

# 厚生労働科学研究費補助金

## 長寿科学総合研究事業

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

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 松瀬 健

平成 15 年(2003)年 3 月

## 厚生科学研究補助金長寿科学総合研究事業

### 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

#### 研究組織

##### 主任研究者

松瀬 健 横浜市立大医学部附属市民総合医療センター  
呼吸器内科 教授

##### 分担研究者

木村 弘 奈良県立医科大学第二内科 教授

桑平一郎 東海大学医学部呼吸器内科 助教授

植木 純 順天堂大学医学部呼吸器内科 講師

東本有司 和歌山県立医科大学附属紀北分院  
内科 講師

寺本信嗣 東京大学医学部老年病科 助手

##### 研究協力者

吉川雅則 奈良県立医科大学第二内科

竹中英昭 奈良県立医科大学第二内科

福岡篤彦 奈良県立医科大学第二内科

宮下 明 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター

石井健男 長寿科学振興財団リサーチレジデント

# 厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書

## 目次

### I. 総括研究報告書

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。

松瀬 健 ----- 1

### II. 分担研究報告書

#### 1. 慢性閉塞性肺疾患患者における栄養補給療法の検討

木村 弘、吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦-----17

#### 2. 慢性閉塞性肺疾患の血中抗酸化 vitamin 濃度の評価。

の開発に関する研究。

福岡篤彦、吉川雅則、竹中英昭、玉置伸二、米田尚弘、木村 弘

----- 25

#### 3. 肺気腫に対する肺容量減少手術の現状調査、特に手術死亡の背景因子と直接死因、5年生存率、5年間の死因別疾患頻度について。

桑平一郎-----31

(提言)「肺容量減少手術(LVRS)の高齢者慢性閉塞性肺疾患、特に慢性肺気腫に対する提言」桑平一郎 -----39

#### 4. 高齢者 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。

植木 純-----41

(平成12年-14年度): 高齢者 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。

植木 純-----49

#### 5. 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 SLPI 産生に及ぼす影響。

東本有司----- 62

#### 6. 高齢者慢性閉塞性肺疾患の急性増悪とその防御に関する研究。

東本有司----- 67

7.	高齢 COPD 患者に対する経口キサントシン製剤の肺機能、呼吸困難感、 および生活の質への効果の検討。 寺本信嗣 -----	75
8.	GSTP1 の肺線維芽細胞におけるアポトーシス防御能について 石井健男、松瀬 健-----	80
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	89
IV.	研究成果の刊行物・別刷り -----	93~162

# I. 総括研究報告書

## 高齢者慢性閉塞性肺疾患の遺伝的要因と病態解明ならびに新治療戦略の開発

主任研究者 松瀬 健

横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 呼吸器内科 教授

### 研究要旨

21世紀に最も重要な課題の一つと考えられる慢性閉塞性肺疾患(COPD)が高齢者医療へ与える影響を広く調査し、若年肺気腫、COPDと並んで、「高齢者 COPD」を新たに定義することを提唱した。その根拠は、1) COPD は遺伝的要因によって発症のリスクが異なることが明らかであるが、高齢者の場合は、この COPD の病理学的変化に肺の老化による加齢変化が加わり、肺胞のみならず細気管支から肺胞までの中間領域の気腔の拡大を伴う場合が多く、その病態の上から、成人 COPD と区別されること。2) 高齢 COPD は、成人 COPD に一部、長期の喘息の結果、不可逆的気流閉塞を生じた COPD も含まれ、気道反応性にばらつきが大きいこと、3) 現段階で、根治治療が望めないため、高齢者の余命を考慮して、呼吸機能よりも生活の質の維持、向上を治療の本幹とすること、4) 高齢者では、るいそを伴う COPD 症例の頻度が高く、栄養治療の必要性がより高いこと、5) 在宅酸素療法の対象者が多く、在宅医療、病診連携の必要性が高いこと、6) 嚥下障害が多く、誤嚥性肺炎のリスクが高い、などである。その上で、高齢者 COPD に対する治療戦略として1) 高齢者用禁煙の実践メニューの開発、2) 高齢用の吸入療法メニューの実践と吸入方法の指導の充実、3) 高齢者用の呼吸リハビリテーションのメニューの開発、4) 高齢者 COPD のための栄養療法、5) 骨粗しょう症、胃食道逆流など並存疾患の治療の実践、6) インフルエンザ・肺炎球菌ワクチン療法の積極的併用、などを提唱する。

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
桑平一郎	東海大学医学部	助教授
植木 純	順天堂大学医学部	講師
東本有司	和歌山県立医科大学	講師
寺本信嗣	東京大学老年病科	助手

#### A. 研究目的

急速な高齢化の進展、生活習慣病などの疾病構造の変化、保健サービスに対する

ニーズの高度化・多様化など、著しく変化  
する状況の中、誰もが健やかに暮らしていく  
ため、疾病予防の充実を図るとともに、生  
涯を通じた健康づくりを推進していくことが課  
題になっている。

この意味で、2020年に障害調節疾患重  
要度が3-5位になると予測される COPD の  
予防と治療の新戦略は急務である。特に  
COPD は高齢者に多いため、未曾有の高  
齢化社会を迎える日本が COPD 大国とな  
る日も近い。

