

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における 血中グレリンとアディポサイトカイン

吉川 雅則, 友田 恒一, 山本 佳史, 藤田 幸男
山内 基雄, 児山 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

グレリンは、摂食促進、成長ホルモン分泌促進、抗炎症効果など多彩な生理活性を持ち、栄養状態の維持に重要な役割を担っている^{1,2)}。COPD 患者では栄養障害や病態の進行にともなった血漿グレリン濃度の上昇が報告されている³⁾。また、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインであるレプチンやアディポネクチンは、栄養代謝状態と密接に関連しており、COPD 患者では血清アディポネクチン濃度の上昇が報告されている⁴⁾。グレリンは脂肪組織の蓄積作用を有することが動物実験^{5,6)}で示されているが、COPD 患者におけるアディポサイトカインとの関連や長期的な体重変化との関連は明らかにされていない。

本研究では COPD 患者における血中グレリンとアディポサイトカインとの関連および長期的な体重変化との関連を検討し、両者の栄養代謝状態における意義を検討する。

対象と方法

外来通院中の男性 COPD 患者群32例と健常群12例を対象とした。患者群においては Body Mass Index (BMI) 20 kg/m² をカットオフ値として、正常体重群13例と体重減少群19例の2群に分けて比較検討した。両群において呼吸機能および栄養状態を評価するとともに、血漿グレリン、血清アディポネクチン、血清レプチンを測定した。採血は早朝空腹時に用い、いずれも ELISA 法にて測定した。さらに、縦断的検討として、これらの指標の測定前後1年間の体重変化を retrospective に

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	69.3±5.7	70.8±5.2	70.5± 8.1
性別 (男/女)	12/0	13/0	19/0
BMI, kg/m ²	24.3±2.2	24.5±3.2	17.7± 1.8* [#]
% FEV ₁	93.0±3.9	44.5±19.5	47.6±13.5
重症度 (GOLD)	N.A.		
I		2	1
II		3	5
III		5	8
IV		3	5

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

評価した。

結 果

1) 患者背景

患者群と健常対照群において年齢に有意差を認めなかったが、体重減少患者群では BMI 17.7 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秒量 (% FEV₁) は体重正常群と体重減少群の2群間で有意差を認めなかった。また、体重減少群では、% RV の高値および % DLco の低値を認めた。

2) 血漿グレリンと血清アディポサイトカイン

体重減少群の血漿グレリン濃度は、体重正常群および健常対照群よりも有意に高値を示した (図 1)。

また、体重減少群の血清アディポネクチン濃度

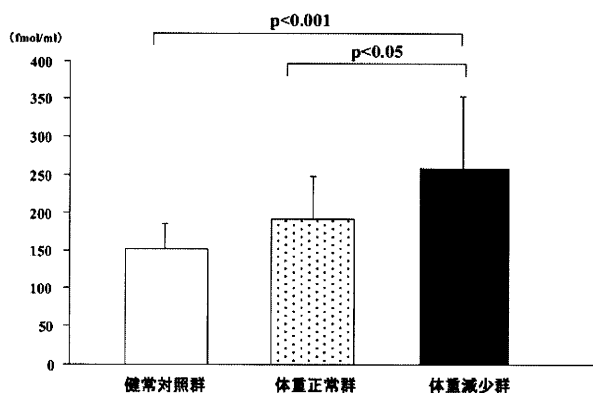


図1. 血漿グレリン

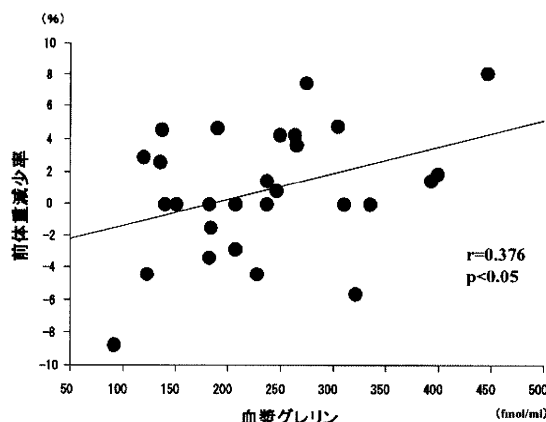


図3. 体重減少率と血漿グレリン

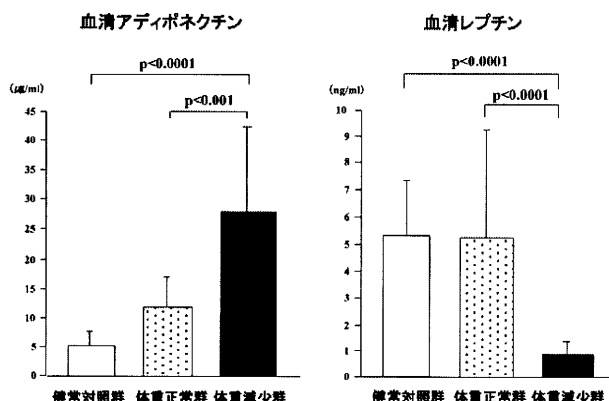


図2. 血清アディポサイトカイン

は、体重正常群および健康対照群よりも有意な高値を示したが、体重減少群の血清レプチン濃度は体重正常群および健康対照群よりも有意な低値を示した（図2）。

3) 血漿グレリンと血清アディポサイトカインとの関連

血漿グレリンは血清アディポネクチンと正の相関を示した ($r=0.439$, $p<0.02$) が、血清レプチンとは関連を認めなかった。

4) 血漿グレリンおよび血清アディポサイトカインと体重変化との関連

血漿グレリンおよびアディポサイトカインの測定前1年間における体重減少群（14例）の体重変化率は $-3.8 \pm 2.2\%$ であり体重非減少群（14例）の体重変化率は $2.2 \pm 2.8\%$ であった。血漿グレリン濃度の上昇は測定前1年間の体重変化率と相関していたが（図3）、血清レプチン、アディポネクチンは体重変化と関連を認めなかった。

血漿グレリンおよび血清アディポサイトカインの測定後1年間において体重減少群（12例）の体重変化率は $-6.6 \pm 4.1\%$ であり体重非減少群（13例）の体重変化率は $1.7 \pm 3.9\%$ であった。血漿グレリン、血清レプチン、アディポネクチンはいずれも1年後の体重変化と関連を認めなかった。

考察

グレリン、レプチン、アディポネクチンは体重の維持に重要な役割を担っている。今回の COPD 患者を対象とした横断的検討では、体重減少群におけるグレリン、アディポネクチンは体重正常群と比較して高値を示し、一方、レプチンは体重減少群において低値を認めた。これらのグレリンやアディポサイトカインの変化は、体重の変化に対する代償的な反応と考えられる。しかし、縦断的な検討では、グレリンのみが体重減少率と相関していることから、グレリンの分泌動態が体重減少に対してより重要な意義を持つと推測される。また、血漿グレリンと血清アディポサイトカインはいずれも1年後の体重変化とは関連を認めなかった。この結果から、体重維持に対してこれらの生理活性が実際には十分な代償機能を発揮していないと考えられた。

グレリンは脂肪代謝とも関連しており、動物実験ではグレリン投与による体重増加とともに脂肪量の増加が報告されている^{5,6)}。これはグレリンの末梢における脂肪細胞に対する直接的な作用で

あることが示唆されている^{7,8)}。今回の検討では、グレリンはアディポサイトカインのなかでアディポネクチンとは相関を認めたが、レプチンとは関連を認めなかった。この結果はアディポネクチンを主として産生する内臓脂肪とレプチンを主として産生する皮下脂肪に対して、グレリンが異なる作用を及ぼしている可能性が推測されるが、今後さらに検討を要する。

結 論

COPD 患者において血中グレリンは体重減少率やアディポネクチンの分泌動態と関連することが示唆された。

参考文献

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al: Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402: 656-660, 1999
2. Nagaya N, Kojima M, Kangawa K, et al: Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of cardiopulmonary-associated cachexia. *Intern Med*, 127-134, 2006
3. Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, et al: Elevated plasma ghrelin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 170: 879-882, 2004
4. Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, et al: Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest*, 132: 135-140, 2007
5. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML: Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 407: 908-913, 2000
6. Dornonville de la Cour C, Lindqvist A, Eggecioglu E, et al: Ghrelin treatment reverses the reduction in weight gain and body fat in gastrectomised mice. *Gut*, 54: 907-913, 2005
7. Thompson NM, Gill DA, Davies R, et al: Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type I growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology*, 145: 234-242, 2004
8. Kim MS, Yoon CY, Jang PG, et al: The mitogenic and antiapoptotic actions of ghrelin in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol*, 18: 2291-2301, 2004

