

脂肪細胞から分泌され動脈硬化の進展にも関与するとされているアディポネクチン値は、BMI 値と負の相

関関係があり（図 30）、補中益気湯投与にて有意な増加を認めた（図 31）。

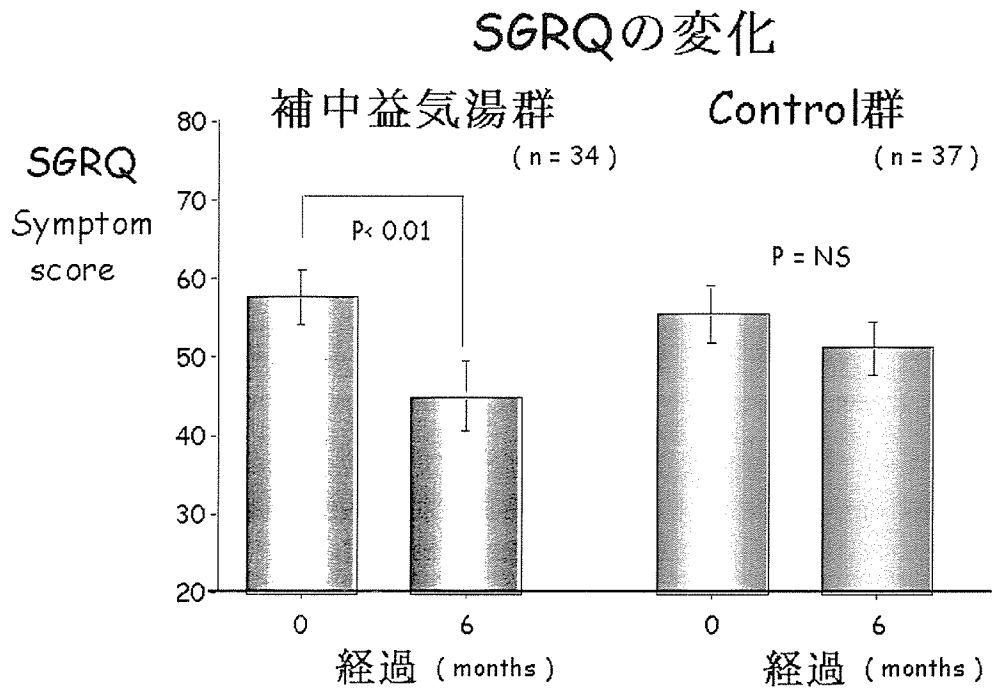


図 12. SGRQ symptom score の変化

身体のだるさの変化

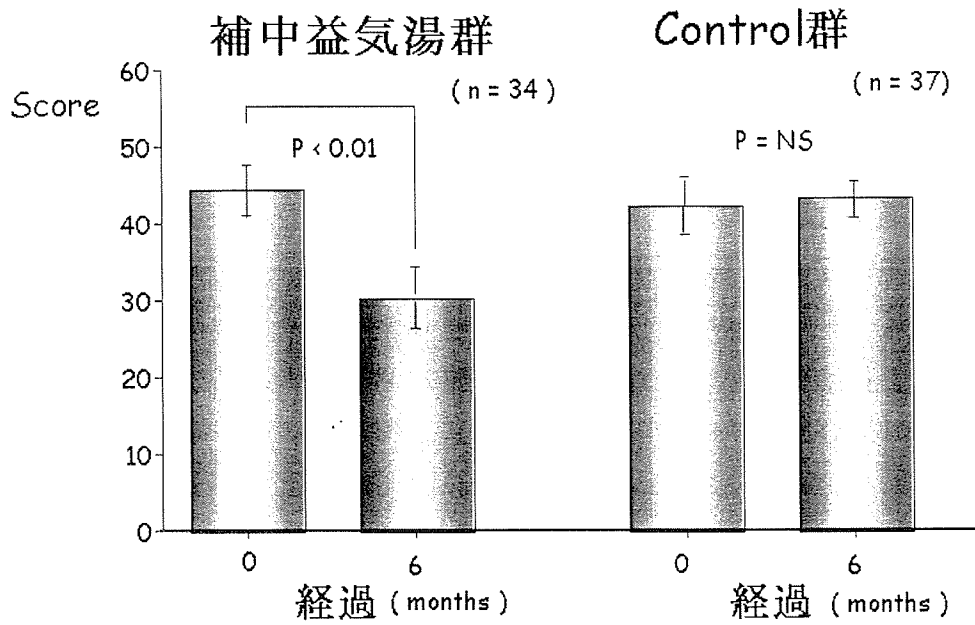


図 13. 気虚スコア「身体のだるさ」の変化

気力の変化

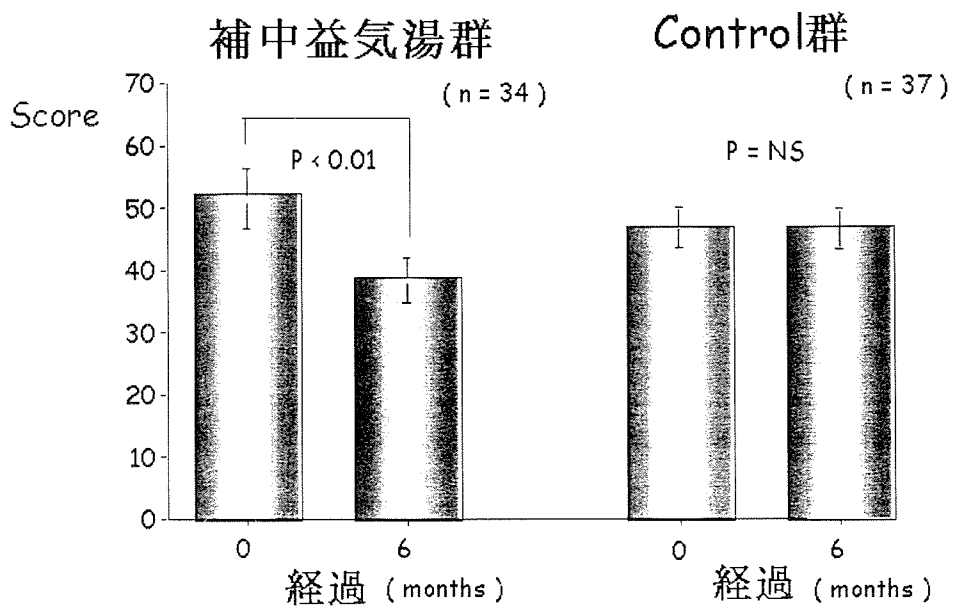


図 14. 気虚スコア「気力」の変化

疲れやすさの変化

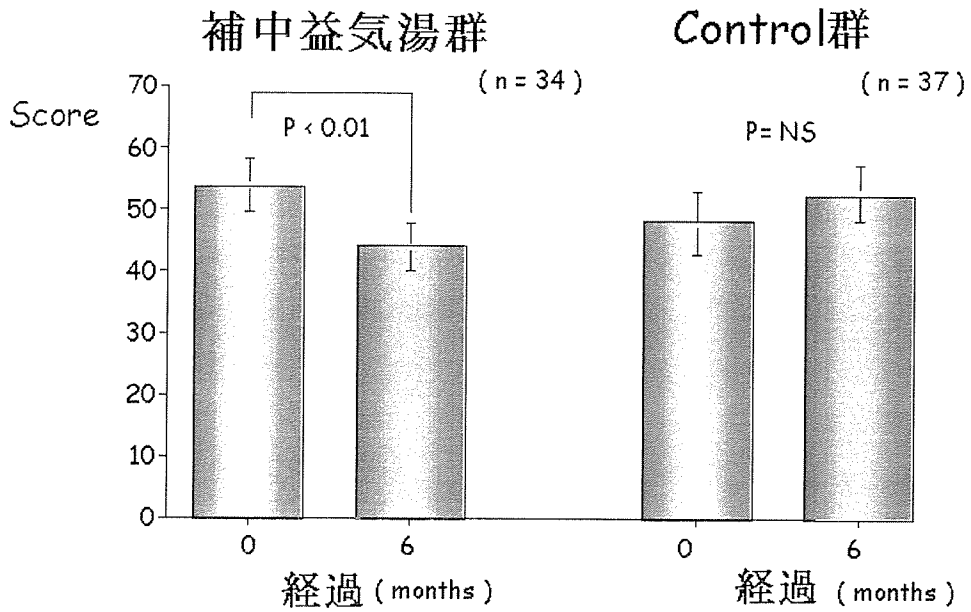


図 15. 気虚スコア「疲れやすさ」の変化

食欲の変化

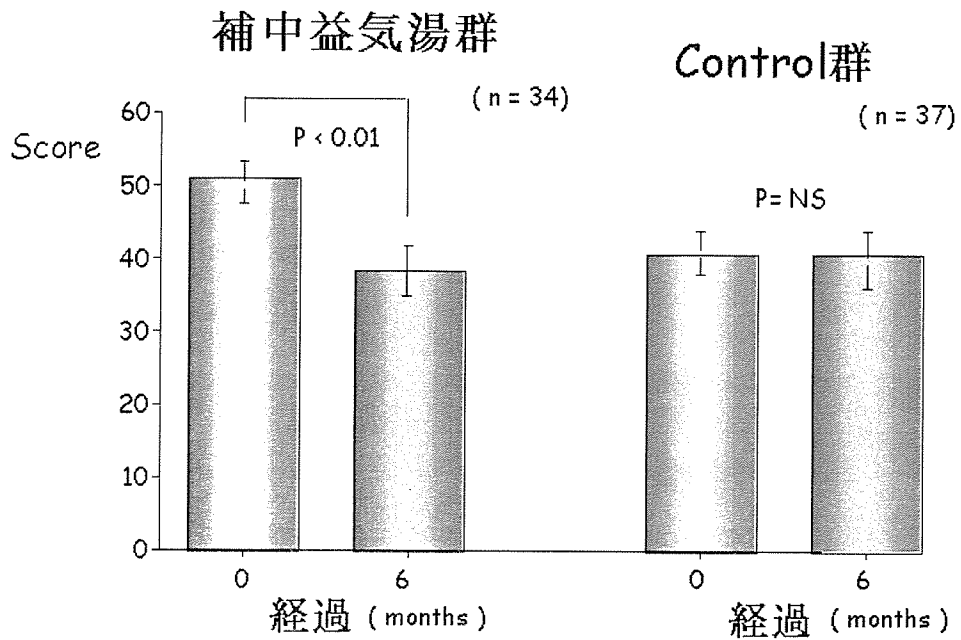


図 16. 気虚スコア「食欲」の変化

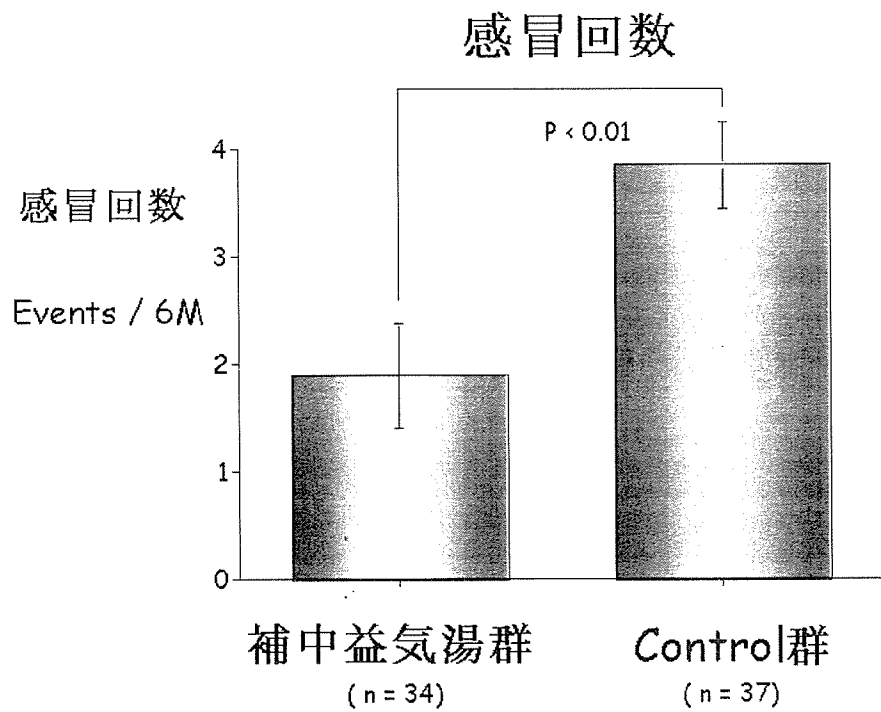


図 17. 感冒の回数

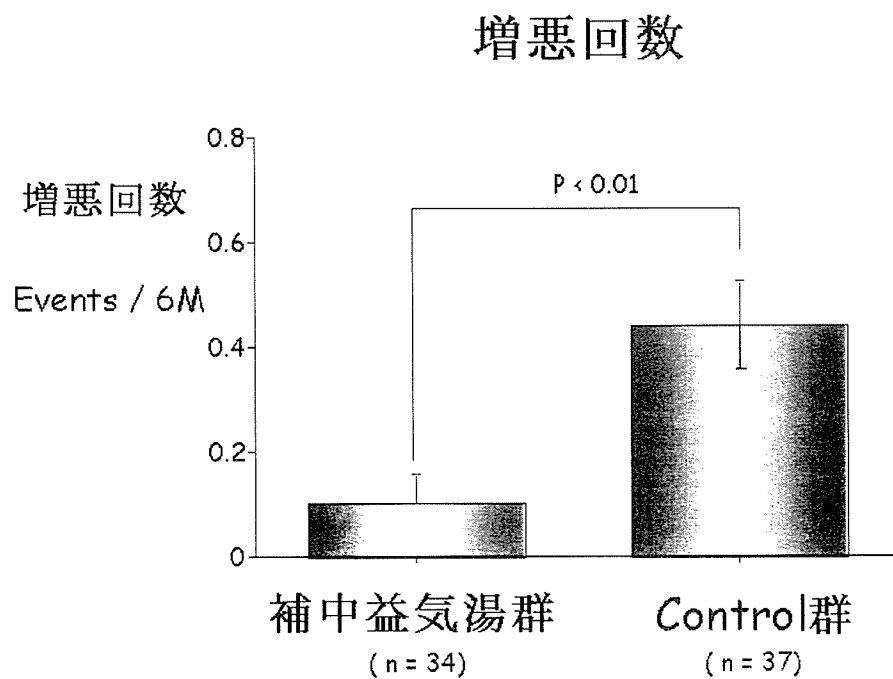


図 18. 増悪の回数

体重の変化

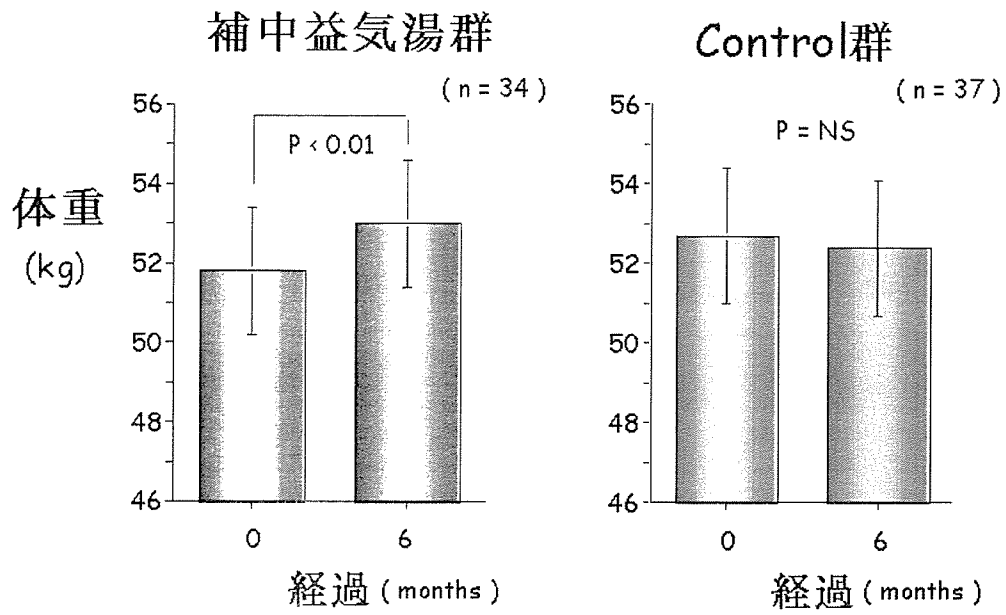


図 19. 体重の変化

