

SAS小委員会によると、平成24年3月末でのCPAP使用者は約238,000人で、この4年間で約101,000人増加した。今回の資料から類推すると、この約740人/年がBMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>かつPaCO<sub>2</sub> $\geq$ 45mmHgでCPAPを導入されたことになる。

また、京大病院と名嘉村クリニックのデータから、BMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>のOHS:13.0%、低酸素血症(PaO<sub>2</sub><70mmHg)を伴うOHS:5.6%、BMI $\geq$ 35kg/m<sup>2</sup>のOHS:23.3%、低酸素血症を伴うOHS:12.5%であった。日本における、肥満者はBMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>:3.4%、BMI $\geq$ 35kg/m<sup>2</sup>:0.4%である。よって、一般人口と受診者では背景が異なるが、日本全体でBMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>のOHS、低酸素血症を伴うOHSが各々28万人、12万人、またBMI $\geq$ 35kg/m<sup>2</sup>のOHS、低酸素血症を伴うOHSが各々6万人、3万2000人と推計される。さらに、2施設のBMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>の症例では、94.5%がOSA(AHI $\geq$ 5/h)、58.7%が重症OSA(AHI $\geq$ 30/h)であった。またBMIが増すほどOHSの割合も増し、BMI $\geq$ 45kg/m<sup>2</sup>では39.1%を占めた。

京大病院のBMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>:169例において多変量解析を行うと、年齢やBMIと独立して睡眠時無呼吸(4%ODI)や日中の酸素化(PaO<sub>2</sub>)が

PaCO<sub>2</sub>を規定していた。さらにCPAPが導入されたOHS症例において、治療前と比較しPaCO<sub>2</sub>は有意に低下し(p=0.007)、約7割がPaCO<sub>2</sub><45mmHgとなっていた(n=13)。

本研究において、CPAP導入となったBMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>かつPaCO<sub>2</sub> $\geq$ 45mmHgの者は、2.9%と旧来の本邦の報告と比較して減少していた。本邦に於いて、BMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>の受診患者におけるOSAの頻度は極めて高いと考えられ、BMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>の者では肥満だけではなくPaO<sub>2</sub>や4%ODIが独立したCO<sub>2</sub>貯留規定因子であった。また、OHSにおいてCPAPは低換気を改善する可能性があった。

本研究の継続と症例集積は、本邦のOHSの病態並びに治療効果を明らかにするとともに、CPAP使用患者の病態や傾向を明らかにし今後の治療に反映できる可能性がある。次の1年間で、1) BMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>におけるOHSの病態と頻度を調査し、2) PaCO<sub>2</sub>規定因子とCO<sub>2</sub>貯留機序を明らかにし、3) CPAP等の治療効果の評価および、どのような特徴を有する患者が重症あるいは難治性を明らかにすること、を目標としさらなる症例数の確保を目指す。

# 在宅 NPPV 療法中の慢性呼吸不全患者の予後調査

陳 和夫, 小賀 徹

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

はじめに

在宅の非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation; NPPV) 療法は, 急性呼吸不全とともに, 慢性の, 特に高二酸化炭素血症を伴う II 型呼吸不全患者において, 慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) や, 肺結核後遺症や後側彎症などの胸郭拘束性疾患, 神経筋疾患などで広く実施されている。在宅 NPPV 療法は通常夜間睡眠中に施行し, 非侵襲的補助換気により REM 睡眠期を中心とした睡眠中の低換気を防ぎ, 主に睡眠呼吸異常の改善や呼吸筋疲労の回復を目的としている。過去には, 在宅 NPPV 療法が生存率, 睡眠の質, QoL, 呼吸困難, 運動能力, 入院回数などの改善に寄与した報告がある。しかし, ランダム化臨床試験が困難であるなど方法論的な難しさもあり, COPD の急性増悪を中心として多くの有効性が証明された急性期に対して, 慢性期での, 特に COPD における長期 NPPV 療法の効果に関しては, エビデンスが乏しく確立していないだけでなく, また同時に在宅 NPPV 療法実施中の重症呼吸不全患者の予後因子は明らかでない。従って, 本研究において, 多施設共同研究を前向きに実施し, 多くの在宅 NPPV 療法患者の予後を調査することにより, 同時に予後因子も明らかにし, 日本の現状と今後の対策の指針を海外に発信することを目標とした。

## A. 研究目的

### 1. 背景

在宅 NPPV 療法実施中の重症呼吸不全患者の予後に関しては世界的に報告は乏しい。海外からの少ない報告では, 死亡予測因子として, 低呼吸機

能, 低 QoL, 低運動能力, などが挙げられている。わが国では, 一施設における後ろ向きの検討だが, 栄養状態や導入前年の入院回数が有意な予測因子として報告されているものの, 体系だった前向きな検討は実施されていない。つまり, 現在 NPPV 使用患者における予後因子は十分に解明されておらず, 予後調査は重症呼吸不全患者の生命予後の改善に直結する可能性がある。従って, 本研究において, 多施設共同研究を前向きに実施し, 多くの在宅 NPPV 療法患者の予後を調査することにより, 同時に予後因子も明らかにし, 日本の現状と今後の対策の指針を海外に発信することを目標とした。

近年の患者の治療管理は, 単に長生きをする人生の量的な側面ではなく, いかに充実した人生を送るかという質的な側面も重視される。慢性 II 型呼吸不全患者においては, 呼吸困難や QoL の低下, 心理的な不安・抑うつ傾向, 睡眠障害などが指摘される。このような患者が主観的に, 質問票やインタビューなどにより自身を評価する指標は「患者報告型指標」といわれるが, 在宅 NPPV 使用患者におけるこのような患者報告型指標の評価意義は, 呼吸機能などの生理学的指標と比較して, 十分に検討されていない。また, 一般的にこの両者の指標は相関は弱く, 別々に評価すべきと考えられている。そこで, 本研究においては, 在宅 NPPV 療法中の患者において, 特に患者報告型指標に着目し, その評価意義と有用性を検討することも考えた。

### 2. 目的

在宅 NPPV 療法中の慢性 II 型呼吸不全患者の生理学的指標, 患者報告型指標を評価し, 日本に

における NPPV 療法患者の予後を明らかにするとともに、予後予測因子を分析する。また、横断的に、生理学的指標と患者報告型指標の間の関係を調査し、特に健康関連 QoL の寄与因子を解明する。さらに、縦走的にそれらの変化を調査することにより、NPPV 療法患者の長期経過を明らかにする。

## B. 研究方法

### 研究デザインと期間と予定登録者数

#### 前向きコホート多施設共同研究

(公立陶生病院, 高槻赤十字病院, 京都大学医学部附属病院, 国立病院機構南京都病院, 小牧市民病院, 神戸市立医療センター中央市民病院, 大垣市民病院, 国立病院機構刀根山病院, 神戸市立医療センター西市民病院, 大津赤十字病院, 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター, 天理よろづ相談所病院, 国立病院機構姫路医療センター (順不同) の合計 13 施設)

登録期間: 2009 年~, 追跡期間: 登録から 3 年間

目標登録者数: 約 100 人

### 対象者の選択

包含基準は, 少なくとも 3 か月間安定して在宅 NPPV 療法を実施している成人慢性 II 型呼吸不全患者。原疾患は, COPD または肺結核後遺症とする。

除外基準は, 気管切開中の患者, コントロールできない重大な合併症がある患者, 同意が得られない患者, 主治医が不適格と考える患者とする。

### 介入や追跡の方法

登録時とそれから 1 年毎に, 3 年後まで縦走的に安定期に追跡調査を実施する (計 4 回)。在宅 NPPV 療法患者は, 毎月の外来受診が義務付けられており, 外来受診時に調査を実施する。ただし, 調査前の 1 か月以内に, 治療内容の変更がなく, 調査前の 3 か月以内に悪化がないこととする。