滋賀県における禁煙と COPD への 5 年間にわたる 取り組みとその効果に関する研究

中野 恭幸^{1,3}, 龍神 慶¹, 折田 雄一³

滋賀医科大学呼吸器内科¹, 滋賀県医師会², 滋賀 COPD 研究会³

はじめに

COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease : 慢性閉塞性肺疾患) は, 喫煙を主とする原因により肺に慢性的な炎症を起こし, 肺機能の緩徐な低下により患者の ADL や QOL を低下させ, 最終的には死に至らしめる呼吸器の生活習慣病である。世界的には先進国を中心に COPD による死亡率が増加しており, WHO では2020年の死亡原因の第3位になると予測している¹⁾。今後一層の対策が必要と考えられるが, 2004年に福地らによって発表された NICE study²⁾ では, 日本の COPD 患者は約540万人と推計される一方, 実際に治療を受けている患者はその一部に過ぎず³⁾, わが国における COPD 診療は決して十分とはいえない。

こうした状況の下, 医師会と協力して行う種々の啓発活動が, 実地医家の COPD に対する意識・行動を変化させうるか検証する事を目的として, 滋賀県医師会との協力のもと5年間にわたり計3回のアンケート調査と啓蒙活動の実施を行った。

対象と方法

滋賀県医師会の協力のもと, 滋賀 COPD 研究会によって2005年から2010年の5年間に, COPD をテーマとした講演会の開催, スパイロメトリーの実習など, 喫煙と COPD に関する啓発活動を継続的に行った。その結果, 実地医家の意識・行動に変革をもたらしたかどうかを調べるため, 2005年6月30日と2006年11月29日, 2010年4月28日の計3回のアンケート調査を行った。アンケートは喫煙と COPD に関する内容であり, 滋賀県

医師会により会員に FAX で送付され, 会員の自書による回答を FAX または郵送で回収した。

結 果

背景因子

3回のアンケート回収数と送付数は, それぞれ298通/711通, 269通/731通, 321通/856通であり, 回収率はそれぞれ41.9, 36.8, 37.5%であった。回答した医師の勤務する行政エリアや標榜科, 年齢層に大きな変化は認めなかった。

喫煙に関する項目

回答医師の喫煙歴は第1回と第2回がそれぞれ10.1%と8.9%であったのに対し, 第3回は5.6%と減少を認めた。診療所の喫煙環境に関する項目では, 全館禁煙と回答したのはそれぞれ85.9, 84.0, 86.9%と高いものの, 1.0, 0.7, 0.6%の施設は喫煙可能と回答した。第2回以降のアンケート調査で取り入れたニコチン依存症管理料に関する項目では, 知っていると回答した医師は第2回では79.6%であったが, 第3回では51.7%と低下を認めた。積極的に同管理料の算定を行っている施設は第2回が5.5%, 第3回も15.6%にとどまり, 行わない理由としてはいずれも「施設基準を満たさない」が最多であった。スパイロメーターの所持率では, 第1回, 第2回がそれぞれ36.6, 38.1%であったが, 第3回は63.8%と改善を認めた。しかし, 心電計の所持率は3回を通じて90%を超えており, またスパイロメーターを所有しない理由としては3回とも「必要を感じない」が最多であった。また, スパイロメーターの使用に関しては, むしろ使用する医師の割合が減少する傾向にあった。

COPD に関する項目

COPD 診療で重視する項目は、3回を通じて「症状」が最多であり、「喫煙状況」「胸部X線写真」がそれに続いた。また、診察している COPD 患者数は3回とも5人未満と回答した医師が半数を超えた。処方薬剤に関する質問では、去痰剤や経口キサンチン製剤、貼付型 $\beta 2$ 刺激剤を選択する医師が多数であったが、長時間作用型吸入抗コリン剤を選択した医師の数は、第1回・第2回はそれぞれ25.2、27.1%であったのに対し、第3回の調査では52.6%と増加を認めた。また2009年1月にサロメテロール/フルチカゾンの合剤が COPD に保険適応を取得した結果、第3回の調査では ICS/LABA を使用すると回答した医師は48.9%に上った。ガイドラインに関する項目では、ガイドラインを知っていると回答した医師は3回それぞれで33.2、38.3、36.8%であったが、知っているガイドラインの種類に関する項目では、JGL2004 や JGL2009 を選択する医師の数が GOLD2003 や GOLD2009 を選択する医師の数より上回った。また、ガイドラインに興味があると回答した医師は3回とも半数を超えた。

考案

COPD は我が国の高齢化に伴い、今後の患者数の増加が懸念されている疾患で、それに伴う社会的損失も増大する可能性が高く、今後の早期発見・早期診断のためには、実地医家を中心としたプライマリケアの現場が担う役割が期待されている。今回我々は、滋賀県医師会の協力のもと種々の啓発活動を行い、その後の意識・行動様式の変化についてアンケートによる評価を行ったが、スパイロメーターの所持率や処方行動の一部に変化が認められたものの、全体としては大きな改善は見られなかった。

2004年の日本医師会の発表によると、わが国の医師の喫煙率は男性が15.0%、女性が4.6%であった⁴⁾。今回の調査に参加した医師の喫煙率は5.6%と全国平均から見て低いものの、5～7%

の無回答者の中には喫煙者が多数含まれている可能性がある。また、所属診療所の喫煙環境についても、85%前後の施設が完全禁煙を達成していたが、3回を通じて1%弱の施設は喫煙可能と回答しており、こうした施設への働きかけが今後の課題として残った。ニコチン依存症管理料に関しては、第2回から第3回で認知度の低下を認めた。第2回はニコチン依存症管理料が診療報酬改定により保険適応となった年度で意識が高かったものが、改定後年数がたち、メディア等での露下が低下したために認知度が悪化したものと考えられた。スパイロメーターの所有率は第1回・第2回調査と比較して第3回調査で改善を認め、啓発活動の効果が示唆されたが、心電計の所有率は3回の調査を通じていずれも90%を超えており、また不要と考える医師も多いことから更なる改善の余地があると思われた。

COPD に関する項目では、第1回・第2回調査と比較して、第3回調査で管理薬に長時間作用型吸入抗コリン薬を選択する医師が増加し、我々の活動による効果も一因と考えられた。また、COPD 患者における吸入薬の手技取得率や服薬アドヒアランスは、薬剤師の介入により有意に改善するとの報告があり⁵⁾、コメディカルの協力により更なる効果が期待される。一方、自身の診療所で診察している COPD 患者が5人未満と回答する医師が今回の調査では3回を通じて半数を超えた。2004年に発表された NICE Study²⁾ では、日本人の COPD 患者は530万人と推計されており、実地医家で見過ごされている症例が大多数存在している可能性が示唆された。一ノ瀬らは大規模電話調査を行い、約半数が適切な診断を受けておらず、投薬治療を受けている患者で気管支拡張薬が使用されている患者は16%未満であったと報告している⁶⁾。

COPD の診断率が低い原因として、スパイロメーターの普及率の低さやその非特異的な症状などと共に、一般医家向けであるはずのガイドラインの複雑さが挙げられている⁷⁾。我々の調査で

も、喘息ガイドラインと混同しているケースが多数認められ、診断率低下の一因となっている可能性が示唆された。

結 論

滋賀県医師会の協力のもと、喫煙と COPD に関する意識・行動の改善目的で様々な活動を行ってきたが、アンケート調査からは大きな変化は認められなかった。こうした介入を継続しても、さらなる改善は期待しにくく、異なったアプローチによる介入が必要と考えられる。

謝 辞

今回のアンケート調査にご協力いただいた滋賀県医師会会員諸氏および滋賀 COPD 研究会会員諸氏に感謝いたします。

参考文献

1. Murray CJL, et al: The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge; Harvard University Press, 1996
2. Fukuchi Y, et al: COPD in Japan: the NIPPON COPD Epidemiology study. *Respirology*, 9(4): 458-465, 2004
3. 厚生労働省平成17年患者調査
4. 兼坂佳孝: 2008年日本医師会員の喫煙とその関連要因に関する調査. *日本医師会雑誌*, 138(4): 770-777, 2009
5. 井上智喜: 吸入療法と薬剤師. *COPD FRONTIER*, 8(2): 134-138, 2009
6. 一ノ瀬正和, 他: 日本における慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の大規模電話実態調査—Confronting COPD Japan Survey—. *日呼吸会誌*, 45(12): 927-935, 2007

