

- 38(suppl), 90. 2001
- 19) 植木 純: 教育講演 IV COPD
の集学的治療. 日呼管誌 10:
57, 2001
- 20) 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
- 21) K Yoshimi, J Ueki, H Ienaga,
S Kasagi, S Fukazawa, Y
Fukuchi Y: The improvement in
pulmonary hyperinflation and
air-flow limitation during
tidal breathing by pulmonary
rehabilitation in patients
with COPD. Eur Respir J
20(suppl 31), 2002
- 22) S Fukazawa, J Ueki, T Suzuki, ,
Y Fukuchi Y: Assessment of
the heat and humidification
characteristics of newly
developed novel Humidifier:
HME Booster. Eur Respir J
20(suppl 31), 2002
- 23) 植木 純, 吉見 格, 笠木
聡、福地義之助: シンポジウム
7. 呼吸リハビリテーションの
進歩、呼吸リハビリテーション
の個別化、継続への工夫. 日呼
吸会誌 40(Suppl):12, 2002
- 24) 植木 純、塩田智美、鈴木 勉、
福地義之助: シンポジウム II
新しいテクノロジーによる末
梢気道・肺病変の解析と将来展
望パルスオシレーション法を
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(suppl): 2002
- 25) 植木 純: 包括的呼吸リハビ
リテーションー呼吸リハビリ
テーションに関するステート
メントとプログラムの実際.
日呼管誌 12(1), 53, 2000

G. 知的財産の出願・登録情報

(予定を含む)

3. 特許取得: なし
4. 実用新案登録: なし
5. その他: なし

II. 分担研究報告書

総括研究報告書

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二内科 教授
研究協力者 吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦

【研究目的】

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease : COPD)患者で体重減少が高率に認められることは以前より知られており、わが国の呼吸不全研究班の調査では約 70%の患者に%標準体重が 90%未満の体重減少が認められた。しかし、米国やわが国での大規模な疫学調査で体重が肺機能とは独立した予後因子であることが示され、Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)では体重が独立した予後因子であることが Evidence A として明記された。栄養障害の臨床的重要性が広く認識されつつあるが、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。

本研究では 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、その有効性を検討するとともに適切な栄養補給療法の指針を確立することを目的とした。

【研究方法】

検討 1. 分枝鎖アミノ酸強化成分栄養剤による栄養補給療法の効果

外来通院中の安定期 COPD 患者(年齢 69.2 ± 6.5 歳、FEV₁%pred. 48.7 ± 19.1 %) 22 例を対象とした。栄養補給療法開始前に食事摂取カロリーの算定および栄養状態、肺機能、動脈血ガス分析、自覚症状を評価した。一日総摂取カロリー量は栄養士による聞き取り調査を行い 3 日間の平均値で評価した。栄養評価は、身体計測では実測体重の標準体重に対する比率である%ideal body weight (%IBW)を求め、体脂肪量の指標として上腕三頭筋部皮下脂肪厚 (triceps skin fold thickness : TSF)を Harpenden 型のキャリパーを用いて測定した。筋蛋白量の指標として上腕筋囲 (arm muscle circumference : AMC)を上腕囲 (arm circumference : AC)と TSF から算出した ($AMC=AC-TSF \times 3.14$)。TSF、AC、AMC はすべて標準値に対する比率で表した。生化学的検査では、内臓蛋白である血清アルブミンやトランスフェリン、血漿アミノ酸分析ではバリン、ロイシン、イソロイシンの和である分枝鎖アミノ酸 (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。骨格筋力と呼吸筋力は握力 (grip

strength : GS) と最大吸気口腔内圧 (P_{imax}) で評価した。代謝状態は間接カロリーメトリーによって、酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$)、炭酸ガス産生量 ($\dot{V}CO_2$)、呼吸商 (respiratory quotient : RQ)、安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure : REE) を実測評価した。自覚症状としては労作時呼吸困難 (Fletcher-Hugh-Jones)、quality of life (QOL)、oxygen cost score (OCS) を評価した。

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。BCAA は筋肉内でエネルギー源として直接酸化され、筋蛋白崩壊の抑制効果が知られている。我々の検討では血漿中の BCAA は有意に減少しており末梢筋組織での消費亢進が推測される。

投与開始 3、6、12 ヶ月後に身体計測値、内臓蛋白、血漿アミノ酸、呼吸筋力、握力を再評価して治療効果を検討した。ただし REE、肺機能、自覚症状は投与前と 12 ヶ月後で比較した。

検討 2. 脂質強化型栄養剤を用いた栄養補給療法の効果

対象は外来通院中の安定期 COPD 患者で、封筒法により患者群を栄養剤投与群 (10 例、年齢 71.7±6.4 歳、FEV₁ 1.2±0.6 L と control 群 (12 例、年齢 69.2±6.3 歳、FEV₁ 1.5±0.8 L) に割り付け randomized control study を行った。栄養補給療法開始前に身体計測や bioelectrical impedance analysis (BIA) による体成分分析を行い、体脂肪 (fat mass) や除脂肪体重 (fat-free mass : FFM) を評価した。内臓蛋白では血清アルブミン、プレアルブミンを測定し、代謝状態は検討 1 と同様に評価した。また、肺機能、呼吸筋力、運動能力として 6 分間歩行距離 (6 min walk distance : 6MD) を測定した。health related quality of life (HRQoL) としては chronic respiratory disease questionnaire (CRQ)、St. Georges respiratory questionnaire (SGRQ) を評価した。以上の項目を投与 3 ヶ月後に再評価して治療効果を検討した。