### 測定評価項目

年齢, 性別, 喫煙歴, 既往歴, 基礎疾患, 合併症, 治療内容, NPPV 設定  
呼吸機能, 採血, 動脈血液ガス, (6 分間歩行試験), 呼吸困難, 健康関連 QoL, 不安抑うつ, 睡眠の質, 眠気

### 質問票の内容

- SF-36 (包括的な QoL 評価)
- St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (呼吸器疾患特異的な QoL 評価)
- Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI) (NPPV 用 QoL 評価)
- Mageri Respiratory Failure Questionnaire (MRF-26) (呼吸不全用 QoL 評価)
- Medical Research Council Dyspnea Scale (呼吸困難の評価)
- Hospital Anxiety and Depression Scale (不安・抑うつの評価)
- Pittsburgh Sleep Quality Index (睡眠の質の評価)
- Epworth Sleepiness Scale (眠気の評価)

### 2 回目以降に加えて評価する項目

予後(期間中の生死, 脱落, 悪化による入院回数)

### (倫理面への配慮)

京都大学医の倫理委員会にて承認後, 各施設でも医の倫理委員会の承認を得て, 症例登録を開始した。また, 個人情報保護に関する法律の規定により, 個人データの安全管理のための必要かつ適切な措置, 個人情報の取り扱いを確保するための必要な措置を講じ, かつ, 当該措置の内容を公表するよう努める。

## C. 研究結果

- ① 本臨床研究を, 国際的な臨床試験登録サイトに登録 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00905476)。
- ② 呼吸不全患者特異的な健康関連 QoL 質問票日本語版を作成した。

- Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI) の原著者である Dr. Windisch より日本語版作成の許可を得た。原著はドイツ語で、標準的手法に従い、Dr. Windisch の協力も得て、日本語版 SRI が完成した。
- Maugeri Respiratory Failure Questionnaire (MRF) の原著者である Dr. Carone より日本語版作成の許可を得て当初開発された MRF-28 の改訂版として、MRF-26 と今回日本語改訂版を作成した。
- ③ 2009 年 5 月より患者登録を開始した。2012 年 6 月をもって、新規登録を終了した。現在、1 年目、2 年目、3 年目の追跡調査を引き続き実施中である。
- ④ 登録患者数は 61 名で、58 例の初回データを回収した。COPD 患者は 22 例、肺結核後遺症患者は 30 例、その合併は 2 例の報告があった（残り 4 例は判定保留中）。背景データの一部を表 1 に示す。IPAP $13.0 \pm 3.8$ cmH<sub>2</sub>O、EPAP $4.3 \pm 0.8$ cmH<sub>2</sub>O であった。PaCO<sub>2</sub> は、 $57.8 \pm 10.7$ mmHg とやや高値であった。FEV<sub>1</sub> は  $0.64 \pm 0.26$ L（対予測値  $30.8 \pm 11.3\%$ ）、FVC は  $1.23 \pm 0.68$ L（対予測値  $44.8 \pm 18.8\%$ ）、と重症の呼吸機能障害を認めた。
- ⑤ COPD 患者 22 例、肺結核後遺症患者 30 例の背景を表 2 に示す。肺結核後遺症患者の方が有意に高齢で（ $70.4 \pm 8.3$  歳 vs  $75.5 \pm 6.7$  歳、 $p = 0.018$ ）、予測値に対する 1 秒量はや

表 2. 初回登録 COPD 患者 (n = 22) と肺結核後遺症患者 (n = 30) の比較

	COPD	Treated TB	P 値
Age, years	70.4 ± 8.3	75.5 ± 6.7	0.018
IPAP, cmH <sub>2</sub> O	13.4 ± 3.4	13.0 ± 4.22	0.69
EPAP, cmH <sub>2</sub> O	4.5 ± 0.8	4.3 ± 0.9	0.27
pH	7.37 ± 0.04	7.36 ± 0.04	0.64
PaO <sub>2</sub> , mmHg	76.7 ± 16.9	83.5 ± 16.8	0.16
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	56.1 ± 11.8	59.6 ± 10.2	0.26
FEV <sub>1</sub> , L	0.61 ± 0.28	0.62 ± 0.22	0.93
%FEV <sub>1</sub> , % pred	26.0 ± 10.4	32.9 ± 10.4	0.026
FVC, L	1.70 ± 0.85	0.92 ± 0.31	<0.001
%FVC, % pred	56.2 ± 23.2	38.0 ± 11.2	<0.001
MRC (0 - 4)	2.3 ± 1.0	2.4 ± 1.1	0.95
HADS 不安 (0 - 21)	5.5 ± 3.9	5.9 ± 3.5	0.70
HADS うつ (0 - 21)	7.4 ± 3.6	7.7 ± 3.8	0.94
PSQI (0 - 21)	7.0 ± 2.6	6.3 ± 3.0	0.26
ESS (0 - 24)	6.1 ± 5.6	6.6 ± 4.5	0.37
SGRQ (0 - 100)	56.0 ± 19.4	54.0 ± 18.1	0.69
MRF (0 - 100)	44.2 ± 23.3	51.6 ± 28.5	0.35
SRI (0 - 100)	56.2 ± 14.9	54.3 ± 15.4	0.84

MRC, HADS, PSQI, ESS, SGRQ, MRF はスコアが高値のほど状態が障害されており、SRI はその逆。

や良好であったが（ $26.0 \pm 10.4\%$  vs  $32.9 \pm 10.4\%$ 、 $p = 0.026$ ）、努力肺活量は著明に低下していた（ $56.2 \pm 23.2\%$  vs  $38.0 \pm 11.2\%$ 、 $p < 0.001$ ）。呼吸困難、不安うつ、睡眠の質、眠気、健康関連 QoL スコアにおいては、有意差を認めなかった。

表 1. 初回登録患者の背景 (n = 61)

	N	Mean ± SD or N
Age, years	61	72.5 ± 8.9
COPD/Treated TB/ COPD + Treated TB	54	22/30/2
IPAP, cmH <sub>2</sub> O	57	13.0 ± 3.8
EPAP, cmH <sub>2</sub> O	57	4.3 ± 0.8
pH	58	7.366 ± 0.039
PaO <sub>2</sub> , mmHg	58	79.4 ± 16.9
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	58	57.8 ± 10.7
FEV <sub>1</sub> , L	56	0.64 ± 0.26
%FEV <sub>1</sub> , % predicted	56	30.8 ± 11.3
FVC, L	56	1.23 ± 0.68
%FVC, % predicted	56	44.8 ± 18.8

### 予定解析

- ① 3 年間の追跡調査により、日本における NPPV 使用患者の予後を明らかにして、比例ハザードモデルを用いて予後予測因子を明らかにする。
- ② 特に、今回複数とっている患者報告型指標（健康関連 QoL、呼吸困難など）に関して、1 年毎の経時データを基に、その長期的な経過を解析し、生理学的な指標の変化との関係を検討する。縦走的解析には、混合効果モデルを使用する。
- ③ 登録時データを用いて横断的解析を実施し、慢性呼吸不全にて NPPV 使用患者の健康関連 QoL の寄与因子を検討し、日本で使用可

能な呼吸不全特異的質問票を確立する。

- ④ 上記①-③に関して、COPDと肺結核後遺症の疾患間で予後、予後因子、長期経過、QoLの寄与因子などに相違があるかを検討する。

#### D. 考察

慢性期のNPPV使用の目的は、呼吸不全患者の予後を改善することである。前向きにNPPV患者の予後を評価する日本で初めての貴重な研究のため、その解析のためには100名に近い登録数が望まれたが、登録は思い通りには進まず、登録施設数を増やしたり評価項目を見直したり努めたが、結局約60名で新規登録を終了した。本研究は、単に日本におけるNPPV患者の予後や長期的な経過を明らかにするだけでなく、予後因子の解明は、予後改善のための医療介入の指標となりうるため、目標数に届かなかったのは残念であった。

