

令和元年6月10日現在

機関番号：12501  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2016～2018  
課題番号：16K01407  
研究課題名(和文)慢性閉塞性肺疾患における呼気ガス分析

研究課題名(英文) Expiratory gas analysis in COPD

## 研究代表者

川田 奈緒子 (Kawata, Naoko)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00400896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：COPD患者の呼気ガスについて特徴的な成分が検出されるか検討した。男性COPD患者または疑いの78検体を対象として高感度ガス分析装置を用いて質量数ごとの信号強度を測定し、呼吸機能や胸部CT検査の各臨床項目との関連を検討した。質量数200までの微量ガス成分のうち、質量数51、59付近の質量数をもつガス成分の信号強度と、閉塞性換気障害の間に逆相関を認めた。また、肺気腫の程度と59、30台前半の質量数をもつガスの信号強度と関連を認めた。COPD増悪の有無の群間比較では32、34付近の質量数で群間差を認めた。呼気ガス分析はCOPDの診断や気腫、増悪の有無などの病型を反映する可能性があると考えられた。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

COPD患者の呼気ガスを用いた今回の検討では、約200種類以上のガス成分(質量数)から特徴的な成分や組み合わせが検出される可能性があることを示した。日常臨床において問題とされる肺気腫の有無や急性増悪時の診断方法についても、特徴的な成分が検出される可能性がある。COPDの診断や病勢変化時において、呼吸機能検査や画像検査だけでなく、呼気ガス分析を組み合わせることで早期診断や臨床的に有用な情報が提供できると考える。さらに研究がすすみ、特徴的成分の同定または特徴的成分の組み合わせが検出できれば、集団検診や日常臨床において、呼吸機能検査に代わる簡易で複数回施行しやすい診断方法となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We aimed to analyze the specific components of expiratory gas in patients with COPD. We performed expiratory gas analysis in 79 male patients with COPD. We examined the components using exhalation components analysis equipment. The subjects also underwent pulmonary function tests, and MDCT. We analyzed the relation between the components in gas analysis and the clinical parameters. There were significant negative correlations between the parameters of airflow limitation and the chemical components with mass number 51 and 59. The parameters of emphysematous changes significantly correlated with the chemical elements with mass number 59. Furthermore, the chemical elements with mass number 32-34 were greater in patients with exacerbations compared to patients without exacerbation. Expiratory gas analysis might be useful for diagnosing COPD and detecting clinical features in COPD patients.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：呼気ガス COPD

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患(以下 COPD)は喫煙を背景とする進行性の気流閉塞をきたす疾患で、2030年までに世界の死因第3位になると予測され、わが国でも2014年に1万6千人以上がこの病気で死亡し、日本人男性の死亡原因の第8位になっている。しかしながら530万人以上いるとされるCOPD患者のうち、適切な診断、治療を受けている患者はわずか10%にも達していない。健康日本21ではがん、心血管疾患、糖尿病とならび重要疾患に位置付けられたが、一般国民への認知度は25%と低い。

COPDの診断には呼吸機能検査(スパイロメトリー)で1秒率が70%未満の閉塞性換気障害を呈し、他の閉塞性換気障害をきたす疾患を除外することが必要である。しかしながら、COPDの認知度や受診率、プライマリケア医におけるスパイロメトリーの普及率は低い。一方でスパイロメトリーに代わる診断や重症度評価、治療効果判定、予後予測のための指標は確立されていない。さらに、COPDには増悪を繰り返す一群や呼吸機能の低下が早く予後が不良となる一群が存在することが報告された(Nishimura M et al. AJRCCM2012)。国民の健康を脅かし、医療費増大につながる本疾患に対して、新たな診断方法、開発は喫緊の課題である。

### 2. 研究の目的

COPは喫煙を背景とする進行性の気流閉塞をきたす疾患で、2030年までに世界の死因第3位になると予測されている。わが国でも推定患者530万人以上、2013年には1万6千人以上が本疾患で死亡しているが、適切な診断、治療を受けている患者は10%にも満たない。この原因には本疾患の国民への認知度や受診率の低さとともに、診断基準である呼吸機能検査(スパイロメトリー)のプライマリケア医における実施率が低いことが指摘されている。しかしスパイロメトリーの実施には設備投資が必要であり、簡便ではない。本研究は、患者の呼気から簡便に複数回得られる呼気ガス成分を分析することにより、呼気ガス分析がCOPDの早期診断や病態把握、病勢評価のための指標となるかを検証することを目的とした。

