



COPD Selected Papers

2011.4~6

論文選定方法

発行時期：2011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など

臨床系：Lancet、N Engl J Med、JAMA、BMJ、Ann Intern Medなど

学会誌：Chest、Thorax、Eur Respir J、Am J Respir Crit Care Medなど

上記の雑誌に掲載されたものでCOPDに関する論文のうち、注目すべき論文を4人の編集委員が厳選。病因・病態、診断・評価、薬物治療などの分野に分け、各論文を簡単な要約で紹介します。

● 疫学およびCOPD全般に関する話題

Kim V, Han MK, Vance GB, et al : the COPDGene Investigators.

The Chronic Bronchitic Phenotype of COPD : An Analysis of the COPDGene Study.

Chest. 2011 Sep ; 140(3) : 626-633.

1

COPDGene[®]に登録した患者のうち慢性気管支炎型(CB+)の特徴について解析した。1,061人中290人がCB+であったが、その特徴は、より若年、喫煙量が多い、現喫煙者が多い、鼻や眼や喘鳴の症状が多い、増悪および重症増悪の既往が多いなどであった。肺気腫病変の拡がり、ガストラッピングには有意差はなかった。

Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al : BOLD Collaborative Research Group.

COPD in never smokers : results from the population-based burden of obstructive lung disease study.

Chest. 2011 Apr ; 139(4) : 752-763.

2

BOLD studyに参加した14ヵ国からのデータを解析し、非喫煙者COPDの特徴を調べた。非喫煙者の6.6%がGOLDステージ1、5.6%がステージ2以上のCOPD患者であり、ステージ2以上の全COPD患者の23.3%を非喫煙者が占めた。非喫煙者がCOPDになりやすい要素は、高齢、教育の低さ、職業的曝露、幼少時の呼吸器疾患既往、BMIの異常などであった。

● COPDと併存症

Su YF, Chou KT.

Impact of Sleep-Disordered Breathing on Coagulation : the Role of COPD Should Be Clarified.

Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jun 15 ; 183 (12) : 1731.

3

2010年にMehraらが、PAI-1やフィブリノゲンなどの血栓を引き起こす凝固マーカーのレベルは、睡眠時呼吸障害患者のAHI (apnea-hypopnea index) が増加するにしたがって上昇すると報告しているが、confounderとしてCOPDの存在も考慮するべきとしている。これに対し著者Mehraらは睡眠時呼吸障害とCOPDのoverlapは非常に少ないと返答している。

4

Enriquez JR, Parikh SV, Selzer F, et al.

Increased Adverse Events After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With COPD : Insights From the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry.

Chest. 2011 Sep ; 140(3) : 604-610.

NHLBIの登録者でPCI（経皮的冠動脈インターベンション）を行ったうち、COPD合併患者と非COPD患者を比較した。COPD患者では1年後の死亡率と血管再生率が非COPD患者に比べて有意に高く、これはCOPD患者では退院時にガイドラインの推奨する処方（アスピリン、β遮断薬、スタチン）の行われる率が低いことに関連していると考えられる。

5

Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al.

Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD.

Thorax. 2011 Sep ; 66(9) : 764-768.

循環器の障害を示す生化学マーカーであるNT-proBNPとtroponin TはCOPDの増悪で入院した患者において、それぞれ27.5%、16.6%の患者で増加しており、30日後の死亡率増加を予測する有意で独立した関連因子であった。

● 遺伝子解析とCOPD

6

Castaldi PJ, Cho MH, Litonjua AA ; for the COPD Gene and Eclipse Investigators.

The Association of Genome-Wide Significant Spirometric Loci with COPD Susceptibility.

Am J Respir Cell Mol Biol. 2011 Jun 9. [Epub ahead of print]

FEV₁とFEV₁/FVCに関連する32のSNPsについて、4つのコホートからの3,456例のケース/1,906例のコントロールを対象に、COPD疾患感受性との関連を調べた。その結果4q24のFLJ20184/INTS12/GSTCD/NPNT、6p21のAGERとPPT2、5q33のADAM19の3つがCOPD疾患感受性に関連していると考えられた。

● 病因・病態解析

7

Churg A, Sin DD, Wright JL.

