

rat: Influences of aging and alveolar wall destruction. **Respiration**. 2001; 68:78-86.

5) **Teramoto S**, Kume H. The role of nuclear factor-kappa B activation in airway inflammation following adenovirus infection and COPD. **Chest** 2001;119:1294-1295.

6) **Teramoto S**, Ishii T. No association of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism and COPD in Caucasian smokers and Japanese smokers. **Chest**. 2001;119:315-316.

7) **Teramoto S**, Ishii T, Matsuse T. Chronic obstructive pulmonary disease and gene polymorphisms. **Respiratory Crit Care Medicine** (in press)

8) 寺本信嗣. 高齢 COPD 患者における吸入抗コリン薬の肺機能および生活の質に及ぼす効果. 日本老年医学会誌 38:519-522, 2001

9) .石井健男、慶長直人、寺本信嗣、吾妻良太、工藤翔二、福地義之助、大内尉義、松瀬 健 : NADPH/NADH oxidase の遺伝子多型とびまん性汎細気管支炎(DPB)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)との関連についての検討. 日本呼吸器学会誌 39:328-331, 2001.

F. 知的財産の出願・登録情報
(予定を含む。)

なし。

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

慢性閉塞性肺疾患における体成分の変化と運動耐容能との関連性

奈良県立医科大学第二内科 吉川雅則、木村 弘、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二

研究要旨：安定期の慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者の lean body mass(LBM)、fat mass(FAT)、bone mineral content(BMC)を dual energy X-ray absorptiometry(DXA)を用いて評価し、最大酸素摂取量($\dot{V}O_{2max}$)との関連を検討した。LBM、BMC は中等度以上の体重減少患者で、FAT は軽度の体重減少患者で対照群よりも有意に減少していた。特に LBM、FAT、BMC ともに体幹部での減少が高度であった。多変量解析では Total LBM は $\dot{V}O_{2max}$ の有意な規定因子であったが下肢 LBM は重症例($FEV_1 < 35\% \text{ predicted}$)では規定因子として選択されなかった。また BMC は $\dot{V}O_{2max}$ と有意に相関していた。LBM と BMC は運動耐容能と密接に関連しており、その評価は病態解析として有用と考えられる。

分担研究者、所属施設名、職名
木村 弘 奈良県立医科大学 教授

A. 研究目的

COPD 患者に認められる高率な体重減少は 19 世紀後半より既に知られていたが、疾患の避けがたい終末像として理解されていた。しかし、米国 NIH-IPPB trial での大規模な疫学的調査で体重減少が肺機能とは独立した予後決定因子であることが示され、栄養障害の臨床的重要性が再認識された。その後、栄養障害の原因、病態生理や quality of life(QOL)との関連などに関する報告が蓄積されつつある。

臨床栄養評価において体成分(body

composition)の正確な評価が最も重要である。近年、bioelectrical impedance analysis(BIA)や dual energy X-ray absorptiometry(DXA)が簡便で非侵襲的かつ正確な全身の体成分の評価法として臨床応用が可能となった。特に DXA は骨格筋量の指標となる lean body mass (LBM)と体脂肪量(fat mass : FAT)に加え骨塩量(bone mineral content : BMC)の測定、各体成分の上肢、下肢、体幹の subregion 別の評価が可能であり現状では gold standard と言える。

COPD 患者においては呼吸筋や四肢運動筋を含む LBM の減少が運動耐容能の低下要因であると推測され、呼吸リハビリテーションの構築においては全身各部位での筋

肉量即ち筋萎縮の状況を個別に把握することは有用である。また、骨粗鬆症は腰背部痛による activities of daily living(ADL)の低下や骨折による長期臥床などによって高齢者の QOL を低下させる重大な要因である。COPD 患者では喫煙や低肺機能による ADL の低下、吸入・内服ステロイド治療などの多様な骨粗鬆症の危険因子に直面している。加齢は骨量減少の生理的危険因子であり、わが国の COPD 患者は欧米と比較して高齢者の占める比率が高く、骨粗鬆症の合併についての検討は重要と考えられる。

今回我々は、安定期 COPD 患者の LBM、BMC、FAT を DXA で測定し、上肢、下肢、体幹の subregion における評価を行い、各体成分の分布状態を肺機能の重症度別に比較した。さらに各体成分と運動耐容能との関連も検討した。

B. 研究方法

対象は継続的なステロイドの全身投与を受けていない男性 COPD 患者 40 例(平均年齢 68.4 ± 5.7 歳)で、FEV1%predicted は平均 $46.7 \pm 23.5\%$ であった。患者群は American Thoracic Society(ATS)の基準により、FEV1%predicted が 35%以上の非重症群(A群)23 例と重症群(B群)17 例の 2 群に分けて検討した。健常対照 12 例は全例男性で平均年齢 70.7 ± 5.8 歳であった。

1、呼吸機能検査

FUDAC 70[®](フクダ電子社製)を用いて標準的方法で行なった。肺拡散能は 1 回呼吸法、肺気量はヘリウム希釈法で測定した。

2、体成分分析

体成分分析は Lunar DPX[®](ルナー社製)を用いて DXA 法で施行し、BMC、FAT、

LBM の 3 成分を評価した。各体成分は上肢、下肢、体幹の subregion について個別に評価し、標準体重 (ideal body weight; IBW) に対する比率を算出した。また、各 subregion の Total に対する比率を distribution として評価した。

3、運動負荷試験

呼気ガス分析下に自転車エルゴメーターで毎分 10W のランプ負荷による運動負荷試験を行なった。運動負荷は症候限界性に行い、最大換気量(maximal exercise ventilation; $\dot{V}E_{max}$)、最大酸素摂取量(maximal oxygen uptake; $\dot{V}O_{2max}$)、最大負荷量(maximal work rate; WR_{max})、最大心拍数(maximal heart rate; HR_{max})を測定した。呼気ガス分析は Vmax229[®](Sensor Medicus 社製)を用いて breath by breath 法で測定し、運動中はパルスオキシメーターによる経皮的酸素飽和度(SpO₂)をモニターリングした。

4、統計学的解析

2 群間の比較は unpaired t test で行い、 $\dot{V}O_{2max}$ と各肺機能指標および体成分との関連は Pearson の相関係数で評価した。また、各群別に Stepwise 法による多変量解析を用いて $\dot{V}O_{2max}$ の規定因子を求めて回帰式を作成した。いずれも $p < 0.05$ を有意とした。

C. 研究結果

1、対象の背景および肺機能の比較 (Table1)

患者群の%IBW と BMI は対照群よりも有意に低下していた($p < 0.001$)。患者群における 2 群間の比較では、年齢と身長に有意差は認めなかったが、%IBW および BMI

は B 群で有意に低下しており、より高度な栄養障害を認めた。B 群では閉塞性換気障害、肺過膨張は A 群より重症であったが%

Table 1 Anthropometric and pulmonary function data

Variables	Total group	Group A (FEV1 ≥ 35% pred.)	Group B (FEV1 < 35% pred.)	Controls
Age, yr	68.4 ± 5.7	68.4 ± 5.2	68.4 ± 6.5	70.7 ± 5.8
Height, cm	162.8 ± 6.0	163.9 ± 5.6	161.2 ± 6.6	161.9 ± 7.2
Weight, kg	49.8 ± 7.9 \$	53.5 ± 6.2	44.7 ± 7.2 #	56.9 ± 6.5
% BW, %	84.7 ± 11.5 \$	80.2 ± 9.9	77.2 ± 9.3 #	98.6 ± 6.7
BM L/kg/m ²	18.7 ± 2.5 \$	19.9 ± 2.2	17.2 ± 2.1 #	22.5 ± 1.3
FEV1, % pred.	46.7 ± 23.5	61.0 ± 21.4	27.3 ± 4.9 #	
FEV1/FVC, %	42.5 ± 12.2	49.8 ± 10.4	32.5 ± 5.7 #	
V/C, % pred.	84.6 ± 22.6	94.9 ± 19.6	70.8 ± 19.0 #	
DLco, % pred.	46.2 ± 22.8	50.7 ± 22.1	40.1 ± 22.4	
BV/LC, %	57.6 ± 10.5	52.8 ± 8.9	64.0 ± 9.1 #	
HVV, % pred.	51.8 ± 27.9	67.2 ± 27.1	30.3 ± 6.6 #	
PaO2, mmHg	72.7 ± 8.6	74.2 ± 8.1	70.6 ± 9.0	
PaCO2, mmHg	44.0 ± 5.1	42.5 ± 4.5	46.0 ± 5.3 *	

