

2008, New Orleans, US (Circulation 118; suppl
2: S362, 2008)

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

研 究 報 告

COPD 患者の気管支拡張反応に与える アドレナリン受容体遺伝子 (*ADRB2*) 多型の意義に関する研究

西村 正治

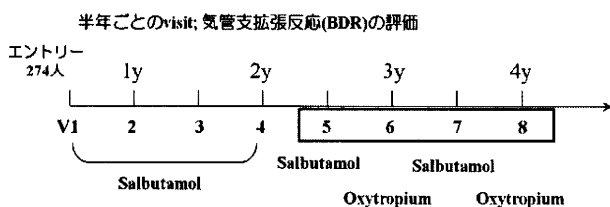
北海道大学医学部第一内科

はじめに

β_2 刺激薬と抗コリン薬は、COPD 治療に用いられる代表的な気管支拡張薬であり、最近の臨床試験の結果からも、両薬剤の併用が最大の気管支拡張作用効果を期待できることが報告されている。以前我々は、COPD 患者において、*ADRB2* 遺伝子多型 (Arg16Gly) と salbutamol に対する反応について検討し、Gly は salbutamol による強い反応性を呈することを報告した¹⁾。近年、同遺伝子多型が、抗コリン薬に対する反応をも規定する結果が報告されており、Arg と抗コリン薬による反応性との関連が示されている^{2,3)}。以上の背景により、本研究では、*ADRB2* 遺伝子多型が両薬剤に対する反応の優位性を規定する可能性について検討した。

対象と方法

患者個々の気管支拡張反応 (Bronchodilator response: BDR) は、測定間のばらつきを考慮した検討が重要である⁴⁾。北海道 COPD コホート研究⁵⁾では、274人の患者のエントリー後、半年ごとの visit において BDR を測定してきた。特に visit 5 以降では、salbutamol (SA) と oxytropium



Visit 5,7: Salbutamolに対するBDR (400 μ g / 4 puff 吸入30分後)

Visit 6,8: Oxytropiumに対するBDR (400 μ g / 4 puff 吸入60分後)

図1. 北海道 COPD コホート研究: プロトコル

(OX) による BDR を交互に測定しており (図1)、本研究では、SA に対する BDR として visit 5, 7 の平均値, OX に対する BDR として visit 6, 8 の平均値を用い、計188人における、BDR と *ADRB2* 遺伝子多型との関連を検討した。

結果

両薬剤に対する BDR は統計学的に有意に正の相関を認めるものの ($r=0.36$, $P<0.001$), 一方の薬剤に優位な反応を示す個体が存在することが

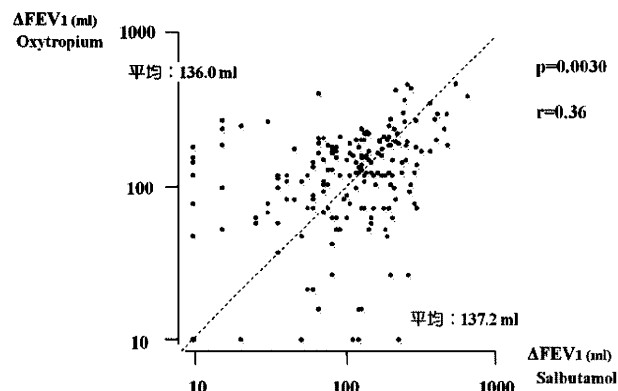


図2. 個々の Salbutamol と Oxytropium に対する Δ FEV₁ の関係

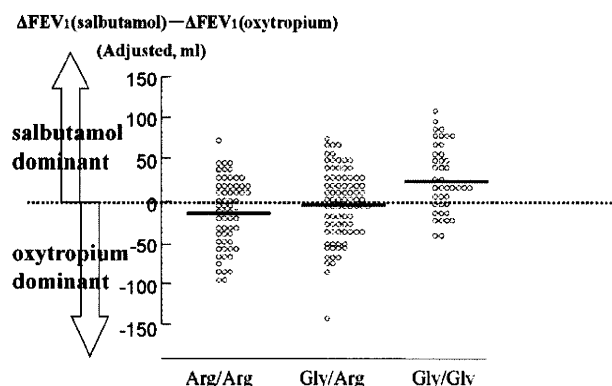


図3. Arg16Gly 多型と Salbutamol と Oxytropium に対する BDR の優位性との関連

遺伝子型	(chi-square test)		
	Arg/Arg	Arg/Gly	Gly/Gly
oxytropium dominant	38	45	14
salbutamol dominant	23	36	38
p=0.011			
Allele	Arg	Gly	
oxytropium dominant	121	73	
salbutamol dominant	82	92	p=0.0023

図4. Arg16Gly 多型と両薬剤に対するBDRの優位性との関連

わかった(図2)。Arg16Gly多型と両薬剤の優位性[ΔFEV₁(OX)-ΔFEV₁(SA)]との関連を検討したところ、ArgはOXに、GlyはSAに優位性を示した(図3, 4)(0.001<P<0.05)。

考案

本研究の結果は、COPDの治療において、遺伝学的背景の観点からも、両薬剤の併用効果の意義を示唆する結果と考えられた。

結論

ADRB2 遺伝子多型は、β2 刺激薬と抗コリン薬に対する反応の優位性を規定する因子の一つであると考えられた。

参考文献

1. Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, et al: β2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest*, 132: 1485-1492, 2007
2. Park HW, Yang MS, Park CS, et al: Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRβ2 as a potential marker to predict response. *Allergy*, 64: 778-783, 2009
3. Umeda N, Yoshikawa T, Kanazawa H, Hirata K, Fujimoto S: Association of b2-adrenoreceptor genotypes with bronchodilatory effect of tiotropium in COPD. *Respirology*, 13: 346-352, 2008
4. Calverley PMA, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW, for the ISOLDE study investigators: Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 58: 659-664, 2003
5. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, et al: Characterization of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 62: 932-937, 2007

COPD と MPO 遺伝子多型との関連

伊東 理子¹, 花岡 正幸¹, 安尾 将法¹, 小林 信光¹
池川香代子¹, 野村 弥生¹, 藤本 圭作², 久保 惠嗣¹

信州大学医学部内科学第一講座¹, 信州大学保健学科検査技術科専攻生態情報検査学講座²

はじめに

アクロレインはタバコ煙中に含まれる毒性が強いアルデヒドで、アクロレインの吸入もしくは、腹腔内投与した動物で（ラット、イヌ、サル）で肺気腫・慢性気管支炎の報告があることから、COPD の原因物質の一つと考えられている¹⁾。COPD 患者の呼気や喀痰中にはアクロレインが高濃度で検出される²⁾。

2009年の検討で、禁煙後においても COPD 症例の血中のアクロレイン濃度がコントロール群より高いことから、内因性のアクロレイン産生が COPD に関与している可能性が考えられた。

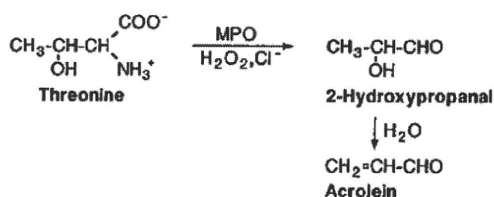
活性化された好中球は、MPO-H₂O₂-chloride system によって、ヒドロキシアミノ酸を反応性の高いアルデヒドへ変化させることが報告されており、酸化ストレス下では、Myeloperoxidase (MPO) によってスレオニンからアクロレインが産生されることが知られている³⁾。

