

COPD Selected Papers

2018.7~9

論文選定方法

発行時期 : 2018年7~9月の3ヵ月間([Epub ahead of print]も対象としたため、実際には2018年10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

Koo HK, Vasilescu DM, Booth S, et al.

Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease : a cross-sectional study.

Lancet Respir Med. 2018 Aug ; 6 (8) : 591-602.

1

終末および移行部位(呼吸細気管支の第一枝)の細気管支の破壊が、気腫性組織破壊より以前かそれとも並行して生じているかを横断研究で検討した。正常肺機能の喫煙者と比較して、終末細気管支の数は、GOLD1で40% (p=0.014)、GOLD2で43% (p=0.036)減少していた。移行部位の細気管支の数は、GOLD1で56% (p=0.0001)、GOLD2で59% (p=0.0001)減少していた。肺胞表面積は、GOLD1で33% (p=0.019)、GOLD2で45% (p=0.0021)減少していた。また、肺胞表面積が正常なGOLD1または2でも、終末および移行部位の細気管支の有意な欠損が認められた。本研究はCOPDへの早期治療介入の意義を支持する。

Selman M, Martinez FJ, Pardo A.

Why an Aging Smoker Lung Develops IPF and Not COPD?

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 13. [Epub ahead of print]

2

特発性肺線維症(IPF)とCOPDは、一般的に進行性で不可逆性の慢性退行性疾患である。COPDとIPFは、加速した肺老化プロセス・タバコ煙による損傷・いくつかの分子パスウェイを共有している。しかし、なぜ高齢喫煙者がCOPDではなくIPFを発症するのかという疑問は残されたままである。この論文では、共通および異なる病因メカニズムを検証し、病理学的経過とアウトカムを決定的に異ならせているそれぞれの自己決定分子メカニズムを明らかにした。

Diab N, Gershon AS, Sin DD, et al.

Underdiagnosis and Overdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Nov 1 ; 198 (9) : 1130-1139.

3

この論文では、COPDのunder-diagnosis（過少診断）とover-diagnosis（過剰診断）を定義し、その発生率およびunder-diagnosis・over-diagnosisが患者とヘルスケアシステムにかけている負荷を探究した。さらに、COPDのunder-diagnosis・over-diagnosisの発生を減らすための考える解決方法についても言及した。

● 併存症および肺合併症

Rothnie KJ, Connell O, Müllerová H, et al.

Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Ann Am Thorac Soc. 2018 Aug ; 15 (8) : 935-946.

4

中等度から重度急性増悪に関連した心筋梗塞および虚血性発作リスクの増加を定量化し、リスクを修飾する因子を調査した。心筋梗塞と虚血性発作のリスクは、急性増悪後91日間増加していた。心筋梗塞も虚血性発作も、中等度増悪後よりも重度増悪後でよりリスクが増加していた。急性増悪と関連した心筋梗塞と虚血性発作の相対リスクは、より頻繁に増悪を起こす患者で低下していた。また、GOLDのステージが高いことは、心筋梗塞発生率の低下と関連していた。ベースライン時のアスピリンの使用は、虚血性発作のリスク低下と関連していた。

Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al ; SUMMIT Investigators.

Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jul 1 ; 198 (1) : 51-57.

★

5

COPDの急性増悪（AECOPD）が後続する心血管疾患リスク増加と関連するかを、SUMMIT試験の後解析で検討した。すべての患者は心血管疾患またはそのリスクを有していた。SUMMIT試験の16,485例のうち、4,704例が1回以上のAECOPDを経験し、688例が1回以上の心血管イベントを経験した。AECOPD後の心血管イベントのハザード比（HR）は増加しており、特にAECOPD後30日間で顕著で（HR3.8、95% CI ; 2.7-5.5）、AECOPD後1年間上昇は継続した。また入院を要するAECOPD後30日のHRは2倍以上であった（HR9.9、95% CI ; 6.6-14.9）。

● 病因・病態解析

Wang C, de Mochel NSR, Christenson SA, et al.