\$ p < 0.001; Total group vs Control, # p < 0.001; group A vs group B, * p < 0.05; group A vs group B

DLco や PaO2 は有意差を認めなかった。

2、体成分の比較

BMC は対照群 2.33 ± 0.37kg に対し患者群 2.14 ± 0.4kg と低下傾向を認めた (p=0.16)。FAT は対照群 9.80 ± 3.04kg と比較し患者群 7.31 ± 4.09kg と有意に低下していた (p < 0.05)。LBM は対照群 43.39 ± 6.44kg に対し患者群 40.83 ± 5.54kg と低下傾向を認めた (p=0.18)。体重減少の程度で層別化して検討すると、対照群と比較し FAT は軽度体重減少群 (90% > %IBW ≥ 80%) から有意に減少していたが、BMC と LBM は中等度以上の体重減少群 (%IBW < 80%) で有意に減少していた。体重非減少群 (%IBW ≥ 90%) では BMC、FAT、LBM ともに有意差を認めなかった (Figure 1)。

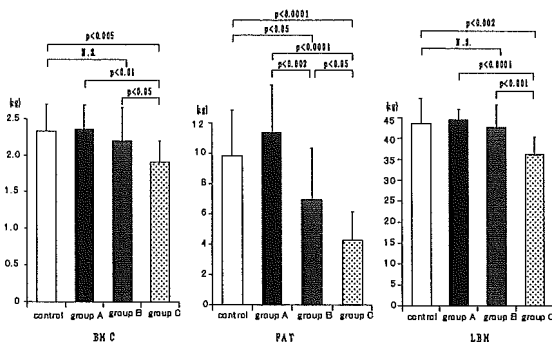


Figure 1 Body composition in COPD patients and controls
Group A, % BW ≥ 90, group B, 80 > % BW ≥ 80, group C, % BW < 80

3、体成分の分布

1) subregion の比較 (Table 2)

Table 2 Body composition of subregion in COPD patients and controls

	BMC	FAT	LBM
arms/IBW	0.5 ± 0.1 (0.6 ± 0.1)	1.1 ± 0.8 (1.5 ± 0.8)	6.5 ± 1.6 (7.3 ± 1.2)
legs/IBW	1.3 ± 0.2 (1.5 ± 0.3)	4.7 ± 2.0 (5.8 ± 2.3)	23.7 ± 3.5 (23.6 ± 4.7)
trunk/IBW	1.0 ± 0.3 * (1.2 ± 0.3)	5.6 ± 3.6 * (7.8 ± 2.8)	32.8 ± 3.5 * (35.8 ± 3.8)

(); control value, # p < 0.05; COPD vs controls

BMC と FAT では対照群と比較し上肢と下肢は減少傾向を認め、体幹部では有意に減少していた (p < 0.05)。LBM は上肢では減少傾向、下肢では差を認めなかったが、体幹部では有意な減少を認めた (p < 0.05)。

2) distribution の比較 (Table 3)

Table 3 Distribution of BMC, FAT and LBM in COPD patients and controls

	BMC	FAT	LBM
arms/total	14.3 ± 1.5 (13.6 ± 1.1)	8.2 ± 2.2 (8.4 ± 2.0)	9.3 ± 1.6 (8.9 ± 1.0)
legs/total	36.6 ± 2.2 (35.8 ± 3.3)	41.2 ± 7.6 * (34.4 ± 3.2)	34.0 ± 2.3 (32.5 ± 2.8)
trunk/total	26.1 ± 3.6 (27.7 ± 2.7)	43.7 ± 4.8 * (47.6 ± 2.7)	47.2 ± 1.9 (48.2 ± 2.2)

(); control value, # p < 0.01; COPD vs controls

BMC の distribution は対照群と比較し有意な変化を認めなかったが、上肢では高値傾向、体幹部で低値傾向を認めた。FAT では上肢は有意差を認めなかったが下肢では有意に高値、体幹部は有意に低値を示した (p < 0.01)。LBM は下肢では高値傾向を示したが、体幹部で低値傾向を示した。

3) 肺機能の重症度別の比較

2 群間の比較では、B 群において BMC/IBW および下肢、体幹部の BMC の有意な減少を認めたが、上肢の BMC は有意差を認めなかった。FAT/IBW および上肢、

下肢、体幹の FAT はすべて 2 群間で有意差を認めなかった。LBM/IBW および上肢、下肢、体幹の LBM はすべて B 群で有意に低下していた。

Table 4 Distribution of BMC, FAT and LBM in group A and group B

	Group A (FEV1 ≥ 35% pred.)	Group B (FEV1 < 35% pred.)
BMC/IBW	3.8 ± 0.6	3.4 ± 0.5 *
BMC arm s/BMC	14.0 ± 1.2	14.8 ± 1.8
BMC legs/BMC	36.4 ± 2.1	37.0 ± 2.4
BMC trunk/BMC	27.3 ± 3.0	24.4 ± 3.8 *
FAT/IBW	13.7 ± 7.4	10.7 ± 5.5
FAT arm s/FAT	8.2 ± 2.5	8.2 ± 1.8
FAT legs/FAT	39.5 ± 6.7	43.4 ± 8.3
FAT trunk/FAT	44.7 ± 4.8	42.3 ± 4.6
LBM/IBW	73.6 ± 5.1	63.2 ± 5.7 #
LBM arm s/LBM	9.5 ± 1.8	8.9 ± 1.2
LBM legs/LBM	34.7 ± 2.1	33.0 ± 2.2 *
LBM trunk/LBM	47.0 ± 2.1	47.5 ± 1.6

p < 0.001, * p < 0.05; group A vs group B

distribution の比較では BMC trunk/BMC と LBM leg/LBM が B 群で有意に低値を示した (Table 4)。また、FAT legs/FAT が B 群で高値傾向を認めた (p = 0.11)。

4、運動能の比較 (Table 5)

Table 5 Physiologic variables during maximal exercise on cycle ergometry

	Total group	Classification on the basis of FEV1	
		Group A	Group B
$\dot{V}E$ max, L/min	32.7 ± 11.1	38.8 ± 9.9	23.8 ± 7.5 #
$\dot{V}E$ max, %pred.	62.8 ± 24.6	66.1 ± 22.4	35.9 ± 10.2 #
$\dot{V}O_2$ max, mL/min	622.1 ± 272.4	773.3 ± 257.0	417.8 ± 112.9 #
$\dot{V}O_2$ max, %pred.	55.0 ± 18.8	64.0 ± 18.0	42.0 ± 10.6 #
$\dot{V}E$ max/ $\dot{V}O_2$ max	89.5 ± 23.2	79.1 ± 21.5	104.8 ± 18.5 *
HR max, %pred.	81.7 ± 10.1	80.8 ± 10.2	83.2 ± 10.1
$\Delta SpO_2, \%$	6.3 ± 6.3	5.5 ± 5.7	7.1 ± 4.8

$\dot{V}E$ max = maximal exercise ventilation; $\dot{V}O_2$ max = maximal exercise rate; $\dot{V}O_2$ max = maximal oxygen uptake; HR max = maximal heart rate; ΔSpO_2 = the difference in SpO_2 between a rest and an exercise. * p < 0.01, # p < 0.001 group A vs group B

$\dot{V}E$ max, WR max, $\dot{V}O_2$ max はすべて B 群で有意に低下していた (p < 0.001)。

HR max %pred. と運動前後の SpO_2 低下は両群間で有意差を認めず、dyspnea index である $\dot{V}E$ max/MVV は B 群で有意に高値を示した。

5、体成分と肺機能および $\dot{V}O_2$ max との関連

BMC/IBW はすべての肺機能指標と有意

な相関を認めなかった。FAT/IBW は % DLco とのみ有意な相関を認めた (r = 0.448, p < 0.01)。LBM/IBW は FEV1 (r = 0.488, p = 0.0012)、DLco (r = 0.497, p = 0.0009)、RV/TLC (r = -0.488, p = 0.0012)、MVV (r = 0.528, p = 0.0007) などの肺機能指標と有意に相関していた。