### 3. 研究の方法

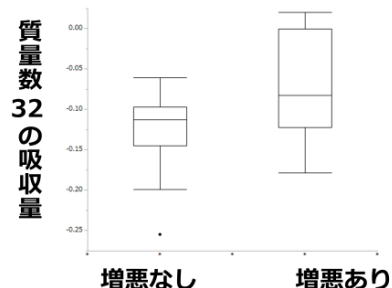
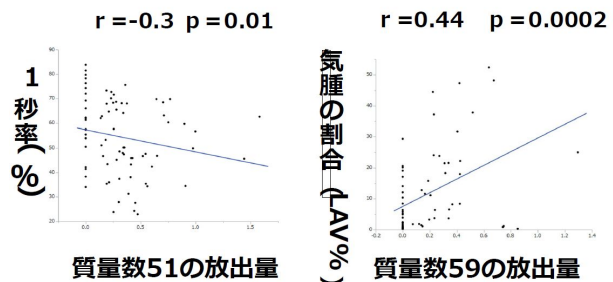
当院外来通院中のCOPD患者または疑いの78検体を対象として、呼吸機能検査、胸部CT検査に加え、呼気ガスを採取した。呼気ガスは、当科外来診察室にて呼気サンプルバッグ(約2L)を用いて採取後、測定機へ搬送した。サンプルバッグよりサンプル量0.2ml程度を取り出し高感度ガス分析装置(プレスマス®)を用いて質量数ごとの信号強度を測定した。有機ガスをはじめとするその他の約200種類にわたる質量数の項目における特徴を検証した。次に各臨床項目(呼吸機能や胸部画像所見等)との関連を検討した。急性増悪をきたした群と非増悪群での呼気ガス成分の違いを検討した。また、質量数が200を超える成分についても検出が予想されたため、一部の検体について、より高感度の質量分析計での測定((GC-MS)を使用 10検体)を追加で行い、ガス成分の詳細な同定を試みた。

### 4. 研究成果

対象者の平均年齢は71歳 全員に喫煙歴を認め、平均1秒量は1.9L 平均1秒率は55%、対標準1秒量は67%であった。患者呼気に含まれる質量数200までの微量ガス成分のうち、質量数51、59付近の質量数をもつガス成分の信号強度と、1秒量、1秒率、%1秒量の間に関連(r = -0.3, p < 0.05)を認めた。これらの項目は肺活量(VC)や%VCとの関連は認めなかった。また、肺気腫の割合(LAV%)と59、30台前半の質量数をもつガスの信号強度と関連を認めた(r = 0.4, p < 0.001 右上図)。

COPD増悪の有無の2群の群間比較では、32、34付近の質量数をもつガスの信号強度で群間差を認めた(p < 0.05 右下図)。また、GC-MSでの測定では、やアルカン系の物質にCOPDの有無について有意差を認めた(p < 0.01)。

また平行して行ったCOPD患者の2年間の経時変化の検討では、気腫性病変は禁煙群や非増悪群でも増大したが、気道病変や血管病変は、禁煙群や非増悪群では改善の傾向をしめし、COPDに関連するこ



これらの病変は必ずしも気腫性病変とは一律に変化しないことを示した。気腫性病変は継続的に悪化するのに対し、気道病変や血管病変はある程度禁煙や治療介入により改善する可能性を示した(Takayanagi S, Kawata N et al. Int J COPD 2017 査読あり) また、超高齢社会を迎え女性だけでなく男性においても注目される骨粗鬆症について、日本人男性 COPD 患者で重症度に関連して骨塩量が低下することを示した(Sakurai Y, Kawata N et al. Inter Med 2017 査読あり)。

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

1 . Ishiwata T, Abe M, Kasai H, **Kawata N(5 番目)** et al. Safety of diagnostic flexible bronchoscopy in patients with echocardiographic evidence of pulmonary hypertension. *Respiratory investigation*. 2019;57(1):73-78. 査読あり

2. Inagaki T, Terada J, Yahaba M, **Kawata N(4 番目)** et al. Heart Rate and Oxygen Saturation Change Patterns During 6-min Walk Test in Subjects With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Respiratory care*. 2018;63(5):573-583. 査読あり

