



Title	慢性気道疾患の臨床経過・予後に対する経年変化データの影響に関する研究
Author(s)	阿部, 結希
Description	配架番号 : 2673
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14927号
Issue Date	2022-03-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14927
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85876
Type	doctoral thesis
File Information	ABE_Yuki.pdf



学 位 論 文

慢性気道疾患の臨床経過・予後に対する 経年変化データの影響に関する研究

(Association of annual changes in biomarkers with clinical
course and prognosis of chronic airway diseases)

2022 年 3 月

北海道大学

阿部 結希

Yuki Abe

学 位 論 文

慢性気道疾患の臨床経過・予後に対する 経年変化データの影響に関する研究

(Association of annual changes in biomarkers with clinical
course and prognosis of chronic airway diseases)

2022 年 3 月

北海道大学

阿部 結希

Yuki Abe

目次

発表論文目録および学会発表目録	3
1. 要旨	5
2. 略語表	8
3. 緒言	9
4. 第一章 重症喘息患者における呼気中一酸化窒素濃度の経年変化と臨床経過に関する検討	11
4.1 緒言	12
4.2 目的	13
4.3 方法	14
4.3.1 患者および参加者	14
4.3.2 調査方法	14
4.3.3 FENO の経年変化	15
4.3.4 統計解析	16
4.4 結果	17
4.4.1 FENO の経年変化と患者背景	17
4.4.2 FENO の経年変化と増悪	20
4.4.3 変動係数に基づく中間群の評価	21
4.4.4 変動係数と増悪	24
4.5 考察	27
4.6 結語	29
5. 第二章 日本人 COPD 患者の短期 clinically important deterioration と長期臨床経過に関する検討	30
5.1 緒言	31
5.2 目的	32
5.3 方法	33
5.3.1 患者および参加者	33
5.3.2 調査方法	33
5.3.3 CID の定義	34
5.3.4 統計解析	34
5.4 結果	35
5.4.1 CID の構成要素	35
5.4.2 CID(D1)の患者背景と臨床転帰	36
5.4.3 CID(D2)の患者背景と臨床転帰	38

5.4.4 多変量解析による検討	40
5.5 考察	43
5.6 結語	45
6. 第三章 COPD 患者における体重の経年変化と長期予後に関する検討.....	46
6.1 緒言	47
6.2 目的	48
6.3 方法	49
6.3.1 患者および参加者.....	49
6.3.2 調査方法.....	49
6.3.3 体重の経年変化	50
6.3.4 統計解析.....	51
6.4 結果	52
6.4.1 北海道 COPD コホート研究(探索コホート).....	52
6.4.2 京都大学コホート(検証コホート).....	58
6.4.3 体重減少群への寄与因子	62
6.4.4 ベースラインに対する体重の比率の経年変化と生命予後の関係	63
6.5 考察	66
6.6 結語	68
7. 結論	69
8. 謝辞	71
9. 利益相反.....	72
10. 引用文献.....	73

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は下記の論文として投稿した。

1. Yuki Abe, Masaru Suzuki, Hirokazu Kimura, Kaoruko Shimizu, Hironi Makita, Masaharu Nishimura, Satoshi Konno
Annual fractional exhaled nitric oxide measurements and exacerbations in severe asthma.
Journal of Asthma and Allergy, 13:731-741, 2020
2. Yuki Abe, Masaru Suzuki, Hironi Makita, Hirokazu Kimura, Kaoruko Shimizu, Satoshi Konno, Masaharu Nishimura
One-year clinically important deterioration and long-term clinical course in Japanese patients with COPD: a multicenter observational cohort study.
BMC Pulmonary Medicine, 21(1):159, 2021
3. Yuki Abe, Masaru Suzuki, Hiroshi Shima, Yusuke Shiraishi, Naoya Tanabe, Susumu Sato, Kaoruko Shimizu, Hirokazu Kimura, Hironi Makita, Toyohiro Hirai, Satoshi Konno, Masaharu Nishimura
Annual body weight change and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease.
International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 16:3243-3253, 2021

本研究の一部は下記の学会で発表した。

1. 阿部結希、鈴木雅、牧田比呂仁、今野哲、清水薫子、木村裕樹、木村孔一、武井望、松本宗大、西村正治
COPD 患者の臨床経過に対する体重変化の影響
第 58 回日本呼吸器学会学術講演会、2018 年 4 月 27 日、大阪
2. 阿部結希、鈴木雅、木村孔一、清水薫子、牧田比呂仁、西村正治、今野哲
重症喘息患者における呼気一酸化窒素濃度の経年変化と臨床経過に関する検討
第 60 回日本呼吸器学会学術講演会、2020 年 9 月 20 日、Web 開催

3. 阿部結希、鈴木雅、木村孔一、清水薫子、牧田比呂仁、西村正治、今野哲
日本人 COPD 患者の短期 clinically important deterioration と長期臨床経過に関する
検討
第 61 回日本呼吸器学会学術講演会、2021 年 4 月 23 日、東京・Web
4. Yuki Abe, Masaru Suzuki, Hirokazu Kimura, Kaoruko Shimizu, Hironi Makita, Masaharu
Nishimura, Satoshi Konno
Annual fractional exhaled nitric oxide measurements and exacerbations in severe asthma.
American Thoracic Society International conference 2021, May 14, 2021, San Diego, USA.
5. Yuki Abe, Masaru Suzuki, Hirokazu Kimura, Kaoruko Shimizu, Hironi Makita, Satoshi
Konno, Masaharu Nishimura
One-year clinically important deterioration and long-term clinical course in Japanese
patients with COPD.
The 25th Annual Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology 2021, Nov 2021,
Kyoto, Japan.

1. 要旨

慢性気道疾患の分野においては、各種バイオマーカー（臨床的指標）の変動が見られる場合があり、よって、一時点での単一の測定ではなく、複数回の測定が重要な意義を持つ。慢性気道疾患の代表疾患である慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)および気管支喘息の病態において、臨床的指標の意義について横断的に評価した報告は多いが、各種臨床的指標の経年的な変化の持つ意義や臨床転帰との関連については未だ明らかではない。臨床的指標の経年的な変化を主眼に置き、長期臨床経過に与える影響を検討することは、今後の実臨床での疾患管理や臨床研究に寄与すると考えられる。

<第一章>

【背景と目的】気管支喘息において、呼気中一酸化窒素(FENO)濃度は下気道の好酸球性炎症を反映する。喘息患者の FENO の短期縦断的な測定は、増悪の事前予測に有用であることが明らかになっているが、FENO の長期的な変動について、検討した研究は少ない。本研究では、3 年間の観察コホートを対象に、重症喘息患者の FENO の長期的な変化と、臨床経過との関連について検討した。

【対象と方法】北海道難治性喘息コホート研究に登録された重症喘息患者のうち、FENO を毎年測定し、3 年間の増悪調査を完遂した 100 名を対象とした。ベースライン、1 年後、2 年後の FENO により、持続高値群(全て 50ppb 以上)、持続低値群(全て 25ppb 未満)、中間群(その他)と定義した。また中間群に関しては、FENO の 3 年間の変動係数(CV, 標準偏差/平均)を算出し、その中央値で 2 群に分け、臨床経過との関係を検討した。

【結果】重症喘息患者において、FENO 持続高値群は持続低値群と比べて無増悪生存期間が短く、3 年間の増悪回数が多かった。中間群では、FENO の CV が高い群は低い群と比べて無増悪生存期間が短かった。同様に中間群において、多変量 Cox 比例ハザードモデルによる解析では、FENO の CV は増悪発症に対する独立した寄与因子であった。ポアソン回帰分析では、FENO の CV は末梢血好酸球数、ベースラインの FENO と独立して、増悪頻度に対する独立した寄与因子となった。

【考察】今回の研究では、FENO 高値の状態が続くことは、高用量の吸入ステロイド薬による治療にもかかわらず、好酸球性の気道炎症がコントロールされていない状態

であることを示唆する結果となった。一方で本研究では、FENO の経年的な変動が、増悪の発生と関連することが示された。このような FENO の変動は、環境条件の変化に対する気道の不安定さや適応能力の低下を反映していると考えられる。

【結論】重症喘息患者において、経年的に FENO 高値が持続すること、あるいは変動が大きいことは増悪発症と関連していた。

＜第二章＞

【背景と目的】近年、COPD 患者における複合エンドポイントとして、clinically important deterioration (CID) が定義された。従来の CID の定義が日本人の COPD 患者において有用かどうかはまだ不明である。本研究では、日本人 COPD 患者を対象に、1 年間の CID の発生と、その後の臨床経過との関連について検討した。また、CID の定義には、過去に報告されている定義と、閾値を変えた定義の 2 つを使用した。

【対象と方法】北海道 COPD コホート研究に登録された日本人 COPD 患者のうち、登録後 1 年以内に脱落しなかった 259 名を対象とした。CID には 2 つの定義を用いた。Definition 1 (D1) は、1) FEV₁ がベースラインから 100 mL 以上減少、2) SGRQ スコアがベースラインから 4 単位以上増加、3) 中等度または重度の増悪の発生と定義した。Definition 2 (D2) については、FEV₁ と SGRQ スコアの閾値を 2 倍に定義した。各定義において、登録後 1 年以内に少なくとも 1 つの CID 基準を満たした参加者を CID1+ (D1) または CID2+ (D2) 群とし、満たしていない参加者を CID1- (D1) または CID2- (D2) 群とした。CID の有無とその後の 4 年間の増悪リスクおよび 9 年間の死亡率との関連を検討した。

【結果】CID1+ 群は CID1- 群よりも生命予後が不良であった。CID2+ 群の方が CID2- 群よりも有意に無増悪生存期間が短く、生命予後が不良であった。多変量 Cox 比例ハザードモデルによる検討では、CID の単一成分はいずれも死亡とは関連していなかった。複合 CID では、D2 を用いた CID は中等度の増悪の早期発症と有意に関連し、重度の増悪に関連する傾向があった。さらに、D1 を用いた CID は死亡と有意に関連し、D2 を用いた CID は死亡と関連する傾向があった。

【考察】本研究では、複合 CID は日本人の COPD 患者においても有用であることが示唆された。さらに、D2 を用いた CID は、D1 を用いた CID よりも増悪のリスクが高かった。CID を用いて臨床転帰を適切に評価するためには、集団や評価期間に応じて CID の定義を変更することも、有用である可能性がある。

【結論】日本人の COPD 患者において、CID は長期的な臨床転帰と関係していた。

＜第三章＞

【背景と目的】COPD 患者においては、BMI が低いことは予後不良と関連する。一方で、臨床経過における体重の経年変化と予後との関連についての詳細な検討は十分ではなく、特に日本人の COPD 患者は欧米人に比べて痩せていることが報告されている。本研究では、日本人 COPD 患者の 2 つの独立した前向き観察コホートにおいて、経年的な体重変化と長期的な予後および死因との関連を検討した。

【対象と方法】探索コホートとして、北海道 COPD コホート研究に参加した COPD 患者 279 名を対象とした。観察開始から 5 年間ににおける体重の経年変化を算出し、その四分位数に基づき患者を体重減少群 ($<-0.17\text{kg/年}$)、体重維持群 ($\geq -0.17\text{kg/年}$ 、 $<0.20\text{kg/年}$)、体重増加群 ($\geq 0.20\text{kg/年}$) の 3 群に分類した。検証コホートとして、京都大学コホートにおいて同様の手法とカットオフ値を用いて患者を 3 群に分類し、年間の体重変化と予後の関連性を検討した。

【結果】北海道 COPD コホート研究では、体重減少群は他の群に比べて死亡率が有意に悪かったが、3 群間でベースラインの BMI には差がなかった。多変量解析では、体重の経年変化量がベースラインの BMI と独立して死亡に対する危険因子であり、京都大学コホートでも同様の結果が確認された。また北海道 COPD コホート研究において、体重減少群では、呼吸器疾患による死亡が多かった。

【考察】臨床経過における COPD 患者の体重減少は、全身性炎症を引き起こす酸化ストレスや代謝率の上昇、換気コストの増加など、複数の要素に起因している。本研究では、COPD 患者における体重減少は疾患の終末期のみが原因ではなく、ベースラインの BMI とは独立し長期的な予後不良の指標となりうることが示された。

【結論】日本人 COPD 患者において、年間の体重減少は、ベースラインの BMI と独立して予後不良と関連していた。

本研究では、縦断的な観点から臨床的指標の経年変化と増悪や長期予後との関係を解析することで、それらが臨床転帰の予測に有用であり、新たな治療指針となりうることを示した。

2. 略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである.

BMI	body mass index
CI	confidence interval
CID	clinically important deterioration
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CV	coefficients of variation
D1	Definition 1
D2	Definition 2
FENO	fractional exhaled nitric oxide
FEV ₁	forced expiratory volume in 1 s
FFM	fat-free mass
FVC	forced vital capacity
GOLD	Global Initiative for the Chronic Obstructive Pulmonary Disease
IgE	immunoglobulin E
IL	interleukin
LAV	low attenuation volume
MCID	minimum clinically important difference
QOL	quality of life
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire

3. 緒言

慢性気道疾患の分野においては、各種バイオマーカー（臨床的指標）の変動が見られる場合があり、一時点での単一の測定のみではなく、複数回の測定が重要な意義を持つ(Casanova et al., 2014; Chipps et al., 2021; Newby et al., 2014)。慢性気道疾患の代表疾患である慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)および気管支喘息の病態において、臨床的指標の意義について横断的に評価した報告は多いが、各種臨床的指標の経年的な変化の持つ意義や臨床転帰との関連については未だ明らかではない点も多い。平均寿命が延びている現代日本においては、健康寿命の延伸が新たな課題となっている一方で、慢性気道疾患は年単位で徐々に進行し、急性増悪を繰り返しながら進行するため、長期的な予後予測が困難な場合がある。そのため、今後も長期化が予想される疾患管理において、臨床的指標の長期的な変動を縦断的に評価し、それらが臨床経過や予後にどのような影響を与え、変化をもたらすのかを解析することは、今後慢性気道疾患の実臨床での疾患管理や臨床研究に寄与すると考えられる。以上から、我々は慢性気道疾患のうち、COPD と気管支喘息に焦点をあて、臨床的指標の経年変化と臨床経過・予後との関係を検討した。

気管支喘息は、慢性の気道炎症を伴い発作性可逆性の気道閉塞を呈する疾患と定義される。吸入ステロイド薬の出現・普及によって多くの軽症・中等症気管支喘息患者のコントロールは良好となった一方で、現在使用できる治療薬を適切に投与されていても症状が消失せず増悪を繰り返す患者群がいる。これらは難治性喘息・重症喘息と呼ばれており、現在の気管支喘息診療における最大の課題である。もともと気管支喘息は様々な病型の集合であると捉えられており、とりわけ難治性喘息においてはこの病型分類にもとづく個別化医療を考慮することが、今後の新規治療薬の開発・発展にも重要である。欧米ではすでに多くの難治性喘息患者を対象とした大規模観察研究が行われており、軽症群との比較による難治化の関連因子が報告されているが(Gaga et al., 2005; Moore et al., 2007)、本邦におけるまとまった成人難治性喘息の報告は少なかった。北海道難治性喘息コホート研究は、北海道大学病院にて行われた前向き観察研究であり、難治性喘息の病型分類を行い、日本人難治性喘息患者の臨床的特徴を明らかにする目的で計画された。127名の重症喘息患者が前向き観察研究の対象となり、3年間のフォローアップを行い、その後同意が得られた患者については合計6年までフォローアップ期間を延長し、2018年にすべての患者のフォローアップを終了した。主な研究成果として、クラスター解析を用いた病型分類(Konno et al., 2018)、3年間の増悪関連因子に関する報告があり、頻回増悪のフェノタイプを呈する患者群で、ベースラインの末梢血好酸球数と呼気中一酸化窒素(fractional exhaled nitric oxide, FENO)濃度が高値であっ

たことを報告している(Kimura et al., 2018)。しかし、それらの臨床指標の評価は横断的であり、経年的な評価はされていない。そこで本研究では、第1章でFENOの経年変化と臨床経過との関係について、北海道難治性喘息コホート研究のデータを用いて検討した。

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、全身性炎症と持続的な気流制限で特徴づけられる肺疾患である(Global Initiative for the Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), 2021)。基本的には進行性の経過をたどるが、その臨床経過は多様である。北海道 COPD コホート研究は、北海道大学病院と9施設の医療機関により行わ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 患者の自然史や予後を明らかにする目的で計画された。279名がフォロー対象となり、5年間のフォローアップを行い、その後同意が得られた患者については合計10年までフォロー期間を延長し、2015年にすべての患者のフォローアップを終了した。主な研究成果の一つとして、1秒量の経年変化と寄与因子の解析があり(Nishimura et al., 2012; Suzuki et al., 2019)、対象となった COPD 患者の1秒量の経年低下量は平均 31.7 mL/年であると報告された(Nishimura et al., 2012)。しかし、呼吸機能の変化は一樣ではなく、5年間で呼吸機能が維持される患者や急速に悪化する患者などさまざまであることも明らかになってきている(Vestbo et al., 2011)。また、同コホートにおける quality of life (QOL)の経時的評価の報告でも、QOLの経時変化とその決定要因は、QOLの構成要素によって顕著に異なり、その変化は一樣ではないことが示された(Nagai et al., 2015)。COPD 患者における急性のイベントである増悪は、患者の呼吸機能や生命予後を悪化させ(Donaldson et al., 2002)、その予防は極めて重要である。しかし、臨床経過において増悪を経験しない患者がいる一方で、毎年頻回に増悪を繰り返すフェノタイプである frequent exacerbator が報告されている(Hurst et al., 2010)。本研究では、第2章で呼吸機能・QOL・増悪の変化を複合的に評価した短期アウトカムの有用性について、第3章で体重の経年変化と長期予後の関係について、北海道 COPD コホート研究のデータを用いて検討し、共同研究先の京都大学コホートのデータを用いて、結果の妥当性を検証した。

これらの慢性気道疾患における臨床経過において、臨床的指標の経年変化の意義、および縦断的な視点からみた新たな臨床指標としての可能性の探索を本研究の目的とした。

4. 第一章

重症喘息患者における呼気中一酸化窒素濃度の経
年変化と臨床経過に関する検討

4.1 緒言

気管支喘息は慢性の気道炎症を伴い発作性可逆性の気道閉塞を呈する疾患と定義される。喘息の病態や病像は多様であるが、気道の慢性炎症は一貫した特徴であり、治療の主たる標的である。気管支喘息の気道炎症は、2 型サイトカインの高発現により好酸球性気道炎症に関連する場合と、2 型サイトカインの低発現により好中球性気道炎症に関連する場合の、少なくとも 2 つの異なるサブグループが存在する(Robinson et al., 2017)。一酸化窒素は、interleukin (IL)-4 や IL-13 などの 2 型サイトカインを介して、誘導型一酸化窒素合成酵素によって気道で生成される。気管支喘息患者において、呼気中一酸化窒素(fractional exhaled nitric oxide, FENO)濃度は、喀痰好酸球数、気道粘膜の好酸球浸潤ならびに気管支肺泡洗浄液中の好酸球比率と正の相関を示し(Korevaar et al., 2015; Silkoff et al., 2005)、2 型炎症を特徴とする気管支喘息患者では FENO が高いことがわかっている(Ichinose et al., 2000)。非侵襲的かつリアルタイムに測定が可能な FENO は下気道の好酸球性炎症を反映するため、喘息の診断や吸入ステロイド薬の反応性の予測に有用であり、FENO が高いことは、吸入ステロイド薬に対する短期的な良好な反応と関連することが報告されている(Dweik et al., 2011; Price et al., 2016)。我々は先行研究で、頻回増悪のフェノタイプを呈する患者群で、ベースラインの末梢血好酸球数と FENO が高値であったことを報告している(Kimura et al., 2018)。また、いくつかの研究では、喘息患者の FENO の縦断的な測定は、喘息症状悪化の事前予測に有用であることが明らかになっている(Saito et al., 2014)。しかし、これらの研究はフォローアップ期間が短く、FENO の長期的な変動について、検討した研究は少ない。本研究では、我々の 3 年間の観察コホートを対象に、重症喘息患者の FENO の長期的な変化と、臨床経過との関連について検討した。

4.2 目的

本研究の目的は、北海道難治性喘息コホート研究に登録された重症喘息患者において、FENO の経年変化と臨床経過との関連について明らかにすることとした。

4.3 方法

4.3.1 患者および参加者

対象は、同意取得時において16歳以上で、北海道難治性喘息コホート研究に登録された重症喘息患者とした。重症喘息の診断は、軽症~中等症の持続性喘息に相当するレベルのコントロールを得るために、下記の大項目のうち少なくとも1つと小項目2つ以上を満たす場合を重症喘息と定義した。大項目として(1)持続的あるいは少なくとも年の半分以上の内服ステロイドの使用、(2)高用量吸入ステロイドによる治療、小項目として(1)吸入ステロイドに加え、長時間作用性 β_2 刺激薬、テオフィリン、ロイコトリエン受容体拮抗薬の併用が必要、(2)短時間作用性 β_2 刺激薬吸入をほとんど毎日必要とするような喘息症状の存在、(3)持続的な気道閉塞(1秒量<予測値80%、日内変動>20%)、(4)年間1回以上の救急受診、(5)年間3回以上の短期経口ステロイドの3日以上の使用、(6)経口あるいは吸入ステロイドの25%以下の減量で悪化、(7)Near fatal asthmaの既往と定義した。活動性肺感染性疾患を有する症例や、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、間質性肺炎など)を有する症例、肺切除歴を有する症例は除外された。

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認のもと(承認番号: 009-0205)、ヘルシンキ宣言に基づいて実施した。本研究の実施に関するインフォームドコンセントは研究に含まれる全ての患者および健常者から取得した。

4.3.2 調査方法

北海道難治性喘息コホート研究は3年間の増悪調査を含めたフォローアップを行い、同意が得られた患者については合計6年間までフォロー期間を延長し、2018年にすべての患者のフォローアップを終了した。初回スクリーニングのために北海道大学病院に2日間入院し、その後は1年毎に外来でフォローアップを受けた。初回スクリーニングの前に、すべての薬剤の服薬状況を調査し、服用薬のアドヒアランス不良、もしくは薬の吸入技術が不十分な患者は除外され、合計127名の重症喘息患者がベースライン分析に含まれた。患者は入院時に試験コーディネーターによる詳細な問診(喫煙状況、喘息発症年齢、臨床症状など)を行った。入院時を含め前半3年間は1年毎に、精密呼吸機能検査(FENO測定を含む)、血液検査(好中球数、好酸球数、総immunoglobulin E (IgE)値など)を実施し、遺伝子検査、バイオマーカー検索のために

登録時の血液検体はすべて保存した。後半3年間は1年毎に精密呼吸機能検査(FENO測定を含む)を実施した。増悪調査は観察開始から3年間行い、増悪は3日以上全身性コルチコステロイドの使用および／または入院が必要な場合と定義した。フォローアップ期間中、患者は自身の服薬状況を喘息日誌に記録し、服薬アドヒアランスが低い(70%未満)患者は、最終解析から除外した。

4.3.3 FENO の経年変化

FENO の測定は、イオン電極法を用いた NIOX MINO (Aerocrin, Stockholm, Sweden) により実施した。American Thoracic Society によるガイドライン(Dweik et al., 2011)に従い、呼気を直接測定装置に吹き込み、一酸化窒素濃度をリアルタイムで表示するオンライン法を用いた。本研究では、重症喘息患者のうち、FENO を毎年測定し、3年間の増悪調査を完遂した100名を解析対象者とした。American Thoracic Society ガイドラインでは25ppb と 50ppb を好酸球性気道炎症の指標としており、本研究ではベースライン、1年後、2年後の FENO により、持続高値群(全て 50ppb 以上)、持続低値群(全て 25ppb 未満)、中間群(その他)と定義した。また中間群に関しては、FENO の3年間の変動係数(coefficients of variation, CV)を算出した。変動係数は、個々の患者のベースラインから3年後までの FENO の標準偏差を平均値で除して算出し、その中央値を用いて中間群を2群に分け、変動係数高値群・変動係数低値群と定義した。

4.3.4 統計解析

群間の値の比較を行う場合、連続パラメトリック変数には Student の t 検定または一元配置分散分析、連続ノンパラメトリック変数には Mann-Whitney U 検定または Kruskal-Wallis 検定を用い、所見の出現頻度の比較を行う場合は、カイ二乗検定を行った。多重比較検定には、Dunn 検定を用いた。3 年間の無増悪生存率は Kaplan-Meier 法で示し、ログランク検定で統計学的解析をおこなった。また多変量解析として、無増悪生存期間に関連する因子を Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し、増悪頻度に関連する因子をポアソン回帰モデルを用いて解析した。結果はハザード比と 95%信頼区間 (confidence interval, CI) で示した。どちらのモデルも、ベースラインの年齢、性別、body mass index (BMI)、喫煙状況、末梢血中好酸球数、FENO で補正した。クラスター分析には、階層クラスター分析を用いた。P<0.05 を統計学的有意とした。統計解析は、JMP (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

4.4 結果

4.4.1 FENO の経年変化と患者背景

図1に3年間のFENOの経年変化を示す。患者はベースライン、1年後、2年後のFENOにより、持続高値群(全て50ppb以上)、持続低値群(全て25ppb未満)、中間群(その他)の3群に分類された。患者人数はそれぞれ持続高値群9名、持続低値群33名、中間群58名であった。表1に患者背景を示す。

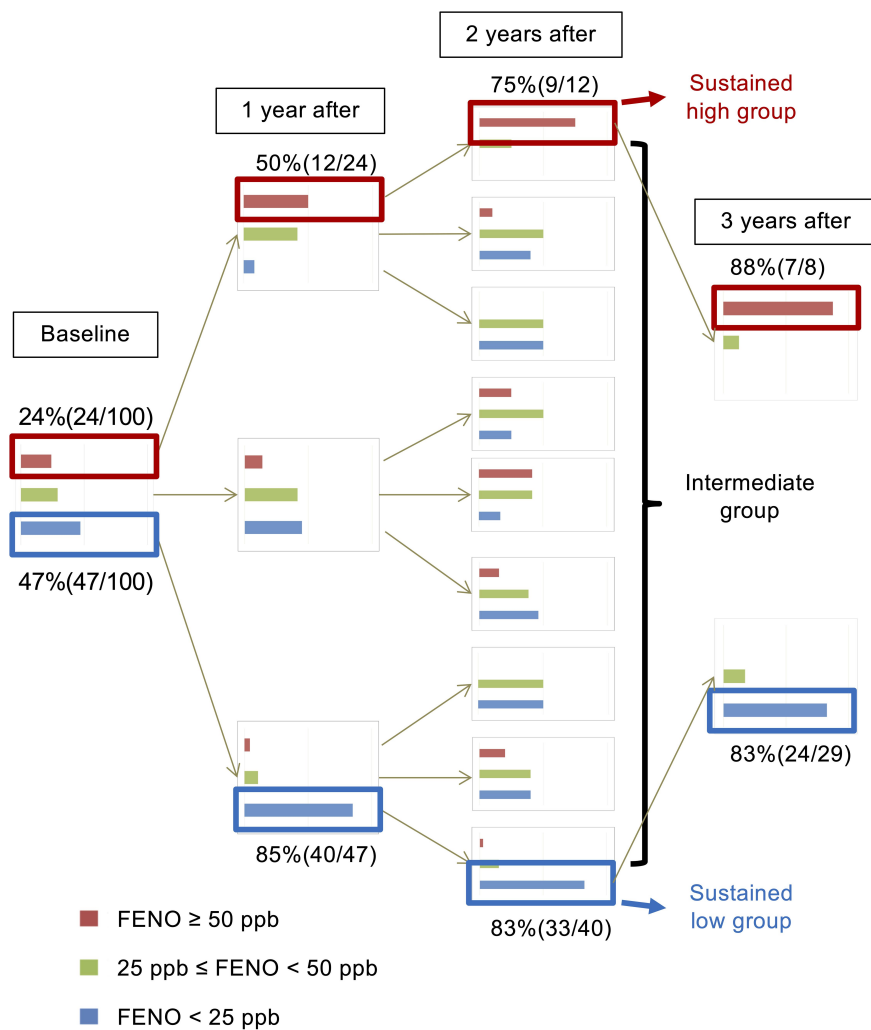


図1：3年間のFENOの経年変化

表 1：各群における患者背景

	Sustained low (n = 33)	Intermediate (n = 58)	Sustained high (n = 9)	P-value
Demographics				
Age, year	57.6 ± 13.1	59.9 ± 10.8	52.8 ± 16.7	0.24
Female, N (%)	18 (54.6%)	35 (60.3%)	5 (55.6%)	0.86
Asthma duration, year	22.0 ± 16.3	18.1 ± 14.0	15.1 ± 9.8	0.32
Smoking status (Current/Ex/Never)	6/19/8	6/27/25	0/5/4	0.19
Pack-years	8.3 (0.1-23.3)	5.2 (0-24.5)	2.3 (0-8.0)	0.24
Body mass index, kg/m ²	25.3 ± 4.6	25.3 ± 5.3	27.0 ± 4.7	0.63
Daily ICS dose,* µg	1779 ± 548	1532 ± 482	1700 ± 450	0.08
Maintenance OCS use, N (%)	10 (30.3%)	20 (34.5%)	7 (77.8%)	0.03
Atopy, N (%)	18 (54.6%)	37 (63.8%)	6 (66.7%)	0.64
ACT	21.0 (17.5-23.0)	21.0 (15.8-23.0)	21.0 (16.5-25.0)	0.71
AQLQ	5.5 (4.8-6.2)	5.5 (5.0-6.3)	6.1 (4.3-6.6)	0.89
Biomarkers				
Blood eosinophil, cells/µL	83 (38-126)	370 (145-627)	476 (250-577)	<0.001
Blood neutrophil, cells/µL	5551 (3568-6576)	4255 (3110-5616)	3271 (2787-6165)	0.19
Total serum IgE, IU/mL	114 (24-365)	189 (60-419)	220 (94-385)	0.28
Sputum eosinophil, %	0.8 (0.2-2.2)	16.8 (2.5-36.8)	21.3 (6.6-38.6)	<0.001
FENO, ppb	15.0 (10.0-19.0)	37.0 (24.8-51.3)	91.0 (74.5-186.0)	<0.001
Pulmonary function test				
FEV ₁ , % predicted	91.4 ± 18.0	91.5 ± 19.7	92.9 ± 22.1	0.98
FEV ₁ /FVC, %	67.3 ± 13.9	65.7 ± 11.9	67.8 ± 14.4	0.80
Comorbidities				
AERD, N (%)	8 (24.2%)	3 (5.2%)	2 (22.2%)	0.02
Allergic rhinitis, N (%)	13 (39.4%)	31 (53.5%)	5 (55.6%)	0.40
LMS	0 (0-3.0)	6.5 (1.8-12.0)	6.0 (3.0-12.5)	<0.001
Nasal polyp, N (%)	1 (3.0%)	21 (36.2%)	3 (33.3%)	<0.001
FSSG	8.0 (4.0-15.5)	8.0 (3.0-14.3)	3.0 (1.0-10.5)	0.39
SDS	41.0 (33.0-47.5)	37.5 (31.0-45.3)	45.0 (31.0-54.5)	0.43

データは平均±標準偏差、中央値（四分位範囲）、または数（割合）で示した。

一元配置分散分析(one-way analysis of variance, ANOVA)、Kruskal-Wallis 検定、またはカイ二乗検定を用いた。

略語：ACT, asthma control test; AERD, aspirin-exacerbated respiratory disease; AQLQ, asthma quality of life questionnaire; FENO, fractional exhaled nitric oxide; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; GERD, gastroesophageal reflux disease; ICS, inhaled corticosteroids; LMS, Lund–Mackay score; OCS, oral corticosteroids; FSSG, frequency scale for the symptoms of GERD; SDS, self-reported depression scale.

*ブデゾニド換算

表 1 に示すように、通常経口ステロイド薬の使用頻度は持続性高群で有意に高く、副鼻腔炎の有病率は持続性低群で低かった。

4.4.2 FENO の経年変化と増悪

FENO の経年変化と 3 年間の増悪頻度の関係を図 2 に示す。持続低値群に比べ、持続高値群は増悪頻度が高かった。

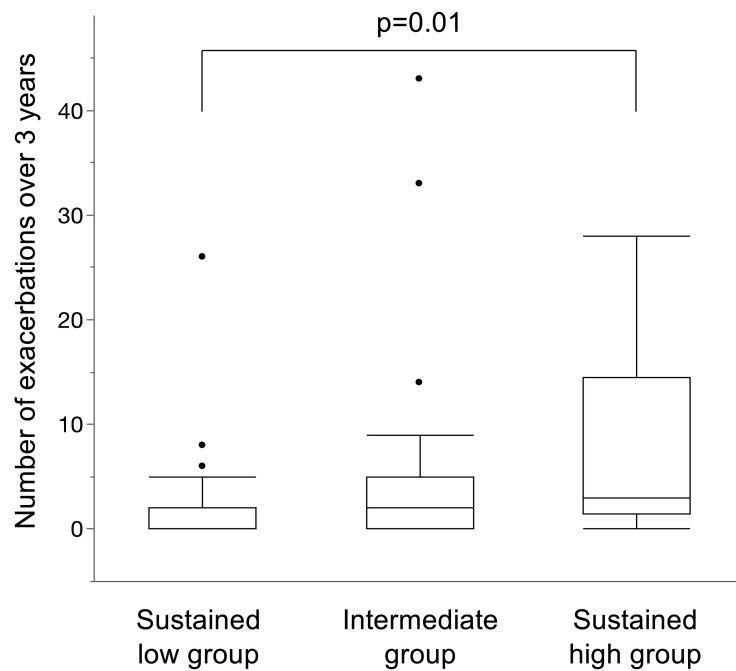


図 2 : 3 年間の増悪頻度

持続高値群(中央値 3)は持続低値群(中央値 0)と比べ、増悪頻度が高かった ($p = 0.01$, the Kruskal–Wallis test with a post-hoc Dunn’s multiple comparison test)。

4.4.3 変動係数に基づく中間群の評価

中間群の患者については、ベースラインから3年後までのFENOの個々の変動係数を算出した。中間群の患者の変動係数の中央値は0.335であり、中間群の患者をその変動係数に基づき、中央値よりも高い群（変動係数高値群、29名）と低い群（変動係数低値群、29名）に分類した。表2に患者背景を示す。

表 2：変動係数低値群・変動係数高値群における患者背景

	Low CV (n = 29)	High CV (n = 29)	P-value
Demographics			
Age, year	61.1 ± 12.6	58.7 ± 8.8	0.39
Female, N (%)	20 (69.0%)	15 (51.7%)	0.18
Asthma duration, year	21 ± 16.0	15.2 ± 11.2	0.11
Smoking status (Current/Ex/Never)	4/9/16	2/18/9	0.06
Pack-years	0 (0-16.0)	11.0 (0-37.5)	0.04
Body mass index, kg/m ²	24.6 ± 3.6	26.1 ± 6.6	0.31
Daily ICS dose,* µg	1412 ± 444	1653 ± 495	0.06
Maintenance OCS use, N (%)	9 (31.0%)	11 (37.9%)	0.58
Atopy, N (%)	15 (51.7%)	22 (75.9%)	0.05
ACT	21.0 (18.5-23.0)	20.0 (14.5-23.0)	0.20
AQLQ	5.6 (5.2-6.5)	5.4 (4.7-6.1)	0.14
Biomarkers			
Blood eosinophil, cells/µL	389 (145-593)	332 (144-678)	0.69
Blood neutrophil, cells/µL	4522 (3182-6096)	3994 (3078-5496)	0.39
Total serum IgE, IU/mL	170 (59-378)	194 (81-501)	0.67
Sputum eosinophil, %	14.2 (2.0-27.9)	27.6 (4.0-38.8)	0.31
FENO, ppb	31.0 (24.0-43.0)	42.0 (28.0-64.5)	0.19
Pulmonary function test			
FEV ₁ , % predicted	94.1 ± 18.7	88.2 ± 20.7	0.26
FEV ₁ /FVC, %	65.6 ± 12	65 ± 12.6	0.84
Comorbidities			
AERD (%)	2 (6.9%)	1 (3.5%)	0.55
Allergic rhinitis, N (%)	15 (51.7%)	16 (55.2%)	0.79
LMS	7.0 (2.0-10.0)	6.0 (1.0-12.0)	0.80
Nasal polyp, N (%)	12 (41.4%)	9 (31.0%)	0.41
FSSG	7 (1-14)	9 (6-15.5)	0.07
SDS	32.0 (31.0-40.0)	42.0 (33.5-48.5)	0.01

データは平均±標準偏差、中央値（四分位範囲）、または数（割合）で示した。

Student の t 検定、Mann-Whitney U 検定、またはカイ二乗検定を用いた。

略語：ACT, asthma control test; AERD, aspirin-exacerbated respiratory disease; AQLQ, asthma quality of life

questionnaire; CV, coefficient of variation; FENO, fractional exhaled nitric oxide; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s;

FVC, forced vital capacity; GERD, gastroesophageal reflux disease; ICS, inhaled corticosteroids; LMS, Lund-Mackay score; OCS, oral corticosteroids; FSSG, frequency scale for the symptoms of GERD; SDS, self-reported depression scale.

