

COPD Selected Papers

2018.1~3

論文選定方法

発行時期 : 2018年1~3月の3ヵ月間([Epub ahead of print]も対象としたため、実際には2018年4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

Kalhan R, Dransfield MT, Colangelo LA, et al.

Respiratory Symptoms in Young Adults and Future Lung Disease : The CARDIA Lung Study.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jun 15 ; 197 (12) : 1616-1624.

1

若年成人の集団ベース研究で、呼吸器症状と将来の呼吸器疾患発症との関連を検討した。ベースラインと2年後にさまざまな呼吸器症状のあることは、5~30年のFEV₁とFVCの低下、閉塞性および拘束性障害の発症、胸部CTでみられる気腫性病変の主要予測変数であった。共変数で補正後、呼吸器症状の訴えは、FEV₁の2.7mL/年の低下量増加 (p<0.001)、FVCの2.18mL/年の低下量増加 (p<0.001)、閉塞性障害の発症 (OR1.63)、拘束性障害の発症 (OR1.40) と有意に関連していた。咳関連症状は将来の気腫性病変発症と関連していた。

Bhatt SP, Kim YI, Harrington KF, et al.

Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years.

Thorax. 2018 May ; 73 (5) : 414-421.

2

喫煙のどの要素がCOPD病態形成に影響するか検討するため、現喫煙と既喫煙者の大規模多施設コホート (COPDGene) の横断的データを解析した。主要評価項目は気流閉塞 (FEV₁/FVC) とした。FEV₁/FVCに対して、タバコ本数/日およびpack-yearsよりも、喫煙期間の標準ベータ係数が有意に大きかった (p<0.001)。気腫性病変・ガストラッピング・FEV₁・6MWD・SGRQに対しても、同様にpack-yearsよりも喫煙期間が関連が強かった。

Irwin RS, French CL, Chang AB, et al.

Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms : CHEST Guideline and Expert Panel Report.

Chest. 2018 Jan ; 153 (1) : 196-209.

3

CHEST2006の急性・亜急性・慢性咳嗽への分類、咳嗽期間によるマネジメントアルゴリズムが有用かをシステマティックレビューで検証した。エビデンスの質は低いが、2006年以降発表された文献によると、急性・亜急性・慢性成人咳嗽に対するCHEST2006咳嗽ガイドラインとマネジメントアルゴリズムは、世界中の咳患者の診断と治療に有用であることが示唆された。これらのアルゴリズムは、2017年現在の咳マネジメントの進展を反映してアップデートされている。

● 併存症および肺合併症

Biton J, Ouakrim H, Dechartres A, et al.

Impaired Tumor-infiltrating T Cells in Patients with COPD Impacts Lung Cancer Response to PD-1 Blockade.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Mar 8. [Epub ahead of print]

4

非小細胞肺癌 (NSCLC) の免疫構造に対するCOPDの影響を検討した。COPDの重症度はCD8陽性T細胞によるPD-1/TIM-3の共発現と著しい正の相関を示した。抗PD-1抗体で治療された329例の進行期NSCLC患者では、COPDのある患者でより長いPFSを示し、COPDのある患者では、喫煙の重度とニボルマブに対する反応性に関連がみられた。COPD患者では抗PD-1抗体に対する感受性が高いことが示唆された。

Celli BR, Locantore N, Tal-Singer R, et al.

Emphysema and extrapulmonary tissue loss in COPD : a multi-organ loss of tissue phenotype.

Eur Respir J. 2018 Feb 7 ; 51 (2) . pii : 1702146.

5

ECLIPSE COPDコホートの1,817例で、気腫性病変の進行が他の身体部位の組織欠損を伴うかを検討した。ベースライン時の気腫性病変が重症であると、FEV₁・BMI・FFMIが低く、身体能力が悪化し、骨粗鬆症の頻度が高かった。また気腫性病変の重症度によってメタボロミクスが異なっていた。気腫性病変が重症のCOPDでは、肺および肺外の組織の過度の消失があり、それは組織修復の異常に関連することが示唆された。臨床アウトカムが不良であることから、我々はこのサブグループを多臓器組織欠損 (MOLT) COPDフェノタイプと呼ぶことを提案する。

Mark NM, Kargl J, Busch SE, et al.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease Alters Immune Cell Composition and Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy in Non-Small Cell Lung Cancer.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Feb 1 ; 197 (3) : 325-336.

