

考 察

III, IV 期の換気制限がある COPD を対象として、安静時呼吸機能検査、最大運動時の呼気ガス分析により換気系、ガス交換系、循環系因子を評価して、予後に及ぼす影響を調べた。トレッドミルによる運動負荷はボルグスコア 9 にて中止し、最大運動時の $\dot{V}E$ は MVV（最大分時換気量）の 92% であり、運動負荷は十分に行われたと考えられる。

閉塞性障害の程度は COPD の予後に影響するが、多様性があり、それだけでは規定できないことが指摘されている。今回の研究においても %FEV1 が 50% 以下の COPD では予後が換気能力に依存しない事が示された。一方、ガス交換機能の指標として用いた %DLCO は予後に影響した。これらのことは、今回の症例が LVRS 目的に入院し、検査が行われた患者は全員肺気腫タイプの COPD であったことが影響したかもしれない。今回の調査における COPD には慢性気管支炎タイプが含まれなかったため感染の合併が少なく、ほとんどの患者が呼吸不全にて死亡している。

今回の研究で最大運動時 O₂ pulse が COPD の予後に影響することが示されたが、測定には運動負荷による呼気ガス分析が必要である。米国における COPD の肺移植の適応基準の 1 つに BODE index 7-10 がある⁶⁾。今回の症例はほとんどがその範疇に入っており、その様な重症患者では O₂

pulse のような、何らかの循環器系の指標が重要となることが示唆された。

結 論

換気能力が低下している III, IV 期の COPD では換気の重症度よりも、ガス交換能や循環系の低下が予後に影響することが示唆された。

謝 辞

本研究に当たって、吉田 稔（福岡大学名誉教授）、石橋正義、豊島秀夫、近藤紫寿、千手昭司、西田富昭、高山昌紀の各先生の指導・協力を得ました。ここ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 版制作委員会：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, 2009 年 6 月 p142-143
2. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 3 版制作委員会：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, 2009 年 6 月 p37-38
3. Alvar A. et al : Respiratory Research 2010 ; 11 : 122
4. Celli BR. et al : N Engl J Med 2004, 350 : 1005-1012
5. Jones NL : Clinical exercise testing, 3rd ed, WB Saunders Company. Philadelphia : 1988, p 158-185
6. Jonathan BO. et al : J Heart Lung Transplant. 2006 ; 25 : 745-755

北海道 COPD コホート研究からみた COPD 患者の QOL の推移

長井 桂, 牧田比呂仁, 鈴木 雅, 今野 哲, 南須原康行, 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

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease : COPD) は世界保健機構 (World Health Organization : WHO) の統計によれば現在すでに世界の死亡原因の第 4 位にランクされ, さらに 2020 年には第 3 位になると推測されている。本邦においても社会の高齢化と高い喫煙率のために患者数の増加は顕著であり, 死亡者もすでに年間 1 万 5 千人を越えている¹⁾。

COPD は進行性の気流閉塞で位置づけられる疾患であるが, その進行を抑制する薬剤は現時点ではなく, 禁煙が唯一の抑制因子として知られている²⁾。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 秒量に変化しない維持群も存在することがわかった³⁾。1 秒量の自然経過が急速に低下する群では肺気腫病変の重症度が高いが, 増悪頻度, 喫煙の有無, 薬剤使用には差がみられなかった。しかし, 1 秒量低下を病型分類とした場合に症状や活動性などの QOL が変化すると考えた。

本研究では 1 秒量低下の程度と Health-related quality of life (QOL) の関係に着目した。The St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) は呼吸器疾患の評価に適した QOL の指標であり, 症状 (symptom), 活動 (activities), 影響 (impacts) の各ドメインのスコアと 3 つのドメインの総和である総スコアが評価に用いられる^{4,5)}。臨床的意義のあるスコアの差は, 統計学的有意差だけでなく, 患者が自覚し得る最小有意差 (the minimum clinically important difference : MCID) が重要である。大規模臨床試験では薬剤の効果判定に SGRQ

の改善も評価指標としており⁶⁾, 1 秒量低下がもたらす臨床的意義を評価する際に有用と考えられる。しかし, 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。今回, 1 秒量の経年変化から見た自然歴で COPD コホート研究の対象者を 3 分類し, 5 年間の QOL 経年変化を SGRQ の各ドメインに着目して比較検討した。

対象と方法

臨床的に COPD と診断された 330 名から, 登録時に適格性を評価し, 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⁷⁾, 適格患者 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, 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。

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。年齢は 70 歳前後, 女性の人数は少なく, 3 群に有意差はなかった。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つ

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。追跡期間中喫煙を続けていた現在喫煙者, 禁煙を断続的に行った断続的喫煙者数, 禁煙をずっと続けていた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

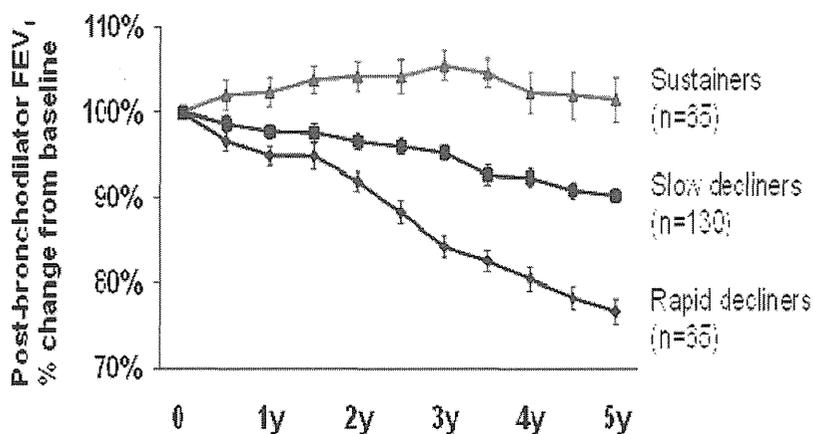


図 1. 5 年間の各群の対予測 1 秒量 (%) の経年変化

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 ²)	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 ₁ (l)	1.76 ± 0.62	1.71 ± 0.66	1.84 ± 0.67	0.42
FEV ₁ (% predicted)	64 ± 21	64 ± 22	66 ± 23	0.74
FVC (% predicted)	103 ± 17	100 ± 19	99 ± 22	0.47
FEV ₁ /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.

FEV₁: 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.

