン酸カスケードの代謝産物であるエイコサノイドは, ごく微量で多彩な生理活性作用を呈するのが特徴である. 呼吸器系においても, エイコサノイドは極めて重要な生理的意義を有することが示唆されている. 例えば気管支喘息は, 気道平滑筋収縮, 血管透過性亢進, 血管拡張等による気管支収縮を主体とする病態であり, 種々の化学物質が複雑に関与していると考えられるが, 近年, 特にトロンボキサン, ロイコトリエンなどのエイコサノイドが重要な発症因子とされ, 有効な治療標的となりつつある. 本稿では, 最近得られた遺伝子改変マウスの知見などを中心に, 脂質メディエーターと呼吸器疾患について概説する.

血小板活性化因子 (PAF)

PAF はリン脂質性のメディエーターで, 気管支平滑筋の収縮, サイトカインの産生刺激, 神経伝達物質合成促進などの作用を示し, 従来より気管支喘息の発症メカニズムにおける重要な起因物質と想定されている¹⁻³⁾. PAF 受容体遺伝子の構造は, アフリカツメガエルの卵母細胞を用いた cDNA の発現クローニングにより, Honda, Shimizu らにより解明された⁴⁾. 本クローンは全長約 3 kb で 1,026 bp の翻訳領域をもち, ペプチド

1) NAGASE Takahide 東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学

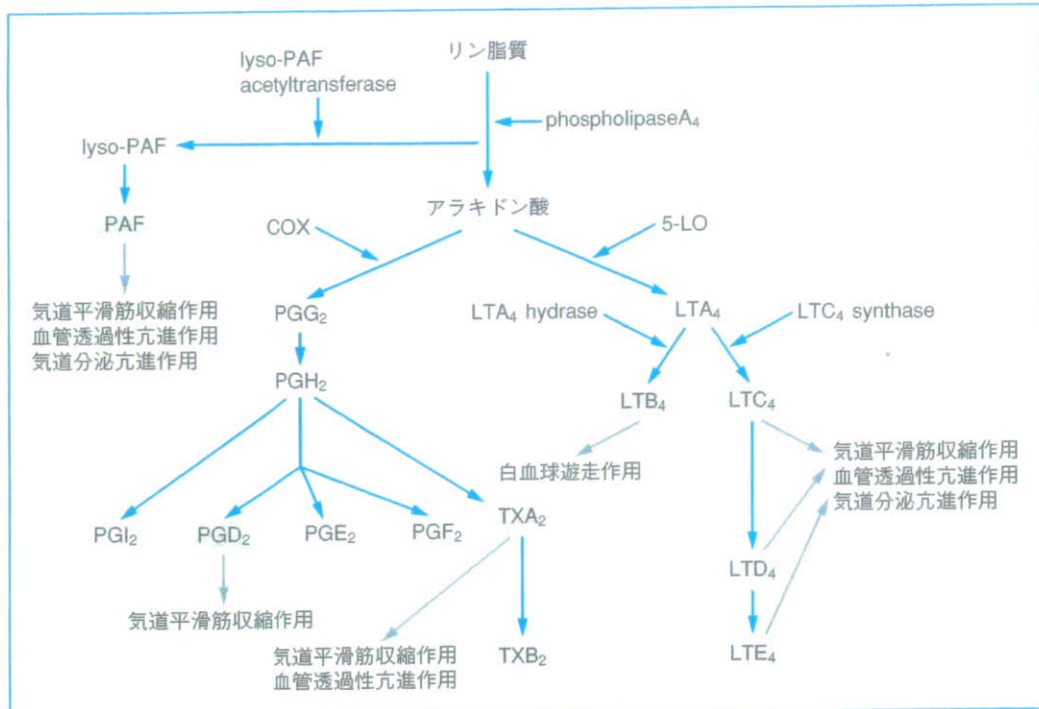


図1 アラキドン酸カスケード

配列はアミノ酸 342 個より成っていることが明らかにされた。また PAF 受容体遺伝子を過剰発現もしくは欠損した遺伝子改変マウス(トランスジェニックマウス, ノックアウトマウス)が開発され, PAF に関する研究は急速に進展しつつある。

PAF は, 好中球, 好酸球, 単球などで多量に産生される。PAF は以下の経路により合成される。まず第一に, リン脂質を基質として細胞質型ホスホリパーゼ A₂(cPLA₂)によりリゾ PAF が生成され, さらに, アセチル転移酵素の作用により PAF が作られる。産生された PAF は, アセチルヒドラーゼにより速やかに分解される。PAF はリガンドとして PAF 受容体に結合することにより, その作用を発揮する⁵⁻⁹⁾。

なお, この PAF 合成酵素である lyso-PAF acetyltransferase は長らく未同定のままであったが, 2006 年, Shindou らによってついに同定され報告された。この発見により, 今後, リガンドとしての PAF の病態生理的意義の解明が飛躍的に進展することが期待される¹⁰⁾。

喘息治療薬としての PAF 受容体拮抗薬については, 気道収縮および気道過敏性に対し顕著な効果が認められないとの報告が英国よりなされた

が¹¹⁾, わが国の Hozawa らは, PAF 受容体拮抗薬 Y-24180 が, 喘息患者における気道過敏性を有意に抑制することを示し, PAF 受容体拮抗薬が将来, 喘息治療薬として使用される可能性を提示した¹²⁾。このように臨床研究成績が異なる背景には, プロトコル(投与量, 投与期間)の差異や PAF 受容体拮抗薬の薬理的特性の相違が考えられる。

従来より, 日本人の 4% に PAF 分解酵素(アセチルヒドラーゼ)欠損症例が認められ, しかも, 小児において酵素欠損と重症喘息に関連が認められることが報告されている¹³⁾。このアセチルヒドラーゼ欠損は, 第 6 染色体, 第 9 エクソンの点突然変異によるものであることが報告された¹⁴⁾。しかも, アセチルヒドラーゼ完全欠損はホモ型で出現すること(4%), 部分欠損はヘテロ型で日本人の 27% に存在することが示唆された。一方, 北米の 108 例の検体の検討では, すべて野性型で, アセチルヒドラーゼ欠損は認めていない。この報告は, わが国における PAF と喘息の関連を明らかにする際, 非常に重要なものと思われる。同時に, わが国と欧米各国の喘息有病率を考慮すると, アセチルヒドラーゼ欠損のみで, 喘

息発症を説明するのは困難であり、喘息発症メカニズムと遺伝的背景の複雑さを示すものとも考えられる^{15,16)}。

発生工学の分野では、Ishii らが PAF 受容体遺伝子を過剰発現するトランスジェニックマウス (PAF receptor overexpression transgenic mouse; 以下 PAFR-Tg マウス) を作成し報告している¹⁷⁾。本マウスは、特に気管・気管支において PAF 受容体遺伝子を過剰発現させることが解明されつつあり、PAF 投与により著明な気道収縮を呈した¹⁸⁾。また、気管支喘息の特徴である気道過敏性と PAF 受容体遺伝子過剰発現との関係を検討したところ、PAFR-Tg マウスにおいて、メサコリン気道過敏性が認められた。喘息における PAF の意義については、気道・肺胞系における PAF 受容体の分布、ロイコトリエンなど他のメディエーターとの相互作用が重要であることが示唆されたが、いまだ不明の点が多い¹⁹⁻²²⁾。例えば、PAF は、細胞増殖を司る細胞調節因子であり、気管支喘息に認められる気管支平滑筋増殖に関与している可能性が示唆されている²³⁻²⁵⁾。

