

COPD assessment test と各種呼吸機能検査との関係に関する検討

中野 恭幸¹, 龍神 慶¹, 小川恵美子^{1,2}

滋賀医科大学 呼吸器内科¹, 同 保健管理センター²

はじめに

COPD assessment test (CAT) は COPD 患者の状態評価を目的とした開発された自己記入式の評価ツールである¹⁾。

SGRQ スコアとの良い相関が示されており¹⁾, 日本語翻訳版が発表²⁾されて以降わが国でも広く用いられているが, 既存の呼吸機能評価の指標との関係については不明な点も多い。

対象と方法

2011年5月1日から2013年8月31日までに大津市 COPD 連携パスにエントリーした症例を対象に, CAT の評価と呼吸機能検査, 呼吸抵抗測定, 胸部 CT 撮像を同一日に行い, その関係について検討した。

結 果

上記期間内にエントリーした COPD 患者は 106 名であった。平均年齢は 74.0 歳, 男性 100 名/女性 6 名で, 現喫煙者は 17 名, 既喫煙者は 89 名であった。CAT を構成する質問のうち, 「息切れ」は FEV₁ や FEV₁/FVC と有意な相関 (それぞれ $p < 0.0001$, $p < 0.05$) を認めた。しかし, 総

合点は MRC とは有意な相関を認めるものの ($p < 0.0001$), 呼吸機能検査との相関は乏しかった。また定量的 CT 解析から得られた Pi10 及び% LAV はいずれも CAT の総合点と有意な関係は認めなかった。

考 察

CAT の総合点と有意な相関を認めたものは MRC であったのに対し, 「息切れ」の項目は各種呼吸機能検査値との相関も認められた。COPD はその診断率の低さが問題となっているが, こうした各項目の点数が, スクリーニングテストとして有用である可能性が示唆された。

結 論

CAT は呼吸機能検査と比較してより包括的な評価ツールである可能性が示唆された。

参考文献

1. Jones PW, Harding G, Berry P: Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009 ; 34 : 648-54
2. Tsuda T, Suematsu R, Kamohara K: Development of the Japanese version of the COPD Assessment Test. *Respir Investig.* 2012 ; 50 : 34-9

COPD 増悪の予測因子としての COPD アセスメントテストの有用性の検討

谷口 博之, 中原 義夫, 木村 智樹, 近藤 康博

片岡 健介, 松田 俊明, 横山 俊樹

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

はじめに

COPD 増悪は COPD 患者の呼吸機能¹⁾, 運動耐容能²⁾, 健康関連 QoL³⁾, そして予後⁴⁾を悪化させる。従って COPD 増悪を起こしやすい phenotype を同定することは重要である。

COPD 増悪に関しては ECLIPSE 試験⁵⁾において, 過去の増悪歴が気流制限の重症度とは独立した予測因子となることが示されている。同試験においては, 健康関連 QoL の指標である St. George's Respiratory Questionnaire for COPD (SGRQ-C) スコアと増悪との関連が示されている。しかし, SGRQ は 50 項目の質問票から成り立ち⁶⁾, スコアの計算方法も複雑であることから実地医療では用いられにくいのが現状である。

一方で COPD アセスメントテスト (COPD assessment test : CAT) は 8 項目の簡単な質問票から構成されており⁷⁾, 日常診療で用いるのに適している。CAT の合計スコアは SGRQ-C スコアとの高い相関性が示されている^{8,9)}。しかし我々の知る限り, CAT スコアと COPD 増悪との関連を直接示した報告は乏しい。

今回我々は CAT の合計スコアが COPD 増悪の予測因子となるかどうかを検証した。

対象と方法

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科に通院中の COPD 患者のうち, 2010 年 7 月から 2012 年 4 月までの期間中に CAT が評価された患者を対象とした。増悪を経験してから 3 ヶ月以内に CAT が評価されている患者, CAT が評価されてから 1 年以内に死亡した患者は検討から除外し

た。

まず, CAT の合計スコアにより患者を群分けし, CAT 評価後の 1 年間において 1 回以上の増悪を経験した割合を比較した。

次に, COPD 増悪の予測因子を同定するために, CAT の合計スコアに加え, CAT 評価時の年齢, BMI, 肺機能 (%FVC, %FEV₁, 1 秒率), CAT 評価前の 1 年間における 1 回以上の増悪の有無が, CAT 評価後の 1 年間における 1 回以上の増悪の予測因子となるかについて後方視的に検討した。増悪の定義は「抗菌薬もしくは経口ステロイドの使用」または「入院」とし, 心不全や肺塞栓など他疾患によるものは除外した。

統計手法として, 2 群間の検定については X² 検定を用いた。増悪の予測因子の同定には, ロジスティック回帰分析を用い, CAT 評価後の 1 年間における急性増悪の有無を従属変数, その他の変数を独立変数とした。統計解析ソフトには StatView 5.0 を用いた。

結 果

対象期間中に COPD 患者 328 名において CAT が評価された。そのうち 30 名は増悪後 3 ヶ月以内に CAT が評価されていたため除外された。また 11 名が CAT 評価後 1 年以内に死亡しており, これらの症例も除外された。残る 287 名に関して検討を行った。

患者特性を Table 1 に示す。268 例 (93.4%) が男性で, 平均年齢は 71.8 ± 8.2 歳であった。平均の FEV₁ は 1.28 ± 0.59L, %FEV₁ は 59.2 ± 25.5% であった。CAT の合計スコアの平均は 13.4 ± 8.5 点であり, 182 例 (63.4%) において 10 点以上で

あった (Figure 1)。GOLD 2011 ガイドラインに基づいた分類では、グループ A が 72 例 (25.1%)、グループ B が 95 例 (33.1%)、グループ C が 22 例 (7.7%)、グループ D が 98 例 (34.1%) であった。

Table 1. Characteristics of the patients (N = 287)

Characteristics	
Age, yr	72 ± 8
Male sex, %	93
BMI, kg/m ²	21.7 ± 3.7
Pulmonary function	
FVC, L	2.89 ± 0.77
FVC, % predicted value	92.0 ± 20.6
FEV ₁ , L	1.28 ± 0.59
FEV ₁ , % predicted value	59.2 ± 25.5
FEV ₁ /FVC, %	43.5 ± 13.5
CAT	
total score	13.4 ± 8.5
≥10 points, %	63.4
Exacerbations	
≥1 in preceding yr (%)	27.2
≥1 in succeeding yr (%)	25.4
GOLD group	
Group A, %	25.1
Group B, %	33.1
Group C, %	7.7
Group D, %	34.1

Plus-minus values are means ± SD.

BMI = body mass index, FVC = forced vital capacity, FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second, CAT = COPD assessment test

CAT の合計スコアが 10 点以上の群と、10 点未満の群に分けて年 1 回以上の増悪を起こした割合について比較した (Figure 2)。CAT の合計スコア 10 点未満の群では 105 例中 16 例 (15.2%)、10 点以上の群では 182 例中 57 例 (31.3%) と、10 点以上の群において有意に高い確率で CAT 評価

