

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：32622

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670325

研究課題名(和文)断面的な健康診断データに基づく慢性閉塞性肺疾患の発症前二次予防方略の開発

研究課題名(英文) Early prediction of chronic obstructive pulmonary disease prior to its onset based on cross-sectional health-related data obtained in a conventional health check-up.

研究代表者

中館 俊夫 (NAKADATE, TOSHIO)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：60155760

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)：10年にわたり年1回の調査が行われた職域健常者コホートで、5回以上一秒量が得られた男性687名について、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の病態を最もよく反映する一秒量の年間変化量( FEV1)と、一般的に行われる断面的な健康診断指標との関連性を統計学的に評価した結果、本人の喫煙、年齢と独立に、高感度C反応性蛋白、せき症状、25%肺活量位最大呼気流速の3項目が FEV1低下と有意に関連した。COPDのハイリスク者である喫煙者や高齢者でも、実際に発症するのはその一部である。本研究ではその発症前予測において、炎症反応の存在、気道刺激症状、気道末梢部の閉塞を反映する指標が有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Annual decline in forced expiratory volume in one second (dFEV1) was analyzed in 687 healthy male workers whose dFEV1 was measured over five years, in relation with various health-related cross-sectional data obtained in a conventional health check-up. As a result, cross-sectional status of serum C-reactive protein concentration, cough symptom, and maximal forced expiratory flow rate at 25 percent of forced vital capacity was associated with reduced dFEV1 independently from smoking and age. These results suggest that inflammation, airway irritation, and air-flow limitation in peripheral lung region might be important for the early prediction of high risk population of chronic obstructive pulmonary disease prior to its onset.

研究分野：衛生学

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 高感度CRP 気道刺激症状 最大呼気流速

### 1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease、以下 COPD) は、現在わが国の死因順位の第 9 位に位置し、進行すると呼吸困難により QOL を著しく低下させる慢性進行性疾患である。高齢化の進展により今後さらに増加すると予想され、その予防のための世界的取り組みが WHO を中心として始まっている (GOLD、Global initiative for obstructive lung disease)。

COPD はタバコ煙を代表とする種々の有害物質を長年にわたり吸入することで生じる肺の慢性炎症性疾患であることから、その予防にはタバコ対策が最も重視されてきた。しかしタバコ煙以外にも多様な空気汚染物質が COPD の原因となることから、禁煙や受動喫煙の防止だけでは COPD の一次予防策としては不十分である。また COPD と診断された時点では、すでに肺機能は一定レベル以下に低下しており、治療を始めても、その後の QOL や生命予後改善に対する効果は限定的である。従って肺機能が低下する前の段階で COPD 発症のハイリスクを検出し、予防的介入を行うことが必要であるが、これまでそのような試みは全く行われていない。

### 2. 研究の目的

本研究は、現在わが国で実施されている一般的な健康診断で得られる試料・資料の断面的な分析の範囲内で、COPD 発症のハイリスクを、まだ肺機能が正常レベルにある段階で効果的に推定する方法を検討することによって、COPD の二次予防方略を開発することを最終目的とするもので、その第一段階として、10 年間の追跡を行った健常者の職業コホートを研究対象として、COPD の進展を最も良く反映する一秒量 (以下、FEV1) の加齢に伴う低下に着目し、FEV1 加齢低下と関連する断面的な指標を、一般的な健康診断・人間ドックレベルの検査指標から選別し、FEV1 加齢低下加速を断面的に予測するモデルを検討することを目的とする。

### 3. 研究の方法

10 年間にわたり年 1 回の健康調査が行なわれた事務機器メーカーに勤務する社員コホート (全対象者 1576 人) のデータを解析した。この健康調査では、スパイロメトリーによる最大努力性呼出検査と血液、尿試料による各種バイオマーカー検査、および標準化質問票を用いた呼吸器症状調査が実施されている。本研究では、初年次に 10 年目の健康調査を実施するとともに、10 年間の試料、資料を収集、整理した。データから個人情報を除いて匿名化を施した上で、2 年次 (最終年次) に統計学的な解析を行い、COPD の予測に有用な指標の検討を行なった。

解析は、全コホート 1576 名のうち、5 年以上の調査で FEV1 が得られた男性 687 名に対して行い、COPD の病態の進行を最も的確

に示すとされる FEV1 の年間変化量 (以下、FEV1) と一般的な健康診断レベルの検査指標との関連性を統計学的に検討した。FEV1 値は、対象者ごとに年齢に対する直線回帰式を推定し、その回帰係数によって 1 年あたりの変化量として求めた。また回帰係数推定の際の標準誤差を求め、数値変数として分析する際の重み係数として利用した。

