

図1 侵襲性肺炎球菌感染をアウトカム評価としたメタ解析
(Moberley S, *et al*⁴⁾. Cochrane Database of Systematic Review : 2013 より引用)

は免疫原性が低く、臨床効果が認められない。また、抗体活性は5年を限度に低下するため、再接種や再々接種が必要となるが、再度の抗原刺激により大量の抗体が産生されるブースター効果はみられない。

そこで、多糖体を担体蛋白と結合させ、T細胞を介して抗体産生B細胞を刺激させる蛋白結合型ワクチン(protein-polysaccharide conjugate vaccine : PCV)が開発された。PCVは免疫原性が強く、2歳以下の小児にも有効であることからアメリカでは2000年に小児の定期接種として導入された。アメリカでは小児の侵襲性肺炎球菌感染症が75%も減少し²⁾、その後わが国でも小児に対して定期接種とされた。PCVはPPVに比べ優れた面も多いが、成人でのevidenceが十分とはいえず、費用も高価であり、ワクチン株のカバーも狭い。現在市販されているものは7価(PCV7)で、現在13価のワクチン(PCV13)が開発中である。このため成人においてはいまでもPPV23が選択されている³⁾。

II. PPV23の予防効果

ワクチンの効果は、調査の方法、対象の選択とアウトカム指標によって大きく変わる。調査法としては、多数例の無作為化試験(randomized control trial : RCT)が望ましい。複数のRCTを合わせたメタ解析では、個々の研究の質とともに、成績の統計的なバラツキまでを考慮して、結

論の妥当性が検証されている。対象を特定した場合にはRCTで多数例を得ることが困難であり、観察的研究もやむなしとされる。研究対象に関しては年齢、基礎疾患や免疫能、市中生活者か施設入居者かなどが重視されるが、調査された国の経済力も考慮される。またアウトカム指標としては、侵襲性肺炎球菌感染症が第一義的に用いられる他、肺炎球菌肺炎、すべての原因による肺炎、もしくは死亡が取り上げられている。

ここではメタ解析として世界的に定評のある、コクランの最新成績⁴⁾をもとにPPV23の成人に対する効果をみてみたい。Meberleyらは研究の水準に達した18のRCTと7つのnon-RCTを取り上げた。そのなかでまず、侵襲性肺炎球菌感染症の予防をアウトカム評価とした11のRCTを解析した結果、統計的なバラツキもなく強いワクチン予防効果を認めた。即ちオッズ比(OR)0.26、95%信頼区間(CI)0.14~0.45であった(図1)。また層別にも解析したが、侵襲性肺炎球菌感染症に関しては国の所得の高低にかかわらず、また基礎疾患例においても強力なワクチンの効果を認めた。

すべての原因の肺炎に対する予防効果については、16のRCTで47,754例についてのメタ解析が行われ、図2に示したようにOR0.72、95%CI0.56~0.93と予防効果を示唆する成績が得られた。しかし統計的なバラツキを検証したところ、すべての肺炎に予防効果があるとまでの結論にはいたらなかった。層別解析では、低所得国でOR

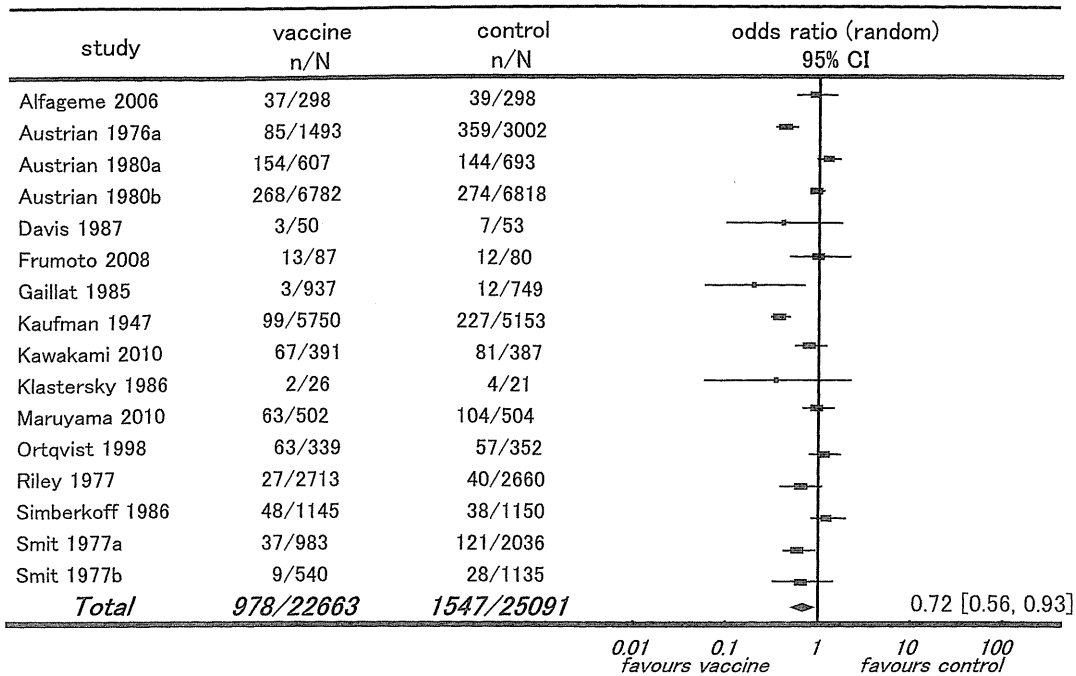


図2 すべての肺炎を評価としたメタ解析
(Moberley S, *et al*⁴⁾. Cochrane Database of Systematic Review : 2013 より引用)

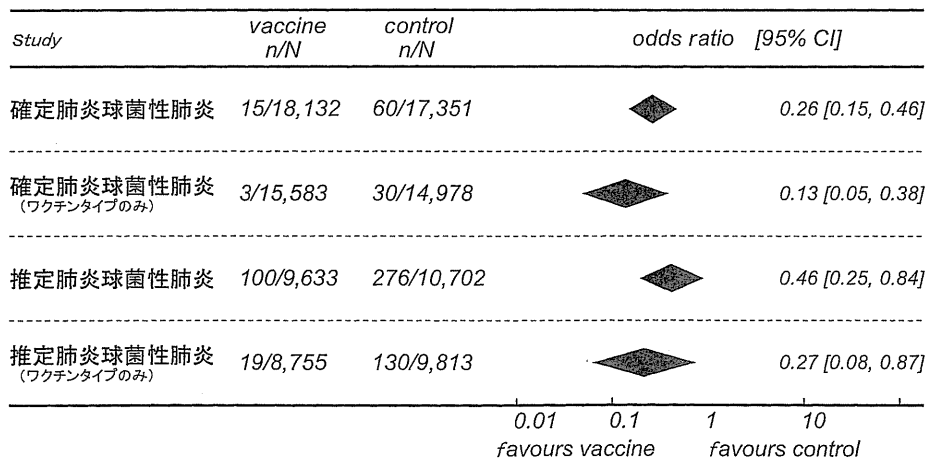


図3 肺炎球菌性肺炎に限ったメタ解析
(Moberley S, *et al*⁴⁾. Cochrane Database of Systematic Review : 2013 より引用)

0.54, 95%CI 0.43~0.67 と有効性が認められたものの、高所得国では OR 0.71, 95%CI 0.45~1.12 と有効性が認められず、また高所得国の基礎疾患例についても OR 0.93, 95%CI 0.73~1.19 と有効性が認められなかった。また図には示さなかったが、すべての原因の死亡をアウトカムとした解析では、死亡を減少させる効果は認められなかった。

一方、このワクチン効果を純粋に検証するためには診断の確定した肺炎球菌肺炎やワクチン株のタイプに限った肺炎での検討が必要であろう。すべての原因による肺炎や死

亡ではワクチン効果のないと推定される多くの肺炎がいわゆるノイズとして含まれるため、研究規模を大きくする必要などが生じるためである。肺炎球菌肺炎と確定された例、もしくは推定された例を対象として、ワクチンタイプを限定しない研究と限定した研究とに分けて RCT をまとめた成績が図3である。対象を肺炎球菌肺炎に限定した場合はいずれの群でもワクチンの有効性が示され、ワクチン自体の予防効果が示された。

WHO は 2008 年に PPV23 についての立場を表明して

表 1 成人市中肺炎診療ガイドライン(日本呼吸器学会)による肺炎球菌ワクチン接種を必要とする対象者

-
1. 65 歳以上の高齢者で
肺炎球菌ワクチン接種を受けたかどうかはつきりしない人
 2. 2~64 歳で下記の慢性疾患やリスクを有する人
 - ・慢性心不全(うっ血性心不全, 心筋症など)
 - ・慢性呼吸器疾患(COPD など)
 - ・糖尿病
 - ・アルコール中毒
 - ・慢性肝疾患(肝硬変)
 - ・髄液漏
 3. 脾摘を受けた人, 脾機能不全の人
 4. 老人施設や長期療養施設などの入居者
 5. 易感染性患者
HIV 感染者, 白血病, ホジキン病, 多発性骨髄腫, 全身性の悪性腫瘍, 慢性腎不全, ネフローゼ症候群, 移植患者のように免疫抑制療法を受けている人, 副腎皮質ステロイドの長期全身投与を受けている人
-

(日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会⁸⁾. 成人市中肺炎診療ガイドライン: 2007 より抜粋)

