



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	慢性閉塞性肺疾患(COPD)の臨床経過についての多面的バイオマーカーに関する研究 [全文の要約]
Author(s)	武井, 望
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号 : 2613 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14494号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81838
Type	doctoral thesis
File Information	Nozomu_Takei_summary.pdf



学 位 論 文 (要約)

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の臨床経過についての
多面的バイオマーカーに関する研究

(Studies on multi-faceted biomarkers on the
clinical course of patients with chronic
obstructive pulmonary disease (COPD))

2 0 2 1 年 3 月

北 海 道 大 学

武 井 望

学 位 論 文 (要約)

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の臨床経過についての
多面的バイオマーカーに関する研究

(Studies on multi-faceted biomarkers on the
clinical course of patients with chronic
obstructive pulmonary disease (COPD))

2 0 2 1 年 3 月

北 海 道 大 学

武 井 望

【背景と目的】

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) は、たばこ煙などの有害物質を長期に吸入曝露することにより生ずる、全身性の持続的炎症と進行性の気流制限で特徴づけられる肺疾患である。COPD はそれ自身の病態生理の複雑さと全身併存症を併発しうるため、臨床経過が非常に多様である。薬物治療を含めた管理方法の進歩により、呼吸機能の経年低下や増悪、死亡といった重大なアウトカムのリスクはある程度は軽減されているが、病態進行を抑制する根本治療は存在せず、国際的に高い社会経済学的負担がある。予後不良の患者を見出し早期から積極的な治療を行うことで重大なイベントを抑制するために、診断や予後、治療への反応性を予測しえる患者の特徴 (バイオマーカー) の同定は急務であると考えられている。

COPD 患者においても、血清学的、遺伝学的、生理学的な指標、画像的な指標など様々な側面からバイオマーカーに関する検討が行われてきた。しかし、ある患者集団で得られた知見が他の患者集団で当てはまらない可能性があるといった再現性の問題や、統計学的に有意でも実際の臨床的なインパクトが小さいことが多いこと、検体などの情報を得る手段や測定方法が一般化されていない場合があるなどの克服すべき問題はまだ多い。更に、これらのエビデンスの多くは海外の観察研究や介入研究による検討の結果であり、本邦の COPD 患者に適応できるかについては議論の余地がある。

そこで今回、本邦の COPD 患者の長期臨床経過に予測しうるバイオマーカーを、検証①：血清蛋白 (血清 α_1 -アンチトリプシン値)、検証②：遺伝子 (β_2 -アドレナリン受容体の遺伝子 *ADRB2* の多型)、検証③：画像所見 (胸部単純 CT 画像で評価した肺動脈径、冠動脈石灰化の所見) といった多面的な側面から検討することとした。

【対象と方法】

本検討は北海道 COPD コホート研究に参加した患者を対象とした post hoc 解析である。北海道 COPD コホート研究は 2003 年から北海道大学病院とその関連病院で施行された多施設共同の前向き観察研究であり、本邦における COPD 患者の自然歴を調査する目的で行われた。患者の臨床情報、呼吸機能検査、血液検査、胸部 CT 画像および増悪や予後といった情報が収集され、最長 10 年間のフォローアップを 2015 年に終了している。喫煙歴を有する 40 歳以上の、呼吸器科医により COPD と診断された患者 279 名を対象とした。また臨床的に明らかな気管支喘息や肺機能の経年変化に影響を及ぼすと考えられる肺疾患 (肺癌、肺結核、間質性肺炎など) を有する症例、肺切除例、5 年のフォローアップ

を完遂できないと思われる症例、12 時間以上の在宅酸素療法患者は除外された。

方法①：患者登録時の血清 α_1 -アンチトリプシン値をネフロメトリー法で測定し、 α_1 -アンチトリプシン欠損症の基準を満たさなかった患者 (N=278) について、背景や臨床経過と比較検討を行った。

方法②：患者末梢血より DNA を抽出し、対立遺伝子特定の定量リアルタイム polymerase chain reaction 法を用いて、*ADRB2* のうち Arg16Gly および Gln27Glu についてジェノタイピングを行った。遺伝子増幅が可能だった症例 (N=268) について、背景や臨床経過との比較検討を行った。

方法③：北海道 COPD コホート研究に参加した患者を探索コホートとし、患者登録から 1 年以内に撮影された CT 画像を用いて肺動脈 (pulmonary artery, PA) 径および肺動脈径の大動脈径に対する割合である pulmonay artery:aorta (PA:A) 比を測定し (N=172)、さらに北海道大学病院で CT 検査を施行した患者 (N=99) について冠動脈石灰化スコア (Coronary artery calcium score, CACS) を測定した。PA 径、PA:A 比は胸部単純 CT の水平断を用いて、肺動脈分岐部のスライスにおいて、主肺動脈および大動脈径の測定を行った。CACS については、Agatston の提唱する方法を用いた。測定には当科のワークステーション上のソフトウェア (AZE Ltd., Japan) を用いた。測定した各指標について患者の背景および臨床経過との比較検討を行った。さらに京都大学コホートに参加した COPD 患者 (N=130) のデータを用いて、得られた結果の再現性を検証した (検証コホート)。

