

# COPD Selected Papers

## 2018.10~12

### 論文選定方法

発行時期 : 2018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2019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

Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D.

COPD Biomarkers and their Interpretation.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Dec 28. [Epub ahead of print]

1

大小の患者コホートからの多数の遺伝子および詳細な生化学的データの集積により、バイオマーカーの研究が隆盛となった。有用なCOPDバイオマーカーを発見するには戦略の変更が必要であり、それには特異的臨床的フェノタイプのなかのエンドタイプバイオマーカー、病気が完成した時期のものとは異なるであろうCOPD発達早期のバイオマーカー、増悪サブタイプのバイオマーカー、薬剤の効果を予測・測定するバイオマーカーに焦点を当てることが含まれる。

Leitao Filho FS, Alotaibi NM, Ngan D, et al.

Sputum Microbiome is Associated with 1-Year Mortality Following COPD Hospitalizations.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Oct 30. [Epub ahead of print]

★

2

COPDの急性増悪(AECOPD)発現時における喀痰のマイクロバイームと1年死亡率との関連を検討した。生存者(83名、81.4%)に比べて、非生存者(19名、18.6%)の $\alpha$ 多様性指標(豊富度、Shannon指数、均等度、Faithの系統的多様性)は有意に低値であることを認めた。 $\beta$ 多様性解析でも、両群に有意な差が認められた(補正後PERMANOVA、 $p=0.010$ )。生存者では*Veillonella*の相対存在比が高かったのに対し、非生存者では*Staphylococcus*の存在比が高かった。AECOPD発現時における喀痰のマイクロバイームのプロファイルは1年死亡率と関連しており、予後不良の患者を特定する方法として入院時に使用できる可能性がある。

Washko GR, Parraga G.

### COPD biomarkers and phenotypes : opportunities for better outcomes with precision imaging.

Eur Respir J. 2018 Nov 29 ; 52 ( 5 ) . pii : 1801570.

★  
3

本論文では、CTとMRIが、COPD患者の情報をよりよく伝えるためにいかに使用されるべきか、また早期における新たな治療の発達のためにいかに使用されるべきかの展望を示した。われわれは、病態が治療により反応するCOPDのステージにおいてはimagingとprecision medicineは「precision imaging」として、いっしょに考慮され使用されるべきだと考える。われわれは「precision imaging」を、特異的な画像のフェノタイプおよび測定値の詳細な理解をもって、特異的な治療と介入を個々の患者に仕立てることと定義する。

Bhatt SP, Washko GR, Hoffman EA, et al.

### Imaging Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Insights from the Genetic Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPDGene) Study.

Am J Respir Crit Care Med. 2019 Feb 1 ; 199 ( 3 ) : 286-301.

★  
4

本論文では、COPDGene studyの画像上の発見から得られたCOPD理解の主な進展についてまとめた。有害な臨床的アウトカムと関連する画像上の特徴は、早期の間質性肺の異常・気腫性病変の可視的存在およびパターン・肺動脈の上行大動脈に対する直径比・気腫性病変の定量的評価・気道壁肥厚・呼気ガストラッピングが含まれる。COPDは早期からの末梢気道への波及によって特徴づけられ、呼気時のスキャンによって、末梢気道病変の測定が可能である。現在進行中の研究は、気腫性病変および気道病変の新たな定量的測定法の同定・線量減弱技術の評価・COPDフェノタイプングのためのディープラーニングの活用が含まれる。

Wan ES, Fortis S, Regan EA, et al ; COPDGene Investigators.

### Longitudinal Phenotypes and Mortality in Preserved Ratio Impaired Spirometry in the COPDGene Study.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Dec 1 ; 198 ( 11 ) : 1397-1405.

★  
5

COPDGene studyにおいて、PRISm (1秒率正常で1秒量低下)の現・既喫煙者の呼吸機能・画像上の特徴・死亡率の経時的変化を検討した。第1期(2008-2011)と第2期(2012-2016)でPRISmの割合は一貫していた(12.4-12.5%)が、第1期にPRISmであった例のうち、第2期には22.2%がGOLD0に移動し、25.1%がGOLD1-4に進行していた。第1期・第2期ともにPRISmであった例は、GOLD0と比較して、FEV<sub>1</sub>の減少率が軽度でCT正常部分は同等であった。第1期にPRISmであった例は、GOLD0と比較して死亡率が高く、GOLD1-4と比較して死亡率が低かった。

## ● 併存症および肺合併症

Kennedy CC, Novotny PJ, LeBrasseur NK, et al.