COPD 疫学調査におけるスタチン内服の影響に関する研究

坂東 政司, 杉山幸比古

自治医科大学呼吸器内科

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive pulmonary disease; COPD) はタバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じた肺の炎症性疾患と定義される¹⁾。COPD 患者では、血中 CRP, TNF- α , IL-6, IL-8 などの炎症性マーカーの上昇が報告され²⁻⁵⁾、最近では慢性全身性炎症性疾患として捉えるべきとの報告もある⁶⁾。また、COPD の全身性炎症は心・血管障害や骨粗鬆症、体重減少、骨格筋の萎縮などに強く関与している可能性が示唆されている⁷⁾。しかし、その発症メカニズムについては喫煙などに伴う肺局所における炎症の全身への波及の可能性や、肺と全身の炎症が喫煙などの共通したリスク因子により同時に惹起される可能性などが示唆されているが、現時点では不明である⁸⁾。

スタチンは高脂血症、動脈硬化性疾患の予防治療において重要な役割を果たしているが、近年、抗炎症作用、抗線維化作用、免疫調整作用などの多面的直接的作用 (pleiotropic effect) を有することが報告されている⁹⁻¹¹⁾。COPD に対するスタチンの役割についても種々の効果が報告され¹²⁻¹⁷⁾、COPD に対する新たな治療戦略の1つとして注目されている^{18,19)}。その機序として、COPD の全身性炎症をスタチンが制御し、全身併存症の発症を予防する可能性が考えられる。

そこで今回、自治医科大学附属病院周辺のプライマリケアを担当する医療機関において COPD 診療以外の目的で受診した患者を対象とし、未診断 COPD 患者の早期スクリーニングを目的に、簡易型スパイロメーターを用いた肺機能検査およびアンケート調査を実施した。アンケートではス

タチン内服歴の調査も行い、スタチン使用による気流閉塞の出現頻度の違いについて臨床的検討を行った。

対象と方法

自治医科大学周辺のプライマリケアを担当する16の医療機関における40歳以上の受診者に対し、まず直接対話方式のアンケート調査により今回の受診理由 (治療疾患)、これまでに診断・加療された呼吸器疾患、喫煙歴・職業歴およびその他の既往歴、現在の呼吸器症状 (咳、痰、呼吸困難) の有無、現在の薬物療法に関する状況 (スタチン、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) の使用) を入手し、担当医に最終確認を行った。次に症状が安定している患者の中で慢性気流閉塞をきたす可能性のある COPD および気管支喘息の既往歴や治療歴のある患者を除外し、スパイロメトリーを行った。スパイロメトリーは1施設に2~3日間同一の肺機能検査に精通した臨床検査技師を派遣し、文章同意を得られた853名の対象者に行い、解析した。肺機能検査は GOLD の施行手順と判断基準を用いた¹⁾。使用機種はすべての医療機関で同一で、Chest 社の HI101 を使用した。3回実施し、その中の最大測定値の FEV₁ と FVC から FEV₁/FVC を算出し70%未満を気流閉塞ありと判断した。また、FEV₁ の予測値に対する割合から重症度を判定した (80%以上 軽症, 50%以上80%未満 中等症, 30%以上50%未満 重症, 30%未満 最重症)。

統計解析は、気流閉塞の頻度と患者背景の関連について Cochran-Armitage 検定または Fisher Exact 検定を行った。喫煙歴別にスタチン使用の

有無による気流閉塞のオッズ比を算出し、喫煙者と非喫煙者のオッズ比一様性は Breslow-Day 検定を行った。また、気流閉塞について年齢、性別、喫煙状況・指数、現在の呼吸器症状数、スタチン使用の有無を因子としてロジスティック回帰分析を行った。それぞれの検定結果は、 $p < 0.05$ を有意とした。統計解析には、解析ソフトウェア SAS バージョン 9.1.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) を使用した。

結果

アンケートおよびスパイロメトリーを行った 853 例（男性 416 例、女性 437 例、平均年齢 64.0 ± 11.3 歳）においてデータの不備や欠落はなく、全例で解析可能であった。気流閉塞を認めた患者は 81 例（9.5%）であった。今回参加した各医療機関でその出現頻度は異なるが、標榜科に関わらず、参加した全ての医療機関で気流閉塞の患者を検出できた。気流閉塞の年齢別および性別出現頻度では、年齢が高くなるに従いその頻度は有意に高くなり、70 歳以上の 15.7% で気流閉塞を認めた。また、男性は女性と比較し有意に気流閉塞の検出頻度が高く、13.9% で認められた。喫煙状況および喫煙指数別の出現頻度では、非喫煙者では、既喫煙者、現喫煙者と比較しその頻度は有意に低く、喫煙指数の増加に従い気流閉塞の頻度は有意に増加した。背景疾患では、脂質異常症、高血圧、糖尿病の有無ではその頻度に差を認めなかったが、スタチン内服者における気流閉塞は 89 例中 2 例（2.3%）のみで、非内服者における出

表 1. スタチン服用の有無からみた気流閉塞の頻度

原疾患	症例数	気流制限疾患		Fisher Exact Test
		件数	%	
スタチン	89	2	2.25	P=0.010
なし	609	64	10.51	

現頻度（609 例中 64 例（10.5%））との比較では約 5 倍の頻度であった（表 1）。喫煙状況別のスタチン内服者における気流閉塞の出現頻度を表 2 に示す。過去または現在で喫煙歴を有する患者 347 名では、スタチンを内服している 30 名において気流閉塞を呈したものはいなかったが、スタチン非内服者 317 名では 47 名（14.8%）で気流閉塞を認めた。一方、非喫煙者 442 名の出現頻度はスタチン内服者で 3.4%、非内服者で 5.8% であった。ARB および ACEI の内服の有無では、気流閉塞の出現頻度に有意差は認めなかった。気流制限に関与する諸因子の多変量解析では、年齢、喫煙指数、現在の呼吸器症状の数が有意な因子であり、スタチン内服の有無について気流閉塞に関与する傾向を認めた ($p = 0.08$)（表 3）。

考案

今回、プライマリケアを担当する医療機関受診者における気流閉塞の頻度を明らかとする目的で、アンケートおよびスパイロメトリーを用いた疫学調査を行い、40 歳以上の 853 名中 81 例（9.5%）で気流閉塞を認めた。これまでのわが国で行われた COPD 罹患率に関する疫学調査 (NICE study) では、COPD の有病率は 40 歳以上で 8.5%

表 2. 喫煙状況からみたスタチンの気流閉塞への関与

喫煙歴	スタチン使用	気流閉塞			オッズ比
		あり	なし	合計	
現在/過去喫煙	あり	0 (0.0%)	30 (100.0%)	30 (100.0%)	点推定値 0.09* 95% CI (0.01, 1.55)*
	なし	47 (14.8%)	270 (85.2%)	317 (100.0%)	
非喫煙	あり	2 (3.4%)	57 (96.6%)	59 (100.0%)	点推定値 0.57 95% CI (0.13, 2.53)
	なし	17 (5.8%)	275 (94.2%)	292 (100.0%)	
オッズ比一様性の検定 (Breslow-Day 検定)					P = 0.099

*: セル度数が 0 を含むため全セルに 0.5 を加えて、調整を行った。

表3. 気流閉塞に関する諸因子 (多変量解析)

因子	カテゴリー	パラメータ推定値	オッズ比	P-値
年齢	40-49		Reference	
	P<0.001			
	50-59	1.41	4.10 (0.41, 41.39)	P=0.232
	60-69	3.02	20.41 (2.40, 173.8)	P=0.006
性別	70-	3.41	30.16 (3.58, 254.2)	P=0.002
	男性	0.29	1.34 (0.53, 3.38)	P=0.536
	女性		Reference	
喫煙状況	現在喫煙/過去喫煙	-0.52	0.59 (0.19, 1.83)	P=0.365
	なし		Reference	
Pack-years	0-24		Reference	
	P=0.027			
	25-49	1.06	2.87 (0.96, 8.63)	P=0.060
症状数	50-	1.55	4.70 (1.51, 14.56)	P=0.007
	なし		Reference	
	P<0.001			
	1個	1.04	2.84 (1.48, 5.44)	P=0.002
	2個	2.05	7.74 (3.06, 19.62)	P<0.001
ガス/ホコリ	3個	1.54	4.67 (1.17, 18.57)	P=0.029
	4個	3.61	37.10 (5.17, 266.3)	P<0.001
	あり	0.20	1.22 (0.54, 2.76)	P=0.633
	なし		Reference	
スタチン	あり	-1.34	0.26 (0.06, 1.17)	P=0.080
	なし		Reference	

