

平成 2 6 年 5 月 3 1 日現在

機関番号：3 2 6 4 4

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：2 4 6 5 9 2 4 6

研究課題名（和文）早期喫煙暴露とCOPD患者における頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の関係

研究課題名（英文）Relationship between Early Exposure to Tobacco Smoke and Intima Media Thickness (IMT) in COPD patients

研究代表者

海老原 明典 (EBIHARA, Akinori)

東海大学・医学部・講師

研究者番号：5 0 5 9 3 9 6 9

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,500,000 円、（間接経費） 450,000 円

研究成果の概要（和文）：頸動脈内膜中膜複合体肥厚度（IMT）を用いて、動脈硬化による血管壁の肥厚を測定し、心血管イベントの発症リスクと早期喫煙暴露の関係を調べた。結果、COPDを合併した患者群では、非合併群よりも動脈硬化の状態が進行していた。特にCOPDにおける早期喫煙暴露群でIMT値の有意な上昇を認めた。本成績は、早期喫煙暴露はCOPD患者の中でも動脈硬化性変化を一段と助長し、脳血管障害のみでなく、心血管イベント発症の危険とも相関し、COPDにおけるこれらの合併症の発症リスクを高めることに繋がることが示唆された。今後、IMTの計測を行うことで、COPDにおける併存症・合併症の予測因子になることが考えられる。

研究成果の概要（英文）：We hypothesized that COPD from early exposure to tobacco smoke may cause an increase of the intima media thickness (IMT) that correlates with the increase in the prevalence of smoke-related vascular comorbidities such as cardiovascular and cerebrovascular diseases. We divided potential subjects from the Erimo town clinic into three groups. A total of 152 subjects were enrolled into the study after informed consents were obtained. Groups with a history of COPD tended to have higher maximum values of IMT when compared with a group without COPD. Furthermore, Group 1 demonstrated highest value of IMT. In subjects with COPD, early smoke exposure promoted atherosclerotic changes, which may increase the likelihood of smoke-related vascular comorbidities such as cardiovascular and cerebrovascular diseases.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：早期喫煙暴露 喫煙 COPD IMT vascular comorbidities systemic effects 禁煙

1. 研究開始当初の背景

本研究の主テーマである、「早期喫煙暴露」に関する過去の論文は少なく、疫学的なデータとしては、小児の受動喫煙や、生活で生じる煙への暴露を含めた環境要因としての関連での研究¹⁾や小児喘息の発症に関する研究²⁾がその主なものである。あくまで受動喫煙と小児の健康被害への影響についてであり、小児期から成人への過程のデータを有するものは限られている。そのような中で、早期喫煙暴露に関するデータから、成人後の COPD の発症や、喘息等の呼吸器疾患との関連を述べた論文はみられなかった。本国では喫煙率の上昇は戦後 1940 年台後半から始まり、高度経済成長期の 1970 年台にはピークを迎え、1990 年台後半の禁煙活動の広まりによる禁煙ブームまでの約 50 年間に於いて増加の一途をたどり、現在も尚、女性の喫煙率の上昇傾向は大きな問題を残している。2011 年度から始めた早期喫煙暴露による健康への影響に関する研究は、住民の転出・転入の少ない、幼少期からの健康診断等のデータが残る地域を対象に、主に呼吸器疾患に関して実施している。当地は、2006 年から 4 年 6 か月の間、同町公立診療所に内科医として赴任した期に、患者対象研究を検討してきたものである。昨年の成果として、早期喫煙暴露と慢性呼吸器疾患の関係において、喫煙年数および早期喫煙暴露は COPD 罹患率を有意に上昇させることが示唆された。この結果を踏まえ、様々な併存症や合併症を有する COPD では、特に脳梗塞や心筋梗塞など心血管イベントが重要な問題になる。そこで、それらの疾患と早期喫煙暴露歴を有する COPD 患者の関係を、血管系への障害を指標として明らかにできるか否かについて、頸動脈内中膜複合体肥厚度 (IMT) の測定値で評価を行う。これらの結果を、他の COPD 患者群や糖尿病・脂質異常症・高血圧症等の IMT に影響を及ぼす他の疾患群と比較し、喫煙暴露による健康被害への重大性に関して検討していく。