*ブデゾニド換算

両群間で、年齢、BMI、呼吸機能に有意差はなかった。喘息コントロールテスト (asthma control test)、asthma quality of life questionnaire に基づく QOL の評価、副鼻腔炎のスコア (Lund-Mackay score) も両群間で差がなかった。喫煙量とうつ病スコア (自己評価式抑うつ尺度) は、変動高値群の方が変動低値群よりも有意に高かった。アトピー有病率と吸入ステロイド薬の 1 日投与量は、統計学的有意差はなかったものの、変動高値群で高い傾向が見られた。

4.4.4 変動係数と増悪

持続高値群、変動係数高値群(中間群)、変動係数低値群(中間群)、持続低値群の4群間で比較した3年間の無増悪生存率を図3に示す。変動係数高値群(中間群)は、変動係数低値群(中間群)と比べ無増悪生存期間が短かった。Kaplan-Meier 曲線は、変動係数高値群(中間群)が持続高値群と類似し、変動係数低値群(中間群)は持続低値群と類似していた。

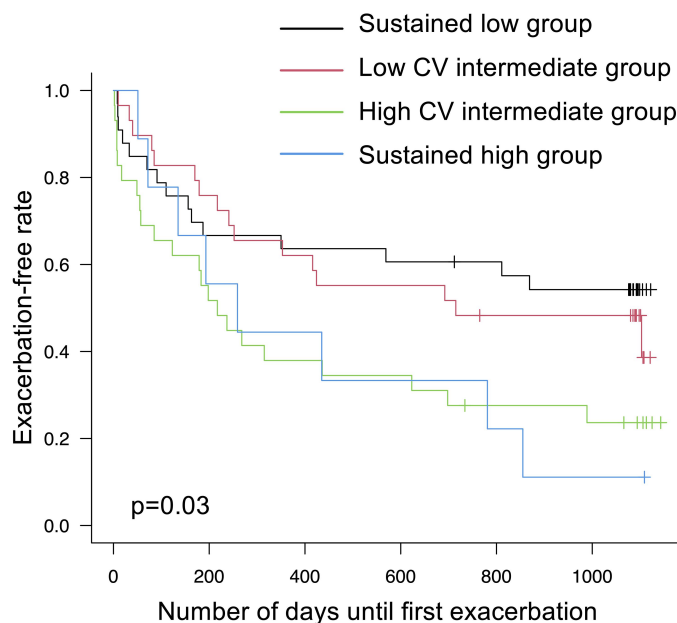


図3：3年間の無増悪生存率(Kaplan-Meier 法)

中間群を2群に分け、4群間で比較した。

また、変動係数高値群(中間群)を、クラスター分析により FENO の変動パターンに基づいて2つに分類したところ(図4)、FENO のピークは一方がベースライン、もう一方は2年後であった。しかし、クラスター分類された2群間で無増悪生存率に差はなく、変動係数高値群(中間群)患者の最初の増悪は、ほとんどが観察開始後1年以内に起こっていた(図5)。

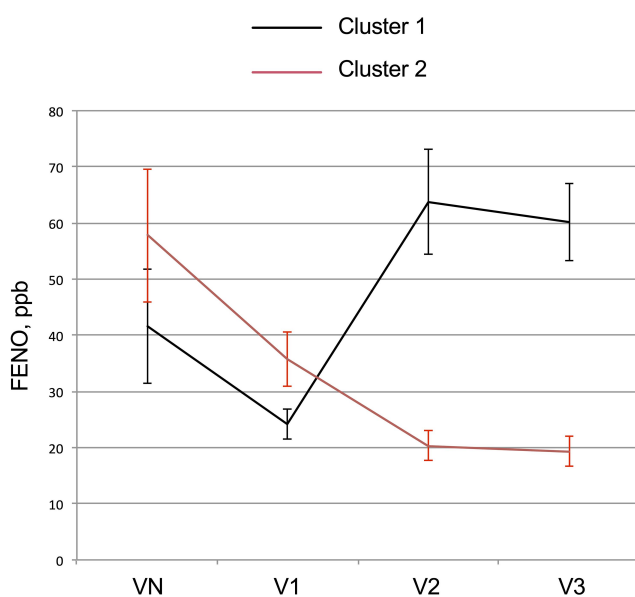


図 4 : 変動係数高値群(中間群)における FENO の経年変化
 変動係数高値群(中間群)をクラスター分析により 2 群に分割した。データは平均値 $\pm$ 標準誤差で示した。

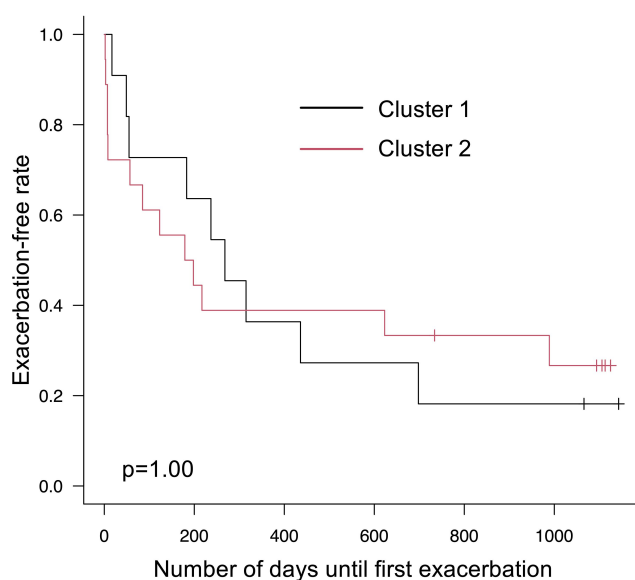


図 5 : 3 年間の無増悪生存率(Kaplan-Meier 法)
 変動係数高値群(中間群)をクラスター分析により 2 群に分け比較した。

中間群における多変量解析では、FENO の変動係数は、多変量 Cox 比例ハザードモデルにより増悪の早期発症に関連する独立した因子であることが示され、またポアソン回帰モデルにより増悪頻度と有意に関連することが示された（表 3）。両モデルにおいては、ベースラインの年齢、性別、BMI、喫煙状況、末梢血中好酸球数、FENO を共変量とした。

表 3：中間群における増悪についての多変量解析

Exacerbation-free survival		
Variable	Hazard ratio (95% CI)	P-value
CV of FENO	6.01 (1.09-29.29)	0.04
Exacerbation frequency		
Variable	Rate ratio (95% CI)	P-value
CV of FENO	7.76 (2.32-26.15)	0.001

略語：CV, coefficient of variation; FENO, fractional exhaled nitric oxide.

4.5 考察

本検討では、重症喘息患者において、FENO が 50ppb 以上の状態が経年的に持続することが、増悪の発生と関連することが明らかになった。また、FENO が持続的に 50ppb を超えていなくても、FENO の経年的な変動が大きいことが増悪の発生と関連していた。

FENO は、喘息患者の気道における好酸球性炎症を反映している。これまでの研究では、FENO が喘息のコントロール状況を反映していることや(Jones et al., 2001)、吸入ステロイド薬に対する反応のバイオマーカーとしての役割(Smith et al., 2005)も支持されている。一方、喘息患者の誘発喀痰(McGrath et al., 2012)や FENO(van der Valk et al., 2012)に基づいて測定される好酸球性気道炎症は、時間縦断的な変動を示すことが知られている。喘息患者の 2 型炎症を標的とした治療戦略は、好酸球性気道炎症の振幅と変動の両者を経時的に安定させることができれば有益であると考えられる。したがって、喘息患者の気道の炎症状態を評価する上で、FENO の経時的な測定は重要な役割を果たすと考えられる。我々は先行研究において、頻繁な増悪を伴う重症喘息の表現型の存在と、ベースラインの FENO が 3 年間の追跡期間中の増悪状態と有意に関連することを報告した(Kimura et al., 2018)。FENO の長期的な評価は、時にベースラインの評価のみよりも意味があると考えられるが、これまでに FENO の経年変化を評価した研究はほとんどなかった。今回の研究では、FENO 高値が持続することは、増悪の発生と有意に関連していた。FENO が高値の状態が続くということは、高用量の吸入ステロイド薬による治療にもかかわらず、好酸球性の気道炎症がコントロールされていない状態であることを示唆している。したがって、このような患者に対しては、抗 IgE 抗体、抗 IL-5 抗体、抗 IL-4 受容体抗体などの生物学的製剤の使用を検討する必要がある。一方、中間群では、より高用量の吸入ステロイド薬による治療にも関わらず、FENO は年単位で大きく変動していた。過去には、FENO の日中または日間の変動は、喘息のコントロールや将来の増悪のリスクに関する有用な情報を提供することが報告されている(Saito et al., 2014)。今回の結果は、これらの知見を大幅に拡張し、重症喘息患者における FENO の経年的な変動が、増悪の発生と関連することが示された。

既報では、健常者において、1 から 3 週間の間に FENO が 30 から 35%以上変化した場合が異常とみなすべきであるという報告があり、この値を FENO の有意な変動のカットオフ値として提案している(Ekroos et al., 2000)。慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者を対象とした研究では、1 年間の FENO の変動を調査し、FENO の変動係数は増悪率と有意に関連していたが、ベースラインの FENO レベルや気流閉塞の程度とは

関連していなかった(de Laurentiis et al., 2008)。また、肺移植が行われた患者の FENO の長期変動に関する研究では、2 年間の追跡調査で FENO の変動が 30%以上になると、急性感染症の特異的なマーカーになると報告されている(Antus et al., 2005)。本研究では、中間群の患者において、FENO の経年的な変動が大きいことが、増悪の発生と関連していることを明らかにした。肺疾患において、比較的長期間における FENO の大きな変動は、増悪イベントと関連していると考えられる。このような FENO の変動は、環境条件の変化に対する気道の不安定さや適応能力の低下を反映していると考えられる(Sinha et al., 2019)。

吸入ステロイド薬または経口ステロイド薬による治療は、FENO を低下させるだけでなく、その長期的な変動を抑制する大きな要因となると考えられる(Shome et al., 2006)。この問題に関しては、本研究の患者は高用量の吸入ステロイド薬治療を良好なアドヒアランスで継続しており、37%の患者が経口ステロイド薬を内服しているため、本研究への影響は小さい可能性がある。実際に、持続高値群では 77.8%の患者が毎日経口ステロイドを内服しており、変動係数高値群(中間群)は変動係数低値群(中間群)に比べて多量の吸入ステロイド薬を使用している傾向があった。抗 IL-4/13 受容体抗体も FENO を低下させることが示されているが、試験期間中に日本では抗 IL-4/13 受容体抗体は上市されておらず、患者には投与されていなかった。したがって、本研究における FENO は、吸入・経口ステロイド薬による治療に関わらず、重症喘息の病態を反映していると考えられる。FENO 高値が持続し、その変動が大きいことは、今後重症喘息患者に生物学的製剤による治療を開始する良い指標となるであろう。

本研究のいくつかの限界について報告する。まず、研究における参加者の人数が少なかった可能性がある。しかし、本研究では呼吸器内科医による管理を受けている重症喘息患者に焦点を絞り、全患者を慎重にフォローしたため、脱落率は低い結果となった。次に、FENO の測定は年に 1 回のみであったため、FENO の変動と喘息の増悪との因果関係については、短期的な影響を含め明らかにすることが困難であった。上述したように、FENO は長期的な変動に限らず、日内変動もしくは日単位でも変動することがある。しかし、このような高頻度の FENO 測定は、現在の臨床現場では現実的ではなく、今回の結果は、年単位での縦断的な FENO 評価も重症喘息の状態を管理する上で重要な情報となることを示唆している。一方、今後月単位などのより頻繁な FENO 測定を検討することで、FENO の変動を含めた臨床経過との関係について、より正確に評価できる可能性がある。

4.6 結語

FENO が 50ppb 以上の状態が長期間にわたって継続すること、および FENO に大きな変動があることは、重症喘息患者の増悪の発生と関連していた。本研究の結果は、重症喘息の管理において、FENO の長期的な評価の重要性を強調するものである。

5. 第二章

日本人 COPD 患者の短期 clinically important
deterioration と長期臨床経過に関する検討

5.1 緒言

COPD は様々な臨床症状を呈する多面的な疾患である。将来の COPD 増悪のリスクを低減し、疾患活動性を最小限に抑え疾患の進行を防ぐことを治療目標として、COPD の評価と臨床管理を個別化することは重要な課題とされている(GOLD, 2021)。疾患活動性や疾患の進行を定量化することは、臨床研究や実診療において不可欠であり、COPD の管理にはより包括的なアプローチが必要とされている。近年、COPD 患者における複合エンドポイントとして、clinically important deterioration (CID)が定義された(Singh et al., 2016)。複合エンドポイントとは、呼吸機能 (forced expiratory volume in 1 s [FEV₁]が 100mL 以上減少)、健康状態 (St George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]が 4 単位以上増加)、および中等度または重度の増悪の発生を指し、これらのイベントが 1 つ以上発生した場合、CID と定義された。FEV₁ と SGRQ の閾値は、これらのアウトカムに対する minimum clinically important difference (MCID) として報告されているものが選択されている(Donohue, 2005; Jones, 2005)。いくつかの COPD の臨床研究では、CID は事後解析の複合エンドポイントとして使用されており(Bafadhel et al., 2020)、また短期 CID と長期的な予後との関係も報告されている(Naya et al., 2018b)。しかし、これまでの研究の参加者の多くは欧米諸国の患者であり、この CID の定義が多様な COPD 集団において有用であるかどうかはまだ不明である。日本人 COPD 患者は、欧米諸国の患者とは異なる特徴を持っていることが報告されており、一般的に高齢で痩せており、SGRQ が低く、増悪が少ないことが知られている(Ichinose et al., 2016; Ishii et al., 2018)。従来の CID の定義が、日本人 COPD 患者において有用であるかどうかは、まだ検討されていない。本研究では、日本人 COPD 患者を対象に、1 年間の CID の発生と、その後の臨床経過との関連について検討した。また、CID の定義には、過去に報告されている従来の定義と、FEV₁ と SGRQ の閾値を変えた定義の 2 つを使用した。

5.2 目的

本研究の目的は、北海道 COPD コホート研究に登録された日本人 COPD 患者において、1 年間の CID の発生とその後の臨床経過（増悪および死亡）との関連について検討することとした。

5.3 方法

5.3.1 患者および参加者

対象は北海道 COPD コホート研究に登録された日本人 COPD 患者とした。全員が同意取得時において年齢が 40 歳以上であり、10 pack-years の喫煙歴を有しており、気管支拡張薬投与後の 1 秒率が 70%未満であった。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、肺切除歴を有する症例は除外された。合計 279 名の COPD 患者がベースライン分析に含まれた。本検討では、279 名の COPD 患者のうち、1 年目に脱落した 20 名を除く 259 名を解析対象とした。患者の重症度の内訳は軽症(GOLD 1)25%、中等症(GOLD 2)46%、重症(GOLD 3)24%、最重症(GOLD 4)5%であった。

本研究は北海道大学医学部医の倫理委員会の承認のもと(承認番号: 医 02-001)、ヘルシンキ宣言に基づいて実施した。本研究の実施に関するインフォームドコンセントは研究に含まれる全ての患者および健常者から取得した。

5.3.2 調査方法

北海道 COPD コホート研究は観察開始から 5 年間のフォローアップを行い、同意が得られた患者については合計 10 年間までフォロー期間を延長し、2015 年にすべての患者のフォローアップを終了した。登録時から前半 5 年間は、気管支拡張薬投与前後の呼吸機能検査を 6 か月毎に実施した。SGRQ による健康関連の QOL 評価は毎年実施し、COPD の増悪に関する情報は毎月収集した。COPD 増悪の有無は、患者に毎月往復はがきで情報を聴取し、必要時は具体的な症状変化と治療状況を電話で詳細に確認した。中等度の増悪とは、(1)2 つの主要症状(呼吸困難の増加、痰の粘性の変化、痰の量の増加)、または(2)いずれかの主要症状といずれかの副症状(発熱、咳の増加、喘鳴)が悪化または新たに発症し、処方変更を必要とするものと定義した。重度の増悪は、入院として定義した。5 年目以降は、10 年目までのフォローアップに同意した患者を対象に、拡散能検査を含めた気管支拡張薬投与前後の呼吸機能検査を毎年実施した。追跡調査期間中は喫煙状況や薬物の処方内容と服用状況、併存疾患の有無と内容を定期的に調査した。また脱落例についてはその理由、追跡期間中の入院歴、死亡例の原因なども調査を行った。

5.3.3 CID の定義

本検討では、CID として2つの定義を用いた。定義1(Definition 1, D1)は、1)FEV₁がベースラインから100 mL 以上減少、2)SGRQ がベースラインから4 単位以上増加、3)中等度または重度の増悪の発生と定義した。定義2(Definition 2, D2)については、FEV₁ と SGRQ の閾値を2 倍にし、1)FEV₁がベースラインから200 mL 以上減少、2)SGRQ がベースラインから8 単位以上増加、3)中等度または重度の増悪の発生と定義した。各定義において、登録後1 年以内に少なくとも1 つのCID 基準を満たした参加者をCID1+ (D1) またはCID2+ (D2) 群とし、満たしていない参加者をCID1- (D1) またはCID2- (D2) 群とした。CID の有無とその後の4 年間の増悪リスクおよび9 年間の死亡率との関連を検討した。

5.3.4 統計解析

群間の値の比較を行う場合、連続パラメトリック変数には Student の t 検定、連続ノンパラメトリック変数には Mann-Whitney U 検定、所見の出現頻度の比較を行う場合は、Fisher の正確検定を行った。CID を評価した1 年目以降の4 年間の無増悪生存率および10 年間の死亡率は Kaplan-Meier 法で示し、ログランク検定で統計学的解析をおこなった。また交絡因子を調整因子として、Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。モデル1に含まれる共変量は、登録時の年齢、性別、および喫煙状況とした。モデル2に含まれる共変量は、登録時の年齢、性別、喫煙状況、および気管支拡張薬投与後のFEV₁とした。結果はハザード比と95%CI で示した。死亡率は、全死因による死亡と呼吸器疾患（呼吸不全、肺炎、肺膿瘍を含む）による死亡に分けて解析した。P<0.05 を統計学的有意とした。統計解析は、JMP (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

