

COPD Selected Papers

2019.4~6

論文選定方法

発行時期 : 2019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2019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室繁郎先生・柴田陽光先生・杉浦久敏先生が、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

Krishnan JA, Nibber A, Chisholm A, et al.

Prevalence and Characteristics of Asthma-COPD Overlap in Routine Primary Care Practices.

Ann Am Thorac Soc. 2019 Sep ; 16 (9) : 1143-1150.

1

プライマリケアで最近喘息・COPD・その両方と診断された患者のうち、ACOの有病率と特性を調べた。ACOは40歳以上の喫煙歴(+)の可逆性の閉塞性換気障害のある者とした。2,165例(COPDのみ1,015例・喘息およびCOPD395例・喘息のみ755例)のうち、ACOの全体的有病率は20%であった。ACOの患者は、平均年齢が70歳で、60%が男性で、73%が既喫煙者で、66%が太り過ぎまたは肥満であった。またACOでは併存症が頻度高く認められた。ACOの有病率および臨床的特徴は、喘息・COPD・その両方の患者間で異なっていた。

Doyle LW, Andersson S, Bush A, et al : Adults born Preterm International Collaboration.

Expiratory airflow in late adolescence and early adulthood in individuals born very preterm or with very low birthweight compared with controls born at term or with normal birthweight : a meta-analysis of individual participant data.

Lancet Respir Med. 2019 Aug ; 7 (8) : 677-686.

★
2

超早産児(妊娠32週未満)または超低出生時体重児(<1501g)の思春期後期から成人期早期の最大呼気流を、対照者と比較した。超早産または超低出生時体重の935例の参加者と722例の対照者を含む11試験が解析対象となった。呼吸機能(FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、FEF_{25-75%})の平均Zスコアは、対照群では0に近かったのに対し、超早産または超低出生時体重群では、有意に低下していた。超早産または超低出生時体重の個人は、思春期および成人期早期に十分な気道の成長に達しないリスクを有している。これは、成人期後期のCOPDリスク増加を示唆している。

Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, et al.

The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement.

Am J Respir Crit Care Med. 2019 Jun 1 ; 199 (11) : 1312-1334.

3

このATS/ERSドキュメントの目的は、主な非悪性呼吸器疾患への職業的負荷 (PAF) に関する詳細な論文レビューおよびデータ統合を報告することである。職場における曝露は、多数の慢性呼吸器疾患への負荷に寄与していた；喘息 (PAF 16%)、COPD (PAF 14%)、慢性気管支炎 (PAF 13%)、特発性肺線維症 (PAF 26%)、過敏性肺臓炎 (PAF 19%)、サルコイドーシス (PAF 30%)、肺胞蛋白症 (PAF 29%) などが含まれた。

● 併存症および肺合併症

Shorofsky M, Bourbeau J, Kimoff J, et al : Canadian Respiratory Research Network and the CanCOLD Collaborative Research group.

Impaired Sleep Quality in COPD Is Associated With Exacerbations : The CanCOLD Cohort Study.

Chest. 2019 Nov ; 156 (5) : 852-863.

4

本研究は、CanCOLD試験のデータを用いて、主観的な睡眠の質とCOPD増悪リスクの関連を評価した。睡眠の質はPSQIおよび3因子分析で測定された。増悪のない参加者と比較して、症状ベースの増悪があった参加者は、ベースラインPSQIスコア中央値が高く (p=0.01)、ベースラインPSQIスコア>5である睡眠の質が不良な人が多かった (p=0.01)。PSQIスコアが高いことは、症状ベースの増悪リスク増加 (p=0.02) およびイベントベース増悪リスク増加 (p=0.048) と関連していた。

Husebø GR, Nielsen R, Hardie J, et al.

Risk factors for lung cancer in COPD - results from the Bergen COPD cohort study.

Respir Med. 2019 Jun ; 152 : 81-88.

5

本研究では、Bergen COPDコホート試験の患者を用いて、肺癌発症のリスク因子を検討した。COPD患者であること自体が、肺癌発症の有意なリスク因子であった (HR5.0、95% CI : 1.5-17.1、p<0.01)。COPD患者のなかでは、気腫性病変 (HR4.4、95% CI : 1.7-10.8、p<0.01) および肥満 (HR3.3、95% CI : 1.3-8.5、p=0.02) が高い肺癌発生率と関連していた。吸入ステロイド薬の使用は、発症率低下と関連していた (HR0.4、95% CI : 0.2-0.9、p=0.03)。喫煙状態・pack-years・全身性炎症性マーカーのレベルは、COPD患者の肺癌発症率に影響を与えなかった。

● COPDと遺伝子解析

Sakornsakolpat P, McCormack M, Bakke P, et al.

Genome-Wide Association Analysis of Single-Breath DL_{CO}.

Am J Respir Cell Mol Biol. 2019 May ; 60 (5) : 523-531.

6

DL_{CO}と関連する遺伝子変異を同定するために、4つのコホート (COPDGene、NETT、GenKOLS、TESRA) を用いてGWASを行った。DL_{CO}とゲノムワイド有意な関連を有する3つの変異が同定された: *TGFB2*、*CHRNA3*、*PDE11A* 遺伝子座の近位の変異であった。さらに、ヨーロッパ系白人において、12の遺伝子座がDL_{CO}との関連が示唆された。DL_{CO}と関連する変異のいくつかは、COPD・気腫性病変・スパイロ測定値とも関連していた。以前報告された25のCOPD遺伝子座のうち、*TGFB2*、*CHRNA3*/*CHRNA5*、*FAM13A*、*DSP*、*CYP2A6*はDL_{CO}と関連していた (p<0.001)。

Bossé Y, Lamontagne M, Gaudreault N, et al.

Early-onset emphysema in a large French-Canadian family : a genetic investigation.

Lancet Respir Med. 2019 May ; 7 (5) : 427-436.

★
7

α1アンチトリプシン欠損症ではないFrench-Canadian家系5世代における早期発症肺気腫の遺伝的原因を探索した。蛋白チロシンホスファターゼ非受容体タイプ6 (PTPN6) 遺伝子 (SHP-1としても知られ、免疫プロセスの重要な負の調節因子である) のまれなダメージングバリエーション (Ala455Thr) が同定された。この家系において、PTPN6遺伝子の遺伝的バリエーションが早期発症肺気腫に責任を有していた。これは、1960年代のα1アンチトリプシン欠損の発見以来、遺伝的な肺気腫の要因の2番目の発見であり、肺気腫の遺伝子および病因の理解におけるブレークスルーを提示した。



8 Faiz A, Steiling K, Roffel MP, et al.
Effect of long-term corticosteroid treatment on microRNA and gene-expression profiles in COPD.
Eur Respir J. 2019 Apr 25 ; 53 (4) . pii : 1801202.

COPD患者において、マイクロRNA (miRNA) の発現がICS治療によって調整されるかを検討した。6ヵ月および30ヵ月のICS治療は、4つのmiRNAの発現を有意に変更させた。そのうちのmiR-320dは、プラセボと比較してICS治療中に増加した。miR-320dの負の相関をもつターゲットは、炎症性遺伝子に豊富に認められ、独立したデータセットの肺機能の低い患者群の気道ブラッシングで増加していた。miR-320dはICSの新たなメディエーターで、気道上皮の向炎症性反応を制御していることが判明した。

★ 9 den Dekker HT, Burrows K, Felix JF, et al.
Newborn DNA-methylation, childhood lung function, and the risks of asthma and COPD across the life course.
Eur Respir J. 2019 Apr 4 ; 53 (4) . pii : 1801795.

本研究では、小児期の呼吸機能・生涯における喘息およびCOPDと関連する臍帯血中DNAのdifferentially methylated regions (DNAメチル化の個体差を認める領域：DMRs) を同定することを目的とした。小児期の呼吸機能と関連する59のDMRが同定され、そのうち18は小児喘息と関連し、9は成人してからのCOPDと関連していた。上位10のDMRに注釈づけられた遺伝子は、HOXA5、PAOX、LINC00602、ABCA7、PER3、CLCA1、VENTX、NUDT12、PTPRN2、TLC1Aであった。

● 病因・病態解析

10 Dupin I, Thumerel M, Maurat E, et al.
Fibrocyte accumulation in the airway walls of COPD patients.
Eur Respir J. 2019 Sep 5 ; 54 (3) . pii : 1802173.

対照およびCOPD患者の気道検体における線維細胞 (fibrocyte) 濃度を定量化し、臨床的・機能的・CTパラメーターとの関連を検討した。線維細胞は、COPD患者の末梢および中枢組織検体で増加していた。線維細胞の濃度は、肺機能パラメーターと負の相関を有しており、CTで評価した気道壁肥厚と正の相関を有していた。末梢気道の線維細胞の高密度は、COPDの存在を、感度83%・特異度70%で予測した。

★ 11 Starkey MR, Plank MW, Casolari P, et al.
IL-22 and its receptors are increased in human and experimental COPD and contribute to pathogenesis.
Eur Respir J. 2019 Jul 18 ; 54 (1) . pii : 1800174.

IL-22は気道炎症に関連しており、COPD患者で増加している。本研究では、ヒトCOPDおよびタバコ煙誘発実験的COPDにおけるIL-22の役割を検討した。IL-22およびIL-22受容体mRNA発現と蛋白レベルは、健常喫煙者または非喫煙対照と比較して、COPD患者で増加していた。タバコ煙誘発肺好中球はIL-22欠損マウスで減少していた。タバコ煙誘発気道リモデリングおよび肺気腫様肺胞拡大はIL-22欠損マウスでは起こらなかった。IL-22欠損マウスは、気道レジスタンス・TLC・IC・FVC・コンプライアンスといった肺機能を改善させた。IL-22およびその受容体はヒトCOPDと実験的COPDにおいて重要な役割を担っている。

● 診断・評価に関する話題

★ 12 Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, et al.
Discriminative Accuracy of FEV1 : FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality.
JAMA. 2019 Jun 25 ; 321 (24) : 2438-2447.

COPDに関連する入院と死亡を予測するのに、さまざまなFEV1 : FVC固定値の識別精度を検証した。24,207例を中央値15年間追跡し、3,563のCOPD関連入院と447のCOPD関連死があった。COPD関連イベントの有無の識別力という観点において、最適の固定値0.71は、現在の診断基準である0.70と有意差がなく、正常下限値 (LLN) よりも正確であった。0.70は既喫煙者のサブ解析および調整後モデルにおいて、最適の識別力を示した。

Janson C, Malinovschi A, Amaral AFS, et al.

Bronchodilator reversibility in asthma and COPD : Findings from three large population studies.

Eur Respir J. 2019 Sep 5 ; 54 (3) . pii : 1900561.

13

本研究は、喘息およびCOPD患者において、気管支拡張薬による可逆性 (bronchodilator response : BDR) を測定する方法を比較し、BDRが症状負荷およびフェノタイプ特性に関連する程度を検討した。FEV₁ ≥ 12%かつ200mLで表される気道可逆性は、喘息の17.3%、COPDの18.4%、気道疾患のない人の5.1%で認められた。喘息患者においては、気道可逆性は、喘鳴・アトピー・高いFeNOと関連していたが、COPD患者においては、症状負荷とも増悪とも健康状態とも関連していなかった。BDRは喘息とCOPDを鑑別する上での有用性は限定的である。

● 薬物治療について

Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, et al.

Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP) : a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial.

Lancet Respir Med. 2019 Aug ; 7 (8) : 699-709.

14

血中好酸球数に基づいたアルゴリズムが、COPDの急性増悪で入院した患者の全身性ステロイド曝露を安全に減少させることができるかを検討した。好酸球数ガイド群は、2日目からは血中好酸球数が300/μL以上の場合にのみ経口プレドニゾン37.5mgを投与された。対照群は、2日目から4日間毎日経口プレドニゾン37.5mgを投与された。主要評価項目である14日以内に生存状態で退院するまでの期間に、群間差は認められなかった (好酸球数ガイド群8.9日、対照群9.3日、p=0.34)。しかし、全身性ステロイド治療期間中央値は、対照群の5日間と比較して、好酸球数ガイド群では2日間と有意に短かった (p<0.0001)。

Wise RA, Chapman KR, Scirica BM, et al.

Effect of Acclidinium Bromide on Major Cardiovascular Events and Exacerbations in High-Risk Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease : The ASCENT-COPD Randomized Clinical Trial.

JAMA. 2019 May 7 ; 321 (17) : 1693-1701.

15

COPDと心血管疾患またはリスク因子をもつ患者におけるアクリジニウムの心血管安全性 (非劣性) および有効性 (優越性) を検討した。3年間の追跡期間で、アクリジニウム群の3.9%、プラセボ群の4.2%が主要有害心血管イベント (MACE) を経験し (HR0.89)、心血管安全性で非劣性を示した。年間の中重度から重度の増悪発現率は、アクリジニウム群が0.44、プラセボ群が0.57 (率比0.78、p<0.001) で、プラセボと比較してアクリジニウムは有意に増悪を抑制した。

Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Sin DD, et al.

Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in COPD : a population-based cohort study.

Eur Respir J. 2019 Jun 5 ; 53 (6) . pii : 1801257.

★

16

COPD患者において、ICS使用が肺癌発症リスクに影響及ぼすかを、人口統計連結行政データで検討した。39,676例が組み入れ基準に合致した。追跡期間中994例 (2.5%) が肺癌を発症した。Reference case解析を用いると、ICS曝露は肺癌の30%リスク減少と関連していた (HR0.70、95% CI ; 0.61-0.80)。ICS曝露を定量化する5つのどの方法を用いても、ICS曝露は肺癌リスクの減少と関連していた。



● 増悪について

17 Schumann DM, Tamm M, Kostikas K, Stolz D.
Stability of the Blood Eosinophilic Phenotype in Stable and Exacerbated COPD.
Chest. 2019 Sep ; 156 (3) : 456-465.

増悪リスクおよびICS反応性のバイオマーカーとしての血中好酸球レベルの有用性を検討した。全時間経過とともに好酸球レベルを評価すると(中央値7日)、増悪や入院と関係なく、2%をカットオフとしたときは77%の不一致、3%では60%、4%では42%の不一致が認められた。中等度から重度の増悪の患者と比較して、安定期の患者では、不一致の割合が高かった。試験開始期に患者のICS使用の有無にかかわらず、不一致の割合は高かった。この結果から、血中好酸球レベルはCOPDの経過をとおして有意な変動を示すと示唆され、1回の測定値はICS反応性の信頼できる予測因子となりえないと考えられる。

18 MacDonald MI, Osadnik CR, Bulfin L, et al.
Low and High Blood Eosinophil Counts as Biomarkers in Hospitalized Acute Exacerbations of COPD.
Chest. 2019 Jul ; 156 (1) : 92-100.

COPDの急性増悪の入院時の血中好酸球数による特徴づけを行った。好酸球数 $>150/\mu\text{L}$ の増悪と比較して、好酸球数 $<50/\mu\text{L}$ の増悪は、感染とより強く関連しており(91% vs 51.9%, $p=0.001$)、病院滞在期間中央値の長い患者を識別した(7日 vs 4日, $p<0.001$)。また12ヵ月の生存率の低下と関連していた(82.4% vs 90.7%, $p=0.028$)。

● 日本の施設からの報告

19 Fujita M, Nagashima K, Takahashi S, et al.
Handheld flow meter improves COPD detectability regardless of using a conventional questionnaire : A split-sample validation study.
Respirology. 2019 Jun 12. [Epub ahead of print]

本研究では、COPDスクリーニングにおける携帯用フローメーター(handheld flow meter: HFM)の有用性を明らかにすることを目的とした。Decision curve analysisによって、HFMスコアおよびIPAG+HFMスコアの正味のベネフィットは、IPAGスコアのものよりも高いことが示され、前2者の特異度はIPAGスコアの特異度よりも有意に高かった。また、HFMスコアのカーブとIPAG+HFMスコアのカーブは交差して実質上同様であり、感度と特異度に有意差は認められなかった。(千葉大学)

★ 20 Karayama M, Intui N, Yasui H, et al.
Physiological and morphological differences of airways between COPD and asthma-COPD overlap.
Sci Rep. 2019 May 24 ; 9 (1) : 7818.

本研究は、COPDとACOの気道の生理学的・形態学的違いを明らかにすることを目的とした。喫煙歴と気流制限を喘息例に合致させたCOPD例(M-COPD)と比較して、ACO患者では、1回呼吸間の呼吸抵抗およびリアクタンスが高いが、吸気相と呼気相の差は小さいという特徴が認められた。またACO患者では、M-COPDと比較して第3から第4気道分岐にかけてWT(気道壁厚) $\sqrt{\text{BSA}}$ (体表面積)が大きく、第5から第6気道分岐にかけてAi(管腔内面積)/BSAが小さく、気腫性変化が少なかった。(浜松医科大学)

★ 21 Kyogoku Y, Sugiura H, Ichikawa T, et al.
Nitrosative stress in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap.
J Allergy Clin Immunol. 2019 Oct ; 144 (4) : 972-983.e14.

本研究では、ACO患者気道において、酸化還元不均衡および組織炎症を引き起こすニトロソ化ストレスを調べ、ニトロソ化ストレスと臨床経過との関連を評価した。ニトロソ化ストレスは、喀痰細胞中の3-ニトロロチニン(3-NT)の産生に基づいて評価された。喘息患者と比較して、ACO患者では、3-NTの産生が有意に上昇し、抗酸化物質は減少していた。ベースライン時の3-NTレベルは、増悪の頻度およびFEV₁の低下と有意に関連していた。3-NT陽性細胞はまた、炎症性ケモカインおよびサイトカインの量と有意に関連していた。ニトロソ化ストレスは、ACOの病態形成に関連していると考えられる。(東北大学)

Tanabe N, Sato S, Oguma T, et al.

Associations of airway tree to lung volume ratio on computed tomography with lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease.

Respir Res. 2019 Apr 18 ; 20 (1) : 77.

★
22

肺容量 (lung volume) に対する気道樹容積 (airway tree) の割合で定義される airway volume percent (AWV%) を新たに考案して、肺機能および症状との関連を検討した。AWV% は、GOLD のスパイロメトリーのグレードが上昇するにしたがって減少した ($p < 0.0001$)。AWV% は、症状のない患者と比較して症状のある患者で低下していた ($p = 0.036$)。気道内腔面積・肺容量に対する内腔面積比・肺容量・気道分岐樹量と比較して、AWV% は、より FEV₁ および RV/TLC と密接に関連していた。多変量解析によって、低い AWV% は、FEV₁ の低下および RV/TLC の上昇と独立して関連していることが示された。(京都大学)

Hayashi S, Matsuno Y, Tsunoda Y, et al.

Transcription Factor T-Bet Attenuates the Development of Elastase-Induced Emphysema in Mice.

Am J Respir Cell Mol Biol. 2019 Oct ; 61 (4) : 525-536.

★
23

転写因子 T-bet は免疫細胞の機能を調節するため、COPD の病態形成に関連すると考えられる。野生型マウスと比較して、T-bet^{-/-}マウスでは、平均肺胞径と動的コンプライアンスの上昇を伴う気腫性病変進展の促進が認められた。T-bet は肺の宿主免疫反応を調節することによって、エラスターゼ誘発気腫性病変形成を軽減させている。(筑波大学)

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

Periodontitis Is Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

J Dent Res. 2019 May ; 98 (5) : 534-540.

24

歯周炎が COPD 発症リスクと関連しているという仮説を検討した。5年間追跡の集団ベースコホート研究で、22例 (2.4%) が COPD を発症した。歯周炎なし/軽症群と比較して、歯周炎重症群では、COPD 発症リスクが有意に増加していた (相対危険度 (RR) = 3.55)。しかし、歯周炎なし/軽症群と中等症群の間に有意な差は認められなかった (RR = 1.48)。喫煙強度を含む交絡因子で補正後も、歯周炎重症と COPD リスクとの関連は有意なままであった (RR = 3.51)。(九州大学)