$\dot{V}O_2$ max は FEV1、RV/TLC、MVV、DLco、LBM/IBW と有意に相関していた (Figure 2)。

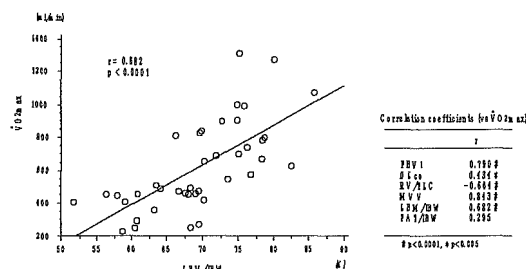


Figure 2 Relationship between $\dot{V}O_2$ max and LBM/IBW in COPD patients

一方、FAT/IBW とは関連を認めなかった。多変量解析では $\dot{V}O_2$ max の有意な規定因子として MVV と LBM/IBW が選択され、回帰式: $\dot{V}O_2$ max = 7.577 × MVV + 13.107 × LBM/IBW - 579.08 (R² = 0.813, p < 0.0001) で表された。さらに下肢の LBM と $\dot{V}O_2$ max との関連を検討すると、LBM legs/IBW は Total group および A 群では $\dot{V}O_2$ max と有意な相関を認めたが、B 群では関連を認めなかった (Figure 3)。

多変量解析では Total group および A 群では MVV と LBM legs/IBW が有意な規定因

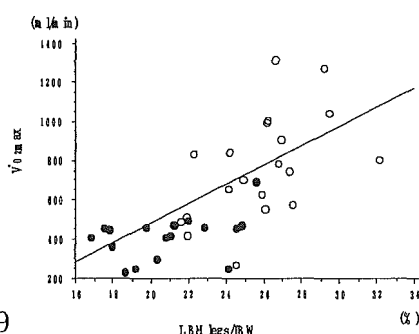


Figure 3 Relationship between $\dot{V}O_2$ max and LBM legs/IBW in group A (open circles) and in group B (closed circles). The continuous line shows the regression line in total group.

子として選択され、回帰式は Total group : $\dot{V}O_{2max} = 7.62 MVV + 28.235 LBM$ legs/IBW - 337.54 ($R^2=0.805$, $p<0.0001$)、A 群 : $\dot{V}O_{2max} = 6.943 MVV + 42.408 LBM$ legs/IBW - 651.62 ($R^2=0.728$, $p<0.0001$)で表された。B 群では $\dot{V}O_{2max} = 11.385 MVV + 153.18$ ($R^2=0.421$, $p=0.0089$)であった。また、 $\dot{V}O_{2max}$ は BMC/IBW とも有意に相関していた (Figure 4)。

D. 考察

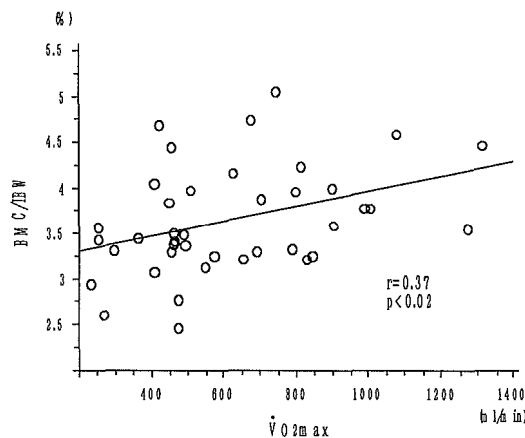


Figure 4 Relationship between $\dot{V}O_{2max}$ and BMC in COPD patients

COPD 患者では病状の進行にともない全身性に影響が認められるようになる。栄養障害は予後や病態生理との密接な関連から重要視されており、包括的かつ正確な栄養評価が求められる。今回の検討では、DXA 法で体成分を測定し、上肢、下肢、体幹の 3 部位において個別に評価した。DXA 法は非侵襲的な体成分分析法としては、現在最も信頼性が高い評価法のひとつである。BIA 法も簡便で、ベッドサイドで測定可能であるが DXA 法と比較し、BMC の評価ができないことや LBM を過大評価する可能性が指摘されている。今回の横断的検討で

は、軽度の体重減少では FAT のみが減少し、中等度以上の体重減少では BMC と LBM も減少するという体重減少にともなう体成分の変化が認められた。体成分の subregion 別の評価はほとんど行なわれていなかったが、今回の検討で BMC、FAT、LBM のすべてが体幹部での減少が高度であることが明らかになった。上肢においてもすべて減少傾向であったが、下肢の LBM が比較的保持されていた。これらの結果から、COPD 患者では栄養障害の影響は体幹部に強く認められる可能性が示唆された。

LBM は呼吸筋力や運動能との関連が報告されており、最近 health-related quality of life (HRQoL) との関連も示されている。今回の検討でも、LBM は換気能力とともに最大運動能の有意な規定因子であることが確認された。さらに、各 subregion における LBM を評価し、筋萎縮の程度が異なるか否かを検討した。肺機能重症例では非重症例と比較し下肢筋の disproportional な萎縮が示唆された。一般に、栄養障害による筋萎縮では上肢が優位とされており、下肢筋の萎縮の要因として、栄養障害のみでなく肺機能低下に起因する日常生活活動の制限が関与している可能性が推測される。

近年、COPD 患者の運動能の規定因子として、末梢運動筋の機能的、質的变化が注目されている。下肢筋の筋力低下や筋肉内 oxidative enzyme の減少と運動能の低下との関連が報告されているが筋量との関連については明確ではない。今回の検討では、非重症例では下肢筋量と $\dot{V}O_{2max}$ は有意に相関していた。その機序として $\dot{V}O_{2max}$ が心肺機能のみならず実際に酸素を消費する運動筋量によっても規定される可能性が考

えられる。また、COPD 患者の運動早期での乳酸の上昇は、運動筋における citrate synthase(CS)や 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase(HADH)などの oxidative enzyme の減少に起因しており、これらの酵素活性と $\dot{V}O_2\max$ との相関が報告されている。運動筋の oxidative capacity の低下が、筋量の減少か、構造的変化か、あるいは両者に起因するものかについて明確な結論が得られていない。しかし、 ^{31}P -NMR による骨格筋代謝の検討では、運動早期の anaerobic glycolysis と筋量との相関が報告されており、少なくとも筋量が oxidative capacity の規定因子の一つであると考えられる。

一方、重症例では換気能力のみが $\dot{V}O_2\max$ を規定因子しており下肢筋量は $\dot{V}O_2\max$ と相関を認めなかった。重症 COPD 患者では末梢運動筋の機能低下よりも心肺機能の低下が運動能に重大な影響を及ぼすとの報告や、下肢の筋力トレーニングが、必ずしも $\dot{V}O_2\max$ や 6 分間歩行距離などの運動能を改善しないとの報告もみられる。今回の結果からも末梢運動筋の運動能への関与は肺機能の重症度に依存し、重症例では $\dot{V}O_2\max$ で評価される最大運動能の改善に対する下肢筋のトレーニングの有効性は低く lung volume reduction surgery などの換気能の有意な改善をもたらす治療法の必要性が示唆された。

慢性呼吸器疾患において骨粗鬆症に起因する椎体骨折は肺機能に直接的な影響を及ぼし、腰背部痛は disability を助長して病態を悪化させる要因となる。COPD 患者での骨量減少には多くの関連因子が存在するが、特に吸入や経口投与されるステロイド

の関与が重要視されている。しかし、ステロイド非投与患者においても腰椎骨密度の減少や高率な椎体骨折の合併が報告されている。今回の検討でも、有意な BMC の減少が確認され、ステロイド以外の要因の関与が示唆される。

COPD 患者では“pulmonary cachexia”とも言うべき栄養障害を高率に合併することは既に報告してきた。今回、中等度以上の体重減少患者では BMC の有意な減少が認められた。欧米でも BMI が骨密度の最も重要な規定因子として報告されており、COPD 患者においても栄養障害と骨粗鬆症との密接な関連が推測される。また、体幹部の BMC が上肢、下肢と比較してより鋭敏に減少することが示唆された。体幹部は脊椎や肋骨など骨代謝回転の速い海綿骨の比率が高いために栄養障害の影響を強く受ける可能性があるが機序についてはさらに検討を要する。また、BMC は肺機能指標と有意な相関を認めなかったが、下肢と体幹部の BMC は肺機能重症例では有意に減少していた。特に体幹部の BMC は disproportional に減少しており重症例での椎体骨折の危険性が示唆された。

