

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21390253

研究課題名（和文）大規模コホート研究による難治性気道疾患の病態解明と個別化治療への展開

研究課題名（英文）Understanding the pathogenesis of severe airway diseases by large cohort studies

研究代表者

西村 正治 (NISHIMURA MASAHARU)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：00208224

研究成果の概要（和文）：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における 1 秒量の経年変化は、必ずしもすべての症例で進行性ではなく、5 年間にわたり 1 秒量経年変化が維持される症例も認め、症例により様々である。この結果は、COPD が常に進行性であるという、疾患概念を覆すものであり、治療の重要性を示す。

また、1 秒量経年変化が急速に低下する群では、気腫病変の重症度が、気流閉塞の重症度とは独立した寄与因子であった。この結果は、今後の臨床研究において新しい病型分類に基づいた評価、解析が必要性を示している。

研究成果の概要（英文）：

The rate of annual change in post-bronchodilator FEV1 is highly variable over a period of 5 years among patients with COPD who receive appropriate therapy. Emphysema severity, which varies substantially even for the same spirometric stage, is independently associated with a rapid annual decline in FEV1. The presence of sustainers, who can maintain pulmonary function, warrants specific attention together with rapid decliners in clinical practice.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2010 年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2011 年度	2,600,000	780,000	3,380,000
年度			
年度			
総計	14,000,000	4,200,000	18,200,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 呼吸器内科学

キーワード：難治性喘息、COPD、コホート研究

### 1. 研究開始当初の背景

気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、呼吸器領域におけるCommon Diseaseの2大疾患である。高齢化社会におけるこれらの両疾患の患者数の増加は、高齢者のQOLの観点ばかりではなく、医療経済の観点からも重大な社会的脅威となっている。両疾患においては、疾患の多様性の観点から適切な病型分類に基づいたより個別化された治療へと関心が向かっており、適切な病型分類とそれに基づく個別化治療の発展が期待されている。

### 2. 研究の目的

難治性喘息と COPD の病因、病態、病型別自然歴を明らかにすることにより、発症危険因子の同定、治療目標の特定、病型別治療方針の確立を目指すことを目的とする。

### 3. 研究の方法

北海道 COPD コホート研究は、臨床的に COPD と診断された 330 名から、エントリー時に適格性を評価し、日本呼吸器学会のガイドライン診断基準に従い診断した適格患者 279 名を追跡調査の対象とした。

病歴、喫煙歴、慢性気管支炎症状の有無、息切れ症状の程度、服薬状況などを確認し、半年ごとに、気管支拡張薬吸入前後の肺機能検査を施行した。

また、1 年ごとに、肺拡散能力 (Kco)、高分解能 CT 検査、血液生化学検査、St George's Respiratory Questionnaire による QOL 調査を施行した。

COPD 増悪の有無は、毎月往復はがきにより聴取した後、増悪症状や治療状況を電話で確認、または、各医療機関の病歴より処方内容や治療内容、入院の有無を確認した。

肺機能検査は、呼吸器薬を休止後、気管支拡張薬を吸入する前後で肺機能検査を施行し、1 秒量の経年変化は、次の 2 つの方法で解析した。①Visit1 から Visit11 までの 5 年間、11 回の測定機会中、少なくとも 7 回以上のデータを取得できた COPD 症例、217 名において、1 秒量の測定値と測定期間のデータを直線回帰し、その傾きで、1 秒量の経年変化(ml/年)を表した。②早期脱落者の経年変化も含めた COPD 対象における、1 秒量の経年変化を評価するため、少なくとも 3 回以上、肺機能検査を測定しえた 261 名において、Mixed effects model を用い 1 秒量の経年変化を解析した。肺気腫の程度(重症度)は、本研究が多施設による共同研究であるため、視覚的に 5 段階の、肺気腫スコアとして評価した。

既に 5 年間の経過観察を終了し、COPD の疾患活動性を気流閉塞に加え、新たな指標を用いて病型分類し、肺機能の経年低下、急性増悪の頻度、QOL の低下、生命予後などを、病期・病型ごとに分けて評価する。更には、さまざまな病型を決定する遺伝的背景や薬物効果を決定する諸因子を明らかにする。

難治性気管支喘息コホート研究においては、気管支喘息(難治性喘息)患者の登録、患者の振り分け、データ管理を、北海道コホート研究事務所が請け負い、当院関連病院も含め、約 150 人の難治性喘息の登録をおこなうことを目指す。

### 4. 研究成果

COPD 症例 279 名の追跡調査期間の中央値は 1813 日であった。調査期間中に 84 名(30%)が脱落し、34 名が死亡した。

①直線回帰で解析した 1 秒量の経年変化 7 回以上のデータを取得できた COPD 症例、217 名、平均追跡期間(1820 日)では、気管支拡張薬吸入前 1 秒量の経年変化は、平均(SD) = -26(41) ml/年、n=215、気管支拡張薬吸入後 1 秒量では、-31(38) ml/年、n=217 であった。気管支拡張薬吸入前後の 1 秒量の経年変化の程度は、症例により、さまざまであり、全体として正規分布を呈した。