患者のQoL改善も慢性期NPPV使用の目的である。現在、呼吸器領域では、SGRQが、COPD、気管支喘息をはじめとしたいくつかの呼吸器疾患において特異的な質問票として定着している。しかし、SGRQは慢性呼吸不全患者用に作成されてはならず、これらの患者の重症な症状に特化しているわけではないし、また、在宅でNPPVや酸素療法をしている患者に特有の症状を評価していない可能性がある。また、慢性呼吸不全は種々の疾患でなりうるため、原疾患が制限されるSGRQより、疾患に限局されず「呼吸不全」という病態で評価できる呼吸不全特異的な質問票がより実用的である可能性がある。しかし、現在呼吸不全特異的な質問票は日本にないため、本研究において、海外で使用されている呼吸不全患者用のQoL質問票であるMRF-26と、NPPV使用特異的な質問票であるSRIの日本語版を作成し、この両者と前述のSGRQと同時に測定することにより、それらの使用の正当性を評価した。現在、初回登録データがそろいつつあるので、これらSGRQ、MRF-26、SRIの質問票について、横断的にその特

性を比較することを始めている。

これまで慢性期のNPPV使用の効果に関しては、必ずしも一致したものではなかったが、その理由の一つに、現在慢性期で一般的に使用されているIPAPが弱いのではないかという議論があり、近年、従来より高いIPAPを使用して、よりPaCO<sub>2</sub>レベルを下げることを主眼とする治療により、有効な結果が得られていることも報告されている。日本での一般的な手法とやや異にするところはあるが、本検討では従来通り日本ではPaCO<sub>2</sub>は高めに残されており、同手法の導入により眠気や健康関連QoLの向上に貢献しうるか、今後の検討課題に挙げられる。

今後、横断的な検討による健康関連QoLの寄与因子の検討をするとともに、縦走的検討によりその反応性や、3年間の追跡中に生じる死亡の予測性を評価し、これら質問票の特性を明らかにしていくことを予定している。特にSRIは、最近海外でもその有用性が広く報告されており、多くの言語に翻訳されており、日本でも使用可能性が認証されることが期待され、今後、QoL向上を目的とするための、アプローチの一助になりうる。また本研究では、呼吸機能や動脈血液ガスの従来重要とされる生理学的な指標の他、健康関連QoLや呼吸困難、精神状態、睡眠の質、眠気など複数の指標を用いている。現在、多くの呼吸器疾患において、多面的評価の重要性が指摘され、本研究はそのモデルとなりうる可能性があり、その有用性が示せるか検討したい。

#### E. 結論

呼吸不全特異的健康関連QoL質問票の日本語版を作成し、日本におけるNPPV使用患者の予後、長期経過などを多面的に明らかにするための多施設共同研究である。目標数には届かなかったが、初回登録を終了した。現在、追跡調査を実施中であり、今後の研究の進行に期待される。

# 肺移植適応患者の予後と QOL の調査に関する研究

陳 豊史<sup>1</sup>, 小賀 徹<sup>2</sup>, 岡田 克典<sup>3</sup>, 大藤 剛宏<sup>4</sup>

板東 徹<sup>1</sup>, 陳 和夫<sup>2</sup>, 伊達 洋至<sup>1</sup>

京都大学呼吸器外科<sup>1</sup>, 京都大学呼吸管理睡眠制御学<sup>2</sup>, 東北大学呼吸器外科<sup>3</sup>, 岡山大学呼吸器外科<sup>4</sup>

## はじめに

重篤な呼吸器疾患による肺移植待機患者の健康関連 QoL は障害されている。しかし肺移植待機患者における異なる健康関連 QoL 質問票の寄与因子を比較検討した報告はない。<sup>1)</sup>

そこで、今回、肺移植適応患者の予後や、生理学的指標、患者報告型指標の長期経過を前向きに調査し、それらの評価意義や、肺移植による効果を検討する。具体的には、大別して次の3点に要約される。

(1) 肺移植適応患者は健康関連 QoL が障害されていると考えられる。登録時データに基づいた横断的解析により、健康関連 QoL の障害に寄与している因子を解析する。この解析により、患者の QoL 向上に向けた対策を明らかにすることが可能になる。

(2) 登録時データと、その予後（生存/死亡、移植の実施有無）との関係を検討する。従来は、呼吸機能が、患者の死亡を予測する重要な因子であった。そのような生理学的指標とは別に、患者の呼吸困難や健康関連 QoL、不安感といった患者報告型指標は患者の予後を予測しうるのかを検討する。

(3) 肺移植適応患者の長期経過を縦走的に検討する。患者の生理学的な客観的側面だけでなく、主体的側面も含めた多面的な経過を明らかにする。また、移植を受けられた患者では、受けられなかった患者と比較して長期経過が異なるのか、を調査することにより、肺移植による効果を検討する。

## 対象と方法

新たに肺移植レシピエント候補者となった 104 人の患者に対し、健康関連 QoL 評価として、呼吸器特異的な St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 日本語版, Mageri Respiratory Failure (MRF-26) 質問票日本語版, および Severe Respiratory Insufficiency (SRI) 質問票日本語版を実施した。

## 結 果

平成 24 年 12 月 3 日の時点で 3 施設(岡山大学: 18 名, 東北大学: 14 名, 京都大学: 72 名) より計 104 名 (男性 51 名, 女性 53 名, 平均年齢 44 歳) の登録が得られた。

移植実施患者は、40 名, 非実施患者は 64 名であった。

生存患者は、77 名。死亡患者 27 名のうち肺移植後患者は 4 名 (10%), 移植非実施患者は 23 名 (36%) であった。

登録時データの解析において、健康関連 QoL は、患者の呼吸機能の生理学的指標よりは、より睡眠の質や精神状態などと強い関連を示した。

## 考 察

現在、登録時データの解析を行っているが、健康関連 QoL は、患者の呼吸機能の生理学的指標との相関がやや低く、QoL の観点からの介入を示唆するデータであった。登録 1 年目以降のデータは今後も引き続き集積する予定である。また、移植を実施できた患者、出来なかった患者を分別して解析して、移植の効果を検討する必要がある。こうして、日本の肺移植と待機患者の現状を明ら

かにし、今後予後と QoL 改善に向けて努力を重ねていく。

## 結 論

今後も引き続き、肺移植待機患者の登録を継続し、予後を明らかにし、その長期経過を、呼吸機能の生理学的指標と健康関連 QoL などの患者報

告型指標に関して多面的に検討する。

## 参考文献

1. Parekh PI, Blumenthal JA, Babyak MA, et al: Psychiatric disorder and quality of life in patients awaiting lung transplantation. Chest 2003 ; 124 : 1682-8

分 担 研 究 報 告



**[1] 慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における気腫病変の分布と  
呼吸機能変化との関連**

**[2] 早期の COPD における VEGFR2 と肺機能，気腫性変化との関連**

**[3] COPD 患者における血液ガスと肺機能についての包括的解析**

**[4] 喫煙マウスモデルに対する Poly(I:C) 投与が，骨に及ぼす影響**

研究代表者 三 嶋 理 晃

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学教授

**研究要旨**

[1] COPD において，1 秒量低下に寄与する因子として，観察開始時の 1 秒量高値，継続喫煙，全肺の気腫化が強いといった因子が知られている。気腫の頭尾方向の分布を検討することにより，より均一に分布する気腫性病変の存在が 1 秒量低下に寄与することがしめされた。

[2] COPD の初期病変として，VEGFR-2 発現の減少が気腫の進行と関連している可能性がある

[3] COPD 患者における呼吸困難，肺機能，低酸素血症の関連を検討した。年齢，体型，肺機能は呼吸不全を評価するうえで重要な因子であるが，呼吸困難に対しては，肺機能は血液ガスよりも関連が大きい。

