

In all subjects, EPHX1 ($p < or = 0.03$) と LTBP4 ($p < or = 0.03$) の SNP と cardiopulmonary exercise testing の最大アウトプットとの相関を認めた。LTBP4 ($p < or = 0.05$)、 SFTP4 ($p = 0.005$) のマーカーは 6 分間歩行距離と有意相関を認めた。EPHX1 の SNP は DLCO と有意相関を認めた ($p < or = 0.04$)。TGFB1 の 3 つの SNP が息苦しさと関連し ($p < or = 0.002$)、うち 1 SNP にて再現性が認められた。 ($p = 0.02$)

論文のタイプ	原著	
Author	Kim WJ, Hersh CP, DeMeo DL, 他	
Title	Genetic association analysis of COPD candidate genes with bronchodilator responsiveness	
和訳タイトル	COPD の候補遺伝子について気管支拡張薬への反応性に関する遺伝子相関解析	
Journal	Respir Med.	
巻	103	
号	4	
ページ	552-557	
年	2009	
キーワード	遺伝子相関解析	Genetic association study
	慢性閉塞性肺疾患	COPD
	気管支拡張薬	bronchodilator
読んだ人	石井 健男	
読んだ期日	2009. 03. 01	
重要度 (アカデミック)	3	
重要度 (啓蒙的)	3	
抄録	<p>COPD 患者の気流制限は完全に可逆的ではない。しかしながら、COPD 患者における気管支拡張薬への反応性 (BDR) には大きな多様性が見られ、BDR の家族集積性は遺伝的因子の介在を示唆している。そこで我々は、重症 COPD について、6 つの候補遺伝子と BDR との関連を検討した。National Emphysema Treatment Trial (NETT) の 389 例を対象として解析を行った。アルブテロールに対する気道可逆性は 3 通りの方法で表現した: FEV(1) の変化量の絶対値、FEV(1) の変化量の baseline FEV(1) に対する割合、FEV(1) の変化量の predicted FEV(1) に対する割合の 3 通りである。6 つの候補遺伝子 (EPHX1, SFTPB, TGFBI, SERPINE2, GSTP1, ADRB2) の 122SNP について遺伝子型決定が行われた。BDR のフェノタイプと SNP との関連は線形回帰にて検討され、年齢、性別、pack-years, 及び身長により補正された。NETT の症例における BDR のフェノタイプとの関連遺伝子は、Boston Early-Onset COPD (EOCOPD) Study の 127 家系により再現性も検討された。EPHX1 の 3SNP ($p=0.009-0.04$), SERPINE2 の 3SNP ($p=0.004-0.05$)、及び ADRB2 の 2SNP ($0.04-0.05$) は、NETT の症例において BDR のフェノタイプと有意相関を認めた。</p>	

	<p>EPHX1 の 1SNP については EOCOPD 症例において有意な再現性が認められた (rs1009668, p=0.04)。SFTPB, TGFB1, 及び GSTP1 の SNP は BDR との関連を認めなかった。EPHX1 の遺伝子多型は重症 COPD において気道可逆性との関連があった。</p>
--	--