一方、やはり Ishii らにより PAF 受容体遺伝子を破壊したノックアウトマウス (PAF receptor knockout mouse; 以下 PAFR-KO マウス) の作成が報告されている²⁶⁾。このノックアウトマウスおよびトランスジェニックマウスを用いて、塩酸気管内投与により ARDS (acute respiratory distress syndrome; 急性呼吸窮迫症候群) モデルを作成したところ、PAF 受容体ノックアウトマウスでは肺水腫、呼吸不全が抑制され、トランスジェニックマウスでは肺水腫、呼吸不全が増悪することが観察された²⁷⁾。この結果は、PAF が ARDS 発症分子機序に強く関与することを示唆するものであり、治療薬の開発候補となる可能性を提示している。PAFR-Tg および PAFR-KO マウスは、気管支喘息や ARDS など炎症性メディエーターが関連する疾患の動物モデルとなりうる可能性があり²⁸⁻³¹⁾、今後、気管支喘息発症の病態解明に重要な寄与をなすものと考えられる。

細胞質型ホスホリパーゼ A₂ (cPLA₂)

上述のように、PAF、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンなどは、多彩な生理活性作用を有するメディエーターであり、気管支喘息や ARDS などの呼吸器系炎症性疾患の発症メカニズムに寄与している可能性が極めて高い。特に、アラキドン酸カスケードの起点となる酵素である cPLA₂ は、治療薬開発のターゲットとして有望であることが期待される。この cPLA₂ 遺伝子を破壊したノックアウトマウス (cPLA₂-KO マウス) が、Uozumi らにより報告された³²⁾。この cPLA₂-KO マウスは、エイコサノイドおよび PAF をほとんど産生せず、感作後の抗原暴露時に出現するべき気道過敏性が消失していることが示された。本マウスは、出生時、形態的奇形を呈しておらず、発育・成長においてもコントロールの野性型マウスと比べ全く差を認めていない。すなわち、cPLA₂ の遺伝子-酵素系を完全に抑制し、アラキドン酸カスケードの産生を阻害しても、生体の発生・発育に重大な支障をきたさない可能性を呈示する。この知見は、治療薬の開発・実用化の見通しに寄与すると考えられる。

また、cPLA₂ 遺伝子ノックアウトマウスを用いて、敗血症 (lypopolysaccharides; LPS 投与) および胃液吸引 (塩酸気管内投与) モデルを作成したところ、いずれのモデルにおいても、ノックアウトマウスでは肺水腫、呼吸不全、好中球浸潤が抑制され、生存率が改善することが観察された³³⁾。したがって、ARDS 分子機序における cPLA₂ の重要な関与が示され、新治療法への展望が期待されている。

肺線維症モデルに関する最近の知見

ブレオマイシンは、悪性腫瘍 (特に精巣腫瘍など) に対する化学療法薬として臨床的に使用されているが、重大な副作用として薬剤性の肺線維症をきたすことが知られている。このことより肺線

維症の動物実験モデルを作成する手法として、プレオマイシン投与が頻用されている。この肺線維症モデルを用いて、肺線維症成立機序におけるcPLA₂の役割を検討した最近の知見を紹介する。

筆者らによれば、野生型マウスに、プレオマイシンを気管内投与したところ、生理学的な肺の硬化、肺線維症に合致する病理組織所見(肺胞壁の肥厚、炎症性細胞浸潤、コラーゲン沈着)が認められた。また、気管支肺胞洗浄液中のトロンボキサン、ロイコトリエンが増加していた。一方、同様にプレオマイシンを投与されたcPLA₂-KOマウスでは、生理学的にも病理組織学的にも肺線維症様の諸症状が著しく軽減していた。気管支肺胞洗浄液中のトロンボキサン、ロイコトリエンは、ほとんど検出されなかった。以上の所見より、cPLA₂が肺線維症の発症機序において決定的な役割を果たしている可能性が示唆された³⁴⁾。

ちなみに、cPLA₂の下流のメディエーターであるPAFの関与についても、PAFR-KOマウスを用いて検討した。その結果、PAFR-KOマウスでは、肺線維症様の諸症状が部分的に軽減していることが観察された。一方、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンなど個別のエイコサノイドの関与については、いまだ詳細ではなく今後の検討課題である。

おわりに

気管支喘息、肺線維症などの炎症性肺疾患は、社会的に極めて重大な疾患であり、治療薬の開発が切実に待たれている。これらの呼吸器疾患の発症機序において、エイコサノイドは極めて重要な生理的意義を有することが推察されている。最近ではcystic fibrosisの病態機序にアラキドン酸代謝物がかわる可能性も指摘されている³⁵⁾。また最近では、ロイコトリエンB₄の気管支喘息における病態生理学的意義が報告され、注目されている³⁶⁾。今後、世界的に死亡要因の第3位となることが予想されているCOPD(chronic obstructive pulmonary disease)においても、脂質メディエーターが関与する可能性が報告されつつある³⁷⁾。

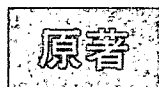
今後、各々のエイコサノイドがもつ生理的意義・重要性がさらに解明されることにより、呼吸

器疾患に対する有効な治療法・治療薬の開発および実用化が期待される。

文 献

- 1) Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM: Platelet-activating factor. *J Biol Chem* 265: 17381-17384, 1990
- 2) Chao W, Olson MS: Platelet-activating factor: receptors and signal transduction. *Biochem J* 292: 617-629, 1993
- 3) Izumi T, Shimizu T: Platelet-activating factor receptor: gene expression and signal transduction. *Biochim Biophys Acta* 1259: 317-333, 1995
- 4) Honda Z, Nakamura M, Miki I, et al: Cloning by functional expression of platelet-activating factor receptor from guinea-pig lung. *Nature* 349: 342-346, 1991
- 5) Nakamura M, Honda Z, Izumi T, et al: Molecular cloning and expression of platelet-activating factor receptor from human leukocytes. *J Biol Chem* 266: 20400-20405, 1991
- 6) Ye RD, Prossnitz ER, Zou AH, et al: Characterization of a human cDNA that encodes a functional receptor for platelet activating factor. *Biochem Biophys Res Commun* 180: 105-111, 1991
- 7) Mutoh H, Bito H, Minami M, et al: Two different promoters direct expression of two distinct forms of mRNAs of human platelet-activating factor receptor. *FEBS Lett* 322: 129-134, 1993
- 8) Sugimoto T, Tsuchimochi H, McGregor CG, et al: Molecular cloning and characterization of the platelet-activating factor receptor gene expressed in the human heart. *Biochem Biophys Res Commun* 189: 617-624, 1992
- 9) Bito H, Honda Z, Nakamura M, et al: Cloning, expression and tissue distribution of rat platelet-activating-factor-receptor cDNA. *Eur J Biochem* 221: 211-218, 1994
- 10) Shindou H, Hishikawa D, Nakanishi H, et al: A single enzyme catalyzes both platelet-activating factor production and membrane biogenesis of inflammatory cells: cloning and characterization of acetyl-CoA:LYSO-PAF acetyltransferase. *J Biol Chem* 282: 6532-6539, 2007
- 11) Spence DPS, Johnston SL, Calverley PMA, et al: The effect of the orally active platelet-activating factor antagonist WEB 2086 in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1142-1148, 1994
- 12) Hozawa S, Haruta Y, Ishioka S, et al: Effects of a PAF antagonist, Y-24180, on bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1198-1202, 1995
- 13) Miwa M, Miyake T, Yamanaka T, et al: Characterization of serum platelet-activating factor (PAF) acetylhydrolase: correlation between deficiency of serum PAF acetylhydrolase and respiratory symp-