[4] マウスモデルにおいて，増悪が骨に与える影響を検討した。増悪による全身炎症の増強が，破骨細胞を活性化することが示唆された。

**A. 研究目的**

[1] COPD 患者において，気腫の頭尾方向の分布様式と，一秒量の低下速度との関連を，前向き観察研究で検討する。

[2] 手術検体を用い，非喫煙者，非 COPD 喫煙者，COPD 患者の肺における VEGF, VEGF 受容体の発現と肺機能を含めた臨床パラメータを比較検討した。

[3] COPD 患者における呼吸困難，低酸素血症，肺機能医との関連を検討する。

[4] COPD 増悪が骨に与える影響とその機序を，マウスモデルを用いて検証する。

**B. 研究方法**

[1] 本院外来に通院中の COPD 患者で胸部 CT と日誌による増悪の前向き観察研究に同意を得られた者を対象とした。胸部 CT（0.5mm スライス，全肺撮影）はエントリー時に施行し，呼吸機能はエントリー時から毎年施行した。肺野を頭尾方向に等体積の 10 区域に分けて各部分の低吸収領域（LAV%）を算出し，その標準偏差（SD-LAV）を頭尾方向の気腫病変分布の不均一性の指標として算出した。一秒量の経年変化を random coefficient model で評価し，CT 指標，肺機能，患者背景が及ぼす影響を評価した。

[2] 京大病院にて肺切除術を受けた非喫煙者 26

名, 非 COPD 喫煙者 29 名, 軽症 COPD 30 名に対して VEGF, VEGFR1/2, eNOS の mRNA 発現, CT 画像を用いた気腫病変の定量 (%LAV), 肺機能 (VC, FVC, DLCO) を測定し, 検討した。

[3] 2002 年 9 月から 2011 年 9 月までの間に京大病院呼吸器内科外来を受診した COPD 患者 361 名 (平均年齢 72 歳, %1 秒量 56.8%) について肺機能, 動脈血液ガス分析, MMRC などを横断的に検討した。

[4] 喫煙マウスモデル (C57Bl/6, 10 週齢, オスマウス) に対して 3 日間の全身性喫煙暴露 (40 本/日) を行った。その後 3 日目の喫煙暴露終了後に経気道的に PIC 投与 (1mg/kg) を行った (増悪モデルマウス)。PIC 投与 3 時間後に血中サイトカイン, PIC 投与 24 時間後骨における破骨細胞関連因子, 破骨前駆細胞の分化能の検討を行った。

(倫理面への配慮)

すべての研究は, 施設の倫理委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

[1] 一秒量の平均経年低下は 44.4 mL であった。Multivariate random coefficient model で経年低下に影響する因子として, エントリー時の一秒量が良好なこと, LAV% が大きいこと, 喫煙継続, SD-LAV 低値が独立した因子として検出された。

[2] VEGF, VEGFR-1, eNOS の mRNA 発現は 3 群で差がなかったが, VEGFR-2 発現は COPD 患者において他の 2 群より低い傾向を認めた ( $p = 0.066$ )。喫煙者のみでは VEGFR-2 は DLCO/VA と正の相関を示し ( $p = 0.343$ ,  $p = 0.010$ ), %LAV と負の相関を示す傾向が見られた ( $\rho = -0.278$ ,  $p = 0.051$ ) が, 肺機能とは有意な関連を認めなかった。

[3] PaO<sub>2</sub> に関与する因子は単変量解析では年齢, BMI, MMRC, %1 秒量, %DLco/VA, %IC であり, 多変量解析では年齢, BMI, %FEV<sub>1</sub>, %DLco/VA ( $R^2 = 0.23$ )。MMRC に関与する因子は単変量

解析では年齢, BMI, %1 秒量, %RV/TLC, %DLco/VA, %IC, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> であり, 多変量解析では年齢, %FEV<sub>1</sub>, %DLco/VA ( $R^2 = 0.28$ ) であった。

[4] 増悪モデルマウスで, 血中の IL-6・MCP-1 が有意に増加し, 破骨細胞関連因子である RANKL/OPG, TRAP がともに有意に増強していた。破骨前駆細胞の分化能も増悪モデルマウスにおいては有意に亢進していた。

### D. 考察

[1] COPD において, 1 秒量低下に寄与する因子として, 観察開始時の 1 秒量高値, 継続喫煙, 全肺の気腫化が強いといった既知の因子に加え, 頭尾方向により均一に分布する気腫性病変の存在が 1 秒量低下に寄与することがしめされた。当教室から気腫の分布が遺伝子多型に関連するという既報があり, 今後は, 均一な気腫形成に関わる因子 (遺伝子多型など) の解明により, 急速に進行する COPD 患者を同定することが可能になるかもしれないと考えられた。

[2] COPD 患者では, VEGFR-2 発現は全肺で減少していたが, DLCO/VA と正の相関を示した。対象となった患者は軽症 COPD/肺気腫であり, VEGFR-2 発現の減少が早期 COPD 患者における拡散能の低下と気腫の進行と関連している可能性があると考えられた。

[3] 安定期 COPD 患者において, 呼吸機能の低下と低酸素血症は関連しているが, 呼吸困難と, 低酸素血症・高二酸化炭素血症との関連は見られなかった。呼吸困難に対しては, 血液ガスといった化学的因子よりも, 呼吸機能というメカニカルな要素を含む因子が重要であることが示唆された。

[4] 喫煙マウスに対する経気道的 PIC 投与が炎症性サイトカインの増強を引き起こし, 破骨細胞の分化促進など骨に対する全身性の影響を引き起こしていることが確認された。このモデルにおける破骨細胞への影響を検討することで COPD 患

者における骨密度低下の要因を解明できると考えられる。

## E. 結 論

[1] 肺気腫病変の分布は、一秒量の経年低下と関連する。

[2] VEGFR-2 発現の減少が早期 COPD 患者における拡散能の低下と気腫の進行と関連している可能性がある。

[3] 安定期 COPD 患者において、呼吸困難には、低酸素血症・高二酸化炭素血症より肺機能が関連する。

[4] COPD モデルマウスにおいて、気道内ウイルス疑似刺激により血中 IL-6 が増加し、破骨細胞の分化能が増強し、破骨細胞の活性化を起こしているものを推察された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kiyokawa H, Muro S, Oguma T, Sato S, Tanabe N, Takahashi T, Kudo M, Kinose D, Kondoh H, Kubo T, Hoshino Y, Ogawa E, Hirai T, Mishima M : Impact of COPD exacerbations on osteoporosis assessed by chest CT scan. COPD. 2012 Jun ; 9 (3) : 235 - 42
2. Tanabe N, Muro S, Sato S, Tanaka S, Oguma T, Kiyokawa H, Takahashi T, Kinose D, Hoshino Y, Kubo T, Hirai T, Mishima M : Longitudinal study of spatially heterogeneous emphysema progression in current smokers with chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One. 2012 ; 7 (9)
3. Takahashi T, Muro S, Tanabe N, Terada K, Kiyokawa H, Sato S, Hoshino Y, Ogawa E, Uno K, Naruishi K, Takashiba S, Mishima M : Relationship between Periodontitis-Related

Antibody and Frequent Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. PLoS One. 2012 ; 7 (7)

4. Tanabe N, Muro S, Fuseya Y, Sato S, Oguma T, Kiyokawa H, Takahashi T, Kinose D, Hoshino Y, Kubo T, Hirai T, Mishima M : Peri-diaphragmatic lung volume assessed by computed tomography correlates with quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respirology. 2012
5. Suzuki M, Muro S, Ando Y, Omori T, Shiota T, Endo K, Sato S, Aihara K, Matsumoto M, Suzuki S, Itotani R, Ishitoko M, Hara Y, Takemura M, Ueda T, Kagioka H, Hirabayashi M, Fukui M, Mishima M : A randomized, placebo-controlled trial of acupuncture in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the COPD-acupuncture trial (CAT). Arch Intern Med. 2012 Jun 11 ; 172 (11) : 878 - 86
6. Tobino K, Hirai T, Johkoh T, Kurihara M, Fujimoto K, Tomiyama N, Mishima M, Takahashi K, Seyama K : Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangioliomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. Eur J Radiol. 2012 Jun ; 81 (6) : 1340 - 6
7. Tanabe N, Muro S, Tanaka S, Sato S, Oguma T, Kiyokawa H, Takahashi T, Kinose D, Hoshino Y, Kubo T, Ogawa E, Hirai T, Mishima M : Emphysema distribution and annual changes in pulmonary function in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2012 Apr 18 ; 13 (1) : 31
8. Tanabe N, Muro S, Oguma T, Sato S, Kiyokawa H, Takahashi T, Kudo M, Kinose D, Kubo T, Hoshino Y, Ogawa E, Hirai T, Mishima M : Computed tomography assessment of pharmacological lung volume reduction induced by bronchodilators in COPD. COPD. 2012.

