

COPD Selected Papers

2017.10~12

論文選定方法

発行時期 : 2017年10~12月の3ヵ月間([Epub ahead of print]も対象としたため、実際には2018年1月以降に発行されたものも含まれます。)

対象雑誌 :

基礎系 : Nature, Cell, Nat Genet, Nat Immun, EMBO J, Am J Respir Cell Mol Biol, Am J Physiol, Proc Natl Acad Sci USA, J Clin Invest, Nat Commun, J Exp Med

臨床系 : Lancet, N Engl J Med, JAMA, BMJ, Ann Intern Med, Lancet Respir Med, Nat Med

学会誌 : Chest, Thorax, Eur Respir J, Am J Respir Crit Care Med, Respirology, Ann Am Thorac Soc, Respir Med

(「日本の施設からの報告」はすべての英文誌を対象としています。)

1. 上記の雑誌に掲載されたCOPDに関する原著論文より、本誌編集委員である永井厚志先生・西村正治先生・三嶋理晃先生が、医療関係者にとって有益であるという観点から約30論文を厳選します。
2. メディカルレビュー社編集部にて、2名以上の編集委員が推薦した論文を掲載とします。(全員が推薦したものは★で示しています。)
3. 掲載論文は、病因・病態、診断・評価、治療などのカテゴリーに分け、編集部で抄訳を付します。
4. 掲載論文および抄訳は、本誌編集主幹 福地義之助先生のご監修を経て、発刊決定となります。

● 疫学および全般的話題

Sinharay R, Gong J, Barratt B, et al.

Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age-matched healthy controls : a randomised, crossover study.

Lancet. 2018 Jan 27 ; 391 (10118) : 339-349.

交通量が多く大気汚染レベルの高い街路における歩行が呼吸および循環に及ぼす影響を、交通のない環境における歩行と、60歳以上の高齢者のランダム化クロスオーバー試験で比較した。大気汚染物質はOxford StreetでHyde Parkと比較して高濃度であった。COPD患者は、Hyde Park歩行後と比較して、Oxford Street歩行後に咳・痰・息切れ・喘鳴をより多く報告した。すべての参加者において、Hyde Park歩行後は、呼吸機能(FEV₁とFVC)の増加、脈波伝播速度(PWV)および脈波増大係数の減少が得られた。これらの利益的反応はOxford Street歩行後では減弱していた。

Cabrera López C, Casanova Macario C, Marín Trigo JM, et al.

Comparison of the 2017 and 2015 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Reports. Impact on Grouping and Outcomes.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Feb 15 ; 197 (4) : 463-469.

COPD 819例を前方視的に平均5年追跡し、GOLD 2015年版と2017年版でABCDグループに分け特徴を比較した。2015年版と比較して2017年版のグレーディングでは、グループCとDの患者が半減していた。チャールソン併存疾患指数は、2015年版ではグループDでBよりも高かったが、2017年版では同等になっていた。2017年版では、BODE指数と死亡リスクは、BとDで、AとCよりも高くなっていた。死亡リスクは2017年版よりも2015年版でより正確に予測可能であった。

★
3

Oelsner EC, Smith BM, Hoffman EA, et al.

Associations between emphysema-like lung on CT and incident airflow limitation : a general population-based cohort study.

Thorax. 2017 Oct 26. [Epub ahead of print]

一般住民において、CTでみられる気腫様病変が呼吸機能に影響を与えるかを検討した。ベースライン時に気管支拡張薬吸入前の気流閉塞がない2,045例のデータを用いた。ベースライン時のCTに気腫様病変があることは、5年の追跡期間において、喫煙歴と独立して、気流閉塞発症のオッズ比を上昇させていた(気管支拡張薬吸入前OR 2.62、気管支拡張薬吸入後OR 4.38)。

4

Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, et al.

Combined Impact of Smoking and Early-Life Exposures on Adult Lung Function Trajectories.

Am J Respir Crit Care Med. 2017 Oct 15 ; 196 (8) : 1021-1030.

幼少時の呼吸器環境と中年時のFEV₁とFVC変化に、喫煙習慣がどのように影響するかを検討した。2,172例において、43歳時のFEV₁に対して、喫煙と幼少時の呼吸器感染($p=0.04$)および幼少時の家庭内過密($p=0.009$)は有意な相乗作用がみられた。FEV₁の低下は喫煙者で有意に大きかったが($p<0.001$)、幼少時のいかなる呼吸器環境もFEV₁の低下に影響を与えなかった。また喫煙も幼少時の呼吸器環境もFVC低下とは関連していなかった。

● 併存症および肺合併症

5

Rocha A, Arbex FF, Sperandio PA, et al.