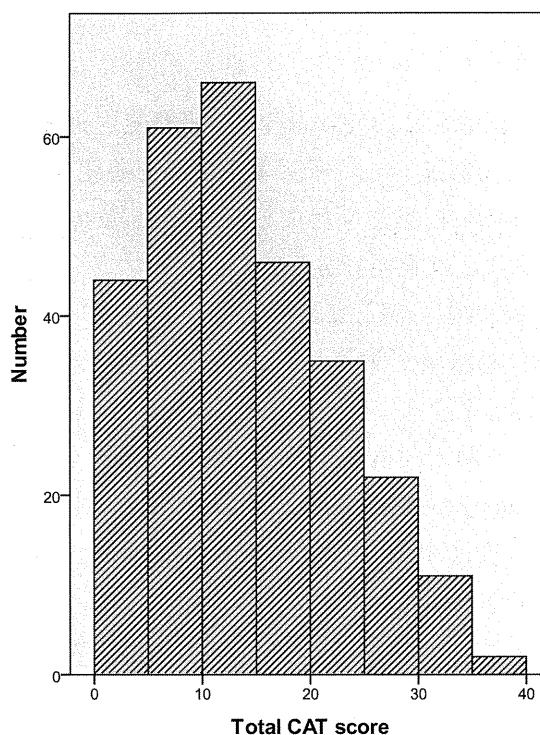


Figure 1. The distribution of total CAT score

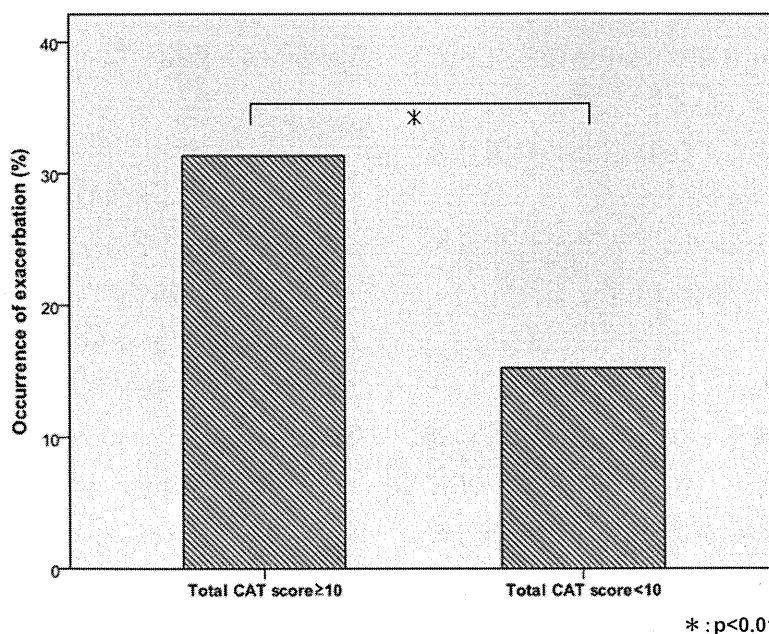


Figure 2. The occurrence of exacerbation during the succeeding year

後に年 1 回以上の増悪を経験していた ($p < 0.005$)。

次に COPD 増悪の予測因子を同定するために、ロジスティック回帰分析を行った。単変量解析では BMI (OR = 0.87, 95% CI 0.80–0.94, $p < 0.001$), CAT の合計スコア (OR = 1.09, 95% CI 1.05–1.13, $p < 0.001$), CAT 評価前の 1 年間における 1 回以上の増悪歴 (OR = 7.33, 95% CI 4.06–13.23, $p < 0.001$), %FVC (10% 低下ごとの OR = 1.33, 95% CI 1.16–1.54, $p < 0.001$), %FEV₁ (10% 低下ごとの OR = 1.43, 95% CI 1.25–1.64, $p < 0.001$), 1 秒率 (10% 低下ごとの OR = 1.90, 95% CI 1.50–2.40, $p < 0.001$) が有意であった (Table 2)。

多変量解析では, CAT の合計スコア (OR = 1.06, 95% CI 1.01–1.10, $p = 0.007$) と CAT 評価前の増悪歴 (OR = 4.86, 95% CI 2.51–9.41, $p < 0.001$) のみが有意であった (Table 3)。

考 察

今回の我々の検討では 2 つのことが示された。まず, CAT の合計スコアの cut-off 値を 10 点として群分けすると, ベースラインの CAT の合計スコアが高い群では有意に増悪を起こしやすいことが示された。次に, ベースラインの CAT の合計スコアは多変量解析において COPD の独立した予測因子となることが分かった。

Mackay らは COPD 患者を頻回の増悪 (≥ 2 回/年) を起こすかどうかで群分けすると, 頻回の増悪を起こす群の方が安定期の CAT スコアが高いことを示しており¹⁰⁾, 本研究の結果もこれと合致する。GOLD ガイドライン 2011¹¹⁾ では CAT スコアの cut-off 値を 10 点として患者を分類し, CAT スコアが悪い患者には気管支拡張薬や吸入ステロ

Table 2. Univariate association with the occurrence of exacerbation during the succeeding year

Characteristics	Odds ratio (95% CI)	p value
Age, per 10-year increase	1.30 (0.92–1.82)	0.128
Sex, male vs female	1.89 (0.53–6.67)	0.325
BMI, per increase of 1 point	0.87 (0.80–0.94)	<0.001
FVC, per 100-ml decrease	1.07 (1.03–1.12)	<0.001
FVC, per 10% decrease in % predicted value	1.33 (1.16–1.54)	<0.001
FEV ₁ , per 100-ml decrease	1.18 (1.11–1.26)	<0.001
FEV ₁ , per 10% decrease in % predicted value	1.43 (1.25–1.64)	<0.001
FEV ₁ /FVC, per 10% decrease	1.90 (1.50–2.40)	<0.001
Total CAT score, per 1-point worsening	1.09 (1.05–1.13)	<0.001
Exacerbations, ≥ 1 in preceding yr (%)	7.33 (4.06–13.23)	<0.001

BMI = body mass index, FVC = forced vital capacity, FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second, CAT = COPD assessment test

Table 3. Factors associated with the occurrence of exacerbation in multivariate model

Characteristics	Odds ratio (95% CI)	p value
BMI, per increase of 1 point	0.92 (0.84–1.01)	0.073
FVC, per 10% decrease in % predicted value	1.14 (0.92–1.38)	0.222
FEV ₁ , per 10% decrease in % predicted value	0.94 (0.74–1.19)	0.579
FEV ₁ /FVC, per 10% decrease	1.48 (0.98–2.23)	0.063
Total CAT score, per 1-point worsening	1.06 (1.01–1.10)	0.007
Exacerbations, ≥ 1 in preceding yr (%)	4.86 (2.51–9.41)	<0.001

BMI = body mass index, FVC = forced vital capacity, FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second, CAT = COPD assessment test

イドなどの治療を行うことが推奨されているが、増悪リスクが高くなる点を踏まえると、これは理にかなっていると思われる。

多変量解析によって、増悪歴（ ≥ 1 回/年）とCATの合計スコアが独立した増悪の予測因子となることが示された。前述のCOPDガイドライン2011¹¹⁾では、頻回の増悪（ ≥ 2 回/年）を起こすかどうかで患者を分類している。本研究では年2回以上の増悪歴についても、増悪の予測因子となった。ただし本検討では年2回以上の増悪を起こした例は全体の1割程度と比較的少数であった。また前述のECLIPSE試験⁵⁾においても年1回以上の増悪歴が多変量解析において独立した増悪の予測因子となったことが示されている。したがって、本検討では年1回以上の増悪歴について検討した。

本研究の結果を踏まえると、年1回の増悪でも未来の増悪のリスクを高めることが示唆される。一方、本研究における増悪では入院を必要としない軽症例はほとんど認めなかった。従って今回の結果を軽度の増悪に遭遇することの多い実地医療の現場に適応できるかどうかはさらなる検討が必要である。

我々の知る限り、本研究はCATとCOPD増悪との直接の関連を示した最初の報告である。ECLIPSE試験⁵⁾では多変量解析にて過去の増悪歴、SGRQ-Cスコアに加えて1秒量、白血球数、胃酸の逆流症状の有無が独立したCOPD増悪の予測因子となることが報告されている。本研究では1秒量については単変量解析では増悪の発症と関連していたが、多変量解析では統計学的有意差が示されなかった。このことは増悪を予測する上で、気流制限の重症度よりもpatient-reported outcome (PRO)の方がより重症であることを示唆する。白血球数については、本研究は後方視的検討であり全員に血液検査が施行されていないため検証できていない。また、GERDがCOPD増悪と関連している¹²⁾ことは広く知られているが、本研究では検討されていない。その他にも、睡眠

障害¹³⁾、運動耐容能¹⁴⁾、高CO₂血症¹⁵⁾や肺高血圧症¹⁵⁾が増悪と関連していると報告されている。今後、これらの因子も含めた前方視的な検討を行うべきであると考えられる。

結 論

過去の増悪歴に加えて、CATの合計スコアは気流制限の重症度とは独立してCOPD増悪の予測因子となることが分かった。日常診療の現場で患者の増悪リスクを評価する上で、CATは有用である。

参考文献

1. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA : Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002 ; 57 : 847 - 52
2. Donaldson GC, Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA : Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 446 - 52
3. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA : Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1418 - 22
4. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia A, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarrom M, Ochando R : Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005 ; 60 : 925 - 31
5. John R. Hurst, Nicholas Locantore, Bruce Miller, William MacNee, Stephen Rennard, Jadwiga A : Wedzicha. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010 ; 363 (2) : 1128 - 38
6. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM : The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991 ; 85 : 25 - 31
7. Jones PW. et al : Improving the process and outcome of care in COPD : development of a standardized assessment tool. *Prim Care Resp J* 2009 ; 18 (3) : 208 - 15

8. Jones PW, Harding G, Berry P, et al : Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009 ; 34 : 648 - 54
9. Tsuda T, Suematsu R, Kamohara K, H Aizawa et al : Development of the Japanese version of the COPD assessment test. *Respir Investig* 2012 ; 50 : 34 - 9
10. Alex J. Mackay, Gavin C. Donaldson, Anant R. C. Patel, Paul W. Jones, John R. Hurst, Jadwiga A : Wedzicha. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.*2012 ; 185 (11) : 1218 - 24
11. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R : Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 ; 187 (4) : 347 - 65
12. Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P, Cury J, Coultas D, Lambiase LR, Nahman NS, Vega KJ : Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD. *Chest.* 2006 ; 130 (4) : 1096 - 101
13. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR : Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; 182 (3) : 325 - 31
14. Margareta I. Emtner, Harpa R. Arnardottir, Runa Hallin, Eva Lindberg, Christer Janson : Walking distance is a predictor of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2007 ; 101 (5) : 1037 - 1040
15. Romain Kessler, Michele Faller, Gilles Fourgaut, Bertrand Menecier, Emmanuel Weitzenblum: Predictive Factors of Hospitalization for Acute Exacerbation in a Series of 64 Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.*1999 ; 159 (1) : 158 - 164

