

図4. RSウイルス感染受容体ICAM-1発現に対するL-カルボシステインの抑制作用
A: 細胞内ICAM-1 mRNA発現量はL-カルボシステイン(L-CC)の3日間前処理で減少した。* P < 0.05; 培養液処理のみ(Control)と比較した有意差。B: 培養液ICAM-1放出量はL-カルボシステイン(L-CC)の3日間前処理で減少した。* P < 0.05; 培養液処理のみ(Control)と比較した有意差。

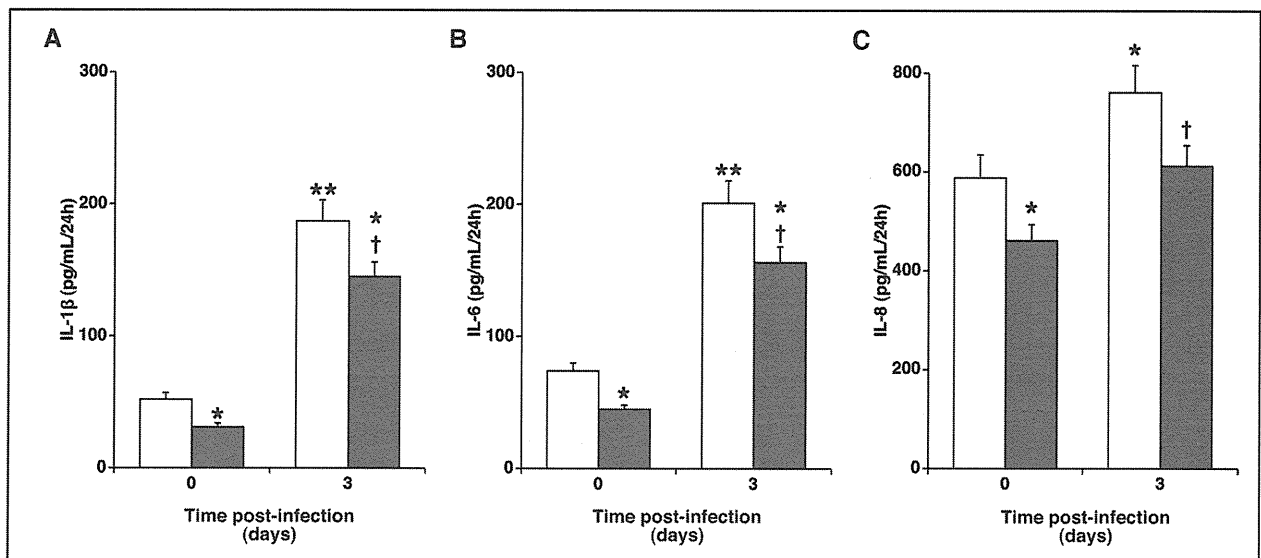


図5. RSウイルス感染前, および感染3日後の炎症性物質放出に対するL-カルボシステインの抑制作用
培養液炎症性物質(A: IL-1β, B: IL-6, C: IL-8)の放出量はRSウイルスの感染で増加した。L-カルボシステイン(L-CC)の3日間前処理で感染前(Time 0)および感染3日後のこれらの物質放出量は減少した。* P < 0.05, ** P < 0.01; RSウイルス感染前の培養液のみ(白バー; Time 0)と比較した有意差。+ P < 0.05; RSウイルス感染のみ(白バー; Time 3 days)と比較した有意差。

量が増加した(図5)。L-カルボシステイン(10 μM)の3日間前処理で減少した。

7) ヒト気管上皮細胞培養液において, ライノウイルス感染3日目に放出量は最大となった。また, フォルモテロール(10 nM), およびブデソニド(10 nM)はそれぞれ単独でライノウイルス放出量を減少させた。フォルモテロール(10 nM) + ブデソニド(10 nM)の処理はライノウイルス量を減少させた(図6)。しかし, フォルモテロール(10 nM), およびブデソニド(10 nM)単独の処理におけるウイルス放出量と比較して有意差を認めなかった。併用によるライノウイルス放出量減少に対する相乗作用は認めなかった。

8) ライノウイルス培養液放出量減少の機序を検討するため, 感染受容体ICAM-1の培養液放出量を測定した。フォルモテロール(10 nM)は減少傾向を示したが, 有意差は得られなかった。ブデソニド(10 nM)は有意にICAM-1の培養液放出量を減少させた(図7)。併用によるICAM-1の培養液放出量のさらなる減少効果の傾向が認められた。

9) ライノウイルスRNAの細胞質への進入経路である酸性エンドゾームは数量がフォルモテロール(10 nM)の処理で減少し, 酸性エンドゾームから生じる蛍光強度も低下した(図8)。他方で, ブデソニド(10 nM)は酸性エンドゾームの数量

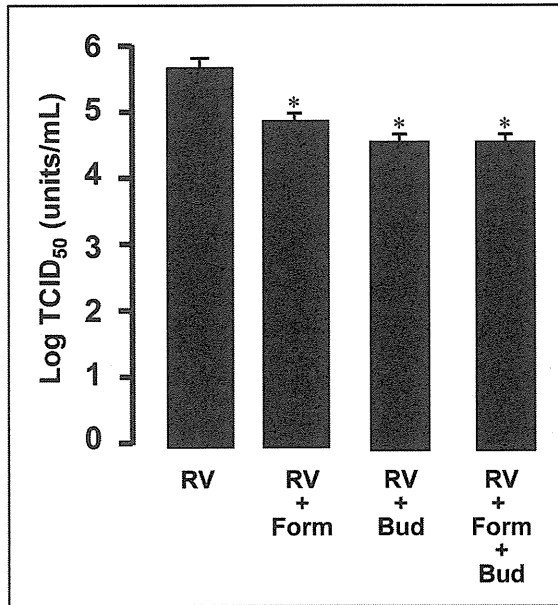


図 6. ライノウイルス放出に対するフォルモテロールおよびブデソニド抑制作用
ライノウイルス培養液の放出量はフォルモテロール (Form) およびブデソニド (Bud) 単独処理で減少した。併用効果は認めなかった。* P < 0.05 ; ライノウイルス感染のみ (RV) と比較した有意差。

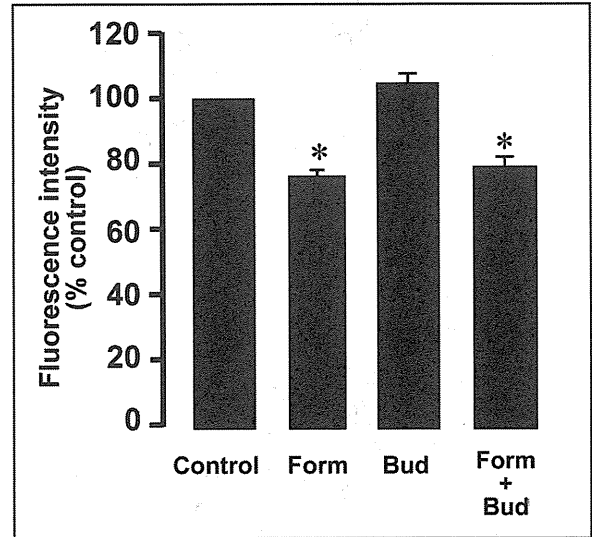
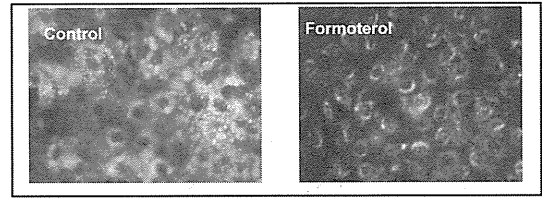


図 8. 酸性エンドゾームに対するフォルモテロールおよびブデソニドの作用
上段：酸性エンドゾームはフォルモテロール (Formoterol) の処理で減少した。
下段：酸性エンドゾームから放出される蛍光の強度はフォルモテロール (Form) の処理で減少した。ブデソニド (Bud) 単独処理では減少しなかった。* P < 0.05 ; 培養液のみ (Control) と比較した有意差。