一般に活動性の低下も重大な骨粗鬆症の危険因子であり、運動療法が骨量の増加に有効であることが知られている。今回の検討では $\dot{V}O_2\max$ は BMC と有意に相関しており、肺機能よりも運動能の低下がより強く BMC の低下に関与していると考えられる。10 分間歩行距離は BMC と有意な正の相関を示し、その後の経過における BMC の低下とも関連するとの報告もみられる。

E. 結論

COPD 患者では栄養障害にともない

BMC、FAT、LBMの減少が認められ、各体成分の変化は上肢、下肢、体幹によって差違が認められた。LBMとBMCは運動能とも密接に関連しており、これらの正確な評価と保持・増加を主眼とした栄養治療と運動療法の必要性が示唆された。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

- 1) M. Yoshikawa, T. Yoneda, H. Takenaka, A. Fukuoka, Y. Okamoto, N. Narita, & K. Nezu: Distribution of muscle mass and maximal exercise performance in patients with COPD. *Chest*, 119: 93 – 98, 2001.
- 2) T. Yoneda, M. Yoshikawa, A. Fu, K. Tsukaguchi, Y. Okamoto & H. Takenaka: Plasma levels of amino acids and hypermetabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition*, 17: 95 – 99, 2001
- 3) K. Nezu, M. Yoshikawa, T. Yoneda, K. Kushibe, T. Kawaguchi, M. Kimura, A. Kobayashi, H. Takenaka, A. Fukuoka, N. Narita, S. Taniguchi: The effect of

nutritional status on morbidity in COPD patients undergoing bilateral lung reduction surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 49: 216 – 220, 2001

- 4) 米田尚弘、吉川雅則：COPDに対する栄養管理.呼吸器悪液質の改善をめざして. *医学のあゆみ* 196: 669 – 674, 2001
- 5) 竹中英昭、吉川雅則、米田尚弘：COPDをどうするか？栄養管理とその処方 今月の治療 9: 430 – 432, 2001

H.知的財産の出願・登録情報

(予定を含む。)

なし。

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の急性増悪予測 における栄養状態の重要性

竹中 英昭* 吉川 雅則* 福岡 篤彦* 玉置 伸二*
米田 尚弘* 成田 亘啓* 木村 弘*

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者では呼吸器感染症などによる急性増悪の合併がしばしばみられ、予後にも重大な影響を及ぼしている。以前から COPD 患者で栄養障害が高率に認められ、「やせ」は身体的特徴として知られてきたが、包括的栄養評価を用いた検討で COPD 患者の栄養障害と肺機能、呼吸筋力、免疫能との関連¹⁾が認められ、急性増悪発症への関与が示唆されている。また、急性増悪時には栄養障害が人工呼吸管理へ移行するリスクファクターとなることも指摘されている²⁾³⁾。今回我々は、COPD 患者の急性増悪発症の危険因子を明らかにするため、安定期 COPD 患者の生理機能、栄養状態、免疫能の指標と急性増悪発症との関連、および体重と呼吸不全死との関連を prospective に検討した。

I. 対象・方法

平成7年10月1日現在、当科外来通院中の安定期 COPD 患者47例で、観察開始時の評価項目として以下の測定を行った。年齢、呼吸機能に加え、身体計測で実測体重の標準体重に対する比 (%標準体重: %IBW)、脂肪量の指標の上腕三頭筋部皮下脂肪厚 (triceps skinfold thickness: TSF)、除脂肪量の指標の上腕筋囲 (arm muscle circumference: AMC) を、血液検査で内臓蛋白の指標

のアルブミン、トランスフェリン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白を測定した。骨格筋力の指標として握力 (grip strength: GS) を、呼吸筋力の指標として最大吸気口腔内圧 (P_{imax})、最大呼気口腔内圧 (P_{Emax}) を測定した。免疫能の指標として総リンパ球数と PHA によるリンパ球幼若化反応を測定した。平成7年10月1日～平成12年9月30日を観察期間とし、この5年間の急性増悪による入院の有無と予後を調査した。急性増悪による入院の適応は、ATS (アメリカ胸部疾患学会) COPD ガイドライン「COPD の診断・管理基準」⁴⁾に従った。

II. 結果

観察期間の5年間に当院で全経過を観察し得た症例は35例で、観察終了時27例が生存、観察期間中に6例が呼吸不全のために死亡し、2例が呼吸不全以外の原因で死亡していた。電話などで予後を確認できた症例は9例で、観察終了時5例の生存が確認され、観察期間中に2例が呼吸不全のために死亡し、2例が呼吸不全以外の原因で死亡していた。3例は追跡不可能であった。呼吸不全以外の原因で死亡した4例と追跡不可能であった3例を除く40例の患者群 (平均年齢67歳、男性38例、女性2例) (表1) で検討を行った。

Nutritional status is an important factor to predict acute exacerbation in patients with COPD.

*Hideaki Takenaka, Masanori Yoshikawa, Atsuhiko Fukuoka, Shinji Tamaki, Takahiro Yoneda (助教授), Nobuhiro Narita (教授), Hiroshi Kimura (教授): 奈良県立医科大学第二内科

1. 急性増悪による入院の有無と観察開始時評価項目

当院で全経過を観察し得た33例を、急性増悪による入院のあった患者群 (n=15) となかった患者群 (n=18) とに分け、観察開始時の評価項目の比較検討を行った。急性増悪による入院のあった患者群では、入院のなかった患者群に比べて観察開始時の年齢は有意に高齢であった。観察開始時の体重と除脂肪量の指標の AMC は有意に低値で、脂肪量の指標の TSF も低値傾向を示した (図 1)。観察開始時の呼吸機能をみると、急性増悪による入院のあった患者群では、入院のなかつ

た患者群に比べて%VC, %FEV₁は有意に低値で、%DLco, %DLco/VA, PaO₂は低値傾向を、RV/TLC, PaCO₂は高値傾向を示した (図 2)。内臓蛋白の指標のアルブミン、プレアルブミンは、急性増悪による入院のあった患者群では入院のなかった患者群に比べて有意に低値で、トランスフェリン、レチノール結合蛋白も低値傾向を示した (図 3)。急性増悪による入院のあった患者群では、入院のなかった患者群に比べて観察開始時、骨格筋力の指標の握力は有意に低値で、呼吸筋力の指標の P_Imax, P_Emax も低値傾向を示した。観察開始時の免疫能の指標では、急性増悪による入院のあった患者群で、入院のなかった患者群に比べて総リンパ球数は低値傾向を示し、PHA によるリンパ球幼若化反応は有意に低下していた (図 4)。

表 1. 観察開始時の身体計測値, 呼吸機能, 栄養状態

height (cm)	161.5±6.8
weight (kg)	51.1±11.4
%IBW (%)	87.7±15.4
TSF (mm)	7.0±2.9
AMC (cm)	22.3±3.5
%VC (%)	86.3±30.8
%FEV ₁ (%)	55.7±25.6
FEV ₁ /FVC (%)	46.8±10.5
PaO ₂ (mmHg)	71.5±9.8
PaCO ₂ (mmHg)	44.6±6.1
albumin (g/dl)	4.02±0.28
transferrin (mg/dl)	284.9±44.7
prealbumin (mg/dl)	32.4±7.9
retinol-binding protein (mg/dl)	3.9±1.1

2. 観察開始時の体重と予後との関連

呼吸不全以外の原因で死亡した4例と追跡不可能であった3例を除く40例の患者群を、観察開始時の%標準体重80%以上と80%未満の2群に分け、観察開始時の体重と呼吸不全による死亡の有無を検討した。体重減少のある患者では体重減少のない患者に比べ呼吸不全による死亡が有意に多かった (表 2)。