Everything Prevents Emphysema : Are Animal Models of Cigarette Smoke-Induced COPD Any Use?

Am J Respir Cell Mol Biol. 2011 Jun 17. [Epub ahead of print]

喫煙曝露させた動物COPDモデルの研究成果が、往々にしてヒトにおいて効果がないのは、①実際治療を受けるヒトのCOPDは重症だが、動物モデルは軽症である、②動物モデルで作られるのは肺気腫だけで、末梢気道リモデリングがない、③動物モデルで検討されるのはprevention（進行抑制）だけで実際のヒトが長期にわたって受けるintervention（治療介入）ではない、の3つが主な理由で、この改善が望まれる。

8

Ling SH, McDonough JE, Gosselink JV, et al.

Patterns of retention of particulate matter in lung tissues of COPD : potential role in disease progression.

Chest. 2011 Jun 9. [Epub ahead of print]

COPD患者の肺組織ではparticulate matter（粒子状物質）が堆積しており、これによる負荷は、喫煙曝露および気流閉塞の程度と関連し、GOLDステージ2でピークに達する。しかし、GOLDステージ3以上の重症になると、PMによる負荷はむしろ減少傾向を示し、それは組織損傷などによりPMの堆積量が減るためと考えられる。



9

Shaheen SO, Jameson KA, Robinson SM, et al.

Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD.

Thorax. 2011 Aug ; 66(8) : 692-698.

イギリスのHertfordshireコホートで調べたところ、ビタミンDの総摂取量は、FEV₁やFEV₁/FVCなどの呼吸機能と正の相関を示し、COPDとは負の相関を認めた。一方、血清中25(OH)D濃度は、FEV₁とは関連していなかったが、COPDとは正の相関があった。

10

Carter RI, Mumford RA, Treonze KM, et al.

The fibrinogen cleavage product A α -Val360, a specific marker of neutrophil elastase activity in vivo.

Thorax. 2011 Aug ; 66(8) : 686-691.

COPD患者の血漿A α -Val (360)は α ₁-アンチトリプシンと指数関数的に相関し、増悪時の喀痰中エラスターゼや α ₁-アンチトリプシン欠損症のスパイロ重症度と関連する。A α -Valは特異的な好中球エラスターゼ活性のマーカーとして、エラスターゼ依存性のCOPDの病態・進行のバイオマーカーとなる可能性がある。

11

Gane J, Stockley R.

Mechanisms of neutrophil transmigration across the vascular endothelium in COPD.

Thorax. 2011 May 4. [Epub ahead of print]

好中球はCOPDの発症・進行に基本的役割をもっている。肺における好中球の血管外への逸走は体循環系の毛細血管後小静脈と肺循環系の毛細血管の両方で生じる点が他臓器と異なっている。

12

Verrills NM, Irwin JA, Yan He X, et al.

Identification of novel diagnostic biomarkers for asthma and chronic obstructive pulmonary disease.

Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jun 15 ; 183(12) : 1633-1643.

プロテオミクスの手法により、末梢血の4つのバイオマーカー (α (2)-macroglobulin, haptoglobin, ceruloplasmin, hemopexin)は、有意に喘息とCOPDと対照群とを区別できることが判明した。

13

Macnee W, Rennard SI, Hunt JF, et al.

Evaluation of exhaled breath condensate pH as a biomarker for COPD.

Respir Med. 2011 Jul ; 105(7) : 1037-1045.

呼気濃縮液のpHは、COPD患者と喫煙健常者において、非喫煙健常者より有意に低かったが、COPD患者と喫煙健常者の間に有意差はなく、COPDの重症度とも関連しなかった。またステロイドにも反応しなかった。これらより、呼気濃縮液のpHはCOPDのバイオマーカーとしては有用でないと考えられる。

14

Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, et al.

Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure.

Am J Respir Crit Care Med. 2011 May 15 ; 183(10) : 1336-1343.