そこで内因性のアクロレインの産生に係わる myeloperoxidase (MPO) の遺伝子多型と COPD の関連について検討した。

対象と方法

COPD 群 : 260名

信州大学医学部附属病院に受診し、喫煙歴を有する患者で、①気管支拡張薬投与後 FEV₁ 1.0/



FVC < 70% or FEV₁ 1.0/FVC < 70% かつ % FEV₁ 1.0% < 60%, ②COPD 以外の気流制限を呈する疾患を除外

コントロール群 : 130名

健康診断・人間ドック目的で当科の関連病院を受診し、①50歳以上、10 pack years 以上の喫煙歴のある健康人、②FEV₁ 1.0/FVC > 70%, % FVC > 80%

方法

①血漿中の MPO 濃度を ELISA 法で測定し、COPD 群とコントロール群間で比較した。

②Fig. 1 に示した MPO 遺伝子多型（単塩基多型 = SNP）について TaqMan 5' システムを用いてタイピングを行い、その頻度を両群間で比較した。また、SNP と MPO 濃度との関連、COPD の重症度との関連を検討した。



Fig. 1. MPO gene

Table 1. COPD 群コントロール群患者背景

	COPD 群	コントロール群
Number	260	130
年齢	71.0 ± 7.7	62.7 ± 9.5*
性別 (M/F)	255/5	125/4
喫煙歴 (pack years)	59.4 ± 29.6	38.7 ± 18.3*
FEV ₁ (L)	1.6 ± 0.7	2.6 ± 0.5*
FEV ₁ 1% predict	58.9 ± 21.8	88.1 ± 12.8*
FEV ₁ /FVC (%)	51.9 ± 11.3	80.4 ± 6.8*

Values are mean ± SD. * compared with COPD p < 0.01

結果

COPD 群, コントロール群の患者背景を Table 1 に示す。

両群間で, 年齢と喫煙歴に有意差を認めた。

次に, 両群の MPO 濃度を Fig. 2 に示す。

MPO の血中濃度は両群間で有意差を認めなかった。

COPD 群とコントロール群の MPO SNPs のアレル頻度を Fig. 3 に示す。

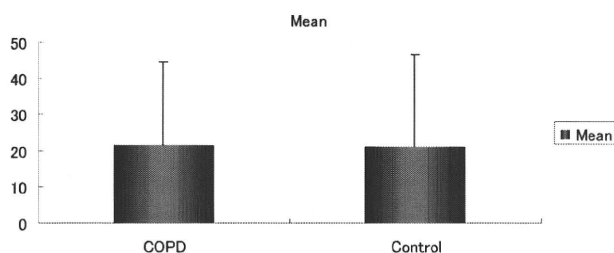


Fig. 2. MPO concentration in both groups
COPD 21.4 ± 23.2 ng/ml Control 21.3 ± 25.5 ng/ml p>0.05 (Student t test)

両群間で MPO SNPs 頻度に有意差を認めなかった。

次に COPD 群において MPO SNPs と COPD の重症度 (% FEV₁), MPO の血中濃度, アクロレイン濃度との関連を Fig. 4 に示す。

COPD の重症度, MPO 血中濃度, アクロレイン血中濃度と MPO SNPs との間に関連を認めなかった。

考案

今回の検討では, MPO 遺伝子多型は COPD の病態と関連を認めなかった。アクロレインは, グルタチオンによって代謝されるが, この反応は glutathione-S-transferases (GSTs) によって触媒される。GSTs には多くの isoform があり, GST の活性度が異なることが知られている。GSTM1 を保有しない喫煙者は, GSTM1 を保有する喫煙者と比較し, 有意に DNA ダメージの頻度が高かったことが報告されている⁴⁾。

dbSNP	Name	COPD 群 (n=260) freq	コントロール群 (n=130) freq	p* COPD vs コントロール
rs2107545 (T>C)	SNP1	0.11	0.12	ns
rs2243828 (A>G)	SNP2	0.11	0.12	ns
rs7208693 (C>A) (Val→Phe)	SNP3	0.14	0.13	ns
rs2071409 (A>C)	SNP4	0.09	0.08	ns

freq: minor allele frequency ns: not significant * p-values: Chi square test

Fig. 3. The allele frequencies of the SNPs in cases and controls

	Allele	FEV 1% predict (%)	MPO (ng/ml)	Acrolein-lysine (nmol/ml)	p value* FEV 1% predict/MPO/Acrolein-lysine
rs2107545 T>C	Allele C (+)	55.8 ± 19.2	20.3 ± 14.0	157.7 ± 60.3	ns/ns/ns
	Allele C (-)	59.8 ± 22.4	21.0 ± 23.7	175.7 ± 78.8	
rs2243828 A>G	Allele G (+)	55.8 ± 19.2	20.3 ± 14.0	157.7 ± 60.3	ns/ns/ns
	Allele G (-)	59.8 ± 22.4	21.0 ± 23.7	175.7 ± 78.8	
rs7208693 C>A (Val→Phe)	Allele A (+)	58.3 ± 21.0	21.6 ± 22.5	167.4 ± 71.1	ns/ns/ns
	Allele A (-)	59.2 ± 22.1	20.4 ± 21.2	174.2 ± 82.9	
rs2071409 A>C	Allele C (+)	55.2 ± 18.5	19.6 ± 14.6	158.9 ± 21.8	ns/ns/ns
	Allele C (-)	58.9 ± 21.8	20.9 ± 22.5	174.1 ± 79.1	

Values are mean ± SD. By student's t test assuming dominant genetic model ns: not significant

Fig. 4. Association of FEV1% predict, MPO concentration and Acrolein-lysine concentration with MPO genotypes in COPD group

内因性のアクロレインが COPD の病態に関連しているとすれば、MPO を介したアクロレインの産生ではなく、GST を介したアクロレインの代謝の相違が COPD の病態に関連している可能性が考えられた。

結 論

COPD の病態に MPO 遺伝子多型は関連を認めなかった。

参考文献

1. Lyon JP, Jenkins LJ Jr, Jones RA, Coon RA, Siegel J: Repeated and continuous exposure of laboratory animals to acrolein. *Toxicol Appl Pharmacol*, 17(3): 726-732, 1970
2. Corradi M, Pignatti P, Manini P, Andreoli R, Goldoni M, Poppa M, Moscato G, Balbiz AB: Mutt Comparison between exhaled and sputum oxidative stress biomarkers in chronic airway inflammation. *Eur Respir J*, 24: 1011-1017, 2004
3. Melissa M Anderson*, Stanley L Hazen*, Fong F Hsu* and Jay W: Heinecke Human Neutrophils Employ the Myeloperoxidase-HydrogenPeroxide-Chloride System to Convert Hydroxy-amino Acids into Glycolaldehyde, 2-Hydroxypropanal and Acrolein. *J Clin Invest*, 424-432, 1997
4. Berhane K, Widersten M, Engström A, Kozarich JW, Mannervik B: Detoxication of base propenals and other alpha, beta-unsaturated aldehyde products of radical reactions and lipid peroxidation by human glutathione transferases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91(4): 1480-1484, 1994

胸部 CT での気腫化病変と COPD 患者の予後との関連

室 繁郎, 春名 茜, 工藤 恵, 田辺 直也, 清川 寛文
黄瀬 大輔, 星野 勇馬, 平井 豊博, 三嶋 理晃

京都大学医学部附属病院呼吸器内科¹

背景

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の予後因子として、一秒量の低下¹⁾, 肺拡散能 (DLCO) 低下²⁾, 残気率 (RV/TLC) の増大³⁾, 高齢⁴⁾, 栄養状態の不良 (BMI 低値)⁵⁾ が知られている。これらの因子は胸部 CT で評価した気腫病変の重症度と関連することが報告されている⁵⁻¹¹⁾。そこで、COPD 患者において、肺気腫病変は予後予測因子であるという仮説を立て、後ろ向きコホート研究にて検証した。

