

方、50%以上の細胞がTh2 cytokine (IL-4, IL-5) に陽性であることを示した (Clin Exp Immunol 1995; 101:436-441, J Pathol 1999; 187:475-480)。さらに ZiescheらはIPF患者にIFN- γ を投与することで肺機能と血液ガス所見の改善を認めたことを報告している (N Engl J Med 1999; 341:1264-1269)。これらのことから、肺の線維化亢進過程ではTh1/Th2バランスが、Th2にシフトしていると考えられている。近年、漢方補剤の一つである補中益気湯 (TJ-41) にはTh2にシフトしたTh1/Th2 cytokine imbalanceを是正する作用が報告されている。マウスの喘息モデルは、TJ-41投与により好酸球性炎症が抑制される (Int Immunopharmacol 2001; 1:857-865)。また、マウスのアトピー性皮膚炎モデルでも、TJ-41投与により皮膚炎が抑制され (Drugs Exp Clin Res 2003; 29:81-84)、さらに難治性アトピー性皮膚炎患者にTJ-41を投与することで血中の好酸球数とIgEが減少し、皮膚炎が改善する (Int J Tissue React 2004; 26:113-117)。マウスの接触性皮膚炎モデルにおいてもTJ-41の投与により皮膚組織のIL-4 mRNA増加とIFN- γ mRNA減少の両方を抑制して皮膚炎が改善する (Evid Based Complement Alternat Med 2005; 2:191-119)。また、ラットの肝硬変モデルにTJ-41を投与することで、IL-13の産生が抑制されて肝臓の線維化が抑制されることが報告されている (Immunopharmacol Immunotoxicol. 2004; 26:285-298)。

ARDSとは、敗血症、肺炎、誤嚥、輸血、外傷等の様々な原因により肺胞マクロファージが活性化され、TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8等のproinflammatory cytokineの発現が亢進する。これらのcytokineにより肺組織へ活性化した好中球が浸潤し、活性酸素種等が肺の組織障害を惹起し、非心原性急性肺水腫を呈する疾患である (N Engl J Med. 2000; 342:1334-1349)。種々の治療法が考案されているが、未だに予後は不良である。また、COPDはタバコが原因の非可逆性の慢性閉塞性肺疾患であり、その病態形成にもTNF- α やIL-8等のproinflammatory cytokineの関与が考えられている (N Engl J Med. 2000; 343:269-280)。近年、TJ-41には

過剰なproinflammatory cytokineの産生を抑制する可能性が報告されている。TJ-41はマウスのcollagen-induced arthritis modelの血清中のIL-6とTNF- α を低下させ、関節炎を改善する (The Journal of Rheumatology 2002; 29:1601-1608)。また、TJ-41はマウスのインフルエンザウイルス感染モデルの気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中のIL-1 α , IL-6等を低下させ、生存率を改善することが報告されている (Antiviral Research 1999; 44:103-111)。

以上のようにTJ-41は、Th2にシフトしたTh1/Th2 cytokine imbalanceを是正する作用と過剰なproinflammatory cytokineの産生抑制作用を有していると考えられる。そこで今回我々は、TJ-41による難治性肺疾患治療の可能性について、以下の3種類の動物モデルを用いて検討を行った。

- 1) マウス Bleomycin (BLM) 肺線維症モデル
- 2) マウス Lipopolysaccharide (LPS) 急性肺障害モデル
- 3) ラットタバコ煙曝露モデル。

B. 研究方法

TJ-41の投与方法

TJ-41の原末を1g/kg (ヒトの投与量の約7~10倍)の投与量となるようにマウスでは0.5%、ラットでは1%のエキス原末混合飼料として調整した。

麻酔方法および血清採取

麻酔は、10% pentobarbital sodium solution (Abbott Laboratories, North Chicago, IL) を0.01ml/g腹腔内投与した。マウスおよびラットは、Pentobarbital麻酔下に心臓からの脱血により失血死させ、採取した血液は遠心して血清を-80°Cで保存した。

マウス BLM 誘起性肺線維症モデル

C57BL/6 マウス (3 週齢) 雌性を通常の餌群とTJ-41混餌群に分けて8週間飼育した。Day 0に、麻酔後に頸部を縦切開、気管を露出後、生理食塩水50 μ lに溶解したBleomycin chlorate (日本化薬) 2mg/kgを26G注射針にて気管内に投与し、BLM肺線維症モデルを

作成した。BLM 投与後 Day 7 に気管支肺胞洗浄と肺組織中の mRNA 発現量の検討を行った。Day 0 (無処置群)、Day 35 に肺の組織所見と肺線維化の指標であるヒドロキシプロリン含有量の検討を行った。

マウス LPS 誘起性急性肺障害モデル

BALB/c mouse (3 週齢) 雌性を通常の餌群と補中益気湯混餌群に分けて 8 週間飼育し、麻酔下に LPS 100 μ g/kg/60 μ l を点鼻投与し、LPS 誘起性急性肺障害モデルを作成した。0, 24, 72, 96, 120 時間後に肺組織採取、気管支肺胞洗浄、及び採血を行った。

ラットタバコ煙曝露モデル

Wister ラット (4-5 週齢) 雄性を使用した。タバコ 2 本分の主流煙を 1 回 2 時間、週 3 回、3 週間暴露し、補中益気湯混餌は、タバコ煙暴露と同時に開始した。タバコ曝露中止 4 週間後に気管支肺胞洗浄を施行した。

気管支肺胞洗浄

18G サーフロー針にて両肺に生理食塩水 (マウス : 0.7ml、ラット : 10ml) を 4 回注入し、BAL を行った。BALF は、総細胞数と細胞分画を測定後、遠心して上清を -80 $^{\circ}$ C で保存した。

肺の組織所見

18G サーフロー針にて両肺に 10% 緩衝ホルマリン液を 0.3ml 注入後、両肺を摘出した。パラフィン包埋処理を行い、薄切り切片を作成し、Hematoxylin-Eosin (HE) 染色を行った。

ヒドロキシプロリン量の測定

肺線維化の指標として、左肺組織のヒドロキシプロリン含有量を測定した (Mitsubishi Kagaku Bio-Clinical Laboratories, Inc. Japan へ依頼)。同時に肺の湿重量と乾重量を測定し、単位はヒドロキシプロリン濃度に乾重量を掛けた値 (左肺全体のヒドロキシプロリン含有量 : μ g/left lung) で表示した。

Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)

BLM モデルの Day 7 の BAL 後の右肺組織をホモジネートして TRIzol (LIFE TECHNOLOGIES) で total RNA を抽出し、肺組織中の IL-4、IL-5、IFN- γ 、 β -actin mRNA の発現量を RT-PCR 法で検討した。RT-PCR は Takara RNA PCR Kit (Takara Shuzo; Otsu, Japan) を使用し、右肺組織中の mRNA を cDNA に逆転写後、Takara PCR Thermal Cycler MP にて増幅した。PCR の primer、products size は表 1 のように設定し、Cycle 数は全て 38 cycle で行った。PCR 産物は 3% agarose gel に泳動した。mRNA 発現量はデンストメーターで半定量化後、 β -actin (internal control) で補正し、さらに Control 群での発現量が 1 となるように Control 群の平均値で補正した。

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

LPS モデルの血清中の KC 濃度およびタバコ煙曝露モデルの BALF 上清中の TNF- α 濃度を ELISA kit で測定した。

統計処理

結果は平均値 \pm 標準誤差で記した。2 群間の検定は Mann-Whitney U test 用い、多群間の検定は Fisher protected least-significant differences method による多重比較検定を行った。また、相関関係の検定は Pearson の相関係数を用いた。p<0.05 を統計学的に有意とした。

C. 研究結果

TJ-41 投与による体重変化

マウスにおいて 8 週後の体重増加量は TJ-41 混餌群と通常餌群の間で、有意差は認めなかった (図 1)。

C-1. BLM 肺線維症モデルにおける TJ-41 の効果

体重変化および BALF 所見

TJ-41 は、BLM 投与による体重減少を抑制する傾向を認めた (図 2)。また、BLM 投与後 Day 7 における BALF 中の好中球数は、TJ-41 により抑制される傾向を認めた (図 3)。

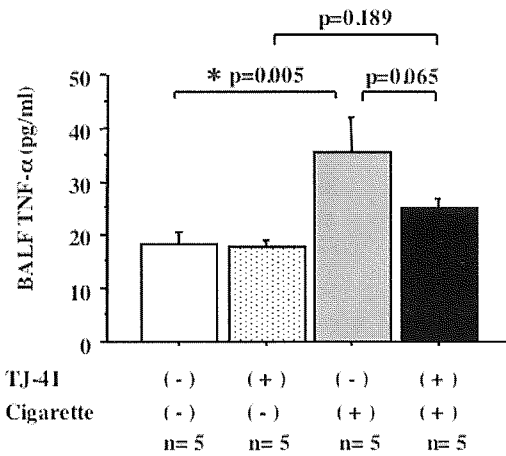


図 1. 喫煙暴露肺傷害モデルにおける BALF の TNF- α 濃度

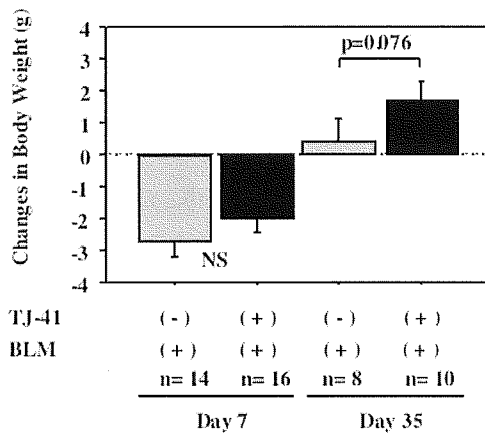


図 2. 補中益気湯の BLM 投与による体重変化に及ぼす影響 (TJ-41: 補中益気湯)