いる⁵⁾。その内容は最新のコクランの解析と変わっておらず, RCT とメタ解析において, 65 歳以上の健常者について侵襲性肺炎球菌感染症と肺炎球菌肺炎について効果がある。ハイリスク者では効果の証明は不十分である。観察的研究では健常成人で IPD に対し 50~80% の予防効果を認め, ハイリスク者においても効果を認める。これらを総合的に勘案して, 多くの先進国では高齢者やハイリスク者に PPV23 を推奨しており, 現時点で WHO はこの推奨を支持するといった見解を発表し, 多くの国の健康施策の参考となってきた。

Ⅲ. ワクチン効果に関するわが国からの evidence

超高齢者や基礎疾患を有する高齢者など真に肺炎リスクの高い対象における PPV23 の効果の証明が不十分とされたなか, わが国から 2 つの論文が発表された。その第 1 は長崎県の川棚町を中心に行われた Kawakami らの報告で⁶⁾, 基礎疾患を有し地域の診療所などで定期的に観察されている高齢者 787 人を対象としたランダム化比較試験で, インフルエンザワクチンのみを接種した対照群と PPV23 も接種に加えた治療群の比較であった。肺炎の発症をみたところ, ワクチン接種からの 1 年間において 75 歳以上の高齢者, 慢性呼吸器疾患を有する対象, 歩行困難である対象において予防効果を認めた。予防効果は全対象では認められず, また 2 年間の観察では有意差が出ない項のあったことなど評価を確定するには必ずしも十分とはいえない。しかし日常臨床の枠組みのなかで, これだけの少

数例ではあるが超高齢者や呼吸器疾患例で有効性を示せた点が評価されている。

Maruyama らは高齢者施設に入居中の 1,006 人に PPV23 の効果を検証した二重盲検比較対照試験で, 主要評価項目とした肺炎球菌肺炎とすべての原因の肺炎において予防効果を認めた⁷⁾。すべての原因の死亡に対しては効果を認めなかった。2 つの研究で共通しているのは, わが国において超高齢者とハイリスク者でワクチンの効果を証明したことである。これらの成績はむしろ 2013 年のコクランのメタ解析には含まれているものの, この視点もしくはこのような対象での解析はいまだ不十分であるため, 全体での評価は変わっていない。今後さらに多くの研究が行われるとメタ解析の成績に影響する可能性も十分あろう。

Ⅳ. 成人への推奨と費用対効果

上述した CDC³⁾ や WHO⁵⁾ の推奨を受けて, わが国でも高齢者とハイリスク者に対しては PPV23 が推奨されている。日本呼吸器学会からは市中肺炎ガイドラインと医療・介護関連肺炎ガイドラインに記載がみられる。個別のハイリスク者についてもそれぞれの学会などからワクチンの推奨が行われている。表 1 は日本呼吸器学会の市中肺炎ガイドラインから抜粋したものである⁸⁾。

ワクチン推奨と関連して, PPV23 の費用対効果は行政などがワクチン接種を推進するうえで避けて通れない面である。従来から欧米では PPV23 の費用対効果を QALY (quality-adjusted life years) という指標で評価してきた。

表2 ワクチン接種による社会的負担の削減効果

| ワクチン | 削減される費用(/年) |
|-----------------------------|-------------|
| ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型(Hib)ワクチン | +238 億円 増加 |
| 肺炎球菌コンジュゲートワクチン(小児用 PCV7) | 29 億円 |
| 肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(成人用 PPV23) | 5,115 億円 |
| ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン | 推計困難だが削減 |
| 水痘ワクチン | 362 億円 |
| おたふくかぜワクチン | 290 億円 |
| B 型肝炎ワクチン | 推計困難(不良?) |

ワクチン接種により増加する費用と、ワクチン接種によって疾病の発症が減ることに伴う医療費削減額の比較。

(厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会 報告書 平成 23 年より引用)

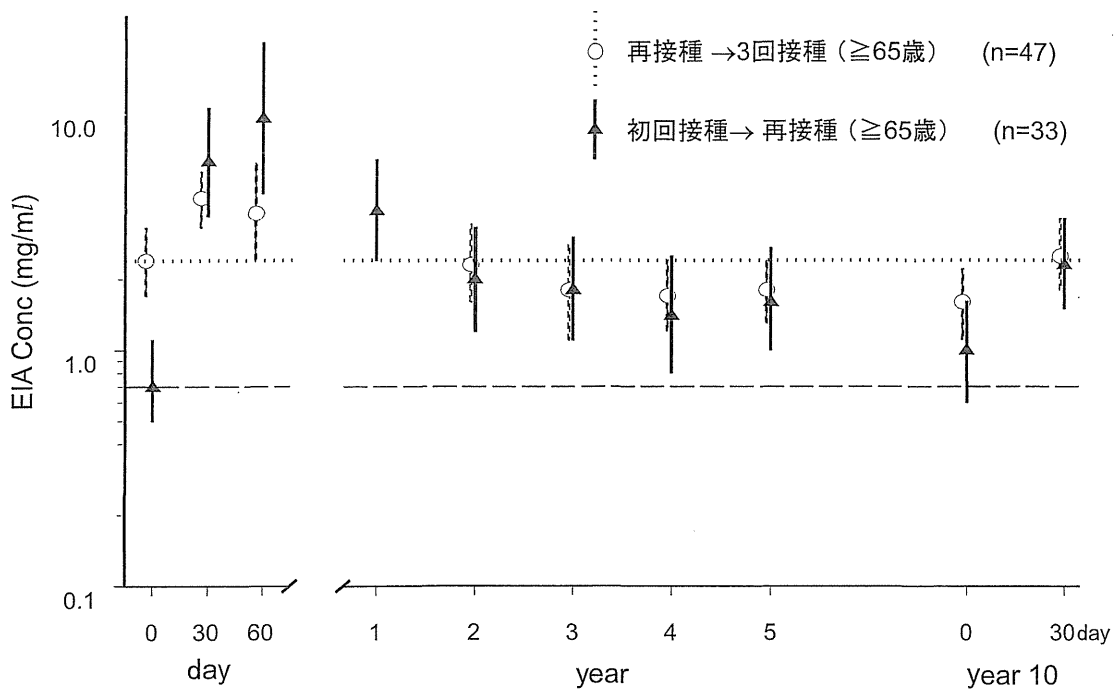


図4 65歳以上の高齢者における初回、再接種の肺炎球菌4型の特異抗体価の推移

(Musher DM, et al¹⁰. *J Infect Dis* 201(4):2010, Manoff SB, et al¹¹. *J Infect Dis* 201(4):2010 より引用, 改変)

これは医療介入を行った際に、生活の質を維持した余命延長が問われるもので、QALYで1年の余命を5万ドル以内で得られる介入は費用対効果に優れているとされる。この費用をみるとEC(ヨーロッパ連合)の各国、もしくはアメリカにおいてPPV23はおおむね3万ドル以内で1QALYが得られ、費用対効果の優れた施策であると評価されている⁹⁾。

このような効果や推奨を受けて、2012年3月、第21回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会では予防接種法上の疾病分類について見直しを行い、肺炎球菌感染症をインフルエンザと同様2類の疾病と定義し、個人予防目的に

比重を置いて、個人の発病・重症化防止およびその積み重ねとしての集団予防を図る目的で予防接種を行う疾病と位置づけるよう提言した。また同部会のワクチン評価に関する小委員会からは表2に示すようにワクチン接種による社会的負担の削減効果が試算され、PPV23を定期接種化した場合には、年間で5,115億円もの費用削減のあることが示された。高齢者の人数の多いことと、肺炎の罹患率また発病に伴う医療費の高額なことが原因であるが、社会福祉費特に医療費高騰のなかにあつて真剣に考慮すべき方策であることが示唆される。

