

COPD Selected Papers

2017.4~6

論文選定方法

発行時期 : 2017年4~6月の3ヵ月間([Epub ahead of print]も対象としたため、実際には2017年7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

Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, et al.

Prognosis of asymptomatic and symptomatic, undiagnosed COPD in the general population in Denmark : a prospective cohort study.

Lancet Respir Med. 2017 May ; 5 (5) : 426-434.

★
1

Copenhagen General Population StudyのうちCOPD高リスクと考えられる32,518例(34%)の予後をprospectiveに検証した。3,699例がCOPD診断基準を満たし、そのうち2,903例が未診断で、2,502例は症候性であった。未診断で症候性のCOPDでは、増悪・肺炎・死亡のリスクが増加しており、未診断で無症候性のCOPDでは増悪と肺炎のリスクが増加していた。

Castaldi PJ, Benet M, Petersen H, et al.

Do COPD subtypes really exist? COPD heterogeneity and clustering in 10 independent cohorts.

Thorax. 2017 Nov ; 72 (11) : 998-1006.

2

北米と欧州の10のコホートでクラスター解析を行い、COPDのサブタイプおよびクラスター解析の結果の再現性について検証した。コホート間のクラスター解析結果の再現性は低いものであった。COPDの多様性は、相互排他的なCOPDサブタイプよりも、各個人に継続して共存する症候の特性によってより特徴づけられる。

Amaral AFS, Strachan DP, Burney PGJ, Jarvis DL.

Female Smokers Are at Greater Risk of Airflow Obstruction Than Male Smokers. UK Biobank.

Am J Respir Crit Care Med. 2017 May 1 ; 195 (9) : 1226-1235.

3

タバコ煙暴露と気流閉塞リスクの関係の男女差について、UK Biobankのデータを用いて検証した。気流閉塞と喫煙状態との関係は、男性よりも女性において強く、それは既喫煙者も現喫煙者も同様であった。また、禁煙してからの期間が同じでも、女性においては男性よりもリスク低下が少ないようであった。

● 併存症および肺合併症

★
4

Woodruff PG, van den Berge M, Boucher RC, et al.

American Thoracic Society/National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Workshop Report.

Am J Respir Crit Care Med. 2017 Aug 1 ; 196 (3) : 375-381.

喘息とCOPDのオーバーラップ (ACO) 患者は常に臨床試験から除外されるため、ACOの病態メカニズムや適切な治療は明らかになっていない。そこでNHLBIとATSが合同で2016年5月に研究者を招集してワークショップを開催し、現段階でACOについて確認できていることを討議した。本論文はその討議のサマリーである。

5

Cosío BG, Pérez de Llano L, Lopez Viña A, et al ; on behalf of the CHACOS study group.

Th-2 signature in chronic airway diseases : towards the extinction of asthma-COPD overlap syndrome?

Eur Respir J. 2017 May 1 ; 49 (5) . pii : 1602397.

Th-2-highを血中好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$ かつ/または喀痰中好酸球数 $\geq 3\%$ と定義すると、Th-2-highは、非喫煙喘息の49%、COPDの3.3%、喫煙喘息の30%、好酸球性COPDの49.3%でみられた。炎症プロファイルによる疾患分類は、慢性閉塞性気道疾患患者をより明確に区別可能と考えられる。

● COPDと遺伝子解析

6

Obeidat M, Nie Y, Fishbane N, et al.

Integrative Genomics of Emphysema-Associated Genes Reveals Potential Disease Biomarkers.

Am J Respir Cell Mol Biol. 2017 Oct ; 57 (4) : 411-418.

127の肺気腫関連遺伝子の肺や上皮における発現が、呼吸機能と関連しているか、またどの遺伝子がCOPD患者の末梢血中のバイオマーカーとして使用可能かを検証した。ASRGL1、LPHN2、EDNRBを含む肺気腫関連遺伝子の肺や上皮におけるmRNA発現は、呼吸機能と強く関連していた。末梢血中では40遺伝子の発現が呼吸機能と関連しており、そのうち29遺伝子は肺組織における発現でも呼吸機能と関連していたが、うち24遺伝子は末梢血とは逆の作用を有していた。

● 病因・病態解析

★
7

Bewley MA, Preston JA, Mohasin M, et al.

Impaired Mitochondrial Microbicidal Responses in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Macrophages.