当院における GOLD2011 総合評価の臨床的検討

谷口 博之, 表 紀仁, 木村 智樹, 近藤 康博

片岡 健介, 松田 俊明, 横山 俊樹

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

背景と目的

従来の COPD のガイドラインでは、肺機能検査における一秒量の予測値に対する割合を用いた気流制限の程度から重症度分類を行い、その重症度に応じた治療を推奨していた^{1,2)}。一方で COPD の予後因子として肺機能のほかに、呼吸困難などの自覚症状や運動耐容能などが報告されている³⁻⁶⁾。また COPD の急性増悪も、肺機能の悪化や症状・健康関連 QoL の悪化、さらには予後にも影響するとされている⁷⁾。

このような報告から近年、COPD の病状把握において多面的な評価の重要性が認識されてきており、Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011 においても、新たな提言として自覚症状評価としての COPD アセスメントテスト (COPD assessment test : CAT) または mMRC (modified Medical Research Council scale)、急性増悪のリスクの評価として 1 秒量または過去 1 年間の増悪の頻度を用い、4 つの Category に分類しての治療法を推奨した⁷⁾。このガイドラインが提唱されて以降、主に海外においていくつか大規模な疫学研究や臨床試験のサブ解析が行われ、その妥当性や有用性についての検討が行われてきた⁸⁻¹¹⁾。これらの報告によると、Category C が最も少ないグループであること、合併症は自覚症状の強い Category B と D において多く認められること、3 年後の死亡率は Category A で最も低く Category D で最も高いが、Category B と C ではほぼ同等であること、急性増悪の頻度は Category A から D へと増加すること、などが分かっている¹²⁾。

しかしながら本邦においてこの GOLD 2011 分

類の妥当性を検討した報告は少なく、実臨床での有用性についてはまだ不明な点が多い。そこで当院において治療中の COPD 症例について、GOLD 2011 に基づいた COPD 総合評価に従って分類し、患者背景、治療内容や経過を検討した。

対象と方法

2010 年 6 月から 2012 年 9 月の期間に公立陶生病院において CAT 評価を行い、その後 1 年間の観察期間を有する COPD 患者 287 例を対象とした。後方視的にカルテ情報から 2011 年に COPD 新ガイドライン (GOLD 2011)⁷⁾ に基づいて総合評価 (Category : A-D) を行い、評価時の治療内容や評価後一年間の増悪の有無・回数や死亡を検討した。

治療内容は、薬物的治療として長時間作動型抗コリン薬 (long-acting muscarinic antagonist : LAMA)、吸入ステロイド薬 (inhaled corticosteroid : ICS)、長時間作動型 β_2 作動薬 (long-acting β_2 -agonist : LABA)、または短時間作動型 β_2 作動薬 (short-acting β_2 -agonist : SABA) 頓用のみの治療の有無を評価し、非薬物的治療として長期酸素療法 (long term oxygen therapy : LTOT)、在宅 NPPV 療法 (non-invasive positive pressure ventilation)、呼吸リハビリテーションプログラムの有無を評価した。

COPD の診断は、1) 気管支拡張薬吸入後の肺機能検査で FEV/FVC < 70 %、2) 10pack-year 以上の喫煙歴を有する、3) 評価時の年齢が 40 歳以上である、以上をすべて満たすものとした¹³⁾。他の閉塞性障害をきたす疾患 (気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、アレルギー性肺アスペルギルス症) を明らかに有する症例は除外した。気管支

喘息の十分な治療の後、閉塞性障害が残存する場合は COPD とした。肺機能検査は CAT を聴取した直近の結果を用いた。

COPD 急性増悪の定義は、「抗菌薬もしくは経口コルチコステロイドの使用」または「入院」とした¹³⁾。ただし心不全や明らかに他疾患が原因と思われる入院は除外された。

結果

対象患者は 287 例で、患者背景・初回評価時の肺機能は (表 1) に示した。平均年齢は 71.8 歳で、男性が 268 例 (93%) であった。初回評価時より以前 1 年間での増悪を認めた患者は 79 例 (27.5%) で、そのうち 2 回以上の増悪を認めた患者は 27 例 (8.4%) であった。肺機能に関しては、% FEV₁ は平均 59.2%, % DLco は平均 70.0% であった。

GOLD 2011 Category 分類による対象患者の内訳を (図 1) に示したが、それぞれ Category A : 72 例 (26.8%), Category B : 95 例 (33.1%), Category C : 22 例 (7.8%), Category D : 98 例 (34.1%) であった。各 Category における患者背景を (表 2) に示した。評価前年度に 2 回以上の増悪を認めた患者は Category C で 2/22 例, Category D で 25/98 例であった。平均観察期間は、2.32 ± 0.67 年で、死亡例は B 群 : 2 例 (肺炎 : 1 例, その他 :

1 例), D 群 : 11 例 (原疾患の進行 : 6 例, 肺炎 : 1 例, 急性増悪 1 例, その他 : 3 例) 観察された。1 年死亡率は Category B で 3%, Category D で 7% であった。初回評価後の増悪回数 ≥ 1 回 (≥ 2 回) はそれぞれ A 群 : 10% (3%), B 群 : 12% (4%), C 群 : 27% (9%), D 群 : 49% (20%) であった (図 2)。

治療内容は (表 3) に示した。LAMA 単剤 (LAMA と他剤の併用) が Category A : 42% (17%), Category B : 40% (40%), Category C : 41% (41%), Category D : 21% (73%) であった。また ICS が導入されていた症例は Category A : 7%, Category

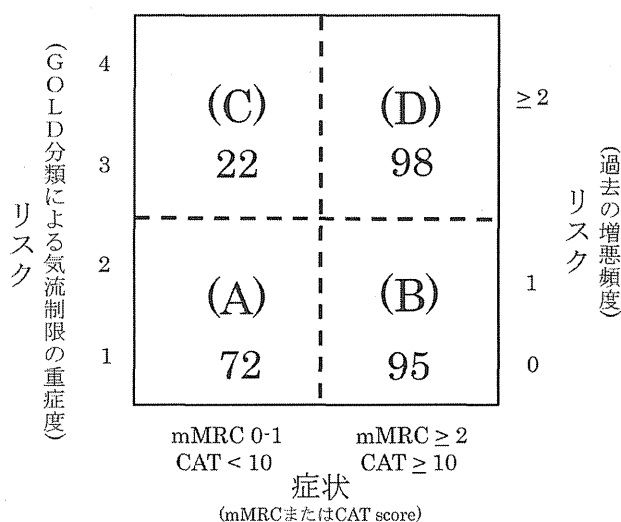


図 1. GOLD 2011 総合評価による Category の内訳

表 1. 患者背景 (n = 287)

	mean ± SD	range (%)		mean ± SD	range
年齢 (歳)	71.8 ± 8.2	44-93	肺機能検査		
男 : 女	268 : 19		VC (L)	2.97 ± 0.76	1.29-5.39
BMI, kg/m ²	21.7 ± 3.7	12.2-34.9	%VC (%)	94.3 ± 19.8	39.6-145.8
喫煙本数 (pack-year)	18.7 ± 6.5	4.0-48.0	FVC (L)	2.89 ± 0.77	1.08-5.53
Current-smoker, n	49	(17.1)	%FVC (%)	92.0 ± 20.6	38.0-143.9
過去 1 年増悪あり, n	79	(27.5)	FEV ₁ (L)	1.28 ± 0.59	0.42-3.20
過去 1 年増悪 ≥ 2 回, n	27	(8.4)	%FEV ₁ (%)	59.2 ± 25.5	15.7-147.8
mMRC [†]	1.5 ± 1.1	0-4	FEV ₁ % (%)	43.5 ± 13.5	16.3-66.0
mMRC ≥ 2 [†] , n	89	(49.7)	%DLco (%) [*]	70.0 ± 27.5	7.9-186.5
CAT score	13.4 ± 8.5	0-37			
CAT score ≥ 10, n	182	(63.4)			

([†] mMRC : n = 200, ^{*} % DLco : n = 254)

BMI : body mass index, mMRC : modified Medical Research Council scale

CAT score : COPD assessment test score, VC : vital capacity, FVC : forced vital capacity, FEV : forced expiratory volume,