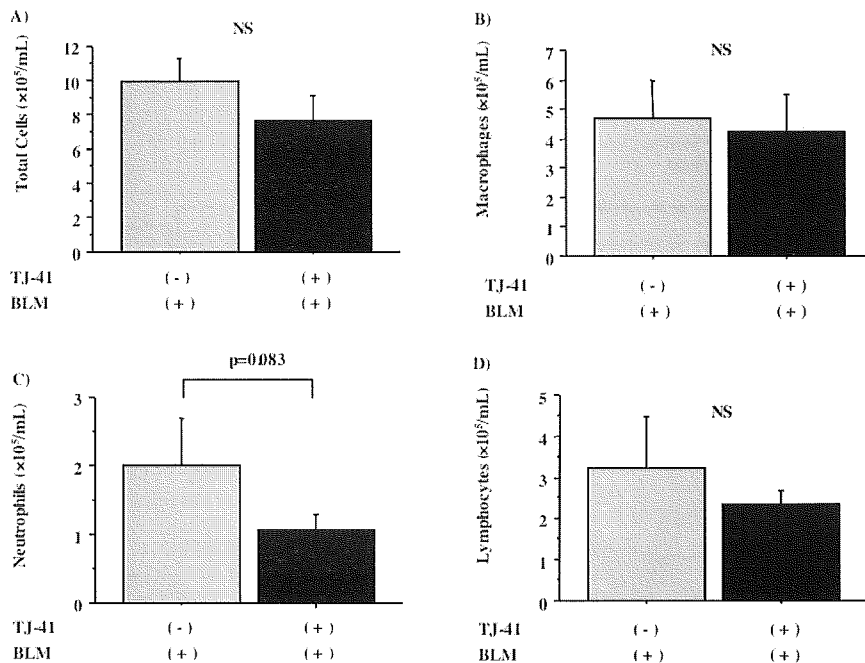


図 3. プレオマイシン (BLM) 誘発性肺傷害モデル Day 7 の BALF 所見

組織所見およびヒドロキシプロリン量

肺の線維化における TJ-41 の効果について、組織所見とヒドロキシプロリン量の検討を行った。BLM 投与後 Day 35 における肺の組織所見では、TJ-41 により胞隔の炎症細胞浸潤および線維化の抑制傾向を認めた (図 4)。さらに BLM 投与後 Day 35 の左肺のヒドロキシプロリン量は TJ-41 の投与により有意に減少した (図 5)。

Th1/Th2 Cytokine Imbalance

TJ-41 による肺の線維化抑制効果の機序の解明のため、BLM モデル Day 7 の肺組織における Th1/Th2 cytokine mRNA の発現における TJ-41 の効果について RT-PCR 法を用いて検討した。IL-4 の発現に変化は認めなかったものの、IL-5 は BLM の投与により有意な発現増強を認めた (図 6)。BLM 肺線維化モデルにおける Th1/Th2 cytokine imbalance に及ぼす TJ-41 の効果を確認するため、Th2 cytokine と IFN- γ mRNA の発現量の比をとった。IL-4/IFN- γ は有意差を認めなかったが、BLM による IL-5/IFN- γ の発現比増強を TJ-41 は有意に抑制した (図 7)。

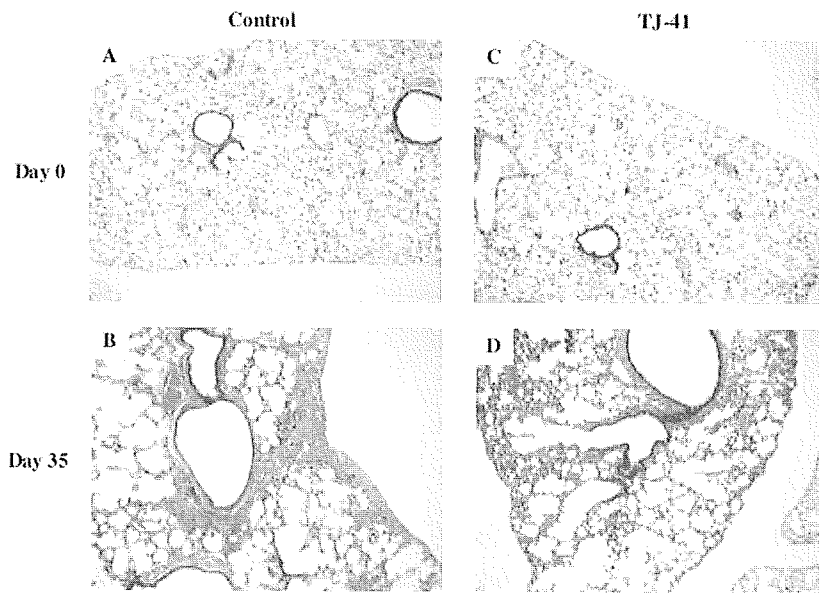


図4. プレオマイシン (BLM) 誘発性肺傷害モデルの組織所見 (HE 染色 × 100)

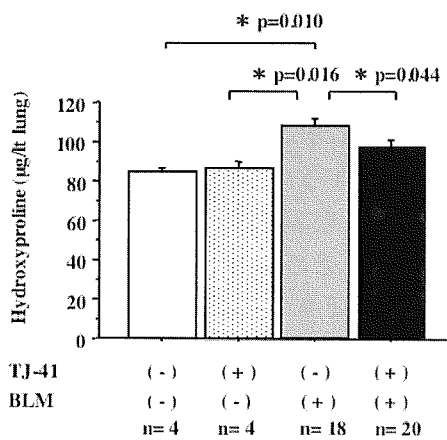


図5. プレオマイシン (BLM) 誘発性肺傷害モデル Day 35 のハイドロキシプロリン量

C-2. LPS 急性肺障害モデルにおける TJ-41 の効果

BALF および組織所見

LPS 投与による BALF 中の総細胞数 (72h 後), 好中球数 (72h 後), マクロファージ数 (120h 後) の増加は TJ-41 の投与により、有意に減少した (図 8)。肺の組織所見では、LPS 投与による胞隔および肺胞への炎症細胞浸潤は、TJ-41 の投与により抑制傾向を認めた (図 9)。

血清中の KC (IL-8) 濃度

Proinflammatory cytokine 産生増強に対す

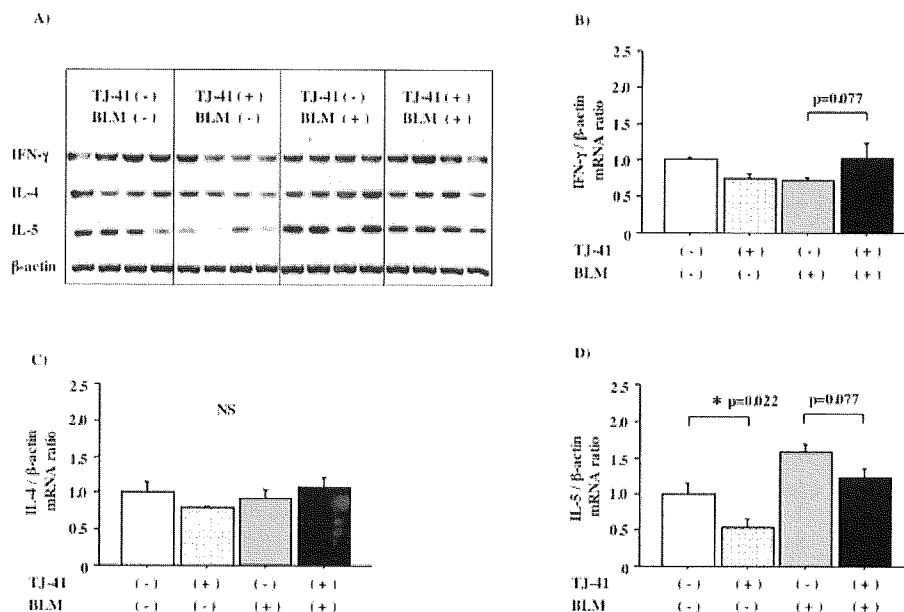


図6. プレオマイシン (BLM) 誘発性肺傷害モデル Day 7 の肺組織における IL-4、IL-5、IFN-γ mRNA 発現

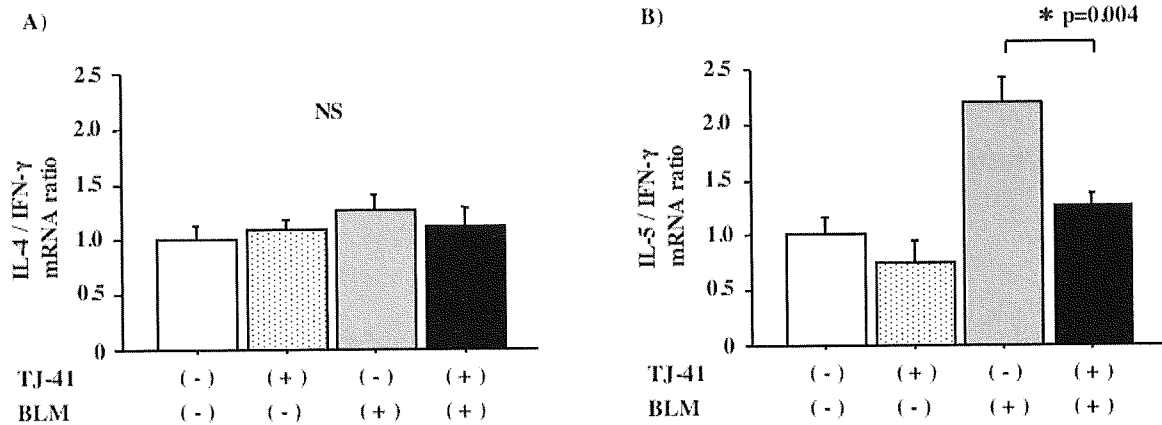


図 7. ブレオマイシン (BLM) 誘発性肺傷害モデル Day 7 の肺組織における IL-5 / IFN- γ mRNA 比 (Th1/Th2 cytokine imbalance)