Am J Respir Crit Care Med. 2017 Oct 1 ; 196 (7) : 845-855.

COPDが肺泡マクロファージ (AM) のミトコンドリア機能に与える影響について検証した。COPDのAMではMcl-1レベルが上昇し、酸化ストレスに慢性的に適応することで、ミトコンドリアの代謝と殺菌力に変化が生じ、細胞内の細菌クリアランス力が低下していた。

8

Di Stefano A, Ricciardolo FLM, Caramori G, et al.

Bronchial inflammation and bacterial load in stable COPD is associated with TLR4 overexpression.

Eur Respir J. 2017 May 23 ; 49 (5) . pii : 1602006.

安定期COPDの気道粘膜におけるTLRとNLRのシグナリングパスウェイについて検証した。重症/最重症COPDの気道粘膜ではTLR4とNOD1の発現が増加していた。この過剰発現は、気道炎症増強および緑膿菌負荷と関連しており、COPDの病態形成に関与していると考えられた。



9 Yanagisawa S, Papaioannou AI, Papaporfyriou A, et al.
Decreased Serum Sirtuin-1 in COPD.
Chest. 2017 Aug ; 152 (2) : 343-352.

COPDにおける血清中sirtuin-1 (SIRT1) のレベルについて検証した。いくつかのSIRT1の分子サイズのうち、120kDaのSIRT1 (s120S) のみがCOPD患者で有意に減少しており (p=0.014)、気道閉塞と関連していた (p=0.020)。血清中s120Sは、BMIや肺拡散能力とも関連していた。また、血清中s120Sは、肺気腫の重症化や頻回のCOPD増悪とともに有意に低下した。

10 Tan DBA, Armitage J, Teo TH, et al.
Elevated levels of circulating exosome in COPD patients are associated with systemic inflammation.
Respir Med. 2017 Nov ; 132 : 261-264.

免疫と炎症を調節するexosomeについて、COPDの血中exomeレベルを全身性炎症の観点から検証した。血中exosomeレベルは、健常者と比較して、急性増悪COPD (p<0.001) および安定期COPD (p<0.05) で有意に高値であった。急性増悪COPDや安定期COPDでは、CRPやsTNFR1、IL-6のレベルも上昇していた。Exosomeのレベルは、CRP、sTNFR1、IL-6のレベルと関連していた。

11 Polverino F, Laucho-Contreras ME, Petersen H, et al.
A Pilot Study Linking Endothelial Injury in Lungs and Kidneys in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
Am J Respir Crit Care Med. 2017 Jun 1 ; 195 (11) : 1464-1476.

COPDにおける肺と腎臓の内皮傷害について詳細に検証した。COPD患者とタバコ煙暴露マウスでは、慢性的腎臓傷害、尿中アルブミン/クレアチニン比上昇、肺と腎臓の内皮細胞における組織の酸化ストレスとAGEs-RAGEレベルの上昇がみられた。エナラプリルの投与は、内皮の傷害を減弱させることによって、これらの症状を改善させた。

● 診断・評価に関する話題

★ 12 Bhatt SP, Bodduluri S, Hoffman EA, et al ; COPD Gene Investigators.
Computed Tomography Measure of Lung at Risk and Lung Function Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
Am J Respir Crit Care Med. 2017 Sep 1 ; 196 (5) : 569-576.

気腫性病変に近接した部位の呼吸時における正常でない伸縮が、力学的に疾患進行や呼吸機能低下に与える影響についてCTで検証した。気腫性病変に近接した肺の正常部位は、気腫性病変部位に力学的に影響を受けており、この危険部位があることは呼吸機能 (FEV₁) 低下に関連している。

13 Quanjer PH, Ruppel GL, Langhammer A, et al.
Bronchodilator Response in FVC Is Larger and More Relevant Than in FEV1 in Severe Airflow Obstruction.
Chest. 2017 May ; 151 (5) : 1088-1098.

気管支拡張薬に対する反応性 (BDR) の指標を30,000人以上のデータを用いて検証した。ΔFEV₁%ベースラインは、呼吸機能低下に伴って反応性が増加するという誤った解釈を与える。ΔFEV₁またはΔFVCの%基準値かZスコアはこの誤りを是正し、200mLの基準も不要とさせる。ΔFVCは計算法の影響を受けないので重症気道閉塞では、ΔFVCが肺過膨脹軽減の指標として有用である。

● 薬物治療について

14 van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P, et al.
Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD : a randomised double-blind placebo-controlled trial.
Lancet Respir Med. 2017 Jun ; 5 (6) : 492-499.