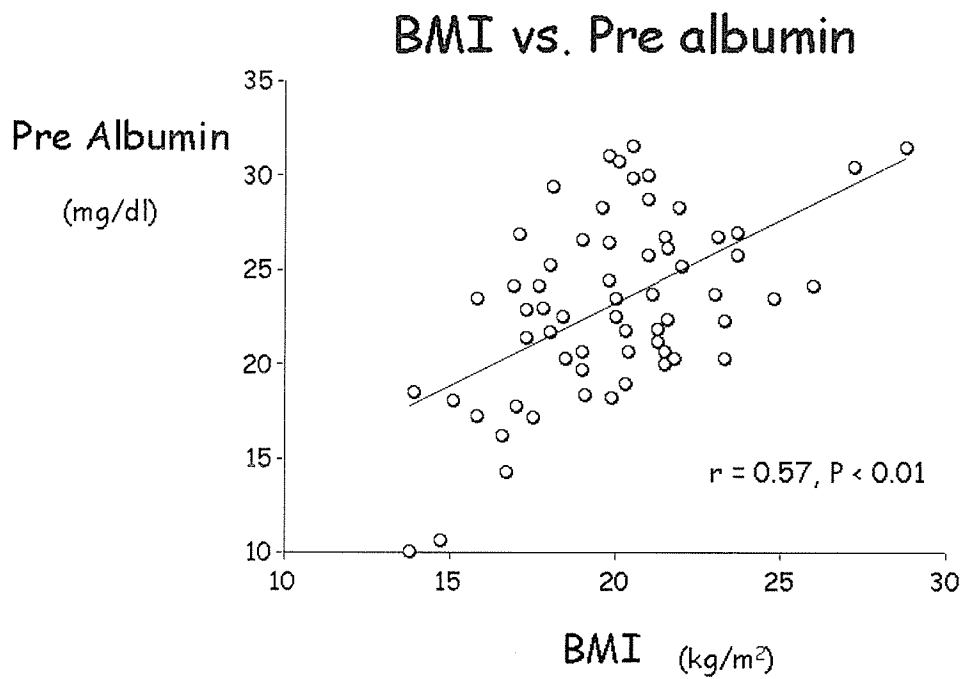


図 20. 症例全体でのプレアルブミン値と BMI の関係

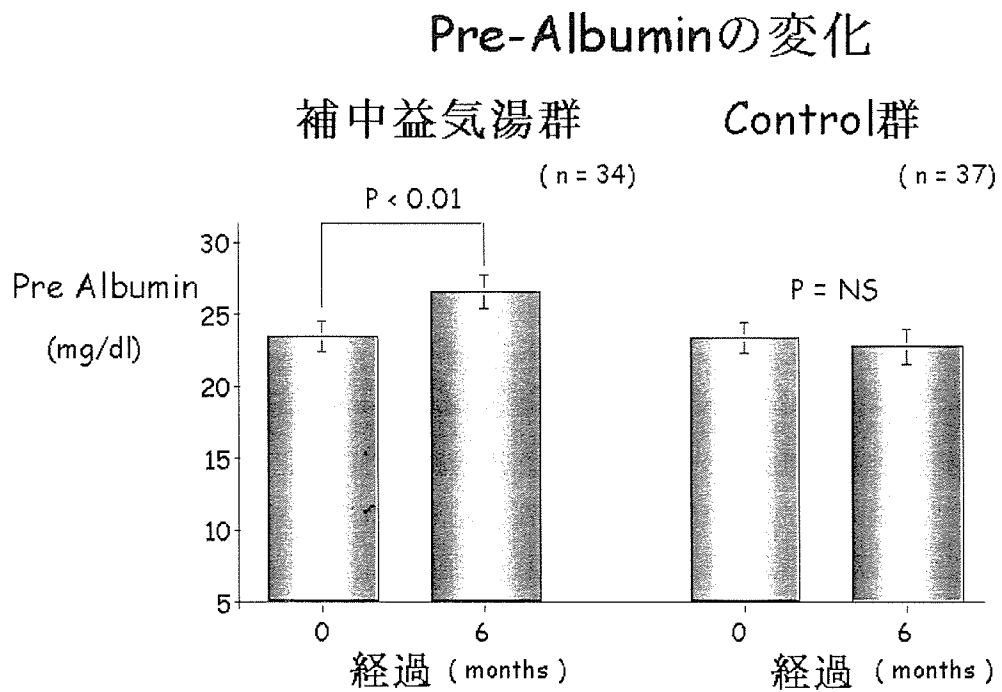


図 21. 補中益気湯投与によるプレアルブミン値の変化

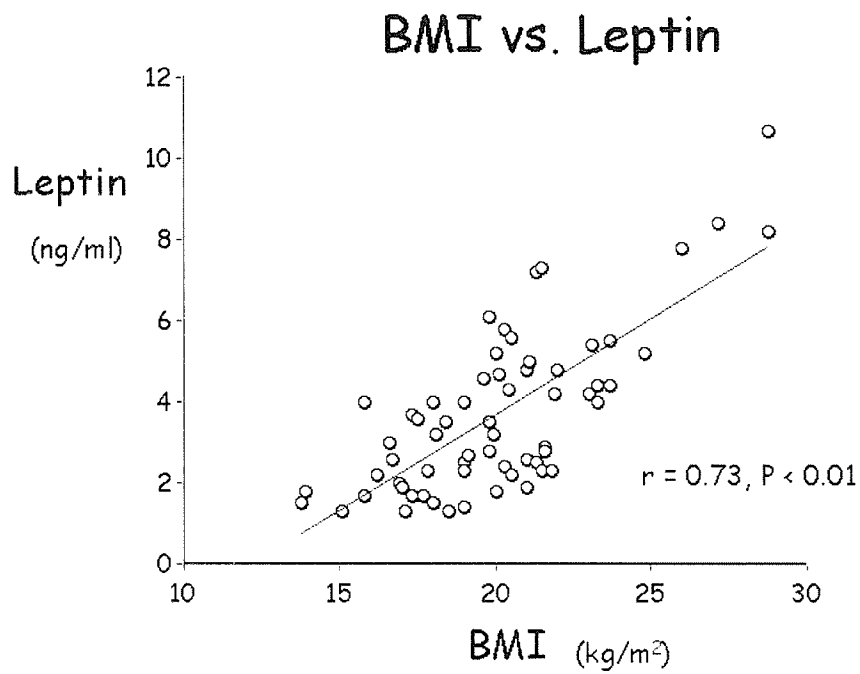


図 22. 症例全体でのレプチン値と BMI の関係

Leptinの変化

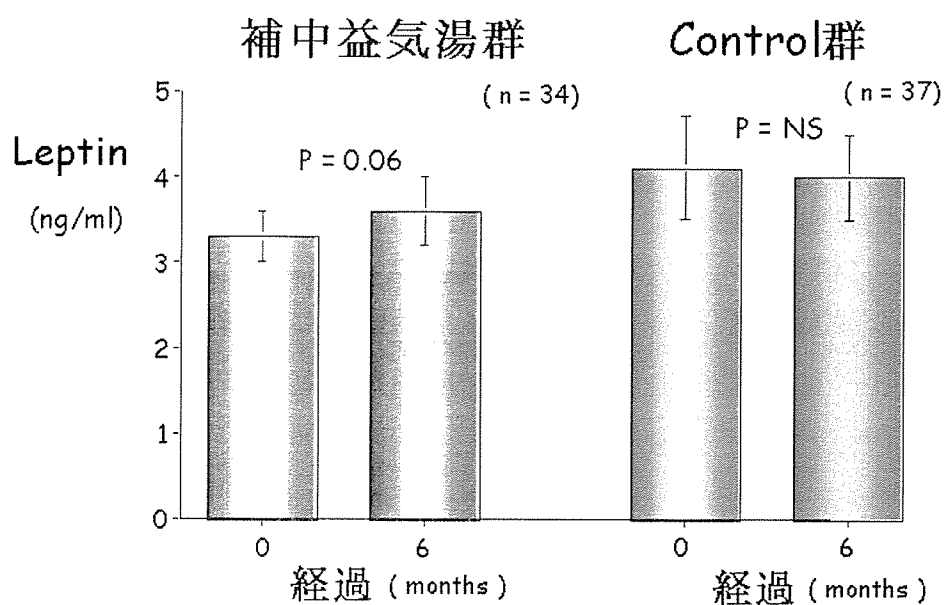


図 23. 補中益気湯投与によるレプチン値の変化

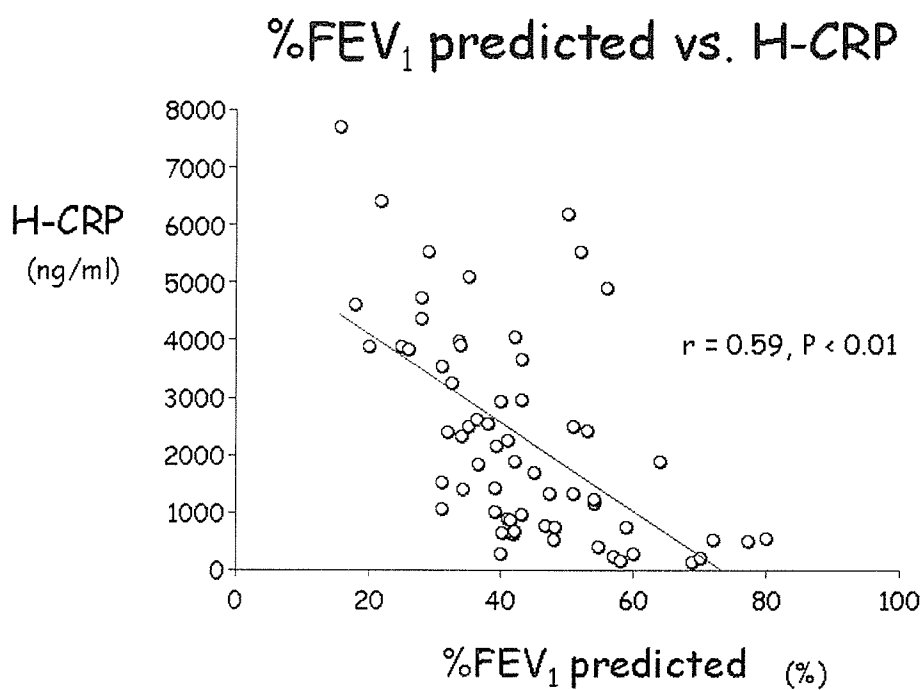


図 24. %予測一秒量と高感度 CRP の関係

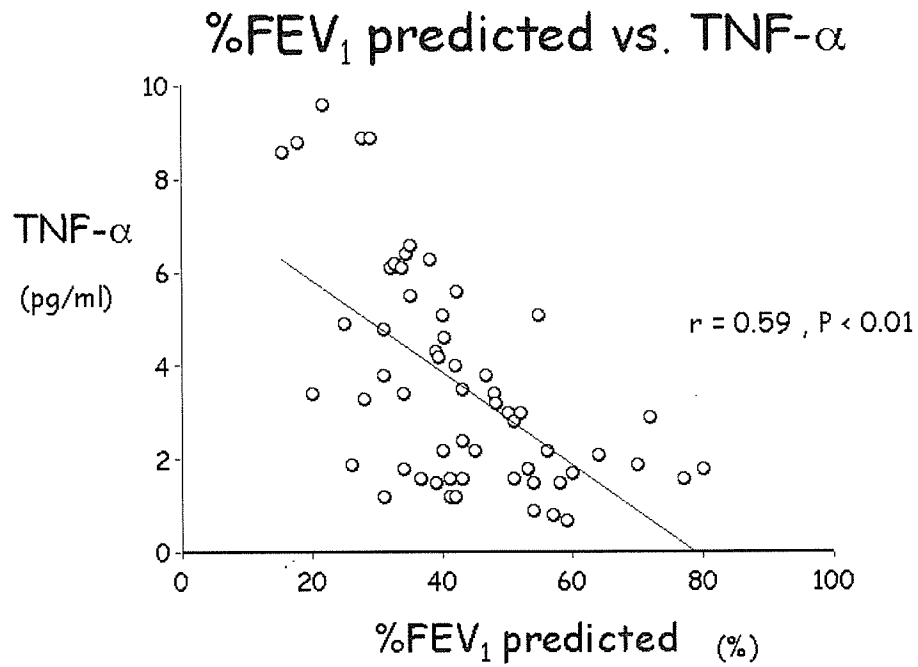


図 25. %予測一秒量と TNF- α の関係

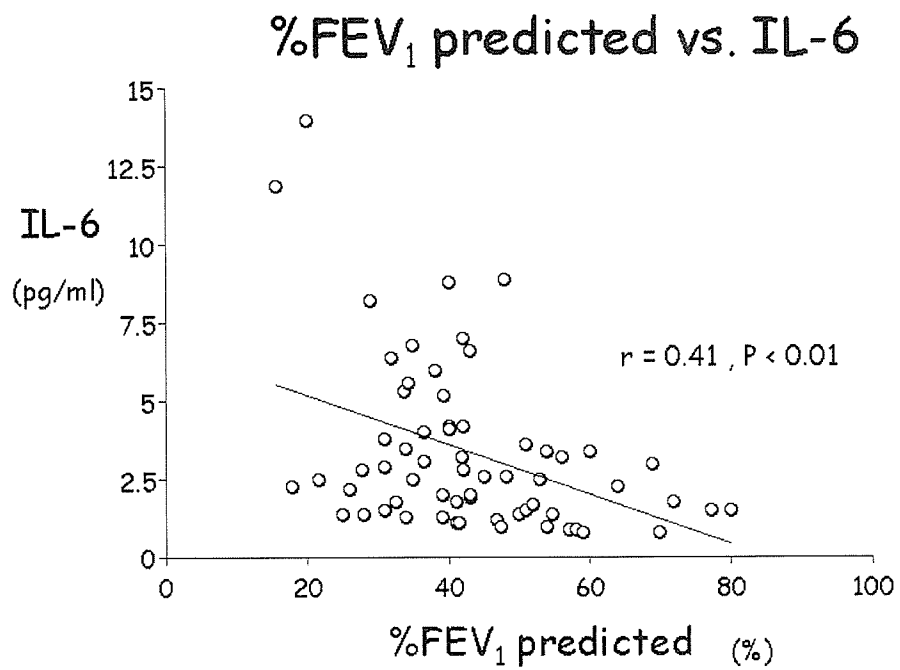


図 26. %予測一秒量と IL-6 の関係

H-CRPの変化

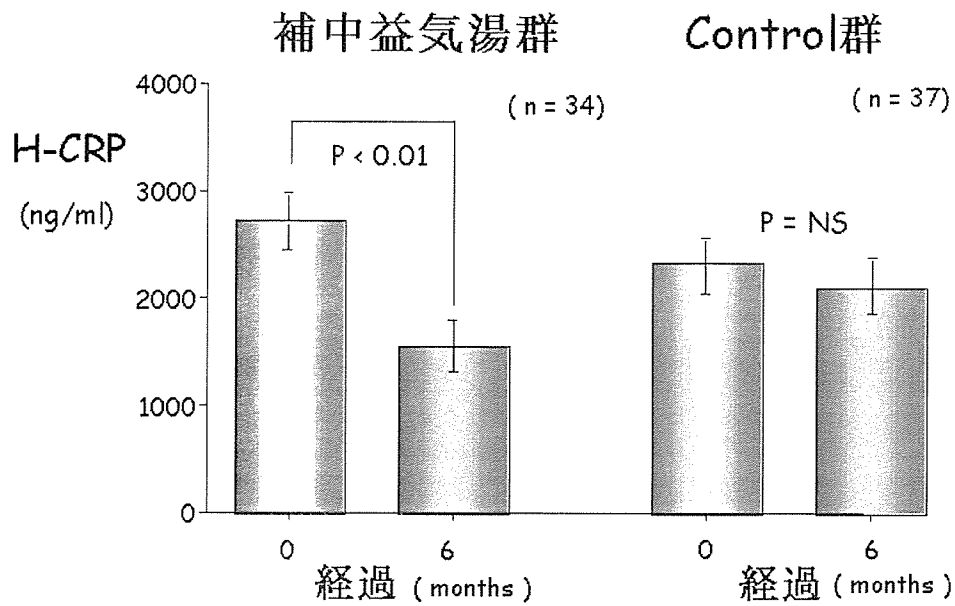


図 27. 補中益気湯投与による高感度 CRP の変化

TNF- α の変化

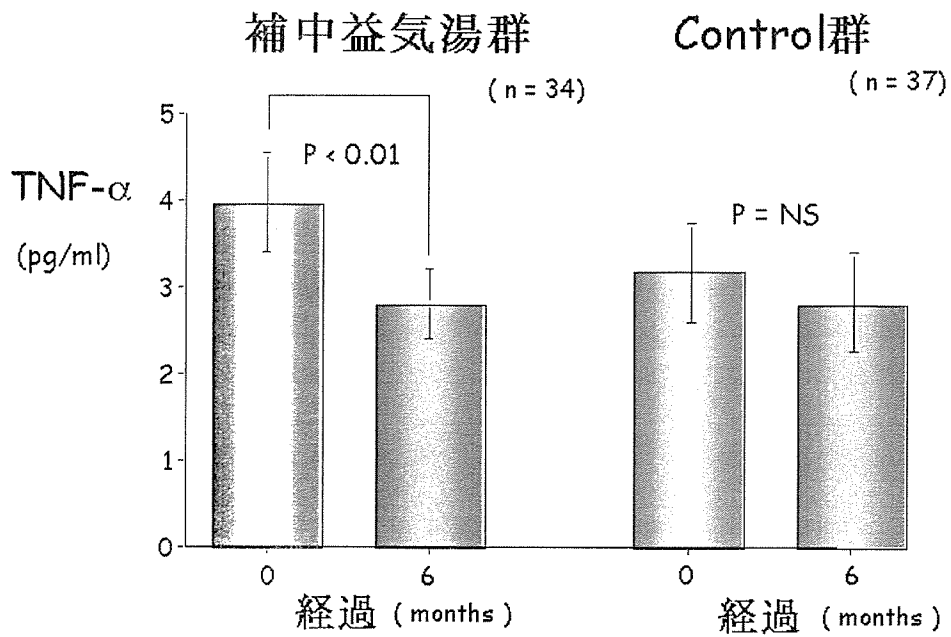


図 28. 補中益気湯投与による TNF- α の変化

IL-6の変化