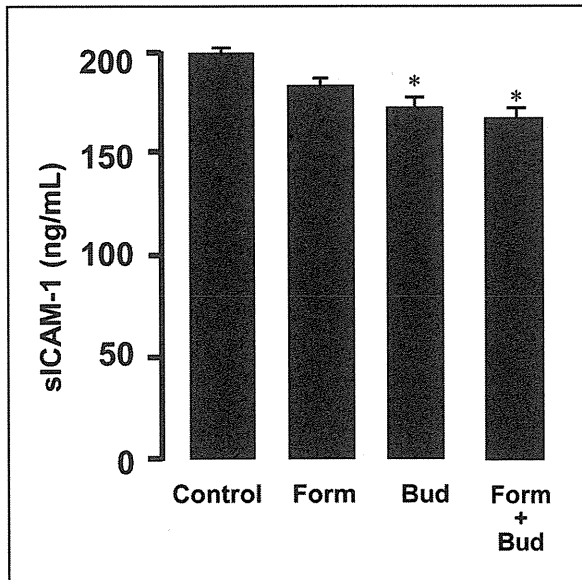


図 7. 培養液可溶性 ICAM-1 放出に対するフォルモテロールおよびブデソニドの作用
培養液可溶性 ICAM-1 放出量はブデソニド (Bud) 単独処理で減少した。フォルモテロール (Form) の抑制効果は認めなかった。* P < 0.05 ; 培養液のみ (Control) と比較した有意差。

を変化させず、酸性エンドゾームから生じる蛍光強度も変化しなかった。

10) ライノウイルス感染で IL-1 β 放出量および IL-6 放出量は増加した。フォルモテロールおよびブデソニドの処理で減少した (図 9)。さらに、フォルモテロールおよびブデソニドの併用処理によって、IL-1 β および IL-6 放出量は更に減少した。

考 察

1) 本研究班において、喀痰調整薬 (去痰薬) である L-カルボシステインが風邪の主因であり、COPD 増悪を引き起こすライノウイルス感染を抑制する効果があることをこれまで報告してきた¹²⁾。L-カルボシステインはライノウイルス感染受容体の発現を抑制し、ライノウイルス RNA 進入経

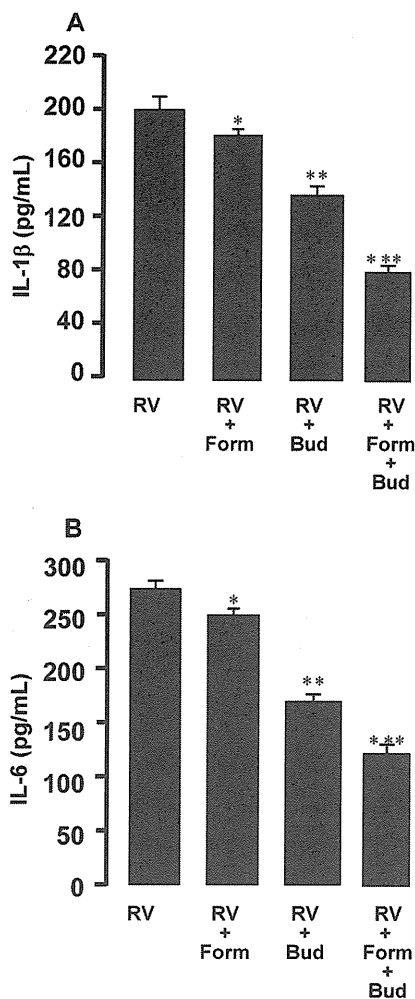


図9. 炎症性物質放出に対するフォルモテロールおよびブデソニドの作用

ライノウイルス感染 (RV) で増加した IL-1 β 放出量 (上段) および IL-6 放出量 (下段) はフォルモテロール (RV + Form) およびブデソニド (RV + Bud) の処理で減少した。フォルモテロールおよびブデソニドの併用処理 (RV + Form + Bud) によって、IL-1 β および IL-6 放出量は更に減少した。* P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001; ウイルスのみ (RV) に対する有意差。

路である酸性エンドゾーム機能を抑制して、気道上皮細胞におけるライノウイルス感染を抑制する効果を有する¹²⁾。

また、L-カルボシステインが COPD 患者の風邪罹患および増悪回数を減少する効果を有することを、私たちの施設および当研究班の多施設研究で報告がなされている²⁻³⁾。COPD 増悪を引き起こすウイルスはライノウイルスはじめ、インフルエンザウイルス、RS ウイルスなど多種が報告さ

れている。

これまで、ライノウイルス感染およびインフルエンザウイルス感染に対する L-カルボシステインの抑制効果と機序について報告してきた。L-カルボシステインはヒト型インフルエンザウイルスの感染受容体である気道上皮細胞膜上の受容体 SA α 2,6Gal の発現抑制とインフルエンザウイルス RNA を細胞質内に放出する経路である細胞質の酸性エンドゾームを減少させ、季節性インフルエンザウイルス感染を抑制する¹³⁾。

本年度の研究より、L-カルボシステインは RS ウイルスの感染を抑制し、炎症性物質の放出を減少させることが明らかとなった¹⁴⁾。機序としては、受容体の 1 つ、ICAM-1 の発現抑制が示された。2) COPD の安定期管理薬として長時間作用性抗コリン薬 (チオトロピウム) に加えて長時間作用性 β 2 刺激薬および吸入用ステロイドが使用され、さらに β 2 刺激薬/吸入用ステロイド配合薬の COPD 増悪抑制効果が報告されている⁵⁻⁶⁾。また、吸入用ステロイドの抗炎症作用が報告されている⁷⁻⁸⁾。他方で、長時間作用性 β 2 刺激薬のライノウイルス感染に伴う炎症性物質の気道上皮細胞からの放出に関しては抑制作用がないと報告がなされ⁷⁻⁸⁾、臨床効果との乖離が認められている。私たちはこれまで COPD 急性期の治療に用いられるステロイドの濃度において、ステロイドがライノウイルス感染を抑制し、炎症性物質の放出を減少させることを報告してきた¹⁵⁾。また、本邦で長時間作用性 β 2 刺激薬として内服で使用され、また短時間作用性 β 2 刺激薬として吸入されているプロカテロールがライノウイルス感染を抑制し、炎症性物質の放出を減少させることを報告してきた¹⁶⁾。

本年度の研究において長時間作用性 β 2 刺激薬であるフォルモテロールおよび吸入用ステロイドであるブデソニドがライノウイルスの培養液中への放出を抑制することを明らかにした。また、抑制機序として、ブデソニドは感染受容体の ICAM-1 の発現を抑制し、フォルモテロールは

ライノウイルス RNA が細胞質に進入する酸性エンドゾームを減少することを報告した。また、これらの薬品は単独で炎症性物質の放出を減少させた。さらに、併用により、炎症性物質の放出減少は相乗作用を示した。

これまでの報告では長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬のライノウイルス感染に伴う炎症性物質の気道上皮継代細胞からの放出に関しては抑制作用がないと報告がなされていた⁷⁻⁸⁾。細胞実験の結果の違いの原因は不明であるが、研究に使用した細胞が継代細胞でなく、初代培養細胞であったこと、および培養液の違いが考えられる。本研究により、長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬、吸入用ステロイドおよび配合薬の COPD 増悪抑制機序として、ライノウイルス感染抑制と気道炎症抑制が関与していることが明らかとなった。

結 論

喀痰調整薬 L-カルボシステインはライノウイルス感染抑制、季節性インフルエンザ感染抑制に加えて、RS ウイルス感染抑制作用を有することが明らかとなった。L-カルボシステインの、ウイルス感染に伴う COPD 増悪抑制効果の機序の 1 つであると示唆される。さらに、本年度の研究において、長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬、吸入用ステロイドおよび配合薬は感染受容体発現抑制あるいはウイルス RNA 進入抑制を介して、ライノウイルス感染抑制効果を有すると示唆された。また、炎症性サイトカインの減少作用も示唆された。

参考文献

1. Rohde G, Wiethage A, Borg I et al: Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 58 : 37-42, 2003
2. Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, et al: Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in COPD patients. *J Am Geriatr Soc.* 54: 378-380, 2006
3. Tatsumi K, Fukuchi Y: PEACE Study Group.

