



図1 救急で医療機関を受診する症状

図2 受診を考える発熱

表5 入院、救急外来受診回数とBMI (*: p<0.05, **: p<0.01)

	項目	BMI	有効例数	回数の平均値
全例	救急外来受診回数	①20.0 未満	251	0.8*
		②20.0 以上	271	0.6
	入院回数	①20.0 未満	275	0.9*
		②20.0 以上	312	0.7
在宅酸素療法のみ	救急外来受診回数	①20.0 未満	135	0.8**
		②20.0 以上	140	0.5
	入院回数	①20.0 未満	144	0.8
		②20.0 以上	159	0.7
在宅酸素療法&人工呼吸併用	救急外来受診回数	①20.0 未満	62	1.0
		②20.0 以上	55	0.9
	入院回数	①20.0 未満	68	1.2
		②20.0 以上	75	1.1
非実施群	救急外来受診回数	①20.0 未満	54	0.4
		②20.0 以上	76	0.8
	入院回数	①20.0 未満	63	0.7*
		②20.0 以上	78	0.3

D. 考察

COPDで医学的処置や治療を要する呼吸器症状の出現や症状の増悪で最も重要なものが、急性増悪である。軽症のCOPD(ステージI)では、呼吸機能の異常をまだ認識されない場合が多く、中等症(ステージII)は、労作時の息切れや急性増悪のため治療が必要となる病期である。重症(ステージIII)のCOPDでは特に急性増悪が問題となり、急性増悪を繰り返すとQOLが障害されるため適切な管理が必要となる。最重症(ステージIV)のCOPDはQOLが明らか

に障害され、生命を脅かすような急性増悪が出現する病期である(Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD, updated 2004, GOLD website(www.goldcopd.com)、COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第2版、日本呼吸器学、東京、2004)。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。

COPDの急性増悪の定義には必ずしも定説がないが、一般的には、Anthonisenらの定義(主

要症状 (1) 呼吸困難の増悪、(2) 膿性痰の増加、(3) 痰量の増加、の2項目以上、または主要症状が1項目で (a) 5日以内の上気道感染、(b) 他の原因のない発熱、(c) 喘鳴の増加、(d) 咳の増加、(e) 呼吸数あるいは心拍数の20%の増加の症状のうち1つ以上を同時に認める場合) が用いられることが多い。今回の解析では、急性増悪として“呼吸器の病気による救急外来の受診”の解析を行った。対象となった COPD 患者が救急外来受診を判断する症状、所見では、呼吸困難の悪化が最も多く、発熱 (38 度以上)、黄色痰・痰の色の変化、動悸、呼吸数の増加が主な回答であり、Anthonisen らの定義に示された急性増悪の症状、所見と COPD 患者の認識がほぼ一致していた。

今回の解析により、わが国の COPD 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 / 年であることが明らかになった。急性増悪時の受診方法は各国の保険診療システムなどにより異なってくるが、重症から最重症 (ステージ III~IV) の COPD を対象とした Brusasco らの検討 (Thorax 2003:58) では (n=1207、年齢 63.8 ~ 64.8 歳)、急性増悪による定期外受診が、プラセボ群が 1.51 回 / 年 (%FEV₁ 38.7%)、サルメテロール群が 1.73 回 / 年 (%FEV₁ 37.7%)、チオトロピウム群が 1.51 回 / 年 (%FEV₁ 39.2%) と報告されている。また、急性増悪の定義、COPD の重症度によってその頻度は異なってくる。英国で行われた主に中等症から重症 (ステージ II ~ III) の COPD を対象とした吸入ステロイドの大規模臨床試験 (BMJ 2000: 320) では (n=751、年齢 64 歳)、“経口ステロイドおよび抗菌薬の一方または両方の投与が必要と診療所の医師が判断する呼吸器症状の悪化”と定義され、プラセボ群が 1.32 回 / 年 (%FEV₁ 50%)、吸入ステロイド群が 0.99 回 / 年 (%FEV₁ 50.3%) であった。主に重症から最重症 (ステージ III~IV) の COPD を対象とした Casaburi らの検討 (Eur Resp J 2002: 19) では (n=921、年齢 65.2 歳)、“3 日を超えて続く咳、喘鳴、呼吸困難、痰の出現”と定義され、プラセボ群が 0.95 回 / 年 (%FEV₁ 38.1%)、吸

入ステロイド群が 0.76 回 / 年 (%FEV₁ 39.1%) であった。同様に重症から最重症 (ステージ III ~ IV) の COPD を対象とした Brusasco らの検討 (Thorax 2003:58) では、プラセボ群が 1.49 回 / 年 (%FEV₁ 38.7%)、サルメテロール群が 1.23 回 / 年 (%FEV₁ 37.7%)、チオトロピウム群が 1.07 回 / 年 (%FEV₁ 39.2%) であった。