SGRQ 総スコアには負の相関を認めた ($r=0.47$, $p<0.0001$, $n=261$)。しかし、同じ対予測一秒量であっても SGRQ 総スコアのばらつきは大きかった。

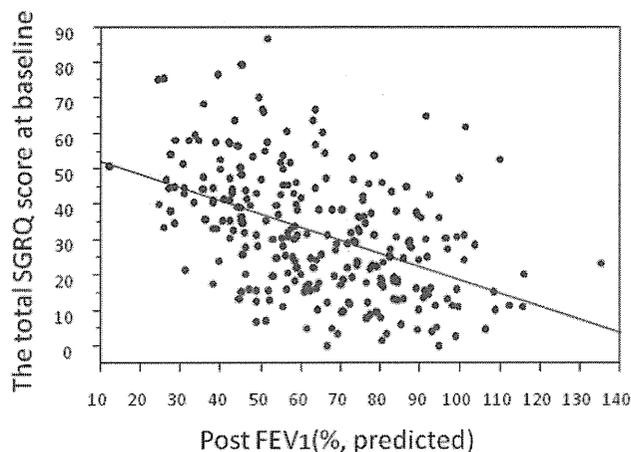
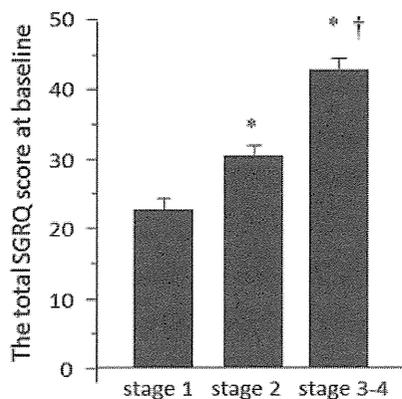
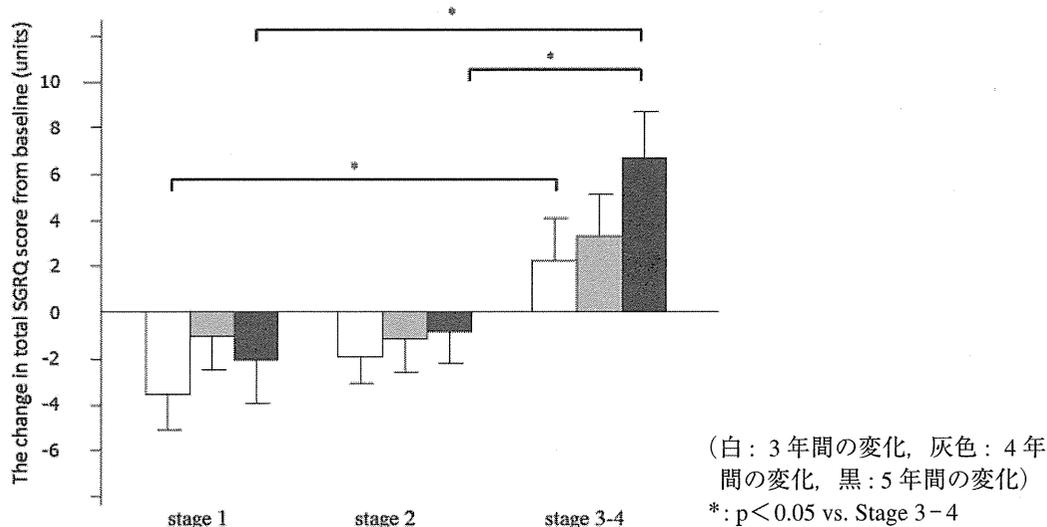


図2. 対予測一秒量 (%) と SGRQ 総スコアとの関係



(* $p<0.05$ 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

また、GOLD Stage 別にみたところ、Stage 1, Stage 2, Stage 3-4 では段階的にスコアが悪化していた (図3)。GOLD Stage 別での追跡期間中の QOL 変化は Stage 3-4 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 Δ SGRQ 6 ± 2 SE, 低下群 1 ± 1 , 維持群 -4 ± 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 Δ SGRQ -4 ± 3 SE, 低下群 -9 ± 3 , 維持群 -16 ± 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 Δ SGRQ 14 ± 3 SE, 低下群 5 ± 2 , 維持群 2 ± 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 Δ SGRQ 4 ± 2