論文のタイプ	原著	
Author	Takabatake N, Shibata Y, Abe S, 他	
Title	A single nucleotide polymorphism in the CCL1 gene predicts acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease	
和訳タイトル	CCL1 遺伝子の SNP は COPD の急性増悪の予測に役立つ。	
Journal	Am J Respir Crit Care Med.	
巻	174	
号	8	
ページ	875-885	
年	2006	
キーワード	一塩基多型	SNP
	急性増悪	Acute exacerbation
	慢性閉塞性肺疾患	COPD
読んだ人	石井 健男	
読んだ期日	2009. 03. 01	
重要度 (アカデミック)	3	
重要度 (啓蒙的)	3	
抄録	<p>COPD における急性増悪 (AEs) は COPD における罹患及び死亡率の主な原因である。</p> <p>宿主の防御機構の明瞭な heterogeneity が、AE を起こす COPD 患者の気道の炎症性サイトカインの SNP による発現量変化に基づく可能性がある。</p> <p>276 人の男性 COPD 患者について後ろ向き及び前向き研究にて、AEs の頻度及び重症度と CCL11, CCL1, 及び CCL5 の 4 つの SNP との関連を検討した。2 年間の後ろ向き研究により、白血球の遊走因子の一つである CCL1 遺伝子の予測エンハンサー領域の SNP rs2282691 は AEs の頻度と有意相関を優性モデルにて認めた (Fisher's exact test: odds ratio [OR], 2.70; 95% confidence interval [CI], 1.36-5.36; p=0.004; logistic regression: OR, 3.06; 95% CI, 1.46-6.41; p=0.003; and Kruskal-Wallis test: p=0.003)。30 か月の前向き研究にて "A" アレルは AEs の重症度の有意なリスクアレルであり gene-dosage effect を有していた (Kaplan-Meier method with log-rank test: AA vs. TT; log-rank statistic: 7.67, p=0.006; Cox proportional hazards regression method: OR, 5.93; 95% CI, 1.28-27.48; p=0.023)。</p>	

electromobility shift assay により肺感染への反応のカギとなる転写因子 C/EBPbeta が” T” アレルに結合するが” A” アレルには結合しないことがわかった。

CCL1 遺伝子多型が AEs の感受性に、AEs に対する宿主メカニズムを介して関与していると考えられた。

論文のタイプ	総説かつ原著	
Author	Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, 他	
Title	Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis	
和訳タイトル	COPD と全身炎症との関連：包括的な総説及びメタ解析	
Journal	Thorax.	
巻	59	
号	7	
ページ	574-580	
年	2004	
キーワード	慢性閉塞性肺疾患	COPD
	全身炎症	Systemic inflammation
	メタ解析	Meta-analysis
読んだ人	石井 健男	
読んだ期日	2009. 03. 01	
重要度 (アカデミック)	4	
重要度 (啓蒙的)	3	
抄録	<p>COPD の患者は心血管系疾患、骨粗鬆症、筋萎縮についてリスクの増加を認める。全身炎症はこれらの疾患の病態形成と関連しているかもしれない。全身炎症が安定期 COPD において存在するかどうか検討することとした。</p> <p>COPD, forced expiratory volume in 1 second (FEV(1)) あるいは forced vital capacity (FVC) と各種の全身炎症マーカー、すなわち C-reactive protein (CRP), fibrinogen, leucocytes, tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha), 及び interleukins 6 と 8 との関係についての既報告を包括的に総説としてまとめた。可能な場合には結果を統合して random あるいは fixed effects model により summary estimate を算出した。</p> <p>14 の原著が見出されたので、基として結果をまとめた。COPD と対照群との間の CRP レベルの標準化平均差は 0.53 units (95% confidence interval (CI) 0.34 to 0.72) であった。Fibrinogen について標準化平均差は 0.47 units (95% CI 0.29 to 0.65) であった。血液中の白血球は対照群より COPD にて多く (standardised mean difference 0.44 units (95% CI 0.20 to 0.67)), 血中 TNF-alpha (standardised mean difference 0.59 units (95% CI</p>	

0.29 to 0.89))についても同様であった。
呼吸機能の低下は全身炎症マーカーの増加と関連があり、COPDの病態生理や治療方法を検討する上で重要な可能性がある。