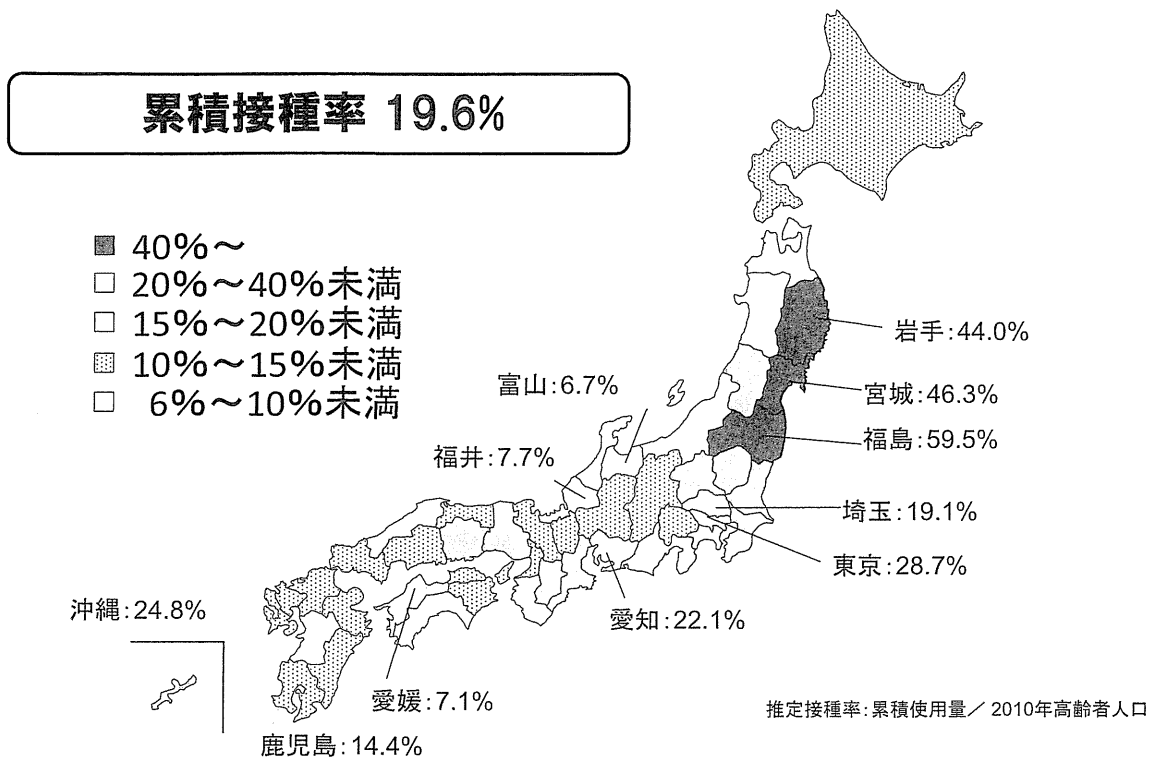


図5 23 価肺炎球菌ワクチン都道府県別推定接種率(2012 年現在, MSD 社内データより引用)

V. 安全性と再接種をめぐる

推奨の際にワクチンの安全性も問われるが、これまでに因果関係の示された死亡例の報告はない。ただ PPV23 については再接種時に局所の反応が強く出ることが危惧され、長く再接種は禁忌とされてきた。2009 年 H1N1 の新型インフルエンザの流行時に、厚生労働省で PPV23 の再接種が検討された結果、本剤再接種のベネフィットが注射部位反応発現等のリスクを上回ると考える場合には、再接種しても差し支えないとされた。また再接種を行なう場合には、前回接種からの十分な間隔を確保し、必要性を慎重に考慮したうえで行なうこととされ、その目安は 5 年と考えられている。

ワクチン接種後 23 価の抗体価がどのように推移するかは、年齢や基礎疾患など生体の免疫能とそれぞれの細菌の株によって異なるものと考えられる。図 4 に初回ワクチン接種後と、さらに再接種後を合わせて 4 型での特異抗体価の推移を提示した¹⁰⁾¹¹⁾。ワクチン抗体価は初回接種後 1 カ月で大きく上がり、2 カ月頃をピークとしてその後ゆっくりと低下する。5 年目であっても接種前よりは高値を維持するものの、10 年目では接種前の値に近づくように低下した。再接種を行うと抗体価の上昇がみられるが、その反

応は初回接種時ほど高くはない。しかし、再接種後は初回接種後と同様に抗体価は推移する。このことから再接種時においても接種後 5~10 年にわたって一定の抗体価の上昇は維持されるものと考えられる。

おわりに

ここまで PPV23 は侵襲性肺炎球菌感染症と肺炎球菌が原因と確定した肺炎には効果のあることが示され、CDC や WHO から高齢者やハイリスク者にワクチン接種することが推奨されてきた。一方わが国の各自治体でもその効果と費用削減に着目して公費助成が進められてきた。2012 年 12 月現在でわが国の過半数を超える自治体でワクチン費用の一部を負担する公的助成が進んでいる。しかし高齢者における現時点での推定接種率は 19.6% と依然として低いものであり、都道府県による差も少なくない(図 5)。東日本大震災の復興援助策の 1 つとして被害のあった 3 県では接種が一気に進んだが、その他の地域では東京都の 28.7%、沖縄県の 24.8%、愛知県の 22.1% が目立つものの、いまだ十分とはいえない。小児に対する PCV とともに高齢者においても一定以上に接種率を高めることは集団免疫効果の面からも大切である。超高齢社会のなかで、高齢者の健康を守ることが、社会や医療者の負担を軽減し、

この社会を守ることに繋がると思われる。

文 献

- 1) Austrian R, *et al.* Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 89 : 184—194, 1976
- 2) Whitney CG, *et al.* Decline in invasive pneumococcal disease after introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 348 : 1737—1746, 2003
- 3) Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule---United States, 2012. *MMWR* 61(4) : 1—7, 2012
- 4) Moberley S, *et al.* Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database of Systematic Review 2013, Issue 1, CD000422 (DOI : 10.1002/14651858 CD0004222 pub3)
- 5) WHO Weekly epidemiological record. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper 83 (42) : 373—384, 2008
- 6) Kawakami K, *et al.* Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine* 2010 (doi : 10.1026/j.vaccine.2010.08.010)
- 7) Maruyama T, *et al.* Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents : double blind, randomized and placebo controlled trial. *BMJ* 340 : c1004, 2010 (doi : 10.1136/bmj.c1004)
- 8) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 : 成人市中肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会. 東京 : 2007
- 9) Ogilvie I, *et al.* Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults : A systematic review of conclusions and assumptions. *Vaccine* 27 : 4891—4904, 2009
- 10) Musher DM, *et al.* J. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis* 201(4) : 516—524, 2010
- 11) Manoff SB, *et al.* Revaccination with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces elevated and persistent functional antibody responses in adults aged ≥ 65 years. *J Infect Dis* 201(4) : 525—533, 2010

1. RB, RB-ILD, CPFE の臨床像

白井 裕* 金澤 實*

Keywords • 喫煙, 肺胞マクロファージ, 傍隔壁型肺気腫, 小葉中心性肺気腫, 慢性線維化性間質性肺炎 / cigarette smoking, alveolar macrophage, paraseptal emphysema, centrilobular emphysema, chronic fibrosing interstitial pneumonia

要旨 • RB, RB-ILD, CPFE は, 発症や進行に喫煙が関与すると考えられている。RB は喫煙者にまれならず認められ, しばしば小葉中心性肺気腫を併発する。RB-ILD は, RB に呼吸細気管支周囲肺の間質性変化が加わったものであり, 長期的予後が明らかとなってきた。CPFE は検討の端緒についたところであり, 今後多面的検討を要する重要な課題の一つである。

1 はじめに

呼吸細気管支炎 (respiratory bronchiolitis : RB), 呼吸細気管支炎関連間質性肺疾患 (respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease : RB-ILD), 気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE) の共通背景は喫煙歴である。前 2 者は独立した疾患 entity であり, RB-ILD は特発性間質性肺炎に分類されている。今回改訂される国際分類においては, 特発性間質性肺炎の中で, 喫煙関連間質性肺疾患に細分類されるようである。一方, CPFE は気腫と線維化の両方を示す肺疾患で, 均質な疾患集団ではないため, 症候群ととらえられており, 整理分類は今後の課題である。

2 RB

RB は 1974 年に 19 名の若年突然死症例の検討で喫煙者に特有の肺病変として報告された¹⁾。当時は小葉中心性肺気腫の前駆病変と推測されていた。RB の病理所見の特徴は, 呼吸細気管支腔内とそれに連続・隣接する肺胞腔への brown macrophage の集積である。マクロファージの胞体は好酸性で, 茶褐色, 細顆粒状物質の貪食 (pigmentation) を伴う²⁾。156 例の外科的肺生検の解析結果によれば, RB 所見を示した 108 例全例に喫煙歴があり, 非喫煙者 24 例には RB 所見を示した者はいなかった。すなわち, 喫煙者においては, RB 所見はまれなものではない。肺胞マクロファージの顆粒貪食の程度と細気管支周囲の線維化程度は, 喫煙指数と正相関したという³⁾。

高分解 CT 像の特徴は, 病理像から予測される

Clinical Features of RB, RB-ILD, and CPFE

Yutaka USUI*, Minoru KANAZAWA*

* Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University, Saitama

* 埼玉医科大学呼吸器内科 (〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38)

とおりで、上肺優位に分布する小葉中心性小粒状影である。淡く、比較的粒の揃った直径 2~3 mm 程度のものであることが多い。

RB 患者の多くは無症状であり、生検肺や切除肺の病理診断の際に、その所見を指摘されることが多い。RB は禁煙によっておおむね改善するとされる。

3 RB-ILD

1987 年に RB にびまん性間質性肺炎を伴う重喫煙者症例が報告され⁴⁾、これが現在の RB-ILD である。RB-ILD の病理組織学的特徴は、細気管支中心のマクロファージ集積で、隣接肺胞腔内にも同様の变化を来す。細気管支壁と周囲の肺胞壁には、種々の程度で慢性炎症（単核細胞浸潤）と線維性の壁肥厚を伴うことがある。要するに、本質的に RB の病理像と変わらない。一方、剝離性間質性肺炎に見る、びまん性のマクロファージ集積は認めず、蜂巣肺や線維芽細胞巣が出現することもない⁵⁾⁶⁾。

RB-ILD の発症は 40~50 歳代に多く、特発性肺線維症と比較すると、発症年齢は、より若年である。ほとんどが現役の喫煙者で、喫煙指数は 30 pack-years を超える者が多い。男女比は 2 程度である。咳や労作性呼吸困難などの非特異的呼吸器症状は病変の程度によってさまざま、一般に進行は緩徐である。