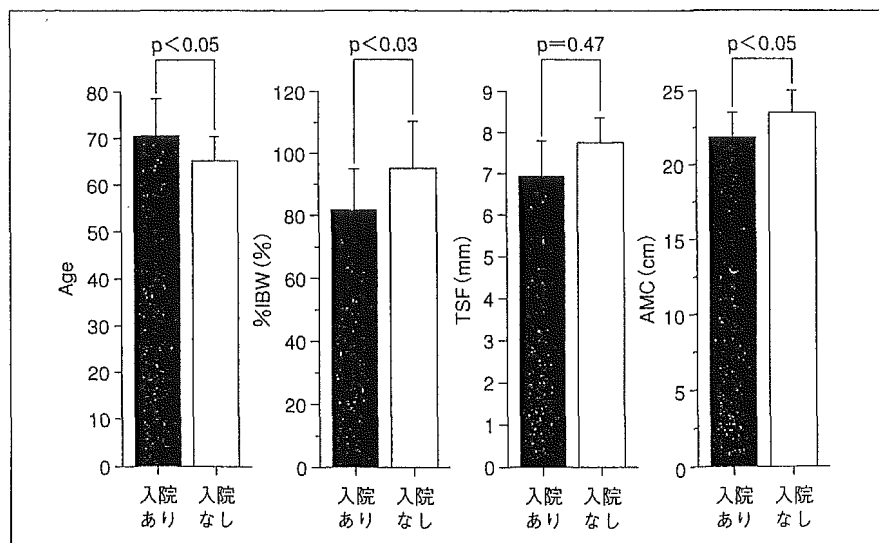


図 1. 急性増悪による入院と年齢, 身体計測値の関連

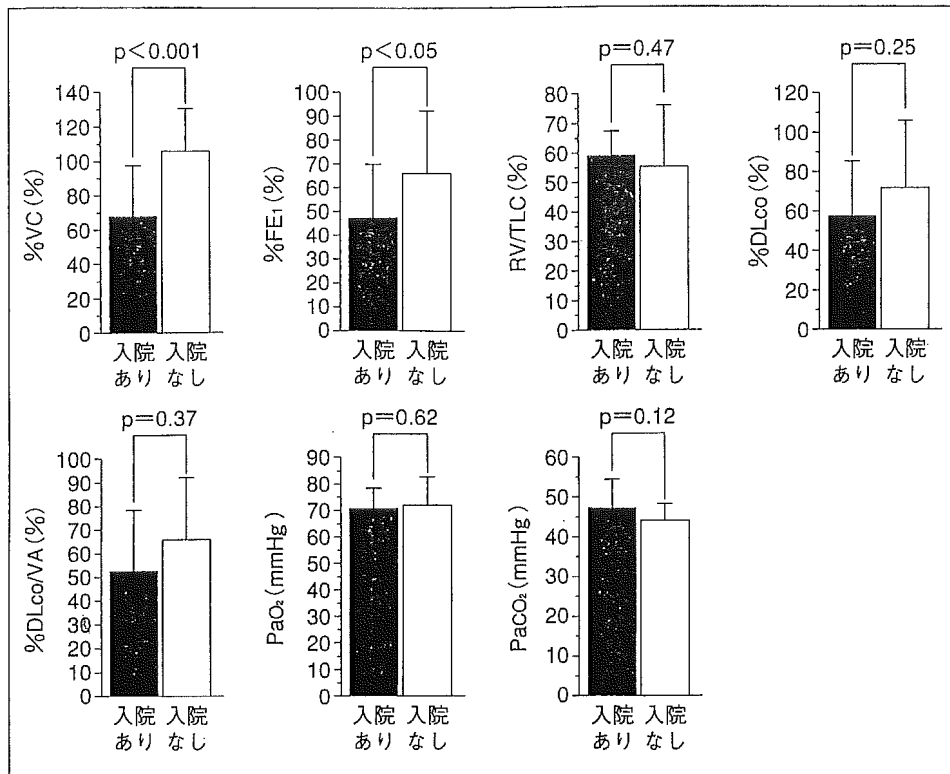


図2. 急性増悪による入院と呼吸機能の関連

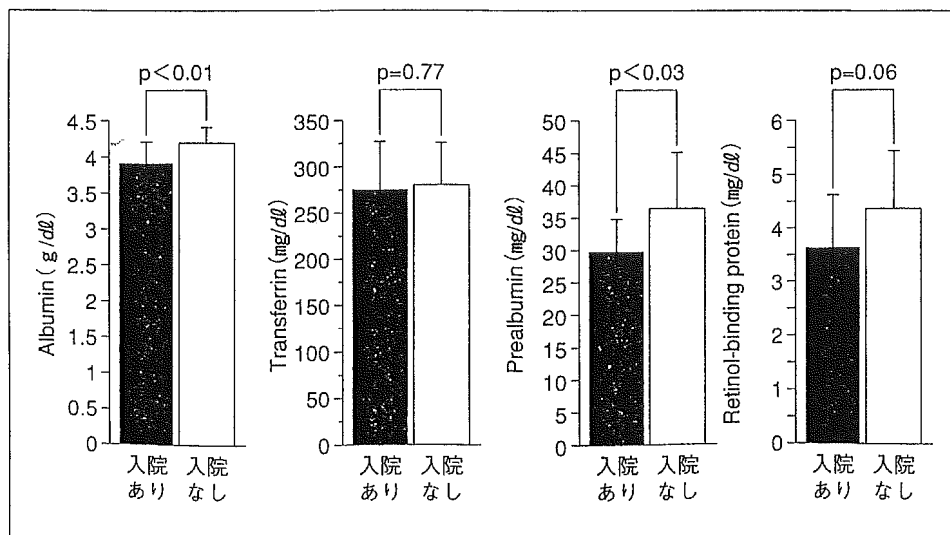


図3. 急性増悪による入院と内臓蛋白の関連

Ⅲ. 考察

COPD患者で高率に栄養障害がみられることは以前から知られていたが、包括的な栄養評価が行われるようになったのは比較的最近のことである。米国の調査でCOPD患者の約1/3～半数に

体重減少がみられ、大規模な疫学的検討から体重が呼吸機能とは独立した予後因子である⁵⁾ことが報告されている。当科の検討でも、閉塞性換気障害の指標のFEV₁%が50%以下の中等度以下の低下群と70≥FEV₁%>50の軽度低下群では生存率に有意差は認められなかったが、%IBW<90%の

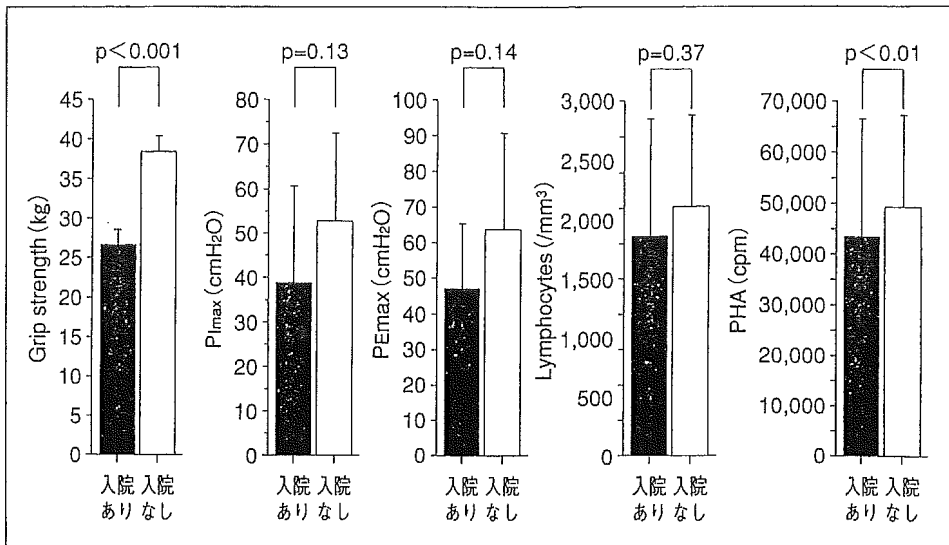


図4. 急性増悪による入院と筋力、免疫能の関連

表2. 観察開始時の体重と呼吸不全死の関連

	生存症例	死亡症例	計
%IBW ≥ 80%	22	2	24
%IBW < 80%	10	6	16
計	32	8	

p < 0.05, n = 40

Fischer's exact probability test

体重減少群では%IBW ≥ 90%の非減少群よりも有意に予後が不良であった⁶⁾。

消化器外科領域の術後の合併症や予後の予測に、複数の栄養免疫学的パラメーターからなる予後栄養指数 (prognostic nutritional index : PNI) が考案されている。我々は、Buzbyの考案したPNI⁷⁾を用いてCOPD患者の栄養免疫状態と合併症、予後との関連を検討し、PNI不良群は経過中の肺炎発症が高率で、経年的一秒量 (FEV₁) 減少率も高い進行性悪化群であることを報告している⁸⁾。さらに今回はprospectiveな検討により、安定期COPD患者の体重とAMCで評価した除脂肪量の減少が、年齢、呼吸機能、筋力、免疫能とともに経過中の急性増悪の発症と関連し、%IBW < 80の体重減少のある患者では呼吸不全による死亡が高率であることを報告した。