- Carbocysteine improves quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc.* 55 : 1884-1886, 2007
4. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al: Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 371: 2013-2018, 2008
 5. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al: TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 356 : 775-789, 2007
 6. Calveley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al: Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 22 : 912-919, 2003
 7. Edwards MR, Haas J, Panettieri RA Jr, et al: Corticosteroids and $\beta 2$ agonists differentially regulate rhinovirus-induced interleukin-6 via distinct Cis-acting elements. *J Biol Chem* 282 : 15366-15375, 2007
 8. Skevaki CL, Christodoulou I, Spyridaki IS, et al: Budesonide and formoterol inhibit inflammatory mediator production by bronchial epithelial cells infected with rhinovirus. *Clin Exp Allergy* 39: 1700-1710, 2009
 9. Crim RL, Audet SA, Feldman SA, et al: Identification of linear heparin-binding peptides derived from human respiratory syncytial virus fusion glycoprotein that inhibit infectivity. *J Virol* 81 : 261-271, 2007
 10. De Schutter JA., Van der Weken G, Van den Bossche, W, et al: Determination of S-carbomethylcysteine in serum by reversed-phase ion-pair liquid chromatography with column switching following pre-column derivatization with *o*-phthalaldehyde. *J Chromatogr B* 428 : 301-310, 1988
 11. Behera AK, Matsuse H, Kumar M, et al: Blocking intercellular adhesion molecule-1 on human epithelial cells decreases respiratory syncytial virus infection. *Biochem Bioph Res Commun* 280 : 188-195, 2001
 12. Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, et al: Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Eur Respir J* 28 : 51-58, 2006
 13. Yamaya M, Nishimura H, Shinya K, et al: Inhibitory effects of carbocysteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *Am J Physiol* 299 : L160-168, 2010

14. Asada M, Yoshida M, Yamaya M, et al : L-carbocysteine inhibits respiratory syncytial virus infection in human tracheal epithelial cells. *Respir Physiol Neurobiol* 180 : 112 - 118, 2012
15. Suzuki T, Yamaya M, Sekizawa K, et al : Effects of dexamethasone on rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Am J Physiol*. 278 : L560 - L571, 2000
16. Yamaya M, Nishimura H, Hatachi Y, et al : Procaterol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 650 : 431 - 444, 2011

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪と炎症性サイトカイン・インターフェロン 産生能の関連の検討

室 繁郎, 高橋 珠紀, 田辺 直也, 清川 寛文, 伏屋 芳紀
黄瀬 大輔, 佐藤 晋, 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

背景

免疫機能の低下が慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における急性増悪に関与している可能性が示唆され, また COPD 患者の樹状細胞ではインターフェロン (IFN) の産生能力が低下することが報告されている^{1,2)}。更に, BAL 細胞においてもウイルス感染時に COPD 患者での IFN 産生が低下していた³⁾。COPD 患者において, IFN 産生能と増悪との関連を, 末梢血を用いて評価できるかを検討した。

目的

COPD 患者においてウイルス刺激に対する IFN 産生を測定し, 増悪との関連を検討する。

対象と方法

2010 年 4 月から 2011 年 8 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 40 歳以上の安定期 COPD 患者で, 本研究への参加に同意を得られた 55 名を登録した。除外基準は, 1) 気管支喘息が主たる症状の患者 2) 現在悪性腫瘍を有する, あるいは過去 5 年以内に悪性腫瘍に罹患した患者 3) 現在活動性の感染症を有する患者 4) 経口ステロイド内服 5) その他担当医が不適切と判断した患者とした。

患者から静脈血を 20 mL 採取し, 採血後 5 時間以内に 500HA U/ml Sendai virus (HVJ) にて刺激しインターフェロン産生能を ELIZA で測定した。また, 血清中の IL-6, IL-8, TNF α などの炎症性サイトカインなどについて Bioplex を用いて

網羅的解析を行った。これらと, これまでに外来で施行してきた呼吸機能検査・CT を含めた画像・COPD 日誌・診療録などとの関連を検討した。前向きに 1 年間の増悪回数を検討した。増悪は日誌に基づいて測定した⁴⁾。

結果

55 名中 3 名が除外基準に合致し除外, 1 年間の観察期間中に他疾患による経口ステロイド内服導入が 1 名, 悪性疾患に発症により 2 名が脱落し, 最終的に 49 人が解析対象となった。

登録時の平均年齢は 72.9 歳, 男性 47 例, 女性 2 例, 1 秒量は平均 1.40L であった (表 1)。

平均増悪回数は 0.57 回/年であり, エントリー時の IFN α ・ β 産生能と増悪回数・肺機能との間には直接の関連は認められなかった (図 1・図 2)。

表 1. 患者背景

	n = 49	
年齢 (年)	72.9	(64.6-81.3)
性別 (男/女)	47/2	
pack-years	64.3	(29.7-98.6)
現/過去 喫煙	7/42	
BMI (kg/m ²)	21.9	(19.6-23.6)
FEV ₁ (L)	1.40	(0.96-1.86)
MRC	1	(0-2)
BDI	9	(8-10)
在宅酸素療法	3 cases	
平均増悪回数 (/年)	0.57	
GOLD (I/II/III/IV)	(4/20/20/6)	

median (25th-75th percentiles)

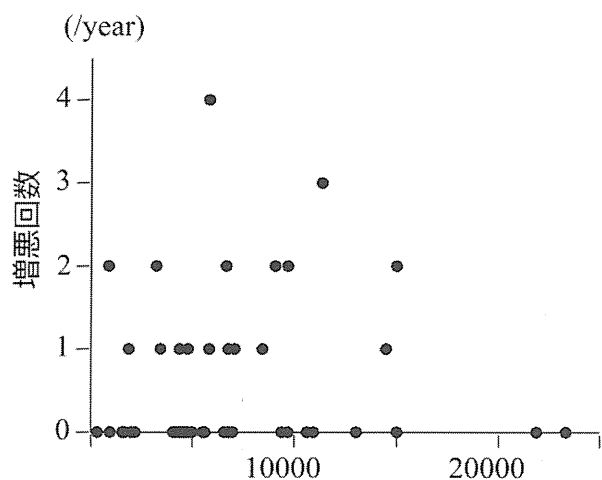


図 1. IFN- α

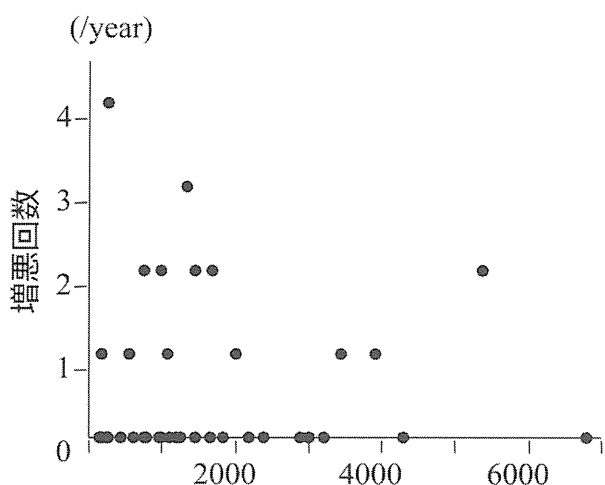


図 2. IFN- β

考 案

COPD の増悪は関する因子は多数報告されている⁵⁻¹⁰⁾が、原因としては40%がウイルス感染と関連していると報告されている¹¹⁾。ウイルス感染に反応して産生されるサイトカインとして、IFN α があるが、肺癌・肺結核・糖尿病・HIV 感染症患者でIFN α の産生能が低下しているとの報告がある¹²⁾。COPD 患者でも樹状細胞を分離して検討するとIFN α の産生能が低下していることが報告