論文のタイプ	原著	
Author	Castaldi PJ, Hersh CP, Reilly JJ, 他	
Title	Genetic Associations With Hypoxemia and Pulmonary Arterial Pressure in COPD	
和訳タイトル	COPDにおける低酸素及び肺動脈圧の関連遺伝子探査	
Journal	Chest.	
巻	135	
号	3	
ページ	737-744	
年	2009	
キーワード	遺伝子との関連	Genetic association
	低酸素	Hypoxemia
	肺動脈圧	Pulmonary arterial pressure
	慢性閉塞性肺疾患	COPD
読んだ人	石井 健男	
読んだ期日	2009. 03. 01	
重要度 (アカデミック)	3	
重要度 (啓蒙的)	3	
抄録	<p>低酸素血症、高炭酸ガス血症、肺高血圧は、進行した COPD によくみられる合併症である。National Emphysema Treatment Trial (NETT) の重症 COPD の母集団を用いてこれらの特性に関連した遺伝子多型の同定を試みた。</p> <p>NETT Genetics Ancillary Study の 389 例について 5 つの以前 COPD 感受性に関連を指摘されている候補遺伝子 (EPHX1, SERPINE2, SFTPB, TGFBI, and GSTP1) の SNP の遺伝子型を決定した。これらの SNP と 3 つの COPD 関連特性 (Pao(2), Paco(2), 及び肺動脈収縮期圧) との相関を線形回帰モデルにて検討した。低酸素血しょうに関連していた遺伝子については、再現性を Boston Early-Onset COPD Study の proband について検討した。</p> <p>NETT Genetics Ancillary Study の母集団においては、EPHX1 [p = 0.01 to 0.04]、SERPINE2 [p = 0.04 to 0.008] の SNP が低酸素血症との関連を示した。SFTPB の 1SNP は肺動脈収縮期圧と関連を示した (p = 0.01)。Boston Early-Onset COPD Study の proband においては、EPHX1 と SERPINE2 の SNP は酸素投与の必要性と関連を示した。</p>	

以上、重症 COPD において、EPHX1 と SERPINE2 の SNP は 2 つの異なる母集団にて低酸素血症と関連を示し、SFTP B の SNP は NETT の母集団で肺動脈圧と関連していた。

論文のタイプ	原著	
Author	Shiraishi K, Kohno T, Kunitoh H, 他	
Title	Contribution of nicotine acetylcholine receptor polymorphisms to lung cancer risk in a smoking-independent manner in the Japanese	
和訳タイトル	ニコチン-アセチルコリン受容体の遺伝子多型は、日本人において喫煙と独立した様式で肺癌のリスクに寄与していた。	
Journal	Carcinogenesis.	
巻	30	
号	1	
ページ	65-70	
年	2009	
キーワード	ニコチン-アセチルコリン受容体	Nicotine acetylcholine receptor
	遺伝子多型	Polymorphism
	肺癌	Lung cancer
	喫煙	Smoking
読んだ人	石井 健男	
読んだ期日	2009. 03. 01	
重要度 (アカデミック)	3	
重要度 (啓蒙的)	3	
抄録	<p>最近のヨーロッパ及びアメリカの母集団を用いた複数のゲノムワイド相関研究(GWA)にて、ニコチン中毒との関連を指摘されている二つのニコチン-アセチルコリン受容体 (CHRNA) 遺伝子を含む領域に存在する SNP と肺癌のリスクとの関連が見出された。喫煙者における肺癌リスクとの関連は一致しているが、非喫煙者において、また喫煙行動とのかかわりについては結果が一致を見ていない。CHRNA SNP の肺癌リスクとしての重要性に関するさらなる情報を得るため、この遺伝子領域における7つの SNP と肺癌リスク及び喫煙状況との関連を、日本人の母集団を用いた疾患対象研究にて、すなわち1250の肺癌例(562の腺癌, 391の扁平上皮癌及び297の小細胞癌)及び936の対照例にて検討した。上記のGWA研究にて感受性はプロタイプとされたrs8034190, rs16969968及びrs1051730の3SNPのマイナーアレルを有するハプロタイプの頻度は、ヨーロッパ及びアメリカの母集団(0.3-0.4)と比較し日本人で</p>	