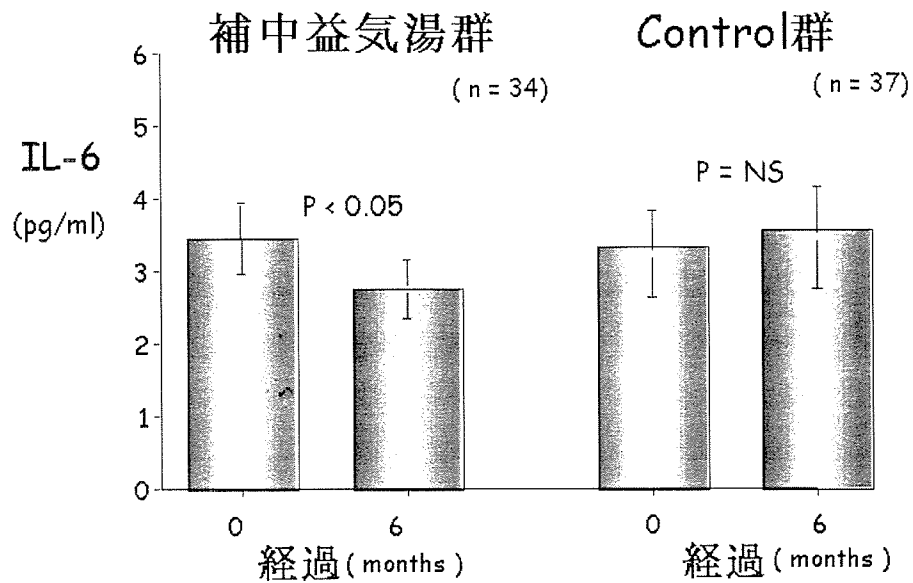


図 29. 補中益気湯投与による IL-6 の変化

BMI vs. Adiponectin

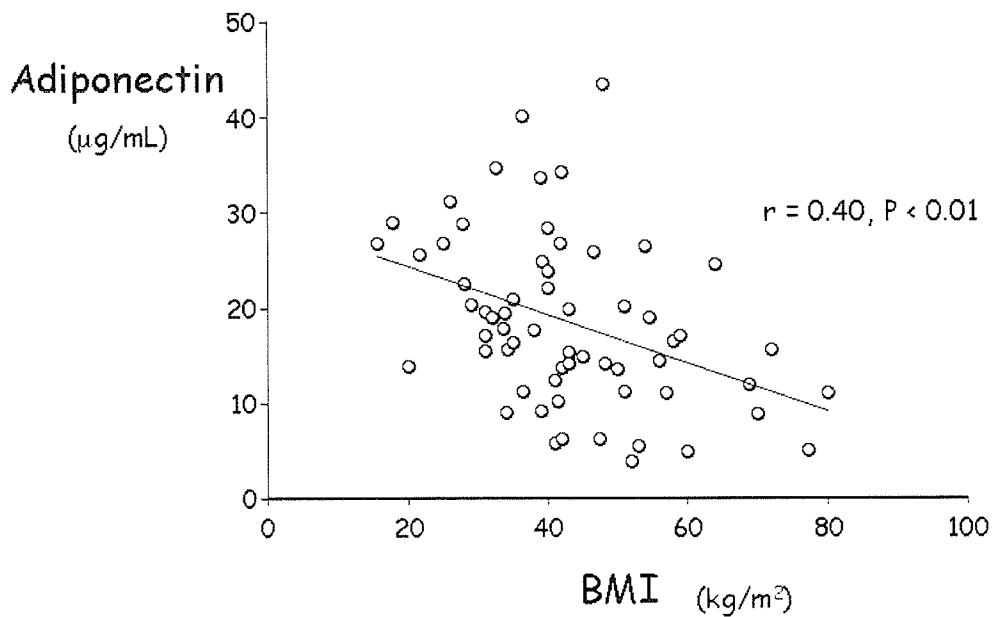


図 30. 症例全体でのアディポネクチン値と BMI の関係

Adiponectinの変化

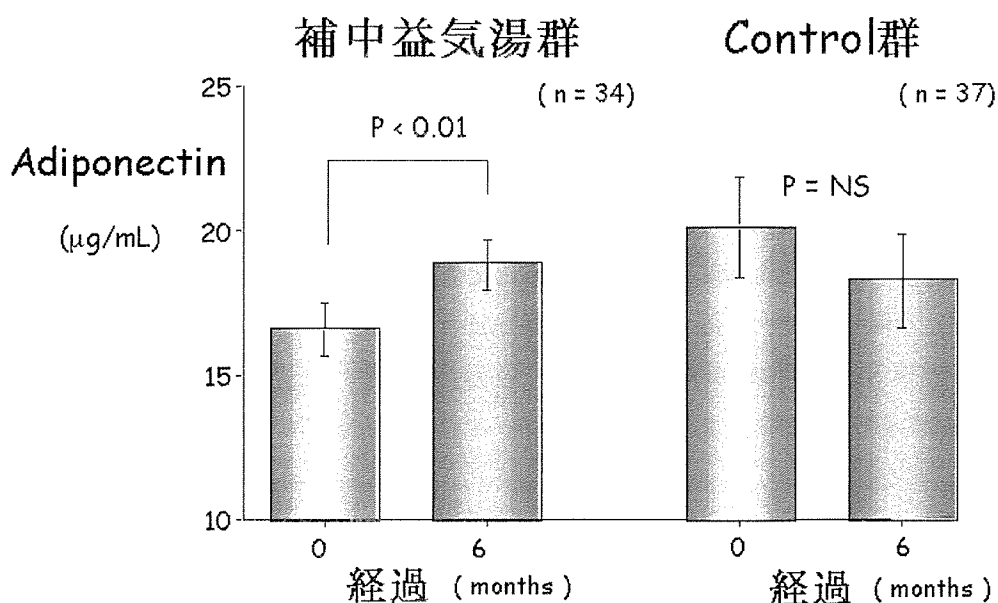


図 31. 補中益気湯投与によるアディポネクチン値の変化

D. 考察

COPD は労作時呼吸困難を主訴とする慢性呼吸器疾患であり、発症・経過は緩徐である。しかし、急性増悪後に肺機能の低下を起こすことから、急性増悪の頻度を減らすことは重要である。急性増悪の原因/誘因は様々であるが、その主な原因/誘因とされる感冒や気道感染を予防することは、患者 QOL の改善だけでなく、肺機能の温存にも寄与するものと考えられる。

COPDは呼吸器系のみが障害される病態ではなく、全身性の炎症性疾患であるという観点から、COPDの生命予後を判定する指標としてBODE indexが提唱され、なかでも体重減少

は気流制限とは独立した予後因子で、BMI低下群で予後不良となる傾向が指摘されている (Celli BR, et al. N Engl J Med. 2004; 350: 1005-12.)。