されている²⁾が、全血のウイルス刺激によるIFN α についての検討はされておらず、また、COPD 患者における急性増悪との関連も検討されていない。我々は前回菌周病抗体価陰性群で急性増悪の頻度が少ないことを報告したが、このことから免疫反応の低下と増悪が関連しているのではないかと考え、今回ウイルス感染に対してはIFN α 産生低下が急性増悪とか関連しているのではないかと考えて検討した。

しかし今回の検討ではIFN α の産生能とき優勢増悪の頻度には関連は見られなかった。これは増悪回数が0.57回、かつ解析人数が49人と少なかつたためと考えられる。今後、健常コントロールとの比較により全血で免疫反応を評価できるかどうか、長期間の観察による増悪回数との関連あるいは発癌・予後との関連、ウイルス刺激に伴う炎症性サイトカインの変化について検討していく予定である。

結 語

IFN α 産生能とCOPD急性増悪との関連は今回の検討では認められなかった。今後さらに他の因子や長期間の検討を継続する予定である。

参考文献

1. Mortaz E. et al : *Respir Res* 2009
2. Van Pottelberge GR. et al : *ERJ* 2010
3. Mallia P. et al : *AJRCCM* 2011
4. Anthonisen NR et al : *Ann Intern Med* 1987
5. Almagro P. et al : *Respiration* 2006
6. Stoller JK. et al : *NEJM* 2002
7. Bhowmik A. et al : *Thorax* 2000
8. Patel IS. et al : *Thorax* 2002
9. Terada K. et al : *Thorax* 2008 63 (11) 951-5
10. Terada K. et al : *Chest* 2010
11. Seemungal T. et al : *AJRCCM* 2001
12. Uno K et al : *J Interferon Cytokine Res.*1996

慢性閉塞性肺疾患（COPD）増悪と CT 画像上の気腫病変と 気道ディメンジョンの変化の関連

室 繁郎, 田辺 直也, 小熊 毅, 佐藤 晋, 清川 寛文
高橋 珠紀, 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

背景

気腫性病変は COPD における主要な病理学的変化であり、肺機能と相関し¹⁾、独立した予後規定因子である²⁾。したがって、その進行機序の解明と進行抑制のための治療戦略の確立が求められている。COPD 増悪が、肺機能低下、QOL の悪化、予後の悪化に関与することはすでに証明されている¹⁾が、気腫性病変の進行を促進するか否かは示されていない。

私たちは、以前より胸部 CT を用いた気腫性病変の定量的解析を行ってきた^{3,4)}。画像上気腫性病変は、肺野低吸収領域 (low attenuation area; LAA) として認識され、LAA の肺全体に占める LAA の割合 (LAA%) が、病理学的に評価した肺気腫とよく相関することが知られている¹⁾。また、wall area percent (WA%) が気道病変を反映することも見出した⁴⁾。さらに私たちは LAA% を用いた気腫定量に加え、連続する LAA のクラスターをフラクタル解析の手法を用いて検討した³⁾。結果、LAA クラスターのサイズを X、X より大きいクラスターの累積度数を Y とし、X の大きさを様々に変化させ累積度数 Y を求めていくと、X と Y が、 $Y = K \cdot X^{-D}$ の関係にある (=フラクタル性を有する) こと、べき乗数である D の低下が、肺実質破壊に伴う病的な肺末梢気腔の拡大を反映することも見出した。

今回、これらの CT 指標を用いて、COPD 増悪が気腫性病変と気道病変の進行に関与する、という仮説を 2 年間の前向き観察研究により検証した。

対象と方法

京都大学医学部附属病院に通院中の COPD 患者 101 例で初回 CT を撮影し、2 年間 COPD 増悪の発症を前向きに追跡、その後 2 回目の CT を撮影した。初回 CT で気腫性病変以外の異常影を認めた症例や、観察期間中に肺炎などの新異常影を認めた症例、死亡例などを除外した結果、最終解析症例は 60 例となった。増悪の定義は、日誌にて症状悪化を認め、かつ全身性ステロイドもしくは抗生剤による治療を要したイベントとした。全肺の CT 画像を用いて LAA% (閾値 -960HU)、D、および CT 肺容量を測定した。

結果

2 年間の観察期間中に 1 回以上の COPD 増悪を起こしたのは 26 例であった。この 26 例を増悪群とし、残りの 34 例 (非増悪群) と比較検討した。ベースラインの年齢、性別、喫煙歴、1 秒量、COPD 重症度、拡散能、LAA%、D、WA%、および CT 肺容量は 2 群間に有意な差を認めなかった (表 1)。1 秒量と拡散能は増悪群、非増悪群ともに 2 年間で有意な低下を認めたが、変化量に有意な群間差を認めなかった。一方 CT 指標は、増悪群でのみ有意な LAA% 上昇と D 低下を認めた。LAA% と D の変化量は非増悪群に比べ有意に大きかった (表 2)。CT 撮影時の吸気レベルを反映する CT 肺容量の変化量に有意な群間差を認めなかった。WA% は両群ともに経年変化を認めず、また群間差もなかった。

CT 指標 (LAA%、D) の変化量を目的変数、

表 1. 観察開始時の増悪・非増悪群の背景

	Exacerbation (-)	Exacerbation (+)	p value
Subjects	34	26	
Exacerbations/year	0	0.54 (0.49, 1.00)	
Age, years	72.0 (66.0, 79.0)	73.0 (69.8, 75.5)	0.80
Gender, male : female	32 : 2	23 : 2	1.00
Body mass index	21.2 (19.6, 23.7)	20.3 (18.7, 21.9)	0.19
Smoking status	Current 4 : Former 30	Current 4 : Former 22	0.72
pack-years	52.6 (43.3, 78)	57.0 (42.5, 84.9)	0.68
FEV ₁ , L	1.38 (0.88, 1.67)	1.18 (0.95, 1.73)	0.58
%FEV ₁ , %	50.4 (39.2, 62.9)	51.4 (37.6, 58.4)	0.77
GOLD classifications, n (%)			
Stage I	1 (2.9)	1 (3.8)	
Stage II	17 (50.0)	14 (53.8)	
Stage III	14 (41.2)	8 (30.8)	
Stage IV	2 (5.9)	3 (11.5)	
D _{LCO} /V _A , ml/min/mmHg/L	2.68 (1.88, 3.27)	2.41 (1.95, 3.24)	0.85
LAA%, %	33.8 (29.3, 41.1)	36.9 (28.5, 42.3)	0.54
D	1.45 (1.16, 1.78)	1.29 (1.12, 1.69)	0.40
Total lung volume, L	5.52 (4.58, 6.03)	5.27 (4.57, 6.04)	0.87
WA%	58.4 (54.6, 61.2)	57.3 (53.2, 59.9)	0.79

表 2. 肺機能・CT パラメーターの経年変化

	Exacerbation (-)		Exacerbation (+)		p value (between groups)
		p value		p value	
FEV ₁ , ml	-43.7 (-90.1, -3.38)	0.002	-73.9 (-91.9, -4.7)	0.0002	0.46
D _{LCO} /V _A , ml/min/mmHg/L	-0.50 (-1.25, -0.08)	0.0008	-0.53 (-1.39, 0.03)	0.002	0.97
LAA%, %	0.13 (-0.34, 0.68)	0.21	2.10 (1.09, 2.82)	<0.0001	<0.0001
D	-0.015 (-0.027, 0.015)	0.09	-0.059 (-0.010, -0.041)	<0.0001	<0.0001
WA%	0.45 (-0.80, 1.41)	0.31	0.51 (-0.91, 1.29)	0.41	0.68
CT 肺容量, ml	52.0 (-88.8, 273.3)	0.11	-45.5 (-255.0, 223.3)	0.52	0.14

増悪の有無，ベースラインのCT指標，CT肺容量の変化量を説明変数として，ステップワイズ重回帰分析を行ったところ，増悪はCT肺容量の変化やベースラインのCT指標とは独立して，LAA%増加とD低下に関与していた（表3）。CT肺容量の変化量はLAA%の変化に関与していたが，Dの変化とは関連していなかった。

考 案

2年間の前向き観察研究によりCOPD増悪がCTで評価した気腫性病変の進行に関与することを示した。また，多変量解析により，LAA%の変化はCT撮影時の吸気レベルを反映するCT肺容量の変化の影響を受けやすいという従来の知見5)