マウスモデルを使って、ビタミンD欠乏と肺機能との直接の関係を調べたところ、ビタミンD欠乏マウスでは、肺の構造も変化しているが、主には肺容積の減少によって、肺機能が低下していた。

15

McMorrow C, Fredsted A, Carberry J, et al.

Chronic hypoxia increases rat diaphragm muscle endurance and sodium-potassium ATPase pump content.

Eur Respir J. 2011 Jun ; 37(6) : 1474-1481.

慢性低酸素症が、呼吸筋の構造および機能にどのような影響を及ぼすかをラットを用いて調べた。その結果、慢性低酸素症によって、横隔膜の運動耐容時間が延長し、その横隔膜では、ナトリウム-カリウム ATPaseポンプの容量が有意に増加していたが、慢性のNOS抑制によりそれは低下した。

16

De Cunto G, Cardini S, Cirino G, et al.

Pulmonary hypertension in smoking mice over-expressing protease-activated receptor-2.

Eur Respir J. 2011 Apr ; 37(4) : 823-834.

慢性喫煙曝露で野生型とPAR-2トランスジェニックマウスの両方に肺気腫ができたが、PAR-2トランスジェニックマウスにおいてのみ、肺内血管の変化とそれに伴う肺高血圧と右室肥大がもたらされた。そのため肺高血圧の病態形成にPAR-2のシグナリングが重要な役割を果たしていると考えられた。

● 診断・評価に関する話題

17

Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, et al.

Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study.

Eur Respir J. 2011 Jul ; 38(1) : 29-35.

COPD assessment test (CAT) の有用性についてヨーロッパの7ヵ国1,817人の患者を対象に検証した。CATスコアは気流閉塞の重症度による健康状態の悪化を予測可能であった。また国家間で大きな結果の違いはなかった。

18

Esteban C, Arostegui I, Moraza J, et al.

Development of a decision tree to assess the severity and prognosis of stable COPD.

Eur Respir J. 2011 May 12. [Epub ahead of print]

安定期COPDの死亡率を予測するためのdecision treeを、2つの独立したコホートを用いて、5年間の死亡危険率をprospectiveに観測する方法で作成した。その結果、最も死亡率が高い群は、75歳以上、息切れが重症、%FEV₁が50%未満、で特徴づけられることがわかった。

19

Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, et al.

FACTORS ASSOCIATED WITH BRONCHIECTASIS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS.

Chest. 2011 May 5. [Epub ahead of print]

中等症以上のCOPD患者において、bronchiectasis (気管支拡張症) の合併率は上昇する。Bronchiectasisが起こる有意な関連因子は、重症気流閉塞、病原微生物の存在、過去1年間に1回以上COPDの増悪により入院した経験、であった。

20

García-Río F, Soriano JB, Miravittles M, et al.

Overdiagnosing subjects with COPD using the 0.7 fixed ratio : correlation with a poor health-related quality of life.

Chest. 2011 May ; 139(5) : 1072-1080.

FEV₁/FVC < 0.7のみでCOPDでありLLNでは正常な群 (ratio-only群) においては、健常者に比べてHRQOLは低下していたが、呼吸器疾患の増悪・6分間歩行距離・身体活動性・全身のバイオマーカー・循環器疾患のリスクなどは、健常者と変わりがなかった。



● 薬物治療について

21 Short PM, Lipworth SI, Elder DH, et al.
Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease : a retrospective cohort study. *BMJ*. 2011 May 10 ; 342 : d2549.

5,977人のCOPD患者コホートをを用いて検証したところ、普通のCOPD薬物治療にβ遮断薬が上乘せされた場合、全死亡率が22%減少した。またβ遮断薬の使用は、経口ステロイドの使用や増悪による入院も減少させた。LABAやLAMAとの併用による肺機能に対する有害事象は起こらなかった。

22 Fukuchi Y, Fernandez L, Kuo HP, et al.
Efficacy of tiotropium in COPD patients from Asia : A subgroup analysis from the UPLIFT trial. *Respirology*. 2011 Jul ; 16(5) : 825-835.