### Frailty and Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Ann Am Thorac Soc. 2019 Feb ; 16 ( 2 ) : 217-224.

6

本研究は、COPD患者において、フレイルと関連するリスクを調べることを目的とした。National Emphysema Treatment Trial (NETT)のデータがretrospectiveに解析された。902例の参加者のうち6%がフレイルであった。フレイルの参加者は、SGRQ総スコアによる疾患特異的QOLおよび総QOL ( $p < 0.001$ )、MOS SF-36によるメンタル面 ( $p < 0.001$ )、MOS SF-36による身体面スコア ( $p = 0.001$ )が有意に不良であると報告した。フレイルの参加者は、フレイルでない参加者と比較して、入院率が上昇しており ( $p = 0.02$ )、8.0日間病院の使用が増加 ( $p < 0.001$ )していた。

Liu VX, Winthrop KL, Lu Y, et al.

### Association between Inhaled Corticosteroid Use and Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection.

Ann Am Thorac Soc. 2018 Oct ; 15 ( 10 ) : 1169-1176.

7

気道疾患治療中の患者における吸入ステロイド薬の使用と非結核性抗酸菌症 (NTM) 感染との関連を検討した。248例のNTM感染例が同定され、気道疾患治療中の患者10,000例につき16.4例の率であった。気道疾患治療コホートへのエントリーと、NTM感染発見との間隔の中央値は、1,217日であった。コホートエントリー前120日と2年前の間のすべての吸入ステロイド薬使用は、NTM感染の実質的なオッズ上昇と関連していた。吸入ステロイド薬の累積使用量の増加も、NTM感染のオッズ上昇と関連していた。



● COPDと遺伝子解析

8	<p>Boueiz A, Pham B, Chase R, et al ; COPD Gene investigators. Integrative Genomics Analysis Identifies ACVR1B as a Candidate Causal Gene of Emphysema Distribution. Am J Respir Cell Mol Biol. 2019 Apr ; 60 ( 4 ) : 388-398.</p> <p>気腫性病変分布に関連する遺伝子変異の役割を特徴づけるため、GWASの結果を統合的に解析した。気腫性病変分布と関連する遺伝子座は、多くの細胞型のなかの制御性要素、特にT細胞サブセットにおいて豊富に認められた。多くの気腫性病変分布遺伝子座は、多様な組織および細胞型の間で活動する制御性要素と共存していた。また、機能的解析により、ACRV1Bの発現を制御する気腫性病変分布関連機能的バリエーションの存在が明らかになり、それはTGF-βシグナリングが、気腫性病変分布フェノタイプにおいて一定の役割を有していることを示している。</p>
9	<p>Prokopenko D, Sakornsakolpat P, Fier HL, et al. Whole-Genome Sequencing in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Cell Mol Biol. 2018 Nov ; 59 ( 5 ) : 614-622.</p> <p>重症COPD患者と呼吸機能正常である喫煙対照の全ゲノム配列決定 (Whole-Genome Sequencing : WGS) が新たなCOPDの遺伝的決定因子を同定できるか検討した。最も有意に関連するバリエーションは、既に知られたHHIP近傍領域に認められた。WGSによって、以前にCOPDゲノムワイド関連解析で同定された10,000以上の重要位置を含む20,000,000以上の新たなバリエーションが同定された。</p>
10	<p>Sauler M, Lamontagne M, Finnemore E, et al. The DNA repair transcriptome in severe COPD. Eur Respir J. 2018 Oct 4 ; 52 ( 4 ) . pii : 1701994.</p> <p>本研究では統合的なゲノムのアプローチを用いて、COPD重症度と関連するDNA修復遺伝子および経路を同定した。重症COPDでは、DNA修復およびDNA損傷トランスに關する15遺伝子の発現が変動していることが明らかになった。この15遺伝子シグニチャーに基づいたCOPD症例のK平均法によって、臨床的特徴および全体的なトランスクリプトームのプロファイルが明らかに異なる3つの患者クラスターが同定された。COPD重症度の増加は、ヌクレオチド除去修復経路のダウンレギュレーションと関連していた。</p>