高分解 CT 所見では、75%に気管支壁肥厚、60%にすりガラス陰影を認め、異常を認めない症例が 15%ほどあるとされる⁷⁾⁸⁾。間質性肺炎の程度によって、網状影も出現する。また、両側上肺野に小葉中心性肺気腫を併発することがまれでない。気管支壁肥厚所見は、末梢気管支・細気管支ばかりでなく、多くの症例で区域枝より中枢側の気管支にも観察される。すりガラス陰影は気腔内へのマクロファージの集積に相当し、気管支壁肥厚の程度は気道の慢性炎症や線維性肥厚の程度に依存する。肺機能は、進行例では拘束性障害と閉塞性障害、混合性障害がいずれも報告されている。また、肺拡散能の低下を示す場合がある。

治療は禁煙が最優先であり、禁煙である程度の改善の得られる症例が多いとされる。禁煙で改善しない場合は、肺機能の低下が顕著な症例に副腎皮質ステロイドが投与されるが、明らかに有益であるとのエビデンスはないため、無効であれば早期に離脱を考慮する。

長期予後に関するデータは不十分であったが、最近、32 症例の長期予後の追跡結果が報告された⁹⁾。この報告では、臨床症状の改善が 28%に見られ、肺機能の改善が 10.5%に認められた。副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制薬はそれらの改善に影響しなかったという。観察期間中の死亡は 3 例で、2 例は肺癌、1 例は間質性肺炎の進行によるものであった。75%の症例が、診断後に少なくとも 7 年以上生存した。禁煙によっても一部の症例にしか臨床像の改善が得られなかったこと（16 例中 5 例）や、治療の有効な症例はごく少数であったこと（15 例中 2 例）などが具体的に示された。RB-ILD に比較的広汎な肺線維化を伴う症例のあることが報告されており¹⁰⁾、RB-ILD の一亜型ととらえてよいのか、異なる entity と考えるべきであるのかについて、検討を要する。

4 CPFE

さかのぼれば、気腫合併肺線維症は、本邦で 1980 年代に発刊された間質性肺炎診断の手引きに、非定型例（B 型）として記載されており、文献的にも従来から報告の見られた病態である¹¹⁾¹²⁾。2005 年に Cottin らが 60 余例を対象に CPFE としてその臨床像を報告したことで、あらためて注目を集めるに及んだ¹³⁾。CPFE は高分解 CT 像で定義された疾患群で、上肺主体の気腫性変化と下肺主体の線維化を特徴とする。症例はおおむね重喫煙者で、大多数が男性である。%肺活量や 1 秒率が比較的保持される（subnormal spirometry）一方、拡散能が顕著に低下する。肺高血圧の合併頻度が高く、重要な予後因子となる¹⁴⁾。なお、本疾患の呼吸機能、画像所見の詳細については他稿を参照されたい。

CPFE に関する最近の報告では、上肺主体の気

腫病変は、おおむね小葉中心性肺気腫と傍隔壁型肺気腫が検討対象とされ、多発性ブラを検討対象に含むものも見られた^{15)~22)}。肺線維症については、IPFを対象とした報告とそれに限定していないものが混在する。Toddらの報告¹⁹⁾は、IPFと線維化性NSIPを検討対象としたため、女性、非喫煙者の割合が例外的に高めであったが、その他では、対象の主体が高齢の男性重喫煙者であるという特徴が一致していた。

CottinらはCPFEにおける肺高血圧の検討を主体とした2010年の報告で、CPFE syndromeという用語を用いた¹⁴⁾。すなわち、肺に気腫化と線維化を併発し、両者の進行によって肺動脈性高血圧を来す一群を一つの症候群と位置づけた。CPFEは気腫、線維化(間質性肺炎)の双方において多様な疾患群であり、そうした観点からCPFEを症候群ととらえておくことは妥当であると思われる。一方では、CPFEの定義は明確でなく、どの程度気腫病変(あるいは線維化病変)があればCPFEとするのかは、現時点では恣意的なものである。

CPFEでは肺線維症に気腫病変が加わるため、線維化性間質性肺炎単独より予後不良となるかのように思われるが、明確に結論されていない。CPFEの予後を、対照となる間質性肺炎単独群と比較した報告は数編あり、それらのうち、3報で、IPFにおける気腫のある群とない群との予後比較が行われている¹⁸⁾²⁰⁾²¹⁾。有意差なし、CPFE群が有意に予後良好、有意に予後不良が、それぞれ1報ずつであった。各コホートにおける肺高血圧の併発頻度など、疾患全体の進行程度によって、結果が左右される可能性を念頭に置く必要がある。

2011年のToddらの報告¹⁹⁾はIPFとfNSIPを対象とした検討である。対象となった102例を気腫病変の多寡で3群に分けて予後を比較すると、気腫病変が最も広範であった群がほかの2群より有意に良好であったという。3群間の呼吸機能は、気腫病変最大の群で%FVCが有意に高値、1秒率が有意に低値で、%DLCOには有意差を認めなかった。IPFではFVCの低下が重要な予後因子であることが知られている。CPFEでFVCが保持さ

れるという現象が予後に影響する可能性が示唆され、今後検討を要する。

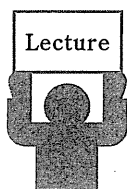
その他、予後や臨床経過に影響し得る因子として、肺癌発生、急性増悪の頻度と治療反応性、肺アスペルギルス症や気胸の併発なども検討課題である。肺癌は、半数近くに合併するという報告がある²²⁾。急性増悪については、93例のCPFEを後方視解析した検討によれば、観察期間中に22例が急性増悪を発症し、KL-6基礎値が有用な予測因子であったという²³⁾。

CPFEの治療に関する報告は今のところないが、いかなる治療が可能であるのかを検討することは、今後の最重要課題の一つであると考えられる。

◆文献

- 1) Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974 ; 291 : 755-8.
- 2) Moon J, du Bois RM, Colby TV, et al. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999 ; 54 : 1009-14.
- 3) Fraig M, Shreesha U, Savici D, et al. Respiratory bronchiolitis : a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 : 647-53.
- 4) Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, et al. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease : a clinicopathological study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 135 : 880-4.
- 5) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus : Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 277-304.
- 6) Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM. Challenges in pulmonary fibrosis? 4 : Smoking-induced diffuse interstitial lung diseases. *Thorax* 2007 ; 62 : 904-10.
- 7) Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Smoking-related interstitial lung disease : radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radio-*

- Graphics 2008 ; 28 : 1383-98.
- 8) Park JS, Brown KK, Tudor RM, et al. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease : radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2002 ; 26 : 13-20.
 - 9) Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease : long-term outcome. *Chest* 2007 ; 131 : 664-71.
 - 10) Yousem SA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic nonspecific interstitial pneumonia : a proposal. *Mod Pathol* 2006 ; 19 : 1474-9.
 - 11) Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema : the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med* 1990 ; 84 : 365-9.
 - 12) Hiwatari N, Shimura S, Takishima T. Pulmonary emphysema followed by pulmonary fibrosis of undetermined cause. *Respiration* 1993 ; 60 : 354-8.
 - 13) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema : a distinct under-recognised entity. *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 586-93.
 - 14) Cottin V, Le Pavec J, Pre vot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010 ; 35 : 105-111.
 - 15) Grubstein A, Bendayan D, Schactman I, et al. Concomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers : report of eight cases and review of the literature. *Respir Med* 2005 ; 99 : 948-54.
 - 16) Mura M, Zompatori M, Pacilli AM, et al. The presence of emphysema further impairs physiologic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2006 ; 51 : 257-65.
 - 17) Jankowich MD, Polsky M, Klein M, et al. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration* 2008 ; 75 : 411-7.
 - 18) Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema : decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009 ; 136 : 10-5.
 - 19) Todd NW, Jeudy J, Lavania S, et al. Centrilobular emphysema combined with pulmonary fibrosis results in improved survival. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011 ; 4 : 6-14.
 - 20) Akagi T, Matsumoto T, Harada T, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009 ; 103 : 1209-15.
 - 21) Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, et al. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2010 ; 15 : 843-8.
 - 22) Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, et al. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 2010 ; 15 : 265-71.
 - 23) Kishaba T, Shimaoka Y, Fukuyama H, et al. A cohort study of mortality predictors and characteristics of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *BMJ Open* 2012 ; 2 : e000988. doi : 10.1136.