従来、気流制限の改善に対する薬物療法として、長時間作動型気管支拡張剤を含む気管支拡張薬の有用性には数多くの報告がある (Celli B, et al. Chest. 2003; 124: 1743-1748., O'Donnell, et al. Eur Respir J, 2004; 24: 86-94.)。一方、COPDの体重減少/栄養障害に対してはGOLDや日本呼吸器学会のガイドラインで栄養療法の必要性が指摘されているものの、これまでのところ薬物治療・非薬物治療のエビデンスは確立されていない。

漢方方剤には「補剤」と呼ばれ、

現代西洋医薬にはない免疫機能回復作用を有する薬剤が存在する。なかでも補中益気湯は、免疫機能改善に加えて食欲改善作用を示すことから、COPD患者における易感染性の改善、栄養障害の改善が期待される。また体重減少の要因として栄養障害の他に全身性炎症の関与が考えられ (Eid AA, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2001, 164:1414-8.)、補中益気湯による炎症指標の改善効果にも着目し、検討を行った。

今回の研究では補中益気湯群において感冒罹患回数および増悪回数とも有意に少ないという結果が得られた。in vitroの実験において補中益気湯の気道上皮に対するライノウィルス感染抑制作用が報告されている。その作用機序として、ライノウィルス感染受容体 (ICAM-1) の発現抑制や感染後の炎症性サイトカイン産生抑制が考えられている (Yamaya M, et al. Br J Pharmacol 2006 in press)。