対象と方法

1995年から2005年4月までの間に京都大学医学部附属病院呼吸器内科を受診した安定期 COPD 患者で、胸部 CT 検査と呼吸機能検査を施行した251名を登録した。除外基準は、1) 40歳未満, 2) 20 pack-year 未満の喫煙歴, 3) COPD 以外の呼吸器疾患の合併, 4) 胸部手術の既往, 5) 在宅酸素療法中の患者とした。既報⁶⁾に準じて、上中下肺野の肺野の低吸収領域 (LAA%) を算出し、気腫病変の重症度とした。予後調査はカルテベースにて、2009年3月31日時点での生死を確認した。死亡の場合は、死亡日と死因を調査した。カルテにて不明の場合は、電話、手紙による聞き取り調査を行った。

死因は、肺炎と COPD 増悪の呼吸不全、肺がん、心血管障害による心不全、肺がん以外の悪性腫瘍、その他に分類した。

結果

251名中241名の予後を確認した。フォローアッ

表 1. 患者背景 (n=1)

	Mean ± SD	Range
年齢 (歳)	68.7 ± 7.0	47-88
男/女	236/15	
BMI (kg/m ²)	21.4 ± 3.0	14.0-29.5
喫煙歴 (現喫煙/過去喫煙)	97/154	
喫煙指数 (pack-years)	62.8 ± 31.8	20.0-240.0
FEV ₁ predicted (%)	50.3 ± 17.0	10.0-95.1
RV/TLC (%)	47.0 ± 10.1	26.1-78.0
DL _{CO} /V _A (ml/min/mmHg/l)	3.18 ± 1.21	0.70-7.94
LAA% (%)	22.1 ± 11.8	2.3-53.9
LAA%-upper lung (%)	26.2 ± 17.3	1.4-77.8
LAA%-lower lung (%)	20.6 ± 11.6	2.0-60.3

プ率は96%であった。登録時の平均年齢68.7歳、男性236例、女性15例、対予測値1秒量は平均50.3%であった (表1)。

平均追跡期間は2,933日 (約8年間) であり、死亡例79例 (31.5%) であった。死亡原因の内訳は、1) 肺炎と COPD 増悪を含む呼吸不全 (40例, 50.6%), 2) 肺がん (13例, 16.5%), 3) 心血管障害 (5例, 6.3%), 4) 肺がん以外の悪性腫瘍 (3例, 3.8%), 5) その他 (18例, 22.8%) であった。

Cox の比例ハザードの単変量解析では、全死亡および呼吸不全関連死亡の予後因子として、年齢、FEV₁、DL_{CO}、RV/TLC、BMI、LAA% が有意な因子であった。Cox の比例ハザードの多変量解析では、全死亡においては年齢、BMI、LAA% が、呼吸不全関連死亡においては、年齢と LAA% が独立した予後因子であった。また、 Kaplan-Meier 生存曲線では、気腫が強度の群では、気腫が軽度の群に比して、予後が悪いことが確認できた。

表 2. Cox 比例ハザード分析による単変量解析 (呼吸不全死)

変数	n	ハザード比 (95% CI)	P 値
年齢 (歳)			
74.6-88.8	51	1.65 (1.16-2.28)	0.006
47.9-74.5	200	Reference	
Pack years			
84.0-240.0	50	1.32 (0.88-1.89)	0.163
20.0-82.5	201	Reference	
BMI (kg/m ²)			
14.01-18.75	51	1.70 (1.22-2.33)	0.003
18.81-29.48	200	Reference	
FEV ₁ % predicted (%)			
0.32-0.88	50	1.66 (1.20-2.26)	0.003
0.90-2.97	201	Reference	
RV/TLC (%)			
55.9-78.0	51	1.84 (1.33-2.51)	<0.001
26.1-55.8	200	Reference	
DL _{CO} /V _A (mmol/min/kPa/l)			
0.70-2.12	50	1.95 (1.34-2.75)	<0.001
2.13-7.94	198	Reference	
LAA% (%)			
32.4-53.9	51	1.86 (1.35-2.55)	<0.001
2.3-32.3	200	Reference	

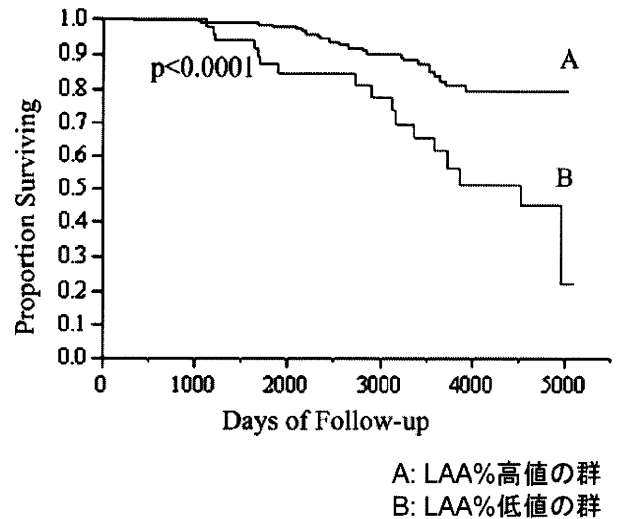


図 1

考 案

既報においては、重症 COPD の予後調査において、LAA% は予後因子にならなかつたとの報告がある¹¹⁾。今回の検討で COPD で LAA% が独立した予後因子となった理由としては、1) 単一施設の患者のデータを用いた事で、医療水準の差などの施設間格差の影響を考慮する必要がないこと、2) 同一 CT および撮像条件・プロトコ

ル用いたことにより、気腫の評価方法が一定であること、3) 観察期間が長期であること、4) 様々な病期の患者を調査したことにより、気腫の予後に与える影響を鋭敏に検出することができたことなどが考えられる。

COPD には様々な病型分類が提唱されているが、病型に関わらず、気腫病変を特異的に定量することが病態評価には重要であると考えられた。また、気腫病変が全身状態と関連しているという既報⁹⁾とあわせて考慮すると、気腫自体が、COPD の生命予後と関連する systemic effect を反映している可能性も想定される¹¹⁻¹⁴⁾。

結 語

CT で評価した気腫病変の重症度は COPD の予後関連因子である。今後は、既報の予後因子であ

表 3. Cox 比例ハザード分析による単変量解析 (呼吸不全死, 全死亡)

変数	n	ハザード比 (呼吸不全死)	P 値	ハザード比 (全死亡)	P 値
年齢 (歳)					
74.6-88.8	51	1.89 (1.25-2.78)	<0.01	1.81 (1.38-2.34)	<0.0001
47.9-74.5	200	Reference		Reference	
BMI (kg/m ²)					
14.01-18.75	50	1.34 (0.93-1.91)	0.112	1.30 (1.00-1.87)	0.049
18.81-29.48	201	Reference		Reference	
LAA% (%)					
32.4-53.9	51	1.74 (1.18-2.54)	<0.01	1.45 (1.10-1.90)	<0.009
2.3-32.3	200	Reference		Reference	