Expansion of hedgehog disrupts mesenchymal identity and induces emphysema phenotype.

J Clin Invest. 2018 Oct 1 ; 128 (10) : 4343-4358.

6

ヘッジホッグシグナリングと気腫性病変との関連性をネズミ肺で検討した。遠位気道の線維芽細胞における異所性ヘッジホッグ活性化は、近位気道の線維芽細胞マーカーの発現・遠位肺泡の欠損・エアスペースの20%以上の拡大を促進した。ヘッジホッグ活性の異常は、線維芽細胞サブセットの間葉的自己同一性（mesenchymal identities）を崩壊させ、線維芽細胞自己同一性の崩壊は、肺泡幹細胞ニッチを変化させ、気腫性変化を生じさせていた。

Gupta R, Radicioni G, Abdelwahab S, et al.

Intercellular Communication between Airway Epithelial Cells is Mediated by Exosome-Like Vesicles.

Am J Respir Cell Mol Biol. 2018 Sep 19. [Epub ahead of print]

7

エクソソームは、細胞によって分泌されまた吸収されるナノ小胞であり、蛋白、脂肪、miRNAなどの細胞貨物を輸送する。本研究では、細胞-細胞間コミュニケーションを利用するエクソソームの気道リモデリングにおける役割を検討した。気道上皮細胞間のエクソソームによる貨物の移動は、気道分泌物の質的および量的プロファイルを顕著に変更させることが示唆された。細胞の情報は気道上皮細胞間エクソソームを介して運搬されており、それは気道の生態および上皮のリモデリングに重要な役割をもっていることが示唆された。



- 8 Nath S, Ohlmeyer M, Salathe MA, et al.
Chronic Cigarette Smoke Exposure Subdues PP2A Activity by Enhancing Expression of the Oncogene CIP2A.
Am J Respir Cell Mol Biol. 2018 Dec ; 59 (6) : 695-705.
- 9 Zong D, Li J, Cai S, et al.
Notch1 regulates endothelial apoptosis via the ERK pathway in chronic obstructive pulmonary disease.
Am J Physiol Cell Physiol. 2018 Sep 1 ; 315 (3) : C330-C340.

プロテインホスファターゼ2A (PP2A) の活性は、COPD患者の気道で低下しており、そのため炎症と蛋白質分解反応が増強している。本研究は、PP2Aの活性がCOPD気道でどのように調節されているかを検討した。非喫煙者と比較して、喫煙者およびCOPDの気道上皮細胞では、PP2Aの癌性阻害物質 (CIP2A) の発現が増強していた。CIP2Aの発現は、慢性タバコ煙曝露によって誘発され、PP2A活性の低下・エアスペースの拡大・肺機能低下を引き起こしていた。CIP2Aの発現を操作しPP2A活性を増強させることは、喫煙が原因の肺疾患に対する有望な治療的アプローチになりうると示唆される。

Notchシグナリング経路は、増殖・分化・アポトーシスをコントロールして、細胞の運命決定に重要な役割を有している。本研究では、COPDのタバコ煙誘発内皮アポトーシスにおけるNotchシグナリング経路の役割を検討した。タバコ煙は肺内皮細胞のNotchシグナリングを異常にする。Notch1は細胞外シグナル制御キナーゼ (ERK) 経路を阻害することによって、COPDのタバコ煙誘発内皮アポトーシスを軽減する。このERK経路はmtTFAプロモーターのメチル化も制御している。

● 診断・評価に関する話題

- 10 Faner R, Noell G, Badia JR, et al.
Distribution, temporal stability and association with all-cause mortality of the 2017 GOLD groups in the ECLIPSE cohort.
Respir Med. 2018 Aug ; 141 : 14-19.
- ★ 11 Frent SM, Chapman KR, Larbig M, et al.
Capturing Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with EXACT : A Subanalysis of FLAME.
Am J Respir Crit Care Med. 2019 Jan 1 ; 199 (1) : 43-51.
- 12 Baker AM, Holbrook JT, Yohannes AM, et al ; for American Lung Association Airways Clinical Research Centers.
Test Performance Characteristics of the AIR, GAD-7 and HADS-Anxiety Screening Questionnaires for Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
Ann Am Thorac Soc. 2018 Jul 9. [Epub ahead of print]

