

図 10. 肺組織中 dROMs とアクロレインとの関係

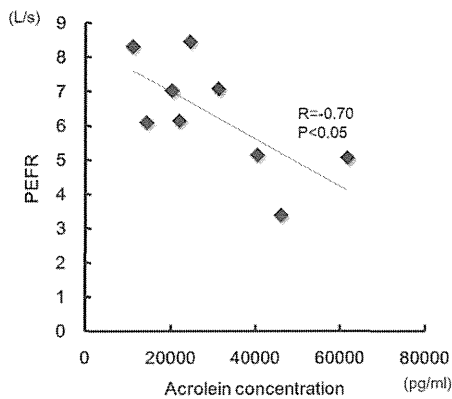


図 11. COPD 患者肺組織中アクロレイン濃度と呼吸機能検査との関係

表 15. 患者背景

	COPD N = 265	Control N = 138
年齢	71.2 ± 7.6 *	63.3 ± 10.0
性別 (男/女)	253/5	136/4
喫煙歴 (pack years)	59.6 ± 29.6 *	39.1 ± 18.9
FEV1.0	1.61 ± 0.65 *	2.63 ± 0.51
FEV1.0%	51.9 ± 11.4 *	80.4 ± 5.9
%FEV1.0	59.1 ± 22.0 *	88.6 ± 13.2

Data are expressed as mean ± SD

\* P < 0.01 vs control by the Mann-Whitney U test

表 16. COPD 患者 (COPD) と健常喫煙者 (Control) における HIF1A 遺伝子内の単塩基多型 (SNPs) の allele 発現頻度の比較

db SNP *	location	Allele	COPD	Control	O. R.	P
			2N = 530	2N = 276		
Allelic Positivity n (%)						
rs1951795	intron	C	412 (77.7)	224 (81.2)	0.81	0.258
		A	118 (22.3)	52 (18.8)		
rs10129270	intron	G	461 (87.0)	247 (89.5)	0.78	0.300
		A	69 (13.0)	29 (10.5)		
rs1957757	intron	C	444 (83.8)	243 (88.7)	0.66	0.061
		T	86 (16.2)	31 (11.3)		
rs2301113	intron	A	314 (59.7)	174 (63.5)	0.85	0.295
		C	212 (40.3)	100 (36.5)		
rs11549465	exon	C	495 (93.8)	254 (92.0)	1.3	0.359
		T	33 (6.3)	22 (8.0)		
rs4902080	intron	C	451 (86.1)	252 (92.0)	0.54	0.0145
		T	73 (13.9)	22 (8.0)		
rs2057482	terminator	C	418 (79.5)	233 (84.4)	0.71	0.08
		T	108 (20.5)	43 (15.6)		

\* SNP designations are from the NCBI SNP database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

N = number of subjects n = number of present alleles

P value were calculated with  $\chi^2$  square test of 2 x 2 contingency table

表 17. COPD 患者 (COPD) と健常喫煙者 (Control) における *H1F1A* 遺伝子内の *rs4902080* の allele 発現頻度および遺伝子多型の頻度の比較

rs4902080	Type	COPD N = 265	Control N = 138	O. R.	P	P †
Allelic frequency n (%)	C	451	252	0.54	0.0145	
	T	73	22	1.84*		
	CC	192	126	0.5	0.0100	
	CT	67	10	2.01	0.0117	0.0363
Genetic distribution n (%)	TT	3	1	1.58	0.693	
	CC	192	116	0.50		
	CT+TT	70	21	2.01**	0.0100	

N number of subjects, n number of present alleles or genotypes correspondingly

P and P † values were calculated with  $\chi$  square tests of 2 x 2 contingency table and 3 x 2 contingency table,

\* Odds ratio = 1.84, 95% Confidence Intervals = 1.12-3.06

\*\* Odds ratio = 2.00, 95% Confidence Intervals = 1.17-3.45

表 18. COPD 患者の *H1F1A* 遺伝子内の *rs4902080* の minor allele T 発現群 (CT + TT) と非発現群 (CC) における肺気腫スコアの比較

rs4902080	COPD with CT		P
	CC N=124	CT + TT N=36	
Score	9.36 ± 7.68	12.6 ± 9.01	0.0312*

Data are expressed as mean ± SD

N = number of subjects

P value were calculated with the Mann-Whitney U

も良い相関 ( $r = -0.74$ ) を示した (図 12A)。COPD においては共振周波数と %RV/TLC が最も良い相関 ( $r = -0.58$ ) であった (図 12B)。

(2) IOS と呼吸機能検査

MostGraph の場合と同じく、CPFE においては共振周波数と予測一秒量が ( $r = -0.65$ )、COPD

においては共振周波数と %RV/TLC が最も良い相関を示した ( $r = 0.77$ )。強制オシレーション法と呼吸機能検査との間の相関係数が 0.50 以上を示した項目を表 19 に示す。

(3) 強制オシレーション法における COPD と CPFE の相違

IOS, MostGraph のいずれも、CPFE と比較して COPD の方が、有意に呼吸抵抗が大きく、リアクタンスは小さいという結果が得られた。すなわち、COPD において、X5 が低値 (図 13A) で ALX や Fres が大きいという結果 (図 13B,C) であった。

(4) 健康関連 QoL における COPD と CPFE の相違

SGRQ の各パラメータおよび Total score と CAT 総合点数において COPD と CPFE との間に有意差は見られなかった (図 14A, B)。CAT の 3 番目

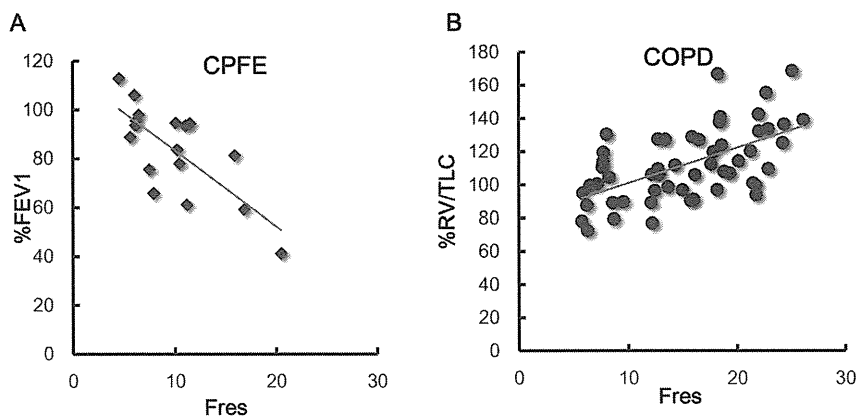
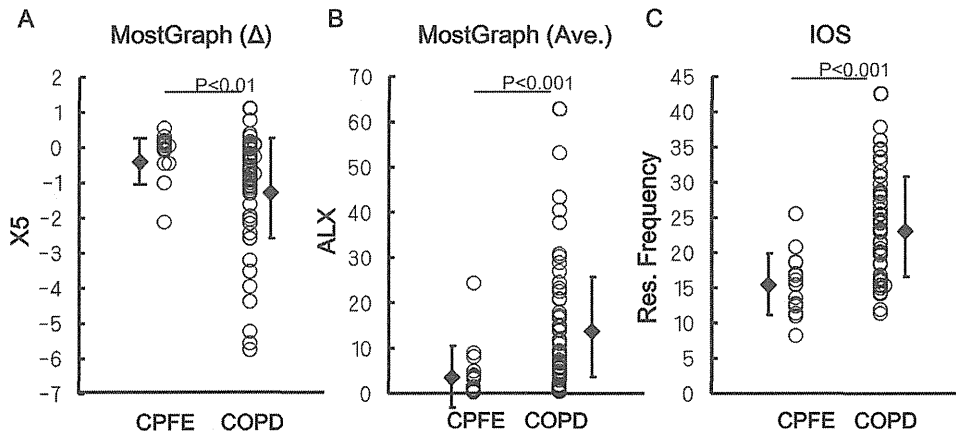