Excess Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Heart Failure Overlap. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance.

Am J Respir Crit Care Med. 2017 Nov 15 ; 196 (10) : 1264-1274.

COPDと心不全の併存している患者におけるVE/Vco₂の増加のメカニズムを検討し、肺容量・呼吸困難感・運動耐容能への影響を調べた。換気非効率性はPcCO₂(c=毛細血管)と密接に関連したが、死腔/1回換気量比とは関連しなかった。22名中10名の患者は運動時PcCO₂が35mmHg以下に常に維持していた(低二酸化炭素血症)。これらの患者は低二酸化炭素血症のない群より換気効率が悪化していた($p<0.05$)。低二酸化炭素血症群は安静時のPaCO₂が低く、肺拡散能も低かった($p<0.01$)。この群の過剰な換気応答は運動時の高いPcCO₂と関連していた。しかし、低二酸化炭素血症群は吸気時の機械的拡張性が悪く呼吸困難感も強いので、運動耐容能は低かった($p<0.05$)。

6

Cottin V, Hansell DM, Sverzellati N, et al.

Effect of Emphysema Extent on Serial Lung Function in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.

Am J Respir Crit Care Med. 2017 Nov 1 ; 196 (9) : 1162-1171.

IPF(特発性肺線維症)患者におけるベースラインの気腫性病変の拡がり48週後の呼吸機能の変化について検討した。気腫性病変は38%にみられた。線維化と気腫性病変の拡がりには有意な負の相関がみられた($r=-0.232, p<0.001$)。四分位解析では、最も気腫性病変の拡がり大きい患者群で、最もFVCの低下は少なく、気腫性病変のない患者群と比較して、48週後に3.32%の違いがみられた($p=0.047$)。IPFでかつ気腫性病変が15%以上ある患者においては、FVCの測定は疾患進行のモニタリングに十分ではないと考えられる。

● 病因・病態解析

7

Ghosh M, Miller YE, Nakachi I, et al.

Exhaustion of Airway Basal Progenitor Cells in Early and Established COPD.

Am J Respir Crit Care Med. 2017 Dec 6. [Epub ahead of print]

COPDのある喫煙者とCOPDのない喫煙者において、気道基底前駆細胞と呼吸機能との関係を検討した。非COPDと比較してCOPDにおいては、基底前駆細胞の数・自己再生能力・分化能力のすべてが低下していた。COPDの前駆細胞は、基底細胞と粘液細胞が増加し、線毛細胞の減少した上皮を産生した。前駆細胞の枯渇は呼吸機能と関連し、呼吸機能が、前駆細胞数の多い非COPDとCOPDの間である(前駆細胞の枯渇した)非COPDの一群が発見された。このことは前駆細胞の枯渇はCOPDの病態形成に関連していることを示している。