解説

COPDフェノタイプの大規模臨床研究*

仲村 秀俊**

Key Words : COPD, phenotype, ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points), COPDGene (Genetic epidemiology of COPD)

はじめに

COPDフェノタイプに関連する大規模臨床研究として、ここではECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points) とCOPDGene (Genetic epidemiology of COPD) を取り上げ、それぞれの研究の概要と主な成果について解説する。原著論文だけでもそれぞれ40報以上が発表されているため、詳細は文献と表中のPubMed IDにて参照をお願いしたい。

本稿中の略語を以下に列記する。

BMI = body mass index, BODE = body mass, airflow obstruction, dyspnea, exercise

capacityの4因子をスコア化した指標, GERD = gastro-esophageal reflux disease, GWAS = genome-wide association study, ILA = interstitial lung abnormalities, IOS = impulse oscillation system, LLN = lower limit of normal, PA : A ratio = a ratio of the diameter of the pulmonary artery to the diameter of the aorta, SGRQ-C = COPD-specific version of the St. George's Respiratory Questionnaire, SNP = single nucleotide polymorphism, TLC = total lung capacity

ECLIPSEの目的と現在までの成果

ECLIPSE studyは当初からCOPDの多様なフェノタイプを解析することを目的として計画され

表1 ECLIPSEのstudy design

| |
|--|
| <p>目的：COPDの臨床的に重要なサブタイプを明らかにし、関連する既知または新規のバイオマーカー・遺伝因子を特定する。各サブタイプで3年間での疾患進行の予測パラメーターを明らかにする。</p> <p>参加施設：欧米12か国の46施設(2005年12月～2010年2月)</p> <p>Inclusion criteria :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. COPD患者2,180例(stage II～IV), 喫煙対照343例, 非喫煙対照223例 2. 40～75歳で10 Pack-years以上(非喫煙対照を除く) 3. 他の呼吸器疾患合併例は除く <p>検査：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ベースライン：ATS呼吸器関連質問票, すべてのパラメータの評価 2. 各来院時：肺機能, インパルスオシロメトリー, 呼気中CO, 安静時酸素飽和度, 血液試料, 代謝物解析(血液・尿), 増悪評価 3. 年1回の来院時：肺プレチスモグラフィ, 身体組成, 除脂肪量, 運動能力, 誘発喀痰, 健康状態, 呼吸困難評価 4. 1年および3年目来院時：胸部CT 5. 3年目来院時：うつ質問票, 倦怠感質問票, 呼気凝集液 |
|--|

(文献¹⁾より引用改変)

* Large scale clinical studies of COPD phenotype.

** Hidetoshi NAKAMURA, M.D.: 埼玉医科大学呼吸器内科[〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38]; Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University, Saitama 350-0495, JAPAN

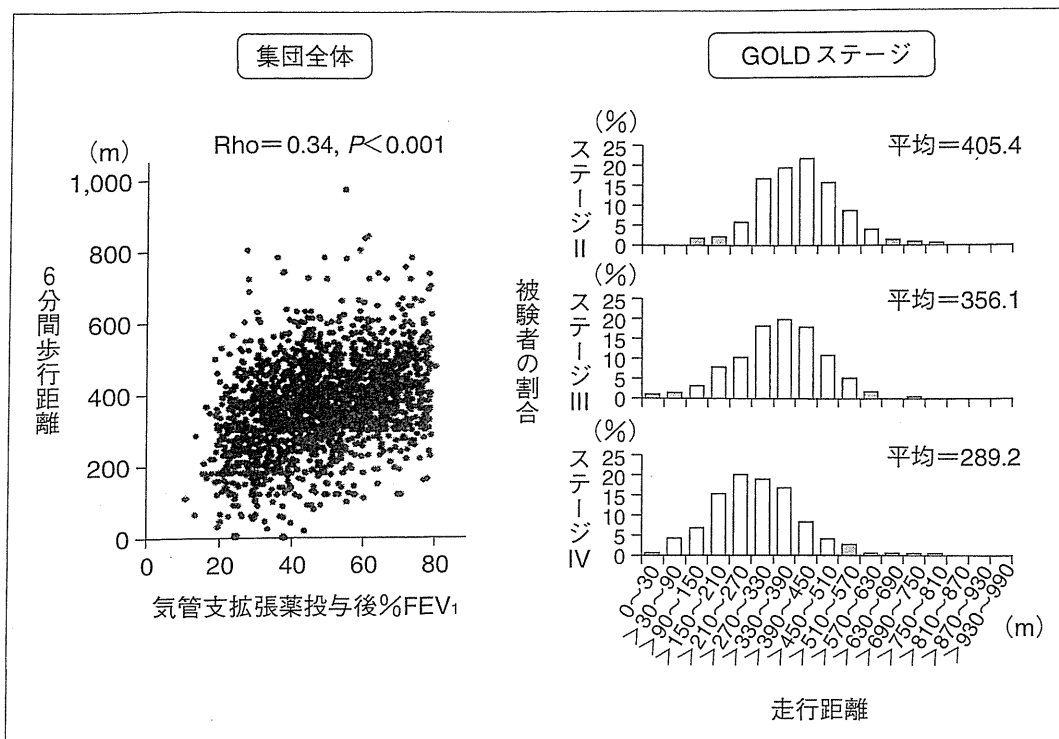


図1 運動耐容能(6分間歩行距離)

6分間歩行距離は気流閉塞の程度と弱い相関がみられた。各ステージの中でのばらつきは大きく、ステージ間で重なりがみられた。(文献²⁾より引用改変)

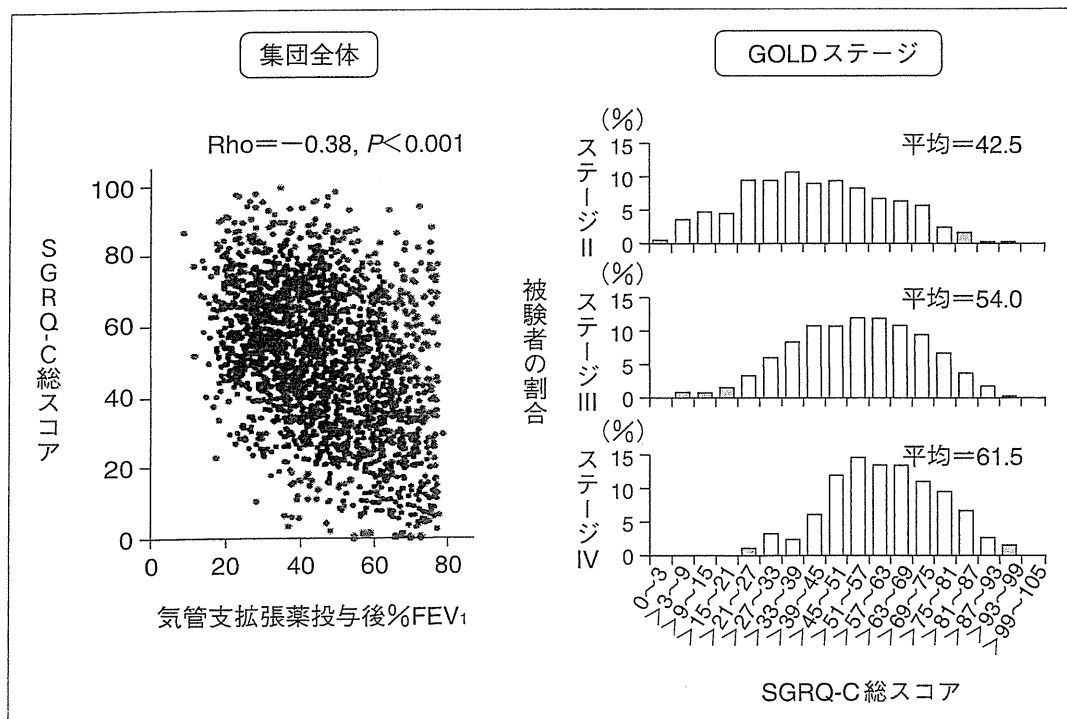


図2 健康状態(SGRQ-C総スコア)

SGRQ-C総スコアも気流閉塞の程度と弱い相関がみられた。各ステージの中でのばらつきは大きく、ステージ間で重なりがみられた。(文献²⁾より引用改変)

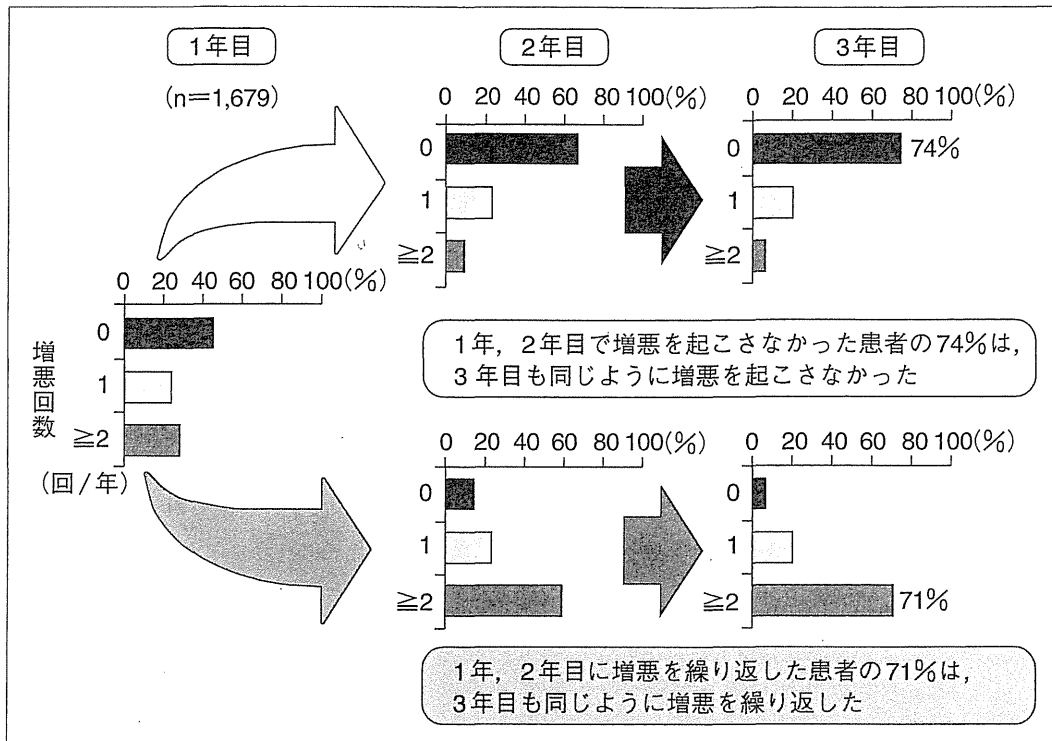


図3 経年的な増悪の解析(文献³⁾より引用改変)