は非常に頻度が低い (0.013) 。しかしながら、このハプロタイプは日本人においても肺癌リスクと有意相関がみられた (odds ratio = 2.3, 95% confidence interval = 1.5-3.7, P = 0.00028)。この関連は、喫煙者においても、非喫煙者においても、すべての組織型においても同様であった。このハプロタイプを有する例のほうが喫煙の程度が強かったが有意ではなかった。CHRNA の SNP が、割合としては小さいものの日本人においても喫煙とは独立した様式で肺癌の感受性に影響を与えていることが示唆された。

論文のタイプ	総説	
Author	Jones R, Pembrey M, Golding J, 他	
Title	The search for genotype/phenotype associations and the phenome scan	
和訳タイトル	ジェノタイプ/フェノタイプ関連の探索とフェノムスキャン	
Journal	Paediatr Perinat Epidemiol.	
巻	19	
号	4	
ページ	264-275	
年	2005	
キーワード	ジェノタイプ	Genotype
	フェノタイプ	Phenotype
	フェノムスキャン	Phenome scan
読んだ人	石井 健男	
読んだ期日	2009. 03. 01	
重要度 (アカデミック)	3	
重要度 (啓蒙的)	4	
抄録	<p>ジェノタイプとフェノタイプの関連を調べるすべてのアプローチ方法には共通した問題点がある。ゲノムスキャンや候補遺伝子アプローチとを比較すると、前者は遺伝子レベルあるいはメカニズムについての仮定は少ないが統計学的に非常に困難な部分があり、後者は統計学の問題点は部分的に解決しているが遺伝子的にあるいはメカニズムのレベルでより多くの仮定のうえでの方法である点か問題である。現在の問題点としては、遺伝子多型とフェノタイプの関係の本質についての情報の欠如がある。すなわち、異なったクラスの遺伝子あるいは塩基配列の関与している頻度、最もよく関与している遺伝子多様性のタイプ、解析に適用すべき適切な遺伝モデルなどに関する情報が欠如している。包括的な問題としては多重検定があり、解決方法としてより少ない種類の変数となるべく遺伝的情報を統合することがあげられる。計測の反対側において、フェノタイプをどのようにとらえるかの複雑さも多重検定問題に影響を与えることとなる。すなわち、フェノタイプについて疾患のアウトカムで規定するか、疾患に至る中途のフェノタイプあるいは特性にて規定するか、といったことである。第3の問題としては、遺伝子相互及び遺伝子-環境の相互関係を</p>	

どのように処理すれば最良か、あるいは無視してしまってもよいかという問題がある。より多くのジェノタイプ-フェノタイプ相関が見出されるにつれこれらの質問への答えが見出されて行くはずである。この論文にてジェノタイプ-フェノタイプ相関研究の新しいアプローチとしてフェノムスキャンを提唱する。同方法では、コホートにおいて高密度のフェノタイプの情報について遺伝子多様性との関連をスキャンする。We believe that this approach can generate data that will be useful in answering generic questions about genotype/phenotype associations as well as in discovering novel ones.

研究成果の刊行に関する一覧表

その他（リーフレット、手引書）

著者氏名	論文タイトル名	出版年	ページ
木田厚瑞	タバコの害について1分間だけ考えてみませんか？	2009	1-2
木田厚瑞	タバコの害について5分間だけ考えてみませんか？	2009	1-6
木田厚瑞	あなたの患者さんに禁煙を勧めませんか	2009	1-5

あなたの患者さんに禁煙を勧めませんか

- COPD は喫煙でおこる生活習慣病です。
- 先進諸国では女性の COPD が急増しています。
- 女性は男性よりも COPD を発症しやすいことが分かっています。
- タバコでおこる病気のビッグスリーは COPD, 肺がん、虚血性心疾患です。
- 禁煙の決断はプライマリケアでのアドバイスの効果が大きいことが知られています。
- 私たちは全ての医療者が患者さんの健康といのちを守るために禁煙を勧めることを提唱します。
- 「1 分間の禁煙の勧め」、「5 分間の禁煙の勧め」を 1-5^{イチゴ}運動と呼んでいます。これを進める運動にあなたも参加しませんか。