また、Brusasco らの報告では、急性増悪を起こした患者の割合が全体の 32 ~ 39% / 年、経口ステロイド投与による治療を要した急性増悪の頻度が 11 ~ 15% / 年と報告している。今回の解析では、救急外来を受診した患者は全患者の 35% と多く、特に HOT・HMV 併用実施群では 48% とその割合が多かった。患者の QOL の悪化や救急外来への多大な医療負担を抑制するために、補中益気湯をはじめとした急性増悪の予防効果を有する薬物の開発、また、患者集団を対象として介入する Disease management の導入などが推進される必要がある。

急性増悪で入院した COPD の入院中の死亡率は約 10% である。米国で行われた 40 施設間のコホート研究では、ICU に急性増悪で緊急入院 (n=362) した COPD の入院中における死亡率は 24%、65 歳以上の高齢者では 30% に達し、入院後 1 年の死亡率が 59% に達することが示された (Seneff MG et al, JAMA 2005)。今回解析した“肺の病気による入院”は必ずしもすべてが急性増悪による入院とは限らないが、過去 1 年間における入院のべ回数の平均は全例で 0.8 回 / 年、全患者に対する患者数の割合も 48% (HOT・HMV 併用実施群 64%[96/150]、HOT 実施群 49%[152/309]、非実施群 41%[41/146]) と極めて多いことが明らかになった。

栄養状態は COPD の重要な予後因子の一つである。今回の解析では、BMI ≥ 20 群に比して BMI < 20 の体重低下群で急性増悪による救急外来の受診 (0.6 回 / 年 vs 0.8 回 / 年)、入院回数 (0.7 回 / 年 vs 0.9 回 / 年) が増加することが明らかとなった。HOT 施行患者を対象とした平成 7 年度のわが国の調査では (斉藤俊一ほか、厚生省特定疾患呼吸不全班平成 7 年度調査報告書 1996)、BMI ≤ 20 の体重低下 COPD 群における予後の悪化は明らかではなかったが、

今回の解析では、HOT 群で BMI \geq 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)が有意に増加した。また、非実施群においても過去 1 年間の入院回数(0.3 回/年 vs 0.7 回/年)が有意に増加しており、早期からの治療介入が必要であることが示唆された。

E. 結論

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 鈴木勉, 吉見格, 植木純, 福地義之助・連続呼吸採取法 (intrabreath 法) による肺拡散能の測定・日呼吸会誌・平成 17 年 (2005)・43(347-353)
2. 植木純, 塚田直樹, 吉見格, 福地義之助・呼吸リハビリテーションの現状, 順天堂医院・呼吸器 News&Views 25: 3-4, 2005
3. 植木純: Review わが国のガイドラインの考え方. 呼吸器 News&Views 25: 9-12, 2005
4. 植木純, 福地義之助: COPD の疫学、病因、病態. 地域保健 36(2): 22-29, 2005
5. 植木純, 福地義之助: COPD 診断と治療のためのガイドライン改訂第 2 版の特徴. Geriat Med 43:411-416, 2005
6. 植木純, 井上恵美, 守博昭, 福地義之助: 診断の手引き、2. 病態を測る重症度分類. 臨床医 31: 20-23, 2005
7. 植木純, 吉見格, 児玉裕三, 福地義之助: COPD の日本および世界における疫学. 化学療法領域 21(suppl1), 14-20, 2005
8. 植木純: 在宅呼吸管理の新展開, 4 HOT 今後の課題. 日本胸部臨床 64(Suppl): 96-103, 2005
9. 植木純: COPD と気管支喘息の診断 - COPD の立場から -, プライマリケア医が知っておくべき COPD の病態・診断と治療. Prog