COPD患者の栄養障害の主な原因として、安静時エネルギー消費量 (REE) の増大に反映される代謝亢進が考えられている。REEの増大は、閉塞性障害や肺過膨張による換気効率の低下がもたらす呼吸筋酸素消費量に起因する。REEの増大は除脂肪量 (lean body mass : LBM) の減少とアミノ酸インバランスを引き起こし、逆に、LBMの減少に伴う呼吸筋力の低下がREEの増大の要因ともなる。

このように、栄養障害は呼吸筋不全を主因とする換気障害と悪循環を呈しながら進行する。これが換気障害、呼吸筋障害、免疫障害などを悪化させるという悪循環を呈しながら進行し、“pulmonary cachexia (呼吸器悪液質)”ともいふべき病態が形成される⁹⁾。

日本呼吸器学会COPDガイドライン¹⁰⁾では、体成分を含めた臨床栄養指標と臨床病態の検討に基づき、LBMの減少が示唆される%IBW < 80の患者を積極的な栄養療法の適応としている。今回の検討でも、体重減少、特に除脂肪量の減少は急性増悪発症と関連し、%IBW < 80の体重減少のある患者における呼吸不全死のリスクは高率であった。海外では、栄養治療による体重増加や呼吸筋力の増強がCOPD患者の予後を改善する¹¹⁾こと

も報告されており、急性増悪の予防と予後の改善のために COPD 患者では安定期から十分な注意と栄養管理が重要と考えられる。

おわりに

COPD 患者の長期経過中において、呼吸器感染症などの急性増悪のエピソードを経て、階段状に体重減少と肺機能障害が悪化していく“stepped decline”が想定されている¹²⁾。COPD 患者の栄養障害が肺機能・呼吸筋力の低下、感染防御能の低下を介して病態に影響を及ぼし、これらの因子が逆に急性増悪発症を促進させ、さらに栄養障害を進行させるという悪循環が存在する。COPD 患者の予後の改善のためには安定期から適切な栄養管理を行い、急性増悪を回避することが重要である。

■文 献

- 1) 竹中英昭, 米田尚弘, 吉川雅則, 他: 肺気腫患者の除脂肪組織量と栄養指標, 生理学的指標との関連の検討. 栄養評価と治療 15: 379-383, 1998
- 2) Laaban JP, Kouchakji B, Dore MF, et al: Nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. Chest 103: 1362-1368, 1993
- 3) Vitacca M, Clini E, Porta R, et al: Acute exacerbations in patients with COPD; predictors of need for mechanical ventilation. Eur Respir J 9: 1487-1493, 1996
- 4) American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 152: 77-120, 1995
- 5) Wilson DO, Rogers RM, Wright EG, et al: Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Res Dis 139: 1435-1438, 1989
- 6) 夫 彰啓, 米田尚弘, 吉川雅則, 他: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の予後因子としての体重. 呼吸 12: 216-220, 1993
- 7) Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, et al: Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. Am J Surg 139: 160-167, 1980
- 8) 米田尚弘, 吉川雅則, 夫 彰啓, 他: 慢性閉塞性肺疾患の栄養・免疫状態が予後に及ぼす影響—予後栄養指数 (prognostic nutritional index) を用いた検討. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班, 平成5年度研究報告書. 129-131, 1994
- 9) 米田尚弘, 吉川雅則, 夫 彰啓, 他: 慢性閉塞性肺疾患; 診断と治療の進歩, 栄養管理の意義. 日内会誌 84: 750-755, 1995
- 10) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会 編: 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン, COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン. 東京, メディカルレビュー社, 1999
- 11) Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, et al: Weight loss is reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 157: 1791-1797, 1998
- 12) Wilson DO, Rogers RM, Hoffman RM: Nutrition and chronic lung disease. Am Rev Respir Dis 132: 1347-1365, 1985

III.研究協力者報告書

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

（研究協力）研究報告書

「アデノウイルス E1A 遺伝子による肺胞上皮細胞及び気管上皮細胞の NO 産生に及ぼす影響」研究

研究協力者 東本有司 和歌山県立医科大学附属紀北分院内科 講師

研究要旨：アデノウイルスE1A遺伝子がヒト肺胞上皮細胞株（A549）及び、初代培養ヒト気管上皮（HBE）細胞の一酸化窒素(NO)産生に及ぼす影響について検討した。A549細胞とHBE細胞のNO産生を化学発光法で測定した(Sievers NO Analyzer Model 280)。アデノウイルスE1A遺伝子の作用を検討するため、A549細胞とHBE細胞にE1A遺伝子を導入した細胞とをE1A陽性細胞として用いた。また、E1A遺伝子を含まないプラスミドを導入した細胞、及び無処置の細胞をコントロールの細胞として実験に用いた。それぞれの細胞を刺激物質の入った培養液で24時間培養した後、培養上清を採取し、NO₂とNO₃の含有量を測定した。リポポリサッカライド（LPS）とサイトカインの混合液(CM)を刺激物質として使用した。また、それぞれの細胞の inducible nitric oxide synthase (iNOS) mRNA発現をノーザンブロットティング法で測定した。A549細胞ではE1A陽性細胞のNO産生はコントロールの細胞に比べて有意に低下していた。E1A遺伝子はiNOS mRNAの発現を抑制したがeNOS蛋白の発現には影響しなかった。一方、E1A遺伝子はHBE細胞のNO産生には有意な影響がみられなかった。

今回の研究により、アデノウイルス E1A 遺伝子がヒト肺胞上皮細胞の一酸化窒素(NO)産生を抑制するが、E1A 遺伝子は気管上皮細胞の NO 産生には影響しないことが分かった。また、E1A 遺伝子による肺胞上皮細胞の NO 産生抑制作用は iNOS mRNA の発現を抑制することによるものと考えられた。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease; 以下 COPD) は 1999 年の厚生省の死因順位表にて 10 位にランクされ、厚生省の患者調査にてその患者数は約 22 万人との報告であるが、米国 (約 1600 万人 (National Center for Health Statistics: National Health Interview Survey, 1993.)) と比較しその数

は非常に少なく、診断されていない潜在的な高齢者 COPD 患者は多いと推測される。

この COPD について、その発症要因として最も重要な因子として喫煙であるが、喫煙者の 10% から 15% しか COPD を発症しない。そこで、その他の要因が関与していることが推測されるが、現在のところ確定的な要因や遺伝子は特定されていない。カナダ British Columbia 大学の Hogg らのグループはアデノウイルスの

潜伏感染が COPD の発症要因の一つではないかとの仮説を提唱した(Hogg JC, Chest 1992, 101;80S-82S)。実際、健常者の肺に比べて、COPD 患者の肺には高頻度にアデノウイルスの E1A 遺伝子と蛋白が検出されている(Matsuse T, et al. Am Rev Respir Dis 1992, 146;177-84)。一方、一酸化窒素(NO)は COPD や喘息などの閉塞性肺疾患の発症とその重症度に関係すると考えられている(Sanders SP, Am J Respir Cell Mol Biol 1999, 21;147-149)。COPD 患者の呼気ガス中の NO 濃度については健常人と比較して、増加するという報告と、差がないという報告がある。安定期の COPD では、重症の COPD ほど呼気ガス中の NO が低下するという報告がある。また、COPD による肺性心で、肺動脈圧の軽減のため吸入 NO 療法が試されている。以上のことからアデノウイルスの遺伝子と NO はいずれも COPD の病態に関係していることが推測されるが、それら相互作用については検討されたことはなかった。