5.4 結果

5.4.1 CID の構成要素

図6に観察開始後1年間で評価した、各定義（D1 および D2）に基づく CID の構成要素を示す。D1 では、152 名（58.7%）の患者が CID1+群、107 名（41.3%）の患者が CID1-群であった。1 年目の CID の構成要素は、FEV₁ の減少（35.5%）が最も多く、増悪（14.7%）が最も少なかった。D2 では、97 名（37.5%）の患者が CID2+群、162 名（62.5%）の患者が CID2-群であった。D1 と比較して、D2 では3つの要素の陽性率は同程度であった（FEV₁ の減少：12.0%、SGRQ の増加：16.2%、増悪：14.7%）。

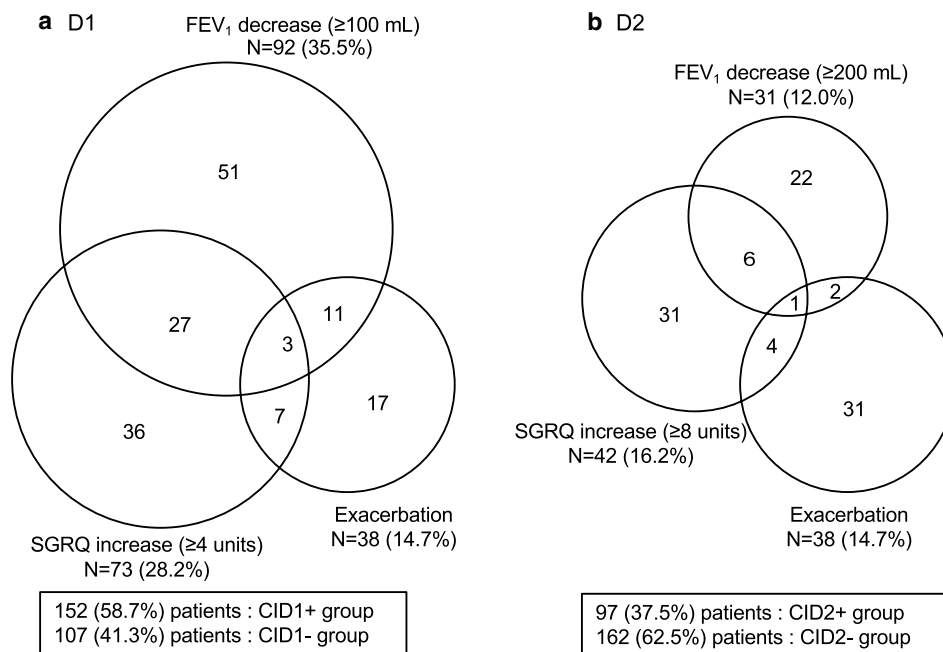


図6：(a)D1 と(b)D2 に基づく観察開始後1年間の CID 構成要素

5.4.2 CID(D1)の患者背景と臨床転帰

D1 を用いた CID に基づいた患者背景を表 4 に示す。

表 4 : D1 を用いた CID の有無に基づいた患者背景

	CID1+ group (n = 152)	CID1- group (n = 107)	P-value
Demographics			
Age, years	69.8 ± 7.5	69.4 ± 8.2	0.74
Female, N (%)	7 (4.6%)	8 (7.5%)	0.42
Body mass index, kg/m ²	22.1 ± 3.3	22.5 ± 3.2	0.30
Current smoker, N (%)	39 (25.7%)	34 (31.8%)	0.33
Pack-years	56.0 (43.0-75.8)	57.0 (43.0-79.5)	0.66
Pulmonary function test			
Post-BD FEV ₁ , L	1.7 ± 0.7	1.8 ± 0.7	0.19
Post-BD FEV ₁ , % predicted	62.3 ± 21.8	67.8 ± 21.6	0.05
Post-BD FEV ₁ /FVC, %	49.6 ± 12.6	53.2 ± 12.1	0.02
DL _{CO} , % predicted	76.2 ± 24.8	80.7 ± 25.2	0.16
K _{CO} , % predicted	62.6 ± 24.7	65.4 ± 23.7	0.37
Patient-reported outcomes			
Chronic bronchitis, N (%)	16 (10.5%)	13 (12.2%)	0.69
mMRC dyspnea scale ≥2, N (%)	84 (55.3%)	53 (49.5%)	0.38
SGRQ total score	32.4 ± 17.4	31.1 ± 17.4	0.57
CT emphysema score	1.2 (0.8-2.2)	1.1 (0.6-2.0)	0.30
Comorbidities			
Any cardiovascular disease	33 (21.7%)	25 (23.4%)	0.76
Ischemic heart disease	10 (6.6%)	8 (7.5%)	0.81
Diabetes	4 (2.6%)	8 (7.5%)	0.08

データは平均±標準偏差、中央値（四分位範囲）、または数（割合）で示した。

Student の t 検定、Mann-Whitney U 検定、または Fisher の正確検定を用いた。

略語 : CID, clinically important deterioration; D1, Definition 1; D2, Definition 2; post-BD, post-bronchodilator; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; DL_{CO}, carbon monoxide diffusion capacity; K_{CO}, carbon monoxide transfer coefficient; mMRC, modified Medical Research Council; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire; CT, computed tomography.

CID1+群では、CID1-群と比べFEV₁/forced vital capacity (FVC)が優位に低かった。
 CID D1 に基づいた、1 年目以降の初回増悪までの日数と生命予後を図 7 に示す。
 両群間に中等度または重度の増悪の発生との関連はなかったが (図 7a, b)、CID1+群
 は、全死因死亡率と呼吸器疾患による死亡率において、CID1-群よりも有意に予後不
 良であった ($p=0.02$, 図 7c ; $p=0.03$, 図 7d)。

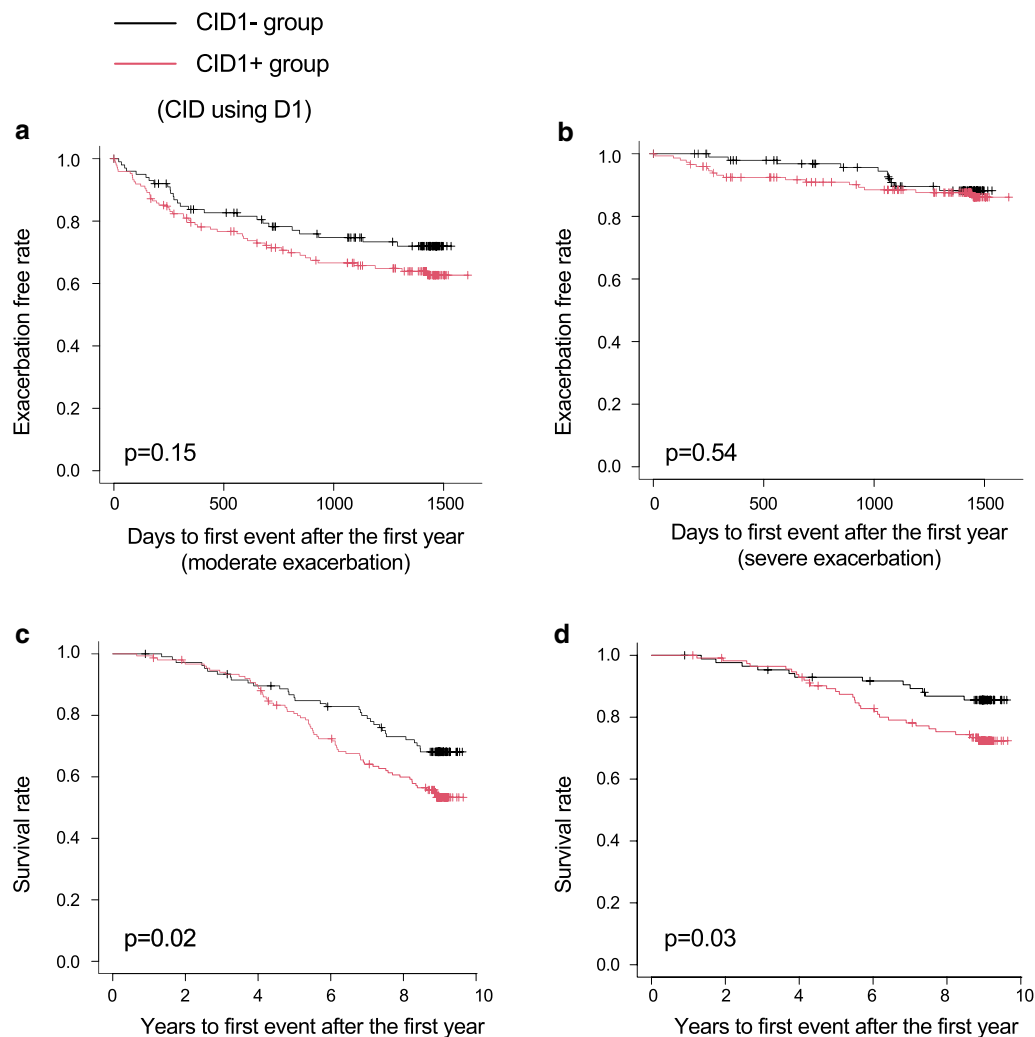


図 7 : D1 を用いた CID の有無に基づいた 1 年目以降の無増悪生存率もしくは死亡率 (Kaplan-Meier 法)

(a)中等度増悪、(b)重度増悪、(c)全死因による死亡、(d)呼吸器疾患による死亡

5.4.3 CID(D2)の患者背景と臨床転帰

D2 を用いた CID に基づいた患者背景を表 5 に示す。

表 5 : D2 を用いた CID の有無に基づいた患者背景

	CID2+ group (n = 97)	CID2- group (n = 162)	P-value
Demographics			
Age, years	70.1 ± 7.2	69.4 ± 8.1	0.45
Female, N (%)	4 (4.1%)	11 (6.8%)	0.43
Body mass index, kg/m ²	22.0 ± 3.2	22.4 ± 3.3	0.33
Current smoker, N (%)	21 (21.7%)	52 (32.1%)	0.09
Pack-years	55.0 (42.0-73.5)	56.6 (43.5-82.0)	0.33
Pulmonary function test			
Post-BD FEV ₁ , L	1.6 ± 0.6	1.8 ± 0.7	0.01
Post-BD FEV ₁ , % predicted	59.2 ± 20.9	67.8 ± 21.9	0.002
Post-BD FEV ₁ /FVC, %	48.2 ± 12.7	52.8 ± 12.2	0.003
DL _{CO} , % predicted	77.3 ± 24.8	78.5 ± 25.2	0.70
K _{CO} , % predicted	63.3 ± 24.6	64.0 ± 24.2	0.82
Patient-reported outcomes			
Chronic bronchitis, N (%)	13 (13.4%)	16 (9.9%)	0.42
mMRC dyspnea scale ≥2, N (%)	55 (56.7%)	82 (50.6%)	0.37
SGRQ total score	33.8 ± 17.3	30.7 ± 17.3	0.16
CT emphysema score	1.2 (0.7-2.0)	1.2 (0.7-2.2)	0.97
Comorbidities			
Any cardiovascular disease	23 (23.7%)	35 (21.6%)	0.76
Ischemic heart disease	6 (6.2%)	12 (7.4%)	0.80
Diabetes	3 (3.1%)	9 (5.6%)	0.54

データは平均±標準偏差、中央値（四分位範囲）、または数（割合）で示した。

Student の t 検定、Mann-Whitney U 検定、または Fisher の正確検定を用いた。

略語 : CID, clinically important deterioration; D1, Definition 1; D2, Definition 2; post-BD, post-bronchodilator; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; DL_{CO}, carbon

monoxide diffusion capacity; K_{CO} , carbon monoxide transfer coefficient; mMRC, modified Medical Research Council; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire; CT, computed tomography.

CID2+群では、CID2-群と比べ FEV_1 および FEV_1/FVC が優位に低かった。

CID D2 に基づいた、1 年目以降の初回増悪までの日数と生命予後を図 8 に示す。

無増悪生存期間は、CID2+群が CID2-群よりも有意に短かった（中等度増悪、 $p=0.02$, 図 8a；重度増悪、 $p=0.04$, 図 8b）。CID2+群は、全死因死亡率と呼吸器疾患による死亡率において、CID2-群よりも有意に予後不良であった（ $p=0.01$, 図 8c； $p=0.03$, 図 8d）。

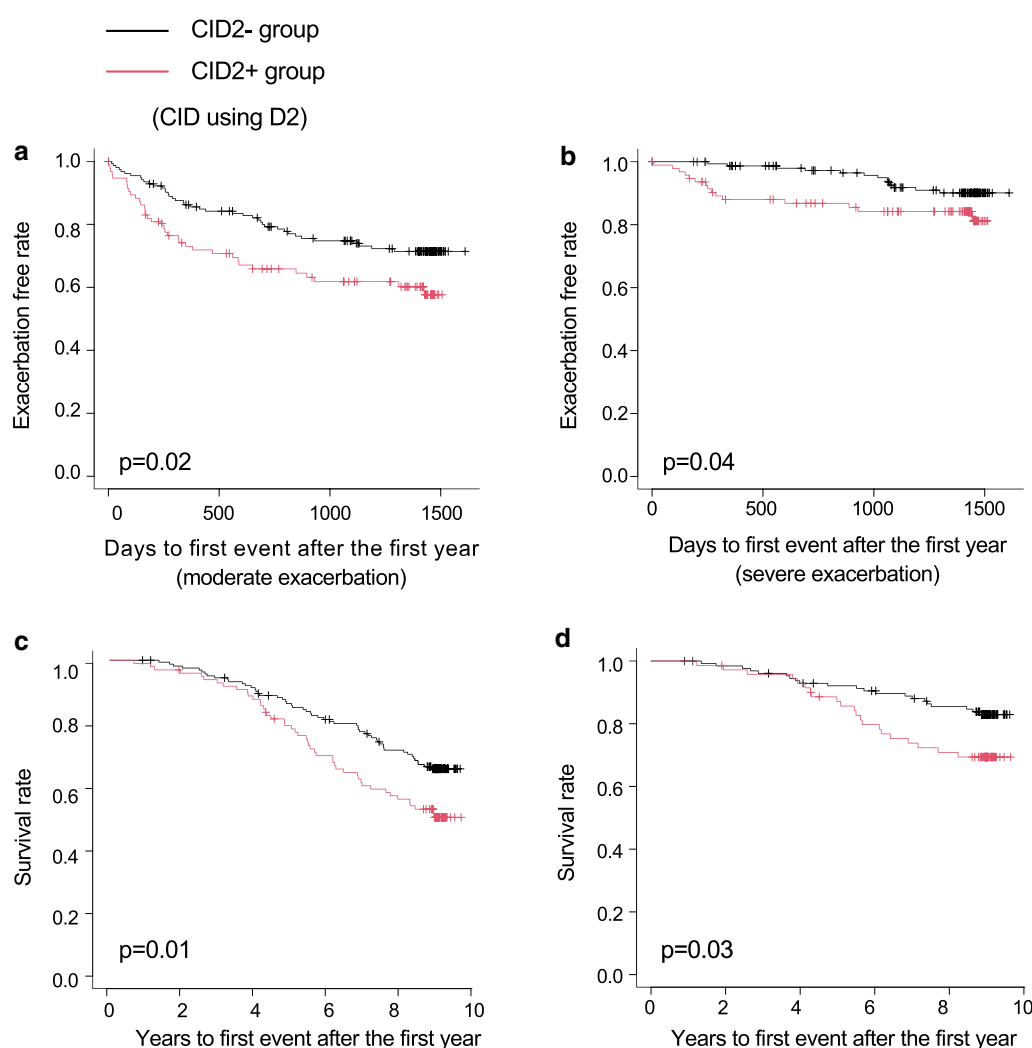


図 8：D2 を用いた CID の有無に基づいた 1 年目以降の無増悪生存率もしくは死亡率 (Kaplan-Meier 法)

(a)中等度増悪、(b)重度増悪、(c)全死因による死亡、(d)呼吸器疾患による死亡

5.4.4 多変量解析による検討

多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて、増悪の発生と死亡について、CID の有無によるハザード比を算出した。モデル 1 は登録時の年齢、性別、および喫煙状況を調整因子とした。モデル 2 は登録時の年齢、性別、喫煙状況、および気管支拡張薬投与後の FEV₁ を調整因子とした。ハザード比は CID を構成する単一成分および複合 CID それぞれについて求めた(表 6 および表 7)。

表 6 : 増悪についての単一 CID イベントと複合 CID イベントのハザード比 (CID+ vs CID-)

Risk factor	Moderate exacerbation		Severe exacerbation	
	Hazard ratio (95% CI)	P-value	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Model 1				
Single CID components				
FEV ₁ decrease (≥ 100 mL)	0.78 (0.47-1.26)	0.32	0.64 (0.25-1.44)	0.29
FEV ₁ decrease (≥ 200 mL)	0.59 (0.23-1.26)	0.19	0.98 (0.23-2.81)	0.97
SGRQ increase (≥ 4 units)	1.01 (0.61-1.62)	0.97	1.78 (0.82-3.74)	0.14
SGRQ increase (≥ 8 units)	1.28 (0.70-2.19)	0.41	2.88 (1.28-6.14)	0.01
Exacerbation	2.87 (1.64-4.83)	0.0004	1.09 (0.32-2.88)	0.87
Composite CID				
CID using D1	1.44 (0.90-2.34)	0.13	1.21 (0.57-2.73)	0.63
CID using D2	1.78 (1.12-2.81)	0.01	2.09 (0.98-4.53)	0.06
Model 2				
Single CID components				
FEV ₁ decrease (≥ 100 mL)	0.79 (0.48-1.26)	0.32	0.62 (0.24-1.40)	0.26
FEV ₁ decrease (≥ 200 mL)	0.60 (0.23-1.28)	0.21	1.03 (0.24-2.96)	0.96
SGRQ increase (≥ 4 units)	0.93 (0.56-1.50)	0.77	1.65 (0.76-3.49)	0.20
SGRQ increase (≥ 8 units)	1.10 (0.60-1.89)	0.75	2.59 (1.15-5.53)	0.02
Exacerbation	2.25 (1.28-3.82)	0.006	0.81 (0.23-2.18)	0.70
Composite CID				
CID using D1	1.35 (0.85-2.20)	0.21	1.07 (0.50-2.44)	0.86
CID using D2	1.54 (0.97-2.44)	0.07	1.79 (0.84-3.89)	0.13

略語 : CID, clinically important deterioration; CI, confidence interval; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire; D1, Definition 1; D2, Definition 2.