DLco : diffusion lung capacity for carbon monoxide

表 2. 各 Category における患者背景

GOLD 総合評価 n	A 72	B 95	C 22	D 98
男性, %	92	95	91	94
年齢, years (SD)	71 (8)	74 (8)	70 (8)	71 (8)
BMI, kg/m ² (SD)	22.1 (2.8)	22.2 (4.0)	22.3 (3.5)	20.7 (3.9)
FEV ₁ , % pred (SD)	78.5 (18.6)	73.7 (19.3)	42.7 (17.0)	34.6 (9.2)
mMRC ≥ 2, %	0	39 [†]	0	77 [*]
CAT score ≥ 10, %	0	91	0	97
前年度急性増悪 1 回, %	6	18	32	27
前年度急性増悪 ≥ 2 回, %	0	0	9	25
1 年死亡率, %	0	3	0	7

[†] n=61, ^{*} n=82

BMI : body mass index, FEV : forced expiratory volume

mMRC : modified Medical Research Council scale, CAT score : COPD assessment test score

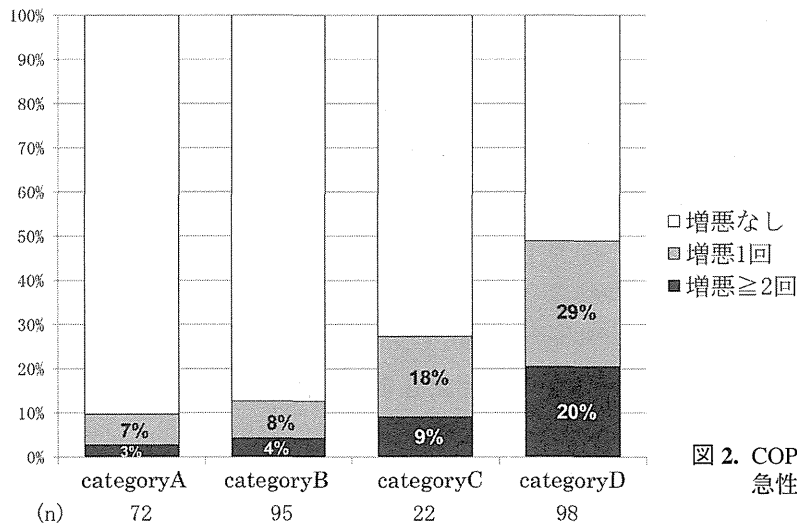


図 2. COPD 総合評価と観察期間中の急性増悪

表 3. 各 Category における治療内容

GOLD2011 総合評価 n	A 72	B 95	C 22	D 98
LAMA	30 (42)	38 (40)	9 (41)	21 (21)
LAMA + LABA	7 (10)	23 (24)	4 (18)	22 (22)
LAMA + ICS	0	1 (1)	0	1 (1)
LAMA + ICS + LABA	5 (7)	14 (15)	5 (23)	50 (51)
LABA	0	1 (1)	0	1 (1)
LABA + ICS	1 (1)	5 (5)	1 (5)	2 (2)
SABA 頓用もしくは無治療	29 (40)	13 (14)	3 (14)	1 (1)
リハビリテーションプログラム	1 (1)	13 (14)	2 (9)	46 (47)
LTOT	1 (1)	4 (4)	1 (5)	28 (28)
在宅 NPPV	2 (3)	0	0	12 (12)

Data are presented as number (%).

LAMA : long-acting muscarinic antagonist, LABA : long-acting beta2-agonist,

SABA : short-acting beta2-agonist, ICS : inhaled corticosteroid

LTOT : long-term oxygen therapy, NPPV : non-invasive positive pressure ventilation

B : 16 % , Category C : 23 % , Category D : 51 % であった。非薬物的治療として、呼吸リハビリテーションプログラムが施行されていた症例は、Category A : 1 % , Category B : 14 % , Category C : 9 % , Category D : 47 % であった。また長期酸素療法（在宅 NPPV 療法）が導入されていた症例は、Category A : 1 % (3 %) , Category B : 4 % (0 %) , Category C : 5 % (0 %) , Category D : 28 % (12 %) であった。

考 察

GOLD 2011 において COPD 総合評価による管理が提唱されたが、本邦において実臨床において検討を行った報告は少ない。本研究では、Category A が 25 % , B が 33 % , C が 8 % , D が 34 % と Category B と D が最も多く認められた。主に海外で行われ、新たなこの GOLD 2011 に基づき評価した先行研究における各 Category の内訳・患者背景を表 4 に示した。コペンハーゲンで行われた一般人口を対象とした疫学研究では、カテゴリー A が 77 % , B が 14 % , C が 4 % , D が 4 % と軽症例を多く認めた⁹⁾。一方韓国の市中病院における

CAT を用いた各カテゴリーの分布は、Category A が 23 % , B が 21 % , C が 8 % , D が 47 % と今回の結果と類似していた¹⁴⁾。今回の検討では、主に地域の中核病院で行われた検討であり、一般人口での検討を行ったコペンハーゲンの研究よりも重症例が多く含まれていたと考えられる。対象とする患者により各 Category の割合は異なるものの、病院受診した患者を対象とすると Category D が最も多く占めていることは一貫して観察されている。

今回の検討で評価後一年間に増悪した割合は、A・B・C・D 群の順に上昇した。コペンハーゲンの疫学研究では、観察初年度の急性増悪の頻度は Category A で 2 % , B で 6 % , C で 25 % , D で 29 % の順に増加しており、また他の研究においても A から D へと観察初年度の平均急性増悪回数が増加していた^{9, 11)}。GOLD 2011 分類は、その他の研究においてもその後の急性増悪を予測するのに有用であることは再現性を持って確認されている^{10, 12)}。また本検討では、前年度の 2 回以上の急性増悪を認めた症例が 2 例のみしか含まれなかった Category C においては、Category B より評価後

表 4. 各研究における GOLD 総合評価による分類

	Copenhagen	ECLIPSE	Chonnam	our study
症例数, n	6628	2101	60	287
対象患者	General population	Hospital	Hospital	Hospital
研究の行われた国	Denmark	Europe/USA	Korea	Japan
平均年齢, years	68	64	68	72
男性, %	52	65	79	93
FEV ₁ , %pred	40	50	75	59
GOLD2011 Category				
Category A, %	77	24	23	25
Category B, %	14	14	21	33
Category C, %	4	23	8	8
Category D, %	4	40	47	34
観察初年度の急性増悪頻度				
Category A, %	2	0.7 †	NA	10
Category B, %	6	1.0 †	NA	12
Category C, %	25	1.4 †	NA	27
Category D, %	28	1.7 †	NA	49

† 評価後 1 年間での平均急性増悪回数, NA : not assessed

の急性増悪頻度は多く観察されている。これまでの研究でも Category C に分類される症例のうち前年度に 2 回以上の増悪を経験している症例は約 1/4 の症例にとどまっている⁹⁾。ECLIPSE study においては評価後の 2 回以上増悪頻度を予測する因子として、一秒量 (odds ratio : 1.11) よりも前年度の増悪 (odds ratio : 5.72) の方が強い予測因子として報告されているものの、前年度の増悪回数のみならず肺機能を加味した GOLD 2011 における包括的な評価の妥当性を示している¹³⁾。

本検討では予後の検討は行えないが、死亡例は Category D で主に認められ、Category B でも観察されたが Category A と C では認められなかった。GOLD 2011 に基づいて総合評価を行った過去の 4 つの大規模研究をまとめた報告によると、3 年後の死亡率は、Category A で 4%、B で 11%、C で 8%、D が 20% と A において最も低く、D において最も高値で、B と C はほぼ同等であったと報告されている¹²⁾。またこれらと同様の結果が、その後の研究でも観察されている^{8, 11)}。元々 GOLD 2011 は予後を予測する目的で作成されたわけではないが、このように概ね予後と相関していることがわかってきている¹²⁾。GOLD 2011 で提案された COPD の総合的評価の予後との関連については、本邦において今後も継続的に検証が必要と考えられる。

治療内容に関しては、本検討では Category A では SABA 単剤もしくは無治療と LAMA 単剤による治療が多く行われ、Category D においては LAMA に加え、LABA や ICS との併用が多くの症例で行われていた。ICS に関しては COPD 急性増悪抑制効果が報告されており、今回の検討でも A から D へと増悪が頻回に観察されたことを反映していると考えられる⁷⁾。ECLIPSE study のサブ解析でも、ICS が導入された症例は Category A で 52%、B で 64%、C で 75%、D で 85% と同様に重症例で導入されていたものの、ガイドラインで積極的には ICS 導入が推奨されていない Category A や B においても半数例以上で導入されていた¹¹⁾。