と報告されており²⁰⁾、今回の調査ではその頻度は若干高かったがほぼ同様の結果であった。このことは、今回の調査では肺機能検査実施前に気管支拡張薬の吸入を行っていないため、気流閉塞を呈した患者の中に未診断の気管支喘息などの慢性気流閉塞をきたす患者が含まれている可能性は否定できないが、NICE study とほぼ同程度の頻度であったことからそのほとんどが COPD 患者であると判断してもよいものと思われる。日常診療における潜在的な COPD 患者の頻度は対象とする患者背景（男女比率や喫煙者の比率など）により異なることが報告されており、古賀ら²¹⁾は人間ドック受診者で7.4%、プライマリケア医受診者で16.3%、術前肺機能検査受診者で25.8%と報告している。また、プライマリケア医受診者を対象とした同様の検討^{22,23)}では、気流閉塞を呈した頻度はそれぞれ27, 30%と報告されている。今回の調査では、これまでの同様の調査と比較しその検出頻度は低かったが、著者らの調査では男女比が416名/437名とほぼ同数であったことや、70歳以上の比率が293名（34.3%）と高齢者の比率

が低かったことが関与している可能性が考えられた。

今回の検討では、スタチン内服の有無が気流閉塞の出現頻度に影響を与えるか否かについての検討も行った。その結果、スタチン内服者における気流閉塞の頻度は非内服者と比べ約5倍の出現頻度であり、とくに既・現喫煙者においてその傾向が強かった。また、多変量解析では有意差を認めなかったが、気流閉塞に影響を及ぼす因子の可能性が示唆された。スタチンは高脂血症、動脈硬化性疾患の予防治療において重要な役割を果たしているが、近年、LDL-コレステロール低下作用とは独立した抗炎症作用、抗線維化作用、内皮機能改善作用などの多面的直接的作用 (pleiotropic effect) を有することが報告されている⁹⁻¹¹⁾。COPD に対するスタチンの効果についても、最近注目すべきいくつかの報告が散見される¹²⁻¹⁹⁾が、スタチンの気流閉塞への影響についても、Keddissi ら²⁴⁾はスタチンを使用した既喫煙者および現喫煙者215名における FEV₁ の低下速度 (85 ± 171 ml) が、非使用203名の低下速度 (-5 ± 201

ml)と比較し有意に抑制されていることを報告している。また、Alexeeffら²⁵⁾はCOPD患者を一部含む高齢男性(退役軍人)を対象とした追跡研究で、FEV₁の経年的低下に関し喫煙状況によりその影響に差はあるものの、スタチンが経年的なFEV₁低下の抑制をもたらしたと報告している。これらの結果は今回の検討結果を支持するもので、スタチン使用が経年的なFEV₁の低下速度を抑制することにより、スタチン内服者で気流閉塞の出現頻度が低かった可能性が考えられた。

結 論

今回の疫学調査は、スタチン内服の有無が気流閉塞の出現頻度に影響を与える可能性をわが国ではじめて指摘したものであり、今後さらなる症例の蓄積が重要であるものと考えられた。

謝 辞

今回の疫学調査を遂行するにあたってご協力いただいた栃木(下野)COPD研究会の会員の先生方に深謝申し上げます。

参考文献

1. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3版作成委員会編: COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第3版. メディカルレビュー社, 東京, 2009
2. Sin DD, Man PSF: Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*, 107: 1514-1519, 2003
3. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, et al: Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta-analysis. *Thorax*, 59: 574-580, 2004
4. Bhowmic A, Seemungal TA, Sapsford RJ, et al: Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*, 55: 114-120, 2000
5. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al: Muscle force

- during an acute exacerbation in hospitalized patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax*, 58: 752-756, 2003
6. Fabbri LM, Rabe KF: From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*, 370: 797-799, 2007
7. Barnes PJ, Celli BR: Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, 33: 1165-1185, 2009
8. Barnes PJ: Chronic obstructive pulmonary disease: Effects beyond the lungs. *PLOS med*, 7: e1000220, 2010. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000220
9. Schonbeck U, Libby P: Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as anti-inflammatory agents? *Circulation*, 109: 118-126, 2004
10. Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC: Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet*, 353: 983-984, 1999
11. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*, 286: 91-93, 2001
12. Lee JH, Lee DS, Kim EK, et al: Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med*, 172: 987-993, 2005
13. Takahashi S, Nakamura H, Seki M, et al: Reversal of elastase-induced pulmonary emphysema and promotion of alveolar epithelial cell proliferation by simvastatin in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 294: L882-L890, 2008
14. Blamoun AI, Batty GN, Debari VA, et al: Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int J Clin Pract*, 62: 1373-1378, 2008
15. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, et al: Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest*, 131: 1006-1012, 2007
16. Ishida W, Kajiwara T, Ishii M, et al: Decrease in mortality rate of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with statin use: a population-based analysis in Japan. *Tohoku J Exp Med*, 212: 265-273, 2007
17. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, et al: Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J*, 29: 279-283, 2007
18. Walsh G. Statins as emerging treatments for asthma and

- chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Resp Med*, 2 : 329-335, 2008
19. Janda S, Park K, FitzGerald JM, et al : Statins in COPD : A systematic review. *Chest*, 136 : 734-743, 2009
20. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al : COPD in Japan : the Nippon COPD epidemiology study. *Respirology*, 9 : 458-465, 2004
21. 古賀丈晴, 津田 徹, 大森久光, 他 : 肺機能検査実施の動機が異なる3集団を対象とした潜在的 COPD の疫学調査. *呼吸*, 25 : 801-806, 2006
22. Takahashi T, Ichinose M, Inoue H, et al : Underdiagnosis and undertreatment of COPD in primary care settings. *Respirology*, 8 : 504-508, 2003
23. Geijer RM, Sachs AP, Hoes AW, et al : Prevalence of undetected persistent airflow obstruction in male smokers 40-65 years old. *Fam Pract*, 22 : 485-489, 2005
24. Keddissi JI, Younis WG, Chbeir EA, et al : The use of statins and lung function in current and former smokers. *Chest*, 132 : 1764-1771, 2007
25. Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, et al : Statin use reduces decline in lung function : VA Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 176 : 742-747, 2007

COPD の発症機序に関する研究

青柴 和徹, 周 方, 辻 隆夫, 永井 厚志

東京女子医科大学第一内科学

はじめに

近年患者数が増加しつつある慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の発症機序を解明することは、厚生労働行政ならびに社会医学的にみても重要な課題である。COPD の発症には喫煙習慣による肺の慢性炎症とアポトーシスや細胞老化などの細胞異常が関与していることが知られているが¹⁾、詳細な機序は明らかではない。一方、喫煙は肺細胞に DNA 障害をもたらすが²⁾、COPD の発症機序との関連は不明である。私どもは、COPD の病態を形成する肺の慢性炎症、アポトーシス、細胞老化の原因は肺胞壁細胞の DNA 障害が原因ではないかとの仮説をたてて検討した。

対象と方法

肺容量減少術時に採取された COPD 患者 (n = 14, 全員過去喫煙者) の肺組織および末梢性肺癌の切除時に採取された非喫煙者 (n = 10) および喫煙者 (n = 7) の残余肺組織から 3 μ m のパラフィン包埋切片を作製した。抗原賦活化のために 10 mM クエン酸緩衝液 (pH 6.0) 中で 30 分オートクレーブ処理後、カゼイン溶液 (Dako Japan) と反応させて非特異的蛋白接着を阻害し、一次抗体と一晩、4 度で反応させた。用いた一次抗体は、ウサギ抗 phospho (Ser139)-histone H2AX (γ H2AX) (clone 20E3, Cell Signaling Technology), マウス抗 γ H2AX (Clone 3F2, Abcam), ウサギ抗 phospho (Ser25)-p53-binding protein 1 (phospho53BP1) (Abcam), ウサギ抗 phospho (Ser/Thr)-ataxia telangiectasia mutated kinase (ATM)/ataxia telangiectasia and Rad3-related kinase (ATR) substrate (Cell Signaling Technology), マウス抗 p16^{INK4a}

(p16) (clone 3F-12, Santa Cruz Biotechnology), ウサギ抗 cleaved (Asp175)-caspase-3 (active caspase-3) (Cell Signaling Technology), ウサギ抗 phospho (Ser536)-nuclear factor (NF)- κ B (Abcam), マウス抗 IL-6 (clone R-49L, Santa Cruz Biotechnology), マウス抗 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) (clone N45.1, Japan Institute for the Control of Aging), ヤギ抗 surfactant protein-C (SP-C) (Santa Cruz Biotechnology), ヤギ抗 aquaporin-5 (AQP5) (Santa Cruz Biotechnology) およびマウス抗 CD31 (clone JC70A, Dako Japan) であった。一次抗体は、Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488 or Alexa Fluor 594 で蛍光ラベルした二次抗体 (Invitrogen) と反応させ、さらに必要に応じて 4, 6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) (Sigma) による核染色を行った。蛍光免疫染色を施した肺切片は、蛍光顕微鏡 (Olympus BX60) を用いて 1,000 倍率下で観察し、AQP5 陽性細胞 (I 型肺胞上皮細胞), SP-C 陽性細胞 (II 型肺胞上皮細胞), CD31 陽性細胞 (血管内皮細胞) 中の γ H2AX foci, リン酸化 53BP1 foci, リン酸化 ATM/ATR substrate foci の数 (double-strand DNA breaks, DNA 障害の指標^{3,4)}), active caspase-3 陽性率 (アポトーシスの指標), p16 陽性率 (細胞老化の指標), リン酸化 NF κ B 陽性率 (炎症活性化の指標), IL-6 陽性率, 8-OHdG 陽性率 (DNA 酸化ストレスの指標) を算定した。

3 群間の差の検定にはクラスカル・ワリス検定を用い、スティール・ドゥワス検定による多群比較を行った。相関関係の解析にはスピアマンの順位相関係数の検定を行った。P 値が 0.05 未満の時に統計学的に有意であるとみなした。(倫理面での配慮)

本研究は臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守し、東京女子医科大学倫理委員会の承認（承認番号1783）を得て行われた。

結果

対照喫煙者や対照非喫煙者と比べて COPD 患者の I 型肺胞上皮細胞, II 型肺胞上皮細胞, 血管内皮細胞では, DNA 障害 (double-strand DNA breaks) の指標である γ H2AX foci, リン酸化 53BP1 foci, リン酸化 ATM/ATR substrates foci の数が有意に増加していた ($P < 0.05$) (図 1)。対照喫煙者では対照非喫煙者に比べて γ H2AX foci, リン酸化 53BP1 foci, リン酸化 ATM/ATR substrates foci の数が増加する傾向にあったが有意差は認められなかった。また COPD 患者の肺組織では非喫煙者や喫煙者に比べて II 型細胞のアポトーシス (active caspase-3 陽性率), 細胞老化 (p16 陽性率), 炎症活性化 (リン酸化 NF κ B 陽性率および IL-6 陽性率) の程度も増加していたが, これらの増加は肺組織の II 型肺胞上皮細胞の DNA 障害の程度 (γ H2AX foci の平均数) との間に強い

相関がみられた ($r = 0.6 \sim 0.8$) (図 2)。

個々の II 型肺胞上皮細胞について検討すると, gH2AX foci の数が多い細胞ほど active caspase-3, p16, リン酸化 NF κ B および IL-6 の陽性率が増加していた (図 3)。さらに 8-OHdG (酸化 DNA) 陽性の II 型肺胞上皮細胞では, 8-OHdG 陰性の II 型肺胞上皮細胞に比べて γ H2AX foci の数が有意に増加していた。

以上の結果から, COPD 患者の肺胞壁では酸化ストレスによる DNA 障害 (DNA double-strand breaks) が増加しており, DNA 障害の程度はアポトーシス, 細胞老化, 炎症と関連していることが示された。

考察

近年, DNA 障害の鋭敏な検出法として DNA double-strand breaks に反応してリン酸化した H2AX (γ H2AX), 53BP1, ATM/ATR 基質を蛍光免疫染色により可視化する方法が用いられるようになった^{3,4)}。この方法を用いた本研究では, COPD の肺組織における慢性炎症, アポトーシス, 細胞老化の程度が肺胞壁細胞の DNA 障害

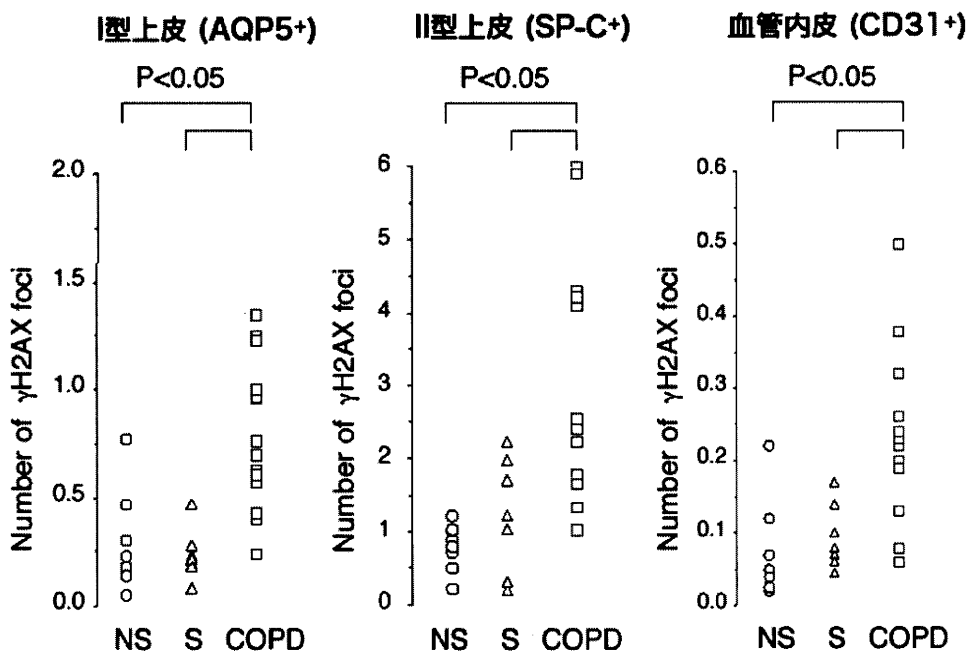


図 1. COPD 患者 (n=14), 対照喫煙者 (n=7), 対照非喫煙者 (n=10) の肺組織における I 型肺胞上皮細胞 (AQP5 陽性), II 型肺胞上皮細胞 (SP-C 陽性), 血管内皮細胞 (CD31 陽性) の DNA 障害。縦軸は細胞 1 個あたりの γ H2AX foci の数を示す。