2. 研究の目的

2011 年までの研究成果として、早期喫煙暴露は COPD の罹患率を有意に上昇させるという結果を得ており、この成果は重要と考えられる。この結果を踏まえた上で、併存症・合併症である心血管イベントへの言及は COPD の予後や評価に重要な要素と考えられる。COPD での罹患経過で必ずしも呼吸不全の増悪や感染の合併により予後を悪くするのみならず、心血管系イベントの合併が予後に大きく影響を及ぼすとされる。そこで、全身の血管の評価で重要とされる IMT を計測しその解析を行うことで、心血管系のイベントへの予防を考慮することが可能となり、また、データの統計処理を行うことで喫煙歴が及ぼす影響が IMT の変化にどのように影響するかを分析でき

る。現在までのところ喫煙や COPD は IMT への変化として中心的疾患としての位置づけはなされておらず、コレステロール値や血圧、血糖値のコントロールを主とした治療計画が主であるが、今後さらなる疾病の予防に COPD のコントロールや喫煙暴露の影響が広く認識されることにより、新たな治療戦略に発展する可能性が示唆される。この点でチャレンジ性を有する研究と考えられ、国民全体に禁煙の重要性が再認識され、新たな IMT への影響への指標として喫煙暴露に加えて、COPD の存在を認識することで健康維持・増進につながり、脳梗塞等で社会的損失を招く状態を回避することで増え続ける医療費の抑制にも寄与できるものと考えられる。

早期喫煙暴露と慢性呼吸器疾患の検討結果から、喫煙年数および早期喫煙暴露は COPD 罹患率を有意に上昇させることが示唆された為、今回頸動脈内中膜複合体肥厚度 (intimal-medial thickness ; IMT) を用いて、動脈硬化による血管壁の肥厚を測定し、COPD 患者における併存症や合併症として重要な脳梗塞や心筋梗塞など心血管イベントの発症リスクと早期喫煙暴露の関係について比較検討を行う。

3. 研究の方法

えりも町内の公立診療所に通院する患者のうち、COPD を有しない糖尿病・脂質異常症・高血圧症を有する患者群をコントロールとし、早期喫煙暴露歴を有する COPD 患者群と他の COPD 患者群においての IMT の計測を行い、各々の群間でのデータ比較を行い統計的な解析を試みる。2011 年度から実施している早期喫煙暴露歴が COPD への罹患にどのように影響するかを解析を継続し、今回新たにこれらの患者群に対し IMT の計測を目的にえりも町内の公立診療所で臨床検査技師 (エコー歴 30 年) による頸動脈エコー検査を実施する。頸動脈エコーで計測したデータを 3 群 (COPD 早期喫煙歴あり、COPD 早期喫煙歴なし、COPD なしの他の動脈硬化を助長する疾患) に分け、解析ソフト (IBM SPSS Statistics 19) を用いて統計処理解析を行う。日常診療の中で、動脈硬化が予想される患者に対し保険診療として IMT の計測を行い、えりも町診療所内のカルテ庫に患者のカルテと一緒に保管し、定期的に同院へ赴きデータ整理と解析を行う。以下、具体的データを示す。

えりも町診療所に通院する患者のうち説明と同意 (IC) がとれた 152 人 (72 ± 10 歳 SD) を以下の 3 群に割り付けた。a) 早期喫煙暴露歴を有する COPD 患者群: 41 人 (68 ± 9 歳) b) 早期露歴を有しない COPD 患者群: 80 人 (71 ± 11 歳) c) COPD を有しない他の患者群 (高血圧症・糖尿病・脂質異常症など): 31 人 (69 ± 10 歳)。各群での動脈硬化の指標として IMT を用いて比較した。

4. 研究成果

各群における IMT 計測の結果では、a) 早期喫煙暴露歴を有する COPD 患者群 $1.34 \pm 0.12\text{mm}$ 、b) 早期露歴を有しない COPD 患者群 $1.23 \pm 0.13\text{mm}$ 、c) COPD を有しない他の患者群(高血圧症・糖尿病・脂質異常症など) $1.12 \pm 0.16\text{mm}$ であった。

COPD を合併した患者群では、非合併群よりも IMT の肥厚傾向を認め、動脈硬化の状態が進行していた。特に COPD における早期喫煙暴露群において IMT 値の有意な上昇が認められた。本成績は、早期喫煙暴露は COPD 患者の中でも動脈硬化性変化を一段と助長し、脳血管障害(脳梗塞・脳出血)のみでなく、心血管イベント(狭心症・心筋梗塞)発症の危険とも相関し、COPD におけるこれらの合併症の発症リスクを高めることに繋がることが示唆された。