そこで、我々は、アデノウイルス E1A 遺伝子がヒト気管上皮細胞及び、肺胞上皮細胞の NO 産生にどのように影響するかを細胞レベルで検討した。

B. 研究方法

アデノウイルス E1A 遺伝子がヒト肺胞上皮細胞株 (A549) 及び、初代培養ヒト気管上皮 (HBE) 細胞の一酸化窒素(NO)産生に及ぼす影響について検討した。

対象 ; ヒト肺胞上皮細胞株 (A549 細胞) と初代培養ヒト気管上皮細胞 (HBE 細胞) を用いた。

試薬 ; リポポリサッカライド (LPS) は *Escherichia coli* 0111:B4 由来のもので、Sigma Chemical Co.より購入し、蒸留水で 10 mg/ml となるように溶解した。Recombinant

human tumor necrosis factor (TNF)- α は Calbiochem、interferon (IFN)- γ と Lipofecain reagent は Gibco BRL より購入して 1% BSA 加 PBS で 5×10^5 U/ml と 7×10^5 U/ml に溶解した。以上の試薬は -70°C にて保存した。

細胞培養 ; A549 細胞は 10%FBS 加 MEM 培養液にて培養した。HBE 細胞は bronchial epithelial cell growth medium (BEGM) (Clonetics, San Diego, CA) にて培養した。E1A 遺伝子を導入した各細胞はカナダ British Columbia 大学より分与された。アデノウイルス E1A 遺伝子の導入はリポフェクション法にて行われた。A549 細胞には E1A 遺伝子が連結されたプラスミド (pE1Aneo) を遺伝子導入された。一方、HBE 細胞には E1A と E1B 遺伝子の両方を連結したプラスミド (pE1A/E1Bneo) が遺伝子導入されている。いずれの細胞も形質を維持するために、G418 (Gibco BRL) を培養液に添加して培養した。

細胞刺激 ; 各細胞は実験の 1 日前に 96 穴プレートあるいは、10 cm ディッシュに継代され、一晚無刺激で培養したあと、リポポリサッカライド(LPS 10 μ g/ml)あるいは、サイトカインの混合液(CM) (cytokine mixture; TNF- α 100 U/ml + IL-1 100 U/ml + IFN- γ 100 U/ml) のを添加した培養液にて 6 時間から 24 時間培養した。

NO 測定(NO_2 , NO_3) ; 上記細胞を 96 穴プレートで 24 時間培養した後、培養上清を採取した。培養上清 100 μ l に 100 μ l の酵素を添加して、液中の NO_3 を NO_2 に変換したのち、NaI の酢酸溶液の入ったチャンバーにて NO_2 を NO に変換し、化学発光法で気化した NO を測定した (Sievers NO Analyzer Model 280)。 NO_2 と NO_3

の濃度決定のため、既知濃度の NO₂ と NO₃ 液を同時に使用した。

iNOS (inducible nitric oxide synthase) mRNA 発現; iNOS mRNA の発現はノーザンブロット法で測定した。上記細胞を 10 cm ディッシュで 6 時間刺激培養したのち、PBS で 2 回洗浄後に直ちに total RNA を Isogen® (和光順薬) で抽出した。Total RNA 20 µg を 1% agarose gel にて電気泳動し、Hybond-N メンブレンにトランスファーした。メンブレンは 80°C で固定した後、[α-³²P]dCTP で標識した iNOS cDNA probe に 20 時間ハイブリダイズさせた。メンブレンを洗浄後、フィルムに感光させた。

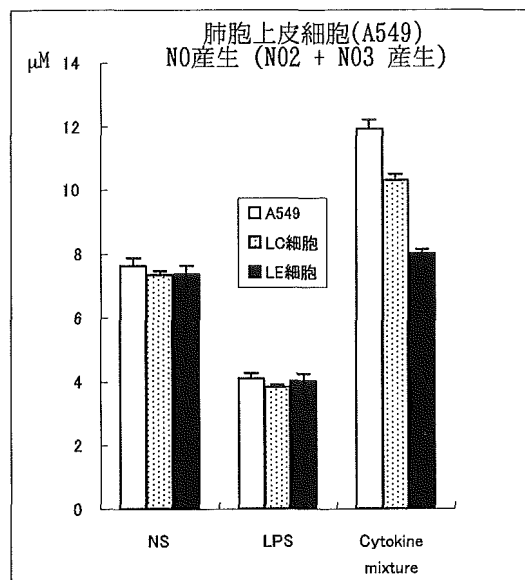
eNOS 蛋白の発現; ウェスタンブロット法にて A549 細胞の eNOS 蛋白の発現を測定した。10 µg の蛋白を泳動して、メンブレンにトランスファー後、PBS Tween™ 5% ブロッキング溶液で 1 時間振とうした。PBS Tween™ で洗浄後、anti-eNOS 抗体 (Calbiochem) と室温で 60 分間振とうし、洗浄した。anti-rabbit-IgG ペルオキシダーゼ標識抗体 (2 次抗体) と共に 60 分間室温で振とうし、洗浄後、ECLplus detection reagent (Amersham) と反応させた後、フィルムに感光させた。

C. 研究結果

肺胞上皮細胞(A549 細胞)の NO 産生; サイトカイン混合液(Cytokine mixture)で刺激した場合、A549 細胞の NO 産生量は遺伝子導入していない細胞(A549)やコントロールプラスミドを導入した細胞(LC 細胞)に比べて E1A 陽性細胞(LE 細胞)で有意に低値であった (図 1)。A549 細胞と LC 細胞ではサイトカインの刺激で NO 産生が増強されたが、E1A 陽性細胞(LE 細胞)では、サイトカインで増強されなかった。

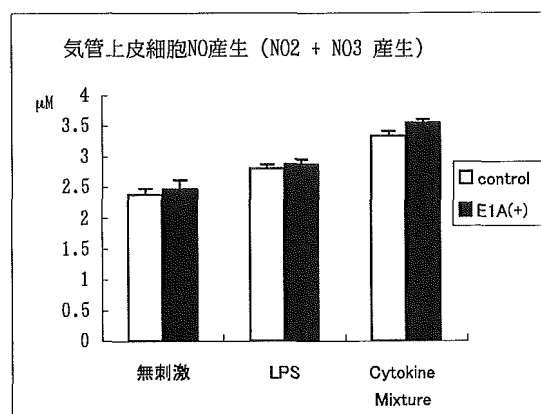
しかし、無刺激の場合と、LPS 刺激をした場合の NO 産生は E1A の影響がなかった。

図 1:



気管上皮細胞(HB3 細胞)の NO 産生; 気管上皮細胞の NO 産生は LPS 及び、サイトカイン混合液刺激で増強されたが、E1A に影響されなかった (図 2)。

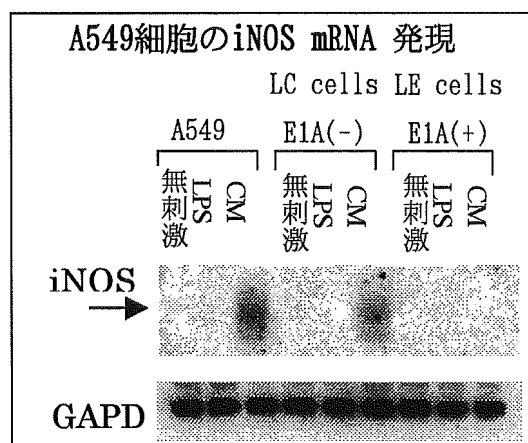
図 2:



iNOS (inducible nitric oxide synthase) mRNA 発現; A549 細胞における E1A の作用機序を検討するため、iNOS mRNA の発現をノーザンブロット法で測定した。A549 細胞を

6時間刺激後、RNAを抽出した。iNOS mRNAはE1A陰性細胞(A549細胞とLC細胞)で、サイトカイン混合液により誘導されたが、E1A陽性細胞(LE細胞)では誘導されなかった(図3)。

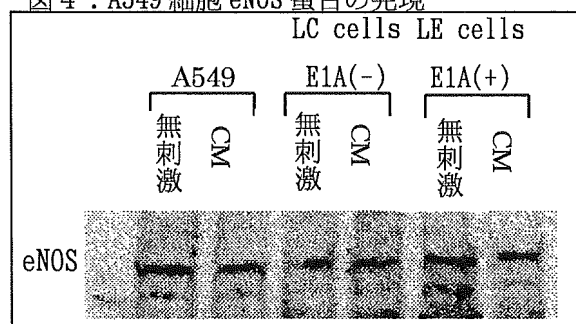
図3:



eNOS 蛋白の発現; NO を産生する酵素としては iNOS(inducible nitric oxide synthase) と eNOS(endothelial nitric oxide synthase) があるが、今回は eNOS 蛋白の発現にたいする E1A の影響も検討した。

eNOS 蛋白の発現は恒常的にみられ、CM 刺激やには反応しなかった。(図4)