表 7 : 死亡についての単一 CID イベントと複合 CID イベントのハザード比 (CID+ vs CID-)

Risk factor	All-cause mortality		Death from respiratory diseases	
	Hazard ratio (95% CI)	P-value	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Model 1				
Single CID components				
FEV ₁ decrease (≥ 100 mL)	1.28 (0.84-1.91)	0.25	1.23 (0.63-2.29)	0.53
FEV ₁ decrease (≥ 200 mL)	1.39 (0.74-2.42)	0.29	1.77 (0.72-3.80)	0.20
SGRQ increase (≥ 4 units)	1.33 (0.88-1.99)	0.17	1.67 (0.88-3.08)	0.11
SGRQ increase (≥ 8 units)	1.39 (0.86-2.18)	0.17	2.28 (1.11-4.43)	0.03
Exacerbation	1.17 (0.65-1.97)	0.59	1.00 (0.38-2.21)	1.00
Composite CID				
CID using D1	1.52 (1.006-2.34)	0.047	1.96 (1.02-4.02)	0.04
CID using D2	1.48 (0.997-2.20)	0.052	1.87 (0.9997-3.50)	0.0501
Model 2				
Single CID components				
FEV ₁ decrease (≥ 100 mL)	1.27 (0.84-1.90)	0.26	1.25 (0.64-2.33)	0.50
FEV ₁ decrease (≥ 200 mL)	1.40 (0.74-2.44)	0.28	1.79 (0.72-3.83)	0.19
SGRQ increase (≥ 4 units)	1.28 (0.84-1.92)	0.24	1.46 (0.76-2.74)	0.25
SGRQ increase (≥ 8 units)	1.33 (0.82-2.10)	0.24	1.99 (0.95-3.91)	0.07
Exacerbation	1.12 (0.62-1.89)	0.70	0.85 (0.32-1.93)	0.72
Composite CID				
CID using D1	1.48 (0.98-2.28)	0.07	1.80 (0.93-3.71)	0.08
CID using D2	1.44 (0.96-2.14)	0.08	1.66 (0.88-3.14)	0.12

略語 : CID, clinically important deterioration; CI, confidence interval; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire; D1, Definition 1; D2, Definition 2.

CID の単一成分のうち、増悪成分は中等度増悪の発生と有意に関連し、SGRQ の 8 単位以上の増加は重度増悪の発生および呼吸器疾患による死亡と関連していた。しかし、他の単一成分は増悪とは関連せず、全死亡と関連する単一成分も認めなかった。一方、D2 を用いた複合 CID は、中等度増悪の発生と有意に関連し ($p=0.01$)、重度増悪と関連する傾向が見られた ($p=0.06$)。D1 を用いた複合 CID は、全死亡および呼吸器疾患による死亡と有意に関連し ($p=0.047$, 0.04)、D2 を用いた CID は、全死亡および呼吸器疾患による死亡と関連する傾向があった ($p=0.052$, 0.0501)。さらに、D1 または D2 を用いた CID は、気管支拡張薬投与後の FEV_1 による調整を含め、全死亡と関連する傾向があった。

5.5 考察

本研究では、日本人 COPD 患者において、観察開始後 1 年間に評価した複合 CID と、その後の長期的な臨床転帰との関係について検討した。CID の定義は、FEV₁ と SGRQ の閾値が異なる 2 つの定義 (D1 と D2) を用いた。その結果、両定義において、1 年目に複合 CID のいずれかを経験した患者は、いずれも経験しなかった患者よりも全死亡率が悪化することが明らかになった。しかし単一成分のみで全死亡率と関係する成分はなく、さらに、D2 を用いた複合 CID は、その後の増悪の発生と関連していた。

CID は、近年、COPD 臨床試験の事後解析で導入された複合エンドポイントである (Singh et al., 2016)。FEV₁ の経時的な低下は、疾患の進行を示す重要な指標であり、臨床試験の主要な結果として提示されてきた。しかし、COPD の疾患進行は FEV₁ の低下だけではなく、健康状態や身体活動の経時的変化、COPD 増悪の頻度など、様々な方法でその進行を評価できることが知られている (Halpin and Tashkin, 2009)。COPD は多面的な疾患であり、FEV₁ の変化と SGRQ (Nagai et al., 2015) や増悪 (Celli et al., 2008) との相関は強くないことも報告されている。複合 CID エンドポイントは、独立した成分を用いて疾患の活動性と進行を確実にモニタリングできるようにするための新しいアプローチとして、疾患の進行の異なる側面に対応するという原則に基づいて開発された。当初提唱された CID は、呼吸機能 (FEV₁ が 100mL 以上減少)、健康状態 (SGRQ が 4 単位以上増加)、中等度または重度の増悪の発生で構成されていた。

複合 CID の有用性を評価するためには、複合 CID が単一の CID 構成要素よりもアウトカムとして有用であるかどうか、また多様な COPD 集団において予後予測能力があるかどうかを知ることが重要である (Singh et al., 2020)。3 年間の TORCH 試験と ECLIPSE 試験の事後解析では、観察開始からそれぞれ 6 ヶ月間と 12 ヶ月間の CID を評価し、CID を経験した患者は CID を経験しない患者に比べて全死亡のリスクが高まることが示された (Naya et al., 2018b)。また、UPLIFT 試験では、観察開始から 6 ヶ月間に CID を経験した患者は、残りの 42 ヶ月間の転帰が不良であったことが報告されている (Rabe et al., 2020)。しかし、日本人の COPD 患者における CID の有用性はまだ明らかにされていない。本研究では、1 年間の複合 CID の存在が、単一の CID 構成要素よりも、その後の増悪の発生や全死亡率と関連することを示した (表 7)。これらの結果は、日本人 COPD 患者においても、複合 CID はエンドポイントとして有用であることを示唆している。

CID に関する最近の報告では、上述の CID の 3 要素の定義に加えて、COPD Assessment Test スコア (Naya et al., 2018a) や Transition Dyspnea Index (Anzueto et al., 2017)

など、他の定義も検討されている。しかし、CID の各要素に異なる閾値を用いた研究はなかった。本研究では、D2 を用いた複合 CID は、D1 を用いた複合 CID に比べて構成要素の陽性率が同程度であり、将来の増悪のリスクが高かった。また本研究では CID を 1 年間にわたって評価したが、この評価期間は過去の既報と比べて長い。また、日本の COPD 患者は他国の COPD 患者に比べて増悪頻度が低く (Ishii et al., 2018)、ベースラインの SGRQ が低いことが報告されている (Naya et al., 2018b)。したがって、CID を用いて臨床転帰を適切に評価するためには、COPD 患者の特性や評価期間に応じて CID の定義を変更することも有用であると考えられる。

それぞれの CID の単一成分 (呼吸機能の悪化、SGRQ の上昇、増悪の発生) が将来の増悪や死亡の危険因子であることはよく知られているが、本研究では、CID の単一成分のいずれも全死亡と関連せず、増悪成分のみが中等度の増悪と関連していた。CID の単一成分が全死亡と有意に関連しなかったのは、本研究のサンプルサイズが小さかったこと、増悪の頻度が少なかったこと、日本人 COPD 患者の呼吸機能や健康関連 QOL が良好であったことなどによると考えられる。一方、COPD の増悪には再発性があり (Hurst et al., 2010)、我々の先行研究でも低い増悪頻度でも再発性が確認されており (Suzuki et al., 2014)、単一の増悪成分と将来の中等度増悪との関連性に寄与していると考えられる。CID の使用は、COPD 患者の長期的な疾患の進行と臨床転帰を評価するための有用なアプローチであり、今後の大規模臨床試験に適用できる可能性がある。しかし、実際の臨床現場において、CID の使用が個々の COPD 患者の治療改善に寄与するかどうかは、今後の検討課題である。個々の患者から報告された SGRQ は、必ずしも COPD 自体とは関係ない要因によって、経時的に変動することがあることはよく知られている。また、個人レベルでの横断的な FEV₁ の変動も報告されている (Yamamoto et al., 2021)。

本研究のいくつかの限界について報告する。まず、サンプルサイズがこれまでの大規模臨床研究に比べて小さい可能性がある。しかし、本研究は慎重に設計されており、質が高く、脱落率も低く、10 年という長期にわたって正確な死亡データが得られた。次に、SGRQ は 1 年に 1 回のみの評価であり、より短期間で CID を評価することができなかった。しかし、SGRQ は項目が多岐にわたり、臨床現場で頻繁に評価することは困難である。今回の結果は、年単位で CID を評価することも、その後の長期的な臨床転帰を予測する上で重要な役割を果たすことを示唆している。最後に、CID の各構成要素の最適な閾値は検証されていない。本研究の目的は、CID の最も有用なカットオフ値を見つけることではなく、日本人の COPD 患者における CID の有用性を検討することであった。今後、CID の各構成要素に対するより適切な閾値を検討するためには、より大規模な研究が必要であると考えられる。

5.6 結語

日本人の COPD 患者において、CID は長期的な臨床転帰と関係していた。複数のエンドポイントで短期的な変化を評価する CID は、今後高リスク患者の早期特定や、短期間での治療効果判定に繋がりうる。

6. 第三章

COPD 患者における体重の経年変化と長期予後に関する検討

6.1 緒言

COPD は、持続的な気流制限と全身性の炎症を特徴とする疾患である。COPD では、閉塞性換気障害に伴う換気コストの増加と全身性炎症により、エネルギーの摂取と消費のバランスが崩れ、体重減少が惹起される(Agusti et al., 2003)。BMI が低いことは、COPD 患者の重要な予後因子であり、低 BMI の COPD 患者のケアには、栄養療法が効果的な介入として提唱されている(Landbo et al., 1999)。我々は先行研究で、低 BMI が COPD 患者の無増悪生存期間の短縮、増悪頻度の増加、および増悪の再発にも関連することを報告した(Suzuki et al., 2014)。COPD の予後予測因子として提唱されている BODE 指標は、BMI、Obstruction(気道閉塞)、Dyspnea(息切れ)、Exercise capacity(運動耐容能)から構成されており(Celli et al., 2004)、ベースラインの BMI を評価することの重要性はよく知られている。一方で、ベースラインの BMI に関わらず、臨床経過中の縦断的な体重減少もまた、COPD 患者における深刻な問題であり、経年的な体重減少は死亡率の独立した予測因子であることが報告されている(Prescott et al., 2002; Schols et al., 1998)。我々は過去に、観察開始時から 5 年間の急激な年間体重減少 (≤ -0.458 kg/年) が、その後の生存期間の短縮と関連することを報告した(Makita et al., 2020)。しかし、体重の経年変化と予後、さらには死因との関連についての詳細な分析は十分ではなく、特に日本人の COPD 患者は欧米人に比べてかなり痩せていることが報告されている(Fukuchi et al., 2011; Ichinose et al., 2016)。本研究では、日本人 COPD 患者の 2 つの独立した前向き観察コホート（北海道 COPD コホート研究および京都大学コホート）において、経年的な体重変化と長期的な予後および死因との関連を検討した。

6.2 目的

本研究の目的は、北海道 COPD コホート研究に参加した患者のデータを探索コホート、京都大学コホートに参加した患者のデータを検証コホートとし、経年的な体重変化と長期的な予後および死因との関連を検討することとした。

6.3 方法

6.3.1 患者および参加者

探索コホートとしての対象者は、北海道 COPD コホート研究に登録された日本人 COPD 患者 279 名とした。全員が同意取得時において年齢が 40 歳以上であり、10 pack-years の喫煙歴を有しており、気管支拡張薬投与後の 1 秒率が 70%未満であった。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、肺切除歴を有する症例は除外された。患者の重症度の内訳は軽症(GOLD 1) 26%、中等症(GOLD 2) 45%、重症(GOLD 3) 24%、最重症(GOLD 4) 5%であった。本研究は北海道大学医学部医の倫理委員会の承認のもと (承認番号: 医 02-001)、ヘルシンキ宣言に基づいて実施した。

検証コホートである京都大学コホートは、2006 年から 2009 年に COPD 患者を登録した単施設の前向きコホート研究である(Tanabe et al., 2011)。対象は 20 pack-years 未満の喫煙歴を有しており、気管支拡張薬投与後の 1 秒率が 70%未満である COPD 患者である。他の肺疾患の併存や 5 年以内の悪性腫瘍の罹患歴、肺切除歴を有する患者、また長期在宅酸素療法を使用中である患者は除外された。2019 年まででフォローアップを行い、増悪と全死亡についての調査を終了している。フォローアップ中央値(四分位区間)は 3277 日(2331, 4240)であり、247 名が対象となった。京都大学コホートは京都大学臨床研究審査委員会の承認のもと (承認番号: E182 および R0311-2)、ヘルシンキ宣言に基づいて実施した。両コホートとも実施に関するインフォームドコンセントは研究に含まれる全ての患者および健常者から取得した。

6.3.2 調査方法

北海道 COPD コホート研究は、観察開始から 5 年間のフォローアップを行い、登録時から前半 5 年間は、気管支拡張薬投与前後の呼吸機能検査を 6 か月毎に実施した。ベースラインで胸部 CT 撮影を施行し、肺気腫の重症度は、肺野全体に占める低吸収面積の割合を評価しスコア化した(Goddard et al., 1982)。また三次元画像データが参照可能だった患者(156 名)においては、肺全体に占める肺気腫体積 (%Low attenuation volume, %LAV)の測定を行った(Makita et al., 2007)。観察開始から 5 年間は、増悪に関する情報が記録され、体重は毎年測定された。5 年目以降は、10 年目までのフォローアップに同意した患者を対象に、拡散能検査を含めた気管支拡張薬投与前後の呼吸機

能検査を毎年実施し、予後調査を行った。死因は、呼吸器疾患（呼吸不全、肺炎、肺膿瘍を含む）、悪性腫瘍、心血管疾患、その他の4つに分類された。

京都大学コホートについては、ベースラインで胸部CT撮影と呼吸機能検査を施行した。全患者の肺気腫の重症度は、%LAVを用いて評価した。体重測定と呼吸機能検査は少なくとも1年に1回実施された。観察開始から5年間の増悪に関する情報が収集され、追跡期間中の全死亡と死因に関する情報を記録した。死因は北海道COPDコホート研究と同様に、呼吸器疾患（呼吸不全、肺炎、肺膿瘍を含む）、悪性腫瘍、心血管疾患、その他の4つに分類された。

6.3.3 体重の経年変化

北海道COPDコホート研究において、観察開始から5年間における体重及びFEV₁の経年変化を、linear mixed-effects modelを用いて算出した。体重の経年変化の四分位数に基づき、体重減少群（<-0.17 kg/年）、体重維持群（ $\geq$ -0.17 kg/年、<0.20 kg/年）、体重増加群（ $\geq$ 0.20 kg/年）の3群に分類した。5年間の体重の経年変化と、死因を含めた10年間の死亡率との関連を検討した。さらに、観察開始から5年間の体重をベースラインの体重で割った比率（%）を算出した。この比率の経年変化についてもlinear mixed-effects modelを用いて算出し、四分位数に基づき患者を比率減少群（<-1.21%/年）、比率維持群（ $\geq$ -1.21%/年、<0.08%/年）、比率増加群（ $\geq$ 0.08%/年）の3群に分類した。観察開始から5年間のFEV₁のベースラインに対する比率の経年変化も同様に算出した。

京都大学コホートについても、観察開始から5年間の体重とFEV₁の経年変化をlinear mixed-effects modelを用いて算出し、5年間の体重の経年変化と死亡率との関連を検討した。北海道COPDコホート研究の体重の経年変化のカットオフ値に基づき、患者を体重減少群、体重維持群、体重増加群の3群に分類した。また、観察開始から5年間の体重のベースラインに対する比率の経年変化も同様に算出し、北海道COPDコホート研究のカットオフ値を用いて、比率減少群、比率維持群、比率増加群の3群に分類した。

6.3.4 統計解析

群間の値の比較を行う場合、連続パラメトリック変数には Student の t 検定または一元配置分散分析、連続ノンパラメトリック変数には Mann-Whitney U 検定または Kruskal-Wallis 検定を用い、所見の出現頻度の比較を行う場合は、Fisher の正確検定を行った。死亡率は Kaplan-Meier 法で示し、ログランク検定で統計学的解析をおこなった。また交絡因子を調整因子として、Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。Cox 比例ハザードモデルには 2 つのモデルを使用した。モデル 1 に含まれる共変量は、登録時の年齢とした。モデル 2 に含まれる共変量は、登録時の年齢、性別、BMI、喫煙状況、FEV₁、肺気腫の重症度とした。結果はハザード比と 95%CI で示した。体重減少群への寄与因子の検討はロジスティック回帰分析を行い、結果はオッズ比と 95%CI で示した。P<0.05 を統計学的有意とした。統計解析は、JMP (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

6.4 結果

6.4.1 北海道 COPD コホート研究(探索コホート)

北海道 COPD コホート研究および京都大学コホートの患者背景を表 8 に示す。

表 8. 北海道 COPD コホート研究および京都大学コホートの患者背景

	Hokkaido COPD cohort (discovery)	Kyoto University cohort (validation)	P-value
Patients, n	279	247	
Age, years	69.4 ± 7.9	70.0 ± 8.4	0.46
Female, N (%)	17 (6.1%)	23 (9.3%)	0.19
Height, cm	162.9 ± 6.7	163.7 ± 6.8	0.15
Body mass index, kg/m ²	22.3 ± 3.2	22.1 ± 2.9	0.40
GOLD stage 1/2/3/4	72/126/68/13	51/115/69/12	0.53
Pack-years	62.6 ± 30.1	64.8 ± 34.2	0.44
FEV ₁ , % predicted	64.5 ± 21.8	60.6 ± 20.2	0.04
FVC, % predicted	100.5 ± 18.9	96.0 ± 17.2	0.005
FEV ₁ /FVC, %	51.2 ± 12.7	50.5 ± 13.5	0.57
DL _{CO} , % predicted	77.1 ± 25.0	83.1 ± 29.4	0.01
K _{CO} , % predicted	63.2 ± 23.9	65.5 ± 24.0	0.27
CT emphysema score	1.2 (0.7-2.2)	Not assessed	
%LAV	25.4 ± 14.8 (n = 156)	28.4 ± 9.3	0.01

データは平均±標準偏差、中央値（四分位範囲）、または数（割合）で示した。

Student の t 検定、Mann-Whitney U 検定、または Fisher の正確検定を用いた。

略語：GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; DL_{CO}, carbon monoxide diffusion capacity; K_{CO}, carbon monoxide transfer coefficient; CT, computed tomography; %LAV, per cent low attenuation volume.

