

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28日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590972

研究課題名(和文) 慢性閉塞性肺疾患の全身病態に対するエピジェネティクス制御の解明

研究課題名(英文) The effect of comorbidity, systemic inflammation and oxidative stress on the prognosis in COPD patients.

研究代表者

中山 勝敏 (NAKAYAMA KATSUTOSHI)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40321989

研究成果の概要(和文)：

慢性閉塞性肺疾患(COPD)とその併存症である心血管疾患(CVD)、糖尿病(DM)は皆、全身性炎症性疾患としても重要である。CVDやDMに占めるCOPDの合併頻度や、CVD、DM、COPDの全身性炎症・酸化状態の評価、予後に関して、当院外来通院中の117名の患者について検討した。CVDまたはDMの患者においてCOPDの併存頻度は40%程と、NICEスタディによる予測値より有意に高値であり、喫煙歴のあるCVD、DM患者に対する肺機能精査の重要性が示された。また、hsCRPやTNF- α を指標とした全身性炎症は、スタチンの内服により抑制されることが示された。さらに2年程の前向き観察により予後を検討した結果、上気道炎症はCOPDと、全入院はCVDとの有意な関連が示された。また、COPD患者に関しては、スタチンの使用がCOPD増悪を抑制し、長時間作用性抗コリン薬の開始が肺機能の早期減衰を抑制することが示された。COPD患者の全身炎症や増悪予防にスタチンの内服が有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：

To evaluate the effects of comorbidities (CVD and DM) with COPD, systemic inflammation, or oxidative stress on the prognosis in COPD patients, 117 patients, over 40 years old with more than 10 pack-year were recruited. As the results, the frequency of COPD in patients with CVD or DM was approximately 40.0%, higher than that (16.5%) based on the NICE study. Systemic inflammation evaluated by hs-CRP or TNF- α was reduced by statin usage. Oxidative stress evaluated by 8-OHdG increased in patients with COPD. According to the 2 year observation, the risk of common cold and the risk of hospitalization increased significantly in patients with COPD and CVD, respectively. In the analysis of COPD patients, COPD exacerbations could be reduced by statin usage, and rapid decline of pulmonary function could be reduced by tiotropium usage. The present study suggested that statin usage could improve the inflammation and QOL in the COPD patients. Comorbidity (CVD, DM, or both CVD&DM) was not associated with risk of COPD exacerbation or rapid decline of pulmonary function .

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：慢性閉塞性肺疾患、全身性炎症、酸化ストレス、基礎疾患

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、喫煙を主因とし気道炎症から進行性の気流制限を呈する病態である。近年 COPD 患者は、末梢血中 hsCRP や TNF- α の上昇が報告されており、全身性炎症疾患と捉えられている。また、COPD は多くの全身症状(心疾患や糖尿病等)を合併する。逆に心血管疾患(CVD)や糖尿病(DM)は、それぞれ血管内皮細胞の炎症と脂肪組織の炎症を持つことから、やはり全身性炎症疾患と考えられている。しかし、CVD や DM に占める COPD の合併頻度や、全身性疾患としての CVD、DM、COPD の相互の影響などの詳細はまだ不明な点が多い。したがって、基礎疾患背景ごとの COPD の合併頻度、炎症・酸化状態の評価、予後の検討は重要な研究課題である。

2. 研究の目的

- 1) CVD 患者、DM 患者における、COPD 合併頻度を検討する。
- 2) 各基礎疾患(CVD、DM、COPD)と全身炎症、酸化ストレスの程度、全身病態への影響等を検討する。
- 3) 登録患者を前向きにフォローアップし、全患者対象に上気道炎、入院、死亡のイベントリスクを検討する。また、COPD 患者対象に増悪、肺機能低下のリスクを検討する

3. 研究の方法

循環器内科(CVD 患者)、糖尿病内科(DM 患者)、呼吸器内科(基礎疾患なしの初診)を受診した 40 歳以上の喫煙歴のある患者で、同意の得られた患者にスパイロメトリーを施行。COPD の診断をおこなった。対象患者における医学的指標の他、として TNF- α /CRP、酸化ストレスの指標として尿中 8-OHdG を測定した。各基礎疾患(CVD/DM)における COPD の合併頻度を検討するとともに、CVD/DM/COPD と全身性炎症、酸化ストレス等の関係を検討した。