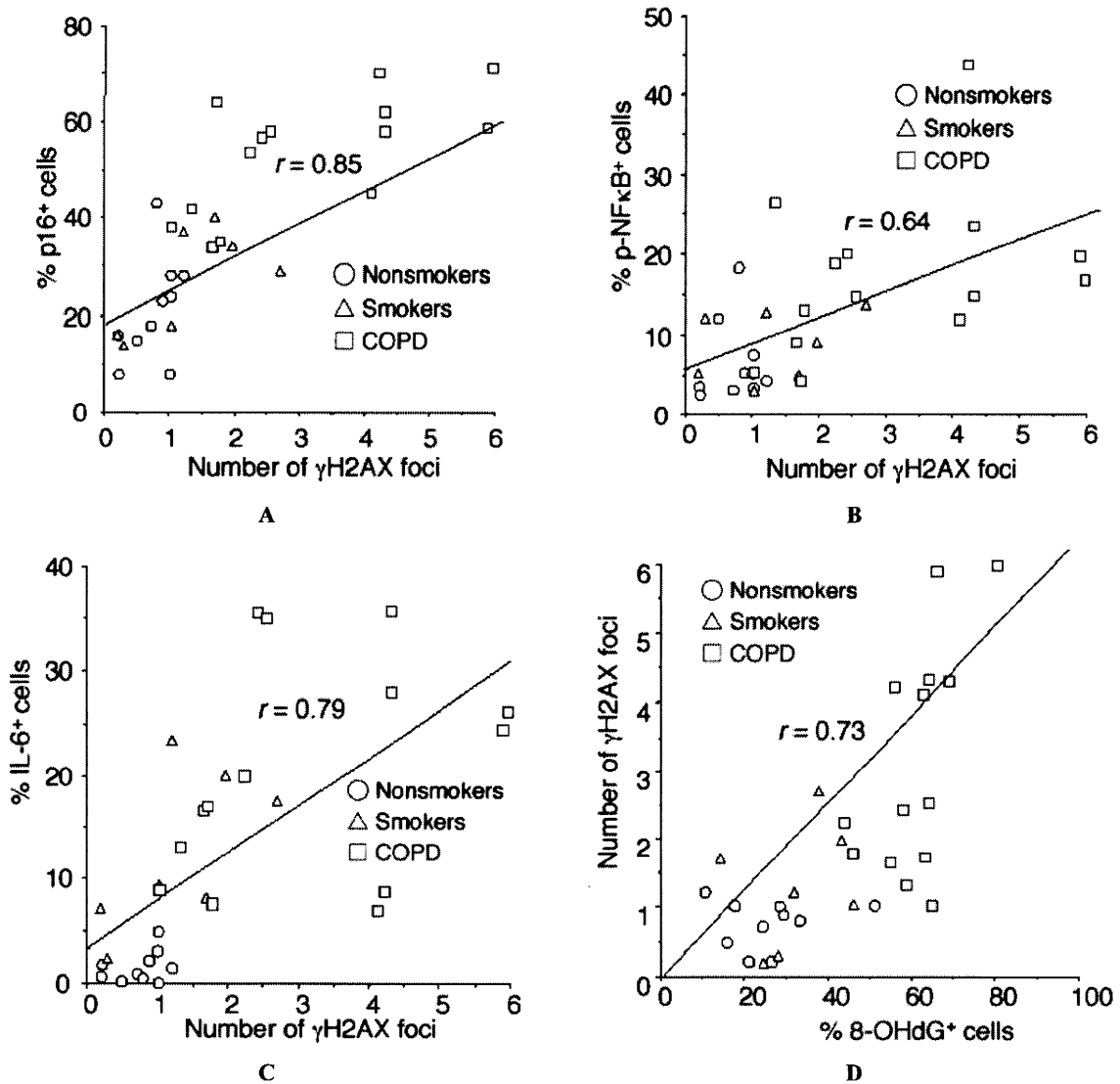


図2. COPD患者, 対照喫煙者, 対照非喫煙者の肺組織におけるII型肺胞上皮細胞の平均 γ H2AX foci数とII型肺胞上皮細胞の平均p16陽性率(A), リン酸化NF κ B陽性率(B), IL-6陽性率(C), 8-OHdG陽性率(D)との関係。

(γ H2AX fociの数)と強く相関していることが明らかにされた。炎症, アポトーシス, 細胞老化とDNA障害の間の相関関係は, 肺組織レベルだけでなく, 個々の細胞レベルでも観察された。このようなDNA障害の原因には酸化ストレスの関与が考えられた。近年の研究から, DNA障害(double-strand breaks)はアポトーシスや細胞老化の原因となるだけでなく, NF κ Bの活性化やIL-6などの炎症性サイトカインの産生を刺激することが知られている³⁻⁶⁾。したがって本研究の結果から, 肺胞壁細胞のDNA障害がCOPDの病態を形成するアポトーシス, 細胞老化, 炎症の共

通原因である可能性が示唆される。

タバコ煙の曝露はin vitroの細胞培養系でDNA障害を生じることが報告されている。しかし本研究においては, 対照喫煙者の肺胞壁細胞のDNA障害は非喫煙者よりも一部高度なものはあったが統計学的有意差は認められなかった。したがってCOPD患者における持続的なDNA障害には喫煙曝露量だけでなく, 個体の喫煙感受性やDNA障害の修復能力なども関与していると考えられる。

従来のCOPDの発症機序についての考え方によれば, 喫煙刺激により気道や肺組織が傷害され

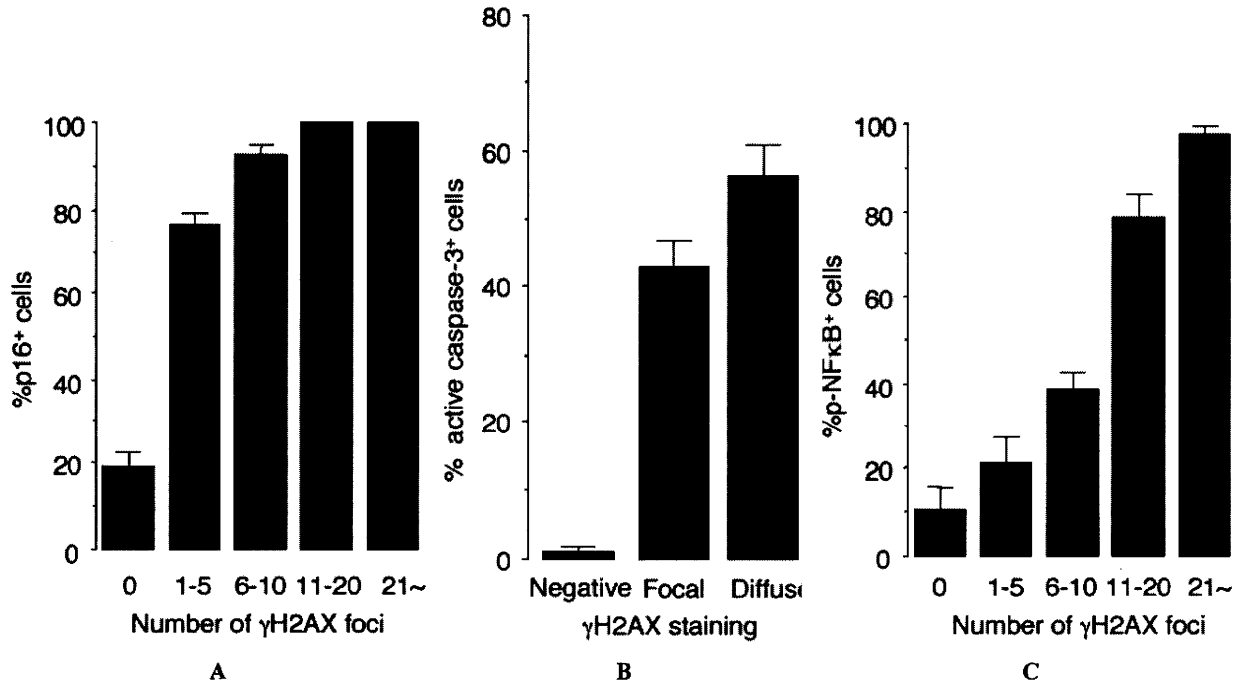


図3. COPD患者における個々のII型肺胞上皮細胞のγH2AX foci数とp16陽性率(A), active caspase-3陽性率(B), リン酸化NFκB陽性率(C)との関係。

て炎症やアポトーシス, 細胞老化が起きると説明されているが, なぜ禁煙してもCOPDの病態が進行し続けるのかについては不明である。しかしCOPDの本態を喫煙による気道や肺の反復性組織傷害ととらえるのではなく, DNA障害が修復されずに細胞に固定化された状態と理解するならば, 禁煙後も続くCOPDの病態進行を説明することが可能と思われる。

結論

COPD患者の肺病変の原因としてDNA障害の関与が示された。DNA障害を生じた肺胞壁細胞が肺組織に蓄積することが, COPDの病態が慢性的であり, 喫煙後も病変が進行する一因ではないかと考えられた。

謝辞

研究に助力いただいた杉村好美検査技師, 篠昌幸検査技師に感謝いたします。

参考文献

1. Yoshida T, Tuder RM: Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Rev*, 87: 1047-1082, 2007
2. Zhao H, Albino AP, Jorgensen E, Traganos F, Darzynkiewicz: DNA damage response induced by tobacco smoke in normal human bronchial epithelial and A549 pulmonary adenocarcinoma cells assessed by laser scanning cytometry. *Cytometry*, 75A: 840-847, 2009
3. Mah LJ, El-Osta A, Karagiannis TC: γH2AX: a sensitive molecular marker of DNA damage and repair. *Leukemia*, 24: 679-686, 2010
4. Dickey JS, Redon CE, Nakamura AJ, Baird BJ, Sedelnikova OA, Bonner WM: H2AX: functional roles and potential applications. *Chromosome*, 118: 683-692, 2009
5. Wang C, Jurk D, Maddick M, Nelson G, Martin-Ruiz C, von Zglinicki T: DNA damage response and cellular senescence in tissues of aging mice. *Aging Cell*, 8: 311-323, 2009
6. Rodier F, Coppe JP, Patil CK, Hoeijmakers WAM, Munoz DP, Raza SR, Freund A, Campeau E, Davalos AR, Campisi J: *Nat Cell Biol*, 11: 973-979, 2009