- 8** Bazhanov N, Ansar M, Ivanciuc T, et al.
Hydrogen Sulfide : A Novel Player in Airway Development, Pathophysiology of Respiratory Diseases, and Antiviral Defenses.
Am J Respir Cell Mol Biol. 2017 Oct ; 57 (4) : 403-410.
- 硫化水素 (H₂S) は哺乳類におけるシグナリング分子であり、ガス状伝達物質と定義されている。H₂Sは、シナプス伝達・血管の緊張度・血管新生・炎症・細胞シグナリングを含む各種機能において生理学的役割を果たしている。呼吸器においては、内在性H₂Sは、気道の調子・肺循環・細胞増殖またはアポトーシス・線維化・酸化ストレス・炎症など重要な機能の調節に参加している。H₂S産生の変化は、喘息とCOPDを含む各種急性慢性炎症性肺疾患の病態形成に関与することが近年明らかになった。また最近われわれは、細胞のH₂Sは、その抗炎症作用とは独立して、広いスペクトラムの抗ウイルス作用をもつことを発見した。
- 9** Obeidat M, Li X, Burgess S, et al.
Surfactant protein D is a causal risk factor for COPD : results of Mendelian randomisation.
Eur Respir J. 2017 Nov 30 ; 50 (5) . pii : 1700657.
- COPD患者4,061例において、血中サーファクタントプロテインD (SP-D) レベルと関連する遺伝子変異を同定した。染色体6と10と16の3つの領域がGWAS有意に血中SP-Dレベルと関連していた。メンデルランダム化解析で、血中SP-Dレベルの増加と関連している変異は、COPDリスクを減少させ、呼吸機能低下を減速させていた。SP-DはCOPDの極めて有望なバイオマーカーであり治療ターゲットであると考えられる。
- 10** Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, et al.
Prevalence of persistent blood eosinophilia : relation to outcomes in patients with COPD.
Eur Respir J. 2017 Nov 22 ; 50 (5) . pii : 1701162.
- 血中好酸球増多 (≥ 300/μL) の持続とアウトカムの関係、CHAINコホートのCOPD 424例とBODEコホートのCOPD 308例で検討した。COPD患者 (FEV₁予測値60%未満) においては、CHAINコホートの15.8%、BODEコホートの12.3%が2年以上持続して好酸球増多であった。増悪発生率は、好酸球増多の有無で違いはみられなかった。全死亡率は、好酸球増多の患者群では、好酸球が多くない (< 300/μL) 患者群と比較して、有意に低下していた (p = 0.026)。
- ★ 11** Reidel B, Radicioni G, Clapp PW, et al.
E-Cigarette Use Causes a Unique Innate Immune Response in the Lung, Involving Increased Neutrophilic Activation and Altered Mucin Secretion.
Am J Respir Crit Care Med. 2018 Feb 15 ; 197 (4) : 492-501.
- 電子タバコの気道に対する影響を検討した。電子タバコ使用者の喀痰では、非喫煙者と比較してアルデヒド解毒と、タバコ煙と関連した蛋白に關係する酸化ストレスが有意に増加していた。COPDと関連する先天性防御蛋白のレベルも、電子タバコ使用者で有意に上昇していた。電子タバコ使用者の喀痰では、好中球数の有意の増加はなかったが、好中球の顆粒および好中球細胞外トラップ (NET) に関連した蛋白の有意な増加がみられた。また、喫煙者と電子タバコ使用者ではムチンMUC5ACの濃度上昇が観察された。電子タバコの使用は、気道分泌における先天性防御蛋白のプロファイルを変化させ、それは喫煙と同様の变化と独特の変化を誘導する。
- 12** Kim VL, Coombs NA, Staples KJ, et al.
Impact and associations of eosinophilic inflammation in COPD : analysis of the AERIS cohort.
Eur Respir J. 2017 Oct 12 ; 50 (4) . pii : 1700853.
- 好酸球性炎症のあるCOPDについて、このフェノタイプの持続性、増悪時における変化、臨床フェノタイプ・増悪・感染との関連について検討した。ベースラインの血中好酸球が2%以上のCOPDでは、年間を通じて好酸球増多が持続する傾向が高く、増悪時に好酸球性炎症を起こすリスクが有意に高かった (p < 0.001)。増悪時に好酸球が2%以上であることおよび安定期に好酸球が優勢であることは、増悪時の細菌感染リスク低下と関連していた。