感冒の原因となるウィルスは数多く存在するが、同様の抗ウィルス作用により罹患回数を減少せしめ、さらには感冒に引き続く場合が多い増悪回数も減少させた可能性が考えられる。

6ヶ月の観察では有意な体重増加には至らなかったが、補中益気湯群では食欲を改善し、血清プレアルブミン値の増加が認められた。プレアルブミンの半減期は1.9日と短く、蛋白に関する栄養状態の良い指標となりうることから、補中益気湯は体内の

蛋白合成を改善する作用があることが示唆された。レプチンは白色脂肪細胞から分泌され、COPD患者では、血中レプチンレベルが食事摂取量や栄養治療の効果を規定すると報告されている (Schols AM, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1999 ; 160: 1220-6.)。一方、BMI や脂肪量で補正すると健常者と差を認めず、生理的な分泌動態にあるとも考えられており、その解釈に検討が必要な項目である。補中益気湯投与前後で、有意な変化を認めなかったことから、補中益気湯には他の摂食調節因子を介した食欲改善作用が存在している可能性が推定される。

TNF- α 、IL-6は炎症性サイトカインであり、除脂肪量 (lean body mass ; LBM) の減少と血中TNF- α 、IL-6の上昇との関連、TNF- α による骨格筋アポトーシスの誘導などの報告から (Agusti AG, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 485-9.)、全身性炎症が体重減少の要因となる可能性が示されている。また%安静時エネルギー消費量 (%resting energy expenditure ; %REE) とTNF- α の正の相関関係を認めた報告から、代謝亢進にも関与していると考えられる。

今回、IL-6に関しては有意な改善を認めなかったが、補中益気湯はTNF- α および高感度CRPを有意に抑制し、全身性炎症改善作用が示された。これら全身性炎症の改善が、「身体のだるさ」、「気力」、「疲れやす

さ」などの自覚症状の改善につながる一要因ではないかと推測される。

アディポネクチンは抗動脈硬化作用、インスリン抵抗性改善作用を有する善玉アディポサイトカインのひとつである。TNF- α と拮抗性に作用すると考えられており (Sonnenberg GE, et al. *Obes Res.* 2004; 12: 180-6.)、メタボリックシンドローム等の代謝疾患での研究は多数報告があるが、COPD症例での検討は少なく、今後の研究の蓄積が必要と考えられるマーカーである。

われわれの研究では、補中益気湯によりアディポネクチンの増加を認めたが、これが補中益気湯の直接的な作用であるのか、あるいは TNF- α を抑制した結果であるのか、あるいは別の要因が考えられるのか、さらなる検討が必要と思われる。

以上より、補中益気湯は COPD 患者の臨床症状、栄養状態や炎症病態の改善をもたらし、免疫能増強作用や一部の抗ウイルス作用により感冒罹患回数や増悪回数を抑制することで、重症化移行の遷延化に寄与することが示唆された。

E. 結論

COPDは、労作時呼吸困難を主訴とし、QOLが著しく障害される病態である。経過中に体重減少を認める患者は生命予後が悪く、体重減少は、呼吸機能の一指標としての気流制限の程度 (%一秒量) とは独立した予

後規定因子とされている。体重減少に対する治療法として、食事指導や栄養補助療法が用いられているが、必ずしも十分な効果は得られていない。さらに、栄養障害は易感染性を招き、COPDの増悪発症に関与する可能性も考えられる。COPD患者では急性増悪の度に呼吸機能が低下していくことが想定され、増悪の頻度を減らすことが呼吸機能の維持に貢献するものと考えられる。またCOPDは、全身性炎症性疾患であるという認識が高まってきており、それに対する治療も必要と考えられる。漢方補剤である補中益気湯には、食欲改善や免疫機能改善作用、抗ウイルス作用があり、COPDの栄養障害や易感染性の改善、増悪の抑制により、QOLの改善、重症化移行の遅延化、呼吸機能の維持をもたらすことが予測される。本研究では、補中益気湯による臨床症状の改善効果、栄養・炎症指標の改善効果に関する検討を行った。

結果として、補中益気湯投与群において、感冒罹患回数および増悪回数とも有意に少ないという結果が得られた。補中益気湯には抗ウイルス作用があるので、感冒罹患回数を減少せしめ、さらには感冒に引き続く場合が多い増悪回数も減少させた可能性が考えられる。また、補中益気湯は「食欲」「身体のだるさ」「気力」「疲れやすさ」を改善し (気虚の改善)、栄養状態を改善、さらに全身性炎症反応を低下させた。補中益気湯

の正確な作用機序は必ずしも明らかではないが、補中益気湯は COPD 患者の臨床症状、栄養状態/炎症病態の

改善をもたらし、重症化移行の遷延化に寄与しうることが示唆された。

2. マウス急性喫煙曝露モデルに対する補中益気湯の効果

A. 研究目的

補中益気湯が COPD 患者の免疫機能や栄養状態を改善するかを検討するために、マウスを用いた動物実験を行った。すなわち補中益気湯の経口投与が、2週間の喫煙曝露によるマウスの免疫機能や栄養状態の変化に影響を与えるについて検討した。

B. 研究方法

8週齢の雄DBA/2マウスに週5日間、2週間継続して喫煙または空気みの曝露を行った。すなわち喫煙群ではマウスを喫煙チャンバー (27 x 27 x 15 cm) 内に入れ、一日3本のタバコ (Piece® ; タール含有量24 mg、ニコチン含有量 24mg) の主流煙を90分間吸入させた。空気吸入群には喫煙チャンバー内で空気のみを吸入させた。喫煙群と空気群をそれぞれ2群に分け、喫煙または空気吸入の直前に補中益気湯 (ツムラより提供 ; 20 mgを蒸留水300 mlに懸濁) または蒸留水のみを胃管を介して胃内に投与した。喫煙 + 蒸留水群、喫煙 + 補中益気湯群、空気 + 蒸留水群、空気 + 補中益気湯群の各群ともにn = 6匹で実験を開始したが、実験期間中に喫煙 + 補中益気湯群および空気 + 補中益気湯群の各一匹が胃管の気管内への誤挿入のために死亡した。毎日の喫煙または空気吸入前に体重を測定した。実験最終日に喫煙または空気吸入を行っ

た直後にマウスにペントバルビタール腹腔内注射による深麻酔を施し、下大静脈から採血後、開胸して気管内に22Gのサーフローを挿入して1 mlのPBSを用いて気管支肺胞洗浄 (BAL) を行った。回収した血液サンプルについては血清成分を分離後、TNF- α およびレプチン濃度をELISAキット (Biosource社) を用いて測定した。BAL液については細胞遠沈後、メイ・ギムザ染色を行い細胞分画を判定し、上清成分についてはELISAキットを用いてTNF- α 濃度を測定した。すべてのデータはmeans \pm SEMとして表示し、ANOVA法およびPost-hoc testとしてScheffe's F法を用いて統計学的推定を行った。p値が0.05未満の時に統計学的に有意差ありと判定した。

C. 研究結果

2週間の実験期間後にすべての動物群で体重が減少した。動物群間では体重減少量に有意差はなかったが (P = 0.07)、空気+蒸留水群で最も減少していた。血清中のレプチン濃度については動物群間で差はなかった。しかし血清中のTNF- α 濃度については、空気+補中益気湯群では空気+蒸留水群に比べて有意に増加していた (42.9 \pm 7.7 pg/ml vs. 13.3 \pm 10.4 pg/ml、p < 0.05)。BAL液の検査結果については、喫煙曝露により好中球数が増加した

が、喫煙+補中益気湯群では喫煙+蒸留水群に比べて有意な増加がみられた ($7.7 \pm 0.8\%$ vs. $4.2 \pm 0.3\%$, $p < 0.05$)。BAL液中のTNF- α 濃度については実

験群間で有意差はなかったが、喫煙+補中益気湯群で増加する傾向がみられた ($p = 0.08$) (表1)。

表 1 補中益気湯が喫煙曝露マウスに与える影響

	空気+ 蒸留水 (A 群: n = 6)	空気+ 補中益気湯 (B 群: n = 5)	喫煙+ 蒸留水 (C 群: n=6)	喫煙+ 補中益気湯 (D 群: n = 5)	ANOVA	Scheffe's F test
体重変化 (g)	-3.8 ± 0.8	-2.5 ± 0.3	-0.3 ± 0.6	-1.8 ± 0.6	N.S	
血清レ プチン (pg/ml)	5.9 ± 1.8	5.6 ± 0.8	6.0 ± 0.9	6.3 ± 2.8	N.S	
血清 TNF α (pg/ml)	13.3 ± 10.4	43.0 ± 7.7	0.0 ± 0.0	1.8 ± 1.8	P < 0.01	P<0.01 : A 群 vs. B 群
BAL 好中球 (%)	0.3 ± 0.2	1.1 ± 1.1	4.2 ± 0.3	7.7 ± 0.8	P < 0.01	P<0.01 : C 群 vs. D 群
BAL TNF α (pg/ml)	2.1 ± 1.3	0.8 ± 0.8	2.5 ± 1.3	12.7 ± 6.7	N.S	

データは means \pm SEM として表示した。N.S.は有意差なしを表す。

D. 考察

本研究では補中益気湯が喫煙曝露マウスに与える影響について検討した。その結果、1) 空気のみを吸入させたマウスに補中益気湯を投与すると血清TNF- α 濃度が増加すること、2) 2週間喫煙したマウスでは、補中益気

湯を投与すると蒸留水投与に比べてBAL液中の好中球数が有意に増加し、TNF- α 濃度も増加する傾向がみられた。以上の結果から、補中益気湯はCOPD患者の免疫機能の低下を回復させる可能性が示された。COPDにおける易感染性は急性増悪をもたらす要

因と考えられるが、補中益気湯による免疫機能の亢進はその防御に有用である可能性が考えられた。

本研究ではすべての実験群において体重が減少したが、その原因として連日の胃管の挿入がストレス負荷につながったものと考えられる。したがって補中益気湯が体重を含めた栄養状態に与える影響を検討するには、胃管を用いた薬剤の投与方法よりも混餌による摂取の方法が望ましいと考えられた。さらに本研究では喫煙曝露の期間が短期間であったが、ヒトにおける臨床効果に演繹させる