スタチンの喫煙暴露肺上皮細胞再生効果の検討

中鉢正太郎¹, 仲村 秀俊², 峰松 直人³, 佐山 宏一¹, 浅野浩一郎¹

慶應義塾大学医学部呼吸器内科¹, 東京電力病院内科², 日野市立病院内科³

はじめに

HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (スタチン) は血中コレステロール低下作用以外にも抗炎症, 抗酸化ストレス, プロテアーゼ産生抑制, アポトーシス促進, アポトーシス細胞貪食促進など多岐にわたる作用を有する。COPD 患者に対しても肺機能改善などの臨床効果が示唆されているが, そのメカニズムは不明である^{1,2)}。

慢性肺気腫の病因として肺胞上皮細胞の細胞死, 再生障害という病態が近年注目されている。我々はエラストラーゼ誘導肺気腫マウスモデルを用い, スタチンが肺気腫の進展を抑制し, その機序として肺胞上皮細胞の再生亢進が関与することを報告した³⁾。

本研究では, スタチンがタバコ煙により傷害を受けた肺胞上皮細胞に対し, II型肺胞上皮細胞の増殖促進を介して保護的に働くという仮説を立てて検証する。

対象と方法

短期 (5日間) 喫煙暴露マウスモデルに simvastatin (SS) を連日腹腔内投与した (図1)。細胞増殖効果は PCNA および BrdU 染色により検討した。また, 増殖している細胞が II型肺胞上皮であることを確認するため, PCNA 抗体と抗 ProSP-C 抗体との2重染色を行った。また, BALF 中サ

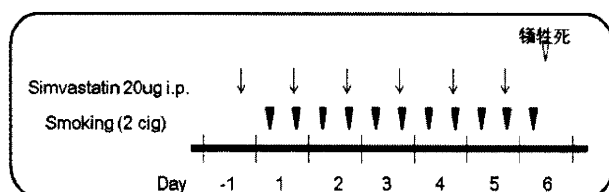


図1. 実験プロトコール

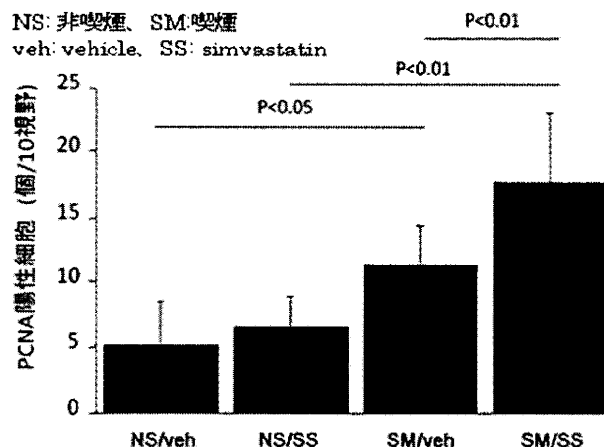


図2. PCNA 陽性細胞 (n=7-9, Mean ± SD)

イトカイン, 増殖因子濃度を Bio-Plex アッセイにより測定した。本研究は慶應義塾大学医学部における動物実験プロトコールとして承認済みである。

結果

PCNA 陽性細胞は喫煙暴露で増加し, SS 投与によりさらに増加した (図2)。PCNA 陽性細胞のほとんどが SP-C 陽性であった。BrdU 染色でも SS 投与群で陽性細胞が増加する傾向が見られた。BALF 中 VEGF, IL-1 β , IL-6 濃度は simvastatin 投与喫煙群で増加した (図3)。

考察

短期喫煙暴露マウスモデルにおいてスタチンは II型肺胞上皮細胞の増殖を促進し, タバコ煙による傷害に対し肺胞上皮細胞の再生を促進している可能性が示唆された。その機序の一つとして VEGF の産生亢進が考えられた。アポトーシス細胞数には変化を認めなかった。

VEGF 産生細胞として肺胞マクロファージがあげられるが, スタチンによる BALF 中 IL-1 β , IL-

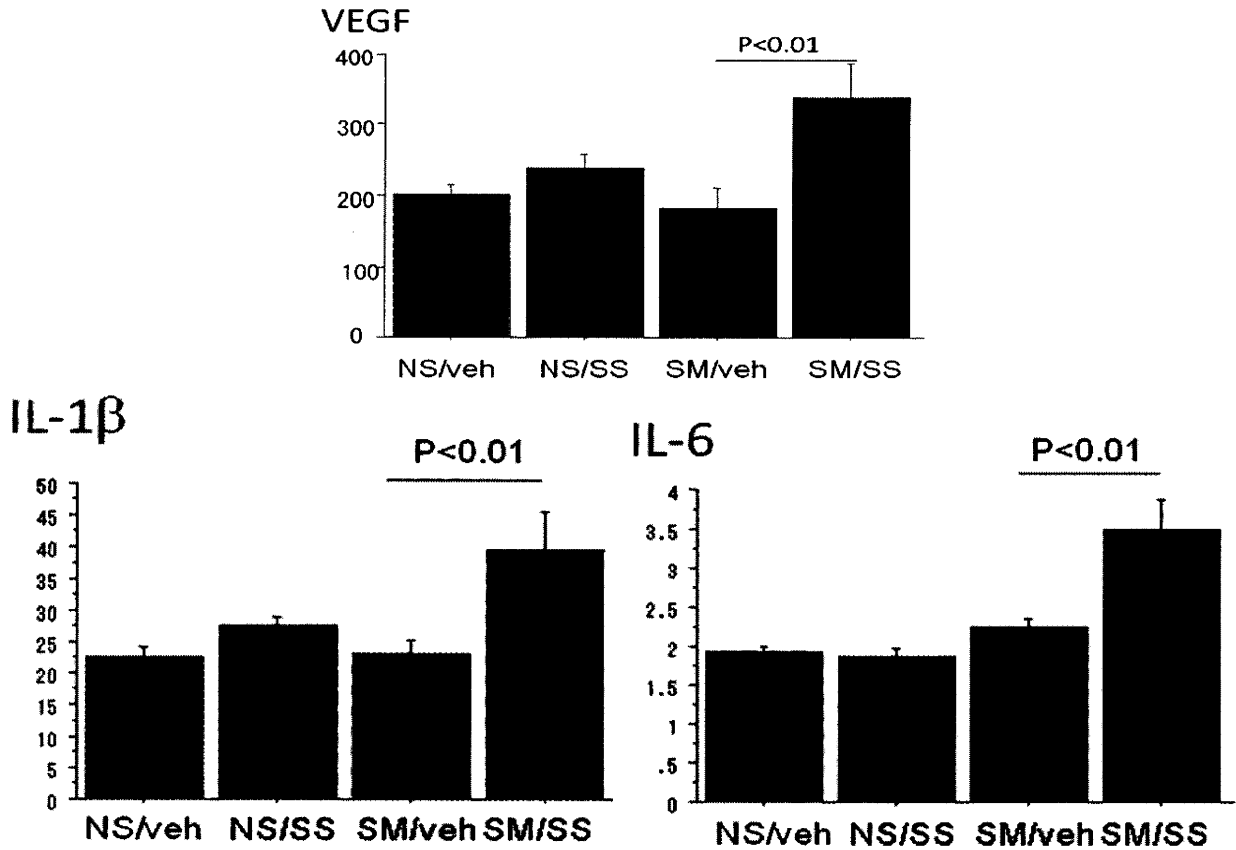


図3. BALF 中濃度 (pg/ml, n=5-8, Mean ± SD)

6 の増加がマクロファージ由来の VEGF 産生増加に関与した可能性がある。

今後肺胞上皮細胞 (A549 細胞) におけるタバコ煙刺激下での細胞増殖に及ぼすスタチンと VEGF の作用と、マクロファージからの VEGF 産生に及ぼすスタチン投与の影響について検討予定である。