抗菌薬ドキシサイクリンの追加が次回増悪までの期間を延長するか、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験で検証した。軽症から重症のCOPDで増悪を起こし外来で診療している患者305例を、経口プレドニゾロン30mg/日10日間に経口ドキシサイクリン100mg/日7日間追加群とプラセボ追加群に1:1にランダム化したところ、257例が次回増悪を起こしたが、次回増悪までの期間に2群に有意差はみられなかった (p=0.91)。

★ 15 Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al.
Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY) : a double-blind, parallel group, randomised controlled trial.
Lancet. 2017 May 13 ; 389 (10082) : 1919-1929.

ICS/LABA/LAMAの微粒子配合剤 (fixed triple) とLAMA単剤とICS/LABA + LAMA (open triple) を二重盲検並行群間ランダム化対照試験で比較した (TRINITY試験)。対象は重症COPD患者で、fixed triple群はLAMA群と比較して、主要評価項目である中等症から重症の増悪の発症を有意に抑制し (p=0.0025)、52週後のトラフFEV₁も有意に多い (p < 0.0001) という結果であった。

● 薬物以外の治療

16 Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al.
Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation : A Randomized Clinical Trial.
JAMA. 2017 Jun 6 ; 317 (21) : 2177-2186.

COPDの急性増悪後に高CO₂血症が継続する患者における酸素療法へのNIVの追加効果をランダム化臨床試験で検証した。酸素療法 + NIV群では、再入院または死亡までの期間中央値は4.3ヵ月であり、酸素療法単独群の1.4ヵ月を有意に上回っていた (HR0.49, p=0.002)。

17 Demeyer H, Louvaris Z, Frei A, et al ; Mr Papp PROactive study group and the PROactive consortium.
Physical activity is increased by a 12-week semiautomated telecoaching programme in patients with COPD : a multicentre randomised controlled trial.
Thorax. 2017 May ; 72 (5) : 415-423.

12週間の半自動化したテレコーチングがCOPD患者の身体活動性を向上させるか多施設でprospectiveに検証した。歩数計やスマートフォンに入ったアプリを含むテレコーチングにより、身体活動性は有意に向上し (p ≤ 0.001)、6分間歩行距離やCOPD質問票の機能状態のドメインが有意に改善していた。



● 増悪について

18 Wilkinson TMA, Aris E, Bourne S, et al : AERIS Study Group.
A prospective, observational cohort study of the seasonal dynamics of airway pathogens in the aetiology of exacerbations in COPD.
Thorax. 2017 Oct ; 72 (10) : 919-927.

COPD増悪の病因である細菌およびウイルス感染についてprospectiveな観察コホート研究で検証した。増悪時に最もよくみられる細菌は無莢膜型インフルエンザ菌とモラクセラであり、ウイルスはライノウイルスである。ロジスティック回帰分析では、季節にかかわらずモラクセラが検出されると増悪の発生率が有意に高くなる (OR5.09)。インフルエンザ菌は10～3月に増悪発生率が高くなる。また、細菌とウイルスの同時感染は増悪でよくみられ、インフルエンザ菌とライノウイルスの同時感染は増悪リスクを5.18倍に高めた。

19 Leung JM, Tiew PY, Mac Aogáin M, et al.
The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD.
Respirology. 2017 May ; 22 (4) : 634-650.

COPDにおける細菌感染は急性増悪と強く関連しているが、これらの病原体と安定期COPDとの関連性はよくわかっていない。分子診断学とメタゲノミクスの進歩により、微生物とCOPDの相互作用が解明されてきているが、COPDの病態によって微生物相に変化が生じている。肺のマイクロバイオームの一部としての細菌・ウイルス・真菌の微生物相は、予後や易感染性を予測するCOPDの予後予測因子を明らかにしうる。

● 日本の施設からの報告

20 Matsui H, Jo T, Fushimi K, Yasunaga H.
Outcomes after early and delayed rehabilitation for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease : a nationwide retrospective cohort study in Japan.
Respir Res. 2017 Apr 21 ; 18 (1) : 68.

