

COPD、BAを対象に骨粗鬆症の合併を比較検討した。COPDではBAに比し有意に腰椎および全身骨密度の減少が認められ、高齢者女性では軽症、中等症の患者でもBAに比しCOPDに高率に骨粗鬆症が合併することが判明した。

これまで高齢女性で骨粗鬆症をきたす増悪因子としてはADL低下、喫煙、飲酒、ステロイドホルモン等の薬剤、低栄養等が報告されている<sup>7)</sup>。今回の検討では、COPD患者の腰椎骨密度はIADL、一秒量、吸入ステロイド総量、喫煙量とは相関がみとめられず、BMI、%IBWとのみ有意な正の相関を認めた。COPD患者ではいわゆるpulmonary cachexiaとよばれる低栄養状態をきたすことが知られている<sup>8)</sup>。高齢女性COPD患者骨粗鬆症の発症頻度が高い原因は骨密度の低下が栄養状態の低下を反映している可能性が高いと考えられた。同様な低栄養状態における骨密度の低下はこれまでcystic fibrosisで報告されている<sup>9)</sup>。

このように呼吸器疾患において低栄養状態が骨密度の低下を来す原因は現時点では不明である。従来、瘠瘦をきたすCOPDの症例ではしからざる症例に比べて血中TNF- $\alpha$ の上昇およびリポポリサッカライド刺激下の末梢血単球からのTNF- $\alpha$ 産生が亢進していることが報告されており、COPD症例における瘠瘦の成因として働いていることが推定されている<sup>10,11)</sup>。TNF- $\alpha$ は骨においてコラーゲン産生を抑制し、骨吸収を促進することが知られている<sup>12)</sup>。そこで、COPDにおける骨粗鬆症が発症する機序の1つとしてTNF- $\alpha$ の関与が推定され、今後の検討が必要と考えられた。

本研究では前述の如く骨密度と相関を認めたのはBMIと%IBWのみであった。しかし、年齢、性、体重を合致させた健常者の骨密度からの偏差で示した腰椎Z-scoreではBAに比しCOPDで有意な低下がみられ、栄養状態以外の多因子の関与も示唆された。これら因子の1つとして喫煙の影響を考慮する必要がある。喫煙は女性では、早期の閉経、瘠瘦、血中エストロゲンの低下、カルシウムの吸収低下等をきたし、骨密度の低下をきたすことが報告されている<sup>13)</sup>。今回の検討では喫煙量と骨密度には相関は認められなかったが、COPD症例の低栄養状態への喫煙の関与も考えられ、本研究で認められたCOPD症例での骨密度低下への喫煙の関与も否定できない。今後、男性例を含めた症例を集積して喫煙を含めた寄与因子の詳細な検討を行う予定である。

## E. 結論

本研究ではCOPD、気管支喘息の高齢女性では前者の方が骨粗鬆症が起こりやすいのではないかという点を明らかにする目的で各々、17例につき検討した。Z scoreで示した骨密度はCOPDが気管支喘息より有意に低値であった。これはbody mass indexと関係した。しかし、他の血清骨代謝マーカーには差異は認められなかった。以上より、高齢女性のCOPDでは気管支喘息よりも骨粗鬆症が起こりやすいと結論した。

## 引用文献

- 1) Aris RN, Neuringer IP, Weiner MA, et al. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. Chest:109,1176,1996.