結 論

短期喫煙暴露マウスにおいてスタチンはⅡ型肺胞上皮細胞の増殖を促進した。その機序の一つと

して VEGF の産生亢進が考えられた。

参考文献

1. Janda S, Park K, FitzGerald JM, et al: Statins in COPD: a systematic review. *Chest*, 136: 734-743, 2009
2. Keddissi JI, Younis WG, Chbeir EA, et al: The use of statins and lung function in current and former smokers. *Chest*, 132: 1764-1771, 2007
3. Takahashi S, Nakamura H, Seki M, et al: Reversal of elastase-induced pulmonary emphysema and promotion of alveolar epithelial cell proliferation by simvastatin in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 294: L882-890, 2008

酸化ストレスがヒト気道上皮細胞における IL-32 発現に与える影響

工藤 恵, 小川恵美子, 黄瀬 大輔, 春名 茜, 高橋 珠紀
清川 寛文, 田辺 直也, 丸毛 聡, 星野 勇馬, 室 繁郎
平井 豊博, 三嶋 理晃
京都大学呼吸器内科

背景

IL-32 は炎症細胞や上皮細胞に作用して種々のサイトカインを誘導し炎症を惹起するサイトカインである¹⁻⁴⁾。

その発現は COPD 患者の肺において増加していることがこれまでに報告されている²⁾。ここではヒト気道上皮細胞において酸化ストレスが, IFN γ により誘導される IL-32 の発現を増加させることを示す。

方法

正常ヒト気道上皮細胞 (NHBE) を H₂O₂ および IFN γ で刺激して IL-32 の mRNA および蛋白の発現について調べた。IL-32 発現に関与する細胞内シグナル伝達について MAPK 阻害剤, 転写因子のリン酸化, ChIP アッセイを行うことで検討し, プロモーター活性を転写因子の結合部位に変異を導入することで検討した。

結果

NHBE における IL-32 発現は IFN γ によって増加し, その発現は H₂O₂ を加えることで相乗的に増加した。IFN γ および H₂O₂ に誘導される IL-32 発現は JNK 阻害剤により抑制された。c-Jun は H₂O₂ で刺激した NHBE においてリン酸化され, 一方, CREB は IFN γ で刺激した NHBE においてリン酸化を受けた。c-Jun のプロモーターへの結合は IFN γ +H₂O₂ で刺激した NHBE において有意に増加し, CREB の結合は IFN γ および IFN γ +

H₂O₂ で刺激した細胞において有意に増加した。c-Jun/CREB 結合配列に変異を導入することで IL-32 プロモーターの転写活性は著明に抑制された。

考案

急性増悪あるいは感染に伴って増加するサイトカイン (IFN γ など) により, 気道上皮細胞の IL-32 発現は誘導され, 酸化ストレスが加わることでさらに発現が亢進することが示唆された。その機序として, c-Jun が H₂O₂ の作用を受けてリン酸化され, IFN γ 刺激が加わることでプロモーターに結合すること, CREB は IFN γ によりリン酸化されるとともにプロモーターへの結合も誘導されること, c-Jun/CREB の結合配列に変異を導入することで基礎転写が著明に抑制され, IFN γ や H₂O₂ による転写誘導も消失することから, c-Jun, CREB の両転写因子が IL-32 発現の誘導に必須であることが考えられた。このシグナル経路は IL-32 が関与する他の疾患においても, 遺伝子発現に関与している可能性があり, 発現制御のターゲットの1つとなりうる。

高発現した IL-32 が COPD の病態, 疾患の進行に対してどのように作用するかについて, さらなる検討が必要である。

結論

酸化ストレスは, IFN γ による IL-32 の発現誘導を促進し, その機序に転写因子 c-Jun および CREB が関与していた。

参考文献

1. Dahl CA, Schall RP, He HL, Cairns JS: Identification of a novel gene expressed in activated natural killer cells and T cells. *J Immunol*, 148: 597-603, 1992
2. Netea MG, Lewis EC, Azam T, Joosten LA, Jaekal J, Bae SY, Dinarello CA, Kim SH: Interleukin-32 induces the differentiation of monocytes into macrophage-like cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105: 3515-3520, 2008
3. Shoda H, Fujio K, Yamaguchi Y, Okamoto A, Sawada T, Kochi Y, Yamamoto K: Interactions between IL-32 and tumor necrosis factor alpha contribute to the exacerbation of immune-inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther*, 8: R166, 2006
4. Novick D, Rubinstein M, Azam T, Rabinkov A, Dinarello CA, Kim SH: Proteinase 3 is an IL-32 binding protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103: 3316-3321, 2006
5. Calabrese F, Baraldo S, Bazzan E, Lunardi F, Rea F, Maestrelli P, Turato G, Lokar-Oliani K, Papi A, Zuin R, Sfriso P, Balestro E, Dinarello CA, Sietta M: IL-32, a novel proinflammatory cytokine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 178: 894-901, 2008

血清歯周病抗体価と慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪との関連性

室 繁郎, 高橋 珠紀, 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

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は慢性気流制限を特徴とする疾患で, 喫煙がその主たる原因である¹⁾。その罹患率は本邦においては40歳以上人口の9%程度と推定され²⁾, また2006年の COPD による死者は約14,400人で³⁾, 死因の第十位である。COPD は慢性炎症により末梢気道の remodeling と肺胞の破壊を生じ進行する疾患で, 重症度の悪化により増悪の頻度が増加する。増悪は病状の進行, 予後の悪化⁴⁾, 医療費の増加⁵⁾につながるが, COPD は喫煙を主たる危険因子とし, 慢性の経過をたどり, 高齢者に多い疾患であることから, 喫煙関連疾患をはじめ様々な合併症を有する症例が多く, いくつかの合併症が増悪と関連していることが指摘されている。当科においても, GERD と誤嚥が COPD の増悪に関連していることを明らかにしてきた^{6,7)}。重症 COPD 患者は歯周病罹患率が高く⁸⁾, 高齢者では口腔ケアにより気道感染・肺炎発生率が低下することから⁹⁾, 口腔内の慢性感染である歯周病の合併により COPD 増悪リスクが増加するとの仮説を立てて前向きに検証を行った。

対象と方法

京都大学病院通院中の COPD 患者について, 症状日誌にて4週間以上の安定期を確認したのちに問診, 呼吸機能検査, 京都大学呼吸器内科通院中の COPD 患者63名 (平均年齢: 73.0歳) に対し, 歯周病細菌に対する血清 IgG 抗体価 (歯周病菌感染度の指標) を測定した。血清 IgG 抗体価の測定は通法にしたがい ELISA 法を用いて

行った。抗原として用いた歯周病細菌は, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa) ATCC29523, *Eikenella corrodens* (Ec) FDC1073, *Prevotella intermedia* (Pi) ATCC25611, *Porphyromonas gingivalis* (Pg) FDC381, Pg SU63, *Treponema denticola* (Td) ATCC35405 の5菌種 (6菌株) とした。

また, 気道炎症・全身炎症との関連を考察するために, 血清中の高感度 CRP, Bioplex system によるマルチサイトカイン同時測定および喀痰中の総細胞数・分画, 上清中 IL-8 および TNF-alpha の濃度を測定し, 急性増悪の頻度, 歯周病抗体価との関連を検討した。

なお, 増悪の定義は, 主症状 (息切れ, 痰の濃性度, 痰の量) の二つの悪化, ないしは, 主症状一つと, 副症状 (喘鳴, 咽頭喉頭痛, 咳嗽, 鼻症状) の1つの悪化が, 少なくとも2日連続して生じた場合と定義した⁶⁾。

結果

95症例が登録され, 平均年齢72.0歳, 男性94例, 女性1例, 平均秒量は1.54 l (予測値の55.3%) であった (表1)。

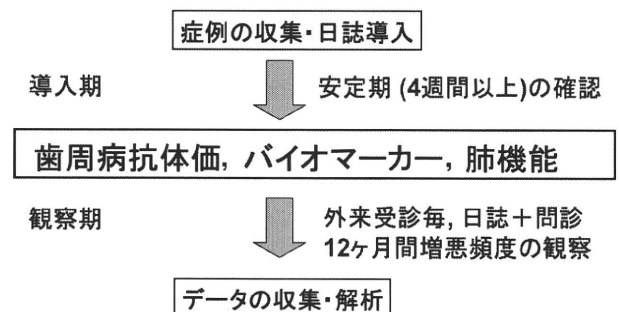


図1. 研究デザイン