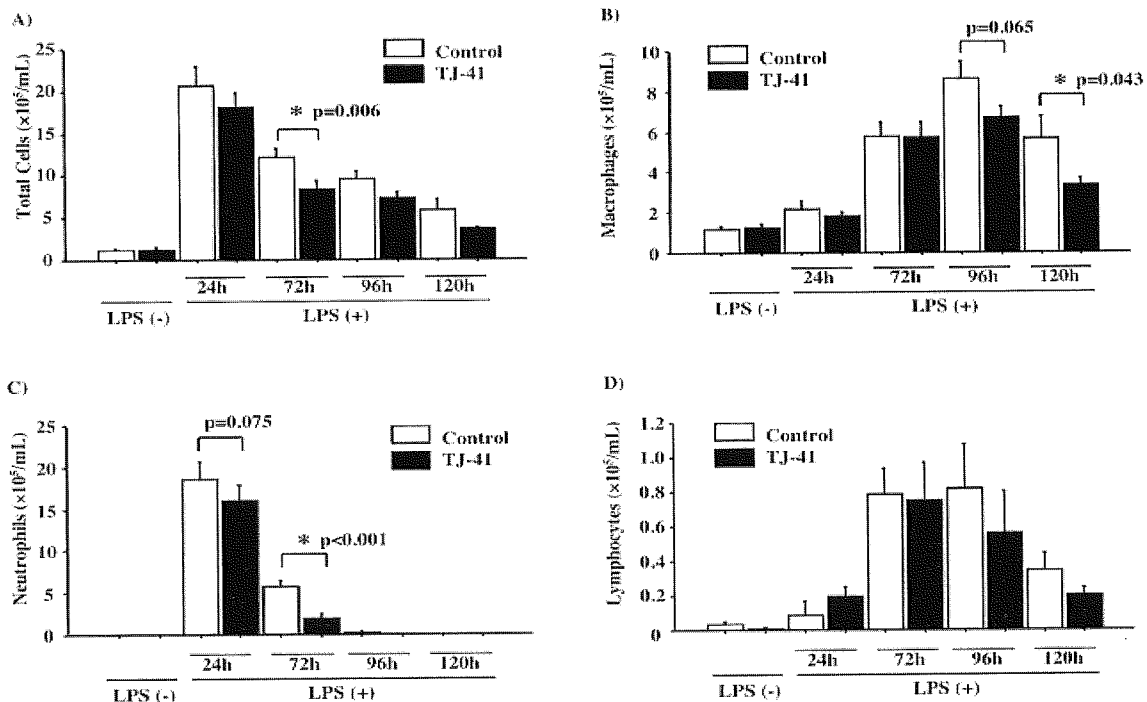


図 8. LPS 惹起性肺傷害モデルの BALF 所見

る TJ-41 の効果を検討するため、血清中の KC (IL-8) 濃度を ELISA 法で測定した。LPS 投与 24 時間後の血清中の KC 濃度の上昇は、TJ-41 により有意に抑制された (図 10)。

4-3. タバコ煙暴露モデルにおける TJ-41 の効果

BALF 中の TNF- α 濃度

タバコ煙暴露による proinflammatory cytokine 産生増強に対する TJ-41 の効果を検討するため、BALF 中の TNF- α 濃度を測定した。

タバコ煙曝露により、BALF 中の TNF- α 濃度は有意に上昇し、これは TJ-41 の投与により抑制される傾向を認めた。

D. 考察

今回我々は、肺線維症、ARDS、COPD に対する漢方補剤による予防の可能性について、種々の動物モデルを用いて検討した。今回の実験から TJ-41 には、① Th1/Th2 cytokine imbalance 是正によるマウス BLM モデルにおける肺の線維化抑制効果、② proinflammatory

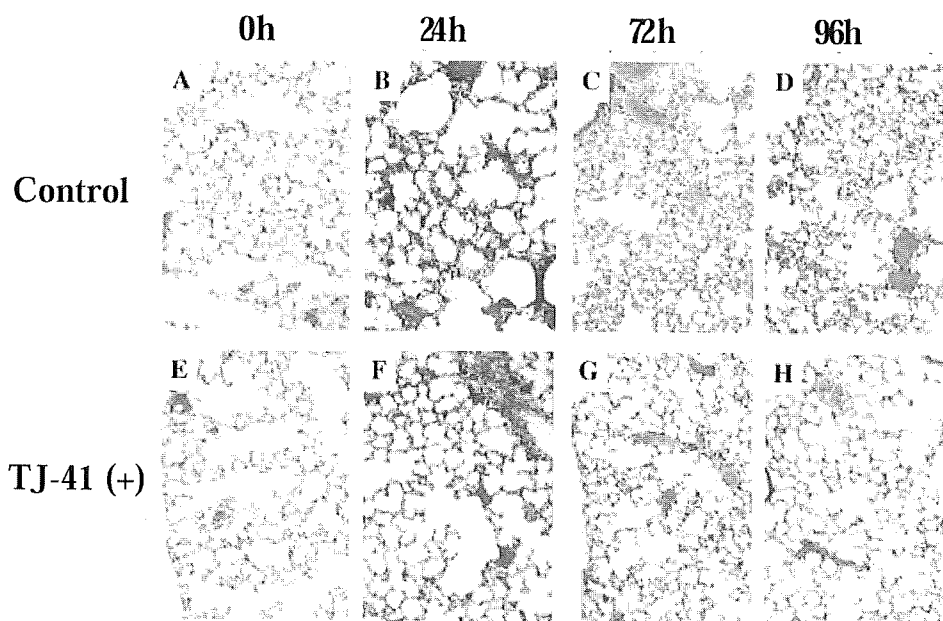


図 9. LPS 惹起性肺傷害モデルの組織所見 (HE 染色 × 100)

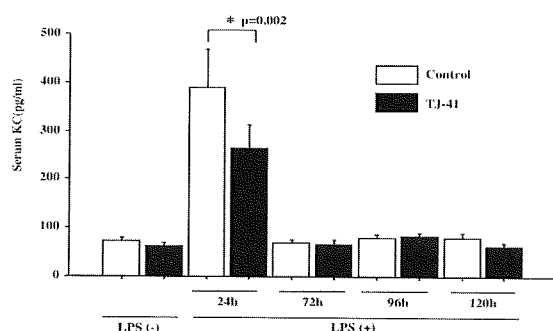


図 10. LPS 惹起性肺傷害モデルの血清 KC (IL-8) 濃度

cytokine 産生抑制によるマウス LPS モデルにおける肺障害抑制効果、③ラットタバコ煙曝露モデルにおける proinflammatory cytokine 産生増強に対する抑制効果、を有することが示唆された。ただし、それぞれの実験における TJ-41 の投与方法は全て予防投与であり、さらにその有効性についても有意差を証明できなかった検討も多かった。短期的投与で劇的な効果をもたらす西洋薬と違い、漢方薬はその性質上、長期に投与する必要がある、その効果も生体内の不均衡を是正することによって考えられている。TJ-41 には低カリウム血症の副作用の報告があるが、今回のマウスの検討ではヒトの 7～10 倍量の投与にもかかわらず、低カリウム血症は認めなかった (非公表結果)。TJ-41 は長期に安全にしかも比較的安価で使用しうる補剤のひとつといえる。以上より、TJ-41 の肺線維症や

COPD に対する実際的な臨床応用については、治療薬というよりも早期の症例に対して病態進行を阻止する目的での予防的投与が望ましいと考えられる。

TJ-41 以外の生薬では、丹参によるマウスもしくはラット BLM 肺線維症モデルの改善効果の報告がある (Journal of Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU, 1991; 8:46-54, Kampo and Immuno-allergy, 1993; 7:157-66, Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2004; 24:130-132)。ただし丹参による抗線維化効果の詳細については不明である。今回の検討において TJ-41 は、BLM 投与後 Day 7 の肺における IL-5/IFN- γ mRNA の発現比増加を有意に抑制した。IPF の肺マクロファージと末梢血 T 細胞を co-culture すると IL-5 が増加することや (Eur Respir J, 1997; 10:787-794)、肺組織中の IL-5/IFN- γ mRNA 陽性細胞比率は、健常肺 (4/1)、IPF (22/1) と IPF では IL-5 陽性細胞比率が高値であることが報告されている (Eur Respir J, 1999; 14:251-257)。また、マウス BLM 肺線維症モデルでは Days 3～14 で肺の単核球と好酸球の IL-5 mRNA の発現が増加しており (Am J Respir Cell Mol Biol, 1997; 16:438-47)、さらに Anti-IL-5 antibody の投与によりマウス BLM 肺線維症モデルが改善することが報告され

ている (Leukoc Biol. 1998; 64:657-666)。これらのことから、IL-5 を抑制することが肺線維症の治療につながる可能性も考えられる。以上より、TJ-41 は Th2 にシフトした Th1/Th2 cytokine imbalance を是正することにより肺の線維化を抑制する可能性が示唆された。

Th1/Th2 cytokine balance に対する TJ-41 の投与期間について、Nakada らは抗 CD3 抗体で刺激したマウスの脾細胞の培養上清の ELISA の検討を行い、TJ-41 の 2 週間の投与では変化ないが、4 週間の投与で IL-4 の産生が有意に低下することを報告している (Journal of Traditional Medicines 1998; 15:376-377)。このことから Th1/Th2 cytokine balance を Th1 にシフトするには TJ-41 の投与期間は 4 週間以上必要と考え、今回我々は TJ-41 の 8 週間の前投与を行った。BLM 投与後からの TJ-41 の開始でも肺線維症を抑制できるか否かについては今後の検討課題である。