ECLIPSEコホートで、GOLD2017と2011の分類によるCOPD患者の分布の違い、GOLD2017グループの3年間の経時的安定性、全死亡との関連を検討した。GOLD2017は、①リクルート時にGOLD2011のCおよびDのかなりの割合をAおよびBに移動させた、②A、B、Dの患者の約半数は、追跡終了時に同じグループに留まっていたが、Cの74%は増悪率が低下するか息切れが増加するか理由によってグループを移動していた、③グループによる全死亡率は、GOLD2011と2017で有意差は認められなかった。

FLAME試験の457例は、症状で定義される増悪を捉えるのにthe EXAcerbations of COPD Tool (EXACT質問票) を用いていた。本研究では、EXACTで測定した症状で定義される増悪に対するLAMA/LABAとLABA/ICSの効果と比較した。LABA/ICSと比較してLAMA/LABAでは、症状で定義される増悪の年間発現率は有意ではない17%の低下が認められ (p=0.242)、初回の症状で定義される増悪までの期間も数値的には延長していた (p=0.075)。これらの結果は、FLAME試験全集団のデータと一致していた。

GAD-7とHADS-AとAIRの3つの不安スクリーニング質問票のテスト性能と特性を評価・比較した。220例のCOPD症例のうち、11%がDSM-Vの不安障害をもっていると同定された。質問票に基づく不安症状を有する症例の上昇は、AIRで38%、GAD-7で30%、HADS-Aで20%であった。感度は3つの質問票間で有意差はなかった。特異度はHADS-Aが85%で有意差 (p<0.001) をもって最も高かった。COPDの不安症のスクリーニング法にはさらに改善が必要である。

● 薬物治療について

★
13

Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al.

Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS) : a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial.

Lancet Respir Med. 2018 Oct ; 6 (10) : 747-758.

中等症から最重症で、2剤以上の吸入維持療法にもかかわらず症候性のCOPDに対するLAMA/LABA/ICSのトリプルセラピーの効果、2剤併用療法と二重盲検並行群間多施設第Ⅲ相ランダム化比較試験で検討した (KRONOS試験)。24週にわたって、LABA/ICSと比較して、LAMA/LABA/ICSは有意にFEV₁AUC₀₋₄を改善した (p<0.0001)。LAMA/LABA/ICSはまた、LAMA/LABAと比較して、薬剤投与前のトラフFEV₁を有意に改善していた (p=0.0139)。最もよくみられた治療関連有害事象は鼻咽頭炎と上気道感染であった。肺炎の発生率は低く (<2%)、治療群間で同様であった。

14

Ghosh S, Anderson WH, Putcha N, et al : SPIROMICS Investigators.

Alignment of Inhaled COPD Therapies with Published Strategies : Analysis of the GOLD Recommendations in SPIROMICS.

Ann Am Thorac Soc. 2018 Sep 14. [Epub ahead of print]

COPDの治療がGOLD2011の推奨にどのくらい一致しているかと、一致していない場合はその原因を、SPIROMICSコホートをを用いて検討した。1,721例のCOPD参加者のうち、ベースライン時に52%のレジメンがGOLDの推奨と一致していた。一致していないレジメンの46%はアンダーユースであり、主にGOLD Dで長時間作用性吸入薬が使用されていないせいであった。54%のオーバーユースのうち、その95%が推奨されないICSを含むレジメンで治療されていた。

15

Polkey MI, Praestgaard J, Berwick A, et al.