これらの報告と比較すると、本検討ではよりガイドラインに沿った治療が行われていたことが推測される。また呼吸リハビリテーションや長期酸素療法・在宅 NPPV などの非薬物療法も D 群で多く観察されており、重症群では薬物療法に加え包括的な治療が行われていたことになる。新分類では各 Category に対応した治療戦略が提案されており、本研究でもそれに準じた治療が行われていたが、その妥当性に関しては今後の検討課題である。

結 論

今回新たに提唱された GOLD 2011 ガイドラインに基づき COPD 症例の総合評価の妥当性を検討した。今までの海外での報告と同様に、病院受診患者を対象とすると Category C が最も少なく、Category D が最も多くに認められた。さらに Category A から D へと急性増悪頻度・回数が増加していた。ガイドラインに基づいた治療介入により、患者の QoL や運動耐容能を改善するかどうか、また急性増悪を抑制しさらに死亡率を改善させるかどうかは今後の検討課題である。

参考文献

1. Global Initiative for Chronic. Obstructive. Lung. Disease. GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE Updated 2005
2. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 版作成委員会編 : COPD ガイドライン第 4 版, メディカルレビュー社, 2013 年
3. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, et al : Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest 2002 ; 121 : 1434-1440
4. 谷口博之, 木村智樹, 近藤康博, 他 : COPD 患者の多面的な予後因子の検討. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究 平成 19 年度 研究報告書 2007 ; 40-43

5. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al : Analysis of the Factors Related to Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 544-549
6. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al: The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD : *Eur Respir J* 2004 ; 23 : 28-33
7. Global Initiative for Chronic. Obstructive. Lung. Disease. GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. REVISED 2011
8. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al: GOLD 2011 disease severity classification in the COPD Gene study : a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2013 ; 1 : 43-50
9. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al : Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 ; 186 : 975-981
10. Soriano JB, Alfajame I, Almagro P, et al : Distribution and prognostic validity of the new GOLD grading classification. *Chest* 2013 ; 143 : 694-702
11. Agustí A, Edwards L, Celli B, et al : Characteristics, stability and outcomes of the GOLD 2011 COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013 ; 42 : 637-647
12. Agustí A, Hurd S, Jones P, Fabbri LM, Martínez F, Vogelmeier C, Vestbo J, Rodríguez-Roisin R : FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD : a comparative analysis of four different cohorts. *Eur Respir J* 2013 ; 42 (5) : 1391-1401
13. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agustí A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA : Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. 2010 ; 363 (12) : 1128-1138
14. Kim S, Oh J, Kim YI, Ban HJ, Kwon YS, Oh IJ, Kim KS, Kim YC, Lim SC : Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores : a cross-sectional analyses. *BMC Pulm Med.* 2013 ; 13 : 35

呼吸器疾患における平均肺動脈圧の予測因子

谷口 博之, 八木 光昭, 木村 智樹, 近藤 康博

片岡 健介, 松田 俊明, 横山 俊樹

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や特発性肺線維症 (IPF) において, 肺高血圧症の合併が報告されており予後と関連しているといわれている¹⁻³⁾。また, 肺高血圧と運動耐容能との関連も多く報告されている⁵⁻¹³⁾。

昨年度, 我々は PaO₂ と %DL_{CO} は間質性肺疾患 (ILD) の各疾患および COPD に共通する平均肺動脈圧 (mean pulmonary artery pressure : MPAP) の予測因子であったことを報告した⁴⁾。しかしこの検討では運動耐容能を含めた検討まで行えなかった。

そこで今回, それぞれの疾患における MPAP の予測因子につき, 肺機能や動脈血液ガス分析に加え, 運動耐容能や運動時低酸素も含めた検討を行った。

対象と方法

2007年5月15日から2012年7月11日の間に, 公立陶生病院にて呼吸器疾患に対して右心カテーテル検査で初回の肺高血圧症の評価が790例に対して行われていた。右心カテーテル検査時に安静時酸素投与が行われていた51例と同時期(前後1ヶ月)に肺機能検査が行われていなかった4例, 拡散能が測定されていなかった40例, 6分間歩行テスト未施行の65例は除外し, 最終的に630例を対象とし retrospective に検討した。

右心カテーテル検査, 肺機能検査, 動脈血液ガス分析のデータを電子カルテより収集した。MPAP, 心係数 (cardiac index : C.I.), 肺動脈楔入圧 (pulmonary artery wedge pressure : PAWP), 肺機能検査 (%VC, %

FVC, %FEV₁, FEV₁/FVC, %DL_{CO}), 安静室内気吸入下の PaO₂, PaCO₂, 6分間歩行距離 (6MWD), 6分間歩行時の最低 SpO₂ (min SpO₂) を検討項目とした。

呼吸器疾患は間質性肺疾患 : ILD (IPF, 膠原病関連間質性肺炎 : CTD-IP, その他の ILD), COPD, その他の肺疾患に分類した。

MPAP の予測因子の検討は ILD, IPF, CTD-IP, COPD の各疾患で行った。

MPAP と肺機能, 動脈血液ガス分析, 6MWD, min SpO₂ との相関関係の解析には Pearson の相関係数の検定を行った。MPAP の予測因子の解析にはステップワイズ法による重回帰分析を用いた。統計解析ソフトには IBM SPSS statistics ver.19 を用いた。

結 果

表1に各疾患別の患者背景・評価結果を示す。各疾患別の症例数は ILD 524例 (IPF 172例, CTD-IP 78例, その他の ILD 274例), COPD 76例, その他の肺疾患 30例であった。

間質性肺疾患

図1にILD全体におけるMPAPと6MWD, minSpO₂の相関関係を示す。MPAPの独立した予測因子を検討するため, 回帰分析を行ったところ, 単変量解析では%FVC ($r = -0.18, p < 0.0001$), %FEV₁ ($r = -0.21, p < 0.0001$), FEV₁/FVC ($r = -0.13, p = 0.0026$), %DL_{CO} ($r = -0.43, p < 0.0001$), PaO₂ ($r = -0.37, p < 0.0001$), 6MWD ($r = -0.35, p < 0.0001$), minSpO₂ ($r = -0.37, p < 0.0001$) が有意な負の相関を示した。多変量解析では FEV₁/FVC, %DL_{CO}, PaO₂, 6MWD, minSpO₂ が MPAP

表 1. 疾患別のパラメータ

	全例 (n = 630)	ILD (n = 524)	IPF (n = 172)	CTD-IP (n = 78)	COPD (n = 76)
年齢 (歳)	65.6 ± 9.1	65.0 ± 8.5	65.9 ± 7.5	62.5 ± 9.4	70.7 ± 7.8
MPAP (mmHg)	17.8 ± 5.8	16.9 ± 5.2	17.8 ± 5.6	17.6 ± 4.7	22.4 ± 6.5
PAR (dyne · s · cm ⁻⁵)	1561.1 ± 97.2	139.0 ± 77.5	158.5 ± 100.5	128.1 ± 59.4	217.1 ± 112.5
C.I. (L/min/m ²)	3.1 ± 0.7	3.2 ± 0.7	3.0 ± 0.6	3.4 ± 0.7	3.0 ± 0.7
PAWP (mmHg)	8.3 ± 4.4	8.0 ± 4.1	8.0 ± 4.0	8.6 ± 3.7	10.2 ± 4.4
PaO ₂ (mmHg)	79.2 ± 12.7	81.0 ± 12.2	80.9 ± 12.0	80.1 ± 11.5	70.2 ± 11.8
%FVC (%)	81.9 ± 21.2	81.2 ± 20.7	77.5 ± 20.0	80.7 ± 19.7	88.0 ± 20.9
%FEV ₁ (%)	83.5 ± 25.4	89.5 ± 20.6	89.1 ± 21.0	84.3 ± 19.8	49.1 ± 23.6
FEV ₁ /FVC (%)	76.9 ± 18.3	83.4 ± 9.4	85.7 ± 8.0	81.4 ± 10.2	37.9 ± 12.7
%DLco (%)	55.9 ± 21.0	55.6 ± 19.9	52.8 ± 19.4	53.7 ± 18.7	54.0 ± 25.8
%DLco/VA (%)	68.5 ± 25.5	72.1 ± 22.6	68.8 ± 22.8	72.5 ± 23.0	40.7 ± 22.8
6MWD (m)	540 ± 156	560 ± 151	564 ± 151	509 ± 134	423 ± 133
min SpO ₂ (%)	83.7 ± 8.5	84.0 ± 8.6	81.4 ± 9.0	85.0 ± 8.4	82.6 ± 7.7