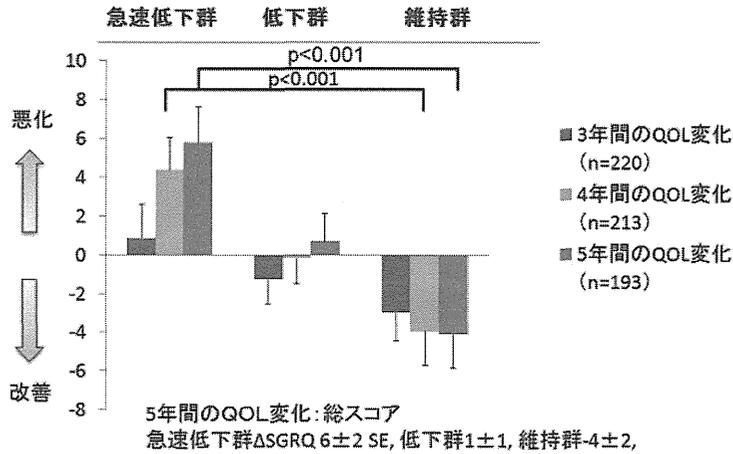


図 5. 1 秒量急速低下群, 低下群, 維持群における SGRQ 総スコアの変化

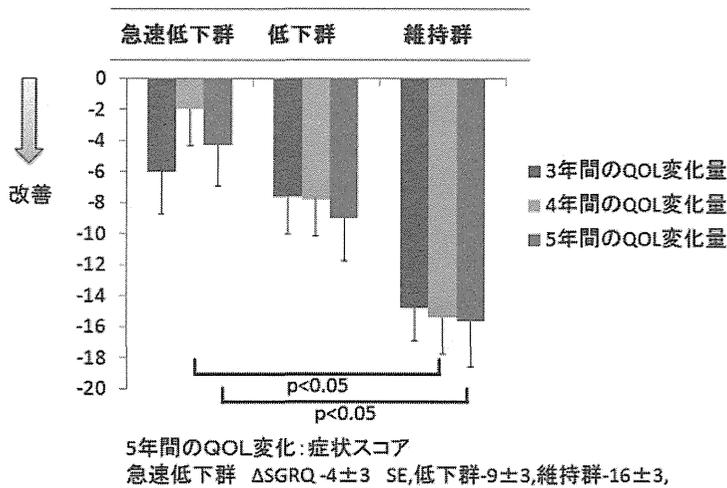


図 6. 1 秒量急速低下群, 低下群, 維持群における SGRQ 症状スコアの変化

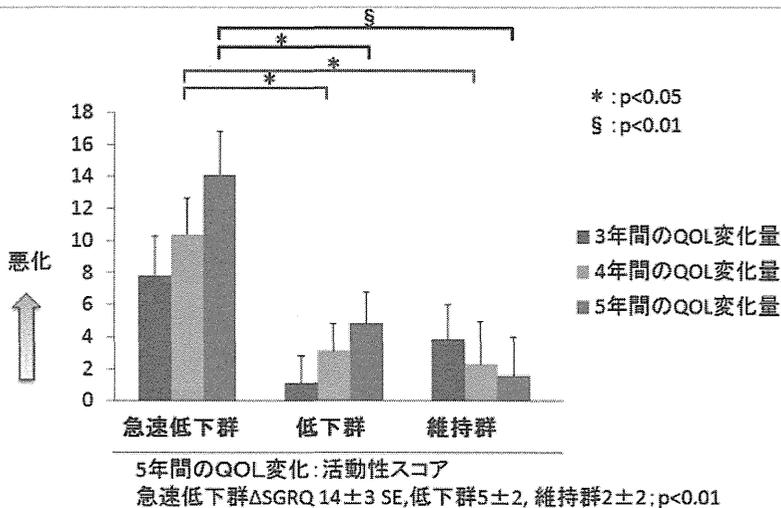


図 7. 1 秒量急速低下群, 低下群, 維持群における SGRQ 症状スコアの変化

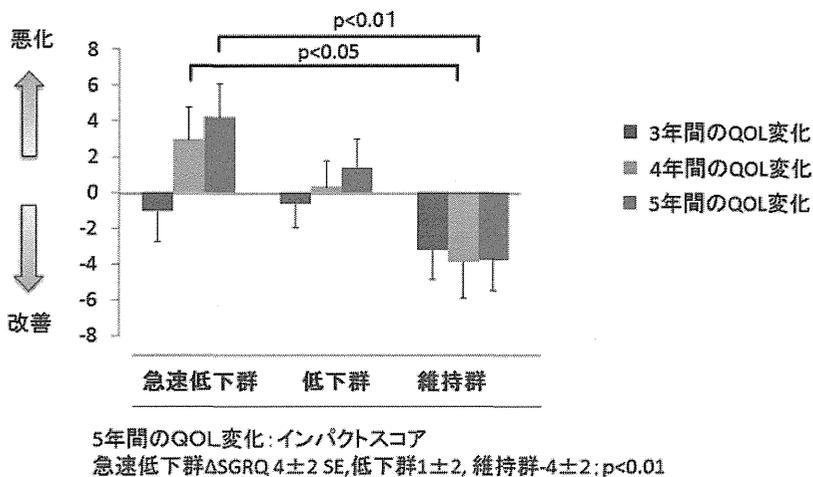


図8. 1秒量急速低下群, 低下群, 維持群におけるSGRQインパクトスコアの変化

SE, 低下群 1 ± 2 , 維持群 -4 ± 2 ; $p = 0.01$)

考 察

今回, COPD患者を1秒量低下の程度で3群に分けた場合に, 1秒量が急速に低下する群では, その他の群と比較しQOLが有意に悪化することを示した。

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⁸⁾。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年間でのQOLの悪化が顕著であったと報告している⁹⁾。BridevauxらはCOPD Stage 1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¹⁰⁾。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^{11, 12)}。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⁴⁾。インパクトスコアは不安, 歩行距離, 呼吸困難や喘鳴などの様々なカテゴリー内容を含んでいるため総スコアに似たバランスが取れた分布を示すとされている。今回の検討では症状スコアはすべての群で改善していた一方, 活動スコアはすべての群で悪化するという特徴的な変化を示した。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⁶⁾, 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¹³⁾, 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いかなる群でも認めなかった。 β 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, β 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 は呼吸器疾患の QOL 評価の指標として信頼性があるものであるが, 記入に時間がかかる。The COPD assessment test (CAT)¹⁴⁾ や the Clinical COPD Questionnaire (CCQ)¹⁵⁾ はおおよそ 2 分以内に回答が可能であり, 日々の症状の変動を評価するには便利であり, 変動が大きい群での症状や活動性変化項目の解析をすることで, 病態悪化を予測できるかもしれない。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。

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

参考文献

1. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, Takahashi K, Nishimura K, Ishioka S, Aizawa H, Zaher C: Copd in japan: The nippon copd epidemiology study. *Respirology* 2004 ; 9 : 458 - 465
2. Fletcher C, Peto R: The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977 ; 1 : 1645 - 1648
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. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM: The st george's respiratory questionnaire. *Respir Med* 1991 ; 85 Suppl B:25-31; discussion 33 - 27
5. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P: A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The st. George's respiratory questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 1321 - 1327
6. 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
7. 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
8. 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

9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. Jones PW, Tabberer M, Chen WH: Creating scenarios of the impact of copd and their relationship to copd assessment test (cat) scores. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 42
15. van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF: Development, validity and responsiveness of the clinical copd questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003 ; 1 : 13

ウイルス感染誘発慢性閉塞性肺疾患増悪抑制法の検討

山谷 陸雄¹, 西村 秀一², 久保 裕司³

東北大学先進感染症予防学寄附講座教授¹, 仙台医療センター臨床研究部病因研究室²

東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座³

はじめに

ライノウイルスや respiratory syncytial (RS) ウイルス, インフルエンザウイルスなどの呼吸器ウイルス感染は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の増悪を惹起することが報告されてきた¹⁾。呼吸器ウイルス感染は気道炎症や喀痰分泌, 気道平滑筋収縮などの機序を介して COPD の増悪を引き起こすと考えられている²⁾。抗インフルエンザ薬の開発やインフルエンザワクチン接種によってインフルエンザの予防・治療法は発展してきた。一方で, ライノウイルス感染の治療薬やワクチンの開発は遅れている。RS ウイルスに対する抗体を用いた治療法は存在するが, RS ウイルス感染を治療し, 感染に伴う気道炎症を抑制する薬品は開発されていない。

喀痰調整薬である L-カルボシステインやアンブロキシソール, N-アセチルシステインが COPD の増悪を抑制する作用があることが報告されてきた。さらに, L-カルボシステインは COPD 患者の風邪症候群の頻度を減少させ, COPD の増悪を抑制する作用を有することが, 国内外で明らかになってきた³⁻⁵⁾。私たちも本研究班において, これまで, L-カルボシステインのライノウイルスや RS ウイルス, インフルエンザウイルスに対する感染抑制作用および抗炎症効果を報告してきた⁶⁻⁸⁾。しかし, わが国で使用されている喀痰調整薬の一つであるアンブロキシソールのライノウイルス感染に対する効果は明確になっていない。このため, 本年度はアンブロキシソールのライノウイルス感染抑制効果を検討した。

COPD の安定期管理薬として長時間作用性 β 2

刺激薬が使用されている⁹⁾。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, 臨床効果との乖離が認められている¹⁰⁾。昨年度, 長時間作用性 β 2 刺激薬であるホルモテロール (formoterol) のライノウイルス感染抑制効果を報告した。本年度は, 昨年度までと同様にヒト気管上皮細胞にライノウイルスを感染させ, わが国で使用されている, 貼布型長時間作用性 β 2 刺激薬, ツロブテロール¹¹⁾ による感染抑制効果を検討した。

(倫理面への配慮)

ヒト気管上皮細胞培養は東北大学医学部倫理委員会の承認を得て行なった。

対象と方法

1) 喀痰調整薬の一つであるアンブロキシソールのライノウイルス感染に対する作用を測定するため, ヒト気管上皮細胞を試験管に培養した。ウイルス感染 3 日前からアンブロキシソール (100 nM) をヒト気管上皮細胞に作用させた。使用したアンブロキシソール濃度 (100 nM) は血中濃度を基準にした。その後, ライノウイルスを 10^5 TCID₅₀ units/ml (TCID₅₀; tissue culture infective dose 50) の濃度で準備し, 1 時間感染させた。ライノウイルスを感染した気管上皮細胞は, ウイルスを含んだ培養液を除去, 洗浄し, 新しい培養液で置換した。ウイルス感染後 33°C で回転培養した。ウイルス感染前, 感染後 24 時間, 72 時間等の時点で培養液を回収し, ウイルス量と炎症性物質であるインターロイキン (IL-1) β および IL-6 放出量, 可溶性 ICAM-1 (感染受容体である細胞接着分子

ICAM-1)を測定した。ライノウイルス量の測定は、10倍希釈した培養液をヒト胎児線維芽細胞に感染させ、50%細胞変性効果を示す希釈倍率(TCID₅₀ units/ml)で求めた。インターロイキンはELISA法で測定した。また、細胞からRNAを抽出し、RT-PCR法で細胞内ライノウイルスRNAおよび感染受容体である細胞接着分子ICAM-1を定量測定した。ライノウイルスRNAの細胞質放出部位である酸性エンドゾームを蛍光色素で染色して検討した。