表 3. 多変量解析

	Coefficient	p-value	R ²
Δ LAA%			
Intercept	1.04		
Exacerbation	0.92	<0.0001	0.41
Δ CT 肺容量	0.001	0.001	0.10
Baseline LAA%	-	-	-
Cumulative R ²			0.51
Δ D			
Intercept	-0.02		
Exacerbation	-0.03	<0.0001	0.48
Δ CT 肺容量	-	-	-
Baseline D	-	-	-
Cumulative R ²			0.48

が再確認されたが、その一方で D の変化量が CT 肺容量の変化に影響され難いことが示された。本研究により、COPD 増悪の管理目標に長期的な気腫進行の抑制を含めることの必要性和気腫進行の縦断的検討における D の有用性が明らかにされた。現在、肺実質破壊を抑制する薬剤は存在せず、抗炎症薬などの新規治療薬が進められているが、従来の肺機能に加えて CT を用いた気腫性病変の変化を行うことでこれらの薬剤の効果をより鋭敏

に判定できると考える。

結 語

COPD 増悪は、気腫性病変の進行に関与する。

参考文献

1. Roisin RR : Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD UPDATED 2010. [Http://www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com) (accessed 28 August 2011)
2. Haruna A *et al* : Ct scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 138 : 635 - 640, 2010
3. Mishima M *et al* : Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung computed tomography in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 8829 - 8834, 1999
4. Nakano Y *et al* : Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 162 : 1102 - 1108, 2000
5. Stoel BC *et al* : Volume correction in computed tomography densitometry for follow-up studies on pulmonary emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 5 : 919 - 924, 2008

慢性閉塞性肺疾患（COPD）増悪が骨密度に及ぼす影響

室 繁郎, 清川 寛文, 高橋 珠紀, 田辺 直也, 黄瀬 大輔
佐藤 晋, 小熊 毅, 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) は肺気腫のみならず、全身性の併存症を引き起こす疾患であることが知られている¹⁾。中でも骨粗鬆症は重要な併存症であり、圧迫骨折を起こすと呼吸機能の低下を引き起こす²⁾。COPD 患者は骨粗鬆症のリスクファクターを多数有するが、COPD 増悪が合併症である骨粗鬆症にどのような影響を与えるのかはわかっていない。

我々は以前の研究で『気腫と骨粗鬆症の関連』³⁾、『COPD 増悪と気腫の進行の関連』⁴⁾を示した。そこで今回我々は『COPD 増悪が骨粗鬆症の進行を引き起こす』との仮説をたて、後ろ向きコホート研究にて検証を行った。

対象と方法

2006年3月から2008年5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 82 名を登録した。また COPD 増悪を検出するため日誌の記載を依頼した。2 年後にフォローの胸部 CT 検査と呼吸機能検査を施行したが、それを完遂出来た患者は 42 名であった。なお除外基準は (1) COPD 以外に肺疾患を有している患者 (2) 5 年以内に悪性疾患を起こしている患者 (3) 骨疾患を有している患者 (4) 骨粗鬆症治療を受けている患者 (5) 全身性のステロイド投与を受けている患者 (6) 期間中にリハビリテーションを受けた患者 (7) 在宅酸素療法を受けた患者とした。増悪は日誌により検出し、薬物治療の変更・追加を要するものを急性増悪と定義した。

胸椎骨密度測定については我々の既報に従い、胸部 CT データから胸椎骨密度 (BMD) を算出し、2 年間での BMD の変化を計測した。計測された BMD 変化量を、増悪を来した患者群 (増悪群) と増悪を起こさなかった患者群 (非増悪群) の 2 群で群間比較を行った

結 果

フォローアップ CT を完遂できた患者は計 42 名であり、増悪群は 13 名、非増悪群は 29 名であった。各群での患者背景には有意な違いはなかった (表 1)。

2 群間での胸椎 BMD、肺機能、LAA% の経年変化を表 2 に示す。

増悪群では BMD が統計学的有意差をもって低下していたが非増悪群では有意な変化はみられず、変化量を群間で比較すると増悪群で有意に低下していた (増悪群 Δ BMD mg/ml \cdot year: -3.78 , 非増悪群 -0.30 $p=0.01$) (図 1)。

また LAA% についても我々の既報と同様に、増悪群で有意に増加していた ($p=0.01$)。

胸椎 BMD 変化量と各種パラメーターに対して単変量解析を行ったところ、BMD 変化量と強い相関がみられたものは、増悪頻度 ($p=0.016$) FEV₁ ($p=0.04$) PaO₂ ($p=0.07$) であった (表 3)。胸椎 BMD 変化量の対する説明因子を調べるため、重回帰分析を行った (表 4)。説明因子の候補としては、単変量解析で BMD 変化と相関がみられた上位 5 因子を選んだ (増悪、年齢、喫煙量、1 秒量、PaO₂)。重回帰分析の結果、COPD 増悪とベースライン PaO₂ の 2 つが独立した説明因子であった。

表 1. グループ間の患者背景

	増悪 (-)	増悪 (+)	p value
患者数	29	13	
増悪頻度 回数/year	0	0.5 (0.48, 0.83)	
Baseline characteristics			
年齢	66 (62.5, 77.5)	72 (68, 74)	0.27
男性 : 女性	28 : 1	11 : 2	0.22
Body mass index	21.6 (19.9, 23.0)	20.1 (17.7, 24.3)	0.24
喫煙状態, 現喫煙 : 過去喫煙	11 : 18	2 : 11	0.28
喫煙量, pack-year	57 (42.5, 99)	52 (41.5, 78.8)	0.57
FEV ₁ , L	1.64 (1.12, 2.08)	1.45 (1.15, 1.91)	0.64
%FEV ₁ , %	55.1 (39.3, 72.3)	61 (53.5, 66.9)	0.5
GOLD classification, n (%)			
stage I	4 (13.8)	1 (7.7)	
stage II	14 (48.3)	10 (76.9)	
stage III	10 (34.4)	1 (7.7)	
stage IV	1 (3.5)	1 (7.7)	
BMD, mg/year	132.4 (100.0, 152.4)	30.9 135.8 (110.1, 166.5)	0.46
LAA% (-960), %	31.8 (24.9, 38.1)	32.6 (24.9, 39.2)	0.87
D _{LCO} /V _A , mL/min/mmHg/L	2.68 (1.86, 3.36)	2.48 (1.43, 3.88)	0.59
PaO ₂ , mmHg	78.9 (73.4, 84.2)	73.7 (70.7, 85.9)	0.64
ICS, Yes : No	4 : 25	4 : 9	0.2264
Tio, Yes : No	12 : 17	5 : 8	1

表 2. 各種パラメーターの経年変化

	Exacerbation (-)		Exacerbation (+)		p value	
ΔBMD	-0.30 (-1.82, 1.33)	0.41	-3.78 (-5.81, -0.29)	0.0024	0.01	
ΔBMD/base	-0.60 (-3.07, 2.63)	0.39	-5.41 (-10.6, -0.36)	0.0024	0.02	
BMI	0 (-0.53, 0.38)	0.65	-0.78 (-1.49, 0.70)	0.34	0.38	
FEV ₁ , L	-0.051 (-0.12, -0.008)	0.0001	-0.075 (-0.98, -0.005)	0.0005	0.72	
%FEV ₁ , %	0.28 (-2.08, 2.15)	0.7439	0 (-1.72, 1.58)	0.9097	0.849	
D _{LCO} /V _A , mL/min/mmHg/L	-0.13 (-0.32, 0.03)	0.013	-0.15 (-0.26, 0.03)	0.101	1	
LAA% (-960), %	0.12 (-0.61, 1.27)	0.43	1.32 (-4.78, 1.31)	0.0005	0.0097	
PaO ₂ , mmHg	0.48 (-2.42, 1.80)	0.9063	-1.00 (-4.78, 1.32)	0.2036	0.2892	