栄養治療群は呼吸不全用に開発された脂質主体の経腸栄養剤 Pulmocare. (エネルギー比率：脂肪 55.2%、炭水化物 28.1%、蛋白質 16.7%) を 1 日 250ml (375kcal) 投与した。Control 群は同量の清涼飲料水 (0.16kcal/ml) を投与した。

検討 3. 分枝鎖アミノ酸強化成分栄養剤による長期継続栄養補給療法の効果

5 年間の長期継続治療群における体重と肺機能の経過について検討した。体重の経過は 5 年継続群 9 例と 3 年後中断群 8 例で比較した。肺機能は 5 年継続群 9 例と非栄養治療群 15 例の 5 年間での経過を比較検討した。また、治療継続群と非栄養治療群とで PHA や Con A によるリンパ球幼若化反応や PPD や DNCB による遅延型皮膚反応を比較検討した。さらに 1 年以上栄養治療を継続した群 22

例と非栄養治療群 31 例で 5 年間の観察期間での生存率を retrospective に検討した。尚、両群間に観察開始時の 1 秒量予測値比と %IBW に有意差は認めなかった。

【研究結果】

検討 1.

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。AMC は徐々に増加し、12 か月後に有意な増加を認めた。内臓蛋白では血清トランスフェリンは 3 か月後には有意に増加しており、血清アルブミンは増加傾向を認めた。アミノ酸分析では、6 か月後までは BCAA、AAA とともに増加傾向を示し、特に BCAA は有意に増加した。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。P_Imax は 3 か月後には有意な改善を示し、その後改善が維持され、握力は 12 か月後に有意な増加を認めた。自覚症状の変化では、QOL、DOE、OCS いずれも 12 か月後には有意に改善していたが、VC、FEV₁、動脈血ガス分析は有意な変化を認めなかった。

体重 (BW)、AMC、P_Imax、QOL、OCS の各々について栄養治療開始前と 12 か月後の改善量を Δ とし相互の関連を検討した。 Δ BW は Δ AMC と Δ AMC は Δ P_Imax と Δ P_Imax は Δ OCS、 Δ OCS は Δ QOL と有意に正の相関を示した。即ち、栄養補給療法による呼吸筋も含めた lean body mass の維持、増大が ADL、QOL を改善したと推測される。以上より、高濃度 BCAA 強化成分栄養剤による経口栄養補給療法では、筋蛋白量の増加に伴う呼吸筋力と骨格筋力の改善が、自覚症状の改善に寄与したと考えられる。

治療前後での代謝状態の変化では、 $\dot{V}O_2$ は有意に増加し $\dot{V}CO_2$ も増加傾向を示したが、RQ は変化を認めなかった。REE は治療後有意に増加し予測値比 %REE でも増加傾向を認めた。一方、分時換気量 $\dot{V}E$ および換気当量 $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ は有意に減少しており、栄養治療による換気系への負荷はむしろ軽減していた。

検討 2.

治療群、control 群ともに身体計測、体成分、内臓蛋白に有意な改善を認めず、呼吸筋力、運動能にも有意な変化は認めなかった。HRQoL においても CRQ、SGRQ とともに各 domain で有意な変化を認めなかった。しかし、治療群ではプレアルブミンは投与 3 ヶ月後すべて正常範囲内へと増加していた。

エネルギー代謝の変化では、 $\dot{V}O_2$ は有意に増加していたが $\dot{V}CO_2$ には変化を認めず、その結果 RQ は有意に低下していた。

検討 3.

5年継続群では体重の増加は2年目までは維持されており、3年目からは減少傾向に転じるが、5年後においても治療前よりも明らかな増加傾向を認めた。また、3年目に中断した群では中断1年後にはほぼ治療前の体重まで減少していた。

5年継続群の肺機能の経過では、FEV1%pred.は3年目までは明らかな減少傾向は認めなかったが、その後減少に転じ5年目には治療前よりも有意に減少していた。一方、非栄養治療群では3年目より減少傾向を示し、5年後に有意に減少していた。%RVでは非栄養治療群と比較して増加が抑制される傾向にあり、5年後には明らかな減少傾向(p=0.053)を認めた。また、治療継続群では非栄養治療群よりもPHA、Con Aによるリンパ球幼若化反応は有意に高値であり、DNCCによる遅延型皮膚反応の低下頻度も低率であった。

生存率の比較では、3年目までは栄養治療群で予後良好な傾向を認めたが5年間の観察期間では治療中断の影響を反映したためか有意差を認めなかった。

【考察】

栄養障害を認める COPD 患者に対する栄養補給療法の検討はすでに 1980 年代の半ばから文献上散見されるが、その有効性および治療法は確立されていない。最近の randomized controlled trial (RCT) に限定した meta-analysis では、栄養治療は身体計測値、肺機能、呼吸筋力、運動能の改善に対して無効であったと結論している。しかし、個々の trial で投与栄養源やカロリー量、投与期間が異なっており、体成分や HRQoL の評価が不十分である。栄養治療の効果を検証するには統一プロトコールによる大規模研究が必要である。

栄養補給療法に使用される経腸栄養剤はエネルギー源の主体が炭水化物(carbohydrate-based: CB)と脂質(fat-based: FB)に大別される。今回は CB および FB 経腸栄養剤の両者の効果について検討した。投与エネルギー量、投与期間が異なるため比較は困難であるが、少なくとも3ヶ月間の投与では CB+BCAA trial で栄養障害、呼吸筋力の改善効果が勝っていた。その原因として CB+BCAA trial では十分なエネルギー量の投与が行われたことが考えられる。また、FB trial では呼吸商が低下し、呼吸代謝系における有益性が確認されたが、CB+BCAA trial においても明らかな換気系への負荷は証明されなかった。従って、CO₂ retention がなければ CB、FB に拘泥せず十分なエネルギー量の投与を最優先し、少なくとも3ヶ月以上長期的に行うことが一定の効果をあげる必要条件と考えられる。

近年、免疫能に注目した栄養管理法である immunonutrition という概念が導入されており、 ω -3 脂肪酸やグルタミン、アルギニン、核酸などの免疫賦活作用のある成分を含む経腸栄養剤の投与が主として消化器外科領域で試み

られている。今回の検討では、栄養治療継続群では非栄養治療群よりもリンパ球幼若化反応や遅延型皮膚反応で評価した細胞性免疫能が保たれていた。栄養治療の outcome measure として免疫能に与える効果も導入すべきと考えられる。

さらに今回の検討で、長期継続治療が体重の維持に有効であることが明らかになり、肺機能では肺過膨張の進行を抑制する可能性が示唆された。従来より、体重と横隔膜重量や呼吸筋力との相関が報告されており、栄養治療によって横隔膜を主体とする呼吸筋の筋量と筋力が維持されたことがRVの増大を抑制した可能性が考えられる。また、栄養治療の継続によって予後が改善する可能性が示唆された。栄養治療で一定の体重増加や呼吸筋力の改善が得られた responder では有意に予後が良好であったとする報告も認められ、予後に対する影響も今後重要な検討課題である。

最近、蛋白同化ステロイドや成長ホルモンなどのホルモン製剤の投与を栄養補給療法や運動療法に組み合わせる試みが行われており、両剤ともに体重とFFMの増加を認める報告がみられる。呼吸筋力や運動耐容能に対する有効性は確立されていないが、今後注目される治療法となる可能性がある。

栄養治療の最終的な目標は予後とQOLの改善にある。適切な栄養治療は感染防御能の回復・保持によって急性増悪の回避、結果的には予後の改善につながると思われる。また、FFMの増加は呼吸筋機能や運動能の改善を介してQOLの改善に寄与する可能性が示唆される。COPD患者の栄養障害を疾患の終末期における避けがたい状態とはとらえずに積極的な栄養管理を行うべきである。以上の結果より、COPD患者における栄養治療の recommendation を示す。
①FFMの減少が予測される%IBWが80%未満の症例では栄養補給療法が必須である。
②十分なエネルギー量の投与を優先する。
③BCAAの投与が推奨される。
④治療の継続によって予後が改善する可能性があり長期継続治療を考慮する。

【結論】

BCAA強化成分栄養剤による栄養補給療法は栄養状態、呼吸筋力、QOL、ADLの改善に有効であった。Pulmocare.による栄養補給療法では有意な栄養状態や呼吸筋力、運動能、HRQoLの改善は認めなかったが呼吸商は有意に低下し、呼吸代謝系への有益性が確認された。また長期継続治療は体重維持、残気量の増加抑制に有効であり予後を改善する可能性が示唆された。

【健康危険情報】

なし

【研究発表】

1. 論文発表

Omori S, Takiguchi Y, Hiroshima K, Tanabe N, Tatsumi K, Kimura H, Nagao K, Kuriyama T. Peripheral Pulmonary Diseases: Evaluation with Endobronchial US Initial Experience. *Radiology* 224:603-608, 2002.

木村 弘、福岡篤彦：内科 100 年のあゆみ（呼吸器）Ⅰ．呼吸器領域の 100 年．8．睡眠時無呼吸症候群．*日本内科学会雑誌* 91:1685-1689, 2002.

木村 弘、濱田 薫：実践診断指針 Ⅰ．呼吸器・胸壁・縦隔疾患 肺塞栓症．*日本医師会雑誌* 128:S36-S37, 2002.

木村 弘、濱田 薫：実践診断指針 Ⅰ．呼吸器・胸壁・縦隔疾患 肺高血圧症．*日本医師会雑誌* 128:S38-S39, 2002.

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.

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 *日本医師会雑誌* 127:7-9, 2002.

福岡篤彦、吉川雅則、竹中英昭、玉置伸二、米田尚弘、木村 弘：閉塞性肺疾患－COPD 患者における栄養管理の意義と実際．*Medical Practice* 19:671-674, 2002.

竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、木村 弘：プライマリケアのための慢性閉塞性肺疾患（COPD）の管理 COPD の栄養障害－食餌療法のコツー．*治療* 84:67-73, 2002.

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* 57:82-87, 2002.

山内基雄、木村 弘：睡眠呼吸障害の評価と意義。現代医療 34：2231-2234, 2002.

2.学会発表

Fukuoka A, Takenaka H, Yoshikawa M, Tamaki S, Yoneda T, Ikuno M, Kobayashi A, Tomoda K, Kimura H: Serum antioxidative vitamin level on patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The 3rd international conference of the APCNS, 2002.

Hamada K, Majima T, Itoh T, Suzaki Y, Tsujimoto S, Kimura H, Kobzik L: Nerve growth factor (NGF) contributes to airway hyperresponsiveness induced by air pollutant aerosol in mice. American thoracic society 2002 international conference.

木村 弘：教育講演—肺高血圧症の病因解明にむけた臨床の場からのアプローチ。第42回日本呼吸器学会総会，2002。

吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二、木村弘、米田尚弘：シンポジウム—呼吸リハビリテーションの進歩：栄養治療の有効性と継続治療の意義。第42回日本呼吸器学会総会，2002。

吉川雅則、竹中英昭、福岡篤彦、玉置伸二、木村弘、米田尚弘、成田亘啓：ワークショップ—呼吸器疾患と栄養：COPD患者の栄養障害と病態生理。第42回日本呼吸器学会総会，2002。

濱田 薫、須崎康恵、伊藤利洋、真島利匡、玉置伸二、辻本 晋、三笠桂一、木村 弘：大気汚染粉塵(residual oil fish :ROFA)吸入による気道過敏性亢進。第42回日本呼吸器学会総会，2002。

竹中英昭、吉川雅則、福岡篤彦、玉置伸二、生野雅史、小林 厚、斧原康人、森山彰啓、米田尚弘、木村 弘：慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者の骨塩量と栄養状態、運動能の関連。第42回日本呼吸器学会総会，2002。

福岡篤彦、竹中英昭、吉川雅則、玉置伸二、生野雅史、小林 厚、斧原康人、川口剛史、木村通孝、根津邦基、谷口繁樹、米田尚弘、木村 弘：肺容量縮小術後の運動耐容能を規定する因子に関する検討。第42回日本呼吸器学会

総会，2002.

山内基雄、千崎 香、鈴木崇浩、大西徳信、岡本行功、前川純子、中野 博、木村 弘：非肥満閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における経口糖負荷試験の検討．第42回日本呼吸器学会総会，2002.

鈴木崇浩、千崎 香、山内基雄、大西徳信、岡本行功、前川純子、中野 博、木村 弘：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）と頸動脈内膜中膜複合体（IMC）肥厚に関する検討．第42回日本呼吸器学会総会，2002.

【知的財産の出願・登録情報】

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

（総括・分担）研究報告書

慢性閉塞性肺疾患患者の血中抗酸化 vitamin 濃度の評価

研究協力者 福岡篤彦¹⁾、吉川雅則¹⁾、竹中英昭¹⁾、玉置伸二¹⁾、米田尚弘²⁾、木村 弘¹⁾

1) 奈良県立医科大学 第2内科学教室

2) 米田医院

【目的】

COPDの発症、進展にretinol、tocopherol、およびcarotenoids である β -carotene など抗酸化vitamin類の影響を検討することを目的とした。

【方法】

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。

【結果及び結論】

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 類の関与の可能性を示唆した。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive lung disease：COPD）は原因の80から90%が喫煙とされるが、喫煙者の15%ほどしか臨床的に問題となるCOPDを発症しないとされる（日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会編：COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン pp1-10, メディカルレビュー社、東京）。喫煙者側から考えると85%の喫煙者がCOPDを発症しない。喫煙がCOPD発症の原因であることは疑いの余地はなく、COPD患者は重喫煙者に多いとは言うものの、喫煙量とCOPDの発症は相

関しないという報告がある。COPDの発症機序に関する報告は古典的にはプロテアーゼ・アンチプロテアーゼ説やオキシダント・アンチオキシダント説に関する報告が多いが現在定説はない。またMassaroらは正常なラットや実験的に作成した肺気腫ラットでall-trans retinoic acid(ATRA)投与で肺胞数の増加を報告し、微量栄養素であるvitamin類の肺気腫への関与を示唆した（Massaro, GDC & Massaro, D. Nature Medicine 3:675-677, 1997）。今回我々は、COPD患者での抗酸化vitamin類の血中濃度を測定し、抗酸化vitamin類のCOPD患者での呼吸機能、栄養代謝状態への関与を

検討した。具体的には、COPD の発症、進展に retinol、tocopherol、および carotenoids である β -carotene など抗酸化 vitamin 類の影響を検討することを目的に、COPD 患者の血中抗酸化 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ので、以下に報告する。

B. 研究方法

<対象>

対象は当科通院中の安定期 COPD 患者 42 名（平均年齢 71.9 歳、全員男性）である。喫煙歴は全員にあり、smoking index(SI)は 57.5[pack/year]である。一秒量の予測値比 (FEV1%pred) は 58.7%で、松木の式から計算した%標準体重は 90.4%であった (Table 1)。また検診受診者を中心に informed consent の上年齢をマッチした明らかな呼吸器、代謝性疾患のない 38 名を正常対照群とした。

Table 1

Patients profile. Value express means \pm standard deviation.

Age	[yr]	71.9 \pm 5.7
Sex	[M/F]	42/0
Height	[cm]	162.4 \pm 6.3
Body weight	[kg]	52.8 \pm 8.0
%IBW	[%]	90.4 \pm 13.3
FEV1%pred	[%]	58.7 \pm 27.9
Smoking index	[pack·year]	57.5 \pm 29.1

<方法>

1) 血清抗酸化 vitamin 濃度測定

COPD 患者群および正常対照群ともに採血後直ちに、血清分離の後 -80°C に凍結保存した保存血清を用いた。測定は日本ビタミン学会の推奨する高速液クロマトグラフィー (HPLC) 法を用いた (美濃 眞, Vitamin(Japan) 74 : 501 - 515, 2000)。