2) 貼布型長時間作用性β2刺激薬、ツロブテロールのライノウイルス感染に対する作用を測定するため、ヒト気管上皮細胞を試験管に培養した。ウイルス感染3日前からツロブテロール(100 nM)をヒト気管上皮細胞に作用させた。

結果

1) 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、アンブロキシソール(100 nM)はライノウイルス放出量を減少させた(図1a)。アンブロキシソールによるライノウイルス放出量減少は濃度依存性であった(図1b)。

また、細胞内ライノウイルスRNA複製量は感

染1日後に認め、2日後に増加した。アンブロキシソール(100 nM)は細胞内ライノウイルスRNA複製量を減少させた(図2)。

2) アンブロキシソール(100 nM)による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。アンブロキシソール(100 nM)は有意に可溶性ICAM-1の培養液放出量を減少させた。また、ICAM-1の細胞内RNA複製量もアンブロキシソール(100 nM)で減少した(図3)。

3) 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アンブロキシソール(100 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4)。

4) ライノウイルス感染後のIL-1β、IL-6およびIL-8放出量はアンブロキシソール(100 nM)の処理で減少した(図5)。

5) ヒト気管上皮細胞培養液において、ツロブテロール(100 nM)はライノウイルス放出量を減少させた(図6)。また、β2阻害薬であるICI118,551の添加によりツロブテロールによるライノウイルス放出量減少効果は阻害された。

ツロブテロールによるライノウイルス放出量減少は濃度依存性であった(図7)。

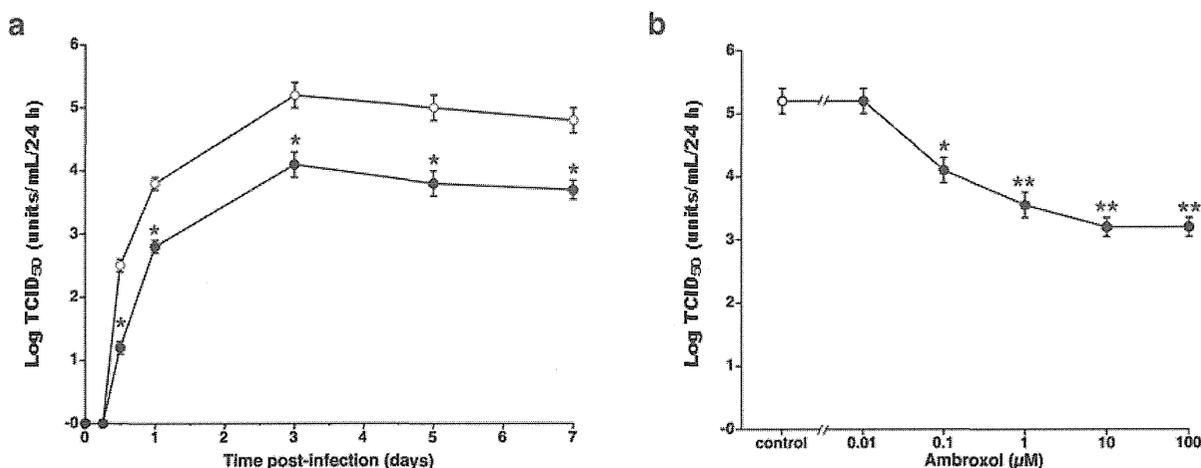


図1. ライノウイルス感染に対するアンブロキシソールの効果

a: 培養液ウイルス放出量は時間経過で増加した。感染12時間後、1日、3日、5日および7日後にアンブロキシソール(100 nM)で放出量が減少した。* P < 0.05; ライノウイルスのみ(RV)と比較した有意差。
b: アンブロキシソールのライノウイルス放出抑制作用の濃度依存性。濃度依存性にアンブロキシソールはライノウイルス放出量を減少した。* P < 0.05, ** P < 0.01; ウイルスのみ(Control)と比較した有意差。

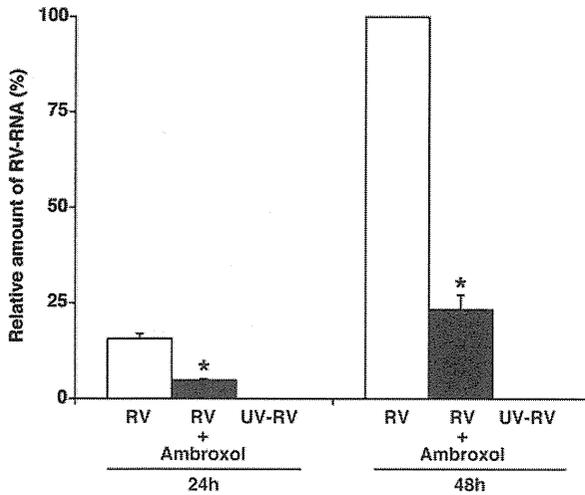


図 2. 細胞内ライノウイルス RNA 複製に対するアンブロキソールの抑制作用
細胞内ライノウイルス RNA 複製量は時間経過で増加した。また、アンブロキソール (Ambroxol) の感染 3 日前からの処理で減少した。* $P < 0.05$; ライノウイルスのみ (RV) と比較した有意差。紫外線で不活化したライノウイルス感染 (UV-RV) では、細胞内ライノウイルス RNA 複製量は認められなかった。

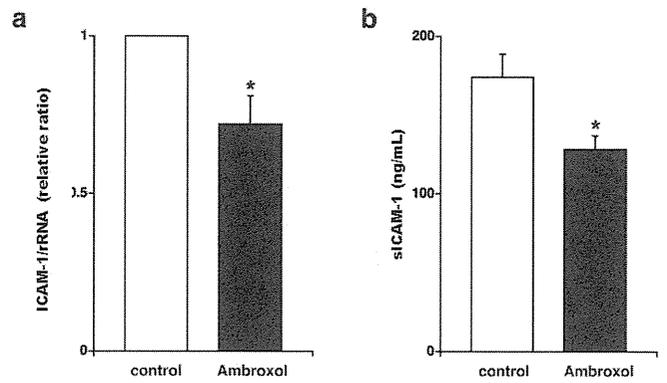


図 3. ライノウイルス感染受容体 ICAM-1 発現に対するアンブロキソールの抑制作用
a: 細胞内 ICAM-1 mRNA 発現量はアンブロキソール (Ambroxol) の 3 日間の処理で減少した。* $P < 0.05$; 培養液処理のみ (Control) と比較した有意差。b: 可溶性 ICAM-1 の培養液放出量はアンブロキソール (Ambroxol) の 3 日間の処理で減少した。* $P < 0.05$; 培養液処理のみ (Control) と比較した有意差。