北海道 COPD コホート研究と比較して、京都大学コホートでは、FEV₁およびFVCが有意に低く、DL_{CO}(carbon monoxide diffusion capacity)および%LAVが高かった。

図9に北海道 COPD コホート研究の体重の経年変化の分布を示す。患者は体重の経年変化の四分位数に基づき、体重減少群 (<-0.17 kg/年、 -0.50 ± 0.25 kg/年：平均 $\pm$ 標準偏差)、体重維持群 (≥ -0.17 kg/年、 <0.20 kg/年、 0.03 ± 0.10 kg/年)、体重増加群 (≥ 0.20 kg/年、 0.43 ± 0.22 kg/年) の3群に分類された。表9に患者背景を示す。

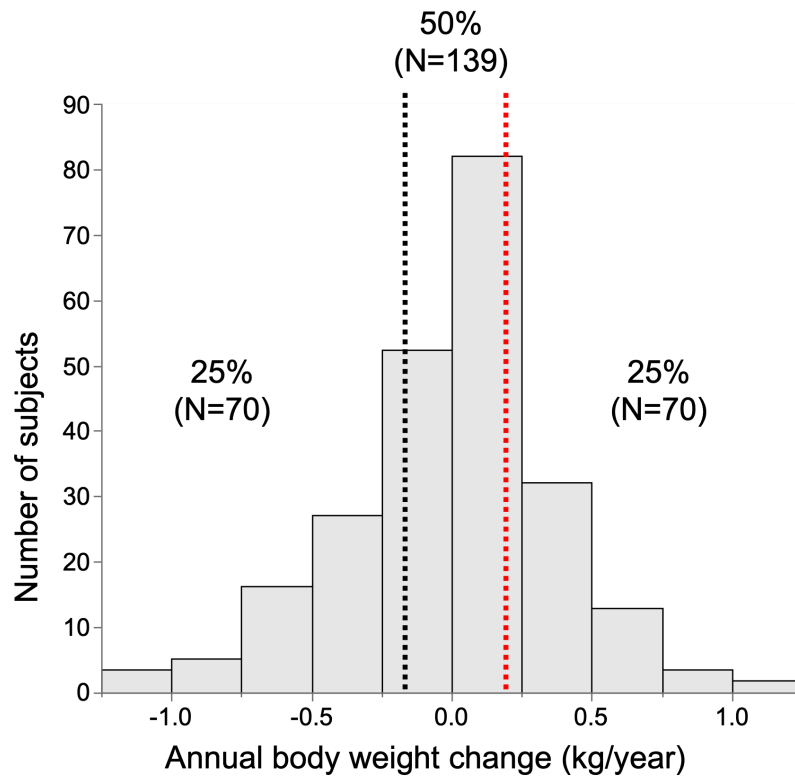


図9：北海道 COPD コホート研究参加者の体重の経年変化の分布

表 9. 北海道 COPD コホート研究の各群の患者背景

	Weight loss group (n = 70)	No change group (n = 139)	Weight gain group (n = 70)	P-value
Age, years	71.6 ± 6.8	69.0 ± 8.5	68.1 ± 7.1	0.02
Female, N (%)	5 (7.1%)	10 (7.2%)	2 (2.9%)	0.49
Height, cm	162.9 ± 6.4	162.6 ± 7.1	163.4 ± 6.0	0.73
Body mass index, kg/m ²	22.1 ± 3.1	22.3 ± 3.2	22.5 ± 3.5	0.78
GOLD stage 1/2/3/4	13/29/24/4	39/60/34/6	20/37/10/3	0.15
Pack-years	61.5 ± 27.6	63.6 ± 33.4	61.8 ± 25.4	0.87
FEV ₁ , % predicted	60.5 ± 22.0	65.2 ± 22.6	67.1 ± 19.9	0.17
FVC, % predicted	97.3 ± 19.5	101.0 ± 19.0	102.8 ± 17.8	0.20
FEV ₁ /FVC, %	49.4 ± 13.1	51.3 ± 12.7	52.8 ± 12.2	0.27
DL _{CO} , % predicted	74.2 ± 26.8	75.9 ± 24.1	82.3 ± 24.5	0.11
K _{CO} , % predicted	64.0 ± 25.7	61.3 ± 22.8	66.2 ± 24.1	0.37
CT emphysema score	1.3 (0.7-2.3)	1.3 (0.7-2.2)	1.0 (0.5-1.7)	0.11
Annual decline in FEV ₁ , mL/yr	25.3 ± 23.2	27.9 ± 23.6	37.4 ± 25.7	0.006
Annual decline in the rate*, %/yr	1.8 ± 2.1	2.2 ± 1.6	2.2 ± 1.7	0.24
Exacerbation, events/yr	0.2 ± 0.3	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.3	0.55

* Rate of FEV₁ to baseline FEV₁ (%)

データは平均±標準偏差、中央値（四分位範囲）、または数（割合）で示した。

一元配置分散分析(one-way analysis of variance, ANOVA)、Kruskal-Wallis 検定、または Fisher の正確検定を用いた。

略語：GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; DL_{CO}, carbon monoxide diffusion capacity; K_{CO}, carbon monoxide transfer coefficient; CT, computed tomography.

3 群間で、年齢と FEV₁ 年間低下量には有意な差があったが、性別、喫煙状況、呼吸機能、CT 肺気腫スコア、および FEV₁ のベースラインに対する比率の年間低下量には有意な差はなかった。ベースラインの身長と BMI は、3 群間で差がなかった。

各群の生存曲線を図 10 に示す。体重減少群は他の群に比べて死亡率が高く ($p=0.01$, 図 10A)、最初の 5 年間で死亡した患者に限ってもその関連性は同様であった ($p=0.006$, 図 10B)。また、悪性腫瘍で死亡した患者を除いた場合でも、体重減少群と予後不良との間には有意な関連が見られた ($p=0.04$, 図 10C)。

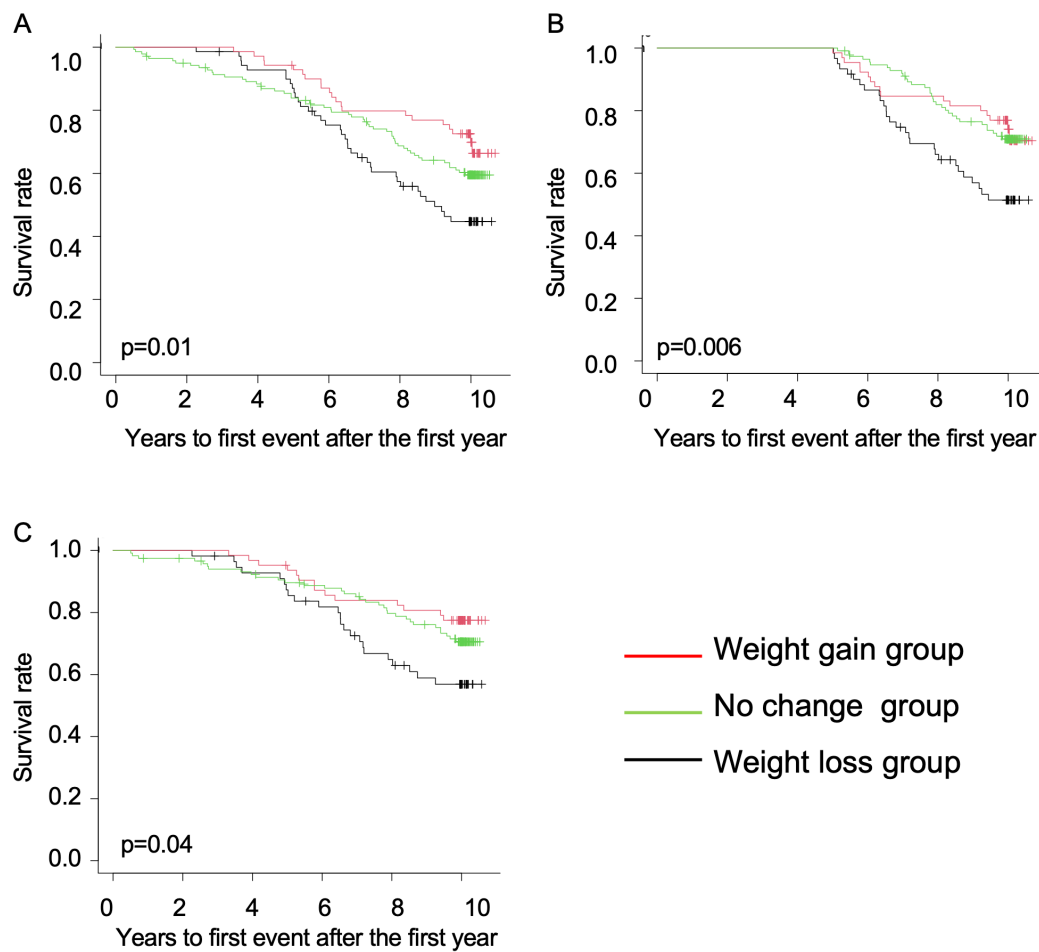


図 10：北海道 COPD コホート研究における、体重経年変化と死亡率 (Kaplan-Meier 法)

(A)全死因による死亡、(B)観察開始後 5 年目以降に死亡した患者、(C)悪性腫瘍により死亡した患者を除外

北海道 COPD コホート研究において、多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて死亡についてのハザード比を算出した。結果を表 10 に示す。

表 10. 北海道 COPD コホート研究における死亡についての多変量解析

Variables	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Model 1		
Annual body weight change, kg/yr	0.52 (0.32-0.85)	0.01
Age, years	1.11 (1.07-1.14)	<0.001
Model 2		
Annual body weight change, kg/yr	0.55 (0.34-0.90)	0.02
Age, years	1.11 (1.07-1.15)	<0.001
Sex, male	2.47 (0.92-10.10)	0.08
Body mass index, kg/m ²	0.91 (0.85-0.97)	0.005
Pack-years	0.99 (0.99-1.0005)	0.06
FEV ₁ , L	1.02 (0.73-1.44)	0.90
CT emphysema score	1.33 (1.07-1.65)	0.01

略語：FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; CT, computed tomography.

モデル 1 における年齢による調整に加え、モデル 2 ではベースラインの BMI および CT 肺気腫スコアと独立して、体重の経年変化量は死亡と有意に関連した。

北海道 COPD コホート研究における死因を表 11 に示す。

表 11. 北海道 COPD コホート研究における死因

	Weight loss group	No change group	Weight gain group
Respiratory disease	19 (51.4)	17 (31.5)	9 (42.9)
Malignancy	14 (37.8)	21 (38.9)	7 (33.3)
Cardiovascular disease	1 (2.7)	6 (11.1)	5 (23.8)
Others	3 (8.1)	10 (18.5)	0 (0.0)

データは数（割合）で示した。

P-values were 0.04 by the Fisher's exact test.

体重減少群では、呼吸器疾患による死亡率が高かった。

6.4.2 京都大学コホート(検証コホート)

京都大学コホートの患者は、北海道 COPD コホート研究で用いられた体重の経年変化のカットオフ値に基づいて、体重減少群 (<-0.17 kg/年、 -0.55 ± 0.29 kg/年：平均 $\pm$ 標準偏差)、体重維持群 (≥ -0.17 kg/年、 <0.20 kg/年、 -0.006 ± 0.11 kg/年)、体重増加群 (≥ 0.20 kg/年、 0.46 ± 0.24 kg/年) の 3 群に分類された。表 12 に患者背景を示す。

表 12. 京都大学コホートの各群の患者背景

	Weight loss group (n = 154)	No change group (n = 65)	Weight gain group (n = 28)	P-value
Age, years	70.9 $\pm$ 8.3	68.6 $\pm$ 7.5	67.7 $\pm$ 9.9	0.06
Female, N (%)	13 (8.4%)	4 (6.2%)	6 (21.4%)	0.07
Height, cm	163.3 $\pm$ 7.1	164.7 $\pm$ 6.1	164.1 $\pm$ 6.7	0.36
Body mass index, kg/m ²	22.0 $\pm$ 3.0	22.3 $\pm$ 2.9	22.2 $\pm$ 2.6	0.75
GOLD stage 1/2/3/4	27/68/50/9	15/35/15/0	9/12/4/3	0.03
Pack-years	63.4 $\pm$ 32.5	70.5 $\pm$ 40.5	58.9 $\pm$ 24.9	0.24
FEV ₁ , % predicted	58.1 $\pm$ 19.6	64.8 $\pm$ 18.6	65.3 $\pm$ 24.2	0.03
FVC, % predicted	94.8 $\pm$ 16.9	97.6 $\pm$ 16.1	99.3 $\pm$ 20.8	0.30
FEV ₁ /FVC, %	48.8 $\pm$ 13.1	53.9 $\pm$ 12.9	52.4 $\pm$ 16.1	0.03
DL _{CO} , % predicted	81.6 $\pm$ 30.9	89.3 $\pm$ 27.0	77.5 $\pm$ 25.0	0.11
K _{CO} , % predicted	63.6 $\pm$ 24.3	71.2 $\pm$ 24.2	62.7 $\pm$ 20.0	0.08
%LAV	29.3 $\pm$ 9.6	26.2 $\pm$ 8.4	28.6 $\pm$ 9.3	0.07
Annual decline in FEV ₁ , mL/yr	31.7 $\pm$ 24.8	36.4 $\pm$ 27.8	37.6 $\pm$ 27.8	0.33
Annual decline in the rate*, %/yr	2.1 $\pm$ 2.1	2.2 $\pm$ 2.3	1.9 $\pm$ 3.1	0.78
Exacerbation, events/yr	0.5 $\pm$ 0.7	0.3 $\pm$ 0.5	0.3 $\pm$ 0.3	0.08

* Rate of FEV₁ to baseline FEV₁ (%)

データは平均 $\pm$ 標準偏差、中央値（四分位範囲）、または数（割合）で示した。

一元配置分散分析(one-way analysis of variance, ANOVA)、Kruskal-Wallis 検定、または Fisher の正確検定を用いた。

略語：GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; DL_{CO}, carbon monoxide diffusion capacity; K_{CO}, carbon monoxide transfer coefficient; %LAV, per cent low attenuation volume.

3 群間では GOLD 分類、FEV₁、FEV₁/FVC に有意差があったが、ベースラインの身長と BMI には差がなかった。

各群の生存曲線を図 11 に示す。体重減少群は他の群に比べて死亡率が高く (p=0.005, 図 11A)、最初の 5 年間で死亡した患者のみ、または悪性腫瘍で死亡した患者を除いた場合でも、その関連性は同様であった (p=0.04, 図 11B ; p=0.007, 図 11C)。

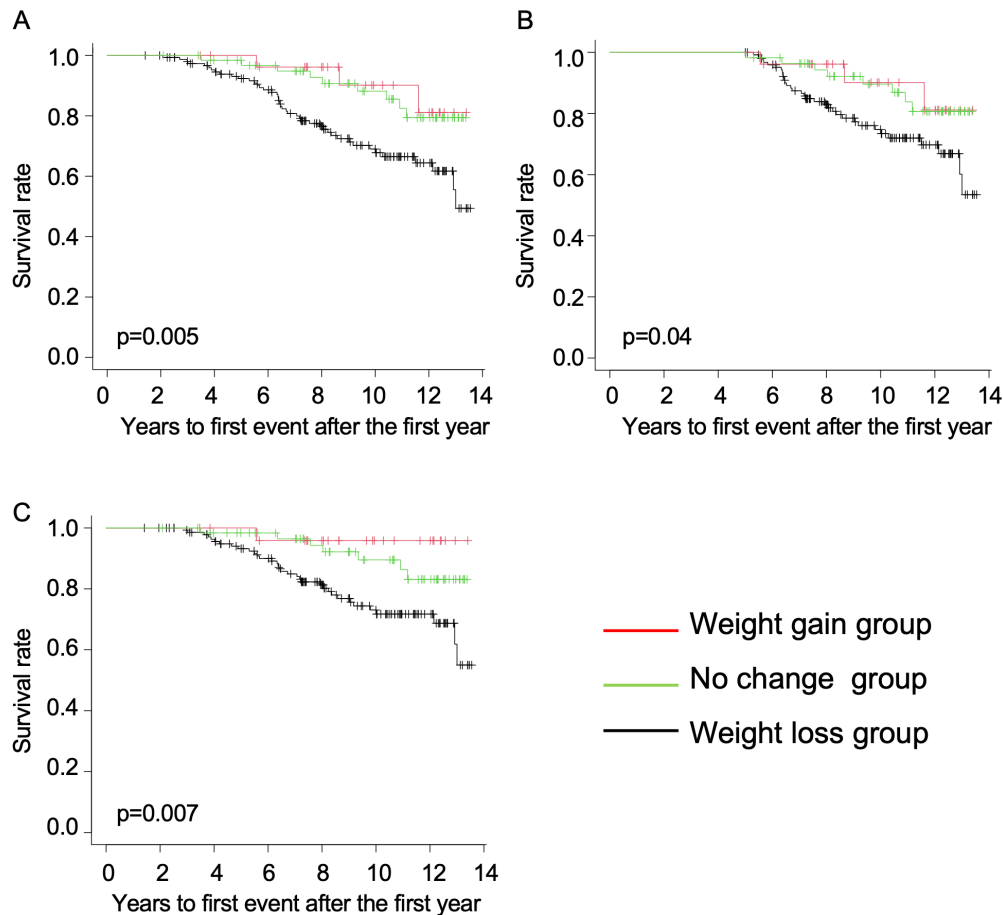


図 11：京都大学コホートにおける、体重経年変化と死亡率 (Kaplan-Meier 法)
(A)全死因による死亡、(B)観察開始後 5 年目以降に死亡した患者、(C)悪性腫瘍により死亡した患者を除外

京都大学コホートにおいて、多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて死亡についてのハザード比を算出した。結果を表 13 に示す。

表 13. 京都大学コホートにおける死亡についての多変量解析

Variables	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Model 1		
Annual body weight change, kg/yr	0.47 (0.25-0.88)	0.02
Age, years	1.07 (1.03-1.11)	<0.001
Model 2		
Annual body weight change, kg/yr	0.43 (0.22-0.82)	0.01
Age, years	1.05 (1.01-1.09)	0.01
Sex, male	3.12 (0.91-19.6)	0.07
Body mass index, kg/m ²	0.92 (0.82-1.03)	0.16
Pack-years	1.00 (0.99-1.01)	0.95
FEV ₁ , L	0.68 (0.37-1.22)	0.20
%LAV	1.04 (1.00-1.08)	0.07

略語：FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; %LAV, per cent low attenuation volume.

多変量 Cox 比例ハザードモデルでは、ベースラインの BMI や %LAV と独立して、体重の経年変化量は死亡と有意に関係していた。

京都大学コホートにおける死因を表 14 に示す。

表 14. 京都大学コホートにおける死因

	Weight loss group	No change group	Weight gain group
Respiratory disease	14 (31.8)	6 (66.7)	1 (33.3)
Malignancy	10 (22.7)	2 (22.2)	2 (66.7)
Cardiovascular disease	14 (31.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Others	6 (13.6)	1 (11.1)	0 (0.0)

データは数（割合）で示した。

P-values were 0.15 by the Fisher's exact test.