6

非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者の免疫細胞の構成と機能を明らかにし、肺および腫瘍微小環境に対するCOPDの影響を検討した。COPDのある患者の肺では、IFN- γ 産生CD8⁺およびCD4⁺ (Th1) リンパ球の増加が観察された。COPDのある患者の腫瘍ではPD-1の発現が亢進しており、COPDの存在は、免疫チェックポイント阻害薬で治療された患者のPFS延長と関連していた。

● COPDと遺伝子解析

Borel F, Sun H, Zieger M, et al.

Editing out five *Serpina1* paralogs to create a mouse model of genetic emphysema.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Mar 13 ; 115 (11) : 2788-2793.

7

遺伝子編集によって、5つの*Serpina1 a-e*をノックアウトしたマウスを作成した。このフェノタイプは肝由来および循環中 α -1アンチトリプシン (AAT) が欠損しているため、好中球エラスターゼを阻害する能力が低下している。このモデルは、AAT欠損症の治療法の前臨床段階での研究だけでなく、肺気腫や喫煙の研究にも貢献すると考えられる。



● 病因・病態解析

★
8 Pettigrew MM, Ahearn CP, Gent JF, et al.
Haemophilus influenzae genome evolution during persistence in the human airways in chronic obstructive pulmonary disease.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Apr 3 ; 115 (14) : E3256-E3265.

COPDの気道に常在する無莢膜型インフルエンザ菌 (NTHi) のゲノム変化を解析した。NTHiは気道常在中に、主にslipped-strand mispairing (DNA複製時の変異プロセス) という手法を用いて、毒性機能を調節し、ゲノムを変更させていることが示された。COPDにおいて重大な役割を行う病原性細菌が、ヒト気道でいかに適応生存しているかの理解が進んだ。

★
9 Smith BM, Traboulsi H, Austin JHM, et al.
Human airway branch variation and chronic obstructive pulmonary disease.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Jan 30 ; 115 (5) : E974-E981.

本研究では、中枢気道の分岐の変異形が一般人口の26.5%にみられ、10年以上変化せず、家族集積性が強いことを示した。2つのコホート (n=5,054) において、最もよくみられる分岐の変異形は、COPDと関連していた。2番目によくみられる気道分岐の変異形は、喫煙者のCOPDと関連しており、すべての肺葉において気道内腔が狭小化し、FGF10遺伝子の多型がみられた。CTで同定できる中枢気道分岐のバリエーションは、遺伝子変異に基づいた肺構造の変形のバイオマーカーであり、COPD感受性因子となりうる。

10 Bewley MA, Budd RC, Ryan E, et al.
Opsonic Phagocytosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease is Enhanced by Nrf2 Agonists.
Am J Respir Crit Care Med. 2018 Mar 16. [Epub ahead of print]

肺胞マクロファージ (AM) の貪食反応に対するCOPDの影響を検証し、メカニズム・臨床的結果・治療方法の可能性について検討した。COPDのAMと単球由来マクロファージ (MDM) では、肺炎球菌の貪食能が低下していた。COPDのAMでは、抗肺炎球菌抗体の存在にもかかわらず、オプソニン化された細菌の取込みが選択的に低下していた。COPDのAMの貪食能低下は、増悪頻度・病原細菌の分離・健康関連QOLスコアと有意に関連していた。細胞保護的な転写因子Nrf2のアゴニストは、COPDのAMの肺炎球菌および無莢膜型インフルエンザ菌の貪食能を回復させた。

★
11 Ghosh A, Coakley RC, Mascenik T, et al.
Chronic E-Cigarette Exposure Alters the Human Bronchial Epithelial Proteome.
Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jul 1 ; 198 (1) : 67-76.

