

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460770

研究課題名(和文) COPDの併存症の早期診断および包括管理に有用なバイオマーカーの基盤研究

研究課題名(英文) A basic study on biomarkers for early diagnosis and comprehensive managements of COPD

研究代表者

大森 久光 (Omori, Hisamitsu)

熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・教授

研究者番号：70271442

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、閉塞性換気障害、呼吸機能正常者を対象として、呼吸機能と血漿フィブリノーゲン、尿中アルブミン、および25-OHビタミンDなどのバイオマーカーとの関連について検討した。

呼吸機能と血漿フィブリノーゲンは有意な関連を認めなかった。呼吸機能正常群に対して、気流閉塞を有する群では尿中アルブミンの増加を認めた。CT肺気腫と25-OHビタミンDとの関連は認めなかった。閉塞性換気障害を有する者において、1秒率が低下するにしたがって25-OHビタミンDは低値を示し呼吸機能低下との関連が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to examine the relationship of lung function, and severity of COPD with plasma fibrinogen levels, urine albumin levels, and vitamin D (25(OH)D) status. In this study, plasma fibrinogen levels were not associated with lung function. We observed increased levels of urine albumin among subjects with airflow limitation compared to subjects with normal lung function. There was no association between CT emphysema and serum 25(OH)D levels. We observed a relationship between lower serum 25(OH)D levels and lower lung function among subjects with airflow limitation.

研究分野：医歯薬学 社会医学 疫学・予防医学 健康管理

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 COPD 呼吸機能 気流閉塞 併存症 バイオマーカー 疫学 健康診断

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease) は、日本において潜在的に 500 万人の患者が存在すると推測されているが、その多くは未診断である¹⁾。COPD の診断には呼吸機能検査が不可欠であるが、通常健康診断には導入されず呼吸機能検査を受けることができるのは唯一人間ドックである。

COPD は肺の炎症性疾患であるが、全身性の影響 (systemic effects) をもたらして全身性炎症、心・血管疾患、高血圧症、糖尿病、骨粗鬆症、貧血などの併存症を誘発し、予後に大きな影響を与えることから包括的な評価と管理が必要である²⁾。

日本において、COPD における併存症およびそのバイオマーカーに関する研究は少ない。

2. 研究の目的

本研究では、人間ドック受診者および医療機関受診の COPD 患者を対象として、閉塞性換気障害、COPD およびその併存症とバイオマーカーとの関連について解析し、健康診断における COPD の早期診断および包括管理の手段として応用展開するための基盤となる研究をおこなうことを目的とした。

バイオマーカーとして、Morrow ら³⁾の記述に基づき、医療機関や健康診断の現場で測定可能なもの、管理する上で有用なものの検索を目指した。

炎症の指標として白血球数、CRP、血漿フィブリノーゲン、尿中微量アルブミンと、呼吸機能との関連、画像のバイオマーカー (CT 肺気腫、頸動脈プラーク、baPWV 等) と血清、血漿、尿のバイオマーカー、呼吸機能および併存症との関連、呼吸機能の経年変化および Imaging (画像) のバイオマーカーの経年変化との関連について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) COPD、閉塞性換気障害者および対照者のリクルート

呼吸器内科専門病院および人間ドック受診者を対象としてリクルートを行った。

当初の研究計画に従って、平成 26 年 4 月からの研究期間に、呼吸器内科専門医を受診し、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) と診断を受けた者 (初診時および治療後、また通院中の患者) 男女あわせて 50 名を目標にリクルートすることを目指した。最終的に 70 名のリクルートができ、当初の目標数を確保することができた。

また、同期間に、健康診断 (人間ドック) を受診し、呼吸機能 (スパイロメトリー)、胸部 CT 検診、頸動脈超音波検査、脈波検査等を受診した者を対象として、特に経年受診

者を主に男女 150 名を目標にリクルートした。最終的に協力機関の受診者より 171 名のリクルートができ、当初の目標数を確保することができた。その中からスパイロメトリーにより、閉塞性換気障害 (COPD 疑い) を、CT 検診により CT 肺気腫を選定した。可逆性試験は人間ドックでは倫理上行っていない。

上記の人間ドック受診者で呼吸機能正常者を対照者とした。さらに、非喫煙者および喫煙経験群 (過去喫煙者、現喫煙者) に分け検討した。

(2) バイオマーカーの測定

呼吸器内科専門病院および人間ドック受診時に通常の検査に合せて採血し測定を行った。

研究開始当初の炎症のバイオマーカーとしては、潜在的に COPD のバイオマーカーとして可能性のある血漿フィブリノーゲン、尿中微量アルブミンの測定を予定していたが、協力機関 (健診機関) の要望があり、余剰血清を利用したバイオマーカーの測定を行うこととなった。健診機関では血漿フィブリノーゲンの測定に代わって、血清ビタミン D (25 - OH ビタミン D : 25 (OH) D) の測定を行うこととなった。血清 25 (OH) D の低値、欠乏と呼吸機能低下 (気流閉塞) との関連、および呼吸機能 (1 秒量) 年間低下速度との関連が示唆されたという報告と、関連がなかったという報告がこれまでなされていた⁴⁾⁵⁾。