死因については、3 群間で有意差はなかった。

6.4.3 体重減少群への寄与因子

両コホートの患者を合わせて、体重減少群とその他の群の間でロジスティック回帰分析を行った。結果を表 15 に示す。共変量として表に示す 9 項目をモデルに組み入れた。

表 15. 体重減少群に関するロジスティック回帰分析

	Odds ratio (95% CI)	P-value
Age, years	1.03 (1.01-1.06)	0.005
Sex, male	0.69 (0.34-1.40)	0.30
Body mass index, kg/m ²	1.00 (0.93-1.07)	0.93
Smoking status, pack-years	1.00 (0.99-1.005)	0.82
FEV ₁ , % predicted	0.99 (0.98-1.006)	0.26
FVC, % predicted	0.99 (0.98-1.007)	0.28
K _{CO} , % predicted	1.00 (0.99-1.01)	0.88
Annual decline in FEV ₁ , mL/yr	1.00 (0.99-1.003)	0.23
Exacerbation frequency, events/yr	1.51 (1.02-2.23)	0.03

略語：FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; K_{CO}, carbon monoxide transfer coefficient.

年齢が高いこと、観察開始から 5 年間の増悪頻度が高いことが、体重減少群の独立した予測因子となった。

6.4.4 ベースラインに対する体重の比率の経年変化と生命予後の関係

体重の経年変化量が臨床経過に与える影響は、ベースラインの体重に影響される可能性がある。そのため、2つのコホートの参加者を合わせて、ベースラインに対する体重の比率の経年変化と死亡率との関連についても検討した。患者は、北海道 COPD コホート研究のベースラインに対する体重の比率の経年変化量の四分位数に基づいて、比率減少群 ($<-1.21\%/年$ 、 $-2.0 \pm 0.8\%/年$)、比率維持群 ($\geq -1.21\%/年$ 、 $<0.08\%/年$ 、 $-0.5 \pm 0.3\%/年$)、比率増加群 ($\geq 0.08\%/年$ 、 $0.9 \pm 0.8\%/年$) の3群に分類された。患者背景を表 16 に示す。

表 16. ベースラインに対する体重の比率の経年変化に基づく患者背景

	Rate decrease group (n = 116)	No change group (n = 283)	Rate increase group (n = 127)	P-value
Age, years	70.8 $\pm$ 7.8	69.8 $\pm$ 8.2	68.5 $\pm$ 8.1	0.09
Female, N (%)	10 (8.6%)	17 (6.0%)	13 (10.2%)	0.28
Height, cm	162.6 $\pm$ 6.8	163.6 $\pm$ 7.1	163.1 $\pm$ 6.0	0.35
Body mass index, kg/m ²	21.9 $\pm$ 3.3	22.6 $\pm$ 2.8	21.6 $\pm$ 3.4	0.005
GOLD stage 1/2/3/4	26/48/37/5	64/136/71/12	33/57/29/8	0.66
Pack-years	63.5 $\pm$ 30.3	64.9 $\pm$ 32.5	60.9 $\pm$ 32.6	0.51
FEV ₁ , % predicted	60.8 $\pm$ 20.9	62.9 $\pm$ 20.7	64.0 $\pm$ 22.4	0.49
FVC, % predicted	96.4 $\pm$ 19.1	98.8 $\pm$ 18.1	99.5 $\pm$ 17.7	0.38
FEV ₁ /FVC, %	50.1 $\pm$ 12.5	50.9 $\pm$ 12.7	51.5 $\pm$ 14.5	0.71
DL _{CO} , % predicted	75.7 $\pm$ 26.5	81.5 $\pm$ 27.9	80.4 $\pm$ 26.4	0.16
K _{CO} , % predicted	62.0 $\pm$ 23.9	65.3 $\pm$ 23.8	64.1 $\pm$ 24.3	0.45
Annual decline in FEV ₁ , mL/yr	29.7 $\pm$ 25.7	30.7 $\pm$ 24.6	34.8 $\pm$ 25.9	0.22
Annual decline in the rate*, %/yr	2.0 $\pm$ 2.2	2.1 $\pm$ 1.8	2.2 $\pm$ 2.3	0.64
Exacerbation, events/yr	0.3 $\pm$ 0.5	0.3 $\pm$ 0.6	0.3 $\pm$ 0.5	0.80

* Rate of FEV₁ to baseline FEV₁ (%)

データは平均 $\pm$ 標準偏差、中央値（四分位範囲）、または数（割合）で示した。

一元配置分散分析(one-way analysis of variance, ANOVA)、Kruskal-Wallis 検定、または Fisher の正確検定を用いた。

略語：GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; DL_{CO}, carbon monoxide diffusion capacity; K_{CO}, carbon monoxide transfer coefficient.

ベースラインの BMI は、3 群間で有意差があった。

各群の生存曲線を図 12 に示す。比率減少群は他の群に比べて死亡率が高く、
($p=0.0008$, 図 12A)、最初の 5 年間で死亡した患者のみ、または悪性腫瘍で死亡した患者を除いた場合でも、その関連性は同様であった ($p=0.02$, 図 12B ; $p=0.008$, 図 12C)。

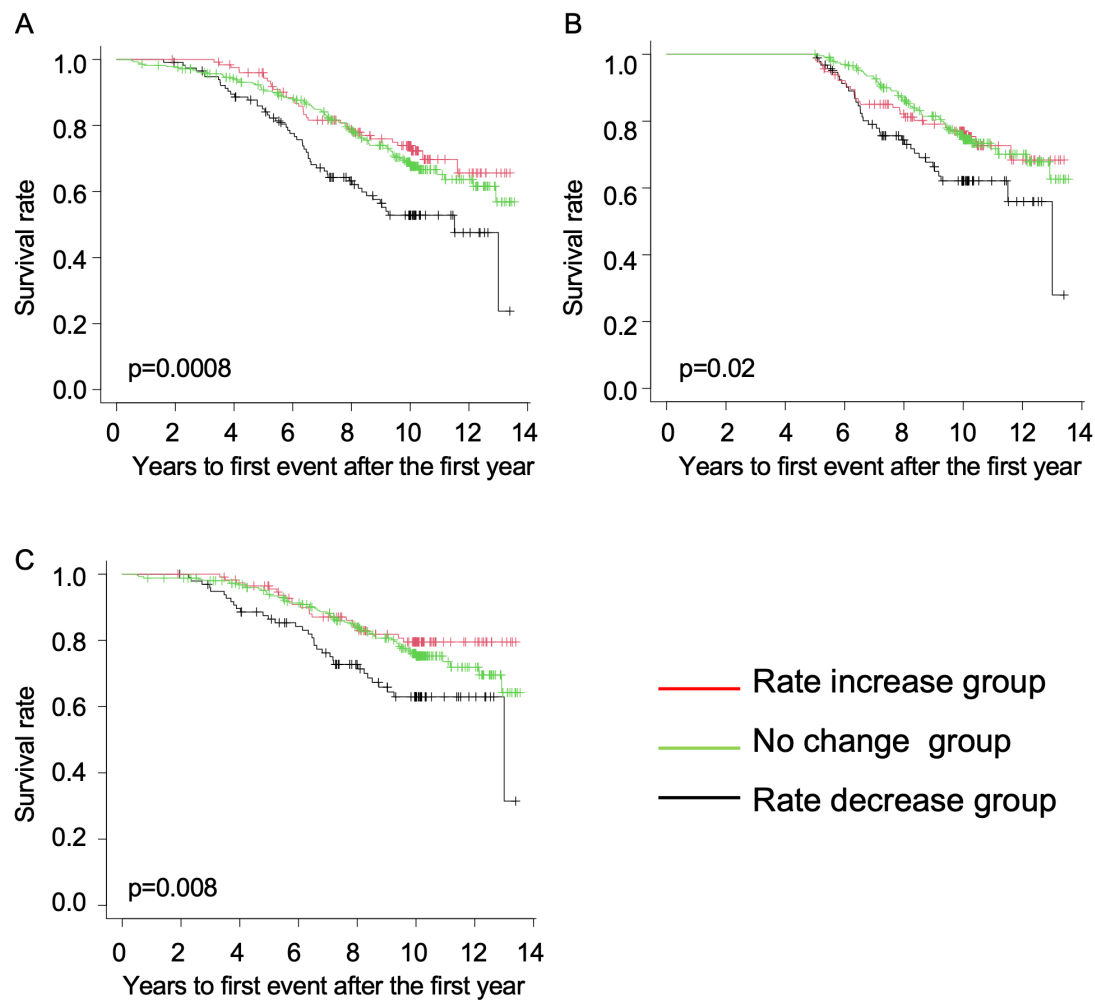


図 12 : ベースラインに対する体重の比率の経年変化と死亡率 (Kaplan-Meier 法)
(A)全死因による死亡、(B)観察開始後 5 年目以降に死亡した患者、(C)悪性腫瘍により死亡した患者を除外

多変量 Cox 比例ハザードモデルでは、ベースラインに対する体重の比率の経年変化量は死亡と有意に関連していた（表 17）。

表 17. ベースラインに対する体重の比率の経年変化を用いた、死亡についての多変量解析

Variables	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Model 1		
Annual change in the rate*, %/yr	0.82 (0.72-0.95)	0.008
Age, years	1.09 (1.06-1.11)	<0.001
Model 2		
Annual change in the rate*, %/yr	0.79 (0.69-0.91)	0.001
Age, years	1.07 (1.05-1.10)	<0.001
Sex, male	2.94 (1.20-7.24)	0.006
Body mass index, kg/m ²	0.93 (0.88-0.99)	0.02
Pack-years	1.00 (0.99-1.0005)	0.08
FEV ₁ , L	0.81 (0.60-1.07)	0.14
K _{CO} , % predicted	1.00 (0.98-0.99)	<0.001

* Rate of body weight to baseline body weight (%)

略語：FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; K_{CO}, carbon monoxide transfer coefficient.

6.5 考察

本研究では、北海道 COPD コホート研究と京都大学コホートのデータを用いて、日本人 COPD 患者の体重の経年変化と死亡率との関連を検討した。その結果、5 年間の経年的な体重減少量は、ベースラインの BMI とは独立して、予後不良と関連していた。さらに、多変量ロジスティック回帰分析では、増悪が高頻度であることが、経年的な体重減少と独立して関連することが示された。

COPD 患者において、BMI が低いことは長期死亡率の上昇と関連することが報告されており(Landbo et al., 1999)、呼吸機能の低下(Coxson et al., 2004)、無脂肪量 (fat-free mass, FFM) の減少(Schols et al., 2005)、横隔膜筋力の低下(Laaban et al., 1993)と関連している。また、低 BMI は頻回な増悪(Suzuki et al., 2014)と関連し、その結果 FEV₁ の低下が早くなり(Donaldson et al., 2002)、死亡率が高くなる(Connors et al., 1996)。一方、臨床経過における COPD 患者の体重減少は、全身性炎症を引き起こす酸化ストレス(MacNee, 2001)、代謝率の上昇、換気コストの増加など、複数の要素に起因している。炎症性サイトカインの上昇は、安静時エネルギー消費量の増加と FFM の減少に関係している(Schols et al., 1996)。過去の報告では、骨格筋量、特に脊柱起立筋の減少は、BMI と相関し、予後不良と有意に関連することが示されている(Tanimura et al., 2016)。

本研究では、COPD 患者の経年的体重減少に関連する因子について、観察開始から 5 年間の増悪頻度が高いことが体重減少群の有意な予測因子であることを示した。COPD の増悪時には、酸化物質と抗酸化物質のバランスが崩れ、酸化ストレスが増大することが報告されている(Rahman et al., 1996)。酸化物質は筋肉のタンパク質分解を促進するため(Mitch and Goldberg, 1996)、骨格筋量減少の要因となり(Reid, 2001)、よって頻回な増悪が体重減少を惹起する可能性がある。さらに、北海道 COPD コホート研究では、3 群間で FEV₁ の年間低下量に有意な差が見られた。体重減少群においては FEV₁ の年間低下量が少なく、これは体重減少群のベースライン FEV₁ が低かったためと考えられる。また、ベースラインに対する FEV₁ の比率の年間低下量も体重減少群が少ない傾向にあったが、3 群間に有意な差はみられなかった。

体重減少と予後不良の関係には、COPD の終末期における悪液質が反映されている可能性がある。また、体重減少がみられた患者の死亡率が上昇したのは、悪性腫瘍の進行など他疾患の終末期によるものである可能性もある。しかし、仮に COPD 患者における体重減少と予後不良の関係が、末期疾患の反映のみであれば、それは主に観察開始後数ヶ月または数年に限定されると予測される。本研究では、観察開始後最初の 5 年間は生存した患者において、最初の 5 年間の経年的体重減少が 5 年目以降の死

亡率と関連することを示した。また、体重減少群で最も多かった死因は呼吸器疾患による死亡であり、両コホートともに悪性腫瘍が多い結果ではなかった。また、悪性腫瘍で死亡した患者を除いても、体重減少と予後不良との関係が確認された。これらの結果は、経年的な体重減少と予後不良の関連は、疾患の終末期のみが原因ではないことを示唆している。体重減少と死亡の因果関係については、過去の加齢に関する縦断研究においては、死亡の9年前頃から体重減少率の増加が始まっていることが報告されている(Alley et al., 2010)。したがって、体重減少率は長期的な予後の悪さを反映している可能性がある。一方で、別の報告では、COPD 患者の体重増加に伴い予後が改善することが示されており(Schols et al., 1998)、体重減少そのものが予後不良の原因である可能性もある。

本研究では、年間の体重変化量が -0.17 kg/年を下回る COPD 患者は予後不良であることが示されたが、この値が個々の COPD 患者の臨床管理において、有用性を持つかは不明である。加えて、京都大学コホートでは、半数以上の患者がこのグループに分類される結果となった。この値は、この値自体をカットオフ値として重要視するのではなく、あくまで COPD 患者の集団において、相対的に体重減少がみられる患者の予後が不良となることを示すデータであると解釈される。

本研究のいくつかの限界について報告する。まず、サンプルサイズがこれまでの大規模臨床研究に比べて小さい可能性がある。しかし、経年的な体重減少が死亡率を予測するという主要な知見が2つの独立したコホートで確認されたことから、本研究の臨床的妥当性は高まったと考えられる。次に、本研究では体組成に関する情報は得られていない。同量の体重減少でも、肥満患者における脂肪組織の減少と、痩身な患者における FFM の喪失は異なる意味を持つと考えられる。その点において我々は、観察開始後最初の5年間のベースラインに対する体重の比率の年間変化量も、死亡率と有意に関連することを確認した。さらに、ベースライン BMI の平均値は、北海道 COPD コホート研究で 22.3 ± 3.2 kg/m²、京都大学コホートで 22.1 ± 2.9 kg/m² であり、BMI が 30 kg/m² 以上となる COPD 患者は、各コホートでそれぞれ3人(1.1%)、1人(0.4%)であった。これらのことから、本研究の参加者における体重減少は、脂肪組織ではなく、主に FFM の減少に基づくものであると考えられる。また、過去の報告では、COPD 患者では体の部位によって FFM の減少量が異なることが示されており(Machado et al., 2021)、その結果は総体重に基づく分析の有用性を支持すると考えられる。

6.6 結語

日本人 COPD 患者を対象とした 2 つの前向き観察コホート研究において、COPD 患者の経年的な体重減少は予後不良と関係していた。また、体重減少は COPD や他の疾患の終末期を反映しているだけではないことが示唆された。本研究の結果は、COPD の臨床管理における体重の経時的評価の重要性を強調するものである。

7. 結論

本研究から得られた新知見は以下の通りである。1, 2, 3 の知見はそれぞれ第一章、第二章、第三章で得られた知見に該当する。新知見の詳細を箇条書きに示す。

1.
 - 重症喘息患者において、FENO 高値が経年的に持続する患者は、FENO 低値が経年的に持続する患者と比べ、増悪頻度が高かった。
 - 年単位で測定した FENO において、高値もしくは低値が持続する患者以外では、変動係数が高い患者の方が低い患者と比べ無増悪生存期間が短かった。
 - 高値もしくは低値が持続する患者を除いた患者群では、FENO の変動係数は、増悪の早期発症および増悪頻度と有意に関連していた。
2.
 - COPD 患者において、観察開始から 1 年間に複合 CID のいずれかを経験した患者は、いずれも経験しなかった患者よりもその後の長期予後が悪かった。構成要素の閾値を 2 倍にした CID についても同様であった。
 - CID を構成する単一成分のみで全死亡率と関係する成分はなかった。
 - 閾値を 2 倍にした複合 CID は、その後の増悪の発生と関連していた。
3.
 - COPD 患者において、5 年間の経年的な体重減少は、ベースラインの BMI とは独立して、予後不良と関連していた。
 - 観察開始から 5 年目以降に死亡した患者に限った場合、もしくは悪性腫瘍で死亡した患者を除いた場合でも、体重減少と予後不良との間には有意な関連が見られた。
 - 多変量 Cox 比例ハザードモデルでは、ベースラインの BMI および肺気腫スコアと独立して、体重の経年変化量は死亡と有意に関連した。
 - 上記の知見は北海道 COPD コホート研究、京都大学コホートの両コホートで確認された。
 - 多変量ロジスティック回帰分析では、増悪が高頻度であることが、経年的な体重減少と独立して関連することが示された。
 - 観察開始後最初の 5 年間のベースラインに対する体重の比率の年間変化量は、死亡率と有意に関連していた。

第一章では、重症喘息患者において、FENO が 50ppb 以上の状態が長期間にわたって継続すること、および FENO に大きな変動があることは、増悪の発生と関連していた。本研究の結果は、重症喘息の管理において、FENO の長期的な評価の重要性を強調するものである。本研究では、FENO を測定した期間と増悪を評価した期間は同期間であり、FENO の経年的な変動と増悪との因果関係は明らかにはなっていない。今後は月単位などのより頻繁な FENO 測定や、FENO の測定期間後に増悪を前向き観察で評価することで、FENO の変動を含めた経年変化と臨床経過との関係はより明らかになりうる。

第二章では、日本人の COPD 患者において、CID は長期的な臨床転帰と関係していた。複数のエンドポイントで短期的な変化を評価する CID は、今後高リスク患者の早期特定や、短期間での治療効果判定に繋がりうる。今後日本人 COPD 患者を対象とした大規模臨床試験において、CID、もしくは本研究で示した閾値を変更した CID は、臨床転帰を評価するための有用な短期アウトカムとなりうる。一方で、CID の使用が個々の COPD 患者の治療改善に寄与するかどうかは、今後の検討課題である。また、日本人 COPD 患者における CID の適切な閾値は、より大規模な研究が必要であると考えられる。