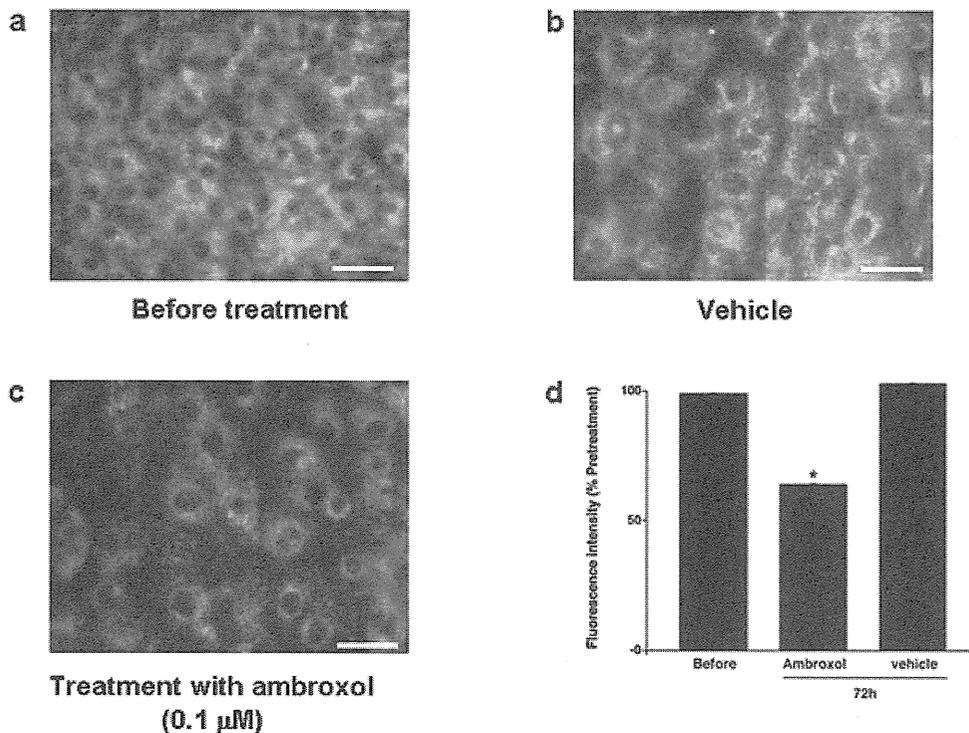


図 4. 酸性エンドゾームに対するアンブロキソールの作用
a-c: アンブロキソール (Ambroxol) の処理前 (a) に比較して、酸性エンドゾームはアンブロキソール (Ambroxol) の処理で減少した (c)。アンブロキソールの溶媒 (蒸留水) では変化しない (b)。
d: 酸性エンドゾームから放出される蛍光の強度はアンブロキソール (Ambroxol) の処理で減少した。* $P < 0.05$; 培養液のみ (Control) と比較した有意差。

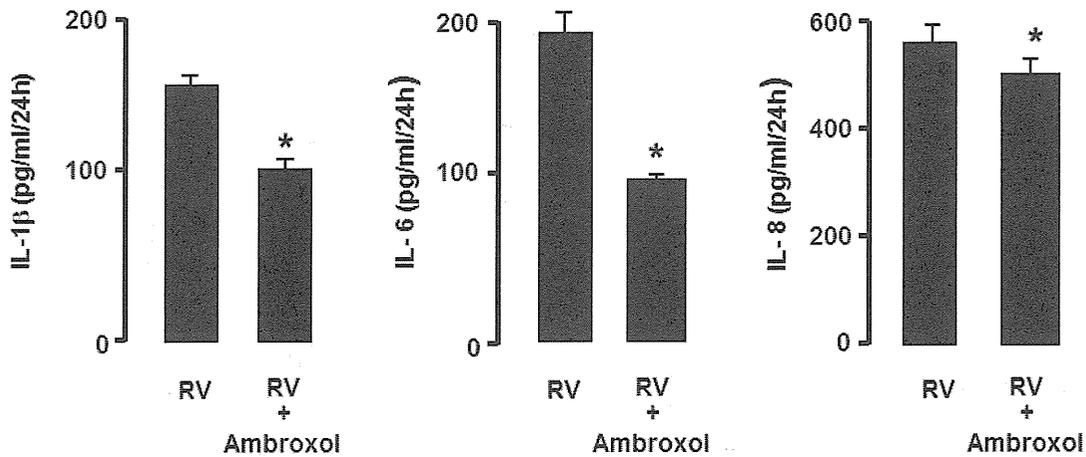


図5. ライノウイルス感染3日後の炎症性物質放出に対するアンブロキシソールの抑制作用
ライノウイルス感染3日後の培養液炎症性物質(左図:IL-1 β , 中図:IL-6, 右図:IL-8)の放出量はアンブロキシソール(RV + Ambroxol)の3日前からの処理で減少した。*P<0.05; ライノウイルス感染のみ(RV)と比較した有意差。

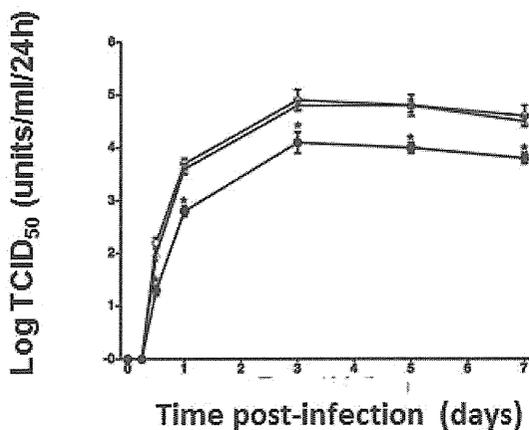


図6. ライノウイルス感染に対するツロブテロールの抑制効果

a: 培養液ウイルス放出量は時間経過で増加した。感染1日後以降にツロブテロール(●; 100 nM)で放出量が減少した。*P<0.05; ライノウイルスのみ(○)と比較した有意差。ICI118,551の添加(△)によりツロブテロールによるライノウイルス放出量減少効果は阻害された。

細胞内ライノウイルスRNA複製量は感染1日後に認め、3日後に増加した。ツロブテロール(100 nM)は細胞内ライノウイルスRNA複製量を減少させた。また、 β 2阻害薬であるICI118,551の添加によりツロブテロールによるライノウイルスRNA複製量減少効果は阻害された(図8)。

6) ツロブテロール(100 nM)によるライノ

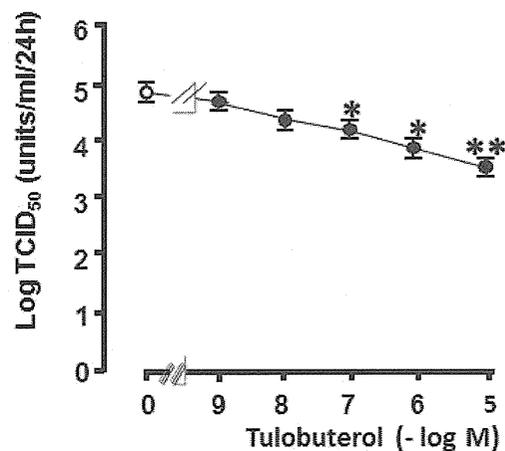


図7. ツロブテロールのライノウイルス放出抑制作用の濃度依存性

濃度依存性にツロブテロールはライノウイルス放出量を減少した。*P<0.05, **P<0.01; ウイルスのみ(濃度ゼロ; 0)と比較した有意差。

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。ツロブテロール(100 nM)は有意に可溶性ICAM-1の培養液放出量を減少させた(図9)。また、ICAM-1の細胞内mRNA複製量もツロブテロール(100 nM)で減少した。さらに、 β 2阻害薬であるICI118,551の添加によりツロブテロールによる可溶性ICAM-1培養液放出量減少効果およびICAM-1の細胞内mRNA複製量減少効果は