る呼吸困難，運動耐用能などを含めた予後因子との関連を検討する前向き試験が望まれる。

参考文献

1. Hansen EF, et al: *Am J Respir Crit Care Med*, 1999
2. Oga T, et al: *Am J Respir Crit Care Med*, 2003
3. Casanova C, et al: *Am J Respir Crit Care Med*, 2005
4. Anthonisen NR, et al: *Am Rev Respir Dis*, 1986
5. Wilson DO, et al: *Am Rev Respir Dis*, 1986
6. Sakai N, et al: *Chest*, 1994
7. Soejima K, et al: *Am J Respir Crit Care Med*, 2000
8. Orlandi I, et al: *Radiology*, 2005
9. Ogawa E, et al: *Thorax*, 2009
10. Martinez FJ, et al: *Am J Respir Crit Care Med*, 2006
11. Boschetto P, et al: *Eur Respir J*, 2003
12. Parr DG, et al: *Respir Res*, 2006
13. Damiano VV, et al: *J Clin Invest*, 1986
14. Papaioannou AI, et al: *Respir Med*, 2010

COPD assessment test (CAT) の寄与因子に関する研究

谷口 博之¹, 木村 智樹¹, 桑原真梨子¹, 近藤 康博¹

片岡 健介¹, 小川 智也², 渡邊 文子², 有蘭 信一²

公立陶生病院呼吸器アレルギー内科¹, 同中央リハビリテーション部²

はじめに

COPD は慢性に進行する気流制限を特徴としており, 労作時の呼吸困難を来し日常生活に支障をきたす。そのため COPD の治療の目的の一つとして健康関連 QOL の改善は重要である。COPD の健康関連 QOL を評価するツールとして従来からあるものには, 呼吸器疾患に特異的な調査票として Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)¹⁾, St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)²⁾, 一般的な QOL 調査票として the Medical Outcomes Study Short Form (SF36)³⁾ などがある。これらの質問票は治療の効果判定などには有用であるが, SGRQ では50項目の質問からなるなど, 煩雑で日常臨床では使用しづらい欠点があった。2009年に Jones らが開発した COPD アセスメントテスト (CAT) は, 8項目の質問に対し, 問題がない場合 0 点, 重篤な場合には 5 点をつけて合計点で判定するもので, SGRQ との良好な相関が報告されている⁴⁾。CAT 日本語版は相澤らにより開発され⁵⁾, 本邦においても日常臨床でも用いることができる。

COPD における健康関連 QOL の寄与因子については, 肺機能検査・呼吸困難感・運動耐容能・精神心理学的因子など種々の要因が影響を及ぼしている^{6,7)}。CAT の寄与因子についても同様な要因が影響を及ぼしていると考えられる。今回我々は CAT の寄与因子について検討した。

対象と方法

対象患者

公立陶生病院に通院中の COPD 患者で CAT と

同時期に多面的な評価を行った30名 (男性29名) を対象にした。対象患者の基準は, (1) FEV₁/FVC が70%未満, (2) 安定期 (評価前1年以内に感染や急性増悪がない), (3) 年齢は50歳以上, 90歳未満, (4) ステロイド内服なし, (5) 心疾患の合併なし, (6) そのほかの重篤な病態の合併 (脳血管障害, 関節炎, 悪性疾患) なし, とした。

方法

表1. 患者背景

n = 30	mean ± SD	range
年齢 (歳)	72.5 ± 6.2	57 - 81
男 : 女	29 : 1	
肺機能検査		
VC (L)	2.56 ± 0.48	1.8 - 3.56
FEV1 (L)	0.93 ± 0.41	0.45 - 1.93
FEV1% pred (%)	44.7 ± 21.2	20.4 - 102.8
RV/TLC (%)	48.7 ± 9.524	28.5 - 70.9
Dlco (ml/mim/mmHg)	6.50 ± 2.93	1.47 - 13.11
Dlco/VA	1.66 ± 0.78	0.36 - 3.18
呼吸困難スケール		
MMRC	2.2 ± 0.89	1 - 4
BDI	6.5 ± 2.3	3 - 11
BorgScore	6.5 ± 2.3	3 - 10
運動耐容能		
6MWT (m)	423.3 ± 114.6	150 - 583
VO2max (ml/min/kg)	12.1 ± 3.4	5.5 - 18.8
HADS		
不安	5.7 ± 3.8	0 - 13
抑うつ	7.2 ± 3.5	1 - 14
SGRQ		
symptom	60.1 ± 18.6	13.2 - 84.5
activity	70.7 ± 15.8	36.3 - 92.5
impact	38.5 ± 16.0	12.7 - 80.0
total	51.9 ± 14.3	25.6 - 80.0

多面的な評価として、健康関連 QOL、肺機能検査、呼吸困難感、運動耐容能、精神心理学的因子を施行した。健康関連 QOL は SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) を用いた。肺機能検査 (CHESTAC-55V; Chest; 東京, 日本) は肺活量 (vital capacity: VC), 一秒量 (forced expiratory volume in one second: FEV₁), 残気量 (residual volume: RV) を全肺気量 (total lung capacity: TLC) で除した RV/TLC, 肺拡散能 (carbon monoxide diffusing capacity: DLco) を検討した。日常の呼吸困難感の評価は ATS/ERS の MRC 息切れスケール (Modified Medical Research Council: MMRC)⁸⁾ と, Baseline Dyspnea Index (BDI)⁹⁾ を使用した。また 6 分間歩行試験終了時の呼吸困難 (Borg Score at the end of exercise) も測定した。運動耐容能は 6 分間歩行試験 (6 minutes walk test: 6MWT), 自転車エルゴメーター (Ergometer 232 CXL; COMBI; 東京, 日本) による漸増運動負荷試験時の最大酸素摂取量: VO₂ max) を測定した。漸増運動負荷試験は厚生労働省呼吸不全班の標準法に従い施行した。2 分間のウォーミングアップ後に, 10ワット/分のペースで負荷を増加し, 運動中の酸素摂取量を測定 (Centaura-1; Chest) した。精神心理学的因子は HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)¹⁰⁾ を用いた。こ

の報告は後ろ向きの横断研究で行った。

統計

CAT と SGRQ, 肺機能検査, 運動耐容能, HADS の各指標との相関関係についてはピアソン相関係数の検定を行った。CAT と呼吸困難感の指標については Spearman の順位相関係数の検定を行った。統計解析ソフトには SPSS Statistics 17.0 (日本 IBM, 東京) を用いた。

結果

患者背景

表 1 に患者背景を示した。男性 29 名, 女性 1 名, 平均年齢 72.5 歳であった。肺機能検査では VC は平均 2.80 L (予測値の 82.3%), FEV₁ が平均 0.93 L (予測値の 44.7%), Dlco は 6.50 ml/mim/mmHg (予測値の 47.0%), RV/TLC 48.7% であった。呼吸困難スケールでは MMRC が 2.2, BDI が 6.5, 6MWT 終了時の Borg Score が 6.5 であった。運動耐容能では 6MWT が 423.3 m, VO₂ max が 12.1 ml/min/kg (予測値の 41.8%) であった。HADS は不安が 5.7, 抑うつが 7.2 であった。