## 2. 学会発表

### 国内学会

1. 第7回京滋呼吸器リサーチフォーラム(2012.3.31 京都). 清川寛文: COPD 急性増悪が COPD 併存症である骨粗鬆症に与える影響
2. 人間ドック第26巻5号(2012年3月末発行). 高橋珠紀: COPD 早期発見のための心電図スクリーニング
3. 第52回日本呼吸器学会学術講演会(2012.4.20-22 神戸). 清川寛文: COPD 急性増悪が COPD 併存症である骨粗鬆症に与える影響
4. 第52回日本呼吸器学会学術講演会(2012.4.20 神戸). 高橋珠紀: COPD 増悪とインターフェロン産生の関連についての検討
5. 第21回 Pneumo Forum (2012.11.17 東京). 清川寛文: COPD 急性増悪が骨密度低下に与える影響について
6. 第21回 Pneumo Forum (2012.11.17 東京). 高橋珠紀: 口腔・消化管疾患, 歯周病抗体価と COPD

7. The 39th scientific meeting: perspectives of internal medicine; the cutting edge of treatment of medical disorders encountered in clinical practice; 7. Pathophysiology and treatment of COPD. Mishima M: Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2012 Mar 10; 101 (3): 636-42

### 国際学会

1. H. Kiyokawa: Impact of COPD exacerbations on osteoporosis assessed by chest CT scan. 2012 ATS International Conference. San Francisco. May 18-23 2012.
2. T. Takahashi: Correlation between pulmonary function of COPD and vascular endothelial growth factor receptor 2. Sanfransisco. May 18-23 2012
3. H. Kiyokawa, T. Takahashi, S. Muro, S. Sato, Y. Fuseya, N. Tanabe, Y. Hoshino, E. Ogawa, M. Mishima: Multiple dimensional analysis of arterial blood gas and pulmonary fuction in patients with COPD. European Respiratory Society Annual Congress Vienna. September 2012

## 北海道 COPD コホート研究からみた COPD 患者の QOL の推移

研究分担者 西村正治

北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

### 研究要旨

COPD の 1 秒量が急速に低下する群では QOL も有意に低下し、特に活動性の低下が主体である。一方、1 秒量が維持される群では症状を主体に QOL はむしろ有意に改善する。

#### A. 研究目的

COPD は、病型ごとに薬物治療に対する反応性、QOL、自然経過（増悪の頻度、1 秒量の経年変化、生命予後、合併症など）の臨床的特徴が異なる可能性がある<sup>1,2)</sup>。北海道 COPD コホート研究で 1 秒量の自然経過を 3 群に分けると、急速に低下する群が存在する一方、5 年間の追跡調査中、ほとんど 1 秒量が変化しない維持群も存在することがわかった<sup>3)</sup>。COPD は重症であるほど、健康関連 QOL が悪いことが知られている<sup>4)</sup>。大規模臨床試験では、SGRQ の低下が治療効果の評価に用いられているが<sup>5)</sup>、1 秒量低下と QOL の経時的変化をみた研究は少なく、各ドメインごとの変化に注目した研究はない。1 秒量の経年変化から見た自然経過で COPD を 3 分類し、QOL 経年変化を SGRQ の各ドメインに着目して比較検討する。

#### B. 研究方法

北海道 COPD コホート研究に参加し、日本呼吸器学会のガイドライン診断基準に従い診断した 279 名を追跡調査した。病歴、喫煙歴、慢性気管支炎症状の有無、息切れ症状の程度、服薬状況などを確認し、半年ごとに、気管支拡張薬吸入前後の肺機能検査を施行した。また、1 年ごとに肺拡散能力(Kco)、高分解能 CT 検査、血液生化学検査、

St George's Respiratory Questionnaire による QOL 調査を施行した。各ドメインごとのスコアおよび総スコアを解析に用いた。総スコア 4 ポイント以上の変化を MICD（臨床的意義のある変化）とした。

COPD 増悪の有無は、毎月往復はがきにより聴取した後、増悪症状や治療状況を電話で確認、または、各医療機関の病歴より処方内容や治療内容、入院の有無を確認した。

肺機能検査は、呼吸器薬を休止後、気管支拡張薬を吸入する前後で肺機能検査を施行し<sup>6)</sup>、1 秒量の可逆性を評価した。

1 秒量の経年変化は、次の 2 つの方法で解析した。

① Visit1 から Visit11 までの 5 年間、11 回の測定機会中、少なくとも 7 回以上のデータを取得できた COPD 症例、217 名において、1 秒量の測定値と測定期間のデータを直線回帰し、その傾きで、1 秒量の経年変化 (ml/年) を表した。

② 早期脱落者の経年変化も含めた COPD 対象における、1 秒量の経年変化を評価するため、少なくとも 3 回以上、肺機能検査を測定しえた 261 名において、Mixed effects model を用い 1 秒量の経年変化を解析した。

統計解析：結果は平均値 ± 標準誤差で示した。検定と 3 群間の統計には Tukey-Kramer を用いた

(JMP® Pro for Windows version 10.0.0 software)。GOLDのステージ別人数の差異はカイ二乗検定を用いた。P<0.05を統計学的有意とした。

(倫理面への配慮)

北海道大学「医の倫理委員会」に「慢性閉塞性肺疾患の新たな病型分類の特徴と自然経過の解明に関する研究」として審査を申請し、平成14年12月付けで承認されている。また、すべての患者において、調査開始時に同意説明文章を用いてコホート調査と遺伝子検査の内容を説明し、それぞれ書面で同意を取得した。

### C. 研究結果

期間各被験者の1秒量経年変化はmixed effects modelを用いて求めたところ、25%位、75%位を境として、急速低下群(-63±2 SE ml/年)、低下群(31±1 SE ml/年)、維持群(-2±1 SE ml/年)に分類された(図1)。

エントリー時の各群の特徴を表1に示すBMIは急速低下群で他の2群と比較し有意に低値であったが、その後5年の追跡調査ではBMIの値はエントリー時と比較し有意な変化を認めなかった。現在喫煙者は30%程度で、喫煙歴(pack-years)も統計的有意差はなかった。呼吸機能検査では、1秒量は維持群でやや高いものの有意差はなかった。しかし、拡散能は維持群と比べて急速低下群および低下群で有意に低い値を示した。

急速低下群、低下群、維持群の3群ではエン

トリー時にSGRQ総スコアおよび各ドメインのスコアの差は認めなかった。MRC dyspnea scaleも平均1.3-1.5と差を認めなかった。GOLDのStage別分類では、各群のステージ別人数比率に差を認めなかった。

COPD症例261名の5年間追跡調査率は73.4%であった。QOLに影響を与える因子についての5年間の状況を表2に示す。現在喫煙者、断続的喫煙者数、過去喫煙者数に関しては、それぞれ3群では有意な差を認めなかった。急性増悪の回数は少なく、症状で定義した増悪、処方定義、入院定義それぞれの回数の差を認めなかった。薬物療法に関しては抗コリン薬(短期作用型+長時間作用型)、β刺激薬(短期作用型+長時間作用型)、テオフィリン薬、吸入ステロイド薬いずれの使用人数も5年間で各群の差は認めなかった。