mean ± SD

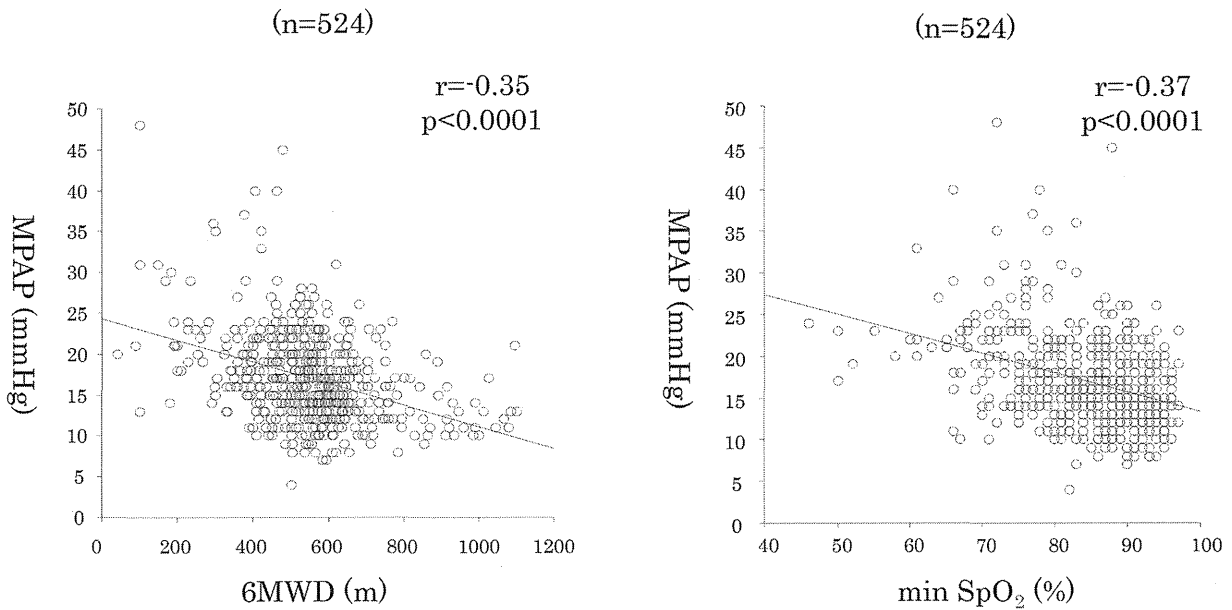


図 1. ILD における MPAP と 6MWD, min SpO₂ の相関

の独立した予測因子であった ($R^2 = 0.305$) (表 2)。
特発性肺線維症

図 2 に IPF における MPAP と 6MWD, minSpO₂ の相関関係を示す。肺機能パラメータ, PaO₂, 6MWD, minSpO₂ と MPAP との相関関係については, 単変量解析で %FVC ($r = -0.15$, $p = 0.0435$), %FEV₁ ($r = -0.19$, $p = 0.0126$), %DLco ($r = -0.49$, $p < 0.0001$), PaO₂ ($r = -0.43$, $p < 0.0001$), 6MWD ($r = -0.42$, $p < 0.0001$), minSpO₂ ($r = -0.35$, $p <$

0.0001) が有意であった。多変量解析では FEV₁/FVC, PaO₂, %DLco, 6MWD が独立した MPAP の予測因子であった ($R^2 = 0.339$) (表 3)。

膠原病関連間質性肺炎

図 3 に CTD-IP における MPAP と 6MWD, minSpO₂ の相関関係を示す。肺機能パラメータ, PaO₂, 6MWD, minSpO₂ と MPAP との相関関係については, 単変量解析では %FVC ($r = -0.40$, $p = 0.0002$), %FEV₁ ($r = -0.53$, $p < 0.0001$), FEV₁/FVC ($r = -$

表 2. 平均肺動脈圧の予測因子 (ILD : n = 524)

Multiple Regression Analysis

%FVC, %FEV ₁ , FEV ₁ /FVC, %DL _{CO} , PaO ₂ , 6MWD, minSpO ₂			
変数	回帰係数	標準回帰係数	p
FEV ₁ /FVC	-0.098	-0.178	<0.001
%DL _{CO}	-0.059	-0.266	<0.001
PaO ₂	-0.055	-0.129	0.003
6MWD	-0.006	-0.171	<0.001
min SpO ₂	-0.122	-0.204	<0.001
R ² = 0.305		Stepwise regression analysis	

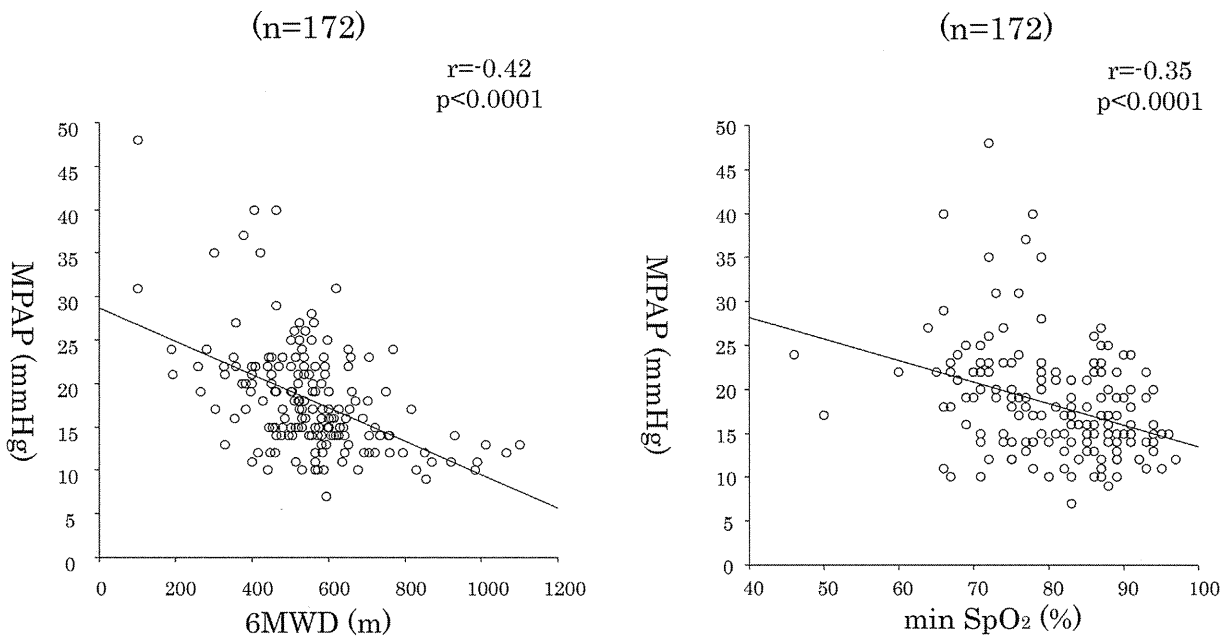


図 2. IPF における MPAP と 6MWD, minSpO₂ の相関

表 3. 平均肺動脈圧の予測因子 (IPF : n = 172)

Multiple Regression Analysis

%FVC, %FEV ₁ , FEV ₁ /FVC, %DL _{CO} , PaO ₂ , 6MWD, minSpO ₂			
変数	回帰係数	標準回帰係数	p
FEV ₁ /FVC	-0.119	-0.170	0.010
%DL _{CO}	-0.092	-0.319	<0.001
PaO ₂	-0.097	-0.205	0.005
6MWD	-0.006	-0.173	0.031
R ² = 0.339		Stepwise regression analysis	