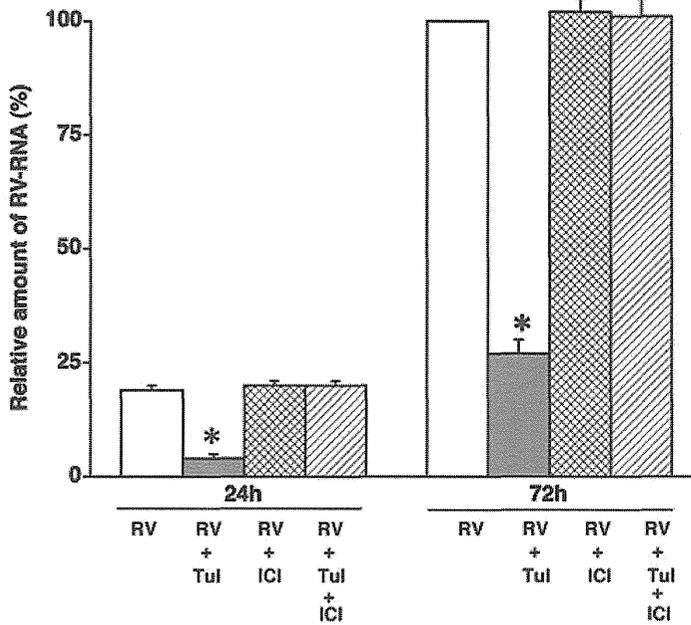
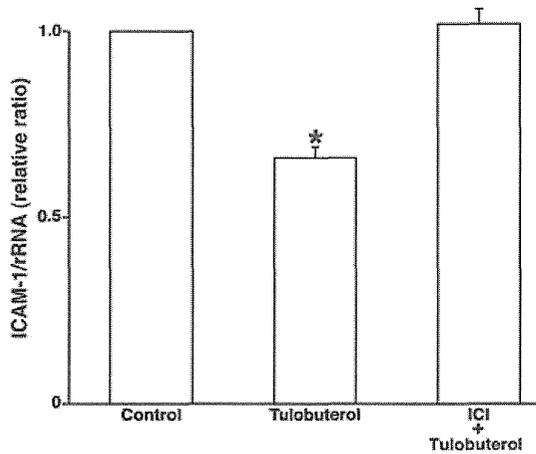


図 8. 細胞内ライノウイルス RNA 複製に対するツロブテロールの抑制作用
細胞内ライノウイルス RNA 複製量は時間経過で増加した。また、ツロブテロール (Tul) の感染 3 日前からの処理で減少した。*P<0.05;ライノウイルスのみ (RV) と比較した有意差。ICI118,551 のみの処理 (RV + ICI) では変化しなかったが、ツロブテロールによるライノウイルス RNA 複製量減少効果は阻害された (RV + Tul + ICI)。

ICAM-1 mRNA



可溶性ICAM-1

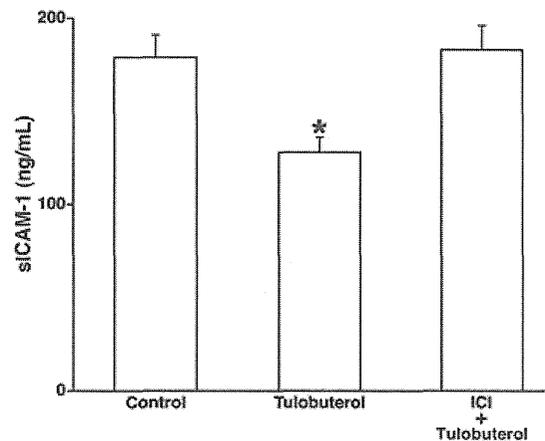


図 9. ライノウイルス感染受容体 ICAM-1 発現に対するツロブテロールの抑制作用
細胞内 ICAM-1mRNA 発現量 (左図) および培養液可溶性 ICAM-1 放出量 (右図) はツロブテロール (Turobuterol) の 3 日間前処理で減少した。
*P<0.05; 培養液処理のみ (Control) と比較した有意差。
いずれも、ICI118,551 (ICI + Tulobuterol) で抑制効果は阻害された。

阻害された (図 9)。

7) 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ツロブテロール (100 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 10)。

8) ライノウイルス感染で IL-1 β 放出量 IL-6 放出量および IL-8 放出量は増加した。また、いずれの放出量もツロブテロール (100 nM) の処理で減少した (図 11)。

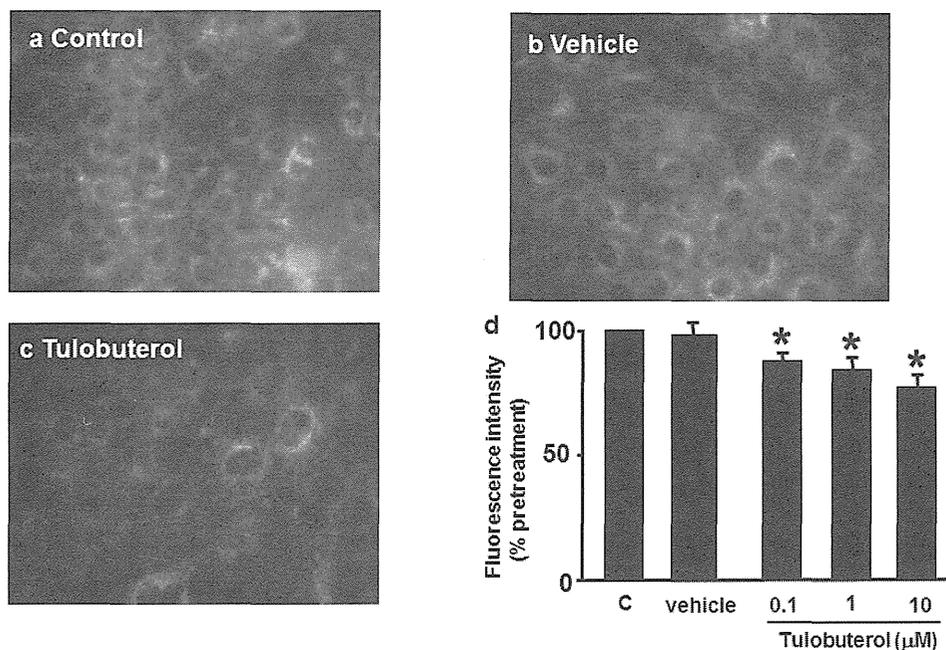


図 10. 酸性エンドゾームに対するツロブテロールの抑制作用
a-c: ツロブテロールの処理前に比較して (a) 酸性エンドゾームはツロブテロールの処理で減少した (c) (Tulobuterol)。ツロブテロールの溶媒 (0.001% エタノール) の添加では変化しない (b)。
d: 酸性エンドゾームから放出される蛍光の強度はツロブテロール (Tulobuterol) の処理で減少した。*P<0.05; 培養液のみ (図 d の c) と比較した有意差。