しかしながら、健康日本21のなかでも喫煙  
の健康障害は取りあげられていても、最も重

要なタバコ病であるCOPDについて一切の記載がなく、厚生行政の上でのまったくの不毛地帯となっているのが現状である。

そこで、本研究班では、COPDの病因で最も注目される遺伝的要因を最新の遺伝子多型解析を用いて行い、日本人COPDの遺伝的背景の一部を明らかにした。具体的には、好中球遊走能との関連が指摘されているGc-globulinの416及び420番目のアミノ酸の多型とCOPD、及びDPBとの関連について検討を行い、Gc-globulinのGC\*1F gene polymorphismがCOPDに罹患しやすくする因子のひとつである可能性が示唆された。また、antiproteaseであるalpha1-antichymotrypsinの遺伝子多型とCOPDについて関連を検討し、AACT/Ala-15についてリスクの高い可能性が示唆された。顆粒球・macrophage・B cellのsuperoxide anionの生成に寄与するNADPH/NADH oxidaseのsubunitであるp22 phoxのC242Tの遺伝子多型や炎症性サイトカインであるIL1-beta, TNF-alphaの遺伝子多型についてもCOPDとの関連を検討したが、特に認められなかった。

さらに病因として注目されるアデノウイルス潜在感染のCOPD発症への役割を明らかにした。

続いて、慢性気管支炎と慢性肺気腫、難治性喘息の複数の要素をもつ高齢者COPDの病態を明らかにした。

その上で、その治療戦略として、高齢者にとっても禁煙が重要であること、また、一般開業医の禁煙指導が著しく不足していること、を明らかにした。さらに、薬物治療の中心である吸入療法の有効性を80歳代の高齢COPDで明らかにした。さらに、吸入療法はどうしてもできない患者のために内服気管支拡張薬の治療

薬のとしての有効性を明らかにした。

また、非薬物療法として、呼吸リハビリテーションの有効性を明らかにした。

さらに、根本治療のひとつとして、手術療法の有効性と問題点を明らかにし、その提言を作成した。

全身疾患としてのCOPDで、予後と治療の上からもっとも重要な栄養療法の効果を明らかにした。

また、在宅酸素症例の頻度、嚥下障害の頻度、骨粗しょう症の頻度などを検討した。

## B. 研究方法

### 1) 班研究全体

平成12年度

高齢者慢性閉塞性肺疾患に関するCOPDの診断と治療のためのガイドラインの実施状況に関する調査

各医療機関において高齢者慢性閉塞性肺疾患(COPD)がどのように診断、治療されているかについて、内科を標榜する病院、および診療所の医師に対してアンケート調査を行った。すでに発表されていた日本呼吸器学会の「COPD診断と治療のためのガイドライン」の普及度、活用実施度について調査を実施した。

平成13年度

COPDのすべてのガイドラインが指摘するように、現在のところ最も有効な治療であり、同時に予防となるのは、禁煙である。

しかし、高齢COPDにおける禁煙の重要性と治療ストラテジーの上での重要性は検証されていない。そこで、現状を調査する目的で内科を標榜する病院、および診療所の医師に対してアンケート調査を行った。

禁煙を実際に外来または入院で行っているか否か、その場合、どのような方法論を用

いているかを詳細に調査した。

#### 平成 14 年度

今までの成果にもとに、成人 COPD、高齢者 COPD、一般高齢者との相違を明確にするため、1) COPD 症例の肺機能と CT 画像との相関を検討した。2) 高齢 COPD の気道反応性に注目し、成人 COPD、高齢者 COPD、一般高齢者を対象として、 $\beta$  刺激薬による気道反応性を比較した。3) COPD への全身状態への影響を明らかにするため、体重と肺機能との関連を、成人 COPD、高齢者 COPD、一般高齢者で比較した。4) COPD の在宅酸素療法患者の年齢分布を調べ、成人 COPD、高齢者 COPD での差異を検討した。5) 胃炎、胃潰瘍、逆流性食道炎の頻度、治療について、成人 COPD、高齢者 COPD で比較検討した。6) 嚥下障害、誤嚥性肺炎の頻度について、前向き調査を行なった。

### C. 研究結果及び考察

#### 班研究全体(平成 12 年度)

内科標榜医において、疾患の理解の不十分による診断見逃しの可能性が指摘されており、COPD ガイドラインの普及度は高いとはいえ、COPD ガイドラインに沿った治療の実施状況も不十分であった。しかし、COPD ガイドライン既知の医師の多くはこれを参考として治療、その内容を評価していた。よって吸入主体の段階的薬物療法を含む日本呼吸器学会 COPD ガイドラインにつき、診療所や他科の医師に対し普及すべく啓蒙の必要が示唆された。同時に、病院について包括的呼吸リハビリテーションの実施を普及させる必要のあることが推察された。

#### 班研究全体(平成 13 年度)

内科医の喫煙状況は喫煙者 13%、喫煙中止者 33%、非喫煙者 54%であった。このうち、喫煙中止者にて禁煙の経験が患者への禁煙指導に影響ありとの返答が 75%見られた。禁煙指導が高齢者について若年者同様重要であるかとの問いに 96%が「重要である」と返答した。しかし、COPD の疾患に限った設問では、積極的に意義を否定した3項目に返答した医師が 14%を占めた。高齢者 COPD に対して積極的に禁煙指導を行う、との返答は 53%であり、指導しない、とする回答も 8%を占めた。禁煙指導項目の実際の内容については、口頭では 82%と高率であったが、家族の協力やニコチン代替物を用いるといったものは約 3割以下にとどまった。COPD に対する禁煙指導の実施率は比較的 low、その原因について分析していく必要があると考えられた。以上、内科標榜医においても COPD の病態悪化の予防、治療において、最も重要な禁煙指導が殆ど行われていない現状が判明した。さらに、有効性が確立しているニコチン代替療法、などが殆ど行われていない現実が判明した。この点には、一部、禁煙外来、禁煙指導が保険診療にならず、自由診療である点も構造上の問題として指摘された。

高齢 COPD の治療戦略として、禁煙という当たり前の方法の徹底が最も重要な問題であることが判明した。

#### 班研究全体(平成 14 年度)

本年度は、高齢者 COPD の病像の解明、新たな治療ストラテジーの構築を行った。

1) COPD 症例の肺機能と CT 画像との相関を検討した。



75 歳以上の高齢者で検診などで胸部CTを撮影し、FEV1>70%の症例を一般高齢者(n=44)、FEV1<70%のCOPD75 歳未満(n=58)と75 歳以上の症例で胸部CTが撮影されている症例(n=54)を選び、低吸収領域(LAA)について半定量を行った(表1)。

	LAA(-)	LAA(+)	LAA(++)
一般高齢者	98 %	2%	0%
COPD	36 %	46%	18%
高齢COPD	53 %	26%	21%

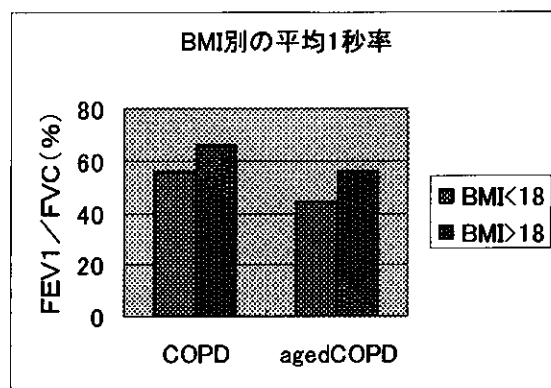
すると、高齢COPDでは、CT上、LAAがなくとも FEV1<70%を示す症例が多いことが判明した。すなわち、高齢者COPDは日本に多い肺気腫型の典型例だけではなく、加齢にともなう終末細気管支領域の ductectasia などの病変を含む可能性が示唆された。

2) 高齢 COPD の気道反応性に注目し、成人 COPD、高齢者 COPD、一般高齢者を対象として、 $\beta$  刺激薬による気道反応性を比較した。

	気道反応性(-)	気道反応性(+)
一般高齢者	100 %	0 %
COPD	92 %	8%
高齢COPD	78 %	22%

3) COPD への全身状態への影響を明らかにするため、body mass index (BMI)と肺機能との関連を、成人 COPD、高齢者 COPD、一般高齢者で比較した。

	BMI>18	BMI<18
一般高齢者	94 %	6%
COPD	88 %	12%
高齢COPD	74 %	26%



4) COPD の在宅酸素療法患者の年齢分布を調べ、成人 COPD、高齢者 COPD での差異を検討した。

	HOT(-)	HOT(+)
一般高齢者	100 %	0 %
COPD	96 %	4 %
高齢COPD	84 %	16%

5) 胃炎、胃潰瘍、逆流性食道炎の頻度、治療について、成人 COPD、高齢者 COPD で比較検討した。

	胃炎	胃潰瘍	GERD
一般高齢者	6%	4 %	18%
COPD	8 %	9%	14%
高齢COPD	8 %	10%	34%

6) 嚥下障害、誤嚥性肺炎の頻度について、前向き調査を行なった。

	嚥下障害(-)	嚥下障害(+)
一般高齢者	94 %	6 %
COPD	82 %	18 %
高齢COPD	64 %	36%

誤嚥性肺炎の既往について

	誤嚥性肺炎(-)	誤嚥性肺炎(+)
一般高齢者	98 %	2 %
COPD	94 %	6 %
高齢COPD	82 %	18%

## 他の合併症の調査

	一般高齢者	COPD	高齢 COPD
骨粗鬆症	36%	44%	68%
睡眠時無呼吸	20%	26%	38%
不整脈	6%	14%	36%
右心不全	2%	4%	10%

### 個別研究(平成14年度)

#### 1). 慢性閉塞性肺疾患患者における栄養補給療法の検討

分担研究者 木村 弘(奈良県立医科大学 第三内科 教授)

COPD 患者で体重減少が高率に認められるが、栄養治療に関する検討は少なく標準的治療法は確立されていない。そこで、2つの異なる経腸栄養剤を用いた栄養補給療法と長期継続治療を試み、その有効性を検討した。

外来通院中の安定期 COPD 患者(年齢 69.2±6.5 歳、FEV1%48.7±19.1%)22例を対象とした。分枝鎖アミノ酸 (branched chain amino acids:BCAA)、フェニールアラニンとチロシンの和である芳香族アミノ酸 (aromatic amino acids:AAA)および両者の比を測定した。一日総摂取カロリーが実測 REE の約 1.5 倍となるように BCAA (8~16g)を強化した炭水化物主体の成分栄養剤 Elental®(エネルギー比率:糖質 81.6%、蛋白質 16.9%、脂質 1.5%)を 300~600 kcal 補給した。また、脂質強化型栄養剤(経腸栄養剤 Pulmocare®(エネルギー比率:脂肪 55.2%、炭水化物 28.1%、蛋白質 16.7%))を用いた栄養補給療法の効果について検討した。

身体計測値では体重、TSF いずれも治療開始3か月後には有意に増加しており、6か月後にはさらに増加し、12 か月後もほ

ぼ同様のレベルを維持していた。BCAA/AAA 比は6か月後に正常域に達し、12 か月後も同様のレベルを維持していた。PImax は3か月後には有意な改善を示した。したがって、慢性閉塞性肺疾患患者における栄養補給療法の検討は、栄養の改善と呼吸機能の改善の双方をもたらすことが判明した。