図 12. MostGraph と呼吸機能検査との相関

表 19. 強制オシレーション法と呼吸機能検査の相関

CPFE			COPD		
MostGraph	r	P value	MostGraph	r	P value
$\Delta R5/\%CV/VC$	0.53	<0.05	$X5/\%RV/TLC$	-0.51	<0.001
$\Delta R20/\%CV/VC$	0.59	<0.05	$X5/\%FEV_1$	0.52	<0.001
Fres/ $\%FEV_1$	-0.74	<0.001	$\Delta X5/\%FEV_1$	0.51	<0.001
			ALX/ $\%FEV_1$	-0.54	<0.001
			Fres/ $\%RV/TLC$	0.58	<0.001
			ALX/ $\%RV/TLC$	0.51	<0.001
IOS			IOS		
	r	P value		r	P value
$R5/\%FEV_1$	-0.60	<0.05	$X5/\%FVC$	0.53	<0.001
$X5/\%FEV_1$	0.62	<0.05	$X5/\%FEV_1$	0.53	<0.001
$R5-R20/\%FEV_1$	-0.53	<0.05	$R5-R20/\%FVC$	-0.51	<0.001
Resonant Frequency/ $\%VC$	-0.62	<0.05	Resonant Frequency/ $\%FVC$	-0.59	<0.001
Resonant Frequency/ $\%FEV_1$	-0.65	<0.01	Resonant Frequency/ $\%FEV_1$	-0.72	<0.001
			Resonant Frequency/ $\%MMF$	-0.65	<0.001
			Resonant Frequency/ $\%V50$	-0.63	<0.001



$\Delta$  : 呼吸吸気間の差。 Ave. : 呼吸吸気の平均値。

図 13. 強制オシレーション法における COPD と CPFE の相違

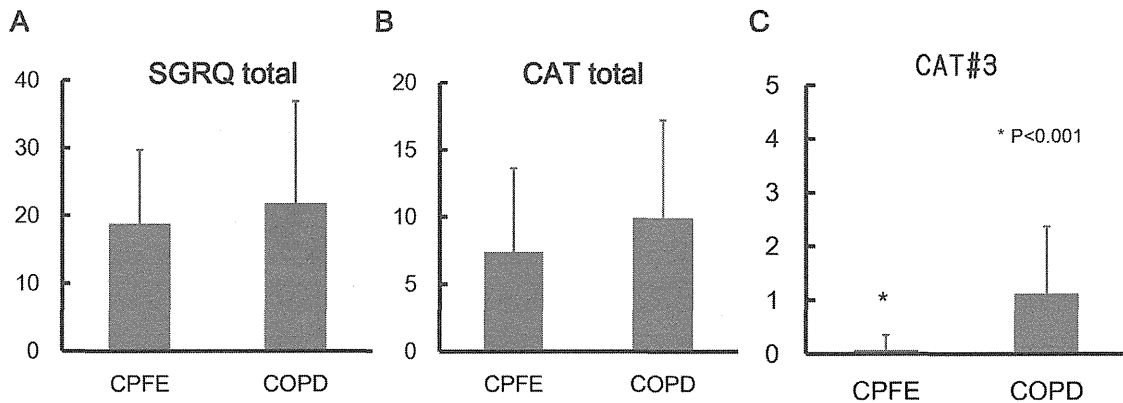


図 14. 健康関連 QoL における COPD と CPFE の相違

の質問項目（息切れ）に関して、CPFE で有意に低値であった（図 14C）。

#### D. 考 察

[1] 呼吸不全班において行われた平成 18 年までの全国疫学調査結果と比べて、発病年齢や登録時の年齢は 1～2 歳高齢、ホルモン療法の経験者および在宅酸素療法の割合は減少の傾向がみられ、脳死肺移植登録（待機中）の割合は増加していた。呼吸機能検査データの集計では、全国調査と今回の結果はほぼ同等であり、在宅酸素療法の割合が減少した理由は不明である。

厚生労働省、難病情報センターで公開されている医療受給者証交付件数によると、平成 22 年度の LAM の交付は 335 件であり、個人票データに含まれる同年度の新規申請と更新申請の合計は 243 件で 73% にあたる。また、新規申請や更新申請のいずれかが入力されていない場合も多くみられた。今後経年的に提出される個人票を集計することによって、疾患の自然経過および症状や合併症の発現率、予後に関わる因子、治療効果などについての解析が可能となることが期待されるが、個人票がデータ登録に上る率は結果の精度に大きく作用する。今後の登録が確実に行われるための方策が必要と思われる。

[2] RAGE は正常ヒト組織において、肺（肺胞）で特異的に高発現しており、他の組織では炎症に伴ってしか高発現しないことから、肺（胞）における定常状態の RAGE 発現は肺の恒常性維持に関与していると考えられている。このことから、おそらく COPD においては RAGE 発現が亢進するシグナルが、IPF においては RAGE 発現が低下するシグナルが働いているのではないかと推察される。Egr-1 はこの RAGE 発現を調節する転写因子である。Egr-1 は喫煙刺激で発現が亢進することが細胞レベルで報告されている。また喫煙非 COPD 肺よりも COPD 肺で発現が亢進していることが報告されている。喫煙刺激による過剰な酸化ストレスやこれに伴う AGE の上昇が RAGE を

活性化し、Egr-1 の発現が亢進する。Egr-1 発現の亢進は RAGE の発現を上昇させ、一種の positive feedback メカニズムを惹起するのではないかと考えられている。Egr-1 の活性化はまた他の炎症性サイトカイン産生を上昇させるため、COPD における炎症が遷延化する一因であると考えられる。今回の検討でも、COPD の肺胞領域や CPFE の気腫部分では Egr-1 の核における陽性像がみられていたが、IPF および CPFE の線維化部分では核への集積はみられなかった。Egr-1 は核内において転写因子として働く蛋白であるため、核における発現上昇が活性化の指標であると考えられる。CPFE において、同一肺でありながら気腫部分と線維化部分における Egr-1 発現に大きな違いがみられたこと、および COPD の肺胞領域と IPF においても同様の結果であったことから、今後定量的な評価が必要であるが、肺における Egr-1 活性化や RAGE 発現量の多寡が気腫や線維化をきたす方向性を決定する要因である可能性が考えられた。

[3] 我々は、血漿中アクロレイン濃度は COPD 患者において健常喫煙者よりも有意に高値であり、COPD の重症度が高いほどアクロレイン濃度も高値になる傾向を示した（図 4A, B）。この結果は、①動脈硬化や糖尿病など全身性の疾患が存在する脳梗塞や慢性腎不全患者血漿においてアクロレインが高値であったという報告があること、② COPD が全身性の炎症性疾患であり、動脈硬化性疾患や慢性腎不全が併存症としてしばしばみられることとの関連から妥当な結果であると思われる。我々の知る限り、これまでに COPD 患者血漿におけるアクロレインを調べた報告はない。一方、肺組織蛋白抽出液中のアクロレイン濃度は非喫煙者と比較すると健常喫煙者、COPD 患者ともに高値であったが、健常喫煙者と COPD 患者との間には有意差を認めなかった（図 8）。酸化ストレス負荷の指標とされる dROMs とアクロレインとの相関においては血漿中では COPD 患者において良好な相関がみられた（図 6B）のに対

して、肺組織においては非喫煙者、健常喫煙者、COPD 患者の順に dROMs とアクロレインとの相関が悪くなった (図 10A-C)。肺はアクロレイン他、外界からの酸化ストレス惹起物質と直接接触する臓器であり、健常喫煙者肺でも COPD 患者肺と同レベルのアクロレインであったことは驚くべきことではないと思われる。COPD 患者肺でアクロレインと dROMs との間に全く相関がない理由については、COPD 患者肺では酸化ストレス制御などに対する肺の構造保持に係る恒常性維持の破綻が病因として考えられており、個々の酸化ストレス惹起物質に対する適切な制御ができていない可能性がある。アクロレインをマウスに吸入投与すると CD8 陽性細胞の働きにより肺胞マクロファージの集積が起これ、気腔の拡大を惹起するという報告や、肺血管の修復に係る骨髄細胞のアポトーシスが惹起され、VEGF シグナルによる骨髄からの肺血管修復細胞の放出が抑制されるという報告がある。また、アクロレインをラットに腹腔内投与した場合でも肺胞構成細胞のアポトーシスを惹起し、気腔の拡大がみられる。このような外的なアクロレイン投与は過剰なアクロレイン負荷であり、確かに肺に変化を引き起こすかもしれないが、我々の今回の結果から考えると実際の環境下でのアクロレイン暴露においては、アクロレインが酸化ストレスを惹起する主体なのではなく、アクロレインをはじめとした酸化ストレス惹起物質に対する酸化ストレス制御の破綻が COPD の病因ではないかと考えられた。血漿中アクロレインは生体内で産生されるものと考えられるが、アクロレインの存在は生体に酸化ストレスを惹起し、酸化ストレスの存在は生体内でのアクロレイン産生を惹起し得るため、上述した肺の恒常性維持の破綻やクロマチンのリモデリングなどの制御不全が COPD 患者に存在し、これがアクロレイン-酸化ストレス間の炎症のサイクルを遷延させていると思われる。血漿中で有意に上昇しているアクロレインは血漿中酸化ストレス負荷の指標である dROMs と相関関係にあり、COPD の全身性