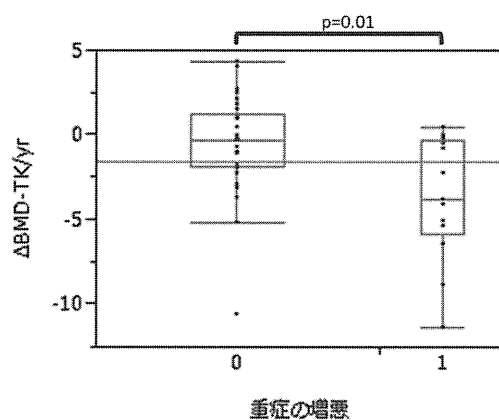


図 1. 胸椎 BMD 経年変化の 2 群間比較

表 3. 胸椎 BMD 経年変化と各種パラメーター

	Spearman's rank correlation (ρ)	p
増悪頻度	-0.3708	0.0156
年齢	-0.18	0.26
Body mass index	-0.04	0.80
喫煙量, pack-year	0.20	0.20
FEV ₁ , L	0.32	0.04
%FEV ₁ , %	0.11	0.49
D _{LCO} /V _A , mL/min/mmHg/L	0.16	0.30
LAA% (-960), %	0.03	0.86
PaO ₂ , mmHg	0.29	0.07
Δ FEV ₁	-0.16	0.32
Δ %FEV ₁	0.00	0.98
Δ BMI	0.05	0.75
Δ LAA% (-960)	-0.10	0.53
Δ PaO ₂	0.2235	0.1968

表 4. 胸椎 BMD 経年変化に対する重回帰分析

	coefficient	p value	R ²
intercept	-0.094		
history of exacerbation	-0.013	0.007	0.20
PaCO ₂ , mmHg	0.001	0.034	0.09
cummulative R ²			0.30

考 案

本研究で COPD 増悪とベースラインの低酸素血症は骨粗鬆症進行の独立した説明因子であることがわかった。一方以前から知られている骨粗鬆症の risk factor (年齢, 喫煙量など) と骨粗鬆症進行の関連は認められなかった。今まで COPD 増悪と併存症の関連を示した縦断的な報告はなく, 本研究が COPD 増悪と併存症との関連を示した初めての報告である。

骨粗鬆症のリスクファクターは様々知られており, 中でも LAA%^{4,5)} と BMI^{4,6)} は COPD における骨粗鬆症のリスクファクターとして横断研究で示されている。ただその病因は十分にわかっておらず, 全身性炎症 (TNF- α , IL-6)⁷⁾ の関連も指摘されている。本研究では増悪にともなう炎症性サイトカインの増強などの影響は調べておらず, 今後の検討が必要である。

多変量解析の結果ベースラインの低酸素血症が COPD 進行と関連していたが, 既報ではこのような報告はない。しかしながらベースラインの低酸素血症が運動量の低下を引き起こし, その結果として骨粗鬆症と関連していた可能性がある。また低酸素血症自体が骨粗鬆症に直接悪影響を与えるという報告もある⁸⁾。低酸素血症が骨粗鬆症となぜ関連するのかは, 運動量などの情報が必要であり, より詳しい検討が待たれる。

結 語

COPD 増悪と骨粗鬆症進行には関連がみられた。そのため増悪を起こす患者群では骨粗鬆症により注意を払い, 骨密度の評価を行うべきである。

参考文献

1. Rondriguez-Roisin R: Global strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (UPDATED 2010). <http://www.goldcopd.com2011> December 2010
2. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, et al: The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med* 2007 Jan; 101 (1):177-85, McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, et al: Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Mar; 157 (3 Pt 1):704-9
3. Ohara T, Hirai T, Muro S, et al: Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 2008 Dec ; 134 (6) : 1244-9
4. Tanabe N, Muro S, Hirai T, et al: Impact of Exacerbations on Emphysema Progression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Mar 11
5. Bon J, Fuhrman CR, Weissfeld JL, et al: Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Apr 1 ; 183 (7) : 885-90
6. Graat-Verboom L, van den Borne BE, Smeenk FW, et al: Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2011 Mar ; 26 (3) : 561-8. Martinez FJ et al: *Am J*

Respir Crit Care Med 2006

7. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al : Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care*

Med 2004 Dec 15 ; 170 (12) : 1286-93

8. Agusti AG : Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005 ; 2 (4) : 367-70 ; discussion 71-2

高齢者 COPD の疾患背景調査

室 繁郎, 佐藤 晋, 高橋 珠紀, 清川 寛文, 伏屋 芳紀
田辺 直也, 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

近年, COPD 患者を対象としたクラスター分析で若年重症 COPD に対比し, 予後の良い高齢中等症 COPD 患者群の存在が示唆された¹⁾。

COPD は 2010 年全死因の 9 位²⁾であり予後不良の疾患と見込まれるが, 反面, 高齢化が進み平均余命以上の患者の臨床像は充分検討されていない。今回, 当院通院中の高齢 COPD 患者の臨床像を横断的に評価した。

対象と方法

2010 年 10 月～2011 年 10 月までに京都大学医学部附属病院 COPD 専門外来を初診・再来受診した患者を全例調査した。

悪性疾患など合併症の有無にかかわらず, 当院受診後 COPD として矛盾しない所見を有した患者を対象とした。

受診時年齢により層別化し, 80 歳以上を主調査対象とした。肺機能検査等の臨床指標は 60 歳代の患者 (60 歳以上 70 歳未満) を対照として比較を行った。

結 果

80 歳以上 110 名 (平均 83.7 歳 女性 8 名) を調査対象とし, 60～70 歳の 150 名を対照として比較した (表 1)。期間中 5 名死亡 (呼吸不全死 2 例)。9 例が通院休止 (転院)。罹病期間は平均 6.2 ± 5.1 年, 最長 22 年。22 例 (20%) が罹病 10 年間以上であった。

LTOT/NIV 20 名/2 名 (NIV 使用者は全例 LTOT 使用) で有意に高齢者に多かった。独居者は 16

例で半数以上は 2 世代以上の同居であった。介護保険既利用者は 35 例で利用者と非利用者に有意な背景の差は見られなかった。治療含む肺癌合併 14 名 (手術 6 例/SRT 6 例)。呼吸器以外の悪性疾患は消化器系 15 例/尿路系 10 例 (重複含む) 累積喫煙量は 60 歳台と同程度であり, 重症度分布に特徴は見られなかった。

罹病期間により長期 (10 年以上), 5 年～10 年, 短期 (5 年未満) の 3 群層別化, 比較にて長期罹患者に有意な対標準 1 秒量の低下傾向を認めた。

表 1. 患者背景

	80 歳代 n = 110	60 歳代 n = 150	p value
性 (M/F)	102/8	135/16	0.5
身長 (cm)	160.6 ± 7.2	166.4 ± 6.1	<0.001
BMI (kg/m ²)	20.8 ± 3.0	21.7 ± 3.0	0.01
喫煙歴 (C/F)	13/97	37/113	0.01
%FEV ₁	59.6 ± 21.2	62.3 ± 21.6	0.3
Stage (I/II/III/IV)	21/47/35/7	32/75/28/13	0.1
IP	18	7	0.003
LTOT (NIV)	20 (2)	4 (0)	<0.001
Malignancy (LK)	38 (14)	34 (12)	0.048 (0.3)
罹病期間 (yr)	6.2 ± 5.1	3.3 ± 3.3	<0.001

表 2. 肺機能検査

	80 歳代 n = 110	60 歳代 n = 150	p value
FEV ₁	1.35 ± 0.53	1.81 ± 0.67	<0.0001
%FEV ₁	59.6 ± 21.2	62.3 ± 21.6	0.3
FVC	2.62 ± 0.73	3.23 ± 0.82	<0.0001
%FVC	85.6 ± 20.5	89.7 ± 19.7	0.1
RV/TLC	41.5 ± 8.0	38.6 ± 8.2	0.001
DL _{CO} (% pred)	9.4 ± 3.7 (78.7 ± 31.4)	14.1 ± 5.1 (79.1 ± 27.7)	<0.0001 0.9
DL _{CO} /VA	2.47 ± 1.65	2.96 ± 1.1	0.006
PaO ₂ *	76.6 ± 9.1	80.1 ± 10.2	0.04
PaCO ₂ *	38.5 ± 4.4	39.1 ± 3.4	0.4