QOLは対予測1秒量と相関があるといわれていることから、まず当コホートで観察開始時点での対予測1秒量とSGRQ総スコアの関係を検討した(図2, 3)。その結果、対予測1秒量とSGRQ総スコアには負の相関を認めた( $r=0.47$ ,  $p<0.0001$ ,  $n=261$ )。また、GOLD Stage別にみたところ、Stage1, Stage2, Stage3-4では段階的にスコアが悪かった(図3)。GOLD Stage別での追跡期間中のQOL変化はStage3-4の群が他の群より有意にSGRQ総スコアが悪化していた(図4)。

次に1秒量経年変化で分けた群での追跡期間中

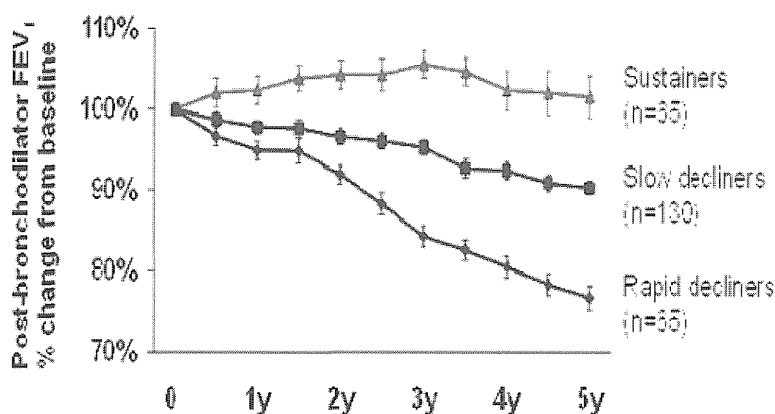


図1. 5年間の各群の対予測1秒量(%)の経年変化

表 1.

	急速低下群 (N=65)	低下群 (N=131)	維持群 (N=65)	P value
年齢 (y)	69 ± 6	70 ± 8	68 ± 9	0.11
女性の人数 (%)	1 (1.5)	10 (7.6)	4 (6.2)	0.22
Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	21 ± 3 *	22 ± 3	23 ± 4	0.017
現在喫煙者数 (%)	13 (20)	40 (31)	20 (31)	0.26
喫煙歴 (pack-years)	67 ± 27	64 ± 33	55 ± 25	0.05
呼吸機能 (Post-bronchodilator)				
FEV <sub>1</sub> (l)	1.76 ± 0.62	1.71 ± 0.66	1.84 ± 0.67	0.42
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	64 ± 21	64 ± 22	66 ± 23	0.74
FVC (% predicted)	103 ± 17	100 ± 19	99 ± 22	0.47
FEV <sub>1</sub> /FVC	0.50 ± 0.13	0.51 ± 0.12	0.53 ± 0.13	0.20
SGRQ Total score	31 ± 17	32 ± 17	31 ± 19	0.84
SGRQ activity score	43 ± 20	43 ± 22	45 ± 22	0.70
SGRQ symptom score	41 ± 23	45 ± 22	39 ± 25	0.18
SGRQ impact score	21 ± 16	22 ± 16	23 ± 18	0.85
MRC dyspnea scale	1.4 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.27
GOLD stage N (%)				
1	19 (7)	30 (11)	21 (8)	0.58
2	26 (10)	64 (25)	27 (10)	
3-4	20 (8)	37 (14)	17 (7)	

Plus-minus values are means ± SD. Other values are number (%) or median (interquartile range).

P values represent one-way analysis of variance with post-hoc comparisons using Tukey's multiple comparison tests for continuous variables, or chi-squared testing for categorical variables

\* P value < 0.05 versus Sustainers.

FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; SGRQ: The St. George's Respiratory Questionnaire;

表 2.

	急速低下群 (N = 261)	低下群 (N = 65)	維持群 (N = 131)	P Value (N = 65)
喫煙状況*				
現在喫煙者数 (%)	4 (6)	24 (18)	12 (19)	0.21
断続的喫煙者数 (%)	12 (19)	18 (14)	10 (15)	0.21
過去喫煙者数 (%)	49 (75)	89 (68)	43 (66)	0.21
増悪 (events/person/y) †				
症状定義	0.19 ± 0.33	0.24 ± 0.44	0.22 ± 0.33	0.64
処方定義	0.15 ± 0.32	0.18 ± 0.36	0.18 ± 0.28	0.87
入院定義	0.07 ± 0.21	0.06 ± 0.23	0.05 ± 0.11	0.84
薬物療法数 (%)				
抗コリン薬	36 (55)	71 (54)	28 (43)	0.27
β 刺激薬	23 (35)	47 (36)	22 (34)	0.96
テオフィリン	32 (49)	58 (44)	26 (40)	0.57
吸入ステロイド	10 (15)	18 (14)	8 (12)	0.88

Plus-minus values are means ± SD. Other values are number (%). We used one-way analysis of variance with post-hoc comparisons using Tukey's multiple comparison tests for continuous variables and chi-squared testing for categorical variables.

\* Subjects were described as continuous, intermittent or former smokers, depending on the smoking status during the study period.

† Exacerbation information was collected using pre-paid postcard every month with telephone interview if necessary.

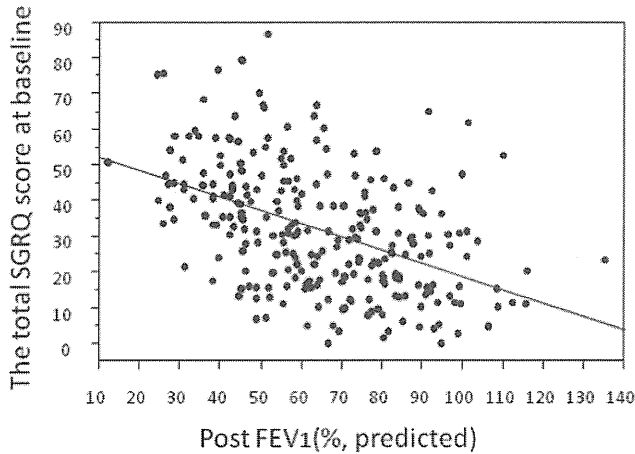
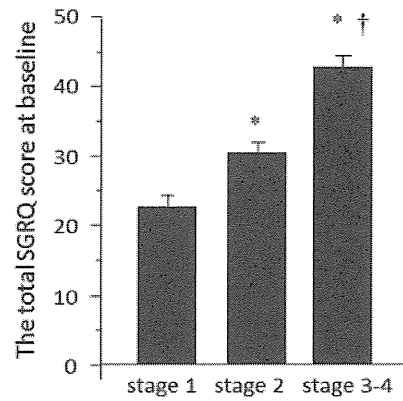
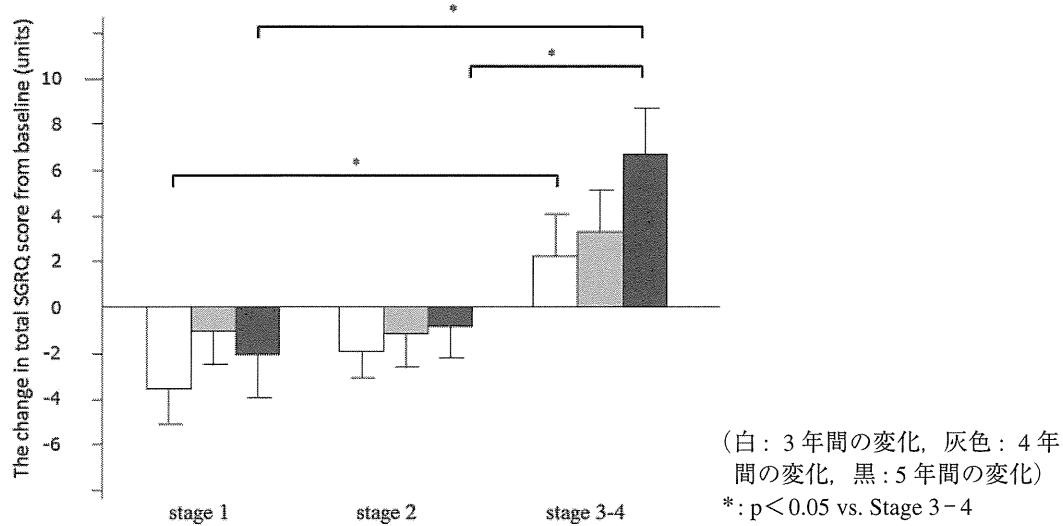