Med 4, 23-26, 2005

10. 植木純: Nursing Lecture 17. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の最新治療、ガイドライン改訂第 2 版にもとづいて. 月刊ナーシング 25, 82-93, 2005
11. 植木純, 吉見格, 塚田直樹, 北原エリ子, 奥出有香子, 滝沢真季子: 呼吸器疾患とリハビリテーション. 順天堂医学 51, 177-185, 2005
12. 植木純: 呼吸リハビリテーションマニュアル - 運動療法 - のインパクト. 日呼吸誌 14, 333-336, 2005
13. 滝沢真季子, 奥出有香子, 植木純: 包括的プログラムにおける患者教育の実際. 日呼吸誌 14, 382-388, 2005
14. 植木純, 吉見格, 児玉裕三: 急性増悪時における換気補助療法. COPD FRONTIER 4, 218-221, 2005
15. 植木純, 吉見格, 児玉裕三: 呼吸リハビリテーションと COPD 診療. Pharma Medica 23, 43-48, 2005
16. 佐々木信一, 植木純, 山崎万里子, 笠木聡, 吉岡泰子, 富永滋: 在宅呼吸ケア白書にみる地域医療連携の現状と課題. COPD FRONTIER 4, 275-279, 2005
17. 植木純: 包括的呼吸リハビリテーション. 順天堂大学医学部呼吸器内科診療マニュアル, 順天堂大学医学部呼吸器内科 (監), 111-118, 順天堂大学医学部呼吸器内科, 東京, 78-86, 2005
18. 植木純: 呼吸リハビリテーション継続へのアプローチ法. 呼吸器診療のコツと落とし穴, 第 2 巻閉塞性肺疾患、呼吸不全, 工藤翔二 (編), 207-209, 中山書店, 東京, 78-86, 2005
19. 植木純: COPD のケアにおけるチーム医療. メディカルスタッフのためのトータル呼吸ケア COPD, 呼吸ケアセミナー (編), 田中一正 (監), メジカルビュー社, 東京, 46-56, 2005
20. 植木純, 瀬山邦明, 福地義之助: COPD 治療における医薬品の適正な使用法. 呼吸器疾患治療用薬品の適正使用を目的としたガイドライン 平成 16 年度報告書. 呼吸器疾患治療用薬品の適正使用を目的としたガイドライン作成委員会 (編), 9-41, 2005

21. 植木純, 千住秀明: 呼吸リハビリテーションマニュアル—患者教育、栄養指導—の作成をめぐる。日呼管誌 14, 381, 2005

22. 福地義之助, 川城丈夫, 三嶋理晃, 石原英樹, 植木純, 巽浩一郎, 藤本圭作, 宮本顕二: 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

2. 学会発表

1. 植木純, 吉見格, 笠木聡, 稲富恵子, 木田厚瑞, 福地義之助: 2003 呼吸リハビリテーションマニュアル—運動療法—作成 1 年後のインパクトに関する検討。第 70 回閉塞性肺疾患研究会(平成 17 年)

2. 吉見格, 植木純, 守博昭, 笠木聡, 瀬山邦明, 相澤久道, 一ノ瀬正和, 栗山喬之, 河野修興, 永井厚志, 長瀬隆英, 西村正治, 三嶋理晃, 佐々木英忠, 堀江孝至, 福地義之助。世界 COPD day 記念行事参加者における気流制限所見に関する検討。第 70 回閉塞性肺疾患研究会(平成 17 年)

3. 植木純, 吉見格, 福地義之助: プレジデンシャルシンポジウム 3. 在宅呼吸ケアシステムの現状と課題。日呼吸会誌 43(Suppl):22, 2005 平成 17 年 4 月発表

4. 植木純, 吉見格, 福地義之助: イブニングシンポジウム 12. ガイドラインにおける薬物療法、包括的呼吸リハビリテーションの考え方と実際。日呼吸会誌 43(Suppl):124, 2005

5. 児玉裕三, 瀬山邦明, 森貴紀, 笠木聡, 吉見格, 佐藤匡, 守博昭, 植木純, 福地義之助: 慢性閉塞性肺疾患管理における GOLD ガイドラインのアジア太平洋地域の活用状況の検討。日呼吸会誌 43(Suppl):205, 2005

6. 植木純: シンポジウム 1 リスクファクターモニタリング。リスクファクターモニタリングによる COPD の予防と管理の向上。臨床モニ

ター 16(suppl)

7. Ueki J, Yoshimi K, Inatomi K, Kida K, Fukuchi Y. Pulmonary Rehabilitation Survey – The Impact of the Practical Guideline 2003 on the Implementation of the Pulmonary Rehabilitation in Japan. Am J Respir Crit Care Med 171 : A53, 2005

8. Yoshimi K, Ueki J, Seyama K, Aizawa H, Ichinose M, Kuriyama T, Kono M, Nagai A, Nagase T, Nishimura M, Mishima M, Sasaki H, Horie T, Fukuchi Y. High prevalence of air-flow limitation among pedestrian in metropolitan Tokyo. Eur Respir J 26(suppl), 426, 2005