UPLIFT試験のアジア人を対象としたサブ解析の結果。362人がアジア人（うち日本人は100人）であったが、チオトロピウム投与により、トラフFEV₁とFVCが有意に改善し、増悪や増悪による入院が減少し、SGRQスコアも改善した。

● 増悪に関する話題

23 Bertoletti L, Mismetti P, Decousus H.
The cloud of pulmonary embolism during COPD exacerbation. *Thorax*. 2011 Jun 18. [Epub ahead of print]

Changら（文献5）は2011年、COPDの増悪においてtroponinやBNPなど循環器疾患マーカーのレベルが高いと予後が悪いことを報告したが、troponinやBNPは肺塞栓症においても上昇するし、肺塞栓症はCOPDの死亡率にも関連するため、この研究における肺塞栓症の存在と治療についても明らかにすべきである。

24 Tanabe N, Muro S, Hirai T, et al.
Impact of exacerbations on emphysema progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun 15 ; 183(12) : 1653-1659.

増悪と肺気腫の進展の関連についてprospectiveに調べた。増悪を経験した患者では増悪しなかった患者に比べて、low-attenuation area (LAA) が拡大しているだけでなく、そのフラクタル関数の指標 (D) が減少することから肺胞壁が破壊されて隣接するLAAどうしが癒合すると推定された。今後肺気腫の進展も増悪のアウトカムとして評価されるべきと考えられた。

25 Miravittles M, Izquierdo I, Herrejón A, et al ; ESFERA investigators.
COPD severity score as a predictor of failure in exacerbations of COPD. The ESFERA study. *Respir Med*. 2011 May ; 105(5) : 740-747.

COPD severity score (COPDSS) の有用性についてprospectiveに調べた。28.2%の患者が増悪で外来来院の1ヵ月後に管理に失敗していたが、それらの患者に特徴的な現喫煙・重度の息切れ・重度の肺機能低下よりもさらに、COPDSSと管理失敗との関連性が強く、COPDSSは増悪後の予後予測に有用と考えられた。

26

Trappenburg JC, van Deventer AC, Troosters T, et al.

The impact of using different symptom-based exacerbation algorithms in patients with COPD.

Eur Respir J. 2011 May ; 37(5) : 1260-1268.

症候に基づいた増悪のアルゴリズムを比較検討したところ、その定義が大幅に統一性を欠くこと、用いるアルゴリズムによって、増悪の発生頻度が1.5~1.9回/年の幅があることが検証された。

27

Wan ES, DeMeo DL, Hersh CP, et al.

Clinical predictors of frequent exacerbations in subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Respir Med. 2011 Apr ; 105(4) : 588-594.

重症COPD患者を、増悪頻度が高い群（2回/年以上）と増悪がない群に分けて、頻回増悪の予測因子を調べたところ、医師に診断された喘息の存在、MRC息切れスコア、FEF（25-75%）predictedで測定される中間呼気流量の低下が、有意な予測因子であった。

28

Jones PW, Chen WH, Wilcox TK, et al ; for the EXACT-PRO Study Group.

Characterizing and Quantifying the Symptomatic Features of COPD Exacerbations.

Chest. 2011 Jun ; 139(6) : 1388-1394.

COPDの23症候を検証したところ、そのうち14項目が増悪の重症度を測定するのに適切だとわかり、the Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool (EXACT) というCOPDの増悪重症度を定量化する日誌の骨子となった。

● 予後に関する話題

29

Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, et al.

Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality.

Thorax. 2011 Jul ; 66(7) : 585-590.

①COPDの重症度と増悪による入院率の関係、②入院率と死亡率の関係について20,571人を対象に検証したところ、①GOLDステージで分けたCOPDの重症度と入院率は有意に関連しており、②入院率は（GOLDのステージを越えて）死亡率と有意に関連していた。

30

Rodríguez A, Lisboa T, Solé-Violán J, et al.

Impact of Nonexacerbated COPD on Mortality in Critically Ill Patients.

Chest. 2011 Jun ; 139(6) : 1354-1360.

人工換気を行っている患者における、増悪していない（nonexacerbated）COPDの死亡率に対する影響をprospectiveに調べた。Nonexacerbated COPDの存在は、人工換気に関連した肺炎の発生率は高めなかったが、死亡率を有意に高めた。