CAT と SGRQ

CAT 総合点は平均 18.4 (範囲 3~16) で, 図 1 のようにほぼ正規分布を示している。SGRQ は

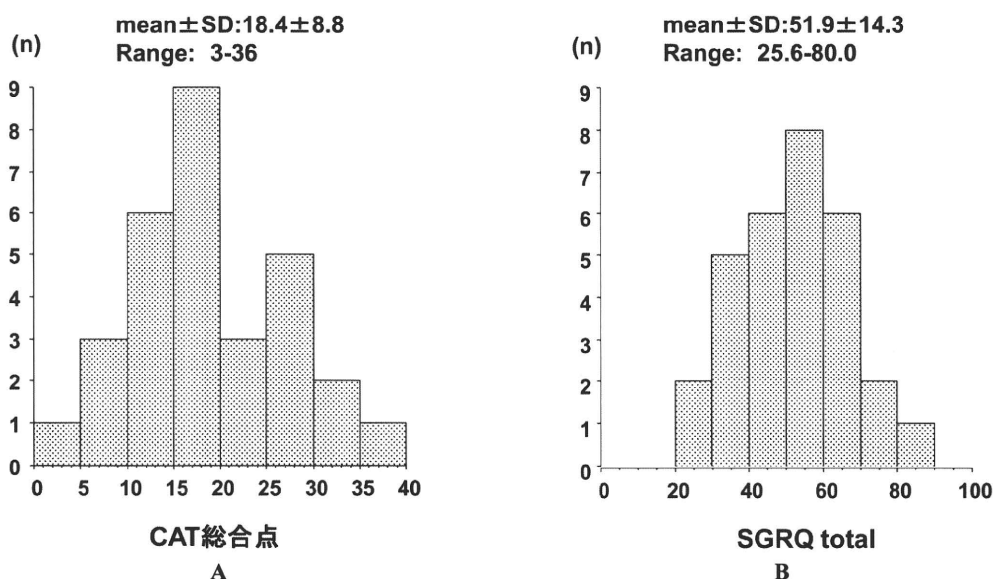


図 1. CAT 総合点と SGRQ (total) の分布。A : CAT 総合点, B : SGRQ (total)

symptom 60.1, activity 70.7, impact 38.5, total 51.9 で、同様に正規分布を示した (図1)。

CAT と SGRQ の相関は, symptom ($R=0.659$, $p<0.0001$), activity ($R=0.583$, $p=0.0005$), impact ($R=0.636$, $p<0.0001$), total ($R=0.711$, $p<0.0001$) といずれも有意で良好な相関関係を示した (図2)。

CAT と肺機能検査, 呼吸困難感, 運動耐容能, 精神心理学的因子

CAT と肺機能検査, 呼吸困難感, 運動耐容能, 精神心理学的因子との単回帰分析を図3～6に示す。肺機能検査では FEV_1 ($r=-0.370$, $p=0.0439$), $\%FEV_1$ ($r=-0.448$, $p=0.0122$) で有

意な相関関係を認めしたが, $VC \cdot RV/TLC \cdot DLco \cdot DLco/VA$ では有意な相関関係を示さなかった (図3)。呼吸困難感では, MMRC ($\rho=0.443$, $p=0.0171$), BDI ($\rho=0.492$, $p=0.0081$), 6MWT 終了時の Borg Score ($\rho=0.582$, $p=0.0017$) と有意な相関関係を認めた (図4)。運動耐容能では 6MWT ($R=-0.426$, $p=0.0179$), $VO_2 \max$ ($R=-0.544$, $p=0.0034$) と有意な相関関係を認めた (図5)。精神心理学的因子の HADS では不安 ($\rho=0.719$, $p=0.0001$), 抑うつ ($\rho=0.427$, $p=0.0214$) と有意な相関関係を認めた (図6)。