FEV1 との関連を検討する指標項目として、呼吸器症状、血液・尿試料を用いた各種バイオマーカー値、およびスパイロメトリーに基づく肺機能指標を取り上げるとともに、年齢、体格指標としての身長、および喫煙状況を検討項目として加えた。

呼吸器症状は ATS-DLD に準拠した標準化質問票を用いて、せき症状 (せき 2 度 [日に 6 回以上、週に 4 回以上]、慢性せき [年に 3 ヶ月以上毎日のように])、たん症状 (たん 2 度 [日に 6 回以上、週に 4 回以上]、慢性たん [年に 3 ヶ月以上毎日のように])、せきたん増悪 (3 週間以上続くいつもよりひどいせきたん症状)、ぜんめい症状 (ぜんめい 1 度 [かぜを引いたときに見られる]、ぜんめい 2 度 [かぜを引かないときにも見られる]、慢性ぜんめい [毎日、毎晩のように見られる])、息切れ症状 (息切れ 1 度 [早足や坂道で自覚するもの]、息切れ 2 度 [平らな道で他人から遅れる]、息切れ 3 度 [平らな道で苦しくて立ち止まる]) を検討した。

血液・尿試料を用いたバイオマーカーとして、一般に繁用される急性炎症のマーカーである高感度 C 反応性タンパク (以下、CRP)、型アレルギーの存在を示唆する非特異的 E 免疫グロブリン (以下、IgE)、肺組織の線維化を反映する臨床的マーカーである KL6 タンパク、D 型サーファクタントタンパク (以下 KL6、SPD)、および DNA の酸化的損傷のマーカーである 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (以下、8-OHdG) を取り上げた。

肺機能指標としては、努力性肺活量 (以下、FVC)、一秒率、最大中間呼気流速 (以下、MMF)、および 50%、25%FVC 位における最大呼気流速 (以下、V50、V25) を用いた。

呼吸器症状は症状の有無の 2 値、血液・尿試料バイオマーカーは、標準的な基準範囲を超えているか基準内かの 2 値変数として、複数回の調査のいずれかで症状あり、基準範囲超となったものはその値を採用した。肺機能指標は数値変数のまま分析し、複数回の測定値の平均値を各対象者の値として採用した。

統計学的な分析は SAS バージョン 9.2 を用いて行なった。数値変数の平均値の差の検定には t 検定を分散における有意差の有無に応じて行なった。相関分析には、数値変数では Pearson の、カテゴリ変数が含まれる場合は Spearman の順位相関係数を用いた。多変量解析には、目的変数のタイプに応じて、ロジスティック回帰分析および共分散分析を使い分けた。

#### 4. 研究成果

(1) 指標ごとの FEV1 との関連性分析  
 予測のための候補指標のスクリーニングとして、FEV1 との関連を指標ごとに単変量解析した。肺機能レベル、年齢、身長は数値変数として、FEV1 との間の相関分析を行い評価した。せき、たんなどの呼吸器症状、CRP などのバイオマーカー検査指標については、症状・検査値異常の有無によって2群に分け、FEV1 の平均値をt検定によって比較した。結果を表1に示す。なお解析の精度を考慮して、症状・検査値異常ありのものが30名に満たないKL6、慢性ぜんめい、息切れ3度については別途個別に検討を行った。

表1 FEV1(ml/年)と各指標の関連

(単変量解析)

指標	相関係数 / 平均値の差 (SE)	p 値
[一般項目]		
年齢 (歳)	-0.09	0.01
身長 (cm)	0.01	0.77
喫煙 (開始時)	-6.0(3.3)	0.07
喫煙 (期間中)	-6.6(3.5)	0.06
[バイオマーカー]		
CRP	-5.6(2.8)	0.04
IgE	-2.0(2.8)	0.48
OHdG	4.6(3.8)	0.23
[呼吸器症状]		
せき2度	-7.3(2.9)	0.01
慢性せき	-5.1(3.7)	0.17
たん2度	-1.7(2.9)	0.56
慢性たん	0.5(3.4)	0.88
せきたんの増悪	-6.3(2.9)	0.03
ぜんめい1度	-7.1(3.5)	0.04
ぜんめい2度	-4.0(6.0)	0.50
息切れ1度	-3.5(3.2)	0.27
息切れ2度	-9.4(5.7)	0.10
{肺機能レベル}		
FVC (L)	0.02	0.67
一秒率 (%)	0.17	0.001
MMF (L/秒)	0.11	0.03
V50 (L/秒)	0.11	0.03
V25 (L/秒)	0.21	<.0001