慢性的な電子タバコ煙曝露の肺上皮に対する影響を検討した。気管支鏡検査では、電子タバコ使用者の気道はもろく、紅斑が観察された。生検サンプルの上皮細胞においては、喫煙者と電子タバコ使用者の気道では、300未満の蛋白が異なって発現していることが明らかになった。78の蛋白は喫煙者と電子タバコ使用者で共通して変化していたが、113の蛋白が電子タバコ使用者特異的に変化していた。たとえば、電子タバコ使用者では、CYP1B1、MUC5AC、MUC4レベルが上昇していた。

● 診断・評価に関する話題

★
12 Tanabe N, Vasilescu DM, Kirby M, et al.
Analysis of airway pathology in COPD using a combination of computed tomography, micro-computed tomography and histology.
Eur Respir J. 2018 Feb 14 ; 51 (2) . pii : 1701245.

本研究では、末梢気道の病理をMDCT・マイクロCT・組織学を併用して検討した。MDCTでは、COPD肺は、直径2-2.5mmの気道数と第5分岐気道内腔の減少を示した。マイクロCTでは、終末細気管支数の減少、内腔と壁体積の減少、および終末細気管支 (TB)・前TB (TB-1)・前前TB (TB-2) の気道壁へのalveolar attachmentの減少がみられた。マイクロCTと組織学の併用では、B細胞のTB-1、TB-2の気道壁への浸潤増加が観察された。そしてこの変化は、COPDのalveolar attachmentの減少と関連していた。

Gedebjerg A, Szépligeti SK, Wackerhausen LH, et al.

Prediction of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease with the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017 classification : a cohort study.

Lancet Respir Med. 2018 Mar ; 6 (3) : 204-212.

★
13

GOLD2017の分類の全死亡および呼吸器死亡の予測能を評価した。検討はデンマークの全国的なCOPD 33,765例を対象に行われた。GOLD2017を用いた全死亡の補正ハザード比は、グループAと比較して、グループBで2.05、グループCで1.47、グループDで3.01であった。GOLD2017のABCDグループに基づいた分類のみでは、2007、2011分類よりも死亡予測能は向上していなかった。しかし、呼吸機能も含めた16のサブグループ（1Aから4D）に分けると、新分類は従前より有意に正確に死亡を予測可能であった ($p < 0.0001$)。

Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, et al.

At the Root : Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jun 15 ; 197 (12) : 1540-1551.

14

COPDの「early disease」(若い人に表れる初発の病変)は「late mild disease」(高齢者に潜在的に何十年も存在していた軽度の病変)とは区別されるべきである。研究のために早期COPDを以下のように定義することを提案する：50歳未満の10pack-years以上の喫煙者で、以下のいずれかの異常のある場合。①FEV₁/FVCが正常下限値未満、②CT所見の異常(気道の異常および/または気腫性病変)、③60mL/年以上のFEV₁の低下。COPDの長期間にわたる社会的負担を軽減するには、研究のゴールを、進行病変の症状と増悪抑制にのみ焦点を当てることから、早期病変の病理学的進行を抑止することに変更しなければならない。

● 薬物治療について

Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, et al.

Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM) : a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial.

Lancet Respir Med. 2018 May ; 6 (5) : 368-378.

★
15

LAMA/LABA配合薬が、肺過膨張のあるCOPD患者の循環器機能に好影響を与えるか、二重盲検・ランダム化・クロスオーバー・プラセボ対照・単一施設試験で検討した。主要評価項目は、MRIで測定した左室拡張末期容積へのLAMA/LABAとプラセボの影響力とした。62例の適格参加者を、30例をLAMA/LABAのちプラセボ投与群に、32例をプラセボのちLAMA/LABA群に割り付けた。57例が2つの治療期間を完遂した。LAMA/LABA治療後は、プラセボと比較して、左室拡張末期容積が有意に増加していた ($p < 0.0001$)。

Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al.

Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE) : a double-blind, parallel group, randomised controlled trial.

Lancet. 2018 Mar 17 ; 391 (10125) : 1076-1084.