第三章では、日本人 COPD 患者を対象とした 2 つの前向き観察コホート研究において、COPD 患者の経年的な体重減少は予後不良と関係していた。本研究の結果は、COPD の臨床管理における体重の経時的評価の重要性を強調するものである。体重減少と死亡の因果関係や栄養療法の有効性については未だ明らかではなく、今後は日本人 COPD 患者を対象とし、介入により体重減少を予防する前向き研究が期待される。また、本研究では体重の経年変化を混合効果モデルを用いて一定の傾きとして算出したが、体重が特に減少する時期やその直後の増悪発症や予後の関係については、より大規模な臨床研究を必要とする課題と考えられる。

本研究では、COPD・重症気管支喘息患者において、臨床的指標の経年的な変化を主眼に置き、それらの指標の増悪や長期予後との関係を示した。特に FENO の経年変化と CID の検討結果については、他の患者集団で同じ結果が得られるかについては一般化される必要があるものの、いずれの結果も臨床転帰の予測に有用であり、また病態生理についても縦断的な理解を含め、更なる解明の手がかりとなりうると思う。本研究で得られた結果は、今後さらに継続的に検討していく必要があるが、今後の実臨床での疾患管理や臨床研究に貢献すると考えられる。多くの臨床研究では血清学的、遺伝子学的、画像的な指標の横断的検討がされているが、今後の方針として、本研究の知見を生かしそれらを縦断的に解析し、あらたな治療標的の発見や、さらに個別化治療へ結び付けていくことを目標としたい。

8. 謝辞

本研究の機会を与えていただいた、北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室教授である今野哲先生に深謝致します。ならびに、本研究において直接のご指導を賜りました、北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室講師である鈴木雅先生に深謝致します。また、本研究の立案、研究計画、論文化に際しご助言いただきました北海道大学名誉教授である西村正治先生および牧田病院の牧田比呂仁先生、また患者様のデータをご提供いただいた京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学の先生方、さらに北海道 COPD コホート研究および北海道難治性喘息コホート研究にご尽力いただきました以下に記載する協力施設の皆様、そして研究にご協力いただきましたすべての患者様に感謝の意を表します。

北海道 COPD コホート研究 (施設名)

KKR 札幌医療センター、北海道中央労災病院、岩見沢市立総合病院、北海道社会保険病院、札幌社会保険総合病院、市立札幌病院、市立小樽病院、小樽協会病院、勤医協中央病院、勤医協十条クリニック、天使病院、たぐち内科クリニック、藤屋医院、得地内科医院、はねだ内科クリニック、もなみ内科・呼吸器科クリニック、北 13 条内科・皮膚科クリニック、北海道対がん協会、呼吸器疾患コホート研究所

北海道難治性喘息コホート研究 (施設名)

北海道大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室、KKR 札幌医療センター、JR 札幌病院、小樽協会病院、牧田病院、北海道中央労災病院、地域医療機能推進機構北海道病院、岩見沢市立総合病院、田代内科呼吸器科クリニック、三上内科呼吸器科クリニック、大道内科・呼吸器科クリニック、おびひろ呼吸器科内科病院、たかはし内科・呼吸器内科クリニック、帯広厚生病院、とくち内科医院、札幌呼吸器科病院、もなみ内科・呼吸器科クリニック、菊地内科・呼吸器科、手稲溪仁会病院、札幌南三条病院、苫小牧市立病院、市立千歳市民病院、ゆきざさ循環器内科、たぐち内科クリニック、すがわら内科呼吸器科、札幌厚生病院、札幌東徳洲会病院、札幌医科大学附属病院、エルムの杜内科クリニック、医大前南 4 条内科、市立旭川病院、砂川市立病院、渡辺一彦小児科医院

9. 利益相反

本検討で用いた北海道 COPD コホート研究は、厚生労働省および文部科学省の科学研究費および、ファイザー株式会社、ベーリンガーインゲルハイム株式会社、アストラゼネカ株式会社から研究費を受託し施行した。北海道難治性喘息コホート研究は、文部科学省の科学研究費および、日本アレルギー協会、アストラゼネカ株式会社、杏林製薬株式会社から奨学寄付金を受託し施行した。

10. 引用文献

- Agusti, A.G., Noguera, A., Sauleda, J., Sala, E., Pons, J., and Busquets, X. (2003). Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* *21*, 347-360.
- Alley, D.E., Metter, E.J., Griswold, M.E., Harris, T.B., Simonsick, E.M., Longo, D.L., and Ferrucci, L. (2010). Changes in weight at the end of life: characterizing weight loss by time to death in a cohort study of older men. *Am J Epidemiol* *172*, 558-565.
- Antus, B., Csiszer, E., Czebe, K., and Horvath, I. (2005). Pulmonary infections increase exhaled nitric oxide in lung transplant recipients: a longitudinal study. *Clin Transplant* *19*, 377-382.
- Anzueto, A.R., Vogelmeier, C.F., Kostikas, K., Mezzi, K., Fucile, S., Bader, G., Shen, S., Banerji, D., and Fogel, R. (2017). The effect of indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium or salmeterol/fluticasone on the prevention of clinically important deterioration in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* *12*, 1325-1337.
- Bafadhel, M., Singh, D., Jenkins, C., Peterson, S., Bengtsson, T., Wessman, P., and Fagerås, M. (2020). Reduced risk of clinically important deteriorations by ICS in COPD is eosinophil dependent: a pooled post-hoc analysis. *Respir Res* *21*, 17.
- Casanova, C., Aguirre-Jaíme, A., de Torres, J.P., Pinto-Plata, V., Baz, R., Marin, J.M., Divo, M., Cordoba, E., Basaldua, S., Cote, C., *et al.* (2014). Longitudinal assessment in COPD patients: multidimensional variability and outcomes. *Eur Respir J* *43*, 745-753.
- Celli, B.R., Cote, C.G., Marin, J.M., Casanova, C., Montes de Oca, M., Mendez, R.A., Pinto Plata, V., and Cabral, H.J. (2004). The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* *350*, 1005-1012.
- Celli, B.R., Thomas, N.E., Anderson, J.A., Ferguson, G.T., Jenkins, C.R., Jones, P.W., Vestbo, J., Knobil, K., Yates, J.C., and Calverley, P.M. (2008). Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* *178*, 332-338.
- Chipps, B.E., Jarjour, N., Calhoun, W.J., Iqbal, A., Haselkorn, T., Yang, M., Brumm, J., Corren, J., Holweg, C.T.J., and Bafadhel, M. (2021). A Comprehensive Analysis of the Stability of Blood Eosinophil Levels. *Ann Am Thorac Soc*.
- Connors, A.F., Jr., Dawson, N.V., Thomas, C., Harrell, F.E., Jr., Desbiens, N., Fulkerson, W.J., Kussin, P., Bellamy, P., Goldman, L., and Knaus, W.A. (1996). Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* *154*, 959-967.

Coxson, H.O., Chan, I.H., Mayo, J.R., Hlynsky, J., Nakano, Y., and Birmingham, C.L. (2004). Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med* 170, 748-752.

de Laurentiis, G., Maniscalco, M., Cianciulli, F., Stanziola, A., Marsico, S., Lundberg, J.O., Weitzberg, E., and Sofia, M. (2008). Exhaled nitric oxide monitoring in COPD using a portable analyzer. *Pulm Pharmacol Ther* 21, 689-693.

Donaldson, G.C., Seemungal, T.A., Bhowmik, A., and Wedzicha, J.A. (2002). Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 57, 847-852.

Donohue, J.F. (2005). Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD* 2, 111-124.

Dweik, R.A., Boggs, P.B., Erzurum, S.C., Irvin, C.G., Leigh, M.W., Lundberg, J.O., Olin, A.C., Plummer, A.L., and Taylor, D.R. (2011). An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 184, 602-615.

Ekroos, H., Tuominen, J., and Sovijarvi, A.R. (2000). Exhaled nitric oxide and its long-term variation in healthy non-smoking subjects. *Clin Physiol* 20, 434-439.

Fukuchi, Y., Fernandez, L., Kuo, H.P., Mahayiddin, A., Celli, B., Decramer, M., Kesten, S., Liu, D., and Tashkin, D. (2011). Efficacy of tiotropium in COPD patients from Asia: a subgroup analysis from the UPLIFT trial. *Respirology* 16, 825-835.

Gaga, M., Papageorgiou, N., Yiourgioti, G., Karydi, P., Liapikou, A., Bitsakou, H., Zervas, E., Koulouris, N.G., and Holgate, S.T. (2005). Risk factors and characteristics associated with severe and difficult to treat asthma phenotype: an analysis of the ENFUMOSA group of patients based on the ECRHS questionnaire. *Clin Exp Allergy* 35, 954-959.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2021. Available from: <https://goldcopd.org>. Accessed September 19, 2021.

Goddard, P.R., Nicholson, E.M., Laszlo, G., and Watt, I. (1982). Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol* 33, 379-387.

Halpin, D.M., and Tashkin, D.P. (2009). Defining disease modification in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 6, 211-225.

Hurst, J.R., Vestbo, J., Anzueto, A., Locantore, N., Müllerova, H., Tal-Singer, R., Miller, B., Lomas, D.A., Agustí, A., Macnee, W., *et al.* (2010). Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 363, 1128-1138.

Ichinose, M., Sugiura, H., Yamagata, S., Koarai, A., and Shirato, K. (2000). Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 701-706.

- Ichinose, M., Taniguchi, H., Takizawa, A., Grönke, L., Loaiza, L., Voß, F., Zhao, Y., and Fukuchi, Y. (2016). The efficacy and safety of combined tiotropium and olodaterol via the Respimat® inhaler in patients with COPD: results from the Japanese sub-population of the Tornado® studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* *11*, 2017-2027.
- Ishii, T., Nishimura, M., Akimoto, A., James, M.H., and Jones, P. (2018). Understanding low COPD exacerbation rates in Japan: a review and comparison with other countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* *13*, 3459-3471.
- Jones, P.W. (2005). St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* *2*, 75-79.
- Jones, S.L., Kittelson, J., Cowan, J.O., Flannery, E.M., Hancox, R.J., McLachlan, C.R., and Taylor, D.R. (2001). The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* *164*, 738-743.
- Kimura, H., Konno, S., Makita, H., Taniguchi, N., Shimizu, K., Suzuki, M., Kimura, H., Goudarzi, H., Nakamaru, Y., Ono, J., *et al.* (2018). Prospective predictors of exacerbation status in severe asthma over a 3-year follow-up. *Clin Exp Allergy* *48*, 1137-1146.
- Konno, S., Taniguchi, N., Makita, H., Nakamaru, Y., Shimizu, K., Shijubo, N., Fuke, S., Takeyabu, K., Oguri, M., Kimura, H., *et al.* (2018). Distinct Phenotypes of Smokers with Fixed Airflow Limitation Identified by Cluster Analysis of Severe Asthma. *Ann Am Thorac Soc* *15*, 33-41.
- Korevaar, D.A., Westerhof, G.A., Wang, J., Cohen, J.F., Spijker, R., Sterk, P.J., Bel, E.H., and Bossuyt, P.M. (2015). Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* *3*, 290-300.
- Laaban, J.P., Kouchakji, B., Dore, M.F., Orvoen-Frija, E., David, P., and Rochemaure, J. (1993). Nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* *103*, 1362-1368.
- Landbo, C., Prescott, E., Lange, P., Vestbo, J., and Almdal, T.P. (1999). Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* *160*, 1856-1861.
- Machado, F.V.C., Spruit, M.A., Coenjaerds, M., Pitta, F., Reynaert, N.L., and Franssen, F.M.E. (2021). Longitudinal changes in total and regional body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* *26*, 851-860.
- MacNee, W. (2001). Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* *429*, 195-207.
- Makita, H., Nasuhara, Y., Nagai, K., Ito, Y., Hasegawa, M., Betsuyaku, T., Onodera, Y., Hizawa, N., and Nishimura, M. (2007). Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* *62*, 932-937.
- Makita, H., Suzuki, M., Konno, S., Shimizu, K., Nasuhara, Y., Nagai, K., Akiyama, Y., Fuke, S., Saito, H., Igarashi, T., *et al.* (2020). Unique Mortality Profile in Japanese Patients with COPD: An

Analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* *15*, 2081-2090.

McGrath, K.W., Icitovic, N., Boushey, H.A., Lazarus, S.C., Sutherland, E.R., Chinchilli, V.M., and Fahy, J.V. (2012). A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med* *185*, 612-619.

Mitch, W.E., and Goldberg, A.L. (1996). Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* *335*, 1897-1905.

Moore, W.C., Bleecker, E.R., Curran-Everett, D., Erzurum, S.C., Ameredes, B.T., Bacharier, L., Calhoun, W.J., Castro, M., Chung, K.F., Clark, M.P., *et al.* (2007). Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* *119*, 405-413.

Nagai, K., Makita, H., Suzuki, M., Shimizu, K., Konno, S., Ito, Y.M., and Nishimura, M. (2015). Differential changes in quality of life components over 5 years in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* *10*, 745-757.

Naya, I., Compton, C., Ismaila, A.S., Birk, R., Brealey, N., Tabberer, M., Zhu, C.Q., Lipson, D.A., and Criner, G. (2018a). Preventing clinically important deterioration with single-inhaler triple therapy in COPD. *ERJ Open Res* *4*.

Naya, I.P., Tombs, L., Muellerova, H., Compton, C., and Jones, P.W. (2018b). Long-term outcomes following first short-term clinically important deterioration in COPD. *Respir Res* *19*, 222.

Newby, C., Agbetile, J., Hargadon, B., Monteiro, W., Green, R., Pavord, I., Brightling, C., and Siddiqui, S. (2014). Lung function decline and variable airway inflammatory pattern: longitudinal analysis of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* *134*, 287-294.

Nishimura, M., Makita, H., Nagai, K., Konno, S., Nasuhara, Y., Hasegawa, M., Shimizu, K., Betsuyaku, T., Ito, Y.M., Fuke, S., *et al.* (2012). Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* *185*, 44-52.

Prescott, E., Almdal, T., Mikkelsen, K.L., Tofteng, C.L., Vestbo, J., and Lange, P. (2002). Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* *20*, 539-544.

Price, D., Wilson, A.M., Chisholm, A., Rigazio, A., Burden, A., Thomas, M., and King, C. (2016). Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy* *9*, 1-12.

Rabe, K.F., Halpin, D.M.G., Han, M.K., Miravittles, M., Singh, D., Grönke, L., Voß, F., and Martinez, F.J. (2020). Composite endpoints in COPD: clinically important deterioration in the UPLIFT trial. *Respir Res* *21*, 177.

Rahman, I., Morrison, D., Donaldson, K., and MacNee, W. (1996). Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* *154*, 1055-1060.

Reid, M.B. (2001). COPD as a muscle disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164, 1101-1102.

Robinson, D., Humbert, M., Buhl, R., Cruz, A.A., Inoue, H., Korom, S., Hanania, N.A., and Nair, P. (2017). Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy* 47, 161-175.

Saito, J., Gibeon, D., Macedo, P., Menzies-Gow, A., Bhavsar, P.K., and Chung, K.F. (2014). Domiciliary diurnal variation of exhaled nitric oxide fraction for asthma control. *Eur Respir J* 43, 474-484.

Schols, A.M., Broekhuizen, R., Weling-Scheepers, C.A., and Wouters, E.F. (2005). Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 82, 53-59.

Schols, A.M., Buurman, W.A., Staal van den Brekel, A.J., Dentener, M.A., and Wouters, E.F. (1996). Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 51, 819-824.

Schols, A.M., Slangen, J., Volovics, L., and Wouters, E.F. (1998). Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 1791-1797.

Shome, G.P., Starnes, J.D., 3rd, Shearer, M., Kennedy, R., Way, A., Arif, A., and Prabhakar, S. (2006). Exhaled nitric oxide in asthma: variability, relation to asthma severity, and peripheral blood lymphocyte cytokine expression. *J Asthma* 43, 95-99.

Silkoff, P.E., Lent, A.M., Busacker, A.A., Katial, R.K., Balzar, S., Strand, M., and Wenzel, S.E. (2005). Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 116, 1249-1255.

Singh, D., Criner, G.J., Naya, I., Jones, P.W., Tombs, L., Lipson, D.A., and Han, M.K. (2020). Measuring disease activity in COPD: is clinically important deterioration the answer? *Respir Res* 21, 134.

Singh, D., Maleki-Yazdi, M.R., Tombs, L., Iqbal, A., Fahy, W.A., and Naya, I. (2016). Prevention of clinically important deteriorations in COPD with umeclidinium/vilanterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 11, 1413-1424.

Sinha, A., Lutter, R., Xu, B., Dekker, T., Dierdorp, B., Sterk, P.J., Frey, U., and Eckert, E.D. (2019). Loss of adaptive capacity in asthmatic patients revealed by biomarker fluctuation dynamics after rhinovirus challenge. *Elife* 8.

Smith, A.D., Cowan, J.O., Brassett, K.P., Filsell, S., McLachlan, C., Monti-Sheehan, G., Peter Herbison, G., and Robin Taylor, D. (2005). Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 172, 453-459.

Suzuki, M., Makita, H., Ito, Y.M., Nagai, K., Konno, S., and Nishimura, M. (2014). Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study. *Eur Respir J* 43,

1289-1297.

Suzuki, M., Makita, H., Konno, S., Shimizu, K., Nasuhara, Y., Nagai, K., Akiyama, Y., Fuke, S., Saito, H., Igarashi, T., *et al.* (2019). Annual change in FEV(1) in elderly 10-year survivors with established chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep* *9*, 2073.

Tanabe, N., Muro, S., Hirai, T., Oguma, T., Terada, K., Marumo, S., Kinose, D., Ogawa, E., Hoshino, Y., and Mishima, M. (2011). Impact of exacerbations on emphysema progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* *183*, 1653-1659.

Tanimura, K., Sato, S., Fuseya, Y., Hasegawa, K., Uemasu, K., Sato, A., Oguma, T., Hirai, T., Mishima, M., and Muro, S. (2016). Quantitative Assessment of Erector Spinae Muscles in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Novel Chest Computed Tomography-derived Index for Prognosis. *Ann Am Thorac Soc* *13*, 334-341.

van der Valk, R.J., Baraldi, E., Stern, G., Frey, U., and de Jongste, J.C. (2012). Daily exhaled nitric oxide measurements and asthma exacerbations in children. *Allergy* *67*, 265-271.

Vestbo, J., Edwards, L.D., Scanlon, P.D., Yates, J.C., Agusti, A., Bakke, P., Calverley, P.M., Celli, B., Coxson, H.O., Crim, C., *et al.* (2011). Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* *365*, 1184-1192.

Yamamoto, M., Konno, S., Makita, H., Nitta, K., Shimizu, K., Suzuki, M., Nishida, M., Sugita, J., Teshima, T., and Nishimura, M. (2021). Factors for the Variability of Three Acceptable Maximal Expiratory Flow-Volume Curves in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* *16*, 415-422.