- toms in asthmatic children. *J Clin Invest* 82 : 1983-1991, 1988
- 14) Stafforini DM, Satoh K, Atkinson DL, et al : Platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency : a missense mutation near the active site of an anti-inflammatory phospholipase. *J Clin Invest* 97 : 2784-2791, 1996
 - 15) Sandford A, Weir T, Paré P : The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153 : 1749-1765, 1996
 - 16) Tjoelker LW, Wilder C, Eberhardt C, et al : Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature* 374 : 549-553, 1995
 - 17) Ishii S, Nagase T, Tashiro F, et al : Bronchial hyperreactivity, increased endotoxin lethality and melanocytic tumorigenesis in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor receptor. *EMBO J* 16 : 133-142, 1997
 - 18) Nagase T, Ishii S, Katayama H, et al : Airway responsiveness in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor receptor : roles of thromboxanes and leukotrienes. *Am J Respir Crit Care Med* 156 : 1621-1627, 1997
 - 19) Cuss FM, Dixon CM, Barnes PJ : Effects of inhaled platelet activating factor on pulmonary function and bronchial responsiveness in man. *Lancet* 328 : 189-192, 1986
 - 20) Solway J, Fredberg JJ : Perhaps airway smooth muscle dysfunction contributes to asthmatic bronchial hyperresponsiveness after all. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17 : 144-146, 1997
 - 21) Lambert RK, Paré PD : Lung parenchymal shear modulus, airway wall remodeling, and bronchial hyperresponsiveness. *J Appl Physiol* 83 : 140-147, 1997
 - 22) Stewart AG, Dubbin PN, Harris T, et al : Platelet-activating factor may act as a second messenger in the release of eicosanoids and superoxide anions from leukocytes and endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 : 3215-3219, 1990
 - 23) Nagase T, Ishii S, Shindou H, et al : Airway hyperresponsiveness in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor receptor is mediated by an atropine-sensitive pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 165 : 200-205, 2002
 - 24) Shirasaki H, Nishikawa M, Adcock IM, et al : Expression of platelet-activating factor receptor mRNA in human and guinea pig lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 10 : 533-537, 1994
 - 25) Wang CG, Du T, Xu LJ, et al : Role of leukotriene D₄ in allergen-induced increases in airway smooth muscle in the rat. *Am Rev Respir Dis* 148 : 413-417, 1993
 - 26) Ishii S, Kuwaki T, Nagase T, et al : Impaired anaphylactic responses but intact sensitivity to endotoxin in mice lacking a platelet-activating factor receptor. *J Exp Med* 187 : 1779-1788, 1998
 - 27) Nagase T, Ishii S, Kume K, et al : Platelet-activating factor mediates acid-induced lung injury in genetically engineered mice. *J Clin Invest* 104 : 1071-1076, 1999
 - 28) Hattori M, Adachi H, Tsujimoto M, et al : Miller-Dieker lissencephalopathy gene encodes a subunit of brain platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature* 370 : 216-218, 1994
 - 29) Ishii S, Matsuda Y, Nakamura M, et al : A murine platelet-activating factor receptor gene : cloning, chromosomal localization and up-regulation of expression by lipopolysaccharide in peritoneal resident macrophages. *Biochem J* 314 : 671-678, 1996
 - 30) Nagase T, Kurihara H, Kurihara Y, et al : Airway hyperresponsiveness to methacholine in mutant mice deficient in endothelin-1. *Am J Respir Crit Care Med* 157 : 560-564, 1998
 - 31) Ishii S, Nagase T, Shindou H, et al : Platelet-activating factor receptor develops airway hyperresponsiveness independently of airway inflammation in a murine asthma model. *J Immunol* 172 : 7095-7102, 2004
 - 32) Uozumi N, Kume K, Nagase T, et al : Role of cytosolic phospholipase A₂ in allergic response and parturition. *Nature* 390 : 618-622, 1997
 - 33) Nagase T, Uozumi N, Ishii S, et al : Acute lung injury by sepsis and acid aspiration : a key role for cytosolic phospholipase A₂. *Nature Immunol* 1 : 42-46, 2000
 - 34) Nagase T, Uozumi N, Ishii S, et al : A pivotal role of cytosolic phospholipase A₂ in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Nature Med* 8 : 480-484, 2002
 - 35) Takai D, Nagase T, Shimizu T : New therapeutic key for cystic fibrosis : a role for lipoxins (Editorial). *Nature Immunol* 5 : 357-358, 2004
 - 36) Terawaki K, Yokomizo T, Nagase T, et al : Absence of leukotriene B₄ receptor 1 confers resistance to airway hyperresponsiveness and Th₂-type immune responses. *J Immunol* 175 : 4217-4225, 2005
 - 37) Petrache I, Natarajan V, Zhen L, et al : Ceramide upregulation causes pulmonary cell apoptosis and emphysema-like disease in mice. *Nature Med* 11 : 491-498, 2005



COPDの増悪に対するカルボシステインの臨床効果 (PEACE Study)

福地義之助¹⁾ 相澤 久道²⁾ 一ノ瀬正和³⁾ 三嶋 理晃⁴⁾
 久保 惠嗣⁵⁾ 永井 厚志⁶⁾ 長瀬 隆英⁷⁾ 高橋 和久¹⁾
 栗山 喬之⁸⁾ 三上 正志⁹⁾ 山谷 睦雄¹⁰⁾ 西村 正治¹¹⁾

要 旨 背景：カルボシステインによる培養気道上皮へのライノウイルス感染防止作用が最近報告された。COPDの増悪にはライノウイルス感染が大きく関与する。目的：安定期COPD患者においてカルボシステインが臨床的増悪を防止しSGRQを用いたQOLが改善するのかどうかを検討した。方法：日本国内の11施設のStage II～IV(GOLD分類)の安定期COPD患者を無作為に本薬投与群(投与群；n=72)と本薬非投与群(非投与群；n=70)に分け、気管支拡張薬等の標準的治療へのカルボシステインの上乗せ効果を検討した。なお、患者背景はBMIが非投与群においてわずかに低値だった以外、両群に有意差はなかった。結果：投与群は非投与群に比較して、増悪回数、感冒罹患数が有意に減少し、SGRQも総スコアで9点以上改善した。結論：カルボシステインは安定期COPD患者への投与により増悪を減少させ、QOLを有意に改善し、臨床的有用性が高いことが示された。

福地 義之助 相澤 久道 一ノ瀬 正和ほか：COPDの増悪に対するカルボシステインの臨床効果(PEACE Study), 呼吸 26(10):955-963, 2007