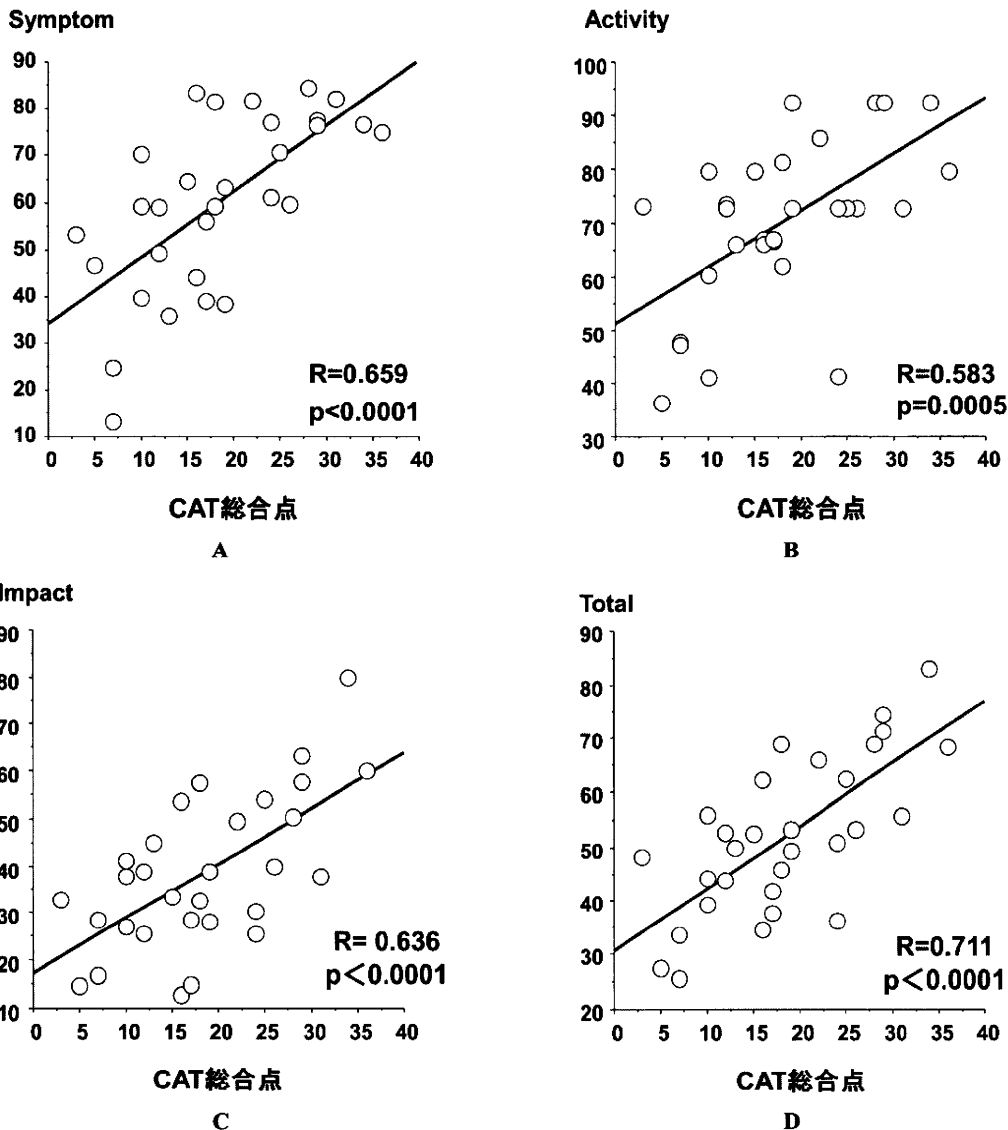


図2. CAT 総合点と SGRQ の相関。A : Symptom, B : Activity, C : Impact, D : Total

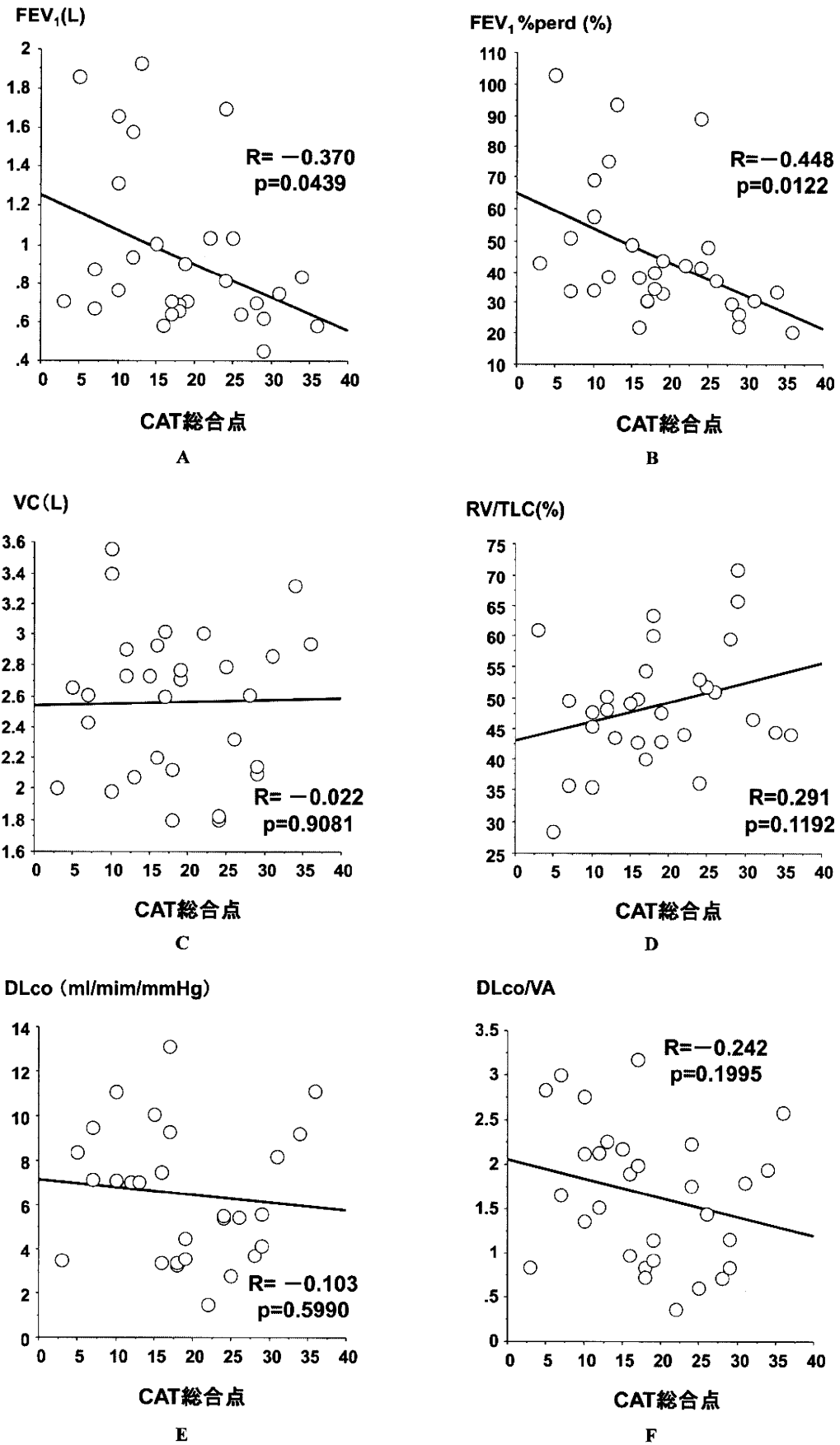


図3. CAT 総合点と肺機能検査の相関。A : FEV₁, B : FEV₁ % pred, C : VC, D : RV/TLC, E : DLco, F : DLco/VA

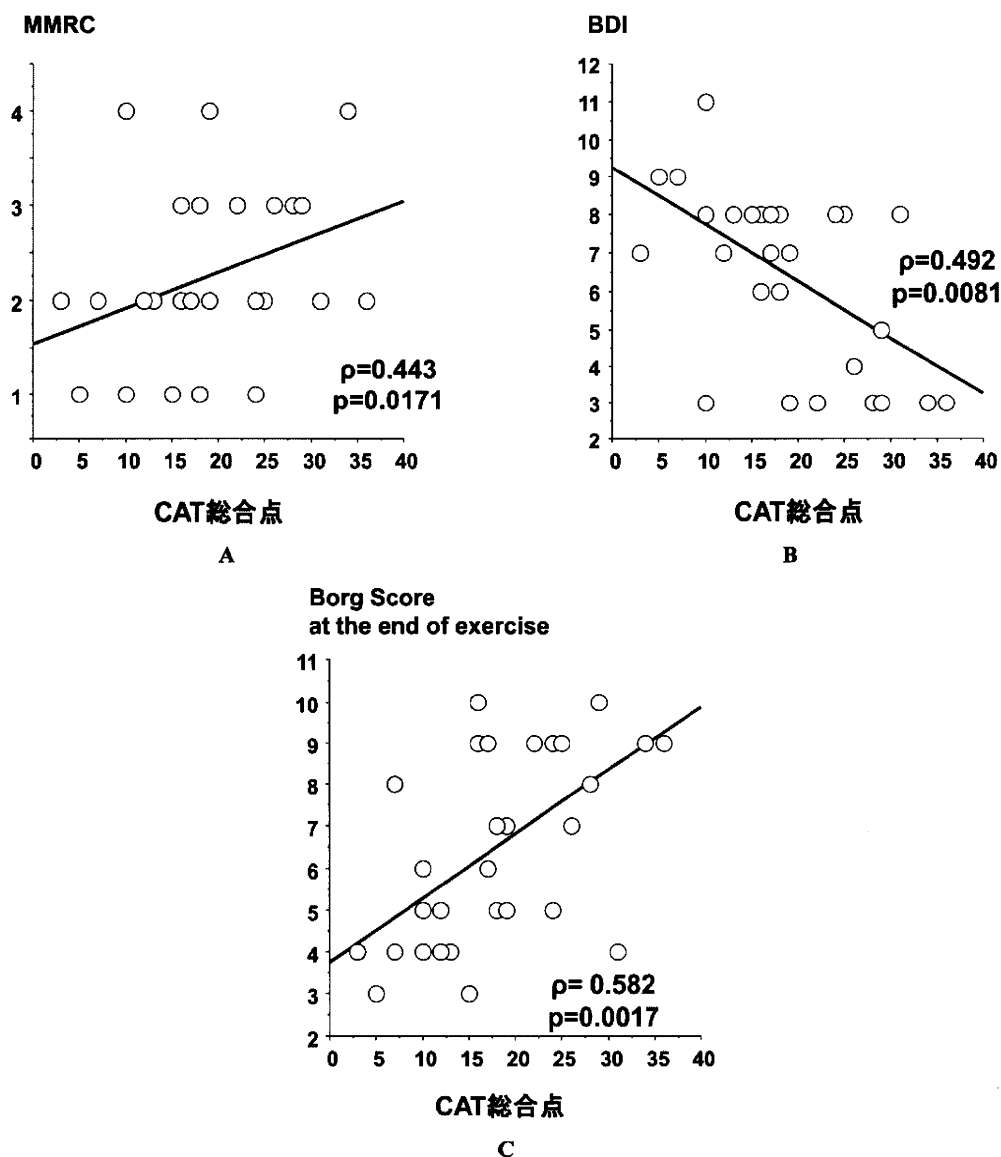


図4. CAT 総合点と呼吸困難感の相関。A : MMRC, B : BDI, C : 6MWT 終了時時の Borg Score

考案

今回我々は30例の COPD 患者を対象として、CAT の寄与因子を検討した。CAT は SGRQ の各ドメインと有意な相関を示し、肺機能検査において FEV₁・% FEV₁ と、呼吸困難感では MMRC, BDI, 6MWT 終了時の Borg Score, 運動耐容能では 6MWT, VO₂ max, 精神心理学的因子として HADS の不安と抑うつと有意な相関を認めた。

CAT は2009年に Jones らによって開発され、安定期の COPD 患者227例において SGRQ-C との相関は r=0.8, p<0.0001 と良好であったことが