3. Ishiwata T, Tsushima K, Terada J, **Kawata N(7 番目)** et al. Efficacy of End-Tidal Capnography Monitoring during Flexible Bronchoscopy in Nonintubated Patients under Sedation: A Randomized Controlled Study. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2018;96(4):355-362. 査読あり

4. Abe M, Tsushima K, Ikari J, **Kawata N(4 番目)** et al. Evaluation of the clinical characteristics of everolimus-induced lung injury and determination of associated risk factors. *Respiratory medicine*. 2018;134:6-11. 査読あり

5. Fujimoto K, Ishiwata T, Kasai H, **Kawata N(7 番目)** et al. Identification of factors during bronchoscopy that affect patient reluctance to undergo repeat examination: Questionnaire analysis after initial bronchoscopy. *PloS one*. 2018;13(12):e0208495. 査読あり

6. Takayanagi S, **Kawata N(2 番目)**, Tada Y, et al. Longitudinal changes in structural abnormalities using MDCT in COPD: do the CT measurements of airway wall thickness and small pulmonary vessels change in parallel with emphysematous progression? *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;12:551-560. 査読あり

7. Sakurai-Iesato Y, **Kawata N(2 番目)**, Tada Y, et al. The Relationship of Bone Mineral Density in Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Classified According to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Combined Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Assessment System. *Intern Med*. 2017;56(14):1781-1790. 査読あり

8. Ema R, Sugiura T, **Kawata N(3 番目)**, et al. The dilatation of main pulmonary artery and right ventricle observed by enhanced chest computed tomography predict poor outcome in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European journal of radiology*. 2017;94:70-77. 査読あり

〔学会発表〕(計 5 件)

1 .2019 年 4 月 第 59 回 日本呼吸器学会学術講演会 ミニシンポジウム 高感度ガス分析装置を用いた COPD 患者における呼気ガス成分の検討

2 . 2018 年 4 月 第 58 回 日本呼吸器学会学術講演会 ポスター発表  
気腫合併肺線維症患者における胸部 CT を用いた定量的解析と呼吸機能の関連の検討

3 . 2018 年 4 月 第 58 回 日本呼吸器学会学術講演会 ポスター発表  
喘息要素をもつ COPD 患者における胸部 CT 画像を用いた経時的変化の検討

4 .European Respiratory Society(国際学会 2017 年 9 月)Longitudinal changes in structural abnormalities using MDCT in chronic obstructive pulmonary disease

5 . European Respiratory Society (国際学会 2016 年 9 月) Persistent daytime hypercapnia

predicts poor prognosis in hypercapnic OSAS undergoing CPAP therapy

〔総説〕(計 1 件)

川田奈緒子 COPD の画像解析のための臨床的知識 臨床画像 2019 年 4 月号 vol35 No4  
査読なし

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

呼吸機能イメージング研究室のメンバー

川田奈緒子(千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科助教)

全体の研究の統括、呼気ガスの採取、呼気ガスの解析、患者登録およびデータの解析を中心に行った。

(1)研究分担者 なし

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

1. 研究協力者氏名：杉浦 寿彦(千葉大学呼吸器内科学 助教)

ローマ字氏名：Sugiura Toshihiko

2. 研究協力者氏名：松浦 有紀子(千葉大学 研究生)

ローマ字氏名：Matsuura Yukiko

3. 研究協力者氏名：多田 裕司(千葉大学呼吸器内科学 特任教授)

ローマ字氏名：Tada Yuji

4. 研究協力者氏名：安部 光洋(千葉大学呼吸器内科学 特任助教)

ローマ字氏名：Abe Mitsuhiro

5. 研究協力者氏名：伊狩 潤(千葉大学呼吸器内科学 助教)

ローマ字氏名：Ikari Jun

6. 研究協力者氏名：鈴木 英子(千葉大学呼吸器内科学 医員)

ローマ字氏名：Suzuki Eiko

7. 研究協力者氏名：櫻井 望 (かずさ DNA 研究所)

ローマ字氏名：Sakurai Nozumu

8. 研究協力者氏名：巽 浩一郎(千葉大学呼吸器内科学 教授)

ローマ字氏名：Tatsumi Koichiro

9. 研究協力者氏名：坂本 郁子(千葉大学 技官)

ローマ字氏名：Sakamoto Ikuko

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。