● 病因・病態解析

★ 11	<p>Lin VY, Fain MD, Jackson PL, et al. Vaporized E-Cigarette Liquids Induce Ion Transport Dysfunction in Airway Epithelia. Am J Respir Cell Mol Biol. 2018 Dec 21. [Epub ahead of print]</p> <p>タバコ煙による獲得性イオン輸送障害 (CFTR機能障害を含む) は、慢性気管支炎における粘液による気道閉塞のメカニズムとして提案されてきた。本研究では、電子タバコの蒸気が、獲得性CFTR機能障害を引き起こすかと、その程度を検討した。電気生理学的な方法によって、酸化した電子タバコ液または植物性グリセリン曝露による塩素 (Cl) イオン輸送の減少が認められた (30分でそれぞれ対照と比較して57.2%、14.4%、<math>p &lt; 0.0001</math>)。酸化した電子タバコ液は、アクロレイン (獲得性CFTR機能障害を誘発する) を含む反応性アルデヒドを産生し、タバコ煙中の呼吸器への毒性物質は、電子タバコの蒸気にも発見できることが示された。</p>
12	<p>Button B, Goodell HP, Atieh E, et al. Roles of mucus adhesion and cohesion in cough clearance. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Dec 4 ; 115 ( 49 ) : 12501-12506.</p> <p>粘液-上皮表面の粘着力および粘液の凝集力を測定した。粘液の濃度およびpHの粘着力と凝集力に対する影響を比較した。粘着力と凝集力は、粘液の濃度に依存していたが、pHによる生理学的変化や重炭酸塩濃度とは関連していなかった。粘着力と凝集力の強さは、速度および濃度依存性を示し、咳嗽中に粘液が粘着性を消失することが、疾患性で濃度の高い粘液に対する咳嗽クリアランスの能率を決定すると示唆された。粘液による閉塞性疾患の患者における咳嗽クリアランスを改善するためにデザインされた一連の研究により、粘液濃度の減少および粘着性の消失が重要な治療戦略であることが判明した。</p>

Bodduluri S, Puliyakote ASK, Gerard SE, et al.

### Airway fractal dimension predicts respiratory morbidity and mortality in COPD.

J Clin Invest. 2018 Dec 3 ; 128 ( 12 ) : 5374-5382.

★  
13

CTを用いての気道の変化の特徴づけは、繰り返す分岐パターンの複雑さのために困難であり、フラクタル次元を用いた方がよりよく測定可能である。本研究では、多変量回帰分析を用いて、気道フラクタル次元 (AFD) と呼吸機能および呼吸器関連死亡率との関連を検討した。AFDは、年齢・人種・喫煙歴などで補正後も、FEV<sub>1</sub> (p<0.001) およびFEV<sub>1</sub>/FVC (p<0.001) と有意に関連していた。多変量解析では、AFDはまた呼吸器関連QOL・6分間歩行距離・増悪・呼吸機能低下・死亡率と関連を有していた。AFDと気管支周囲気腫を組み合わせると、従来のスパイロ検査での予後リスク判定能を超えた。

Finney LJ, Belchamber KBR, Fenwick PS, et al.

### Human Rhinovirus Impairs the Innate Immune Response to Bacteria in Alveolar Macrophages in COPD.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Dec 18. [Epub ahead of print]

14

COPDと健常対照において、肺泡マクロファージおよび単球由来マクロファージ (MDM) による細菌の食作用とサイトカイン反応に対するヒトライノウイルス (HRV) の影響を検討した。COPDにおいて、HRVは、*H.influenzae*に対する食作用をMDMで23%、肺泡マクロファージで18%と有意に減退させていた。HRVはまた*S.pneumoniae*に対する食作用をCOPDのMDMで33%と有意に減少させていた。健常対照ではこのような影響は認められなかった。HRVはまたTLR3/IFN経路を介して細菌に対するサイトカイン反応を損ねており、それが炎症の収束を妨げ、COPDの増悪を延長させていると考えられた。

Polverino F, Rojas-Quintero J, Wang X, et al.

### A Disintegrin and Metalloproteinase Domain-8 : A Novel Protective Proteinase in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Nov 15 ; 198 ( 10 ) : 1254-1267.

★  
15

ADAM8 (a disintegrin and metalloproteinase domain-8) は健常者では白血球と上皮細胞に発現している。ADAM8の発現が、COPD患者およびタバコ煙曝露マウスの肺で増加しているか、またADAM8がCOPDの進展を促進するかを検討した。ADAM8の欠損は、タバコ煙誘発肺炎症・気腫性病変・気道粘液産生細胞の異形成を増加させた。肺内のADAM8の発現を増加させるあるいは延長させる戦略は、COPD治療において有効性があると示唆される。

## ● 薬物治療について

Liu H, Hofmann J, Fish I, et al.

### Structure-guided development of selective M3 muscarinic acetylcholine receptor antagonists.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Nov 20 ; 115 ( 47 ) : 12046-12050.