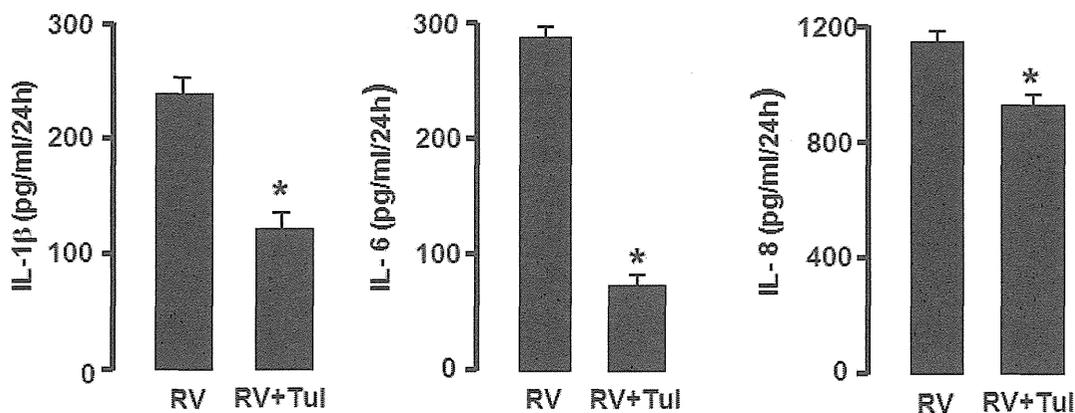


図 11. ライノウイルス感染 3 日後の炎症性物質放出に対するツロブテロールの抑制作用
ライノウイルス感染 3 日後の培養液炎症性物質 (左図: IL-1β, 中図: IL-6, 右図: IL-8) の放出量はツロブテロール (RV+Tul) の 3 日前からの処理で減少した。*P<0.05; ライノウイルス感染のみ (RV) と比較した有意差。

考 察

1) ライノウイルスや respiratory syncytial (RS) ウイルス, インフルエンザウイルスなどの呼吸器ウイルス感染は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の増悪を惹起することが報告されてきた。呼吸器ウイ

ルス感染は気道炎症や喀痰分泌, 気道平滑筋収縮などの機序を介して COPD の増悪を引き起こすと考えられている。抗インフルエンザ薬の開発やインフルエンザワクチン接種によってインフルエンザの予防・治療法は変革してきた。一方で, ライノウイルス感染の治療薬やワクチンの開発は遅

れている。RS ウイルスに対する抗体を用いた治療法は存在するが、RS ウイルス感染の治療薬および感染に伴う気道炎症を抑制する薬品は開発されていない。

喀痰調整薬である L-カルボシステインやアンブロキシソール¹²⁾、N-アセチルシステインが COPD の増悪を抑制する作用があることが報告されてきた。さらに、L-カルボシステインは COPD 患者の風邪症候群の頻度を減少させ、COPD の増悪を抑制する作用を有することが、国内外で明らかになってきた。私たちも本研究班において、これまで、L-カルボシステインのライノウイルスや RS ウイルス、インフルエンザウイルスに対する感染抑制作用および抗炎症効果を報告してきた。しかし、わが国で使用されている喀痰調整薬の一つであるアンブロキシソールのライノウイルス感染に対する効果は明確になっていない。このため、本年度はアンブロキシソールのライノウイルス感染抑制効果を検討した。

本年度の研究より、L-カルボシステインと同様に、アンブロキシソールがヒト気管培養上皮細胞においてライノ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。機序としては、受容体である ICAM-1 の発現抑制が示された。また、ライノウイルス RNA の細胞質進入経路である酸性エンドゾーム数の減少およびアルカリ化もライノウイルス感染抑制の機序と考えられた。

L-カルボシステインと同様に、アンブロキシソールは転写因子 NF-kappaB の活性化を抑制し（データは示していない）、この機序が ICAM-1 発現抑制および IL-1 β や IL-6 などの炎症性物質放出抑制に関与すると考えられる。

アンブロキシソールによる酸性エンドゾーム数の減少およびアルカリ化の機序は不明のままである。しかし、アンブロキシソールは塩素イオンチャネルの活性化を抑制し¹³⁾、塩素イオンチャネルの活性化は細胞膜を介した水素イオンの能動輸送に作用する H⁺-ATPase に働く¹⁴⁾。したがって、こ

れらの機序を介してアンブロキシソールによる酸性エンドゾーム数の減少およびアルカリ化がもたらされると考えられる。

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。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、臨床効果との乖離が認められている。私たちは、これまで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¹⁵⁾。

本年度の研究において長時間作用性 β 2 刺激薬であるツロブテロール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、ツロブテロールは感染受容体の ICAM-1 の発現を抑制し、さらに、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。さらに、ツロブテロールが炎症性物質の放出を減少させた。

これまでの報告では長時間作用性 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。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 β 2 刺激薬の 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

喀痰調整薬アンブロキシソールは L-カルボシステインと同様に感染受容体発現抑制およびウイル

ス RNA 進入抑制を介してライノウイルス感染を抑制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 $\beta 2$ 刺激薬のツロブテロールも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. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al: Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164 : 1618–1623, 2001
2. Sethi S: New developments in the pathogenesis of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Infect Dis* 17 : 113–119, 2004
3. 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
4. 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
5. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al: Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 371: 2013–2018, 2008
6. Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, et al: Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Eur Respir J* 28 : 51–8, 2006
7. Yamaya M, Shinya K, Hatachi Y, Kubo H, Asada M, Yasuda H, Nishimura H, Nagatomi R: Clarithromycin inhibits type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 333 : 81–90, 2010
8. Asada M, Yoshida M, Hatashi Y, Sasaki T, Yasuda H, Deng X, Nishimura H, Kubo H, Nagatomi R, Yamaya M: L-carbocysteine inhibits respiratory syncytial virus infection in human tracheal epithelial cells. *Respir Physiol Neurobiol* 180 : 112–118, 2012
9. 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
10. 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
11. Fukuchi Y, Nagai A, Seyama K et al: Clinical efficacy and safety of transdermal tulobuterol in the treatment of stable COPD. An open-label comparison with inhaled salmeterol. *Treat Respir Med* 4 : 447–455, 2005
12. Malerba M, Ponticciello A, Radaeli A, et al: Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulm Pharmacol Therapeut* 17: 27–34, 2004
13. Fernandez R, Bosqueiro JR, Cassola AC, et al: Role of Cl^- in electrogenic H^+ secretion by cortical distal tubule. *J Membrane Biol* 157 : 193–201, 1997
14. Moulin P, Igarashi T, Van der Smissen P, et al: Altered polarity and expression of H^+ -ATPase without ultrastructural changes in kidneys of Dent's disease patients. *Kidney Internat* 63 : 1285–1295, 2003
15. 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

COPD 合併肺癌の発見契機

田中希宇人, 別役 智子

慶應義塾大学医学部呼吸器内科

はじめに

COPD の悪性腫瘍の合併率は過去の報告では約 6-18% と推定されている¹⁾ が, COPD の死因としては 5-38% が肺癌とされており²⁾, 重要な合併症であると考えられる。また 1 秒量の減少が大きいほど肺癌のリスクが高いこと³⁾, 喫煙量や喫煙期間が長いほど肺癌のリスクが高いこと⁴⁾ が分かっており, COPD と肺癌の関連性が数多く報告されている。いくつかの研究で肺気腫が喫煙歴や閉塞性換気障害とは独立した肺癌のリスクと報告されている⁵⁻⁷⁾ が, 肺気腫と特定の肺癌の組織型の関係は明らかにされていない。また, 閉塞性換気障害の進行とともに肺癌のリスクが上がるという報告がある³⁾ かたわら, 閉塞性換気障害の軽度な患者群の方が肺癌のリスクが高かったとの報告⁷⁾ もあり, COPD に合併する肺癌の特徴は明確でない部分が存在する。COPD 患者の CT による肺癌のスクリーニングの有用性は言われている⁸⁾ が, 発見契機の違いによる COPD 合併肺癌の特徴の違いを指摘している報告はない。