表 3. IP 合併症例 (IP) と非合併例 (non IP) の比較

	IP n = 18	non IP n = 92	p value
Age	82.6 ± 2.4	82.0 ± 2.8	0.4
BMI	22.2 ± 2.0	20.5 ± 3.2	0.03
Smoke (pack-yr)	64.3 ± 35.6	63.4 ± 37.6	0.9
%FEV ₁	76.4 ± 22.3	56.3 ± 19.6	<0.001
%VC	96.4 ± 23.1	95.9 ± 19.6	0.9
RV/TLC	37.4 ± 10.0	42.4 ± 7.2	0.02
DL _{CO} (%pred)	8.6 ± 3.4 (73 ± 28)	9.5 ± 3.7 (80 ± 32)	0.36
DL _{CO} /VA	2.17 ± 0.86	2.53 ± 1.7	0.4
PaO ₂ *	77.1 ± 5.8	76.4 ± 9.5	0.8
SGRQ total	24.3 ± 8.8	39.8 ± 16.6	0.02
symptom	23.2 ± 14.4	40.9 ± 19.0	0.02

考察と結論

多数の高齢 COPD 患者の通院実態を調査した。推定通り悪性疾患合併頻度が高く病態の定量評価・定性評価は困難と見込まれる。高齢 COPD 患者 = 軽症/晩期発症の可能性が示唆されるが、加齢を反映し線維症合併の頻度が高いものの線維症自体は軽症であることが示唆され、QOL の障害は非合併例に比して軽微であった。

参考文献

1. Burgel et al : Eur Respir J (2010)
2. 厚生労働省人口動態
(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/index.html>)

安静時 PaO₂ 60 mmHg 以上の COPD 患者における右心カテーテル検査を用いた肺高血圧症の評価に関する研究

谷口 博之, 中原 義夫, 木村 智樹, 近藤 康博, 片岡 健介

公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

はじめに

COPD は、閉塞性の呼吸機能障害を示す進行性の疾患であり、本邦においてもその有病率は増加してきている¹⁾。COPD に合併した肺高血圧症は、古典的には気流制限が重度である程起こりやすいと言われてきた²⁾。また慢性的な低酸素血症により肺血管の収縮が起こり、肺高血圧症をさらに悪化させると言われてきた³⁾。

また、肺高血圧症は COPD の予後予測因子の 1 つと考えられており^{4,5)}、慢性呼吸不全を認める COPD 患者に対しては肺高血圧症の進行を抑える目的で長時間酸素療法 (long term oxygen therapy: LTOT) が推奨されている^{6,7)}。本邦においても一般的には PaO₂ 55 mmHg 以下、あるいは PaO₂ 60 mmHg 以下で睡眠時または運動時低酸素血症をきたす場合、LTOT の適応とされている。

一方で安静時の低酸素血症を認めない COPD 患者においても、運動時の低酸素血症が理論的には肺高血圧症を進行させると考えられる。しかし、その実態についてはこれまで十分に検討されておらず、肺高血圧症の予測因子や予後に与える影響についても定かではない。

今回我々は呼吸不全を認めない COPD 患者における肺高血圧症の予測因子を知るために、右心カテーテル検査によって測定した平均肺動脈圧と、呼吸機能・運動耐容能・PaO₂ などの相関について検討した。また肺高血圧症が patient-oriented outcome にもたらす影響を知るために、平均肺動脈圧と健康関連 QOL 及び呼吸困難との関係についても併せて検討した。

対象と方法

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科に通院中の COPD 患者で、安静時の動脈血ガス分析にて PaO₂ が 60 mmHg 以上であり、2007 年 9 月から 2011 年 8 月までの 4 年間に右心カテーテル検査を含めた多面的評価が可能であった症例を対象とした。

過去 3 か月以内に COPD の増悪を経験した症例、肺結核後遺症、肺癌、気管支拡張症、非結核性抗酸菌症などの合併症がある症例、コントロールが不十分な心臓血管系、神経系、腎臓、内分泌系、血液系、消化器系や肝臓など他臓器の合併症を有する症例は除外した。

右心カテーテル検査とほぼ同時期に、肺機能検査・心臓超音波検査・胸部レントゲン検査及び CT 検査・運動機能検査・健康関連 QOL 及び呼吸困難を含めた多面的な評価を行った。平均肺動脈圧 (mean pulmonary artery pressure: MPAP)、肺機能 (%FEV₁, %DL_{CO}/VA)、PaO₂, PaCO₂, 6 分間歩行試験 (six minute walk test: 6MWT) での歩行距離 (six minute walk distance: 6MWD) 及び 6MWT 時の最低 SpO₂ (minSpO₂)、呼吸困難 (modified medical research council: mMRC, Baseline Dyspnea Index: BDI)、健康関連 QOL (St George's Respiratory Questionnaire: SGRQ) を測定項目とした。MPAP とこれらの指標との相関を retrospective に検討した。

MPAP と呼吸困難感を除く指標との相関関係の解析には Pearson 相関係数の検定を行った。MPAP と呼吸困難感については Spearman の順位相関係数の検定を行った。また平均肺動脈圧の予

測因子の解析にはステップワイズ法による重回帰分析を用いた。統計解析ソフトには Stat View 5.0 を用いた。

結果

表 1 に患者背景・多面的評価結果を示す。男性 34 例，女性 2 例で平均年齢が 67.9 歳，FEV₁ が 0.80L，%FEV₁ が 34.7%，%FEV₁ < 50% の COPD (GOLD III, IV) は 33 例であった。6MWD の平均は 418 m，6MWT における SpO₂ の最低値 (minSpO₂) の平均は 82.3% で，minSpO₂ < 90% となった症例は 30 例 (83%) であった。

図 1 に MPAP の分布を示す。MPAP の平均は 22.3 mmHg で，20 mmHg 以上の症例を 23 例 (64%)，25 mmHg 以上の症例を 11 例 (31%) 認めた。

表 2 に MPAP と各指標との相関関係を示す。BMI，PaO₂，PaCO₂ に関しては，いずれも有意な相関は示さなかった。肺機能では，MPAP と %FEV₁ に関しては有意だが弱い負の相関を示した (R = -0.358 p = 0.0315) が，拡散能については有意な相関を示さなかった (R = -0.083 p = 0.6343)。6MWD とは有意に負の相関を示し (R = -0.480 p = 0.0026)，minSpO₂ とも有意に負の相関を示した (R = -0.805 p < 0.0001)。

次に肺動脈圧の独立した予測因子を検討するために，平均肺動脈圧を従属変数，%FEV₁・PaO₂・

6MWD・minSpO₂ を独立変数とし重回帰分析を実施した。単相関ではこれらの独立変数のうち %FEV₁，6MWD，minSpO₂ が有意な相関を示したが，重回帰分析では 6MWD，minSpO₂ が選択された (R² = 0.703)。

patient-oriented outcome に関する検討については，呼吸困難に関して，mMRC は MPAP と正の相関を示した (p = 0.548 p = 0.0012)。BDI に関しては有意ではないものの，負の相関を示した (p = -0.312 p = 0.0650)。健康関連 QOL に関しては SGRQ と MPAP とでは有意な相関を示さなかった (R = 0.204 p = 0.2348)。