ARDS に対する治療法としては、Activated Protein C (N. Engl. J. Med. 2001; 344:699-709)、Lung-Protective Mechanical Ventilation (N. Engl. J. Med. 2000; 342:1301-1308)、Prolonged Methylprednisolone Therapy (JAMA. 1998; 280:159-165) の報告があるが、未だに予後は不良で死亡率も 35~65% と高率である。ARDS は一度発症してしまうと治療に難渋するため、ARDS の危険因子を持つ症例に対して何らかの予防策を講ずることが有用であると考えられる。今回の検討において TJ-41 は、LPS 投与 24h 後の血清中の KC (IL-8) の濃度上昇を有意に抑制し、72h 後の BALF 中の好中球数を有意に減少させた。以上より、TJ-41 は proinflammatory cytokine の産生を抑制することにより LPS による急性肺障害を軽減する可能性が示唆された。LPS モデルを用いた TJ-41 以外の漢方薬の有効性の検討では、小柴胡湯の投与により、BALB/c マウスでは予後が改善するが、C57BL/6 マウスでは予後が悪化することが報告されている (International Immunopharmacology 2002; 2:357-366)。

小柴胡湯は ARDS の予防効果を有する可能性もあるも反面、薬剤性肺炎を惹起する報告があるため (Eur Respir J 1996; 9:2691-2696)、実

際の臨床の場では使用しがたいと思われる。我々の検索した限りでは、現在までに TJ-41 による肺障害の報告はなく、TJ-41 は比較的安全に投与できる薬剤と考えられる。

In vitro の検討では、TJ-41 は、ラット肺胞マクロファージからの TNF- α 産生を増強すること (薬理と治療 2001; 29:239-243) やヒト単球細胞 (THP-1) の Toll-like receptor 4 の発現と IL-8 産生を増強すること (Methods Find Exp Clin Pharmacol 2002; 24:67-70) が報告されている。今回の in vivo における TJ-41 による proinflammatory cytokine の産生抑制作用と相反する結果であり、漢方補剤の生体内での分布と薬効の機序については更なる検討が必要と思われる。

COPD の原因である喫煙は体重減少や気道炎症を惹起する。今回我々は、COPD 患者に対する TJ-41 の有効性の検討の一端として、ラットタバコ煙曝露モデルを用いて検討した。その結果、TJ-41 の投与により、BALF 中の TNF- α 産生が抑制される傾向を認めた。TJ-41 はタバコ煙曝露による proinflammatory cytokine 産生の抑制作用を有する可能性があり、現在更なる検討を行っている。

E. 結論

補中益気湯 (TJ-41) は、BLM、LPS、及びタバコ煙による肺障害を軽減する可能性が示唆された。

G. 研究発表

Sugiyama Y, et al. Macrolides inhibit epithelial cell-mediated neutrophil survival by modulating granulocyte macrophage colony-stimulating factor release. Am J Respir Cell Mol Biol. 2004; 30:569-75.

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

ラット慢性低酸素モデルにおける補中益気湯の効果

分担研究者 巽 浩一郎

研究協力者 篠塚 成順、山川 みどり、中村 晃
千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学

研究要旨

COPDは低酸素血症、栄養障害、全身性の炎症性病態を特徴としている。慢性の低酸素血症がその要因の一部となり、栄養障害、全身性の炎症性病態を招いていると考えられる。そこで、慢性低酸素曝露の栄養障害、全身性の炎症に及ぼす作用を検討し、補中益気湯投与がそれらを予防可能かどうか、ラット慢性低酸素モデルにて検討した。慢性低酸素は、栄養障害、全身性の炎症をもたらす。補中益気湯は、栄養障害、全身性の炎症に対して改善効果があることを認めた。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、重症例では、(1) 低酸素血症、(2) 栄養障害、(3) 全身性の炎症性病態を呈する。漢方補剤の一つである補中益気湯は、現代医学の薬剤では代替のできない、栄養状態・炎症病態を改善しうる薬剤である。COPDに対する補中益気湯の臨床的有用性を裏付けるため、慢性低酸素曝露による低栄養状態に対して、補中益気湯投与の栄養状態・炎症病態に及ぼす影響に関して検討した。

B. 研究方法

雄 SPF-SD ラット（4 週齢）を用い、補中益気湯を低酸素曝露（10% 酸素）と同時に開始した。以下の 4 群に分類した。

- A：低酸素曝露 蒸留水投与
- B：低酸素曝露 補中益気湯投与
- C：室内気 蒸留水投与
- D：室内気 補中益気湯投与

補中益気湯は、ツムラ補中益気湯原末を蒸留水にて 100mg/kg/ml に調整。1 日 1 回、ゾンデによる経口投与を施行した。蒸留水群もゾンデによる経口投与を施行した。補中益気湯は、3 週間連日投与した。全例、体重測定を行いながら、A、C 群は蒸留水を投与、B および D 群は補中益気湯 1000mg/kg を投与した。観察期間後、ジエチルエーテル吸入麻酔下に下大動脈より 21G 針で血液採取を行った。また、RNA 抽出目的に腓腹筋採取を施行した。

さらに、雄 SPF-SD ラット（4 週齢）を用い、補中益気湯を低酸素曝露（10% 酸素）の 1 週間前から開始した群を作成した。以下の 2 群に分類した。

- A'：低酸素曝露 蒸留水投与
- B'：低酸素曝露 補中益気湯投与

補中益気湯、蒸留水投与は、前記のとおり施行し、測定項目も同一にした。

血液検査項目として、栄養指標（アディポネクチン、総蛋白、アルブミン、プレアルブミン）と炎症指標（TNF- α 、高感度 CRP、IL-6）を測定した。

C. 研究結果

補中益気湯を低酸素曝露と同時に開始した群では、低酸素曝露 21 日後での体重増加量に関しては有意差を認めなかったが、低酸素曝露開始～7 日目にかけては体重増加量（減少量）に有意差が示された（図 1）。補中益気湯を低酸素曝露の 1 週間前から開始した群では、体重減少の抑制を認めた（図 2）。

補中益気湯を低酸素曝露 1 週間前から開始した群では、TNF- α の有意な低下（図 3）と、プレアルブミン値の有意な上昇を認めた（図 4）。

D. 考案

全身性炎症の指標である TNF- α は直接または代謝亢進を介して栄養障害の原因となりうる。補中益気湯は、TNF- α 産生を抑制することで抗炎症作用を発揮し、栄養障害の進行も抑制する

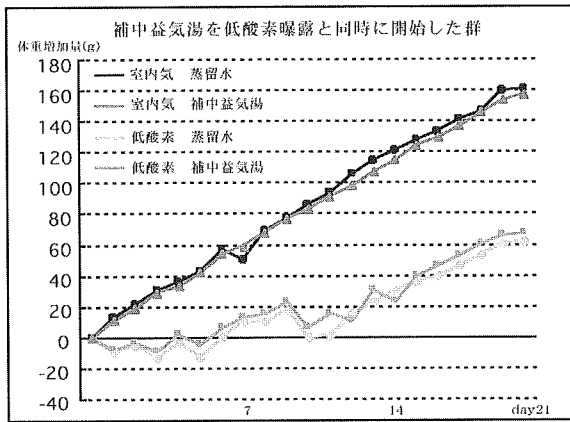


図 1. 補中益気湯を低酸素曝露と同時に開始した群における体重増加量

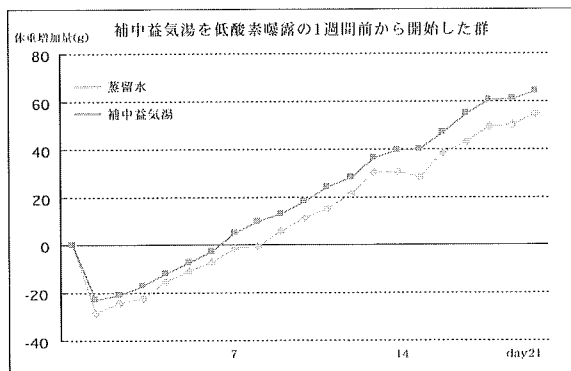


図 2. 補中益気湯を低酸素曝露の1週間前から開始した群における体重増加量

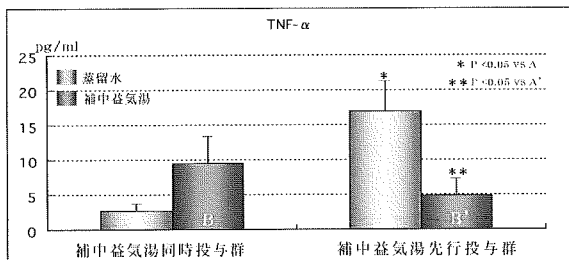


図 3. 補中益気湯投与による血中 TNF- α 値への影響

作用機序が推測された。これらの結果から補中益気湯には急性期および慢性期の低酸素ストレスに対する予防効果が推測される。また、あらかじめ投与することで、より効果が期待できると考えられる。臨床的には COPD 急性増悪時のストレスの軽減効果が推測される。

E. 結論

慢性低酸素状態において、補中益気湯は、栄養障害および全身性炎症を改善する可能性が示唆された。

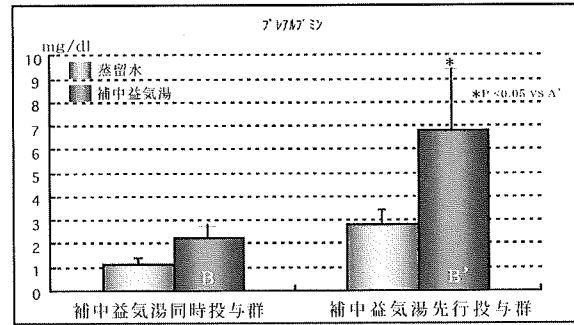


図 4. 補中益気湯投与による血中プレアルブミン値への影響

G. 研究発表

Tatsumi K, et al. Metabolic activity in skeletal muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease studied by ^{31}P -MRS. *Respirology* 10: 164-170, 2005.

Tatsumi K, et al. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease : Results of a nationwide epidemiological survey in Japan. *Respirology* 2004; 9: 331-336

福地義之助、植木純、巽浩一郎 COPD 治療における医薬品の適正なガイドライン 日本呼吸器学会雑誌 43: 10 633-646, 2005.

巽浩一郎 COPD 治療において漢方は有用かー Polypharmacy の視点からー 4. 漢方治療の観点から 漢方と免疫・アレルギー 18: 146-164, 2005.

巽浩一郎 漢方による COPD の管理は? *The Lung Perspectives* 13: 210-211, 2005

巽浩一郎、伊藤隆 COPD に対する漢方治療 *Progress in Medicine* 25: 1064-1068, 2005.

巽浩一郎 漢方によるかぜの治療 ーかぜには葛根湯? 呼吸器診療のコツと落とし穴 (編集: 工藤翔二) 第 1 巻「呼吸器感染症」 中山書店, 東京 118-119 2005. 07

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

COPD 気道上皮におけるキサンチンオキシデース活性の検討

分担研究者

一ノ瀬 正和、南方 良章

和歌山県立医科大学第三内科

研究要旨

活性酸素種は COPD の炎症形成過程に関与していると報告されているが、強力な酸化能を持つスーパーオキシドアニオン (O_2^-) を調節するキサンチンオキシデース (XO) の活性を、COPD 患者の気道より測定することを目的とした。13 名の COPD 患者と、10 名の健常人を登録し、マイクロサンプリング法を用いて気道上皮被覆液 (ELF) を回収し、XO 活性とその発現亢進に関与するサイトカインの測定をおこなった。健常人に比し COPD 患者では、ELF 中の XO 活性は有意に亢進しており、%FEV₁ と有意な負の相関関係を示した。また、TNF α 、IL-1 β 、IFN- γ 濃度は有意に高値で、TNF α 、IL-1 β は XO 活性と有意な相関関係を示した。これらの結果より、COPD の気道では XO 活性が亢進しており、これは、炎症性サイトカインの発現亢進によりもたらされていると考えられた。XO 活性が気流閉塞と相関することより、このサイトカイン-XO 産生系は、COPD の炎症において重要な役割を担っている可能性が考えられた。

A. 研究目的

気道の慢性炎症により進行性の気流制限をきたす COPD において、オキシダント / アンチオキシダントの不均衡に関する報告が近年増加してきている。スーパーオキシドアニオン (O_2^-)、ヒドロゲンパーオキシド (H_2O_2)、パーオキシナイトライト (ONOO $^-$) 等の活性酸素種は、組織障害、MMP の活性化、 α 1 アンチトリプシンの不活化、IL-8 の産生亢進などを介して気道炎症を引き起こす。特に O_2^- は、最も重要な物質であると考えられている。

XO は、プリン代謝の律速酵素であり、 O_2^- などの活性酸素種の調節に関与している。我々は以前、COPD 患者の喀痰中 XO 活性が、健常人に比し亢進していることを報告し、また、気管支肺胞洗浄液を用いた同様の報告も見られる。しかし、喀痰や気管支肺胞洗浄液中の検体は、定量性に乏しいという欠点があった。

本研究では、マイクロサンプリング法を用い気道上皮被覆液を直接採取することにより、XO 活性を定量的に評価することを試みた。さらに、XO 発現を調節する炎症性サイトカインも同時に測定し、XO 活性ならびに COPD 病態との

関係を評価した。

B. 研究方法

1) 対象

安定期 COPD 患者 13 名と、健常者 10 名が登録された。全例、同意が得られ、少なくとも 1 年前に禁煙し、登録前 2 ヶ月は吸入あるいは全身ステロイドの使用がなく、登録前 1 ヶ月間は気道感染症のない症例であった。COPD の診断は Global Initiative for Chronic obstructive Pulmonary Disease の診断基準に準じ診断した。なお、検査内容、得られる結果、予測される危険性の項目について文書で説明の上、同意を取得した患者のみを対象とした。また、データは部外者が接触できないよう厳重に管理した。加えて参加者の氏名等、本人が確認できるような形の公表は行わないよう配慮した。

2) 気管支鏡下マイクロサンプリング法

ELF は Ishizaka らの開発したマイクロサンプリング法を用いて採取した。ヒドロキシジン 25mg と硫酸アトロピン 0.5mg の筋肉注射後、2% キシロカインの局所麻酔を用い気管支鏡を右中間気管支幹に挿入し、気道内に存在する分

分泌物を十分吸引する。気管支鏡のチャンネル経由に挿入したマイクロサンプリングチューブを、目的気管支に誘導し、プローブを気道上皮に接触させる。マイクロサンプリングチューブの先端には、直径 1.1mm 長さ 30mm の吸水性のプローブが備え付けられており、気道上皮に存在する ELF を吸収し採取する。プローブ 1 本あたり $18.9 \pm 0.9\mu\text{L}$ の ELF が回収された。ELF を吸収したプローブは 1.0mL の生理食塩水に攪拌溶出させ、 -80°C で測定まで凍結保存する。

3) XO 活性測定

得られた検体に、蛋白分解酵素阻害剤のカクテルを混じり遠心し、上清を $0.45\mu\text{m}$ のフィルターにかける。セルロースチューブを通過させることで XO の内因性基質を除去し、その後 XO の基質であるプテリンを添加し、分析用混合液を加え 1 時間反応させ、分光蛍光計で測定する。活性値は、形成されたイソキサントプテリンで評価し、蛋白濃度で補正した。

4) ELF 中の炎症性サイトカイン測定

ELF 中の TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 濃度は ELISA 法を用いて測定した。

C. 研究結果

ELF 中の XO 活性は、COPD 患者では健常者に比し有意に高値を示した (144.1 ± 16.2 vs. $31.4 \pm 7.7\text{nmol isoxanthopterin/mg protein/hr}$, $p < 0.01$, 図 1)。さらに、XO 活性は、%FEV₁ と有意な負の相関関係を示した ($r = -0.61$, $p < 0.01$, 図 2)。

炎症性サイトカインでは、TNF- α は COPD 患者では健常者に比し有意に高値を示した (105.5 ± 11.1 vs. $60.6 \pm 3.3\text{pg/mg protein}$, $p < 0.05$, 図 3 A)。IL-1 β (32.1 ± 4.8 vs. $16.1 \pm 2.4\text{pg/mg protein}$, $p < 0.05$, 図 3B)、IFN- γ (92.1 ± 9.0 vs. $56.5 \pm 8.3\text{pg/mg protein}$, $p < 0.05$, 図 3C) においても同様に高値を示した。さらに、TNF- α ($r = 0.66$, $p < 0.01$, 図 4A) と IL-1 β ($r = 0.68$, $p < 0.01$, 図 4B) は、XO 活性と有意な相関を認めたが、IFN- γ は XO 活性と相関はみられなかった (図 4C)。

D. 考察

我々は、COPD 患者の ELF 中 XO 活性が、

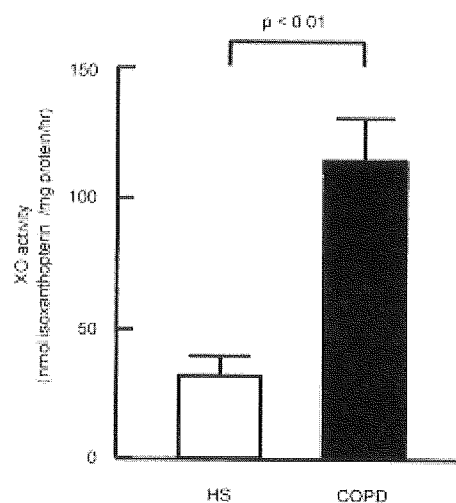


図 1

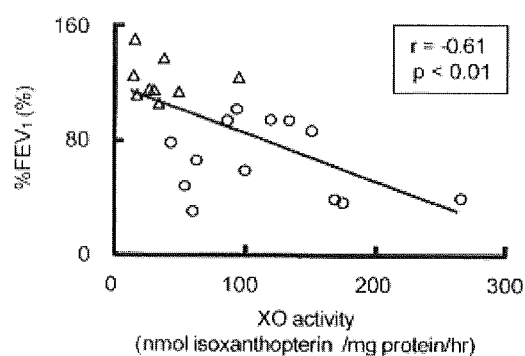


図 2

健常人に比べ有意に亢進していることを示し、XO 活性値は、%FEV₁ 値と有意な相関を示し、COPD の炎症過程に XO が関与していることを示した。

XO は、プリン代謝の律速酵素で、O₂⁻などの活性酸素種の調節に関与しており、COPD 患者の喀痰中や気管支肺胞洗浄液中での亢進が報告されている。今回我々は、ELF 中の XO 活性を初めて測定し、COPD 患者では健常者の 3.6 倍高い活性を示すことを見出した。

今回のマイクロサンプリング法は、喀痰や気管支肺胞洗浄液に比べ、より定量性に優れた方法であり、しかも気管支肺胞洗浄液より安全性の高い方法である。従って、肺機能の良くない COPD 患者に対する酸化ストレスの定量的測定法としては、優れた方法であると考えられる。

O₂⁻は組織の直接障害のみならず、サイトカイン産生亢進作用を有する。さらに O₂⁻による MMP 活性化やアンチプロテアーゼの不活性化

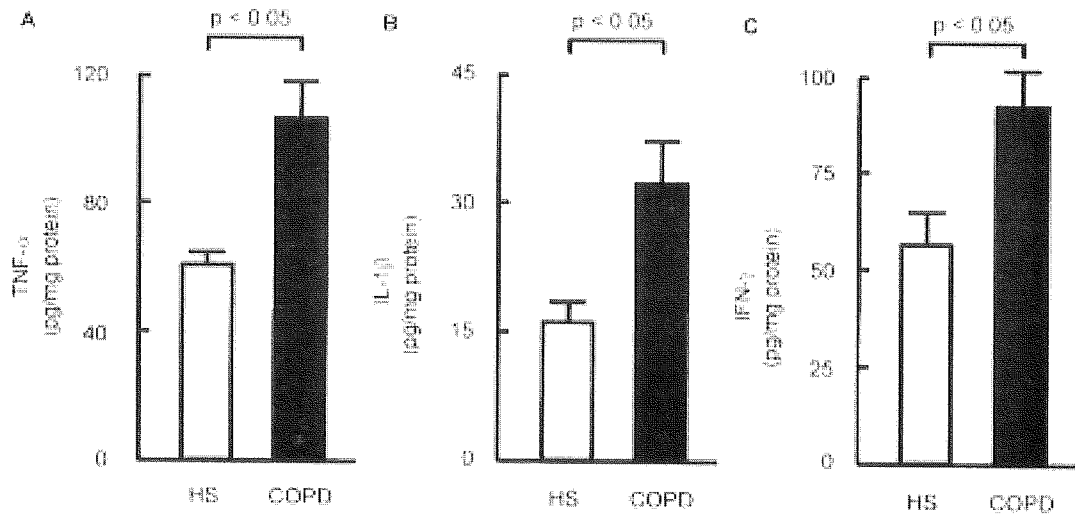


図3

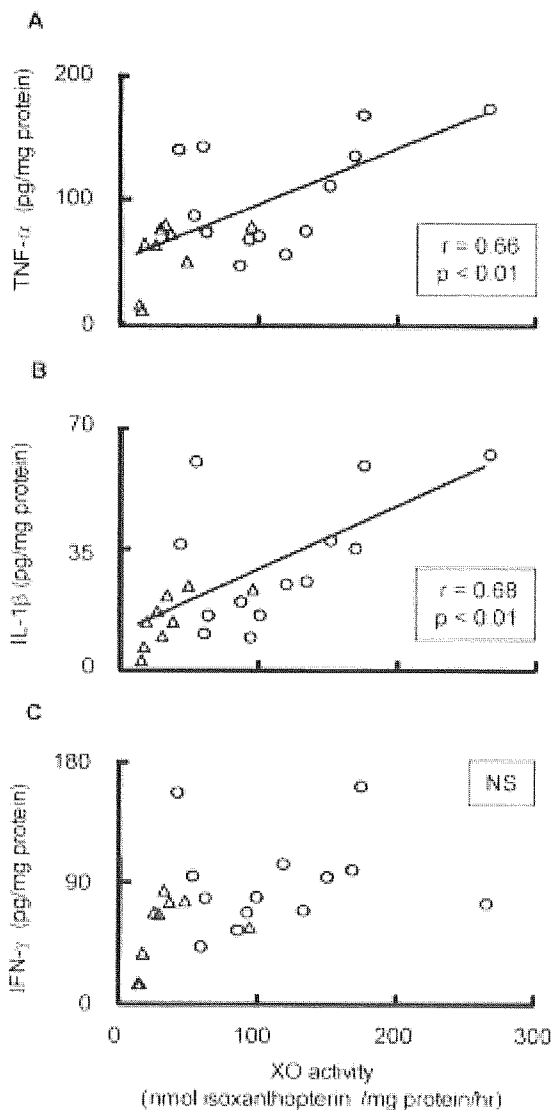


図4

どにより、プロテアーゼ/アンチプロテアーゼの不均衡が生じ、組織破壊に伴う肺弾性力の低下を引き起こす。O₂⁻はXO活性により調節されていることより、XOはCOPDの炎症過程における重要な因子であると考えられる。

今回のCOPDで炎症性サイトカインが増加し、特にTNF-α、IL-1βがXO活性値と有意な相関がみられた。また、in vitroでTNF-α、IL-1β、IFN-γ等がXOの発現を認める報告や、IL-1、IFN-γの気管内投与で肺のXO活性が亢進するという報告が見られる。これらをあわせると、TNF-α、IL-1βなどのサイトカインは、COPDにおけるXO発現亢進に関する重要なサイトカインである可能性が考えられた。

E. 結論

我々は、マイクロサンプリング法を用いて採取したCOPD患者のELF中で、XO活性が亢進していることを初めて定量的に示した。また、TNF-α、IL-1βなどの炎症性サイトカインが、XO活性亢進に関与している可能性を見出した。XO活性値は気流制限と相関がみられることより、サイトカイン-XO産生系がCOPDの炎症と気流制限に重要な役割を担っている可能性が示唆された。

G. 研究発表

- 1 Y. Minakata, M. Nakanishi, T. Hirano, K. Matsunaga, T. Yamagata, M. Ichinose.

- Microvascular hyperpermeability in COPD airways. *Thorax* 60: 882, 2005
- 2 Y. Komaki, H. Sugiura, A. Koarai, M. Tomaki, H. Ogawa, T. Akita, T. Hattori, M. Ichinose. Cytokine-mediated xanthine oxidase upregulation in chronic obstructive pulmonary disease's airways. *Pulm Pharm Ther* 18: 297-302, 2005
 - 3 山縣俊之, 郷田三賀子, 平野綱彦, 福井浩二, 山縣優子, 上嶋千史, 中西正典, 松永和人, 南方良章, 一ノ瀬正和: テオフィリンの COPD 気道炎症に対する抗炎症効果. *呼吸* 24: 35-36, 2005
 - 4 平野綱彦, 上嶋千史, 中西正典, 山縣優子, 松永和人, 山縣俊之, 南方良章, 一ノ瀬正和: 安定期 COPD 患者の肺機能に及ぼすサルメテロールとツロブテロール (貼付) の効果の比較検討. *呼吸* 24: 36-37, 2005
 - 5 平野綱彦, 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 呼気凝縮液による病態解明. *Annual Review 呼吸* 2005, p85-91, 2005
 - 6 平野綱彦, 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 長時間作用型抗コリン薬 (Long-acting anticholinergic agent). *呼吸と循環* 52: 1247-1255, 2004
 - 7 一ノ瀬正和: COPD の薬物療法. *Medical Academy News* 925: 4, 2005
 - 8 一ノ瀬正和: < COPD 治療薬 > 臭化チオトロピウム「スピリーバ」. *医学ジャーナル* 41: 137-141, 2005
 - 9 一ノ瀬正和: 新規薬剤による治療の趨勢. *臨床医* 31: 10-14, 2005
 - 10 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 呼気と気道炎症のパラメーター. *アレルギーの臨床* 25: 79-82, 2005
 - 11 一ノ瀬正和: 呼吸器疾患管理におけるモニタリング. *Leading article. 呼吸* 24: 130, 2005
 - 12 一ノ瀬正和: COPD の薬物療法 - JRS2004 年ガイドラインを中心に. *クリニカル プラクティス* 24: 287-289, 2005
 - 13 南方良章, 一ノ瀬正和: II. 病態 2) 気道組織と肺機能の特徴. *アレルギー・免疫* 12: 22-27, 2005
 - 14 山縣俊之, 一ノ瀬正和: PDE4 阻害薬. *THE LUNG perspectives* 13: 74-78, 2005
 - 15 南方良章, 一ノ瀬正和: COPD の治療: 気管支拡張薬. *化学療法の領域* 21: 117-124, 2005
 - 16 南方良章, 一ノ瀬正和: 慢性閉塞性肺疾患の理解. *Clinical Study* 26: 45-50, 2005
 - 17 一ノ瀬正和: COPD の発症メカニズムと診断. *Therapeutic Research* 26: 811-812, 2005
 - 18 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 長時間作用性 β -刺激薬とは? 長時間作用性 β -刺激薬と短時間作用性 β -刺激薬ではどう違うのですか? Q & A でわかるアレルギー疾患 1: 58-60, 2005
 - 19 一ノ瀬正和: 長時間作用型抗コリン薬に関する新たな知見. *COPD FRONTIER* 4: 63-66, 2005
 - 20 南方良章, 一ノ瀬正和: 簡易型スパイロメーター. *呼吸* 24: 515-521, 2005
 - 21 松永和人, 一ノ瀬正和: 末梢気道炎症の治療 吸入ステロイドデバイス. *アレルギーの臨床* 25: 38-43, 2005
 - 22 足立満, 工藤宏一郎, 一ノ瀬正和, 永井厚志: 喘息と COPD (座談会). *Asthma Frontier* 2005; 4: 9-18
 - 23 柳澤悟, 一ノ瀬正和: 糖尿病・高血圧症・COPD の共通点は何ですか? *Medical Practice* 22: 1432, 2005
 - 24 一ノ瀬正和: COPD の見つけ方. *Medical Practice* 22: 1261, 2005
 - 25 南方良章, 一ノ瀬正和: 急性増悪時における気管支拡張薬とステロイドの使い方. *COPD FRONTIER* 4: 27-32, 2005
 - 26 南方良章, 一ノ瀬正和: 呼気ガス・呼気凝縮液による閉塞性肺疾患 (COPD・喘息) の評価. *Pharma Medica* 23: 23-27, 2005
 - 27 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 炎症性気道・肺疾患における呼気ガス分析. *呼吸* 24: 694-699, 2005
 - 28 一ノ瀬正和: COPD 薬物療法の新展開. *日本内科学会雑誌* 94: 1794-1798, 2005
 - 29 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 誘発喀痰を用いた気道・肺の炎症の評価. *呼吸* 24: 774-779,