疾患としての側面にアクロレインが関与していると推測された。

[4] HIF-1 $\alpha$  は正常酸素圧下では速やかに分解されてしまうが、細胞が低酸素状態に陥ると安定化し、核内において転写因子として VEGF やエリスロポエチンなどの産生を促進する。COPD 患者では HIF-1 $\alpha$  活性が健常者よりも低下していることが知られており、COPD の発症や進行に関連する内因的な要因の一つである可能性がある。健常喫煙者群と COPD 患者群で HIF1A 遺伝子の SNPs を比較したところ、rs4902080 において有意差を認め、COPD 群で allele T を保持する割合が健常喫煙者群と比較して有意に高かった。rs4902080 の allele は C と T があり、HIF1A 遺伝子の exon 12 の近傍の intron に存在する。HIF1A 遺伝子のこの SNP が COPD の発現に関連する可能性が考えられた。COPD 患者では、HIF-1 $\alpha$  蛋白によって制御される VEGF の産生が低下することで、血管内皮細胞のアポトーシスが惹起され、肺気腫を誘導する仮説がある。このため COPD 患者群の CT 画像から Goddard 分類に基づき肺気腫患者群のみを抽出し、Goddard 分類の肺気腫スコアを allele T を持つ群 (CT+TT) と持たない群 (CC) で比較したところ allele T を持つ群で有意にスコアが高かった。allele T を保持している頻度が健常喫煙者群より COPD 患者群で有意に高く、allele T 保持者で肺気腫が重症化する傾向がみられたことは興味深く、今後さらに解析をしていく予定である。

[5] 今回我々は、COPD と CPFE の 2 疾患を用いて IOS と MostGraph の 2 種の強制オシレーション検査機器を使用してその相違の有無を検討した。その結果、COPD において、X5 が低値、共振周波数や ALX など周波数依存性に関連する項目が有意に高値であった。共振周波数に関しては CPFE は COPD と比較した場合には有意に低値であるにもかかわらず、CPFE の中では呼吸機能 (とくに %FEV<sub>1</sub>) と最も相関のよい項目であった (図 12A)。

健康関連 QoL に関しては、拡散能が低値である、肺高血圧などの合併が多いとされる CPFE で QoL がより低下している可能性も考えられたが、今回の検討では COPD と同程度の QoL であった (図 14A, B)。また、CAT の 3 番目の質問項目 (息切れ) については CPFE 患者では有意に低値をとっており、これも予想とは異なる結果であった (図 4C)。

本研究の問題点としては、CPFE 患者数が COPD 患者に比較して少ないこと、対照疾患として IPF が入っていないことが挙げられる。同一期間に呼吸機能検査を行った IPF 患者が CPFE よりもさらに少数であり、今回の検討には対象として加えることができなかった。また健康関連 QoL 調査票としての SGRQ および CAT については CPFE に使用することの信頼性や妥当性の検討が行われておらず、CPFE 患者の QoL を的確に評価できる質問票でない可能性がある。この点につき今後検討を要すると考えられた。

## E. 結 論

[1] LAM が特定疾患として認定を受けた 2009 年から翌年 2010 年にかけて登録された個人票データを主体に横断的な集計を行った。今後の経時的な集計解析のために、個人票の確実なデータ登録が望まれる。

[2] CPFE では、気腫部分に RAGE の発現が強く、核での Egr-1 の発現がみられた。各疾患群での RAGE, Egr-1 の発現の違いについては定量的な検討を今後行っていく予定である。

[3] COPD 患者血漿において、dROMs (酸化ストレス負荷の指標) とアクロレイン (酸化ストレス惹起物質) の良好な相関がみられたことから、COPD 患者における血漿アクロレイン高値は、COPD における全身性の炎症に関与しているとともに、COPD の重症度を反映するマーカーにもなり得ると考えられた。

[4] COPD 患者と非喫煙健常者の HIF1A 遺伝子上の遺伝子多型に関連が認められ、遺伝子型の変

異が肺気腫の重症度に関連する可能性が示唆された。

[5] COPD と比較した場合、CPFE において強制オシレーション法の低周波数領域の異常は軽度であるが QoL の低下は同程度である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 論文発表 2011

#### 書籍

1. 久保恵嗣:呼吸不全. 前沢政次・坂東 浩(編): 診療ガイド ダイジェスト 2011, pp.26-27, 治療 臨時増刊号, 南山堂, 2011
2. 久保恵嗣:呼吸困難. 後藤英司, 奈良信雄, 藤代健太郎(編): 症候からたどる鑑別診断ロジカルシンキング, pp.122-132, MEDICAL VIEW, 2011
3. 漆畑一寿, 久保恵嗣:過換気症候群.「medicina」編集委員会(編): 内科疾患 インストラクションガイド 何をどう説明するか, pp.158-159, medicina 2011 増刊号, 医学書院, 2011
4. 山本 洋, 横山俊樹, 久保恵嗣:急性呼吸促迫(窮迫)症候群.「medicina」編集委員会(編): 内科疾患 インストラクションガイド 何をどう説明するか, pp.160-162 medicina 2011 増刊号, 医学書院, 2011

#### 原著

#### 1) 和文

1. 久保恵嗣:特集 最新の呼吸器疾患ガイドライン. ALI/ARDS 診療のためのガイドライン第 2 版. 呼吸と循環 59 : 375-381, 2011
2. 山本 洋, 横山俊樹, 久保恵嗣:肺炎におけるステロイド療法の功罪. 呼吸器内科 19 : 112-118, 2011
3. 安尾将法, 花岡正幸, 久保恵嗣:特集「COPD の薬物療法」抗炎症薬の将来展望. THE