★  
16

M3ムスカリン性アセチルコリン受容体 (M3R) に拮抗することによってCOPDを治療する薬剤は、健康に顕著な効果をもたらしてきたが、心拍数を調節するM2Rサブタイプに選択的に拮抗できないことが問題点であった。M2RおよびM3Rの結晶構造を発端に、本研究では、分子結合と構造情報に基づくデザインを用いて、それらのオルソステリックな結合ポケットにおける1つのアミノ酸の違いを利用した。結果として生じたM3R拮抗薬は、M2Rへの親和性に100倍の選択性を有し、*in vivo*で1,000倍の選択性を示した。

Zheng Y, Zhu J, Liu Y, et al.

### Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease : systematic review and meta-analysis.

BMJ. 2018 Nov 6 ; 363 : k4388.

17

トリプルセラピーと2剤および単剤療法の中程度から重度の増悪発現率を比較するために、ランダム化比較試験のシステマティックレビューおよびメタアナリシスを行った。21の臨床試験が組み入れられた。トリプルセラピーは、LAMA単剤 (レート比0.71、95% CI ; 0.60-0.85)、LAMA/LABA (0.78、0.70-0.88)、ICS/LABA (0.77、0.66-0.91) と比較して、有意に中程度から重度の増悪発現率を抑制していた。トラフFEV<sub>1</sub>およびQOLもトリプルセラピーで良好であった。しかし、肺炎は、LAMA/LABAの2剤療法と比較して、トリプルセラピーで有意に多かった (RR1.53、95% CI ; 1.25-1.87)。



18

Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P.

Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils : a population-based cohort study.

Lancet Respir Med. 2018 Nov ; 6 ( 11 ) : 855-862.

集団ベースコホート研究で、開始治療としてのLABA/ICSとLAMAの有効性および安全性を比較した。血中好酸球濃度が高い(>4%)または数が多い(>300/ $\mu$ L)患者においてのみ、LABA/ICSによる治療開始がLAMAよりも増悪を抑制した。ICSによる肺炎のリスク増加を考慮すると、血中好酸球濃度が4%未満の患者では、LAMAによる治療開始の方が好ましいと考えられた。

## ● 薬物以外の治療

19

Aboumatar H, Naqibuddin M, Chung S, et al.

Effect of a Program Combining Transitional Care and Long-term Self-management Support on Outcomes of Hospitalized Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease : A Randomized Clinical Trial.

JAMA. 2018 Dec 11 ; 320 ( 22 ) : 2335-2343.

COPDで入院した患者とその家族のための移行期のケアおよび長期セルフマネジメント支援を併せた入院中に開始するプログラムを評価した。主要評価項目は、6ヵ月間の患者ごとのCOPD関連急性ケアイベント(入院および救急部訪問)数とした。6ヵ月間の患者ごとのCOPD関連急性ケアイベントの平均数は、介入群で0.72(95%CI:0.45-0.97)、通常ケア群で1.40(95%CI:1.01-1.79)であった(p=0.004)。6ヵ月間のSGRQ総スコアの変化も介入群で有意に良好であった(p=0.04)。

## ● 増悪について

20

Kim V, Aaron SD.

What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement.

Eur Respir J. 2018 Nov 15 ; 52 ( 5 ) . pii : 1801261.

COPD増悪の現在の定義は不完全であり問題を孕んでいる。COPD増悪の重要な症状は非特異的であり、COPDよりも急性の心肺疾患によって生ずることがある。本論文で提案する定義では、COPD増悪は、急性または亜急性に息切れが悪化すること(0から10のVASで $\geq 5$ )と定義される。咳の増加・痰の量の増加・痰の膿性を伴うこともある。増悪の検査所見による基準は、安定期からの酸素飽和度 $\leq 4\%$ 低下・血中好中球( $\geq 9,000/\text{mm}^3$ )または好酸球( $\geq 2\%$ )の上昇・CRPの上昇(3mg/L)を含む。

21

So JY, Zhao H, Voelker H, et al.

Seasonal and Regional Variations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Rates in Adults without Cardiovascular Risk Factors.

Ann Am Thorac Soc. 2018 Nov ; 15 ( 11 ) : 1296-1303.

本研究では、心血管リスク因子のないCOPD患者における増悪発現率の季節および地域による変動を探索した。COPD増悪発現率は、春・夏・秋(それぞれ0.11・0.079・0.10増悪/人-月)と比較して、冬(0.13増悪/人-月)に高かった(p<0.001)。春・秋・冬(それぞれ32.6%・34.7%・33.1%)と比較して、夏は重度の増悪の占める割合が最も高かった(40.5%、p=0.004)。死亡率は春と冬で最も高かった(それぞれ34%・30%)。初回増悪までの期間は地域によって有意な差異があり、南東部と西部では、初回増悪までの期間中央値が有意に長かった(それぞれ350日・342日、他の地域は184日、p<0.001)。

## ● 日本の施設からの報告

★  
22

Shibata S, Miyake K, Tateishi T, et al.