②Mixed effects model を用いた 1 秒量の経年変化

調査期間中少なくとも 3 回以上、肺機能検査を測定した 261 名において、Mixed effects model を用い 1 秒量の経年変化を解析したところ、気管支拡張薬吸入後 1 秒量の経年変化は  $-32 \pm 24$  (SD) であった(図 1)。

それでは、どのような COPD 症例が、急速に肺機能を失っていくのか? この自然歴の違いに寄与する因子を明らかにする目的で、図 1 に示すように、四分位を用いて経年変化の違いを 3 群に分類し、その特徴を比較検討した。

25%位未満の 1 秒量急速低下群(Rapid decliners):  $-63 \pm 2$  (平均  $\pm$  SE) ml/年、75%位以上の 1 秒量維持群(Sustainers):  $-2 \pm 1$  ml/年、25%位-75%位の 1 秒量低下群(Slow decliners):  $-31 \pm 1$  ml/年の 3 群に分類し、ベースラインの 1 秒量に対する低下率を示した(図 2)。

この経年変化の違いで分類した 3 群の臨床上的特徴を表 1、表 2 にまとめた。BMI は、1 秒量の維持群に比較し急速低下群で低値であったが、年齢、性別、喫煙歴、薬物使用状況、エントリー時の 1 秒量、1 秒量の可逆性、QOL スコア、増悪の頻度に、3 群間で有意差を認めなかった。

一方、1 秒量急速低下群において、エントリー

一時の肺気腫スコアは1秒量維持群に比較して有意に高値（重症）であり、肺拡散能力は有意に低値であった（図3A, B）。また、肺拡散能力の経年変化をみると、1秒量維持群、低下群に比較して3年目以降、1秒量の急速低下群で、有意に低下していた（図4）。また、1秒量の急速低下に関するロジスティック解析の結果、これら肺気腫病変の進行、肺拡散能力の低値は、独立した寄与因子であり、1秒量の急速低下群ではベースラインにおいて肺気腫病変が重症であることと末梢血好中球数が、また、1秒量の維持群では、肺気腫病変が軽度であることと末梢血好酸球数が、有意に関連した（表3, 4）。そこで、エントリー時の肺気腫病変の重症度により、3群に分類し、1秒量の経年変化を検討してみると、重症肺気腫症例では、軽症肺気腫症例に比較して、有意に1秒量の経年低下が大きくなった（図5）。