表2 FEV₁の経年低下に影響を与える因子

| 因子 | 経年低下(ml/年) | P値 |
|------------------|------------|--------|
| 現喫煙(はい/いいえ) | -21 | <0.001 |
| 増悪回数(/回) | -2 | <0.001 |
| 気管支拡張薬可逆性(あり/なし) | -17 | <0.001 |
| 肺気腫(あり/なし) | -13 | 0.002 |

(文献⁴⁾より引用改変)

た大規模研究である。その概要を表1に示す¹⁾。3年間の縦断的研究で肺機能、胸部CTに加え、各種生体試料の採取と質問票による調査を行い、有用なバイオマーカーの同定を目的としている。はじめに明らかになったのは、同等な気流閉塞であっても、運動耐容能(図1)や健康状態(図2)には広いばらつきがあることで、多様なフェノタイプを反映していると考えられた²⁾。近年重要性が強調されている増悪頻度については、前年の増悪が翌年の増悪を予測する最も有用な因子であることがECLIPSEの成果として報告され(図3)、増悪を頻回に起こすフェノタイプが存在すると思われるようになった³⁾。また、FEV₁の経年低下に関与する因子としては、現喫煙、増悪、気流閉塞の可逆性、肺気腫の存在の関与が示唆された(表2)⁴⁾。表3に他の原著論文リ

ストを提示する。バイオマーカーとしては、SP-D、PARC/CCL-18、Fibrinogen、IL-6、sRAGE、遺伝因子としては、*CHRNA3/5*、*BICD1*、*IREB2*、*AGER*などの重要性が報告された。さらに、メタボロミクス解析やうつ、心疾患、骨粗鬆症などの併存症とCOPDの関連も指摘されてきた。

COPDGeneの目的と現在までの成果

COPDGene studyはCOPDの背景となる遺伝子の解明を目的としているが、全症例(約10,000症例を予定)で吸気呼気の胸部CT検査を行い、CT所見による詳細なフェノタイプ解析を施行している。人種間(アフリカ系アメリカ人と非ヒスパニックの白人)の比較、非分類症例(1秒率正常で%1秒量低下)や喘息合併例での検討も含まれて

表 3 ECLIPSE studyに関連する他の原著論文

| PubMed ID | 発表年と雑誌名 | 概要 |
|-----------|--------------------------------|--|
| 19164344 | 2009 Eur Respir J | 血清SP-D値は喫煙者で高く, COPDの増悪と関連 |
| 20471236 | 2010 Respir Med | 6分間歩行距離の低下には身体的, 精神的因子の両方が関与 |
| 20550701 | 2010 Respir Res | 喀痰中好中球比率は%FEV1, SGRQスコアと軽度相関 |
| 20656943 | 2010 Am J Respir Crit Care Med | CHRNA3/5はCOPDの喫煙強度と気腫性変化と関連 |
| 20709820 | 2010 Am J Respir Crit Care Med | GWASによりBICD1の遺伝子多型が肺気腫と関連 |
| 20448057 | 2011 Am J Respir Cell Mol Biol | SP-DのSNPsにCOPDまたは血清SP-D濃度と関連するものがあった |
| 20889909 | 2011 Am J Respir Crit Care Med | COPDのうつには疲労感やSGRQスコアが相関 |
| 21216880 | 2011 Am J Respir Crit Care Med | 血清PARC/CCL-18濃度はCOPDで上昇し, 心血管疾患とも関連 |
| 21377342 | 2011 Respir Med | 呼気濃縮液pHはCOPDまたは喫煙者で非喫煙者より低下 |
| 21441172 | 2011 Thorax | 誘発喀痰を用いた遺伝子発現プロファイルはCOPDフェノタイプと関連 |
| 21481577 | 2011 Respir Med | COPD患者でIOS, スパイロ, CTの結果を比較検討 |
| 21949713 | 2011 PLoS ONE | 喀痰遺伝子発現プロファイルはCHRNA5, IREB2のSNPsの関与を示唆 |
| 22054035 | 2011 Respir Res | 34の血液バイオマーカーを検討し, Fibrinogenの有用性を示唆 |
| 22183483 | 2012 Eur Respir J | メタボミクスによりCOPDでタンパク分解を示すバイオマーカーを検出 |
| 22427534 | 2012 Am J Respir Crit Care Med | COPDの死亡率予測はIL-6などのバイオマーカーを加えることで改善 |
| 22624038 | 2012 PLoS ONE | 16%のCOPDで全身性炎症が持続し, 死亡率悪化と増悪頻度と関連 |
| 22696176 | 2012 Thorax | β 2刺激薬吸入後のFEV1はCOPDと喫煙対照群で非喫煙群より増加 |
| 22703238 | 2012 Eur J Clin Invest | COPD患者で性別に影響されるアジボカイン代謝の異常がみられた |
| 23051772 | 2012 Mol Biosyst | GABAなどのメタボミックバイオマーカーの有用性を示唆 |
| 23262518 | 2013 Am J Respir Crit Care Med | 年間30m以上の6分間歩行距離の減少が死亡率と関連 |
| 23361992 | 2013 J Bone Miner Res | 胸部CTによりCOPD患者の骨の希薄化を示唆 |
| 23711580 | 2013 Respir Med | 気腫と気道壁肥厚がCOPD患者のQOLに独立に関与 |
| 23766334 | 2013 Eur Respir J | GOLD2011のGroupA から D の順に増悪頻度は増加した |
| 23791463 | 2013 Respir Med | 心疾患を含む併存症がCOPDの全身性炎症, QOL, 予後と関連 |
| 23809536 | 2013 Respir Med | COPD患者においてVitDと肺気腫, FEV1との関連を示唆 |
| 23899210 | 2013 Respir Res | 増悪頻度が増加または減少したCOPD患者の特徴について検討 |
| 23947473 | 2013 Am J Respir Crit Care Med | 血清sRAGE値は肺気腫で減少し, AGER遺伝子多型と関連した |

表 4 COPD Geneのstudy design

目的: COPDに関連する遺伝因子を胸部CTによるフェノタイプ解析を含めて同定する.

参加施設: アメリカ合衆国の21施設

Inclusion criteria:

1. 非ヒスパニックの白人 2/3, アフリカ系アメリカ人 1/3(約10,000人を予定)
2. 45~80歳で10 Pack-years以上(非喫煙対照を除く)
3. GOLD stage I を含む(COPD群としてはII~IVとする予定)
4. Unclassified (normal FEV1/FVC but reduced FEV1) を含む
5. 喘息合併例を含む

検査:

1. 全例で深吸気位と自然呼気位で胸部CTを施行
2. 気管支拡張薬吸入前後でスパイロメトリー
3. SGRQ, 6分間歩行試験, DNA・血清/血漿採取

解析:

1. 横断的研究に続き, 縦断的解析を継続する
2. はじめに約4,000例でGWASを行い, 結果を次の約4,000例で検証予定

(文献⁵⁾より引用改変)

表 5 胸部CT解析方法に関する研究

| PubMed ID | 発表年と雑誌名 | 概要 |
|-----------|--|---|
| 23744052 | 2012 Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging | 胸部CTを用いた気道病変の自動解析アルゴリズム |
| 22429093 | 2012 COPD | COPDのCT所見の視覚法と自動解析法の比較に関するWorkshop report |
| 22836310 | 2012 Invest Radiol | 健常非喫煙者の胸部CT測定値の正常範囲の検討 |
| 22957640 | 2012 Med Phys | Test Objectを用いた胸部CTの多施設研究 |
| 23042237 | 2012 Nat Med ⁶⁾ | Parametric response mapによるsmall airways diseaseと肺気腫の関連の評価 |
| 23571679 | 2013 Phys Med Biol | 10例の吸呼気CTデータの追加によるウェブデータベースの精度の向上 |

表6 ECLIPSEとCOPD Geneの双方を対象とした研究

| PubMed ID | 発表年と雑誌名 | 概要 |
|-----------|---------------------------------|--|
| 21037115 | 2011 Am J Respir Cell Mol Biol | GWASによる fat mass and obesity-associated gene と body mass の関連 |
| 21659657 | 2011 Am J Respir Cell Mol Biol | GWASによる 4q24, 6p21, 5q33 と COPD の関連 |
| 21685187 | 2011 Thorax | GWASにより CHRNA3/5, CYP2A6 と喫煙本数, DBH と禁煙との関連が示唆された |
| 22080838 | 2012 Hum Mol Genet | GWASにより新たに COPD と 19q13 (喫煙習慣関連遺伝子を含む) の関連が示唆された |
| 22938715 | 2012 N Engl J Med ⁷⁾ | 肺動脈径の拡大と COPD の増悪との関連が示された |
| 23144326 | 2013 Am J Respir Crit Care Med | GWASにより CC16 と SP-D レベルに影響を与える SNPs が検出された |
| 23299987 | 2013 Hum Genet | 喫煙習慣に関連する遺伝子が COPD の進展に直接または間接的に影響する割合 |