Basophils trigger emphysema development in a murine model of COPD through IL-4-mediated generation of MMP-12-producing macrophages.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Dec 18 ; 115 ( 51 ) : 13057-13062.

本研究では、エラストラーゼ誘発COPDマウスモデルの気腫性病変形成初期における好塩基球の役割を検討した。好塩基球由来のIL-4 (Th2サイトカイン) は、肺浸潤単球に働きかけてMMP-12を産生する間質性マクロファージに分化させ、その結果肺胞壁の破壊と気腫性病変が生じた。好塩基球由来IL-4/単球由来間質性マクロファージ/MMP-12系路軸は気腫性病変形成に重要な役割を有しており、COPD初期の気腫性病変進行を遅らせるのに有望なターゲットになると示唆される。(東京医科歯科大学)

23

Takahashi T, Yoshihisa A, Sugimoto K, et al.

Associations between diabetes mellitus and pulmonary hypertension in chronic respiratory disease patients.

PLoS One. 2018 Oct 9 ; 13 ( 10 ) : e0205008.

慢性呼吸器疾患患者において、糖尿病が肺高血圧症の予測因子であるかをprospectiveに検討した。386例のうち42例 (10.9%) が肺高血圧症と診断された。肺高血圧症群では、非肺高血圧症群と比較して、mMRCグレードと糖尿病合併率が高かったが、高血圧と脂質異常症は変わらなかった。多変量ロジスティック回帰分析によって、mMRCスケール (オッズ比1.702、 $p < 0.001$ ) と糖尿病の存在 (オッズ比2.935、 $p = 0.002$ ) が、慢性呼吸器疾患患者の肺高血圧症と関連していることが明らかになった。(福島県立医科大学)

★  
24

Mondoñedo JR, Sato S, Oguma T, et al.

CT Imaging-Based Low-Attenuation Super Clusters in Three Dimensions and the Progression of Emphysema.

Chest. 2019 Jan ; 155 ( 1 ) : 79-87.

本研究の目的は、べき乗分布の形をとると仮定される疾患進行のメカニズムをより完璧に評価可能な3次元の低吸収容積の分布を評価することである。2次元の体軸断面CTスライスから、肺の3次元描写を再構築した。低吸収領域には、予測できる分布とは異なる、大きな個別の異常値「super cluster」が存在した。Super clusterの容積は、疾患重症度・FEV<sub>1</sub>を含む呼吸機能の臨床測定値・DLCOと関連していた。(ボストン大学・京都大学)

25

Araya J, Tsubouchi K, Sato N, et al.

PRKN-regulated mitophagy and cellular senescence during COPD pathogenesis.

Autophagy. 2019 Mar ; 15 ( 3 ) : 510-526.

タバコ煙が誘発するミトコンドリア損傷の蓄積は、COPD病態形成に広くかかわっている。マイトファジーは損傷したミトコンドリア除去に重要な役割を有しており、PINK1-PRKN経路に支配されている。COPD病態形成におけるPRKNが調節するマイトファジーの関連を明らかにするために、prknノックアウトマウスモデルを用いた。野生型マウスと比較して、prknノックアウトマウスでは、タバコ煙曝露後に気腫性病変を伴う気道壁肥厚の増強が認められた。タバコ煙に曝露したprknノックアウトマウスの気道上皮細胞は、損傷したミトコンドリアの蓄積を示し、加速した細胞老化を伴う酸化修飾を増加させた。これらの結果はPRKNの誘導はCOPDの進行を緩和する可能性を示唆する。(東京慈恵会医科大学)



Niwa M, Fujisawa T, Mori K, et al.

IL-17A Attenuates IFN- $\lambda$  Expression by Inducing Suppressor of Cytokine Signaling Expression in Airway Epithelium.

J Immunol. 2018 Oct 15 ; 201 ( 8 ) : 2392-2402.

26

IFN- $\lambda$ は上皮組織に発現するサイトカインで、抗ウイルス粘膜免疫反応において重要な役割を有している。喘息やCOPDなど慢性気道疾患では気道におけるIFN- $\lambda$ 発現が障害されており、そのため患者はウイルス易感性になっている。本研究の目的は、ヒト気道上皮細胞におけるIFN- $\lambda$ 発現のIL-17Aを介する調節メカニズムを明らかにすることである。IL-17Aは、SOCS1およびSOCS3の発現を増強することによって、ウイルス由来のIFN- $\lambda$ 発現を減弱させており、ヒト気道上皮細胞における自己分泌シグナリングループ (autocrine signaling loops) を妨害していた。(浜松医科大学)