示されている²⁾。この論文では急性増悪時においても67例で検討され、r=0.78と良好な相関が示されている。2010年に相澤らは COPD 患者301例を対象とした検討で、CAT の日本語版と SGRQ-C は r=0.82, p<0.001 同様に良好な相関を報告している⁵⁾。今回30例の検討においても SGRQ と良好な相関がみられ、CAT は簡便な質問票であるが健康関連 QOL を良く反映していると思われる。

COPD における健康関連 QOL の寄与因子について、種々の報告がされている。1998年に Hajiro ら⁶⁾は143例の COPD 患者を対象に SGRQ と

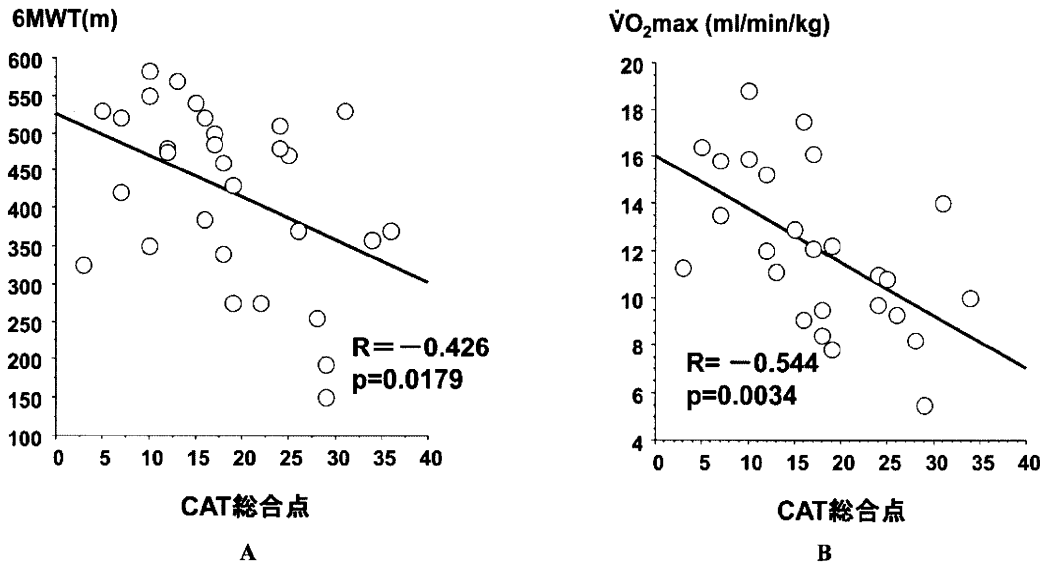


図5. CAT 総合点と運動耐容能の相関。A : 6MWT, B : $\dot{V}O_2$ max

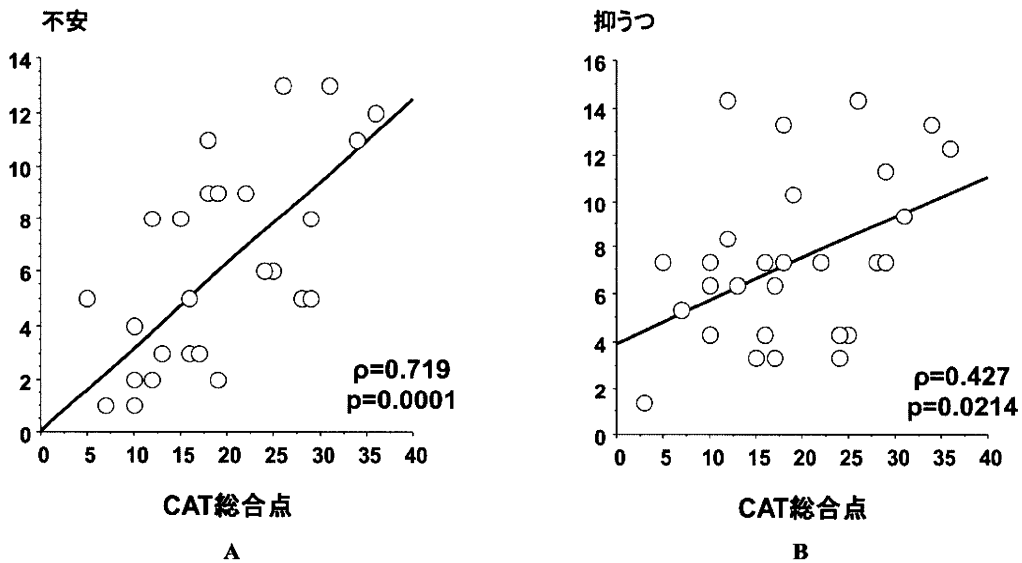


図6. CAT 総合点と HADS の相関。A : 不安, B : 抑うつ

CRQ・Breathing Problems Questionnaire (BPQ) について検討し、単相関では肺機能検査 (VC, FEV₁, DLCO/VA) とは有意だが弱い相関 ($R = -0.24 \sim -0.36$) を示し、運動耐容能、呼吸困難感、精神心理学的因子とは中等度の相関を示したと報告している。また多変量解析では、SGRQ は BDI・HADS の不安・ $\dot{V}O_2$ max が、CRQ と BPQ においては BDI・HADS の不安が独立した寄与因子であった。2008年の Duiverman らの報告では 72例の高炭酸ガス血症を伴う COPD 患者を対象とし、CRQ と Mageri Respiratory Failure (MRF-

28)・Severe Respiratory Insufficiency (SRI) の質問票を検討している⁷⁾。この報告では、身体的なドメインは運動耐容能・呼吸困難感・日常生活、精神的なドメインでは不安・抑うつが強く相関したとしている。今回の検討において CAT も種々の寄与因子が考えられるが、症例数が少ないため単相関のみの検討であり、独立した寄与因子を確認するには症例数を増やして多変量解析を行う必要があると考えられる。

結 論

今回の我々の検討において、従来の報告と同様に CAT は SGRQ と有意に相関した。CAT は、肺機能検査において FEV₁・% FEV₁ と、呼吸困難感では MMRC, BDI, 6MWT 終了時の Borg Score, 運動耐容能では 6MWT, VO₂ max, 精神心理学的因子では HADS の不安と抑うつと有意な相関を認めた。CAT の寄与因子は過去の SGRQ の寄与因子と類似性を有し、簡便な健康関連 QOL 調査票として日常臨床でも応用可能と考えられる。

参考文献

1. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW: A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax*, 42: 773-778, 1987
2. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM: The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*, 85: Suppl B: 25-31, 1991
3. Ware JE Jr, Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 30: 473-483, 1992
4. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH,

- Kline Leidy N: Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*, 34: 648-654, 2009
5. 相澤久道: 日本人 COPD 患者への COPD アセスメントテストの使用 COPD 特異的 St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-C) との相関性. *呼吸*, 29: 835-838, 2010
 6. Hajiro T, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T: Comparison of Discriminative Properties among Disease-specific Questionnaires for Measuring Health-related Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 157: 785-790, 1998
 7. Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, Kerstjens HA, Wijkstra PJ: Health-related quality of life in COPD patients with chronic respiratory failure. *Eur Respir J*, 32: 379-386, 2008
 8. 宮本顕二: MRC 息切れスケールをめぐる混乱—いったいどの MRC 息切れスケールを使えばよいのか?—. *日呼吸会誌*, 46: 593-600, 2008
 9. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR: The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*, 85: 751-758, 1984
 10. Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67: 361-370, 1983

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における骨密度と骨代謝マーカー

吉川 雅則, 藤田 幸男, 山本 佳史, 友田 恒一
山内 基雄, 兎山 紀子, 玉置 伸二, 木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座