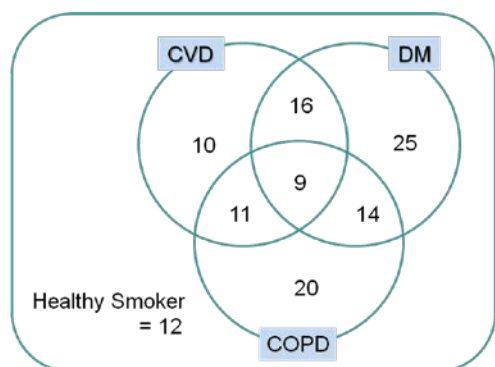


図 1. 対象患者の登録時基礎疾患の内訳

4. 研究成果

最終的に 117 名の患者がリクルートされ、平均年齢 64.1 \pm 9.9 歳、男性 108 人女性 9 人であった。基礎疾患の内訳は図 1 に示す通り、糖尿病 64 名、心疾患 46 名、COPD 54 名(各重複有)、また基礎疾患無(健康喫煙者)が 12 名であった。

1) CVD 患者、DM 患者における、COPD 合併頻度に関する検討。

表 1 に各疾患群ごと(CVD alone、DM alone、CVD+DM)の COPD 頻度と重症度を示す。他科紹介の COPD 診断患者は、すべて Stage I または Stage II であった(軽症または中等症)。本邦の全国 COPD 疫学調査である NICE Study から計算した場合の気流制限者の頻度 16.5% に比して、本研究での有基礎疾患患者(CVD、DM 患者)では COPD の合併頻度が高いことが示唆された。喫煙歴のある DM や CVD 患者は呼吸機能検査を積極的に行うことが推奨される。

表 1. 各基礎疾患における COPD 合併頻度の検討

	CVD alone n=21, M/F=19/2	DM alone n=39, M/F=37/2	CVD+DM n=25, M/F=25/0	CVD or DM n=85, M/F=81/4	COPD alone n=22, M/F=19/3	NICE Study*
Smoking Index pack * year	57.1 \pm 31.5	53.7 \pm 30.3	51.7 \pm 24.4	55.3 \pm 25.0	55.3 \pm 25.0	
COPD, n (%)	11(52.4%)	14(37.8%)	9(36.0%)	34(40%)	22(100%)	16.5%**
Stage I, n(%)	2(18.2%)	2(14.3%)	5(55.6%)	9(26.5%)	8(36.4%)	adjusted with age, sex, and smoking index
Stage II, n(%)	9(81.8%)	11(78.6%)	4(44.4%)	24(70.6%)	13(59.1%)	
Stage III, n(%)	0(0.0%)	1(7.1%)	0(0.0%)	1(2.9%)	1(4.5%)	

2) 各基礎疾患(CVD、DM、COPD)と全身炎症、酸化ストレスの程度、全身病態への影響に関する検討。

全身性炎症として hsCRP >0.1mg/dL および TNF- α >1.0 pg/mL、酸化ストレス状態として 8-OHdG >7.5 ng/mg * Cr を指標とし、その危険因子をロジスティック解析にて検討した。解析には、年齢、性別、喫煙指数、各種疾患(CVD、DM、COPD)、スタチンの使用を因子として検討した。

表 2. 全身性炎症および酸化ストレスに関するリスク因子の多変量解析

Biological condition assessed by biomarkers	Variables with significance	OR (95% CI)	P
Systemic inflammation (hsCRP >0.1mg/dL)	Statin	0.25 (0.08-0.79)	0.02
Systemic inflammation (TNF- α >1.0 pg/mL)	Age	1.06 (1.00-1.13)	0.04
	Statin	0.28 (0.10-0.85)	0.02
Oxidative stress (8-OHdG >7.5 ng/mg * Cr)	COPD	3.82 (1.33-11.0)	0.01

その結果(表 2)、hsCRP で評価した全身性炎症は、スタチンの内服により低下する傾向が認

められた。TNF- α で評価した全身性炎症は、加齢により上昇し、やはりスタチンの内服により有意に低下する傾向がみられた。スタチンは、全身性炎症性疾患の炎症抑制に有用であることが考えられた。一方、8-OHdGで評価される酸化ストレス状態は、COPDの存在により相対的高値となる確率が約4倍に上昇する傾向が認められた。未治療のCOPDは酸化ストレスの重要なリスクと考えられた。

3) 登録患者の前向きにフォローアップによる、全患者を対象とした上気道炎、入院、死亡のリスクと、COPD患者を対象としたCOPD増悪、肺機能低下のリスクに関する検討。

フォローアップされた対象は、全外来患者は117名、COPD患者は54名であった。平均観察期間は622 \pm 226日であった。肺機能減衰の解析データが入手できたCOPD患者は44名であった。最終的に観察期間中に上気道炎を経験した対象者は20名、入院は22名、COPD増悪は8名、死亡は1名であった。各リスクを Kaplan-Meier法により評価し、可能性のある因子についてCox回帰分析にて多変量解析を行った。