(1) - 1 基本属性 (年齢、身長、喫煙)  
 身長とは有意な相関は見られないことから、今回の FEV1 の評価において、体格補正は実施しなかった。一方年齢は FEV1 と有意な負の相関を示した。加齢に伴って FEV1 の減少量が増加する、すなわち FEV1 低下が加齢に伴って加速することが示され、既存の研究結果と一致するものであった。

喫煙に関しては、追跡開始時、および追跡期間中の喫煙の有無の2通りで FEV1 を比較したが、予想に反して、FEV1 の平均値に有意な差は認められなかった。解析を、6年を越える追跡を行った398名に限定しても、FEV1 は喫煙者で-6ml程度低値となり、FEV1 減少量の加速傾向を示唆するものの、統計学的に有意な FEV1 減少の加速は示さなかった。しかし既存の研究から喫煙者のうち FEV1 の減少が加速するものは一部に過ぎないことが示されており、また禁煙などにより喫煙習慣を変更する者も少なくなく、本研究においても、追跡開始時の喫煙者のうち約20%が追跡期間中に禁煙していることから、この結果は、以降の解析において喫煙を考慮する必要がないということではなく、調整変数として喫煙を取り入れた解析を行うことが妥当であると考えられる。

(1) - 2 血液・尿中バイオマーカー値  
 各バイオマーカーについて、基準範囲超過と基準範囲内の2群に分けて FEV1 を比較した。一般的な炎症マーカーであるCRPは基準範囲超過の群が FEV1 平均の有意な低値、すなわち減少量の有意な増加を示し、1年当たり約5.5ml程度の減少加速であった。一方DNAの酸化的損傷を反映する8OHdG、アレルギーの存在を示唆するIgE、肺の繊維化を反映するSPDでは、基準範囲との比較による2群の間で FEV1 平均値の有意な差は認められなかった。

#### (1) - 3 呼吸器症状

症状訴えの有無により FEV1 を比較すると、せき症状の有訴者では、症状のないものに比べて有訴者は FEV1 が低値、すなわち FEV1 の減少が大きい傾向にあり、症状が3ヵ月以上続く慢性せきでは有意ではなかったものの、週に4日以上で1日6回以上の頻度で症状を有することを示すせき2度では有意差が認められ、その差は約-7mlであった。一方従来から慢性気管支炎の診断基準に取り入れられているたん症状では、有訴者が症状のないものに比べて低値を示す傾向にあったが、たん2度、慢性たんのいずれにおいても FEV1 に有意な差は認められなかった。3週間以上通常の状態よりもひどいせきやたんの症状があったことを示すせきたんの増悪症状では、せき2度の場合と同様に、有訴者が FEV1 の減少量の有意な増加を示し、FEV1 の差は約-6mlであった。

ぜんめい症状では、せき症状と同様に、有訴者で FEV1 の低下傾向を認めた。とくに、か

ぜをひいたときに症状が現れるぜんめい1度では、有意な FEV1 減少の加速を認め、FEV1 の差は約-7ml であった。かぜをひいていない時にも症状を認めるぜんめい2度では、ぜんめい1度と同様の傾向を認めるものの、有訴者数が少なく有意な差ではなかった。息切れ症状においても、有訴者において FEV1 が低値を示す傾向にあったが、有訴者数が他の症状に比較して少ないこともあり、有意な差は認められなかった。

#### (1) - 4 肺機能レベル

スパイロメトリーによる努力性呼出の各指標値（絶対値）との関係では、いずれの指標においても FEV1 と正の相関が認められ、FVC を除くすべての指標において、有意な相関が認められた。肺機能レベルが低いほど、FEV1 が小さい、すなわち FEV1 の減少が加速していることを示していた。最も強い相関を示したのは V25 で、相関係数は約 0.21 であり、続いて一秒率が約 0.17 であった。

#### (2) 候補指標の絞り込み

以上の結果から、予測のための候補指標として、年齢、CRP、せき2度（以下、せき症状）、せきたん増悪、ぜんめい1度（以下、ぜんめい症状）、一秒率、MMF、V50、V25 の9つが抽出され、喫煙を調整のための指標として加えた10指標を以降の解析に用いることとして、初めにこれら10指標の相互の関連性を検討した。