表7 縦断的検討による重症増悪と関連する因子

| 因子 | Odds ratio (95% CI) | P 値 |
|------------------|---------------------|--------|
| 前年の増悪 | 2.01 (1.61~2.49) | <0.001 |
| FEV1 (1%低下ごと) | 1.02 (1.01~1.03) | <0.001 |
| SGRQ (1点増加ごと) | 1.02 (1.01~1.02) | <0.001 |
| GERD | 1.22 (0.98~1.52) | 0.08 |
| 年齢 (1歳増加ごと) | 0.99 (0.99~1.01) | 0.74 |
| PA : A ratio > 1 | 3.44 (2.78~4.25) | <0.001 |

PA : A ratio > 1 (n=819), ≤ 1 (n=2645), GOLD stage II~IV COPD (文献⁷⁾より引用改変)

いる(表4)⁵⁾。多施設臨床研究でCTデータの解析を行うには、さまざまなテクニカルな問題を克服することが要求される。したがって、この研究では多数のCT解析に関する論文が発表されている(表5)。その中でも Parametric response map による small airways disease と肺気腫の包括的な評価が重要と考えられる⁶⁾。一方でECLIPSE

表8 COPD Gene studyに関連する他の原著論文

| PubMed ID | 発表年と雑誌名 | 概要 |
|-----------|--------------------------------|--|
| 19781963 | 2010 Acad Radiol | 視覚法によるCTでの初期の間質性変化の評価 |
| 21232152 | 2011 Respir Res | ニコチン依存度はCOPDと対照喫煙者で肺気腫の重症度と逆相関を認めた |
| 21310839 | 2011 Chest | COPDの家族歴がCOPDの強い危険因子であることを報告 |
| 21396809 | 2011 Respir Med | 安静時酸素飽和度低下と在宅酸素療法使用に関連する臨床的因子の検討 |
| 21474571 | 2011 Chest | 慢性気管支炎の定義を満たすCOPDは呼吸器症状が強く、増悪を起こしやすい |
| 21493737 | 2011 Am J Respir Crit Care Med | 1秒率正常、%FEV1<80の症例はBMI高値を含め、多様な臨床背景を有する |
| 21562134 | 2011 Am J Respir Crit Care Med | 若年発症重症COPDはアフリカ系アメリカ人の女性に多く、母親の因子に影響される |
| 21636665 | 2011 Chest | 増悪を経験したCOPD患者ではアフリカ系アメリカ人のQOLは白人より低下していた |
| 21756032 | 2011 COPD | CT所見上、女性喫煙者は気管支壁断面積が大きく、内腔が狭い傾向がある |
| 21788524 | 2011 Radiology | 気腫と気道壁厚の増加は閉塞性障害とは独立に増悪と関連した |
| 21940776 | 2011 Chest | 吸気時の気道の拡張性は気腫優位型のサブタイプで低下していた |
| 21951550 | 2011 Respir Res | COPDと喘息のオーバーラップではQOLが不良で増悪が多かった |
| 21960696 | 2011 Chest | CTでの気腫やエアトラッピングは6分間歩行距離の低下に軽度しか関与しなかった |
| 22246178 | 2012 Am J Respir Crit Care Med | スタチンが間質性変化を促進する可能性があり、NLRP3-inflammasome 活性化と関連 |
| 22268134 | 2012 Am J Respir Crit Care Med | 間質性変化のある喫煙者では6分間歩行距離が減少 |
| 22292596 | 2012 COPD | 経口ステロイドを使用しているCOPD患者の臨床的特徴 |
| 22514236 | 2012 Thorax | 気道病変はSGRQと気腫病変はBODEとの関連が強い傾向がみられた |
| 23220894 | 2013 Radiology | 肺葉ごとのCT所見の視覚的評価の有用性 |
| 23413893 | 2013 COPD | アフリカ系アメリカ人は非ヒスパニック系白人に比べ気腫が軽度であった |
| 23525095 | 2013 Thorax | Fixed ratio と LLN で喫煙者におけるCTでの気腫化とエアトラッピング所見を比較 |
| 23566024 | 2013 Respir Res | 吸呼気のCTはsmall airway diseaseの検出に有用 |
| 23590301 | 2013 Am J Respir Cell Mol Biol | COPD患者末梢血単核球の遺伝子発現(galabiosylceramideは肺気腫のバイオマーカー) |
| 23656466 | 2013 Am J Respir Crit Care Med | 胸部CTにおける肺血管形態の変化とCOPDの臨床指標との関連 |
| 23699785 | 2013 Chest | 胸部CTにおける吸呼気時の肺葉体積の検討 |
| 23777323 | 2013 Am J Respir Crit Care Med | 胸部CTでの気腫化と血漿アジポネクチン値が相関 |
| 23971478 | 2013 AJR Am J Roentgenol | 定量的CTの諸指標と肺機能検査所見の相関 |
| 23980521 | 2013 Am J Respir Crit Care Med | 気腫を小葉中心、汎小葉、傍隔壁等のパターンに分け、肺機能等との関連を解析 |
| 24026562 | 2013 Diabetes Care | 糖尿病を有する喫煙者は肺機能が低下し、QOLと運動耐容能低下とも関連 |

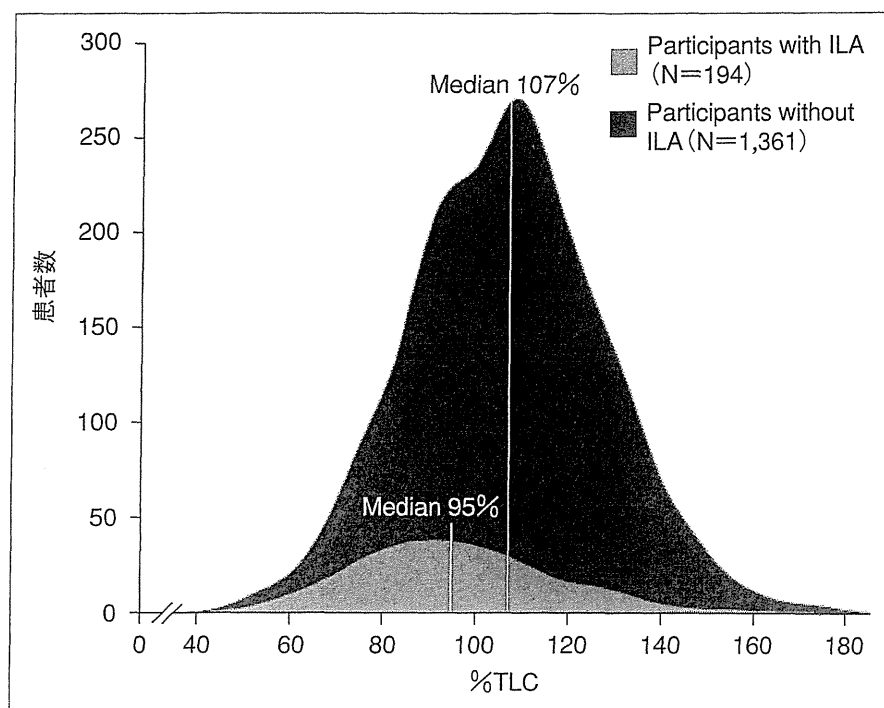


図4 間質性変化を有する喫煙者でのTLCの減少(文献⁸⁾より引用改変)

とCOPD Geneにまたがる研究成果が少なくとも7報発表されている(表6)。これらは主として喫煙習慣を含めた遺伝因子の解明に関する報告であるが、肺動脈径の拡大と重篤な増悪との関連も報告されている(表7)⁷⁾。表8に他の原著論文リストを提示する。COPD Gene studyではCTでの間質性変化の解析もなされ、ILAを認める喫煙者では認めない症例に比べ、TLCが低下し、気腫も軽度な傾向がみられると報告された(図4)⁸⁾。また、ほかにも肺葉ごとの解析、肺血管の評価、気腫のタイプごとの解析など、さまざまなCT画像解析とCOPDフェノタイプの関連が報告されつつある(表8)。さらにリストには、慢性気管支炎型、喘息とCOPDのオーバーラップ、若年発症重症COPDなどのフェノタイプの解析も含まれている。

おわりに

ECLIPSEとCOPD Gene研究のこれまでの成果により、COPDにさまざまなフェノタイプが存在し、多様な臨床パラメーターと関連することが明らかになってきた。しかしながら、現時点では生体試料由来のバイオマーカーや遺伝子多型により、多数のフェノタイプを包括的に整理

できるレベルには到達していないと考えられる。1つの重要なヒントは文献6)などで提唱されている胸部CT所見によるフェノタイプ分類の確立である可能性がある。また、遺伝因子については、喫煙習慣とCOPD双方に影響する因子の検討が引き続き重要と思われる。わが国においてもCT解析を含めたCOPDコホート研究は多数施行され、多くの重要な報告がなされてきた。欧米の大規模研究との比較も今後の課題と考えられる。

文 献

- 1) Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008 ; 31 : 869.
- 2) Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010 ; 11 : 122.
- 3) Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1128.
- 4) Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time

- in COPD. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1184.
- 5) Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD* 2010 ; 7 : 32.
- 6) Galbán CJ, Han MK, Boes JL, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med* 2012 ; 18 : 1711.
- 7) Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 913.
- 8) Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 897.