キーワード：COPD 増悪予防 感冒予防 SGRQ カルボシステイン

Clinical effects of carbocysteine on exacerbation in patients with COPD(PEACE Study)

- 1) 順天堂大学医学部呼吸器内科
Yoshinosuke Fukuchi and Kazuhisa Takahashi
Department of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo 113-8421, Japan
- 2) 久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門
Hisamichi Aizawa
Department of Medicine, Division of Respiratory, Neurology and Rheumatology, Kurume University School of Medicine, Fukuoka 830-0011, Japan
- 3) 和歌山県立医科大学内科学第三講座
Masakazu Ichinose
Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, School of Medicine, Wakayama 641-0012, Japan
- 4) 京都大学大学院医学研究科内科学講座呼吸器内科学
Michiaki Mishima
Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan
- 5) 信州大学医学部内科学第一講座
Keishi Kubo
First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Nagano 390-8621, Japan

- 6) 東京女子医科大学第一内科
Atsushi Nagai
First Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo 162-8666, Japan
 - 7) 東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学
Takahide Nagase
Department of Respiratory Medicine, University of Tokyo, Graduate School of Medicine, Tokyo 113-0033, Japan
 - 8) 千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学
Takayuki Kuriyama
Department of Respiratory, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, Japan
 - 9) 埼玉医科大学総合医療センター第3内科
Masashi Mikami
Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Saitama 350-8550, Japan
 - 10) 東北大学病院老年科
Mutsuo Yamaya
Department of Geriatrics and Gerontology, Tohoku University School of Medicine, Sendai 980-8574, Japan
 - 11) 北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野
Masaharu Nishimura
Division of Respiratory Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo 060-8638, Japan
- 2007年8月29日受付, 採用

表 1 研究参加施設および実施医師

北海道大学	第一内科	西村正治, 小田島奈央, 長井 桂, 南須原康行, 長谷川大, 別役智子
東北大学	老年科	山谷睦雄, 海老原覚, 大類 孝, 久保裕司, 中山勝敏, 安田浩康
順天堂大学	呼吸器内科	福地義之助, 高橋和久, 植木 純, 児玉裕三, 瀬山邦明, 守尾嘉晃
東京大学	呼吸器内科	長瀬隆英, 幸山 正, 村山芳武
東京女子医科大学	第一内科	永井厚志, 青柴和徹
千葉大学	呼吸器内科	栗山喬之, 笠原靖紀, 川田奈緒子, 黒須克志, 重田文子, 杉本尚昭, 巽浩一郎, 宮澤 裕
埼玉医科大学総合医療センター	第三内科	三上正志, 上山雅子, 北村和広, 篠田欣也, 柚 知行, 水谷英明, 森山 岳, 山本和男
信州大学	第一内科	久保恵嗣, 田名部毅, 津島健司, 藤本圭作, 安尾将法, 山本 洋
京都大学	呼吸器内科	三嶋理晃, 黄瀬大輔, 佐藤篤靖, 佐藤 晋, 寺田邦彦, 室 繁郎
和歌山県立医科大学	第三内科	一ノ瀬正和, 赤松啓一郎, 平野綱彦, 松永和人, 南方良章, 山縣俊之
久留米大学	第一内科	相澤久道, 大下祐一, 川山智隆, 古賀丈晴
甘木朝倉医師会病院	呼吸器科	永淵義朗, 光武良幸
医療法人清和会長田病院	呼吸器科	木下正治
国立病院機構大牟田病院	呼吸器科	岩田安弘, 松永和子
済生会二日市病院	呼吸器科	力丸 徹
社会保険田川病院	呼吸器内科	園田浩之

(研究企画医師以外は五十音順)

I. はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における病態の進行および死亡の原因として、反復する増悪が臨床上の問題となっている。増悪の主な要因は、ウイルスや細菌による気道感染であると考えられており¹⁾、増悪の反復により、呼吸機能の低下や疾患の重症化を招くとともに、患者の生命予後を悪化させる²⁾³⁾。また、患者の quality of life (QOL) を大きく障害することも知られている⁴⁾。増悪診断のための定義については諸説あるものの明確な基準がなかったため、一般的には Anthonisen らによる定義が長年にわたって使用されてきた⁵⁾。2006 年に全面改訂された「Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)」ガイドラインでは、これまでの議論を踏まえて増悪の定義が明確化され、「自然経過のなかで患者の呼吸困難、咳嗽、あるいは喀痰症状が日常の変動を超えて悪化し、かつ発症が急な病態の変化であり、通常薬物治療の変更を余儀なくされる病態の悪化」と定義づけられた⁶⁾。さらに、本ガイドラインでは COPD 治療における目標のなかに、疾患による症状の緩和に加え、増悪の予防や QOL の改善を挙げている。

また、増悪の発現は患者にとって医療経済的にも大きな負担となる。増悪が原因で入院を必要とする患者の 1 回入院当たりの医療費は、安定期の 1 カ月当たりの医療費と比較すると、在宅酸素施行例で 6.5 倍、非在宅酸素施行例では 29.3 倍と報告されている⁷⁾。

このように増悪の反復による病態の加速度的な悪化は、入院回数の増加や医療費の高額化を来し、最終的には患者の生命予後にも大きな影響を与える。したがって、増悪を早期に診断し治療を行うとともに、未然に予防することが患者管理において重要となる。また既存のもので副作用が少なく、比較的安価で増悪防止に有効な薬物への臨床家の期待は大きなものがある。最近、去痰薬 (mucolytics) として使われてきたカルボシステインがライノウイルス感染を抑制するという *in vitro* の結果が報告され、注目された⁸⁾。

これを受けて、今回、その臨床的有用性を検証するために、カルボシステインを用いた COPD の増悪抑制効果の有無を指標とした多施設共同研究である PEACE (Preventive Effect on Acute Exacerbation of COPD with Carbocisteine 1,500 mg/day) Study を計画・実施した。

II. 対象と方法

1. 対 象

本研究は、日本国内の 11 大学およびその関連施設による多施設共同研究として実施された (表 1)。対象は、文書による同意が得られ、GOLD のガイドラインにおける重症度が Stage II~IV に該当する 40~80 歳の安定期 COPD 患者 (外来患者) とした。また、過去 2 年間に 2 回以上の増悪を認めたことも選択基準とした。

なお、気管支拡張症、肺炎、間質性肺疾患、肺結核を有する患者、悪性腫瘍の合併または既往のある患者および肺

移植、肺切除術、また肺容量減量術を受けている患者の他、重篤な心・肝・腎・肺疾患を合併した患者は対象から除外した。

2. 研究デザイン

本研究では、通常治療に対するカルボシステイン投与群(投与群)、およびカルボシステイン非投与群(非投与群)の2群比較を封筒法による無作為割付により実施した。4週間の観察期間で症例の適格性の判断および症状のベースラインを設定し、治療期として1年間経過観察した。2005年夏から約1年間をかけた研究であるため、増悪を起ししやすい冬季が当然含まれている。

3. 薬物・治療

カルボシステインの投与量は1回500mg、1日3回食後投与とした。

通常治療として、長時間作用型/短時間作用型気管支拡張薬、吸入ステロイド薬の併用、在宅酸素療法/呼吸リハビリテーションは、試験開始後も同様に継続することで許可した。