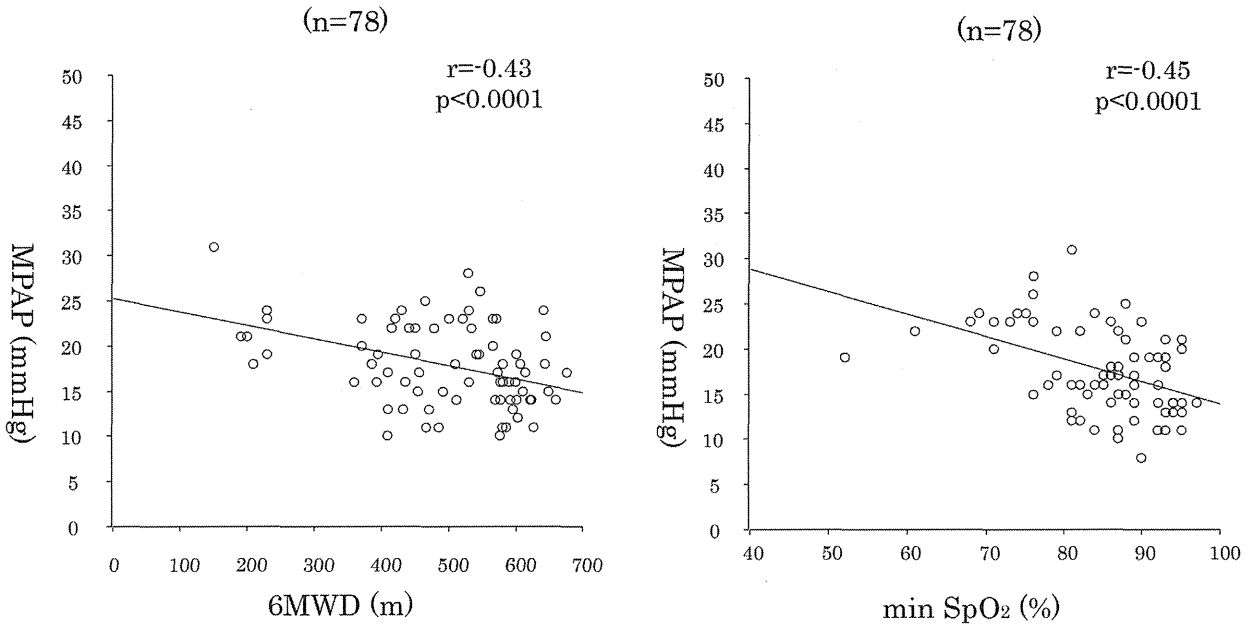


図3. CTD-IPにおけるMPAPと6MWD, min SpO₂の相関

0.23, $p = 0.0390$) %DL_{CO} ($r = -0.53$, $p < 0.0001$), PaO₂ ($r = -0.35$, $p = 0.0019$), 6MWD ($r = -0.43$, $p < 0.0001$), minSpO₂ ($r = -0.45$, $p < 0.0001$) が有意であった。多変量解析では%FEV₁, FEV₁/FVC, %DL_{CO}, 6MWDが独立したMPAPの予測因子であった ($R^2 = 0.488$) (表4)。

慢性閉塞性肺疾患

図4にCOPDにおけるMPAPと6MWD, minSpO₂の相関関係を示す。肺機能パラメータ, PaO₂, 6MWD, minSpO₂とMPAPとの相関関係については, 単変量解析では%DL_{CO} ($r = -0.37$, $p = 0.0005$), PaO₂ ($r = -0.35$, $p = 0.0009$), 6MWD ($r = -0.27$, $p = 0.0204$), minSpO₂ ($r = -0.49$, $p < 0.0001$)

が有意であった。多変量解析ではminSpO₂が独立したMPAPの予測因子であった ($R^2 = 0.243$)。 (表5)

考 察

今回, 我々は呼吸器疾患におけるMPAPの予測因子に関する検討について, 昨年報告した項目に運動耐容能や運動時低酸素を追加して解析を行った。6MWDやminSpO₂は各疾患において, 平均肺動脈圧の予測因子であった。

PHと運動耐容能や運動時低酸素との関連に関しては, いくつか報告されている。ILDに関する報告では, 212名のILD症例において, エコーに

表4. 平均肺動脈圧の予測因子 (CTD-IP : n = 78)

Multiple Regression Analysis			
%FVC, %FEV ₁ , FEV ₁ /FVC, %DL _{CO} , PaO ₂ , 6MWD, minSpO ₂			
変数	回帰係数	標準回帰係数	p
%FEV ₁	-0.072	-0.305	0.002
FEV ₁ /FVC	-0.096	-0.208	0.019
%DL _{CO}	-0.081	-0.325	0.002
6MWD	-0.009	-0.245	0.009
R ² = 0.488		Stepwise regression analysis	

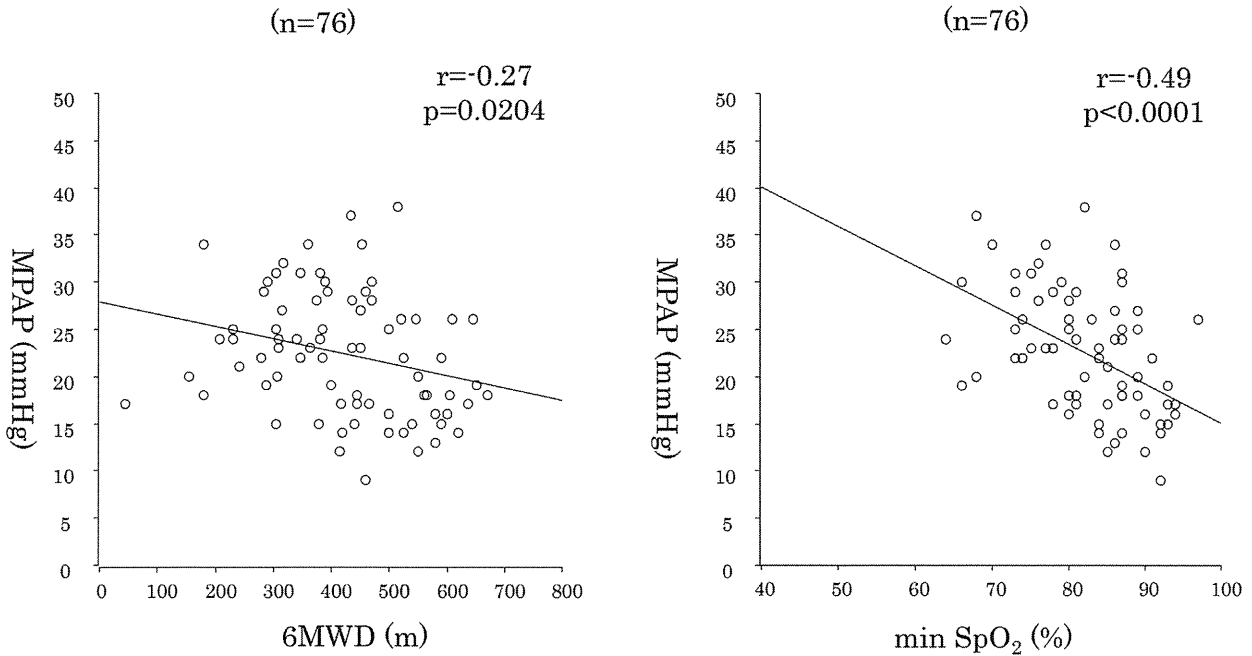


図 4. COPD における MPAP と 6MWD, minSpO₂ の相関

表 5. 平均肺動脈圧の予測因子 (COPD : n = 76)

Multiple Regression Analysis

%FVC, %FEV ₁ , FEV ₁ /FVC, %DLco, PaO ₂ , 6MWD, minSpO ₂			
変数	回帰係数	標準回帰係数	p
min SpO ₂	-0.416	-0.492	< 0.001
R ² = 0.243		Stepwise regression analysis	

より診断 (TRPG > 40mmHg, TAPSE < 1.8cm もしくは右室拡大で診断) した PH は 29 例 (14%) 存在し, 6 分間歩行距離が肺機能や IPF の存在とは独立して PH 群では有意に低値であった⁵⁾。しかしこの研究では運動時低酸素に関する検討は行われていなかった。IPF においては, 124 例の検討で MPAP が多変量解析にて 6MWD の最も優れた予測因子であり, MPAP の上昇が 6MWD の低下と有意に関連していた⁶⁾。また, 肺移植待機症例 79 例の IPF を対象とした研究では, 6MWD や min SpO₂ が MPAP > 25mmHg 群で有意に低かったと報告されている¹⁾。重症例が対象となっている点がやや異なるものの, 今回の検討と同様の結果であった。%FVC が 66.3% の IPF 139 例を対象とした報告では, 6MWD と min SpO₂ が負の相関を示し, 多変量ロジスティック回帰分析では

PaO₂, P(A-a)O₂, min SpO₂ が PH の独立した予測因子であった⁷⁾。PH の診断が心エコーによるところが今回の検討と異なる点ではあるが, 同様の結果であった。

COPD に関しては, 低酸素血症を認めない COPD 36 例の検討において, 6MWD と min SpO₂ が平均肺動脈圧の独立した予測因子であったと当施設から以前報告した⁸⁾。今回の検討では, min SpO₂ のみが独立した予測因子であったが, 低酸素血症を認めた症例も含めて症例数を追加したためと考えられる。Cuttica らの COPD 4930 例で右心カテーテル検査を行った解析では, 平均肺動脈圧は 6MWD の予測因子となったことが示されている⁹⁾ が, 運動時低酸素に関する検討は行われていなかった。Gartman らは, 単変量解析で 6MWD と min SpO₂ が, 多変量解析にて 6 分間歩行時の

SpO₂ の3%以上の低下が心エコーによって計測されたsPAPの上昇 (sPAP>35 mmHg) と関連していたと報告している¹⁰⁾。対象や解析方法はやや異なるが、今回の結果を支持する結果であると考えられる。

今回、運動耐容能の指標として6分間歩行距離を用いたが、心肺運動負荷試験 (CPET) に関しても肺高血圧との関連が言われている¹¹⁻¹³⁾。6分間歩行テストの方が簡便で、再現性が高いという利点があり¹⁴⁾、CPETは重症例では行えないといった欠点が挙げられるため、今回の検討で用いなかった。今後、MPAPが予後に与える影響についての検討も行っていく必要があると考えている。さらに、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に対するPAH特異的薬物治療の効果についても同様に今後検証していく必要があると考えられる。