#### 2) 慢性閉塞性肺疾患患者の血中抗酸化 vitamin 濃度の評価

分担研究者 木村 弘(奈良県立医科大学 第二内科 教授)

COPDの発症、進展にretinol、tocopherol、およびcarotenoids であるβ-caroteneなど抗酸化vitamin類の影響を検討した。安定期COPD患者42名、正常対照群38名について、血中抗酸化vitamin濃度を測定しCOPD患者の喫煙歴、呼吸機能、運動能、栄養代謝状態との関連性を検討した。その結果COPD患者でretinol は喫煙指数と相関し、β-carotene はFEV1%pred と相関を認めCOPDの進展、呼吸機能の低下に抗酸化vitamin 類の関与の可能性が明らかにされた。

#### 3). 睡肺気腫に対する肺容量減少手術の現状調査、特に手術死亡の背景因子と直接死因、5 年生存率、5 年間の死因別疾患頻度について

分担研究者 桑平一郎 (東海大学医学部 助教授)

全国 273 施設を対象に肺気腫に対する肺容量減少手術(以下 LVRS)の調査を行った。その結果、LVRS は 2001 年 12 月までに 41 施設で合計 619 例に対し施行されたことが判明した。手術死亡症例数は 8 例で、1.9%に相当した(計

432 症例)。現在の施行状況は、2001 年は各々10 症例以下に留まった。さらに、10 症例以上の経験があり、1997 年以前にLVRSを開始し予後調査を行なっている 13 施設を対象に、手術死亡例の背景因子と直接死因、各施設における 5 年生存率、5 年間の死亡症例の直接死因、2002 年の施行状況等につき追加の詳細なアンケート調査を行った。その結果、手術死亡例は 8 例中 6 例において検討が可能であったが、背景因子に特に一定の傾向はなかった。5 年生存率は、57-69%と施設により若干の差はあるが比較的良好であった。従って、症例数は明らかに減少傾向を辿っているが、適応となる症例を選択し、経験を有する施設で、術後管理を慎重にすべく、今後もLVRSを継続していくことが重要であることが判明した。

#### 4) 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

COPD外来包括的呼吸リハビリテーションプログラムを 70 歳以上の高齢 COPD を対象に施行、プログラムに対するコンプライアンス、有用性を検討した。70 歳以上の高齢 COPD14 例)でプログラムを施行した。また、同時に 70 歳未満の COPD 17 例でプログラムを施行、対照とした。呼吸リハビリテーションは呼吸理学療法/運動療法、患者教育、栄養カウンセリングより構成し、院内外 9 部門より構成される医療チームが関わる包括的プログラムとした。プログラム施行中の脱落例はなく、出席率はむしろ 70 歳以上群で良好であった(99.4% vs 97.1%)。両群で呼吸困難、運動耐容能(6MWD)、

QOL(SGRQ)の有意な改善が得られ、運動耐容能、総SGRQ scoreの改善の程度(6MWD: 37m vs 36m、SGRQ: -8.5 vs -12.3)に有意差はなかった。栄養カウンセリングにより、70 歳以上群においてのみ有意な体重増加が得られた(+0.7Kg vs +0.3kg)。70 歳以上の高齢 COPDにおいても包括的なアプローチにより良好なコンプライアンスが得られ、70 歳未満の COPD とほぼ同等の呼吸リハビリテーションの効果が認められることが判明した。

#### 5). 高齢者慢性閉塞性肺疾患の急性増悪とその防御に関する検討

分担研究者 東本有司(和歌山県立医科大学 講師)

高齢者慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者 22人に肺炎球菌ワクチンを接種して、21人の非接種患者と比較して急性増悪の予防効果を検討した。その結果、肺炎球菌ワクチンの接種により急性増悪による入院日数が低下した。さらに、102人を対象として冬季RSV感染症の実態について検討した。6人が感染し、(慢性呼吸器疾患患者2人、循環器疾患患者4人) 全例70歳以上であった。そのうち3人が発症し、慢性呼吸器疾患患者は感染者2人のうち2人とも発症し、呼吸器症状が悪化した。しかしながら発症した3人とも、外来治療で治癒した。慢性呼吸器疾患患者では71人中22人(31%)が、感染による呼吸器症状の増悪を示し、2人(9.1%)がRSウイルス感染症であった。

RSウイルス感染症は慢性呼吸器疾患患者の冬季急性増悪の重要な要因であると考えられた。

#### 6) 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SLPI 産生に及ぼす影響の検討

分担研究者 東本有司(和歌山県立医

科大学 講師)

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 Secretory Leukoprotease Inhibitor (SLPI)産生に及ぼす影響について検討した。A549細胞において、IL-1刺激でSLPIの産生は誘導された。無刺激で産生されるSLPIはA549細胞と気管上皮細胞ともにE1A遺伝子が導入された細胞で著明に抑制された( $p < 0.0001$ )。さらにLPS刺激で誘導されるA549細胞やHBE細胞のSLPIの産生がE1A遺伝子により抑制された。E1A遺伝子はA549細胞のSLPI mRNAの発現も低下させ、SLPIのプロモーター活性も低下させた。したがって、COPD病因の上で、E1A遺伝子が、ヒト肺胞上皮細胞及び、気管上皮細胞のSLPI産生を低下させ、炎症の増悪、エラスターゼ—抗エラスターゼ不均衡を生じていることが判明した。

#### 7). 高齢 COPD 患者に対する経口キサンチン製剤の肺機能、呼吸困難感、および生活の質への効果の検討

分担研究者 寺本信嗣(東京大学 医学部大学院 加齢医学講座 助手)

高齢慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者における徐放性キサンチン製剤の経口投与の効果呼吸生理学的に検討した。80歳以上のCOPD患者12名について徐放性キサンチン製剤Unifil<sup>®</sup>200mgを夕食後経口投与し、1週間継続し、投与開始前と開始1週後で安静時肺機能、呼吸筋力、運動時呼吸困難感を評価した。さらに、翌週はUnifil<sup>®</sup>400mgを経口投与し、400mg投与開始1週後に前回と同様の検討を行った。Unifil<sup>®</sup>200mg投与では明らかな肺機能の改善は見られなかったが、400mg投与では肺活量、一秒量とも有意の増加を示した。ボルグスケールで評価した運動時呼吸困難感は、200mg投与後は明か

な変化を示さなかったが、400mg投与によって有意の減少を示した。副作用については200mg投与では一例も見られなかったが、400mg投与では2例で消化器症状の訴えがあった。従って、徐放性キサンチン製剤は高齢COPD患者に対して投与量を工夫することで呼吸生理学的な改善をもたらすと考えられた。

#### 8). GSTP1 の肺線維芽細胞におけるアポトーシス防御能について

分担研究者 石井健男(横浜市立大学 医学部呼吸器内科(長寿科学振興財団リサーチレジデント))

GSTP1がヒト肺線維芽細胞においても、安定状態において増殖や生存能に重要な役割を果たしているとの仮説をたて、肺線維芽細胞にてGSTP1の発現量を減らすことによるアポトーシス誘導に関して調べた。Human Lung Fibroblast-1 (HFL-1)細胞に、GSTP1のcDNAをsense及びantisenseの向きに組み込んだvectorをtransfectionして細胞内のGSTP1の量を増加及び減少させ、その際のアポトーシスの誘導の是非とその機序を検討した。

GSTP1のantisense vectorによりアポトーシス及びネクローシスの細胞数の増加が見られた。GSTP1 アンチセンス・ベクターを導入した細胞におけるアポトーシスの割合 ( $2.73 \pm 0.47\%$ ) は、コントロール( $1.34 \pm 0.23\%$ ) 及びセンス・ベクター ( $1.24 \pm 0.31\%$ ) による遺伝子導入に比較して有意に高値であった( $p=0.0003$ )。GSTP1 アンチセンス・ベクターを導入した細胞においてはまた、ネクローシスの割合 ( $13.47 \pm 1.08\%$ ) もコントロール ( $4.85 \pm 0.96\%$ ) 及びセンス・ベクター ( $4.73 \pm 1.37\%$ ) の場合と比較して有意に高値

であった( $p < 0.0001$ )。GSTP1 のアンチセンス・ベクターを導入した細胞は TUNEL 陽性細胞の割合( $10.3 \pm 3.0\%$ )が、コントロール( $2.07 \pm 0.52\%$ )及びセンス・ベクター( $2.77 \pm 0.81\%$ )を用いた場合に比較して有意に高かった( $p = 0.0002$ )。GSH の量及び JNK の活性化については、それぞれの transfectant の間にて相違は見られなかった。

GSTP1 の発現の低下により肺線維芽細胞においてアポトーシスの誘導がみられ、これより GSTP1 は気道細胞におけるアポトーシスに対する防御能を有すると考えられたが、機序については不明であり、今後の研究課題と認識している。

#### D. 結論

21 世紀に最も重要な課題の一つと考えられる慢性閉塞性肺疾患(COPD)が高齢者医療へ与える影響を鑑み、「高齢者 COPD」の診断指針、新治療戦略を提唱する。

##### <診断指針>

- 1) 75歳以上の高齢者は喫煙の有無に関わらずスパイロメトリーを行う必要がある。
- 2) スパイロメトリーの正常値は70%以下とすべきである。
- 3) 喫煙歴30年以上の場合は、できるだけ胸部 CT を行うことが望ましい。
- 4) 血液ガス分析を行う必要が高い。
- 5) 夜間の酸素モニタリング(または PSG)を早期に行う。
- 6) 全身合併症の検索が必須である。
- 7) 肺がんの合併の有無を早期に検索し、追跡する。

##### <新治療戦略>

#### 1) 禁煙

高齢者であってもその重要性は変わらない(年齢が高くとも効果はある、経年的肺機能の低下を抑制する)。

#### 2) 薬物治療

複雑でない処方 of 徹底 (フローチャート参照)

a) 吸入療法、吸入抗コリン薬の定期吸入(一回2吸入一日3回)効果不十分の場合に他剤を併用

b) 吸入不能例の処方

徐放性テオフィリン製剤制 200-400mg 夕食後一日一回または、一日2回ツロブテロール貼付薬(1mg)の併用使用。心疾患がなければ、メプチン錠(50. g) 4T 一日2回追加

#### 3) 高齢者に対する運動療法

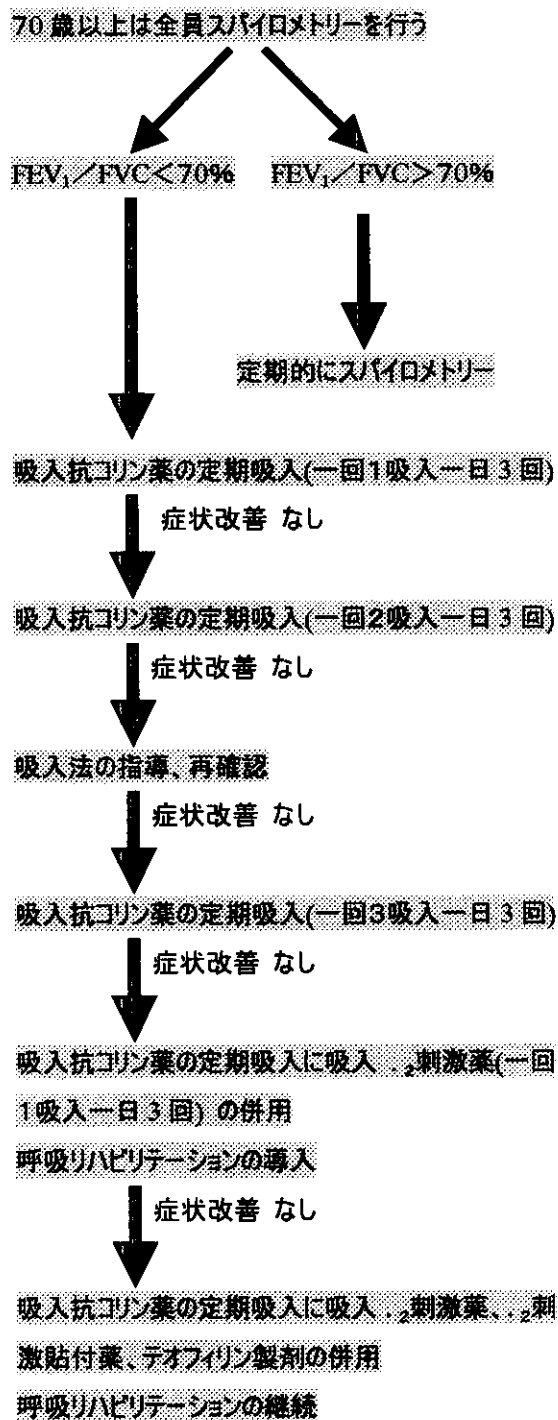
30分歩行(4000-5000歩)の有効性

#### 4) 包括的リハビリテーションメニュー

- 1) 栄養指導、
  - 2) 薬剤指導、吸入指導、
  - 3) 禁煙、再喫煙の予防、
  - 4) パニックコントロール、
  - 5) 気道浄化法・排痰法、
  - 6) 日常あらわれやすい症状と対応[急性増悪の対応法]、
  - 7) 在宅酸素療法、外出や旅行への支援、
  - 8) 感染予防、ワクチン、
  - 9) 日常生活、住まいの工夫
- 5) 全身症状の治療の治療に心がける  
骨粗鬆症、右心不全、高血圧、睡眠呼吸障害、転倒予防、痴呆予防、慢性胃炎、逆流性食道炎、誤嚥、尿失禁、前立腺肥大、緑内障、白内障の治療

まとめとして、以下そのフローチャートを提示する。

<高齢者 COPD の薬物療法のフローチャート>



E. 健康危険情報  
なし

F. 研究発表  
1. 論文発表

- 1) 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.* 18: 753-757, 2001.
- 2) Ishii T, Keicho N, Teramoto S, Azuma A, Kudoh S, Fukuchi Y, Ouchi Y, Matsuse T. [Genetic variation of NADPH/NADH oxidase and susceptibility to diffuse panbronchiolitis (DPB) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 39: 328-332, 2001.
- 3) Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, Matsui H, Miyao M, Hosoi T, Takahashi H, Fukuchi Y, Ouchi Y. Neither IL-1beta, IL-1 receptor antagonist, nor TNF-alpha polymorphisms are associated with susceptibility to COPD. *Respir Med.* 94: 847-851, 2000.
- 4) Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, Matsui H, Hosoi T, Fukuchi Y, Ouchi Y. Association between alpha-1-antichymotrypsin polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest.* 30: 543-548, 2000.
- 5) Teramoto S, Ishii T, Matsuse T. Genetic susceptibility to tobacco smoke toxicity and chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatrics and Gerontology*

- International. 2: 1-7, 2002.
- 6) Teramoto S, Matsuse T, Fukuchi Y. Decision-making for safe feeding after stroke. *Lancet*. 356: 1352, 2000.
  - 7) 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*. 280: L1189-L1195, 2001.
  - 8) Teramoto S, Ishii T, Matsuse T, Fukuchi Y. Use of a new tool and detection of aspiration in decision-making for safe feeding after stroke. *Age Ageing*. 30: 527-528, 2001.
  - 9) 石井健男、寺本信嗣、宮下明、鈴木基好、石ヶ坪良明、桑平一郎、植木純、大内尉義、福地義之助、松瀬健。内科標榜医師の高齢者慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の治療についての実態調査—日本呼吸器学会の COPD 診断と治療のためのガイドラインの普及・施行状況を中心に—。日呼吸会誌。40; 113-122, 2002
  - 10) 石井 健男、寺本 信嗣、宮下明、石ヶ坪 良明、木村 弘、桑平 一郎、植木 純、福地義之助、大内 尉義、松瀬 健。内科標榜医師の高齢者 COPD 患者の禁煙指導についての実態調査。日老医誌。39: 308-313, 2002.
  - 11) 松瀬 健。COPD(慢性閉塞性肺疾患)ガイドライン。Physicians' Therapy Manual. 2(5) Aug, 2002.
  - 12) 松瀬 健。COPD(慢性閉塞性肺疾患)ガイドライン—日常診療への活用—。Physicians' Therapy Manual. 2(6) Oct, 2002.
  - 13) 松瀬 健。肺気腫の重症化を防ぐ—内科的治療—。Nikkei Medical. 10: 119-121, 2002.
  - 14) 松瀬 健。慢性閉塞性肺疾患の管理—日本呼吸器学会 COPD ガイドラインを中心に—。COPD 患者のインフォームドコンセント。日医雑誌。127: MHK13-15, 2002.
  - 15) 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。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。栄養—評価と治療 18: 557-561, 2001.
  - 16) 吉川雅則、木村弘。慢性閉塞性肺疾患の管理—日本呼吸器学会 COPD ガイドラインを中心に。COPD の管理—栄養管理を中心に。日医雑誌 127: MHK7-9, 2002.
  - 17) 山内基雄、木村弘。慢性閉塞性肺疾患の新しい診断的アプローチ。睡眠呼吸障害の評価と意義。現代医療 34: 2231-2234, 2002.
  - 18) 福岡篤彦、宮本謙一、玉置伸二、竹中英昭、吉川雅則、木村弘。日本の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の現状と GOLD のインパクト。全身性疾患としての COPD における栄養の臨床的意義。最新

- 医学 57: 2356-2361, 2002.
- 19) 竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、木村弘。COPD の栄養障害—食餌療法のコツ—。治療 84: 2339-2345, 2002.
- 20) 吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二、木村弘、米田尚弘。呼吸器疾患の栄養治療—慢性閉塞性肺疾患(COPD)を中心に。栄養—評価と治療 19: 273-279, 2002.
- 21) Kuwahira I, Iwasaki M, Kaga K, Iwamoto T, Tazaki G, Ishii M, Inoue H, and Ohta Y. Effectiveness of fold plication method in lung volume reduction surgery. Internal Medicine 39: 381-384, 2000.
- 22) 桑平一郎。慢性閉塞性肺疾患における高血圧症の治療戦略。Heart View 5: 1458-1464, 2001.
- 23) 植木 純, 高橋英気, 鈴木勉, 福地義之助: 大学病院における COPD の包括的内科治療プログラム。日呼吸会誌 10, 2000.
- 24) 植木 純, 高橋英気, 鈴木勉, 福地義之助: COPD の包括的内科治療。呼吸 19(7), 747-752, 2000.
- 25) 高橋伸宜, 植木 純, 福地義之助: COPD のステロイド療法。慢性安定期の吸入ステロイドおよび急性増悪期の全身投与に関する大規模試験。内科 86, 199-201, 2000.
- 26) 植木 純, 福地義之助: COPD の包括的内科療法。BIO Clinica. 15(12), 77-81, 2000.
- 27) 植木 純, 福地義之助: ぜんそくとまぎらわしい病気 順天堂医学 45, 524-527, 2000
- 28) 福地義之助, 植木 純: COPD のガイドラインの国際比較。Pharma Medica 18: 173-180, 2000.
- 29) 植木 純, 福地義之助: COPD の治療ガイドライン。Prog. Med.20(4), 796-800, 2000
- 30) 植木 純, 福地義之助: 慢性閉塞性肺疾患診療における QOL の評価。臨床成人病 31(1), 73-77, 2001.
- 31) 植木 純, 福地義之助: COPD の包括的呼吸リハビリテーション。呼と循。49(3), 249-256, 2001.
- 32) 植木 純: 疾患別吸入療法のポイント。吸入療法ハンディマニュアル, 編修 福地義之助, 植木 純, 深澤伸慈, 株式会社インターサイエンス社, 大阪, 3-4, 2000.
- 33) 木田厚瑞, 植木 純, 桂 秀樹, 谷口博之, Casaburi R.: わが国の呼吸リハビリテーションをどのように構築するか。THE LUNG perspectives 8, 402-412, 2000.
- 34) 植木 純: COPD の診断、管理、予防のガイドライン: GOLD による workshop report. Congress Report 呼吸器 20, 編修 福地義之助, 相澤久道, 足立 満, 井上洋西, 木田厚瑞, ライフサイエンス社, 東京, 7-9,



- 2001.
- 35) 植木 純 : タバコの体への影響. Home Oxygen Therapy 22, 6-7, 2001.
- 36) 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.
- 37) 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
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) 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—慢性気管支炎/肺気腫—. 編修 泉 孝英, 最新医学社, 大阪, 107-113, 2001.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) 植木 純: なぜ呼吸不全は起るのか—その発症メカニズムを解く、1 . COPD. Home care Today 6: 3-6, 2002.
- 52) 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. Geriat Med40: 189-195, 2002.
- 53) 植木 純, 塩田智美, 藤井充弘, 鈴木 勉, 松岡緑, 福地義之助: パルスオスシレーション法を用いた肺末梢領域の換気力学的解析の現状と展望. 気管支学 24(8): 654-657, 2002.
- 54) 植木 純、吉見 格、笠木 聡、福地義之助: COPD の診断の進めかたと治療・対策指針 Medical Practice 19: 548-558 , 2002.
- 55) 植木 純: 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 11 (3) : 404-409, 2002.
- 56) 植木 純、吉見 格、福地義之助: COPD -その病態と治療 - 非薬物療法、呼吸リハビリテーションを中心に. 医薬ジャーナル 38(7): 124-129, 2002.
- 57) 植木 純、吉見 格、福地義之助: 慢性閉塞性肺疾患の新しい診断的アプローチ、国際ガイドラインの評価と今後の課題. 現代医療 34(9): 2199-2204 , 2002
- 58) 植木 純: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD). 順天堂医学 48(3): 305-320 , 2002.
- 59) 日本呼吸器学会呼吸リハビリテーションガイドライン作成委員会 (福地義之助, 江藤文夫, 木田厚瑞, 木村謙太郎, 宮川哲夫, 宮城征四郎, 安藤守秀, 植木 純, 桂 秀樹, 千住秀明, 谷口博之, 野村浩一郎, 宮川哲夫, 宮本顕二, 里宇明元) , 日本呼吸器学会ガイドライン施行管理委員会 (福地義之助, 白日高歩, 中田紘一郎, 三嶋理晃, 植木 純) : 日本呼吸管理学会/日本呼吸器学会, 呼吸リハビリテーションに関するステートメント. 日呼吸会誌 40 (6) : 536-544, 2002.
- 60) 植木 純: COPD の包括的呼吸リハビリテーションプログラム. Blanche 29, 7, 2002.
- 61) 寺本信嗣. 禁煙プログラムの新展開: インターネットによる禁煙外来. 最新医学 57: 2300-2304, 2002.
- 62) 寺本信嗣, 松瀬 健. II. 気管, 気管支の疾患. A. 炎症, 1) 急性炎症, 2) 慢性炎症. 加我君孝、市村恵一、新美成二、編著「新臨床耳鼻咽喉科学」、中外医学社、東京、2002年、pp107-108.
- 63) 寺本 信嗣. 1 . 高齢者感染症の成立の背景因子, 易感染性のメカニズム. 化学療法の領域

2002年2月号(Vol.18 No.2)  
Genetic susceptibility to tobacco  
smoke toxicity and chronic  
obstructive pulmonary disease.  
*Gerontol. Geriatr. Int.* 2002; 2:  
1-7.

## 2. 学会発表

- 1) 石井 健男、松瀬 健、寺本  
信嗣、長瀬 隆英、福地 義之  
助、大内 尉義。IL1-, IL1  
receptor antagonist, TNF- の遺  
伝子多型と COPD の関連につ  
いての検討。日本老年医学会  
総会 (2000年6月、仙台)
- 2) 石井 健男、慶長 直人、寺  
本 信嗣、吾妻 安良太、工  
藤 翔二、大内 尉義、福地  
義之助、松瀬 健。Gc-globulin  
の遺伝子多型と COPD および  
DPB の罹患感受性との関連。日  
本呼吸器学会 総会 (2002年4  
月、仙台)
- 3) 松瀬健、石井健男、寺本信嗣、  
宮下明、鈴木基好、石ヶ坪良明、  
桑平一郎、植木純、大内尉義、  
福地義之助。内科標榜医師の高  
齢者慢性閉塞性肺疾患(COPD)  
の治療についての実態調査—  
日本呼吸器学会の COPD 診断  
と治療のためのガイドライン  
の普及・施行状況を中心に—
- 4) 桑平一郎。Fold Pication 法による  
Lung Volume Reduction Surgery  
(LVRS)の成績。第5回肺気腫シ  
ンポジウム(平成12年10月28  
日 福岡)
- 5) 植木 純、檀原 高：呼吸器  
画像診断の進歩 超音波診断

の応用。日呼吸会誌，  
38(Suppl), 21, 2000.

- 6) Fukasawa S, Ueki J, Suzuki T,  
Fukuchi Y : Assessment of the  
spontaneous breathing mode  
of ventilator by using novel  
lung simulator. *Eur Respir J*  
16(suppl 31), 134s, 2000
- 7) Sekiya M, Ueki J, Nagaoka T,  
Tamaki S, Obata K, Mikami M,  
Yoshioka Y, Iwakami S,  
Takahashi S, Dambara T and  
Fukuchi Y : Usefulness of a  
color angio ultrasonography  
for the management of  
loculated pleural effusion :  
differentiation between free  
and organized effusion. *Eur  
Respir J* 16(suppl 31), 61s,  
2000
- 8) Takahashi S, Iwakami S, Obata  
K, Ueki J, Tamaki S, Dambara  
T and Fukuchi Y :  
Ultrasonographic grades of  
pleural invasion by primary  
lung cancer, compared with  
histopathological findings  
of resected lung specimens.  
*Eur Respir J* 16(suppl 31),  
60s, 2000
- 9) Atsuta R, Akiyama K, Ueki J,  
Togo S, Harada N, Shirasawa T,  
Okumura K, Ra C, Fukuchi Y :  
Possibility for an  
alteration of mast cell  
function by aging through Fc  
receptor in the  
elderly-onset asthmatics. *Eur*

- Respir J 16(suppl 31), 103s, 2000
- 10) Mori T, Ueki J, Dambara T, Shiota T, Takahashi S, Fukuchi S: Assessment of thoracic motion following pulmonary rehabilitation in patients with moderate to severe COPD: evaluation with dynamic MRI of thoracic cage. Eur Respir J 16(suppl 31), 30s, 2000
  - 11) 深澤伸慈, 植木 純, 福地義之助: 呼吸シュミレータ ALS5000 を用いた Bi-LEVEL 装置動作性の比較検討 日呼吸管誌 10(1), 106, 2000
  - 12) 山口聖子, 滝沢真季子, 植木 純, 高橋伸宜, 福地義之助: 包括的呼吸リハビリテーションの現状と課題、コーディネーターナースの立場から 日呼吸管誌 10(1), 49, 2000
  - 13) 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
  - 14) 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
  - 15) 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
  - 16) 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
  - 17) 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, 深澤伸慈, 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
  - 18) 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. 日老医学会誌