● 診断・評価に関する話題

- ★
13 Price DB, Buhl R, Chan A, et al.
Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility : a randomised controlled trial.
Lancet Respir Med. 2018 Jan ; 6 (1) : 29-39.
- 14 非特異的呼吸器症状をもつ患者における、ベースラインの呼気一酸化窒素 (FeNO) 濃度と吸入ステロイド薬 (ICS) への反応性との関係を、二重盲検ランダム化プラセボ対照試験で検討した。咳・喘鳴・息切れがあり、気管支拡張薬吸入後の可逆性が20%未満で診断のついていない患者を登録し、4週間のICS群とプラセボ群にランダム化した。患者はベースラインのFeNo正常 (≤ 25ppb) ・中間 (25 < FeNO < 40ppb) ・高 (≥ 40ppb) に階層化された。主要評価項目はACQ7平均スコアの変化とした。ベースラインのFeNOと治療群の相互作用は、ベースラインのFeNOが10ppb増加するごとに、ACQ7の変化がプラセボ群と比較してICS群で優れているという結果であった。
- 14 Halper-Stromberg E, Yun JH, Parker MM, et al.
Systemic Markers of Adaptive and Innate Immunity are Associated with COPD Severity and Spirometric Disease Progression.
Am J Respir Cell Mol Biol. 2017 Dec 5. [Epub ahead of print]
- 14 COPDの進行は血中免疫細胞の構成の変化と関連している。COPDGeneとECLIPSE研究の6,299例を対象に血球数および構成割合と、喫煙状態で補正したFEV₁との関連を検討した。またECLIPSEの症例で測定細胞数とFEV₁の3年間の変化との関連を検討した。FEV₁のレベルはリンパ球数と正の相関を示し、好中球や単球といった骨髄系細胞数と負の相関を示すことが判明した。多変量モデルでは、細胞数および構成割合はFEV₁と有意に関連していた。またリンパ球・単球・好酸球数は、呼吸機能の3年間の変化を予測可能であった。
- ★
15 Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, et al ; SPIROMICS investigators.
Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity : an analysis of the SPIROMICS cohort.
Lancet Respir Med. 2017 Dec ; 5 (12) : 956-967.
- 15 喀痰中または血液中の好酸球濃度上昇が、COPDの重症フェノタイプと関連するか、また血中好酸球濃度は喀痰中好酸球濃度を予測可能かを、SPIROMICSコホートのデータを用いて検討した。喀痰中好酸球高値群では低値群と比較して、%FEV₁が有意に低下していた。CTで測定した気腫性病変とエアートラッピングは、喀痰中好酸球高値群で低値群と比較して有意に重度であった。ステロイド治療を必要とする増悪は、喀痰中好酸球高値群で低値群と比較して有意に頻度が高かった。%FEV₁は血中好酸球低値群と高値群で有意差がみられたが、喀痰で観察されたより差は小さかった。血中好酸球数は喀痰中好酸球数と弱いが有意な関連を有していたが偽陽性率も高かった。
- 16 Washko GR, Coxson HO, O'Donnell DE, Aaron SD.
CT imaging of chronic obstructive pulmonary disease : insights, disappointments, and promise.
Lancet Respir Med. 2017 Nov ; 5 (11) : 903-908.
- 16 CTイメージングは、COPDなどの肺の構造の生体内アセスメントを提供可能で容易に定量化できるツールである。CTデータから得られた情報は、多くの臨床的・疫学的・遺伝学的研究に用いられ、患者の階層化や予後予測、臨床研究のエンドポイントの決定が行われてきた。これらの努力により、喫煙者の肺疾患の多様性に関する理解が得られたが、依然として、COPDの新たな治療が発見されたり、治療の個別化が行われるには至っていない。このような限界は、新たなイメージ解析技術 (CTとMRI) の基礎的技術革新、アカデミアと産業界のより緊密な連携、生物医学研究者間の広汎なデータ共用のための努力によって開かれるであろう。



17 Diaz AA, Strand M, Coxson HO, et al.
Disease Severity Dependence of the Longitudinal Association Between CT Lung Density and Lung Function in Smokers.
Chest. 2017 Oct 21. [Epub ahead of print]

COPDがある、またはない喫煙者において、CTでみられる肺組織変化のFEV₁に対する影響を5年間経時的に検討した。肺密度と呼吸機能の関連の方向性はGOLDの重症度に依存していた。呼吸機能の保たれている喫煙者では、肺密度が低下することは2.8mLのFEV₁上昇と有意に関連していた (p=0.02)。これに対して、GOLDⅢからⅣのCOPDの喫煙者では、肺密度が低下することは、4.1mLのFEV₁低下と有意に関連していた (p=0.002)。

● 薬物治療について

★ 18 Aaron CP, Schwartz JE, Hoffman EA, et al.
A Longitudinal Cohort Study of Aspirin Use and Progression of Emphysema-like Lung Characteristics on CT Imaging : The MESA Lung Study.
Chest. 2017 Dec 12. [Epub ahead of print]

抗血小板薬であるアスピリンのレギュラーユース (常用) が、CT上の気腫様肺の進行および呼吸機能の低下を遅らせるか、MESA Lung Studyで検討した。ベースライン時4,257例の平均年齢は61±10歳、54%が既喫煙者、22%がアスピリンを常用していた。気腫性病変の進行は、アスピリン常用者では、非アスピリン使用者と比較して有意に速度が低下していた (p=0.01)。アスピリン使用と呼吸機能の変化との間に関連はみられなかった。

19 Bel EH, Ten Brinke A.
New Anti-Eosinophil Drugs for Asthma and COPD : Targeting the Trait!
Chest. 2017 Dec ; 152 (6) : 1276-1282.

好酸球性気道炎症は、慢性気道疾患の最も影響が強く治療可能な特性と考えられており、この10年間にいくつかのモノクローナル抗体と小分子化合物が発達してきた。しかし、これらの薬剤もすべての患者に平等に効果があるわけではない。この治療反応の多様性は、好酸球性炎症を引き起こす分子パスウェイやエンドタイプが異なることに関連していると考えられている。そのため、潜在する病態生理学的疾患メカニズムと関連し、新たな生物学的製剤への反応性を予測・モニタリングできる、測定が容易で再現性のあるバイオマーカーの探索が急務である。