- 2) Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *New Engl J Med* 309:265,1983.
- 3) Nazess R, Collick b, Trempe J, et al. Performance evaluation of dual-energy X-ray bone densitometer. 44:228,1989.
- 4) 小澤利男：高齢者の総合機能評価。日老医誌 35:1,1998.
- 5) 折茂 肇、杉岡洋一、福永仁夫ほか：原発性骨粗鬆症の診断基準（1996年度改訂版）。*Osteoporosis Japan* 4:643,1996.
- 6) McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 157:704,1998.
- 7) Stevenson JC, Lees B, Devenport M, et al. Determinants of bone density in normal women:risk factors for future osteoporosis. *Br Med J* 298:924,1989.
- 8) Hugli O, Schutz Y, Fitting J-W. The daily energy expenditure in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 153,294,1996.
- 9) Gray AB, Ames RW, Matthews RD, et al. Bone mineral density and bone composition in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 48:589,1993.
- 10) DiFrancia M, Barbire D, Meje JL, et al. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Ceit Care Ned* 150:1453,1994.
- 11) de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, et al. Elavated TNF-alpha production by pheripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J respir Crit Care Med* 153,633,1997.
- 12) Manilagas SC. Roles of cytokines in bone resorption. *Bone* 17 (suppl 2) :63S,1995.
- 13) Dawson-Hughes B, Krall EA, Harris S. Risk factors for bone loss in healthy postmenopousal women. *Osteoporosis Int Suppl* 1:S27, 1993.

## F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
  - 1) Hideki Katsura, Hiroko Kikuchi, Kouichi Yamada, Tetsuro Nakamura, Kozui Kida. A reduction of bone mineral density in elderly female patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) compared with bronchial asthma. American Thoracic Society 1998 International Conference April 23, 1999 *Am J Respir Crit Care Med* 159:A805, 1999.
  - 2) 桂 秀樹、山田浩一、茂木 孝、室谷ゆかり、菊地弘子、神野 悟、木田厚瑞、中村哲郎  
高齢者閉塞性肺疾患における骨粗鬆症の検討  
第40回日本老年医学会学術集会  
1998.6.17-19 福岡市

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Table 1 症例の概要

	COPD (n=17)	BA (n=17)	P-value
年齢	72.1±1.4	76.2±1.8	NS
喫煙歴	17	0	
Brinkmann Index	656.5	0	
FEV <sub>1.0</sub> (ℓ)	0.95±0.08	1.21±0.09	p<0.05
FEV <sub>1.0%</sub> , pred	49.1±3.2	64.8±4.5	p<0.01
6MD (m)	361.9±21.8	353.4±19.1	NS
IADL	29.6±0.6	29.2±0.7	NS
BADL	20.0	20.0	NS

Table 2 症例の栄養学的指標

	COPD (n=17)	BA (n=17)	P-value
身長 (cm)	149.3±1.6	146.9±1.7	NS
体重 (kg)	49.6±2.3	54.6±2.8	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.3±0.9	25.1±1.0	p<0.05
%IBW (%)	113.1±4.5	129.2±4.8	p<0.02

BMI: body mass index

IBW: ideal body weigh

Table 3 吸入ステロイド使用歴

	COPD (n=17)	BA (n=17)	P-value
吸入ステロイド使用症例	14	17	
使用期間 (月)	23.5±6.6	38.1±7.5	NS
使用総量 (mg)	337.8±87.6	786.6±238.7	NS

Table 4 高齢者女性閉塞性肺疾患における骨密度の比較

Bone data	COPD (n=17)	BA (n=17)	P-value
Total body BMD, g/cm <sup>3</sup>	0.891±0.023	0.983±0.020	p<0.01
Spine BMD, g/cm <sup>3</sup>	0.801±0.041	1.007±0.049	p<0.01
Z-score	-0.39±0.30	1.00±0.44	p<0.02

Table 5 骨代謝パラメーターの比較

骨代謝パラメーター	COPD (n=17)	BA (n=17)	P-value
血清 25-hydroxivitamin D, ng/ml	18.54 ± 1.02	19.77 ± 1.53	NS
血清 intact PTH, pg/ml	42.18 ± 4.11	36.8 ± 4.02	NS
血清 osteocalcin, ng/ml	7.30 ± 0.91	8.07 ± 1.40	NS
尿中 deoxypyridinoline, pM/μM Cr	6.10 ± 0.33	6.35 ± 0.44	NS

Figure 1 高齢者女性閉塞性肺疾患における腰椎 Z-score の比較

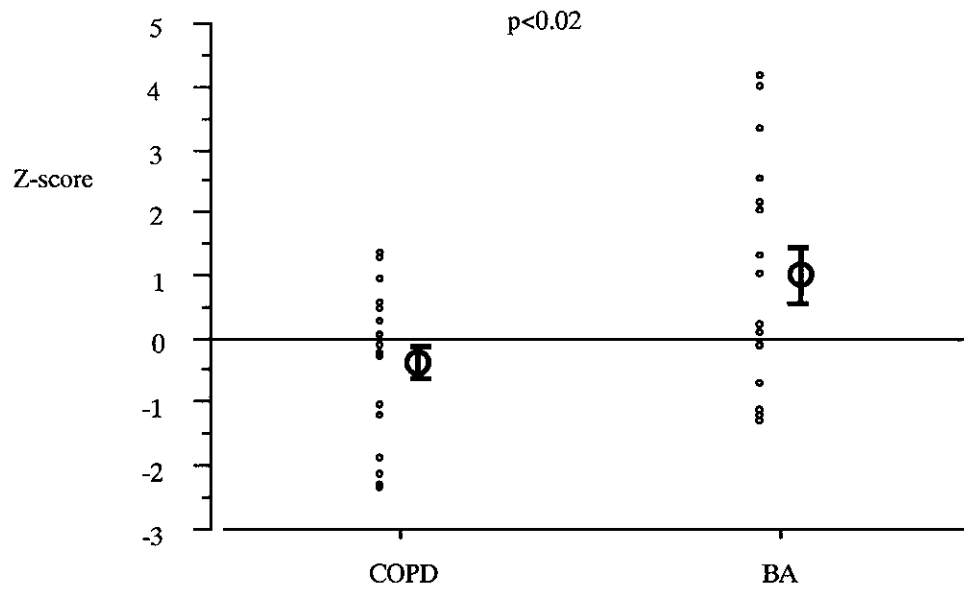
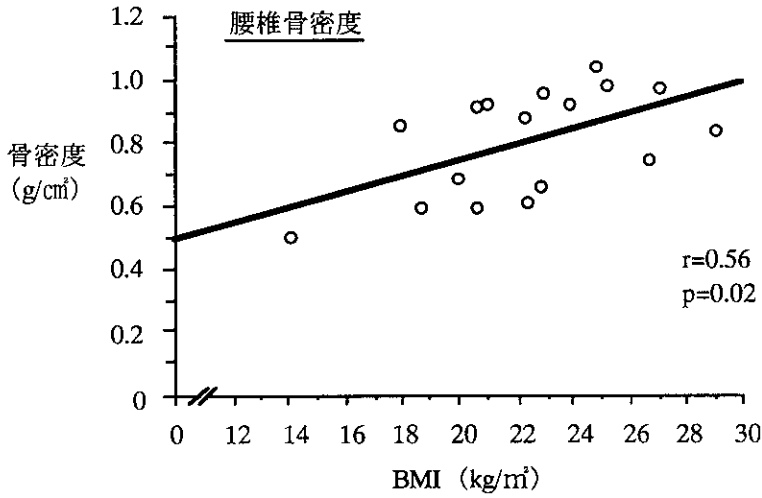
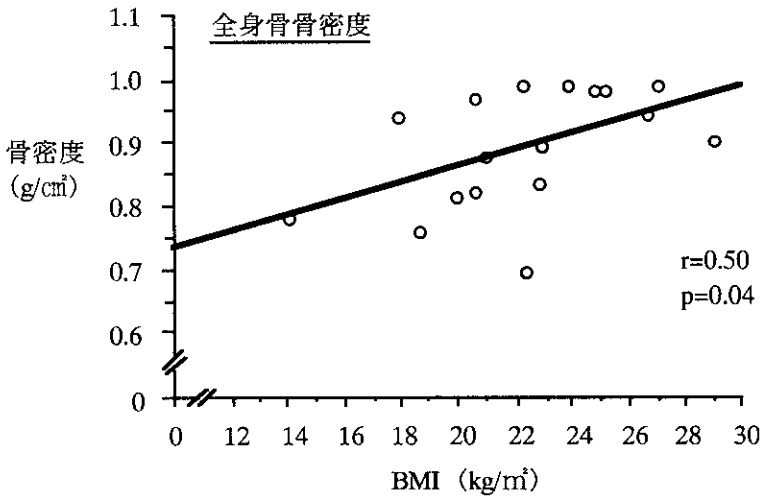




Figure 2 高齢女性 COPD 患者における Body mass index (BMI) と骨密度の関連



# 高齢者の慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息における 日中の覚醒時と夜間睡眠中における体動に関する研究

木田厚瑞（東京都老人医療センター呼吸器科部長）

大関知子（東京都老人総合研究所栄養学研究室研究員）

高齢の慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気管支喘息では日常生活動作（ADL）、および睡眠のいずれもが障害される可能性がある。Activetracer は非侵襲的に毎分ごとの加速度の変化を連続して記録できる機器であり本邦で開発されたものである。本研究ではこの機器を用い、高齢の慢性閉塞性肺疾患（n=43）、気管支喘息（n=17）計60名（R群）について連続48時間、測定した。高血圧のみで治療中を対照群とした（C群； n=53）。0.02G以上の加速度を毎分ごとの出現頻度（GF）でみた。全睡眠時間はR群がC群よりも有意に長く（ $p<0.001$ ）、これに影響する因子分析ではCOPD群で高二酸化炭素血症だけが影響した（ $p<0.02$ ）。しかし、気管支喘息ではこのような関係は認めなかった。一方、日中の解析ではGFはC群がR群よりも有意に大きく（ $p<0.05$ ）、R群におけるGFの頻度は低下していた。GFをR群のCOPDと気管支喘息で比較すると気管支喘息の方がCOPDよりも有意に大きかった（ $p<0.02$ ）。因子解析ではピークフロー値だけがこれに影響することが判明した。

以上より、高齢のCOPD、気管支喘息患者は対照群よりも夜間の睡眠障害が強く、COPDは気管支喘息よりも日中の体動が少なかった。これに関係する因子としてCOPDの夜間の睡眠障害では高炭酸ガス血症が影響し、また気管支喘息ではピークフロー値がこれに影響することが示唆された。

キーワード：携帯型加速度測定器、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、ADL、睡眠障害

## A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気管支喘息はいずれも夜間睡眠中に気管支攣縮や気道内

分泌過多を生じこの結果、気道抵抗の増加を来し換気、ガス交換のいずれもが変化する。高齢のCOPDではしばしば睡眠障害や睡眠

時無呼吸症候群のリスクが高い。このような睡眠障害では睡眠中に致死的不整脈や高度の低酸素血症が急死の原因となることがある。また、日中、代償性睡眠が生じこれによりADLが低下する可能性がある。

そこで本研究では高齢者のCOPDや気管支喘息で日中の運動や夜間の睡眠がどのように障害されているか、またこれに影響する因子について検討した。非侵襲的にモニターする方法としてActivetracerを用いた。すなわち本研究は高齢者のCOPDおよび気管支喘息で体幹部の小さな動きを連続的に記録したという点に特徴がある。

## B. 研究方法

1996年4月より同年10月までに東京都老人医療センター呼吸器科外来通院中であった連続症例より以下を満たす症例を抽出しR群とした。(1) 65歳以上、(2) 臨床的に慢性閉塞性肺疾患(COPD)あるいは気管支喘息(BA)と診断されている、(3) 少なくとも過去3ヵ月間、症状が安定している、(4) 明らかな睡眠障害、睡眠時無呼吸症候群は除く。

COPDおよび気管支喘息の診断はEuropean Respiratory Societyの診断基準によった。肺機能検査をActivetracerの実施前、後の2週間以内に実施した。血液ガスは室内気吸入下、安静仰臥位で採血した。高齢で高血圧症のみで治療中で呼吸器症状を有しない症例を対照群とした(n=53:C群)。

Activetracer(GMS Co.、東京)は、腸骨の高さでベルトにより装着し、連続48時間測定した。activetracerは重力一力の関係を毎分ごとに0.01G、0.02G、0.05Gのそれぞれの

大きさを測定することができる。Activetracerは小型でありこれを装着することにより日常生活、および睡眠が障害されるとは考え難い。また装着中はActivetracerが体幹に密着し、また睡眠中はシーツなどに触れ動きが制限されることがないように細かい注意を与えた。測定は連続48時間行ったが解析は24時間以降、48時間までとした。

Activetracerの解析：睡眠の開始は連続した記録において垂直動(active mode)から水平動(resting mode)に突然、変化し、これが連続した点とした。同様に覚醒とは水平動から垂直動への変化点とした。睡眠から覚醒までの全睡眠時間(TST)はこのようにして計算した。Activetracerによる測定と同時に睡眠、入浴、食事の開始など主な生活行動を個別に記録させた。このようにして睡眠、覚醒の時間をより正確に推定した。また用便などで睡眠が妨げられる場合にはこれを記録し計算から除外した。

肺機能検査、血液ガスの測定はR群の患者について実施した。

認知能力はMini-Mental State Examination(MMSE)により測定した。この結果、著しい認知障害を伴う例は除外した。MMSEが20点以下は全て除外した。この結果、MMSEの平均は26.6となった(範囲:20~30)

日常生活動作(ADL)をbasic ADL(BADL)およびinstrumental ADL(IADL)によって評価した。

以下の結果は、平均±1SEで示した。統計計算は、chi-square test、Fisher's exact testを用いた。群間の比較はanalysis of variance(ANOVA)によった。p<0.05を有意とした。

## C. 研究結果

慢性閉塞性肺疾患および気管支喘息（R群）、高血圧（C群）の患者の内訳を Table 1 に示した。

R群の内訳は、COPD（n=46）および気管支喘息（n=18）であった。R群、C群間には、男女比に差異は認められなかった。しかし、R群のCOPD、気管支喘息の各群間における男女比ではCOPDの80.4%、気管支喘息の44.4%が男性であった。R群（n=64）の平均年齢はC群（n=53）より高齢であった（ $P<0.001$ ）。そこで、以下の両群間の比較統計では年齢による差異を補正した。

MMSEによる認知障害、basic ADL（BADL）、instrumental ADL（IADL）、肺機能検査、動脈血ガス分圧にはCOPDと気管支喘息の間に差異はなかった（Table 2）。

### 1) 夜間の解析

予備的研究より重力一力の関係を毎分ごとに0.01G、0.02G、0.05Gの三種の大きさのうち0.02Gが最も解析に適していることが判明した。そこで以下の解析では0.02Gを用いた。

全睡眠時間はR群の方がC群よりも有意に長かった（ $509.3 \pm 11.8$  vs  $478.9 \pm 14.5$ , /分）（ $p<0.04$ ）。全夜間睡眠中の平均体動数はR群の方が有意に多かった（Fig. 1）。

全睡眠時間の長さは個人によって異なるので全睡眠時間を8等分しこれらを睡眠初期（L1）、睡眠終期（L8）とし、L1よりL8までの各部分をR群、C群間で比較した。毎分ごとの0.02Gの平均頻度をGFとした。L5を除く、L3~L7までのすべてのポイントでR群の方がC群よりも有意に多かった。夜間睡眠中の気管支喘息とCOPDの総体動数の比較では気管支喘息の方が多かった（Fig

2）。

R群のGFが高値であることに影響する因子を呼吸機能、血液ガスの34項目（Table 3）につき多変量解析により行った。その結果、COPDではPaCO<sub>2</sub>の増加のみがこれに有意に影響した。しかし、気管支喘息ではこのような関係は認められなかった。

### 2) 日中の解析

24時間より全睡眠時間を差し引いた残り時間を日中活動している時間とした。

日中の解析は以下のように行った。個人ごとに全日中時間における毎分ごとの平均頻度（GF）を計算しこれを超える0.02Gの頻度をNCGとした。NCGはC群の方がR群よりも有意に多かった（ $P<0.05$ ）（Fig. 3）。NCGを気管支喘息とCOPDの間で比較すると前者の方が有意に多かった（ $P<0.02$ ）（Fig. 4）。NCGはFEV<sub>1.0</sub>およびピークフロー値と有意に正相関した（各々、 $P<0.02$ ）。多変量解析ではピークフロー値のみがNCGと有意に相関した。

## D. 考察

本研究は高齢者の慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息における体幹部の運動を日中および夜間就眠中に分けて比較し、さらにこれと呼吸器症状を有せず、高血圧のみで治療中の症例と群間比較したものである。さらにこのような体動の差に及ぼす因子についても解析した。COPDでは夜間の睡眠は高二酸化炭素血症がある場合に影響がみられ、これは睡眠を妨げる因子として作用した。他方、気管支喘息では日中のピークフローの低値が日中の運動制限の因子として作用した。

成績を考察する前に本研究における方法上

の問題点について考察する。

本研究では体幹部の小さな運動を

Activetracer により測定した。Activetracer の利点は小型、持ち運びが容易で、検査は非侵襲的であり、廉価である。被検者の協力が得られ易く、また通常のライフスタイルを変えることなく、反復した検査が可能であり高齢者に適した検査方法である。夜間、就眠中の検査では Activetracer がシーツに直接、触れることにより動きが阻害されないように腸骨の高さでベルトをしめこれに Activetracer を装着した。Activetracer では3種の動きを測定することができる。予備的研究により 0.02G が最も、解析に適していることが判明した。

本研究では体幹部の小さな運動の存在から睡眠障害を間接的に推定したものであり、睡眠の質、あるいは深さをみたものではなくこの点では polysomnography による測定とは基本的な目的が異なることに留意する必要がある。

夜間睡眠中、四肢が不随意的に動きこれが睡眠障害をおこすことは Ekblom (1960) によって報告され restless legs syndrome と呼ばれている。これは入眠後、比較的早期に起こる四肢の不随運動であり原因は不明である。妊娠、尿毒症、心不全、三環系抗うつ薬の服用によって生ずることがあると報告されている (Ekblom,1960)。このような夜間睡眠中の四肢の不随運動は nocturnal myoclonus と呼ばれることもある (Coleman,1980; Lugaresi 1986)。その後の研究で restless legs syndrome は四肢だけではなく体幹部分の不随運動をも起こすことが判明してきた。これらについては研究方法の限界性もあり実態も不明であるが程度、持続時間に差があるものの全人口の

約 10%に類似の症状が認められるという記載がある (Stradling, 1993)。

restless legs syndrome は高齢化とともに頻度が増加し、慢性呼吸器疾患を含む多くの病態で起こり易いといわれている。restless legs syndrome では睡眠中の体幹部や下肢の動きあり睡眠の QOL を低下させている可能性がある。

睡眠中は COPD や気管支喘息では対照群に比して体幹部の運動頻度が高いことが判明した。多変量解析では COPD では PaCO<sub>2</sub> により影響されるが気管支喘息ではこのような傾向が見られなかった。従来、COPD における高二酸化炭素血症は必ずしも予後を悪くするものではないが起床時の頭痛などが患者 QOL を低下させることから夜間のみ的人工呼吸療法の適応とされてきた。睡眠中の不随意運動や落ち着かない状態は睡眠障害を起こすと考えられ、これは睡眠時無呼吸症候群に関係するものであるという意見がある。

日中では気管支喘息と COPD では活動度が異なっている。すなわち夜間、睡眠障害を起こしやすい COPD では日中の動きは逆に抑制されており、気管支喘息の方が動きが活発であった。日中の運動では COPD より気管支喘息ではピークフロー値のみが影響した。

## E. 結論

以上より、高齢の COPD、気管支喘息患者は対照群よりも夜間の睡眠障害が強く、COPD は気管支喘息よりも日中の体動が少なかった。これに関係する因子として COPD の夜間の睡眠障害では高炭酸ガス血症が影響し、また気管支喘息ではピークフロー値がこれに影響することが示唆された。

## **F. 研究発表**

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1) Kozui Kida, Tomoko Oozeki, Kouichi

Yamada, Hideki Katsura, Takasi Motegi,  
Satoru Jinno..

Identification of sleep quality from body  
activity by an actometer.

American Thoracic Society 1998

International Conference April 24-29 1998

Chicago

2) Kozui Kida, Tomoko Oozeki, Hiroko

Kikuchi, Takashi Motegi, Hideki Katsura,  
Kouichi Yamada.