【結果】

結果①：測定した血清 α_1 -アンチトリプシン値 (中央値 [四分位区間] は 127 mg/dL [116-141]) の四分位数を基に患者を 3 群に分けた (低値群 66 名、 <116 mg/dL; 中位群 145 名、 ≥ 116 mg/dL、 <141 mg/dL; 高位群 67 名、 ≥ 141 mg/dL)。血清 α_1 -アンチトリプシン値の高値群では Body mass index (BMI) および肺拡散能力が低値で、CT 画像での肺気腫スコアが高値であり、また登録時の末梢血好中球数、C 反応性蛋白、ハプトグロビンといった他の急性期炎症蛋白が高値だった。また 5 年間に於いて末梢血好中球数が高値で推移する傾向があった。さらに高値群は 1 秒量の経年低下量が大きく、10 年間の生存率も低かった。

結果②：Arg16Gly、Gln27Glu の各遺伝子多型の分布は Arg/Arg 80 名、Arg/Gly 119 名、Gly/Gly 69 名、Gln/Gln 220 名、Gln/Glu 47 名、Glu/Glu は 1 名であった。遺伝子多型の分布は、本邦を含む東アジアと概ね同等だった。

患者背景および呼吸機能の経年低下量、初回増悪や死亡までの期間との関連について検討したが、Arg16Gly と Gln27Glu の多型のいずれにおいても有意な関連は認めなかった。

結果③：PA 径、PA:A 比、CACS は探索コホート（北海道 COPD コホート研究） / 検証コホート（京都大学コホート）で、それぞれ中央値(四分位区間)は 26.0 (23.6–29.5)mm/28.9 (26.0–31.4)mm、0.777 (0.701–0.867)/0.865 (0.793–0.940)、68.3 (8.4–437.9)/101 (6.9–451.5)であった。各コホートの四分位数を基に患者を 4 群に分類して臨床経過を検討したが、呼吸機能の経年低下量、初回増悪、死亡までの期間との明らかな関連は認めなかった。探索コホートの測定値の上位 25%値をカットオフとして、PA 径 >29.5mm および CACS >437.9 を 1 点とスコア付けした cardiovascular risk score を作成したところ、探索コホートと検証コホート双方において、スコアの上昇は総死亡および呼吸器疾患による死亡までの期間と有意な関連があった。

【考察】

検証①において、血清 α_1 -アンチトリプシン値はその他の急性相反応蛋白と関連し、高炎症状態を反映し、消耗性の体重減少 (BMI 低値) や肺局所の構造変化 (肺気腫、呼吸機能の経年低下) と関連することで、結果的に予後不良と関連する疾患活動性のバイオマーカーとなりえると考えられた。本検討結果から、 α_1 -アンチトリプシンを含む高炎症所見を有する患者では、より慎重なフォローアップがなされることが望ましいと考える。しかし α_1 -アンチトリプシン欠損症ではない COPD 患者における α_1 -アンチトリプシンの病態生理に与える影響は明確になっていないこと、また高炎症状態を制御する有効な薬物治療が存在しないことが課題である。本検討では血清 α_1 -アンチトリプシンの測定が患者登録時の単回の評価であることが問題点の一つと考えられる、また他の患者集団でも精査されることで、結果の再現性の評価が必要である。

検証②において、Arg16Gly および Gln27Glu の *ADRB2* は日本人の COPD 患者の phenotype および長期臨床経過とは関連せず、バイオマーカーとしての意義は乏しいと考えられた。ただし過去の大規模試験との結果とは必ずしも一致せず、フォロー中に使用された薬剤が結果に影響した可能性は否定できない。

検証③において、PA 径、PA:A 比、CACS は単独での使用では、COPD 患者の予後を十分に予測することは難しいと考えられた。しかし PA 径の拡大と CACS を組み合わせて用いることで、COPD 患者の長期予後を予測するバイオマーカーとなりえると考えられた。本邦の COPD 患者は欧米の患者と比較し、心血管疾患の併存や死亡が少ないとされるが、そういった患者集団においても胸部単純 CT での心血管指標が評価され、適切な併存症に対する介入が行われるべきである

と考えられた。また探索コホートの結果が、別の患者集団である検証コホートで再現されており、信頼性が高まったと考えられる。しかし、患者背景に応じたカットオフ値の決定は今後の課題である。

【結論】

本検討の結果は、COPD 患者の臨床経過を予測するためのバイオマーカーとして一定の成果を上げたと考えられる。更に多面的な側面から、より有用なバイオマーカーの探索を継続することで、COPD をはじめとする慢性気道疾患の患者の precision medicine の実現を目指したい。その手段として、現在当科を中心に進行中である気管支喘息と COPD の合併病態に焦点を当てた慢性気道疾患の包括的前向きコホート研究 (PIRICA 研究) の患者登録、データ集積において中心的に携わっており、今後も尽力していきたいと考えている。