はじめに

骨粗鬆症は高齢者の QOL を低下させる重大な要因であり, 予後との関連も指摘されている¹⁾。欧米では COPD 患者における高率な骨粗鬆症の合併^{2,3)}や高頻度な椎体骨折⁴⁾が報告されており, 重要な併存症として認識されている。骨粗鬆症の診断に骨密度 (bone mineral density: BMD) が一般的に用いられているが, 骨質の劣化は骨密度とは独立した骨折のリスクファクターとなる⁵⁾。骨代謝マーカーは主として骨質を反映し, 特別な測定装置を必要とせず骨折のリスク評価に有用であることも報告されている⁶⁾。

本研究では COPD 患者の骨密度と栄養状態および骨代謝マーカーを評価し, 骨密度を規定する因子を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

外来通院中の男性 COPD 患者 29 例と年齢をマッチさせた健常対照群 10 例を対象とした。患者群は体重正常群 18 例, 体重減少群 11 例に分けて検討した。患者群では栄養評価と dual energy X-ray absorptiometry (DXA) を用いた腰椎骨密度 (L-BMD) の測定を行った。体成分分析は bioelectrical impedance analysis (BIA) 法で行い, 脂肪量, 骨格筋量を身長²で除した fat mass index (FMI), fat-free mass index (FFMI) で評価した。骨代謝の指標としては, 骨形成マーカーである血清低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC), 骨吸収マーカーである血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b 分画 (TRAP-5b) を評価した。L-BMD と body mass index (BMI), 体成分, 呼吸機

能との関連, さらに骨代謝マーカーとの関連を検討した。

結果

1) 患者背景

体重減少群では BMI は 17.6 kg/m² と他の 2 群よりも有意に低値であった (表 1)。対標準 1 秒

表 1. 患者背景

	健常対照群	COPD	
		体重正常群	体重減少群
年齢, 歳	68.9±6.0	72.3±5.8	73.4±9.5
性別 (男/女)	10/0	18/0	11/0
BMI, kg/m ²	24.2±2.4	22.9±1.7	17.6±2.2* [#]
重症度 (GOLD)	N.A.		
I		2	1
II		9	3
III		5	4
IV		2	3

体重減少群: BMI < 20 kg/m² * p < 0.001 vs 健常対照群, [#] p < 0.001 vs 体重正常群

表 2. 呼吸機能

	健常対照群	体重正常群	体重減少群
% FEV ₁	93.0±3.9	53.0±17.0*	46.9±22.3*
FEV ₁ /FVC, %	84.0±2.3	36.9±11.3*	36.8±13.2*
% VC, %	95.7±2.0	103.0±17.9	91.3±24.4
% RV, %		128.3±36.5	153.4±43.0
% DLco/V _A , %		42.8±17.3	32.6±17.7
PaO ₂ , mmHg		68.9± 7.4	71.4± 9.7
PaCO ₂ , mmHg		43.2± 9.2	43.8± 4.9

* p < 0.01 vs 健常対照群

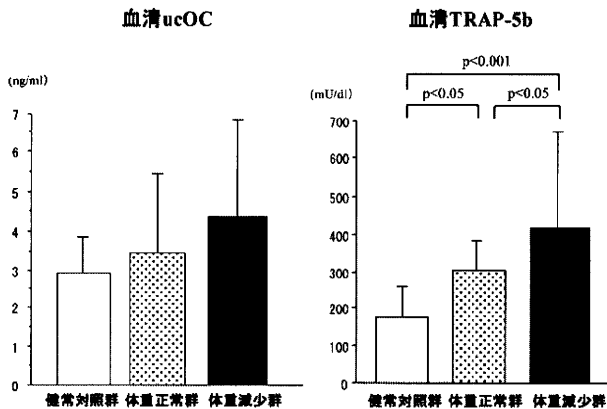


図1. COPD患者における血清骨代謝マーカー

量 (% FEV₁) や残気量 (% RV), 肺拡散能 (% DLco/V_A) は体重正常群と体重減少群で有意差を認めなかった (表2)。

2) L-BMD と重症度との関連

L-BMD の T-スコアは9例 (31%) で -2.5 以下であった。重症例ほど T-スコアが低下する傾向を認めた。

3) 骨代謝マーカー

血清 ucOC は体重減少群では体重正常群, 健康対照群よりも高値傾向を示した。血清 TRAP-5b は体重減少群では体重正常群, 健康対照群よりも有意な高値を認めた (図1)。

4) L-BMD と骨代謝マーカーとの関連

L-BMD は血清 ucOC と有意な負の相関 ($r = -0.437$, $p < 0.02$) を示したが, 血清 TRAP-5b とは関連を認めなかった。

5) L-BMD と BMI, 体成分との関連

L-BMD は BMI と有意な相関を認めなかった。また, L-BMD は FFM と正の相関 ($r = 0.458$, $p < 0.05$) を認めたが, FMI とは関連がなかった。

6) L-BMD と肺機能との関連

L-BMD は % DLco/V_A と正の相関 ($r = 0.408$, $p < 0.05$) を認めたが, その他の呼吸機能指標とは関連を認めなかった。

7) L-BMD の規定因子

多変量解析では L-BMD の有意な規定因子として FFM と血清 ucOC が選択された (L-BMD = $0.328 + 0.101 \times \text{FFMI} - 0.053 \times \text{ucOC}$, $R^2 = 0.368$,

$p = 0.001$)。

考 察

骨粗鬆症はわが国の COPD 患者においても重要な併存症と考えられるが, その合併頻度は明らかではない。今回の検討では, 少数例ながら約30%と高率に骨粗鬆症が認められた。

骨粗鬆症は骨密度を基準に診断されているが, 骨強度には骨密度とともに骨質が関与しており, 骨代謝マーカーは骨質の指標となる。今回の検討では, 骨形成マーカーである血清 ucOC, 骨吸収マーカーである血清 TRAP-5b とともに体重減少患者では体重正常患者よりも高値であることが認められた。この結果は COPD 患者では骨代謝回転が亢進しており, 体重減少群ではより顕著であることを示唆している。

また, 骨密度と閉塞性障害の重症度との関連が報告³⁾されているが, 今回の検討では肺拡散能とのみ相関を認めた。また, 胸部 CT から計測した椎体の骨密度が, 肺気腫の指標である低吸収領域の肺野全体に対する面積比 (LAA %) と関連することが報告されている⁷⁾。これらの結果は, 肺胞の破壊と骨密度の低下が密接に関連していることを示唆しているが, その機序に関してはさらなる検討を要する。

従来, 骨密度の低下と体重減少との関連が報告されているが, 今回の検討では BMI よりも FFM との関連が強く認められた。多変量解析では, FFM と血清 ucOC が骨密度の規定因子として重要であることが明らかになった。この結果から DXA 法で評価すべき骨密度が, これらの指標を用いることによって, ある程度は予測可能であると考えられた。

結 論

COPD 患者では骨代謝回転が亢進しており, 骨密度の規定因子として骨格筋量と血清 ucOC が重要であることが示唆された。

参考文献

1. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al: Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*, 301: 513-521, 2009
2. Jørgensen NR, Schwarz P, Holme I, et al: The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med*, 101: 177-185, 2007
3. Sin DD, Man JP, Man SF: The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airway disease. *Am J Med*, 114: 10-14, 2003
4. Pappaioannou A, Parkinson W, Ferko N et al: Prevalence of vertebral fractures among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Canada. *Osteoporos Int*, 14: 913-917, 2003
5. 日本骨粗鬆症学会骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会: 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン. *Osteoporosis Japan*, 12: 191-207, 2004
6. Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, et al: Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: The EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 719-724, 1997
7. Ohara T, Hirai T, Muro S, et al: Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest*, 134: 1244-1249, 2008