なお、全身的なステロイド薬/抗菌薬/去痰薬/鎮咳薬の継続投与は禁止とした。ただし、増悪時の治療目的としての併用は可能とした。

4. 評価項目

本研究の主要評価項目は、COPDの増悪頻度とした。また、主な副次評価項目はCOPDにおける疾患特異的QOL評価(St. George's Respiratory Questionnaire: SGRQ)、感冒の頻度および呼吸機能(FEV_1 、酸素飽和度)とした。なお、エントリーした患者は症状日誌を毎日記載し、呼吸困難の程度/喀痰の性状/喀痰の量/感冒症状の有無/体温/喘鳴の程度/咳嗽の程度/呼吸促迫の有無、動悸の有無に関する日誌の内容と診察時の問診結果をもとに増悪、および感冒の回数を判断した。

5. 増悪の定義

本研究では、Anthonisenの定義⁵⁾に準拠し、主要症状(①呼吸困難の増悪、②喀痰性状の変化、③喀痰量の増加)、および副症状(①急性上気道感染、②発熱、③喘鳴の増加、④咳嗽の増加、⑤呼吸数/心拍数の増加)のうち、主要症状のなかの2つ以上、または主要症状の1つと副症状の1つ以上を認めた場合を増悪とした。

III. 結 果

1. 症例構成

本研究では、4週間の観察期間において適格性が判断された151症例(投与群75例、非投与群76例)が治療期に移行した。評価対象症例は、プロトコールに準拠できな

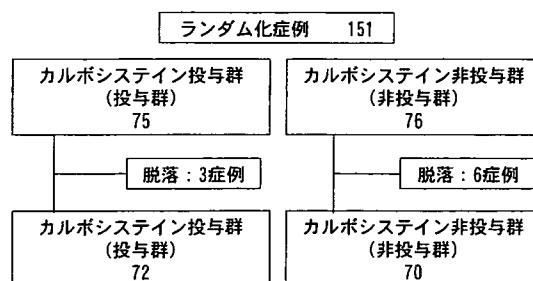


図1 症例構成

かった投与群の3例、非投与群の6例を除外し、それぞれ72例と70例とした(図1)。

2. 患者背景

両群の患者背景を表2に示す。性、年齢、1秒量(FEV_1)、 $\%FEV_1$ で評価したCOPDの重症度、喫煙歴等に関しては各項目とも両群間に偏りは認められなかったが、body mass index (BMI)は非投与群において低値($p < 0.05$)であり、やせの程度が強かった。基礎治療薬の使用に関しては、試験結果に特に影響を及ぼすと考えられる長時間作用型気管支拡張薬(投与群71%、非投与群69%)および吸入ステロイド薬(投与群39%、非投与群31%)とも両群に偏りは認められなかった。また、ワクチン接種についてもインフルエンザワクチン(投与群81%、非投与群77%)、肺炎球菌ワクチン(投与群29%、非投与群29%)ともに両群に偏りは認められなかった。

3. 臨床効果

1) 増悪の頻度

両群の患者における増悪回数の分布を図2に示す。非投与群では期間中増悪を認めなかった患者の割合は47%であったのに対し、投与群では81%の患者が治療期間中に増悪を認めなかった。また、非投与群では23%の患者が複数回の増悪を認めたが、投与群では6%の患者しか複数回の増悪が観察されなかった。なお、両群の増悪回数の分布についてWilcoxon testで検定した結果、投与群において有意に増悪が抑制されていた。

2) 1年間当たりの増悪発現率

両群の1年間当たりの増悪発現率について、人年法を用いて算出した結果を表3に示す。投与群および非投与群の増悪回数/観察人年は、それぞれ19回/67.5年、66回/65.1年であった。したがって、1年間当たりの増悪発現率は、投与群で0.28回/年、非投与群で1.01回/年であり、投与群において有意に年間当たりの増悪発現率が低かった($p < 0.01$)。

さらに、併用薬物の影響を検討するため、長時間作用型気管支拡張薬および吸入ステロイド薬の使用有無による1

表 2 患者背景

	投与群	非投与群	p value
症例数	72	70	
男性/女性	65/7	65/5	NS
年齢(歳)	69.8±0.9	70.5±0.9	NS
BMI(kg/m ²)	21.7±0.4	20.6±0.4	p<0.05
FEV ₁ (l)	1.38±0.07	1.12±0.07	NS
COPD 重症度			NS
中等度	58%	43%	
重症	33%	43%	
最重症	8%	14%	
喫煙歴(Y/N)	69/3	68/2	NS
現喫煙者	13(18%)	11(16%)	
既喫煙者	56(78%)	57(81%)	
非喫煙者	3(4%)	2(3%)	
感染予防対策ワクチン			
インフルエンザ	54(81%)	49(77%)	NS
肺炎球菌	20(29%)	19(29%)	NS

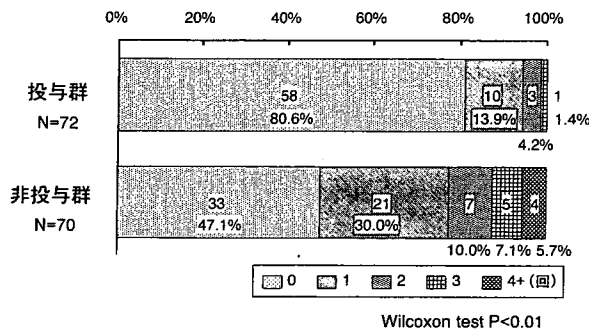


図 2 増悪の頻度

表 3 増悪の発現率

	投与群	非投与群
対象症例数	72	70
Observed Person-Years	67.5	65.1
増悪総数	19	66
発現率(/年)	0.28	1.01
Permutation Test	p<0.01	

年間当たりの増悪発現率を解析した(図 3, 4)。その結果、いずれの薬物の使用有無にもかかわらず、投与群は非投与群に対して増悪の発現を有意に抑制した。

3) 最初の増悪を起こすまでの期間

最初に増悪を起こすまでの日数を Logrank test にて検定した結果を図 5 に示す。非投与群と比較して投与群では、その日数が有意に長かった(p<0.01)。

4) 抗菌薬の使用日数

試験期間中の抗菌薬使用日数の分布を図 6 に示す。抗

菌薬を使用しなかった患者数は非投与群の 47% に対し投与群では 63% であった。分布について Wilcoxon test で検定した結果、投与群において有意に使用日数が短かった(p<0.05)。なお、患者 1 人当たりの使用日数は投与群で 4.17 日、非投与群で 8.79 日であった。

5) 増悪による入院日数

試験期間中の入院日数の分布を図 7 に示す。入院しなかった患者数は非投与群 83% に対し投与群では 94% であった。分布について Wilcoxon test で検定した結果、投与群において有意に入院日数が短かった(p<0.05)。なお、患者 1 人当たりの入院日数は投与群で 0.93 日、非投与群で 6.39 日であった。

6) 感冒の頻度

両群の患者における感冒回数の分布を図 8 に示す。非投与群では 54% の患者が複数回の感冒を認めたが、投与群では 26% しか観察されなかった。なお、両群の感冒回数の分布について Wilcoxon test で検定した結果、投与群において有意に感冒が抑制された(p<0.01)。