①上気道炎に関するリスクの評価(表3)では、COPD患者は他の全身炎症性疾患患者や健康喫煙者に比して3.5倍ほどリスクが上昇することが示された。

表3. 上気道炎に関するリスク因子の単変量解析および多変量解析

Variable	Condition	Univariate*	Multivariate analysis**	
		P-value	HR (95%CI)	P-Value
Age	(>65y)†	0.79	0.97 (0.9-1.0)	0.9
Sex	M	0.03	0.6 (0.1-1.8)	0.5
Smoking Index	>1000 p x y	0.88		
BMI	>25kg/m ²	0.4		
TNF- α	>1.0 pg/mL	0.39		
hs-CRP	>0.1 mg/dL	0.93		
8OHdG/Cr	>9ng/mg Cr	0.15	1.3 (0.5-7.8)	0.6
CVD	+	0.02	0.3 (0.2-5.8)	0.07
DM	+	0.03	0.4 (0.2-2.7)	0.1
COPD	+	0.001	3.5 (1.2-4.7)	0.04
Statin	+	0.02	0.63 (0.1-1.8)	0.5

②全入院に関するリスクの評価(表4)では、CVD患者は他の全身炎症性疾患患者や健康喫煙者に比して3倍ほどリスクが上昇することが示された。

表4. 全入院に関するリスク因子の単変量解析および多変量解析

Variable	Condition	Univariate*	Multivariate analysis**	
		P-value	HR (95%CI)	P-Value
Age	(>65y)†	0.32	0.97 (0.9-1.0)	0.31
Sex	M	0.51	0.5 (0.1-1.8)	0.3
Smoking Index	>1000 p x y	0.31		
BMI	>25kg/m ²	0.3		
TNF- α	>1.0 pg/mL	0.53		
hs-CRP	>0.1 mg/dL	0.84		
8OHdG/Cr	>9ng/mg Cr	0.98		
CVD	+	0.015	3.0 (1.1-7.8)	0.03
DM	+	0.22		
COPD	+	0.19	1.8 (0.7-4.7)	0.25
CVD+DM+COPD	+	0.23		
Statin	+	0.35		

③COPDの増悪に関するリスクの評価(表5)では、加齢により有意にリスクが上昇し、スタチンの使用により有意にリスクが低下することが示された。COPD患者の増悪予防にスタチンの内服が有用である可能性が示唆された。

表5. COPD増悪に関するリスク因子の単変量解析および多変量解析

Variable	Condition	Univariate*	Multivariate analysis**	
		P-value	HR (95%CI)	P-Value
Age	(>65y)†	0.53	1.1 (1.0-1.3)	0.021
Sex	M	0.97	0.2 (0.01-2.51)	1.9
BI	>1000 p x y	0.8		
BMI	>25kg/m ²	0.46		
TNF- α	>1.0 pg/mL	0.58		
hs-CRP	>0.1 mg/dL	0.18	0.09 (0.01-1.14)	0.063
8OHdG/Cr	>9ng/mg Cr	0.97		
CVD	+	0.53		
DM	+	0.21		
both CVD & DM	+	0.78		
COPD Stage	II or III (vs I)	0.84		
Statin	+	0.13	0.09 (0.01-0.8)	0.035
Tiotropium	+	0.14	3.0 (0.3-25.6)	0.32

④COPD患者における肺機能減衰に関するリスクの評価(表6)では、肺機能減衰の評価を□FEV1/年にて行い、 Δ FEV1/年>60mL/年の場合を急速肺機能減衰者として、そのリスクをロジスティック多変量解析により検討した(表6)。

表6. COPD患者における肺機能減衰に関するリスク因子の多変量解析

Variables with significance	OR (95% CI)	P-value
TNF- α \leq 0.1pg/mL	32.3 (2.3-500)	0.01
Tiotropium usage	0.043 (0.003-0.597)	0.019

その結果、長時間作用性抗コリン薬の開始が有意に肺機能の早期減衰を抑制することが示された。また、TNF- α の低値が肺機能の減衰に関与することが示唆された。後者に関するメカニズムとして、全身性炎症が低い方がさらなる炎症の余地があるため、減衰に関与する等が考えられる。しかしながら、その詳細は不明であり、さらなる解析が必要と考えられる。

5. 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 28件)

英文

- Hara H, Nakayama K, et al. (17人中16番目) Involvement of creatine kinase B in cigarette smoke induced-bronchial epithelial