ためには、長期間および複数のtime pointにおける検討が望ましいと考えられる。したがって次年度の研究においては、血中およびBAL液中の炎症性・抗炎症性サイトカイン、ケモカインの変動をより長期間にわたり経時的に測定する予定である。

E. 結論

喫煙曝露マウスを用いた基礎実験から、補中益気湯は生体の免疫力を亢進させて COPD における易感染性を改善する可能性が考えられた。

3. 喫煙曝露マウスモデルに対する補中益気湯の効果

A. 研究目的

補中益気湯が COPD 患者の炎症や栄養状態を改善するかを検討するために、マウスを用いた動物実験を行った。すなわち補中益気湯の経口投与が、2週間の喫煙曝露によるマウスの炎症反応や栄養状態の変化に影響を与えるについて検討した。

B. 研究方法

8週齢の雄DBA/2マウスに週5日間、2週間継続して喫煙または空気だけの曝露を行った。すなわち喫煙群ではマウスを喫煙チャンバー（27 x 27 x 15 cm）内に入れ、一日5本のタバコ（Piece®；タール含有量24 mg、ニコチン含有量 24mg）の主流煙を120分間吸入させた。空気吸入群には喫煙チャンバー内で空気のみを吸入させた。喫煙群と空気群をそれぞれ2群に分け、通常飼料または補中益気湯を1%濃度に混餌した飼料を摂食させた（各動物群 n = 6）。毎日の喫煙または空気吸入前に体重を測定した。実験最終日に喫煙または空気吸入を行った直後にマウスにペントバルビタール腹腔内注射による深麻酔を施し、下大静脈から採血後、開胸して右肺を液体窒素を用いて凍結・保存した後に気管内に22Gのサーフローを挿入して0.5 mlのPBSを用いて左肺の気管支肺胞洗浄（BAL）を行った。回収した血液サンプルについては血清成

分を分離後、レプチンおよびアディポネクチン濃度をELISAキットを用いて測定した。BAL液については細胞遠沈後、メイ・ギムザ染色を行い細胞分画を判定し、上清成分についてはELISAキットを用いてTNF α 濃度を測定した。また肺組織をホモジェネートした後にTNF α 濃度を測定した。すべてのデータはmeans \pm SEMとして表示し、ANOVA法およびPost-hoc testとしてTurkey-Kramer法を用いて統計学的推定を行った。p値が0.05未満の時に統計学的に有意差ありと判定した。

C. D. 研究結果と考察

2週間の実験期間後の体重増加量は4群間に有意差はなかった。血清中のレプチン濃度は喫煙により増加したが、補中益気湯飼料群ではその増加量が少なかった（ $p < 0.05$ ）（図1）。血清レプチン濃度と最終体重との間には負の相関関係がみられた（ $r = 0.69$ 、 $p < 0.01$ ）（図2）。血清中のアディポネクチン濃度については4群間に有意差はなかった。BAL液の細胞数については喫煙曝露により好中球数が増加したが、補中益気湯飼料群と通常飼料群との間に差はみられなかった。またBAL液中や肺組織ホモジェネート中のTNF α 濃度については4群間に有意差はなかった。以上の結果からは、補中益気湯は喫煙による肺の炎

症を抑制しないが、血清レプチン濃度の増加を抑制する可能性が考えられた。

COPD患者においては、急性増悪期の血清レプチン濃度の増加が負のエネルギーバランスと相関すると報告されていることから、補中益気湯の使用が急性増悪期のエネルギーバラ

ンスの悪化に防御的に作用する可能性が示された。

E. 結論

喫煙曝露マウスを用いた基礎実験から、補中益気湯は喫煙によるレプチン濃度の増加を抑制する可能性が考えられた。

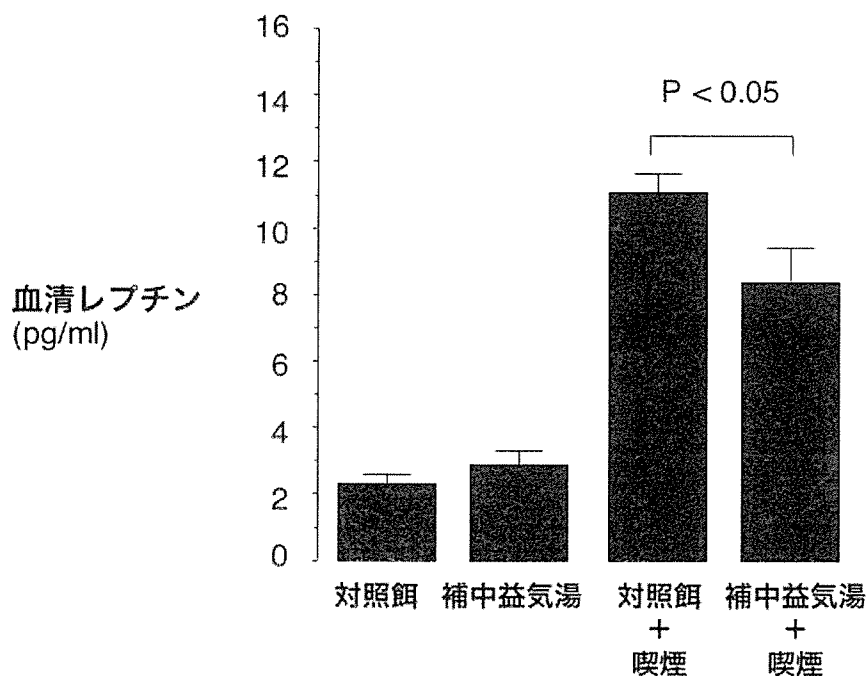


図1. 血清レプチン値

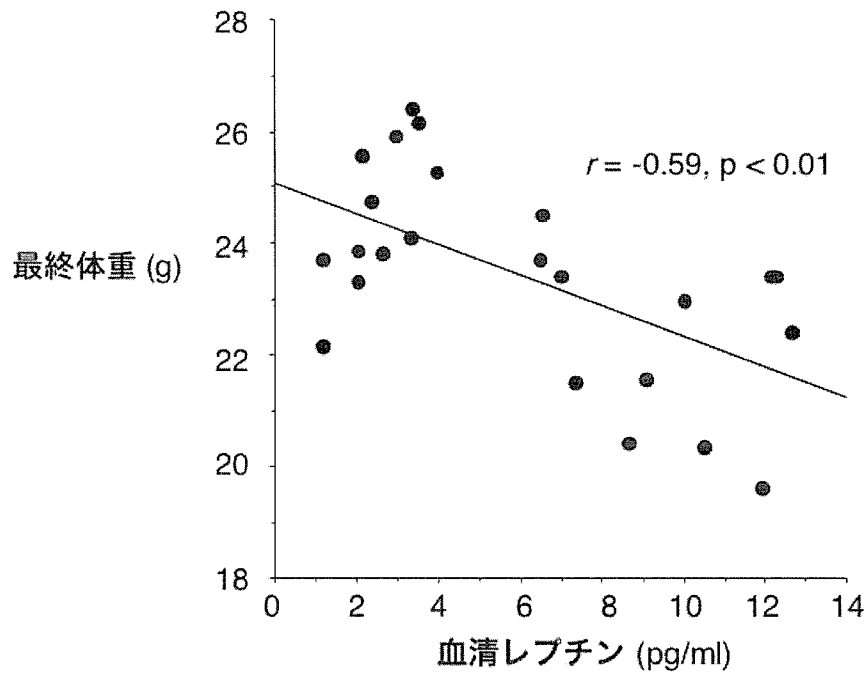


図2. 血清レプチンと体重の関係