7) COPD 疾患特異的 QOL の評価

治療期開始時および治療期 6 カ月以降の安定期において、疾患特異的 QOL を SGRQ にて評価した。その結果を図 9~12 に示す。非投与群では各コンポーネントについて有意な改善を認めなかったが、投与群では、Total score をはじめ、すべてのコンポーネントにおいて有意な改善を認めた。また、ベースラインからのスコア改善量を図 13 に示す。投与群では Total score をはじめ、すべてのコンポーネントにおいて臨床的意義のある最小差といわれる 4 ポイント以上の改善を認めた。

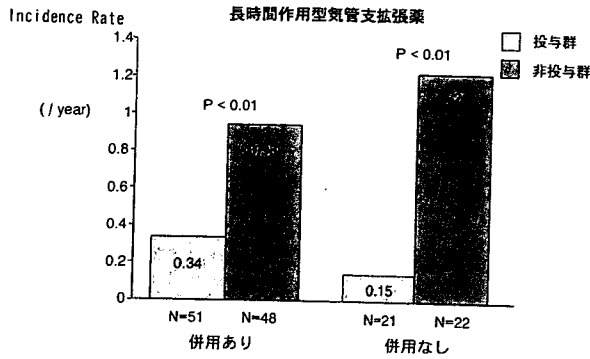


図3 基礎治療と増悪の頻度(長時間作用型気管支拡張薬)

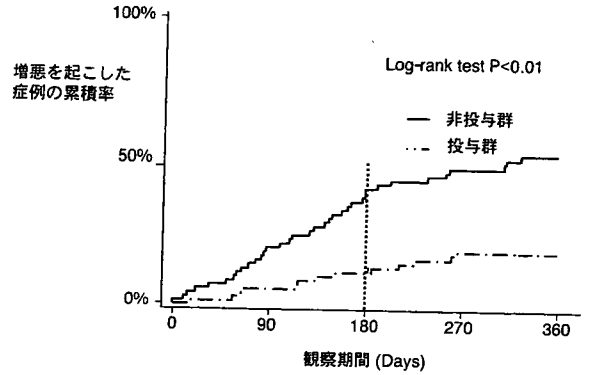


図5 最初の増悪を起こすまでの日数

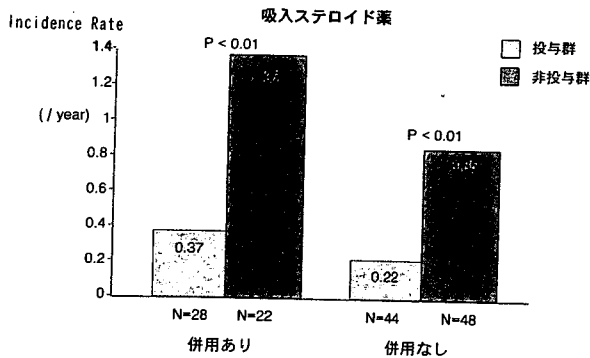


図4 基礎治療と増悪の頻度(吸入ステロイド薬)

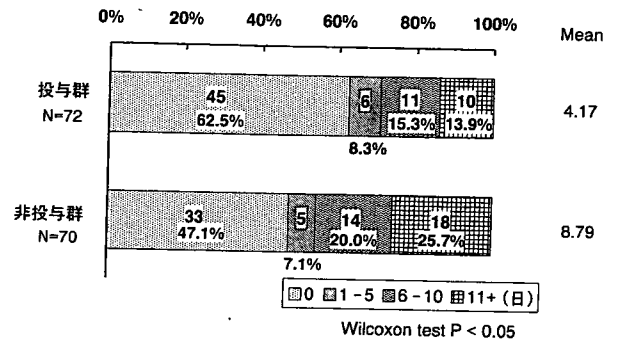


図6 抗菌薬の使用日数

8) 呼吸機能および酸素飽和度の変化

治療期開始時および治療期6カ月以降の安定期において、呼吸機能およびパルスオキシメーターで測定した酸素飽和度の変化を検討した(図14, 15)。しかし両群において、いずれの結果とも有意な変化を認めなかった。

9) 安全性

カルボシステイン投与による副作用は認められなかった。

IV. 考 察

去痰薬(mucolytics)に分類される薬物は、呼吸器領域における各種の急性・慢性疾患の去痰を目的として古くから使用されているが、種々の去痰薬による新しい薬効の可能性として、COPDの増悪抑制効果に関する報告がある。Malerbaらはアンプロキソールの12カ月投与によるプラセボとの比較を行った結果、層別解析により重症例について有意に増悪回数を抑制したと報告した⁹⁾。またDecramerらは、N-アセチルシステイン(NAC)を用いて、プラセボ比較による3年間の大規模研究(BRONCUS Study)を実施した。その結果、NACは吸入ステロイド治療を行っていない患者群でプラセボ群に対して増悪頻度を有意に低下させた¹⁰⁾。しかし、両試験とも全体解析では、

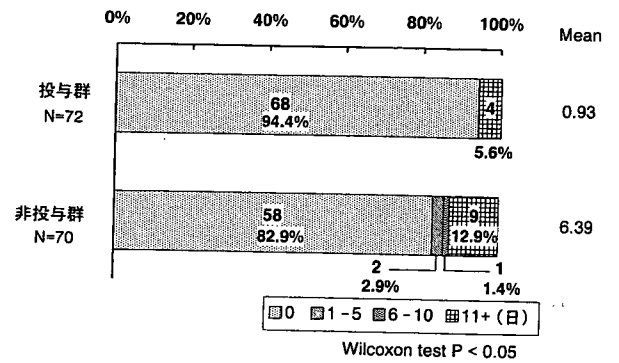


図7 増悪による入院日数

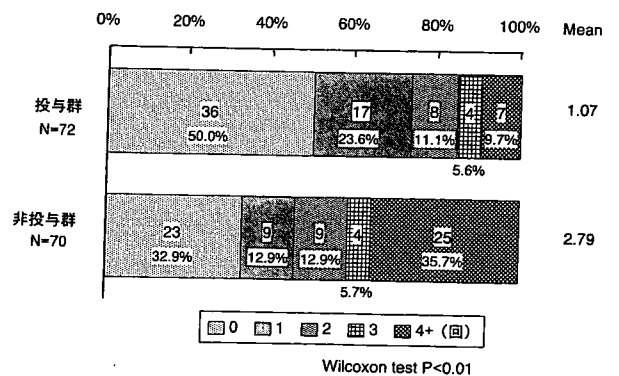


図8 感冒の頻度

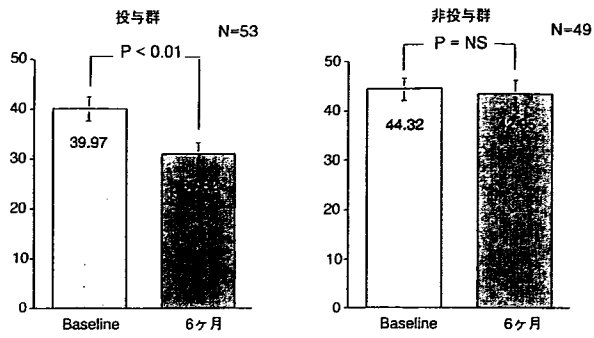


図 9 SGRQ の変化(Total score)