- LUNG perspectives 19 : 162-166, 2011
4. 牛木淳人, 久保恵嗣 : クラミジアニューモニエ感染症. 医学と薬学 65 : 605-699, 2011
  5. 久保恵嗣 : 薬剤性肺障害の最新情報. 呼吸器内科 20 : 87-94, 2011
  6. 横山俊樹, 山本 洋, 久保恵嗣 : V. COPD の治療 非薬物療法 在宅酸素療法, 換気補助療法. 日本臨床 69 : 1850-1855, 2011
  7. 久保恵嗣 : 薬剤性肺障害の最新事情. 呼吸器内科 20 : 87-94, 2011
  8. 山本 洋, 横山俊樹, 久保恵嗣 : 特集 内科疾患インストラクションガイド 何をどう説明するか 呼吸器疾患 急性呼吸促迫 (窮迫) 症候群 medicina 48 : 160-162, 2011
- 2) 英文
1. Koizumi T, Urushihata K, Fujii T, Kubo K : Pulmonary endothelial impairment during gefitinib therapy: A preliminary assessment with iodine- 123- metaiodo- benzyguanidine (123I-MIBG) scintigraphy. Open Kung Cancer J 4 : 1-3, 2011
  2. Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kanda S, Urushihata K, Hanaoka M, Kubo K : Comparison of efficacy of long-acting bronchodilators in emphysema dominant and emphysema nondominant chronic obstructive pulmonary disease. International J COPD 6 : 219-227, 2011
  3. Mochizuki I, Kubo K, Honda T : Relationship between mitochondria and the development of specific lipid droplets in capillary endothelial cells of the respiratory tract in patients with sarcoidosis. Mitochondrion 11 : 601-606, 2011
  4. Hanaoka M, Droma Y, Chen Y, Agatsuma T, Kitaguchi Y, Voelkel NF, Kubo K : Carbocysteine protects against emphysema induced by cigarette smoke extract in rats. Chest 139 : 1101-1108, 2011
  5. Kondo R, Yoshida K, Kawakami S, Shiina T, Kurai M, Takasuna K, Yamamoto H, Koizumi T, Honda T, Kubo K : Efficacy of CT screening for lung cancer in never-smokers: Analysis of Japanese cases detected using a low-dose CT scan. Lung Cancer doi : 10.1016/j. lungcan. 2011.05.006
  6. Kondo R, Yoshida K, Kawakami S, Shiina T, Kurai M, Takasuna K, Yamamoto H, Koizumi T, Honda T, Kubo K : Different efficacy of CT screening for lung cancer according to histological type: Analysis of Japanese-smoker cases detected using a low-dose CT screen. Doi : 10.1016/j. lungcan. 2011.05.007
- その他
- 1) 論説
    1. 久保恵嗣 : ALI/ARDS の診断と治療の進歩. 日本内科学会雑誌 100 : 1515-1517, 2011
  - 2) 講座
    1. 松澤幸範, 藤本圭作, 久保恵嗣 : 講座 呼吸機能検査, 呼吸機能検査の基準値とその使い方, 今後の課題 ②フローボリューム曲線 (PEF, V50, V25). 呼吸 30 : 700-705, 2011
- 論文発表 2012
- 原著論文
1. Hanaoka M, Ito M, Droma Y, Ushiki A, Kitaguchi Y, Yasuo M, Kubo K : Comparison of gene expression profiling between lung fibrotic and emphysematous tissues sampled from patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. Fibrogenesis Tissue Repair 5 : 17, 2012
  2. Ito M, Hanaoka M, Droma Y, Kobayashi N, Yasuo M, Kitaguchi Y, Horiuchi T, Ikegawa K, Katsuyama Y, Kubo K, Ota M : The association of Toll-like receptor 4 gene polymorphisms with the development of emphysema in Japanese subjects: a case control study. BMC Res Notes 5 : 36, 2012
  3. Iwashita H, Fujimoto K, Morita S, Nakanishi A, Kubo K : Increased human Ca<sup>2+</sup>-activated Cl-

channel 1 expression and mucus overproduction in airway epithelia of smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Res* 13 : 55, 2012

4. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K : Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 7 : 283 -9, 2012
5. Komatsu Y, Yamamoto H, Tsushima K, Furuya S, Yoshikawa S, Yasuo M, Kubo K, Yamazaki Y, Hasegawa J, Eguchi T, Kondo R, Yoshida K, Koizumi T : Increased interleukin-8 in epithelial lining fluid of collapsed lungs during one-lung ventilation for thoracotomy. *Inflammation* 35 : 1844 - 50, 2012
6. 久保恵嗣, 藤本圭作 : 【COPD : 診断と治療の進歩】 合併症 (全身併存症) 間質性肺炎 (気腫合併肺線維症). *日本内科学会雑誌* 101 : 1578 - 85, 2012
7. 久保恵嗣 : 肺高血圧症の新しい概念と治療戦略. *呼吸器 NEWS & VIEWS* 39 : 1 - 5
8. 安尾将法, 久保恵嗣 : 【循環器疾患と呼吸器疾患 - 循環器内科医と呼吸器内科医がかかわりあうために -】 診る COPD 早期発見と呼吸機能検査. *Heart View* 16 : 254 - 7, 2012
9. 安尾将法, 久保恵嗣 : 治療薬 : 長時間作用性コリン薬の位置づけ. *CLINICIAN* 12 : 920 - 925
10. 林田美江, 久保恵嗣 : 【希少呼吸器疾患】 リンパ脈管筋腫症 (LAM). *呼吸器内科* 22 : 77 - 82, 2012
11. 立石一成, 花岡正幸, 久保恵嗣 : 呼吸器診療での肺機能検査の必要性和その活用 (疾患編) 肺血管障害. *呼吸と循環* 60 : 1144 - 8, 2012
12. 松澤幸範, 久保恵嗣 : 昭和電工塩尻・大町事業所における喫煙対策. *安全衛生コンサルタ*

ント 32 : 32 - 35, 2012

#### 著書

13. 小林信光, 久保恵嗣 : 高地性肺高血圧症 伊藤 浩, 松原広己編: 肺高血圧症 診療マニュアル 根治を目指す最新の治療指針 pp175 - 178, 南江堂, 東京, 2012

#### 論文発 2013

1. Ushiki A, Fujimoto K, Ito M, Yasuo M, Urushihata K, Hanaoka M, Kubo K : Comparison of Distance of 6-min Walk Test and the Incremental Shuttle Walk Test with Lung Function or Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Shinshu Med J* 61 (2) : 57 - 64 2013
2. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Komatsu Y, Hanaoka M, Honda T, Kubo K : Additive efficacy of short-acting bronchodilators on dynamic hyperinflation and exercise tolerance in stable COPD patients treated with long-acting bronchodilators. *Respiratory Medicine* 107 : 394 - 400 2013
3. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hayashi R, Hanaoka M, Honda T, Kubo K : Annual changes in pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema: Over a 5-year follow-up. *Respiratory Medicine* xx 20 : 1 - 7 2013
4. Kobayashi N, Hanaoka M, Droma Y, Ito M, Katsuyama Y, Kubo K, Ota M : Polymorphisms of the Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3 Gene Are Associated with Resistance to High-Altitude Pulmonary Edema (HAPE) in a Japanese Population: A Case Control Study Using Polymorphic Microsatellite Markers. *PLOS ONE* Vol.8 e71993 : 1 - 7 2013
5. 久保恵嗣, 花岡正幸 : 【薬剤性肺障害の臨床】 急性の経過を呈する薬剤性肺障害. *呼吸と循環* 61 (4) : 325 - 334, 2013
6. 久保恵嗣, 花岡正幸 : 【びまん性肺疾患の進歩】 気腫合併肺線維症 (CPFE) のとらえ方. *呼吸器内科* 23 (4) : 354 - 360, 2013



## 2. 学会発表

### 国際学会

1. 5th World Symposium of Pulmonary Hypertension  
2月22日 ニース フランス  
\* Hanaoka M, Droma Y, Ikeda M, Kobayashi N, Yasuo M, Urushihata K, Kubo K : Pulmonary artery pressure and serum biomarkers in high-altitude pulmonary edema susceptible subjects during acute hypoxic exposure
2. ATS フィラデルフィア 5月17日-22日  
\* Yasuo M, Hanaoka M, Ito M, Kawakubo M, Imamura H, Tokoro Y, Kobayashi N, Kubo K : Acrolein as a systemic disease of chronic obstructive pulmonary disease Am J Respir Crit Care Med 187 ; 2013 : A1113
3. ATS フィラデルフィア 5月17日-22日  
\* Kitaguchi Y, Yasuo M, Hanaoka M, Ichiyama T, Tokoro Y, Hama M, Ushiki A, Urushihata K, Kubo K : Evaluation Of The Clinical Utility And Simplicity Of COPD Assessment Test In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 187 ; 2013 : A2946
4. ATSR 第18回アジア太平洋呼吸器学会学術集会 11月11日-14日 パシフィコ横浜 神奈川県  
\* Kobayashi N, Hanaoka M, Ota M, Kinota F, Droma Y, Ito M, Yasuo M, Katsuyama Y, Kobayashi T, Asamura H, Kubo K : A Genome Wide DNA Microsatellite Association Study and Association of TIMP3 gene Polymorphism in Japanese Patients with High Altitude Pulmonary Edema