2) 身体計測

身体計測は身長、体重を測定の後、松木の式 (松木 駿, 日医雑誌 68 : 916 - 919, 1972) から算出した標準体重に対する比率を%標準体重として評価した。

3) 呼吸機能検査

呼吸機能検査は自動呼吸機能検査装置 (FUDAC-70 : フクダ電子社製) を用いて検討した。Spirometry は標準的方法に準拠し測定し、機能的残気量 (functional residual capacity : FRC) はヘリウム気釈法を用いて測定した。また肺拡散能力 DLco、DLco/VA は single breath method で検討した。

4) 栄養学的検査

栄養学的検討には、先に述べた身体計測と血液検査による血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪を検討した。

5) 体成分分析

体成分分析は、上下肢 4 電極法による Bioelectrical impedance analysis (BIA) 法 (Body composition analyzer RJA spectrum : RJA systems 社製)

により Fat free mass (FFM) および Fat mass (FM) を測定した。

6) 安静時エネルギー代謝

エネルギー代謝は、indirect calorimetry 法 (Delta track : DATEX 社製) により、呼気ガス分析を行い、分時酸素消費量、分時二酸化炭素生成量を測定し、早朝空腹時の安静時エネルギー代謝量 (resting energy expenditure : REE) を求め、Harris-Benedict の式 (Harris, JA, Benedict, FG : Biometric studies of basal metabolism in man. Carnegie institute, Washington, D.C. p27, 1919) による基礎代謝量 (basal metabolic rate : BMR) を予測安静時エネルギー代謝量 (REEpred) として除した値 REE/REEpred を % REE として評価した。

7) 統計学的評価

相関関係の検定には Pearson's correlation coefficients を用いた。計算は Stat view (SAS Institute Inc) を用いた。

C. 研究結果

1) COPD 患者群の血中抗酸化 vitamin 類の濃度 (Table 2)

HPLC 法で測定した retinol、tocopherol および β -carotene の濃度はそれぞれ $47.1 \pm 13.7 \mu\text{g/dl}$ 、 $1.2 \pm 0.4 \text{mg/dl}$ および $18.5 \pm 12.5 \mu\text{g/dl}$ であり、retinol、tocopherol は基準範囲内であった。

Table 2

Serum antioxidant vitamin levels in patients with COPD

Vitamins		Reference range
Retinol [$\mu\text{g/dl}$]	47.1 ± 13.7	(20~80)
β -carotene [$\mu\text{g/dl}$]	18.4 ± 12.5	
α -tocopherol [mg/dl]	1.2 ± 0.4	(0.75~1.41)

2) COPD 患者での抗酸化 vitamin 類の濃度と生理学的指標との関係 (Table 3)

今回測定した生理学的指標との相関を Table 3 に示す。表中数字は相関係数を示し、危険率をアスタリスク (* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$) で示した。Retinol は喫煙指数と有意な正の相関を示した。また β -carotene は FEV1%pred と相関した。

Table 3

Relationship between antioxidant vitamin and respiratory function, nutritional status and smoking index

	%BW	%VC	FEV1% pred	%DLco	PaO2	Smoking (SI)
Retinol	0.4	0.151	0.199	-0.114	-0.171	.673*
β -carotene	-0.103	0.447	.539*	-0.181	-0.155	0.228
α -tocopherol	0.149	0.096	0.096	0.262	0.044	0.242

3) COPD 患者群と正常対照群との血中抗酸化 vitamin 類の比較 (Table 4., Fig:1)

健常対象と COPD 患者群との比較を示す。栄養評価としての、%IBW は有意に COPD 群で低値であったが、retinol、 β -carotene、tocopherol は共に COPD 群で低下傾向はあったものの有意ではなかった。 β -carotene では p 値は 0.058 であった。Table 4、及び Fig.1 に結果を図示する。

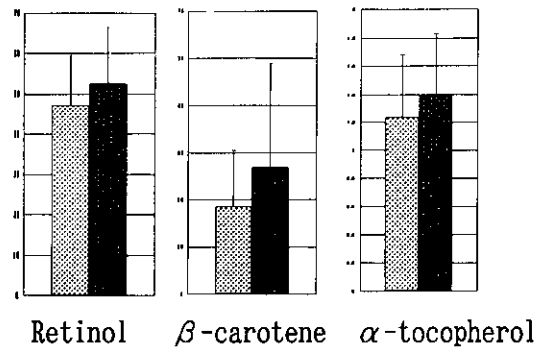
Table 4

Serum antioxidant vitamin levels in COPD patients and control subjects

	COPD (n=42)	Normal subject (n=38)	P-value
Age [yr]	71.9± 5.7	69.9± 6.8	ns
%IBW [%]	90.4± 13.3	103.7± 9.7	<0.001
Retinol [μ g/dl]	47.1± 13.1	52.5± 13.3	0.075
β - carotene [i g/dl]	18.4± 12.5	26.9± 22.9	0.058
α - tocopherol [mg/dl]	1.2±0.4	1.4±0.4	0.091

Fig. 1

Serum antioxidant vitamin levels in COPD patients and control subjects



D. 考察

今回我々は、抗酸化 vitamin 類とされる retinol、 β -carotene、tocopherol につき COPD 患者での血中濃度の検討を行った。retinol は vitamin A 活性を持つ retinoids の主体であり、vitamin A とほぼ同義語として用いられている。体内分布では肝臓に大量に貯蔵されており欠乏状態に際しては、肝臓から必要量を長期にわたって供給することができる (Korner, WF and Vollm, J: Vitamins F.Hoffmann-La Roche & Co. Ltd., Basel 1983)。また欠乏症の症状の特徴は外胚葉性の器官、組織の変化であり、夜盲症がよく知られている。さらに近年 retinol の誘導体 all-trans retinoic acid(ATRA)が白血病治療に使用され効果を挙げている。急性前骨髄性白血病 (acute promyelocytic leukemia : APL) は FAB (French-American-British) 分類の M3 に分類され汎発性血管内凝固症候群 (Disseminated intravascular coagulation : DIC) を合併しやすい予後不良の疾患であったが、1992 年の

JALSG(Japan Adult Leukemia Study Group)92に取り上げられた ATRA による AML (M3) の治療は完全寛解率、早期死亡率、再発率の点で過去の JALSG の結果より格段に改善している (Asou N, et al. Cancer Chemother Pharmacol 40(Suppl) : S13, 1997)。一般に白血病化学療法は白血病の殺細胞を目標として行われるが ATRA による方法は白血病細胞を分化誘導し、形態的、機能的、臨床的に改善をはかることを主眼とする治療法である (稲田雅美, 栄養評価と治療 : 16,29-34, 1999)。それらを背景に Massaro らは正常ラットと実験的肺気腫ラット (elastase-treated rat) を用いて ATRA 投与で lung volume の増加と肺胞数の増加、肺胞表面積の改善を報告し、その機序は不明としながらも遺伝子レベルに働きかけた分化誘導による回復を提案している (Massaro, GDC & Massaro, D. Nature Medicine 3 : 675-677, 1997)。その他の機序として抗炎症作用や抗酸化作用をあげている。本検討では Vitamin 栄養状態のもっとも重要な指標のひとつである血中濃度を測定したが、retinol は 47.1 ± 13.7 と第 6 次改定日本人の栄養所要量にある基準 20 から $80 \mu\text{g/dl}$ 範囲内であった。血中 vitamin 濃度は年齢、性に影響を受けやすく (平岡真美, 安田和人, Vitamin(Japan) 74 : 263-269, 2000)、高齢であることを勘案しても十分量と考えられる。また生理学的指標との検討では retinol は smoking index と有意な正の相関があった。これらはすでに伊藤らが 39 歳以上の地域住民を対象とした検討で報告している (伊藤宣則, Newsletter 3 : 30-31, 1991)。それは喫煙

量や飲酒回数の多いものは血清の retinol level が高い傾向があるとし、その原因を喫煙や飲酒によりプロビタミン A が retinol に変換されることとしている。

また β -carotene は COPD 患者では $18.4 \pm 12.5 \mu\text{g/dl}$ であった。 β -carotene には標準値といえるものがなく、平岡らは 21 歳から 22 歳の 167 名の女子大生で検討し、 $71 \pm 64 \mu\text{g/dl}$ という結果を報告している (平岡真美, 安田和人, Vitamin(Japan) 74 : 263-269, 2000)。血清 β -carotene 濃度は摂取量と相関し、性、年齢、季節にも影響を受けるとされる。季節はマッチできてはいないが、年齢、性をマッチした健常対照群との比較では、健常対照群は血清濃度が $26.9 \pm 22.9 \mu\text{g/dl}$ であり、p 値は 0.056 と有意ではないものの COPD 患者では健常対照に比較して低下している傾向があった。これらは、先の伊藤らの報告と照らし合わせて考察すると、今回の健常対照と COPD 群の喫煙量の違いに起因する可能性はある。また β -carotene は FEV1% と有意に相関し、呼吸機能への carotenoids の関与を示唆するものと推測される。今回の対象では、 β -carotene と喫煙は相関せず、 β -carotene と FEV1% の相関は喫煙を介するものとは考えにくい。また今回の検討では、tocopherol は血中濃度も標準範囲であり、どの生理学的指標とも相関を示さなかった。呼吸器疾患あるいは呼吸機能と抗酸化 vitamin の関係を検討した報告は、ほとんどない。癌予防の観点からの検討が、最も古く、肺癌の検討では α -tocopherol、 β -carotene による検討 (1994 年)、 β -carotene と vitamin A の組み合わせ (1996 年) による検討のともに抗酸化

vitamin 投与群がともに肺癌発生が増加して、検討が中止されている (The Alpha-Tocopherol, Beta carotene Cancer Prevention Study Group. N Engl J Med 330: 1029-35, 1994; Omenn, GS, et al. N Engl J Med 334: 1150-5, 1996)。COPD や呼吸機能との関連では、Schwartz ら¹³⁾ は First National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES 1)での結果から、vitamin C 摂取量が FEV1 と相関することを示した (Schwartz, J, et al. Am J Clin Nutr 59: 110-4, 1994)。また Paiva らは健康喫煙者、健康非喫煙者に比べて軽症の COPD 患者では retinol は変わらないが、中等症から重症の COPD では、有意に血中 retinol 濃度が低下している (Paiva, SA, et al. Am J Clin Nutr 64: 928-34, 1996)。検討対象を細かく分けたため若干症例数が少ない欠点は否めないが、retinol の低下に関しては、軽症 COPD では肝臓の貯蔵分が十分なため補いにつき、中等症以上では、それが枯渇する機序を上げている。今回の検討では保存血清を用いたため、vitamin C は測定できなかった。また retinol は喫煙指数とは相関を認めたが COPD の重症度を示す FEV1% pred とは相関しなかった。しかし健常対照群とは有意差を認めないものの低下傾向を示したことは、Paiva らの傾向と矛盾しないと考えられる。

E 結論

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 類の関与の可能性を示唆し

た。

F 健康危険情報

G 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

H 知的財産の出願・登録情報

(予定を含む。)

3. 特許取得

4. 実用新案登録

5. その他

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析ならびに新治療戦略の開発
—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 東海大学医学部呼吸器内科 助教授

研究要旨

昨年度全国 273 施設を対象に行なった肺気腫に対する肺容量減少手術(以下LVRS)の現状調査結果より、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。回答のあった手術死亡症例数は8例で、1.9%に相当した(母数432症例)。37施設から回答が得られた現在の施行状況は、2001年は各々10症例以下に留まり、今後NETTの評価を待ち、統一された適応基準を確立した上で、施設、症例を選択する必要があるとの意見が多数を占めた。本年度は、本邦における現状をさらに解析する目的で、各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アンケート調査を行った。13施設中11施設より回答が得られた。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無かった。しかし、直接死因は1例が肺血栓塞栓症、5例が肺炎および敗血症と術後感染症の頻度が高かった。カプラン・マイヤー法による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。5年間の死亡症例の疾患別検討では、60%が呼吸不全、17%が悪性腫瘍、13%が心血管疾患、10%がその他・不明であった。2002年の施行症例数は合計で9症例のみであった。LVRSの適応となる肺気腫では、内科的保存療法のみでは5年生存率は50%以下とされる。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と考えられた。

A. 研究目的

2002年春、日本呼吸器学会の協力の下、日本呼吸器学会評議員(401名、現代議員)の所属する施設、ならびに日本呼吸器学会総会にて1995年以降LVRSに関する研究発表のあった施設を抜粋し、全国

273施設を対象に行なった肺気腫に対する肺容量減少手術(以下LVRS)の現状調査結果より、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。回答のあった手術死亡症例数は、母数432症例中8例で1.9%に相当

した。37 施設から回答のあった現在の施行状況は、2001 年は各々10 症例以下に留まり、今後NETTの評価を待ち、統一された適応基準を確立した上で、施設、症例を選択していく必要があるとの意見が多数を占めた。本年度は、手術死亡例の背景因子や5年生存率など、本邦におけるLVRSの現状をさらに解析する目的で、追加アンケート調査を行った。

B. 研究方法

今回は前回のアンケート調査結果に基づき、各施設 10 症例以上LVRSの経験があり、1997 年以前に手術を開始し予後調査を行なっている 13 施設を対象に、追加調査を行った。手術死亡8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10月までの手術施行状況等につき検討した。別紙に、アンケートの具体的項目を呈示する。手術死亡例の背景因子としては、なるべく多くの回答が得られるよう、年齢、性別、FEV1(ml)、FEV1% (%)、%FEV1(%)、血液ガス、6分間歩行距離(m)、直接死因などに調査項目を限定し、その他として参考事項を記載していただく配慮を行った。予後調査については、可能な限り各施設におけるカプラン・マイヤー法での5年生存率を提出いただき、統計処理が不明な場合は電話による調査を施行した。12施設に対しアンケート用紙を郵送、本分担研究者の所属する1施設を加え、合計13施設にて以上を解析した。

(倫理面での配慮、その他)

アンケート結果を解析、公表するにあたり、具体的な施設名、担当科名、担当医名、患者氏名など、本研究目的に直接関係し

ないと思われる施設情報、個人情報などは、本報告書に含めない方針とした。

また、本研究にご協力をいただいた各施設に成績を公表するため、第43回日本呼吸器学会総会にて研究成果を発表する方針である。

C. 研究結果

13 施設中 11 施設より回答が得られ、回答率は85%であった。手術死亡例については 8 例中 6 例において検討が可能であった。表1に、手術死亡例の一覧を示すが、症例数が限られているため、全データを表として呈示した。全員75歳以下の男性症例であり、少なくとも75歳をこえる高齢者に手術死亡が多いという成績は得られなかった。肺機能検査や血液ガス分析結果では、%FEV1 が 15.2%、17.6%と低値である症例が2例、また高炭酸ガス血症を伴う症例も3例みられるが、低肺機能であることが必ずしも手術死亡を増大させるとの傾向はみられなかった。一方直接死因をみると、1 例が肺血栓塞栓症であるのに対し、残り5例はMRSAや緑膿菌による肺炎、カンジダによる敗血症と、術後の重症感染症の頻度が極めて高かった。参考事項として提供された情報の中には、術後肺炎の管理が非常に難しく、明かに感染による呼吸不全で回復されなかったとの記載もあった。

予後については、合計316症例を対象に解析が可能であった。カプラン・マイヤー法による5年生存率は、施設により若干差があるが、57-69%の範囲にあり比較的良好的な成績であった。5年間に死亡した合計98 症例の、疾患別内訳を図1に示す。図は、絶対数と割合(%)を示している。およそ 2/3 が呼吸不全と最も多く(60%)、次い

で 17%が悪性腫瘍、13%が心血管疾患、10%がその他・不明であった。呼吸不全の中には肺炎などの呼吸器感染症が含まれ、心血管疾患の中には急性心筋梗塞や大動脈瘤破裂が含まれている。その他・不明の中には、脳血管障害が1例、肝硬変・肝不全が2例、他部位の術後感染症1例、自宅での突然死1例、その他の疾患3例、不明2例が含まれていた。なお、悪性腫瘍の中には、肺癌との記載があったものが2例認められた。

2002年1月から10月までのLVRS施行症例数は合計で9症例のみで、施行施設は13施設中4施設のみであった。2001年に比し、2002年はさらに症例数が減少し、施行施設も限られていることが明かであった。

D. 考察

米国において Cooper らが肺気腫に対する肺容量減少手術の効果を発表して以来、本邦でも1990年代半ばからLVRSが全国的に施行されるようになった。米国では現在 National Emphysema Treatment Trial (NETT)が進行中であるが、本邦ではこれまでその現状を把握するための全国調査は行われていなかった。前回のアンケート調査では、273施設中171施設より回答が得られた(回収率63%)。LVRSを施行したことがない施設は130、ある施設は41施設であったが、経験症例数10症例以下がこのうちの28施設と大半を占めていた。21-30症例が5施設、11-20症例が3施設とこれに次ぎ、31-40症例、41-50症例、71-80症例、81-90症例、91症例以上が各1施設あった。今回の追加アンケート調査は、この中で10症例以上を経験し、かつ1997年以前から手術を開

始し5年生存率など予後を調査している13施設を対象に行い、さらなる現状の把握に努めた。

本邦では各施設の経験症例数は少ないにも拘わらず、少なくとも本アンケート調査の成績では、手術死亡率は1.9%、絶対数は412症例中8例のみと、NETTなど欧米の成績に比べ手術が比較的安全に行われていると考えられた。しかし、直接死因が検討可能であった6例中5例において、MRSAや緑膿菌による肺炎、カンジダによる敗血症が死因と判明し、術後感染症の管理、治療がきわめて重要であることが改めて示唆された。特に、MRSAや緑膿菌が原因であることから、術後の抗生剤の選択には慎重を要する。LVRSは、呼吸器外科・呼吸器内科・麻酔科・リハビリテーション・看護というチームとしての体制を整えることが大切であるが、中でも術後の感染対策については今後さらに検討を要すると考えられる。

5年生存率は、施設により若干差があるが、57-69%と比較的良好な成績であった。LVRSが適応となる呼吸機能障害を有する肺気腫では、一般に、内科的保存療法のみでは5年生存率が50%に満たないと言われる。従って、少なくとも文献的に報告された内科的保存療法の生存率よりも、LVRS後の生存率の方が優れていると考えられ、LVRSによって予後の改善が得られている可能性がきわめて高い。この点については、外科療法と内科的保存療法をprospective randomized studyで比較検討中のNETTの成績を待ちたいが、可能であれば本邦でも独自に検討すべき課題の1つと思われる。5年間に死亡した計98症例の疾患別検討では、60%が呼吸不全であり、この点は十分予想しえる成績と思

われた。しかし、17%は悪性腫瘍であり、また 13%が心筋梗塞をはじめとする心血管疾患で、両者を併せると 30%が呼吸不全以外の疾患といえる。LVRSの対象となる症例が元喫煙者であることは、悪性腫瘍や心血管疾患のハイリスクグループであることを意味し、術後の経過観察期間が延びるほど、呼吸不全以外の疾患のリスクにも十分な配慮が必要であることを示唆している。特に、高齢化社会に伴う平均寿命の延長に伴ない、今後 76 歳以上の症例に対してもLVRSを施行する可能性を考えると、この成績はきわめて重要と思われる。

2001年に比し、2002年はさらに手術症例数が減少、施行施設も限られていることが明かとなった。前回のアンケート調査でも、NETT の評価を待ち、統一された適応基準を確立した上で、施設、症例を限定していく必要があるとの意見が多数寄せられたが、これらの意見を反映した数字であると考えられる。しかし、この成績はLVRSの将来を否定するものではなく、今後いかなる症例がLVRSの恩恵を受けるか、その適応を慎重に見極めようとする姿勢の現れと解釈される。

E. 結論

本年度は、前回行ったLVRS全国アンケート調査の結果に基き、各施設 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 施設を対象に追加調査を行った。解析項目は、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 年の施行状況等である。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、年齢、呼吸機能、血液ガスなどの背景因子に一定の傾向は無かつ

た。しかし、直接死因は 1 例が肺血栓塞栓症、5 例が肺炎および敗血症と術後感染症の頻度が高かった。各施設とも5年生存率は 57-69%の範囲にあり、施設により若干の差はあるが比較的良好な成績であった。5 年間の死亡症例の疾患別検討では、60%が呼吸不全、17%が悪性腫瘍、13%が心血管疾患、10%がその他・不明であった。2002 年の施行症例数は合計で 9 症例のみであった。LVRSの適応となる肺気腫では、内科的保存療法のみでは 5 年生存率は 50%以下とされる。従って、現在手術症例数は明らかに減少傾向を辿ってはいるが、今後適応となる症例を選択し、経験を有する施設で、感染症対策など術後管理を慎重にすべく、チーム医療を徹底し、LVRSを継続していく意義があると考えられた。

謝辞: アンケート調査に多大なるご協力をいただきました日本呼吸器学会代議員ならびに関連施設の先生方に深甚なる謝意を表します。さらに、2002年10月、追加アンケート調査にご協力をいただいた各施設に深謝申し上げます。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

Kuwahira I, Ishii M, Iwamoto T. Effect of repetitive hypercapnic hypoxia on BP, HR and [Hb] in rats. High Altitude Medicine & Biology 3:119, 2002.

Kawaguchi C, Takizawa S, Niwa K, Iwamoto T, Kuwahira I, Kato H,