図4: A549細胞 eNOS 蛋白の発現



D. 考察

喫煙は COPD を含めさまざまな疾患の危険因子および増悪因子として報告されており、かつ認識されているが、それ以外の要因が考

えられる。その一つとして、小児期に明らかな呼吸器ウイルス感染をうけた場合、その後の成人 COPD 発症の危険因子になることが報告されている。その中で、アデノウイルスや RS ウイルスなどが代表的なウイルスであるが、特に C 群アデノウイルスはヒト扁桃、末梢血リンパ球などに長期間潜伏し続け、細胞 DNA にくみこまれることがあることが報告されている。このような背景のもとに、カナダ British Columbia 大学の Hogg 教授らのグループはアデノウイルスの肺への潜伏感染が喫煙による気道の炎症を増強して、COPD の発症に関与しているのではないかとこの仮説を提唱した(Hogg JC, Chest 1992, 101;80S-82S)。この仮説はアメリカ胸部疾患学会でも広く知られている。この仮説のもと、松瀬らは、肺癌手術例の切除肺中にアデノウイルスの DNA が検出されるかを PCR 法を用いて比較検討したところ、閉塞性障害を有する症例のほうが、有意に高率にアデノウイルス E1A 遺伝子が検出された(Matsuse T, et al. Am Rev Respir Dis 1992, 146;177-84)。また、Elliot らは E1A 蛋白の発現も重症肺気腫の患者では閉塞性肺疾患のない患者肺に比べて高率に検出されることを報告した。また、慶長らはアデノウイルス E1A 遺伝子により、肺胞上皮細胞や気管上皮細胞の LPS にたいする感受性が増強して、ICAM-1 や IL8 などの発現が増強されることを報告した(Keicho N, et al. Am J Respir Cell Mol Biol 1997, 16; 23-30)。続いて、東本らはヒト正常気管上皮細胞においても E1A が同様の作用があり、さらに、TGF-β の発現も著明に増強させることを発表した(Higashimoto Y, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997, 155; A698)。以上のことから、アデノウイルス E1A 遺伝子は ICAM-1 や IL-8、

TGF- β などを介して、気道の炎症を増強していることが分かってきた。

一方、NOはCOPDや気管支喘息など閉塞性肺疾患で病態に関係するという報告がされてきた (Am J Respir Cell Mol Biol 1999, 21;147-149)。気管支喘息では呼気中NO濃度が増加することが知られているが、COPD患者の呼気ガス中のNO濃度については、健常者と比較して増加するという報告と (Chest 1998, 114; 29-35)、変化がないという報告がある (Thorax 1999, 54; 576-80)。安定期のCOPDでは、重症のCOPDほど呼気ガス中のNOが低下するという報告がある (Thorax 1998;53;881-3 と Am J Respir Crit Care Med 2000, 162; 446-5)。さらに、安定期にある重症COPDにおいて肺性心 (肺高血圧) の重症度に呼気中のNO濃度が逆相関することが報告されており、NO産生障害が肺高血圧の重症化に関与することが、推察されている (Am J Respir Crit Care Med 2000, 162; 446-5)。つまり、感染症などの合併症がなければ、重症のCOPDにおいてまた、COPDによる肺性心で、肺動脈圧の軽減のため吸入NO療法が試されている。以上のことから、COPDにおいて、内因性NOの極端な低下は病態を悪化させるものと考えられる。当研究ではアデノウイルスE1A遺伝子が肺胞上皮細胞のNO産生能を低下させることが分かった。したがって、E1A遺伝子はICAM-1やIL8を通して炎症を増強して、COPDの発症に関与し、一旦発症した後はNOの産生を低下させることで、COPDの重症化に関与している可能性が示唆された。

E 結論

アデノウイルスE1A遺伝子は肺胞上皮細胞の一酸化窒素(NO)の産生能を低下させ、慢

性閉塞性肺疾患 (COPD) の病態に関与することが、示唆された。

平成13年度業績

国内学会発表

第40回日本呼吸器学会総会、東京都、2000年4月6日

「アデノウイルスE1Aの肺上皮細胞NOS発現に及ぼす影響」 東本有司, 榎本宗浩, 藤本尚, 伊藤浩二, 佐藤博明, 中田博也, 石口正, 伊藤秀一, 駿田直俊, 上田晃子

国際学会発表

1. The Role Of Adenovirus E1A In Airway Remodeling E. Ogawa, Y. Higashimoto, J.C. Hogg, S. Hayashi American thoracic society international conference, San Francisco, USA 2001 May 22

2. Adenovirus E1A Suppressed Secretory Leukoprotease Inhibitor Concentration In Pulmonary Epithelial Cells M. Enomoto, Y. Higashimoto, H. Fujimoto, H. Nakata, T. Ishiguchi, K. Itoh, H. Sato, T. Suruda, H. Itoh American thoracic society international conference, San Francisco, USA 2001 May 22

3. Endotoxin And Adenovirus E1A Suppressed Nitric Oxide Production Of Alveolar Epithelial Cells Y. Higashimoto, M. Enomoto, H. Fujimoto, H. Nakata, T. Ishiguchi, K. Itoh, H. Sato, T. Suruda, H. Itoh American thoracic society international conference, San Francisco, USA 2001 May 22

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

（研究協力者）研究報告書

入院ならびに外来慢性閉塞性肺疾患患者での呼吸リハビリテーション導入の効果

研究協力者 須藤英一 財務省印刷局東京病院 内科

研究要旨：当院で呼吸リハビリテーション（以下呼吸リハと略す）の導入を行い、その効果を検討した。症例は64歳から89歳まで（平均年齢 76.0 ± 2.6 歳）の安定期の慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）患者7例（入院患者5例、外来患者2例）。呼吸リハは、リラクゼーション、腹式呼吸、口すぼめ呼吸等の呼吸法訓練、理学療法、運動療法、日常生活動作訓練を入院患者では毎週5回、外来患者では週1回、計4.6週間指導した。呼吸リハビリ前後で呼吸機能検査、6分間歩行検査を施行した。呼吸リハ前後で一秒量は前 0.77 ± 0.10 (L)、後 0.88 ± 0.09 (L)と増加傾向にあった。総歩行距離は前 246.4 ± 38.0 (m)、後 304.3 ± 28.4 (m)と、有意に増加していた($p < 0.05$)。平均増加距離は 57.9 ± 18.1 (m)であった。歩行中の最低 SpO_2 は前 86.0 ± 2.8 (%)、後 90.1 ± 1.3 (%)であり、その際のBorg scaleは前 5.6 ± 1.1 後 4.6 ± 0.5 となり、それぞれ改善傾向にあったが有意差は認められなかった。症例数は少ないが、今後もプログラムを活用し症例の年齢や重症度を考慮しつつ、当院でも呼吸リハを継続する有用性が期待された。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患を対象とした包括的呼吸リハビリテーション（以下呼吸リハと略す）治療が近年注目されている。それは理学療法、運動療法、薬物療法、酸素療法、栄養管理、日常生活指導、禁煙、精神療法、家族教育等多岐にわたるものである。その重要性は数年来指摘されてきているが

(Fishman AP. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 825-833.; Lacasse Y, et al. Lancet 1996; 348: 1115-1119.; American Thoracic Society, Medical section of the American Lung Association. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1666-1682.)、

プログラムがまだ確立されていないことや多職種の医療従事者が常に緊密に協力し合う体制、つまり「学際的チーム医療」が現在制度的に可能な施設が少ないことや社会保険診療が認められていないことなどにより、現実的には普及が遅れている。世界的にもその有効性については議論が多く (Albert RK. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 784-785.; Goldstein RS, et al. Lancet 1994; 344: 1394-1397.; Ries AL, et al. Ann Intern Med 1995; 122: 823-832.; Alfaro V, et al. J Sports Med Phys Fitness 1996; 36: 195-203.; Strijbos JH, et al.