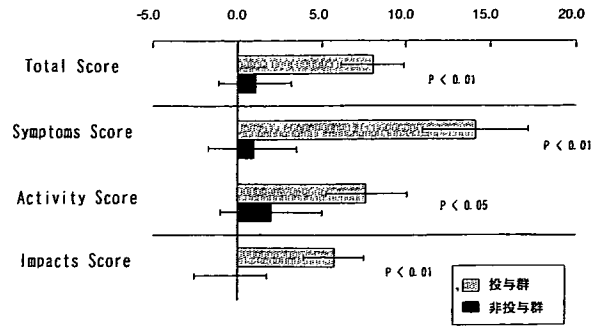


図 13 SGRQ スコア改善の程度

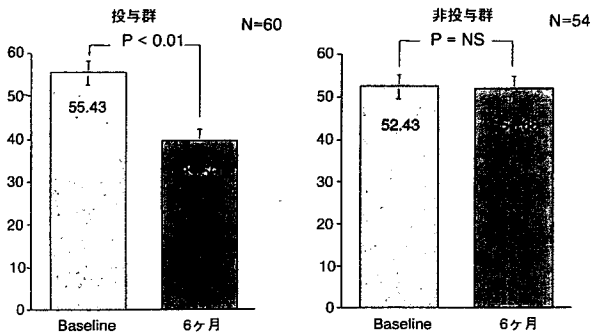


図 10 SGRQ の変化(Symptoms score)

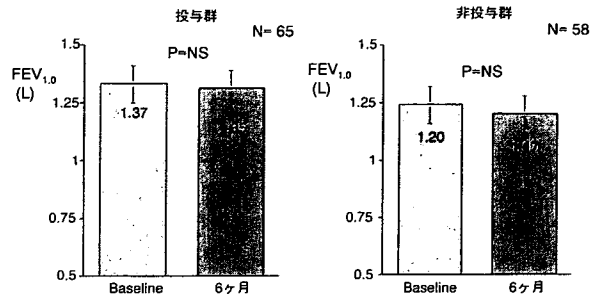


図 14 FEV₁ の変化

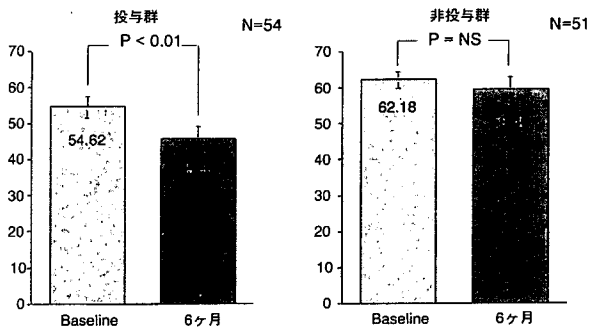


図 11 SGRQ の変化(Activity score)

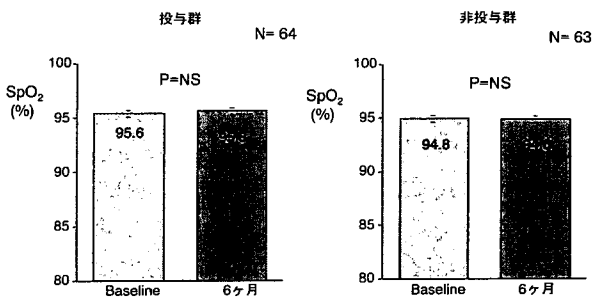


図 15 酸素飽和度の変化

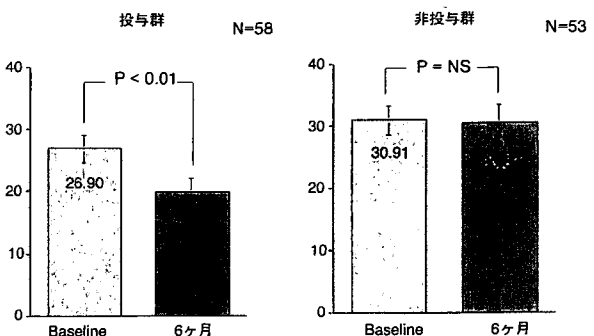


図 12 SGRQ の変化(Impacts score)

増悪抑制効果を認めなかった。

同じく去痰薬であるカルボシステインは、主な薬理作用として喀痰の構成成分を正常な状態に近づけ¹¹⁾、分泌粘液の主成分であるムチン(MUC 5 AC)生成の増加を抑制させる¹²⁾。また、気道粘膜の杯細胞の過形成を抑制させる作用も有しており¹³⁾¹⁴⁾、去痰薬のなかでも気道粘液調整・粘膜正常化剤に分類される薬物である。さらに新しい薬理作用として、ヒト気道上皮細胞におけるライノウイルス感染の抑制効果が報告されている⁸⁾。カルボシステインは、ライノウイルスの major type である RV 14 に対し、宿主側の受容体である細胞接着分子(ICAM-1)の発現を抑制するとともに、エンドゾームの酸性化および RV 14 誘発

性のIL-6およびIL-8などのサイトカイン産生量も抑制した。COPDの増悪は、ライノウイルスなどによる気道感染やそれに続発する気道炎症が主な原因と考えられている¹⁾。このため、上記のようなカルボシステインがもつライノウイルスの増殖抑制作用は臨床例においてもCOPDの増悪抑制効果をもたらすことが期待されることになる。

実際にカルボシステインについては、臨床的にもCOPDの増悪抑制に関する効果が報告されている。Allegraらは慢性閉塞性気管支炎患者を対象にカルボシステイン(リジン塩)による増悪抑制効果を検討し、プラセボ群に対して有意に増悪が抑制されたと報告している¹⁵⁾。また、YasudaらはCOPD患者を対象に1年間の感冒罹患回数および増悪回数に及ぼすカルボシステインの効果を検討した結果、コントロール群に対していずれも有意に発現を抑制した¹⁶⁾。

今回のPEACE Studyはこれらの成績を背景に、カルボシステインによるCOPDの増悪抑制効果を、日本国内における多施設共同研究として検討したものである。

本研究の結果、安定期の中等症以上のCOPD患者において、気管支拡張薬や吸入ステロイド薬などの通常治療に加えた1年間のカルボシステイン継続投与は、カルボシステイン非投与に対して増悪、および感冒回数とも有意に抑制することが明らかになった。既に、増悪予防効果としては長時間作用型気管支拡張薬¹⁷⁾¹⁸⁾および吸入ステロイド薬の併用¹⁹⁾²⁰⁾、インフルエンザワクチンの接種²¹⁾による臨床的有用性が示唆されている。最近ではTORCH Studyの結果が報告され、サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤によりプラセボに対して増悪の発現率が有意に抑制されることが示された²²⁾。

これらの報告を勘案して、PEACE Studyでも併用治療薬による影響について解析を行った。その結果は長時間作用型気管支拡張薬および吸入ステロイド薬の使用有無にかかわらず、カルボシステイン投与群が非投与群に比べて増悪の回数を有意に抑制した。