### 国内学会

1. 第110回日本内科学会総会・講演会 4月12

日-13日 東京国際フォーラム 東京

- \* 池田麻里子, 市山崇史, 立石一成, 横山俊樹, 牛木淳人, 漆畑一寿, 山本 洋, 花岡正幸, 小泉知展, 久保恵嗣 : ポスター発表 抗リウマチ薬による薬剤性肺炎の臨床的特徴 (当科で経験した薬剤性肺炎の臨床的検討~抗リウマチ薬による特徴を中心に)
2. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 4月19日-21日 東京国際フォーラム 東京  
\* 安尾将法, 花岡正幸, 市山崇史, 所弥生, 牛木淳人, 漆畑一寿, 山本 洋, 小泉知展, 久保恵嗣, 北口良晃 : ポスター発表 COPD Assessment Test (CAT) の簡便性に関するアンケート調査と呼吸機能との関連
3. \* 安尾将法, 花岡正幸, 市山崇史, 濱峰幸, 牛木淳人, 山本 洋, 小泉知展, 久保恵嗣, 茂木英明, 小松佳道, 北口良晃 : ポスター発表 SACRA 質問票を用いたアレルギー性鼻炎合併喘息患者に対する喘息コントロール改善の試み
4. \* 池田麻里子, 市山崇史, 立石一成, 横山俊樹, 牛木淳人, 漆畑一寿, 山本 洋, 花岡正幸, 久保恵嗣 : ポスター発表 抗リウマチ薬による薬剤性肺炎の臨床的特徴
5. \* 漆畑一寿, 小林信光, 牛木淳人, 山本 洋, 花岡正幸, 藤本圭作, 久保恵嗣 : ポスター発表 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者におけるFSSGによる逆流性食道炎の評価とNEP日本呼吸器学会誌 巻2 pages 277 2013年03月10日法による気流制限との関係について

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

- [1] 安静時 PaO<sub>2</sub> 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研究
- [2] 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に関する研究
- [3] 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
- [4] 当院における GOLD 2011 総合評価の臨床的検討
- [5] 呼吸器疾患における平均肺動脈圧の予測因子の検討

研究協力者 谷 口 博 之

公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科 部長

#### 研究要旨

[1] COPD 患者に対し右心カテーテル検査で求めた肺動脈圧と各種臨床指標との相関を検討し、肺高血圧の予測因子について検討した。対象は安静時 PaO<sub>2</sub> 60mmHg 以上で安定期に右心カテーテル検査を施行した COPD 患者 36 名（平均年齢：67.9 歳，FEV<sub>1</sub>：0.80L，%FEV<sub>1</sub>：34.7%）。測定項目は平均肺動脈圧，呼吸機能検査，6 分間歩行試験での歩行距離（6MWD）及び最低 SpO<sub>2</sub>（minSpO<sub>2</sub>），PaO<sub>2</sub> である。平均肺動脈圧と各測定項目との単相関関係を検討し，肺動脈圧を従属変数，%FEV<sub>1</sub>・PaO<sub>2</sub>・6MWD・minSpO<sub>2</sub> を独立変数とし重回帰分析（ステップワイズ法）を実施した。

結果として，平均肺動脈圧 25mmHg 以上の症例が 11 例（31%），20mmHg 以上の症例が 23 例（64%）であった。肺動脈圧と各測定項目との単相関関係を検討したところ，肺動脈圧は minSpO<sub>2</sub>（ $r=-0.805$ ， $p<0.0001$ ），6MWD（ $r=-0.480$ ， $p=0.0026$ ），%FEV<sub>1</sub>（ $r=-0.358$ ， $p=0.0315$ ）と有意な相関を示した。さらに重回帰分析の結果，6MWD・minSpO<sub>2</sub> の両者が採択された（ $R^2=0.703$ ）。

本検討の結果，安静時低酸素血症のない COPD 患者においても肺高血圧症の合併が高率に見られた。また，6MWD・minSpO<sub>2</sub> は肺高血圧の予測因子であると考えられた。

[2] 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症は慢性閉塞性肺疾患（COPD）や特発性肺線維症（IPF）において予後と関連しているといわれている。重症症例を対象とした右心カテーテル検査による肺高血圧症の検討は多いが，軽症や中等症を含めた検討は少ない。

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（RHC）で初回の肺高血圧症の評価が行われた 756 例を retrospective に検討した。RHC 時に酸素投与が行われていた例は除外した。

結果：男性 542 例，女性 214 例で平均年齢が  $66.3 \pm 9.3$  歳，平均肺動脈圧（MPAP）は  $18.7 \pm 6.5$  mmHg であった。呼吸器疾患の内訳は間質性肺疾患（ILD）592 例（IPF198 例，膠原病関連間質性肺炎（CTD-IP）89 例，その他の IP 305 例），COPD 111 例，肺結核後遺症 15 例，その他 38 例であった。MPAP が 25mmHg 以上の症例は 114 例（15.1%）であった。内訳は ILD53 例（IPF 26 例（13.1%），CTD-IP 7 例（7.9%），その他の ILD 20 例（6.6%））COPD 41 例（36.3%），肺結核後遺症 7 例（46.7%），その他 13 例（35.1%）であった。なお，MPAP が 35mmHg 以上の症例は 17 例（2.2%）であっ

た。ILDでは多変量解析にてPaO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVCと%DL<sub>CO</sub>がMPAPの独立した予測因子であった。CTD-IPではPaO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub>, %DL<sub>CO</sub>がMPAPの独立した予測因子であった。IPF, COPDではPaO<sub>2</sub>と%DL<sub>CO</sub>がMPAPの独立した予測因子であった。

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症は初回評価時においても高頻度に認められた。ILDの各疾患およびCOPDに共通するMPAPの予測因子はPaO<sub>2</sub>と%DL<sub>CO</sub>であった。

[3] CAT (COPD assessment test) スコアがCOPD患者の増悪の予測因子となるかどうか検討した。対象は安定期にCATを評価されたCOPD患者287名(平均年齢:71.8歳, FEV<sub>1</sub>:1.28L, %FEV<sub>1</sub>:59.7%)。CATスコア, 年齢, BMI, 肺機能(%FVC, %FEV<sub>1</sub>, 1秒率), 過去の増悪歴(1回≥年)が増悪の予測因子となるかについて後方視的に検討した。

結果として, CATスコアの平均は13.4点, 10点以上の症例は182例(63%)であった。CATスコアのcut-off値を10点として群分けすると, CATスコアが高い群の方が有意に増悪の頻度が多かった(31% vs 15%, p<0.01)。増悪の予測因子に関するロジスティック回帰分析を行ったところ, 単変量解析ではBMI (OR=0.87), CATスコア (OR=1.09), 過去の増悪歴 (OR=7.33), %FVC (10%低下ごとのOR=1.33), %FEV<sub>1</sub> (10%低下ごとのOR=1.43), 1秒率 (10%低下ごとのOR=1.90)が有意であった。多変量解析では, CATスコア (OR=1.06)と増悪歴 (OR=4.86)のみが有意であった。本検討の結果, 過去の増悪歴に加えてCATスコアは独立したCOPD増悪の予測因子となることが示された。

[4] 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 (COPD assessment test) 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GOLD 2011総合評価に基づいて分類し, 評価時の治療内容や評価後1年間の急性増悪有無・回数や死亡を検討した。

GOLD 2011による対象患者の内訳はCategory A:72例(26.8%), B:95例(33.1%), C:22例(7.8%), D:98例(34.1%)で, 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。治療内容はLAMA単剤(LAMAと他の薬剤併用)がCategory A:42%(17%), B:40%(40%), C:41%(41%), D:21%(73%)で, ICSが導入されていた症例はCategory A:7%, B:16%, C:23%, D:51%であった。死亡例はCategory B:2例, D:9例観察された。

GOLD 2011総合評価による分類において, 本検討ではCategory Cが最も少なく, Category BとDが多く存在した。またCategory AからDへと急性増悪の頻度の増加を認めていた。本検討ではガイドラインに準じた治療介入が行われていたが, その妥当性については今後の検討課題である。

[5] 2007年5月から2012年7月までの間に, 当院で呼吸器疾患に対して初回の右心カテーテル検査(RHC)を行った症例のうち, 前後1か月以内に肺機能と6分間歩行テストを評価しえた630例について, 肺機能, PaO<sub>2</sub>, 6分間歩行距離(6MWD), 運動時低酸素(min SpO<sub>2</sub>)と平均肺動脈圧(MPAP)との相関関係についてretrospectiveに検討。RHC時に酸素投与が行われていた例は除外した。

ILD 524例(うち, IPF 172例, CTD-IP 78例, その他のIP 274例) COPD 76例, その他 30例であった。単変量解析において, いずれの疾患においても6MWD, minSpO<sub>2</sub>はMPAPと有意な相関を示した。ILDでは多変量解析にてPaO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, %DL<sub>CO</sub>, 6MWDとmin SpO<sub>2</sub>がMPAPの独立した予測因子であった。IPFではPaO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, %DL<sub>CO</sub>, 6MWDがMPAPの独立した予測因子であった。CTD-IPでは%FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, %DL<sub>CO</sub>, 6MWDがMPAPの独立した予測因子であった。COPDではmin SpO<sub>2</sub>がMPAPの独立した予測因子であった。