COPD 合併肺癌の発見契機として, 肺癌を診断されてから肺機能検査で COPD を指摘される症例と, COPD として経過観察中に肺癌を診断される症例が考えられる。この 2 通りの経過に注目し, 発見契機の違いによる関連を患者背景, 臨床症状, 肺機能, 気腫化の面からレトロスペクティブに評価した。

対象と方法

「COPD 合併肺癌症例」として, 2006 年から 2011 年に当院呼吸器内科で肺癌と診断された症例の中から,

① 40 歳以上

② 1 秒率 70% 未満

③ 20pack-year 以上の喫煙歴

の①から③の基準を満たす 104 症例を抽出した。

COPD 合併肺癌症例中,

A) 肺癌が発見され, その経過で COPD を指摘された症例 (肺癌→COPD 発見群)

B) COPD の経過中に肺癌が発見された症例 (COPD→肺癌発見群)

の 2 群に分け, 年齢, 性別, BMI, 喫煙歴, 基礎肺機能, CT 画像での気腫化の程度, 肺癌組織型, 肺癌病期など比較検討した。気腫化については Goddard 分類に基づいて各肺野についてスコアリングを行った。

結果

COPD 合併肺癌 104 例のうち男性が 93%, 平均年齢は 71.3 ± 9.3 歳, 喫煙歴は 56.6 ± 28.1 pack-year であった。肺機能では閉塞性換気障害の程度が高度 (%1 秒量が 50% 未満) の症例が 15 例 (14.4%) と比較的少数であった。組織型の内訳は非小細胞癌が 89 例 (腺癌 51 例, 扁平上皮癌 28 例, 大細胞癌 2 例, NSCLC-NOS 8 例), 小細胞癌が 14 例, 診断時の肺癌病期は I/II 期が 37 例, III/IV 期が 67 例であった。外科的治療が行えた症例は 30 例 (28.8%) であった。COPD 合併肺癌症例での組織型と肺癌病期の内訳は当院呼吸器内科で診断された全肺癌患者の割合とほぼ同等であることが分かった。

104 症例のうち COPD 合併肺癌の発見契機として, 肺癌が見つかった後に肺機能から COPD と診断された症例 (肺癌→COPD 発見群) と COPD の経過観察中に肺癌を診断された症例 (COPD→

肺癌発見群)の2群に分類した。発見契機では肺癌→COPD発見群は69例、COPD→肺癌発見群は35例であり、肺癌からCOPDを指摘された症例が約2倍の症例数であった。両群間で年齢、BMI、喫煙歴、CTでの肺気腫スコアで差は認めなかったが、肺癌→COPD発見群で閉塞性換気障害の程度(%1秒量)が有意に低かった(73.1% vs 88.4%, t-test, $p < 0.01$)。肺癌組織型では肺癌→COPD発見群では非小細胞癌が90%以上を占めていたが、COPD→肺癌発見群は74%に留まり、小細胞癌が20%以上と高率であった。肺癌病期ではCOPD→肺癌発見群において進行肺癌(III/IV期)が有意に多く認められた(chi-square test, $p = 0.05$)。さらに、有意差は認められなかったが肺癌→COPD発見群で外科的治療を行えた症例が33%いるのに対し、COPD→肺癌発見群では20%にとどまった。(Table.1)

考 察

過去の報告でもCTによる肺癌スクリーニングの有用性は示唆されており、早期からのCOPD診断にCTを用いることや喫煙者のCT検診の実

施を勧める研究者もいる⁹⁾。特にCTでの気腫化の程度はCOPDや肺癌の予後予測因子⁷⁾であり、肺癌を発見する以外の目的としても気腫化の画像的評価を行う上でもCTは有用と考えられる。

発見契機の違いでは、年齢、BMI、喫煙歴、気腫化の程度に差は認められなかった。肺癌からCOPDを診断される症例では、有意に閉塞性換気障害の程度が重度であり、肺癌が発見された時にはCOPDが進行していることが考えられた。逆に、COPDとして経過観察中に肺癌が指摘された症例においては、閉塞性換気障害の程度が軽度であるにも関わらず、肺癌病期の進行期で発見される症例が多く存在した。その理由として、COPDとして経過を見ている患者に小細胞癌の発生が多く、肺癌が発見される際にすでに進行している症例が多く存在することが考えられた。その他にも、肺気腫の程度では差は認めなかったが、COPDとして経過観察されている症例は比較的気腫化の程度が強く、CT上での気腫化の存在は肺癌の診断を遅らせることや肺癌の進行が速いことなどが考えられた。

Table 1. Characteristics of patients with lung cancer and COPD in this study

Characteristics	肺癌→COPD	COPD→肺癌	P
n	69	35	
Male sex, n (%)	62 (89.9)	35 (100)	0.05
Age (yr)	70.9 ± 9.7	73.7 ± 8.3	0.15
Body mass index (kg/m ²)	22.9 ± 3.5	22.5 ± 2.5	0.59
Smoking status			
Current smoker, n (%)	31 (44.9)	14 (40.0)	0.63
Smoking history (pack-yr)	56.6 ± 28.1	67.9 ± 32.7	0.07
Pulmonary function			
FEV1 (L)	1.78 ± 0.64	1.95 ± 0.62	0.20
FEV1 (% predicted value)	73.1 ± 21.2	88.4 ± 35.2	<0.01
FVC (L)	3.05 ± 0.90	3.27 ± 0.73	0.22
FEV1/FVC (%)	58.1 ± 9.6	58.9 ± 11.2	0.68
% VC (% predicted value)	91.4 ± 18.5	96.7 ± 18.1	0.16
Emphysema score (0-24)	7.6 ± 5.5	9.7 ± 6.0	0.07
Staging of lung cancer, n (%)			0.05
I/II	29 (42.0)	8 (22.9)	
III/IV	40 (58.0)	27 (77.1)	
Operation, n (%)	23 (33.3)	7 (20.0)	0.16

結 論

肺癌の診断後に COPD を指摘される症例は、閉塞性換気障害の程度が重く、肺癌が診断された時には COPD も進行していることが考えられた。逆に COPD の経過観察中に発生する肺癌は閉塞性換気障害の程度が軽度であるにも関わらず、進行期で発見されることが多く、組織型では小細胞癌がより多く認められた。

参考文献

1. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ: Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 ; 5 : 549 - 555
2. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG: Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006 ; 28 : 1245 - 1257
3. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD: Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2005 ; 60 : 570 - 575
4. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ: The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ.* 1997 ; 315 : 980 - 988
5. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, Pueyo JC, Villanueva A, Lozano MD, Montes U, Montuenga L, Zulueta JJ: Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest.* 2007 ; 32 : 1932 - 1938
6. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, Wilson J, Leader JK, Siegfried JM, Shapiro SD, Sciruba FC: Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; 178 : 738 - 744
7. Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, Yip R, Farooqi AO, McCauley DI, Chen M, Libby DM, Smith JP, Pasmantier MW, Yankelevitz DF: Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. *Chest.* 2012 ; 141 : 1216 - 1223
8. de Torres JP, Marín JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, Baz-Dávila R, Zulueta JJ, Aguirre-Jaime A, Saetta M, Cosio MG, Celli BR: Lung Cancer in patients with COPD: Incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 ; 184 : 913 - 919
9. Sekine Y, Katsura H, Koh E, Hiroshima K, Fujisawa T: Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. *Eur Respir J.* 2012 ; 39 : 1230 - 1240