★
16

ICS/LAMA/LABAのトリプルセラピーとLAMA/LABA 2剤で、COPD増悪発現率について比較した。このランダム化・並行群間・二重盲検・ダブルダミー試験において、適格患者は、重症または最重症の気流閉塞があり、前年に1回以上の中等度または重度の増悪を経験している有症状のCOPDとした。主要評価項目は52週の治療期間中の中等度から重度のCOPD増悪発現率とした。中等度から重度の増悪発現率は、ICS/LAMA/LABA群で0.50/人/年で、LAMA/LABA群で0.59/人/年であった ($p=0.043$)。



● 増悪について

- 17 Al-Faqawi M, Abuowda Y, Elmassry AE, Böttcher B.
Management of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations at the Nasser Medical Complex : a clinical audit.
Lancet. 2018 Feb 21 ; 391 Suppl 2 : S5.
ガザ地区ナセル医療複合施設におけるCOPD増悪患者のマネジメントを評価し、GOLD2015の推奨マネジメントと比較した。55名の記録が評価された。GOLDへの遵守は中等度に良好であった。すべての患者が抗菌薬を、ほとんどの患者が酸素を投与されていた。しかし、SABAの方が効果が高いにもかかわらず、SABAよりもSAMAの方が多くの患者に投与されていた。多くの患者で全身性ステロイドは推奨投与量を超えて投与されていた。臨床ガイドラインに関する認知と遵守は、EBM遂行の一環として、より改善される必要がある。
- ★ 18 Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al.
Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease : a post-hoc analysis of three randomised trials.
Lancet Respir Med. 2018 Feb ; 6 (2) : 117-126.
好酸球数が、COPD患者における増悪リスクとICS反応性の予測因子（連続的変数）となるかを3つのランダム化比較試験を用いて解析した。LABAのみ投与されている患者では、好酸球数の増加に伴って、増悪の非線形増加が認められた。好酸球数が $0.10 \times 10^9/L$ 以上の患者ではLABA単剤と比較して、ICS/LABAで増悪抑制に顕著な効果が認められた ($p=0.015$)。好酸球数と喫煙歴のみが増悪抑制におけるICS/LABAへの反応性の独立した予測因子であった。
- 19 Mayhew D, Devos N, Lambert C, et al.
Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations.
Thorax. 2018 May ; 73 (5) : 422-430.
AERIS試験における肺マイクロバイオームの経時的変化とCOPDアウトカムとの関連を明らかにした。肺マイクロバイオームの経時的安定性は、増悪時および増悪頻度の高い個人で低下する傾向にあった。細菌性および好酸球性増悪は、同一人物内で繰り返される傾向にあった。一方、ウイルス性増悪は繰り返されない傾向にあった。また、細菌の属は疾患の重症度・増悪・気管支拡張症と関連していた。
- 20 Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al.
Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO) : a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial.
Lancet Respir Med. 2018 May ; 6 (5) : 337-344.
チオトロピウム/オロダテロール配合薬がチオトロピウム単剤と比較して、中等度から重度の増悪発現率を抑制するか、52週の二重盲検ランダム化並行群間実薬対照試験で検討した (DYNAGITO試験)。増悪歴のあるCOPD患者7,880例がチオトロピウム/オロダテロール群とチオトロピウム単剤群に1:1に割り付けられた。中等度から重度の増悪発現率は、チオトロピウム単剤群と比較して、チオトロピウム/オロダテロール群で低下していたが ($RR0.93, p=0.0498$)、当初目標としていた $p < 0.01$ には到達しなかった。

● 日本の施設からの報告

Jin Y, Takeda Y, Kondo Y, et al.

Double deletion of tetraspanins CD9 and CD81 in mice leads to a syndrome resembling accelerated aging.

Sci Rep. 2018 Mar 23 ; 8 (1) : 5145.

21

テトラスパニンであるCD9とCD81をダブルノックアウトしたマウスは、COPD様の病型を示し、白内障・脱毛・各種臓器の萎縮などヒト老化と類似した疾患へと発展した。また野生型マウスより生存期間が短縮していた。ダブルノックアウトマウスの肺ではSIRT1の発現が低下していた。CD9とCD81は協調的に、部分的にはSIRT1の発現を維持することによって、老化と炎症を抑制していると考えられた。(大阪大学)

Goto K, Ogawa E, Shimizu K, et al.

Relationship of annual change in bone mineral density with extent of emphysematous lesions and pulmonary function in patients with COPD.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Feb 20 ; 13 : 639-644.