図2. 対予測1秒量(%)とSGRQ総スコアとの関係



(\* $p < 0.05$  vs. Stage1, † $p < 0.05$  vs. Stage2)

図3. SGRQ総スコアとGOLD stageとの関係



(白: 3年間の変化, 灰色: 4年間の変化, 黒: 5年間の変化)  
\*:  $p < 0.05$  vs. Stage 3-4

図4. SGRQ総スコアの変化とGOLD Stageとの関係

のQOL変化について検討した。SGRQ総スコアは急速低下群で、4年目、5年目ともに4スコア以上の悪化を示し、臨床的意義のある悪化であった。それに対し、維持群では5年目で総スコアが4改善しており、臨床的意義のある改善を示した。統計学的な比較では、維持群と急速低下群との間に有意差を認めた(図5)(5年間の変化; 急速低下群 $\Delta$ SGRQ  $6 \pm 2$  SE, 低下群  $1 \pm 1$ , 維持群  $-4 \pm 2$ ;  $p < 0.001$ )。

5年間追跡調査中のSGRQ症状スコアの変化は、全ての群で改善を示した(図6)。特に1秒量維持群での改善が顕著であった。また、急速低下群と比較し、維持群でのSGRQ症状スコアは

統計学的有意に低下した(5年間の変化; 急速低下群 $\Delta$ SGRQ  $-4 \pm 3$  SE, 低下群  $-9 \pm 3$ , 維持群  $-16 \pm 3$ ;  $p = 0.031$ )。

活動性スコアは症状スコアと異なり、全ての群で悪化を示した。特に急速低下群の悪化が顕著であり、他の2群と比較してスコアの悪化が有意であった(図7)(5年間の変化; 急速低下群 $\Delta$ SGRQ  $14 \pm 3$  SE, 低下群  $5 \pm 2$ , 維持群  $2 \pm 2$ ;  $p < 0.001$ )。

インパクトスコアは4年間、5年間の変化が維持群と比較し、急速低下群で有意に悪化していた。(図8)(5年間の変化; 急速低下群 $\Delta$ SGRQ  $4 \pm 2$  SE, 低下群  $1 \pm 2$ , 維持群  $-4 \pm 2$ ;  $p = 0.01$ )



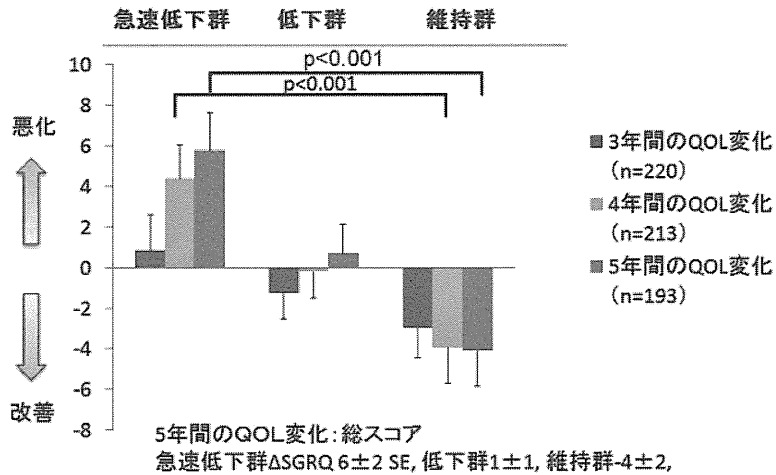


図 5. 1 秒量急速低下群, 低下群, 維持群における SGRQ 総スコアの変化

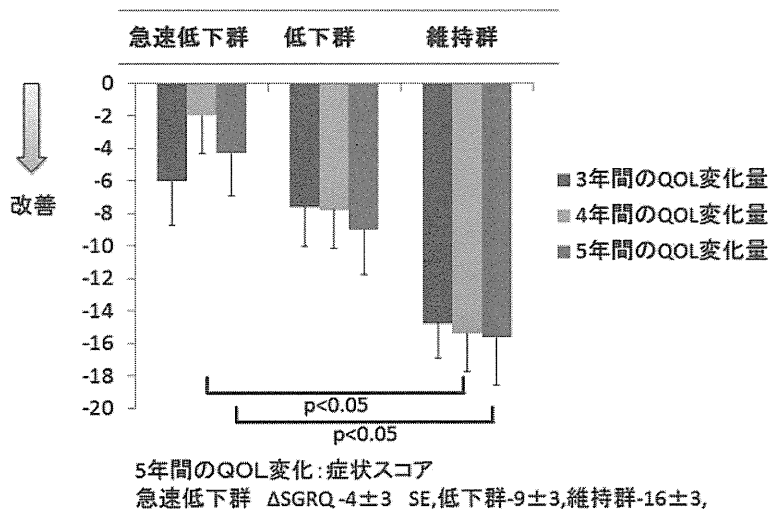


図 6. 1 秒量急速低下群, 低下群, 維持群における SGRQ 症状スコアの変化

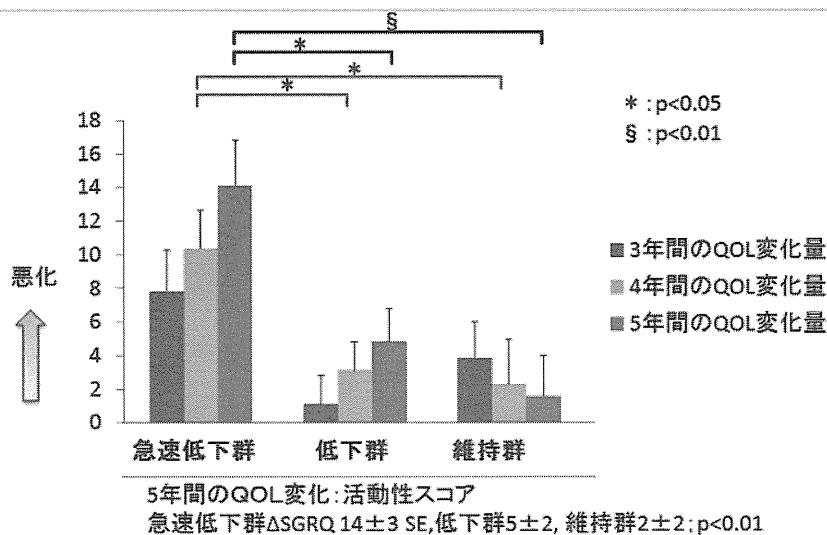
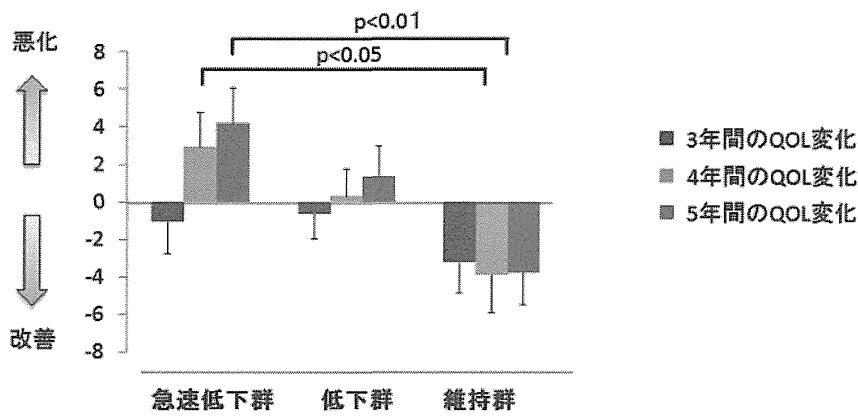