以上より呼吸器疾患において, 運動耐容能や運動時低酸素はMPAPの独立した予測因子であった。

## A. 研究目的

[1] COPD は、閉塞性の呼吸機能障害を示す進行性の疾患であり、本邦においてもその有病率は増加してきている。COPD に合併した肺高血圧症は、古典的には気流制限が重度である程起りやすいと言われており、過去の文献においても、平均肺動脈圧は COPD の重症度と有意に相関があるという報告がある。また慢性的な低酸素血症により肺血管の収縮が起こり、肺高血圧症をさらに悪化させると言われてきた。

また、肺高血圧症は COPD の予後予測因子の 1 つと考えられており、慢性呼吸不全を認める COPD 患者に対しては肺高血圧症の進行を抑える目的で長時間酸素療法 (LTOT) が推奨されており、本邦においても一般的には PaO<sub>2</sub> 55 mmHg 以下、あるいは PaO<sub>2</sub> 60 mmHg 以下で睡眠時または運動時低酸素血症をきたす場合、LTOT の適応とされている。

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

今回我々は呼吸不全を認めない COPD 患者における肺高血圧症の予測因子を知るために、右心カテーテル検査によって測定した平均肺動脈圧と、呼吸機能・運動耐容能・PaO<sub>2</sub> などの相関について検討した。また肺高血圧症が patient-oriented outcome にもたらす影響を知るために、平均肺動脈圧と健康関連 QoL 及び呼吸困難との相関についても併せて検討した。

[2] これまで呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の定義に関しては報告によってさまざまであったが、2008 年のダナポイント会議において、すべての肺高血圧症が、右心カテーテル検査における安静時の平均肺動脈圧 (MPAP) が 25 mmHg 以上と定義された。

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や特発性肺線維症 (IPF) において、肺高血圧症の合併は予後と関連しているといわれている。肺高血圧症の診断において簡便な検査としては、心エコーがあるが、正確性に欠けるため、肺高血圧症の確定診断には右心カテーテル検査が推奨されている。右心カテーテル検査を用いた COPD や IPF における肺高血圧症の頻度に関してはこれまで様々な報告がなされているが、多くは重症な症例を対象としており、比較的軽症な症例を対象とした報告は少ない。

当院では呼吸器疾患に伴う肺高血圧症を正確に診断する観点から、積極的に右心カテーテル検査を行っており、比較的軽症な症例も対象としている。そこで今回、当院において右心カテーテル検査を施行した症例を疾患に分けて肺高血圧症の合併頻度につき調査し、それぞれの疾患における MPAP の予測因子につき検討した。

[3] COPD 増悪は COPD 患者の呼吸機能、運動耐容能、健康関連 QoL、そして予後を悪化させる。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、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、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。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。

[4] 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。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。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。

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。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。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。

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。

[5] 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。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。

[2] の検討で PaO<sub>2</sub> と %DL<sub>CO</sub> 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。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。

## B. 研究方法

[1] 対象は、公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科に通院中の COPD 患者で、安静時の動脈血ガス分析にて PaO<sub>2</sub> が 60mmHg 以上で、2007 年 9 月から 2011 年 8 月までの 4 年間に右心カテーテル検査を含めた多面的評価が可能であった症例を対象とした。

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

右心カテーテル検査とほぼ同時期に、肺機能検査・心臓超音波検査・胸部レントゲン検査及び CT 検査・運動機能検査・健康関連 QoL 及び呼吸困難を含めた多面的な評価を行った。平均肺動脈圧 (MPAP)、肺機能 (%FEV<sub>1</sub>・%DL<sub>CO</sub>/VA)、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、運動耐容能 (6 分間歩行試験での歩行距離及び最低 SpO<sub>2</sub> (minSpO<sub>2</sub>)), 呼吸困難 (mMRC/BDI)、健康関連 QoL (SGRQ) を測定項目とした。これらの臨床的指標と平均肺動脈圧との相関を retrospective に検討した。

平均肺動脈圧と各種指標との単相関関係の解析には Pearson 相関係数の検定を行った。呼吸困難感の指標については Spearman の順位相関係数の検定を行った。また平均肺動脈圧の予測因子の解

析にはステップワイズ法による重回帰分析を用いた。統計解析ソフトには StatView 5.0 を用いた。  
 [2] 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 30 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 例は除外し、最終的に 756 例を対象とし retrospective に検討した。

右心カテーテル検査、および肺機能検査、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 capillary wedge pressure : PCWP), 肺機能検査 (%VC, %FVC, %FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, %DLco), 安静室内気吸入下の PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> 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, 肺結核後遺症, 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 の各疾患ごとに行った。

MPAP と肺機能、動脈血液ガス分析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 Stat View 5.0 を用いた。

[3] 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 年間に於いて 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, %FEV<sub>1</sub>, 1 秒率), CAT 評価前の 1 年間に於ける 1 回以上の増悪の有無が、CAT 評価後の 1 年間に於ける 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 X<sup>2</sup> 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 年間に於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。

[4] 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) 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  $\beta_2$  作動薬 (long-acting  $\beta_2$ -agonist : LABA), または短時間作動型  $\beta_2$  作動薬 (short-acting  $\beta_2$ -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<sub>1</sub>/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。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。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。

[5] 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, %FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, %DL<sub>co</sub>), 安静室内気吸入下の PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, 6 分間歩行距離 (6MWD), 6 分間歩行時の最低 SpO<sub>2</sub> (min SpO<sub>2</sub>) 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 SpO<sub>2</sub> 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。

(倫理面への配慮)

日常臨床で行った検査結果を後ろ向きに検討するもので、あらたな不利益は生じない。研究により得られた情報・結果は責任をもって管理・保管

し、個人情報漏洩を防止する。結果の公表に際しては、個人を特定できない形で発表する。

## C. 研究結果

[1] 呼吸不全を認めない COPD 患者 36 例のうち、男性 34 例、女性 2 例で平均年齢が 67.9 歳、FEV<sub>1</sub> が 0.80L, %FEV<sub>1</sub> が 34.7%, 重症以上の COPD (GOLD III, IV) は 33 例であった。6MWT での歩行距離 (6MWD) の平均は 418m であった。6MWT における SpO<sub>2</sub> の最低値 (minSpO<sub>2</sub>) の平均はそれぞれ 82.3% で、minSpO<sub>2</sub> < 90% となった症例は 30 例 (83%) であった。

平均肺動脈圧 (MPAP) の平均は 22.3mmHg で、MPAP 25mmHg 以上の症例を 11 例 (31%), MPAP 20mmHg 以上の症例を 23 例 (64%) 認めた。

MPAP と minSpO<sub>2</sub> との単相関を検討すると、負の相関を示した ( $R = -0.805$   $p < 0.0001$ )。また、6MWD に関しても負の相関を示した ( $R = -0.480$   $p = 0.0026$ )。肺機能 (%FEV<sub>1</sub> · %DL<sub>co</sub>/VA) のうち、%FEV<sub>1</sub> に関しては MPAP と弱い負の相関を示した ( $R = -0.358$   $p = 0.0315$ ) が、拡散能については、MPAP と有意な相関を示さなかった ( $R = -0.083$   $p = 0.6343$ )。PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> に関しては、いずれも MPAP との有意な相関は示さなかった ( $R = -0.297$   $p = 0.0784$ ,  $R = 0.024$   $p = 0.8911$ )。

次に肺高血圧の予測因子を検討するために、平均肺動脈圧を従属変数、%FEV<sub>1</sub> · PaO<sub>2</sub> · 6MWD · minSpO<sub>2</sub> を独立変数とし重回帰分析 (ステップワイズ法) を実施した。単相関ではこれらの独立変数のうち %FEV<sub>1</sub>, 6MWD, 6MWT minSpO<sub>2</sub> が有意な相関を示したが、重回帰分析では 6MWD, min SpO<sub>2</sub> が選択された ( $R^2 = 0.703$ )。