22

骨粗鬆症の進行が、COPDの進行と同時性をもっているか、北海道COPDコホート研究のデータを用いて検討した。最初のデータセットでは、骨密度は、年齢・BMI・SGRQ活動スコア・好酸球数・気腫性病変と有意に関連していた。しかし骨密度はFEV₁とは関連していなかった。また、年齢・BMI・SGRQ活動スコア・好酸球数で補正すると、骨密度と気腫性病変の間に有意な関連は認められなかった。骨密度の経年的変化量は、気腫性病変およびFEV₁の経年的変化量と関連していなかった。(滋賀医科大学)

Kameyama N, Chubachi S, Hegab AE, et al.

Intermittent Exposure to Cigarette Smoke Increases Lung Tumors and the Severity of Emphysema More Than Continuous Exposure.

Am J Respir Cell Mol Biol. 2018 Feb 14. [Epub ahead of print]

★
23

総量と期間が同じ場合、タバコ煙曝露のパターン(連続的か間欠的か)が腫瘍発生および気腫性病変進展に影響するか潜在性発癌物質(NNK)を投与したマウスモデルを用いて検討した。3カ月の連続的タバコ煙曝露は、腺腫および腺癌の発達を抑制したが、その間気腫性病変は独立して進展した。間欠的タバコ煙曝露は、気腫性病変の重症度を増加させ、その結果腺癌の発生率が上昇した。(慶應義塾大学)

Kondo N, Temma T, Aita K, et al.

Development of matrix metalloproteinase-targeted probes for lung inflammation detection with positron emission tomography.

Sci Rep. 2018 Jan 22 ; 8 (1) : 1347.

24

マトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)、特にMMP-9とMMP-12はCOPDの病理学的プロセスと関連している。そこでMMPsをターゲットとしたPETのためのプローブ¹⁸F-IPFPを作成した。これを用いると、COPDモデルマウスにおいて、MMP-9とMMP-12の発現レベルが肺内で顕著に増加していた。¹⁸F-IPFPは肺のイメージングに有用なプローブであり、各種MMP関連疾患の早期診断・治療効果測定・新薬開発に応用されることが期待される。(国立循環器病研究センター)

Komiya K, Kawano S, Suzaki I, et al.

Tiotropium inhibits mucin production stimulated by neutrophil elastase but not by IL-13.

Pulm Pharmacol Ther. 2018 Feb ; 48 : 161-167.

25

チオトロピウムが気道のMUC5AC発現を減弱させることで、ムチン産生を抑制しているかを検討した。ヒト正常気管支上皮細胞を杯細胞タイプに分化させた系で実験した。チオトロピウムは、IL-13で刺激されたMUC5ACには作用せず、好中球エラスターゼで刺激されたMUC5ACを減弱させた。(大分大学)



26

Yoshimura K, Sato S, Muro S, et al.

Interdependence of physical inactivity, loss of muscle mass and low dietary intake :
Extrapulmonary manifestations in older chronic obstructive pulmonary disease patients.

Geriatr Gerontol Int. 2018 Jan ; 18 (1) : 88-94.

高齢COPD患者の身体活動性低下に関連する肺内外の因子を検討した。対象 (n=28) の平均歩数は5,166歩/日で、息切れ・肺拡散能・%FEV₁・骨格筋指数・総食事摂取量と有意な関連を有していたが、年齢とは関連していなかった。ステップワイズ多変量解析によって、骨格筋指数と総食事摂取量が1日あたりの歩数の有意な決定因子であることが判明した。(京都大学)

27

Yamamoto Y, Gotoh S, Korogi Y, et al.

Long-term expansion of alveolar stem cells derived from human iPS cells in organoids.

Nat Methods. 2017 Nov ; 14 (11) : 1097-1106.

ヒト由来多能性幹細胞 (hiPSCs) から作られたSFTPC⁺肺幹細胞を含む肺臓オルガノイドの効率的な産生と長期間の膨張の方法について報告した。hiPSC由来SFTPC⁺細胞は、自己再生し、I型肺胞上皮様細胞に分化することが可能であった。この方法はヒト肺臓モデル作成における従来の方法の限界を克服し、疾患モデル作成と再生医学に有用だと考えられる。(京都大学)