9. 植木純. シンポジウム 3, HOT システムの現況—在宅呼吸ケア白書より—. 日呼管誌 15(1): 81, 2005

10. 植木純. シンポジウム 4, 新しいマニュアルの特徴と考え方. 日呼管誌 15(1): 82, 2005

11. 植木純. ランチョンセミナー 1, チーム医療による COPD の disease management. 日呼管誌 15(1): 88, 2005

12. Ueki J: Parallel Session 6B, Pulmonary ultrasound. 10th Asian Pacific Society of Respirology Congress 1st Joint Congress of the APSR/ACCP 2005 (abstract book 55p)

H. 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

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

執筆者氏名	論文題名	雑誌名 (巻 : 頁、年)
Fukuchi Y, et al.	Tomato juice prevents senescence-accelerated mouse P1 strain from developing emphysema induced by chronic exposure to tobacco smoke.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006; 290: L394-L404.
Fukuchi Y, et al.	Predictive equations and the reliability of the impulse oscillatory system in Japanese adult subjects.	Respirology. 2005 ;10: 310-5.
Fukuchi Y, et al.	COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study.	Respirology. 2004 ;9: 458-65.
Nakayama K, et al.	Increased arterial carboxyhemoglobin concentrations in chronic obstructive pulmonary disease.	Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 1246-51.
Nakayama K, et al.	Is the arteriovenous carboxy-hemoglobin gradient really a useful marker in systemic inflammation?	Chest. 2005; 128: 3771-3772.
Nakayama K, et al.	Inflammatory indicators and therapeutic targets in COPD during exacerbation.	Chest. 2006 (in press)
Nakayama K, et al.	Blood carbon monoxide will increase from a decline in pulmonary function alone	Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 1231- 1232.
Nakayama K, et al.	Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in COPD patients.	J Am Geriatr Soc 2005 (in press)
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.
Nagai A, et al.	Activation of nuclear factor-kB in airway epithelial cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Respiration 2005 (in press)
Nagai A, et al.	Increased levels of cell death and proliferation in alveolar wall cells in patients with pulmonary emphysema.	Chest. 2004; 125: 626-32.
Nagai A, et al.	Macrophage colony-stimulating factor aggravates rather than regenerates emphysematous lungs in mice.	Respiration. 2006 (in press)

Mishima M, et al.	Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema.	Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 1378-82.
Mishima M, et al.	Relationship of airway wall thickening to an imbalance between matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor in asthma.	Thorax. 2005 ; 60:277-81.
Mishima M, et al.	Exercise capacity deterioration in patients with COPD. Longitudinal evaluation over 5 years.	Chest. 2005; 128: 62-69.
Mishima M, et al.	Dyspnoes with activities of daily living versus peak dyspnea during exercise in male patients with COPD.	Resp Med. 2006 (in press)
M. Ichinose, et al.	Cytokine-mediated xanthine oxidase upregulation in chronic obstructive pulmonary disease's airways.	Pulm Pharm Ther. 2005; 18: 297-302
M. Ichinose, et al.	Microvascular hyperpermeability in COPD airways.	Thorax. 2005; 60: 882
Tatsumi K, et al.	Metabolic activity in skeletal muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease studied by ³¹ P-MRS.	Respirology. 2005; 10: 164-170.
Tatsumi K, et al.	Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease : Results of a nationwide epidemiological survey in Japan.	Respirology. 2004; 9: 331-336
巽浩一郎、他	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 2005; 43: 10 633-646.
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 2005: 18: 146-164.
巽浩一郎	漢方による COPD の管理は？	The Lung Perspectives 2005: 13: 210-211.
巽浩一郎、他	COPD に対する漢方治療	Progress in Medicine. 2005; 25: 1064-1068.

巽浩一郎	漢方によるかぜの治療 -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
巽浩一郎、他	漢方薬治療における医薬品の適正な使用法ガイドライン	日本呼吸器学会 協和企画, 東京 2005
巽浩一郎	呼吸器疾患 漢方治療のてびき	日本呼吸器学会「漢方薬治療における医薬品の適正な使用法ガイドライン」対応 協和企画, 東京 2005
Miyata T, et al.	Neutrophil elastase stimulates MUC1 gene expression through increased Sp1 binding to the MUC1 promoter.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2005; 289: L355-L362.
Miyata T, et al.	Lipopolysaccharide changes the subcellular distribution of aquaporin 5 and increases plasma membrane water permeability in mouse lung epithelial cells.	Biochem Biophys Res Commun. 2005; 326: 521- 526.
植木純、他	呼吸リハビリテーションと COPD 診療	Pharma Medica. 2005; 23: 43-48.
植木純、他	COPD 診断と治療のためのガイドライン 改訂第2版の特徴	Geriatric Medicine. 2005; 43: 411-416.
植木純、他	COPD とは、COPD の世界および日本における疫学	化学領域の研究 2005; 21: S14-20.