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

[2] 患者背景・評価結果は、男性 542 例・女性 214 例で平均年齢が 66.3 歳、%FVC は 78.5%、%FEV<sub>1</sub> は 79.2%、%DL<sub>CO</sub> は 55.2% (n = 689)、PaO<sub>2</sub> は 77.6mmHg であった。

各疾患別の症例数は ILD 592 例 (IPF 198 例, CTD-IP 89 例, その他の ILD 305 例), COPD 111 例, 肺結核後遺症 15 例, その他の肺疾患 38 例であった。MPAP が 20mmHg を越えた症例は 252 例 (33.3%) で、ILD 152 例 [IPF 64 例 (32.3%), CTD-IP 28 例 (31.5%), その他の ILD 59 例 (19.3%)], COPD 68 例 (61.2%), 肺結核後遺症 11 例 (73.3%), その他の肺疾患 22 例 (57.9%) であった。MPAP が 25mmHg 以上の症例は 114 例 (15.1%) で、ILD 53 例 (IPF 26 例 (13.1%), CTD-IP 7 例 (7.9%), その他の ILD 20 例 (6.6%)), COPD 41 例 (36.9%), 肺結核後遺症 7 例 (46.7%), その他の肺疾患 13 例 (34.2%) であった。また、MPAP が 35mmHg 以上の症例は全体で 17 例 (2.2%) に認められた。

#### 間質性肺疾患

ILD 全体における 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 ( $r = -0.22, p < 0.0001$ ), %FEV<sub>1</sub> ( $r = -0.25, p < 0.0001$ ), FEV<sub>1</sub>/FVC ( $r = -0.11, p = 0.0105$ ), %DL<sub>CO</sub> ( $r = -0.44, p < 0.0001$ ), PaO<sub>2</sub> ( $r = -0.40, p < 0.0001$ ) が有意な負の相関を示した。多変量解析では PaO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, %DL<sub>CO</sub> が MPAP の独立した予測因子であった ( $R^2 = 0.282$ )。

#### 特発性肺線維症

肺機能パラメータ、PaO<sub>2</sub> を独立変数とした IPF における MPAP の予測因子としては、単変量解析で %FVC ( $r = -0.18, p = 0.0012$ ), %FEV<sub>1</sub> ( $r = -0.22, p = 0.0021$ ), %DL<sub>CO</sub> ( $r = -0.50, p < 0.0001$ ), PaO<sub>2</sub> ( $r = -0.47, p < 0.0001$ ) が有意な予測因子であった。多変量解析では PaO<sub>2</sub>, %DL<sub>CO</sub> が独立した予測因子であった ( $R^2 = 0.348$ )。

#### 膠原病関連間質性肺炎

肺機能パラメータ、PaO<sub>2</sub> を独立変数とした CTD-IP における MPAP の予測因子としては、単

変量解析では %FVC ( $r = -0.40, p = 0.0001$ ), %FEV<sub>1</sub> ( $r = -0.47, p < 0.0001$ ), %DL<sub>CO</sub> ( $r = -0.46, p < 0.0001$ ), PaO<sub>2</sub> ( $r = -0.41, p = 0.0001$ ) が有意な予測因子であった。多変量解析では PaO<sub>2</sub>, %FEV<sub>1</sub>, %DL<sub>CO</sub> が独立した予測因子であった ( $R^2 = 0.337$ )。

#### 慢性閉塞性肺疾患

肺機能パラメータ、PaO<sub>2</sub> を独立変数とした COPD における MPAP の予測因子としては、単変量解析では %DL<sub>CO</sub> ( $r = -0.37, p = 0.0005$ ), PaO<sub>2</sub> ( $r = -0.35, p = 0.0009$ ) が有意な予測因子であった。多変量解析では PaO<sub>2</sub>, %DL<sub>CO</sub> が独立した予測因子であった ( $R^2 = 0.173$ )。

[3] 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。

対象患者の 268 例 (93.4%) が男性で、平均年齢は  $71.8 \pm 8.2$  歳であった。平均の FEV<sub>1</sub> は  $1.28 \pm 0.59$ L, %FEV<sub>1</sub> は  $59.2 \pm 25.5\%$  であった。CAT の合計スコアの平均は  $13.4 \pm 8.5$  点であり、182 例 (63.4%) において 10 点以上であった。

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。

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。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,  $p < 0.001$ ), %FEV<sub>1</sub> (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。

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。

[4] 対象患者は 287 例で, 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, %FEV<sub>1</sub> は平均 59.2 %, %DL<sub>CO</sub> は平均 70.0 % であった。

GOLD 2011 Category 分類による対象患者の内訳は, 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 における患者背景に関しては, 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,  $2.32 \pm 0.67$  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  $\geq 1$  回 ( $\geq 2$  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。

治療内容は, 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 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。

[5] 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

ILD 全体 524 例における MPAP と肺機能パラメータ, PaO<sub>2</sub>, 6MWD, minSpO<sub>2</sub>, 回帰分析を行ったところ, 単変量解析では %FVC ( $r = -0.18$ ,  $p < 0.0001$ ), %FEV<sub>1</sub> ( $r = -0.21$ ,  $p < 0.0001$ ), FEV<sub>1</sub>/FVC ( $r = -0.13$ ,  $p = 0.0026$ ), %DL<sub>CO</sub> ( $r = -0.43$ ,  $p < 0.0001$ ), PaO<sub>2</sub> ( $r = -0.37$ ,  $p < 0.0001$ ), 6MWD ( $r = -0.35$ ,  $p < 0.0001$ ), minSpO<sub>2</sub> ( $r = -0.37$ ,  $p < 0.0001$ ) が有意な負の相関を示した。多変量解析では FEV<sub>1</sub>/FVC, %DL<sub>CO</sub>, PaO<sub>2</sub>, 6MWD, minSpO<sub>2</sub> が MPAP の独立した予測因子であった ( $R^2 = 0.305$ )。

#### 特発性肺線維症

IPF における MPAP と肺機能パラメータ, PaO<sub>2</sub>, 6MWD, minSpO<sub>2</sub> との相関関係は, 単変量解析で %FVC ( $r = -0.15$ ,  $p = 0.0435$ ), %FEV<sub>1</sub> ( $r = -0.19$ ,  $p = 0.0126$ ), %DL<sub>CO</sub> ( $r = -0.49$ ,  $p < 0.0001$ ), PaO<sub>2</sub> ( $r = -0.43$ ,  $p < 0.0001$ ), 6MWD ( $r = -0.42$ ,  $p < 0.0001$ ), minSpO<sub>2</sub> ( $r = -0.35$ ,  $p < 0.0001$ ) が有意であった。多変量解析では FEV<sub>1</sub>/FVC, PaO<sub>2</sub>, %DL<sub>CO</sub>, 6MWD が独立した MPAP の予測因子であった ( $R^2 = 0.339$ )。

#### 膠原病関連間質性肺炎

CTD-IP における MPAP と肺機能パラメータ, PaO<sub>2</sub>, 6MWD, minSpO<sub>2</sub> との相関関係は, 単変量解析では %FVC ( $r = -0.40$ ,  $p = 0.0002$ ), %FEV<sub>1</sub> ( $r = -0.53$ ,  $p < 0.0001$ ), FEV<sub>1</sub>/FVC ( $r = -0.23$ ,  $p = 0.0390$ ), %DL<sub>CO</sub> ( $r = -0.53$ ,  $p < 0.0001$ ), PaO<sub>2</sub> ( $r = -0.35$ ,  $p = 0.0019$ ), 6MWD ( $r = -0.43$ ,  $p < 0.0001$ ),

minSpO<sub>2</sub> ( $r = -0.45$ ,  $p < 0.0001$ ) が有意であった。多変量解析では %FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, %DLco, 6MWD が独立した MPAP の予測因子であった ( $R^2 = 0.488$ )。

#### 慢性閉塞性肺疾患

COPD における MPAP と肺機能パラメータ, PaO<sub>2</sub>, 6MWD, minSpO<sub>2</sub> との相関関係は, 単変量解析では %DLco ( $r = -0.37$ ,  $p = 0.0005$ ), PaO<sub>2</sub> ( $r = -0.35$ ,  $p = 0.0009$ ), 6MWD ( $r = -0.27$ ,  $p = 0.0204$ ), minSpO<sub>2</sub> ( $r = -0.49$ ,  $p < 0.0001$ ) が有意であった。多変量解析では minSpO<sub>2</sub> が独立した MPAP の予測因子であった ( $R^2 = 0.243$ )。