日本のデータベース (12,572例) を用いて、COPD増悪入院時の早期リハビリテーションの効果について検証した。入院後48時間以内にリハビリテーションを開始した早期リハビリテーション群 (4,113例) では、90日間の再入院率が低く、入院期間が短いという結果であった。退院時のADLは2群間に差はなかった。(東京大学)

21 Miyahara S, Miyata H, Motomura N, et al : Japan Cardiovascular Surgery Database Organization.
Clinical significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients undergoing elective total arch replacement : analysis based on the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database.
Eur J Cardiothorac Surg. 2017 Apr 1 ; 51 (4) : 761-766.

日本の成人循環器手術データベースを用いて、大動脈弓部全置換術 (TAR) を受けた患者におけるCOPDの影響を検証した。TAR患者においては、COPDが存在し、その重症度が高くなるにしたがって、入院中の死亡、手術後の肺炎、人工換気の延長の必要が有意に増加した。(神戸大学)

22 Yamada Y, Ueyama M, Abe T, et al.
Difference in the craniocaudal gradient of the maximum pixel value change rate between chronic obstructive pulmonary disease patients and normal subjects using sub-mGy dynamic chest radiography with a flat panel detector system.
Eur J Radiol. 2017 Jul ; 92 : 37-44.

1回の呼吸中の連続レントゲン写真における最大ピクセル値変化率 (MPCR) の頭尾勾配について、COPD患者と健常者をprospectiveに比較した。COPD患者におけるMPCRの頭尾勾配は健常者と比較して有意に低下していた。さらに重症COPDでは軽症COPDと比較して有意に勾配が低下していた。(慶應義塾大学)

★
23

Konno S, Makita H, Suzuki M, et al : Hokkaido COPD Cohort Study Investigators.

Acute bronchodilator responses to β 2-agonist and anticholinergic agent in COPD : Their different associations with exacerbation.

Respir Med. 2017 Jun ; 127 : 14-20.

北海道COPDコホートで、気管支拡張薬への反応性と臨床的特徴の関係について検証した。症例は、常に可逆性のある群、常に可逆性のない群、一定しない群に分けられた。常に可逆性のある群は、常でない群と比較して血中好酸球数が有意に高値であった ($p < 0.05$)。また β 2刺激薬に反応せず抗コリン薬にのみ常に可逆性を示す群では、他の群と比較して増悪のリスクが上昇していた。(北海道大学)

24

Hamada S, Tatsumi S, Kobayashi Y, et al.

Radiographic Evidence of Sinonasal Inflammation in Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome : An Underrecognized Association.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 Nov-Dec ; 5 (6) : 1657-1662.

副鼻腔炎とACOの関係を検証した。副鼻腔炎の頻度はCOPD 60.0%、喘息94.9%、ACO 72.2%であった。ACOとCOPDの副鼻腔炎は軽度であり、重症なのは喘息においてのみであった。また篩骨洞優位な画像は、COPDやACOと比較して、喘息で有意に頻度が高かった。(京都大学)

25

Fukuhara A, Saito J, Sato S, et al.

The association between risk of airflow limitation and serum uric acid measured at medical health check-ups.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 Apr 19 ; 12 : 1213-1219.

気流閉塞と血清尿酸値 (s-UA) の関連、およびs-UAが気流閉塞リスク予測の補助的マーカーとなりうるかを検証した。40歳以上の8,662例を対象とし、166例 (1.8%) が気流閉塞を有していたが、これらの症例では、気流閉塞のない非喫煙者と比較して有意にs-UAレベルが高値であった。多重ロジスティック回帰分析で、s-UAは気流閉塞との独立した関連因子であることが判明した。(福島県立医科大学)

★
26

Onodera K, Sugiura H, Yamada M, et al.

Decrease in an anti-ageing factor, growth differentiation factor 11, in chronic obstructive pulmonary disease.

Thorax. 2017 Oct ; 72 (10) : 893-904.

Growth differentiation factor 11 (GDF11) のCOPDの血中および肺における量とGDF11の細胞老化における役割を検証した。2つの独立したコホートで、対照群と比較してCOPD群では血中GDF11のレベルが低下しており、GDF11のレベルは呼吸機能のデータと有意に関連していた。慢性的タバコ煙暴露はGDF11の産生を低下させたが、GDF11による刺激は、タバコ煙による細胞老化と炎症性メディエーターの活性化を著明に抑制した。(東北大学)