そこで倫理委員会での再度の承認後にビタミン D の測定を追加した。

リクルートされた対象者の医療情報および健診データとして、既往疾患および治療中疾患、生活習慣 (喫煙習慣等)、測定項目として身長、体重、体脂肪率、腹囲などの体型因子、血圧、呼吸機能検査および血液検査全般 (特に炎症のバイオマーカー : WBC、CRP 等)、画像情報 (CT 所見等) を収集した。呼吸機能と喫煙習慣と炎症のバイオマーカー、血漿フィブリノーゲン、尿中アルブミン、およびビタミン D との関連について検討した。

(3) 研究協力者への倫理的配慮

本研究の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、文部科学省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。研究協力者 (データ提供者) に対しては、研究の目的、内容、結果の公表など口頭と書面によって説明と同意を得て実施した。

結果に関する報告および学会・論文発表時には個人が特定できないように配慮する。

4. 研究成果

(1) 血清ビタミン D (25-OH ビタミン D: 25(OH) D) と呼吸機能との関連

非喫煙呼吸機能正常者 (58 名)、喫煙呼吸機能正常者 (28 名)、非喫煙者閉塞性換気障害 (3 名)、喫煙者閉塞性換気障害 (17 名)、COPD 患者 (53 名) の群間で、血清ビタミン D (25-OH ビタミン D) に有意差を認めなかった。この検討では、過去喫煙呼吸機能正常者 47 名は除外した。閉塞性換気障害を有する者 20 名において、1 秒率と 25-OH ビタミン D は正の相関関係を示した。(Spearman の相関係数 $r=0.541$, $p=0.014$)

すなわち 1 秒率が低下するにしたがって 25-OH ビタミン D は低値を示した。25-OH ビタミン D は正の相関関係を示した。(Spearman の相関係数 $r=0.541$, $p=0.014$) (図 1)

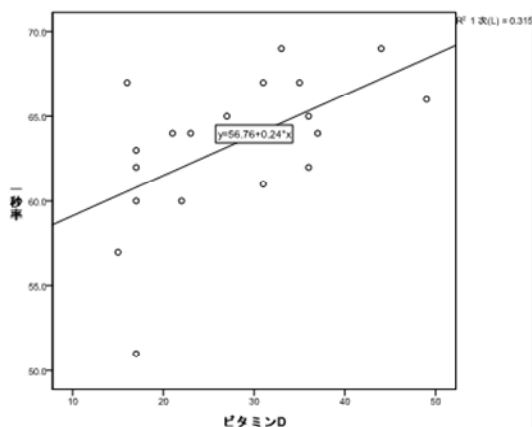


図 1. 呼吸機能 (1 秒率) とビタミン D との関連

1 秒率が低下するにしたがって 25-OH ビタミン D は低値を示したことより、25-OH ビタミン D と呼吸機能低下との関連が示唆された。さらに症例数を増やして検討する必要があると考えられた。

血清ビタミン D (25-OH ビタミン D) を 3 群 (<20ng/mL、20ng/mL、30 ng/mL、30ng/mL <) に分けて呼吸機能の解析を行った。1 秒率は有意差を認めなかった。

(2) CT 肺気腫とバイオマーカーとの関連

CT 検診 (CT 肺気腫 49 名、なし 104 名) で、CT 肺気腫の有無によるビタミン D に有意差を認めなかった。

(3) 血漿フィブリノーゲンと呼吸機能検査 (閉塞性肺疾患)

本研究では、血漿フィブリノーゲンと呼吸機能との有意な関連を認めなかった。

(4) 尿中アルブミンと呼吸機能検査 (閉塞性肺疾患)

呼吸機能正常群に対して、気流閉塞を有する群では増加を認めた。重度の気流閉塞群では、有意な尿中アルブミン量の増加を認めた。

(5) 呼吸機能の経年変化および Imaging (画像) のバイオマーカーの経年変化との関連

引き続き、他のバイオマーカーと呼吸機能との関連について解析を進めている。また、呼吸機能 (1 秒量) の経年変化のデータを有する者において保存されているデータと上記バイオマーカーとの関連について検討中である。

<引用文献>

- 1) Fukuchi Y. et al. COPD in Japan: the Nippon COPD epidemiology. *Respirology* 2004; 9(4): 458-465.
- 2) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 版作成委員会 COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 4 版 2013 年
- 3) Morrow DA et al. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007; 115: 949-952.
- 4) Berg I et al. Vitamin D, vitamin D binding protein, lung function and structure in COPD. *Respir Med.* 2013; 107:1578 - 1588.
- 5) Afzal S. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D, lung function and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2014; 69: 24-31.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 0 件)

本研究に該当するものなし。
国内外の学会誌等で発表の予定で準備中である。

[学会発表] (計 0 件)

本研究に該当するものなし。
国内外の学会等で発表の予定で準備中である。

[図書] (計 0 件)

本研究に該当するものなし。

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

本研究結果等に関しては、ホームページ等
を活用して開示していく予定である。

6. 研究組織

(1)研究代表者

大森 久光 (OMORI Hisamitsu)
熊本大学大学院・生命科学研究部・生体情
報解析学分野・教授
研究者番号：70271442

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

津田 徹 (TSUDA Tohru)
霧ヶ丘つだ病院・院長

林 俊成 (HAYASHI Toshinari)
所沢呼吸器内科クリニック・院長

緒方 康博 (OGATA Yasuhiro)
日本赤十字社熊本健康管理センター・
所長

三原 修一 (MIHARA Shuichi)
みはらライフケアクリニック・院長

尾上あゆみ (ONOUE Ayumi)
熊本大学大学院・生命科学研究部・
生体情報解析学分野