今回のリーフレットは若年女性の禁煙対策を目的としたものとして作成した。手引書はこれに合わせたものである。

COPD は喫煙でおこる生活習慣病です

タバコ対策が不十分なままいけば 20 年以内に世界中で若年死亡や疾病による健康障害の最たる原因は「喫煙」になると予想されています (WHO 報告書、2003) [1]。若い世代への禁煙の呼びかけはこれから 30~50 年先の社会全体を健康なものに変えていく効果が期待されます [1]。

米国では毎年、タバコによる死亡者は約 43,8000 人と報告され [2]、喫煙者の半数近くがタバコにより死亡するといわれます [3, 4]。他方、喫煙者の 7 割が禁煙したいと思っています [5, 6] が達成できる人は年間、2-3% というのが実態です [7, 8]。ある調査では 6 ヶ月の禁煙を達成できる人は 6~23 人にわずか一人という報告しています [9]。

COPD は喫煙でおこる生活習慣病です [10]。

1. da Costa e Silva V, ed. Tools for advancing tobacco control in the XXIst century: policy recommendations for smoking cessation and treatment of tobacco dependence. Tools for public health. Geneva: World Health Organization, 2003.
2. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. JAMA 2004; 291:1238-1245. Erratum in: JAMA 2005; 293:293-294. JAMA 2005; 293:298.
3. Edwards R. The problem of tobacco smoking. BMJ 2004; 328:217-219.
4. Gates TJ. Screening for cancer: evaluating the evidence. Am Fam Physician 2001; 63:513-522.
5. Owen N, Wakefield M, Roberts L, Esterman A. Stages of readiness to quit smoking: population prevalence and correlates. Health Psychol 1992; 11:413-417.
6. Lader D. Smoking-related Behaviour and Attitudes, 2006. A report on research using the National Statistics Omnibus Survey produced on behalf of the Information Centre for health and social care. Omnibus Survey Report No. 32. Newport: Office for National Statistics, 2007.
7. Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses -- United States, 1997-2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54:625-628.
8. Tobacco use among adults -- United States, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006; 55:1145-1148.
9. Watts SA, Noble SL, Smith PO, Disco M. First-line pharmacotherapy for tobacco use and dependence. J Am Board Fam Pract 2002; 15:489-97.
10. 木田厚瑞. 肺の生活習慣病 (COPD): 咳、痰、息切れを疑う. 中央公論新社, 2008.

先進諸国では女性の COPD が急増しています

米国が 2000 年に行った疫学調査のデータではじめ初めて女性の COPD 死亡者が男性を上回ったと報告されました[11]。

11. Mannino D, Homa D, Akinbami L, Ford E, Redd S. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51:1-16.

女性は男性よりも COPD を発症しやすいことが分かっています。

女性の COPD は男性よりも息切れが強く、肺機能の低下が進みやすいことが指摘されています[12, 13]。女性の方が喫煙の影響を受けやすく、禁煙ができにくいといわれています[14]。

12. Han MK, Postma D, Mannino DM, Giardino ND, Buist S, Curtis JL, Martinez FJ. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1179-1184.
13. Martinez F, Curtis J, Sciruba F, Mumford J, Giardino N, Weinmann G, Kazerooni E, Murray S, Criner G, Sin D, et al.; NETT Research Group. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:243-252.
14. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:381-390.

タバコでおこる病気のビッグスリーは COPD、肺がん、虚血性心疾患です。

タバコが原因でおこる病気のビッグスリーは COPD、肺がん、虚血性心疾患です[15]。約 6,000 人の COPD の患者さんを 3 年間追跡し死因を調査した研究では虚血性心疾患による死亡が 1/3 近くあり、また肺がんによる死亡が多いことが判明しました[16]。COPD は肺だけの病気ではなく全身のさまざまな臓器に慢性の病変を起こします。共通のルーツは長年の喫煙です。

15. Gerhardsson de Verdier M. The big three concept: a way to tackle the health care crisis? *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:800-805.
16. 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* 2007; 356:775-789.