* * *

異常な眠気

見逃さないためのアプローチ

- ① コントロール不良の高血圧か？
- ② 早朝に悪くなる高血圧か？
- ③ いびきをかくか？
- ④ 日中に異常な眠気で学習や労働に支障をきたすか？

初診時および外来経過

症 例 48歳，男性

主 訴 人間ドックにて指摘された高血圧

現病歴 14年前から健診で肥満と150/100 mmHg程度の高血圧を指摘されていた。人間ドックでは159/112 mmHgで、心電図はIとV6で陰性T波がみられ、高血圧の治療目的で10年前に循環器内科に来院した。その後、外来で降圧薬を投薬されていたが、コントロール不良①で、作用機序の異なる降圧薬を順次追加されフォローされていたが改善を認めず、外来主治医も替わった。途中、蛋白尿を指摘され、腎臓内科で高血圧による腎硬化症と診断されている。再び外来主治医が替わり血圧の日内変動を調べたところ、収縮期圧が夕方に130～150 mmHgで早朝に150～180 mmHg（おおむね170 mmHg）と朝方の高血圧②を認めたことから、降圧薬を就寝前の服用に変更したところ、夕方が140 mmHg台で朝が130 mmHgと安定した血圧が得られた。しかしさらに詳しく問診され、夜間のいびき③と昼間の異常な眠気④がある、と答えたため、呼吸器内科依頼となった。

現在の投薬 作用機序の異なる多種の降圧薬を組み合わせている。ビソプロロールフマル酸塩（メインテート[®] 5 mg 錠：β₁遮断薬）1錠、ニフェジピン（アダラート[®] CR 40 mg 錠：カルシウム拮抗薬）1錠、

① 治療抵抗性高血圧である。

⇒アプローチ1

② 血圧の日内変動（早朝に増悪する高血圧）が診断の鍵になることがある。

⇒アプローチ2

③ いびきはこの疾患では必発。

⇒アプローチ3

④ この疾患でのキーポイントである。この症状が高血圧に結びつくことが大事。

⇒アプローチ4

ドキサゾシンメシル酸塩(カルデナリン® 2 mg 錠：a 遮断薬) 2 錠
1 日 1 回寝前、テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド(ミコンビ® 配
合錠 BP：アンジオテンシン受容体拮抗薬と利尿薬) 1 錠 1 日 1 回
朝食後

家族歴 父親が高血圧と不整脈。

既往歴 虫垂炎後に腹膜炎となり 12 年前に手術。

生活歴 喫煙歴は 30 本/日を 30 年間^⑤，飲酒歴は日本酒を 1 日 1
合半。

身体所見 身長 166 cm，体重 102 kg，BMI 37.0 kg/m²^⑥。血圧
160/110 mmHg，脈拍 68/分。頸動脈怒張なし，甲状腺腫大なし，
心音純，呼吸音清，下腿浮腫なし。

検査所見

血液検査で γ -GTP 136 IU/L，尿酸 7.1 mg/dL，TG 158 mg/dL が
高値である以外は特記する所見なし。

⑤ 喫煙は多くの疾患のリスク
ファクターであるが，飲酒
や睡眠薬服用と同様，喫煙
もこの疾患との関係が認め
られている。

⑥ 肥満も多くの疾患のリスク
ファクターで，この疾患と
も関係する。ただし，肥満
がない症例も日本人には
1/4~1/3 存在する。

☐ 初診時および経過中の考え方

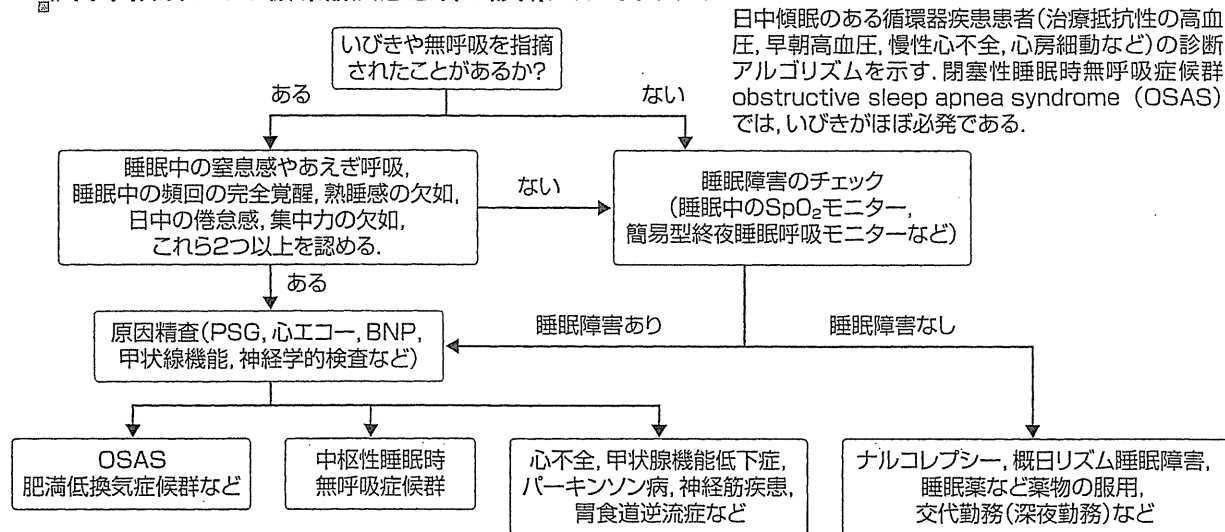
内分泌疾患などの二次性高血圧を否定し，本態性高血圧として
降圧薬治療を行っても血圧の改善がみられない場合には，他の要
因がないか疑うべきである。新しく替わった外来担当医は血圧の
日内変動を確認し，早朝に増悪する高血圧に合わせて降圧薬の服
用タイミングを変え，安定した血圧を保つことに成功したが，さ
らに問診して，その原因を特定している。

しかし，初診時の肥満を確認した段階から高血圧の増悪要因を
疑うべきであった。

診断の手がかり

.....
早朝に悪くなる高血圧が
あれば，夜間のいびきと昼
間の眠気の有無は問診して
おくべきである。また肥満
があれば，早朝の高血圧を
把握する前でも，初診時に
同様の問診をしておくべき
である。

☐ 日中傾眠のある循環器疾患患者の診断アルゴリズム



日中傾眠のある循環器疾患患者(治療抵抗性の高血
圧, 早朝高血圧, 慢性心不全, 心房細動など)の診断
アルゴリズムを示す。閉塞性睡眠時無呼吸症候群
obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)
では, いびきがほぼ必発である。

(循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008~2009年度合同研究班報告). 循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・
治療に関するガイドライン. Circ J, 74 (suppl II) : 1053-1084, 2010)

鑑別すべき疾患

傾眠には睡眠呼吸障害による日中傾眠と睡眠呼吸障害によらない日中傾眠がある。代表的な睡眠呼吸障害には睡眠時無呼吸^⑦症候群がある^{2, 3)}。

⑦ OSAS, 閉塞性睡眠時無呼吸(低呼吸)症候群 obstructive sleep apnea (hypopnea) syndrome (OSAHS)

表1はアメリカ睡眠学会(AASM, 1999年)のOSAS診断基準である²⁾。

● 上気道抵抗症候群

upper airway resistance syndrome (UARS)

OSASの亜系である。無呼吸はないが、上気道の抵抗に対する呼吸努力に伴い覚醒がみられる。重篤な低酸素血症は生じない。

● 肥満低換気症候群(Pickwick 症候群)

高度肥満と高二酸化炭素血症を伴う重症の閉塞性睡眠時無呼吸、あるいは夜間の低換気例で、ガス交換障害が高度であるため循環系合併症を惹起しやすく、予後不良である。

表2のすべてを満たす場合に肥満低換気症候群と診断する。

治療は減量と経鼻的持続陽圧呼吸療法 nasal CPAP (nCPAP)である。

⑦ 10秒以上呼吸が止まることを無呼吸という。睡眠時に無呼吸が1時間に5回以上、または7時間の睡眠中に30回以上の無呼吸がある状態を睡眠時無呼吸症候群 sleep apnea syndrome (SAS)と呼ぶ。

表1 OSAS 診断基準

| |
|---|
| A. 日中傾眠が他の因子で説明できないこと |
| B. 下記のうち2つ以上の項目が他の因子で説明できないこと <ul style="list-style-type: none"> ・睡眠中の窒息感やあえぎ呼吸 ・睡眠中の頻回の完全覚醒 ・熟眠感の欠如 ・日中の倦怠感 ・集中力の欠如 |
| C. 終夜のモニターで睡眠1時間当たり5回以上の閉塞型呼吸異常があること。これらの異常には閉塞型の無呼吸、低呼吸、呼吸努力に関連した覚醒反応のいかなるコンビネーションも含まれる |

A + C, あるいは B + C を満たすこと。

(AASM より)

表2 肥満低換気症候群の診断基準

| |
|---|
| 1. 高度の肥満(BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) |
| 2. 日中の高度の傾眠 |
| 3. 慢性の高二酸化炭素血症 ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$) |
| 4. 睡眠呼吸障害の重症度が重症以上 (AHI ≥ 30 , SaO_2 最低値 $\leq 75\%$, $\text{SaO}_2 < 90\%$ の時間が45分以上または全睡眠時間の10%以上, $\text{SaO}_2 < 80\%$ の時間が10分以上などを目安に総合的に判断する) |