● 増悪について

20 Wang Z, Singh R, Miller BE, et al ; COPD MAP.
Sputum microbiome temporal variability and dysbiosis in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations : an analysis of the COPD MAP study.
Thorax. 2017 Dec 21. [Epub ahead of print]

COPD MAPコホートの一部COPD281例716の喀痰サンプルで、ベースラインと増悪時のマイクロバイオームの変化を検討した。増悪時のベイネラ属の弱い有意な減少を除けば、マイクロバイオームの構成は施設間および安定期と増悪時で一致していた。モラクセラ属の増加は、細菌の多様性と負の相関を有していた。細菌による増悪と好酸球性気道炎症による増悪ではマイクロバイオームは異なっていた。増悪時の細菌バランス失調 (dysbiosis) は41%の増悪でみられた。Dysbiosisは、特に好酸球性炎症も伴う増悪において、呼吸機能低下で示される増悪重症度上昇と関連していた。

Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al.

Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations : the RESTORE study.

Eur Respir J. 2017 Oct 12 ; 50 (4) . pii : 1700711.

21

RESTORE試験は、prospectiveランダム化二重盲検プラセボ対照試験で、患者はエルドステイン300mg 2回/日かプラセボを通常のCOPD治療に追加で12ヵ月投与された。主要評価項目は試験期間中の急性増悪の回数であった。445例のpre-specified ITT集団において、エルドステインは増悪率を19.4%と有意に抑制した ($p=0.01$)。またエルドステインは、イベントの重症度にかかわらず、増悪の期間を24%と有意に減少させた ($p=0.023$)。

● 日本の施設からの報告

Sawa K, Koh Y, Kawaguchi T, et al.

PIK3CA mutation as a distinctive genetic feature of non-small cell lung cancer with chronic obstructive pulmonary disease : A comprehensive mutational analysis from a multi-institutional cohort.

Lung Cancer. 2017 Oct ; 112 : 96-101.

22

COPDを併存しているNSCLCに特徴的な遺伝子変異を2つのコホートからの検体を用いて検討した。PIK3CA変異発生の頻度が、COPD非併存群と比較して、COPD併存群で有意に上昇していた ($p=0.015$)。COPDの状態・年齢・喫煙量・病理学的ステージ・組織型を考慮に入れた多変量ロジスティック回帰モデルにおいて、PIK3CA変異はCOPDが併存すると有意に多く観察された (OR比5.31, $p=0.046$)。(大阪市立大学)

Horita N, Nagashima A, Kaneko T.

Long-Acting β -Agonists (LABA) Combined With Long-Acting Muscarinic Antagonists or LABA Combined With Inhaled Corticosteroids for Patients With Stable COPD.

JAMA. 2017 Oct 3 ; 318 (13) : 1274-1275.

23

LAMA/LABAとLABA/ICSでは、COPD増悪や重篤な有害事象の発症、QOLやFEV₁に違いがあるかをメタアナリシスで検証した。LABA/ICSと比較して、LAMA/LABAでは、COPD増悪のリスクが低く、FEV₁がより改善し、重篤な有害事象やQOLに違いはみられないという結果であった。(横浜市立大学)

Uchida Y, Tsugawa T, Tanaka-Mizuno S, et al.

Exclusion of emphysematous lung from dose-volume estimates of risk improves prediction of radiation pneumonitis.

Radiat Oncol. 2017 Oct 2 ; 12 (1) : 160.

24

肺癌への放射線療法において、気腫性病変を除いた照射全肺容積の放射線性肺炎 (RP) の発症への影響を検討した。伝統的な線量測定パラメーターと比較して、片肺の低吸収容積 (LAV) を除いた測定値は、症候性RPのリスク予測能を改善した。LAVを除いた30Gy以上を照射された肺容積と、LAVを除いた全肺容積の比は、最も正確に症候性RPを予測可能であった。(滋賀医科大学)

Oga T, Taniguchi H, Kita H, et al.

Analysis of the relationship between health status and mortality in hypercapnic patients with noninvasive ventilation.

Clin Respir J. 2017 Nov ; 11 (6) : 772-780.

25

COPDまたは肺結核後遺症による慢性高二酸化炭素血症呼吸不全のために、非侵襲的換気療法 (NIV) を行っている患者における健康状態 (質問票による) と死亡率との関係をprospectiveに検討した。3年間の追跡期間中、16例 (29%) が死亡した。SGRQとSRIによって示された健康状態は、BMI・高二酸化炭素血症・低い呼吸機能と独立して、有意に死亡を予測可能であった。段階的多変量解析で、SRIサマリースコアが、死亡の最も有意な予測因子であることが示された ($p=0.0006$)。(京都大学)