

分野：(2) COPDに関する調査研究

研究課題名：② 喫煙及び受動喫煙のCOPD等における健康被害の評価

調査研究名：喫煙及び受動喫煙のCOPD等における健康被害の評価

研究代表者：相良 博典（昭和大学）

【第12期環境保健調査研究の概要・目的】

喫煙および受動喫煙は慢性閉塞性肺疾患（COPD）やぜん息など種々の呼吸器疾患の原因となる。世界保健機関（WHO）の予測によると、主に喫煙により引き起こされるCOPDが2030年には死因の第三位となる可能性がある。日本における喫煙率は2018年で男性29.0%、女性8.1%であった（厚生労働省「国民健康・栄養調査」から）。以前よりも喫煙者数は低下傾向にあるものの女性喫煙者数の減少率は緩やかであり、特に50歳代の女性では増加傾向にあるなど、依然として喫煙および受動喫煙による健康被害は無視できないものである。近年、加熱式たばこの普及が進んでおり、20-30歳の男性の50%が加熱式たばこを利用している。加熱式たばこの普及による若年層や女性における喫煙行動の変化の結果、今後長期的な健康被害が危惧される事態となりつつあるが、その実態は不明な点が多い。

喫煙及び受動喫煙による健康被害の一つとして、COPD およびそれに伴ったフレイルという状態があげられる。フレイルとは身体的機能の衰弱のみならず、認知能の低下などの精神心理的問題や独居・経済的困窮などの社会的問題を含んだ包括的概念であり、介入により脱却できる可逆的な疾患概念でもある。フレイルに関連して、サルコペニアという筋肉量の低下はCOPD患者のADL低下に直結しており、健康寿命の延伸のためには正確なサルコペニアの評価と介入が必要と考えられる。

2020年には全世界で新型コロナウイルス肺炎が蔓延し、喫煙者やCOPDの合併が重症化のリスク因子であることが示された。改めて喫煙や受動喫煙による健康被害が浮き彫りになり、禁煙の重要性がこれまで以上に高まっていると考えられる。

本調査研究において、喫煙及び受動喫煙によるCOPDの健康被害を明らかにすることを目的とする。本調査研究の結果から禁煙の必要性を啓蒙することによって、喫煙や受動喫煙を予防することにつながる。その結果、将来のCOPDなど呼吸器疾患患者を減少できると考える。世界に先駆けた健康的な高齢化社会の基盤整備のために、加熱式たばこを含む喫煙環境がCOPDなどの呼吸器疾患、さらにはフレイルに与える影響について実態調査と客観的評価手法の確立、そして包括的健康管理手法の策定を本研究の目的とする。また、加熱式たばこの有害性を基礎的実験で示すことにより、禁煙行動をうながすきっかけを提示することを目的とする。

1 研究従事者（○印は研究代表者）

- 相良 博典（昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科学部門）
- 大西 司（昭和大学江東豊洲病院）
- 小田 成人（山梨赤十字病院）
- 鈴木慎太郎（昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科学部門）
- 本間 哲也（昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科学部門）
- 井上 英樹（昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科学部門）

平井 邦朗 (昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科学部門)
大田 進 (昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科学部門)
三國 肇子 (昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科学部門)
藤原 明子 (昭和大学江東豊洲病院)

2 研究目的

本調査研究において、喫煙及び受動喫煙による COPD の健康被害を明らかにすることを主目的とする。臨床疫学的検討と基礎実験的検討の 2 つのアプローチで取り組む。臨床疫学的検討として、COPD 患者における健康被害としてフレイルおよび筋肉量低下（サルコペニア）に着目し、それらを鋭敏に検出できる指標の検討を行うことを目的とする。また、COPD フレイルに対する薬物介入として、人参養栄湯の内服の効果を明らかにすることを目的とする。最終年度においては、喫煙継続もしくは加熱式たばこへの切り替えを行う COPD 患者の臨床的特性を明らかにすることを目的とする。基礎実験的検討として、加熱式たばこ抽出液がヒト気道上皮細胞および単球細胞に与える影響を明らかにすることを目的とする。

本調査研究の結果から禁煙の必要性を啓蒙することによって、喫煙や受動喫煙を予防することにつなげる。その結果、将来の COPD など呼吸器疾患患者を減少できると考える。世界に先駆けた健康的な高齢化社会の基盤整備のために、加熱式たばこを含む喫煙環境が COPD などの呼吸器疾患、さらにはフレイルに与える影響について実態調査と客観的評価手法の確立、そして包括的健康管理手法の策定を本研究の最終目的とする。また、加熱式たばこの有害性を基礎的実験で示すことにより、禁煙行動をうながすきっかけを提示することを目的とする。

3 研究対象及び方法

【臨床疫学的検討】

3 か年の本調査研究期間中に以下の項目につき検討を行った。

- ・ COPD 患者を対象に地域性を踏まえた、加熱式たばこ普及率や受動喫煙などの喫煙環境に関する実態調査
- ・ COPD 患者を対象に地域性を踏まえたフレイル合併率と喫煙環境に関する実態調査
- ・ COPD 患者を対象とした筋肉量低下（サルコペニア）の評価
- ・ COPD 患者を対象としたフレイルに対する薬物介入の検討：漢方薬（人参養栄湯）の検討
- ・ 喫煙継続もしくは加熱式たばこへの切り替えを行う COPD 患者の臨床的特性の検討

当施設および関連施設に通院中の COPD 患者を対象として、フレイルやサルコペニア、喫煙環境に関する実態調査を行った。喫煙環境などについてはアンケート方式を主として調査を行い、臨床評価項目として呼吸機能検査、握力測定、血液検査などの測定と評価を行った。フレイルに対する薬物介入の検討として、昭和大学呼吸器アレルギー内科外来通院中の COPD 患者を対象とし、人参養栄湯による治療介入群と通常の COPD 治療を行うコントロール群の 2 群に割り付け、24 週間の人参養栄湯の投与によるフレイル指標や食欲、COPD のコントロール状況に対する効果を検証した。