さらに、本研究結果における予測していなかった有用性は、カルボシステインの投与によりCOPD特異的なQOLであるSGRQが有意に改善された点である。SGRQにおいてスコア4点以上の低下は、臨床的に有意なQOLの改善を意味している²³⁾が、カルボシステインの投与によりSGRQのTotal scoreをはじめSymptoms score, Activity score, Impacts scoreとすべてのコンポーネントについて統計学的・臨床的に有意なスコア改善を示した。したがってCOPD患者においてカルボシステイン投与による増悪の発現抑制は、病態の悪化に歯止めをかけると同時に、患者のQOLも全般的に向上させるもの

と考えられた。

また、PEACE Studyは日本国内だけではなく、同時期に並行して中国でもプラセボを対照薬とした大規模二重盲検比較試験が実施され、カルボシステインはプラセボに対し増悪回数を有意に抑制させ、SGRQを用いたQOL評価においても有意な改善効果を認めた。これらの結果は日本の結果とほぼ同様の傾向であった²⁴⁾。

カルボシステインは安価であるとともに、これまで広く使用され安全性が十分に確立された薬物である。本研究によりCOPD患者に対するカルボシステインの投与は、通常の治療に併用することでCOPDの増悪を予防し、ひいては患者のQOLを改善させることが明らかとなった。さらには、増悪抑制に伴う抗菌薬の使用日数や入院期間を短縮させることで、患者の経済的負担の軽減にも貢献する薬物として有用であることが示唆された。

カルボシステインは、COPD診療において新たな薬物療法を提供することが示されたのである。

文 献

- 1) White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 58: 73–80, 2003
- 2) Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 57: 847–852, 2002
- 3) Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 60: 925–931, 2005
- 4) Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1418–1422, 1998
- 5) Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA, Manitoba W. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 106: 196–204, 1987
- 6) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2006
- 7) 桂秀樹. COPDの急性増悪と医療経済. *呼吸器科* 5: 324–329, 2004
- 8) Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, Inoue D, Nakayama K, Yamada M, Asada M, Yoshida M, Suzuki T, Nishimura H, Sasaki H. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Eur Respir J* 28: 51–58, 2006
- 9) Malerba M, Ponticelli A, Radaeli A, Bensi G, Grassi V.

- Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulm Pharmacol Ther* 17 : 27—34, 2004
- 10) Decramer M, Rutten-van Mülken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, van Schayck CP, Olivieri D, Del Donno M, De Backer W, Lankhorst I, Ardia A. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 365 : 1552—1560, 2005
 - 11) 安岡 劭 中西嘉巳 藤沢謙次 林秀樹 前田道彦 尾崎敏夫 北谷文彦 松崎圭輔. 慢性気道疾患患者の喀痰中のフコウスルホン酸の分析. *気管支学* 8 : 312—320, 1986
 - 12) Ishibashi Y, Kobayashi F, Idesawa A, Taniguchi A, Matsuzawa S. Effects of carbocysteine on altered activities of glycosidase and glycosyltransferase and expression of Muc 5 ac in SO₂-exposed rats. *Eur J Pharmacol* 487 : 7—15, 2004
 - 13) Miskovits G, Szule P, Mescaros K. Double blind study of SMC against placebo in chronic bronchitis. *Forum Ser R Soc Med* 5 : 1—3, 1982
 - 14) Sueyoshi S, Miyata Y, Masumoto Y, Ishibashi Y, Matsuzawa S, Harano N, Tsuru K, Imai S. Reduced airway inflammation and remodeling in parallel with mucin 5 AC protein expression decreased by s-carboxymethylcysteine, a mucoregulant, in the airways of rats exposed to sulfur dioxide. *Int Arch Allergy Immunol* 134 : 273—280, 2004
 - 15) Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate : a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 63 : 174—180, 1996
 - 16) Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, Inoue D, Nakayama K, Tomita N, Yoshida M, Sasaki H. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc* 54 : 378—380, 2006
 - 17) Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA Jr, Korducki L, Cassino C, Kesten S. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator : a randomized trial. *Ann Intern Med* 143 : 317—326, 2005
 - 18) Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, Cornelissen PJ ; Dutch/Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 19 : 209—216, 2002
 - 19) Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, Anderson J, Maden C ; Trial of Inhaled Steroids AND long-acting beta 2 agonists study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease : a randomised controlled trial. *Lancet* 361 : 449—456, 2003
 - 20) Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 22 : 912—919, 2003
 - 21) Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination : a randomized controlled study. *Chest* 125 : 2011—2020, 2004
 - 22) Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J ; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 356 : 775—789, 2007
 - 23) Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J* 19 : 398—404, 2002
 - 24) 11 th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (APSR) イブニングシンポジウム : 2006

Abstract

Clinical effects of carbocisteine on exacerbation in patients with COPD
(PEACE Study)

Yoshinosuke Fukuchi¹⁾, Hisamichi Aizawa²⁾, Masakazu Ichinose³⁾,
Michiaki Mishima⁴⁾, Keishi Kubo⁵⁾, Atsushi Nagai⁶⁾, Takahide
Nagase⁷⁾, Kazuhisa Takahashi¹⁾, Takayuki Kuriyama⁹⁾, Masashi
Mikami⁹⁾, Mutsuo Yamaya¹⁰⁾ and Masaharu Nishimura¹¹⁾

1) Department of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo 113-8421, Japan

2) Department of Medicine, Division of Respiriology, Neurology and Rheumatology, Kurume University School of Medicine, Fukuoka 830-0011, Japan

3) Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, School of Medicine, Wakayama 641-0012, Japan

4) Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

5) First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Nagano 390-8621, Japan

6) First Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo 162-8666, Japan

7) Department of Respiratory Medicine, University of Tokyo, Graduate School of Medicine, Tokyo 113-0033, Japan

8) Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, Japan

9) Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Saitama 350-8550, Japan

10) Department of Geriatrics and Gerontology, Tohoku University School of Medicine, Sendai 980-8574, Japan

11) Division of Respiratory Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo 060-8638, Japan

Background : It has recently been reported that carbocisteine prevents rhinovirus infections in cultured tracheal epithelial cells. Rhinovirus infections are frequently related to exacerbation of COPD. **Purpose :** To examine whether carbocisteine (daily dosage : 1,500 mg) prevents clinical exacerbations in patients with stable COPD and helps to improve the QOL of patients. **Methods :** Stable COPD patients (GOLD Stage II~IV) at 11 sites in Japan were randomly allocated to the Study (S) group (n=72) and Control (C) group (n=70). These patients were followed up for one year with carbocisteine (group S) or without carbocisteine (group C) in addition to standard treatment. There were no significant differences in age, gender, lung function such as forced expiratory volumes in one second (FEV₁), component ratios by severity, dosing strategies and vaccination histories between the groups. However, group C showed slightly lower BMI values. Exacerbation was defined according to semiquantitative criteria. The QOL was evaluated using the SGRQ. **Results :** Group S had significantly fewer incidences of exacerbations and common colds during follow-up period as compared to group C. The total SGRQ score was smaller in group S than group C by 9 points or more, indicating significant improvements in group S compared to group C. **Conclusions :** Carbocisteine administered to stable COPD reduced exacerbations and improved the QOL of patients significantly, indicating the high clinical utility of this treatment.