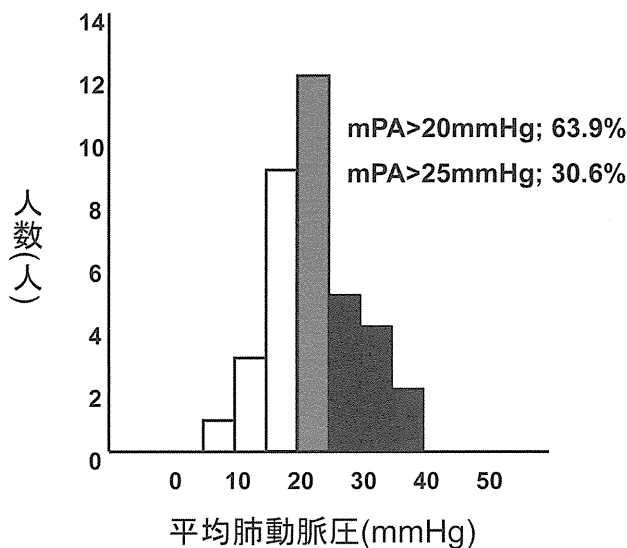


図 1. 平均肺動脈圧の分布

表 1. 患者背景，多面的な評価結果 (n = 36)

	mean ± SD	range		mean ± SD	range
年齢 (歳)	67.9 ± 6.6	52-80	運動耐容能		
男:女	34:2		6MWD (m)	418.2 ± 122.3	154-670
BMI	19.5 ± 3.3	14.4-27.7	minSpO ₂ (%)	82.3 ± 7.8	66-94
肺機能検査			呼吸困難スケール		
VC (L)	2.71 ± 0.64	1.50-3.99	Modified MRC	2.2 ± 1.0	0-4
FEV ₁ (L)	0.80 ± 0.30	0.47-1.77	BDI	6.8 ± 2.1	3-12
%FEV ₁ (%)	34.7 ± 12.5	15.4-74.1	SGRQ		
%DLco/VA (%)	34.8 ± 17.8	4.2-83.2	symptom	59.4 ± 19.4	16.8-90.5
GOLD	II: 3 例, III: 20 例, IV: 13 例		activity	67.7 ± 20.2	6.2-92.5
動脈血液ガス分析			Impact	36.9 ± 19.5	6.9-80.0
PaO ₂ (mmHg)	73.6 ± 9.2	60.2-93.1	total	50.0 ± 17.4	8.4-85.3
PaCO ₂ (mmHg)	42.0 ± 4.7	34.6-54.1			

表 2. 平均肺動脈圧の予測因子 (n = 36)
Univariate analysis

変数	相関係数	95%信頼区間		p
		下限	上限	
年齢	-0.069	-0.388	0.266	0.693
BMI	0.166	-0.172	0.469	0.335
PaO ₂	-0.297	-0.570	0.035	0.078
PaCO ₂	0.024	-0.307	0.350	0.891
VC	-0.101	-0.416	0.235	0.560
%VC	-0.135	-0.444	0.202	0.434
FEV ₁	-0.280	-0.557	0.054	0.099
%FEV ₁	-0.358	-0.614	-0.033	0.032
DLco/VA	-0.078	-0.396	0.257	0.655
%DLco/VA	-0.083	-0.400	0.253	0.634
6MWD	-0.480	-0.699	-0.180	0.003
min SpO ₂	-0.805	-0.897	-0.648	<0.001

Pearson's product moment correlation coefficient

表 3. 平均肺動脈圧の予測因子 (n = 36)
Multiple Regression Analysis

変数	偏相関係数	95% 信頼区間		p
		下限	上限	
6MWD	-0.480	-0.699	-0.180	0.003
min SpO ₂	-0.805	-0.897	-0.648	<0.001

R²=0.703 Stepwise regression analysis

考 察

今回、我々は低酸素血症を認めない COPD 患者に対して、右心カテーテル検査を用いた肺高血圧症の評価を行った。今回の検討では平均肺動脈圧が 20 mmHg 以上の症例を 23 例 (64%)、25 mmHg 以上の症例を 11 例 (31%) で認めた。また 6 分間歩行距離と 6 分間歩行試験における最低 SpO₂ 値が平均肺動脈圧の予測因子であった。

過去の文献においても COPD 患者における肺高血圧症について検討されているが、その頻度は文献によってまちまちである^{2,4)}。Cuttica らの報告によると、COPD 4930 例で右心カテーテル検査を行い、MPAP が 25 mmHg 以上の PH は 30.4% であった⁹⁾。その中で PH があると 6MWD が正常より 28 m 短い (261 vs 238m, p<0.01) と

報告している。また平均肺動脈圧は FVC、年齢とともに 6MWD の予測因子となることが重回帰分析にて示されている。Miki らは 10 人の中等症から最重症の COPD 患者に対する、心肺運動負荷試験を用いた肺高血圧と労作時低酸素血症について検討し、最大負荷量の 30% の負荷における PaO₂ 及び SpO₂ の低下量が平均肺動脈圧の予測因子となることを示した¹⁰⁾。これらの報告は、今回と同様に COPD における肺高血圧と運動耐容能との関連を示しているが、運動時の低酸素にまで言及した報告はなかった。

Fayngersh らは 2011 年に安定した COPD 患者 105 例に対して心エコー検査を施行したところ、63 例 (60%) で PH (収縮期肺動脈圧 36 mmHg 以上) を認めたと報告している⁸⁾。PH のある COPD 患者は高齢 (71.1 vs. 63.7 才, P = 0.001)、%FEV₁ 低値 (51.8 vs 62.7%, P = 0.006)、RV/TLC 高値 (0.55 vs. 0.48, P = 0.001)、%DLCO 低値 (59.6 vs. 71.9, P = 0.006) であった。さらに logistic regression analysis にて年齢 (P<0.002) と %FEV₁ (P<0.006) が有意な予測因子であった。しかしながら、この検討では安静時低酸素血症を認める患者も含めて検討されている点が今回と異なり、心エコーで三尖弁逆流が観察できなかった 49 例は除外されている検査上の限界もある。また、Lee らは呼吸不全のない COPD 患者 117 人を対象に、心エコーを用いた肺動脈圧の関連因子について検討した¹¹⁾。肺動脈圧の上昇とヘモグロビン値の低下との相関を認めたと報告しているが、相関係数は -0.266 と弱い負の相関であった。これらの報告では運動耐容能は検討しておらず、我々の結果とは異なるものとなったのではないかと考える。

今回の検討では、PH が健康関連 QOL に与える影響ははっきりせず、PH の合併が予後に与える影響については検討できなかった。また呼吸不全を認めない COPD 患者に合併した PH に対して、酸素療法や PDE5 阻害薬・エンドセリン受容体拮抗薬などの治療介入を行う意義については、今後の研究課題であろう。

結 論

今回の我々の検討では、呼吸不全を認めない COPD 患者 36 名において、6 分間歩行距離と 6 分間歩行試験における最低 SpO₂ 値が平均肺動脈圧の予測因子となることが示した。安静時低酸素を認めない COPD 患者においても、運動時低酸素の評価を行うことは重要であると考ええる。

参考文献

1. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M et al: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology*. 2004 ; 9 : 458 - 465
2. Scharf S, Iqbal M, Keller C et al: Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002 ; 166 : 314 - 322
3. Hillier S, Graham J, Hanger C et al: Hypoxic vasoconstriction in pulmonary arterioles and venules. *J Appl Physiol*. 1997 ; 82 : 1084 - 1090
4. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A et al: Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981 ; 36 : 752 - 758
5. Bishop J, Cross K et al: Physiological variables and mortality in patients with various categories of chronic respiratory disease. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1984 ; 20 : 495 - 500
6. Fujimoto K, Matsuzawa Y, Yamaguchi S et al: Benefits of oxygen on exercise performance and pulmonary hemodynamics in patients with COPD with mild hypoxemia. *Chest*. 2002 ; 122 : 457 - 63
7. Ringbaek TJ et al: Continuous oxygen therapy for hypoxic pulmonary disease: guidelines, compliance and effects. *Treat Respir Med*. 2005 ; 4 : 397 - 408
8. Fayngersh V, Drakopanagiotakis F, Dennis M et al: Pulmonary hypertension in a stable community-based COPD population. *Lung* 2011 ; 189 : 377-82
9. Cuttica M, Kalhan R, Shlobin O et al: Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med* 2010 ; 104 : 1877 - 82
10. Miki K, Maekura R, Hiraga T et al: The degree of exercise hypoxemia reflects pulmonary artery pressure during early exercise in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008 ; 28 : 64 - 9
11. Lee J, Oh Y, Seo J et al: Pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease without resting hypoxaemia. *INT J TUBERC LUNG DIS*. 2011 ; 15 : 830 - 837