	G1	G2	G3
gender (male)	41(32)	80(62)	31(18)
age (years \pm SD)	68 \pm 9	71 \pm 11	69 \pm 10
Complications			
non	23	58	
DM	3	5	7
HTN	8	11	12
HL	3	1	3
others	4	5	9

Table 1. Patients characteristics

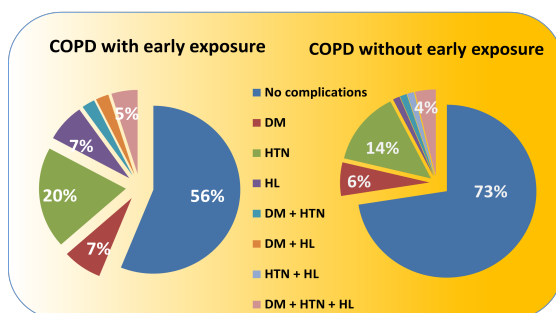


Fig.1 The Rate of complications

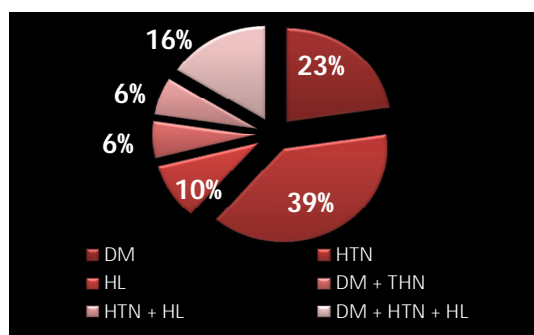


Fig.2 The rate of diseases (without COPD patients)

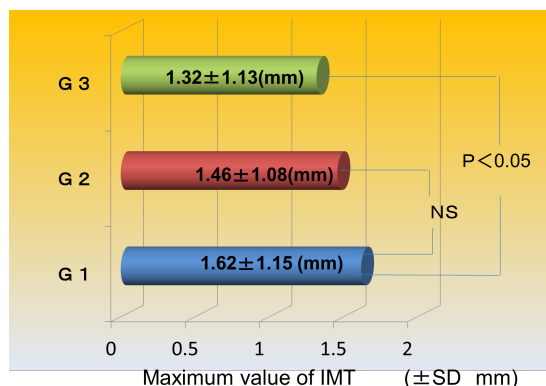


Fig. 3 Maximum value of IMT for each group.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文 査読有り](計 1 件)

A.EBIHARA, A.NAGAI, T.NAKANO, T.IWAMOTO, I.KUWAHIRA. The Influence of Early Exposure to Tobacco Smoke for Pulmonary Disease - One town model from Erimo, Japan - Health Evaluation and Promotion Vol.39 No.4 July 2012 22(540)-26(544) The Japan Society of Health Evaluation and Promotion. 2012 年 07 月

[学会発表](計 7 件)

A.EBIHARA. Indicator of arteriosclerosis in patients with COPD 18th. Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology 2013 年 11 月 12 日

A.EBIHARA. Relationship between the influence of exposure to tobacco smoke and max-IMT, ABI, ratio of EPA/AA in COPD patients ERS International Congress 2013 2013 年 9 月 10 日

A.EBIHARA. Smoking exposure and intima media thickness (IMT) analysis in COPD patients 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 2013 年 4 月 20 日

海老原明典 COPD 患者における喫煙の影響と Max-IMT、ABI、EPA/AA の比較検討 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 2013 年 04 月 19 日

A.EBIHARA. Relationship between early exposure to tobacco smoke and intima media thickness (IMT) in COPD patients ERS Annual Congress 2012 Vienna 2012 年 09 月 4 日

海老原明典 早期喫煙暴露と頸動脈内中膜複合体肥厚度(IMT)の関係 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 2012 年 4 月 21 日

A.EBIHARA. The Influence of Early Exposure to Tobacco Smoke for Pulmonary Disease. One town model from Erimo, Japan 第 52 回日本呼吸器

学会学術講演会 2012 年 4 月 21 日

6 . 研究組織

(1)研究代表者

海老原 明典 (EBIHARA, Akinori)

東海大学医学部・講師

研究者番号 : 50593969

(2)研究分担者

永井 明日香 (NAGAI, Asuka)

東海大学医学部・助教

研究者番号 : 40514550