

氏名	佐藤 晋
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博第 2751 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Optimal cutoff level of breath carbon monoxide for assessing smoking status in patients with asthma and COPD (COPD患者と気管支喘息患者の喫煙状態評価における呼気一酸化炭素濃度の適切なカットオフ値に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 白川太郎 教授 和田洋巳 教授 三嶋理晃

### 論 文 内 容 の 要 旨

煙草喫煙は、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の第一の発症危険因子であり、気管支喘息の重症度を悪化させることから、治療管理において喫煙指導は重要とされる。また、適切な喫煙指導するためには、患者の喫煙状況を正確に把握することが重要である。

喫煙状況確認には、広く用いられている患者自身の申告 (self report) によるものは信頼性が低いため、ニコチンや一酸化炭素 (carbon monoxide; CO) 等の生化学的指標を用いることが推奨されている。呼気ガス中の CO 濃度測定は迅速かつ非侵襲的な方法であり、簡便な測定機器が市販され臨床現場で広く利用されている。カットオフ値は多くの研究により 6~8 ppm が適切であるとされ、近年機器のカットオフ値は従来の 10ppm から 8 ppm へ変更された。しかし、気管支喘息の気道炎症が呼気 CO 濃度を上昇させることや、COPD 患者の呼気 CO 濃度上昇は内因性の酸化ストレスを反映させることから、気管支喘息患者や COPD 患者においてはこれらの影響を考慮する必要がある。また、機序が疾患によって異なるということから、疾患ごとに適切なカットオフ値を定めることの必要性が示唆される。そこで、気管支喘息と COPD 患者における喫煙状況確認に適切なカットオフ値を検討した。当院外来受診中の気管支喘息患者 161 人 (平均年齢 46.5 歳, 男性 84 名) と COPD 患者 170 人 (平均年齢 68.0 歳, 男性 166 名) を対象とした。測定は病状の安定した状態で行い、検査はすべて同日に行った。生化学的評価として呼気 CO 濃度測定とニコチン代謝物であるコチニン (cotinine) の血中濃度測定を行った。血清コチニン値 50ng/mL 以上を真の喫煙者 (actual smoker) とした。同時に自己申告による喫煙状況調査を行い、現喫煙者 (current smoker), 禁煙者 (former smoker), 喫煙未経験者 (never smoker) と分類した。結果、喘息現喫煙者 22 人, 禁煙者 55 人, 喫煙未経験者 84 人, COPD 現喫煙者 48 人, 禁煙者 122 人となった。血清コチニン値を基に真の喫煙者を判定し、Receiver Operating Characteristic curve (ROC 曲線) による解析により、喘息患者は適切な呼気 CO 濃度のカットオフ値は 10ppm (感度 85.0%, 特異度 85.8%), COPD 患者は 11ppm (感度 73.1%, 特異度 84.7%) となった。喘息非喫煙者 (禁煙者 + 喫煙未経験者) 19 人は呼気 CO 濃度 10ppm 以上, COPD 患非喫煙者 24 人は呼気 CO 濃度 11ppm 以上を示し、このうち 11 人 (喘息 2 人, COPD 9 人) は血清コチニン値 50ng/mL 以上を示し、虚偽の申告をしたと強く疑われた。しかし残る患者 (喘息 17 人, COPD 15 人) は、血清コチニン低値であり、背景にある気道炎症、酸化ストレスの影響を受けていると予測される。炎症性肺疾患や糖尿病など呼気 CO 濃度は数々の背景疾患の影響を受けるとされ、逆に重度の閉塞性換気障害により呼気 CO 濃度は過小評価されうる。臨床研究に於て血清コチニン値が Gold standard として位置付けられているが、侵襲的であり迅速性に劣る。それに対して呼気 CO 濃度は臨床的に簡便かつ迅速・安価で有用な評価法である。しかし結論として、喫煙状況確認において呼気 CO 濃度は気道炎症や酸化ストレスを初めとした喫煙以外の背景因子の影響を考慮し評価する必要がある。そして呼気 CO 濃度上昇を認めた場合には、他の評価法の併用も検討する必要があると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、喫煙状態の把握について有用とされる呼気一酸化炭素（CO）濃度測定に関して気管支喘息患者とCOPD患者を対象に適切なカットオフ値を検討したものである。

呼吸器疾患患者の管理において禁煙・禁煙指導は重要な位置を占めるが、適切な禁煙指導には患者の喫煙状況をより正確に把握する必要がある。自己申告による評価は簡便であるが信頼性に欠け、生化学的マーカーで最も簡便な呼気CO濃度測定が広く用いられている。しかしCOPDや気管支喘息は炎症性気道疾患であり、非喫煙者であっても気道炎症により呼気CO濃度が上昇する。血清コチニン値を同時に測定し喫煙状況を検討した結果、喫煙者と非喫煙者を区別する呼気CO濃度のカットオフ値は従来の8ppmに比して高い値（10ppm又は11ppm）が適切と結論付けられた。自己申告上の非喫煙者が呼気CO濃度の上昇を認めた場合、虚偽の申告ある可能性以外に、気道炎症の影響も考える必要があるが、本検討において適切なカットオフ値を設定することで喫煙状況の判定精度の向上が得られた。呼気CO濃度測定は気管支喘息、COPDなどの患者において臨床的に安価・迅速・簡便で喫煙状況判定として有用であると考えられた。

以上の研究は、呼吸器疾患患者の喫煙状況判定に関して検討したものであり、この結果は呼吸器疾患の実地臨床において重要な位置を占める、喫煙コントロールに対して寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成16年2月16日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。