表2 FEV1 減少加速の定義と症状項目のオッズ比

	FEV1 カットオフ値		
	<-50nl	<-60nl	<-70nl
せき2度	1.16	1.54	2.32
せきたん増悪	1.30	1.42	0.70
ぜんめい1度	1.35	1.19	1.10

まず呼吸器症状の3指標、肺機能レベルの4指標について、それぞれ相互の関連性を検討した。症状については、2つの症状のペア3通りを作り、それぞれのオッズ比を求めると、せき症状とせきたん増悪、せき症状とぜんめい症状、せきたん増悪とぜんめい症状の3通りでそれぞれ、3.96、3.13、3.01と高い関連性を示した。また症状ありを1、なしを0とダミー変数化し、FEV1 を目的変数とする重回帰分析を行ったところ、せき症状、せきたん増悪、ぜんめい症状の独立した寄与はそれぞれ、-5.1ml、-3.9ml、-4.8ml であり、統計学的には有意ではなかったが、せき症状の寄与が最も大きかった。さらに FEV1 の値により FEV1 減少の加速者を以下の3通りで定義した場合に、3症状がその予測にどの程度関連するかをロジスティック回帰分析によって検討した。表2に示すように、f FEV1 値

が-50ml 以下、-60ml 以下、-70ml 以下を加速者とした場合、最も大きな寄与を一貫して示したのはせき症状であった。すなわち加速者を-50ml 以下から-60ml 以下、-70ml 以下と絞り込むにつれてオッズ比が増加し、-70ml 以下で最大のオッズ比2.32となった。

表3 FEV1 を目的変数とする重回帰分析による肺機能レベル指標の寄与推定値は標準化した数値である。

	偏回帰係数	標準誤差
一秒率	2.68	2.79
MMF	-7.45	7.36
V50	3.24	7.02
V25	7.22	2.77

肺機能レベルについては、候補となった4指標のすべての組み合わせについて、相関分析によって関連の強さを評価した。最も相関係数が小さかったのは一秒率とV50の相関係数0.78で、その他の組み合わせでは、いずれの相関係数も0.80を超えており、候補となった肺機能レベルの指標は相互に極めて強い相関関係を持つことが明らかであった。次に

FEV1 を目的変数とし、4候補指標を説明変数とする重回帰分析を行った。結果は表3に示すように、標準化した偏回帰係数絶対値が最も大きな値を示したのはV25であり、1標準偏差当たりのFEV1の変化量は約7.2mlと有意な(p=0.009)寄与であった。他の3指標の偏回帰係数はいずれも有意な寄与を示さず、一秒率、V50の寄与はV25の1/3以下と小さく、MMFでは単変量分析であるt-検定の結果と反対の寄与となった。

これらの結果から、呼吸器症状ではせき症状、肺機能レベルではV25がまず選択すべき指標であると考えられ、そのほかの症状指標、肺機能指標はこの2指標ときわめて高い相関を有し、これらの指標を考慮すれば、それ以上のFEV1に対する影響はごく小さいものと考えられた。

#### (3) 予測モデルの検討

まず喫煙、年齢、CRP、せき2度、V25の5指標の相互の関連性を相関分析によって検討した。統計学的に有意な関連が認められたのはV25で、年齢との相関係数が-0.58、喫煙の有無およびCRPとの順位相関係数はそれぞれ0.11、0.13であった。喫煙、CRPとの相関はごく弱いものであるが、年齢とは中等度の相関であることから、これら5指標を用いた

FEV1 の予測を検討する上で考慮する必要があると考えられた。

予測モデルの検討は、FEV1 を数値変数とした場合と、FEV1 の平均値の約2.5倍を超える減少量に相当する、FEV1 が-70ml/年以下

を低下加速者と定義し、加速者と、それ以外を正常範囲とする2値変数とした場合の2通りで検討を行った。

FEV1を目的変数、5変数を説明変数とする一般化線型モデルによる分析を行うと、V25が独立した有意な寄与を有するのに対して、年齢は独立した有意な寄与を示さなかった。前述のようにV25と年齢は中等度の相関関係にあるので、年齢を説明変数から除外し、4変数によるモデルを作成した。喫煙は喫煙、前喫煙、非喫煙の3値の調整変数としてモデル内に残すことで、COPDの最大のリスク要因とされる喫煙とは交絡しない独立した寄与を持つ予測のモデルを検討した。その結果、残りの3変数の寄与はそれぞれ、V25の1標準偏差分の低下で-6.1ml、せき症状ありで-5.7ml、CRP基準範囲超で-2.5mlとなり、V25では統計学的にも有意な寄与であった。