Activin Type II Receptor Blockade for Treatment of Muscle Depletion in COPD : A Randomized Trial.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Aug 10. [Epub ahead of print]

Bimagrumabは、アクチンタイプⅡ受容体を阻害する完全ヒトモノクローナル抗体で、ミオスタチンやその他の負の骨格筋調節因子の活性を抑制する。本研究では、骨格筋量の減少したCOPD患者の骨格筋量および機能に対するbimagrumabの効果を検討した。プラセボ群では変化が認められなかったのに対して、bimagrumab群では、大腿筋量が4週目から増加し24週目にも増加していた (p<0.001)。しかし、24週間にわたって、6分間歩行距離はどちらの群でも有意には改善しなかった。

● 薬物以外の治療

16

Thom DH, Willard-Grace R, Tsao S, et al.

Randomized Controlled Trial of Health Coaching for Vulnerable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Ann Am Thorac Soc. 2018 Oct ; 15 (10) : 1159-1168.

中等症から重症のCOPDに対して、通常のケアと比較して、ヘルスコーチングに効果があるか9ヵ月のランダム化比較試験で検討した。192例の登録患者のうち158例 (82%) が9ヵ月の追跡を完遂した。主要評価項目 (COPD関連QOL・CRD質問票の息切れサブスケール) と副次的評価項目について、試験群間に有意差は認められなかった。9ヵ月時に、ヘルスコーチング群の患者は、ケアの質がよりよいと報告した (p=0.02)。また中等度から重度のうつ症状の報告が少なかった (p=0.01)。



17 Blackstock FC, Lareau SC, Nici L, et al : American Thoracic Society, Thoracic Society of Australia and New Zealand, Canadian Thoracic Society, and British Thoracic Society.
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Education in Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society/Thoracic Society of Australia and New Zealand/Canadian Thoracic Society/British Thoracic Society Workshop Report.
Ann Am Thorac Soc. 2018 Jul ; 15 (7) : 769-784.

2013年のATS/ERSの呼吸リハビリテーションに関するステートメントによると、効果的なセルフマネジメントを促進するための教育が呼吸リハには肝要である。本ワークショップは、COPD患者の呼吸リハにおける教育の現状に焦点を当てるために召集された。今後発展が必要な分野は、①教育の構成要素のアウトカムの評価、②学習プロセスを妨げる状況のある患者のスクリーニング、③教育の構成要素の内容の充実と最良の伝達、④教育者としての呼吸リハプロフェッショナルの養成、である。

● 増悪について

18 Pfeiffer PE, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA.
Increased COPD Exacerbations of Likely Viral Etiology Follow Elevated Ambient NOx.
Am J Respir Crit Care Med. 2018 Aug 29. [Epub ahead of print]

大気汚染に関連する増悪の特性を調べ、大気汚染と増悪との関連が、感染性または非感染性のCOPD増悪に固有のものであるか検討した。大気中NOxの高値は、2～4日後のウイルス性増悪の増加と一貫して関連していた (p=0.010)。大気中NOxが高値だった後に発生したウイルス性増悪の回復は有意に遅延していた。これらの結果は、経口ステロイド薬または抗菌薬による治療を受けた2,841例の増悪のサブセットでも一貫しており、大気中NOxが中央値以上だった日の3日後に発症した「ウイルス性」増悪の回復は、中央値未満の場合と比較して1.29倍遅かった (95% CI ; 1.17-1.42, p<0.001)。

19 Mackay AJ, Kostikas K, Murray L, et al.
Patient-reported Outcomes for the Detection, Quantification, and Evaluation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations.
Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 15 ; 198 (6) : 730-738.

伝統的な増悪の評価は、患者による医師への症状の報告と、それに基づく臨床的評価から成り立っている。患者から直接症状の報告を集めることは有用であり、患者の報告するアウトカム (patient-reported outcome : PRO) ツールは、COPD増悪の評価に理想的に合致すると考えられる。このレビューでは、COPD増悪の検出・定量化・評価におけるPROsの使用について考察した。

● 日本の施設からの報告

20 Uemasu K, Sato S, Muro S, et al.
Annual decline in arterial blood oxygen predicts development of chronic respiratory failure in COPD with mild hypoxaemia : A 6-year follow-up study.
Respirology. 2018 Sep 19. [Epub ahead of print]