- cell senescence. *Am J Respir Cell Mol Biol* (査読有)2011 in press.
2. Fujie H, Nakayama K, et al. (8人中7番目) Antitumor activity of type III interferon alone or in combination with type I interferon against human non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* (査読有)2011; 187: 510-9.
 3. Numata T, Nakayama K, et al. (12人中11番目) Insulin-dependent PI3- Kinase/Akt and ERK Signaling Pathways Inhibit TLR3-mediated HBEC Apoptosis. *J Immunol* (査読有)2011; 187: 510-9.
 4. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yamaya M. A new strategy with proton pump inhibitors for the prevention of acute exacerbations in COPD. *Ther Adv Respir Dis* (査読有)2011; 5: 91-103.
 5. Yamaya M, Nakayama K, et al. (12人中7番目) Procaterol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Eur J Pharmacol* (査読有)2011; 650(1): 431-44.
 6. Minagawa S, Nakayama K, et al. (12人中11番目) Accelerated Epithelial Cell Senescence in IPF and the Inhibitory Role of SIRT6 in TGF- β -induced Senescence of Human Bronchial Epithelial Cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (査読有)2010; 300: L391-L401.
 7. Asamura T, Ohru T, Nakayama K, et al. (9人中3番目) Low Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D Level and Risk of Respiratory Infections in Institutionalized Older People. *Gerontology* (査読有)2010; 56: 542-3.
 8. Sasaki T, Nakayama K, Y, et al. (9人中2番目) A randomized, single blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* (査読有)2009 57: 1453-7.
 9. Yoshida M, Nakayama K, et al. (7人中2番目) Carbocysteine inhibits oxidant-induced apoptosis in cultured human airway epithelial cells. *Respirology* (査読有)2009 14:1027-34.
 10. Asada M, Nakayama K, et al. (11人中7番目) Macrolide antibiotics inhibit respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. *Antiviral Res* (査読有)2009 83: 191-200.
 11. Tatsumi K, Shinozuka N, Nakayama K, Sekiya N, Kuriyama T, Fukuchi Y. Hichuekikito improves systemic inflammation and nutritional status in obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc* (査読無)2009 57: 169-170.
- 邦文
12. 石川威夫, 中山勝敏. 特集 COPDの諸問題 COPD増悪の機序と対策. (査読無) *呼吸器内科* 20:215-221, 2011.
 13. 荒屋潤, 中山勝敏, 桑野和義 I. 呼吸器系の生物学 4. インテグリンと呼吸器疾患 *Annual Review 呼吸器 2011* (査読無)p22-32, 2011
 14. 原弘道, 弓野陽子, 中山勝敏 特集:呼吸不全の臨床-病態と治療-COPDにみられる呼吸不全 *THE LUNG perspective* (査読無) vol 19, No1, p32-37, 2011
 15. 中山勝敏 COPDの新しいガイドライン *東京内科医会会誌* (査読無) vol 25, p 204-210, 2010
 16. 中山勝敏, 沼田尊功, 原弘道 特集 マクロライドのCOPD・炎症性呼吸器疾患治療への展開 II 呼吸器疾患への展開 1. COPD 化学療法の領域 (査読無) vol 26, No 3, p 60-67, 2010
 17. 中山勝敏, 荒屋潤, 河石真 特集 ライノウイルス感染と呼吸器疾患:最新の知見と治療への展望 II COPD・気管支喘息増悪の管理・治療 2. 漢方薬のライノウイルス感染・気道炎症抑制作用と臨床効果 化学療法の領域 (査読無) vol 25, No 12, p 66-72, 2009
- [学会発表] (計 42 件)
1. Yumino Y, Fujii S, Takasaka N, Kojima J, Hara H, Numata T, Ishikawa T, Kawaishi M, Saito K, Araya J, Nakayama K, Kuwano K. The evaluation of systemic inflammation in COPD patients comorbid with cardiovascular diseases or diabetes mellitus. European Respiratory Society Annual Congress 2011 Amsterdam, Netherland. September 25-28, 2011.
 2. Fujii S, Hara H, Araya J, Takasaka N, Yumino Y, Kojima J, Ishikawa T, Numata T, Kawaishi M, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. Insufficient autophagy is involved in accelerated cellular senescence in the pathophysiology of COPD. European Respiratory Society Annual Congress 2011 Amsterdam, Netherland. September 25-28, 2011.
 3. Yumino Y, Nojiri S, Minagawa S, Kojima J, Numata T, Hara H, Kawaishi M, Araya J, Nakayama K, Kuwano K. The study on the clinical conditions of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients comorbid with cardiovascular diseases or diabetes mellitus in Japan.