FEV1が-70ml以下をFEV1減少加速者とした2値変数を目的変数とするロジスティック回帰分析においても、年齢とV25を比較するとV25が強い寄与を示したので、前述の一般化線型モデルと同様に、喫煙を3値の調整変数として含む4変数のモデルを作成した。偏回帰係数に基づくFEV1減少加速に対するオッズ比は、V25の1標準偏差分の低下で1.25、せき症状ありで1.89、CRP基準範囲超で0.85となり、せき症状では統計学的にも有意なオッズの増加を認めた。V25のFEV1減少加速オッズとの関連は直線関係とは限らないので、FEV1減少加速を効率よく予測するためのカットオフ値を検討した。図1に示すように、V25の標準化偏差を-0.5から1.5まで0.25刻みで変化させたときのFEV1減少加速とのオッズ比は、-1.25標準偏差以下で3.9と最も高値を示した。

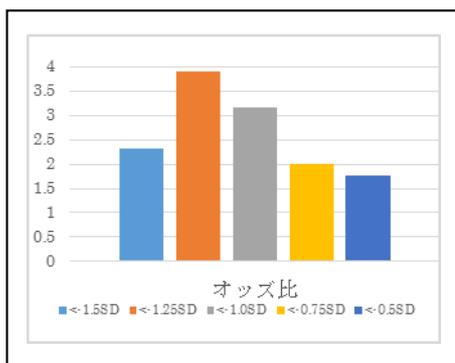


図1 V25カットオフ値によるFEV1減少加速に対するオッズ比の変化

#### (4) 付加的な指標の検討

症状・検査値異常者が30名に満たない指標について、その有無によるFEV1平均値の違いを検討すると、慢性ぜんめいを認めた3名ではFEV1平均値が66ml低値であり、また息切れ3度を認めた12名では同平均値が36ml低下していた。KL6値が基準を超えていた12名では平均値に大きな差は認められなかった。慢性ぜんめい、息切れ3度における

平均値の差は、異常ありの数が少ないため統計学的には有意なものではないが、観察された差の絶対値は大きく、予測のための補足指標として今後さらに検討する必要がある。

#### (5) COPD予測のための指標

以上の結果を総合した結果、5年以上の追跡により観察されたFEV1減少の加速に対する喫煙と独立した予測指標として、1日6回以上、週4回以上せき症状があること、V25が集団の中で1.25標準偏差以上下回っていること、高感度CRPが基準値以上に増加していることの3つが抽出され、相加的にリスクを増加させると考えられる。また頻度は少ないが、高度のぜんめいおよび息切れ症状がFEV1減少の加速に関連する可能性が認められた。抽出された指標のうち、V25はスパイロメトリーで得られる肺機能指標の中で、より気道の末梢部位の状態を反映する指標である。COPDは気道末梢部に病変を有すると考えられることから、本研究の結果は妥当なものと考えられる。呼吸器症状の中でせき症状が抽出され、たん症状は抽出されなかった。この2症状は関連性が深く、とくに慢性のたん症状は慢性気管支炎の診断基準とされてきた。しかし現在では気道の過分泌を反映するたん症状はCOPDとは異なる病態であることが証明されていることから、この結果は妥当なものである。ぜんめい症状の結果にも示されるように、せき症状は気道の過敏性を反映する症状としてFEV1の減少加速と関連したものと考えられる。また一般的な炎症マーカーである高感度CRPが抽出された。FEV1の減少加速との関連は統計学的には有意でない場合もあるが、他の指標とは独立した寄与を常に示しており、このことは生体内の炎症の存在がFEV1減少加速に関連する可能性を示している。CRPは急性の炎症マーカーであることから、より関連性の大きな指標が存在する可能性があり、今後他の炎症マーカーについて検討する必要がある。

本研究のFEV1減少加速はCOPDと直接一致するわけではないが、現在の一般的な健康診断、人間ドックで行われる一時点における検査結果に基づいて、一定のリスク予測ができる可能性が示されたものと考えられる。炎症マーカー、肺機能としてより精度の高い指標を検索することによって予測の精度をさらに改善できる可能性がある。

#### 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 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0件）

取得状況（計 0件）

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

中館 俊夫（NAKADATE TOSHIO）

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：60155760

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし