

# COPD Selected Papers

## 2019.7~9

### 論文選定方法

発行時期 : 2019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2019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

Wang M, Aaron CP, Madrigano J, et al.

Association Between Long-term Exposure to Ambient Air Pollution and Change in Quantitatively Assessed Emphysema and Lung Function.

JAMA. 2019 Aug 13 ; 322 ( 6 ) : 546-556.

1

2000~2018年に米国6都市でコホート試験を実施し、環境大気汚染と肺気腫率の変化との長期的関連性を評価した。ベースライン時の環境オゾン(O<sub>3</sub>)、PM2.5、窒素酸化物(NO<sub>x</sub>)、黒色炭素濃度は10年間の肺気腫率の増加と有意に関連した。追跡調査中の環境O<sub>3</sub>およびNO<sub>x</sub>濃度も肺気腫率の増加と有意に関連した。ベースラインおよび追跡調査中の環境O<sub>3</sub>濃度はFEV<sub>1</sub>の大きな低下と有意に関連した。大気汚染物質への長期曝露はCTを用いて定量的に評価した気腫性病変の増加および呼吸機能と有意に関連していた。

Hansen GM, Marott JL, Holtermann A, et al.

Midlife cardiorespiratory fitness and the long-term risk of chronic obstructive pulmonary disease.

Thorax. 2019 Sep ; 74 ( 9 ) : 843-848.

2

最長46年間、就業男性における心肺フィットネス(CRF)とCOPD発症およびCOPDによる死亡率との関連性を検討した。CRF低値と比較し、COPD発症の推定リスクは、CRF正常で21%、CRF高値で31%低く、COPDによる死亡リスクは、CRF正常で35%、CRF高値で62%低かった。CRF低値と比較し、CRF正常およびCRF高値では、COPD発症およびCOPDによる死亡が1.3~1.8年遅かった。健康な中年男性では、CRF高値はCOPD発症およびCOPDによる死亡の長期リスクが低いことと関連した。

## ● COPDと遺伝子解析

Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Rode L, et al.

*$\beta_2$ -Adrenergic genotypes and risk of severe exacerbations in COPD : a prospective cohort study.*

Thorax. 2019 Oct ; 74 ( 10 ) : 934-940.

★  
3

$\beta_2$ アドレナリン受容体遺伝子型Gly16ArgとGln27GluがCOPDの重度増悪リスクに影響するか検討した。重度増悪のHRは、16Glyホモ接合体と比較し、16Gly/Argヘテロ接合体で1.62、16Argホモ接合体で1.41、27Gluホモ接合体と比較し、27Gln/Gluヘテロ接合体で1.35、27Glnホモ接合体で1.49であった。16Glyホモ接合体と比較して、27Glnホモ接合体のみでは、HRは16Gly/Argヘテロ接合体で5.20、16Argホモ接合体で4.03であった。 $\beta_2$ アドレナリン受容体遺伝子型は、主にrs1042713の16Argアレルの遺伝的影響により、COPD重度増悪リスクに影響する。

Oelsner EC, Ortega VE, Smith BM, et al.

*A Genetic Risk Score Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Susceptibility and Lung Structure on Computed Tomography.*

Am J Respir Crit Care Med. 2019 Sep 15 ; 200 ( 6 ) : 721-731.

★  
4

COPD感受性に関連する遺伝的リスクスコア (genetic risk score : GRS) とCT上の肺構造との関連性を評価した。GRS高値は肺機能低値およびCOPDリスク増加、肺密度低値、気道内腔の狭小化、少ない末梢気道と関連した。CT上の肺構造について調整すると、GRSとFEV<sub>1</sub>/FVCとの関連性は減弱した。肺構造は臨床因子単独よりも中等症～重症COPDの鑑別を向上させた。COPD感受性に関連するGRSはCT上の肺構造と関連した。肺構造は、遺伝可能性の重要なメディエーターで、個人のCOPDリスクの決定因子である。

## ● 病因・病態解析

Bruzzaniti S, Bocchino M, Santopaolo M, et al.

*An immunometabolic pathomechanism for chronic obstructive pulmonary disease.*

Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Jul 30 ; 116 ( 31 ) : 15625-15634.

★  
5

全身レプチン過剰産生、T細胞における解糖の関与の減少、および各COPD病期におけるTreg細胞の末梢での頻度減少の関連性を検討した。これらの現象は従来のT細胞からの誘導性Treg細胞産生障害とも関連した。分子レベルでは、レプチンはFoxP3およびエクソン2を含むスプライシングバリエント (FoxP3-E2) の発現を阻害し、COPD進行中の炎症および肺機能低下と逆相関した。COPD進行につながる免疫代謝病理学的機序は、レプチン過剰産生、FoxP3スプライシング型の発現低下、Treg細胞産生および機能障害を特徴とした。

Belchamber KBR, Singh R, Batista CM, et al ; COPD-MAP consortium.

*Defective bacterial phagocytosis is associated with dysfunctional mitochondria in COPD macrophages.*

Eur Respir J. 2019 Oct 10 ; 54 ( 4 ) . pii : 1802244.

★  
6

COPD患者において外因性および内因性酸化ストレスがマクロファージ食に及ぼす影響を検討した。COPD患者では非喫煙対照と比較して細菌食が有意に減少していた。食食が早期mROSを増加させ、ミトコンドリア膜電位を低下させた。外因性酸化ストレスが肺泡マクロファージでの食食を減少させ、mROS産生低下と関連した。COPDのマクロファージは食食障害を示し、これがミトコンドリア機能の変化およびmROS産生の制御不能と関連する。ミトコンドリア機能障害標的療法はCOPDにおける食食障害を回復させる可能性がある。



Koike K, Berdyshev EV, Mikosz AM, et al.

### Role of Glucosylceramide in Lung Endothelial Cell Fate and Emphysema.

Am J Respir Crit Care Med. 2019 Nov 1 ; 200 ( 9 ) : 1113-1125.

7

タバコ煙 (CS) が肺グルコシルセラミド (GlcCer) を変化させるかを評価し、肺内皮細胞運命におけるGlcCer合成酵素 (GCS) の役割を解明した。COPD患者では肺GlcCerおよびGCSが有意に減少した。ヒト肺微細血管内皮細胞 (HLMVEC) でのGCS阻害はリソソーム分解障害によるオートファジーおよびアポトーシスを引き起こす。逆に、HLMVECでのGCS過剰発現はオートファジーフラックスを改善し、CS誘発アポトーシスを減弱する。CSによるGlcCer産生低下は肺気腫の発症機序に関与する可能性がある。

## ● 診断・評価に関する話題

Arjomandi M, Zeng S, Barjaktarevic I, et al : SPIROMICS Investigators.

### Radiographic lung volumes predict progression to COPD in smokers with preserved spirometry in SPIROMICS.

Eur Respir J. 2019 Oct 31 ; 54 ( 4 ) . pii : 1802214.

8

エアトラッピングを示すCTによる肺容量が有害呼吸器転帰および肺機能低下を予測できるかを検討した。FEV<sub>1</sub>/FVCが正常な例において、残気量/全肺気量比 (RVCT/TLCCT) が高い被験者は、より大きなFEV<sub>1</sub>/FVC低下率を示し、スパイロメトリーでのCOPDが発症する可能性が高かった。エアトラッピングの他のCT指標も肺機能低下と同様のパターンの関連性を示した。ただし、エアトラッピング、肺気腫、気道疾患の全CT指標を同じモデルに含めると、RVCT/TLCCTのみが有意性を維持した。閉塞のない喫煙者で、肺容量に基づくエアトラッピング増加は、肺機能低下およびCOPDへの進行を予測するものである。

Park J, Hobbs BD, Crapo JD, et al : COPDGene Investigators.

### Subtyping COPD by Using Visual and Quantitative CT Imaging Features.

Chest. 2019 Jul 5. pii : S0012-3692 ( 19 ) 31255-3.

9

肺気腫の視覚的パターン・定量画像特性・スパイロメトリーデータを統合し、10のCT画像サブタイプを定義し、人口統計学的特性・生理学的特徴・長期の疾患進行・死亡率の差を評価した。全死亡率に有意な群間差があり (p<0.01)、3つの中等症～重症小葉中心性肺気腫 (CLE) 群で最も高かった。視覚的肺気腫はないが定量的肺気腫がある群・定量的肺気腫はないが視覚的肺気腫がある群は、軽症COPDを有し進行リスクがあり、たぶん異なる発症機序を有する特有の群であった。傍隔壁型肺気腫や中等症～重症CLE患者では、CT画像に異常がない患者と比較し、肺気腫が大幅に進行した。視覚的および定量的CTイメージングの併用はCOPDを再分類する有用な方法となる。

## ● 薬物治療について

Butler CC, Gillespie D, White P, et al.

### C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations.

N Engl J Med. 2019 Jul 11 ; 381 ( 2 ) : 111-120.

10

C-反応性蛋白 (CRP) の診療現場での検査が、COPDの急性増悪を有する患者に対する不必要な抗菌薬の使用を減らす方法の1つであるかを検討した。患者を、CRPの診療現場での検査を指標として通常の治療を実施した群 (CRP指標群) と通常の治療のみを実施した群 (通常治療群) に割り付けた。CRP指標群の方が通常治療群よりも抗菌薬の使用を報告した患者は少なかった (57.0% vs. 77.4%; 調整オッズ比 0.31; 95% CI; 0.20-0.47)。初診時に抗菌薬を処方された患者の割合はCRP指標群の方が通常治療群よりも少なかった (47.7% vs. 69.7%、22.0パーセントポイントの差異、調整オッズ比0.31、95% CI; 0.21-0.45)。

Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, et al.

### Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease : analysis of the IMPACT trial.

Lancet Respir Med. 2019 Sep ; 7 ( 9 ) : 745-756.

11

血中好酸球数・喫煙状態・吸入ステロイド薬 (ICS) に対する治療反応の関連性をモデル化した。ICS含有レジメンでは、ICS非含有レジメンと比較して、中等度および重度の増悪発現率の低下における効果が血中好酸球数に比例して増加した。FEV<sub>1</sub>、TDI、SGRQ総スコアでも同様の結果が認められた。いずれの好酸球数値でも既喫煙者は現喫煙者よりもステロイド反応性が高かった。IMPACT試験の本解析では、血中好酸球数および喫煙状態の評価により、増悪の既往があるCOPD患者のICS使用を最適化できる可能性があることが示された。

Watson A, Spalluto CM, McCrae C, et al.

### Dynamics of IFN- $\beta$ Responses During Respiratory Viral Infection : Insights for Therapeutic Strategies.

Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jan 1 ; 201 ( 1 ) : 83-94.

12

外因性IFN- $\beta$  活性の動態を検討し、潜在的な抗ウイルス療法の臨床適応を報告した。IFN- $\beta$  を感染前の単球由来マクロファージ (MDM)、肺胞マクロファージ、培養初代気管支上皮細胞 (PBEC) に添加すると、核蛋白質1陽性細胞がそれぞれ85%、56%、66%減少した。感染の阻害はIFN- $\beta$  除去後24時間持続し、MDMでは最長1週間、PBECでは72時間維持されたが低下した。これは健常者およびCOPD罹患患者でも同様であった。IFN- $\beta$  はMDMまたはPBECによる炎症サイトカイン産生を誘発しなかったが、PBECによるインフルエンザ誘発IL-1 $\beta$  産生を減少させた。外因性IFN- $\beta$  の間欠的な予防投与はウイルス感染を変化させる可能性がある。

## ● 薬物以外の治療

Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, et al ; AIRFLOW-2 Study Group.

### Safety and Adverse Events after Targeted Lung Denervation for Symptomatic Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AIRFLOW) . A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial.

Am J Respir Crit Care Med. 2019 Dec 15 ; 200 ( 12 ) : 1477-1486.

★  
13

標的肺除神経 (TLD) の安全性および呼吸器有害事象への影響を評価した。3～6.5カ月中、TLDではシャムより呼吸器有害事象が有意に少なかった (32% vs 71%、 $p=0.008$  ; オッズ比0.19、95%CI ; 0.0750-0.4923、 $p=0.0006$ )。0～12.5カ月では差はなかった (83% vs. 90%、 $p=0.52$ )。0～12.5カ月中、TLDでは、シャムより入院を要する初回COPD増悪までの期間が有意に短かった (ハザード比 0.35、95%CI:0.13-0.99、 $p=0.039$ )。12.5カ月中、初回の中重度または重度のCOPD増悪までの期間・患者報告症状・その他の生理学的項目に統計学的差はなかった。症候性COPD患者にTLDと最適な薬物療法を併用すると、COPD増悪による入院を含め、呼吸器有害事象が少なかった。

Criner GJ, Delage A, Voelker K, et al.

### Improving Lung Function in Severe Heterogenous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE) . A Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial.

Am J Respir Crit Care Med. 2019 Dec 1 ; 200 ( 11 ) : 1354-1362.

★  
14

Spirationバルブシステム (SVS) の有効性および安全性を評価した。平均FEV<sub>1</sub>はSVS併用群と内科的治療単独群間で統計的に有意な改善を示した。6カ月目と12カ月目の群間差は、それぞれ0.101L (95%BCI ; 0.060-0.141)、0.099L (95%BCI ; 0.048-0.151)であった。6カ月目、SVS併用群は6分間歩行距離を除きすべての副次有効性評価項目で統計的に有意な改善を示した。6カ月目までの胸部の重篤な有害事象の発現率はSVS併用群の方が高く (31.0% vs 11.9%)、主に重篤な気胸 (12.4%) に起因した。SVSは、不均一分布性の肺気腫患者で、複数の有効性評価項目の有意な改善および許容可能な安全性プロファイルを示した。



● 増悪について

15 Echevarria C, Steer J, Bourke SC.  
Comparison of early warning scores in patients with COPD exacerbation : DECAF and NEWS score.  
Thorax. 2019 Oct ; 74 ( 10 ) : 941-946.

すべてのCOPD増悪患者で早期警告スコア(NEWS)の2つ目の酸素飽和度尺度(目標飽和度88~92%)を使用するNEWS2<sub>All COPD</sub>の影響をNEWS2、NEWS、DECAF(呼吸困難・好酸球減少症・浸潤影・アシデミア・心房細動)スコアと比較評価した。NEWS2<sub>All COPD</sub>は、NEWS2と比較して安全に警告頻度を減少させる。DECAFは入院時の方針決定の指針となる優れた予後予測能を示すが、入院中、悪化患者の検出においてNEWS2の反復測定のためにはならない。

16 Patout M, Meira L, D'Cruz R, et al.  
Neural respiratory drive predicts long-term outcome following admission for exacerbation of COPD : a post hoc analysis.  
Thorax. 2019 Sep ; 74 ( 9 ) : 910-913.

神経呼吸ドライブ(NRD)は、傍胸骨筋群筋電図の変化を反映し、COPD急性増悪(AECOPD)で入院した患者の臨床的悪化および安全な退院を予測する。AECOPD患者120名でNRDを測定した既報の前向き観察コホート試験の事後解析を実施した。追跡調査期間中、69名が死亡した。最も多い死因は呼吸不全であった。死亡率増加と独立して関連する因子にはNRD・年齢・入院時のPaCO<sub>2</sub>・長期酸素使用があった。退院時のNRDは、COPDを最適化するための介入の有効性を評価するために、またAECOPD後の死亡率を減少させるために測定してもよい。

● 日本の施設からの報告

★ 17 Minakata Y, Motegi T, Ueki J, et al.  
Effect of tiotropium/olodaterol on sedentary and active time in patients with COPD : post hoc analysis of the VESUTO<sup>®</sup> study.  
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019 Aug 7 ; 14 : 1789-1801.

日本人COPD患者を対象に、チオトロピウム/オロダテロール配合剤1日1回の有効性をチオトロピウム単剤と比較したVESUTO試験の後解析。チオトロピウム/オロダテロール配合剤は、チオトロピウム単剤と比較して、1.0-1.5METの活動時間を8.64分間と有意に短縮し(p=0.04)、2.0 MET以上の活動時間を6.51分間(p=0.017)、3.0 MET以上の活動時間を2.60分間(p=0.008)と有意に延長させた。より良好な肺機能・軽度の呼吸困難・ベースライン時の高度の身体活動性が座位時間の短縮および身体活動時間の延長と関連した。チオトロピウム/オロダテロール配合剤はチオトロピウム単剤よりも座位時間を有意に短縮し、身体活動を向上させた。(国立病院機構和歌山病院他)

18 Muro S, Yoshisue H, Kostikas K, et al.  
Indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium or glycopyrronium in long-acting bronchodilator-naïve COPD patients : A pooled analysis.  
Respirology. 2019 Jul 24. [Epub ahead of print]

長時間作用性気管支拡張薬(LABD)未投与のCOPD患者におけるインダカテロール/グリコピロニウム(IND/GLY)110/50μg 1日1回の有効性を、オープンラベルチオトロピウム18μg 1日1回およびGLY 50μg 1日1回と比較評価した。IND/GLYでは、長時間作用性抗コリン薬(LAMA)単剤と比較して、トラフFEV<sub>1</sub>・eDiary症状スコア・TDI総スコア・SGRQ総スコア・レスキュー薬使用が大幅に改善し、トラフFEV<sub>1</sub>・TDI・SGRQに関して最小の臨床的に重要な差を達成した患者の割合も多かった。LABD未投与のCOPD患者において、IND/GLY 110/50μg 1日1回は、LAMA単剤よりも肺機能・毎日の症状・呼吸困難・健康関連QOL・レスキュー薬使用を改善した。(奈良県立医科大学他)



Yoshida M, Minagawa S, Araya J, et al.

Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis.

Nat Commun. 2019 Jul 17 ; 10 ( 1 ) : 3145.

★  
19

COPDの発症機序におけるフェロトーシス (ferroptosis : 鉄依存的なlipid ROSの蓄積によって細胞死が起こる) の関与を検討した。*In vivo*および*in vitro*モデルは、タバコ煙 (CS) 曝露中、不安定な鉄蓄積および脂質過酸化亢進と同時に非アポトーシス細胞死を示し、これらはGPx4活性により負に制御された。GPx4ノックダウンに加えてデフェロキサミンおよびferrostatin-1処理は、CS処理肺上皮細胞におけるフェロトーシスの役割を解明した。CS処理に反応したフェリチン分解中、NCOA4媒介フェリチン選択的オートファジーが始まった。GPx4欠損および過剰発現マウスの両方を用いたCS曝露モデルは、COPD罹患中のGPx4制御細胞死の重要な役割を明らかにした。CS誘発フェロトーシスはCOPDの発症機序に関与する。(東京慈恵会医科大学)