American Thoracic Society 2010
International Conference New Orleans.
May 14-19, 2010.

4. Yumino Y, Nojiri S, Minagawa S, Numata T, Hara H, Kawaiishi M, Araya J, Nakayama K, Kuwano K. Effects of pro-inflammatory cytokines on the cellular senescence in the human bronchial epithelial cells cultured in air-liquid interface methods. *European Respiratory Society 2009 Annual Congress*. Vienna. September 13-16, 2009.
5. Nakayama K, Sasaki T, Yumino Y, Minagawa S, Nojiri S, Yoshida M, Numata T, Hara H, Kawaiishi M, Araya J, Yamaya M, Kuwano K. An inhibitor of HMG-CoA reductase, pitavastatin, inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *European Respiratory Society 2009 Annual Congress*. Vienna. September 13-16, 2009.
6. 中山勝敏 [教育講演] COPDの増悪メカニズムとその予防 第51回日本呼吸器医学会学術講演会. 於: 東京フォーラム, 2011年4月22-24日
7. 中山勝敏. 各内科外来におけるCOPDの合併頻度と臨床的特徴の検討 *CHEST Forum 2010*. 於: 東京慈恵会医科大学 大学1号館, 2010年3月10日
8. 中山勝敏, 沼田尊功, 大類孝, 海老原孝枝, 弓野陽子, 荒屋潤, 荒井啓行, 桑野和善. 高齢者におけるツベルクリン反応と感染症およびその予後との関連 第49回日本呼吸器医学会学術講演会. 於: 東京フォーラム, 2009年6月12-14日
9. 中山勝敏, 吉田元樹, 大類孝, 海老原孝枝, 荒井啓行. 高齢者におけるツベルクリン反応と感染症およびその予後との関連 第51回日本老年医学会学術講演会. 於: パシフィコ横浜, 2009年6月19-21日
10. 中山勝敏. ランチョンセミナー2 喘息と慢性閉塞性肺疾患における病態と薬物療法の特徴 第3回日本薬局学会学術総会. 於: パシフィコ横浜, 2009年11月15日
11. 中山勝敏. COPDの新しいガイドライン 第177回内科医会臨床研究会. 於: 慈恵会医科大学大学1号館3階講堂, 2009年11月28日

[図書] (計5件)

1. Kuwano K, Nakayama K, Araya J. Modern insights into disease from molecule to man: Apoptosis in lung diseases. *In press*. Apoptosis (Modern Insights Into Disease from Molecules to Man) (Hardcover)~ Victor R. Preedy (Editor) Hardcover: 650 pages /Publisher: Science Pub Inc (March

2010) /Language: English /ISBN-10: 1578085837

2. Yasuda H, Yanagihara K, Nakayama K, Mio T, Sasaki T, Asada M, Yamaya M, and Fukushima M. Review-Nitric oxide and cancer: prognosis, prevention and therapy-VI. Therapeutic applications of nitric oxide for malignant tumor in animal models and human studies. Nitric Oxide (NO) and Cancer: Prognosis, Prevention, and Therapy (Cancer Drug Discovery and Development) (Hardcover) ~ Benjamin Bonavida (Editor) Hardcover: 400 pages /Publisher: Springer; 1 edition (February 2010) /Language: English /ISBN-10: 1441914315 /ISBN-13: 978-1441914316
3. 沼田尊功, 中山勝敏. 【ケアに役立つ!呼吸器疾患ナーシング】(5章)主要な呼吸器疾患の治療とケア 誤嚥性肺炎やケア施設肺炎の予防と治療について教えてください. ナーシングケアQ&A **総合医学社**:124-5, 2011.
4. 沼田尊功, 中山勝敏. 【ケアに役立つ!呼吸器疾患ナーシング】(5章)主要な呼吸器疾患の治療とケア 院内肺炎の治療とケアについて教えてください. ナーシングケアQ&A **総合医学社**:122-3, 2011.
5. 沼田尊功, 中山勝敏. 【ケアに役立つ!呼吸器疾患ナーシング】(5章)主要な呼吸器疾患の治療とケア 肺炎は、どのように分類するの? ナーシングケアQ&A **総合医学社**:120-1, 2011

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

中山 勝敏 (Nakayama Katsutoshi)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 40321989

(2)研究分担者

桑野 和善 (Kuwano Kazuyoshi)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号: 40205266

(3)研究協力者

弓野 陽子 (Yumino Yoko)

東京慈恵会医科大学・医学部・大学院生

研究者番号:

(3)研究協力者

野尻 さと子 (Nojiri Satoko)

東京慈恵会医科大学・医学部・大学院生

研究者番号：