結 論

呼吸器疾患に伴う平均肺動脈圧の予測因子として、運動耐容能や運動時低酸素は独立した予測因子であった。

参考文献

1. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF: Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006 ; 129 (3) : 746-752
2. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al : Idiopathic pulmonary fibrosis and emphy-sema : decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009 ; 136 (1) : 10-15
3. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E: Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008 ; 32 : 1371-1385
4. 谷口博之, 八木光昭, 他 : 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究」

平成 24 年度報告書 2013 : 285-291

5. Anderson CU, et al : Pulmonary hypertension in interstitial lung disease : Prevalence, prognosis and 6 min walk test. *Respir Med* 2012 ; 106 : 875-882
6. Minai OA, Santacruz JF, Alster JM, Budev MM, McCarthy K : Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2012 ; 106 : 1613-1621
7. Paoakosta D, Pitsiou G, Daniil Z, et al : Prevalence of Pulmonary Hypertension in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis : Correlation with Physiological Parameters. *Lung* 2011 ; 189 : 391-399
8. 谷口博之, 中原義夫, 他 : 安静時 PaO₂ 60mmHg 以上の COPD 患者における右心カテーテル検査を用いた肺高血圧症の評価に関する検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究」平成 23 年度報告書 2012 : 225-228
9. Cuttica M, Kalhan R, Shlobin O, et al : Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med* 2010 ; 104 : 1877-1882
10. Gartman EJ, Blundin M, et al : Initial Risk Assessment for Pulmonary Hypertension in Patients with COPD. *Lung* 2012 ; 190 : 83-89
11. Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I, et al : Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis : The effect of pulmonary hypertension. *Respirology* 2011 ; 16 : 451-458
12. Glaiser S, Noga O, Koch B, et al : Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009 ; 103 : 317-324
13. Cardiopulmonary Exercise Test Characteristics in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Associated Pulmonary Hypertension. *Respiration* 2008 ; 76 : 160-167
14. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU : Six-minute walk, maximal exercise tests : reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 1150-1157

ウイルス感染誘発 COPD 増悪制御法と機序の研究

山谷 睦雄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ウイルス疾患研究室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。

COPD の安定期管理薬として長時間作用性 β 2 刺激薬や吸入ステロイド薬が使用されている^{3,4)}。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, 吸入ステロイド薬とは異なり, 長時間作用性 β 2 刺激薬に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⁵⁾。ヒト気管上皮細胞にライノウイルスを感染させる感染系を用いて, 平成 23 年度の本研究班において, 長時間作用性 β 2 刺激薬であるホルモテロール (formoterol) および吸入ステロイド薬であるブデソニド (budesonide) のライノウイルス感染抑制効果および炎症性物質放出抑制効果を報告した。また, 平成 24 年度は, 貼布型長時間作用性 β 2 刺激薬, ツロブテロール (tulobuterol)⁶⁾ による感染抑制効果および炎症性物質放出抑制効果を報告した。本年度は, ホルモテロールおよびブデソニドの効果の詳細および転写因子に及ぼす効果を検討した。また, 同様の吸入ステロイド/長時間作用性 β 2 刺激薬配合剤であ

るフルチカゾン/サルメテロール⁴⁾ のライノウイルス感染抑制効果および抗炎症効果を検討した。

(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) ホルモテロールおよびブデソニドのライノウイルス感染に対する作用を検討するため, ヒト気管上皮細胞を試験管に培養した。ウイルス感染 3 日前からホルモテロール (10 nM), ブデソニド (10 nM), あるいはホルモテロール (10 nM) + ブデソニド (10 nM) をヒト気管上皮細胞に作用させた。使用した薬剤濃度 (10 nM) は吸入時に観察される気道内の濃度を基準にした。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 , IL-6 あるいは IL-8 の放出量, 可溶性 ICAM-1 (感染受容体である細胞接着分子 ICAM-1; sICAM-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。さらに、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、エンドゾーム内 pH に及ぼす影響を検討した。

2) サルメテロールおよびフルチカゾン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日前からサルメテロール (10 nM)、フルチカゾン (10 nM)、あるいはサルメテロール (10 nM) + フルチカゾン (10 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日目にウイルス放出量は最大となった (図1)。ホルモテロールおよびブデソニドはライノウイルス放出量を減少させ、濃度依存性であった (図1~図4)。ホルモテロール (10 nM) の抑制効果は $\beta 2$ 受容体阻害薬の ICI 118551 (1 μ M) で阻害され、ブデソニドはホルモテロールに比較して強いウイルス放出抑制効果が観察された (図2)。

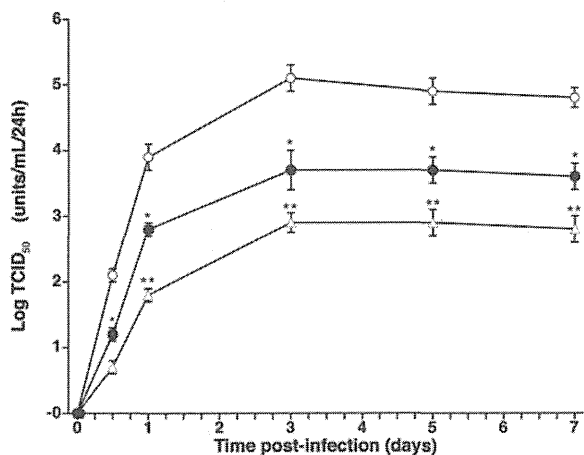


図1. ライノウイルス感染に対するホルモテロールおよびブデソニドの効果

培養液ウイルス放出量は時間経過で増加した (○)。感染12時間以降において、ホルモテロール (● 10 nM) およびブデソニド (△ 10 nM) の処理でウイルス放出量が減少した。* P<0.05, ** P<0.01; ライノウイルスのみ (RV: ○) と比較した有意差。

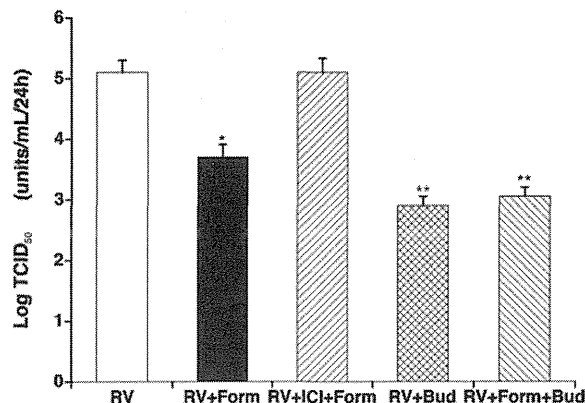


図2. ホルモテロールおよびブデソニドのライノウイルス放出に対する効果

ホルモテロール (Form) の抑制効果は $\beta 2$ 受容体阻害薬 ICI 118551 (ICI) で阻害された。ブデソニド (Bud) はホルモテロールに比較して強いウイルス放出抑制効果を認めた。* P<0.05, ** P<0.01; ライノウイルスのみ (RV) と比較した有意差。

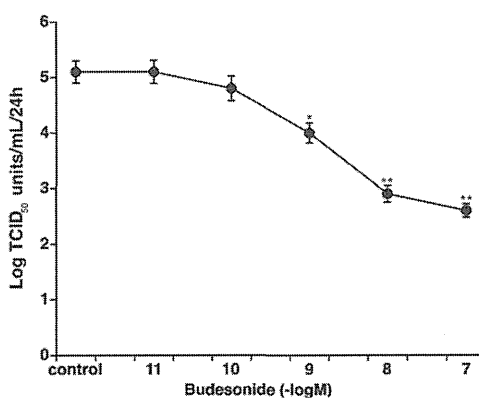
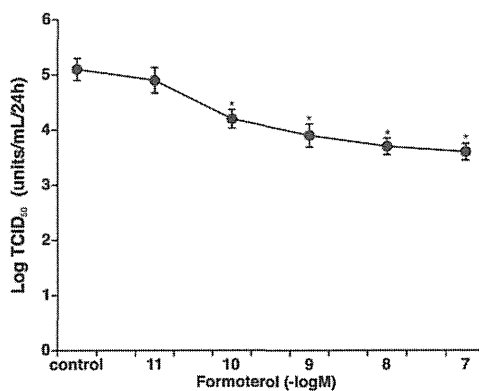


図3および図4. ライノウイルス放出に対するホルモテロールおよびブデソニドの濃度依存性の抑制効果

ホルモテロール (図3; 上段) およびブデソニド (図4; 下段) 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。* P<0.05, ** P<0.01; ライノウイルスのみ (Control) と比較した有意差。