禁煙の決断はプライマリケアでのアドバイスの効果が大きいことが知られています。

禁煙を決断するもっとも良い機会はプライマリケアを受診したときだといわれます[17]。

喫煙者の大多数が年に一度は受診の機会があるといわれます[18]。喫煙者はかかりつけ医から禁煙を勧められたときに決断することがもっとも多いことが知られています[19, 20]。また受診の際に禁煙をアドバイスしてくれた医療者に対する患者さんの満足度はしなかった場合よりも高いのです[21, 22]。

英国のプライマリケア学会で呼吸器疾患に力を入れているグループ（IPCRG; International Primary Care Respiratory Group）は喫煙している医療者は患者さんに禁煙を勧めることが少ないと述べています[17]。自分にとって都合の悪いことは人には勧めたがらないのが心情です。私たちはまず全ての医療者に禁煙を呼びかけます。その上で全ての医療者が全ての喫煙患者さんに禁煙のアドバイスをする運動を進めたいと考えます。これはヨーロッパでの同様な運動に呼応するものです[17]。

17. van Schayck OC, Pinnock H, Ostrem A, Litt J, Tomlins R, Williams S, Buffels J, Giannopoulos D, Henrichsen S, Kaper J, Korzh O, Rodriguez AM, Kawaldip S, Zwar N, Yaman H. IPCRG Consensus statement: tackling the smoking epidemic - practical guidance for primary care. *Prim Care Respir J* 2008; 17:185-193.
18. Zwar NA, Richmond RL. Role of the general practitioner in smoking cessation. *Drug Alcohol Rev* 2006; 25:21-26.
19. Richmond R, Kehoe L, Heather N, Wodak A, Webster I. General practitioners' promotion of healthy life styles: what patients think. *Aust NZ J Pub Health* 1996; 20:195-200.
20. Duaso M, Cheung P. Health promotion and lifestyle advice in general practice: what do patients think? *J Adv Nurs* 2002; 39:472-479.
21. Barzilai D, Goodwin M, Stange K. Does health habit counseling affect patient satisfaction? *Prev Med* 2001; 33:595-9.
22. Sciamanna C, Novak S, Houston T, Gramling R, Marcus B. Visit satisfaction and tailored health behavior communications in primary care. *Am J Prev Med* 2004; 26:426-30.

「1分間の禁煙の勧め」、 「5分間の禁煙の勧め」

喫煙者が禁煙に踏み切る過程として5Aが知られています。Asking, Assessing, Advising, Assisting, Arranging がそれです[23, 24, 25]。プライマリケアで禁煙を勧める場合、くどくどした長いアドバイスは逆効果であり、1分間以内、5分間以内の方が良いといわれています[17]。1分間以内のアドバイスで禁煙に踏み切る割合は3倍となり5分間以内で4倍になることが知られています[17]。

23. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals:

an update. Thorax 2000; 55:987-99.

24. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Treating Tobacco use and Dependence. Clinical Practice Guideline. Rockville, US: Department of Health and Human Services, 2000.
25. Raw M, European Partnership to Reduce Tobacco Dependence. WHO evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. World Health Organization, 2001.

私たちは全ての医療者が患者さんの健康といのちを守るために禁煙を勧めることを提唱します。

残念ながらわが国の禁煙政策は文明国の中では下位に近い状態です。患者さんに対する禁煙教育はプライマリケアでもっとも効果的であることが知られています。医療者が喫煙している患者に出会ったらとにかく禁煙を勧める、多忙な毎日の診療の中でこれを行い続けていくことは容易なことではないでしょう。医療に関わる人ならば患者さんができるだけ早く禁煙に踏み切るように禁煙の大切さを情報として提供する、あるいは相談に乗ってあげる。このようにでも禁煙運動を草の根的に広げていかなければどうにもならない状態まできているのです。

Let's Think

いつまでも美しくあるために♪



タバコの害について
1分間だけ考えてみませんか？