図 7. 1 秒量急速低下群, 低下群, 維持群における SGRQ 活動性スコアの変化



5年間のQOL変化:インパクトスコア  
急速低下群 $\Delta$ SGRQ  $4 \pm 2$  SE, 低下群 $1 \pm 2$ , 維持群 $-4 \pm 2$ ;  $p < 0.01$

図 8. 1 秒量急速低下群, 低下群, 維持群における SGRQ インパクトスコアの変化

#### D. 考 察

QOL の経年変化を見た論文は少なく、その多くはベースラインでの 1 秒量で群わけした検討である。一般的には 1 秒量が低いほど健康関連 QOL が悪いと知られている<sup>8)</sup>。QOL の経過を追った研究では、Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) study で、ベースラインでより重度の気流閉塞を示した群では、中等度の気流閉塞を示した群よりも 3 年間で QOL の悪化が顕著であったと報告している<sup>7)</sup>。Bridevaux らは COPD Stage1 の患者を 11 年後に経過観察したところ、SF-36 questionnaire で症状がある群はない群と比較し 1 秒量の低下速度が速かったと報告している<sup>8)</sup>。The Understanding the Potential Long-term Impact of Tiotropium (UPLIFT) 研究では 4 年間の経過観察期間で、1 秒量の低下を 4 群に分けたとき、低下速度が最も早い群で SGRQ 総スコアの悪化が他の群より有意に大きかったと報告している<sup>9,10)</sup>。これらの報告はすべて SGRQ 総スコアについての報告である。

SGRQ の症状スコアは咳嗽や喘鳴と強い相関があり、6 分間歩行と MRC dyspnea scale は活動スコアと主に相関するといわれている<sup>11)</sup>。大規模臨床研究で薬剤の効果検討をする場合に SGRQ の

変化を評価指標にすることがあるが<sup>5)</sup>、プラセボ群でも最初の 6 か月間は症状スコアが改善することが知られており、今回の活動スコアや総スコアとの乖離は、観察介入が入ったということ自体が影響を与えた可能性が考えられた。SGRQ スコアの悪化が死亡危険率を増大させるという報告があるが<sup>12)</sup>、症状スコアと死亡率には相関を認めず、4 ポイント以上の活動スコアもしくはインパクトスコアの悪化が相関を認めたとしている。急速低下群での活動スコアの悪化は顕著であることから、活動スコアの結果を重視する必要があるかもしれない。

QOL に影響を与える因子として我々は、現在喫煙者、断続的喫煙者、過去喫煙者に分けて喫煙状況を注意深く観察したが、各群での喫煙状況の人数には有意差を認めなかった。しかし、維持群ではベースラインで喫煙していた群に比べ禁煙していた群の方が症状スコアの改善が大きかったことから ( $p = 0.008$ )、喫煙状況は一部のスコアの結果に影響していると考えられる。

さらに、薬剤使用についても詳細に使用状況を調べた。ベースライン時はまだ長期作用型抗コリン薬は未発売であり、観察開始 4 年目頃から臨床使用が可能となったが、5 年間観察終了時点での使用比率は急速低下群 40%、低下群 23%、維持

群 20%にとどまった。各群ともに長期作用型抗コリン薬を使用した群が 1 秒量が低く、より重症の COPD に使用していた。長期作用型抗コリン薬使用の可否で SGRQ スコアの有意な差は異なる群でも認めなかった。 $\beta$  刺激薬についても使用した群の方が、使用しなかった群と比較し有意に 1 秒量が低値であり、より重症の COPD に使用していると考えられた。また、 $\beta$  刺激薬の使用はほとんどが長期作用型であった。

増悪については月 1 回のはがき調査やインタビュー、受診記録などから正確な発症状況の把握に努めた。今回は増悪回数は少なく、増悪のあった群とない群の 5 年間の SGRQ 変化は有意な差を認めなかった。増悪回数と SGRQ 変化にも有意な相関を認めなかった (data not shown)。

SGRQ に影響を与える因子として併存症も重要であるが、今回は解析に含まれておらず、今後の検討課題と考える。

## E. 結 論

1 秒量の経年変化から見た自然歴で COPD を 3 分類し、QOL 経年変化を SGRQ の各ドメインに着目して比較検討した。COPD において、1 秒量急速低下群では QOL も有意に低下し、特に活動性の低下が目立つ。一方、1 秒量の維持群では QOL はむしろ有意に改善し、症状とインパクトの改善に由来する。

## 謝 辞

呼吸器疾患コホート研究所：足利秀香、高木優子

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S,

Nasuhara Y, Hasegawa M, Shimizu K, Betsuyaku T, Ito-M Y, Fuke S, Igarashi T, Akiyama Y, Ogura S: the Hokkaido COPD Cohort Study Investigators: “Annual Change in Pulmonary Function and Clinical Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, *Am J Respir Crit Care Med*, 185 : 44–52 (2012)

### 2. 学会発表

国際学会

なし

国内学会

1. 牧田比呂仁, 長井 桂, 西村正治他 : 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の肺機能経年変化と臨床病型分類 – 北海道 COPD コホート研究, 5 年間の追跡調査 –. 第 109 回日本内科学会総会
2. 長井 桂, 牧田比呂仁, 西村正治他 : 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 自然歴における 1 秒量と QOL の経年変化. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, Ito Y, Hasegawa M, Betsuyaku T, Onodera Y, Hizawa N, Nishimura M : Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007 ; 62: 932–937
2. Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, Makita H, Nagai K, Fuke S, Ito Y, Betsuyaku T, Nishimura M : Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173 : 1309–1315
3. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, Shimizu K, Betsuyaku T, Ito YM, Fuke S, Igarashi T, Akiyama Y,

- Ogura S : Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 ; 185 : 44 – 52
4. Medinas Amoros M, Mas-Tous C, Renom-Sotorra F, Rubi-Ponseti M, Centeno-Flores MJ, Gorriz-Dolz MT: Health-related quality of life is associated with copd severity : A comparison between the gold staging and the bode index. *Chron Respir Dis* 2009 ; 6 : 75 – 80
5. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA : The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 19 – 26
6. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第2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2版. メディカルレビュー社, 東京, 2004
7. Jones PW, Anderson JA, Calverley PM, Celli BR, Ferguson GT, Jenkins C, Yates JC, Vestbo J, Spencer MD : Health status in the torch study of copd: Treatment efficacy and other determinants of change. *Respir Res* 2011 ; 12 : 71
8. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T : Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified gold stage 1 copd. *Thorax* 2008 ; 63 : 768 – 774
9. Kesten S, Celli B, Decramer M, Liu D, Tashkin D : Adverse health consequences in copd patients with rapid decline in fev1 - evidence from the uplift trial. *Respir Res* 2011 ; 12 : 129
10. Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M : Effect of tiotropium in men and women with copd: Results of the 4-year uplift trial. *Respir Med* 2010 ; 104 : 1495 – 1504
11. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM : The st george’s respiratory questionnaire. *Respir Med* 1991 ; 85 Suppl B : 25 – 31 ; discussion 33 – 27
12. Antonelli-Incalzi R, Pedone C, Scarlata S, Battaglia S, Scichilone N, Forestiere F, Bellia V : Correlates of mortality in elderly copd patients : Focus on health-related quality of life. *Respirology* 2009 ; 14 : 98 – 104