図1：COPD症例ごとにみた1秒量の経年変化

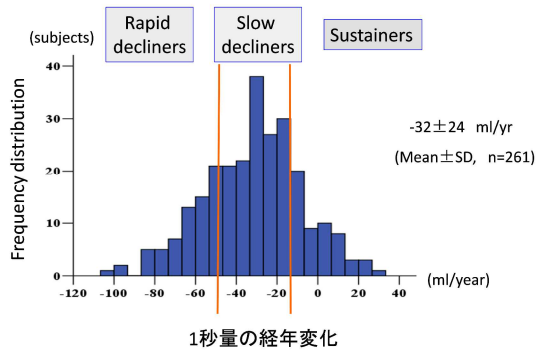


図2：1秒量の経年変化による病型分類

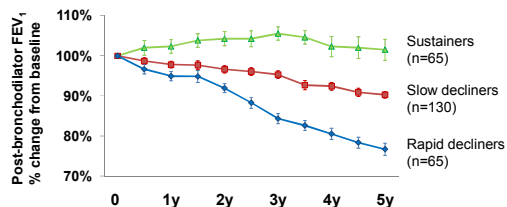


図3A：肺気腫スコア

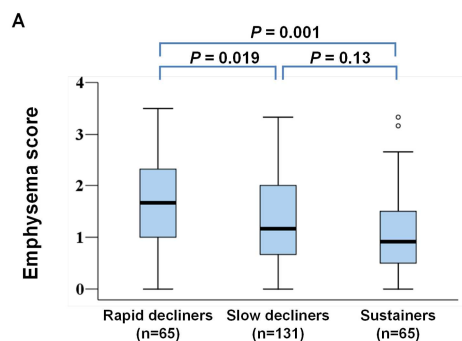


図3B：肺低吸収容積比

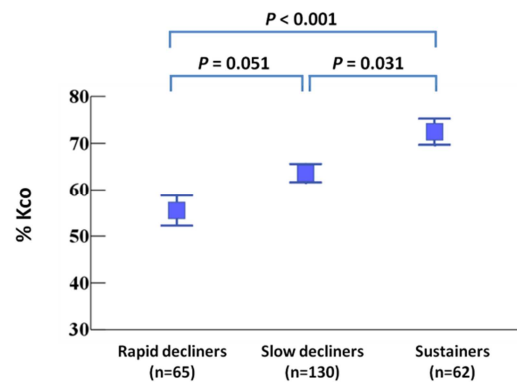


図4：肺拡散能力の経年変化

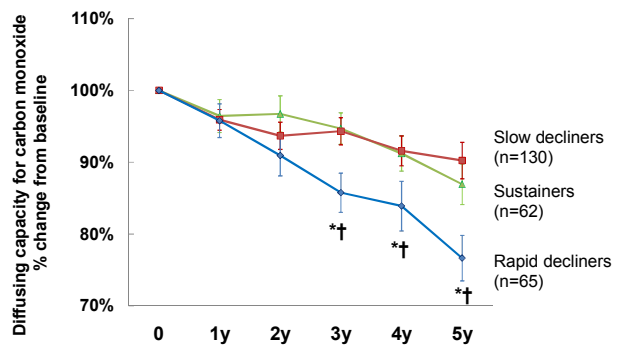
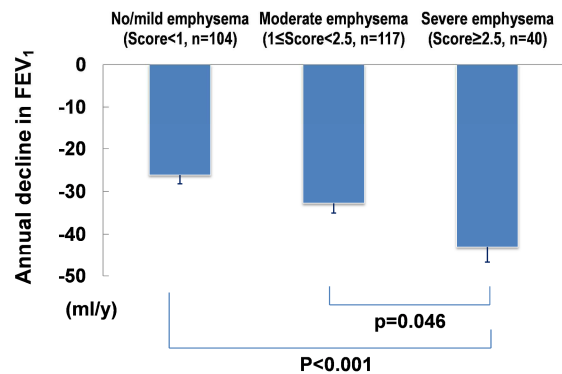


図5：肺気腫病変の程度からみた1秒量の経年変化



## 5. 考察

本研究により、重要な2つの知見が得られている。

第一に、COPD症例における1秒量の経年変化が、一様に低下するのではなく、症例により、様々であり、一部の症例で、急速低下例が存在する一方、5年間の追跡調査中、ほとんど1秒量に変化しない、維持群も存在することである。この事実は、適切な治療下において、すべてのCOPDがFleture & Petoのダイアグラムに示されるような経年低下をするわけではなく、一部のCOPD症例では、充分治療効果が期待でき、肺機能を保たせられることを示している。

第二に、この1秒量の経年変化の寄与因子を

解析すると、COPDの病期を表す、気流閉塞の程度ではなく、肺気腫病変の重症度が、1秒量の急速低下に関連することを明らかにしている。

1秒量の経年変化を解析する際、少なくとも5年以上の長期間の観察が必要であること、またその間になるべく多くの1秒量の測定ポイントが必要であることが報告されている4)。本研究では、5年間に、11回の肺機能検査があり、測定回数の中央値は11回、25%位が9回であり、60%以上のCOPD症例が5年間11回の検査を完遂している。

1秒量の経年低下に関与する独立した因子として、喫煙コントロール、頻回な増悪、薬物治療が報告されているが5-9)、この3群間において、喫煙、増悪、気管支拡張薬治療の程度に、有意差を認めていない。

さらに、1秒量の経年変化に影響する因子について、交絡因子を含めて多変量解析を行った結果でも、肺気腫病変の進行、肺拡散能力の低値は、1秒量の急速低下と関連が示された。

今後、遺伝的要因も含め、急速進行する病型とその機序を解明することは、臨床的に重要と考えられる。

## 6. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

Nishimura M: "Annual Change in Pulmonary Function and Clinical Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *Am J Respir Crit Care Med*, 185:44-52(2012)、査読有

Shimizu K: "Comparison of airway remodeling assessed by computed tomography in asthma and COPD", *Respir Med*. 105: 1275-1283(2011)、査読有

Konno S: "Beta2-adrenergic receptor polymorphisms as a determinant of preferential bronchodilator responses to  $\beta$ 2-agonist and anticholinergic agents in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease", *Pharmacogenet Genomics*, 21:687-693(2011)、査読有

[学会発表] (計3件)

牧田比呂仁: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の臨床的諸問題 自然歴とその影響因子, 日本呼吸器学会, 2011年4月23日, 東京フォーラム

Makita H: Predictors of Exacerbation in Japanese Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 3-6 2011 Nov., Asian Pacific Society of Respiriology, Shanghai

Makita H: Clinical characteristics and determinants of exacerbation in Japanese patients with COPD:Hokkaido COPD Cohort Study results, 31 March 2012, Airway Vista, Seoul

[図書] (計1件)

牧田比呂仁: 呼吸器内科, メディカルレビュー社, 5ページ (2011)

## 7. 研究組織

### (1) 研究代表者

西村 正治 (NISHIMURA MASAHARU)  
北海道大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号: 00208224

### (2) 研究分担者

今野 哲 (KONNO SATOSHI)  
北海道大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号: 20399835

南須原 康行 (NASUHARA YASUYUKI)  
北海道大学・北海道大学病院・准教授  
研究者番号: 30322811

牧田 比呂仁 (MAKITA HIRONI)  
北海道大学・医学研究科・客員研究員  
研究者番号: 70533537

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: