

(資料)

「肺気腫に対する肺容量減少手術 Lung Volume Reduction Surgery の現状調査」

(1) 貴施設名と病床数をお知らせください。

貴施設名： _____ 病床数 約 _____ 床

(2) 貴施設では、肺気腫に対する肺容量減少手術を施行されたことがありますか。

はい _____ いいえ _____

「いいえ」とお答えになった施設に伺います。

施行されなかった理由を具体的にご記入ください。

(2)で「はい」とお答えになった施設について以下をお伺い申し上げます。

「いいえ」とお答えになった施設は、このままアンケートをご返送ください。

(3)西暦何年から手術療法を開始されましたか： 19 _____ 年

(4)これまで約何症例の肺容量減少手術を施行されましたか。

- ① 10 症例以下 ②10-20 症例 ③20-30 症例 ④30-40 症例 ⑤40-50 症例
⑥50-60 症例 ⑦60-70 症例 ⑧70-80 症例 ⑨80-90 症例 ⑩90 症例以上

(5)手術適応についてはどのような基準を用いられていますか。

- ①Cooper ら、NHLBI の適応基準に準じる ②貴施設独自の適応基準による

(6)76 歳以上の症例に対し手術を行った経験がありますか。

ない _____ ある (約 _____ 症例)

(7)今後も症例によっては 76 歳以上でも手術を施行されますか。

はい _____ いいえ _____

(8)これまでの術式について伺います。症例数もご記入ください。

- ①胸骨正中切開・両側手術： 約 _____ 症例
②胸腔鏡下手術・両側手術： 約 _____ 症例
③胸腔鏡下手術・片側手術： 約 _____ 症例
④胸腔鏡下レーザー焼灼法： 約 _____ 症例
⑤その他 (_____)：約 _____ 症例)

(9)現在主として行っている術式はどれでしょうか。また、同一症例に複数回の

手術を施行されている場合、その件数もご記入ください。

- ①胸骨正中切開・両側手術 (複数回 症例)
- ②胸腔鏡下手術・両側手術 (複数回 症例)
- ③胸腔鏡下手術・片側手術 (複数回 症例)
- ④胸腔鏡下レーザー焼灼法 (複数回 症例)
- ⑤その他 () (複数回 症例)

(10)現在の術式で1秒量の改善率は何%ですか。母数となる症例数もご記入下さい。
改善率 約 % (母数となる症例数 約 症例)

(11)現在の術式で何%の症例で呼吸困難が改善しますか。症例数もご記入下さい。
約 % (母数となる症例数 約 症例)

(12)差し支えなければ貴施設での、現在の術式での手術死亡率についてご記入下さい。
母数となる症例数もご記入下さい。
約 % (母数となる症例数 約 症例)

(13)2001年1月から12月までの1年間に何症例の手術を施行されましたか。
① 10症例以下 ②10-20症例 ③20-30症例 ④30症例以上

(14)この1年間の手術症例数が減少したと思われる施設に伺います。理由はどこにあると考えられますか。具体的にご記入ください。

(15)手術療法の今後の位置付け、方向性について、具体的ご意見をご記入ください。

ご協力いただきまして大変ありがとうございました。

分担研究報告書

高齢 COPD 患者における包括的呼吸リハビリテーションプログラムの有用性の検討およびその呼吸生理学的解析

分担研究者 植木 純 順天堂大学医学部呼吸器内科 講師

研究要旨

平成 12 年度に報告した多専門職種が関わる週 2 回 6 週間の外来包括的呼吸リハビリテーションプログラムを 26 例の COPD (chronic obstructive pulmonary disease) で施行した。平均年齢は 67 歳で全員男性、65 歳以上の症例が 18 例 69%、内 70 歳代が 11 例 (61.1%) を占めた。プログラム施行前後において、呼吸困難感が有意に軽減、FEV_{1.0} は変化しなかったが、TLCbox、TGV、RVbox が有意に減少、肺の過膨張所見の改善が得られた。プログラム施行中の脱落例はなく、呼吸筋力の増加、運動耐容能、QOL の有意な改善も得られ、包括的呼吸リハビリテーションプログラムの有用性が示唆された。また、これらの改善は 65 歳以上の COPD 群においてもほぼ同等に得られた。また、平成 12 年度に報告した Dynamic MRI を呼吸リハビリテーションプログラムを行った COPD 10 例 (平均 68±4 歳) で施行した。呼吸リハビリテーションプログラム施行後には、上部胸郭、右横隔膜の有意な可動性の改善、胸郭の協調運動の改善所見が認められ、呼吸理学療法が高齢者においても胸郭運動を改善させることが画像診断上初めて明らかにされた。平成 14 年度は、さらに症例数を集積し、高齢者 COPD における呼吸リハビリテーションの有用性の検討、さらには、我が国では検討が不十分である呼吸リハビリテーションの長期的効果を明らかにする予定である。

A. 研究目的

人口の高齢化、喫煙、環境の変化にともない COPD は全世界的に増加傾向にある。現在、世界の死亡原因の第 4 位で、今後数十年間は有病率、死亡率がさらに世界で高まることが予測されている。治療に際しては、患者教育・指導、栄養管理、呼吸理学療法・運動療法より構成され、多専門職種が関わる包括的な呼吸リハビリテーションの展開が重要な位置を

占めるが、わが国では、包括的なプログラムを実践している施設は極めて限られているのが現状である。また、わが国の COPD は高齢者がその大半を占め、肺気腫病変を主体の COPD が多いなど欧米とは異なる特徴を有する。わが国の実状に即した高齢 COPD を対象とした包括的呼吸リハビリテーションの指針の作成、さらには多角的な呼吸生理学的評価法に dynamic MRI を加えた COPD の新しい胸

郭・横隔膜運動の病態解析を目的として、昨年度に作成したプログラムに従い本年度の研究を行った。

B. 研究方法

(1) 包括的呼吸リハビリテーションプログラム:

包括的呼吸リハビリテーションプログラムは A) 開始前およびアウトカムの評価、B) 患者教育・指導プログラム、C) 理学・運動療法プログラム、D) 心理社会的支援、E) 終了後のフォローアップより構成した。

医療チームの構成は、医療施設の規模や実状により異なるが、ディレクター、コーディネーター役のスタッフにより調整された interdisciplinary team の形態をとった。患者のニーズと課題を中心に機能するために、チームミーティングにおいて情報・決定の共有化を行った。大学病院では多専門職の参加が可能のため、本研究では、呼吸器内科、看護部、リハビリテーション室、薬剤部、栄養部、医療福祉相談室、吸入療法室、臨床検査部、HOT プロバイダーが参加する医療チームを編成し、ディレクターは呼吸器内科医、コーディネーターは看護部が担当とした。

A) 開始前およびアウトカムの評価: 1) 病歴、2) 身体所見、呼吸時の姿勢・運動パターンのアセスメント、3) 臨床症状のアセスメント、4) 血液生化学検査、5) 呼吸生理学的検査: a) スパイロメトリー、b) 肺気量分画 [N2 洗い出し法、体プレチスモグラフィ]、c) 肺拡散能力、d) 動脈血液ガス分析、e) 最大吸気 (P_Imax)・呼気 (P_Emax) 筋力、f) ピークフローモニター、g) 24 時間 SpO₂ モニター、h) 胸部ダイナミック MRI、6) 運動のア

セスメント [6 分間歩行試験、症例によりエルゴメーター]、肺気腫日記 [万歩計など]、7) 栄養のアセスメント [3 日間の食事日記の解析]、8) QOL、ADL、心理社会的アセスメント: a) 100mmVAS [Dyspnea, QOL]、b) SGRQ [St George's Respiratory Questionnaire]、c) アンケート用紙 [日常・社会生活]、面談 9) プログラム終了時までの目標設定

B) 患者教育・指導プログラム: 1) 肺、心臓、呼吸筋など解剖・生理、2) 肺気腫、慢性呼吸不全の病態、3) 栄養指導 [栄養アセスメントに基づく]、4) 薬剤指導、吸入指導、5) 禁煙、再喫煙の予防、6) パニックコントロール、気道浄化法・排痰法、7) 身体所見の観察法、日常あられやすい症状と対応 [急性増悪の早期発見、対応法]、8) 検査 (呼吸機能、胸部 X 線・CT、血液など) の意味、9) 社会的支援、10) 在宅酸素療法、外出や旅行への支援、11) 感染予防、ワクチン、日常生活、住まいの工夫、12) 肺容量減少手術 [LVRS] より構成する。高齢者が主体となる COPD では、理解不十分な個所をディレクターまたはコーディネーターが把握して、繰り返し指導を追加する。ライフスタイルの修正に踏み込んだ指導を目標とし、栄養管理、感染予防に関する自己管理法、修得した日々の体操や運動の習慣づけを重視する。感染予防ではインフルエンザワクチンの接種も推奨する。

C) 呼吸理学療法・運動療法プログラム: 1) 呼吸時の姿勢・運動パターンの改善、リラクゼーション、2) 呼吸訓練 [安静時・歩行時]、3) 四肢体幹筋力訓練 [上肢は負荷挙上]、4) 呼吸筋訓練 [閾値負荷装置] 5) 歩行訓練 [持久力]、症例により自転車エルゴ訓練を施行する。週 2 回

理学療法士による指導を行い、他の5日間はホームプログラムを処方、全6週間施行する。呼吸時の姿勢、運動パターンが改善傾向を示し、呼吸法を修得した後に下肢トレーニングを中心に運動トレーニングを展開する。歩行距離は万歩計で管理し、1日5000歩を目標にする。呼吸筋トレーニングでは、原則として30%Imaxの吸気閾値負荷で1日15分を2回とする。

D) 心理社会的支援：ディレクタまたはコーディネータがセッションに参加し、モチベーションの向上に向けた心理的支援を行う。社会的支援は教育セッションの中でmedical social worker(MSW)が担当する。

E) 終了後のフォローアップ：月1回の外来受診、3ヶ月に1回のコーディネータの面談を行い、病状の把握や修得した体操や運動の施行状況に関する記録(日記)を評価し継続の指導を行う。

(2)dynamic MRIを用いた高齢者COPDの胸郭、横隔膜運動の解析：

3回(18sec/回)の深吸呼気を行う間の冠状断(気管分岐レベル)、左右の矢状断(鎖骨中線上)をfield echo法、TR/TE = 7.5/1.7 msec、Flip angle = 15 deg.、Matrix = 128 x 256、FOV 40 cm、slice thickness 10mm scanning time 1 secで48 sequential imageで撮像する。

最大吸気時、呼気時の冠状断では、TRup:気管分岐レベルでの横径、TRLw:右CP angleレベル(深吸気時)での横径、Rt.M:右肺尖から右横隔膜ドーム間の最大径、Lt.M:左肺尖から左横隔膜ドーム間の最大径、左右の矢状断では、Rt.APup(Lt.APup):気管分岐レベルでの

右(左)前後径、Rt.APLw(Lt.APLw):右(左)前CP angleレベル(深吸気時)での前後径、Rt.SM(Lt.SM):右(左)肺尖から右(左)横隔膜ドーム間の最大径を計測した。

(倫理面への配慮)

dynamic MRI スキャンは、全例に対し具体的な検査方法、仰臥位での呼吸方法を本人に説明し、インフォームドコンセントを得た上で施行した。包括的呼吸リハビリテーションプログラムは全例に対し具体的な評価方法、治療方法を本人に説明し、インフォームドコンセントを得た上で施行する。

C. 研究結果

(1)包括的呼吸リハビリテーションプログラム：

1) 呼吸機能検査 (n=24、2例はプログラム終了後の評価時に感冒による軽度の増悪を示したため検査を中止):プログラム施行前後で、スパイロメトリーでは、FEV_{1.0} 1.06 ± 0.38 (mean ± SD) Lから1.06 ± 0.38 L、FEV_{1.0} 39.1 ± 14.0%から39.1 ± 14.0%、VC 3.18 ± 0.62Lから3.30 ± 0.70L、%VC 91.2 ± 15.8%から93.8 ± 17.5 %と有意な変化は認めなかった。標準法であるN₂洗い出し法による肺気量分画の評価ではTLC 5.96 ± 1.10 Lから5.96 ± 1.05 L、%TLC 109.7 ± 16.5 %から109.7 ± 15.6 %、FRC 3.88 ± 0.77 Lから3.84 ± 0.83 L、RV 2.75 ± 0.75から2.66 ± 0.68 L、%RV 144.7 ± 38.7から139.9 ± 34.6 %、RV/TLC 49.6 ± 20.6 から47.7 ± 17.0 %とFRC、RV、RV/TLCの減少傾向は認めたが、有意な減少は認めなかった。しかし、高度の気流制限を示す呼吸器疾患でより正確な肺気量分画の計測を可能とする体プレチスモグラフを用いた評価 (n=14)で

は、TLC box 7.79 ± 1.19 Lから 7.31 ± 1.20 L ($p < 0.01$)、%TLC box $143.3 \pm 20.9\%$ から $134.3 \pm 20.7\%$ ($p < 0.01$)、TGV (FRC box) 5.81 ± 1.17 Lから 5.38 ± 1.20 L ($p < 0.01$)、RV box 4.64 ± 0.98 から 4.16 ± 1.04 L ($p < 0.01$)、%RVbox $234.8 \pm 59.8\%$ から $208.6 \pm 57.8\%$ ($p < 0.01$)、RV/TLC box $59.3 \pm 7.0\%$ から $56.3 \pm 8.3\%$ ($p < 0.01$)と全項目で有意な改善を認めた。また、65歳以上のCOPD群においても、同様に有意な改善が得られた($n=12$, $p < 0.05$)。

2) 呼吸困難感、QOL:100mmVASを用いた呼吸困難感、QOLの評価 ($n=26$)では、(1) 息切れ (平地歩行) 38 ± 21 から 25 ± 22 ($p < 0.01$)、(2) 息切れ (入浴) 35 ± 25 から 25 ± 24 ($p < 0.01$)、(3) 息切れ (着衣) 21 ± 21 から 13 ± 16 ($p < 0.05$)、(4) 痰による日常生活の障害 24 ± 26 から 10 ± 15 ($p < 0.01$)、(5) 睡眠障害 29 ± 23 から 16 ± 21 ($p < 0.01$)、(6) 目覚めの悪さ 22 ± 21 から 12 ± 17 ($p < 0.01$)、(7) 苦痛・焦燥感 32 ± 25 から 15 ± 15 ($p < 0.01$)、(8) 睡眠障害 25 ± 21 から 14 ± 17 ($p < 0.01$)、(9) 疲労感 40 ± 25 から 23 ± 22 ($p < 0.01$)、(10) 憂鬱、不安感 33 ± 22 から 18 ± 17 ($p < 0.01$)、(11) 充実感 63 ± 22 から 79 ± 20 ($p < 0.01$)、(12) 自信感 57 ± 19 から 79 ± 15 ($p < 0.01$)と有意な改善を認めた。65歳以上の高齢者群 ($n=18$)においても、同様に(3) 息切れ (着衣) を除く11項目で有意な改善 ($p < 0.01$)、(5) 睡眠障害、(5) 睡眠障害は $p < 0.05$)が得られた。SGRQ [St George's Respiratory Questionnaire]を用いたQOLの評価 ($n=15$)においても、symptom 47.9 ± 21.6 から 35.1 ± 24.8 ($p < 0.01$)、activity 62.9 ± 12.5 から 52.6 ± 16.0 ($p < 0.01$)、impact 30.2 ± 12.2 から 20.9 ± 14.1 ($p < 0.01$)、total score $44.7 \pm$

12.2 から 34.5 ± 14.9 ($p < 0.01$)と有意な改善を認めた。SGRQによる評価においても65歳以上のCOPD群 ($n=13$)で、同様に有意な改善 ($p < 0.01$)が得られた。

3) 呼吸筋力 ($n=24$): P_Imax $- 57 \pm 15$ cmH₂O から $- 70 \pm 16$ cmH₂O ($p < 0.01$)、P_Emax 153 ± 36 から 168 ± 34 cmH₂O ($p < 0.01$)と有意な改善を認めた。65歳以上のCOPD群 ($n=18$)においても、同様に有意な改善 ($p < 0.01$)が得られた。

4) 運動耐用能・6分間歩行試験 ($n=24$): 427 ± 63 mから 461 ± 52 mに有意に増大した ($p < 0.01$)。65歳以上のCOPD群 ($n=18$)においても、同様に36mの増大 ($p < 0.01$)が得られた。

(2) dynamic MRIを用いた高齢者 COPD の胸郭、横隔膜運動の解析:

昨年報告した健常高齢者 ($n=5$ 、男性、年齢 66 ± 4 (平均 \pm SD) 歳、FEV_{1.0} 2.36 ± 0.34 L、%FEV_{1.0} $90.9 \pm 9.6\%$) の最大吸気・最大呼気時の径の変化 ($\Delta X = X_{\text{insp.}} - X_{\text{exp.}}$)は、冠状断: Δ TRup 11.4 ± 9.2 (SD) mm、 Δ Rt.M 80.6 ± 21.2 mm、 Δ Lt.M 74.6 ± 21.3 mm、 Δ TRLW = 14.6 ± 3.9 mm、右矢状断: Δ Rt.APup 40.4 ± 4.1 mm、 Δ Rt.SM 52.6 ± 20.7 mm、 Δ Rt.APLW 16.6 ± 8.7 mm、左矢状断: Δ Lt.APup 34.8 ± 8.7 mm、 Δ Lt.SM 47.2 ± 21.0 mm、 Δ Lt.APLW 18.4 ± 9.6 mmであった。

呼吸リハビリテーションの前後で検討した COPD10 例 (年齢 68 ± 4 歳、FEV_{1.0} 1.18 ± 0.49 L、%FEV_{1.0} $45.4 \pm 20.4\%$)では、最大吸気・最大呼気時の径の変化 ($\Delta X = X_{\text{insp.}} - X_{\text{exp.}}$)は、冠状断: Δ TRup 5.9 ± 4.8 mmから 11.3 ± 6.1 mm、 Δ Rt.M 55.9 ± 19.8 mmから 56.3 ± 14.9 mm、 Δ Lt.M 50.8 ± 21.0 mmから 47.7 ± 16.7 mm、 Δ TRLW = 14.7 ± 10.5 mmから

16.5±11.9 mm、右矢状断: ΔRt.APup 20.1±3.9 mm から 28.1±11.8 mm、ΔRt.SM 33.0±19.3 mm から 31.0±19.0 mm、ΔRt.APLW 12.6±6.7 mm から 16.7±11.2 mm、左矢状断: ΔLt.APup 24.7±9.2 mm から 26.4±10.7 mm、ΔLt.SM 28.8±21.3 mm から 37.4±21.1 mm、ΔLt.APLW 16.8±9.0 mm から 15.5±13.3 mm であり、TRup、RtAPup、LtSM で有意な改善を認めた ($p<0.05$)。Trup の改善は、健常高齢者に匹敵するものであった。また、動画上 (cine loop view)、吸気時では上下部胸郭の拡張、肋骨の挙上、肺尖の開大、背部の伸展、横隔膜の下降の同期した協調運動、呼気時では上下部胸郭の狭小化、肋骨の下降、肺尖の狭小化、背部の屈曲、横隔膜の上昇運動の同期した協調運動が明瞭に描出されるが、これら胸郭運動の可動性、協調性の改善も認められた。

D. 考察

本邦の COPD は高齢者がその大半を占め、肺気腫病変を主体とする COPD が多いなど欧米とは異なる特徴があり、その実状に即した呼吸リハビリテーションプログラムの確立が必要である。本年度までに 26 例の COPD (chronic obstructive pulmonary disease) 男性例で外来包括的呼吸リハビリテーションプログラム施行した。平均年齢は 67 歳で 65 歳以上が 18 例 69%、内 70 歳代が 11 例 (42.3%) を占めた。プログラム施行前後において、呼吸困難感が軽減、FEV_{1.0} は変化しなかったが、TLCbox、TGV、RVbox が有意に減少、肺の過膨張所見の改善が得られた。また、呼吸筋力の増加、運動耐容能、QOL の改善も得られ、プログラムの有用性が示唆された。また、これらの改善は 65 歳以上

の COPD 群においてもほぼ同等に得られた。

プログラムの形態には、外来、入院、地域・コミュニティ、在宅があるが、わが国では従来より入院プログラムが主体に行われてきた。今後、外来や地域・コミュニティ、在宅でのプログラムの展開は、効果の維持を図る点で重要と思われる。今回の検討では週 2 回 6 週間の外来プログラムを施行したが、外来プログラムは社会生活を継続している中での評価や治療、治療効果の判定が可能となり、ライフスタイル修正への指導も時間をかけて繰り返し行うことができ、コストも安いなど多くの長所を有する。今回までに集積した 26 症例は東京近郊の都市より通院した症例も含まれたが、患者モチベーション向上へのアプローチを重視することによりプログラム施行中の脱落例はなく、終了後も全員通院中にある。

今回の検討では、医療チームが interdisciplinary team の新しい形態をとることにより、チームのアクティビティを維持することも可能となった。interdisciplinary team とは、ディレクタ/コーディネータ役のスタッフにより調整され、患者のニーズと課題を中心に機能し、情報・決定が共有されている医療チームである。ディレクタは呼吸器内科医が兼務し、コーディネータは看護相談室の看護婦主任 2 名が兼務した。慢性疾患を対象とする場合、単に集学的なチームでは他専門職種の活動や考えが伝わりにくくチームの方針も統一されにくくなる。本来の包括的アプローチが行えず、呼吸リハビリテーションプログラム施行中における患者のドロップアウトやチームアクティビティの低下をきたす

危険性があることが推測される。学際的医療チームのアクティビティーの維持に関し、1)チームコンセプトの統一、2)定期チームミーティング、a) COPD に関する新しい知見、資料の共有化、b) 対象患者のゴール、問題点、アウトカムの共有化、3)患者教材の分担制作、4)各セッションへのディレクター、コーディネーターの参加、進行状況や理解度の把握、スタッフへの報告(情報の共有化)、5)院内外の勉強会・講演会への参加、6)各専門分野の学会、研究会での発表が有用であった。特に、定期チームミーティングにおける対象患者のゴール、問題点、アウトカムの共有化が重要であった。

患者モチベーションの向上に関しては、1)開始前の具体的なゴール設定、2)開始前のプログラムコンセプトの理解(説明・同意書)、3)開始前のプログラム内容の理解(スケジュール表、テキストの配布)、4)教育・指導時における担当者・患者間の対話の重視、4)担当者、ディレクター、コーディネーターによる心理的支援、5)ライフスタイルの改善の指導、6)少人数のグループ化による患者間の経験の分かち合い、情報交換、7)習得事項の帰宅後実践による効果の自覚、8)来院時の日記(ホームプログラムの実践)の評価、9)パルスオキシメーターの貸し出しによる病態の自己認識が有用であった。一方、これらのアプローチ法の実践により良好な患者 - スタッフ間の関係が築かれ、プログラム終了後も診療と看護の介入によるフォローアップを引き続き行うことで、向上したモチベーションを継続させることが可能となった。

COPD における運動療法に関して、1997年に米国 ACCP/AACVPR 共同委員会は、下

肢のトレーニングを研究計画や実施要綱が整備された対照試験から得られた科学的根拠で統計的な有意差が示された治療法、上肢のトレーニング・呼吸筋力トレーニングは、観察研究あるいは対照群をおいた試験から得られた科学的根拠であるが一貫性が欠けている治療法として位置づけている。本研究では万歩計で管理した下肢運動を運動トレーニングの中心においたが、運動トレーニング施行前に呼吸時の姿勢、運動パターンの改善、リラクゼーション、ストレッチを行った。多くの重症 COPD では、頸部、胸郭、体幹の過度な筋緊張、胸郭の可動性の低下を示すことより、欧米とは対照的に我が国では経験的にリラクゼーション、ストレッチ、胸郭可動域訓練などの呼吸理学療法広く行われている。治療前後での多角的な呼吸生理学的評価に加え、dynamic MRI による局所の胸郭や横隔膜運動の評価を行ったが、現在までに集積した COPD 10例で、上部胸郭および左横隔膜可動性の有意な改善が示された。また、動画上(cine loop view)で、それらの同調、協調性の改善所見も認められている。平成14年度は、さらに症例数を集積し呼吸リハビリテーションの局所の胸郭や横隔膜運動への効果を明らかにしていく予定である。

E. 結論

本年度までにを26例のCOPD(chronic obstructive pulmonary disease)で外来呼吸リハビリテーションプログラムを施行、呼吸困難感の軽減、肺の過膨張所見の改善、呼吸筋力の増加、運動耐容能、QOLの改善も得られ、プログラムの有用性が示唆されている。また、dynamic MRI

による局所の胸郭や横隔膜運動の改善所見が認められた。平成 14 年度は、さらに症例数を集積し、高齢者 COPD における呼吸リハビリテーションの有用性の検討、さらには、我が国では検討が不十分である呼吸リハビリテーションの長期的効果を明らかにする予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) De Bruin PF, Ueki J, Bush A, Y Manzur A, Watson A, Pride NB: Inspiratory reserve volume in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 31: 451-457, 2001

2) 植木 純, 福地義之助: COPD 患者の安定期治療, COPD (慢性閉塞性肺疾患)をどうするか?—外来での対応と在宅酸素療法—。今月の治療 9: 31-37, 2001

3) 齋條友美、植木 純: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の栄養管理と食事法の工夫。月刊ナーシング 21: 40-43, 2001

4) 植木 純: COPD の包括的内科治療プログラム。日医雑誌 126: MH19-MH21, 2001

5) 植木 純, 福地義之助: COPD の定義と分類, COPD の免疫学的側面—喘息と対比しながら—。アレルギー科 12: 221-225, 2001

6) 植木 純: 呼吸リハビリテーション, 慢性呼吸器疾患における治療, 呼吸困難—診療のポイント。臨床医 27: 72-75, 2001

7) 植木 純: 薬物療法の実際, エビデンスに基づいた 21 世紀の慢性閉塞性肺疾患の診断、治療と在宅酸素療法。Pharma Medica 19: 33-38, 2001

8) 植木 純、森 貴紀、十合晋作、福地義之助: 包括的呼吸リハビリテーションプログラム。大学病院における検討, 肺のリハビリテーション: その科学的根拠から実践まで。呼吸 20, 100-106, 2001
9) 山口聖子, 滝沢真季子, 植木 純, 福地義之助: 包括的呼吸リハビリテーション。プログラムコーディネータの役割, 包括的呼吸リハビリテーションの現状と課題, ガイドラインの作成に向けて。日呼吸誌 10: 226-230, 2001

10) 植木 純, 吉見 格、福地義之助: 臨床検査—病態へのアプローチ(14)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)。医学検査 51: 189-201, 2002

11) 植木 純: なぜ呼吸不全は起こるのか。その発症メカニズムを解く、1. COPD。Home care Today 6: 3-6, 2002

12) 塩田智美、植木 純、福地義之助: 廃用による呼吸器疾患—慢性閉塞性肺疾患。Geriatr Med 40: 189-195, 2002

13) 檀原 高、植木 純、岩神真一郎、高橋伸宜: 胸腔領域の超音波断層法、胸腔におけるトピックス、臨床放射線 47: 1-8, 2002

14) 植木 純: 呼吸リハビリテーション, 老年呼吸器病学, 編集 福地義之助, 永井書店, 大阪, 199-208, 2001

15) 植木 純: 呼吸筋。肺機能検査, 呼吸生理から臨床応用まで。監訳 福地義之助。メディカル・サイエンス・インターナショナル社, 東京, 53-67, 2001

16) 植木 純: 運動負荷試験。肺機能検査, 呼吸生理から臨床応用まで。監訳 福地義之助。メディカル・サイエンス・インターナショナル社, 東京, 130-144, 2001

17) 植木 純、福地義之助: COPD の管理、治療。新しい診断治療の ABC, 慢性閉塞

性肺疾患 一慢性気管支炎／肺気腫一。
編修 泉 孝英，最新医学社，大阪，
107-113，2001

18)植木 純：慢性閉塞性肺疾患(COPD)，
呼吸管理の実際。n-Books，基礎から学ぶ
呼吸療法。編修 磨田 裕，メジカ
ルフレンド社，東京，216-222，2001

2.学会発表

1)M. Takizawa, S. Yamaguchi, J. Ueki,
et al: The feasibility of outpatient
comprehensive pulmonary
rehabilitation program according to
AACVPR pulmonary rehabilitation
guideline in Japanese patients with
COPD, Am J Respir Crit Care Med 163 :
A649, 2001

2)S. Togo, J. Ueki, Y.Fukuchi, et al:
The significance of detection of
expiratory flow limitations during
tidal breathing by using negative
expiratory pressure method (NEP) in
the evaluation of pulmonary
rehabilitation in patients with COPD,
Am J Respir Crit Care Med 163 : A648,
2001

3)T. Mori, J. Ueki, Y.Fukuchi, et al:
Evaluation of the effect of pulmonary
rehabilitation on the regional chest
wall and diaphragm motion by using
dynamic thoracic MRI in patients with
COPD, Am J Respir Crit Care Med 163 :
A969, 2001

4)植木 純、鈴木 勉、森 貴紀、塩田
智美、高橋伸宜、福地義之助：シンポジ
ウム5、COPDの診断と治療フロンティア、
包括的内科治療と呼吸リハビリテーショ
ン。日呼吸会誌 39(Suppl): 44, 2001

5)高橋伸宜、植木 純、福地義之助、山

口聖子、滝沢真季子、本間ヨシミ、石田
利江、白井 誠、鈴木千恵子、斉條友美、
小山正博、吉田雅子、深沢伸慈、宮田婦
美子。ワークショップ4 呼吸リハビリテ
ーション。その科学的根拠から実践まで
。、包括的呼吸プログラム。大学病院の
役割。日呼吸会誌 39(Suppl): 63,
2001

6)植木 純、森 貴紀、塩田智美、高橋
伸宜、福地義之助包括的内科治療プロ
グラムによるCOPD外来診療の検討。日老医
会誌 38(suppl), 90. 2001

7)植木 純：教育講演IV COPDの集学的
治療。日呼管誌 10: 57, 2001

8)植木 純：ワークショップ、呼吸リハ
ビリテーションのガイドラインをめぐっ
て、プログラム管理、事務局からの報告。
日呼管誌 10: 78, 2001

H. 知的財産の出願・登録情報

(予定を含む。)

なし

3. 呼吸リハビリテーション

植木 純

呼吸リハビリテーションは、呼吸理学療法/運動療法および栄養カウンセリングを含む教育・指導のプログラム、前後の患者評価、終了後の維持より構成され、これらは個別化され包括的に施行される必要がある。欧米では、内部障害に対するリハビリテーションの重要性が早くより認識され、慢性閉塞性肺疾患 chronic obstructive pulmonary disease (COPD) を中心に呼吸リハビリテーションが展開されてきた。AACVPR (American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation) は、1998年に第2版の呼吸リハビリテーションのガイドラインを発表したが¹⁾、本邦でも、呼吸管理学会を中心にガイ

うえき じゅん/順天堂大学医学部呼吸器内科講師

ドラインの作成が着手され、2001年にステートメントが発表されるなど、その動向が注目される。本稿では、COPDを主な対象とした包括的な呼吸リハビリテーションについて解説する。

◆ 定義・概念

1974年にACCP (American College of Chest Physician) は呼吸リハビリテーションの定義を提唱したが、1994年にNIH (National Institute of Health) はより具体的な概念を打ち出し、“呼吸器疾患患者やその家族に対して地域社会における個人の自立と活動のレベルをできるだけ高めかつそれを維持することを目標に通常は学際的専門チームにより提供される多面的かつ持続的なサー

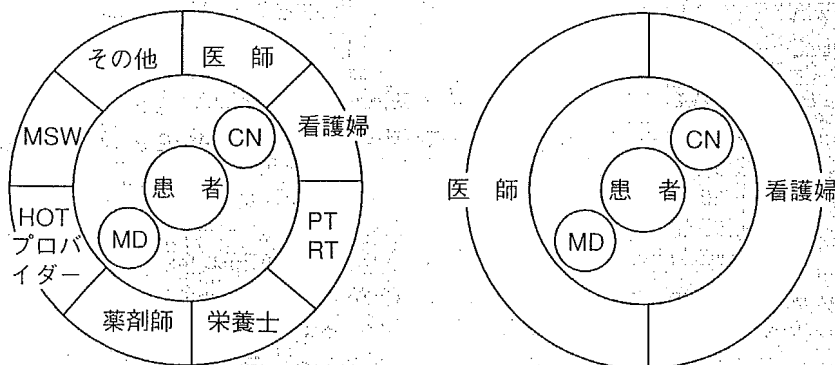
ビス”と定義、医療チームにより包括的に行う考え方を示した²⁾。また、ATS (American Thoracic Society) は1999年のステートメントで、“慢性的な呼吸障害を伴う患者をケアするための集学的プログラムであり、患者の身体的、社会的活動性および自律性を最大限に生かすために患者ごとに設定されるべきである”と定義、個別化プログラムの重要性を示している³⁾。

◆ 学際的医療チーム

包括的な医療サービスを提

図1 interdisciplinary teamの形態

メディカルディレクター (MD) はチームコンセプトの統一やプログラムの方向づけにかかわり、コーディネータ (CN) はスタッフ間の連携やプログラムのコーディネートにかかわる。施設の状況によりチームの規模は異なるが、同一のコンセプトで実施する場合には最低限、医師、看護婦だけでも充分可能である。



供するためには、多専門職種が参加した interdisciplinary team の形態をとるチーム医療が望ましい⁴⁾ (図1)。チーム構成は医療施設の規模や実状により異なるが、プログラムを包括的に展開するうえで最低限、ディレクタ、コーディネータ役のスタッフが必要となる。また、チームが患者のニーズと課題を中心に機能し、ミーティングにおいて情報・決定が共有化されていることが前提となる。

表1に、順天堂医院の医療チームの構成を示した。コーディネータは、米国では主に呼吸療法士、看護婦が担当するが、当院では看護婦が担当、ディレクタは呼吸器内科医が担当している。

◆ 立証された成果

2001年4月に発表されたGOLD (global initiative for chronic obstructive lung disease) のガイドラインに示された呼吸困難感の軽減をはじめとする呼吸リハビリテーションの効果を表2に示した⁵⁾。Aは無作為化対照試験で十分な数のデータが示され、Bは無作為化対照試験で限られた数のデータ、Cは無作為化されていない試験または観察研究結果である。

◆ 呼吸リハビリテーションプログラム

プログラムの実施形態には、外来、入院、地域・コミュニティ、在宅 (ホームリハビリテーション) がある⁴⁾。図2に、順天堂医院の安定期 COPD を対象とした外来プログラムのフローチャートを示した。

●プログラム開始前後の評価

面接により、病歴、臨床症状、ライフスタイル

を評価する。直接的な呼吸困難感の評価にはBorg Scale, Visual Analog Scale (VAS), 間接的には Fletcher-Hugh-Jones 分類やMRC Scaleなどが用いられる。身体所見では、呼吸時の姿勢・運動パターン (呼吸数, 呼吸パターン, 可動性 [特に胸部], 代償性の筋過緊張, 筋力, 協調性など) の評価も重要である。胸部X線写真や心電図に加え、肺機能検査, 呼吸筋力測定, 運動耐容能では最低限パルスオキシメータを用いた6分間歩行試験が施行される必要がある。QOLの評価には、Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) と St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) が一般に用いられている。栄養の評価では%標準体重 (%IBW), BMI (body mass index) が簡便な指標となるが、必要に応じて除脂肪体重 lean body mass (LBM) の計測や食事日記による摂取栄養の解析が行われる。また、開始前には具体的なゴール設定が行われる必要がある。

●教育・指導

表3に、順天堂医院のプログラムにおける教

1) 呼吸器内科 (メディカルディレクタ)
2) 看護部 看護相談室 (コーディネータ) 外来 病棟
3) リハビリテーション室 理学療法士 (PT)・呼吸療法士 (RT)
4) 栄養部
5) 薬剤部
6) 吸入療法室/呼吸療法士 (RT)
7) 医療福祉相談室 (MSW)
8) 臨床検査部 (呼吸機能検査室)
9) HOTプロハイター

evidence A	evidence B	evidence C
<ul style="list-style-type: none"> 運動耐容能の改善 呼吸困難感の軽減 健康関連QOLの改善 入院回数、入院期間の減少 COPDによる不安感、抑うつ軽減 	<ul style="list-style-type: none"> 上肢の筋力、持久力訓練による上肢機能の改善 トレーニングプログラム終了後の効果の持続性 生存期間の延長 	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸筋訓練の有用性、特に全身の運動トレーニングと併用時の有用性 心理社会的インターベンションの有用性

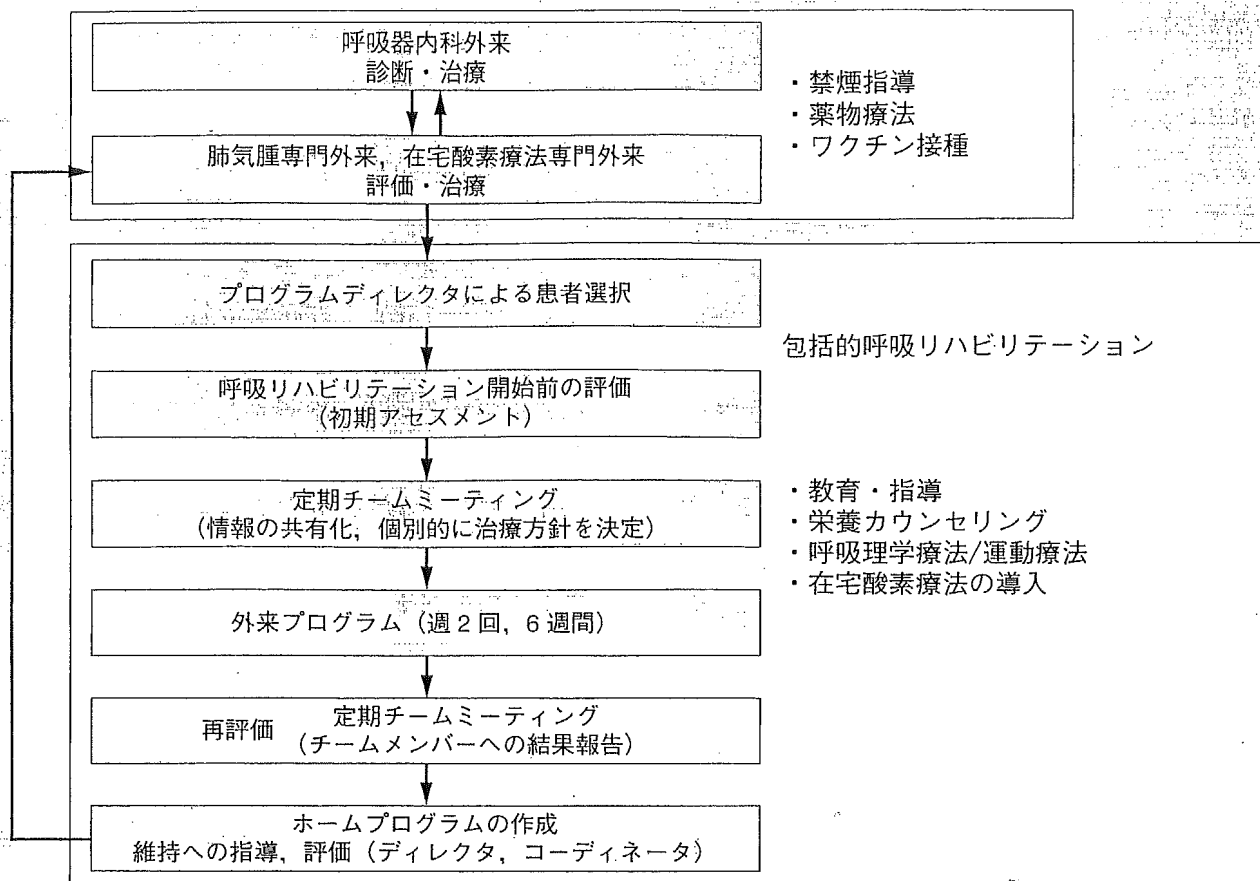


図2 外来包括的内科治療プログラムのフローチャート

表3 教育・指導プログラムの構成

- 1) 肺、心臓、呼吸筋などの解剖・生理
- 2) COPD、慢性呼吸不全の病態
- 3) 栄養指導
- 4) 薬剤指導、吸入指導
- 5) 検査(呼吸機能、胸部X線・CT、血液など)の意味
- 6) 禁煙、再喫煙の予防
- 7) 身体所見の観察法、日常現れやすい症状と対応
- 8) 感染予防、ワクチン、日常生活、住まいの工夫
- 9) パニックコントロール、気道浄化法・排痰法
- 10) 社会的支援
- 11) 在宅酸素療法、外出や旅行
- 12) 肺容量減少手術(LVRS)

育・指導内容を示した。禁煙は最も重要な治療介入となるが、喫煙者を呼吸リハビリテーションの対象とするか否かはまだ意見は一致していない。栄養指導に際しては高エネルギー、高蛋白食が食事の柱となる。エネルギーは2,000~2,300kcal(約40kcal/kg)とし、安静時エネルギー消費量

resting energy expenditure (REE) の測定可能な場合には、実測REEの1.5~1.7倍のエネルギー摂取を目標とする。蛋白質は90~100g、脂質は50~60g、糖質は300~400gを処方する。食物で十分に摂取できない場合には補助栄養剤の投与も考慮されるが、分子鎖アミノ酸を強化した成分栄養剤の有用性も報告されている。

●呼吸理学療法/運動療法

当院では、1)呼吸時の姿勢・運動パターンの改善、リラクゼーション、2)呼吸訓練[安静時・歩行時]、3)四肢体幹筋力訓練[上肢は負荷挙上]、4)呼吸筋訓練[スレッシュョルド]、5)歩行訓練[持久力]、症例により自転車エルゴ訓練を施行している。呼吸時の姿勢、運動パターンが改善傾向を示し、呼吸法を修得した後に下肢トレーニングを中心に展開している。

多くの重症COPDでは、頸部、胸郭、体幹の過度な筋緊張、胸郭の可動性の低下が認められる。本邦では、リラクセーション、ストレッチ、胸郭可動域訓練が広く普及しているが、有用性を証明する前向き試験が必要である。運動トレーニングには下肢および上肢の持久力トレーニング、筋力トレーニングおよび呼吸筋トレーニングがある。ACCP、AACVPRのガイドラインパネルは、下肢のトレーニングをA（研究計画や実施要領が整備された対照試験〔無作為化の有無は問わない〕から得た科学的証拠）、上肢のトレーニング、呼吸筋トレーニングをB（観察研究あるいは対照群を置いた試験から得られた科学的証拠であるが一貫性が欠けている）に位置づけている（前記GOLDの分類とは異なる）。一般に、プログラムの管理下では週に3～5回、1セッション30～90分間で6～12週間の期間施行される。

文献

- 1) Marx JA, Majersky LW, Wiseman S, et al. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for pulmonary rehabilitation programs. 2nd ed. Champaign: Human Kinetics Pub; 1998.
- 2) Fishman AP. NIH workshop summary. Pulmonary rehabilitation research. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 825-33.
- 3) Lareau SC, Wallack RD, Carlin B, et al. Pulmonary rehabilitation 1999: Official ATS statement. Am J

●維持

効果の維持に際してはライフスタイルの修正に踏み込んだ指導が必要で、栄養管理、感染予防に関する自己管理、修得した日々の体操や運動の習慣づけが必要である。日誌の記録も含め定期的な評価も行われる必要がある。



プログラム管理

包括的な呼吸リハビリテーションの実践に際し、アウトカムに大きく影響し、医療チーム自体の存続も左右するチームアクティビティの維持や患者モチベーションの向上に関する管理は重要である。対象患者のゴール、問題点、アウトカムを共有化し医療チームを最大限に機能させる必要がある。

当院の包括的プログラムを紹介し、呼吸リハビリテーションについて解説した。

Respir Crit Care Med 1999; 159: 1666-82.

- 4) 植木 純. プログラム管理, 事務局からの報告, 呼吸リハビリテーションのガイドラインをめぐって. 日呼吸管誌 2001; 11: 78.
- 5) NHLBI/WHO Workshop Report. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). NIH Publication No 2701A. 2001.

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

高齢者慢性閉塞性肺疾患の遺伝的病因と病態解明ならびに新治療戦略の開発

- 1) Glutathione S-transferase P1/P2(GSTP1)/P2 欠損マウスにおける喫煙負荷に対する in vivo の解析。
- 2) 高齢者慢性閉塞性肺疾患の $\beta 2$ 刺激薬吸入療法の QOL 評価

分担研究者 寺本信嗣 国際医療福祉大学保健学部 助教授

研究要旨

- 1) 高齢者慢性閉塞性肺疾患(COPD)の遺伝的病因の検討を目的として、喫煙感受性遺伝子の候補遺伝子と考えられる Glutathione S-transferase P1 (以下 GSTP1 と略) 遺伝子の生体内での機能解析を目的として gene-targeting 法により作成された GSTP1/P2 欠損マウスを用い、慢性喫煙負荷を行い、肺の生理学的、形態学的変化を解析した。その結果、GSTP1 蛋白質の欠損により慢性喫煙後は肺気腫形成がすすむことを明らかにした。
- 2) 高齢COPD患者の薬物療法の中で、重要な吸入治療薬の一つである吸入 $\beta 2$ 刺激薬fenoterol bromide (FB)の効果を生理学的側面と生活の質Quality of life (以下QOLと略)の側面から検討した。その結果、80歳以上の高齢COPD患者においても $\beta 2$ 刺激薬吸入療法は肺機能の改善、QOLの改善をもたらした。吸入抗コリン薬とともに吸入 $\beta 2$ 刺激薬についても高齢COPD患者に対する吸入療法の選択薬の一つとして考慮すべきと思われる。

A. 研究目的

1) COPD の遺伝的病因として喫煙による肺障害の感受性の高い遺伝型が注目されている。この際、喫煙刺激による肺障害を促進する遺伝要因と喫煙肺障害を防御するシステムの破綻にかかわる遺伝要因とが考えられる。我々は煙草煙に含まれる有害物質(xenobiotics)である epoxides やbenzo[a]pyrene などの解毒酵素の遺伝子多型に注目し研究を進めてきた。その過程で、Glutathione S-transferase P1 (以下GSTP1と略) 遺伝子の多型がCOPD発症とかかわることを見

出し世界に先駆けて報告した(Thorax 1999: 54: 693)。しかし、その遺伝子の機能やたんぱく質の機能について特に肺細胞での役割は不明であったため、先年度の研究において、GSTP1遺伝子をリポソーム遺伝子導入法を用いて肺細胞に発現させ、cigarette smoke extractを暴露後の細胞死に対する防御能について検討し、報告した。本年度は、GSTP1遺伝子の生体内での機能を検討する目的で、GSTP1遺伝子欠損個体(マウス)を用い、喫煙負荷後の肺の異常をGSTP1正常個体と比較して検討した。

2)慢性肺気腫を初めとする慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease, 以下 COPD と略す)患者においては、抗コリン薬に対する気道拡張反応が β 刺激薬よりも大きいことからコリン作動性神経線維による高い気道系のトーンが病態に関与する。すでに、吸入抗コリン薬が COPD 患者の肺機能、呼吸困難感、運動耐容能を改善することが知られている。しかし、もう一つ代表的な吸入拡張薬である β_2 刺激薬については、高齢患者における効果が明らかにされていない。特に加齢にともない β 受容体の数、機能の低下が報告されている(Nature 1977;267:856-858., Clin Pharmacol Ther 1979;26:181-186)ため、高齢者においては、作用が減弱する可能性があり、従来、高齢 COPD における生理学的効果、生活の質に及ぼす影響については具体的に検討されてこなかった。そこで、80歳以上の高齢 COPD 患者を対象として安定期 COPD の治療法のひとつである吸入 β_2 刺激薬 fenoterol bromide (FB)が高齢者についても有効であるか否かを、吸入前後の短期効果と吸入療法を1ヶ月間施行した前後の慢性効果について、肺機能指標とともに生活の質(QOL)の側面から変化を検討した。

B. 研究方法

1) 英国の Ninewells hospital, 分子薬理部の Henderson CJ らの研究室において gene-targeting 法により作成された GSTP1/P2 欠損マウス (Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95:5275-80) を日本に移入した。雌のマウス各 100 匹について、16 週間の慢性喫煙負荷をおこなった。喫煙負荷は、40cm \times 50cm \times 100cm のプラス

チックケージ内に pump-smoke machine (Humburg II machine)を用いて市販タバコ 1日 40本を週 6日 16週継続しておこなった。対照群は、おなじプラスチックケージの中で、machine による空気吸入を同様の時間おこなった。16 週後、16 週の時点では、死亡例はなかった。そこで、肺の圧量曲線による肺機能測定と組織計測、肺洗浄液による生化学的解析を行った。肺圧量曲線は、100%酸素で 10 分間人工換気を行ったのち、in situ で胸郭を十分切除した状態でおこなった。シリンジポンプを用い、まず 0.1ml 空気を注入し気道内圧が一定になるのをまって、再び 0.1ml づつ空気を注入し気道内圧と大気圧との差(transpulmonary pressure, Ptp)を測定した。Ptp が最大となったのち、今度は 0.1ml づつ空気を抜き、Ptp を測定した。このようにして得られた空気注入圧量を Colebatch 式(J. Appl. Physiol. 1979; 47: 683-691.)に当てはめ、肺の進展度を示す指数 k を算出した。組織計測は、25cmH₂O 定圧灌流固定した肺組織を切り出して切片を作成し、平均肺胞間距離(mean linear intercept, MLI)、破壊係数(destructive index, DI)について行った。気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage, BAL)は、HBSS 液にて 1 ml で 2 回繰り返した。Elastase activity, glutathione content, oxidized glutathione(GSSG), を測定した。また、BAL 液中の遊離細胞 10⁵ 個に対する活性酸素産生量を測定した。

2)80歳以上の高齢 COPD 患者 20 名(82.3 \pm 0.2 歳)を対象とした。COPD は 1 秒量が予測肺活量の 70%未満、肺拡張散能 Dlco が予測値の 60%未満で、胸部 X 線写

真上、肺過膨張所見が明らかなものとした。まず、急性効果の試験として吸入 β_2 刺激薬 fenoterol bromide (FB) 2パフ (200 mg) 吸入させ吸入前後で肺機能の変化、運動時呼吸困難感の変化について検討した。肺機能検査は CHESTAC 55V (チェスト社) を用い肺活量 FVC, 1 秒量 FEV1 を測定した。呼吸筋力測定は、Black & Hyatt の方法に従い、口腔内圧法で座位にて全肺気量位における最大呼気圧 (PEmax)、残気量位における最大吸気圧 (PImax) を測定した。運動時呼吸困難感については、自転車エルゴメータを用い 10 ワット漸増法による運動負荷試験を自覚的最大の負荷量にまで行い、質量分析計 (WLCS-1400, Westron corp., Japan) と気流計で分時換気量 V_T 、酸素摂取量 Vo_2 、炭酸ガス排泄量 Vco_2 を計測した。運動時の呼吸困難度を Borg scale (BS) により評価し、既報 (Teramoto S, et al. Chest 103:1774, 1993) のごとく、BS- Vo_2 回帰直線から、その傾き (Borg scale slope, BSS)、X 切片 (Threshold load of dyspnea (TLD)) を算出し定量的に比較した。

次に慢性効果の評価するため、吸入吸入 β_2 刺激薬 (FB) を 1 日 3 回、計 0.6mg 吸入させる吸入療法を 1 ヶ月間施行し、吸入療法開始前と吸入療法施行後の肺機能変化、生活の質 (QOL) の変化について検討した。QOL の評価は St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ) を用いた。

測定値は、平均値±標準誤差で示した。統計学的検討は Stat View 4.0 (Abacus concept, Aldesly, California) を用いて、吸入薬吸入前後の変化については、Paired t test で検討し、個々の測定値の相関関係には、単相

関分析を行い $p < 0.05$ もって有意とした。

(倫理面への配慮)

2) の高齢 COPD 患者の研究においては、全例で研究の内容について本人に説明し、文書でインフォームドコンセントを得た上で行った。

B. 研究結果

1) 肺の elasticity の指標である、P-V 曲線指数 k は、喫煙後の GSTP1/P2 null mouse がコントロールマウスの喫煙後に比べ高値であった (図 1)。したがって、GSTP1/P2 null mouse では喫煙後、肺が伸びやすいといえる。

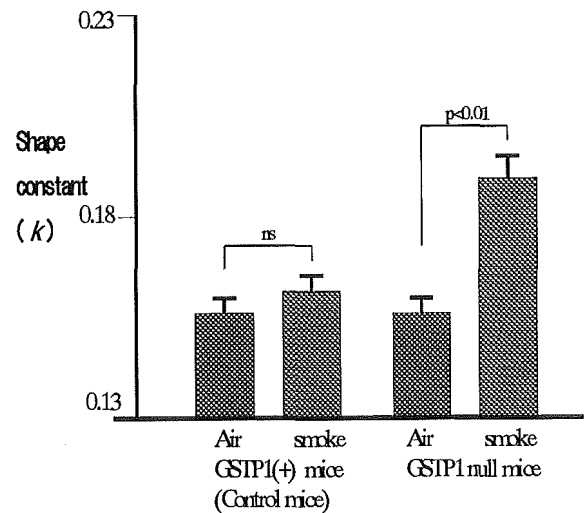


図 1 Effects of chronic cigarette smoke exposure on the shape constant (k) of the P-V curves in GSTP1 null mice

組織計測でも、MLI は、喫煙後の GSTP1/P2 null mouse がコントロールマウスの喫煙後に比べ高値であった (図 2)。したがって、GSTP1/P2 null mouse は喫煙後、気腔の拡大を生ずる。これらの所見は、喫煙後によって GSTP1/P2 null mouse は肺気腫様の変化を生ずることが明らか

となった。

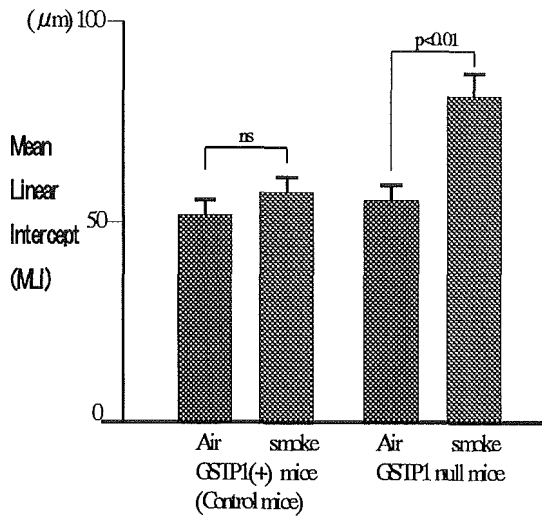


図 2 Effects of chronic cigarette smoke exposure on the airspace enlargement in GSTP1 null mice

しかし、生化学的には、エラスターゼ活性、活性酸素産生量についてはnull mouseとコントロールマウスとの間に明らかな差はなかった。また、肺内GSH量についても明らかな差はなかった。GSTP1/P2 null mouseにおいても肺組織のGSH含量は普通のマウスと同様と考えられた。但し、GSHの酸化の指標であるGSSG/GSH比については、GSTP1/P2 null mouseが有意に高く、一定の酸化ストレスに対し防御能力が低い可能性が示唆された。

しかし、これだけで肺の気腫性変化を生ずるとは考えにくく、さらに、喫煙肺障害が生ずる機序についての検討が必要である。

2) 高齢者COPD患者の吸入β2刺激薬の吸入療法の効果

FB吸入後はVC、FVC、FEV₁は有意に増加し、RV、RV/TLCは減少した。呼吸筋力については、最大吸気圧(P_Imax)は、吸入後に有意に増加したが、最大呼気圧(P_Emax)

は明らかな増加を示さなかった(Table 1)。

Table 1 Pulmonary function data before and after the acute inhalation of FB

	Before FB inhalation	After FB inhalation
FVC (L)	2.37±0.11	2.50±0.11*
%FVC(%)	73.5±2.8	77.6±2.9*
FEV ₁ (L)	1.21±0.09	1.36±0.09*
FEV ₁ %(%)	37.6±4.1	42.2±4.2*
PEFR (L/s)	3.99±0.42	4.36±0.48*
TLC (L)	4.99±0.18	5.02±0.18*
VC (L)	2.59±0.11	2.82±0.12*
FRC (L)	3.28±0.11	2.99±0.12*
RV (L)	2.38±0.16	2.20±0.13*
RV/TLC(%)	47.5±2.1	43.8±2.0*
P _I max (cmH ₂ O)	47.6±3.1	60.3±4.2*
P _E max	72.6±4.6	75.1±4.8

Presented as mean±SE

運動時呼吸困難感については、体動に伴う息切れの開始の指標となるTLDについては、吸入前後で有意の変化を示さなかったが、運動負荷量の増加にともなって増加する息切れの度合いを示すは、FB吸入によって低下を示した(Table 2)。

Table 2 Pulmonary function data before and after the acute inhalation of FB

	Before FB	After FB
BSS (BS/L/min)	27.±2.6	22.4±2.2*
TLD (ml/min)	392±22	410±31
Vo ₂ max(ml/min)	687±39	7823±45*

Presented as mean±SE

TLD、BSSと安静時肺機能との関連を検

討した結果、BSSとFEV₁、RV/TLC、P_Imaxとが有意の一次相関を示したが、TLDは安静時肺機能指標と有意の相関を示さなかった。

安静時肺機能の成績は、FBの定期吸入一ヵ月後においても、吸入後には同様の差を認め、吸入前後のパラメータの変化率は、急性効果と比べ差がなかった (Table3)。 Pulmonary function data one month after the regular inhalation of FB

	Before FB	One month after FB
FVC (L)	2.38±0.11	2.50±0.11*
%FVC (%)	73.7±2.8	77.±2.9*
FEV ₁ (L)	1.22±0.09	1.37±0.09*
FEV ₁ % (%)	37.8±4.1	42.5±4.3*
PEFR (L/s)	4.00±0.41	4.35±0.48*
TLC (L)	5.01±0.17	5.00±0.16*
VC (L)	2.61±0.11	2.83±0.12*
FRC (L)	3.26±0.11	2.96±0.12*
RV (L)	2.34±0.15	2.17±0.12*
RV/TLC	46.8±2.1	43.5±2.0*
P _I max	47.8±3.0	58.4±4.3*
P _E max	72.2±4.5	73.6±4.7

Presented as mean±SE

一方、SGRQで評価したQOLスコアは、吸入開始前一ヶ月と吸入後一ヶ月を比較するとsymptom、impact、activityの全ての項目で有意の低下を示した。

(Table4) Mean score of St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

	BeforeFB	After FB
total SGRQ	54.1±2.6	47.4±2.4*
SGRQ symptom	77.1±4.6	69.4±4.2*
SGRQ impact	45.1±2.9	39.4±2.4*
SGRQ activity	54.5±3.2	48.6±2.8*

Presented as mean±SE

* p <0.01 compared with the data before inhalation of FB

C. 考察

1) マウスのGSTPは、GSTP1、 GSTP2がクローニングされており、両者は2.5kb間隔でタンデムに位置している。GSTP1を欠失させ、 GSTP2をtruncatedしたコンストラクトを作成し、ES細胞に遺伝子導入し、両遺伝子の発現がES細胞中に見られないことを確認し、マウスを作成した。

マウスのGSTPはGSTP1遺伝子発現がGSTP2発現量をはるかに上回るため、両者を欠失させた場合その影響は、主にGSTP1遺伝子発現がないものと考えてよい。

本研究では、GSTP1/P2 null mouseに対する喫煙肺障害を検討した。その結果、慢性喫煙負荷によってGSTP1/P2 null mouseは肺気腫様の変化を生ずることが明らかとなった。したがって、ヒト個体における喫煙後の肺気腫形成のよいモデル動物と考えられ、同時に高齢COPD患者の病態研究に重要な情報を提供しえるものと考えられる。

2) 今回の検討から、β2刺激薬吸入によって一秒量の改善、最大呼気流速の改善

がみられ、高齢の COPD 患者についても β 2 刺激薬吸入によって気流閉塞が改善することが確認された。また、肺気量各分画の検討では、機能的残気量、残気量、残気率の低下がみられ。安静換気において air trapping の改善と死腔換気の減少がみられた。この吸入後の変化は、定期吸入一ヵ月後の吸入前後の検査においても同様に観察された。従来、 β 2 刺激薬は薬剤の連続使用により、その効果が減弱する tachyphylaxis が認められることが知られているが、今回の検討のように一日 3 回の定期吸入を一ヶ月継続した場合では、明らかな tachyphylaxis は認められなかった。

今回は急性効果だけでなく、 β 2 刺激薬を一ヶ月間定期吸入した場合の日常生活動作についても検討した。COPD 患者の生活の質を評価するために SGRQ を使用した。SGRQ の QOL 評価は、symptom、impact、activity の 3 つの項目で判定されるが、今回の検討では、この全ての項目で、吸入後には改善がみられた。したがって、急性効果のみならず、一ヶ月の定期吸入によって慢性に息切れや日常生活動作を改善し、QOL の改善をもたらす可能性が考えられる。

しかし、COPD は慢性で進行性の疾患であるため、慢性効果を確認するのは、1 年以上の長期の追跡が必要である。また、薬剤の定期吸入が COPD の気道炎症の改善や経年的気流閉塞の進行を抑制するかについても今後検討が必要である。

結論

1) 本研究において、慢性喫煙負荷によって GSTP1/P2 null mouse は肺気腫様の変化

を生ずることが明らかとなった。したがって、ヒト個体における喫煙後の肺気腫形成のよいモデル動物と考えられ、同時に高齢 COPD 患者の病態研究に重要な情報を提供しえるものと考えられる。

2) 高齢 COPD 患者の薬物療法につき、吸入 β 2 刺激薬の吸入療法が生活の質の改善に有効なことを QOL の定量的評価法である St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ) 質問紙票により解明した。吸入 β 2 刺激薬は高齢 COPD 患者の吸入療法の一つとして考慮すべきと思われる。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

論文発表

1) Ishii T, Matsuse T, Igarashi H, Masuda M, **Teramoto S**, Ouchi Y. Tobacco smoke reduces viability in human lung fibroblasts: protective effect of glutathione S-transferase P1. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol** 2001;280: L1189–L1195.

2) Ishii T, Keicho N, **Teramoto S**, Azuma A, Kudoh S, Fukuchi Y, Ouchi Y, Matsuse T. Association of Gc-globulin variation with susceptibility to COPD and diffuse panbronchiolitis. **Eur Respir J**. 2001; 18: 753-757.

3) **Teramoto S**, Matsuse T, Fukuchi Y. Public knowledge, attitudes, and experiences with antibiotic use for acute bronchitis. **Am J Med**. 2001 ;110: 243-244.

4) Morio Y, Muramatsu M, Takahashi K, **Teramoto S**, Oka T, Fukuchi Y. Distal airspace enlargement in the Fawn-Hooded