Prospectiveコホート研究の172例のCOPD外来患者を対象に、PaO₂の低下と、短期間のPaO₂の減少が将来のPaO₂の低下を予測するかを検討した。101例がベースライン時に軽度の低酸素血症 (PaO₂<80Torr) であった。PaO₂が正常 (≥80Torr) な患者では慢性呼吸不全 (CRF) の発症はなかったが、軽度の低酸素血症の10例が6年間にCRFを発症した。ベースライン時の気流制限と肺拡散能は、CRFの発症と有意に関連していた。ROC曲線解析で、ΔPaO₂-3.05Torr/年が、6年間のCRF発症を予測する有用なカットオフ値であることが示された (HR12.6, 95% CI ; 3.48-58.73, p<0.0001)。 (京都大学)

Takeuchi K, Matsumoto K, Furuta M, et al.

Periodontal status and lung function decline in the community : the Hisayama study.

Sci Rep. 2018 Sep 6 ; 8 (1) : 13354.

21

日本の一般住民において、歯周の状態が肺機能低下と関連しているかを検討した(久山町研究)。COPDではない40歳以上の地域居住者1,650名を3年間追跡した。急速な肺機能低下(≥160mL/3年)となる補正リスク比は、平均臨床的アタッチメントロス(付着の喪失)レベルが増加するにしたがって、増加する傾向が認められた。同様に、平均歯周ポケット深度レベルと急速な肺機能低下となるリスク比の間には、正の相関が認められた。歯周の状態の悪化は、急速な肺機能低下のリスク因子であることが示唆された。(九州大学)

Fuseya Y, Muro S, Sato S, et al.

Complementary regional heterogeneity information from COPD patients obtained using oxygen-enhanced MRI and chest CT.

PLoS One. 2018 Aug 30 ; 13 (8) : e0203273.

★

22

酸素造影MRI (oxygen-enhanced MRI : OEMRI) は、放射線曝露なしに、肺局所の換気・拡散・灌流についての情報が得られる新たな方法である。本研究では、COPD患者の肺内不均一性の評価についてOEMRIとHRCTを比較した。酸素の相対的効果増強比 (RER) の局所不均一は、必ずしも気腫性病変 (LAV) の分布と一致していなかった。HRCTの測定値もOEMRIの測定値も、DLCOおよびPaO₂と有意に関連していた。PaO₂は、HRCTについては不均一の指標 (SD-LAV) とのみ関連していたが、OEMRIについては、平均RERと不均一の指標 (SD-RER) の両方と関連していた。(京都大学)

Kawamoto T, Kanazawa H, Tochino Y, Kawaguchi T.

Evaluation of the severity of small airways obstruction and alveolar destruction in chronic obstructive pulmonary disease.

Respir Med. 2018 Aug ; 141 : 159-164.

23

COPDの病変を反映する喀痰中のペントシジンおよび血管内皮成長因子 (VEGF) の2つのバイオマーカーを評価した。ペントシジンレベルは、非喫煙者や喫煙非COPDと比較して、喫煙COPDで有意に高値であった。VEGFレベルは、非喫煙者と比較して、喫煙非COPDで有意に低値であり、喫煙COPDではさらに低下していた。ペントシジンレベルは末梢気道閉塞の重症度を反映し、VEGFレベルは肺泡破壊の重症度を反映していた。(大阪市立大学)

Ichinose M, Nishimura M, Akimoto M, et al.

Tiotropium/olodaterol versus tiotropium in Japanese patients with COPD : results from the DYNAGITO study.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Jul 13 ; 13 : 2147-2156.

24

DYNAGITO試験の日本人患者を対象としたサブ解析。DYNAGITO試験の全7,880例のうち461例が日本人であった。主要評価項目は、中等度から重度のCOPD増悪の年間発現率であった。チオトロピウム単剤と比較して、チオトロピウム/オロダテロールの併用療法は、中等度から重度の増悪発現率を29%抑制した(レート比0.71、99% CI : 0.46-1.10、p=0.0434)。有害事象の発現率に治療群間差は認められなかった。