Assessment of the quality of daily life in  
chronic obstructive pulmonary disease in  
elderly by active tracer.

American Thoracic Society 1999

International Conference April 23, 1999

Am J Crit Care Med 159:A312, 1999.

## **G. 知的所有権の取得状況**

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

Table 1 呼吸器疾患群（R群）と対照群（C群）の男女比、平均年齢の比較

		Age	Sex ratio (M/F)	Age	Sex ratio (M/F)
Group R (n=64)	COPD (n=46)	76.7±0.9 (rage: 63-88)	37/9	76.7±0.9 (rage: 63-88)	45/19
	bronchial asthma (n=18)	76.2±1.5 (rage: 67-86)	8/10		
Group C (n=53)				71.4±1.0 (rage: 60-90)	34/19
p-value (Group R vs Group C)				p<0.001	NS

Table 2 認知機能、ADL、肺機能、血液ガスの成績

	COPD (n=43)	Bronchial asthma (n=17)
MMSE	26.88 ± 0.54	24.88 ± 1.26
BADL	19.72 ± 0.11	19.63 ± 0.38
IADL	21.52 ± 1.02	27.63 ± 0.96
VC	2.30 ± 0.13	2.36 ± 0.17
%VC	84.00 ± 3.77	96.35 ± 4.53
FEV <sub>1.0</sub>	1.01 ± 0.07	1.25 ± 0.09
FEV <sub>1.0</sub> /FVC (%)	46.72 ± 2.51	54.16 ± 4.09
PaO <sub>2</sub>	75.56 ± 2.06	80.88 ± 1.71
PaCO <sub>2</sub>	43.52 ± 1.10	40.28 ± 0.80



Table 3 夜間、R 群の 0.02G の出現頻度に影響を与える因子の検討

Parameter			
VC	RV/TLC	$\dot{V}50$	pH
RV	TV	$\dot{V}25$	PaCO <sub>2</sub>
FRC	MV	MMV	PaO <sub>2</sub>
TLC	RR	RR	HCO <sub>3</sub>
	FVC		O <sub>2</sub> saturation
	FEV <sub>1</sub>		Aa-DO <sub>2</sub>
	FEV <sub>1</sub> /FVC		
	MMF		
	PF		

Fig. 1 夜間睡眠中の R 群、C 群の総体動数の比較

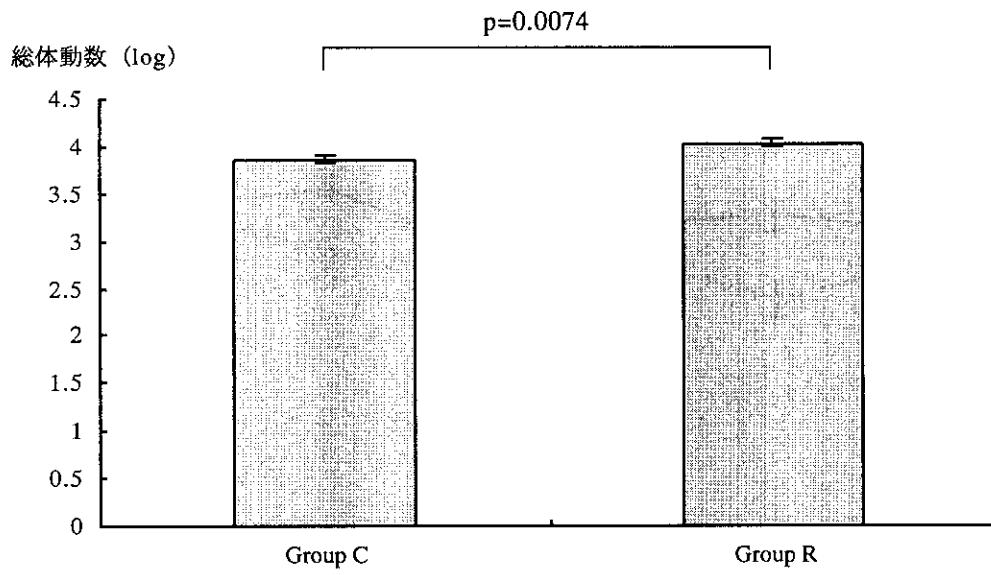


Fig. 2 全睡眠時間を8等分し各ポイントにおけるR群、C群の比較

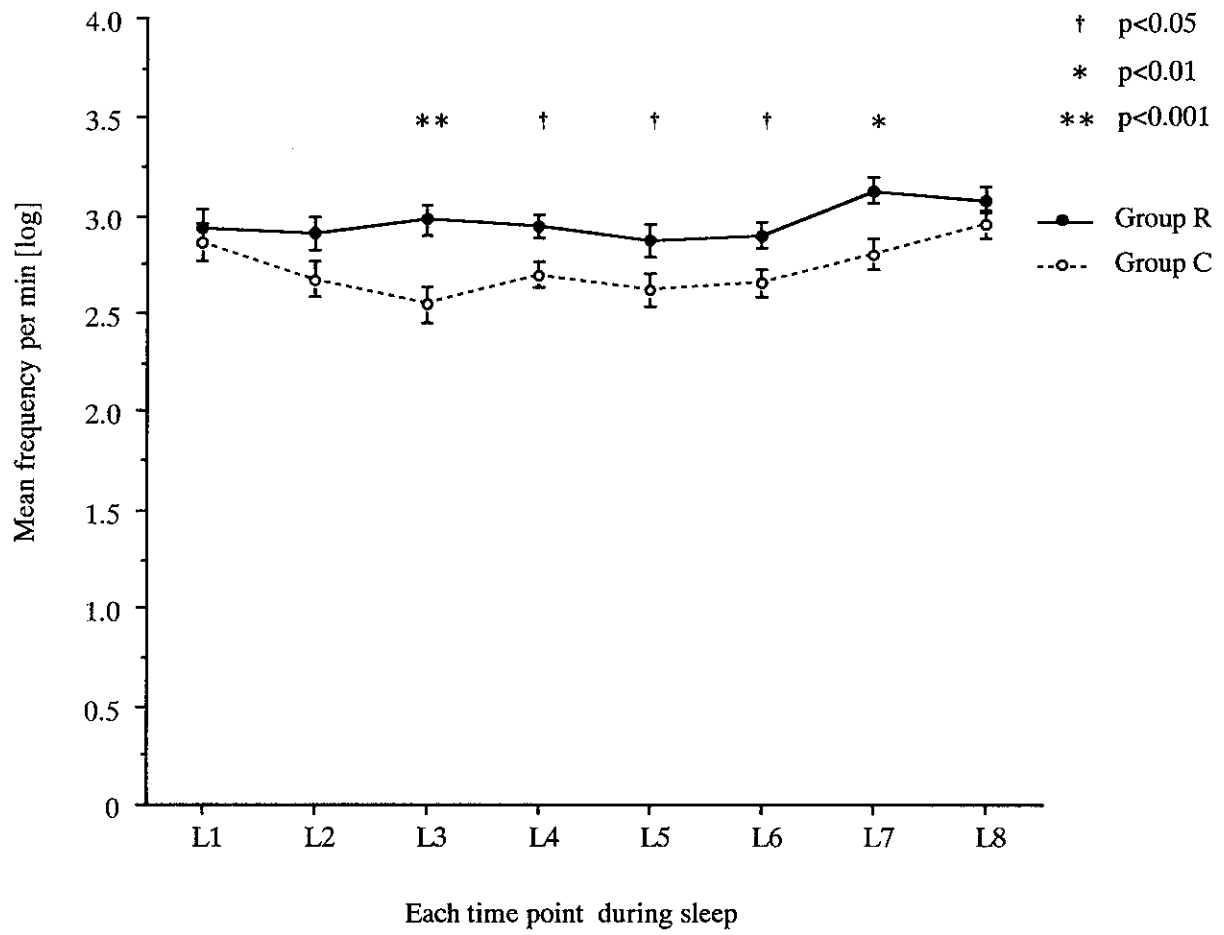


Fig. 3 昼間における Group H、R の平均体動回数の比較