2005

- 30 平野綱彦, 一ノ瀬正和: 薬物治療. 医学と医薬 54: 441-448, 2005
- 31 山縣俊之, 一ノ瀬正和: シクレソナイド. 呼吸 24: 932-937, 2005
- 32 山縣俊之, 一ノ瀬正和: 呼気温度測定の原理. 呼吸 24: 938-942, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

(特許取得、実用新案登録)

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

COPD における MMP 遺伝子多型の検討

分担研究者 三嶋 理晃

研究協力者 室 繁郎

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

研究要旨

Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9)は結合組織構成蛋白分解酵素であり、COPDの発症・進展に関与していると考えられている。喫煙者の15-20%にのみCOPDが発症すると考えられており、遺伝的素因が喫煙感受性・COPD発症に関与していると考えられている。MMP-9の遺伝子多型がCOPD発症に関与しているかどうかは議論があるところであり、私どもは、日本人COPD患者と健常喫煙者のMMP-9 (C-1562T)の遺伝子多型を比較検討することにより、以下のことを見出した。

1. 健常喫煙者とCOPD患者の間に、MMP-9 (C-1562T)の遺伝子多型に差異は検出されなかったが、
2. TアレルをもつCOPD患者では、上肺野優位の肺気腫を示す。これらの知見はCOPDの発症・進展機序を考察するうえで、重要であると考えられる。

A. 研究目的

1. COPD患者と健常喫煙者でMMP-9 (C-1562T)の遺伝子多型頻度の差異を検証し、2. この遺伝子多型と、高分解能CT (HRCT)で検出される気腫化領域の重症度 (LAA%)との関連を調べる。

B. 研究方法

GOLDガイドラインで診断された84人のCOPD患者と、85人の健常喫煙者をエントリーした。α1アンチトリプシン欠損症患者は含まれていない。末梢血からDNAを抽出し、MMP-9のプロモーター領域のC-1562Tの制限酵素断片長多型 (restriction fragment length

polymorphism)を検討した。COPD患者においては、既報の方法でHRCTを施行し、上・中・下肺野各1スライスでの気腫化領域を、低吸収領域 (LAA)として抽出し、全肺野面積に対する割合 (LAA%)を気腫化の重症度と定義した。血中MMP-9の濃度には、Tアレルの有無が大きく影響するため、解析はTアレルの有無で分けて解析を行った。

C. 研究結果

表1に被験者のプロフィールを示す。COPD患者ではGOLD分類で、stage Iが2例、IIが33例、IIIが30例、IVが19例であった。Cアレル、Tアレルの頻度、および遺伝子型 (CC、

表 1. Baseline characteristics of study

	Men/Women	Age (yr)	Smoking History (pack-yr)	FVC (L)	FEV ₁ (%pred)	FEV ₁ /FVC (%)
Patients with COPD, n = 84 (SD)	81/3	68.9 (7.5)	58.1 (28.9)	2.58 (0.80)	44.9 (17.4)	45.3 (9.8)
Control smokers, n = 85 (SD)	69/16	58.8 (12.8)	41.4 (22.4)	3.33 (1.11)	88.5 (20.9)	80.2 (7.9)

Values are mean ± SD.

表 2. Allelic and genotypic frequencies in patients with COPD and healthy control smokers.

	COPD (n = 84)	Control (n = 85)	p Value
Allele			
C	145 (86%)	144 (85%)	0.79
T	23 (14%)	26 (15%)	
Genotype			
CC	63 (75%)	60 (71%)	0.61
CT	19 (23%)	24 (28%)	
TT	2 (2%)	1 (1%)	

表 3. Comparison of pulmonary functions between T (-) patients and T (+) patients, both with COPD.

	Men/Women	Age (yr)	Smoking History (pack-yr)	FVC (L)	FEV ₁ (%pred)	FEV ₁ /FVC (%)	DL _{CO} /VA*
T(-) patients, n = 63	60/3	68.2 (7.6)	59.2 (29.6)	2.55 (0.82)	44.4 (17.4)	45.3 (9.7)	3.50 (1.41)
T(+) patients, n = 21	21/0	70.7 (6.7)	54.7 (29.5)	2.67 (0.70)	46.3 (16.9)	45.1 (10.0)	2.96 (1.11)
p Value		0.19	0.56	0.54	0.67	0.92	0.14

Values are mean ± SD.

* Nos. of patients measured are 51 in T(-) group and 19 in T(+) group.

CT、TT) の頻度は、COPD 症例と健常群で差異を認めなかった (表 2)。T アレルの有無は、COPD 患者のなかでは呼吸機能と無関係であり (表 3)、健常者群内でも同様であった。T アレルもつ症例では、上肺野の LAA% が T アレルを保持しない症例よりも優位に高値であった。また、T アレルを持つ症例では、上肺野、中肺野、下肺野の順に LAA% が優位に高値であった (図 1)。また、肺野の平均 CT 値に関しても、LAA% と同様の結果であった (図 2)。

D. 考察

MMP-9 (C-1562T) の遺伝子多型頻度が COPD の発症・進展に関与するかどうかに関しては、報告によりさまざまである。日本人にお

いては Minematsu らが、T アレルが肺気腫の進展に関与すると報告しており、今回の結果と矛盾しない。今回の結果では、T アレルは上肺野優位の肺気腫に関与するが、全体の気腫化や呼吸機能上の重症度とは関連がなかった。これらが既報の Joos らの報告と矛盾しない。FEV₁ には、上肺野よりも下肺野の気腫化が大きな影響を与えるといわれているため、このような結果になったと考えられる。また、このことから上肺野優位の肺気腫は、呼吸機能では早期発見は困難である。HRCT を用いて早期の上肺野優位の肺気腫患者症例が蓄積されれば、今回検討した MMP-9 (C-1562T) の遺伝子多型が、早期の上肺野優位の肺気腫の発症に関与するかの検討を可能にすると期待する。

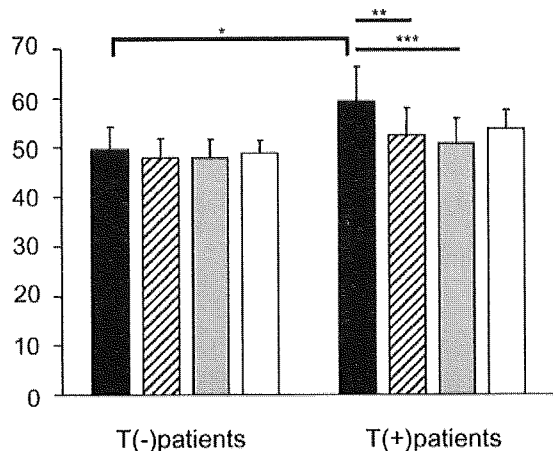


図 1. Percentage of low attenuation area (LAA%) in T (+) and T (-) patients. Black bars denote LAA% in the upper lung (LAA-U%), hatched bars denote LAA% in the middle lung (LAA-M%), gray bars denote LAA% in the lower lung (LAA-L%), and white bars denote LAA% for the average of the three lung fields (LAA-T%). Error bars depict the 95% confidence interval. *Bracket shows comparison and significant difference in LAA-U% between T (+) and T (-) patients ($p=0.04$). By analysis of variance (ANOVA) with repeated measures, there was a significant effect of slice position of high-resolution computed tomography (HRCT) among T (+) patients ($p=0.006$), but not in T (-) patients ($p=0.53$). ** $p<0.01$; *** $p<0.01$

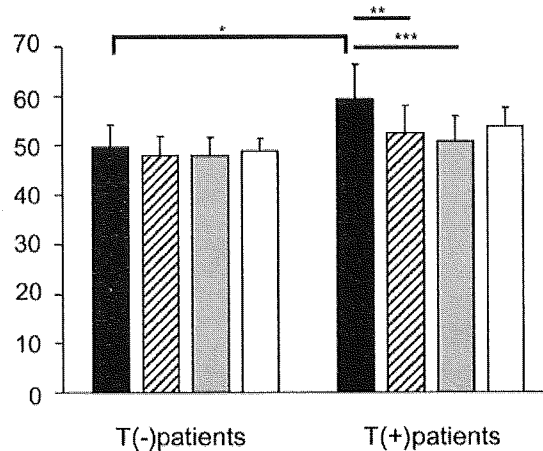


図 2. Mean computed tomographic (CT) value (mean CTv) in T (+) and T (-) patients. Black bars denote mean CTv in the upper lung (mean CTv-U), hatched bars denote mean CTv in the middle lung (mean CTv-M), gray bars denote mean CTv in the lower lung (mean CTv-L), and white bars denote mean CTv for the average of the three lung fields (mean CTv-T). Error bars depict the 95% confident interval. *Bracket shows comparison and significant difference in mean CTv-U between T (+) and T (-) patients ($p=0.04$). By ANOVA with repeated measures, there was a significant effect of slice position of HRCT among T (+) patients ($p=0.002$), but not in T (-) patients ($p=0.32$). *** $p<0.05$; **** $p<0.001$

E. 結論

MMP-9 (C-1562T) の遺伝子多型頻度は、COPD における呼吸機能の悪化には関連を示さないが、上肺野優位の気腫化と関連を示した。

G. 研究発表

1: Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiro T, Mishima M. Dyspnoea with activities of daily living versus peak dyspnoea during exercise in male patients with COPD. *Respir Med.* 2005 Nov 17;

2: Ito I, Nagai S, Handa T, Muro S, Hirai T, Tsukino M, Mishima M. Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Dec 1;172(11):1378-82. Epub 2005 Aug 26.

3: Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Exercise capacity deterioration in patients with COPD: longitudinal evaluation over 5 years. *Chest.* 2005 Jul;128(1):62-9.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

わが国の COPD 急性増悪の実態に関する基礎的研究

分担研究者 植木 純
順天堂大学医療看護学部専門基礎（内科学）

研究要旨

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) の急性増悪は予後を悪化させ、COPD の臨床事象の中で最も重要なものの 1 つとされるが、わが国では大規模な疫学的検討は過去に行われていないのが現状である。わが国の COPD の実態、特に補中益気湯を用いた本研究のアウトカムである急性増悪の実態を明らかにする目的で、平成 17 年 6 月に発行された在宅呼吸ケア白書の患者アンケート調査における COPD 患者データのサブアナリシスを行った。患者アンケート調査は全国の日本呼吸器疾患患者団体連合会所属患者会の会員 5085 人に送付され、返信数は 2237 (44%) であった。疾患名に関する有効回答は 2146 人であり、COPD 患者が 39%(844 人) を占めた。

男性 80%、女性 20%、平均年齢は 72.8 歳、平均 BMI は 20.5 である。急性増悪による救急外来の受診は全例で 0.8 回 / 年で、重症例ほど受診回数は多くなった（在宅酸素療法 (HOT)・在宅人工呼吸療法 (HMV) 併用実施群 1.4 回 / 年、在宅酸素療法のみ群 (HOT 群) 0.7 回 / 年、HOT・HMV 非実施群 (非実施群) 0.6 回 / 年)。過去 1 年間の入院回数は全例で 0.8 回 / 年、同様に重症例ほど年間の入院回数は多くなった (HOT・HMV 併用群 1.2 回 / 年、HOT 群 0.8 回 / 年、非実施群 0.5 回 / 年)。BMI 別では、BMI \geq 20 群に比して BMI $<$ 20 群で有意に救急外来の受診 (0.6 回 / 年 vs 0.8 回 / 年)、入院回数 (0.7 回 / 年 vs 0.9 回 / 年) が増加した。わが国においても急性増悪や入院が COPD 患者の大きな負担となっていることが明らかとなった。また、体重減少は急性増悪と密接に関連することが示唆された。食欲不振の改善や体重の低下抑制効果を有する補中益気湯を用いた本研究をはじめ、世界で急速に増加している COPD の急性増悪や入院を減少させる新しい治療介入法が早急に検討される必要がある。

A. 研究目的

COPD の患者数は全世界的に増加しており、2020 年までに全世界の死亡原因の第 3 位になると推測されている。特に COPD の急性増悪の出現は、COPD の入院の回数を増やし死亡率を高め予後を悪化させる。わが国においても NICE study により、40 歳以上の成人の 8.5%、530 万人が COPD に罹患していることが明らかにされたが、COPD の急性増悪の実態は不明である。わが国の COPD の実態、特に今回の補中益気湯を用いた大規模臨床試験のアウトカムとなる急性増悪や入院の実態を明らかにする目的で本研究を行った。

B. 研究方法

わが国の在宅呼吸ケアの現状を認識、将来へ

の課題を明らかにする目的で、2004 年に発足した日本呼吸器学会在宅呼吸ケア白書作成委員会により大規模な全国アンケート調査が行われた。調査対象は全国の医療施設（日本呼吸器学会認定施設、無作為抽出一般病院、日本臨床内科医会関連施設）、および日本呼吸器疾患患者団体連合会、会員団体 (NPO J-BREATH、岩手低肺の会、全国低肺機能者グループ東北白鳥会、全国低肺機能者団体協議会、全国ポリオ会連絡会) に所属する患者である。さらに、調査結果に基づいて 2005 年 6 月に在宅呼吸ケア白書調査が発表された (福地義之助、植木 純、巽浩一郎、ほか: 在宅呼吸ケア白書. 日本呼吸器学会在宅呼吸ケア白書作成委員会 (編), 文光堂, 東京, 2005)。患者アンケート調査は全国の会員 5085 人に送付され、返信数は 2237 (44%)

であった。本研究では、在宅呼吸ケア白書の患者アンケート調査における COPD 患者データのサブアナリシスを行った。疾患名に関する有効回答は 2146 人であり、COPD 患者が最も多く 39% (844 人) を占めた。

C. 研究結果

(1) COPD 患者の性別、年齢、BMI

844 人の COPD 患者の治療（呼吸ケア）の内訳は、在宅酸素療法のみ実施群（HOT 群）403 人（48%）、在宅人工呼吸療法のみ実施群（HMV 群）7 人（1%）、在宅酸素療法・在宅人工呼吸療法併用実施群（HOT・HMV 併用群）207 人（25%）、HOT・HMV 非実施群（非実施群）227 人（27%）である。在宅酸素療法は慢性呼吸不全に至った最重症（ステージⅣ）COPD 例が適用となり、在宅酸素療法への在宅人工呼吸療法併用療法は慢性呼吸不全に高度の換気不全が加わり、さらに重症化した場合に開始される治療法である。従って、治療内容より重症度を、非実施群が本解析例の中で最も軽症の COPD 群、HOT・HMV 併用実施群が最も重症の COPD 群と位置づけた。HMV 群は 7 人と少数のため、本解析より除外した。

性別は男性 80%、女性 20%、平均年齢は

72.8 歳である（表 1、有効回答数=824）。平均 BMI は 20.5（有効回答数=812）であり、るいそう（BMI<18.5）を示す患者の割合は、非実施群 25% に比し HOT 群 35% および HOT・HMV 併用実施群 33% で増加した。

(2) 急性増悪による救急外来受診、過去 1 年間の呼吸器に関連する入院

過去 1 年間の急性増悪による救急外来のべ受診回数は全例の平均が 0.8 回/年（有効回答数=605）で、重症度別では、HOT・HMV 併用群 1.4 回/年、HOT 群 0.7 回/年、非実施群 0.6 回/年と重症の COPD ほど救急外来の受診回数は増加した。HOT・HMV 併用実施群は非実施群の 2.3 倍に達した（表 3）。過去 1 年間の救急外来を受診した患者は全患者の 35%（189/605）を占め、重症例ほど受診した患者の割合が増加した（HOT・HMV 併用実施群 48% [59/150]、HOT 群 35% [99/309]、非実施群 23% [31/146]、表 4）。

過去 1 年間における呼吸器疾患による入院のべ回数は全例で平均 0.8 回/年（有効回答数=605）で、重症度別では、HOT・HMV 併用実施群 1.2 回/年、HOT 群 0.8 回/年、非実施群 0.5 回/年と重症の COPD ほど年間の入院回数

表 1 治療内容（重症度）別の平均年齢

在宅酸素・人工呼吸実施群		非実施群 有効回答数=223	全例 有効回答数=824
在宅酸素療法のみ 有効回答数=396	在宅酸素療法& 人工呼吸併用 有効回答数=198		
72.8	74.8	71.2	72.8

表 2 治療内容（重症度）別の BMI

	在宅酸素・人工呼吸実施群		非実施群 有効回答数=220	全例 有効回答数=812
	在宅酸素療法のみ 有効回答数=393	在宅酸素療法& 人工呼吸併用 有効回答数=193		
平均 BMI	20.1	20.6	21.0	20.5
18.5 以上	65%	67%	75%	68%
18.5 未満	35%	33%	25%	32%

表3 過去1年間における入院、救急外来受診のべ回数

	(回/年)	在宅酸素・人工呼吸実施群		非実施群	全例 有効回答数=605
		在宅酸素療法のみ	在宅酸素療法&人工呼吸併用		
平均値	救急外来	0.7	1.4	0.6	0.8
	入院	0.8	1.2	0.5	0.8
有効回答数	救急外来	282	123	133	538
	入院	309	150	146	605

表4 過去1年間における入院、救急外来受診症例数

		在宅酸素・人工呼吸実施群		非実施群	全例 有効回答数=605
		在宅酸素療法のみ	在宅酸素療法&人工呼吸併用		
例数	救急外来	99	59	31	189
%		35%	48%	23%	35%
例数	入院	152	96	41	289
%		49%	64%	28%	48%
例数	3回/年以上	18	14	4	36
%	救急外来	6%	11%	3%	7%
例数	3回/年以上	17	20	5	42
%	入院	6%	13%	3%	7%

は増加した。HOT・HMV 併用実施群は非実施群の2.4倍に増加した(表3)。過去1年間に1回以上入院した患者数は全患者の48%を占め、重症例ほど入院の割合が増加した(HOT・HMV 併用実施群64%[96/150]、HOT実施群49%[152/309]、非実施群41%[41/146]、表4)。

(3) 急性増悪による救急外来受診を判断する症状、身体所見

COPD患者が救急外来受診を判断する症状、身体所見を解析した。全体では(有効回答数=702)、息切れの悪化(いつもより強い息切れ)が最も多く63%、発熱52%、黄色痰、痰の色の变化28%、動悸27%、呼吸数の増加(呼吸が早くなった時)22%、浮腫の出現(むくみ)9%、その他15%であった(図1)。受診を考える発熱では、“38度以上”が最も多く67%、“37度以上37.5度未満”が18%、“37.5度以上38度

未満”が14%、“37度未満”が1%であった(図2)。

(4) 救急外来受診、入院とBMI

BMI ≥ 20群、BMI < 20(低体重)群の2群に分けて解析した。全体では、BMI ≥ 20群に比してBMI < 20群で急性増悪による救急外来の受診(有効回答数=522、0.6回/年 vs 0.8回/年)、過去1年間の入院回数(有効回答数=587、0.7回/年 vs 0.9回/年)が有意に増加した(表5)。

重症度別では、HOT群でBMI ≥ 20群に比してBMI < 20群で急性増悪による救急外来の受診(0.5回/年 vs 0.8回/年)が有意に増加、非実施群で過去1年間の入院回数(有効回答数=587、0.3回/年 vs 0.7回/年)が有意に増加した(表5)。