#### D. 考察

[1] 今回, 我々は低酸素血症を認めない COPD 患者に対して, 右心カテーテル検査を用いた肺高血圧症の評価を行った。今回の検討では平均肺動脈圧が 20mmHg 以上の症例を 23 例 (64%), 25mmHg 以上の症例を 11 例 (31%) で認めた。また 6 分間歩行距離と 6 分間歩行試験における最低 SpO<sub>2</sub> 値が平均肺動脈圧の予測因子であった。

過去の文献においても COPD 患者における肺高血圧症について検討されているが, その頻度は文献によってまちまちである。Cuttica らの報告によると, COPD 4930 例で右心カテーテル検査を行い, MPAP が 25mmHg 以上の PH は 30.4% であった。その中で PH があると 6MWD が正常より 28m 短い (261 vs 238m,  $p < 0.01$ ) と報告している。また平均肺動脈圧は FVC, 年齢とともに 6MWD の予測因子となることが重回帰分析にて示されている。Miki らは 10 人の中等症から最重症の COPD 患者に対する, 心肺運動負荷試験を用いた肺高血圧と労作時低酸素血症について検討し, 最大負荷量の 30% の負荷における PaO<sub>2</sub> 及び SpO<sub>2</sub> の低下量が平均肺動脈圧の予測因子となることを示した。これらの報告は, 今回と同様に COPD における肺高血圧と運動耐容能との関連を示しているが, 運動時の低酸素にまで言及した報告はなかった。

Fayngersh らは 2011 年に安定した COPD 患者 105 例に対して心エコー検査を施行したところ, 63 例 (60%) で PH (収縮期肺動脈圧 36mmHg 以上) を認めたと報告している。PH のある COPD 患者は高齢 (71.1 vs. 63.7 才,  $P = 0.001$ ), %FEV<sub>1</sub> 低値 (51.8 vs 62.7%,  $P = 0.006$ ), RV/TLC 高値 (0.55 vs. 0.48,  $P = 0.001$ ), %DLco 低値 (59.6 vs. 71.9,  $P = 0.006$ ) であった。さらに logistic regression analysis にて年齢 ( $P < 0.002$ ) と %FEV<sub>1</sub> ( $P < 0.006$ ) が有意な予測因子であった。しかしながら, この検討では安静時低酸素血症を認める患者も含めて検討されている点が今回と異なり, 心エコーで三尖弁逆流が観察できなかった 49 例は除外されている検査上の限界もある。また, Lee らは呼吸不全のない COPD 患者 117 人を対象に, 心エコーを用いた肺動脈圧の関連因子について検討した。肺動脈圧の上昇とヘモグロビン値の低下との相関を認めたと報告しているが, 相関係数は  $-0.266$  と弱い負の相関であった。これらの報告では運動耐容能は検討しておらず, 我々の結果とは異なるものとなったのではないかと考える。

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

[2] 今回, 我々は呼吸器疾患における肺高血圧症の合併頻度と ILD, COPD における MPAP の予測因子に関する検討を行った。IPF や COPD における右心カテーテル検査を用いた肺高血圧症の合併頻度に関する報告はいくつか散見される。IPF に関しては, Lettieri らは, 79 例の肺移植検討されている IPF 症例を検討し, MPAP が 25mmHg を越える症例が 31.6% で, 肺高血圧症の存在は独立した予後因子であると報告した。Steven らは肺移植に登録された IPF 症例 118 名のうち, 48 名 (40.7%) が MPAP  $\geq$  25mmHg であったと報告し

た。COPD に関しては Cuttica らの報告によると、COPD 4930 例中 MPAP  $\geq 25$  mmHg であったのは 30.4%であった。Thabut らの報告では 215 例の肺容量減少術や肺移植前の COPD 症例では、50.2%で MPAP が 20mmHg を越えていた。Cottin らの報告した気腫合併肺線維症 (Combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE) では、肺高血圧の合併例が多いといわれているが、右心カテーテル検査を用いた症例では、肺高血圧症は 50%に認められたと報告している。これらの報告は、今回の検討よりも肺高血圧症の頻度が高い傾向にあるが、いずれも主に重症患者を対象とした報告で、軽症例は含まれていない。軽症例も含めた検討については IPF に関しては、初期評価における MPAP の検討が Hamada らにより報告されており、%FVC の平均が 76%の 70 例の IPF 患者のうち、6 例 (8.1%) で MPAP が 25mmHg を越えていた。IPF の初回評価における右心カテーテル検査を用いた自験 101 症例の検討では、15 例 (14.9%) で MPAP が 25mmHg を越えており、MPAP と %FVC が独立した予後規定因子であった。

心エコーにより肺高血圧症の有無を評価した検討においては、Anderson らは、%FVC の平均が 71%の 212 症例の間質性肺疾患患者のうち、肺高血圧は 29 例 (14%) に認め、肺高血圧合併は有意な死亡リスクであったと報告した。COPD では Fayngersh らが報告しており、安定した COPD 患者 105 例中肺高血圧症は 63 例 (60%) に認めていた。以上の結果より呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の評価は予後予測に重要であるが、心エコーによる推定肺動脈圧の測定は精度については限界がある。そのため肺高血圧症の正確な評価には右心カテーテル検査が必要であると考えられる。

膠原病間質性肺炎に関しては、まとまった報告はないが、86 症例の強皮症症例の報告において、間質性肺疾患を 52 例 (60%) に認め、うち 15 例で心エコーによる診断にて肺高血圧症の合併を認め、肺高血圧症合併例では %DLco が有意に低かつ

たとの報告がある。また、強皮症で肺高血圧症がある症例では、間質性肺炎合併例のほうが予後は悪かったと報告されている。

ILD や IPF 症例に伴う肺高血圧の予測因子に関する検討では、DLco や PaO<sub>2</sub> が予測因子になったと報告されている。Hamada らは初期評価時の IPF 症例において MPAP は PaO<sub>2</sub> と %DLco と有意な相関があったと報告した。今回の検討でも IPF では、PaO<sub>2</sub> と %DLco は MPAP の独立した予測因子であった。膠原病関連の間質性肺炎ではまとまった報告はなかった。COPD では、Fayngersh らの報告によると、年齢と %FEV<sub>1</sub> が肺高血圧症の有意な予測因子であったが、心エコー検査による肺高血圧症の診断であるため、今回の検討とは異なる結果だった可能性がある。また Scharf らの報告では、多変量解析で %DLco, PCWP, %FEV<sub>1</sub> が MPAP の予測因子で、PaO<sub>2</sub> は予測因子とはならなかったが、%FEV<sub>1</sub> が 27%の重症 COPD を対象としているため、今回の我々の検討とは異なる結果となった可能性が考えられる。

今回の検討では肺高血圧症の予後に関する検討は行っていない。IPF や COPD では MPAP が 20 mmHg を越えると死亡リスクがあがるという報告もある、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。また、肺高血圧症の予測因子の検討には肺機能パラメータと PaO<sub>2</sub> しか用いなかったが、MPAP と 6 分間歩行距離や歩行時の最低 SpO<sub>2</sub> といった運動耐容能や運動時低酸素との関連についても報告されているため、それを含めた検討を今後行っていく必要がある。また、肺高血圧症に対する治療の検討も今後必要と考えられる。呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の特異的薬物治療の効果は現在のところ明らかではない。長期酸素療法は安静時低酸素血症を有する COPD に合併した肺高血圧症の進行を抑えるといわれているが、ILD に関する長期酸素療法の有用性に関してははっきりしていない。ただし、out of proportion に相当する肺高血圧症に対しては肺高血圧症の特異的薬物治療が有効かもしれない

め、今後さらなる検討が必要と考えられる。

[3] 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 ( $\geq 2$  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、本研究の結果もこれと合致する。GOLD ガイドライン 2011 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 ( $\geq 1$  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 2011 では、頻回の増悪 ( $\geq 2$  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、運動耐容能、高  $\text{CO}_2$  血症や肺高血圧症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

る。  
[3] 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よると、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。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。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。