【基礎実験的検討】

ヒト気道上皮細胞として、気道上皮細胞株である Calu-3 細胞を用いた。またヒト単球として

THP-1 細胞を用いた。Calu-3 は気相-液相培養 (Air-liquid interface: ALI) にて 7 日間培養することで細胞間接着が分化した状態を作成し、より生体に近い状態の気道上皮細胞を実験に用いた。たばこ曝露の方法として、たばこ煙を細胞培地に通すことで作成したたばこ煙抽出液を培地に希釈投与することで実験に用いた。実験に使用したたばこは、実験用紙巻きたばこである 3R4F を用い、加熱式たばことしてアイコス・マールボロ・ヒートスティック・レギュラーを用いた。Calu-3 細胞については、たばこ抽出液を ALI 培養の気相面に 50 μ l 添加し、24 時間後に評価を行った。THP-1 細胞については、継代時に増殖培地に添加し 24 時間後に評価を行った。評価項目として以下のものを測定した。気道上皮細胞においては、搔把式創傷治癒アッセイを用いた上皮修復速度、細胞間接着因子 (ZO-1)、上皮成長因子受容体 ErbB2 の蛍光免疫染色による観察、細胞上清中の炎症性サイトカイン (IL-8、IL-6) の ELISA による測定を行い、コントロール細胞、HTE 曝露細胞、CSE 曝露細胞それぞれでの反応の差異を検討した。単球細胞における評価項目として、細胞および培養上清における IL-8 遺伝子の発現解析及び蛋白発現解析を行った。細胞障害については LDH 細胞障害アッセイを用いて検証した。

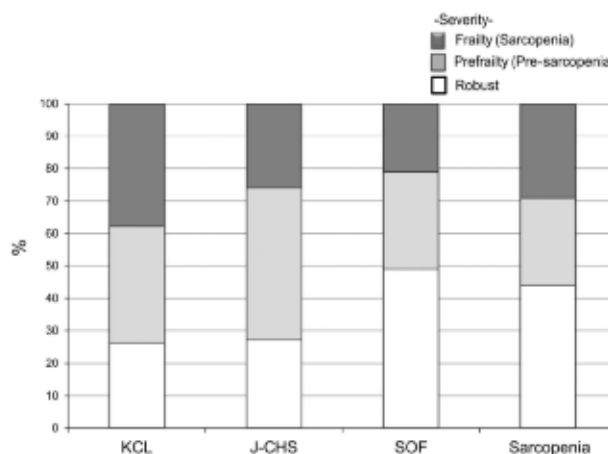
4 研究成果 (総括)

【臨床疫学的検討】

- ・ COPD 患者を対象に地域性を踏まえた、加熱式たばこ普及率や受動喫煙などの喫煙環境に関する実態調査
- ・ COPD 患者を対象に地域性を踏まえたフレイル合併率と喫煙環境に関する実態調査
- ・ COPD 患者を対象とした筋肉量低下 (サルコペニア) の評価
- ・ COPD 患者を対象としたフレイルに対する薬物介入の検討：漢方薬 (人参養栄湯) の検討

喫煙による COPD の健康被害として、フレイルに着目し調査研究を行った。基本チェックリストを用いた評価を行い、38%がフレイル状態、36%プレ・フレイル状態であることがわかった (図 1)。他の指標よりも基本チェックリストを用いたフレイル評価がより鋭敏にフレイルを検出できることが分かった。

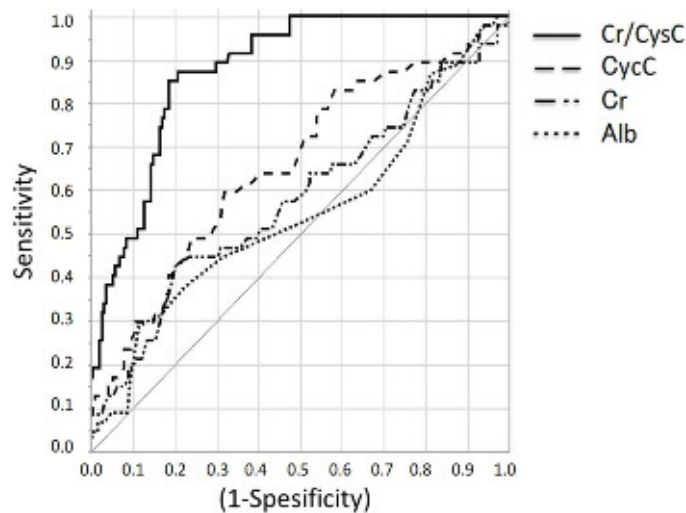
図 1 : 各指標を用いたフレイル状態の評価。基本チェックリスト(KCL)による評価で、COPD 患者のうち 38%がフレイル状態、36%プレ・フレイル状態であった。



フレイルの要素としてサルコペニアの評価を行った。サルコペニアのマーカーとして血清クレアチニン/シスタチン C 比が感度・特異度共に高い指標であることが分かった (図 2)。血清ク

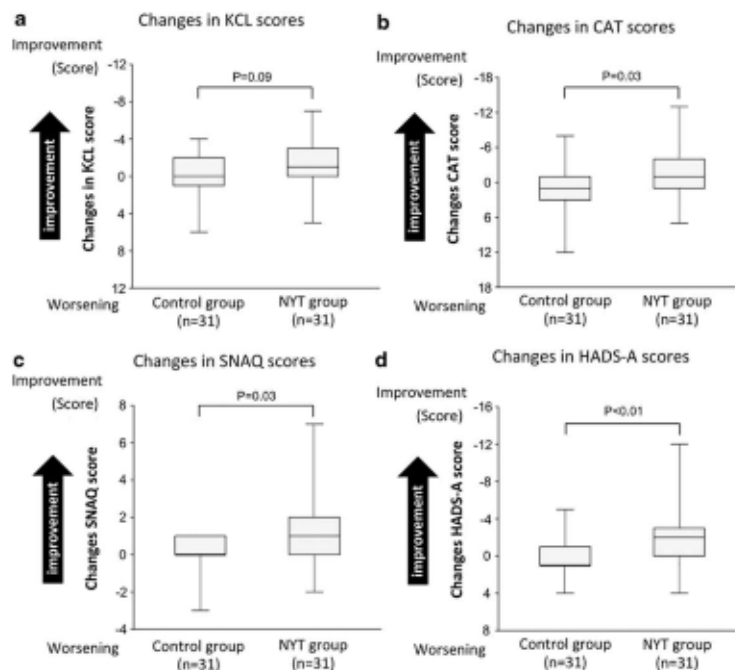
レアチニン/シスタチン C 比は、より簡便で迅速に測定できるサルコペニアの早期検出マーカーとして有用であることが示唆された。

図 2 : 各指標を用いたサルコペニアの AUC 曲線. 血清クレアチニン/シスタチン比が最も鋭敏なサルコペニアのマーカーであった。



COPD フレイルに対する薬物介入として、人参養栄湯の効果を検証した。人参養栄湯を 24 週間投与することにより、主要評価項目である KCL スコアは人参養栄湯内服群で改善傾向が認められ、COPD のコントロールや食欲、気分障害は有意に改善した (図 3)。このことから、COPD フレイルに対する人参養栄湯の効果が期待された。

図 3 : COPD フレイルに対する人参養栄湯の投与によって KCL (フレイルの指標) は改善傾向を示し、CAT スコア (COPD のコントロールの指標)、SNAQ スコア (食欲の指標)、HADS-A スコア (気分障害) がそれぞれ有意に改善した。



以上の結果から、喫煙による COPD の健康被害としてのフレイルの検出に基本チェックリストを用いることで早期の介入効果が期待できる。また、サルコペニアの評価に血清クレアチニ

ン/シスタチンC比を用いることでより鋭敏に評価でき、健康被害の軽減に貢献できると考えられる。また、COPDフレイルに対する介入方法の可能性として、漢方薬である人參養榮湯の効果が今後期待される。COPDコントロールのみならず、食欲や気分障害への改善効果が認められるなど、喫煙に伴うCOPDの健康被害を全身疾患としての改善効果が期待される結果を得た。

・喫煙継続もしくは加熱式たばこへの切り替えを行うCOPD患者の臨床的特性の検討
医療機関に通院中のCOPD患者の内、喫煙を継続して行っている患者の特性を検証した。COPD患者411名中、喫煙継続者は82名(20.0%)であった。喫煙継続者は、過去喫煙者と比較して、喫煙期間が長く、1日の喫煙本数が少ないことがわかった。また、現喫煙者は呼吸困難の症状が少なく、食欲が少ないことがわかった。患者家族背景として、喫煙者は過去喫煙者と比較して、独居であることが多く、家族内に喫煙者がいることが多かった(表1)。喫煙継続者に関わる因子についての多変量解析の結果、若年、長期の喫煙期間、1日の喫煙本数の少なさ、呼吸困難の少なさ、食欲の低下がそれぞれ、喫煙継続者に有意に関与する因子であることがわかった。

表1：COPD現喫煙者の因子

	単変量解析			多変量解析		
	Odds ratio	95 % CI	p-value	Odds ratio	95 % CI	p-value
年齢	0.98	0.95-1.01	0.11	0.94	0.91-0.98	<0.01
性別(男性)	1.19	0.58-2.44	0.64	1.19	0.53-2.66	0.68
喫煙期間	1.06	1.04-1.09	<0.01	1.07	1.04-1.11	<0.01
喫煙本数(日)	0.94	0.92-0.97	<0.01	0.94	0.91-0.97	<0.01
mMRC score	0.77	0.60-0.98	0.03	0.68	0.50-0.92	0.01
SNAQ score	0.82	0.71-0.94	<0.01	0.83	0.70-0.97	0.02
独居	2.03	1.20-3.44	<0.01	1.71	0.94-3.14	0.08

また、加熱式たばこに切り替えを行ったCOPD患者の特性を評価したところ、若年、高等教育機関の卒業が有意な因子であった(表2)。以上の結果から、禁煙啓蒙活動のアプローチを効率的に行う対象が明らかにできたと考えられる。若年層、喫煙本数の少なさ、自覚症状(呼吸困難)の少ないCOPD患者層において、喫煙継続が高い傾向があるためそれらの因子を有する患者層に禁煙指導を行っていく必要があると考えられた。また、加熱式たばこへの切り替えを減らす取り組みとして、若年層や大学などの高等教育機関を対象とした禁煙啓蒙活動が有効的であることが示唆された。

表2：加熱式たばこに切り替えたCOPD喫煙者の因子

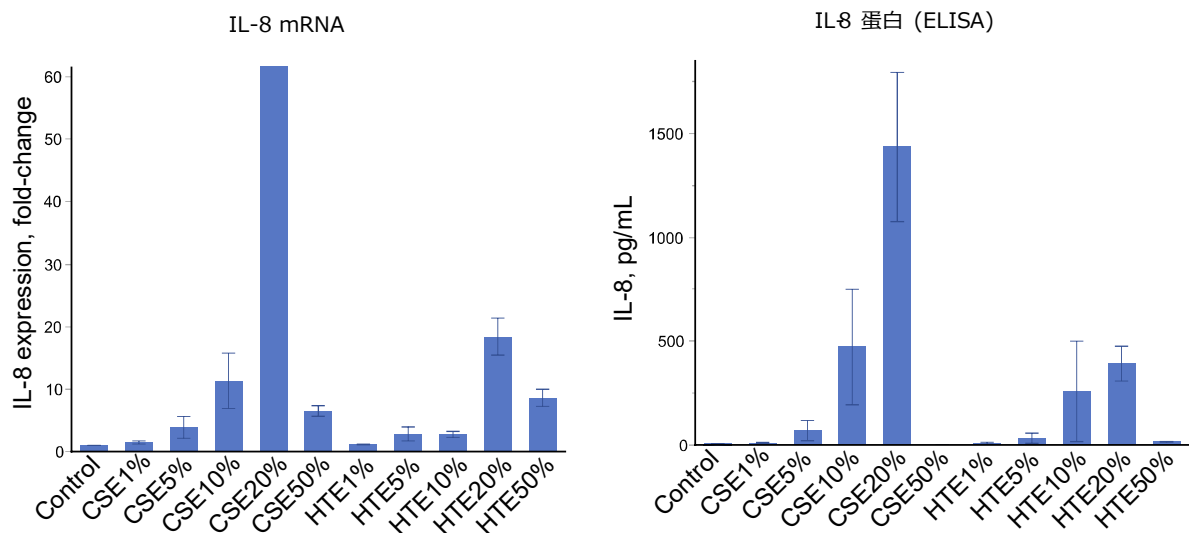
	単変量解析			多変量解析		
	Odds ratio	95 % CI	p-value	Odds ratio	95 % CI	p-value
年齢	0.86	0.79-0.94	0.01	0.83	0.73-0.95	<0.01
性別(男性)	2.68	0.32-22.6	0.68	2.02	0.17-24.3	0.56
喫煙期間	1.03	0.98-1.09	1.09	1.03	0.94-1.13	0.45
喫煙本数(日)	0.99	0.94-1.03	0.55	0.99	0.93-1.04	0.61
大学等卒業	6.00	1.75-20.6	<0.01	4.63	1.00-21.6	0.04
mMRC score	1.24	0.66-2.32	0.49	1.11	0.46-2.68	0.81
%FEV ₁	1.00	0.98-1.03	0.79	1.00	0.96-1.03	0.86

【基礎実験的検討】

気道上皮細胞株 Calu-3 細胞を用い、加熱式たばこの有害性を上皮修復能に着目し検証した。Calu-3 細胞の ALI 培養において、搔把創傷治癒アッセイで評価した上皮修復能は、加熱式たばこ抽出液の曝露によってコントロールと比較して上皮修復能の低下が認められた。加熱式たばこの喫煙により気管支上皮細胞の修復障害が示唆され、喫煙による健康被害が予想される結果であった。上皮修復能低下の原因として細胞間接着因子に着目し、細胞間接着因子である ZO-1 の発現を蛍光免疫染色にて検討した。コントロールと加熱式たばこ抽出液もしくは紙巻きたばこ抽出液の曝露においても ZO-1 蛋白の発現に変化を認めなかった。上皮成長因子受容体であるリン酸化 ErbB2 の発現を見たところ、加熱式たばこ抽出液曝露でリン酸化 ErbB2 の発現増加を認めた。このことから、加熱式たばこ喫煙により気道上皮の異常増殖シグナルが発せられ、肺癌などの悪性腫瘍の原因となる可能性が示唆された。次に、培養上清における炎症性サイトカインの発現の検討を行った。加熱式たばこ抽出液の曝露によって炎症性サイトカインである IL-8 の上昇傾向が認められた。このことから加熱式たばこの喫煙により過剰な気道炎症が引き起こされ健康被害をもたらす可能性が示唆された。

喫煙に伴う免疫系への影響を検討するため、ヒト単球細胞株である THP-1 細胞を用いて紙巻きたばこ、加熱式たばこ曝露による変化を検証した。LDH 細胞障害アッセイで評価したたばこ抽出液曝露による細胞障害の程度は、紙巻きたばこ抽出液と比較し加熱式たばこ抽出液曝露で軽度であった。一方、炎症性サイトカインの1つである IL-8 は紙巻きたばこ、加熱式たばこ両方で上昇を認めた (図4)。

図4：単球(THP-1)への紙巻きたばこ・加熱式たばこ抽出液曝露により IL-8 の産生が亢進した。左：IL-8 遺伝子発現、右：IL-8 蛋白発現、CSE:加熱式たばこ抽出液、HTE:加熱式たばこ抽出液



上述のヒト気道上皮細胞株である Calu-3 の IL-8 の上昇をあわせて考えると、喫煙に伴い気道上皮細胞と単球細胞両者から IL-8 が放出され、著明な好中球性炎症が惹起されうるものと考えられた。加熱式たばこは有害物質が低減されていると言われているものの、加熱式たばこにおいても炎症性サイトカインである IL-8 が産生され、それに伴う気道炎症は喫煙による健康被害の原因の一つとなると考えられた。

5 第12期環境保健調査研究における各年度の目標（計画）

【令和元年度】

COPD に関連する健康被害の客観的評価や健康管理の確立のため以下の2つを目標とした。

1. COPD 患者を対象に地域性を踏まえた、加熱式たばこ普及率や受動喫煙などの喫煙環境に関する実態調査

2. COPD 患者を対象に地域性を踏まえたフレイル合併率と喫煙環境に関する実態調査
各臨床研究施設に通院中の COPD 患者群を主たる対象として前向き観察研究を行うこととした。同意を得られた患者を対象に、年齢、性別、体重などの基礎的データに加えて、COPD のコントロール状態を表す CAT スコア、息切れの評価のための mMRC スコア、食欲評価のための SNAQ スコア、またフレイルの指標として基本チェックリスト(KCL)を用いた。呼吸機能の評価として、スパイロメトリーを行った。これらに加えて、喫煙状況や家庭内の喫煙環境についてアンケートで調査を行った。

【令和2年度】

COPD に関連する健康被害の客観的評価や健康管理手法の確立を目標とし以下の目的を立案した。

1. COPD 患者を対象とした筋肉量低下（サルコペニア）の評価

外来通院中の COPD 患者を対象として、血清クレアチニン/シスタチン C 比 (Cr/CysC) がサルコペニアの指標や COPD の増悪頻度と関連があるか検討を行った。サルコペニアの診断基準として、サルコペニア・アジアワーキンググループの基準である低筋肉量、低筋力、低身体機能を用いた。低筋肉量として、InBody770 を用いて測定し 7.9kg/m² 以下、低筋力として、握力 26kg 未満、低身体能力として、歩行速度 0.8m/秒未満と定義した。その他、年間の COPD 増悪頻度を前向きに観察した。血清 Cr/CysC、Cr、CysC、アルブミン値それぞれについて AUC 曲線を作成し、サルコペニアの指標として有用性を検証した。

2. COPD 患者を対象としたフレイルに対する薬物介入の検討：漢方薬（人参養栄湯）の検討

COPD 患者などに合併するフレイルに対して、特異的な治療方法は未だ確立されていない状況である。フレイルは食思不振、低栄養や気分障害など従来の薬物療法では対処しにくい症候を特徴としている。漢方薬の中にはこれらのフレイルの症状を改善するものがあり、特に人参養栄湯には地黄、当帰、白朮、茯苓、人参、桂皮、遠志、芍薬、陳皮、黄耆、甘草、五味子などの多様な成分が含まれておりフレイルへの効果が期待されるため、COPD 患者に対する治療効果を検証した。昭和大学呼吸器アレルギー内科外来通院中の COPD 患者を対象とし、人参養栄湯による治療介入群と通常のコピー治療を行うコントロール群の2群に割り付けた。主要評価として、フレイル指標 (KCL) の 24 週後の改善度を設定し、副次評価項目として 24 週後の SNAQ スコア（食欲の評価）、COPD アセスメントテスト (CAT : COPD の QOL 指標)、HADS（不安や抑うつの評価）を設定した。統計手法として、Wilcoxon 順位和検定を 24 週後の変化量の 2 群間比較に用いた。本研究は昭和大学病院倫理委員会の承認を受けた（承認番号：2268）。また、臨床研究レジストリー（UMIN-CTR、000034582）に登録後に実施した。

3. 加熱式たばこの気道上皮細胞への影響に関する基礎的実験

気道上皮細胞として Calu-3 細胞を用い、気相-液相培養 (Air-liquid interface: ALI) にて 7 日

間培養することで細胞間接着が分化した状態を作成した。加熱式たばこ煙抽出液として、アイコス・マールボロ・ヒートスティック・レギュラーをアイコス (IQOS) にて加熱し、バキュームにて吸引し、吸引回路の途中で細胞培地 (25ml) に通すことで、加熱式たばこ抽出液 (HTE) を作成した。同様の手順で実験用紙巻きたばこである 3R4F による紙巻きたばこ抽出液 (CSE) も比較対照として作成した。得られたたばこ抽出液を ALI 培養の気相面に 50 μ l 添加し、24 時間後に以下の評価を行った。評価項目として、搔把創傷治癒アッセイを用いた上皮修復能の測定、細胞間接着因子 (ZO-1)、上皮成長因子受容体 ErbB2 の蛍光免疫染色による観察、細胞上清中の炎症性サイトカイン (IL-8、IL-6) の ELISA による測定を行い、コントロール細胞、HTE 曝露細胞、CSE 曝露細胞それぞれでの反応の差異を検討した。

【令和 3 年度】

1. 喫煙継続もしくは加熱式たばこへの切り替えを行う COPD 患者の臨床的特性の検討

COPD 患者のうち、約 20%は喫煙を継続しているとされ、喫煙による健康被害の低減のため、医療機関を受診しているにもかかわらず喫煙を継続している患者の特性を明らかにすることが重要と考えられる。当該年度の調査研究の目的として、医療機関を受診しているのにも関わらず喫煙を継続している COPD 患者の特性を明らかにすることとした。当院 (昭和大学病院) および研究協力施設 (昭和大学藤が丘病院、山梨赤十字病院、国保旭中央病院、荏原病院、小田原市立病院) に通院中の COPD 患者にアンケートを取得し、患者の社会的背景や臨床指標との関連を検討した。喫煙状況、患者社会的背景や臨床指標 (mMRC スコア [呼吸困難の評価]、SNAQ スコア [食欲の評価]) との関連を検討した。

2. 免疫細胞 (単球) を用いた加熱式たばこなどの喫煙関連因子による影響に関する基礎的検討

加熱式たばこが免疫細胞に与える影響を検討するため、単球細胞株 (THP-1) に紙巻きたばこ抽出液および加熱式たばこ抽出液を曝露し、炎症性サイトカインの発現を検討した。紙巻きたばこ抽出液として、実験用紙巻きたばこである 3R4F をシリンジで吸引し、吸引したたばこ煙を細胞増殖培地に通すことで抽出液を作成した。加熱式たばこ煙抽出液として、アイコス・マールボロ・ヒートスティック・レギュラーをアイコス (IQOS) にて加熱し、同様に細胞増殖培地に通すことで、加熱式たばこ抽出液 (HTE) を作成した。たばこ煙抽出液曝露時に 12-well plate に、 0.4×10^6 /well にて分配した。コントロール、紙巻きたばこ抽出液 (CSE)、加熱式たばこ抽出液 (HTE) を 1%, 5%, 10%, 20%, 50% (v/v) にて 24 時間曝露し、細胞および培養上清を回収し遺伝子発現解析及び蛋白発現解析を行った。細胞障害については LDH 細胞障害アッセイを用いて検証した。

6 第 12 期環境保健調査研究における各年度の研究成果

【令和元年度】

各臨床施設から集積した解析可能な COPD 症例数は 368 例であった。男性は 85%であった。対象者の平均年齢は、 73 ± 8.5 歳であった。COPD 患者の約 4 人に 1 人は喫煙を継続していた。平均喫煙年数は 37 ± 12.4 年であり、平均喫煙本数は 26 ± 12.5 本であった。禁煙者と喫煙者との比較において、喫煙者では SNAQ スコアで評価した食欲の低下が認められた。また、禁煙者において、同居家族がいる割合が多く、同居家族がいると禁煙行動へと向かわせる可能性が示唆

された。一方、喫煙者において同居の家族が喫煙している割合が高かった。同居家族がいても同居家族が喫煙している場合は喫煙継続率が高いことがわかった。以上より、同居家族の喫煙状況は患者の喫煙継続において重要な因子であることがわかった。喫煙継続群の一部に加熱式たばこの使用者がいた。また、加熱式たばこの使用者は若年である傾向が認められた。

COPD 患者を対象に、フレイル合併率の調査を行った。フレイルの評価として、基本チェックリストを用いた。解析可能な対象症例数は 201 例であった。平均年齢は 76 歳、男性が 87%、平均 BMI は 22.5kg/m^2 であった。基本チェックリストで評価したフレイル状態の内訳を見たところ、76 名 (38%) がフレイル状態、72 名 (36%) プレ・フレイル状態であり、他のフレイル評価指標よりも鋭敏にフレイルを検出できた。身体因子や精神的因子との関連をみたところ、KCL は J-CHS、SOD と比較して、COPD アセスメントテスト (CAT : COPD の QOL 指標)、mMRC (運動耐用能)、HADS (不安や抑うつの評価)、SNAQ (食欲の評価)、ADO スコア (身体機能評価) においてより強い相関を認めた。KCL は COPD 診療においてフレイルを簡便に拾い上げることができる問診票としての有用性が示唆された。COPD に関連した QOL や運動耐用能を評価するとともに、通常診療では見逃されやすい因子である「気分障害」、「認知機能障害」、「社会的活動力低下」を検出できる指標であると考えられた

【令和 2 年度】

1. COPD 患者を対象とした筋肉量低下 (サルコペニア) の評価

成人男性 COPD 患者 234 名を対象としフレイルの構成因子であるサルコペニアの指標との関連を前向きに検討した。血清 Cr/CysC は握力 ($r=0.53$, $P<0.01$)、筋肉量 ($r=0.44$, $P<0.01$) とそれぞれ有意な正相関を認めた。サルコペニアについて、血清 Cr/CysC、CysC、Cr、アルブミン値のそれぞれの AUC 値は、0.87、0.63、0.61、0.57 であり、Cr/CysC が最も感度・特異度が高くサルコペニアを検出できた。多変量解析の結果、Cr/CysC の低値は入院が必要な急性増悪のリスクであることが示された。Cr/CysC のカットオフ値として 0.71 以下を用いると、低身体機能や COPD の重症増悪を予測できる可能性が示唆された。以上の結果より、サルコペニアの指標としての Cr/CysC は日常診療においてより簡便で迅速に測定できるサルコペニアの早期検出マーカーとして有用であることが示唆された。

2. COPD 患者を対象としたフレイルに対する薬物介入の検討：漢方薬 (人参養栄湯) の検討

昭和大学病院に通院中の COPD 患者 62 名 (男性 53 名、女性 9 名) を対象とした。フレイルに対する治療介入として人参養栄湯内服群 (7.5g/日、31 名) と通常治療群 (31 名) に非盲検ランダム化割り付けを行った。24 週の治療介入によって、主要評価項目である KCL スコアは人参養栄湯内服群で改善傾向が認められた ($P=0.09$)。副次評価項目である CAT スコア、SNAQ スコア、HADS 不安スコア、HADS 抑うつスコアについては人参養栄湯内服群で有意差をもって改善を認めた ($P<0.05$)。有害事象として、人参養栄湯内服群で下痢が 4 名で認められたが、内服量の減量により対処できた。これらの結果から、COPD 患者における人参養栄湯の内服は、QOL や食欲、気分障害などによるフレイル状態を改善させる可能性が示唆された。

3. 加熱式たばこの気道上皮細胞への影響に関する基礎的実験

気道上皮細胞株 Calu-3 の ALI 培養において、搔把創傷治癒アッセイで評価した上皮修復能は、

加熱式たばこ抽出液の曝露によってコントロールと比較して上皮修復能の低下が認められた。細胞間接着因子である ZO-1 の発現については、コントロールと加熱式たばこ抽出液もしくは紙巻きたばこ抽出液の曝露においても変化を認めなかった。上皮成長因子受容体であるリン酸化 ErbB2 の発現は、加熱式たばこ抽出液曝露で増加を認めた。加熱式たばこ抽出液の曝露によって炎症性サイトカインである IL-8 の上昇傾向が認められた。

【令和3年度】

1. 喫煙継続もしくは加熱式たばこへの切り替えを行う COPD 患者の臨床的特性の検討

当院及び研究協力施設の外来に通院中の COPD 患者 411 名に喫煙状況をアンケート方式で確認した。喫煙継続者は 82 名 (20.0%) であった。喫煙継続者の平均喫煙期間は 39.5 ± 12.2 年、平均喫煙本数は 25.9 ± 13.0 本/日であった。喫煙継続者は、過去喫煙者と比較して、喫煙期間が長く (45.5 ± 11.2 . vs. 38.0 ± 12.0 年, $p < 0.01$)、1 日の喫煙本数が少ない (20.3 ± 11.4 vs. 27.3 ± 13.0 , $p < 0.01$) ことがわかった。現喫煙者は呼吸困難の症状が少なく (mMRC: 1.2 ± 0.9 vs 1.5 ± 1.1 , $p = 0.04$)、食欲が少なかった (SNAQ: 14 (13-15) vs. 15 (14-16) , $p < 0.01$)。患者家族背景として、喫煙者は過去喫煙者と比較して、独居であることが多く (34.2% vs. 20.4% , $p < 0.01$)、家族内に喫煙者がいることが多かった (26.7% vs. 7.9% , $p < 0.01$)。喫煙継続者に関わる因子を明らかにするために多変量解析を行った。その結果、若年、長期の喫煙期間、1 日の喫煙本数の少なさ、呼吸困難の少なさ、食欲の低下がそれぞれ、喫煙継続者に有意に関与する因子であることがわかった。

次に、現喫煙者の禁煙意識に対しての調査研究を行った。喫煙者 82 名の内、61 名 (74.4%) が「喫煙本数を以前より減らした」と回答し、40 名 (48.8%) が「軽いたばこにした」、16 名 (19.5%) が「加熱式たばこに切り替えた」と回答した。禁煙を行わない理由として 55 名 (67.1%) が「禁煙したいが、喫煙の欲求のため禁煙できないから」、23 名 (28.0%) が「たばこを減らしたり加熱式たばこに替えたりしたから」、15 名 (18.3%) が「今更禁煙しても効果がないから」と回答した。医療機関受診時の外来担当医の禁煙に対する指導内容について調査研究を行ったところ、25 名 (30.5%) が「外来受診の度、毎回禁煙指導される」、32 名 (39.0%) が「時々、禁煙指導される」、18 名 (22.0%) が「ほとんど、あるいは全く禁煙指導されない」と回答した。加熱式たばこに切り替えた COPD 患者の背景因子を多変量解析で調べたところ、「若年」、「高学歴」であることが有意な因子であることがわかった。

最後に、過去喫煙者である COPD 患者に関しての調査研究を行った。禁煙した理由として 122 名 (37.1%) が「呼吸器疾患と診断されたから」と回答した。他、79 名 (24.0%) が「息苦しさがあるから」、72 名 (21.9%) が「医師に禁煙を指示されたから」、50 名 (15.2%) が「家族にやめるように言われたから」、6 名 (1.8%) が「たばこの価格が上がったから」と回答した。「呼吸器疾患になることがわかっていて喫煙を始める前に戻ることができたとしたら」という質問に対して、117 名 (35.5%) が「1 本も吸わなかつたら」、145 名 (44.1%) が「若い時に禁煙していただろう」、67 名 (20.4%) が「喫煙を継続していたと思う」と回答した。

2. 免疫細胞 (単球) を用いた加熱式たばこなどの喫煙関連因子による影響に関する基礎的検討

THP-1 細胞において、加熱式たばこ抽出液は紙巻きたばこよりも LDH 細胞障害アッセイで評価した細胞障害性は低かった。一方、THP-1 細胞において、紙巻きたばこ、加熱式たばこ抽出液刺激の両者において IL-8 遺伝子発現の著明な増加を認めた。その程度は紙巻きたばこ抽出液でより顕著であった。ELISA を用いて炎症性サイトカインの発現を検討したところ、THP-1 細

胞において、紙巻きたばこ、加熱式たばこ抽出液刺激の両者において IL-8 サイトカインの著明な分泌を認めた。以上の結果から、加熱式たばこでは紙巻きたばこと比較して細胞障害は少ない傾向が認められたものの、炎症性サイトカインである IL-8 は紙巻きたばこと同様に誘導されており、加熱式たばこ喫煙による過剰な気道炎症が惹起される可能性が示唆された。

7 考察（総括）

本調査研究において、喫煙及び受動喫煙による COPD の健康被害を明らかにすることを主目的とし、臨床疫学的検討と基礎実験的検討の2つのアプローチで包括的に検討を行った。

臨床疫学的検討として、COPD 患者集団を対象として喫煙及び受動喫煙に関連した健康被害としてフレイルに着目し実態調査を行った。その結果、

- ・ COPD 症例は COPD と診断後も喫煙していること
- ・ 喫煙を継続している COPD 症例は食欲の低下を認めていること
- ・ 喫煙の継続において家族のサポートが必要であること
- ・ 喫煙の継続において独居は重要な因子であること
- ・ 加熱式たばこは減煙など、不適切な喫煙行動が継続されていること
- ・ COPD 症例において基本チェックリストによるフレイル状態の評価の妥当性
- ・ COPD 症例においてフレイルやプレ・フレイル状態が高率で認められることが確認された。このことから、COPD と診断された後も喫煙を継続している患者が一定数存在し、健康被害をさらに進行させている可能性があること、喫煙の継続には社会的背景が影響していること、そして、COPD を発症したのちにフレイル状態に移行している症例が一定数存在していることが示された。このことから、COPD フレイルの早期発見、早期介入が COPD の健康被害の軽減に必要と考えられた。

本調査研究において、フレイルを検出する問診票として、基本チェックリスト (KCL) が COPD フレイルの評価に優れていることを示した。KCL は COPD に関連した QOL や運動耐用能を評価するとともに、通常診療では見逃されやすい因子である「気分障害」、「認知機能障害」、「社会的活動力低下」を検出できる指標であることを示した。COPD 患者に対する診療を行うにあたり、KCL を積極的に活用することで、COPD フレイルを早期に拾い上げ、COPD 患者の健康被害を軽減することに貢献できる可能性が示唆された。また、フレイルの構成する因子の一つであるサルコペニアの検出に、血清 Cr/CysC は時間的に限られた日常診療においても簡便かつ経済的に測定できるサルコペニアのマーカーとして有用であることを示した。また、血清 Cr/CysC 値が低値の COPD 患者においては将来的に COPD の増悪リスクがあるため、より厳重な治療管理を要する指標となることが考えられる。これらの指標を用いることで、健康被害のリスクがより高い COPD 患者を抽出し、より厳密な治療管理を行うことで、健康被害の軽減に役立てることができると考えられた。

COPD フレイルに対する具体的な治療介入として、今回、漢方薬の一つである人参養栄湯による治療が有望である可能性が示唆された。人参養栄湯は、疲労や食欲低下、気分障害などに薬効を有する漢方薬である。症例報告レベルでの COPD 患者に対する有効性の報告はこれまでであったが、臨床研究レベルでの報告はこれまでなかった。今回の研究で、COPD フレイル患者に対する 24 週間の人参養栄湯による治療によって、QOL や食欲、気分障害の改善効果が示された。また重篤な有害事象も認めなかった。本研究の制限事項として、プラ

セボ群が無いことやサンプルサイズが比較的小さいこと、体重減少に対する検討がなされていないことが考えられた。これらの制限はあるものの、COPD フレイル患者において、人参養栄湯による治療介入によって食欲やQOL、気分障害の改善を示し、より安全かつ効果的なフレイル治療となる可能性が示唆された。特に、前述のフレイルやサルコペニアの指標と併用し、より健康被害の程度が強い患者集団に対して、人参養栄湯の効果が期待できる可能性がある。

COPD 患者において、喫煙継続者が一定数存在していることから、喫煙継続もしくは加熱式たばこへの切り替えを行う COPD 患者の臨床的特性の検討を行った。若年、長期の喫煙期間、1日の喫煙本数の少なさ、呼吸困難の少なさ、食欲の低下がそれぞれ、喫煙継続者に有意に関連する因子であることがわかった。次に、現喫煙者の禁煙意識に対しての調査研究を行った。喫煙者の内、74.4%が「喫煙本数を以前より減らした」と回答し、48.8%が「軽いたばこにした」、19.5%が「加熱式たばこに切り替えた」と回答した。このことは、COPD 喫煙者においても禁煙を行いたいという潜在的な意識はあるものの、ニコチン依存症に特有の誤った禁煙行動が引き起こされ、結果として喫煙を継続している状況が考えられた。誤った禁煙行動として、加熱式たばこへの切り替えは近年その普及に伴い危惧されるところである。加熱式たばこに切り替えた COPD 患者の背景因子を多変量解析で調べたところ、「若年」、「高学歴」であることが有意な因子であることがわかった。加熱式たばこの有害性を啓蒙するにあたり、比較的若年層で高学歴の社会的背景を持つ集団を対象とすることでより効率的に禁煙対策を進めることができる可能性が示唆された。

喫煙及び受動喫煙に伴う健康被害調査研究として、基礎実験的検討も行った。気道上皮細胞株の ALI 培養及びヒト単球細胞株 THP-1 を用いて、紙巻きたばこ・加熱たばこ煙抽出液曝露の影響を検討した。加熱式たばこ抽出液の曝露によって、創傷治癒アッセイにおいて気道上皮細胞における創傷治癒の低下が認められた。加熱式たばこ抽出液の曝露によって気道上皮細胞および単球から炎症性サイトカイン IL-8 の上昇を認め、加熱式たばこ喫煙によって、気道上皮細胞と単球細胞との相乗的な効果で気道炎症が惹起される可能性が示唆された。また、気道上皮細胞における上皮成長因子受容体 ErbB2 の発現の上昇を認め、加熱式たばこによる気道上皮細胞の障害による反応性の発現上昇が示唆された。これらの結果から、紙巻きたばこと比較して有害物質が低減されているとされる加熱式たばこにおいても、過剰な炎症を惹起することで健康被害をもたらしている可能性が示唆された。加熱式たばこ煙に含まれるどの物質が気道上皮細胞及び単球への影響をもたらすのかはさらなる検討が必要である。

8 期待される成果の活用の方向性

本調査研究において、喫煙及び受動喫煙の COPD 等における健康被害の調査を包括的に行った。喫煙によって引き起こされる代表的な慢性呼吸器疾患である COPD において、フレイルは患者の QOL および予後に関連する重要な因子であるが、その実態は十分には解明されていない状況である。また、近年加熱式たばこの普及に伴い、その健康被害が懸念されるところであるがその人体に対する影響は不明な点も多い。有害物質が低減されているという加熱式たばこのイメージから、紙巻きたばこから加熱式たばこへの移行という禁煙願望を利用した喫煙継続行動が見受けられるとされる。本調査研究では、それらの喫煙の COPD における健康被害の実態

調査研究を行った。

本調査研究から得られた成果の活用の方向性として以下のものが考えられる。本調査研究で、フレイルの指標として、基本チェックリストが有用であること、フレイルの構成因子であるサルコペニアの検出方法として、血清クレアチニン／シスタチンC比が有用であることを示した。以上から、COPD患者の日常診療における活用方法として、基本チェックリストを用いて早期にCOPDフレイルを検出することがあげられる。また、血清クレアチニン／シスタチンC比を併用することでCOPDに伴うサルコペニアの早期検出も行うことができる。これらの指標を活用しCOPDフレイルやサルコペニアに対して患者の生活指導や栄養指導などで早期介入することで、喫煙による健康被害予防事業として喫煙及び受動喫煙のCOPDにおける健康被害を軽減することができると考えられる。また、本調査研究においてはCOPDフレイルに対する薬物介入療法として漢方薬である人參養榮湯がフレイルの改善に有効である可能性が示唆された。COPDフレイルに対する治療介入としての活用性が期待できる。本調査研究の結果から、予防介入や治療介入が未だ確立していないCOPDにおけるフレイルに対して、新たなアプローチ方法を提示できると考える。

本調査研究では、加熱式たばこの有害性について基礎的実験を行った。加熱式たばこは紙巻きたばこよりも有害物質が低減しているとされるものの、本調査研究において、加熱式たばこが気道上皮細胞や単球細胞へ細胞障害や炎症性変化を有することを示した。本調査研究の活用の方向性として、基礎的実験の結果をホームページやリーフレット配布にて広く公示し、加熱式たばこの有害性及び禁煙啓蒙活動に役立てる。

最後に、本調査研究では、喫煙継続もしくはたばこへの切り替えを行うCOPD患者の臨床的特性の検討を行った。喫煙を継続している者の因子として、若年層、喫煙本数の少なさ、同居に喫煙者がいることが挙げられた。受動喫煙は非喫煙の同居者の健康被害のみならず、喫煙者においても喫煙継続のリスクともなる受動喫煙の影響があらためて浮き彫りとなった結果であった。また、加熱式たばこへの切り替え因子としては、若年者、高学歴であることがわかった。これら結果の活用の方向性として、喫煙継続のリスク因子を有する対象に対して、より積極的に禁煙啓蒙活動を行うこととして役立てることができると考える。喫煙者の実態を調査することで喫煙による健康被害予防事業としての積極的に対策を行うべき対象を明らかにすることができたと考えられる。

【学会発表・論文】

1. Hirai, K.; Tanaka, A.; Homma, T.; Kaneko, K.; Uno, T.; Sato, H.; Manabe, R.; Ohta, S.; Kusumoto, S.; Yamaguchi, F.; et al. Comparison of three frailty models and a sarcopenia model in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2019, 19, 896–901, doi:10.1111/ggi.13740.
2. Hirai, K.; Tanaka, A.; Homma, T.; Goto, Y.; Akimoto, K.; Uno, T.; Yoshitaka, U.; Miyata, Y.; Inoue, H.; Ohta, S.; et al. Serum creatinine/cystatin C ratio as a surrogate marker for sarcopenia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Nutr.* 2020, doi:10.1016/j.clnu.2020.08.010.
3. Hirai, K.; Homma, T.; Matsunaga, T.; Akimoto, K.; Yamamoto, S.; Suginuma, H.; Kashima, A.; Sato, H.; Ebato, T.; Miyata, Y.; et al. Usefulness of Ninjin'yoeito for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frailty. *J. Altern. Complement. Med.* 2020, 26, 750–757,

doi:10.1089/acm.2020.0083.

4. Hirai K, Tanaka A, Homma T, Kawahara T, Oda N, Mikuni H, et al. Characteristics of and reasons for patients with chronic obstructive pulmonary disease to continue smoking, quit smoking, and switch to heated tobacco products. *Tob Induc Dis.* 2021 Nov 3;19(November):1–10.